

პათოფიზიოლოგია ექთნებისთვის
ტომი I

თბილისი 2023

კათოჯიოლოგია ექთნეზისთვის

ტომი I

სასწავლო მასალა შექმნილია სს „ვექსის ჰოსპიტლებისა“ და
„ევროპის განვითარებისა და რეკონსტრუქციის ბანკის“ მხარდაჭერით

მასალა მომზადებულია **თამარ დაუსისა და ნინო ბუცხრიკიძის** მიერ

რეცენზირებულია **მარიკა თოიძის** მიერ

ტექსტის რედაქტორი: **ნინო ფანცულაია**

ყდის დიზაინერი: **სალომე ჭინჭარაული**

სასწავლო მასალა შექმნილია სს „ვეექსის ჰოსპიტლებისა“ და „ევროპის განვითარებისა და რეკონსტრუქციის ბანკის“ მხარდაჭერით

© თბილისი 2023

წინასიტყვაობა

წინამდებარე სახელმძღვანელო განკუთვნილია პროფესიული და საბაკალავრო პროგრამის ექთნებისათვის. წიგნში მოცემული მასალა მიზნად ისახავს თანამედროვე, დასავლური, პროფესიული ინფორმაციის მიწოდებასა და მათი კრიტიკული და ანალიტიკური აზროვნების უნარის გაუმჯობესებას. ამისათვის, საკითხავ ტექსტს თან სადისკუსიო კითხვები და სავარჯიშოები ერთვის, რომელიც ჯგუფური მეცადინეობისას შესაძლოა ნაყოფიერი აღმოჩნდეს.

წიგნის შემქმნელთა წინაშე იდგა ამოცანა, შეემუშაებინათ დასავლური სტანდარტების შესაბამისი საექთნო პროფესიული ლიტერატურა ქართულ ენაზე. ამისათვის, მათ სხვადასხვა გამომცემლობების მიერ გამოქვეყნებული წიგნებისა და სტატიების კომპილაცია, ინტერპრეტაცია და სინთეზი მოახდინეს.

წიგნის ყოველ თავს გამოყენებული ლიტერატურის სია ერთვის, რომელიც მკითხველს, საჭიროების შემთხვევაში, ამა თუ იმ საკითხის დაწვრილებით შესწავლაში დაეხმარება.

სარჩევი

ათოჯიზიოლოგიის შესავალი	7
თავი 1. უჯრედის ბიოლოგია	9
თავი 2. შეცვლილი უჯრედისა და ქსოვილის ბიოლოგია.....	63
თავი 3. უჯრედული გარემო. სითხეები და ელექტროლიტები, მჟავები და ტუტეები.....	129
თავი 4. გენები და გენეტიკური დაავადებები.....	173
თავი 5. გენები, გარემო-ცხოვრების სტილი და ხშირი დაავადებები	201
თავი 6. ეპიგენეტიკა და დაავადება.....	223
თავი 7. თანდაყოლილი იმუნიტეტი. ანთება და ქრილობის შეხორცება	238
თავი 8. შეგუებითი (ადაპტაციური) იმუნიტეტი	277
თავი 9. იმუნიტეტის ცვლილებები და ანთება.....	302
თავი 10. ინფექციები.....	344
თავი 11. სტრესი და დაავადება	380
თავი 12. კიბოს ბიოლოგია	401
თავი 13. კიბოს ეპიდემიოლოგია	431
თავი 14. კიბო ბავშვებში	464
თავი 15. ნერვული სისტემის სტრუქტურა და ფუნქცია.....	472
თავი 16. ტკივილი, ტემპერატურის რეგულაცია, ძილი და მგრძობელობითი ფუნქცია	504
თავი 17. ცვლილებები კოგნიტიურ სისტემაში, თავის ტვინის ჰემოდინამიკასა და მოტორულ ფუნქციაში	547
თავი 18. ცენტრალური და პერიფერიული ნერვული სისტემები და მათი ნეიროკუნთოვანი კავშირების დარღვევები.....	589
თავი 19. შიზოფრენია, ხასიათის დარღვევები, შფოთვითი აშლილობა და ობსესიურ-კომპულსიური აშლილობა	646
თავი 20. ნევროლოგიური ფუნქციური ცვლილებები ბავშვებში	670

პათოფიზიოლოგიის შესავალი

სიტყვა „patho” მომდინარეობს ბერძნული სიტყვიდან pathos, რომელიც ნიშნავს ტანჯვას (ზიანის მიყენებას). ბერძნული სიტყვა 'logos' ნიშნავს საუბარს (განხილვას) და „physio” კი ორგანიზმის ფუნქციებს. ზოგადად, პათოფიზიოლოგია სისტემურად შეისწავლის დაავადების და/ან დაზიანების ფონზე უჯრედებში, ქსოვილებსა და ორგანოებში მიმდინარე ფუნქციურ ცვლილებებს. ამასთან მნიშვნელოვანია, რომ იგი წარმოადგენს პათოლოგიური პროცესის შედეგად დამდგარი ზიანის შემადგენელ კომპონენტს.

უჯრედული ბიოლოგიისა და ორგანიზმის სხვადასხვა ორგანოთა სისტემების ანატომიის და ფიზიოლოგიის ცოდნა აუცილებელ პირობას წარმოადგენს პათოფიზიოლოგიის შესწავლისთვის. პათოფიზიოლოგიის გასაგებად სტრუქტურა უნდა გამოიყენოს ისეთი დისციპლინების პრინციპების, კონცეფციების საბაზისო ცოდნა, როგორცაა ბიოლოგია, გენეტიკა, იმუნოლოგია, პათოლოგია და ეპიდემიოლოგია. პათოფიზიოლოგიაზე მსჯელობისას სხვადასხვა ტერმინები გამოიყენება; ისინი შეიძლება ურთიერთჩანაცვლებითად გამოიყენებოდეს, მაგრამ ეს აუცილებლად არ ნიშნავს მათ ერთგვაროვან შინაარსს.

სტრუქტურებისთვის პათოფიზიოლოგია წარმოადგენს მნიშვნელოვან დამაკავშირებელს პრეკლინიკურ და კლინიკურ ნაწილებს შორის. იგი ღრმად უნდა იქნას შესწავლილი სასწავლო კურსის საწყის ეტაპზე. პათოფიზიოლოგიასთან მიმართებაში ჩვენს გონებაში ჩამოყალიბებული დეფინიციები და კონცეპტუალური მოდელები გავლენას ახდენს ჩვენს დაკვირვებებსა და ქმედებების რაციონალურობაზე. აქედან გამომდინარე, კლინიცისტებმა სწორად უნდა გაიაზრონ ის ფაქტი, რომ პათოფიზიოლოგია არამარტო მეცნიერებაა, არამედ ასევე იძლევა ინფორმაციას არსებული დაზიანების შესახებ. კლინიცისტებს მუდმივად უნდა ჰქონდეთ მხედველობაში დეფინიციის აღნიშნული ნაწილი.

კლინიკურ თემებთან დაკავშირებული მეცნიერებების შესწავლისას სტრუქტურები სწავლობენ დაავადებების ამოცნობასა და მათ კატეგორიზაციას. დიფერენციალური დიაგნოზის გატარებისას ისინი ეცნობიან პათოლოგიების სხვადასხვა სახის კლინიკურ გამოვლინებებს, ნიშნებსა და სიმპტომებს. მათზე დაყრდნობით შემდგომ უკვე ხდება კვლევების, მკურნალობისა და შეფასების დაგეგმარება. აღნიშნულ აქტივობებს შორის ურთიერთკავშირი განსაზღვრავს კლინიკურ გამოსავლებსა და მკურნალობის წარმატებულობას. მიუხედავად ამისა, დაავადების არსი შეიძლება იყოს ორაზროვანი და გაუგებარი; ბევრი პათოლოგიური მექანიზმი ჯერ კიდევ არ არის ცნობილი და არ ექვემდებარება მარტივ კლასიფიკაციას. უნდა გავითვალისწინოთ, რომ დაავადების დასახელება და დიაგნოსტიკა ეყრდნობა როგორც შეფასებით მსჯელობას, ასევე მეცნიერულ ფაქტებს. ასევე გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ეს პროცესი იმდენადვე სოციალური თემაა, რამდენადც მეცნიერული. ზოგიერთი დაავადება, როგორცაა ტუბერკულოზი, გამოწვეულია მაღალ სპეციფიური მიზეზობრივი ან ეტიოლოგიური აგენტით ან განმაპირობებელი პროცესით. სხვა დაავადებების შემთხვევაში, მაგალითად ალცჰეიმერის დაავადება, არსებული პათოლოგიური ცვლილებები ცალსახად ვერ მიუთითებს გამომწვევ მიზეზზე. ამიტომ საჭიროა დამატებითი კვლევების ჩატარება მენტალურ ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული დიაგნოზების შემდგომი ვალიდაციისთვის. სინდრომები და ფუნქციური დარღვევები უბრალოდ აღწერს იმ მრავლობით სიმპტომებსა და ნიშნებს, რაც ხშირად ერთობლივად ვლინდება ხოლმე. მაგრამ არსებობს თუ არა აღნიშნულ სიმპტომოკომპლექსებში მსგავსებები? პასუხი არის „კი” და „არა” და ეს დამოკიდებულია დაავადებასა და ჯანმრთელობაზე ჩვენს წარმოდგენებზე. არსის მკაცრი დეფინირებისას, ობიექტური მეცნიერული ფაქტები გვეხმარება დავადგინოთ ინდივიდი ჯანმრთელია, თუ აქვს რაიმე სახის დაავადება და უუნარობა. წარმოიშვება კრიტიკული კითხვა: „უფრო ხანგრძლივად ვიცოცხლებთ და თან ჯანმრთელად?”

დაავადების შესახებ ინდივიდის წარმოდგენა ემყარება პირად შეხედულებებსა და ისტორიებს, პროფესიონალებსა და სხვა მკურნალებს, რომლებიც ურთიერთობენ ინდივიდთან და მთლიანად საზოგადოებასთან. თითოეულ იდეასა და თეორიას სხვა იდეებსა და თეორიასზე შემოქმედების ძალა აქვს და თითოეული ეს დამოკიდებულება განაპირობებს დაავადების აღქმასა და მასთან დაკავშირებულ გამოცდილებას. მიუხედავად იმისა, რომ გონების გამჭრიახობა საკვანძო კომპონენტია, გაუგებრობასა და გაურკვევლობასთან მიმართებაში თანამშრომლობისა

და ტოლერანტობის სწავლება ასევე აუცილებელია დაავადების აღქმისა და მისი მეცნიერული საფუძვლების უზრუნველსაყოფად.

პათოფიზიოლოგიამ მნიშვნელოვან წარმატებას მიაღწია ინფექციური დაავადებების მექანიზმებსა და კლინიკურ მანიფესტაციებს შორის კავშირების ახსნის კუთხით. გაუგებარი ეტიოლოგიის სინდრომები, როგორცაა ქრონიკული დაღლილობის სინდრომი ან ფიბრომიალგია, პრობლემური აღმოჩნდა. მაგრამ კიდევ უფრო პრობლემურია მულტიფაქტორული მდგომარეობები, როგორცაა ათეროსკლეროზი ან დიაბეტი ტიპი ორი, როდესაც ეტიოლოგიას განაპირობებს რამდენიმე ფაქტორის ურთიერთქმედება. იმის შესწავლა თუ როგორ ხდება ამ ფაქტორების ურთიერთქმედება სიკვდილობის მატების კუთხით ან რეალურად როგორ განაპირობებენ ისინი დაავადების განვითარებას, ხელს უწყობს იმ ფაქტის გააზრებას რამდენად ცვლის მოწოდებული თეორიები თანამედროვე მიდგომებს. ინტენსიური კვლევების გზით შეხედულებებში რევოლუციური ცვლილებების მაგალითია მცირე ქრონიკული ანთეზები, რომელიც სხვადასხვა დაავადების განმაპირობებელ ფაქტორს წარმოადგენს.

ენა, რომელსაც კლინიცისტები იყენებენ დაავადებებისა და მათი გამოვლინებების განხილვისას მნიშვნელოვანი ძალის მატარებელია. თეთრ ხალათში ჩაცმული კლინიცისტების მიერ წარმოთქმულ რამდენიმე სიტყვას შეუძლია შეცვალოს ინდივიდების ცხოვრება. „შიდსი“, „კიბო“ და „ინფარქტი“ იქცა იმ ფიქსირებულ კულტურულ სიმბოლოებად, რომელთაც შეუძლიათ შეცვალონ ინდივიდების მომავალი. ზოგიერთი მახასიათებელი გამყარებულია მეცნიერული მტკიცებულებებით, სხვები კი მხოლოდ სუბიექტური გამოცდილებით, მაგალითად, ოჯახური დაავადების მქონე ადამიანმა შეიძლება იკითხოს „მეც ისევე დავიტანჯები როგორც დედაჩემი?“ აღნიშნული კითხვა გამოხატავს ამ ინდივიდის წუხილს.

და ბოლოს, პათოფიზიოლოგია - მეცნიერება დაავადების შესახებ - ითხოვს ზიანის აღწერის რიგობით მტკიცებულებასა და შეფასებას და შესაბამის ენას მის აღსაწერად. სუბიექტური და ობიექტური მიდგომების შერწყმა საჭიროებს ახალ კონცეპტუალურ მოდელებს, რომლებიც მხედველობაში მიიღებს კომპლექსურ ურთიერთქმედებებს სხეულს, გონებას, გარემოსა და სულს შორის.

თავი 1

უჯრედის ბიოლოგია

ორგანიზმის ყველა ფუნქცია დამოკიდებულია უჯრედების მთლიანობაზე. ამიტომ, უჯრედის ბიოლოგიის ცოდნა მნიშვნელოვანია დაავადების არსის აღქმისთვის. ინფორმაციის დიდი რაოდენობა ცხადყოფს, რომ უჯრედები მოქმედებს როგორც მრავალუჯრედოვანი „სოციალური“ ორგანიზმის ნაწილი. უჯრედების ბიოლოგიის ცენტრი უჯრედების კომუნიკაცია („უჯრედების არხების გზით ურთიერთკავშირი“ – „cellular crosstalk“) - გზავნილი როგორ ნარმოიშვება და გადაიტანება, მიიღება, ინტერპრეტირდება და გამოიყენება უჯრედის მიერ. უჯრედებს შიგნით და მათ შორის გამარტივებული კომუნიკაცია ხელს უწყობს საჭირო დონეზე უჯრედის ფუნქციის შენარჩუნებასა და მათ სპეციალიზაციას. უჯრედების შიგნით სიგნალები თითოეულ უჯრედს საშუალებას აძლევს განსაზღვროს საკუთარი პოზიციური და ფუნქციური როლი. უჯრედებმა უნდა გამოავლინონ „ქიმიური მისწრაფება“ სხვა უჯრედების მიმართ და მათი გარშემომრტყმელი სივრცისადმი ორგანიზმის მთლიანობის შესანარჩუნებლად. როდესაც უჯრედები ვეღარ ავლენენ აღნიშნულ მისწრაფებას, კომუნიკაციის ეტაპები ირღვევა და უჯრედები ან ეგუებიან ამას (ზოგჯერ ფუნქციონირების ტიპის ცვლილებით) ან მოწყვლადები ხდებიან იზოლაციისადმი, დაზიანებისადმი, დაავადების ან სიკვდილის მიმართაც კი.

პროკარიოტები და ეუკარიოტები

ცოცხალი უჯრედები ძირითადად იყოფა ორ ძირითად კლასად - ეუკარიოტები და პროკარიოტები. მაღალი განვითარების (Higher animals) ცხოველები და მცენარეები არიან ეუკარიოტები, ასევე ერთუჯრედიანი ორგანიზმები სოკოები, პროტოზოები და უმეტესი წყალმცენარეები. პროკარიოტები მოიცავს ციანობაქტერიას (ლურჯ-მწვანე წყალმცენარეები), ბაქტერიას და რიკეტსიებს. პროკარიოტები, როგორც ბიოლოგიის შემადგენელი ძირითადი კომპონენტი, შესწავლილია. მიმდინარე აქცენტები ძირითადად ეუკარიოტულ უჯრედებზე კეთდება; მისი სტრუქტურისა და ფუნქციის დიდ ნაწილს ბაქტერიულ უჯრედებში ანალოგი არ გააჩნია.

ეუკარიოტები (eu = კარგი; karyon - ბირთვები; მთლიანი სახელი „eucaryotes), პროკარიოტებთან შედარებით, ზომით უფრო დიდია და ისინი უფრო მრავალფეროვანი შიდაუჯრედული ანატომიით ხასიათდება. ეუკარიოტულ უჯრედებს გააჩნიათ მემბრანასთან დაკავშირებული უჯრედშიდა სტრუქტურები, რომელთაც ორგანოლები ეწოდებათ და რომელთაც კარგად გამოკვეთილი ბირთვი აქვთ. პროკარიოტები მოიცავს ორგანოლებს და მათი ბირთვული მასალა არ არის გარშემორტყმული მემბრანით. პროკარიოტული უჯრედები ხასიათდება ცალსახად გამოკვეთილი ბირთვის ნაკლებობით.

გარდა სტრუქტურული განსხვავებისა, პროკარიოტებისა და ეუკარიოტების უჯრედები განსხვავდება ქიმიური და ბიოქიმიური აქტივობების მიხედვითაც. პროკარიოტების უჯრედების ბირთვები გენეტიკური ინფორმაციის მატარებელია ცალკეული წრიული ქრომოსომის სახით და აღნიშნებათ ისეთი ცილების ნაკლებობა როგორიცაა ჰისტონები (histones). აღნიშნული ცილები ეუკარიოტების უჯრედებში შეჭიდულია დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავასთან (DNA) და ჩართულია DNA-ის სპირალში (იხ. სურათი.1.2). ამჟამად უკვე ვიცით რომ DNA-ის მარყუჟები და სპირალი მნიშვნელოვანია სხვადასხვა დაავადების განვითარების თვალსაზრისით. ეუკარიოტულ უჯრედებს სხვადასხვა ქრომოსომა აქვს. ცილის წარმოქმნა ანუ სინთეზი ამ ორი ტიპის უჯრედებში სხვადასხვანაირად მიმდინარეობს მათი რიბონუკლეინის მჟავის (RNA)-ცილოვანი კომპლექსების სტრუქტურული განსხვავებულობიდან გამომდინარე. განსხვავებები აღინიშნება ასევე უჯრედის მემბრანის სატრანსპორტო მექანიზმების და ენზიმური შემცველობის კუთხითაც.

უჯრედული ფუნქციები

უჯრედების სპეციალიზაცია ხდება დიფერენცირების პროცესის ან მომწიფების გზით, რის შემდეგაც ზოგიერთი უჯრედი საბოლოოდ მხოლოდ ერთი სახის ფუნქციას ასრულებს და სხვები კი მრავლობითს. მაღალ განვითარებული ფუნქციური უნარის მქონე უჯრედები, როგორცაა მოძრაობა, ხშირად იწვევს სხვა მახასიათებლების ნაკლებობას, როგორცაა ჰორმონების გამო-მუშავება (ეს უნარი უფრო მეტად გამოხატულია სხვა ტიპის სპეციალიზებულ უჯრედში).

უჯრედული ფუნქციის რვა ძირითად ფუნქციას განარჩევენ:

- **მოძრაობა** - კუნთოვან უჯრედებს შესწევთ უნარი წარმოქმნან ძალები (**forces**), რომელიც უზრუნველყოფს მოძრაობასა და გადაადგილებას. კუნთები მიმაგრებულია ძვლებზე და განაპირობებს კიდურების მოძრაობას. სხვები მიმაგრებულია სადინრებსა და ღრუებზე და ისინი შეკუმშვის გზით იწვევს მათ შევსებას ან დაცლას. მაგალითად, გლუვი კუნთების უჯრედების შეკუმშვა ცვლის მიმდებარე სისხლძარღვების დიამეტრს; შარდის ბუშტის კედელში არსებული კუნთების შეკუმშვა იწვევს შარდის ბუშტის შიგთავსის გამოყოფას;
- **გამტარობა** - გამტარობა როგორც სტიმულზე პასუხი ვლინდება როგორც აგზნებითი ტალღა, რაც წარმოადგენს ელექტრულ პოტენციალს. მისი გადაცემა ხდება უჯრედის ზედაპირის გასწვრივ და აღწევს მის სხვა ნაწილებს. გამტარობა ნერვული უჯრედების ძირითადი ფუნქციაა;
- **მეტაბოლური აბსორბცია** - ყველა უჯრედი იღებს და იყენებს საკვებ ნივთიერებებსა და სხვა სუბსტანციებს გარემოდან. ნაწლავებისა და თირკმელების უჯრედები სპეციალიზებულია მათ გარეთ გამოტანაზე. თირკმელების მილაკები ახდენს სითხეების რეაბსორბციას და ცილების სინთეზს. ნაწლავების ეპითელური უჯრედები შეიწოვს სითხეებს და ახდენს ენზიმების სინთეზს;
- **სეკრეცია** - გარკვეულ უჯრედებს, როგორცაა ლორწოვანი ჯირკვლების უჯრედები, გააჩნიათ შეწოვილი ნივთიერებებიდან ახალი ნივთიერებების სინთეზის უნარი და მათი იქ გამოყოფის შესაძლებლობა სადაც ამის საჭიროებაა. თირკმელზედა ჯირკვლები, სათესლე ჯირკვლები და საკვერცხეები გამოიმუშავებს მაგალითად ჰორმონებს - სტეროიდებს;
- **გამოყოფა** - ყველა უჯრედს შეუძლია მეტაბოლური დაშლის პროდუქტებისგან საკუთარი თავის დაცლა. მემბრანასთან-შეჭიდული პარკისმაგვარი წარმონაქმნები (ლიზოსომები) უჯრედში მოიცავს ენზიმებს, რაც შლის და მოინელებს დიდ მოლეკულებს, შლის მათ ნარჩენ პროდუქტებად და გამოყოფს უჯრედიდან;
- **სუნთქვა** - უჯრედები შთანთქმავს ჟანგბადს, რომელიც შემდგომ საკვებ ნივთიერებებს გარდაქმნის ენერგიად, ადენოზინ ტრიფოსფატის (**ATP**) სახით. უჯრედული სუნთქვა (ანუ, ჟანგვა) წარმოებს ორგანელებში, რომელთა სახელწოდებაა მიტოქონდრიები;
- **რეპროდუქცია** - ქსოვილის ზრდა ხდება უჯრედების ზომაში მომატების და თვითგამრავლების გზით. რაოდენობაში მატების გარეშეც კი, ქსოვილების შენარჩუნება მოითხოვს ახალი უჯრედების წარმოქმნას ძველი უკვე მკვდარი უჯრედების ჩასანაცვლებლად. ყველა უჯრედს არ შესწევს უწყვეტი გაყოფის უნარი;
- **კომუნიკაცია** - კომუნიკაცია სასიცოცხლოა უჯრედებისთვის რათა ისინი გადარჩნენ როგორც ერთობლიობა. პანკრეასის უჯრედები, მაგალითად, გამოიმუშავებს და გამოყოფს ინსულინს, რომელიც აუცილებელი სიგნალია კუნთოვანი უჯრედებისთვის, რომ მათ მოახდინონ სისხლიდან შაქრის აბსორბცია (შენოვა) ენერგიის მიღების მიზნით. სტაბილური კომუნიკაცია იძლევა დინამიური, მდგრადი მდგომარეობის შენარჩუნების შესაძლებლობას.

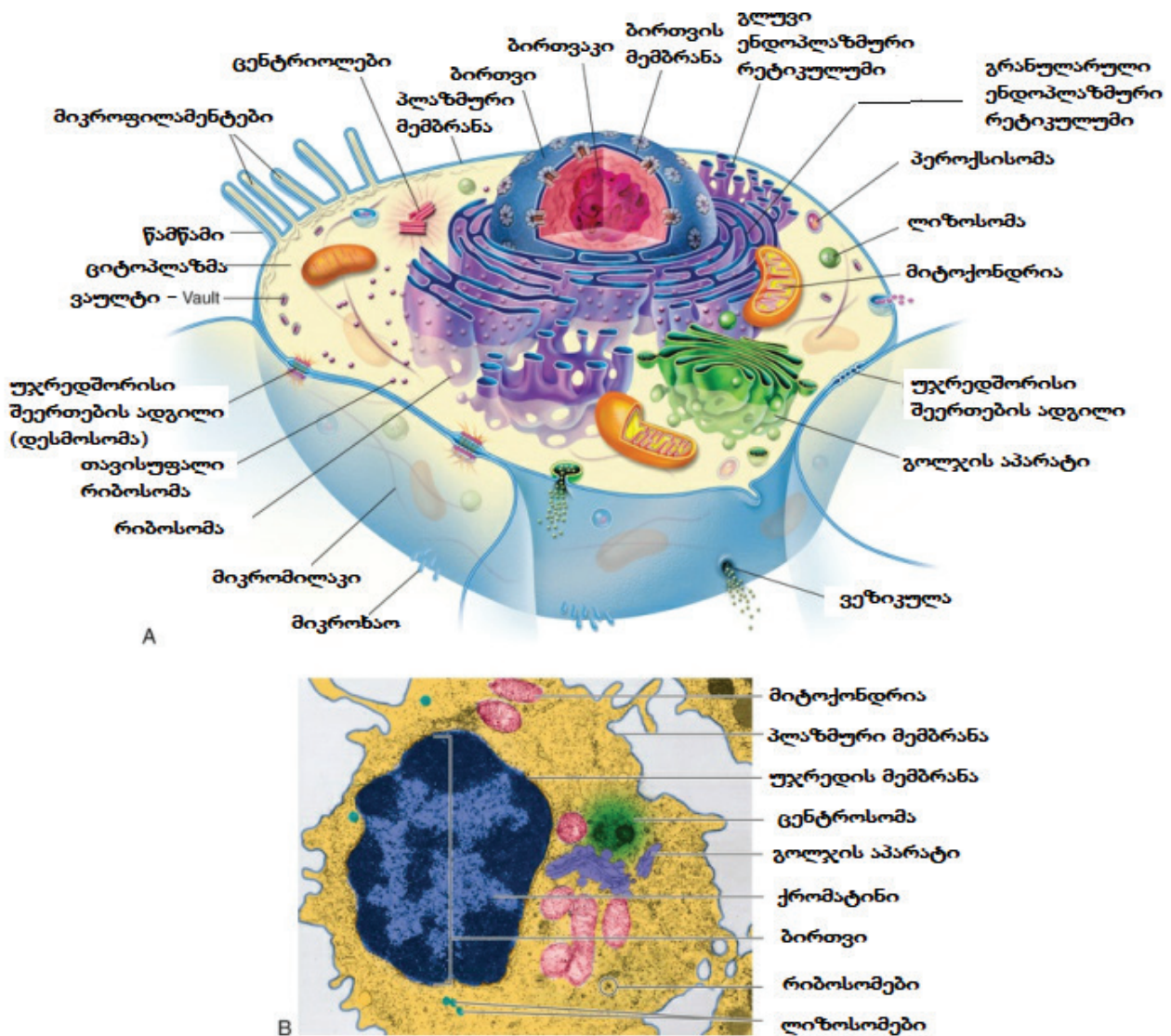
უჯრედის კომპონენტების სტრუქტურა და ფუნქცია

სურათი 1.1 აჩვენებს „ტიპურ“ ეუკარიოტულ უჯრედს. იგი შედგება სამი კომპონენტისგან:

გარეგანი მემბრანა რომელსაც ეწოდება პლაზმური მემბრანა ანუ *plasmalemma*; სითხოვანი შიგთავსი, რომელსაც ეწოდება ციტოპლაზმა და შიდაუჯრედული „ორგანოები“ ანუ ორგანულეები, რომელიც მემბრანასთან შეჭიდულია და მოიცავს ბირთვებს. მკვლევარები აღჭურვილნი არიან თანამედროვე ტექნიკური საშუალებებით, რომლებიც მათ აძლევთ უჯრედების ნანო-მასშტაბით გარჩევადობის საშუალებას. ამ გზით ცოცხალი უჯრედების სამყარო უფრო ხილული ხდება. სტრუქტურისა და ფუნქციის შეცნობა იძლევა იმის გაცნობიერების საშუალებას თუ როგორ რეაგირებს უჯრედი მექანიკურ ზემოქმედებაზე ან სხვადასხვა პირობებში როგორ ხდება სხვადასხვა ფუნქციის გამოვლენა. უჯრედის ბიოლოგიაზე სხვადასხვა ტიპის ზემოქმედება უზარმაზარია.

სურათი 1.1 ტიპური უჯრედი

- A - მხატვრის მიერ უჯრედის ინტერპრეტაცია
- B - ფერით გაძლიერებული უჯრედის ელექტრომიკროგრაფია



წყარო: B courtesy A. Arlan Hinchee. From Patton KT, Thibodeau GA: *Anatomy & physiology*, ed 9, St Louis, 2016, Mosby.

ბირთვები

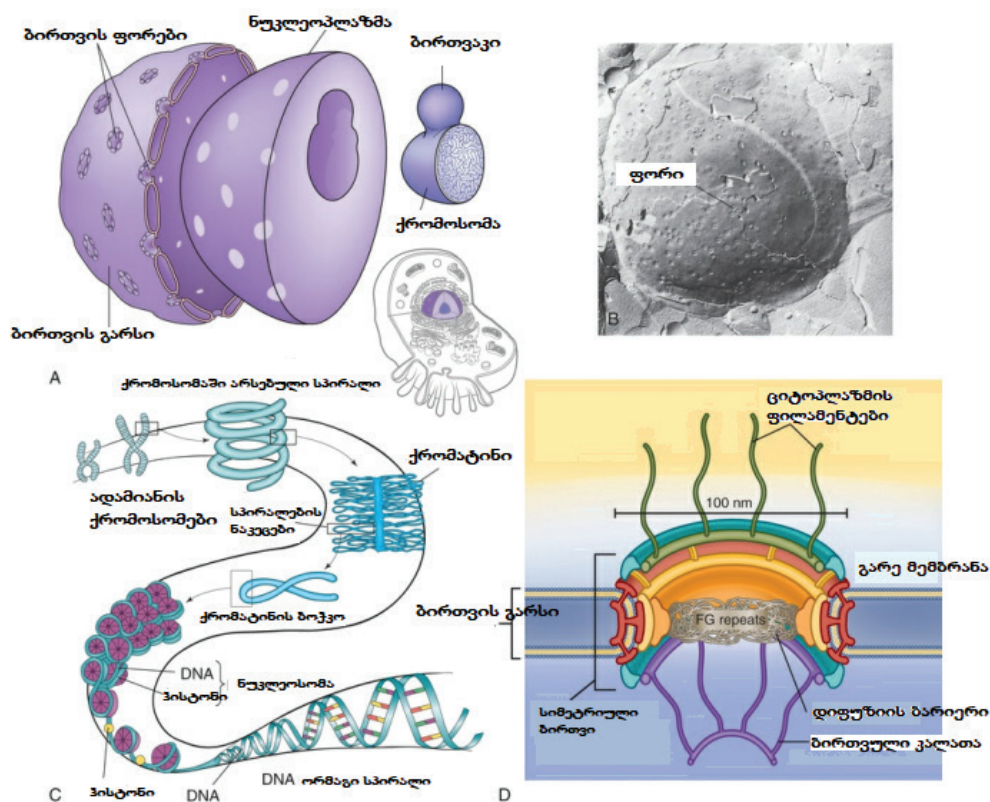
ბირთვები, რომელიც გარშემოტყეულია ციტოპლაზმით და ძირითადად მდებარეობს უჯრედის ცენტრში, წარმოადგენს ყველაზე დიდი ზომის მემბრანით შემოსაზღვრულ ორგანოებს. ბირთვების გარს ქმნის ორშრიანი მემბრანა (სურათი. 1.2 A). ბირთვის გარსში არის ხვრელები, რომელთაც ეწოდება ბირთვის ფორები. ამ ფორებში ბირთვული ფორების კომპლექსები (nuclear pore complexes – NPCs) ისეა განლაგებული, რომ აძლევს მოლეკულებს ბირთვებსა და ციტოზოლს შორის მოძრაობის საშუალებას (ის. სურათი 1.2 A, B და D). გარე მემბრანა გრძელდება ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანის სახით (იხ. სურათი. 1.1). შიდა მემბრანა კი გარს აკრავს ბირთვს. ბირთვები მოიცავს ბირთვაკებს, პატარა მკვრივ სტრუქტურებს, რომელიც ძირითადად შექმნილია RNA-სგან; უფრო უჯრედული DNA-ის და DNA-სთან შეჭიდული პროტეინებისგან (ჰისტონები), რომელიც არეგულირებს ბირთვების ფუნქციონირებას. DNA-ის ჯაჭვი ეუკარიოტულ უჯრედებში იმდენად გრძელია, რომ არსებობს მათი დარღვევის რისკი. DNA-თან დაკავშირებული ჰისტონები ახდენს DNA-ის ქრომოსომებში დაკეცვას (სურათი 1.2 C). DNA-ის შეფუთვა ქრომოსომების მჭიდრო პაკეტებში აუცილებელია ეუკარიოტებში უჯრედების დაყოფისათვის.

სურათი 1.2 ბირთვი

ბირთვი შედგება ორმაგი მემბრანისგან, რომელსაც ეწოდება ბირთვის გარსი („კონვერტი“), რომელიც გარსს არტყამს სითხით სავსე გარემოს, რომელსაც ეწოდება ნუკლეოპლაზმა. ქრომოსომები შეკავებულია ნუკლეოპლაზმაში. ერთი ან მეტი ქრომოსომის ადგილის შემუშება (A) ხდება ბირთვაკში, სადაც გენი კოპირდება რიბონუკლეინის მჟავაში. ბირთვის გარსს („კონვერტს“) გააჩნია ფორები (B).

C - ჰისტონები კეცავს დნმ-ს ქრომოსომებში.

D - უჯრედის ფორების კომპლექსი.



წყარო: B from Raven PH, Johnson GB: Biology, St Louis, 1992, Mosby. D adapted from The scientist: infographic: the nuclear pore complex. Available at <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/47560/title/Infographic-The-Nuclear-Pore-Complex/>.

DNA - დ68

ბირთვების პირველადი ფუნქციაა უჯრედების გაყოფა და გენეტიკური ინფორმაციის კონტროლი. სხვა ფუნქციები მოიცავს DNA-ის რეპლიკაციასა და შეკეთებას და DNA-ში შენახული ინფორმაციის ტრანსკრიფციას. გენეტიკური ინფორმაცია გადანერილი RNA-ში შეიძლება გადამუშავდეს მესენჯერად, სტრანსპორტო და რიბოსომულ RNA-ად და მინოდებული იქნას ციტოპლაზმაში, სადაც იგი შემდგომ უკვე წარმართავს უჯრედულ აქტივობებს. RNA-ის დამუშავების ძირითადი ნაწილი ბირთვაკეპში წარმოებს.

ციტოპლაზმური ორგანელები

ციტოპლაზმა არის წყალხსნარი (ციტოზოლი), რომელიც წარმოადგენს ციტოპლაზმურ მატრიქსს - სივრცე ბირთვების გარსსა და პლაზმურ მემბრანას შორის. ციტოზოლი იკავებს ეუკარიოტული უჯრედის მოცულობის თითქმის ნახევარს. იგი მოიცავს ათასობით ენზიმებს, რომელიც ჩართულია შუალედურ მეტაბოლიზმში და გადატვირთულია ცილების გამომუშავებელი რიბოსომებით. ციტოზოლი პროტეინების სინთეზისა და დაშლის ძირითადი ადგილია. ახლად სინთეზირებული პროტეინები რჩება ციტოზოლში, თუკი არარსებობს სიგნალები ორგანელებში მათი გადატანის საჭიროების შესახებ. ციტოპლაზმაში მოცურავე ორგანელები დაფარულია ბიოლოგიური მემბრანებით, რაც მათ აძლევს სხვადასხვა ბიოქიმიურ გარემოში ფუნქციონირების საშუალებას. აღნიშნული ფუნქციები, რომელთა მნიშვნელოვანი ნაწილი წარმოადგენს ბირთვებიდან RNA-ის გზით მონოდებული კოდირებული გზავნილებით, გულისხმობს პროტეინებისა და ჰორმონების სინთეზს და უჯრედის გარეთ მათ გამოტანას, უჯრედის ნარჩენი პროდუქტების იზოლირებასა და გამოტანას, მეტაბოლური პროცესების წარმოებას, უჯრედული ნარჩენებისა და უცხო ცილების (ანტიგენების) დაშლასა და გამოტანას და უჯრედული სტრუქტურისა და მობილობის შენარჩუნებას. ასევე გულისხმობს ციტოზოლის ფუნქციონირებას ცხიმების, ნახშირნახშირებისა და სეკრეტორული ვეზიკულების მარაგის სახით.

რიბოსომები

რიბოსომები არის RNA-ცილოვანი კომპლექსები (ნუკლეოპროტეინები), რომელიც სინთეზირდება ბირთვში და გამოიყოფა ციტოპლაზმაში ბირთვის გარსში არსებული ფორების საშუალებით, რომელთაც ბირთვული ფორების კომპლექსები (NPCs) ეწოდება. ეს მცირე ზომის რიბოსომები შეიძლება თავისუფლად დაცურავდნენ ციტოპლაზმაში ან ეკვროდნენ ენდოპლაზმური რეტიკულუმის გარე მემბრანას (იხ. სურათი 1.1 A). მათი მთავარი ფუნქციაა უჯრედული ცილის სინთეზისთვის ადგილების უზრუნველყოფა. ახლად ჩამოყალიბებული რიბოსომები ახდენს ე.წ. „ამოცნობის თანმიმდევრობის“ სინთეზს ანუ სიგნალის წარმოქმნას, წერილზე დატანილი მისამართის ანალოგს. სიგნალის ამომცნობი ნაწილაკები (SRPs) ციტოზოლში უკავშირდება რიბოსომს მათ მიერ SRP-ის ამოცნობის საფუძველზე. რიბოფორინები (Ribophorins), მიმღები პროტეინები, რომელიც გვხვდება ენდოპლაზმური ბადის უხეშ მონაკვეთებზე (ER), მოქმედებს როგორც „მისამართის“ ადგილები ანუ დასაკავშირებელი ადგილები. გამომუშავებული ცილა მიედინება ER-ის მემბრანის საშუალებით სანათურში. SRP ამოიღება და ახალი პროტეინის ჯაჭვი იკეცება მის საბოლოო დესინთეზირებამდე.

ენდოპლაზმური რეტიკულუმი

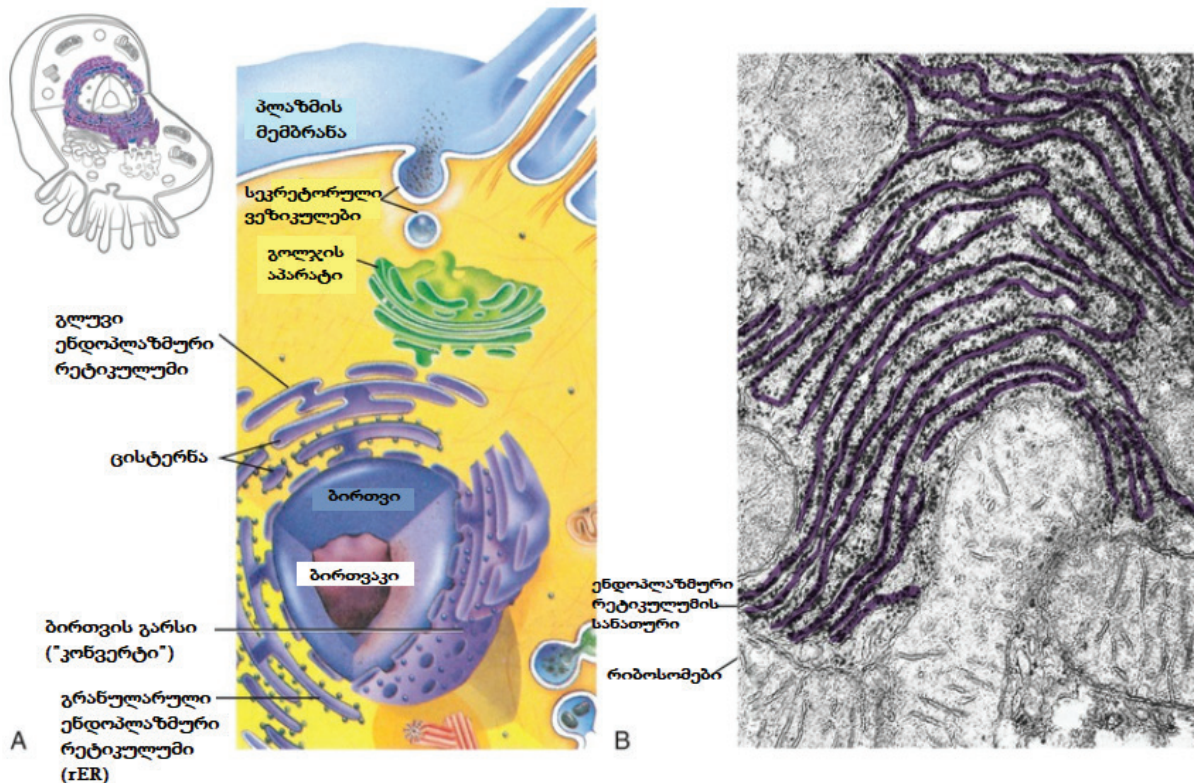
ენდოპლაზმური რეტიკულუმი (ER) (endo=შიგნით; plasma=ციტოპლაზმა; reticulum=ქსელი) წარმოადგენს მემბრანის ნაწილს, რომელიც სპეციალიზებულია უჯრედის უმეტესი ორგანელების ცილოვანი და ლიპიდური კომპონენტების სინთეზსა და ტრანსპორტზე. იგი წარმოადგენს მილებისა და ტომრისებური არხების (ცისტერნების) ქსელს, რომელიც ვრცელდება მთელ ციტოპლაზმაში და უკავშირდება გარე ბირთვის მემბრანას (სურათი 1.3). ენდოპლაზმური რეტიკულუმის ცისტერნის ამომფენი დაკეცილი მემბრანები შეიძლება იყოს გრანულარული (მარცვლოვანი) ან გლუვი (არა-მარცვლოვანი). გრანულარული ენდოპლაზმური რეტიკულუმი (rER) ასეთ სახეს იღებს რიბოსომების და რიბონუკლეოპროტეინული ნაწილაკების მასზე მიწებების გამო (იხ. სურათი 1.3). ამ რიბოსომების მიერ სინთეზირებული პროტეინების ნაწილი რჩება ER-ში და სხვები კი გამოიყენება სხვა ორგანელების მემბრანების და თვით უჯრედების შესაქმნელად.

მნიშვნელოვანია, რომ ER პასუხისმგებელია უჯრედის ცილის სინთეზსა და კომპაქტური ფორმით შენახვაზე დაკეცილი სახი. ER-ის ახალ ფუნქციად ასევე ისაზღვრება უჯრედული სტრესის, ანუ ზემოქმედების შეგრძნება. უჯრედული სტრესის მექანიზმის გაგება დაგვეხმარება დაავადების დიაგნოსტიკებასა და მკურნალობაში.

სურათი 1.3 ენდოპლაზმური რეტიკულუმი (ER)

A - ER შეიცავს გრანულარულ ენდოპლაზმურ რეტიკულუმს (rER), რომელიც მოწყობილია რიბოსომით დაფარულ ცისტერნაში და გლუვი ენდოპლაზმური რეტიკულუმის ვეზიკულებში;

B - გრანულარული და ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მიკროსკოპული ენდოგრაფი



წყარო: B courtesy Kelloes C, Farmer M: Center for Advanced Ultrastructural Research, University of Georgia. From Lindsay DT: *Functional human anatomy*, St Louis, 1996, Mosby

გლუვი ენდოპლაზმური რეტიკულუმი (sER) არ შეიცავს რიბოსომებს ან რიბონუკლეიოპროტეინების ნაწილაკებს (იხ. სურათი 1.1). გლუვი ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანული ზედაპირი მოიცავს ენზიმებს, რომელიც ჩართულია სტეროიდული ჰორმონების სინთეზის პროცესში და პასუხისმგებელია არიან უჯრედიდან სხვადასხვა ტოქსიური სუბსტანციების გამოტანასთან დაკავშირებულ რიგ პროცესებზე. ენდოპლაზმური რეტიკულუმი კავშირის ამყარებს გოლჯის კომპლექსთან (Golgi complex) და ურთიერთქმედებს ორგანელებთან, კერძოდ კი ლიზოსომებთან და პეროქსისომებთან.

გოლჯის კომპლექსი

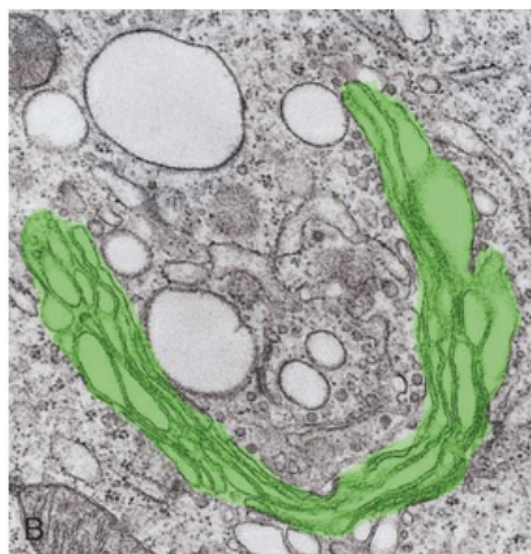
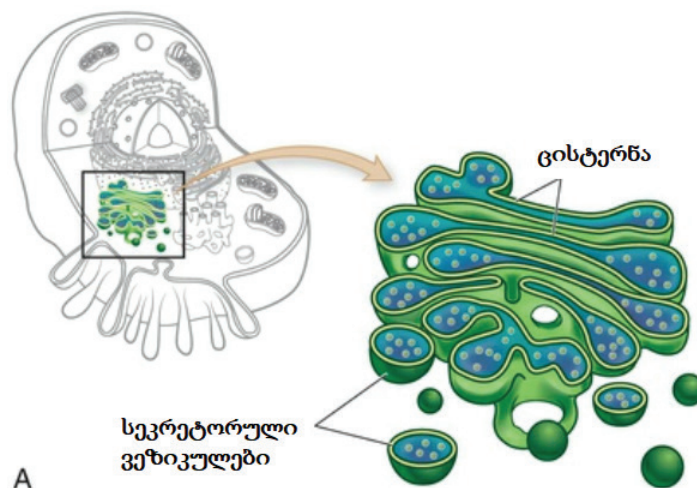
გოლჯის კომპლექსი (ანუ გოლჯის აპარატი) წარმოადგენს გლუვი მემბრანისა და ბუშტუკებისგან შექმნილ ქსელს, რომელიც ძირითადად მდებარეობს უჯრედის ბირთვების მახლობლად (სურათი 1.4). ენდოპლაზმური რეტიკულუმიდან პროტეინები მუშავდება და იფუთება პატარა

გარსის მეორე ტომრებში, ანუ ვეზიკულებში, რომელთაც სეკრეტორული ვეზიკულები ეწოდება და გროვდება გოლჯის აპარატის მემბრანული ნაკეცების ბოლოს - ცნობილია ცისტერნების სახელით (როგორც პიტა პურის დასტა). სეკრეტორული ვეზიკულები შემდეგ თავისუფლდება გოლჯის აპარატიდან და მიემართება სხვადასხვა უჯრედში და უჯრედგარე მიმართულებით, პლაზმური მემბრანის ჩათვლით. ვეზიკულები ერწყმის პლაზმურ მემბრანას და მათი შიგთავსი გამოთავისუფლდება უჯრედიდან. კარგად ცნობილ ვეზიკულებს აქვთ ძირითადად კლატრინისგან (*clathrin*) შემდგარი საფარი და მათ ეწოდებათ კლატრინიან-საფარის ვეზიკულები. ისინი გამოიზრდება გოლჯის კომპლექსიდან გარეგანი სეკრეციის გზაზე და პლაზმური მემბრანიდან შიდა ენდოციტურ გზაზე. ახლად სინთეზირებული ER პროტეინები გამოიტანება გოლჯის ქსელიდან ენდოსომებში კლარიტინიან-საფარიანი სატრანსპორტო ვეზიკულების საშუალებით მანამდე, სანამ გადაიტანება ლისოსომებში. ბევრი მოლეკულა ლიპიდების, გლიკოპროტეინების და ლიზოსომების ენზიმების ჩათვლით, გადის გოლჯის კომპლექსში საკუთარი მომნიშვნის გარკვეულ ეტაპზე. გოლჯის აპარატი ერთგვარი გადამამუშავებელი ქარხანაა და უჯრედში გარკვეულ მიმართულებას აძლევს მოძრაობით აქტივობებს (მაგ., პროტეინი, პოლინუკლეოტიდი, პოლისაქარიდული მოლეკულები).

სურათი 1.4 გოლჯის კომპლექსი

A - გოლჯის კომპლექსის სქემატური გამოსახულება;

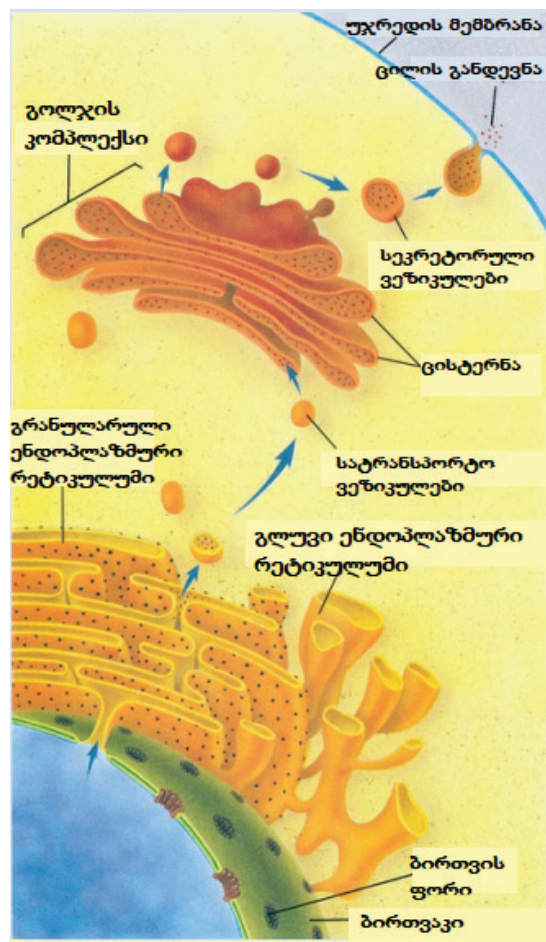
B - ტრანსმისია



წყარო: B Courtesy Charles Flickinger, University of Virginia

სურათი 1.5 სურათზე ასახულია როგორ ახორციელებს მემბრანის შიგნითა სისტემა ცილის ექსპორტს

ინსტრუქცია იმისთვის, რომ შეიქმნას ცილა, რომელიც გამიზნულია უჯრედიდან ექსპორტისთვის, (მაგალითად, მომწელებელი ფერმენტი, რომელიც იქმნება პანკრეასის უჯრედის მიერ) თავდაპირველად გადაინერება დნმ-დან ბირთვში რნმ-ის მიერ. შემდეგ რნმ ტოვებს უჯრედს უჯრედის ფორების მიერ და მიემართება გრანულარულ ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში (rER). იქ ის გასცემს ინსტრუქციას ამინომჟავების სწორი თანმიმდევრობისთვის, რათა მოხდეს იმ კონკრეტული მომწელებელი ფერმენტის სინთეზი. როდესაც დასრულდება ფერმენტის სინთეზი, ფერმენტი გადაინაცვლებს ენდოპლაზმური რეტიკულუმიდან და ინკაფსულირდება სატრანსპორტო ვეზიკულში. სატრანსპორტო ვეზიკული ერწყმის გოლჯის კომპლექსს და ათავისუფლებს ფერმენტს. გოლჯის კომპლექსში ხდება ფერმენტის შემდგომი მოდიფიცირება და შემდგომ გადაინაცვლება ცისტერნაში. შემდგომ ფერმენტი ელოდება სეკრეტორულ ვეზიკულს, რომელიც გადაიტანს მას უჯრედის მემბრანაზე. სეკრეტორული ვეზიკულის მემბრანა შეერწყმება უჯრედის მემბრანას რა დროსაც მოხდება ფერმენტის უჯრედგარეთ გამოყოფა.



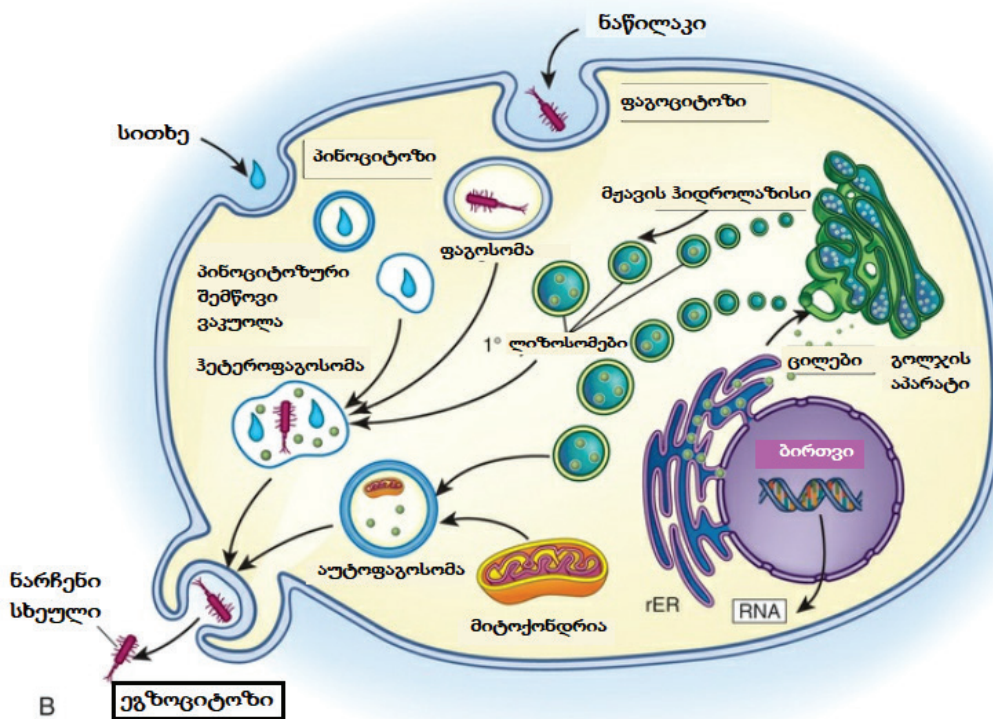
წყარო: Raven PH, Johnson GB: Understanding biology, ed 3, Dubuque, IA, 1995, Brown

ლიზოსომები

ლიზოსომები (lyso=დაშლა, soma=სხეული) წარმოადგენს მემბრანით შემოსაზღვრულ ენზიმებით ამოვსებულ ორგანოებს (ტომარა - saclike), რომელიც მთანთქავს მაკრომოლეკულებს და ფუნქციას უკარგავს იმ ორგანოებსა და ნაწილაკებს, რომელიც გარედან შემოდის ენდოციტოზის გზით (იხ. სურათი. 1.1 A). ისინი შეიცავს 60-ზე მეტ გადამამუშავებელ ენზიმს, რომელთაც ჰიდროლაზები ეწოდებათ და ახდენენ პროტეინების, ლიპიდების, ნუკლეინის მჟავის და ნახშირწყლების დაშლას. ჰიდროლაზების ფუნქციონირებისთვის ოპტიმალური გარემო მჟავა pH გარე-

მოა. ლიზოსომები მოქმედებს როგორც უჯრედშიდა გადამამუშავებელი სისტემა (სურათი. 1.6, A). ლიზოსომურ ფერმენტებს შეუძლიათ უჯრედული კომპონენტების უმეტესობის სრულად მონელება მათ ძირითად კომპონენტებამდე, როგორცაა ამინო მჟავები, ნუკლეოტიდები და ნახშირწყლები. ლიზოსომების მემბრანების სატრანსპორტო პროტეინები ახდენს ამ საბოლოო კომპონენტების ციტოზოლში გამოტანას, რის შემდეგაც უჯრედს მათი ხელახალი გამოყენება ან მათი გამოყოფა შეუძლია. ბოლო პერიოდში დაგროვებულმა მონაცემებმა რადიკალურად შეცვალა ის შეხედულება, რომ ლიზოსომები მხოლოდ ნაგვის ყუთის ფუნქციას ასრულებს. თანამედროვე მიდგომებით მათ ცენტრალური როლი ეკისრებათ კვებასთან დაკავშირებული სიგნალების გადატანაში უჯრედული ადაპტაციის მიზნით. ახლად აღმოჩენილი სასიგნალო ფუნქცია შეესატყვისება ლიზოსომების კარგად ცნობილ დაშლის ფუნქციას, როგორცაა კვება-სენსიტიური მეტაბოლური ადაპტაცია და პროტეინებისა და ორგანელების ხარისხის კონტროლი. კომპლექსური ტრანსკრიპციული პროგრამები აკონტროლებს ლიზოსომების წარმოქმნას, შემადგენლობასა და რაოდენობას და არეგულირებს მათ აქტივობას უჯრედის საჭიროებების შესაბამისად. სწორედ ამ არსებითი ფუნქციების ცვლილებებია საკვანძო მნიშვნელობის გარკვეული მდგომარეობების პათოფიზიოლოგიაში, რომელიც მოიცავს დაგროვების დაავადებებს, ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებსა და კიბოს. ლიზოსომები ინარჩუნებს უჯრედულ ჯანმრთელობას ტოქსიკური უჯრედული კომპონენტების ეფექტური მოცილების, არასაჭირო ორგანელების მოცილების, სიგნალის გადაცემის შეწყვეტისა და მეტაბოლური ჰომეოსტაზის შენარჩუნების გზით. დაბერებამ შეიძლება მიგვიყვანოს ეფექტიანი ლიზოსომული ფუნქციის პროგრესულ კარგვამდე და ორგანოებისა და ქსოვილების რეგენერაციის უნარის დაქვეითებამდე. ლიზოსომები წარმოადგენს უჯრედული ადაპტაციისთვის აუცილებელი დახვეწილი ქსელის საკვანძო სასიგნალო ჰაბებს. ქსელი მოიცავს იონების და საკვების გადამტანებს, პროტეინ კინაზებს, ფოსფატაზებს, ტრანსკრიფციის ფაქტორებსა და ტრანსკრიფციის რეგულატორებს. მთლიანობაში ეს კომპონენტები აერთიანებს ისეთ ფუნქციებს, რაც უკავშირდება საკვები ნივთიერების სიმრავლეს, ენერჯის დონეებს, უჯრედის სტრესორებს და თარგმნის მათ იმ ინსტრუქციებად, რომელიც არეგულირებს უჯრედულ მეტაბოლიზმს მათი გამრავლების ან ინაქტივაციის მიზნით. სასიგნალო ფუნქციებს შორეული გავლენა აქვთ დაავადებისა და ჯანმრთელობის მეტაბოლურ რეგულაციაზე.

სურათი 1.6 ენდოლიზოსომური სისტემა და ლიზოსომად დეგრადაციის ოთხი გზა



წყარო: Perera RM, Zoncu R: *Annu Rev Cell Dev Biol* 2016 Aug 2 [Epub]; B from Damjanov L: *Pathology for the health professions*, ed 4, Philadelphia, 2012, Saunders

ლიზოსომული მემბრანები მოქმედებს როგორც დამცავი ფარი ლიზოსომასა და ციტოპლაზმაში არსებულ ძლიერ მომნელებელ ფერმენტებს შორის, რაც ხელს უშლის მათ გაჟონვას ციტოპლაზმურ მატრიქსში. სხვადასხვა მკურნალობის ან უჯრედული დაზიანების გზით მემბრანის მთლიანობის დარღვევა იწვევს ლიზოსომული ენზიმების გამოთავისუფლებას, რომელიც შეიძლება რეაქციაში შევიდეს მათთვის სპეციფიურ სუბსტრაქტებთან და ამით უჯრედის თვითმონელება გამოინვიოს. ლიზოსომული დარღვევები რიგი მდგომარეობების შემადგენელი ნაწილია, რასაც თან სდევს უჯრედული დაზიანება და სიკვდილი.

ლიზოსომური მარაგის დაავადებები (LSDs) შეიძლება იყოს გენეტიკური დეფექტის ან ერთი ან მეტი ლიზოსომური ენზიმის ნაკლებობის შედეგი. მაგალითად ლიზოსომური ალფა-1,4-გლუკოზიდაზის ნაკლებობას მივყავართ ლიზოსომებში გლიკოგენის აკუმულირებამდე, რაც პომპეს დაავადების სახელით არის ცნობილი. ტაი-საქსის დაავადება ხასიათდება GM2 განგლიოზიდის (ლიპიდი) დაგროვებით ლიზოსომებში, როგორც ლიზოსომური ჰექსოზამინიდაზის ნაკლებობის ან არარსებობის შედეგი. პოდაგრის დროს, ლიზოსომებში აკუმულირებული გადაუმუშავებელი შარდმჟავა აზიანებს ლიზოსომის მემბრანას. ენზიმების შემდგომი გაჟონვა იწვევს უჯრედის სიკვდილს და ქსოვილის დაზიანებას. ლიზოსომებში დეგრადაციის (მონელების) ოთხი გზა არსებობს:

1. ენდოციტოზი;
2. ფაგოციტოზი;
3. მაკროპინოციტოზი;
4. აუტოფაგია (სურათი. 1.6, A).

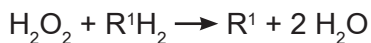
ენდოციტოზი არის უჯრედგარე სითხიდან მაკრომოლეკულების ჩაჭერის პროცესი; ფაგოციტოზი არის დიდი ნაწილაკების ან მიკროორგანიზმების ჩაჭერა ფაგოციტურ უჯრედებში, როგორცაა მაკროფაგები და ნეიტროფილები; მაკროპინოციტოზი არის სითხის, მემბრანისა და პლაზმის მემბრანაზე მიმაგრებული ნაწილაკების არასპეციფიური ჩაჭერა და აუტოფაგია (თვით-მონელება) იწყება ციტოზოლში და გამოიყენება ციტიზოლის და გამოუსადეგარი ორგანელების მოსაწმენდად. უჯრედგარე სუბსტანციები ჩაიჭირება უჯრედში და თავსდება გარსით შემოკრულ ვეზიკულებში. ლიზოსომები ერწყმის ვეზიკულებს გადამამუშავებელი ვაკუოლების ჩამოყალიბების მიზნით. ლიზოსომები რჩება სრულად აქტიური შიდა გარემოს pH-ის დაბალი მაჩვენებლის შენარჩუნებით, რასაც უზრუნველყოფს ნეალბადის იონების შემოტანა შიდა სივრცეში. ჰიდროლიზური ენზიმები მაქსიმალურად აქტიურები არიან მჟავა გარემოში. ლიზოსომები, რომელიც არაა აქტიური, ვერ ინარჩუნებს ასეთ შიდა მჟავა pH-ის გარემოს. ლიზოსომებს ამ „შეკავების შაბლონი“ ეწოდებათ პირველადი ლიზოსომები. როდესაც პირველადი ლიზოსომები ერევა ვაკუოლებს ან სხვა ორგანელებს, მისი pH მცირდება და ჰიდროლიზური ენზიმები აქტივირდება. როდესაც ლიზოსომები აქტივირდება, მათ მეორეულ ლიზოსომებს უწოდებენ ანუ ჰეტეროფაგოსომებს (სურათი. 1.6, B).

როდესაც უჯრედები ასრულებს სასიცოცხლო ციკლს და კვდება, ლიზოსომები მოინელებს ნარმოქნილ ნარჩენებსა და დაძველებულ ნაწილებს აუტოფაგიის გზით. ამ პროცესში ჩართულ ლიზოსომებს (პროცესის სახელია აუტომონელება) უწოდებენ აუტოლიზოსომებს ანუ აუტოფაგოსომებს (სურათი. 1.6 A და B). ცოცხალ უჯრედებში, უჯრედული ნარჩენები თავსდება ვეზიკულებში, რომელიც რეაქციაში შედის ლიზოსომებთან მათი დეგრადაციის დასრულების მიზნით. აუტოფაგია ხელს უწყობს ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას, რადგან იგი მოიცავს უწყვეტ ბიოსინთეზსა და უჯრედების ცვლას. ამიტომ, აუტოფაგია მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ჯანმრთელობის შენარჩუნებაში. აუტოფაგიის პროცესში არსებული დარღვევები შეიძლება გამოწვევა გახდეს ნარჩენების გაუწმენლობის თვალსაზრისით (მიკრობების გაუწმენლობა, არასაჭირო პროტეინის აგრეგაცია და ანომალური პროტეინები), რაც განაპირობებს რიგ დაავადებებს დაწყებულს ინფექციური პათოლოგიებიდან დამთავრებული ნეიროდეგენერაციული და სიმსივნური დაავადებებით.

აუტოფაგის (და ფაგოციტოზის) პროდუქტები ლიზოსომებიდან გარეთ გამოიტანება და ხელახლა გამოიყენება უჯრედის მიერ. მოუნელებელი მასალა ინახება ვეზიკულებში, რომელთაც ენოდებათ რეზიდუალური სხეულები, რომელთა შიგთავსიც აქტიურად გამოიდევენება უჯრედიდან (იხ. სურათი 1.6). ლიპიდების მაღალი კონცენტრაცია შეიძლება დაგროვდეს რეზიდუალურ სხეულებში და შემდეგ იქვე დარჩეს ხანგრძლივი დროის განმავლობაში. ლიპიდები საბოლოოდ განიცდის ჟანგვას და ხდება პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავებისა და პროტეინების შემცველი პიგმენტური ნივთიერებების დაგროვება უჯრედში. პიგმენტური ნივთიერებები, სახელად ლიპოფუსცინი, ასევე ცნობილი როგორც „ასაკობრივი პიგმენტი“ ანუ „ასაკობრივი ლაქები“, ხშირად აღინიშნება ხანდაზმულებში.

პეროქსისომები

პეროქსისომები (მიკროსხეულები) წარმოადგენს მემბრანის მქონე ორგანელებს, რომელიც მოიცავს სხვადასხვა ოქსიდაციურ ენზიმებს როგორცაა კატალაზა და ურატის ოქსიდაზა (**urate oxidase**). აღნიშნულ ოქსიდაციურ ენზიმებს შეუძლია ნაერთებისა და ცხიმოვანი მჟავების დეტოქსიკაცია. მიკროსკოპულად ლიზოსომებთან შედარებით პეროქსისომები უფრო დიდი და ოვალური ან არარეგულარული ფორმისაა. მიტოქონდრიების მსგავსად, პეროქსისომები ჟანგბადის უტილიზაციის ძირითადი ადგილებია. პეროქსისომები ამ სახელით ცნობილია, რადგან ისინი ჩვეულებრივ მოიცავს ისეთ ენზიმებს, რომელიც გამოიყენებს ჟანგბადს სპეციფიური სუბსტანციებიდან წყალბადის ატომების ამოსაღებად ოქსიდაციის რეაქციის გზით, რის ხარჯზეც წარმოიქმნება წყალბადის ზეჟანგი (H_2O_2). წყალბადის ზეჟანგი ძლიერი ოქსიდანტია, პოტენციურად დესტრუქციული თუკი გროვდება პეროქსისომებში ან გამოიყოფა იქიდან. კატალაზა, ანტიოქსიდაციური ენზიმი, გამოიყენებს H_2O_2 -ს სხვადასხვა სუბსტრატების (ფენოლი, ჭიანჭველა მჟავა, ფორმალდეჰიდი და ალკოჰოლი) ოქსიდაციისთვის პეროქსიდაციური რეაქციის გზით:

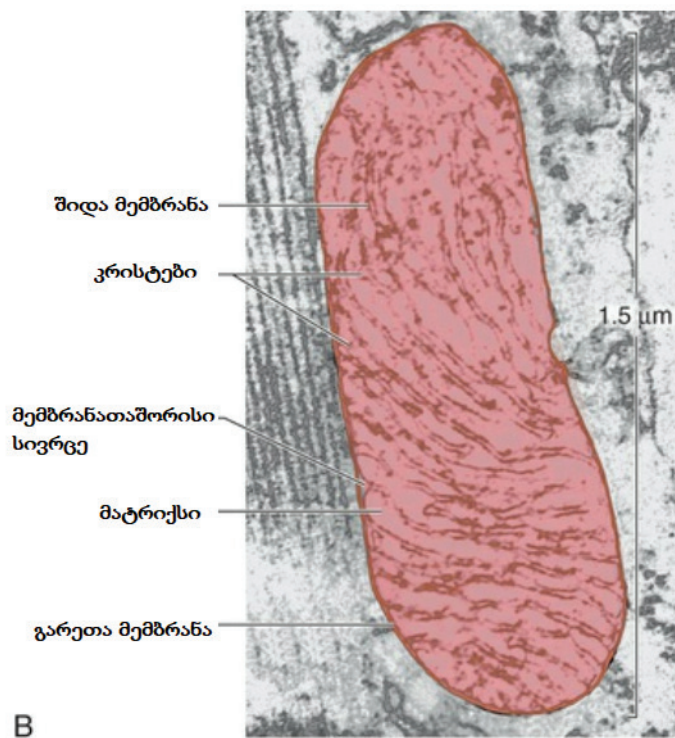
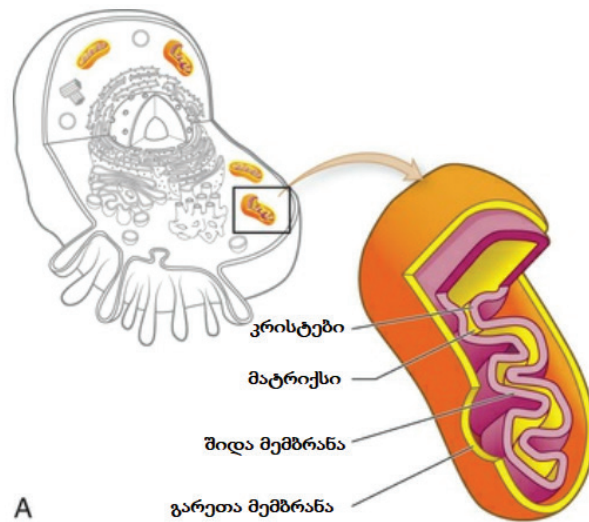


ამგვარად H_2O_2 -ის დაშლა იძლევა H_2O -სა და O_2 -ს. პეროქსისომებს ასევე მნიშვნელოვანი როლი აქვთ სპეციალური ფოსფოლიპიდების სინთეზის პროცესში, რომელიც საჭიროა ნერვული უჯრედების მიელინიზაციისთვის. ამგვარი რეაქციები მნიშვნელოვანია უჯრედების სხვადასხვა ნარჩენისა და უცხო კომპონენტების (როგორცაა ეთანოლი) დეტოქსიკაციისთვის. პეროქსისომების დაზიანება იწვევს დაავადებებს.

მიტოქონდრია

მიტოქონდრია (mito=ძაფი; chondros=გრანულა), ორგანელები, რომელიც უმეტეს უჯრედში აღმოჩენილია დიდი რაოდენობით, პასუხისმგებელია უჯრედულ სუნთქვაზე და ენერჯით მომარაგებაზე. ეს ციტოპლაზმური ორგანელები ვლინდება სფეროსებრი, ძაფისებრი ან ფილამენტური სხეულების სახით, რომელიც შემოსაზღვრულია ორმაგი მემბრანით (სურათი 1.7). გარეთა მემბრანა გლუვია და თვითონ მიტოქონდრიას ერტყმის გარს; შიდა მემბრანა დანაოჭებულია მიტოქონდრიის მატრიქსში ტიხრების - კრისტების ჩამოყალიბების მიზნით. შიდა მემბრანა შეიცავს რესპირატორული ჯაჭვის ენზიმებს - სახელი დარქმეულია ელექტრონ-გადაამტანი ჯაჭვის გამო. აღნიშნული ენზიმები აუცილებელია ჟანგვითი ფოსფორირების პროცესის წასამართად, რაც წარმოქმნის უჯრედის უმეტეს ATP-ს. მეტაბოლური გზა, გამოყენებული ნახშირწყლების, ლიპიდებისა და ამინომჟავების მეტაბოლიზმისას და სპეციალური გზა გამოყენებული შარდოვანას და ჰემის სითენზისას, ლოკალიზებულია მიტოქონდრიების მატრიქსში.

სურათი 1.7 მიტოქონდრია B- მიტოქონდრია, რომელიც ჩანს ტრანსმისიულ ელექტრულ მიკროგრაფზე



წყარო: B Courtesy Brenda Russell

გარეთა მემბრანა გამტარია მრავალი ნივთიერებისთვის, მაგრამ შიდა მემბრანა მაღალ სელექტიურია და შეიცავს ბევრ ტრანსმემბრანულ სატრანსპორტო სისტემას. შიდა მემბრანა მოიცავს ელექტრონულად დამუხტული კალციუმის (კალციუმის იონები) გადამტან ტრანსპორტერებს. მიტოქონდრია შეიცავს საკუთარ DNA-ს, რომელიც შეიცავს ჟანგვითი ფოსფორილებისთვის საჭირო ენზიმების კოდს.

ციტოზოლი

ციტოზოლი არის ჟელატინისმაგვარი, ციტოპლაზმის ნახევრად თხიერი ნაწილი, რომელზეც მოდის მთლიანი უჯრედის მოცულობის 55%. ციტოზოლის ფუნქციებია შუალედური მეტაბოლიზმი ენზიმური ბიოქიმიური რეაქციების სახით, რიბოსომული პროტეინების სინთეზი და ნახშირწყლების, ცხიმებისა და სეკრეტორული ვეზიკულების მარაგის შენახვა.

შუალედური მეტაბოლიზმი შეეხება შიდაუჯრედოვან ქიმიურ რეაქციებს პატარა ორგანული მოლეკულების (მაგ., მარტივი შაქარი, ცხიმოვანი მჟავები და ამინომჟავები) სინთეზის, დეგრადაციისა და გარდაქმნის სახით. ყველა სახის შუალედური მეტაბოლიზმი წარმოებს ციტოპლაზმაში ან უჯრედების იმ ნაწილში, რომელიც არ უჭირავს ბირთვებს - უმეტესი მეტაბოლიზმი წარმოებს ციტოზოლში. აღნიშნული რეაქციები უზრუნველყოფს უჯრედის აქტივობების სამართავად საჭირო ენერჯიას და იძლევა უჯრედების ინტეგრაციისთვის საჭირო სუბსტრატებს.

რიბოსომული პროტეინის სინთეზი ხდება ციტოზოლის თავისუფალ რიბოსომებში. ციტოზოლური რიბოსომები, რომელიც წარმოქმნის იდენტურ ცილებს, გროვდება "ქარხნებში", რომელიც ცნობილია როგორც პოლირიბოსომები.

ჭარბად შენახული მასალა, რომელიც მაშინვე არ ერთვება ATP-ის წარმოქმნაში, გარდაიქმნება ციტოზოლებში შენახვად ფორმებად; მაგალითად, ჭარბი გლუკოზა ინახება გლიკოგენის მარაგის სახით. ეს შუალედური მასალა ცნობილია როგორც ინკლუზიური მასალა. სეკრეტორული ვეზიკულები, რომელიც დამუშავებული და შეფუთულია ენდოპლაზმური ბადის და გოლჯის კომპლექსის მიერ, ასევე რჩება ციტოზოლში. სიგნალის შესაბამისად, ვეზიკულები ახდენს უჯრედის გარეთ ვეზიკულების შიგთავსის გადატანასა და გამოთავისუფლებას.

ციტოსკელოტონი (უჯრედის ჩონჩხი)

ყველა ეუკარიოტული უჯრედი ციტოზოლში შეიცავს დახვეწილ და სპეციალიზებულ შიდა სტრუქტურებს, რომელიც წარმოადგენს უჯრედის „ძვლებსა და კუნთებს“ - ციტოსკელეტონი. ციტოსკელეტონი ქმნის უჯრედის ფორმას და შიდა ორგანიზაციას და განსაზღვრავს უჯრედის შიგნით სუბსტანციების მოძრაობას და გარეთა სტრუქტურების (ცილა ან მიკროხაო; სპერმატოზოიდის შოლტი - flagella) მოძრაობას პლაზმის მემბრანის გარეთ. შიდა სკელეტონი შექმნილია პროტეინების ძაფების ქსელისგან; ჩართულია სამი ტიპის აქტინის ძაფები (actin filaments), მიკრომილაკები და გარდამავალი ფილამენტები. ეს ფილამენტები კოლექტიურად განაპირობებს უჯრედის სიძლიერეს, ფორმასა და მოძრაობას.

მექანიკური ძალებისა და დეფორმაციების ბიოქიმიურ სიგნალებად გარდაქმნის საშუალებით, უჯრედები შეიგრძნობს გარემოს უჯრედგარე მატრიქსის, მეზობელი უჯრედებისა და ფიზიკური სტრესის ჩათვლით. ციტოსკელეტონი დაკავშირებულია უჯრედგარე მატრიქსთან და ბირთვების შიდა ნაწილთან ძალის გადაცემის მიზნით (მექანიკური ძალები), რასაც მექანოტრანსდუქცია ეწოდება. მექანოტრანსდუქცია აღწერს უჯრედულ პროცესებს, რომელიც მექანიკურ გაღიზიანებას გადათარგმნის ბიოქიმიურ სიგნალად, რაც უჯრედებს გარემოსადმი ადაპტაციის საშუალებას აძლევს. უჯრედული სტრესორები, რომელიც მოიცავს მექანოტრანსდუქციულ ადაპტაციას, ასოცირდება რიგ ცვლილებებთან და დაავადებასთან სმენის დაკარგვის, კარდიოვასკულური დაავადების, კუნთოვანი დისტროფიისა და კიბოს ჩათვლით.

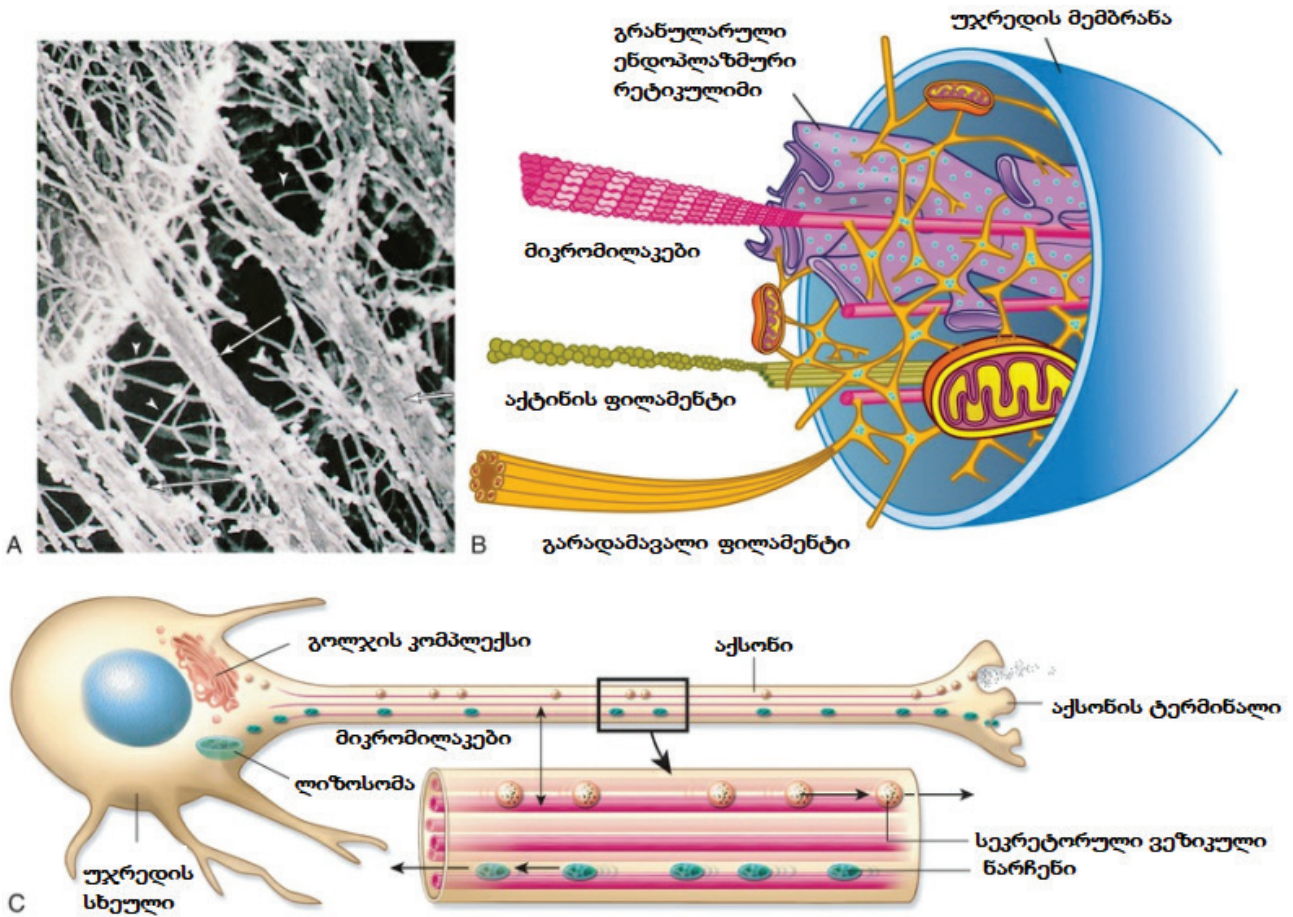
მიკრომილაკები (მიკროტუბულები) არის პატარა, ღრუს შემცველი, ცილინდრის მსგავსი, დაუტოტავი მილები შექმნილი პროტეინებისგან. ერთად შეჯგუფებისას მიკროტუბულები ავლენს სიმყარეს, დანარჩენი ციტოპლაზმისგან განსხვავებით. მიკროტუბულები ამგვარად უჯრედის სტრუქტურებს მატებს სიძლიერეს (სურათი 1.8, A, B). უჯრედის შიგნით, მიკროტუბულები ხელს უწყობს ორგანულების ციტოპლაზმის ერთი ადგილიდან მეორეში გადაადგილებას, იმპულსების ნერვული უჯრედის გასწვრივ გადატანას და აქვთ გარკვეული ფუნქციები ანთებითი და იმუნური პასუხის გამომუშავებისა და ჰორმონების სეკრეციის კუთხითაც (იხ. სურათი 1.8, C). მიკროტუბულები ასევე მონაწილეობს ზოგიერთი უჯრედის გარეთ მოძრაობაში ან გადაადგილებაში.

სურათი 1.8 ციტოჩონჩხი

A - ელექტრონულ მიკროგრამზე ჩანს უჯრედის შიგნითა ჩარჩოს პორცია. ისრის თავებით მონიშნულია გარდამავალი ფილამენტები, ხოლო სრული ისრით - მიკრომილაკები;

B - უჯრედის შიგნითა ჩარჩოს მხატვრული გამოსახულება;

C - მიკროტუბულები საჭიროა, რათა შენარჩუნდეს უჯრედის ასიმეტრიულობა, მაგალითად ნერვულ უჯრედში. ასევე სპეციფიური ნივთიერებები გამოიყოფა ტერმინალური აქსონიდან და აქსონი გავლენას ახდენს ნერვულ გადაცემაზე



წყარო: A and B from Patton KT, Thibodeau GA: Anatomy & physiology, ed 6, St Louis, 2007, Mosby

მიკროტუბულები განლაგებულია უჯრედის პლაზმური მემბრანის გასქელებულ ძირში ანუ ბაზალურ სხეულში. მსგავსი განლაგება ვლინდება სპერმის შოლტების (flagella) ბაზალურ სხეულში და ზოგიერთი სხვა უჯრედის ნაშენებში. სქელი, მათრახის მაგვარი ნანაზარდი შესაძლებელს ხდის სპერმის უჯრედების მოძრაობას. ნაშენი ჩვეულებრივ ამოძრავებს სუბსტანციებს უჯრედის გარეთ და უჯრედი რჩება უძრავი. მაგალითად, რესპირატორული ტრაქტის

ამომფენი ნამნამები მოძრაობს ერთად ნახველის გარეთ ყელისკენ გამოდევნის მიზნით, ხველის გზით მისი ამოღების მიზნით.

სანამ უჯრედები არ არიან გამრავლების პროცესში, მიკროტუბულების მცირე ნაწილი ერთად იყრის თავს; უჯრედული დაყოფა (მიტოზი) ან დაცვა (ფაგოციტოზი) ბიძგს აძლევს სწრაფად ერთად შეკრებისა და დაშლის ციკლს. მიკროტუბულები ჩართული უჯრედულ დაყოფაში თავს იყრის ცენტრიოლაში. ცენტრიოლები ყოველთვის შედგება ცხრა ჯგუფისაგან, თითოეული შემდგარი სამი მიკროტუბულისაგან. დაყოფის პროცესში, ცენტრიოლების წყვილები ენებება ერთმანეთს და მოძრაობს უჯრედის საპირისპირო პოლუსებისაკენ.

აქტინის ძაფები (მიკროფილამენტები) არის მცირე ზომის ფიბრილები, რომელიც ძირითადად ჩნდება ჯგუფებად და არა ცალკეული ერთეულის სახით (სურათი 1.8, B). ისინი კონცენტრირებულია უჯრედის ქერქში, პირდაპირ პლაზმური მემბრანის ქვემოთ. ქერქის სამოძრაო ქსელი განაპირობებს ბევრ უჯრედულ ფუნქციას, უჯრედების მოძრაობის, ენდოციტოზისა და უჯრედისა და ქსოვილის ფორმის შენარჩუნების ჩათვლით. აქტინის ძაფები უჯრედის შიგთავსს მიმდებარე უჯრედებთან აკავშირებს უჯრედის შეერთების საშუალებით.

ამასთან ერთად, მიკროფილამენტები აუცილებელია უჯრედების ზრდის რეგულირებისათვის და უჯრედის გასაყოფად. უჯრედული გადაადგილება დამოკიდებულია შეკუმშვის მახასიათებლებზე, რომელიც მოიცავს მიკროტუბულებსაც და აქტინის ძაფებსაც. აქტინის ციტოსკელეტონი მოძრავ უჯრედებში აღწერილია როგორც „აგზნების ტალღა“, რომელიც შეიძლება პასუხისმგებელი იყოს უჯრედების სპონტანურ მიგრაციაზე.

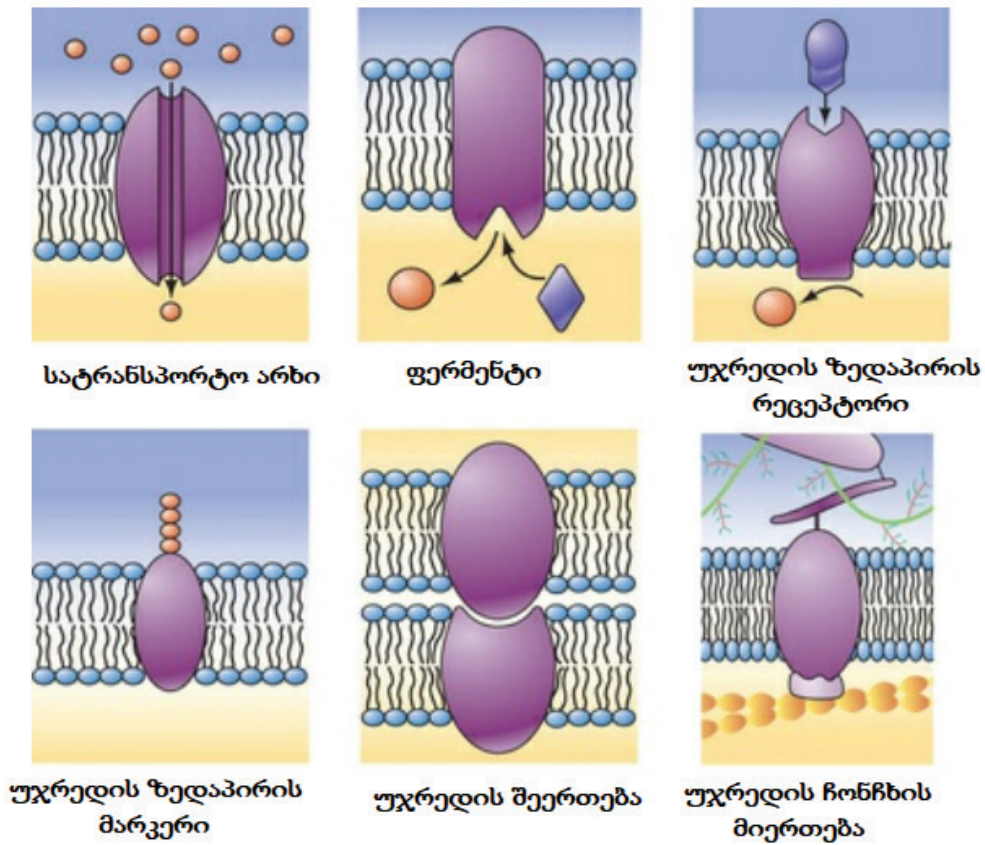
გარდამავალი ძაფები (ფილამენტები) არის წნული შემდგარი თოკის მსგავსი ბოჭკოებისგან, რომელიც შექმნილია რამდენიმე ფილამენტური პროტეინისგან. სხვადასხვა ფილამენტები ქმნის ბადეს (mesh), რომელსაც უწოდებენ ბირთვის ლამინას და მოთავსებულია შიდა ბირთვული მემბრანის ქვემოთ და ქმნის დამცავ კამერას უჯრედის DNA-სთვის. სხვა ტიპები პირდაპირ კვეთენ ციტოპლაზმას, რაც ხელს უწყობს მექანიკურ სიმტკიცეს. ეპითელიურ ქსოვილში ეს ფილამენტები აკავშირებს ციტოპლაზმის უჯრედულ შეერთებას მეორასთან, რითიც ამყარებს და აძლიერებს ეპითელიუმის დამცველ ფუნქციას.

პლაზმური მემბრანები

მემბრანა ადგენს უჯრედების საზღვრებს. მიუხედავად იმისა ისინი გარს ერტყმის უჯრედს თუ უჯრედშიდა ორგანოებს, მემბრანები მნიშვნელოვანია ნორმალური ფიზიოლოგიური ფუნქციონირების უზრუნველსაყოფად, რადგან ისინი აკონტროლებს მათ მიერ შემოსაზღვრული სივრცის ანუ კუპის შემცველობას. მათ შეუძლიათ უჯრედის შიგნით სხვადასხვა მოლეკულის შესვლის და იქიდან გამოსვლის უზრუნველყოფა სელექტიური სატრანსპორტო სისტემის გამო. (სურათი 1.9). სუბსტანციების ერთი ადგილიდან მეორეში მოძრაობის კონტროლით, მემბრანა ძლიერ გავლენას ახდენს მეტაბოლურ პროცესებზე. მიზანმიმართულ გადატანას ხელს უწყობს პოლარიზებული ცილების კომპლექსები, გარკვეული აპიკალური და ბაზოლალური ცილოვანი კომპლექსები. უჯრედების მიმართულებები - უჯრედების პოლარულობა - ინარჩუნებს ნორმალური უჯრედებისა და ქსოვილების სტრუქტურას სხვადასხვა ფუნქციის შესრულების მიზნით. ამ ფუნქციებიდან ყველაზე მნიშვნელოვანია საკვები მასალის გადატანა უჯრედის შიგნით და გარეთ. ეს პროცესი ირღვევა სხვადასხვა დაავადების ფონზე, მაგ., კიბოს შემთხვევაში (სურათი 1.10). ამ ფუნქციებზე დამატებით, პლაზმურ მემბრანას აქვს უჯრედის მიერ მეორე-უჯრედის ამოცნობის მნიშვნელოვანი ფუნქციაც. მაგალითად, ჰორმონების და სხვა ქიმიური სიგნალების პროტეინული რეცეპტორები დაკავშირებულია მემბრანასთან და მოქმედებს როგორც მარკერი, რომელიც ამოიცნობს მეზობელ უჯრედებს. პლაზმის მემბრანის სხვა ფუნქციებს წარმოადგენს უჯრედის მობილობის მხარდაჭერა და უჯრედის ფორმის შენარჩუნება (ცხრილი 1.1).

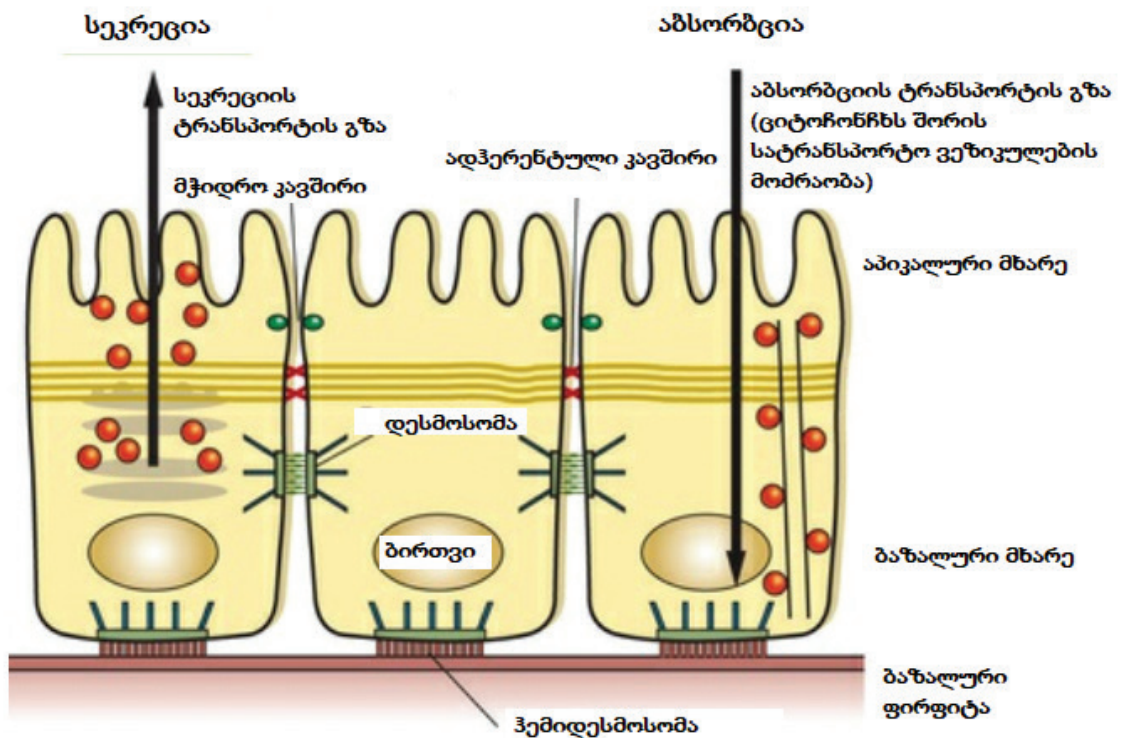
სურათი 1.9 პლაზმის მემბრანის ცილების ფუნქცია

სურათზე ნაჩვენებია პლაზმის მემბრანის ცილების სხვადასხვა ფუნქცია



წყარო: Raven PH, Johnson GB: Understanding biology, ed 3, Dubuque, IA, 1995, Brown.

სურათი 1.10 ეპითელური ქსოვილის უჯრედის პოლარიზება



წყარო: Life Science web textbook, The University of Tokyo

ცხრილი 1.1 პლაზმის მემბრანის ფუნქციები

უჯრედული მექანიზმი	მემბრანის ფუნქცია
სტრუქტურა	<p>უფრო სქელია, ვიდრე უჯრედშიდა ორგანელების მემბრანა; უჯრედის ორგანელების შემცველობა; ციტოსკელეტონთან, ენდოპლაზმურ რეტიკულუმთან და სხვა ორგანელებთან დამოკიდებულების შენარჩუნება; ბევრ უჯრედში გარე ზედაპირი არ არის გლუვი, არამედ აღჭურვილია წამწამებით ან თუნდაც უფრო პატარა ცილინდრული წანაზარდებით, რომელთაც მიკროხაოები ეწოდებათ; ორივეს აქ მოძრაობის უნარი; ასევე ზოგ უჯრედს აქვს გარე ჩაღრმავება; სითხისა და ელექტროლიტების წონასწორობის შენარჩუნება;</p>
დაცვა	<p>ბარიერი ტოქსიური მოლეკულებისა და მაკრომოლეკულებისათვის (პროტეინები, ნუკლეინის მჟავა და პოლისაქარიდები); ბარიერი უცხო სხეულებისა და უჯრედებისთვის;</p>
უჯრედების აქტივაცია	<p>ჰორმონები (უჯრედული აქტივობის რეგულაცია); მიტოგენები (უჯრედების დაყოფა); ანტიგენი (ანტისხეულების სინთეზი); ზრდის ფაქტორები (პროლიფერაცია და დიფერენციაცია);</p>
ტრანსპორტი	<p>დიფუზია და გაცვლითი დიფუზია; ენდოციტოზი (პინოციტოზი და ფაგოციტოზი); რეცეპტორ-მედიაციური ენდოციტოზი; ეგზოციტოზი (სეკრეცია); აქტიური ტრანსპორტი</p>
უჯრედის უჯრედთან ურთიერთქმედება	<p>შეერთებული კომპლექსების კომუნიკაცია და მიბმა; სიმბიოზური კვებითი დამოკიდებულება; ენზიმებისა და ანტისხეულების გამოთავისუფლება უჯრედგარე სივრცეში; უჯრედგარე მატრიქსთან ურთიერთქმედება;</p>

წყარო: Modified from King DW, Fenoglio CM, Lefkowitz JH: General pathology:principles and dynamics, Philadelphia, 1983, Lea & Febiger.

მემბრანის შემადგენლობა

მემბრანის ძირითადი შემადგენელი კომპონენტებია ლიპიდები და პროტეინები. უჯრედის მემბრანის ძირითად სტრუქტურას წარმოადგენს ლიპიდური ორი ფენა, რომელიც ერთმანეთის საპირისპიროდ არის განთავსებული და პროტეინები, რომელიც გამოყოფს ლიპიდების ორ ფენას ან ურთიერთქმედებს ამ ორი ფენის რომელიმე ნაწილთან (სურათი 1.11). ლიპიდური ორი ფენა წარმოადგენს მემბრანის ძირითად სითხეოვან სტრუქტურას და უმეტესად გაუვალე ბარიერია წყალში ხსნადი მოლეკულებისთვის. ცალკეულ ლიპიდურ მოლეკულებს შეუძლიათ ადვილად გავრცელდნენ საკუთარ მონოფენაში. მემბრანის უმეტესი პროტეინები განჭოლავს ლი-

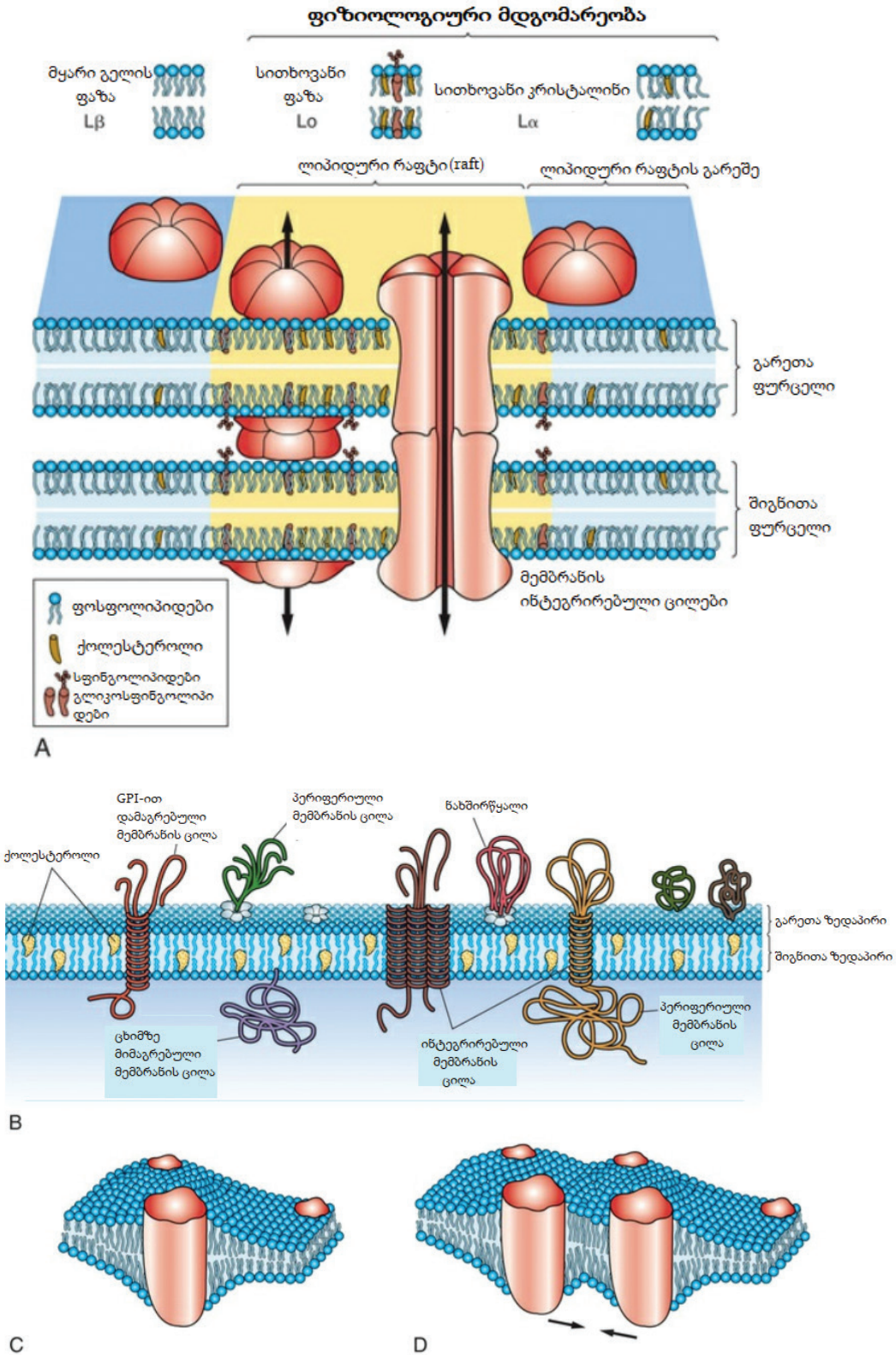
პიდურ ორ ფენას და ახდენს მემბრანის უმეტესი ფუნქციების მედიაციას მემბრანის გასწვრივ მოლეკულების გადატანის და ATP-ის სინთეზის ჩათვლით (იხ. სურათი 1.9).

სურათი 1.11 ლიპიდების ორმაგი მემბრანა

A - ბიოლოგიური მემბრანის კონცეფცია

B - ზოგიერთი მემბრანა ასოცირებული ცილა ინტეგრირებულია ლიპიდების ორმაგ მემბრანაში

C, D - ორი ცილა ერთმანეთისკენ მიილტვის



GPI-გლიკოფოსფატიდილინოსიტოლი

წყარო: Adapted from Bagatolli LA et al: *Prog Lipid Res* 49[4]:378–389, 2010; Contreras F-X et al: *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3[6]:pii:a004705, 2011; Cooper GM: *The cell—a molecular approach*, ed 2, Washington, DC, 2000, Sinauer Associates; Defamie N, Mesnil M: *Biochim Biophys Acta* 1818[8]:1866–1869, 2012

ისტორიულად, პლაზმის მემბრანა აღინერებოდა როგორც თხიერი ლიპიდური ორი ფენა, რომელიც ქმნიდა ლიპიდების ერთგვაროვან განაწილებას შიგნით ჩასმული მოძრავი ცილებით. ცოცხალ უჯრედში პლაზმის მემბრანაში ლიპიდური მოლეკულების სეგრეგაცია ხდება თუ არა დომენებად (სახელად ლიპიდური ტივები [raft]), საკამათო თემაა. ცნობილია, რომ ბევრი ლიპიდი და პროტეინი არ ნაწილდება ერთგვაროვნად, მაგრამ ჩანს, რომ პროტეინ-პროტეინ ურთიერთქმედების გზით აქვთ ლიპიდების ჯგუფებთან დროებით კონცენტრირების უნარი. ლიპიდური რაფტების ორგანიზება ცოცხალ უჯრედებში შეიძლება იყოს მნიშვნელოვანი უჯრედთა კომუნიკაციისთვის, რაც გამოიხატება პროტეინის ჯგუფების უჯრედგარე სიგნალების უჯრედშიდა სიგნალებად გარდაქმნაში. პროტეინების დიდი კლასტერები არის კავეოლები (caveolae), კოლბის ფორმის ინვაგინაციები. სავარაუდოა, რომ ისინი იქმნება ლიპიდური რაფტებისგან და მნიშვნელოვანი უნდა იყოს ენდოციტოზისთვის. ნახშირწყლები უმეტესად უკავშირდება პლაზმის მემბრანას, სადაც ისინი ქიმიურ რეაქციაში შედის ლიპიდებთან და ქმნის გლიკოლიპიდებს, ასევე ერწყმის პროტეინებს და ქმნის გლიკოპროტეინებს.

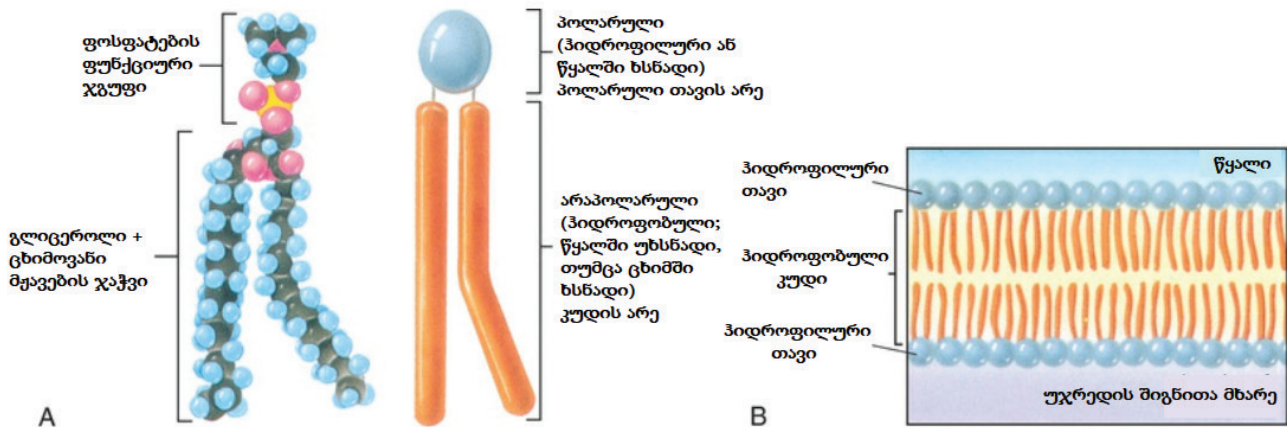
ლიპიდები

უჯრედის მემბრანები შეიძლება შეიცავდეს სხვადასხვა კლასის ლიპიდებს, თუმცა ცხოველურ ორგანიზმებში ძირითადად არის ფოსფოლიპიდები, ქოლესტეროლი და გლიკოლიპიდები. ყველაზე ხშირად გვხვდება ფოსფოლიპიდები. ფოსფოლიპიდები საკვანძოა მემბრანის მთლიანობის შესანარჩუნებლად - მათ შესწევთ გადაჯგუფების უნარი, რათა თავიდან აიცილონ გარსის მთლიანობის დარღვევა (free edge with water - გამავალი წყლისთვის) და ამას ახერხებენ ერთმენტთან კავშირებისა და დალუქული სტრუქტურის წარმოქმნით გზით. ინოზიტოლის ფოსფოლიპიდები წარმოადგენს ფოსფოლიპიდების ქვეჯგუფს, რომელიც მნიშვნელოვანია უჯრედის სასიგნალო სისტემისთვის, რადგან მათი საშუალებით ორი ფენის ციტოზოლური ლიპიდური ფურცლები რეაგირებს სიგნალზე. ლიპიდები პროტეინებთან ერთად მუშაობს როგორც „მოლეკულების ნებო“ მემბრანის სტრუქტურული ინტეგრირების მიზნით. ლიპიდების თითოეული მოლეკულა პოლარული ანუ ამფიპატიურია. ამფიპათური მოლეკულა არის ის, რომლის ერთი ნაწილი არის ჰიდროფობური (დაუმუხტავი ანუ „წყლის მოშიში“) და მეორე კი ჰიდროფილური (დამუხტული ანუ „წყლის მოყვარული“) (სურათი 1.12). მემბრანა სპონტანურად აორგანიზებს საკუთარ თავს ორმაგ ფენაში ამ ორი ტიპის შეუთავსებლობის გამო. თითოეული ლიპიდური მოლეკულის ჰიდროფობური უბნები (ჰიდროფობური კუდი) და-ცულია წყლისგან, ხოლო ჰიდროფილური რეგიონები (ჰიდროფილური თავი) ეფლობა წყალში. ორფენოვანი სტრუქტურა პასუხისმგებელია მემბრანის ერთ-ერთი სასიცოცხლო ფუნქციაზე: ის შეუვალა წყალში ხსნადი უმეტესი მოლეკულისთვის (მოლეკულები, რომელიც იხსნება წყალში), რადგან ისინი უხსნადია ზეთოვან ქერქულ (core) რეგიონებში. ორფენოვანი ბუნება მოქმედებს როგორც ბარიერი წყლისა და ჰიდროფილური სუბსტანციებისთვის, თუმცა მემბრანა გამტარია ლიპიდებში-ხსნადი მოლეკულებისთვის, როგორცაა ჟანგბადი (O_2) და ნახშირორჟანგი (CO_2). რადგან ორი ფენა სითხეოვანია ნულ გრადუსზე მეტი ტემპერატურის პირობებში, უჯრედის გარემოს კომპონენტები მოძრაობს ნელა და მუდმივად შერჩევითად გადიან მემბრანაში.

სურათი 1.12 ფოსფოლიპიდური მოლეკულის სტრუქტურა

A - ყოველი ფოსფოლიპიდური მოლეკულა შეიცავს ფოსფატის ფუნქციურ ჯგუფს და ცხიმოვანი მჟავების 2 ჯაჭვს, რომელიც მიმაგრებულია გლიცეროლის მოლეკულაზე;

B - ცხიმოვანი მჟავების ჯაჭვი და გლიცეროლი არაპოლარული ჰიდროფობური კუდები და ფოსფატის ფუნქციური ჯგუფი ქმნის პოლარულ ჰიდროფილურ თავებს ფოსფოლიპიდურ მოლეკულაში. წყალში ჩაყურსვისას ჰიდროფობური კუდები მიემართება წყლისგან საპირისპირო მხარეს და წყლისგან საპირისპირო მხარეს შიგნით, ხოლო ჰიდროფილური თავები მიემართება წყლისკენ (გარეთ)



წყარო: Raven PH, Johnson GB: *Understanding biology*, ed 3, Dubuque, IA, 1995, Brown.

პროტეინები

პროტეინები ასრულებს პლაზმის მემბრანის უმეტეს სპეციფიურ ფუნქციებს. პროტეინების ტიპი და რაოდენობა მემბრანაში ცვალებადია. ამინომჟავების ჯაჭვისგან შემდგარი პროტეინები ცნობილია პოლიპეპტიდების სახელით, ცნობილია პეპტიდების ამინომჟავების 20 სხვადასხვა ტიპი და თითოეულ პროტეინს ახასიათებს ამინომჟავების უნიკალური თანმიმდევრობა. პროტეინები უჯრედის ძირითადი სამუშაო ძალაა (**workhorses**).

მემბრანული პროტეინები უკავშირდება ორფენოვან ლიპიდებს სხვადასხვა გზით (სურათი 1.13) ეს გზებია:

1) ტრანსმემბრანული პროტეინები განლაგდება ორი ფენის გასწვრივ და განსაზღვრავს წყალში ხსნადობას ორივე მხარეს (იხ. სურათი 1.13 A);

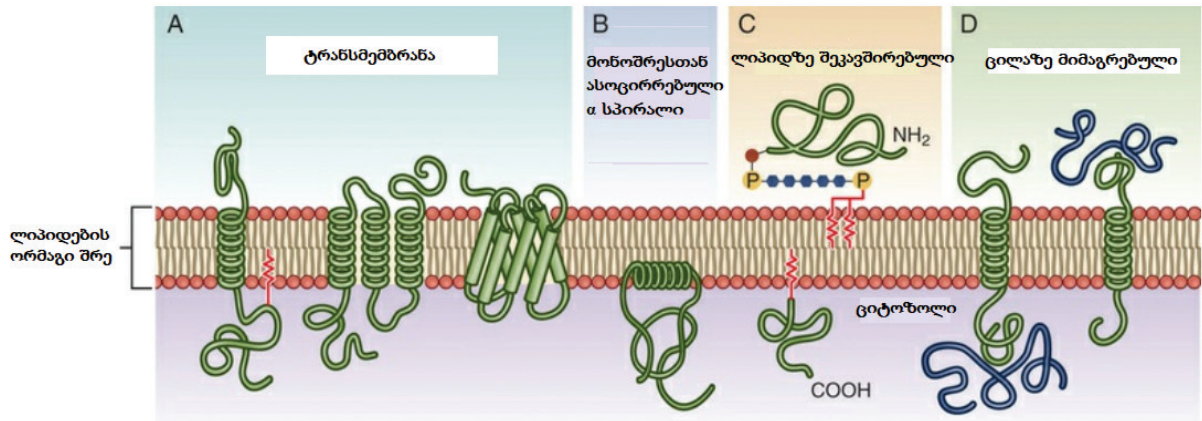
2) პროტეინები თითქმის მთლიანად თავსდება ციტოზოლში და უკავშირდება ლიპიდური ორივე შრის ციტოზოლურ ნახევარს, ცილის ზედაპირზე გამოფენილი α სპირალების საშუალებით (იხ. სურათი 1.13, B);

3) პროტეინები თავსდება ორი შრის გარეთ, ერთი ერთ მხარეს და მეორე მეორე მხარეს და უკავშირდება მემბრანას ერთი ან მეტი კოვალენტურად დაკავშირებულ ლიპიდურ ჯგუფს (იხ. სურათი 1.13, C);

4) პროტეინები არაპირდაპირ უკავშირდება მემბრანის ერთ ან მეორე ფენას, რომელთა ადგილზე დაკავება ხდება სხვა პროტეინებთან მათი ურთიერთქმედების გზით (იხ. სურათი 1.13, D).

მემბრანული პროტეინები არის ამფიფილური, ორივე სახის, ჰიდროფილური და ჰიდროფობური რეგიონების მქონე.

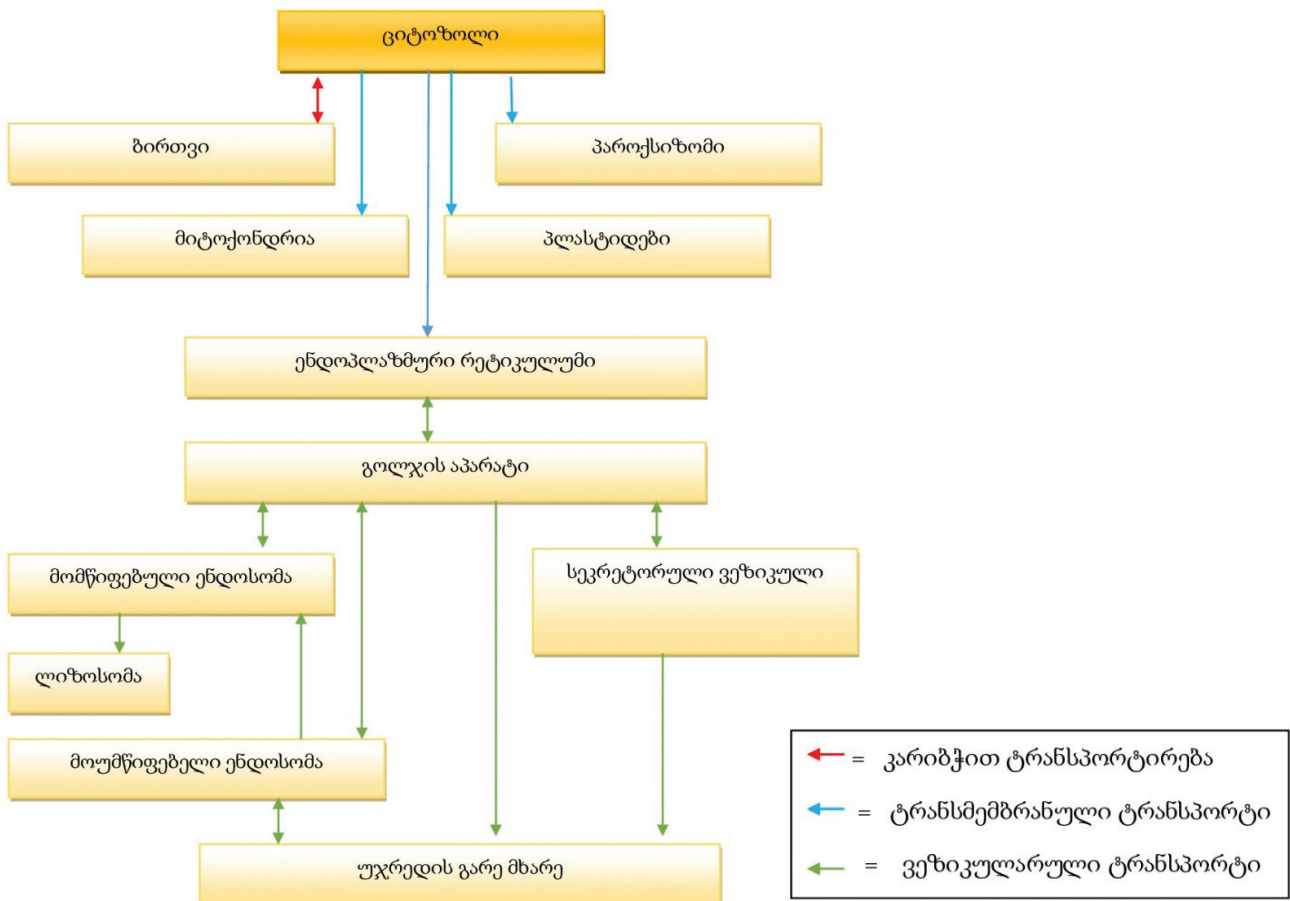
სურათი 1.13 ცილა მიერთებულია პლაზმურ მემბრანაზე სხვადასხვა გზით



წყარო: Alberts B: *Essential cell biology*, ed 4, New York, 2014, Garland

პროტეინები არსებობს მჭიდროდ დაკეცილი მოლეკულური კონფიგურაციებით და არა სწორი ჯაჭვების სახით; ამგვარად ჭარბი ჰიდროფილური ერთეული მოლეკულის ზედაპირზეა მოთავსებული და მეორე ჭარბი ჰიდროფილური ერთეული მის შიგნითა მხარეს. მემბრანული პროტეინები, სხვა პროტეინების მსგავსად, სინთეზირდება ძირითადად ციტოზოლის რიბოსომებში და შემდეგ იწყებს მოძრაობას. მათი შემდგომი ბედი უკვე დამოკიდებულია იმ ამინომჟავების თანმიმდევრობაზე, რომელიც უზრუნველყოფს დახარისხების სიგნალებს. ეს სიგნალები განაპირობებს მათ შემდგომ მოძრაობას დანიშნულებებისამებრ ციტოზოლის გარეთ ლოკაციაზე ან ორგანოების ზედაპირზე. უჯრედში პროტეინების გადაადგილების გამარტივებული ილუსტრაცია მოცემულია სურათზე 1.14.

სურათი 1.14 ცილების მოძრაობის რუკა



პროტეინები მოძრაობს ერთი კომპონენტიდან მეორისკენ:

- 1) კარიბჭით ტრანსპორტირება (gate transport);
- 2) პროტეინის ტრანსლოკაციის;
- 3) ვეზიკულური ტრანსპორტირების გზით.

კარიბჭის ტრანსპორტირების შემთხვევაში შერჩეული კარიბჭე წარმართავს პროტეინის და RNA მოლეკულების მოძრაობას ციტოზოლსა და ბირთვებს შორის ბირთვების ბირთვულ გარსში ფოროვანი კომპლექსების საშუალებით. პროტეინების ტრანსლოკაციის შემთხვევაში ტრანსმემბრანული პროტეინის ტრანსლოკატორები პირდაპირ ახდენს პროტეინების გადატანას მემბრანის გასწვრივ ციტოზოლიდან სხვადასხვა ლოკაციაზე. ტრანსლოკატორებში გასასრიალებლად პროტეინების მოლეკულები, როგორც წესი, იშლება ხოლმე. ვეზიკულური ტრანსპორტის შემთხვევაში, ბუშტის მსგავსი ვეზიკულა წარმოადგენს გადამტან საშუალებას. იგი არის მემბრანით დაცული შუალედური გადამტანი საშუალება პათარა ან დიდი ორგანელების ფრაგმენტებისთვის. აღნიშნული ვეზიკულები თავისუფლდება ტვირთისგან სხვადასხვა განყოფილებაში ამ განყოფილებების მემბრანასთან შერწყმის გზით. ხსნადი პროტეინების მოძრაობა ER-დან გოლჯის კომპლექსისკენ ხდება ვეზიკულური ტრანსპორტის გზით. ის პროტეინები, რომელიც ნაკლებად შეიცავს დახარისხების სიგნალებს, რჩება მუდმივად ციტოზოლში. ტრეფიკინგი უნიკალურ მოთხოვნებს უყენებს მემბრანის ცილებს დაკეცვის, გადაადგილებისა და სტაბილურობის კუთხით. ამჟამად, ბევრი კვლევაა ჩატარებული არასწორად დაკეცილი ცილების შესასწავლად, მაგალითად რა როლი მიუძღვით მათ დაავადების განვითარებაში (იხ. **What's New? Endoplasmic Reticulum, Protein Folding and ER Stress**).

პროტეინები ახორციელებს მემბრანის გასწვრივ ტრანსპორტირებას, რადგან ასრულებენ რეცეპტორების, ენზიმების ან ტრანსპორტირების ფუნქციას. პროტეინები მოქმედებს როგორც:

- 1) ამომცნობი და დამაკავშირებელი ერთეულები (რეცეპტორები) უჯრედის შიგნით და გარეთ მოძრავი სუბსტანციებისთვის;
- 2) ფორები ან სატრანსპორტო არხები სხვადასხვა ელექტრულად დამუხტული ნაწილაკებისთვის (ცნობილი იონების ან ელექტროლიტების სახელით) და ამინომჟავების და მონოსაქარიდების სპეციფიური მატარებლებისთვის;
- 3) სპეციფიური ენზიმები, რომელიც ამუშავებს აქტიურ ტუმბოებს იონების საჭირო კონცენტრაციის (მაგალითად კალიუმის K^+) შესანარჩუნებლად უჯრედის შიგნით, მაშინ როდესაც სხვა იონების კონცენტრაციას ინარჩუნებენ (მაგალითად ნატრიუმის Na^+) აღმოჩენილ კონცენტრაციაზე დაბლა უჯრედგარე სივრცეში;
- 4) უჯრედის ზედაპირის მარკერები, როგორცაა გლიკოპროტეინები (პროტეინები დაკავშირებული ნახშირწყლებთან), რომელიც მათ აღქმადს ხდის მეზობელი უჯრედებისთვის;
- 5) უჯრედის ადჰეზიის მოლეკულები (CAMs) ან პროტეინები, რომელიც განაპირობებს მათ ერთმანეთთან შენებებას და ციტოსკელეტონზე ქმნის მიმაგრებებს უჯრედების ფორმის შენარჩუნების მიზნით;
- 6) ქიმიური რეაქციების კატალიზატორები, მაგალითად, ლაქტოზის გლუკოზად გარდამქმნელები.

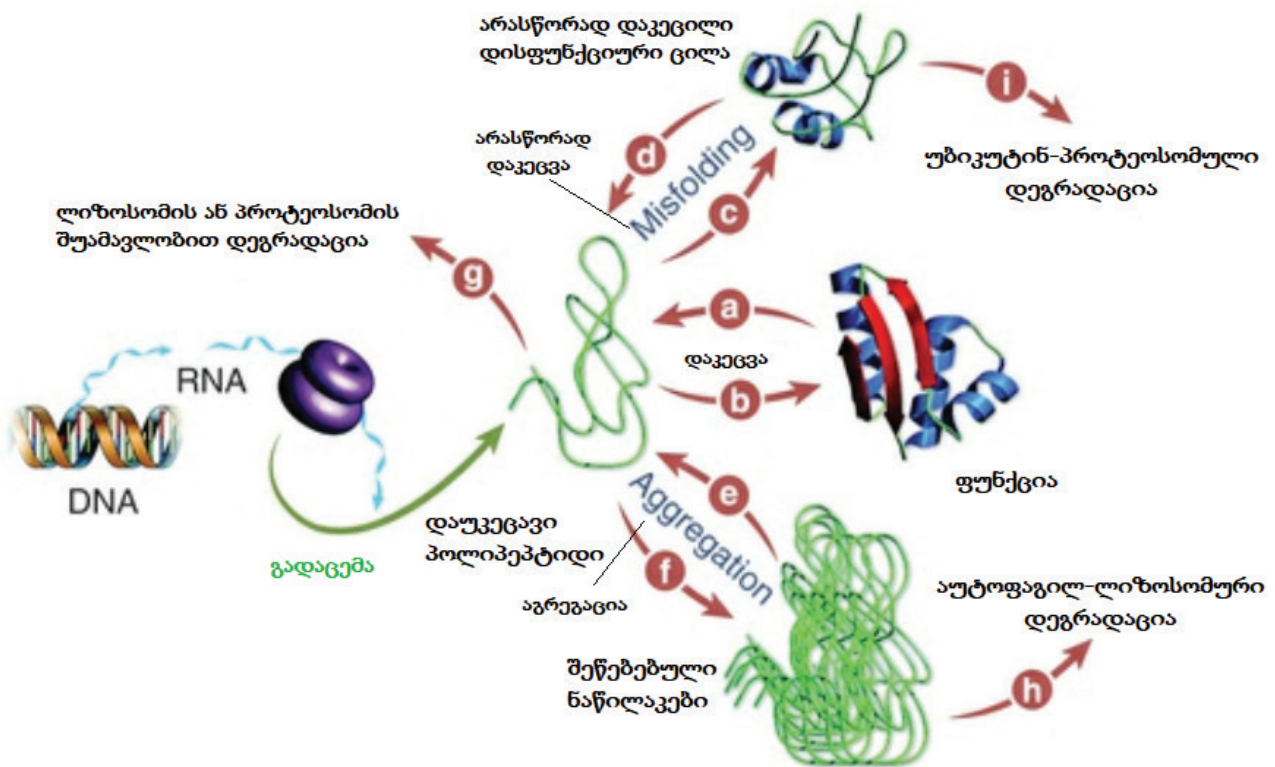
მემბრანული პროტეინები საკვანძო კომპონენტებია ენერჯის გადასაცემად, ქიმიური ენერჯის ელექტრულ ენერჯიად გარდასაქმნელად ან ელექტრული ენერჯის მექანიკურ ენერჯიად გარდასაქმნელად ან ATP-ის სინთეზისთვის.

პლაზმური მემბრანის პროტეინების ურთიერთქმედება ლიპიდებთან კომპლექსური თემაა და წარმოადგენს კვლევის საგანს. პროტეინების როლი დაავადების წარმოშობასა და პროგრესირებაში მნიშვნელოვანია, რადგან ისინი მართავენ უჯრედებს შორის კომუნიკაციას ენზიმური, სატრანსპორტო და ამომცნობი-რეცეპტორების ფუნქციის უზრუნველყოფის გზით უჯრედულ ფიზიოლოგიაში.

პროტეინის რეგულაცია უჯრედში: პროტეოსტაზი

პროტეოსტაზი (ანუ პროტეომე [უჯრედების პროტეინის სრული კოლექცია] ჰომეოსტაზის) წარმოადგენს უჯრედში პროტეინის სინთეზის, შენარჩუნებისა და დეგრადაციის პროცესების ბალანსირებულ მდგომარეობას. იგი სასიცოცხლო ფაქტორია უჯრედის ჯანმრთელობისთვის. უჯრედის პროტეინის მარაგი მუდმივად ცვალებადი და განახლებადია. ცილის მარაგი უჯრედში დამოკიდებულია იმაზე, თუ რამდენად სწრაფად იქმნება ისინი და რამდენ ხანს ცოცხლობს ან იშლება. პროტეინების ჰომეოსტაზის სისტემა ადაპტირებადია და ისაზღვრება „პროტეოსტაზის“ ქსელით, რომელიც შედგება რიბოსომებისგან (წარმომქმნელები); ჩაპერონებისგან (chaperones - დამხმარეები); და ორი პროტეინის დამშლელი სისტემისგან ანუ პროტეოლიზური სისტემისგან (ლიზოსომები და უბიკვინ-პროტეოსომული სისტემა - UPS). მოლეკულური ჩაპერონები ანუ ე.წ. სითბური დარტყმის პროტეინები (hsp) მნიშვნელოვანი პროტეინებია. მათ ეს სახელი ეწოდათ, რადგან მათი რაოდენობის მატება ხდება უჯრედზე მომატებული ტემპერატორული ზემოქმედების პირობებში (პროტეოტოქსიური სტრესი). hsp-ის მატება არის უკუკავშირის სისტემის ნაწილი, რომელიც რეაგირებს არასწორად დაკეცილი ცილების მატებაზე და ეხმარება ამ ცილებს რაოდენობის გაორმაგებაში. აღნიშნული ჩაპერონები ასევე განაპირობებს ტრანსპორტირებასა და ubiquitination (ანუ ცილის მონიშვნა პატარა მოლეკულად - ubiquitin), რაც აგზავნის ცილას პროტეოსომში დეგრადაციის მიზნით. ყველა ეს სისტემა ერთად არეგულირებს პროტეინის ჰომეოსტაზს სხვადასხვა პირობებში (საკვები ნივთიერებებით ცვალებადი მომარაგების, ოქსიდაციური სტრესის, უჯრედული დიფერენციაციის, ტემპერატურული ცვლილებების, მძიმე მეტალების არსებობისა და სხვა სტრესის არსებობის პირობებში). არასრულყოფილი ან დარღვეული პროტეოსტაზის ქსელი განსაზღვრავს დაავადებების განვითარებას (სურათი 1.15).

სურათი 1.15 ცილების ჰომეოსტაზის სისტემა და გამოსავლები



წყარო: Lindquist SL, Kelly JW: *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3[12]:pii:a004507, 2011

პროტეაზები არის ენზიმები, რომელიც შლის პროტეინებს. გარკვეული პროტეაზები შეიძლება მიეძღვოს უჯრედის მემბრანას. პროტეაზები ჩართულია აუცილებელი პროცესების ფიზიოლოგიურ რეგულაციაში იმ მოვლენების მჭიდროდ ორკესტრირებულ თანმიმდევრობაში მონაწილეობით, რომელსაც ეწოდება პროტეოლიზური კასკადი. დაავადებების თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი ოთხი მთავარი პროტეოლიზური კასკადი განიხილება მკურნალობის რეჟიმებში:

- 1) უჯრედული სიკვდილი ანუ caspase-გამონვეული აპოპტოზი;
- 2) სისხლის კოაგულაციის კასკადი;
- 3) მემბრანული ენზიმების დეგრადაცია ანუ მატრიქსის მეტალოპროტეინაზების კასკადი;
- 4) კომპლემენტის კასკადი.

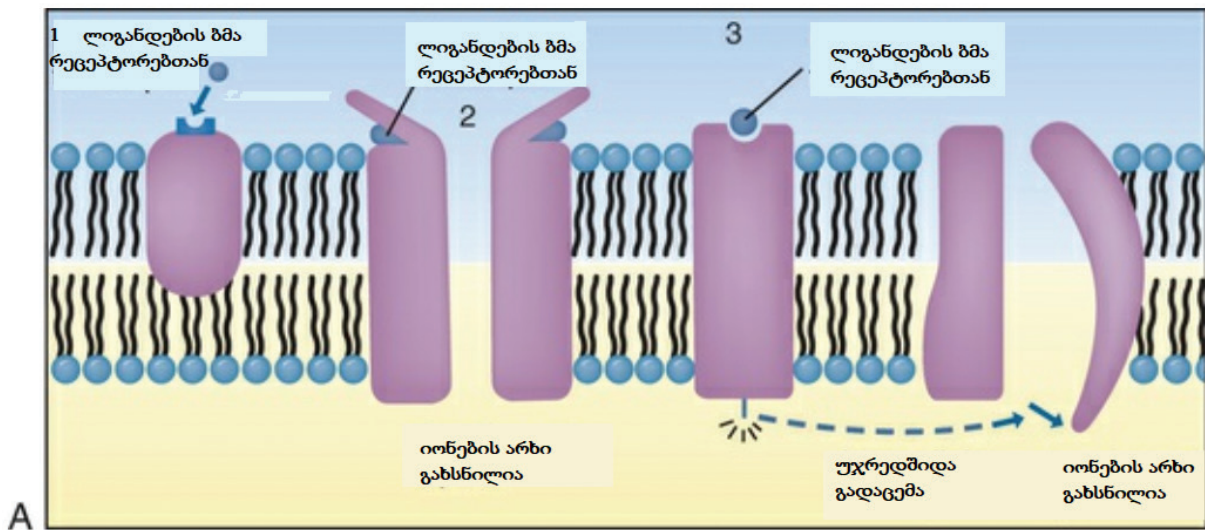
ზოგიერთი პროტეაზა პროტეოლიზურ კასკადში მოქმედებს როგორც მექანიზმის გამშვები; სხვები ჩართულია კოპირების, გამრავლებისა და ზედამხედველობის პროცესში. ამ პროცესის სხვადასხვა ეტაპის გაგება სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია მედიკამენტოზური ინტერვენციების დაგეგმვის კუთხით. პროტეაზების დისრეგულაცია, თავის მხრივ, ბევრ დაავადებას განაპირობებს კიბოს, აუტოიმუნური და ნეიროდეგენერაციული დარღვევების ჩათვლით.

პლაზმის მემბრანაში არსებული შაქრის ან კარბოჰიდრატების (ოლიგოსაქარიდების) მოკლე ჯაჭვები ძირითადად დაკავშირებულია მემბრანის პროტეინებთან (გლიკოპროტეინები) და ლიპიდებთან (გლიკოლიპიდები). პროტეინებთან დაკავშირებული გრძელი პოლისაქარიდული ჯაჭვები ცნობილია პროტეოგლიკანების სახელით. ყველა გლიკოპროტეინების, პროტეოგლიკანებისა და გლიკოლიპიდების კარბოჰიდრატები განლაგებულია პლაზმის მემბრანის გარედან და ქმნის კარბოჰიდრატის გარსს სახელად გლიკოკალიქსი (ანუ უჯრედის საფარი). გლიკოკალიქსი იცავს უჯრედს მექანიკური დაზიანებისგან. ამასთან, კარბოჰიდრატების შრე უჯრედებს აძლევს ლორწოვანი ზედაპირის შესახედაობას, რაც ხელს უწყობს უჯრედების მობილობას (ლეიკოციტების მსგავსი უჯრედები) ვიწრო სივრცეში გაძრომის დროს. კარბოჰიდრატების ფუნქციები უფრო მეტია, ვიდრე დაცვა და ლუბრიკაცია და გულისხმობს სპეციფიური უჯრედ-უჯრედის ამოცნობას და დაკავშირებას. უჯრედებს შორის ამოცნობა მემბრანის ოლიგოსაქარიდების ფუნქციაა; მაგალითად, ტრანსმემბრანული პროტეინები, სახელად ლექტინები, რომელიც უკავშირდება ოლიგოსაქარიდების გარკვეულ ჯგუფს, ამოიცნობს ნეიტროფილებს ბაქტერიული ინფექციის სივრცეში. აღნიშნული ტიპის ამოცნობიდან გამომდინარე ნეიტროფილები ენეპება სისხლძარღვის კედელს და გადადის სისხლიდან ინფიცირებულ ქსოვილში ბაქტერიასთან ბრძოლის მიზნით.

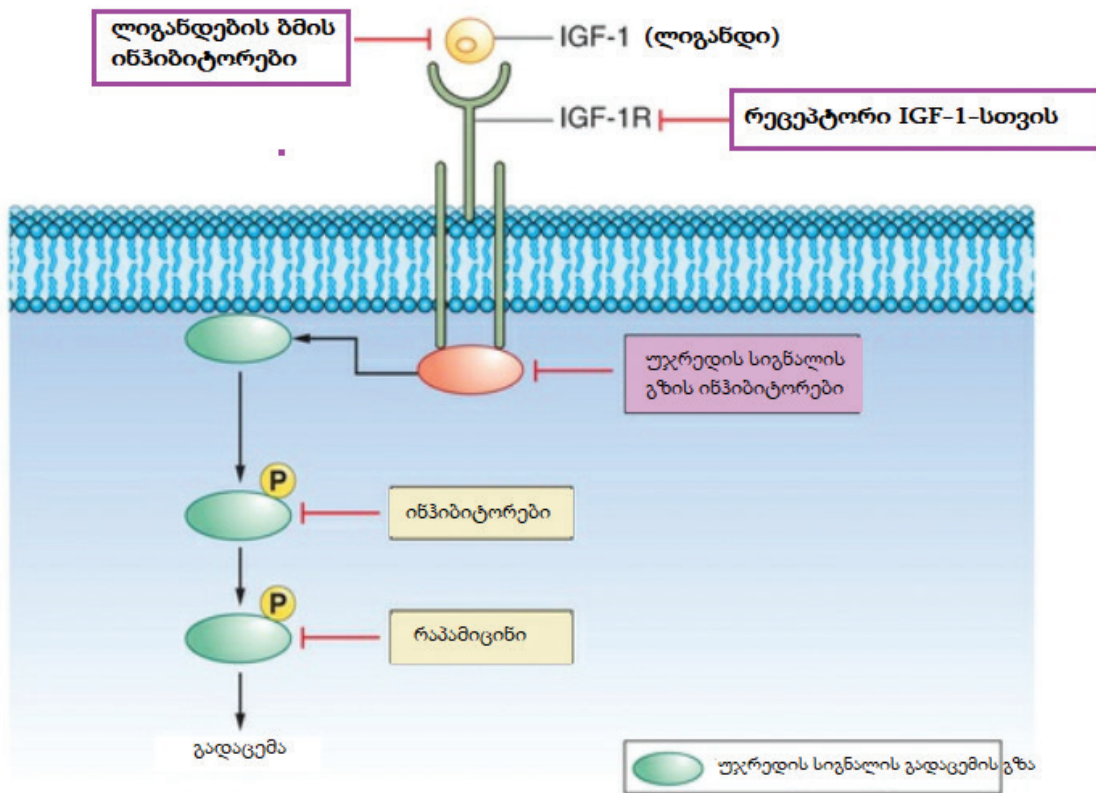
უჯრედული რეცეპტორები

უჯრედული რეცეპტორები პროტეინის მოლეკულებია, რომელიც განთავსებულია პლაზმის მემბრანაზე, ციტოპლაზმაში ან ბირთვებში, რომელთაც შესწევთ უნარი ამოიცნონ და დაუკავშირდნენ სპეციფიურ შედარებით მცირე მოლეკულებს, სახელად ლიგანდებს (ლათინურად *ligare*, "დაკავშირება") (სურათი 1.16). პროტეინის ის ნაწილი, რომელიც უკავშირდება ლიგანდს, ცნობილია შეკავშირების ადგილის სახელით. ჰორმონები ლიგანდებია. ამოცნობა და დაკავშირება დამოკიდებულია რეცეპტორებისა და მისი უფრო პატარა ლიგანდების ქიმიურ კონფიგურაციაზე და ისინი უკავშირდება ერთმანეთს პაზლის შემადგენელი ნაწილების მსგავსად. პროტეინის რეცეპტორებთან ლიგანდებისადმი მაღალი შესატყვისობით არჩევითი დაკავშირება დამოკიდებულია სუსტი, არაკოვალენტური ურთიერთქმედების ფორმირებასა - ნყალბადის ბმები, ელექტროლიტური მიზიდულობა და ვან-დერ-ვალსის, ანუ უჯრედთაშორისი მიზიდულობა - და ჰიდროფობულობის სიძლიერეზე (*favorable hydrophobic forces*). უჯრედების უმეტესობა მრავალ რეცეპტორს შეიცავს და ლიგანდის რეცეპტორებთან მათი შეკავშირება ააქტიურებს ან თრგუნავს რეცეპტორთან ასოცირებულ სასიგნალო ან ბიოქიმიურ გზებს.

სურათი 1.16 უჯრედოვანი რეცეპტორები



A



B

ლიგანდებისა და იმ რეცეპტორების ქიმიური ბუნება, რომელთაც ეს ლიგანდები უკავშირდება, განსხვავებულია. რეცეპტორები კლასიფიცირდება მათი ლოკალიზაციისა და ფუნქციის მიხედვით (იხ. უჯრედული კომუნიკაცია და სიგნალის გადაცემა). უჯრედის ტიპი განაპირობებს მთლიანად უჯრედულ ფუნქციას, მაგრამ პლაზმის მემბრანის რეცეპტორების ტიპი განაპირობებს რომელ ლიგანდებს დაუკავშირდება უჯრედი და დაკავშირებულ უჯრედებს რა რეაგირება ექნებათ. მაგალითად, ჰორმონისა და ნეიროტრანსმიტერის უნარი მოახდინონ უჯრედის სტიმულაცია რეგულირდება პლაზმის მემბრანაში არსებული რეცეპტორების სპეციფიურობითა და მათი რაოდენობით. სპეციფიური პროცესები ასევე აკონტროლებს უჯრედშიდა მექანიზმებს. მაგალითად, ჰორმონთან დაკავშირება დამოკიდებულია სპეციალურ მესენჯერ მოლეკულებზე, რომელიც არეგულირებს პროტეინის სინთეზს უჯრედში. ნეიროტრანსმიტერები ფუნქციონირ-

რებისას ასევე ახდენს სპეციალური მესენჯერების სპეციფიურ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებას.

პლაზმის მემბრანაზე, ციტოპლაზმასა და ბირთვებში აღმოჩენილია სხვადასხვა ნამლების შესაბამისი რეცეპტორები. მემბრანების რეცეპტორები აღმოჩენილია სხვადასხვა საანესთეზიო საშუალებებისთვის, ოპიატებისთვის, ენდორფინისთვის, ენკეფალინებისთვის, ანტიბიოტიკებისთვის, კიბოს საწინააღმდეგო პრეპარატებისთვის, დიგოქსინისა და სხვა ნამლებისთვის. მემბრანული რეცეპტორები ენდორფინისთვის, რომელიც ჰიპოფიზის ჯირკვლიდან გადმოსროლილი იზოლირებული ოპიატის მსგავსი პეპტიდებია, აღმოჩენილია დიდი რაოდენობით ნერვული სისტემის ტკივილის აღქმის სისტემაში. დაკავშირების შემდეგ, ენდორფინები (ან მორფინის მსგავსი მედიკამენტები) ცვლის უჯრედის იონებისადმი შეღწევადობას, ზრდის იმ მოლეკულების კონცენტრაციას, რომელიც არეგულირებს უჯრედშიდა პროტეინის სინთეზს და ახდენს ისეთი მოვლენების ინიცირებას, რაც განაპირობებს ტკივილის აღქმას.

ინფექციის გამომწვევი მიკროორგანიზმებისთვის რეცეპტორები ან ანტიგენ რეცეპტორები უკავშირდება ბაქტერიებს, ვირუსებსა და პარაზიტებს. ანტიგენ რეცეპტორები ლეიკოციტებზე (ლიმფოციტები, მონოციტები, მაკროფაგები, გრანულოციტები) ამოიცნობს და უკავშირდება ანტიგენურ მიკროორგანიზმებს და ააქტიურებს იმუნურ და ანთებით პასუხს.

უჯრედის-უჯრედთან მიმაგრება (ადჰეზია)

უჯრედები პატარა და სქელი ფორმისაა და არ არის აგურის მსგავსი. ისინი გარშემორტყმულია მბზინავი მემბრანით და უჯრედის გადარჩენა დამოკიდებულია ამ მემბრანის მთლიანობაზე. როგორ შეუძლიათ უჯრედებს, მათი მემბრანების ხელშეუხებლად, დაუკავშირდნენ მჭიდროდ ერთმანეთს, შექმნან კუნთოვანი მასა, რომელსაც შეეძლება წიგნის აწევა? პლაზმური მემბრანები არა მხოლოდ შემოფარგლავს გარემოსთან უჯრედის საზღვარს, არამედ საშუალებას აძლევს უჯრედების ჯგუფებს მიემაგრონ ერთმანეთს, უჯრედ-უჯრედოვანი ადჰეზიის გზით, რათა შექმნან ქსოვილები და ორგანოები. როგორც კი ორგანიზმებიან, უჯრედები ერთმანეთთან კავდება სამი სხვადასხვა ინსტრუმენტის საშუალებით:

- 1) უჯრედგარე მატრიქსი;
- 2) უჯრედის პლაზმის მემბრანაში მოლეკულების უჯრედული ადჰეზია;
- 3) სპეციალიზებული უჯრედული კავშირები.

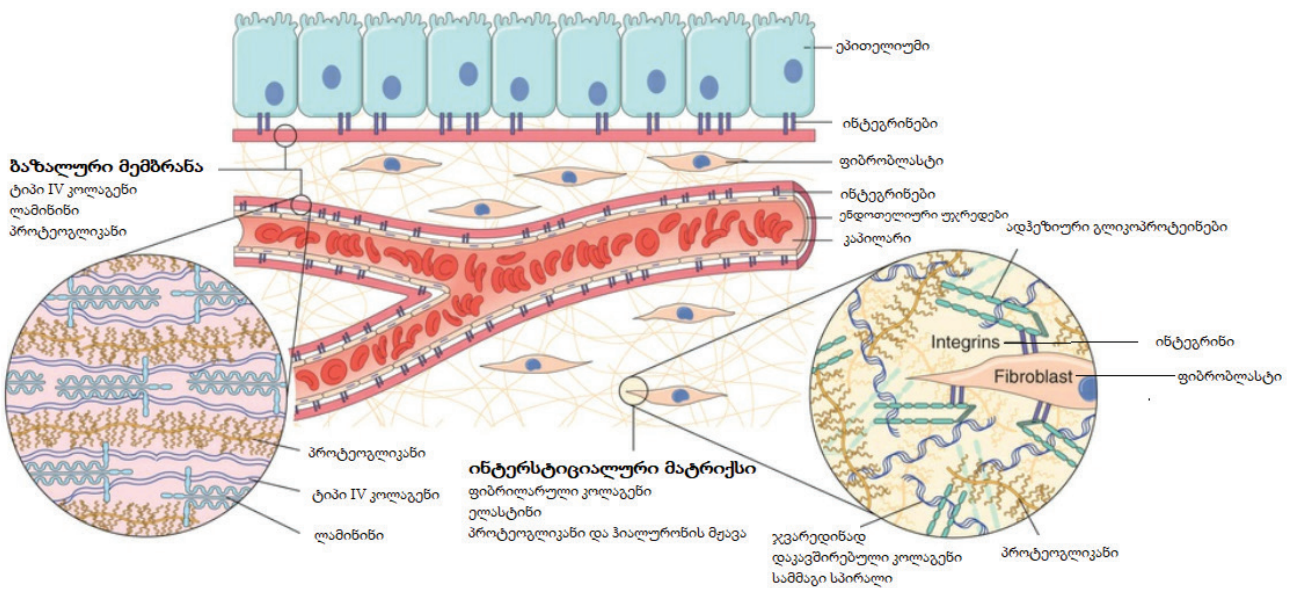
უჯრედგარე მატრიქსი და ბაზალური მემბრანა (basement membrane)

უჯრედები შეიძლება ერთმანეთს დაუკავშირდეს ერთმანეთთან მიმაგრებით ან უჯრედგარე მატრიქსით (ECM; ასევე ბაზალური მემბრანის ჩათვლით), რომელსაც უჯრედები თავის გარშემო გამოიმუშავენ. ECM არის ინტერსტიციული ბოჭკოვანი ცილების რთული ბადე, რომელიც ჩაშენებულია ნყლიან, გელის მსგავს ნივთიერებაში, რომელიც შედგება რთული ნახშირწყლებისაგან (სურათი 1.17). უჯრედგარე მატრიქსის სპეციალიზებული ტიპი ცნობილია ბაზალური მემბრანის სახელით (ასევე ცნობილია ბაზალური ლამინას სახელითაც). მატრიქსის მოლეკულების ეს ფურცელი არის ძალიან თხელი, მჭიდრო და მოქნილი; თავსდება ეპითელური უჯრედების ქვეშ და გარს ერტყმის ინდივიდუალურ კუნთოვან უჯრედებს, ცხიმოვან უჯრედებსა და შვანის უჯრედებს (რომელიც შემოეხვევა პერიფერიული ნერვული უჯრედების აქსონებს) (სურათი 1.18). უჯრედგარე მატრიცა წებოს ჰგავს, თუმცა, ის წარმოადგენს საკვები ნივთიერებების, ნარჩენებისა და სხვა წყალში ხსნადი ნივთიერებების სისხლსა და ქსოვილის უჯრედებს შორის დიფუზიისთვის გზას (Pathway). მთლიანობაში, მატრიცა ხელს უწყობს უჯრედების ზრდის, მოძრაობისა და დიფერენციაციის პროცესის მონესრიგებას. ECM-ის ძირითად ფუნქციებს წარმოადგენს: 1) მექანიკური მხარდაჭერა, 2) უჯრედების პროლიფერაციის კონტროლი, 3) ქსოვილების რეგენერაციისთვის სტრუქტურის შექმნა და 4) ქსოვილების მიკროგარემოს ჩამოყალიბება. მატრიცაში შერეულია მაკრომოლეკულების სამი ჯგუფი:

- 1) ბოჭკოვანი სტრუქტურული ცილები, კოლაგენისა და ელასტინის ჩათვლით;
- 2) ფიბრონექტინის მსგავსი ადჰეზიური გლიკოპროტეინების მრავალფეროვანი ჯგუფი;
- 3) პროტეოგლიკანები და ჰიალურონის მჟავა.

სურათი 1.17 უჯრედგარე მატრიქსი

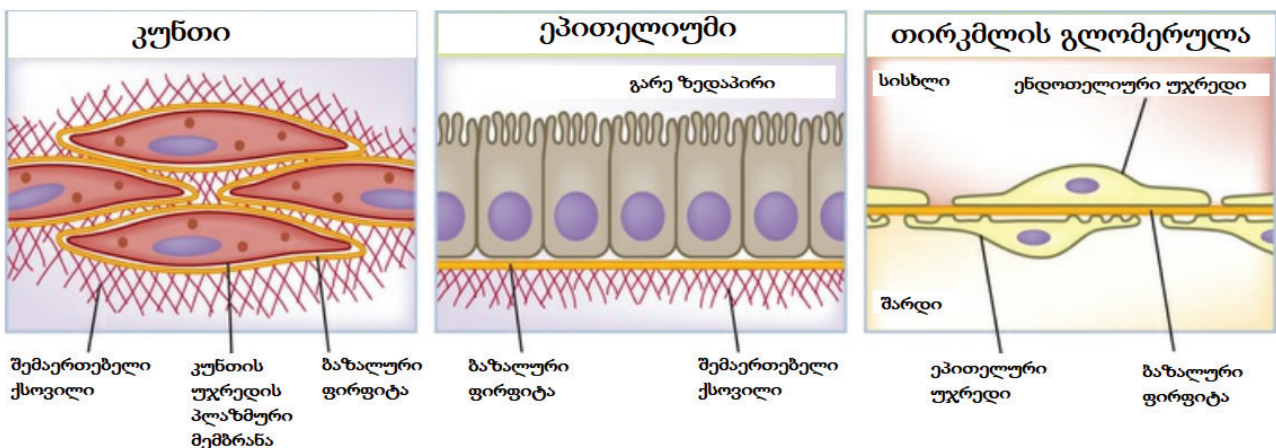
ქსოვილი არ არის მხოლოდ უჯრედები. მის შემადგენლობაში ასევე შედის უჯრედგარე სივრცე, რომელიც ამოვსებულია მაკრომოლეკულების ქსელით და ეწოდება უჯრედგარე მატრიქსი. ეს მაკრომოლეკულები სეკრეტირდება ლოკალურად (უხშირესად ფიბრობლასტები) და ლაგდება ბადისებურად იმ უჯრედების ზედაპირულად, რომლიდანაც წარმოიშვა. მაკრომოლეკულების 2 ძირითად კლასს მოიცავს პროტეოგლიკანები, რომელიც უერთდება პოლისაქარიდების ჯაჭვს გლიკოსამინოგლიკანებს და ფიბროზული ცილები (კოლაგენი, ელასტინი, ლამინინი, ფიბრონექტინი), რომელსაც აქვს სტრუქტურული და ადჰეზიური ბუნება. ერთად პროტეოგლიკანის მოლეკულები ქმნის ჟელატინის მაგვარ ნივთიერებას, რაშიც ჩანერგილია ფიბროზული ცილები. ეს ჟელატინის მაგვარი ნივთიერება იძლევა ნუტრიენტების, მეტაბოლიტების, ჰორმონების სწრაფ დიფუზიას სისხლსა და ქსოვილის უჯრედებს შორის. ამ ბალანსის დარღვევა იწვევს სერიოზულ დაავადებებს, როგორიცაა ართრიტი, სიმსივნე და სხვა



წყარო: Kumar V et al: *Robbins & Cotran pathologic basis of disease*, ed 9, Philadelphia, 2015, Saunders

სურათი 1.18 ბაზალური ფირფიტა ორგანიზებულია სამ ტიპად.

ბაზალური ფირფიტა (ყვითელი) შემოეხვევა ზოგიერთ უჯრედს, როგორც ჩონჩხის კუნთის უჯრედი, მოექცევა ეპითელიუმის ქვეშ და განთავსდება ორ უჯრედს შორის (თირკმლის გლომერულა).



წყარო: Alberts B: *Essential cell biology*, ed 4, New York, 2014, Garland

კოლაგენი აყალიბებს კაბელის მსგავს ბოჭკოებს ან ფურცლებს, რომელიც უზრუნველყოფს დაჭიმვისას სიმტკიცეს ან ხანგრძლივი სტრესისადმი მდგრადობას. კოლაგენის დაშლა, რაც ვლინდება ხოლმე ოსტეოართროიტის დროს, არღვევს იმ ფიბრილების მთლიანობას, რაც განაპირობებს დაჭიმვისადმი სიმტკიცეს.

ელასტინი არის რეზინის მსგავსი ცილოვანი ბოჭკო, რომელიც ყველაზე დიდი რაოდენობითაა იმ ქსოვილებში, რომელთაც უნდა შეეძლოთ გაჭიმვა და შემდეგ უკვე სანყის მდგომარეობაში დაბრუნება (**recoiling**), ასეთია მაგალითად ფილტვები.

ფიბრონექტინი, დიდი ზომის გლიკოპროტეინი, განაპირობებს უჯრედის ადჰეზიას და მიმაგრებას. მათი შემცირებული რაოდენობა აღმოჩენილია გარკვეული ტიპის კიბოს უჯრედებში; ეს აძლევს კიბოს უჯრედებს სხეულის სხვადასხვა ნაწილებში გადაადგილების ანუ მეტასტაზირების საშუალებას.

ექსტრაცელულარული მატრიქსი გამომუშავდება ფიბრობლასტებში („ბოჭკოვანი ფორმირებები“), ლოკალურ უჯრედებში, რომელიც წარმოდგენილია მატრიქსში. მატრიქსისა და მის შიგნით უჯრედების ერთობლიობა ცნობილია შემაერთებელი ქსოვილის სახელით და ისინი უჯრედებს აკავშირებს ერთმანეთთან ქსოვილისა და ორგანოების ფორმირების მიზნით. ადამიანის შემაერთებელი ქსოვილი ძალიან მრავალფეროვანია. ის შეიძლება იყოს მყარი და მკვრივი, ძვლის მსგავსად; მოქნილი, მყესების ან კანის მსგავსად; ელასტიური და ზემოქმედების შთანთქმელი, ხრტილის მსგავსად ან რბილი და გამჭვირვალე, ჟელსმაგვარი მინისებური სხეულის მსგავსად (ამოფენს თვალს). ყველა აღნიშნულ მაგალითში, ქსოვილების უმეტესობა იქმნება უჯრედგარე მატრიქსით და უჯრედებით, რომელიც გამოიმუშავებს მატრიქსს და ისინი მატრიქსშივე მიმოიფანტება, როგორც ქიმიში პუდინგში (იხ. სურათი 1.17).

მატრიცა არ არის მხოლოდ პასიური ხარაჩო უჯრედული მიმაგრებისთვის; ის ასევე ხელს უწყობს უჯრედების ფუნქციების რეგულირებას. მატრიცა უჯრედების ზრდის, მოძრაობისა და დიფერენცირების რეგულირებას უწყობს ხელს.

უჯრედის ადჰეზიის მოლეკულები (CAMs)

ეს უჯრედები არის უჯრედის ზედაპირის პროტეინები, რომელიც აკავშირებს უჯრედს მიმდებარე უჯრედთან და უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტებთან (ECM). CAM მოიცავს პროტეინის ოთხ ოჯახს: ინტეგრინი, კადერინები, სელექტინები და იმუნოგლობულინების (Ig) სუპეროჯახი. ინტეგრინები რეცეპტორების ძირითადი კლასია ECM-ში და არეგულირებს უჯრედი-ECM ურთიერთქმედებას კოლაგენთან, ფიბრონექტიტთან, ვიტრონექტინთან და ფიბროინოგენთან. კადერინები არის Ca^{++} -დამოკიდებული გლიკოპროტეინები და ქსოვილად განაწილების უნიკალური ფორმა უვლინდებათ, მაგალითად ეპითელის მსგავსი (E-კადერინი). სელექტინები წარმოადგენს პროტეინების ოჯახს, რომელიც აკავშირებს გარკვეულ ნახშირწყლებს, მაგალითად მუცინებს. იმუნოგლობულინების სუპეროჯახი CAMs (IgSF CAMs) აკავშირებს ინტეგრინებს ან სხვა IgSF CAMs.

სპეციალიზებული უჯრედული შეკავშირებები (junctions)

უჯრედების უშუალო მეზობლობაში მყოფ უჯრედებთან პირდაპირი ფიზიკური კონტაქტი ხშირად აკავშირებს მათ პლაზმური მემბრანების სპეციალიზებულ რეგიონებში, რომელთაც უჯრედული შეკავშირებები ეწოდება. უჯრედის შეკავშირებები კლასიფიცირდება მათი ფუნქციის შესაბამისად:

- 1) უჯრედების ერთად დასამაგრებელი, რის გამოც ფორმირდება მჭიდრო კავშირი;
- 2) მყარი მექანიკური მიმაგრების უზრუნველყოფა (მიმაგრების შეკავშირებები, დესმოსომები, ნახევრადდესმოსომები);
- 3) სპეციალური ტიპის ქიმიური კომუნიკაციის უზრუნველყოფა, მაგალითად არაორგანული იონების და პატარა წყალში-ხსნადი მოლეკულების მოძრაობა ერთი უჯრედის ციტოზოლიდან მეორე უჯრედის ციტოზოლში, როგორცაა ელექტრო-ტალღის გამონვევა (gap შეკავშირებები) და აპიკო-ბაზალური პოლარობის შენარჩუნება ინდივიდუალურ ეპითელურ უჯრედებში (მჭიდრო შეკავშირებები) (სურათი 1.19).

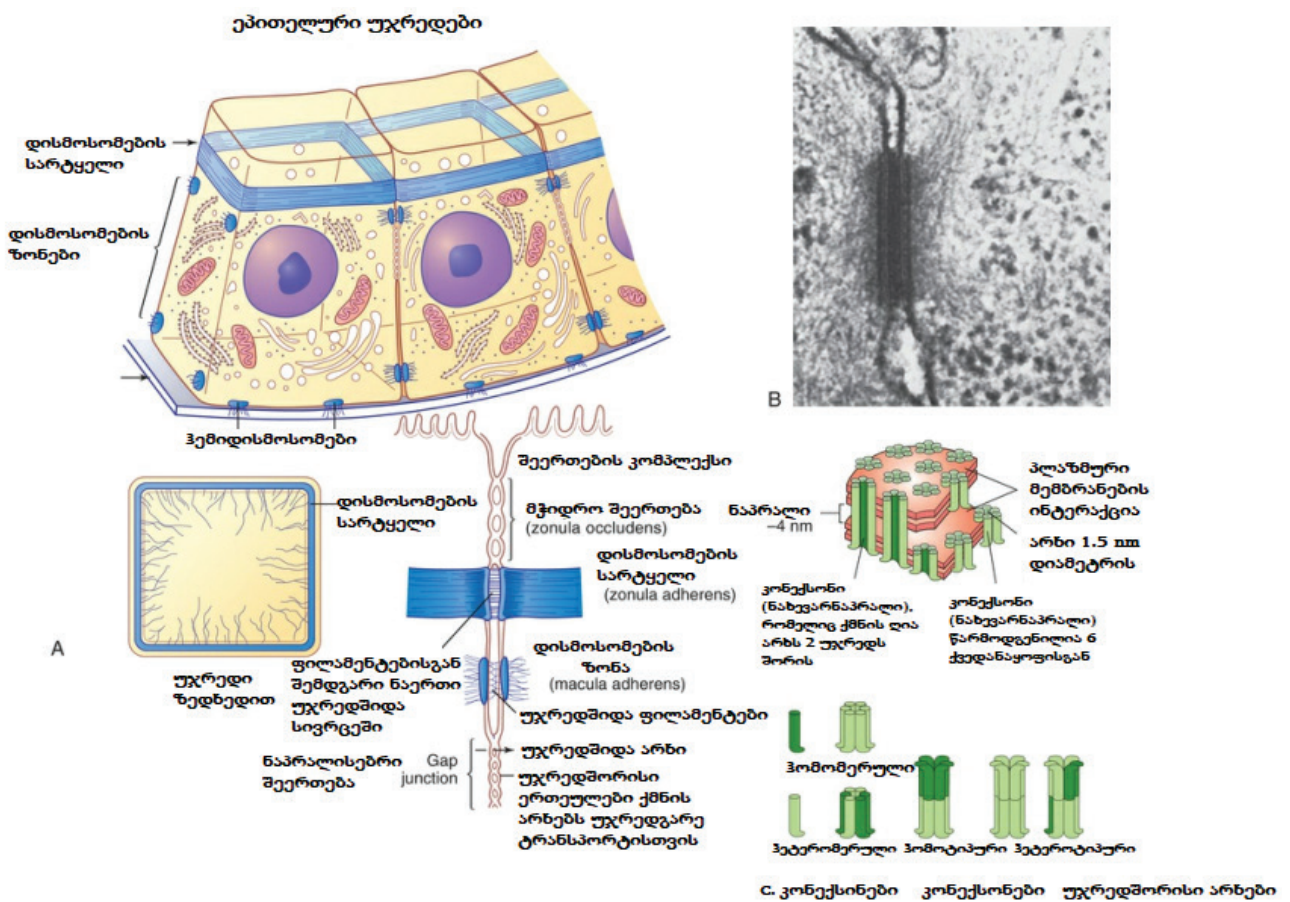
ყველა უჯრედის შეკავშირება ქმნის გაჭონვისადმი მდგრად ეპითელიუმს (ერთი უჯრედის მეორეზე მექანიკური მიმაგრება-კავშირებით), რომელიც უზრუნველყოფს კომუნიკაციურ არხებს და ინარჩუნებს უჯრედის პოლარობას.

სურათი 1.19 უჯრედის შეერთების ტიპები

A - სქემატური ნახატი, რომელიც ასახავს დესმოსომების სარტყელს ეპითელიურ უჯრედებს შორის. ამ შეერთებას ასევე ეწოდება *zonula adherens* და შემოსაზღვრავს თითოეული უჯრედის შეერთებას. დესმოსომის ზონები და ჰემიდესმოსომები ასევე წარმოადგენს შეერთების ზონებს. ეს შეერთება არ არის გამტარი შეერთება. ისინი იკავებს უჯრედებს ერთად, თუმცა ამ შეერთების ადგილას არ ხდება მოლეკულების მიმოცვლა უჯრედებს შორის. ნაპრალისებრი *gap* შეერთებები არის საკომუნიკაციო შეერთებები, სადაც ხდება მცირე ზომის მოლეკულების მიმოცვლა უჯრედებს შორის;

B - დესმოსომა ელექტრონულ მიკროგრაფზე;

C - კონექსონები



წყარო: *Biology*, St Louis, 1992, Mosby. C from Alberts B et al: *Molecular biology of the cell*, ed 5, New York, 2008, Garland

უჯრედული შეკავშირებები შეიძლება კლასიფიცირდეს როგორც სიმეტრიული და ასიმეტრიული. სიმეტრიული შეკავშირებები მოიცავს მჭიდრო შეკავშირებებს (*zonula occludens*), ქამარ დესმოსომას (*zonula adherens*), დესმოსომებს (*macula adherens*) და *gap* შეკავშირებებს (ცნობილი როგორც უჯრედშორისი სახელის ან კომუნიკაციური შეკავშირებების სახელით). ასიმეტრიული შეკავშირებები წარმოადგენს ნახევრადდესმოსომებს (იხ. სურათი 1.19). ეპითელიურ უჯრედებს შორის ზონები - ჩვეულებრივ შედგება *zonula occludens*-სგან, *zonula adherens*-სგან და *macula adherens*-სგან - ერთად აყალიბებს შემაკავშირებელ კომპლექსებს. დესმოსომები ქმნის უჯრედების ერთობლიობას, როგორც ეპითელიური ფურცლების უწყვეტი ზოლების ან ქამრების ფორმირებით, ასევე ლილაკების მსგავსი საკონტაქტო წერტილების სახით. დესმოსომა ასევე მოქმედებს როგორც ბრეკეტების სისტემა სტრუქტურული სტაბილურობის შესანარჩუნებლად.

მჭიდრო შეკავშირებები წარმოადგენს დიფუზიისთვის წინააღმდეგობას, რაც ახდენს პლაზმის მემბრანაში სატრანსპორტო პროტეინების გზით სუბსტანციების გადაადგილების პრევენციას. ამ გზით ხდება მეზობელი უჯრედების პლაზმის მემბრანებს შორის მცირე მოლეკულების გაჟონვის თავიდან აცილება. **Gap** შეკავშირებები წარმოადგენს კომუნიკაციური არხების ან კონექსონების კლასტერებს, რაც მცირე ზომის იონებს და მოლეკულებს ერთი უჯრედის შიგნიდან მეორე უჯრედის შიდა სივრცეში გადასვლის საშუალებას აძლევს. კონექსონები არის ნახევარარხები, რომელიც მიმდებარე პლაზმური მემბრანიდან გარეთ არის მიმართული (იხ. სურათი 1.19, C).

შეკავშირების კომპლექსი არის პლაზმური მემბრანის სითხისა და აირების გამტარი ნაწილი. აღნიშნული გამტარობა კონტროლდება ე.წ. კარიბჭის (**gating**) პროცესით, რომელიც დამოკიდებულია ციტოპლაზმაში კალციუმის იონების კონცენტრაციაზე. გაზრდილი ციტოპლაზმური კალციუმის კონცენტრაცია იწვევს გამტარობის დაქვეითებას შეკავშირების კომპლექსებში. კარიბჭე არის უჯრედების დაცვის მნიშვნელოვანი მექანიზმი, რადგან ის საშუალებას აძლევს დაუზიანებელ უჯრედებს თავი დააღწიონ დაზიანებულ მეზობლებს. დაზიანებული უჯრედი გამოათავისუფლებს კალციუმს, რომელიც გადაადგილდება შეკავშირების კომპლექსში და ზრდის კალციუმის შემცველობას მეზობელ უჯრედებში, იწვევს დაზიანების ეფექტებს. კალციუმის გაზრდილი კონცენტრაცია ამცირებს მეზობელი უჯრედების კომპლექსების გამავლობას, რომელიც დაზიანებული უბნის ირგვლივ შედარებით გაუმტარ კედელს ქმნის.

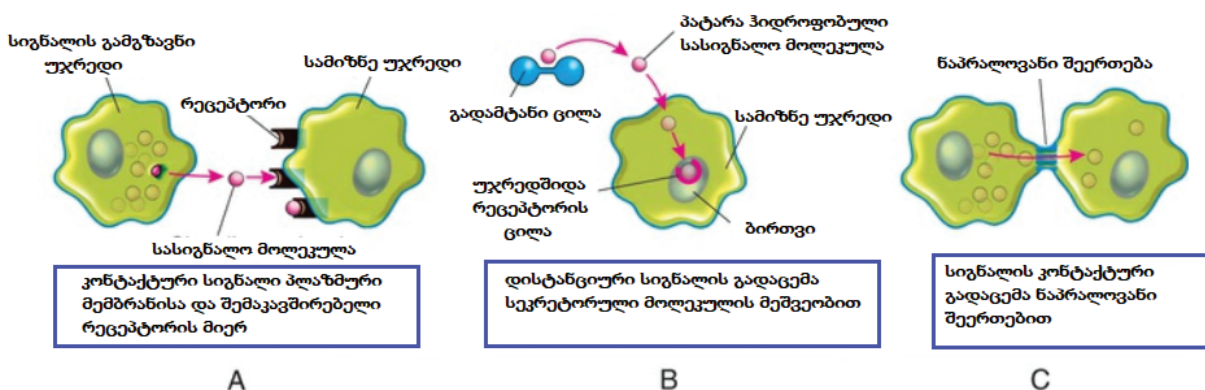
უჯრედული კომუნიკაცია და სიგნალების გადაცემა

უჯრედები ერთმანეთთან კომუნიკაციას საჭიროებს სტაბილური შიდა გარემოს ანუ ჰომეოსტაზის შესანარჩუნებლად; მათი ზრდისა და დაყოფის და მათი გამრავლების და ქსოვილების ფორმირების რეგულირებისა და მათი ფუნქციების კოორდინირებისათვის. უჯრედების კომუნიკაცია ხდება ასობით სასიგნალო ტიპის მოლეკულების გამოყენებით; ამგვარად, უჯრედების კომუნიკაცია ხდება სამი ძირითადი გზით:

1) ისინი უზრუნველყოფს პლაზმურ მემბრანასთან დაკავშირებულ სასიგნალო მოლეკულებს (რეცეპტორებს), რომელიც გავლენას ახდენს თავად უჯრედსა და პირდაპირ ფიზიკურ კონტაქტზე მყოფ სხვა უჯრედებზე (სურათი 1.20, A);

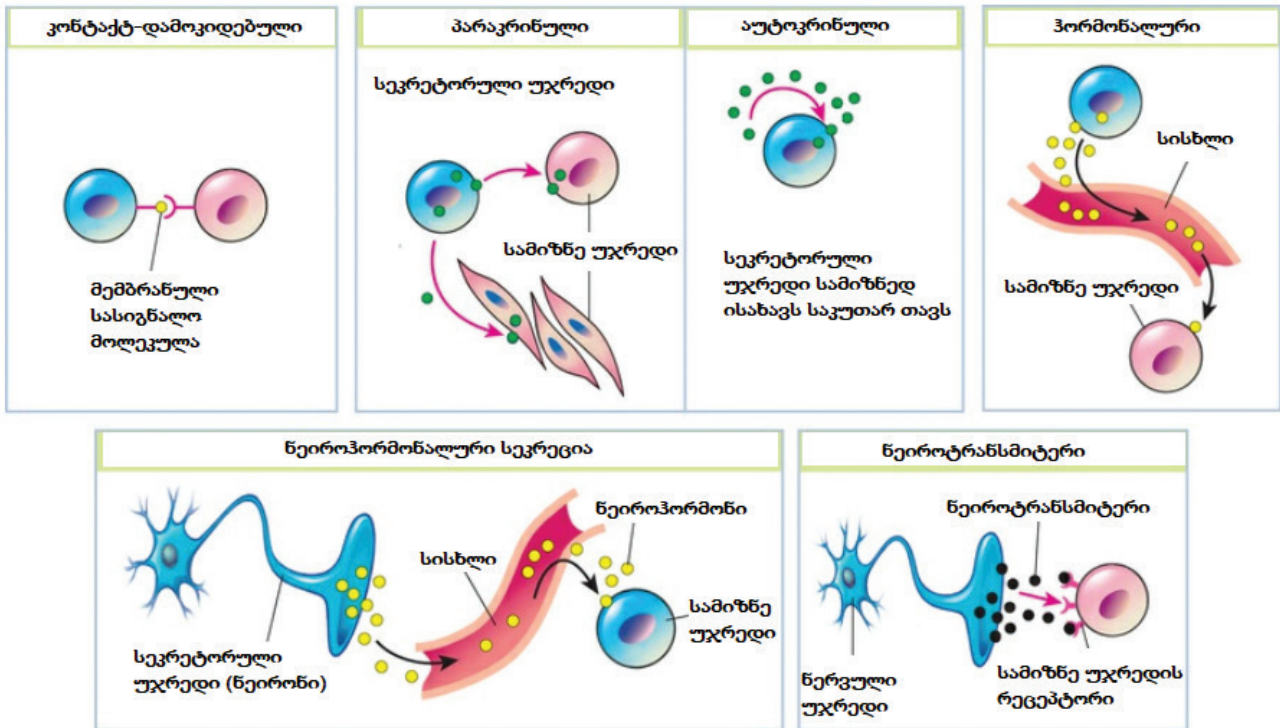
2) ისინი გავლენას ახდენს სამიზნე უჯრედების შიგნით არსებულ პროტეინ რეცეპტორებზე და ამის საფუძველზე სასიგნალო მოლეკულა შედის უჯრედში რეცეპტორებთან დასაკავშირებლად (სურათი 1.20, B);

3) ისინი აყალიბებს პროტეინის არხებს (**gap** შეკავშირებები), რომელიც მეზობელ უჯრედებთან აქტივობების პირდაპირ კოორდინირებას ახდენს (სურათი 1.20, C). უჯრედულ კომუნიკაციაში დარღვევები გავლენას ახდენს დაავადების განვითარებასა და პროგრესირებაზე. მართლაც, თუკი უჯრედს არ შესწევს **gap** შეკავშირების შიდაუჯრედული კომუნიკაციის წარმოების უნარი, ამის ფონზე თეორიულად შესაძლოა ირღვეოდეს ნორმალური ზრდის კონტროლი და უჯრედის დიფერენციაციის პროცესი, რაც ხელს უწყობს კანცეროგენეზს, ანუ სიმსივნის განვითარებას. გამომუშავებული ქიმიური სიგნალები განაპირობებს მანძილზე კომუნიკაციას. უჯრედშორისი სიგნალიზაციის ძირითადი რეჟიმები კონტაქტზე დამოკიდებული, პარაკრინული, ჰორმონალური, ნეიროჰორმონალური და ნეიროტრანსმიტერულია (სურათი 1.21).



წყარო: Alberts B et al: *Molecular biology of the cell*, ed 5, New York, 2008, Garland.

სურათი 1.21 სიგნალის გადაცემა



კონტაქტ-დამოკიდებული სიგნალიზაცია გულისხმობს, რომ უჯრედები იყენებენ მემბრან-მემბრანულ ახლო კონტაქტზე. პარაკრინული სიგნალიზაციისას უჯრედები გამოიმუშავებს ადგილობრივ ქიმიურ მედიატორებს, რომელიც სწრაფად აბსორბირდება, ნადგურდება ან იმობილიზდება. პარაკრინული სიგნალიზაცია ჩვეულებრივ მოიცავს სხვადასხვა ტიპის უჯრედებს; ამასთან უჯრედებს ასევე შეუძლიათ სიგნალების გამოიმუშავება, რომელზეც თავად რეაგირებენ და ამას აუტოკრინული სიგნალიზაცია ეწოდება (იხ. სურათი 1.21). მაგალითად, კიბოს უჯრედები იყენებენ სიგნალიზაციის ამ ფორმას თვითგადარჩენისა და პროლიფერაციისთვის. ჰორმონული სიგნალიზაცია მოიცავს სპეციალიზებულ ენდოკრინულ უჯრედებს, რომელიც ახდენს ქიმიური ნივთიერებების (chemicals) გამოიმუშავებას, რომელთაც ჰორმონები ეწოდებათ (მაგ., თიროიდ-მასტიმულირებელი ჰორმონი); ჰორმონები გამოიყოფა უჯრედების ერთი ნაკრების მიერ და მიედინება ქსოვილებსა და სისხლის ნაკადით სხვა უჯრედებთან პასუხის გამოწვევის მიზნით. ნეიროჰორმონალური სიგნალიზაციის გზით ჰორმონები (მაგ., ანგიოტენზინ II) გამოიყოფა სისხლში ნეიროსეკრეტორული ნეირონების მხრიდან. ენდოკრინული უჯრედების მსგავსად, ნეიროსეკრეტორული ნეირონები გამოიმუშავებს სისხლმზად-ქიმიურ მესენჯერებს, მაშინ როდესაც ჩვეულებრივი ნეირონები გამოყოფს მცირე მანძილის ნეიროტრანსმიტერებს პატარა, დისკრეტულ სივრცეში (მაგ., სინაფსი). ნეირონები პირდაპირ კომუნიკაციას ამყარებენ უჯრედებთან, რომელთაც ისინი აინერვირებს, სპეციალიზებულ შეკავშირებებში ქიმიური სუბსტანციების ანუ ნეიროტრანსმიტერების გამოთავისუფლების გზით, რომელთაც ქიმიურ სინაფსებს უწოდებენ; ნეიროტრანსმიტერები გადის სინაფსურ სივრცეში და მოქმედებს პოსტ-სინაფსურ სამიზნე უჯრედში (იხ. სურათი 1.21). ასეთივე სასიგნალო მოლეკულებიდან ბევრი რეცეპტორია, რომელიც გამოიყენება ჰორმონალურ, ნეიროჰორმონალურ და პარაკრინულ სიგნალიზაციაში. მათ შორის მნიშვნელოვანი განსხვავებებია სიჩქარის, შერჩევითობისა და იმ გზების კუთხით, რომლითაც სიგნალები მიეწოდება მათ სამიზნეებს.

პლაზმური მემბრანის რეცეპტორები მიეკუთვნება სამიდან ერთ-ერთ კლასს გამოყენებული სიგნალიზაციის მექანიზმების მიხედვით.

სიგნალების გადაცემა

სიგნალის გადაცემა მოიცავს შემომავალ სიგნალებს ან ინსტრუქციებს უჯრედგარე ქიმიური მესენჯერებიდან (ლიგანდები), რაც შესასრულებლად გადაეცემა უჯრედის შიდა სტრუქტურას. უჯრედები რეაგირებს გარეგან სტიმულზე სხვადასხვა სიგნალის გადამცემი გზის საშუალებით, რომელიც წარმოადგენს კომუნიკაციური გზების ერთობლიობას ანუ სიგნალიზაციის კასკადს. სიგნალები გადაეცემა უჯრედებს შორის უჯრედებში გარკვეული მოლეკულების გამომუშავებისას - სასიგნალო უჯრედი - და მიიღება სხვა უჯრედების მიერ - სამიზნე უჯრედი - რეცეპტორ პროტეინების გამოყენებით, რომელიც ამოიცნობს და რეაგირებს სასიგნალო მოლეკულაზე). თავის მხრივ, სასიგნალო მოლეკულები ააქტიურებს უჯრედშიდა პროტეინ კინაზების გზას, რასაც მივყავართ ისეთ რეაგირებამდე, როგორიცაა ზრდა და გაყოფა, გადარჩენა ან დიფერენცირება. სათანადო სიგნალების ნაკლებობა განაპირობებს უმეტესი უჯრედების თვითმკვლევლობას, რაც ცნობილია უჯრედის დაპროგრამებული სიკვდილის ანუ აპოპტოზის სახელით.

უჯრედშორისი სიგნალიზაციის მოლეკულების სიგნალების გადაცემის გზებს ანუ გადამცემ ჯაჭვებს აქვს რამდენიმე მნიშვნელოვანი ფუნქცია:

1. მათ ფიზიკურად გადააქვთ სიგნალი მიმღები ადგილიდან უჯრედის სხვა ნაწილებში, სადაც მასზე რეაქცია უნდა მოხდეს;
2. ისინი აძლიერებენ მიღებულ სიგნალს; ეს ხდება გამტარ გზებში ეფექტის გამრავლების გზით; მაგალითად, ერთი ლიგანდის მოლეკულის რეცეპტორთან დაკავშირებით აქტივირდება რიგი ადენილ ციკლაზის მოლეკულები;
3. სიგნალი ნაწილდება ისე, რომ მოახდინოს გავლენა რამდენიმე პარალელურ პროცესზე; გამტარის გზის ნებისმიერ ეტაპზე, სიგნალი შეიძლება განსხვავდებოდეს ერთმანეთისგან და გადაეცეს უჯრედშიდა სხვადასხვა სამიზნეს და ამ გზით შეიქმნას ღინების განტოტებები და, შესაბამისად, კომპლექსური პასუხი;
4. და ბოლოს, სიგნალი შეიძლება მოდულირდეს უჯრედის შიგნით ან გარეთ ჭარბად არსებული სხვადასხვა შემაფერხებელი ფაქტორით.

უჯრედგარე სიგნალიზაციის მესენჯერთან (მაგ., ლიგანდა) დაკავშირებით გამონვეული ორი ძირითადი პასუხი ან პირველი მესენჯერი, მემბრანის რეცეპტორზე ვლინდება: 1) მემბრანაში არსებული სპეციფიური არხების გაღებით ან დახურვით უჯრედის შიგნით ან გარეთ იონების გადაადგილების რეგულირების მიზნით და 2) უჯრედშიდა მესენჯერზე (მეორეული მესენჯერი) სიგნალის გადატანით, რაც, თავის მხრივ, ახდენს ბიოქიმიური მოვლენების კასკადის უჯრედის შიგნით სტიმულირებას.

უჯრედგარე მესენჯერები და არხების რეგულირება

მემბრანული არხები ანუ „კარიბჭეები“, შეიძლება გაიღოს ან დაიხუროს პირველი მესენჯერის გარშემო არსებული პირობებით. გაღება ან დახურვა ხდება არხების შემქმნელი ცილების კონფორმაციული ცვლილებების გამო - ბლოკავს (ხურავს) ან უშვებს (აღებს) გზავნილს ამ არხებში. არხების გაღება და დახურვა შეიძლება ინიცირდეს სამიდან ერთი გზით:

- 1) ლიგანდის მიერთებით სპეციფიკურ მემბრანულ რეცეპტორთან, რომელიც მჭიდროდ არის დაკავშირებული არხთან (მაგ., G პროტეინები);
- 2) პლაზმურ მემბრანაში ელექტრული მუხტის ცვლილებებით, Na^+ და K^+ ნაკადის შეცვლით;
- 3) არხების გაჭიმვის ან სხვა მექანიკური დეფორმაციის გზით.

მეორეული მესენჯერები

ბევრ ლიგანდს არ შეუძლია მათ სამიზნე უჯრედებში შესვლა უჯრედშიდა სასურველი პასუხის გამონვევის მიზნით. ამის ნაცვლად, პირველი მესენჯერები, ანუ ლიგანდები, უკავშირდება მემბრანის ზედაპირზე რეცეპტორებს, ასტიმულირებს „სიგნალის“ გადაცემას (“pass it on”). ხდება მეორეული მესენჯერების გამომუშავება დიდი რაოდენობით მას შემდეგ, რაც მემბრანასთან დაკავშირებული ენზიმი აქტივირდება, რის შემდეგაც ისინი სწრაფად დიფუზირდება მათი წყაროდან მოშორებით, მთელ უჯრედში სიგნალის გადაცემით მიზნით. გახსოვდეთ, უჯრედების

ზედაპირის უმეტესი რეცეპტორ-პროტეინები მიეკუთვნება სამი მსხვილი კლასიდან ერთ-ერთს:

- იონების არხებთან დაკავშირებული რეცეპტორები;
- G-პროტეინ-დაკავშირებული რეცეპტორები;
- ან ენზიმ-დაკავშირებული რეცეპტორები.

მეორეული მესენჯერის ორი უმთავრესი გზა არის ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატი (cyclic AMP, cAMP) და Ca^{++} . cAMP გზა, რომელიც აკავშირებს ლიგანდს შესაბამის ზედაპირულ რეცეპტორთან, საბოლოოდ ააქტივირებს ენზიმს ადენილაც ციკლაზას მემბრანის შიდა ზედაპირზე. გარსით შეკრული „შუამავალი“, G პროტეინი, მოქმედებს როგორც შუამავალი რეცეპტორსა და ადენილაც ციკლაზას შორის. G პროტეინებს ეს სახელწოდება აქვთ დარქმეული, რადგან ისინი უკავშირდებიან გუანინის ნუკლეოტიდებს - გუანოზინ ტრიფოსფატს (GTP) ან გუანოზინ დიფოსფატს (GDP). არააქტივირებული G პროტეინი შედგება ალფა (α), ბეტა (β) და გამა (γ) კომპლექსების სუბერთეულებისგან, ალფა სუბერთეულთან დაკავშირებულ GDP მოლუკულასთან ერთად.

cAMP-ის ნაცვლად, ზოგიერთი უჯრედი იყენებს Ca^{++} -ს როგორც მეორეულ მესენჯერს. ამ გზაში, ზედაპირის რეცეპტორთან პირველი მესენჯერის დაკავშირებას საბოლოოდ მივყავართ (G პროტეინების საშუალებით) ფოსფოლიპაზა C-ს ენზიმის აქტივაციამდე, რომელიც წარმოადგენს ცილის ფერმენტის ეფექტორს (ენზიმის იონური არხი) და რომელიც უკავშირდება მემბრანის შიდა მხარეს. cAMP და Ca^{++} გზები ხშირად ერთმანეთს ფარავს სხვადასხვა უჯრედული პასუხის გამონვევისას. მაგალითად, cAMP და Ca^{++} შეიძლება გავლენას ახდენდეს ერთმანეთზე. კალციუმით გააქტიურებული კალმოდულინს შეუძლია ადენილილ ციკლაზის რეგულირება და ამ გზით cAMP-ზე გავლენის მოხდენა; თავის მხრივ, cAMP-დამოკიდებულ კინაზას შეუძლია ფოსფორილება და ამ გზით Ca^{++} -ის არხების და მატარებლების აქტივობის შეცვლა. ზოგიერთ შემთხვევაში, ორივე Ca^{++} -იცა და cAMP-იც არეგულირებს ერთსა და იმავე უჯრედშიდა პროტეინს. მცირე რაოდენობით უჯრედებში, ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატი (cyclic GMP, cGMP) მუშაობს როგორც მეორეული მესენჯერი cAMP-ის გზის მსგავსად. მაგალითად, cGMP წარმოადგენს სიგნალის გადამტან გზას ხედვის პროცესში ჩართულს. ზოგიერთი უჯრედული პასუხი გამონვეული cAMP-ის და ფოსფოლიპაზა C-ის მიერ შეჯამებულია ცხრილ 1.3-ში. რეცეპტორებისა და სიგნალების გადაცემის გზების ძირითადი ტიპები მოცემულია ცხრილ 1.4-ში.

ცხრილი 1.3 ჰორმონით გამონვეული უჯრედული პასუხი, რომელიც მოდულირებულია cAMP-ით

სასიგნალო ლიგანდები	სამიზნე ქსოვილი	ძირითადი პასუხი
ეპინეფრინი (ადრენალინი)	გული	ზრდის გულისცემის სიხშირეს და აძლიერებს კუმშავდობას
ეპინეფრინი (ადრენალინი), ACTH	კუნთი	შლის გლუკაგონს
გლუკაგონი	ცხიმი	ცხიმების დაშლა
ACTH	თირკმელზედა ჯირკვალი	კორტიზოლის სეკრეცია
ანტიდიურეზული ჰორმონი (ვაზოპრესინი)	თირკმელი	წყლის შეკავების გაზრდა; სითხის ბალანსის ხელშეწყობა
აცეტილქოლინი	პანკრეასი, გლუვი კუნთები	ამილაზის სეკრეცია; შეკუმშვა
ანტიგენი	პოხიერი უჯრედები	ჰისტამინის სეკრეცია
თრომბინი	სისხლის თრომბოციტები	სეროტონინისა და თრომბოციტებისგან-მიღებული ზრდის ფაქტორი; თრომბოციტების აგრეგაცია

ცხრილი 1.4 რეცეპტორის ძირითადი ტიპები და სიგნალების გადაცემის (transduction) გზები

რეცეპტორები და სასიგნალო გზები	ლიგანდები
რეცეპტორები შინაგანი თიროზინ კინაზის აქტივობით	
P13 კინაზის გზა, MAP-კინაზის გზა, IP3 გზა	სასიგნალო ლიგანდები მოიცავს უმეტესად ზრდის ფაქტორს (EGF, TGF- α , HGF, PDGF, VEGF, FGF), ლეროვანი უჯრედის ფაქტორს, ინსულინს
რეცეპტორები შინაგანი თიროზინ კინაზის აქტივობის ნაკლებობით	
JAK/STAT გზა	რამდენიმე ციტოკინაზა IL-2, IL-3,-ის ჩათვლით და სხვა; ინტერფერონები α , β , და γ ; ერითროპოეტინი; G-CSF, ზრდის ჰორმონი და პროლაქტინი
G-პროტეინ-წყვილი რეცეპტორები	
cAMP გზა	ADH, სეროტონინი, ჰისტამინი, ეპინეფრინი (ადრენალინი), ნორეპინეფრინი (ნორადრენალი), კალციტონინი, გლუკაგონი, პარათიროიდული ჰორმონი, კორტიკოტროპინი, როდოფსინი და ბევრი სხვა მედიკამენტი
სტეროიდულ ჰორმონული რეცეპტორები	
მოიცავს სტეროიდულ ჰორმონულ რეცეპტორებს, ასევე ჯგუფს სახელად პეროქსისომული პროლიფერაციულ-აქტივირებული რეცეპტორები ქვია (PPARs)	ბევრი სტეროიდული ჰორმონი, თიროიდული ჰორმონი, ვიტამინი D და რეტინოიდები

- ADH - ანტიდიურეზული ჰორმონი (Antidiuretic hormone);
- cAMP - ციკლური ადენოზინმონოფოსფატი (cyclic adenosine monophosphate);
- EGF - ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი (epidermal growth factor);
- FGF - ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი (fibroblast growth factor);
- G-CSF - გრანულოციტების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი; (granulocyte colony-stimulating factor);
- HGF - ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორი (hepatocyte growth factor);
- IL-2, IL-3 - ინტერლეიკინ-2 და ინტერლეიკინ-3 (interleukin-2 and interleukin-3);
- IP3 - ინოზიტოლტრი ფოსფატი (inositol triphosphate);
- JAK/STAT, ჯანუს-კინაზის სიგნალის გადამცემი და ტრანსკრიპციის აქტივატორები (Janus kinase-signal transducers and activators of transcription);
- MAP-kinase - მიტოგენ-აქტივირებული პროტეინ კინაზა (mitogen-activated protein kinase);
- PI3 - ფოსფატიდილინოზიტოლ-4,5-ბისფოსფატ 3-კინაზა (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase);

- PDGF - თრომბოციტური ზრდის ფაქტორი (platelet-derived growth factor);
- TGF- α - ტრანსფორმაციის ზრდის ფაქტორი-ალფა (transforming growth factor-alpha);
- VEGF - სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორი (vascular endothelial growth factor)

ადამიანის პათოლოგიების დიდი რიცხვი უკავშირდება უჯრედებში სიგნალების გადაცემის პრობლემებს. კიბო, მაგალითად, წარმოიშობება გენური მუტაციებისგან, რასაც მივყავართ სიგნალზე დამოკიდებულ გზებში პროტეინების ქარბ აქტივობასთან, რაც ჩვეულებრივ უჯრედების დაყოფას იწვევს. დაზიანებული პროტეინების ფონზე უჯრედები ისე იქცევა თითქოს სხვა უჯრედები მუდმივად სთხოვს გამრავლებას, მაშინაც კი როდესაც მსგავსი ბრძანების გაცემა სხვა უჯრედების მხრიდან არ ხდება. სიგნალის ბლოკატორები კი უკვე გამოყენებულია კიბოს საწინააღმდეგოდ.

უჯრედული მეტაბოლიზმი

ყველა ქიმიური ამოცანა უჯრედული ფუნქციონირების შენარჩუნების კუთხით განისაზღვრება უჯრედული მეტაბოლიზმით. ენერჯის-მომხმარებელ მეტაბოლიზმის პროცესს ეწოდება ანაბოლიზმი (ana=ზემო), და ენერჯის-გამოთავისუფლების პროცესს უწოდებენ კატაბოლიზმს (cata=ქვემოთ). მეტაბოლიზმის საშუალებით უჯრედი მარაგდება ენერჯით, რაც საჭიროა უჯრედული სტრუქტურების სინთეზისთვის (წარმოქმნისთვის).

საკვები პროტეინები, ცხიმები და ნახშირწყლები (სახამებელი) ჰიდროლიზდება ნაწლავებში ამინომჟავებად, ცხიმოვან მჟავებად და გლუკოზად. დაშლის პროდუქტები შემდეგ შეიწოვება, ცირკულირდება და ჩაიჭირება უჯრედების მიერ, სადაც ისინი სასიცოცხლო უჯრედული პროცესების უზრუნველსაყოფად გამოიყენება ATP-ის წარმოქმნის ჩათვლით. პროცესი რა გზითაც ATP წარმოიქმნება წარმოადგენს იმ რეაქციების სერიის მაგალითს, რასაც მეტაბოლური გზა ეწოდება. მეტაბოლური გზა მოიცავს რამდენიმე შუალედურ საფეხურს, რომელთა საბოლოო პროდუქტები ყოველთვის ვერ დგინდება. უჯრედული მეტაბოლიზმის მთავარი მახასიათებელია ბიოქიმიური რეაქციების წარმართვა ცილის კატალიზატორების, ანუ ფერმენტების საშუალებით. უმეტესი ბიოქიმიური რეაქციები კატალიზდება სპეციფიური ენზიმებით. თითოეული ენზიმი ხასიათდება სუბსტრატის მიმართ მაღალი შესაბამისობით - სუბსტრატი არის სპეციფიური სუბსტრანციაა, რომელიც გარდაიქმნება რეაქციის პროდუქტად.

ადენოზინ ტრიფოსფატის როლი

ATP-ის ყველაზე ცნობილი ფუნქციაა იყოს უნივერსალური „სანვავი“ ცოცხალი უჯრედისთვის. აღნიშნული სანვავი ანუ ენერჯია წარმართავს ბიოლოგიურ რეაქციებს, რაც აუცილებელია უჯრედის ფუნქციონირებისთვის. ფუნქციონირებისთვის უჯრედს უნდა შეეძლოს ამოიღოს და გამოიყენოს ქიმიური ენერჯია დაგროვებული ორგანული მოლეკულების სტრუქტურებში. როდესაც გლუკოზის 1 მოლი (mol) ჟანგბადის ფონზე მეტაბოლიზმის გზით იშლება ნახშირორჟანგად (CO_2) და წყლად (H_2O), გამოთავისუფლდება 686 კილოკალორია (kcal) ენერჯია. საცდელ სინჯარაში ეს ენერჯია გამოთავისუფლდება სითბოს სახით. რადგანაც უჯრედს არ შეუძლია სითბოს მუშაობად გარდაქმნა, ქიმიური ენერჯია (გარდა სითბოსი) წარმოიქმნება მეტაბოლიზმის დროს. ქიმიური ენერჯია გაცემული ერთი მოლეკულის მიერ გადაიტანება მეორე მოლეკულის ქიმიურ სტრუქტურაში ენერჯია-გადამტანი მოლეკულის მიერ, როგორცაა ATP. ATP-ში შენახული ენერჯია შეიძლება გამოყენებული იყოს სხვადასხვა ენერჯია-დამოკიდებული რეაქციისა და პროცესის წარსამართად, რასაც თან სდევს ადენოზინ დიფოსფატად (ADP) და არაორგანულ ფოსფატად (Pi) გარდაქმნა. აღნიშნული რეაქციის შედეგად ხელმისაწვდომი ენერჯია არის ATP-ის 7kcal/mol. გარდა ორგანული მოლეკულების სინთეზში (ანაბოლიზმი) მისი გამოყენებისა, ATP ასევე გამოიყენება კუნთების უჯრედების შეკუმშვისას და უჯრედული მემბრანების გასწვრივ მოლეკულების ტრანსპორტისთვის. ATP-ის ფუნქციას არამართო ენერჯის შენახვა წარმოადგენს, არამედ ერთი მოლეკულიდან მეორეზე მისი გადატანაც. ნახშირწყლების, ლიპიდებისა და პროტეინების მიერ შენახული ენერჯია კატაბოლიზმის გზით გარდაიქმნება ATP-ის ენერჯიად.

საკვები და უჯრედული ენერჯის წარმოქმნა

პროტეინების, ლიპიდებისა და პოლისაქარიდების კატაბოლიზმის პროცესი არსებულ საკვებში შეიძლება გაიყოს სამ ფაზად.

ფაზა 1: საჭმლის მონელება

დიდი ზომის მოლეკულები იშლება უფრო პატარა სუბერთეულებად - პროტეინები ამონომ-ჟავებად, პოლისაქარიდები მარტივ შაქრებად და ცხიმები ცხიმოვან მჟავებად და გლიცერინად. ეს პროცესები ხდება უჯრედის გარეთ გამომუშავებული ენზიმების ჩართულობით;

ფაზა 2: გლიკოლიზი და ჟანგვა

პატარა მოლეკულები შედის უჯრედებში და შემდგომ იშლება ციტოპლაზმაში. შაქრების უმეტესობა გარდაიქმნება პირუვატებად. პირუვატები შემდეგ შედის მიტოქონდრიებში და გარდაიქმნება აცეტილ კოენზიმ A (acetyl CoA)-ს აცეტილ ჯგუფებად, Acetyl CoA, ATP-ის მსგავსად, გამოყოფს ენერჯიას ჰიდროლიზის დროს. ფაზა 2-ის ყველაზე მნიშვნელოვანი ნაწილია გლუკოზის დაშლა, რაც გლიკოლიზის სახელითაა ცნობილი. გლიკოლიზი გლუკოზის თითოეულ მოლეკულაზე წარმოქმნის ATP-ის ორი მოლეკულისგან შემდგარ ჯგუფს (ოქსიდაციის საფუძველზე ან წყვილი ელექტრონების ამოღებისა და გადატანის გზით). აღნიშნული პროცესი ხშირად ცნობილია ოქსიდაციური უჯრედული მეტაბოლიზმის სახელით, რომელიც მოიცავს 10 ბიოქიმიურ რეაქციას. ხუთი რეაქციის საფუძველზე გლუკოზა გარდაიქმნება ორ, სამ ნახშირბადის ალდეჰიდის ნაერთად (glyceraldehyde-3-phosphate – G3P) და ამ პროცესისთვის საჭიროა ATP-ის სახით ენერჯიის მიწოდება. შემდეგი ხუთი რეაქცია G3P მოლეკულებს გარდაქმნის პირუვატ მოლეკულებად და ორ G3P-მოლეკულაზე აგენერირებს ოთხ ATP-ის მოლეკულას. ამასთან, ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდის (NAD) ორი მოლეკულა შემდგომ იჟანგება და წარმოიქმნება ATP-ის ოთხი მოლეკულა. თუ გავითვალისწინებთ რეაქციების წარმართვის საჭირო ATP-ის ორ მოლეკულას, ჯამში გამოდის რომ თითოეული მოლეკულა გლუკოზიდან მიიღება ATP-ის ექვსი მოლეკულა.

ფაზა 3: ლიმონმჟავას ციკლი (citric acid) (კრებსის ციკლი, ტრიკარბოქსილის მჟავას ციკლი)

ATP-ის უმეტესობა სწორედ ამ ფინალურ ეტაპზე გენერირდება. იგი იწყება ლიმონმჟავას ციკლით და მთავრდება ჟანგვითი ფოსფორირებით. უჯრედთა უმრავლესობაში ნახშირბადის ნაერთების ჟანგვის ორი მესამედი წარმოებს სწორედ ამ ფაზაში. ძირითადი საბოლოო პროდუქტია ნახშირორჟანგი (CO_2) და ორი ნუკლეოტიდი - შემცირებული ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდი (NADH) და შემცირებულ ფლავინ ადენინ დინუკლეოტიდი (FADH_2), რომელიც საკუთარ ელექტრონებს გადასცემს ელექტრონ-სატრანსპორტო ჯაჭვში.

ჟანგვითი ფოსფორირება

ჟანგვითი ფოსფორირება ხდება მიტოქონდრიებში და წარმოადგენს მექანიზმს, რომლის საშუალებითაც ნახშირწყლებიდან, ცხიმებიდან და პროტეინებიდან წარმოშობილი ენერჯია გადაიტანება ATP-ზე. საკვების დაშლის (კატაბოლიზმი) პროცესში, ბევრი რეაქცია განაპირობებს ელექტრონების მოცილებას შუალედური პროდუქტებიდან. აღნიშნული რეაქციები, როგორც წესი, საჭიროებს კოენზიმს (არაცილოვანი გადამზიდი მოლეკულები), როგორცაა ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდი (NAD), რათა მოხდეს ელექტრონების გადატანა და ამგვარად ცნობილია გადამტანი რეაქციების სახელით.

NAD-ის და ფლავინ ადენინ დინუკლეოტიდის (FAD) მოლეკულები შუალედური პროდუქტების ოქსიდაციით დაგროვებულ ელექტრონებს გადაიტანენ ჟანგბადის მოლეკულაზე, O_2 -ზე. შემცირებული NAD-იდან და FAD-იდან, შესაბამისად NADH-დან და FADH_2 -დან, ელექტრონები გადაიტანება მიტოქონდრიის შიდა ზედაპირზე არსებულ რიგ გადამზიდ მოლეკულებზე (ელექტრონების გადამზიდი ჯაჭვი), რასაც მოჰყვება წყალბადის იონების გამოთავისუფლება. ზოგიერთი გადამზიდი მოლეკულა წარმოადგენს მკვეთრი ფერის რკინის-შემცველი პროტეინების ჯგუფს, რომელიც ცნობილია ციტოქრომების სახელით და ლებულობს ელექტრონების წყვილს. აღნიშნული ელექტრონები საბოლოოდ უკავშირდება მოლეკულურ ჟანგბადს. თუკი

ელექტრონების-გადამტანი ჯაჭვისთვის ჟანგბადი არ არის ხელმისაწვდომი, ATP ვერ წარმოიქმნება მიტოქონდრიაში. ამის ნაცვლად, ანაერობული (ჟანგბადის გარეშე) მეტაბოლური გზა ერთვება ATP-ის სინთეზში. ეს პროცესი ცნობილია სუბსტრატული ფოსფორილირების ანუ ანაერობული გლიკოლიზის სახელით და უკავშირდება ნახშირწყლების დაშლას (გლიკოლიზს).

რადგანაც გლიკოლიზი წარმოებს უჯრედის ციტოპლაზმაში, ის უზრუნველყოფს უჯრედებს ენერგიით მიტოქონდრიების ნაკლებობის ფონზე. თუმცა, როგორც აღინიშნა, გლიკოლიზი ასევე იძლევა უჯრედებისთვის ენერგიას ჟანგბადის არასაკმარისი ან დაგვიანებით მიწოდების შემთხვევაში (მაგ., ინტენსიური ვარჯიშის დროს). ანაერობული რეაქციები ანაერობული გლიკოლიზის დროს მოიცავს გლუკოზის პირუვატის მჟავად (პირუვატად) გარდაქმნას ATP-ის ერთდროული წარმოებით. გლუკოზის ერთ მოლეკულის გლიკოლიზით ATP-ის ორი და პირუვატის ორი მოლეკულა თავისუფლდება. ჟანგბადის პირობებში პირუვატის ორი მოლეკულა გადაიტანება მიტოქონდრიაში, სადაც ისინი ერთვება ლიმონმჟავას ციკლში.

ჟანგბადის არარსებობის პირობებში, პირუვატი გარდაიქმნება რძემჟავად, რომელიც გამოთავისუფლდება უჯრედგარე სითხეში. რძემჟავას მომატებული შემცველობა მიუთითებს ქსოვილის ჰიპოქსიაზე ან ჟანგბადის დაბალ კონცენტრაციაზე. პირუვიკ მჟავის რძემჟავად გარდაქმნა შექცევადი პროცესია; ამიტომ, თუკი ჟანგბადის მიწოდება აღდგება, რძემჟავა სწრაფადვე კონვერტირდება უკან პირუვიკ მჟავად ან გლუკოზად. გლიკოლიზის გზით გლუკოზიდან ანაერობული გზით ATP-ის გენერირება არ არის ისეთი ეფექტიანი გზა, როგორც აერობული გზით ATP-ის გენერირება. ჟანგბადის მომთხოვნ ეტაპზე, დამატებით კატაბოლიზმის პროცესი (ეტაპი 3) უჯრედს უზრუნველყოფს საკვები მოლეკულებიდან ენერგიის მიღების გაცილებით უფრო ძლიერი მექანიზმით.

მემბრანული ტრანსპორტი: უჯრედული ჩაჭერა და გამოყოფა

უჯრედების გადარჩენა და ზრდა დამოკიდებულია გარემოსთან მოლეკულების უწყვეტ ცვლაზე. უჯრედები მუდმივად ლებულობენ საკვებს, წყალს და ქიმიურ მესენჯერებს უჯრედგარე გარემოდან და გამოდევნიან მეტაბოლიტებს ანუ მეტაბოლიზმის პროდუქტებსა და ლიზოსომური მონელების საბოლოო პროდუქტებს. უჯრედებს ასევე შეუძლიათ იონების რეგულირება საკუთარ ციტოზოლსა და ორგანელებში. პლაზმური მემბრანის ლიპიდურ ორ შრეში ხდება ისეთი მნიშვნელოვანი იონების მარტივი დიფუზია, როგორიცაა O_2 და CO_2 . თუმცა, უმეტესი მოლეკულების გადატანა დამოკიდებულია სპეცილიზებული მემბრანული სატრანსპორტო პროტეინების არსებობაზე, რომელიც უკავშირდება ლიპიდურ ორ ფენას და უზრუნველყოფს კერძო ტრასებს შერჩეული მოლეკულებისთვის. პროტეინების მემბრანული გადატანა ხდება სხვადასხვა ფორმით და წარმოებს ყველა უჯრედის მემბრანაში. მემბრანული სატრანსპორტი პროტეინებით გადატანას ზოგჯერ შუამავალ ტრანსპორტსაც უწოდებენ. უმეტესი აღნიშნული პროტეინების ტრანსპორტი შერჩევითია, მაგალითად, Na^+ -სთვის და არა K^+ -სთვის ან პირიქით. უჯრედის მემბრანის თითოეულ ტიპს აქვს საკუთარი სატრანსპორტო პროტეინები, რომელიც განსაზღვრავს რომელი ნაწილაკი შეიძლება შევიდეს და გამოვიდეს უჯრედში ან ორგანელაში. მემბრანული სატრანსპორტო პროტეინის ორი ძირითადი კლასია გადამტანები და არხები. ისინი განსხვავდება გადატანილი ნაწილაკების ტიპის მიხედვით (პატარა ნაწილაკები გახსნილ მდგომარეობაში). ტრანსპორტერები სპეციფიურია, გადამტანია მხოლოდ იმ იონების, რომელიც შეესაბამება პროტეინის უნიკალურ ბმების ადგილებს. გადამზიდი განიცდის კონფორმაციულ ცვლილებებს მემბრანული ტრანსპორტირების განსახორციელებლად. არხები, როდესაც ღიაა, ქმნის ფორებს ლიპიდების ორმაგ შრეში, რაც აძლევს იონებს და სელექტიურ პოლარულ ორგანულ მოლეკულებს მემბრანაში დიფუზიის საშუალებას. არხებით გადატანა დამოკიდებულია მოლეკულების ზომასა და ელექტრონულ მუხტზე. ზოგიერთი არხი კონტროლდება კარიბჭის მექანიზმით, რომელიც საზღვრავს რომელი ნაწილაკებისთვის იყოს გამავალი არხი. იონების არხები პასუხისმგებელია ნერვული და კუნთოვანი უჯრედების ელექტრულ აგზნებადობაზე და მნიშვნელოვან როლს თამაშობს მემბრანული პოტენციალების შექმნაში.

მემბრანული ტრანსპორტის მექანიზმი დამოკიდებულია გადასატანი მასალის მახასიათებლებზე. პასიური ტრანსპორტის დროს, წყალი და მცირე ზომის ელექტრულად დაუმუხტავი მოლეკულები იოლად გადის პლაზმის მემბრანის ლიპიდური ორი შრის ფორებში. აღნიშნული პრო-

ცესი ბუნებრივად ხდება ნებისმიერი ნახევრად გამტარი ბარიერის მეშვეობით. მოლეკულები ადვილად მარტივად გადადის მაღალი კონცენტრაციის რეგიონიდან დაბალი კონცენტრაციის რეგიონისკენ; აღნიშნული გადაადგილება ცნობილია პასიური მოძრაობის სახელით, რადგან არ საჭიროებს ენერჯის ხარჯვას ან წარმართველ ძალას. იგი ინარმოება ოსმოსურობის, ჰიდროსტატიული წნევისა და დიფუზიის გზით, რაც მხოლოდ ფიზიკის კანონებს ემყარება და არ საჭიროებს ცოცხალ აქტივობებს.

სხვა მოლეკულები ძალიან დიდი ზომისაა ფორებში გასასვლელად ან წარმოადგენს ლიგანდებს, რომელიც დაკავშირებულია უჯრედის პლაზმის მემბრანის რეცეპტორებთან. ზოგიერთი ეს მოლეკულა უჯრედში შედის ან იქიდან გამოდის აქტიური ტრანსპორტირების გზით, რომელიც საჭიროებს ცოცხალ, ბიოლოგიურ აქტივობას და მეტაბოლური ენერჯის ხარჯვას უჯრედში. პასიური ტრანსპორტისგან განსხვავებით, აქტიური ტრანსპორტი მხოლოდ ცოცხალი უჯრედის მემბრანაში ხდება, რის დროსაც წინაღობის „სანინალმდეგოდ“ ხდება მოძრაობა ენერჯის და-ნახარჯის ფონზე. ნაწილაკების მათი კონცენტრაციის გრადიენტის სანინალმდეგოდ მოძრაობა ხდება სპეციალური გადამტანი საშუალებებით, რომელთაც ტუმბოები ეწოდებათ. ამ სატრანსპორტო ტუმბოებმა უნდა გამოიყენოს ენერჯის წყარო სატრანსპორტო პროცესის გასაძლიერებლად. ენერჯია შეიძლება მიიღონ ATP-ის ჰიდროლიზის გზით (ტრანსმემბრანული იონური გრადიენტი) ან მზის ენერჯიდან (sunlight). ყველაზე მეტად ცნობილია $\text{Na}^+\text{-K}^+$ დამოკიდებული ადენოზინ ტრიფოსფატაზის (ATPase) ტუმბო. იგი მუდმივად არეგულირებს უჯრედის მოცულობას ფორებში ან პროტეინის არხებში ნაკადების კონტროლით და უჯრედის აგზნებისა და მემბრანის პროდუქტიულობისთვის საჭირო იონური კონცენტრაციის გრადიენტის შენარჩუნებით. უჯრედშიდა K^+ -ის კონცენტრაციის შენარჩუნება საჭიროა ასევე ენზიმების აქტივობისთვის, იმ ენზიმების ჩათვლით რომელიც პროტეინის სინთეზში იღებს მონაწილეობას. დიდი ზომის მოლეკულები (მაკრომოლეკულები), სითხესთან ერთად, გადაიტანება ენდოციტებისა (შეაქვთ შიგნით) და ეგზოციტების (გამოაქვთ გარეთ) მიერ. რეცეპტორ-მოლეკულების კომპლექსები შედის უჯრედში რეცეპტორ-წარმართული ენდოციტოზის გზით.

შუამავალ სატრანსპორტო სისტემებს შეუძლიათ ხსნადი მოლეკულების გადატანა ერთდროულად ერთი ან ორი მოლეკულის სახით. ორი მოლეკულა შეიძლება ერთდროულად იქნას გადატანილი ერთი მიმართულებით (პროცესს სიმპორტი ეწოდება, მაგალითად, ნატრიუმ-გლუკოზის მოძრაობა მომწველელ ტრაქტში) ან სანინალმდეგო მიმართულებით (ენოდება ანტიპორტი, მაგალითად, ნატრიუმ-კალიუმის ტუმბო უჯრედებში) ან ერთი მოლეკულა შეიძლება გადატანილ იქნას ერთი მიმართულებით (ენოდება უნიპორტი, მაგალითად გლუკოზის გადატანა).

ელექტროლიტები, როგორც ხსნარები

სხეულის სითხეები ორი ტიპის ხსნარისგან შედგება: ელექტროლიტური, რომელიც ელექტრულად დამუხტულია და წარმოქმნის იონებს სითხეში მოთავსებისას; და არაელექტროლიტური, როგორცაა გლუკოზა, შარდოვანა ან კრეატინინი, რომელიც დისოციაციას არ ექვემდებარება. ელექტროლიტებზე მოდის ორგანიზმში არსებულ წყალში ხსნადი მოლეკულების 95%. ელექტროლიტები ავლენს პოლარობას რის ხარჯზეც მოძრაობენ დადებითი ან უარყოფითი პოლუსის მიმართულებით. დადებითად დამუხტულ იონებს ეწოდება კათიონები და მოძრაობენ უარყოფითი პოლუსისკენ ანუ კათოდისკენ, როდესაც ელექტრული დენი გადის ელექტროლიტების ხსნარში. ანიონები არიან უარყოფითი მუხტის მატარებელნი და მოძრაობენ პოზიტიური პოლუსის მიმართულებით ანუ ანოდისკენ ელექტრული დენის არსებობის პირობებში. ანიონები და კათიონები მდებარეობს უჯრედშიდა სითხეში (ICF) და უჯრედგარე სითხეშიც (ECF), ამასთან თავად იონების კონცენტრაცია ცვალებადია მათი ლოკაციიდან გამომდინარე. მაგალითად Na^+ უფრო მეტად უჯრედგარე კათიონია და K^+ უჯრედშიდა. სხვაობა ICF-ისა და ECF-ის კონცენტრაციებს შორის მნიშვნელოვანია ნერვული და კუნთოვანი უჯრედების პლაზმის მემბრანის გასწვრივ ელექტრული იმპულსების გადასატანად.

ელექტროლიტები იზომება მილიექვივალენტებში ლიტრზე (mEq/L) ან მილიგრამებში დელიცილიტრზე (mg/dL). მილიექვივალენტები ლიტრზე მიუთითებს სითხის მოცულობის ერთეულში ელექტრული მუხტის რაოდენობაზე. ტერმინი მილიექვივალენტი ამგვარად მიუთითებს იონების ქიმიურ-დაკავშირებულ აქტივობაზე, რაც დამოკიდებულია იონების ელექტრულ მუხტზე ანუ ვალენტობაზე. აბრევიატურაში ვალენტობა ნაჩვენებია დადებითი ან უარყოფითი ნიშნის

რიცხვებით, მონოვალენტური იონები ანუ იონები ერთი მუხტით არის მაგალითად ნატრიუმი (Na^+), ქლორი (Cl^-) და კალიუმი (K^+). ორვალენტური იონები, ანუ იონები ორი მუხტით, არის კალციუმი (Ca^{++}) და მაგნიუმი (Mg^{++}). ნებისმიერი კათიონის ერთი მილიექვივალენტი შეიძლება ქიმიურად დაუკავშირდეს 1 mEq ნებისმიერ ანიონს; ერთი მონოვალენტური ანიონი უკავშირდება ერთ მონოვალენტურ კათიონს. ორვალენტური იონი უფრო ძლიერ კავშირს ამყარებს, ვიდრე მონოვალენტური იონი. ელექტროქიმიური წონასწორობის შესანარჩუნებლად, ერთი ორვალენტური იონი შეიძლება დაუკავშირდეს ორ მონოვალენტურ იონს (მაგ. $\text{Ca}^{++} + 2\text{Cl}^- = \text{CaCl}_2$).

პასიური გადატანა: დიფუზია, ფილტრაცია და ოსმოსური გადატანა

დიფუზია

დიფუზია ეს არის ხსნადი მოლეკულის მოძრაობა მეტი კონცენტრაციის არიდან უფრო დაბალი კონცენტრაციის არისკენ. არსებული კონცენტრაციის სხვაობა ცნობილია კონცენტრაციის გრადიენტის სახელით. ხსნარში ნაწილაკების მოძრაობა შემთხვევითია და მოძრაობს ნებისმიერი მიმართულებით. თუკი ხსნარის ერთ ნაწილში ნაწილაკების კონცენტრაცია მეტია მეორე ნაწილში კონცენტრაციაზე, მაშინ ნაწილაკები იწყებენ მიმართულ მოძრაობას. იმავე პრინციპზე დაყრდნობით, თუკი ნაწილაკების კონცენტრაცია გამტარი მემბრანის ერთ მხარეს მეტია მეორე მხარესთან შედარებით, ნაწილაკები სპონტანურად იწყებენ გადაადგილებას მაღალი კონცენტრაციიდან დაბალისკენ წონასწორობის მიღწევამდე. დიფუზიის მთლიანი ეფექტი განისაზღვრება ნაწილაკების პასიური მოძრაობით „დაღმავალი“ კონცენტრაციის გრადიენტის მიმართულებით, რაც მიმართულია მაღალი კონცენტრაციის არიდან დაბალი კონცენტრაციის არისკენ.

დიფუზიის სიჩქარეზე გავლენას ახდენს კონცენტრაციებს შორის სხვაობა. რადგანაც ლიპიდების ორ შრეში ფორები ხშირად დაკავშირებულია Ca^{++} -სთან, სხვა კათიონები (მაგ., Na^+ და K^+) დიფუზირდება ნელა, რადგან მათ იგერიებს ფორების დადებითი მუხტი.

დიფუზიის სიჩქარე დამოკიდებულია ნივთიერებაზე, მათ ზომასა (დიფუზიის კოეფიციენტი) და ცხიმებში ხსნადობაზე. ჩვეულებრივ, რაც უფრო პატარაა მოლეკულა, მით უფრო ხსნადია ცხიმში, ამასთან მით უფრო ჰიდროფობულია იგი ანუ არაპოლარული და ამის გამო უფრო სწრაფად დიფუზირდება ორ შრეში. ჟანგბადი, ნახშირორჟანგი და სტეროიდული ჰორმონები არის არაპოლარული მოლეკულების მაგალითი. წყალში ხსნადი ნივთიერებები, როგორცაა შაქარი და არაორგანული იონები, დიფუზირდება ძალიან ნელა, მაშინ როცა დაუმუხტავი ლიპოფილური („ლიპიდების-მოყვარული“) მოლეკულები, როგორცაა ცხიმოვანი მჟავები და სტეროიდები, დიფუზირდება სწრაფად. იონები და სხვა პოლარული მოლეკულები ზოგადად უფრო ნელა დიფუზირდება მემბრანებში, ვიდრე ცხიმში-ხსნადი სუბსტანციები.

ბიოლოგიური მემბრანები მარტივად გამავალია წყლისთვის, რადგან წყლის მოლეკულები პატარა ზომისაა და თანაც დაუმუხტავი. ამასთან, ზუსტი მექანიზმი ჯერ კიდევ არ არის ცნობილი, რა განაპირობებს ორპოლარული წყლის მოლეკულების გამავლობას ორ შრეში, რომელიც შექმნილია ცხიმების თავების ჯგუფებისაგან. ლიპიდების თავების ჯგუფები ქმნის ლიპიდური ორი შრის გარეთა რეგიონებს.

ფილტრაცია: ჰიდროსტატიკური წნევა

ფილტრაცია ეს არის წყლისა და ხსნარების მოძრაობა მემბრანაში, რასაც განაპირობებს მემბრანის ერთი მხრიდან წნევის მომატება. ჰიდროსტატიკული წნევა არის სითხის მექანიკური ძალით ზემოქმედება უჯრედულ მემბრანაზე. ვასკულურ სისტემაში, ჰიდროსტატიკურ წნევას წარმოადგენს სისხლძარღვში გენერირებული სისხლის წნევა, რომელიც იქმნება გულის შეკუმშვის ფონზე. სისხლს, რომელიც აღწევს კაპილარულ ქსელს, აქვს ჰიდროსტატიკური წნევა 25-30 მმ.ვცხ.სვ, რაც საკმარისია წყლის ინტერსტიციულ სივრცეში გადასატანად კაპილარების მემბრანაში გავლის გზით. ჰიდროსტატიკური წნევა ნაწილობრივ დაბალანსებულია ოსმოსური წნევით, რომელიც მიდრეკილია კაპილარებში წყლის შეყვანისკენ. წყალი, რომელიც ოსმოსურად ვერ მიიზიდება უკან კაპილარებში, გადადის ლიმფურ სისტემაში.

ოსმოლარობა

ოსმოლარობა არის წყლის მოძრაობა კონცენტრაციის გრადიენტის „დაღმავალი“ მიმართულებით, რაც ნიშნავს, ნახევრადგამტარი პრინციპით წყლის მაღალი კონცენტრაციის რეგიონიდან დაბალი კონცენტრაციის რეგიონისკენ გადატანას. ოსმოლარობის გამოვლენისთვის მემბრანა წყლისთვის უნდა იყოს გამავალი ხსნართან შედარებით და ხსნარის კონცენტრაცია ისეთი მაღალი უნდა იყოს, რომ მემბრანა წყლისთვის ადვილად გამავალი იყოს. ოსმოლარობა პირდაპირ კავშირშია ჰიდროსტატიკურ წნევასა და ხსნარის კონცენტრაციასთან, მაგრამ არ არის კავშირში ნაწილაკების ზომასა და წონასთან. მაგალითად, პლაზმის პროტეინი ალბუმინი მცირე ზომისაა, მაგრამ უფრო მეტად კონცენტრირდება ორგანიზმის სითხეში, ვიდრე უფრო დიდი ზომის და უფრო მძიმე გლობულინის ნაწილაკები. ამიტომ, ალბუმინი ავლენს უფრო ძლიერ ოსმოსურ თვისებას, ვიდრე გლობულინი.

ოსმოლარობა აკონტროლებს ორგანიზმის ნაწილებს შორის წყლის მოძრაობას. ტერმინი ოსმოლარობა და ოსმოლარობა ხშირად ჩანაცვლებით გამოიყენება ოსმოსური აქტივობის აღსაწერად, მაგრამ ეს არასწორია. ამ ტერმინებს შორის სხვაობაა. ოსმოლარობა ეს არის წყლის კილოგრამზე გადაანგარიშებული მილიოსმოლების (miliosmoles) რიცხვის საზომი (mOsm/kg) ანუ წყლის ერთ წონის ერთეულზე მოლეკულების კონცენტრაცია. ოსმოლარობა კი არის სითხის ერთ ლიტრში მილიოსმოლების რიცხვის საზომი (mOsm/L), ანუ ხსნარის ერთეულ მოცულობაში მოლეკულების კონცენტრაცია. როდესაც გამხსნელი ემატება წყალს, მოცულობა იზრდება (საწყის ლიტრს ემატება ხსნარის ნაწილაკების მიერ დაკავებული მოცულობა). ოსმოლარობის გაზომვისას, ამგვარად წყლის მოცულობა მცირდება იმ რაოდენობით რაც ტოლია დამატებული ხსნარის მოცულობის.

ხსნარებს, რომელიც მოიცავს მხოლოდ ისეთ დისოციაციურ სუბსტანციებს როგორცაა Na^+ და Cl^- , განსხვავება ამ ორ საზომს შორის უმნიშვნელოა. თუმცა, პლაზმაში არსებული ყველა განსხვავებული ხსნარის (მაგ., ცილები, გლუკოზა, ლიპიდები) განხილვისას, განსხვავება ოსმოლარობასა და ოსმოლარობას შორის უფრო მნიშვნელოვანი ხდება. პლაზმაში წყლის წილი ნაკლებია და ამიტომ ნაწილაკების კონცენტრაცია მეტია. ოსმოლარობა უფრო მეტი იქნება ოსმოლარობაზე წყლის ნაკლები წილის გამო. ამიტომ, ოსმოლარობა ოსმოსური აქტივობის უფრო შესაფერი საზომია ინდივიდების კლინიკური შეფასების დროს.

ორგანიზმის სითხეების ნორმალური ოსმოლარობა არის 280 – 294 mOsm/kg-ზე. უჯრედშიდა და უჯრედგარე სითხის ოსმოლარობა თანაბარია და, შესაბამისად, უზრუნველყოფს სხეულის სითხის კონცენტრაციას და, ამგვარად, სხეულის ჰიდრატაციის სტატუსსაც. ჰიდრატაციაზე ასევე ახდენს გავლენას ჰიდროსტატიკური წნევა, რადგან წყლის მოძრაობისას ოსმოსურობას უპირისპირდება შესაბამისი ძალის ჰიდროსტატიკური წნევა. ჰიდროსტატიკური წნევის ძალა საჭირო წყლის ოსმოსური მოძრაობის გასაწონასწორებლად, რომელიც ცნობილია ხსნარის ოსმოსური წნევის სახელით. ოსმოსური წნევის განმაპირობებელი ფაქტორებია პლაზმური მემბრანის ტიპი და სისქე, მოლეკულების ზომა, მოლეკულების კონცენტრაცია ან კონცენტრაციის გრადიენტი და მემბრანაში მოლეკულების ხსნადობა. ჰიდროსტატიკური და ოსმოსური ძალების შესაბამისად ხსნადი მოლეკულების მოძრაობის მაგალითია თირკმლის გლომერულები და კაპილარების მიკროცირკულაციური სისტემა.

ეფექტური ოსმოლარობა ნარჩუნდება ოსმოსური აქტივობით და დამოკიდებულია ხსნარების კონცენტრაციაზე გამავალი მემბრანის ერთ-ერთ მხარეს. მემბრანაში ხსნარის შეღწევისას და მემბრანის მეორე მხარეს არსებულ ხსნართან დაბალანსებისას, ოსმოსური ეფექტი მცირდება ან იკარგება. მაგალითად, შარდოვანა წარმოადგენს მცირე ხსნად სუბსტრატს, რომელიც სწრაფად დიფუზირდება უჯრედულ მემბრანაში. ხსნარები, რომელიც მოიცავს შარდოვანას, სწრაფად კარგავს თავის ეფექტურ ოსმოლარობას, რადგან სწრაფად თანაბრდება. ხსნარები დიდი სუბსტრატებით ვერ გადის მემბრანაში, რითიც ინარჩუნებს ოსმოლარობას, ეს ნიშნავს, რომ ისინი აძლიერებს ოსმოსურ აქტივობას. პლაზმის პროტეინები წარმოადგენს ასეთი მოლეკულების მაგალითს. ისინი უზრუნველყოფს ეფექტურ ოსმოლარობას, რადგან ჩვეულებრივ არ გადის უჯრედულ მემბრანებს.

პლაზმის პროტეინები ასევე ახდენს გავლენას ოსმოლარობაში საკუთარი უარყოფითი მუხტის საფუძველზე. პრინციპი, რომელიც ამ ეფექტს უდევს საფუძველად ცნობილია Fibbs-Donnan

ნონასნორობის სახელით და იგი გავლენას ახდენს უჯრედული მემბრანის გასწვრივ იონების განაწილებაზე. **Gibbs-Donnan** ნონასნორობა ვლინდება მაშინ, როდესაც ერთ ნაწილში სითხე მოიცავს პატარა დიფუნდირებად იონებს (როგორცაა Na^+ და Cl^-) დიდ არადიფუნდირებად დამუხტულ ნაწილაკებთან ერთად (როგორცაა პლაზმის პროტეინები). რადგან ორგანიზმი მიდრეკილია ელექტრული ნონასნორობის შენარჩუნებისაკენ, არადიფუნდირებადი პროტეინების მოლეკულები იწვევს პატარა იონების განაწილების ასიმეტრიულობას. Cl^- -ის მსგავსი ანიონები გამოიდევენება უჯრედიდან ან პლაზმიდან და კათიონები როგორცაა Na^+ მიიზიდება. პროტეინების შემცველი ნაწილები ინარჩუნებს ელექტრულად ნეიტრალურ მდგომარეობას, თუმცა ოსმოლალობა მატულობს. კოლოიდების (როგორცაა პლაზმის პროტეინები) საერთო ოსმოსური ეფექტი ცნობილია ონკოზური წნევის სახელით ანუ კოლოიდური ოსმოსური წნევის სახელით.

ტონუსი (**tonicity**) აღწერს ხსნარის ეფექტურ ოსმოლალობას (ტერმინი ოსმოლალობა და ტონუსი შეიძლება გამოყენებული იყოს ერთმანეთის მაგივრად). ხსნარებს აქვთ ფარდობითი ტონუსის ხარისხი. იზოტონურ ხსნარს (ანუ იზოოსმოსური ხსნარი) აქვს იგივე ოსმოლალობა ანუ ნაწილაკების კონცენტრაცია (**285 mOsm/kg**) როგორც ეს ახასიათებთ **ICF**-ს ან **ECF**-ს. დიარეა, მაგალითად, ხასიათდება იზოოსმოსური სითხის კარგვით კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან. ამის შედეგად, **ECF**-ის მოცულობა მცირდება, თუმცა **ECF**-ის ოსმოლარობის ცვლილების გარეშე. მაგალითად, იზოტონურ ხსნარი შეიცავს **5%** დექსტროზას წყალში და მარილების ნორმალურ (**0,9%**) ხსნარს. ჰიპოტონურ ხსნარს ახასიათებს უფრო დაბალი კონცენტრაცია და, ამგვარად, უფრო განზავებულია, ვიდრე ორგანიზმის სითხეები. წყალი არის ჰიპოტონური ხსნარი. შედეგად, წყალი ოსმოსურად აღწევს უჯრედებში, რაც იწვევს უჯრედების შეშუპებას ან დაშლას. ჰიპერტონული ხსნარის კონცენტრაცია მეტია **285-294 mosm/kg**-ზე. ასეთი ხსნარის მაგალითია **3%**-იანი მარილის ხსნარი. ჰიპერტონული ხსნარით შესაძლებელია წყლის გამოდევნა უჯრედებიდან, რის შედეგადაც უჯრედი შეიძლება შეიჭმუხნოს. ტონუსის კონცეფცია მნიშვნელოვანია წყლის კორექციისთვის და ამ მიზნით სხვადასხვა ტიპის ჩანაცვლებითი ხსნარებით არსებული ხსნარის დისბალანსის გამოსასწორებლად.

Na^+ -ის და K^+ -ის აქტიური ტრანსპორტი

Na^+ -ის და K^+ -ის აქტიური ტრანსპორტი აღმოჩენილია პრაქტიკულად ყველა ძუძუმწოვარის უჯრედში. Na^+ - K^+ ანტიპორტის სისტემა (Na^+ გამოდის და K^+ გადადის უჯრედში) იყენებს **ATP**-ის პირდაპირ ენერგიას კათიონების გადასატანად. გადამტანი პროტეინი ეს არის ენზიმი, ადენოზინ ტრიფოსფატაზა (**ATPase**). **ATPase**-ს თავისი მოთხოვნა გააჩნია Na^+ , K^+ და Mg^{++} იონების მიმართ. **ATPase**-ის კონცენტრაცია პლაზმის მემბრანაში პირდაპირ უკავშირდება Na^+ - K^+ -ის სატრანსპორტო აქტივობას. უჯრედების მიერ სინთეზირებული **ATP**-ის თითქმის **60-70%**, განსაკუთრებით ეს ეხება კუნთოვან და ნერვულ უჯრედებს, იყენებს Na^+ - K^+ -ის სატრანსპორტო სისტემას. აგზნებად ქსოვილებს (მაგ., კუნთებსა და ნერვულ ქსოვილებს) აქვთ Na^+ - K^+ **ATPase**-ს უფრო მაღალი კონცენტრაცია სხვა ქსოვილებთან შედარებით (მაგალითად Na^+ -ის დიდი რაოდენობით გადამტანი ქსოვილები, როგორცაა თირკმელები და სანერწყვე ჯირკვლები). **ATP**-ის თითოეულ ჰიდროლიზებულ მოლეკულაზე Na^+ - ის სამი მოლეკულა გამოდის უჯრედიდან, მაშინ როცა მხოლოდ K^+ - ის ორი მოლეკულა შედის უჯრედში. აღნიშნულ პროცესს მივყავართ ელექტრული პოტენციალის გაჩენამდე (ამ პროცესს ელექტროგენული ენოდება), რაც უჯრედის შიგნით მეტ უარყოფით მუხტს ქმნის გარეთა სივრცესთან შედარებით. ზუსტი მექანიზმი როგორ ხდება ამ ნატრიუმისა და კალიუმის იონების ტრანსპორტი მემბრანაში, ბოლომდე გარკვეული არ არის. ერთ-ერთი ვარაუდის მიხედვით **ATPase** უნდა იწვევდეს პროტეინების ტრანსპორტს, რასაც სდევს რიგი კონფორმაციული ცვლილებები და რასაც მოჰყვება Na^+ -ის და K^+ -ის მოკლე მანძილზე გადაადგილება. კონფორმაციული ცვლილება ამცირებს Na^+ და K^+ -სთვის **ATPase**-ს გადამზიდველთან შესაბამისობას, რაც იწვევს ტრანსპორტირების შემდეგ კათიონების გამოთავისუფლებას.

გულის და ჩონჩხის კუნთების სარკოპლაზმური რეტიკულუმი მოიცავს **ATP**-დამოკიდებული **Ca^{++}** -ის აქტიურ სატრანსპორტო სისტემას, რომელიც არეგულირებს **Ca^{++}** -ის დონეს უჯრედების ციტოპლაზმაში, რაც, თავის მხრივ, არეგულირებს კუნთების შეკუმშვისა და მოდუნების ციკლს. **Ca^{++}** -ის სატრანსპორტო სისტემა დამოკიდებულია **ATPase**-ის აქტივობაზე მსგავსად Na^+ - K^+ -ის **ATPase**-სა.

ნახშირწყლებისა და ამინომჟავების ტრანსპორტი პლაზმის მემბრანის გასწვრივ დამოკიდებულია მათ Na^+ -ის ან Na^+ დამოკიდებულ ტრანსპორტთან ერთდროულ მოძრაობაზე (სიმპორტი). Na^+ დამოკიდებული სიმპორტი ვლინდება ძირითადად თირკმლების მილაკებისა და ნაწლავების ეპითელური უჯრედების პლაზმურ მემბრანაში. გლუკოზის ტრანსპორტი პირდაპირ არ არის დამოკიდებული ATP-ის ჰიდროლიზზე, თუმცა Na^+ -ის გრადიენტი დამოკიდებულია ATP-ზე და ამიტომ ATP არაპირდაპირად მაინც ჩართულია გლუკოზის ტრანსპორტის პროცესში.

ეპითელური უჯრედები, რაც განლაგებულია ნაწლავებში, დამოკიდებულია Na^+ -ზე სხვადასხვა ამინომჟავების ტრანსპორტირებისას. ამის მსგავსად, წვრილი ნაწლავების მიერ Cl^- -ის ჩაჭერა დამოკიდებულია Ca^{++} -ის უჯრედიდან სეკრეციის Na^+ -ის სიმპორტისა და ანტიპორტის მექანიზმებზე.

ცხრილი 1.5 აჯამებს პლაზმის მემბრანაში არსებულ ფორების გზით და პროტეინ გადამტანების სახით ტრანსპორტირების ძირითად მექანიზმებს. მემბრანის აღნიშნული სატრანსპორტო სისტემების კარგვა განაპირობებს დაავადებებს ან ხელს უწყობს მათ გამოვლინებას.

ცხრილი 1.5 ძირითადი სატრანსპორტო სისტემები ძუძუმწოვრების უჯრედებში¹

გადასატანი სუბსტრატი	გადატანის მექანიზმი	ქსოვილი
ნახშირწყლები		
გლუკოზა	პასიური: პროტეინის არხი აქტიური: სიმპორტი Na^+	უმეტესი ქსოვილები; წვრილი ნაწლავები და თირკმლის ტუბულარული უჯრედები
ფრუქტოზა	პასიური	ნაწლავები და ღვიძლი
ამინომჟავები		
ამინო მჟავა-სპეციფიური ტრანსპორტერები	წყვილი არხები	ნაწლავები, თირკმელები და ღვიძლი
ყველა ამინომავა, გარდა პროლინისა	აქტიური: სიმპორტი Na^+	ღვიძლი
სპეციფიური ამინომჟავები	აქტიური: ჯგუფური ტრანსლოკაცია პასიური	წვრილი ნაწლავები
სხვა ორგანული მოლეკულები		
ქოლიას მჟავა, დეოქსი-ქოლიას მჟავა და ტაუროქოლიას მჟავა	აქტიური: სიმპორტი Na^+	ნაწლავები
ორგანული ანიონები (მაგ., მალატი, α -კეტოგლუტარატი, გლუტამატი)	ანტიპორტი კონტრ-ორგანული ანიონით	ღვიძლის უჯრედების მიტოქონდრია

¹ შენიშვნა: ჩამოთვლილია ამ დროისთვის ცნობილი სატრანსპორტო სისტემები, სავარაოდ გამოვლინდება სხვა სისტემებიც. უმეტესი სატრანსპორტო სისტემა შესწავლილია მხოლოდ ზოგიერთ ქსოვილში, ამიტომ მათი აქტივობა შედარებით ლიმიტირებულია.

ATP-ADP	ნუკლეოტიდების ანტიპორტი ტრანსპორტირება; შეიძლება გააქტივდეს	ღვიძლის უჯრედების მიტოქონდრია
არაორგანული იონები		
Na ⁺	პასიური	დისტალური რენული ტუბულარული უჯრედები
Na ⁺ /H ⁺	აქტიური: ანტიპორტი, პროტონული ტუმბო	პროქსიმალური თირკმლის მილაკოვანი უჯრედები და წვრილი ნაწლავები
Na ⁺ /K ⁺	აქტიური: ATP წარმოებულ, პროტეინული არხი	უმეტესი უჯრედების პლაზმური მემბრანა
Ca ⁺⁺	აქტიური: ATP წარმოებულ, ანტიპორტი Na ⁺	ყველა უჯრედი, ანტიპორტერი ნითელ უჯრედებში
H ⁺ /K ⁺	აქტიური	H ⁺ მასეკრეტირებელი პარიეტული კუჭის უჯრედები
Cl ⁻ /HCO ₃ ⁻ (სავარაუდო სხვა ანიონები)	გამონვეული: ანტიპორტი (ანიონ ტრანსპორტერი-კავშირი 3 პროტეინი)	ერიტროციტები და ბევრი სხვა უჯრედი
წყალი	პასიური ოსმოსი	ყველა ქსოვილი

- ADP - ადენოზინდიფოსფატი;
- ATP - ადენოზინტრიფოსფატი.

წყარო: Alberts B et al: Molecular biology of the cell, ed 5, New York, 2008, Garland; Devlin TM, editor: Textbook of biochemistry: with clinical correlations, ed 3, New York, 1992, Wiley; Raven PH, Johnson GB: Understanding biology, ed 3, Dubuque, IA, 1995, Brown.

ვეზიკულების ფორმირების გზით ტრანსპორტი

ენდოციტოზი

ენდოციტოზი არის უჯრედის ინტერნალიზების პროცესი, რომლის დროსაც პლაზმის მემბრანის ნაწილი ჩაიჭერს უჯრედის გარედან სუბსტანციებს, ახდენს მათ ინვაგინაციას (მიმართავს უჯრედის შიგნითკენ) და შემდეგ უკვე აცალკევებს პლაზმის მემბრანისგან. ამ გზით ხდება ენდოციტური ვეზიკულის ფორმირება, რაც მიემართება უჯრედის შიგნითკენ. ენდოციტოზი ახდენს რეცეპტორ-ლიგანდის კომპლექსების, ნუტრიენტებისა და მათი მატარებლების, უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტების, ბაქტერიების, ვირუსების, უჯრედის ნამსხვრევებისა და ზოგჯერ სხვა უჯრედების უჯრედულ შენოვას. ენდოციტოზი არეგულირებს პლაზმის მემბრანის შემადგენლობას უჯრედგარე გარემოს ცვლილებების საპასუხოდ, ეწინააღმდეგება ეგზოციტოზს და ინარჩუნებს ჰომეოსტაზს.

ნაწილაკის ზომიდან და სხვა ფაქტორებიდან გამომდინარე, ლიგანდებთან დაკავშირება უჯრედის ზედაპირზე იწვევს შესაბამისი უჯრედშიდა პროცესების აქტივაციას, რაც შემდგომ

უკვე მემბრანის ფორმის მხრივ ცვლილებას ასტიმულირებს და ამით განაპირობებს უჯრედში მათ შესვლას. ენდოციტოზი შეიძლება დაიყოს ოთხ განსხვავებულ კატეგორიად:

1. კლატრინ-გამონვეული ენდოციტოზი;
2. კავეოლებ-გამონვეული ენდოციტოზი;
3. მაკროპინოციტოზი;
4. ფაგოციტოზი.

თუმცა მოსალოდნელია დროთა განმავლობაში შეიცვალოს აღნიშნული კატეგორიები.

რადგანაც უჯრედთა უმრავლესობა მუდმივად ჩაიჭერს სითხესა და ხსნარებს პინოციტოზის გზით, სიტყვა პინოციტოზი (უჯრედი ჩაიჭერს უჯრედგარე სითხეს და მის შემადგენელ კომპონენტებს და პლაზმის მემბრანის ნაწილებს) და ენდოციტოზი ხშირად გამოიყენება ურთიერთჩანაცვლებითად. მიკროპინოციტოზი ნიშნავს სპეციფიური მაკრომოლეკულების ჩაჭერას მემბრანის კედლის ინვაგინაციის გზით, რომელიც შეჭრის შემდეგ ახდენს ციტოპლაზმაში პატარა ვეზიკულების ფორმირებას. მიკროპინოციტოზში ვეზიკულები მოიცავს სითხეს, ხსნარს ან ორივეს ერთად, ერწყმის ლიზოსომას და ლიზოსომის ენზიმები მოინელებს მათ, უჯრედისთვის მოსახმარი სახით. მაკროპინოციტოზი ხდება მაშინ, როდესაც დიდი, სითხით ავსებული ვეზიკულა ანუ მაკროპინოსომა წყდება უჯრედის მემბრანას და შედის უჯრედის შიდა სივრცეში (ეს არის მთლიანი გადაყლაპვა და არა პორციებად ჩაყლაპვა). მაკროპინოციტოზი წარმოადგენს ანტიგენის გამოვლინების მნიშვნელოვან გზას და ხდება ანტიგენ სპეციალიზებული უჯრედების მიერ. ფაგოციტოზში დიდი მოლეკულური სუბსტანციები შთაინთქმება პლაზმის მემბრანის მიერ და შედის უჯრედში, რათა მოხდეს მათი იზოლირება და დაშლა ლიზოსომური ენზიმების მიერ. სუბსტანციები, რომელიც არ იშლება ლიზოსომების მიერ, იზოლირდება რეზიდუალურ სხეულებში და გამოიყოფა უჯრედებიდან ეგზოციტოზის გზით. ორივე, პინოციტოზი და ფაგოციტოზი, საჭიროებს მეტაბოლურ ენერჯიას და ხშირად გულისხმობს სუბსტანციის დაკავშირებას პლაზმის მემბრანის რეცეპტორებთან, სანამ მემბრანაში ინვაგინირდება და შეერწყმება უჯრედის ლიზოსომებს.

კლატრინ-განპირობებული ენდოციტოზი

პლაზმის მემბრანის ზოგიერთ რეცეპტორთან დაკავშირებული ლიგანდი იწვევს კლასტრინ-ზაციას, აგრეგაციას და რეცეპტორების იმობილიზაციას მემბრანის სპეციალიზებულ უბნებში, რომელსაც ეწოდება დაფარული ორმოები. ორმოები, რომელიც დაფარულია პროტეინებისა და ციტოზოლური ჯაგარის მსგავსი სტრუქტურების (ანუ კლატრინი), ღრმავდება და იკეცება (ინვაგინირდება), შიგნით ათავსებს ლიგანდ-რეცეპტორის კომპლექსებს და ქმნის კლატრინ-დაფარულ ვეზიკულებს (CCVs). შიგნით მოთავსების პროცესი სრულად არ არის შესწავლილი. მას კლატრინ-განპირობებული ენდოციტოზი ეწოდება (ასევე რეცეპტორ-განპირობებული ენდოციტოზი), ის არის სწრაფი პროცესი და უჯრედებს აძლევს საშუალებას მოინელოს სპეციფიური ლიგანდების დიდი რაოდენობა, მაგალითად, დაბალი-სიმკვრივის ლიპოპროტეინი, ზრდის ფაქტორები და ანტისხეულები, უჯრედგარეშე სითხის დიდი მოცულობის ჩაჭერის გარეშე. მას შემდეგ, რაც დაფარული ორმოები ჩამოიჭრება პლაზმური მემბრანიდან, ისინი სწრაფად მოიშორებს გარსს და ერწყმის ენდოსომას. ენდოსომა არის პლაზმური მემბრანიდან მოწყვეტილი ვეზიკულა, რომლის შიგთავსი შეიძლება გადამუშავდეს პლაზმურ მემბრანაში ან გაიგზავნოს ლიზოსომებში შემდგომი მონელებისთვის. ამასთან, კლატრინი საჭიროა იონებისა და მცირე საკვები ნივთიერებების ტუმბოების და ტრანსპორტირების შიდა სივრცეში ინტერნალიზაციისთვის, ნეირონებში ჰომეოსტაზისა და სინუსური გადაცემის შესანარჩუნებლად. ჩაჭერილი მასალა გადამუშავდება ლიზოსომური ენზიმებით უჯრედის შიგნით.

კავეოლ-განპირობებული ენდოციტოზი

პლაზმის მემბრანის გარეთა ზედაპირი ჩაღრმავებულია პანანინა კოლბის ფორმის ორმოებით (გამოქვაბული), რომელსაც ეწოდება კავეოლა. კავეოლას ასევე ეწოდება მიკროდომეინები. კავეოლები არის ქოლესტეროლ- და გლიკოსფინგოლიპიდ-გამდიდრებული მიკროდომეინები, სადაც კავეოლინის პროტეინი ჩართული უნდა იყოს სხვადასხვა პროცესში, ტრანსპორტირები-

სა და ენდოთელური უჯრედის ფუნქციონირების, მემბრანის შეკეთების, უჯრედის ზედაპირის სხვადასხვა რეცეპტორის ჩაჭერის, ლიპოტოქსიურობისგან დაცვისა და მექანოტრანსდუქციის ჩათვლით. კავეოლა წარმოდგენილია უმეტეს ძუძუმწოვართა უჯრედებში და უხვად არის წარმოდგენილი ენდოთელურ და გლუვი კუნთების უჯრედებში, ადიპოციტებსა და ფიბრობლასტებში. კავეოლა-განპირობებული ენდოციტოზი ჩართულია უმაღლესი ძუძუმწოვრების ვირუსის 40 (SV40), პაპილომავირუსის (მეჭყეჭის გამომწვევი) და ქოლერის ენდოციტოზში. ამასთან, მტკიცებულებები გროვდება იმის შესახებ, რომ ეს მიკროდომეინები მნიშვნელოვანია ენდოთელური უჯრედების ფუნქციების რეგულირებისათვის, უმეტესწილად იმიტომ, რომ ისინი ანაწილებენ სხვადასხვა სასიგნალო მოლეკულებს.

კლატრი- და კავეოლინ-დამოუკიდებელი ენდოციტოზი

ზოგიერთი პროტეინი ან პატარა მოლეკულები შედის უჯრედებში კლატრინ- და კავეოლინ-დამოუკიდებელი გზით. ეს მარშრუტები განისაზღვრება და კლასიფიცირებულია მათი მოთხოვნების მიხედვით **dynamin** დაყოფის დროს და გუანოზინ ტრიფოსფატაზის (GTPase) რეგულაციური როლით. აღნიშნული პროცესის მექანიზმი ჯერ ნათელი არ არის, თუმცა საფიქრალია, რომ დამოკიდებული უნდა იყოს ტვირთის კონცენტრაციასა და მემბრანის გამრუდებაზე.

ბოლო დეკადაში ჩატარებული ახალი კვლევები აჩვენებს უჯრედგარე ვეზიკულების, როგორც უჯრედშიდა კომუნიკაციის მედიატორების მნიშვნელოვან როლს - ისინი ჩართულები არიან ბიოლოგიური სიგნალის მედიატორებში სხვადასხვა ტიპის ბიოლოგიურ პროცესებში. უჯრედგარე ვეზიკულები საკვანძო ფუნქციას ასრულებს ნორმალური ფიოზოლოგიური პროცესის რეგულაციაში, როგორცაა ლეროვანი უჯრედების წარმოქმნა, ქსოვილების შეკეთება, იმუნური ზედამხედველობა და სისხლის კოაგულაცია და ბევრი დაავადების პათოფიზიოლოგია. უჯრედგარე ვეზიკულები მჭიდროდ არის დაკავშირებული კარცინოგენეზთან; HIV-1, ვირუსების ამილიოდ-ბეტა-წარმოებული პეპტიდებისა და ალფა-სინუკლეინის დისემინაცია და ანომალური უჯრედის ზედაპირი პრიონ პროტეინ PrP^C-ს გავრცელება.

ახალი მიღწევები უჯრედულ ბიოლოგიაში არის ეგზოსომების როლის გარკვევა ვეზიკულების ბიოლოგიაში და მათი ადგილი დაავადების განვითარებასა და სამკურნალო პოტენციალების შემუშავებაში. ეგზოსომები წარმოადგენს ენდოციტური წარმომავლობის ერთ ბიოლოგიურ ერთეულში ლიპიდების, პროტეინის და RNA ნაწილების შემცველ პატარა მემბრანიან ვეზიკულებს. ეგზოსომები, თითქმის ყველა ტიპის ძუძუმწოვართა უჯრედების მიერ გამოშვებული, აგზავნიან შეტყობინებებს უჯრედიდან უჯრედზე, პროქსიმალურად და დისტალურად, პროტეინებისგან, ნუკლეინის მჟავებისგან და ლიპიდებისგან შემდგარი ტვირთის გადატანის გზით. ისინი უჯრედშიდა სივრცეში და ორგანიზმის სითხეებშია წარმოდგენილი პლაზმის, ნერწყვის, შარდის, ასციტური სითხის, ამნიონური სითხის, ცერებროვასკულური სითხის, კოლოსტრუმის, დედის რძისა და სპერმის ჩათვლით. მნიშვნელოვანია, რომ სიმსივნურ ეგზოსომებს შეუძლიათ მომავალი მეტასტაზებისთვის ხელსაყრელი გარემოს შექმნა და სხვადასხვა ტიპის მეტასტაზის განვითარება. მკვლევარებმა დაადგინეს სიმსივნური წარმოშობის ეგზოსომებზე გამოხატული ინტეგრინების სპეციფიური ჯგუფი, განსხვავებული სიმსივნური უჯრედებისგან, რომელიც განაპირობებს ეგზოსომების მიწებებას კონკრეტული ორგანოების სპეციფიური ტიპის უჯრედებთან და ECM მოლეკულებთან. ამჟამინდელი მონაცემები აჩვენებს, რომ აქტინ ციტოსკელეტური პროტეინის შეკუმშვა იწვევს ეგზოსომების სეკრეციას.

ამგვარად, ეგზოსომები შეიძლება მნიშვნელოვანი იყოს არამარტო მეტასტაზებისადმი მიდრეკილების პროგნოზირებისათვის, არამედ მომავალი მეტასტაზების ლოკაციის (სამიზნე ორგანო) განსაზღვრისთვისაც.

ეგზოციტოზი

ეუკარიოტულ უჯრედებში, მაკრომოლეკულების სეკრეცია ყოველთვის წარმოებს ეგზოციტოზის გზით. ეგზოციტოზი არის უჯრედშიდა ვეზიკულებიდან უჯრედის ზედაპირზე მასალის გამოთავისუფლება ან სეკრეცია. მაგალითად, პლაზმის მემბრანების გასწვრივ ინსულინის მაკრომოლეკულების გამოყოფისთვის, ინსულინის-გამომუშავებელი უჯრედები ინახავს და ფუთავს ინსულინის მოლეკულებს უჯრედშიდა ვეზიკულებში, რომელიც ერწყმის პლაზმის მე-

მბრანას და იხსნება უჯრედგარე სივრცეში ანუ მატრიქსში და ამ გზით ათავისუფლებს ინსულინს. ყველა გამომუშავებული სუბსტანცია არ გამოიყოფა უჯრედგარე მატრიქსში. ზოგიერთი ენებება პლაზმის მემბრანას და ითვლება, რომ ანაცვლებს მემბრანის დაკარგულ ნაწილებს ენდოციტოზის გზით ან იფრქვევა სისხლში და კვებავს სხვა უჯრედებს ან სიგნალს აწვდის მათ. კვლევების შედეგების მიხედვით სავარაუდოა, რომ მემბრანული ლიპიდები არეგულირებს ეგზოციტოზს. იმის აღქმა თუ როგორ რეგულირდება ეგზოციტური კომპლექსი საკვანძოა მრავალფეროვანი ფიზიოლოგიური პროცესების ასახსნელად. ინტაქტური ფოსფოლიპიდი ფოსფონოზიტიდი PI(4,5)P₂ თამაშობს მნიშვნელოვან როლს უმეტეს, თუ არა ყველა, პლაზმურ მემბრანასთან დაკავშირებულ უჯრედულ მოვლენაში, ვეზიკულური ეგზოციტოზის, ენდოციტოზის, უჯრედის მიწებების, ფაგოციტოზის, ვირუსული გამრავლების (budding), ენზიმების აქტივაციის, იონური არხების რეგულირებისა და ციტოკინების ჩათვლით. ეგზოციტოზს აქვს ორი ძირითადი ფუნქცია:

1. პლაზმური მემბრანის ნაწილების ჩანაცვლება, რომელიც ამოღებულია ენდოციტოზის შედეგად;
2. უჯრედების მიერ სინთეზირებული მოლეკულების გამოთავისუფლება უჯრედგარე მატრიქსში.

ელექტრული იმპულსების მოძრაობა: მემბრანული პოტენციალები

ორგანიზმის ყველა უჯრედი ელექტრულად პოლარიზებულია. მათი შიდა ნაწილი უფრო უარყოფითად არის დამუხტული გარე ნაწილთან შედარებით. ელექტრული მუხტის სხვაობა ანუ ვოლტაჟი, ცნობილია როგორც მოსვენების მემბრანული პოტენციალი და შეადგენს -70-დან -85-მდე მილივოლტს. პლაზმის მემბრანის გასწვრივ ვოლტაჟის სხვაობა წარმოადგენს ICF-სა და ECF-ში იონური შემცველობას შორის სხვაობის შედეგს. ნატრიუმის იონების მეტი კონცენტრაციაა ECF-ში და კალიუმის იონების მეტი კონცენტრაციაა ICF-ში. კონცენტრაციის სხვაობის შენარჩუნება ხდება Na⁺-ისა და K⁺-ის აქტიური ტრანსპორტით (ნატრიუმ-კალიუმის ტუმბო). ამ დროს ნატრიუმი გამოდის გარეთ და კალიუმი შედის შიგნით. რადგან პლაზმის მემბრანა მოსვენებულ მდგომარეობაში უფრო გამავალია K⁺-ისთვის და ნაკლებად Na⁺-ისთვის, ამიტომ K⁺ უფრო ადვილად დიფუნდირდება მისი მაღალი კონცენტრაციით შემცველობის ICF სივრციდან უფრო დაბალი კონცენტრაციის ECF სივრცისკენ. რადგან Na⁺ და K⁺ ორივე კათიონია, ეს ინვერსი ანიონების სიჭარბეს უჯრედის შიგნით, რაც განსაზღვრავს კიდევ მემბრანის მოსვენების პოტენციალს.

ნერვული და კუნთოვანი უჯრედები აგზნებადი უჯრედებია. მათ შეუძლიათ შეცვალონ მოსვენების მემბრანის პოტენციალი ელექტროსტიმულის ზემოქმედების საპასუხოდ. პოტენციალის ცვლილებით გზავნილი ერთი უჯრედიდან გადადის მეორეზე, როდესაც ნერვული ან კუნთოვანი უჯრედი ლეზულობს მისი მემბრანის ზღვრულ სიდიდეზე მეტ სტიმულს, ამას მოჰყვება მემბრანის მოსვენების პოტენციალის სწრაფი ცვლილება და ის მოქმედების პოტენციალის სახელით არის ცნობილი. მოქმედების პოტენციალს მიაქვს სიგნალი ნერვული ან კუნთოვანი უჯრედის გასწვრივ და ინფორმაცია გადააქვს ერთი უჯრედიდან მეორეზე. როდესაც მოსვენებული უჯრედის სტიმულირება ხდება ძაბვის-მარეგულირებელი არხების გზით, უჯრედის მემბრანების გამტარობა მატულობს ნატრიუმისთვის. ნატრიუმის მოძრაობით უჯრედის შიგნით მემბრანის პოტენციალი მცირდება ანუ „მიემართება ქვემოთ“, უარყოფითი სიდიდიდან (მილივოლტებში) ნულამდე. აღნიშნული დაქვეითება ცნობილია დეპოლარიზაციის სახელით. დეპოლარიზებული უჯრედი უფრო დადებითად არის დამუხტული და პოლარობა ნეიტრალიზებულია.

მოქმედების პოტენციალის გენერირებისა და თანამდევნი დეპოლარიზაციისთვის საჭიროა კრიტიკული ზღვრული პოტენციალის სიდიდის მიღწევა. როგორც წესი ეს ხდება მაშინ, როდესაც უჯრედი დეპოლარიზდება 15 – 20 მილივოლტით. როდესაც ზღურბლოვანი მაჩვენებელი მიიღწევა, უჯრედი განაგრძობს დეპოლარიზაციას შემდგომი სტიმულირების გარეშე. ნატრიუმის კარი იღება (natrium gate) და ნატრიუმი შედის უჯრედში, რაც ინვერსი მემბრანის პოტენციალის შემცირებას ნულამდე და ამას კი მოჰყვება პოზიტიურად დამუხტვა (დეპოლარიზაცია). პოლარობის სწრაფ ცვლილებას მივყავართ მოქმედების პოტენციალამდე.

რეპოლარიზაციის დროს მოსვენების მემბრანის პოტენციალის უარყოფითი პოლარობა აღ-
დგება ხოლმე. როდესაც ძაბვით-გახსნილი (voltage-gated) ნატრიუმის არხები იწყებს დახურვას,
იღება ძაბვით-გახსნილი კალიუმის არხები. მემბრანის ნატრიუმისადმი გამტარობა მცირდება
და კალიუმის გამტარობა იზრდება, კალიუმის იონების გარეთ გადაადგილებით. ნატრიუმის
კარი იხურება და კალიუმის გარეთ გადაადგილების შედეგად, მემბრანის პოტენციალი ისევ
უფრო უარყოფითი ხდება. $Na^+ - K^+$ ტუმბო უკან აბრუნებს მემბრანას მოსვენების პოტენციალის-
კენ, რაც ტუმბოს საშუალებით კალიუმის უკან უჯრედში შებრუნების და ნატრიუმის უჯრედის
გარეთ გამოტანის ხარჯზე ხდება.

უმეტესი მოქმედების პოტენციალის დროს, პლაზმის მემბრანას არ შეუძლია დამატებით
სტიმულზე რეაგირება. ამ დროს აბსოლიტური რეფრაქტურობის პერიოდი ეწოდება და იგი უკა-
ვშირდება ნატრიუმის გამავლობასთან დაკავშირებულ ცვლილებებს. მოქმედების პოტენცია-
ლის მოგვიანებით ფაზაში, როდესაც კალიუმის გამავლობა მატულობს, ნორმალურ სტიმულზე
უფრო ძლიერ სტიმულს შეუძლია მოქმედების პოტენციალის გამოწვევა და ამ პერიოდს შედა-
რებითი რეფრაქტურობის პერიოდი ეწოდება.

როდესაც მემბრანის პოტენციალი უფრო უარყოფითია, ვიდრე ჩვეულებრივ, უჯრედი იმყო-
ფება ჰიპერპოლარიზებულ მდგომარეობაში (ნაკლებად აგზნებად). ნორმალურზე მეტი სტი-
მულია ამ დროს საჭირო ზღვრული პოტენციალის მისაღწევად და მოქმედების პოტენციალის
გენერირებისათვის. როდესაც მემბრანის პოტენციალი უფრო დადებითია, ვიდრე ჩვეულებრივ,
უჯრედი ჰიპოპოლარიზებულ (ჩვეულებრივზე უფრო აგზნებადია) მდგომარეობაშია და ნორმა-
ლურზე უფრო ნაკლები სტიმულია საკმარისი ზღვრული პოტენციალის მისაღწევად. უჯრედში-
და და უჯრედგარე იონების კონცენტრაციაში ცვლილებები ან მემბრანის გამავლობაში ცვლი-
ლებებმა შეიძლება გამოიწვიოს მემბრანის აგზნებადობის აღნიშნული ცვლილებები. იონების
მოძრაობის და მემბრანის აგზნებადობის მექანიზმების შეცნობამ მიგვიყვანა კალციუმის ბლო-
კატორების აღმოჩენამდე (გამოიყენება გულის დაავადების და შაკიკის სამკურნალოდ).

უჯრედული რეპროდუქცია: უჯრედის ციკლი

სიცოცხლის გენერირებისას ყველაზე მნიშვნელოვანი ამოცანაა უჯრედული რეპროდუქცია.
„ახალი უჯრედის შექმნის ერთადერთი გზაა იმ უჯრედის დუბლიკაცია რომელიც უკვე არსე-
ბობს“. სიცოცხლის უწყვეტობა დამოკიდებულია უჯრედის ზრდის და დაყოფის მუდმივ ციკლზე.
განმეორებითი დუბლიკაციისა და დაყოფის ციკლს უჯრედის ციკლი ეწოდება. ადამიანის ორგა-
ნიზმმა იმისთვის, რომ მხოლოდ გადარჩეს ყოველ წაშლილ უნდა აწარმოოს მილიონობით უჯრედი.

გამეტების ანუ სასქესო უჯრედების რეპროდუქცია (სპერმა და კვერცხუჯრედი) ხდება
მეიოზის სახელით ცნობილი პროცესის ხარჯზე. რეპროდუქცია ან დაყოფა ორგანიზმის სხვა
უჯრედების (სომატური უჯრედები) მოიცავს ორ თანმიმდევრულ ფაზას: მიტოზი ანუ ბირთვის
დაყოფა და ციტოკინეზი ანუ ციტოპლაზმური დაყოფა. ეს ორი ფაზა ხდება თანმიმდევრულად,
ციტოკინეზით იწყება, მიტოზით სრულდება. სანამ უჯრედს დაყოფა შეეძლება, მან უნდა გაიო-
რმაგოს წონა და გაიორმაგოს ყველა შემადგენელი სტრუქტურა. დაყოფისთვის მოსამზადებე-
ლი მთელი სამუშაო მიმდინარეობს ზრდის ფაზაში, რომელსაც ინტერფაზა ეწოდება. უჯრედის
ციკლი წარმართავს მიტოზისა და ინტერფაზის მონაცვლეობას ყველა ქსოვილში, რომელსაც
უჯრედული ცვლა ახასიათებს.

ადრე უჯრედის ციკლის შესწავლის პროცესი შეზღუდული იყო, რადგან მხოლოდ მიკრო-
სკოპული დაკვირვების გზით შეისწავლებოდა მიტოზისა და ციტოკინეზის პროცესი. ინტერფა-
ზად განიხილებოდა უჯრედის „მოსვენების ეტაპი“. თანამედროვე ტექნოლოგიური მიღწევებით
ბევრი გამოკვლევა ჩატარდა ინტერფაზის ეტაპზე. ამ დროს ბევრი მნიშვნელოვანი პროცესი
მიმდინარეობს, რადგან ამ დროს უჯრედი გამოიმუშავებს DNA-ს, RNA-ს, პროტეინს, ლიპიდებს
და სხვა სუბსტანციებს; ქრომოსომების თითოეული წყვილი (წყვილი ორგანელები, რომელიც
გენეტიკური ინფორმაციის მატარებელია) ქმნის ზუსტად თავისსავე მსგავსს.

უჯრედის ციკლის ოთხი ფაზის განსაზღვრა შეიძლება:

1. G1 ფაზა (G = gap), რომელიც არის პერიოდი M ფაზასა და DNA-ის სინთეზის დაწყებას
შორის;

2. S ფაზა (S = synthesis), რომლის დროსაც ხდება DNA-ის სინთეზი უჯრედის ბირთვში;
3. G2 ფაზა, რომლის დროსაც RNA და პროტეინი სინთეზირდება და ეს არის პერიოდი DNA-ის სინთეზის დასრულებასა და შემდგომ M ფაზას შორის;
4. M ფაზა (M = mitosis) რომელიც მოიცავს როგორც ბირთვის ასევე ციტოპლაზმის გაყოფას

მიტოზისა და ციტოკინეზის ფაზები

ინტერფაზა (G₁, S და G₂ ფაზები) არის ყველაზე გრძელი ფაზა უჯრედის ციკლში. ინტერფაზის დროს ქრომატინი შედგება ძალიან გრძელი, წვრილი ღეროებისგან, რომელიც ირევა ბირთვში. მოგვიანებით ინტერფაზაში, ქრომატინის ძაფები (სუბსტანცია, რომელიც აძლევს ბირთვის მის მარცვლოვან შესახედაობას) იწყებს დაკეცვას (coil), რის გამოც ხდება მათი დამოკლება და გასქელება.

M ფაზა უჯრედის ციკლში, მიტოზი და ციტოკინეზი, იწყება პროფაზით, რაც ქრომოსომების პირველი გამოვლინებაა. ფაზის გაგრძელებისას, თითოეული ქრომოსომა განიხილება როგორც ორი იდენტური ნახევარი და მათ ქრომატიდებს უწოდებენ, რომელიც ერთად ლაგდება და გარკვეულწილად ემაგრება ერთმანეთს ღერძითი (spindle) მიმაგრებით (ეს ცნობილია ცენტრომერის სახელით). (ყოველი ქრომოსომის ორი ქრომატიდი, რომელიც გენეტიკურად იდენტურია, ხანდახან დები ქრომატიდების სახელით არის ხოლმე მოხსენიებული).

ბირთვული მემბრანა, რომელიც ბირთვს აკრავს გარს, ქრება. ღერძული (spindle) ძაფები, ანუ გაყოფის თითისტარი წარმოადგენს მიკროტუბულებს ფორმირებულს ციტოპლაზმაში. ღერძული (spindle) ძაფები, ანუ გაყოფის თითისტარი, გამოდის უჯრედის სანინაალმდეგო პოლუსებზე არსებული ცენტრიოლებიდან. მათი ფუნქციაა ქრომოსომების უჯრედის სანინაალმდეგო მხარეს გაყვანა.

მეტაფაზის დროს (ეს არის მიტოზის და ციტოკინეზის მომდევნო ფაზა) ღერძული (spindle) ძაფები იწყებს ქრომოსომების ცენტრომერების გაყვანას. ცენტრომერები ღერძის შუაში სწორდება და ამ ადგილს უჯრედის ეკვატორული ფირფიტა (ან მეტაფაზის ფირფიტა) ეწოდება. ამ ეტაპზე ქრომოსომები ყველაზე ადვილად დასანახია მიკროსკოპში, რადგან განსაკუთრებული ინტენსივობით გროვდება და ლაგდება შედარებით უფრო ორგანიზებული სახით ორგანოზომილებიან ეკვატორულ ფირფიტაში.

ანაფაზა იწყება მაშინ, როდესაც ცენტრომერები იშლება და და-ქრომატიდები გამოცალკევდება. ღერძული (spindle) ძაფები, იწვევს რა მათ გაცალკევებას, (centromere first), მიმართავს მათ უჯრედის სანინაალმდეგო მხარეს. როდესაც და-ქრომატიდი განცალკევებულია, თითოეული მათგანი განიხილება როგორც ქრომოსომა. ამგვარად უჯრედს აქვს 92 ქრომოსომა ციკლის ამ ეტაპზე. ანაფაზის ბოლოს, 46 ქრომოსომა ლაგდება უჯრედის თითოეულ მხარეს. რიცხავს რა მიტოზურ შეცდომებს, 46 ქრომოსომისაგან შემდგარი ორივე ჯგუფი იდენტურია უჯრედის ციკლის სანყის ეტაპზე 46 ქრომოსომისა.

ტელოფაზის დროს, ბოლო ეტაპი, ახალი ბირთვული მემბრანა ფორმირდება თითოეული 46 ქრომოსომის გარშემო, ღერძული (spindle) ძაფები ქრება და ქრომოსომები იწყებს გაშლას. ამ ფაზაში ციტოკინეზი იწვევს ციტოპლაზმის დაყოფას თითქმის ორ თანაბარ ნაწილად. ტელეფაზის ბოლოს, ორი იდენტური დიპლოიდური უჯრედი (ცნობილი შვილობილი უჯრედების სახელით) ფორმირდება სანყის უჯრედიდან.

უჯრედის ციკლის კონტროლის სისტემა

უჯრედის ციკლი განსხვავდება გარკვეული მახასიათებლებებით უჯრედის ტიპების მიხედვით, გარკვეული ფუნქციის შესრულებისთვის საჭირო დროის ხანგრძლივობის ჩათვლით. ზრდასრულ სხეულში უჯრედული ციკლის ხანგრძლივობის ცვალებადობის უმეტესი ნაწილი ვლინდება იმ დროს, როდესაც უჯრედი გადის უჯრედული ციკლის G₁ ან G₀ ფაზას. დროის ეს ხანგრძლივობა განსხვავდება იმ ხანმოკლე დროისგან, რაც უჯრედს სჭირდება S ფაზის დასაწყისიდან მიტოზის მიმართულებით პროგრესირებისთვის - როგორც წესი, 12-დან 24 საათამდე. უჯრედებს შეუძლიათ თავიანთი უჯრედული ციკლის კონტროლის სისტემის დარღვევა და

შეუძლიათ ციკლიდან გავიდნენ გაუყოფელ მდგომარეობაში, ამას ეწოდება G0 მდგომარეობა. G0 მდგომარეობის შექცევადობა განსხვავებულია სხვადასხვა ტიპის უჯრედებში. მაგალითად, უმეტესი ნერვული და ძვალ-კუნთოვანი უჯრედები იმყოფება ტერმინალურად დიფერენცირებული G0 მდგომარეობა; საკუთარი უჯრედის ციკლის კონტროლის სისტემის დარღვევით, მოლეკულის მარეგულირებელი ჩამრთველები (Cdk_s და ციკლინები) მუდმივად გამორთული რჩება და უჯრედის დაყოფაც იშვიათად ხდება.

ეუკარიოტულ უჯრედებში, უჯრედის ციკლის ბაზისური ორგანიზება მსგავსია. უჯრედის ციკლის კონტროლის სისტემა განაპირობებს უჯრედის ციკლის შემადგენელ აუცილებელ მოვლენებს. სისტემა მუშაობს ტაიმერის მსგავსად, რომელიც განსაზღვრავს მოვლენების მუდმივ თანმიმდევრობას. მიუხედავად იმისა, რომ ადრეული ემბრიონის დაყოფა დამოუკიდებელია უკუკავშირის კონტროლისგან, უმეტეს უჯრედებში კონტროლის სისტემა რეაგირებს საკონტროლო პროცესიდან მიღებულ უკუკავშირზე (ინფორმაციაზე). მაგალითად, თუკი ვლინდება გარკვეული მუშაობის ხარვეზი DNA-ის სინთეზში, სიგნალები იგზავნება მაკონტროლებელ სისტემაში, რათა შეფერხდეს M ფაზაში პროცესის გადასვლა. ამგვარი დაგვიანება იძლევა უჯრედული კატასტროფის აღმოფხვრისა და მისი პროგრესირების პრევენციის საშუალებას.

უჯრედის ციკლის კონტროლის სისტემა მუშაობს ერთმანეთთან დაკავშირებული ბიოქიმიური გადართვების სერიის ხარჯზე, რაც ან ააქტიურებს ან თრგუნავს უჯრედში მიმდინარე მოვლენებს. ორი სახის გადართველები ანუ რეგულატორული მოლეკულები, რომელიც განსაზღვრავს უჯრედის პროგრესს უჯრედის ციკლში, არის ციკლინ-დამოკიდებული კინაზები (Cdk_s) და ციკლინები.

ციკლინ-დამოკიდებული კინაზები (Cdk_s) არის პროტეინ კინაზები და მათი ფუნქციები მატულობს ან მცირდება უჯრედის მიერ ციკლის ეტაპების გავლის შესაბამისად. მატება და კლება ინვევს ციკლურ ცვლილებებს უჯრედშიდა პროტეინების ფოსფორირების საქმეში, რაც იწყებს ან არეგულირებს უჯრედის ციკლის მოვლენებს. ბევრი ენზიმი და სხვა პროტეინები არეგულირებს სხვადასხვა Cdk_s-ს და რაც მთავარია პროტეინებს, სახელწოდებით ციკლინებს. Cdk აქტივობა დამოკიდებულია ციკლინებთან შეკავშირებაზე (ციკლინ-Cdk კომპლექსები), მაგალითად, ციკლინ-Cdk კომპლექსების (s-Cdk) S ფაზის აქტივაცია ახდენს S ფაზის ინიცირებას. ციკლინის გარეშე Cdk არააქტიურია. Cdk ინჰიბიტორ პროტეინებთან (CKIs) დაკავშირება ახდენს ციკლინ-Cdk კომპლექსების ინაქტივაციას. ორი სხვა აუცილებელი ენზიმური კომპლექსი, რომელიც არეგულირებს უჯრედის ციკლის კონტროლის სისტემას, არის APC/C და SCF უბიქვიტინ ლიგაზები, რომელიც ახდენს უბიქვიტილიზაციას (განადგურებისთვის მარკირების პროცესი) და შემდგომ სხვადასხვა პროტეინების დესტრუქციას, რაც გავლენას ახდენს უჯრედის ციკლზე.

უჯრედის დაყოფისა და ზრდის კონტროლი: მიტოგენი, ზრდის ფაქტორები და გადარჩენის ფაქტორები

ორგანოს ზომა დამოკიდებულია უჯრედების მთლიან რაოდენობასა და უჯრედის ზომაზე, უჯრედების რაოდენობა კი დამოკიდებულია უჯრედების დაყოფასა და უჯრედების კვდომაზე. ორგანოს ზომა და სხეულის ზომა განისაზღვრება სამი მთავარი პროცესით: უჯრედის ზრდა, უჯრედის დაყოფა და უჯრედის გადარჩენა. ეს პროცესები ინტენსიურად რეგულირდება უჯრედშიდა პროგრამირებითა და უჯრედგარე სასიგნალო მოლეკულებით. სასიგნალო მოლეკულები რომელიც არეგულირებს ზრდას, დაყოფასა და გადარჩენას ძირითადად ხსნად პროტეინებს წარმოადგენს, ან პროტეინებს, რომელიც დაკავშირებულია უჯრედებთან ან კომპონენტებს უჯრედგარე მატრიქსიდან. მოლეკულები შეიძლება სამ ძირითად კლასად დაიყოს:

1. მიტოგენები;
2. ზრდის ფაქტორები;
3. გადარჩენის ფაქტორები.

მიტოგენი ეს არის სუბსტანცია, რომელიც ინვევს ან ასტიმულირებს მიტოზს (უჯრედის დაყოფა). უჯრედის პროლიფერაციისთვის, მან უნდა მიიღოს უჯრედგარე სიგნალი ან მიტოგენი სხვა უჯრედებიდან (როგორც წესი მეზობელი უჯრედებიდან). მიტოგენები ათავისუფლებს უჯრედშიდა სამუხრუჭო მექანიზმებს, რომელიც ბლოკავს უჯრედის ციკლის პროგრესირებას

G1/S-Cdk აქტივობის ტალღის ინიცირებით. ერთ-ერთი პირველი აღმოჩენილი მიტოგენი იყო თრომბოციტების ზრდის ფაქტორი (**PDGF**). სისხლის შედედების დროს, თრომბოციტები შედის თრომბში და ახდენს მისი სეკრეტორული ვეზიკულების შიგთავსის (როგორცაა **PDGF**) გამოთავისუფლების სტიმულირებას. გამოთავისუფლებული **PDGF** აძლიერებს ქსოვილის დაზიანებულ უბანზე სისხლის შედედებას და ამ გზით ახდენს ჭარბი სისხლდენის პრევენციურებას. **PDGF**-ს შეუძლია ბევრი ტიპის უჯრედის სტიმულირება გლუვი კუნთოვანი უჯრედების, ნეიროგლიური უჯრედებისა და ფიბრობლასტების ჩათვლით. უჯრედის დაყოფაზე დამატებით, **PDGF**-სა და სხვა მიტოგენებს შეუძლიათ უჯრედის ზრდის, დიფერენცირების, გადატანისა და გადარჩენის სტიმულირება.

მიტოგენები ურთიერთქმედებს უჯრედის რეცეპტორებთან მრავალი უჯრედშიდა სასიგნალო გზების აქტივაციის მიზნით. **GTPase**-ის მიმართულებით მთავარი გზა არის **Ras**, რომელსაც მივყავართ მიტოგენ-აქტივირებული პროტეინ კინაზის (**MAP kinase**) კასკადის აქტივაციამდე. საბოლოოდ, ეს კასკადი იწვევს ტრანსკრიპტული რეგულაციური პროტეინების წარმოქმნას, **MYC**-ის ჩათვლით. **Myc** ძალიან მნიშვნელოვანია, რადგან იგი ახდენს ბევრი ისეთი გენის აქტივირებას, რაც ჩართულია უჯრედის ზრდაში (ამჟამად, კვლევები მიმდინარეობს მათი როგორც სიმსივნის უჯრედების კონტრიბუტორის ფუნქციის შესასწავლად). როგორც ჩანს, სიმსივნეები “დამოკიდებულნი” არიან **Myc**-ზე (პროტო-ონკოგენი) და ბევრი სიმსივნური ფორმის მდგრადობა დამოკიდებულია **Myc** აქტივაციის მდგრადობაზე. **Myc**-ის აქტივაციას მივყავართ ბევრი დაგვიანებული-რეაგირების გენის გამოვლენის ზრდამდე, მათი ჩათვლით, რომელიც ზრდის **Gq1-Cdk**-ის აქტივაციას, იწვევს მოლეკულური **ON-OFF** ჩამრთველის (რეტინობლასტომა **Rb** მდგრადი პროტეინი) ფოსფორილირებას. მის არაფოსფორირებულ (ან ფოსფორირებულ) მგომარეობაში, **RB** ახდენს უჯრედების დაცვას რეპლეკაციისგან ტრანსკრიპტულ ფაქტორთან (**E2F**) მჭიდრო არააქტიური კომპლექსების ფორმირების გზით. **Rb**-ის ფოსფორირება აცილებს ე.წ. „მუხრუჭებს“ (**E2F**-პროტეინთან კავშირის შემცირებით) და ათავისუფლებს **E2F** პროტეინებს, რის შემდეგაც ააქტივირებს სხვა სამიზნე გენებსაც, იწვევს უჯრედის ციკლის პროგრესირებას და უჯრედის რეპლიკაციას.

ზრდის ფაქტორები (ე.წ. ციტოკინები) ასტიმულირებს უჯრედის მასის ზრდას ან უჯრედის ზრდას პროტეინებისა და სხვა მაკრომოლეკულების სინთეზის უზრუნველყოფის და მათი დეგრადაციის ინჰიბირების გზით. უჯრედები, რომელიც ხასიათდება ზრდის ფაქტორების ნაკლებობით, ჩერდება მიტოზის შემდეგ და შედის უჯრედის ციკლის გაჩერებულ ანუ **G0** ფაზაში. გადარჩენის ფაქტორები განსაზღვრავს უჯრედის გადარჩენადობას უჯრედის პროგრამირებული სიკვდილის ანუ აპოპტოზის დათრგუნვის ხარჯზე.

DNA დაზიანების პასუხი: უჯრედის დაყოფის ბლოკირება

DNA დაზიანების პასუხი ვლინდება მაშინ, როდესაც **DNA** დაზიანებულია და რამდენიმე პროტეინ კინაზა გროვდება დაზიანების ადგილას და ხდება სასიგნალო სისტემის გაშვება, რაც აჩერებს უჯრედის ციკლის პროგრესირებას ანუ ხდება უჯრედის ციკლის დაკავება. მნიშვნელოვანია, რომ უჯრედის ციკლის კონტროლის სისტემა ადგენს **DNA** დაზიანებას და ციკლს აკავებს ორი გზით:

1. დასაწყისში, რა გზითაც ხდება **S** ფაზაში შესვლის პრევენცია;
2. **G2/M** გადატანის დროს, რითიც ხდება მიტოზში გადასვლის შეჩერება.

DNA დაზიანება იწვევს სასიგნალო გზების გააქტიურებას ერთ-ერთი პროტეინ კინაზის ნყვილის აქტივაციის გზით (მათ ატაქსიატელანგიექტაზია მუტაცია (**ATM**) და ატაქსია-ტელანგიექტაზია და **rad-3 (ATR)** ენოდებათ).

ქსოვილები

ორგანიზმი შექმნილია ოთხი დონის ორგანიზაციული ერთობისგან: უჯრედები, ქსოვილები, ორგანოები და სისტემები. საერთო სტრუქტურისა და ფუნქციის უჯრედები ორგანიზებულია ქსოვილებად, რომელთაგან ოთხ ძირითად ტიპს განარჩევენ: კუნთოვანი, ნერვული, ეპითელური და შემაერთებული ქსოვილი.

ქსოვილის ფორმირება

ქსოვილების ფორმირებისთვის, უჯრედებმა უნდა მოახდინოს უჯრედშიდა ამოცნობა და კომუნიკაცია, მიწებება და დამახსოვრება. სპეციალიზებული უჯრედები ამოიცნობს გარემოს სხვა უჯრედებიდან მოსული სიგნალების გზით, როგორცაა ზრდის ფაქტორები. კომუნიკაციის აღნიშნული ტიპი უზრუნველყოფს ახალი უჯრედების წარმოქმნას სწორედ მაშინ და იქ სადაც და როცა ეს საჭიროა. სხვადასხვა ტიპის უჯრედებს სხვადასხვა ადჰეზიის მოლეკულები აქვთ საკუთარ პლაზმის მემბრანაში, რაც მათ იგივე ტიპის სხვა უჯრედებთან სელექტიურად დაკავშირების საშუალებას აძლევთ. მათ ასევე შეუძლიათ მიენებონ უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტებსაც. სიძლიერე შეიძლება წარმოიშვას უჯრედგარე მატრიქსისა და ციტოჩონჩხის (ციტოსკელეტონი) სიძლიერის გამო, მეზობელ უჯრედებთან უჯრედული ადჰეზიის გზით. უჯრედებს აქვთ მეხსიერება სპეციალური ფორმის გენების არსებობიდან გამომდინარე. მათი გამოვლინება ხდება სიგნალებით და ეს პროცესი ვლინდება ემბრიოგენული განვითარების დროს. მეხსიერება საშუალებას აძლევს უჯრედებს დამოუკიდებლად შეინარჩუნონ თავიანთი გამორჩეული ხასიათი და გადასცენ შთამომავლებს.

ფორმის გენერაცია, ანუ მორფოგენეზი, რომელსაც უჯრედები მისდევენ სხვადასხვა ფორმისა და ზომის ქსოვილებად და ორგანოებად ჩამოყალიბებისას, ნაკლებად გასაგებია, ვიდრე გენის გამოხატვის პროცესები და ინდუცირებული სიგნალიზაცია, რასაც უჯრედის ტიპის სპეციალიზაციამდე მივყავართ. ამის განმარტობებელი მოლეკულური მექანიზმები კომპლექსურია. სრულად სპეციალიზებული ან საბოლოოდ დიფერენცირებული უჯრედები, რომელიც დაკარგულია, წარმოქმნილი არის წინასწარ განსაზღვრული პროლიფერაციული პრეკურსორ უჯრედებისგან ან ტრანზიტის გამაძლიერებელი უჯრედებისგან და ისინი, თავის მხრივ, კი მიღებული არის მცირე რაოდენობის ლეროვანი უჯრედებისგან. ლეროვანი უჯრედები განვითარებისა და ზრდის ადრეული ეტაპზე სხვადასხვა ტიპის უჯრედებად გარდაქმნის პოტენციალის მქონე უჯრედებია. ლეროვანი უჯრედი თვითონ არ არის ბოლომდე დიფერენცირებული; იგი შეიძლება დაიყოს შეუზღუდავად და ამ დოყოფის დროს თითოეულ შვილ უჯრედს საკუთარი არჩევანი გააჩნია. შვილობილი უჯრედი შეიძლება დარჩეს ლეროვან უჯრედად ან გაიაროს მთელი პროცესი საბოლოო დიფერენცირებამდე. ლეროვან უჯრედს ორი გზით შეუძლია სხვადასხვა ბედის მქონე შვილობილი უჯრედების წარმოქმნა: ასიმეტრიული დაყოფა და დამოუკიდებელი არჩევანი.

ბევრ ქსოვილში ლეროვანი უჯრედები მოქმედებს როგორც განუსაზღვრელი დაყოფის მქონე შიდა შემაკეთებელი და შემანარჩუნებელი სისტემა. აღნიშნულმა უჯრედებმა შეიძლება შეინარჩუნოს საკუთარი თავი ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში, რასაც თვით-განახლება ეწოდება და შეუძლიათ წარმოქმნან ქსოვილის ყველა დიფერენციაციის ტიპის უჯრედი, რასაც მულტიპოტენცია ეწოდება. ლეროვანი უჯრედებით გამოწვეული ქსოვილის განახლება ძალიან აშკარაა ნაწლავის, კუჭის, სისხლის უჯრედებისა და კანის ეპითელიუმის გარსში, რომელიც მუდმივად ექვემდებარება გარემო ფაქტორების ზემოქმედებას. ქსოვილის განახლება და შეკეთება ყოველთვის არ არის ლეროვან უჯრედებზე დამოკიდებული. მაგალითად, პანკრეასში ინსულინ-გამომუშავებელი უჯრედების გადიდება და განახლება ხდება არსებული ინსულინ-გამომუშავებელი უჯრედების მარტივი დუბლიკაციის გზით. ღვიძლში დიფერენცირებული ჰეპატოციტები შეიძლება დაიყოს არსებობის პერიოდში და მნიშვნელოვნად ზრდის დაყოფის სიხშირეს საჭიროების მიხედვით. ამ მაგალითების მნიშვნელოვნად საპირისპიროა ზოგიერთი ქსოვილის მოქმედება, როგორცაა ყური და თვალი, რომელიც არ განიცდის აღდენას და არ არის განახლებადი - ერთხელ თუ იკარგება სამუდამოდ დაკარგულია.

ქსოვილების ტიპები

ეპითელური ქსოვილი

ეპითელური ქსოვილი ფარავს სხეულის უმეტეს შიდა გარე ზედაპირებს. ეპითელური უჯრედები მჭიდროდ დაკავშირებულია და მიმაგრებულია მემბრანურ საფუძველზე ანუ ლამინაზე (უჯრედგარე მატრიქსი), რომელიც სამაგრ შრეს წარმოადგენს და გამოყოფს ეპითელიუმს ქვემდებარე შემაერთებელი ქსოვილისგან. მათი მდებარეობის მრავალფეროვნებიდან გამომდინარე, ეპითელური ქსოვილი ასრულებს მრავალხმრივ ფუნქციებს დაცვის, აბსორბციისა და

გამოყოფის ჩათვლით. მაგალითად, ეპიდემიის ქმნის ბარიერულ ფუნქციას მასპინძელსა და გარემოს შორის და ამოეფინა რა შინაგან ორგანოებს ეხმარება ორგანიზმში სხვადასხვა სუბსტანციის შენოვაში, ნარჩენი პროდუქტების გამოყოფასა და ორგანიზმის ღრუებში სუბსტანციების გამოყოფაში.

ეპითელური უჯრედის ზედაპირი განსხვავდება მათი ლოკაციისა და ფუნქციის მიხედვით. ეპითელური უჯრედები, რომელიც განთავსებულია ორგანიზმის ღრუებსა და სისხლძარღვებში, გლუვია, მაშინ როცა სხვა ეპითელურ უჯრედებს თავისუფალ ზედაპირზე აქვს პატარა ციტოპლაზმური გამონაზარდები, რომელთაც მიკროვილი ეწოდება. მიკროვილი მნიშვნელოვნად ზრდის უჯრედის ზედაპირს და აღმოჩენილია იმ უჯრედებზე, რომელთა ძირითად ფუნქციას აბსორბცია და სეკრეცია წარმოადგენს. ისინი თმისმაგვარი ნაწარმებია, რომელიც გამოდევნის ლორწოს, ჩირქისა და მტვრის ნაწილაკებს სხეულიდან, და აღმოჩენილია სასუნთქი გზების ამომფენ უჯრედებში.

ეპითელური ქსოვილი კლასიფიცირდება ორნაირად:

1. უჯრედის ფენების რიცხვისა და თანმიმდევრობის მიხედვით;
2. უჯრედების ფორმის მიხედვით.

ეპითელიუმს, რომელიც ფორმირდება უჯრედების ერთი შრით და რომელიც შეხებაშია ბაზისურ მემბრანასთან, ეწოდება მარტივი ეპითელიუმი. სტრატეფიცირებულ ეპითელიუმს აქვს ორი ან მეტი უჯრედების შრე და ყველაზე ღრმა შრე იმყოფება შეხებაში საბაზისო მემბრანასთან. ქსოვილი, რომელიც შედგება რამდენიმე უჯრედული შრისგან, მაგრამ სინამდვილეში ერთშირიანია და მისი ყველა უჯრედი შეხებაშია საბაზისო მემბრანასთან, ცნობილია ფსეუდოსტრატეფიცირებული ეპითელიუმის სახელით.

სამი ბაზისური უჯრედის ფორმა იქნა აღნიშნული ეპითელიუმში: ბრტყელი, კუბური და სვეტისმაგვარი. ბრტყელი უჯრედები ბრტყელი და თხელია; კუბური უჯრედები ისეთივე სიმაღლისაა როგორც სიგანე აქვს და კვადრატი ვლინდება ვერტიკალურ ნაწილში; და სვეტისმაგვარი უჯრედები უფრო მაღალია, ვიდრე განიერი და მართკუთხედი ჩნდება ვერტიკალურ სექციაში.

შემაერთებელი ქსოვილი

შემაერთებელი ქსოვილი სხვადასხვაგვარია სტრუქტურისა და ფუნქციის მიხედვით, თუმცა, როგორც წესი, ის წარმოადგენს ჩარჩოს, რომელზეც ეპითელური უჯრედები გროვდება ორგანოს შექმნის მიზნით. სხვა ფუნქციები მოიცავს სხვადასხვა ქსოვილისა და ორგანოების ერთმენტთან დაკავშირებას, მათ გამაგრებას ლოკაციის ადგილზე და შესანახი ადგილის ფუნქციის შესრულება ჭარბი საკვები მასალისთვის.

ეპითელური ქსოვილისგან განსხვავებით, შემაერთებელი ქსოვილი ხასიათდება უხვი უჯრედგარე ქსოვილით, რომელიც გარს ეკვრის მცირე რაოდენობით უჯრედებს. უჯრედგარე მატრიქსი შედგება მყარი (ground) სუბსტანციისა და ბოჭკოებისგან. მყარი (ground) სუბსტანცია არის ერთგვაროვანი მასა, რომელიც განსხვავდება კონსისტენციით - თხევადიდან ნახევრად მყარ გელამდე. ბოჭკოები წარმოიქმნება შემაერთებელი ქსოვილის უჯრედებიდან (ფიბრობლასტები), რომელიც აღმოჩენილია მყარ (ground) სუბსტანციაში. სამი სახის ბოჭკოები არსებობს: კოლაგენური (თეთრი), ელასტიური (ყვითელი) და რეტიკულური. კოლაგენური ბოჭკოები შექმნილია პატარა ბოჭკოების ნაკრებებისგან, რომელიც მიკროსკოპში ჩანს ტალღოვანი ზოლების სახით. აღნიშნული ბოჭკოები შედგება პროტეინ კოლაგენისგან; არის ძლიერი და არ არის მოქნილი. ელასტიური ბოჭკოები არის გრძელი, დატოტილი ბოჭკოები, რომელსაც ქმნის პროტეინი სახელად ელასტინი. ელასტინი აძლევს ბოჭკოებს საშუალებას გაჭიმვის შემდეგ დაუბრუნდეს საწყის მდგომარეობას. ელასტინი არამარტო ბოჭკოების სახით არის ხოლმე წარმოდგენილი, იგი ასევე მემბრანის სახით ვლინდება, განსაკუთრებით სისხლძარღვებში. რეტიკულური ბოჭკოები არის თხელი, მოკლე დატოტილი ბოჭკოები რომელიც ქმნის არაელასტიურ ქსელს შექმნილს კოლაგენის-მსგავსი პროტეინისგან, სახელად რეტიკულუმი. რეტიკულური ბოჭკოები ქმნის შინაგან ჩარჩოს (სტრომას), რომელსაც ჯირკვლების ეპითელური უჯრედები ემაგრება. იგი გვხვდება ფაშარ (loose) შემაერთებელ ქსოვილში, რაც ძირითადად ძვლებსა და ღვიძლის, ელენთისა და ლიმფური ჯირკვლების პარენქიმაში (მაგ., ორგანოს არსებითი ნივთიერება და არა მისი ჩარჩო) ვლინდება.

შემართებული ქსოვილი კლასიფიცირდება საბაზისო (ground) სუბსტანციის სიმკვრივის და მასში ბოჭკოების ორგანიზების ტიპის მიხედვით.

კუნთოვანი ქსოვილი

კუნთოვანი ქსოვილი შედგება გრძელი, თხელი უჯრედებისა და ბოჭკოებისგან, რომელთაც მიოციტები ეწოდებათ. მიოციტები მაღალი კუმშვადობით ხასიათდება. სამი სახის კუნთოვანი ქსოვილი არსებობს: ჩონჩის, გულის და გლუვი.

ნერვული ქსოვილი

ნერვული ქსოვილი შედგება მაღალი სპეციალიზაციის უჯრედებისგან, რომელთაც ნეირონები ეწოდებათ. ისინი ღებულობენ და გადაცემენ ელექტრულ იმპულსებს სწრაფად სპეციალური სტრუქტურებით, რომელთაც სინაფსები ეწოდებათ. სინაფსები საკონტაქტო სივრცეა ნეირონებს შორის. სინაფსებში იმპულსები გადადის ნეირონიდან ნეირონზე ან ნეირონიდან კუნთოვან უჯრედზე და ეს გადაცემა ხდება ქიმიური მესენჯერებით, რომელთაც ნეიროტრანსმიტერები ეწოდებათ. ნეირონების საერთო რაოდენობა ფიქსირდება დაბადებისას და შემდეგ მათი ჩანაცვლება აღარ ხდება.

სხვადასხვა ტიპის ნეირონებს სპეციალური მახასიათებლები გააჩნიათ და ეს მახასიათებლები განისაზღვრება მათი გავრცელებით და ფუნქციით ნერვულ სისტემაში. ყველა ნეირონი შედგება შემდეგი ნაწილებისგან:

1. უჯრედის სხეული;
2. ერთი აქსონი და 30 ერთი ან მეტი დენდირიტი.

უჯრედის სხეული შეიცავს სპეციალურ ციტოპლაზმურ სტრუქტურებს, მიკროტუბულებს, აქტინის ფილამენტებს, გოლჯის კომპლექსს, ლიზოსომებსა და ლიპოფუსცინს. აქსონები და დენდრიტები შეიძლება ძალიან გრძელი იყოს. ზოგადად, აქსონები ატარებს ნერვულ უმპულსებს უჯრედის სხეულიდან და დენდრიტები ატარებს იმპულსებს უჯრედის სხეულისკენ.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Bourzac K. Cell imaging: beyond the limits. *Nature*. 2015;526(7574):S50–S54.
- Alberts B, et al. *Molecular biology of the cell*. ed 6. Garland Science: New York; 2015.
- Perera RM, Zoncu R. The lysosome as a regulatory hub. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2016;32:17.1–17.31.
- Rodriguez-Navarro JA, et al. Inhibitory effect of dietary lipids on chaperone-mediated autophagy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:E705–E714.
- Katsuno H, et al. Actin migration driven by directional assembly and disassembly of membrane anchored actin filaments. *Cell Rep*. 2015;12(4):648–660.
- Vinothkumar KR, Henderson R. Structures of membrane proteins. *Q Rev Biophys*. 2012;43:65–158.
- Dai C, Sampson SB. HSF1: guardian of proteostasis in cancer. *Trends Cell Biol*. 2016;26(1):17–28.
- Amm I, et al. Protein quality control and elimination of protein waste: the role of the ubiquitin-proteasome system. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1843:182–196.
- Alberts B, et al. *Essential cell biology*. ed 4. Garland: New York; 2013.
- Kierzenbaum AL, Tres LT. *Histology and cell biology: an introduction to pathology*. ed 3. Elsevier: St Louis; 2011.
- Liu Z, Roche PA. Macropinocytosis in phagocytes: regulation of MHC class-II-restricted antigen presentation in dendritic cells. *Front Physiol*. 2015;6:1.

- Krauss M, Haucke V. Shaping membranes for endocytosis. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2012;161:45–66.
- Johannes L, et al. Building endocytic pits without clathrin. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2015;16(5):311–321.
- Sowa G. Caveolae, caveolins, cavins, and endothelial cell function: new insights. *Front Physiol.* 2012;2:120.
- Andaloussi SEL, et al. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12:347–357.
- Munson P, Shukla A. Exosomes: potential in cancer diagnosis and therapy medicines. *Medicines (Basel).* 2015;2(4):310–327.
- Hoshino A, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature.* 2015;527(7578):329–335.
- Sinha S, et al. Cortactin promotes exosome secretion by controlling branched actin dynamics. *J Cell Biol.* 2016;214(2):197–213.
- Ammar MR, et al. Lipids in regulated exocytosis: what are they doing? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:125.
- He B, et al. Exo 70 interacts with phospholipids and mediates the targeting of the exocyst to the plasma membrane. *EMBO J.* 2007;26(18):4053–4065.
- Wu B, Guo W. the exocyst at a glance. *J Cell Sci.* 2015;128(16):2957–2964.
- Martin TFJ. PI(4,5)P2-binding effector proteins for vesicle exocytosis. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851(6):785–793.
- Kumar V, Abbas A, Fausto N. *Robbins & Cotran pathologic basis of disease.* ed 9. Saunders: Philadelphia; 2015.
- Gabay M, Li Y, Feisher DW. MYC activation is a hallmark of cancer initiation and maintenance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(6):1–13.

თავი 2

შეცვლილი უჯრედისა და ქსოვილის ბიოლოგია

უჯრედებისა და მათი გარემოს (უჯრედგარე მატრიქსი) დაზიანება იწვევს ქსოვილისა და ორგანოს დაზიანებას. მიუხედავად იმისა, რომ ნორმალური უჯრედის სტრუქტურა და ფუნქცია შეზღუდულია, მას მაინც შესწევს უნარი მოერგოს ფიზიოლოგიურ მოთხოვნებს ან სტრესს და ამ გზით შეინარჩუნოს სტაბილური მდგომარეობა (რასაც ჰომეოსტაზი ეწოდება). ადაპტაცია შექცევადი სტრუქტურული და ფუნქციური პასუხია გვერდით ან პათოლოგიურ მდგომარეობაზე. მაგალითად, საშვილოსნო ადაპტირდება ორსულობასთან (ნორმალური ფიზიოლოგიური მდგომარეობა) ზომაში მატების გზით. ზომაში მომატება ვლინდება გადიდებისა და საშვილოსნოს უჯრედების რაოდენობის ზრდის ხარჯზე. არასასურველი მდგომარეობების დროს, როგორცაა მაღალი არტერიული წნევა, მიოკარდიუმის უჯრედები სტიმულირდება ზომაში მატების მიზნით, რათა გაზრდილი დატვირთვის ფონზე მაინც შეასრულონ ტუმბოს ფუნქცია. ორგანიზმის უმეტესი ადაპტაციური მექანიზმების მსგავსად, უჯრედული ადაპტაციაც არასასურველი მოვლენების მიმართ არის დროებითი. მძიმე ან ხანგრძლივი სტრესორები ფიტავს შეგუებით პროცესებს და იწვევს უჯრედულ დაზიანებასა და სიკვდილს. შეცვლილი უჯრედული და ქსოვილოვანი ბიოლოგია შეიძლება გამოწვეული იყოს ადაპტაციით, დაზიანებით, ნეოპლაზმური გადაგვარებით, აკუმულაციით, ასაკის მატებით ან სიკვდილით.

დამაზიანებელ აგენტებზე (გენეტიკური დეფექტების ჩათვლით) უჯრედებისა და ქსოვილების სტრუქტურული და ფუნქციური რეაქციების ცოდნა მნიშვნელოვანია დაავადების გამომწვევი პროცესების შეცნობისთვის. უჯრედის დაზიანება შეიძლება გამოწვეული იყოს ნებისმიერი ფაქტორით, რაც არღვევს უჯრედულ სტრუქტურებს ან ხელს უშლის უჯრედის გადარჩენისთვის საჭირო ჟანგბადსა და საკვებ ნივთიერებებზე მოთხოვნის დაკმაყოფილებას. დაზიანება შეიძლება იყოს შექცევადი (სუბლეტალური) ან შეუქცევადი (ლეტალური) და უფრო ფართოდ კი კლასიფიცირდება როგორც ქიმიური, ჰიპოქსიური (საკმარისი რაოდენობით ჟანგბადის ნაკლებობა), თავისუფალი რადიკალები, უნებლიე და ნებითი და იმუნოლოგიური ან ანთებითი. სხვადასხვა მიზეზით გამოწვეული უჯრედული დაზიანება იწვევს სხვადასხვა კლინიკური და ფსიქოლოგიური სურათის მანიფესტირებას. მეტაბოლურ დარღვევებთან დაკავშირებული სტრესის დროს უჯრედის შიგნით შეიძლება აკუმულირდეს ნახშირწყლები, პროტეინები და ლიპიდები. უჯრედული სიკვდილის ადგილებში შეიძლება ხდებოდეს კალციუმის დაგროვება, რასაც მოჰყვება პათოლოგიური კალციფიკაცია. უჯრედული სიკვდილი დგინდება სტრუქტურული ცვლილებებით, რომელთა ნახვაც შესაძლებელია უჯრედის მიკროსკოპიით. ყველაზე მნიშვნელოვანი ცვლილებები ბირთვული ცვლილებებია. ცხადია, ჯანსაღი ბირთვის გარეშე უჯრედი ვერ იარსებებს. უჯრედის სიკვდილის ორი ძირითადი ტიპი არსებობს: ნეკროზი და აპოპტოზი; საკვების ნაკლებობამ კი შეიძლება გამოიწვიოს აუტოფაგია, რასაც ასევე მივყავართ უჯრედის სიკვდილამდე.

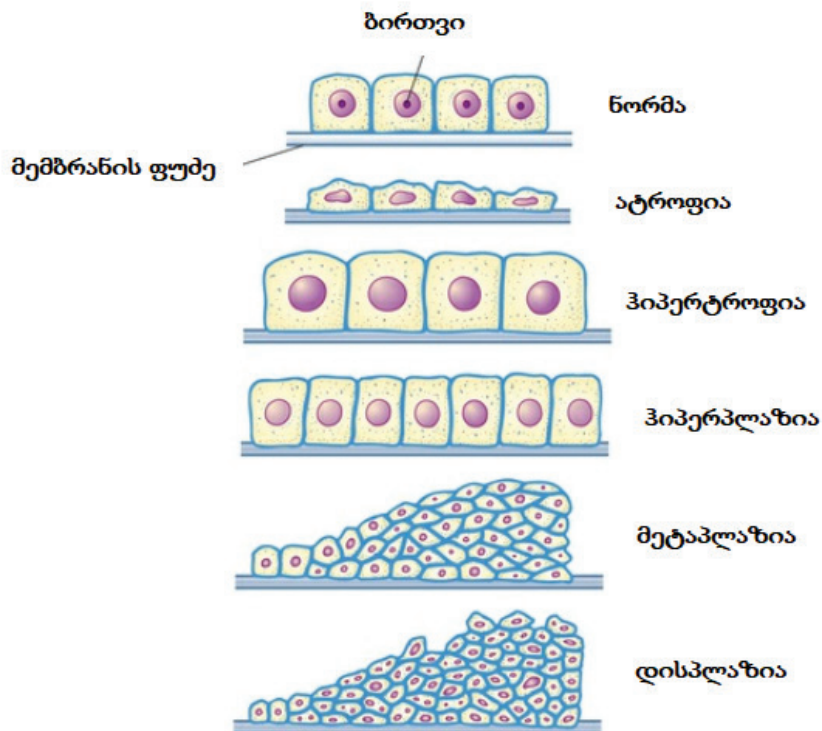
უჯრედის ასაკის მატება იწვევს სტრუქტურულ და ფუნქციურ ცვლილებებს, რომელსაც საბოლოოდ მივყავართ უჯრედის სიკვდილამდე ან დაზიანებამდე, აღდგენის უნარის დაქვეითებამდე. რატომ და როგორ ბერდება უჯრედები ეს ჯერ ცნობილი არ არის და მასთან დაკავშირებული პათოლოგიური ცვლილებებისა და ფიზიოლოგიური ცვლილებების გარჩევა, ხშირად რთულია. დაბერება აშკარად იწვევს უჯრედულ სტრუქტურასა და ფუნქციაში ცვლილებებს, თუმცა დაბერება/სიბერე გარდაუვალი და ნორმალურია.

უჯრედული ადაპტაცია

უჯრედები ადაპტირდებიან გარემოსადმი, რათა გაეცალონ და დაიცვან საკუთარი თავი დაზიანებისაგან. ადაპტირებული უჯრედი არც ნორმალურია და არც დაზიანებული - აღნიშნული მდგომარეობა ამ სტატუსს შორისაა მოქცეული. ადაპტაცია ვლინდება უჯრედის ზომის, რაოდენობაში, ფენოტიპში, მეტაბოლურ აქტივობაში ან ფუნქციებში შექცევადი ცვლილებებით. თუმცა, უჯრედული ადაპტაცია ნარმოადგენს ბევრი დაავადების ხშირ და ცენტრალურ

კომპონენტს. წარმატებული ადაპტაციური პასუხის ადრეულ ეტაპებზე, უჯრედებმა შეიძლება გააძლიერონ ფუნქციონირება. ძნელია პათოლოგიური პასუხის განსხვავება გადაჭარბებულ ფუნქციურ მოთხოვნაზე განვითარებული უკიდურესი სახის ადაპტაციისგან. ყველაზე უფრო მნიშვნელოვანი ადაპტაციური ცვლილებები უჯრედებში გულისხმობს ატროფიას (უჯრედის ზომაში შემცირება), ჰიპერტროფიას (უჯრედის ზომაში მომატება), ჰიპერპლაზიას (უჯრედების რაოდენობის ზრდა) და მეტაპლაზიას (ერთი მნიშვნე უჯრედის ნაკლებად მნიშვნე უჯრედით ჩანაცვლება ან მისი ფენოტიპის ცვლილება). დისპლაზია (დარღვეული უჯრედული ზრდა) არ განიხილება როგორც ქვეშეშედი უჯრედული ადაპტაცია, უფრო არის ატიპიური ჰიპერპლაზია. აღნიშნული ცვლილებები ნაჩვენებია სურათზე 2.1.

სურათი 2.1 ადაპტაციური დარღვევები მარტივ კუბოიდურ ეპითელურ უჯრედში



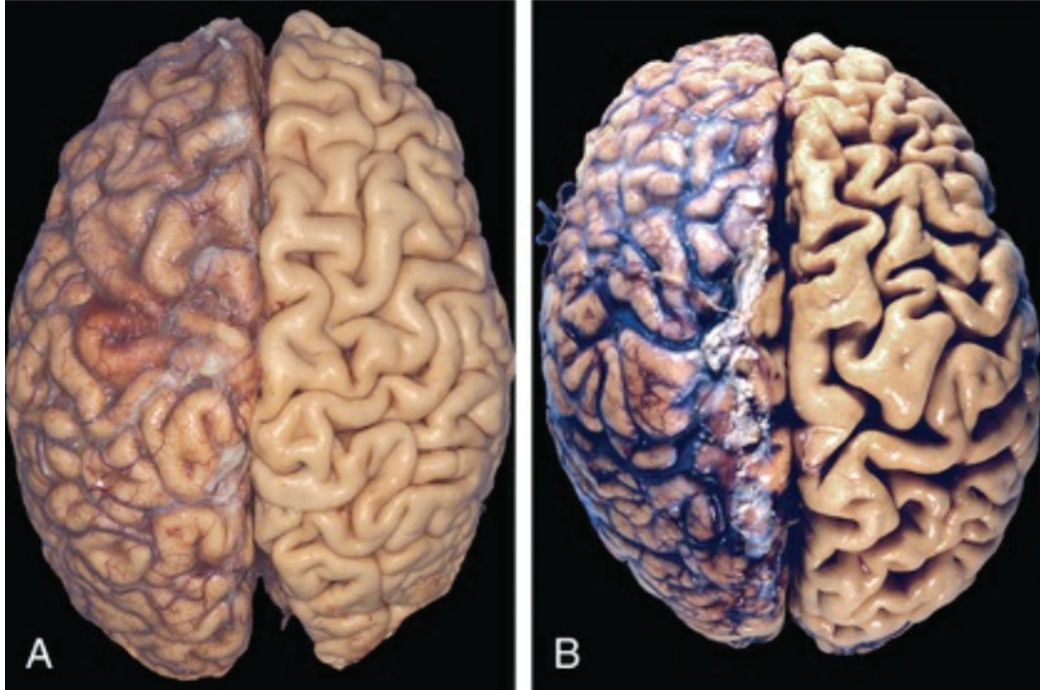
ატროფია

ატროფია ეს არის უჯრედის ზომის შემცირება ან მისი შექმუხვნა. თუკი ატროფია ვლინდება ორგანოს უჯრედების საკმარის რაოდენობაში, მაშინ მთელი ორგანო იჭმუხნება ან ხდება ატროფიული. ატროფია შეიძლება შეეხოს ნებისმიერ ორგანოს, მაგრამ, როგორც წესი, ვლინდება ხოლმე ჩონჩხის კუნთებში, გულში, მეორეულ სასქესო ორგანოებსა და ტვინში (სურათი 2.2). ატროფია შეიძლება კლასიფიცირდეს როგორც ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური. ფიზიოლოგიური ატროფია ვლინდება განვითარების ადრეულ ეტაპზე. მაგალითად, თიმუსის ჯირკვალში ფიზიოლოგიური ატროფია ვლინდება ბავშვობის ეტაპზე. პათოლოგიური ატროფია ვლინდება დატვირთვის, მოხმარების, წნევის, სისხლით მომარაგების, კვების, ჰორმონული სტიმულაციის და ნერვული სტიმულაციის დაქვეითების ფონზე. ხანგრძლივ წოლით რეჟიმზე მყოფ ინდივიდებში ვითარდება ჩონჩხის კუნთების ატროფია, რომელსაც გამოუყენებლობის ატროფია ეწოდება. დაბერება იწვევს ტვინის უჯრედების ატროფიას და ენდოკრინული ორგანოების, როგორცაა ჯირკვლები, შექმუხვნას (ჰორმონული სტიმულაციის შემცირების ხარჯზე). მიუხედავად ამისა ატროფია ნორმალური თუ პათოლოგიური ცვლილებების თანმდევი, ძირითადად ვლინდება ერთი ტიპის ცვლილებებით.

სურათი 2.2 ატროფია

A - ახალგაზრდა ადამიანის ტვინის ნორმალური ქსოვილი

B - 82 წლის მამაკაცის ატროფირებული ტვინის ქსოვილი, რომელსაც აღენიშნებოდა ათეროსკლეროზული დაავადება. ტვინის ატროფია გამოწვეულია ასაკის მატებითა და სისხლის ნაკადის შემცირებით



წყარო: Kumar V, Abbas A, Aster J: *Robbins & Cotran pathologic basis of disease*, ed 9, Philadelphia, 2015, Saunders.

ატროფიული კუნთოვანი უჯრედები ნორმალურთან შედარებით შეიცავს ნაკლებ ენდოპლაზმურ რეტისკულუმს (ER) და ნაკლებ მიტოქონდრიებსა და მიოფილამენტებს (კუნთოვანი ბოჭკოების ნაწილი, რომელიც შეკუმშვას აკონტროლებს). ნერვული უჯრედების კარგვით გამოწვეული კუნთების ატროფიის დროს ჟანგბადის მოხმარება და ამინომჟავების ჩაჭერა სწრაფად მცირდება. ატროფიის მექანიზმი მოიცავს პროტეინების სინთეზის დაქვეითებას ან პროტეინის დეგენერაციის მატებას ან ორივეს ერთად. პროტეინების დეგრადაცია ვლინდება ძირითადად უბიქიტინ-პროტეოსომის გზით (იხ. თავი 1).

მალნუტრიციით გამოწვეულმა ატროფიამ შეიძლება გამოიწვიოს უბიქიტინ ლიგაზის აქტივაცია, რის სამიზნესაც წარმოადგენს პროტეოსომებში პროტეინების დეგრადაცია. გაძლიერებული პროტეინების დეგრადაცია შეიძლება პასუხისმგებელი იყოს კატაბოლიზმზე, კიბოს ფონზე კახექსიის ჩათვლით. ატროფიას ხშირად თან სდევს „თვით-მონელების“ პროცესი, რასაც აუტოფაგია ეწოდება, რომელსაც მოჰყვება აუტოფაგური ვაკუოლების წარმოქმნა. აღნიშნული ვაკუოლები არის მემბრანით გარშემორტყმული ვეზიკულები უჯრედის შიგნით და შეიცავს უჯრედულ ნარჩენებსა (მიტოქონდრიისა და ER-ის პატარა ფრაგმენტები) და ჰიდროლიზურ ენზიმებს. ატროფიული ცვლილება იწვევს ჰიდროლიზური ენზიმების სწრაფ მატებას, რომელთა იზოლირება ხდება აუტოფაგურ ვეზიკულებში, რათა თავიდან იქნას აცილებული უჯრედის დაშლის უკონტროლო პროცესი. ამრიგად, ვაკუოლები მრავლდება საჭიროებისამებრ, დაუზიანებელი ორგანოების დაზიანებულებისგან დაცვის მიზნით, და მათ საბოლოოდ ჩანერა და განადგურება ხდება ლიზოსომების მიერ. აუტოფაგური ვაკუოლის გარკვეული ნაწილი შეიძლება მდგრადი აღმოჩნდეს ლიზოსომული ენზიმებით განადგურებისადმი და შენარჩუნდეს მემბრა-

ნასთან შეკავშირებული რეზიდუალური სხეულების სახით. ამის მაგალითია გრანულები ლიპოფუსციინის შემცველობით, მოყვითალო-მოყავისფრო ასაკობრივი პიგმენტი. ლიპოფუსციინი აკუმულირდება პირველად ღვიძლის უჯრედებში, მიოკარდიოციტებში და ატროფიულ უჯრედებში.

ჰიპერტროფია

ჰიპერტროფია არის უჯრედის ზომაში ზრდა, რასაც თავის მხრივ მოჰყვება დაზიანებული ორგანოს ზომაში მატებაც. ძირითადად ჰიპერტროფია შესწავლილია გულზე ჩატარებული კვლევებით. გულისა და თირკმელების უჯრედები განსაკუთრებით რეაგირებს ზომის მატებაზე. ჰიპერტროფია შეიძლება იყოს ფიზიოლოგიური ან პათოლოგიური. ფიზიოლოგიური ჰიპერტროფია შედეგია გაზრდილი მოთხოვნის, მასტიმულირებელი ჰორმონებისა (მაგ., ნინაგულონი ნატრიურული პეპტიდი ჰორმონი) და ზრდის ფაქტორების (მაგ., IGF-1) ზემოქმედების. ფიზიოლოგიური ჰიპერტროფია ჩონჩხის კუნთებში ვლინდება მძიმე მუშაობის საპასუხოდ. კუნთოვანი ჰიპერტროფია, როგორც ჩანს, მცირდება თუკი ინტენსიური მუშაობა სუსტდება. ფეხმძიმობა წარმოადგენს ფიზიოლოგიური ჰიპერტროფიისა და ჰორმონ-გამონვეული საშვილოსნოს გადიდების მაგალითს.

პათოლოგიური ჰიპერტროფია წარმოადგენს ქრონიკული ჰემოდინამიკური გადატვირთვის შედეგს, მაგალითად ჰიპერტენზიის ან გულის სარქვლოვანი დისფუნქციის ფონზე. ყველაზე კარგად შესწავლილია გულის ჰიპერტროფიის მოლეკულური საფუძველი, რადგან იგი შეიძლება გადაიზარდოს არაადაპტაციურ მდგომარეობაში, რაც გამოვლინდეს არითმიებით, გულის უკმარისობით ან უეცარი სიკვდილით.

გულის ჰიპერტროფიის გამწვები მექანიზმია ორი სახის სიგნალი: მექანიკური (როგორცაა გაჭიმვა) და ტროფიული (როგორცაა ზრდის ფაქტორები და ვაზოაქტიური აგენტები. მექანიკური სენსორების გაჭიმვა ხდება გადატვირთვის დროს. აღნიშნულმა სენსორებმა, თავის მხრივ, შეიძლება გამოიწვიოს ზრდის ფაქტორისა (მაგ., IGF-1) და ვაზოაქტიური ფაქტორების (მაგ., ანგიოტენზინ II) გამომუშავების გაძლიერება. ამ მეზრანული სენსორებიდან სიგნალი აქტივირებს კომპლექსურ სასიგნალო გზებს ფოსფოინოსიტიდ 3-კინაზის (PI3K)/AKT გზის და G-პროტეინ შეჭიდული რეცეპტორების ჩათვლით. ტრანსკრიფციის ფაქტორები აქტივირდება სასიგნალო სისტემებით კუნთების პროტეინის სინთეზის გაძლიერების მიზნით. გულის საწყისი გადიდება გამოწვეულია გულის კამერების დილატაციით, რაც ხანმოკლე პერიოდში ვლინდება და მას მოჰყვება გულის კუნთების პროტეინის გაძლიერება. ამ გზით მიღებული კუნთოვანი ბოჭკოები გულს საშუალებას აძლევს გაზრდილი დატვირთვით იმუშაოს. ბირთვი ასევე არის ჰიპერტროფიული და ვლინდება დეოქსირიბონუკლეინის მჟავის (DNA) სინთეზის გაძლიერება. უჯრედის ზომაში მატება დაკავშირებულია პროტეინების აკუმულირებასთან უჯრედულ კომპონენტებში (პლაზმის მემბრანა, ER, მიოფილამენტები, მიტოქონდრია) და არა უჯრედული სითხის რაოდენობის გაზრდასთან. გულის ჰიპერტროფია ხასიათდება უჯრედგარე მატრიქსის რემოდელირებითა და ზრდასრული მიოციტების ზრდით. გახანგრძლივებული კარდიული ჰიპერტროფია პროგრესირებს კუმშვით დისფუნქციაში, გადადის დეკომპენსაციაში და საბოლოოდ იწვევს გულის უკმარისობას. გულის უკმარისობა სიკვდილობის ერთ-ერთი წამყვანი მიზეზია მსოფლიოს მასშტაბით. კვლევის ერთ-ერთი მიმართულებაა მიკრო RNAs (miRNAs), რომელიც არეგულირებს სამიზნე გენის გამოხატვას პოსტრანსკრიფციულად. თავგებში MiRNA 212-/132 ოჯახი არეგულირებს გულის ჰიპერტროფიასა და აუტოფაგიას კარდიომიოციტებში. გულის ქსოვილის რემოდელირება ვლინდება კარდიული სტრესის შემდეგ და შეიძლება პროგრესირდეს გულის უკმარისობასა და სიკვდილში. მკვლევარები შეისწავლიან გულის ფიბროზის ფორმირებას, რომელიც გამოწვეულია გულის ფიბრობლასტების მომატებული აქტივობით, რასაც უჯრედგარე მატრიქსის ჭარბ პროდუქციამდე მიყვავართ. არაკოდირებული RNAs (ncRNAs), როგორც კარდიული ფიბროზის მარეგულირებელი გენი და მასთან დაკავშირებული სამკურნალო შესაძლებლობები, წარმოადგენს მეცნიერული კვლევის საგანს.

ჰიპერპლაზია

ჰიპერპლაზია არის ორგანოს ან ქსოვილის უჯრედების რაოდენობის ზრდა, რაც უჯრედული დაყოფის მატების შედეგია. ჰიპერპლაზია ვლინდება როგორც დაზიანებაზე პასუხი, რომელიც ხდება მაშინ თუ დაზიანება მძიმეა და დროში გახანგრძლივებული. ჰიპერპლაზიის ძირითადი მექანიზმი არის ზრდის ფაქტორის სტიმულაცია, რაც იწვევს დარჩენილი უჯრედების (უჯრედის კარგვის ან დაზიანების შემდეგ დარჩენილი) სტიმულირებას უჯრედის ახალი კომპონენტების სინთეზის მიზნით და რასაც საბოლოოდ მივყავართ უჯრედის დაყოფამდე. მეორე მექანიზმია ქსოვილის ლეროვანი უჯრედებიდან ახალი უჯრედების წარმოქმნა. მაგალითად, თუ ღვიძლის უჯრედები კომპრომეტირებულია, ახალი უჯრედები შეიძლება წარმოიშვას ღვიძლში და ლეროვანი უჯრედებიდან. ამასთან ჰიპერპლაზია და ჰიპერტროფია ხასიათდება განსაზღვრული პროცესებით, ისინი შეიძლება ერთდროულად მიმდინარეობდეს და ამის განმარტობელი მექანიზმი ცნობილი არ არის. ჰიპერპლაზია შეიძლება იყოს ფიზიოლოგიური ან პათოლოგიური.

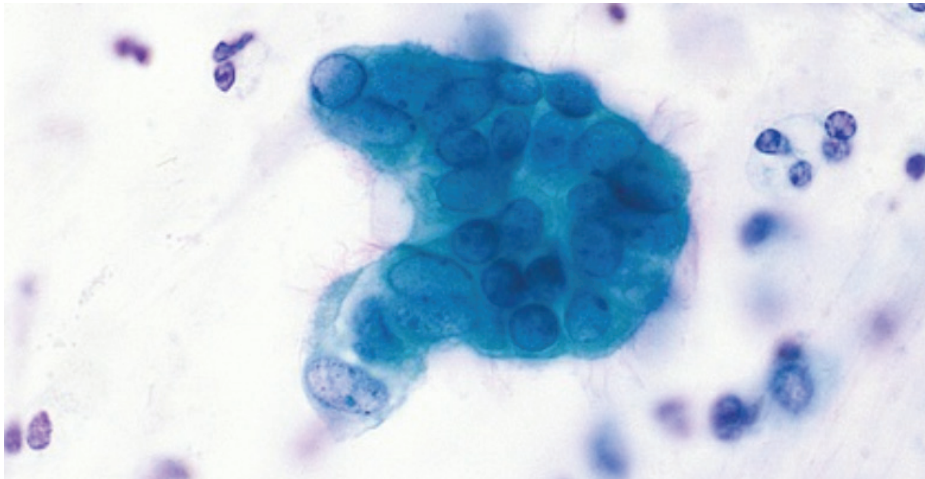
ნორმალური ანუ ფიზიოლოგიური ჰიპერპლაზიის ორი სახეა კომპენსატორული ჰიპერპლაზია და ჰორმონული ჰიპერპლაზია. კომპენსატორული ჰიპერპლაზია წარმოადგენს ადაპტაციურ მექანიზმს, რომელიც ორგანოს რეგენერაციის საშუალებას აძლევს. მაგალითად, ღვიძლის ნაწილის ამოღება იწვევს ღვიძლის დარჩენილი უჯრედების (ჰეპატოციტების) ჰიპერპლაზიას უჯრედების დანაკარგის შევსების მიზნით. 70 %-მდე ღვიძლის ქსოვილის ამოღების ფონზეც კი, ღვიძლის რეგენერაცია მთავრდება ორი კვირის განმავლობაში. ღვიძლს თვითგანახლების უნარი აქვს სრულად დიფერენცირებული უჯრედების მარტივი დუბლიკაციის გზით. ჰეპატოციტები ჩვეულებრივ ცხოვრობს ერთი ან მეტი წელი და შემდეგ, ძალიან ნელა მიმდინარე უჯრედების დაყოფის გზით, საკუთარ თავს აახლებს. თუკი ღვიძლის უჯრედების დანაკარგი დიდია (ან ქირურგიული ჩარევის ან დაზიანების გამო), ხდება დარჩენილი ჰეპატოციტების დაყოფის პროცესის აფეთქება - დაკარგული ქსოვილის სწრაფად ჩანაცვლება. ღვიძლის მძიმე დაზიანების დროს ლეროვანი უჯრედების აქტივაციისა და ჰეპატოციტების განახლების შესახებ ბევრი რამ ჯერ კიდევ შესასწავლია.

მნიშვნელოვანი კომპენსატორული ჰიპერპლაზია ხდება ეპიდერმულ და ნაწლავურ ეპითელიუმში, ჰეპატოციტებში, ძვლის ტვინის უჯრედებსა და ფიბრობლასტებში. ამის მაგალითა კალუსი ანუ კანის გასქელება, რაც ხდება მექანიკური სტიმულაციის საპასუხოდ ეპიდერმული უჯრედების ჰიპერპლაზიის გამო. მეორე მაგალითია ანთებითი პროცესის შემადგენელი ნაწილი როგორც ჭრილობის შეხორცებაზე პასუხი.

ჰორმონული ჰიპერპლაზია ვლინდება უმეტესად ესტროგენ-დამოკიდებულ ორგანოებში, როგორცაა საშვილოსნო და სარძევე ჯირკვალი. ოვულაციის შემდეგ, მაგალითად, ესტროგენი ასტიმულირებს ენდომეტრიუმს და იგი იზრდება და სქელდება განაყოფიერებული კვერცხუჯრედების მიღების მიზნით. თუკი ფეხმძიმობა დგება, ჰორმონალური ჰიპერპლაზია ჰიპერტროფიასთან ერთად საშვილოსნოს აძლევს ზომიერ მატების საშუალებას.

პათოლოგიური ჰიპერპლაზია არის ნორმალური უჯრედების ანორმალური პროლიფერაცია და ის შეიძლება გამოვლინდეს ჭარბ ჰორმონალურ სტიმულაციაზე საპასუხოდ ან ზრდის ფაქტორების სამიზნე უჯრედებზე ზემოქმედების შედეგად (სურათი 2.3). ჰიპერპლაზირებული უჯრედები ხასიათდება ბირთვის მნიშვნელოვანი გადიდებით, ქრომატინის დაგროვებით და ერთი ან მეტი გადიდებული ბირთვაკის არსებობით. ამის ყველაზე კარგი მაგალითია ენდომეტრიუმის პათოლოგიური ჰიპერპლაზია, რომელიც გამოწვეულია ესტროგენისა და პროგესტერონის შემცველობას შორის წონასწორობის დარღვევით, ბალანსის ესტროგენისკენ გადახრით. პათოლოგიური ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია, რომელიც იწვევს ჭარბ მენსტრუალურ გამონადენს, არის რეგულარული ზრდის ინჰიბიტორის მაკონტროლებელი ზეგავლენის ქვეშ. თუკი აღნიშნული კონტროლის მექანიზმი ირღვევა, ჰიპერპლაზიურმა ენდომეტრიულმა უჯრედებმა შეიძლება განიცადოს სიმისივური გადაგვარება. კეთილთვისებიანი პროსტატის ჰიპერპლაზია წარმოადგენს პათოლოგიური ჰიპერპლაზიის მეორე მაგალითს და მასაც ჰორმონული წონასწორობის დარღვევა იწვევს. ორივე ამ მაგალითში, ჰორმონული წონასწორობის დარღვევის კორექცია იწვევს ჰიპერპლაზიის უკუგანვითარებას.

სურათი 2.3 ბრონქის ეპითელიური ქსოვილის ჰიპერპლაზია



წყარო: Damjanov I, Linder J: *Anderson's pathology*, ed 10, St Louis, 1996, Mosby

დისპლაზია: არაჭეშმარიტი ადაპტაციური ცვლილება

დისპლაზია მიუთითებს მომნიშვნელოვან უჯრედების ზომის, ფორმისა და ორგანიზმების ანო-მალურ ცვლილებებზე. დისპლაზია არ განიხილება როგორც ჭეშმარიტი ადაპტაციური პროცესი, მაგრამ უკავშირდება ჰიპერპლაზიას და ამიტომ ხშირად ატიპიურ ჰიპერპლაზიასაც უწოდებენ. დისპლაზიური ცვლილებები უმეტესად აღმოჩენილია ეპითელიუმში. დისპლაზიური ქსოვილის არქიტექტურა შეიძლება იყოს უნესრიგო. მნიშვნელოვანია, რომ ტერმინი დისპლაზია არ ნიშნავს სიმსივნეს და არ შეიძლება პროგრესირდეს სიმსივნედ. დისპლაზია რომელიც არ მოიცავს ეპითელიუმის მთელ სისქეს შეიძლება სრულად შექცევადი იყოს. გამომწვევი სტიმულის მოშორება, მაგალითად გარკვეული ჰორმონული სტიმულაცია, მსუბუქი და ზომიერი სტიმულაციის დროს (რაც არ მოიცავს მთელ ეპითელიუმს) შეიძლება შექცევადი იყოს. როდესაც დისპლაზია შეეხება საბაზისო მემბრანასაც, ის განიხილება როგორც პრეინვაზიური ნეოპლაზმა და ცნობილია *carcinoma in situ*-ს სახელით.

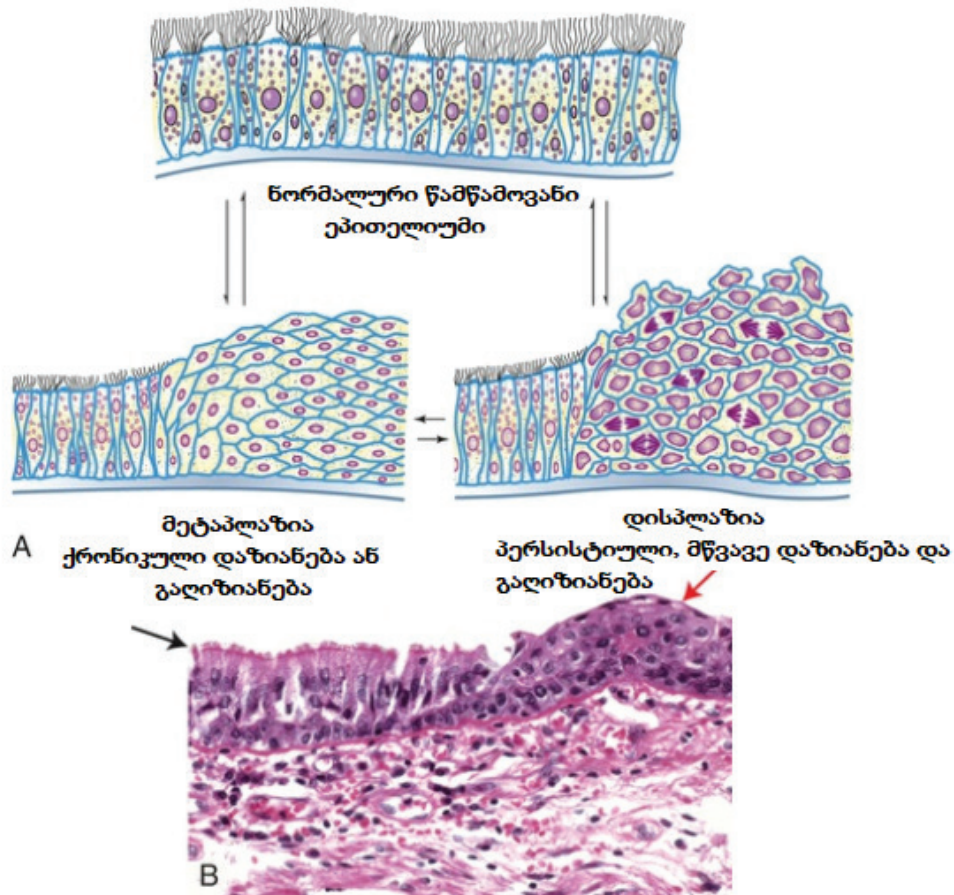
მეტაპლაზია

მეტაპლაზია არის ერთი მომნიშვნელოვანი უჯრედის (ეპითელიუმი ან მეზენქიმა) სხვა ტიპის უჯრედით, ზოგჯერ ნაკლებად დიფერენცირებულით, შექცევადად ჩანაცვლების პროცესი. იგი უკავშირდება ქსოვილის დაზიანებას, განახლებასა და რეგენერაციას. გარკვეულ დროს, ერთი ტიპის უჯრედის მეორე ტიპის უჯრედით ადაპტაციური ჩანაცვლება შეიძლება იყოს შეცვლილი გარემოსადმი ადაპტაციის გამოვლინება. მაგალითად, გასტროეზოფაგური რეფლუქსი აზიანებს საყლაპავის ბრტყელ ეპითელიუმს და ამ დროს ჯირკვლოვანი ეპითელიუმით ადაპტაციური ჩანაცვლება ზრდის მჟავა გარემოსადმი ტოლერანტობას. თუმცა, როგორც წესი ჩანაცვლება არ არის სარგებლის მომტანი. თამბაქოს ხანგრძლივად მოხმარების დროს, მონევისგან ქრონიკული გაღიზიანება იწვევს ტრაქეისა და ბრონქების ნორმალური მოციმციმე წამწამოვანი ეპითელიური უჯრედების შეცვლას სტრატეფიცირებული ბრტყელი ეპითელიური უჯრედებით (სურათი 2.4). ახლად ჩამოყალიბებული ბრტყელი ეპითელიური უჯრედები ვერ გამოიმუშავენ ლორწოს და არ აქვთ წამწამები, რაც არღვევს ეპითელის ბუნებრივ დამცველობით ფუნქციას. ბრონქების მეტაპლაზია შეიძლება იყოს შექცევადი თუკი გამომწვევი სტიმული, როგორც წესი, თამბაქოს მოხმარება, მოიხსნება. როდესაც გამაღიზიანებელი ფაქტორი მუდმივად არსებობს, ამან შეიძლება გამოიწვიოს ქსოვილის სიმსივნური გადაგვარება მეტაპლაზურ ეპითელიუმად.

სურათი 2.4 შექცევადი ცვლილებები ბრონქის ამომფენ ფენაში

A - ნორმალური წამწამოვანი ეპითელიუმი, მეტაპლაზია, დისპლაზია;

B - ჰისტოლოგიური ანათალი (შავი ისარი) - ნორმალური ცილინდრული ეპითელიუმი და მეტაპლაზიის ფუძე; ნივთი ისარი ბრტყელი ეპითელიუმის მეტაპლაზია



წყარო: Kumar V, Abbas A, Fausto N: *Robbins & Cotran pathologic basis of disease*, ed 8, Philadelphia, 2007, Saunders

მეტაპლაზია ვითარდება უმეტეს ეპითელურ ქსოვილში არსებული რეპროგრამირებული დეროვანი უჯრედებისგან ან შემაერთებელ ქსოვილში არსებული არადიფერენცირებული მეზენქიმალური უჯრედებისგან (ემბრიონული მეზოდერმიდან ქსოვილი). ეს წინამორბედი უჯრედები მნიფდება უჯრედის გარემოში ციტოკინებისა და ზრდის ფაქტორების მიერ წარმოქმნილი სიგნალების ზემოქმედებით. ამგვარად, მეტაპლაზიის მექანიზმი არ უკავშირდება შეცვლილი დიფერენცირებული უჯრედების ფენოტიპის ცვლილებას.

უჯრედული დაზიანება

უჯრედისა და უჯრედგარე მატრიქსის (ECM) დაზიანება იწვევს ქსოვილისა და ორგანოს დაზიანებას, რაც ცალსახად განსაზღვრავს დაავადების სტრუქტურულ მახასიათებლებს. უჯრედისა და ECM-ის დაზიანება იწვევს უჯრედის ფუნქციის კარგვას ან უჯრედის სიკვდილს. უჯრედული დაზიანება ვლინდება თუკი უჯრედი „სტრესის“ ზემოქმედების ქვეშაა ან თუკი არ შესწევს დამაზიანებელი სტიმულის ან სტრესის საპასუხოდ ჰომეოსტაზის შენარჩუნების უნარი. დაზიანებული უჯრედები შეიძლება აღდგეს (შექცევადი დაზიანება) ან დაიღუპოს (შეუქცევადი დაზიანება). დამაზიანებელი ფაქტორი შეიძლება იყოს ქიმიური აგენტი, ჟანგბადის ნაკლებობა (ჰიპოქსია), თავისუფალი რადიკალები, ინფექციური აგენტები, ფიზიკური და მექანიკური

ზემოქმედება, იმუნოლოგიური რეაქციები, გენეტიკური ფაქტორები და კვებითი ბალანსის დარღვევა. უჯრედული დაზიანების ტიპები და მათთან დაკავშირებული რეაქციები შეჯამებულია ცხრილში 2.1-ში.

ცხრილი 2.1 უჯრედის დაზიანების ტიპი და პასუხი

ტიპი	პასუხი
ადაპტაცია	ატროფია, ჰიპერტროფია, ჰიპერპლაზია, მეტაპლაზია
აქტიური უჯრედული დაზიანება	„მთელი“ უჯრედის დაუყოვნებელი პასუხი
შექცევადი	ადენოზინ ტრიფოსფატის (ATP) კარგვა, უჯრედის შეშუპება, რობოსომების გამოყოფა, ლიზოსომების აუტოფაგია
შეუქცევადი	უკან დაბრუნების ნერტილის არარსებობა სტრუქტურულად, როდესაც ვლინდება მძიმე მიტოქონდრიული ვასკულარიზაცია და Ca^{++} მოძრაობა უჯრედის შიგნით, მიტოქონდრიის მემბრანის ჩათვლით
ნეკროზი	უჯრედების სიკვდილის ხშირი მიზეზი უჯრედების მძიმე შეშუპებით და ორგანოების დაშლით
აპოპტოზი, უჯრედების პროგრამირებული სიკვდილი	უჯრედული თვით-განადგურება არასასურვეული უჯრედული პოპულაციის მოცილების მიზნით
უჯრედების ქრონიკული დაზიანება (ქვე-უჯრედოვანი ცვლილება)	მუდმივ გამაღიზიანებელზე პასუხი შეიძლება მოიცავდეს სპეციფიკურ ორგანოებს ან ციტოჩონჩხს (ციტოსკელეტონი) (მაგ., ფაგოციტოზი ბაქტერიის)
ინფილტრაციების დაგროვება	წყალი, პიგმენტი, ლიპიდები, გლიკოგენი, პროტეინები
პათოლოგიური კალციფიკაცია	დისტროფია და მეტასტაზური კალციფიკაცია

უჯრედის დაზიანება და უჯრედის სიკვდილი ხშირად გამოწვეულია ტოქსიური ქიმიური ზემოქმედებით, ინფექციების, ფიზიკური ტრამვითა და ჰიპოქსიით. ქიმიური და ჰიპოქსიური დაზიანების მექანიზმები ყველაზე კარგად არის შესწავლილი. ორივე ეს მექანიზმი იწვევს პლაზმის მემბრანის შერჩევითი გამავლობის დარღვევას (მაგ., სატრანსპორტო მექანიზმი), პროტეინის სინთეზის ნაკლებობას, უჯრედული მეტაბოლიზმის დაქვეითებას ან შეწყვეტას, ლიზოსომური მემბრანების დაზიანებას ციტოპლაზმაში დესტრუქციული ფერმენტების გაფონვით, უჯრედული ორგანოების ენზიმურ დესტრუქციას, უჯრედულ კვდომას (გამოვლენილი ბირთვის ცვლილებებით) და მკვდარი უჯრედების ფაგოციტოზს მწვავე ანთებითი პასუხის უჯრედული კომპონენტების მხრიდან. უჯრედული დაზიანების სიძლიერე განისაზღვრება როგორც უჯრედის ტიპით, მდგომარეობით (უჯრედების დიფერენციაციის და სრულად დიფერენცირებული უჯრედების მგრძობელობის ჩათვლით) და ადაპტაციური პროცესებით, ასევე დამაზიანებელი ფაქტორის ტიპით, სიძლიერითა და ხანგრძლივობით. ერთი და იგივე სტიმულის ორ ინდივიდზე ზეგავლენა შეიძლება სხვადასხვა ხარისხის უჯრედული დაზიანებით გამოვლინდეს. მოდიფიცირებული ფაქტორები, როგორცაა კვებითი სტატუსი, შეიძლება მნიშვნელოვნად განაპირობებდეს დაზიანების ხარისხს. ზუსტი „შემოუბრუნებლობის ნერტილის“ ზუსტად განსაზღვრა, რომელიც ხდება ხოლმე უჯრედის სიკვდილის მიზეზი, ბიოქიმიურ თავსატეხს წარმოადგენს. უჯრედული დაზიანების შექცევადი ეტაპიდან შეუქცევად ეტაპზე გადასვლაზე პასუხისმგებელი ზუსტი მექანიზმები ჯერ კიდევ მსჯელობის საგანია.

უჯრედის დაზიანების მთავარი მექანიზმები

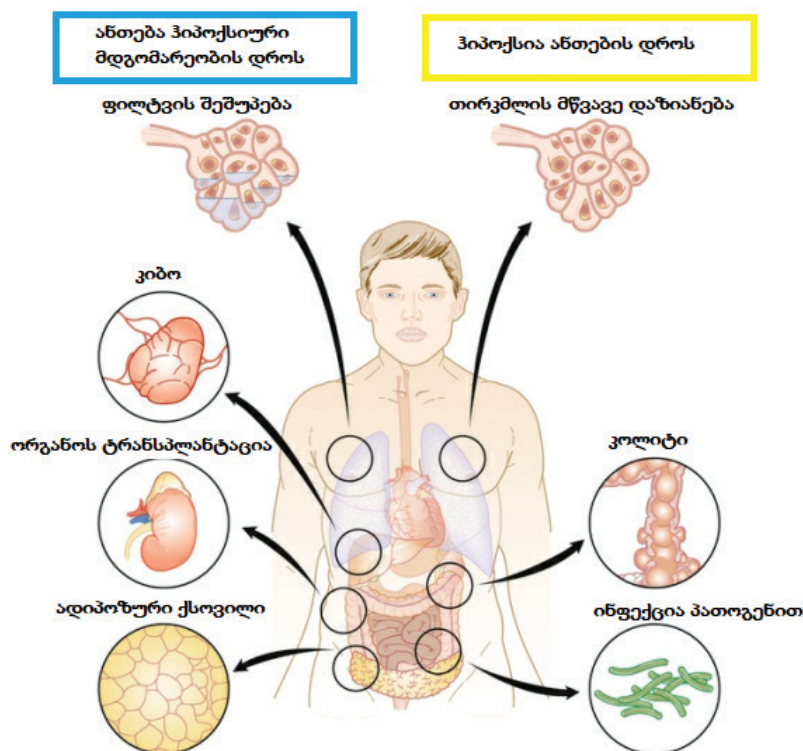
ხშირი ბიოქიმიური მექანიზმების ცოდნა მნიშვნელოვანია მიუხედავად დამაზიანებელი აგენტის ტიპისა. არსებული მექანიზმები მოიცავს ადენოზინ ტრიფოსფატის (ATP) მარაგის ამონურვას, მიტოქონდრიების დაზიანებას, ჟანგბადისა და ჟანგბად-დამოკიდებული თავისუფალი რადიკალების აკუმულირებას, მემბრანის დაზიანებას (ATP-ის ამონურვა), პროტეინების დაკეცვის დეფექტს, DNA დაზიანების დეფექტსა და კალციუმის შემცველობის ცვლილებას. უჯრედის დაზიანების მაგალითებია 1) იშემიური და ჰიპოქსიური დაზიანება, 2) იშემია-რეპერფუზიული დაზიანება, 3) ჟანგვითი სტრესი ან ჟანგბად-დამოკიდებული თავისუფალი რადიკალების აკუმულაციით გამოწვეული დაზიანება და 4) ქიმიური დაზიანება.

იშემიური და ჰიპოქსიური დაზიანება

ჰიპოქსია ანუ საკმარისი ჟანგბადის ნაკლებობა, არის ყველაზე უფრო ხშირი დაზიანების გამომწვევი მიზეზი. ჰიპოქსია შეიძლება გამოწვეული იყოს ჰაერში ჟანგბადის ნაკლებობით, ჰემოგლობინის ან მისი ფუნქციის კარგვით, ერითროციტების გამომუშავების დაქვეითებით, რესპირატორული ან კარდიოვასკულური დაავადებებითა და უჯრედებში ჟანგვითი ფერმენტების (ციტოქრომების) მონამვლით. ყველაზე ხშირი ჰიპოქსიის გამომწვევი მიზეზი იშემიაა (სისხლის მომარაგების ნაკლებობა). ჰიპოქსიამ შეიძლება გამოიწვიოს ანთება და ანთებითა დაზიანებამ შეიძლება მიგვიყვანოს ჰიპოქსიამდე (სურათი 2.5).

სურათი 2.5 ჰიპოქსია და ანთება

გამოსახულია კლინიკური მდგომარეობები, რომელიც ვლინდება ქსოვილოვანი ჰიპოქსიით და იწვევს ანთებით ცვლილებებს (მარცხნივ) და ანთებითი დაავადებები, რომელიც ვლინდება ჰიპოქსიით (მარჯვნივ)



წყარო: Eltzhig HK, Carmeliet P: *N Engl J Med* 364:656–665, 2011

იშემიური დაზიანება ხშირად არის არტერიების თანდათანობითი შევიწროებისა (არტერიოსკლეროზი) და სისხლის კოაგულებით სრული დახშობის (თრომბოზი) შედეგი. თანდათანობითი დახშობით გამოწვეული პროგრესული ჰიპოქსია უკეთ გადაიტანება, ვიდრე უეცარი მწვავე

ანოქსია (ჟანგბადის მინოდების სრული შეწყვეტა) უეცარი ობსტრუქციით გამოწვეული, რაც თან ახლავს ხოლმე ემბოლიას (სისხლის კოლტი ან სხვა სახის დანამატი მიმოქცევაში). კორონარული არტერიის მწვავე დახშობამ შეიძლება გამოიწვიოს მიოკარდიუმის უჯრედის სიკვდილი (ინფარქტი) რამდენიმე წუთში, თუკი სისხლის მიმოქცევა არ აღდგება. მაშინ როცა, იშემიის თანდათანობითი განვითარება ჩვეულებრივ მიოკარდიუმის ადაპტაციას იწვევს.

უჯრედული პასუხი ჰიპოქსიურ დაზიანებაზე გულის კუნთში ინტენსიურად არის შესწავლილი. გულის კუნთში სისხლის მინოდების შეწყვეტისას ერთ წუთში, გულს ფერი ეცვლება და უჭირს ნორმალურად შეკუმშვა. იშემიური პროცესის 3-5 წუთით გახანგრძლივებისას მიოკარდიუმი კარგავს შეკუმშვის უნარს. კუმშვადობის მნიშვნელოვანი დარღვევა გამოწვეულია მიტოქონდრიული ფოსფოლირების სწრაფი დაქვეითებით, რასაც მოჰყვება ადენოზინ ტრიფოსფატის (ATP) არასაკმარისი გამომუშავება. ATP-ის ნაკლებობას მივყავართ ანაერობულ მეტაბოლიზმამდე, რაც არასაკმარისი ჟანგბადის პირობებში იწვევს ATP-ის გენერირებას გლიკოგენიდან. როდესაც გლიკოგენის მარაგები ამოიწურება, ანაერობული მეტაბოლიზმიც კი წყდება.

ATP-ის დონის დაქვეითება იწვევს პლაზმის მემბრანის ნატრი-კალიუმის ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$) ტუმბოს და ნატრიუმ-კალციუმის ცვლის დარღვევას, რასაც მივყავართ ნატრიუმისა და კალციუმის უჯრედის შიგნით აკუმულირებამდე. ამას კი მოჰყვება უჯრედის შეშუპება და უჯრედის გარეთ კალიუმის გამოსვლა. იმის გამო, რომ ყველა უჯრედი იძირება კალციუმის იონებით მდიდარ სითხეში, უჯრედის მემბრანის დაზიანება განაპირობებს კალციუმის უჯრედშიდა სწრაფ მოძრაობას. წყლისა და იონების უჯრედის შიგნით შესვლა იწვევს ER-ის ადრეულ დილატაციას. დილატაციას მოჰყვება რიბოსომების გამოყოფა უხეში ER-დან, შემდეგ უკვე პროტეინების სინთეზის შემცირება. გახანგრძლივებული ჰიპოქსიის პირობებში, მთელი უჯრედი შუპდება, მატულობს ნატრიუმის კონცენტრაცია, წყალი და ქლორი, ხოლო მცირდება კალიუმი. აღნიშნული დარღვევები შექცევადია, თუკი ჟანგბადის მინოდება დროულად სწორდება. თუკი ჟანგბადის მინოდება არ აღდგება, მაშინ ციტოპლაზმაში იწყება ვაკუოლიზაცია (ვაკუოლების ანუ პატარა ციტოპლაზმური ღრუების ფორმირება), ლიზოსომების შეშუპება და მიტოქონდრიების მკვეთრად გამოსატყუი შეშუპება მათი მემბრანის დაზიანების გამო. გახანგრძლივებული ჰიპოქსიური დაზიანება კალციუმის აკუმულირებით საბოლოოდ ააქტივებს სხვადასხვა ენზიმურ სისტემას, პროტეზების, აზოტის ოქსიდის სინთეზის (**nitric oxide synthase**), ფოსფოლიპაზებისა და ენდონუკლეაზას ჩათვლით. აღნიშნული აქტივაცია იწვევს ციტოსკელეტონის დარღვევას, მემბრანის დაზიანებას, ანთებას, DNA და ქრომატინის დეგრადაციას, ATP-ის ამოწურვას და, საბოლოოდ, კი უჯრედის სიკვდილს. სტრუქტურულად, პლაზმის მემბრანის დაზიანებისას, უჯრედგარე კალციუმი სწრაფადვე შედის უჯრედში და უჯრედშიდა კალციუმის მარაგი თავისუფლდება.

უჯრედშიდა კალციუმი იწვევს ენზიმების აქტივაციას, რაც შემდეგში აზიანებს მემბრანებს, პროტეინებს, ATP-სა და ნუკლეინის მჟავებს. მემბრანის გაზრდილი შეღწევადობა იწვევს პროტეინების, აუცილებელი კოენზიმებისა და რიბონუკლეინ მჟავების მუდმივ კარგვას. ამგვარად ATP-ის ხელახალი სინთეზისთვის საჭირო სუბსტანციები იკარგება. უჯრედის შიგნით კალციუმის გაზრდილი შემცველობა ააქტივებს უჯრედის ენზიმებს, კასპაზებს (**caspases**), რაც იწვევს უჯრედის სიკვდილს აპოპტოზის გზით.

ლიზოსომებიდან გამოყოფილი მჟავე ჰიდროლაზები აქტივირდება დაზიანებული უჯრედის დაქვეითებულ pH გარემოში და ისინი მოინელებს ციტოპლაზმურ და ბირთვულ კომპონენტებს. უჯრედშიდა ენზიმების გამოყოფა პერიფერიული სისხლის მიმოქცევაში წარმოადგენს სადიაგნოსტიკო საშუალებას ქსოვილ-სპეციფიური უჯრედული დაზიანებისა და სიკვდილის დასადგენად სისხლის ანალიზის ჩატარების დროს. მაგალითად, გულის კუნთის კუმშვადობის პროტეინის ტროპონინის აღმოჩენა ხდება მიოკარდიუმის დაზიანების დროს, ხოლო ღვიძლის ტრანსამინაზების - ღვიძლის დაზიანების დროს.

იშემია-რეპერფუზიული დაზიანება

ჟანგბადის მინოდების აღდგენა შესაძლოა გახდეს შემდგომი დაზიანების მიზეზი, რასაც რეპერფუზიული (რეოქსიგენაციული) დაზიანება ეწოდება. რეპერფუზიის დაზიანება გამოწვეულია მაღალრეაქტიული ჟანგბადის შუალედური ნივთიერებების წარმოქმნით (ოქსიდაციური სტრესი), ჰიდროქსილური რადიკალების (OH^\bullet), სუპეროქსიდი და წყალბადის ზეჟანგის (H_2O_2)-ის ჩათვლით. აღნიშნულ რადიკალებს შეუძლიათ კიდევ უფრო დააზიანონ მემბრანა და გამო-

ინვიონ მიტოქონდრიების კალციუმით გადატვირთვა. ლეიკოციტები (ნეიტროფილები) ასევე წარმოადგენს რეპერფუზიული დაზიანების სპეციფიურ სამიზნეს, რაც ვლინდება ნეიტროფილების ენდოთელიუმთან მიწებებით.

რეპერფუზია სერიოზული გართულებაა და წარმოადგენს დაზიანების სერიოზულ მექანიზმს, მაგალითად ქსოვილების ტრანსპლანტაციის დროს და ინვევს მიოკარდიუმის, ღვიძლის, ნაწლავების, თავის ტვინის, თირკმელებისა და სხვა სახის იშემიურ სინდრომებს, ინსულტის ჩათვლით. ქსანტინ დეჰიდროგენაზა, ენზიმი, რომელიც ჩვეულებრივ იყენებს ოქსიდირებულ ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდს (NAD+), როგორც ელექტრონულ რეცეპტორს, რეპერფუზიის დროს ჟანგბადთან ურთიერთქმედებით გარდაიქმნება ქსანტინ ოქსიდაზად. იშემიის დროს, ჭარბი ATP-ის მოხმარება ინვევს პურიინის კატაბოლიტების დაგროვებას (ჰიპოქსანტინი და ქსანტინი), რომელიც შემდგომი რეპერფუზიისა და ჟანგბადის შემოდინებისას მეტაბოლიზდება ქსანტინოქსიდაზით და წარმოიქმნება დიდი რაოდენობით სუპეროქსიდი და ნყალბადის ზეჟანგი. ყველა რადიკალს შეუძლია მემბრანის დაზიანება და მიტოქონდრიების კალციუმით გადატვირთვა. გულის იშემია და რეპერფუზიული დაზიანება ინვევს ჭარბი რეაქტიული ჟანგბადის პროდუქტების (ROS), pH-ის ცვლილებას, ოსმოსურ ცვლილებებს, ნაპრალოვანი კავშირების ცვლილებებს (gap junction), ანთებითი სიგნალების წარმოქმნას და მიტოქონდრიების კალციუმით გადატვირთვას. არსებული ცვლილებები, განსაკუთრებით უჯრედშიდა pH-ის სწრაფი აღდგენის დროს, ინვევს მიტოქონდრიის მემბრანაზე არსებული დიდი გამტარი ფორების გახსნას (მათ მიტოქონდრიული გამტარობის გარდამავალ ფორებს - MPTP - უწოდებენ) ATP-ის მასიური კარგვით და ინვევს უჯრედის სიკვდილის პროცესის აქტივაციას (აპოპტოზი). აღნიშნულ ცვლილებებს ასევე მოჰყვება მიოკარდიოციტების შეუქცევადი ჰიპერკონტრაქტულობა. იშემიურ/რეპერფუზიული დაზიანებისგან კარდიოპროტექცია მრავალი კვლევის საგანია. პოტენციური და დღეს არსებული მკურნალობა მოიაზრებს ანტიოქსიდანტების, ანთების საწინააღმდეგო მედიკატორების ბლოკერებისა და აპოპტოზის გზის ინჰიბიტორების გამოყენებას.

თავისუფალი რადიკალები და რეაქტიული ჟანგბადის პროდუქტები

დღეს უკვე ფართოდაა მიღებული მოსაზრება, რომ აერობული მეტაბოლიზმის თანამდევი თანდაყოლილი რეაქტიული ჟანგბადის პროდუქტები (ROS) მნიშვნელოვან ბიოლოგიურ როლს თამაშობს არამარტო სხვადასხვა დაავადების განვითარების კუთხით, არამედ ნორმალური უჯრედების კომუნიკაციის და უჯრედის ფუნქციონირების თვალსაზრისით. ROS შექცევადად ახდენს უჯრედშიდა ბევრი სასიგნალო სისტემის გააქტიურებას. ROS სულ უფრო მეტად არის ჩართული სხვადასხვა უჯრედებისა და სიგნალის გადაცემის გზების ფუნქციონირებაში. ROS დამოკიდებული სასიგნალო სისტემა მოიცავს შექცევად ჟანგვას და სპეციფიური ამინომჟავების შემცირებას; რეაქტიული ცისტეინის (Cys) ნარჩენები წარმოადგენს ყველაზე ხშირ სამიზნეს. ROS შეუძლია სხვადასხვა მექანიზმით გავლენა იქონიოს პროტეინის ფუნქციონირებაზე პროტეინის გამოსატვის რეგულირების, პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციისა და პროტეინის მდგრადობის შეცვლის გზით. აღნიშნული მექანიზმების ეფექტი აისახება პროტეინის სტაბილობის რეგულირებით, პროტეინის ფუნქციის მატებით და დაქვეითებით, პროტეინის ლოკაციის ცვლილებით და პროტეინ-პროტეინ ურთიერთქმედებით.

ჟანგვა-აღდგენაზე (რედოქს) დამოკიდებული რეგულირება და ROS-ის აქტივობა თანამდევი როგორც ნორმალური ფიზიოლოგიური, ასევე პათოლოგიური პროცესების. ასეთი ფართო ფუნქცია მოიცავს პროლიფერაციასა და დიფერენციაციას, იმუნურ პასუხს, ღეროვანი უჯრედის თვით-განახლებას, სიმსივნის პროგრესირებას, აუტოიმუნური ღეროვანი უჯრედის გამოფიტვას, დაბერებასა და სიცოცხლის ხანგრძლივობას.

უჯრედის დაზიანება შემცირებული თავისუფალი რადიკალებით, კერძოდ რეაქტიული ჟანგბადის პროდუქტებით, უჯრედის დაზიანების გამომწვევი მნიშვნელოვანი მექანიზმია სხვადასხვა მდგომარეობის დროს, ქიმიური და რადიაციული დაზიანების, იშემია-რეპერფუზიული დაზიანების (იშემიურ ქსოვილში სისხლის ნაკადის აღდგენით გამოწვეული), ფაგოციტებით მიკრობების მონელების (სწრაფი აფეთქება) და უჯრედის დაბერების ჩათვლით. თავისუფალი რადიკალია მოლეკულის ნებისმიერი პროდუქტი, რომელსაც აქვს დამოუკიდებლად არსებობის უნარი. ისინი შეიცავს ერთ დაუნყვილებელ ელექტრონს გარე ორბიტაზე. ერთი დაუნყვილებელი ელექტრონი განაპირობებს მოლეკულის არასტაბილობას; იგი სტაბილური ხდება სხვა

მოლეკულიდან ელექტრონის დონაციის ან ამ მოლეკულიდან ელექტრონის მიღების გზით. როდესაც სამიზნე მოლეკულა კარგავს ელექტრონს, იგი გადაიქცევა თავისუფალ რადიკალად. ამიტომ მას შეუძლია მავნე ქიმიური კავშირის ფორმირება DNA-სთან, RNA-სთან, ცილებთან, ლიპიდებთან და ნახშირწყლებთან - ბევრი მათგანი მემბრანებისა და ნუკლეინის მჟავების ძირითადი მოლეკულაა. თავისუფალი რადიკალები ძნელად საკონტროლოა და იწვევს ჯაჭვურ რეაქციებს. დაბალი ქიმიური სპეციფიურობისა და მაღალი რეაქტიულობის გამო, თავისუფალ რადიკალებს შეუძლიათ ახლოს მყოფ სხვადასხვა მოლეკულასთან რეაქციაში შესვლა.

რეაქტიული ჟანგბადის პროდუქტები (ROS) ჟანგბადის მოლეკულის რეაქტიული ფორმაა. იგი ყალიბდება უჯრედში ბუნებრივი ჟანგვითი პროდუქტების სახით მიტოქონდრიული სუნთქვისა და ენერჯის წარმოქმნის პროცესში. ოქსიდანტების უჯრედშიდა წყარო სხვადასხვაგვარია და მოიცავს

1. უჯრედულ ორგანელებს მიტოქონდრიებთან ერთად (ყველაზე დიდი კონტრიბუტორი), ER (განსაკუთრებით ენდოპლაზმური სტრესის ფონზე) და პეროქსისომები;
2. NADPH ოქსიდაზებს (NOZ enzymes);
3. სხვა ენზიმებს.

ჟანგვითი ფოსფოლირებიდან, მიტოქონდრია ახდენს ჟანგბადის უტილირებას მოლეკულის ორგანული საწვავიდან ATP-ის გენერირების მიზნით და ამ პროცესში წარმოქმნის ROS-ს.

მემბრანის მთლიანობის დარღვევის მნიშვნელოვანი მექანიზმი თავისუფალი რადიკალებით გამოწვეული დაზიანებაა, განსაკუთრებით მაშინ როცა ირღვევა წონასწორობა ROS-ის წარმოქმნასა და ანტიოქსიდაციურ დაცვას შორის, რასაც ჟანგვითი სტრესი ეწოდება. ჟანგვითი სტრესი შეიძლება გამოწვეული იყოს სხვადასხვა რეაქტიული პროდუქტების მატებით ან ოქსიდაციური დაცვის ჩავარდნით ან ორივეთი ერთად. ყოველივე ამას მოჰყვება სხვადასხვა მოლეკულის დამაზიანებელი ჟანგვა (პროტეინების, ლიპიდების, ნუკლეინის მჟავების და სხვების). ჟანგვით სტრესი შეიძლება გააქტიურდეს სხვადასხვა უჯრედშიდა სასიგნალო გზით, რადგან ROS-ს შეუძლია ენზიმებისა და ტრანსკრიფციის ფაქტორების მოდულირება. აღნიშნული პროცესი მნიშვნელოვანად განაპირობებს უჯრედის დაზიანებას ბევრი მდგომარეობის დროს, მაგალითად სიმსივნის, გარკვეული დეგენერაციული დაავადებების (მაგ., ალცჰეიმერის დაავადება) და დაბერების დროს. ROS-ს შეუძლია პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციის გამოწვევა, რადგან ჩართულია უჯრედშიდა სასიგნალო ქსელში და არეგულირებს ნორმალურ სასიგნალო კომპონენტებს. ამ პროცესს რედოქსიული სიგნალიზაცია ეწოდება. მიუხედავად იმისა, რომ ROS კარგად არის შეფასებული მათი ზიანის მომტანი ეფექტიდან გამომდინარე, ამჟამად მეტი ყურადღება ექცევა მათ, სასიგნალო მოლეკულური როლიდან გამომდინარე.

თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნა უჯრედებში სხვადასხვა გზით ხდება:

1. ნორმალურ მეტაბოლურ პროცესებში, როგორცაა სუნთქვა, რედუქციულ-ჟანგვითი რეაქციები (რედოქს რეაქციები);
2. ჭარბი ენერჯის წყაროს აბსორბცია (მაგ., ულტრაბგერითი გამოსხივება, რადიაცია);
3. გარე ქიმიური ნაერთების, ნამლების და პესტიციდების ენზიმური მეტაბოლიზმი;
4. მეტალების (მაგ., რკინა და სპილენძი) გადატანის პროცესი, რასაც თან სდევს უჯრედშიდა რეაქციების ფონზე თავისუფალი ელექტრონების დონაცია ან მიღება და თავისუფალი რადიკალების ფორმირება, ისეთი როგორცაა Fenton რეაქცია;
5. აზოტის ოქსიდის (NO) როგორც მნიშვნელოვანი ქიმიური მედიატორის მოქმედება, რასაც თან სდევს თავისუფალი რადიკალის მსგავსი ქმედება.

NO არის უფერო აირი და მონაწილეობს ენდოთელური უჯრედების, ნეირონების, მაკროფაგებისა და სხვა ტიპის უჯრედების მიერ წარმოებულ რიგ რეაქციებში. იგი შეიძლება გარდაქმნას პეროქსინიტრილ ანიონად (ONOO⁻), NO₂, და NO₃⁻. ყველა ბიოლოგიურ მემბრანა მოიცავს რექსი სისტემებს, რომელიც აუცილებელია უჯრედის დასაცავად, მაგალითად ანთებისაგან.

ახალი მონაცემები მიუთითებს, რომ ROS მნიშვნელოვან როლს თამაშობს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ ცვლილებების ინიცირებასა და პროგრესირებაში, რაც უკავშირდება ისეთ პათოლოგიებს როგორცაა ჰიპერტენზია, ჰიპერლიპიდემია, შაქრიანი დიაბეტი, გულის იშემიური დაავადება, გულის ქრონიკული უკმარისობა და ძილის აპნოე. ROS წარმოქმნა სა-

ფიქრალია, რომ უნდა ინვესტირდეს სისხლძარღვების ენდოთელიუმის დაზიანებას და მის თანამდეგ ათეროსკლეროზს. ენდოთელიუმში ადჰეზიური მოლეკულის წარმოების გაძლიერება შეიძლება განხორციელდეს ROS-ით, რომელიც ამცირებს NO-ს სინთეზს და ინვესტირებს NO-ს დაშლას. სისხლძარღვოვანი გარემოს ასეთი დარღვევა, სავარაუდოდ, ინვესტირებს ენდოთელიუმზე დამოკიდებული ვაზოდilatაციის შემცირებას. ვაზოდilatაციის ასეთი შესუსტება გამოვლენილია ინტრა-რტერიულად ვაზოაქტიური საშუალებების გადასხმისას. სპეციფიური მექანიზმი, რითიც ROS აკონტროლებს ენდოთელიუმის ფუნქციას და სისხლძარღვის ტონუსს და მის თანამდეგ პათოფიზიოლოგიურ შედეგებს, მოიცავს ანთებას, ჰიპერტროფიას, პროლიფერაციას, აპოპტოზს, ფიბროზს, ანგიოგენეზსა და ვასკულურ რემოდელირებას, რასაც თან სდევს ენდოთელიუმის დისფუნქცია. უკეთ უნდა იქნას შესწავლილი დიაბეტისა და ჰიპერტენზიის დროს გაზრდილი ოქსიდაციური სტრესის და ROS-ის მატების გავლენა, თუნდაც არითმიების გამოვლენის სახით. ჟანგვითი სტრეს-ინდიცურებული არითმია შეიძლება გახდეს უეცარი სიკვდილის მიზეზი და ეს განპირობებული უნდა იყოს იონური არხების ეფექტით, უჯრედშიდა კალციუმის (Ca^{++}) ეფექტით, მიოციტების გამტარობის სიჩქარეზე ეფექტით და ფიბროზის აქტივაციით უჯრედგარე მატრიქსზე ეფექტების ჩათვლით.

ორსულობის დროს პლაცენტის ჩამოყალიბება უკავშირდება ჟანგბადის კონცენტრაციას. ROS-ს შეუძლია რეგულაციური გენის ტრანსკრიფცია და ტროპობლასტების პროლიფერაცია, ინვაზიასა და ანგიოგენეზზე გავლენის მოხდენა. ჟანგვითი სტრესი გავლენას ახდენს აუტოფაგიასა და აპოპტოზზე (ორი პროცესი, რომელთა დროს დისბალანსი, როგორც ჩანს, დაკავშირებულია ორსულობასთან შეჭიდულ დარღვევებთან, როგორცაა სპონტანური აბორტი, პრეეკლამფსია და ინტრაუტერიული ზრდის შეზღუდვა). ჟანგვითი სტრესი დაფიქსირებულია მწველ ორსულ ქალებში, ჭარბი წონის ორსულებსა და პრეეკლამფსიის შემთხვევაში. იგი უკავშირდება აბერანტულ ანგიოგენეზსა და პლაცენტის დისფუნქციას, რაც განაპირობებს კიდევ ორსულებში არასასურველ გამოსავლებს.

ამასთან ფართო სპექტრის ეფექტები შეიძლება გამოწვეული იყოს რეაქტიული რადიკალებით და მათგან სამია ყველაზე მნიშვნელოვანი:

1. ლიპიდების პეროქსიდაცია;
2. პოლიპეპტიდური ჯაჭვების ფრაგმენტაციით გამოწვეული პროტეინების ცვლილებები, რაც ინვესტირებს პროტეინების დაკეცვის უნარის დაკარგვას ან მის არასწორად დაკეცვას (misfolding);
3. მუტაციის გამომწვევი DNA-ის დაზიანება.

ლიპიდური პეროქსიდაცია წარმოადგენს არაგაჯერებული ცხიმოვანი მჟავების დესტრუქციის შედეგს. მემბრანის ლიპიდების ცხიმოვანი მჟავები ქმნის ორმაგ ბმებს ნახშირბადის ზოგიერთ ატომს შორის. აღნიშნული ბმები კარგ სამიზნეს წარმოადგენს ჟანგვა-ინდუცირებული თავისუფალი რადიკალებისთვის, განსაკუთრებით $OH\cdot$ -სთვის. ლიპიდები-რადიკალების ურთიერთქმედება თავად იძლევა პეროქსიდაზებს. პეროქსიდები ინვესტირებს ჯაჭვურ რეაქციას, რაც ინვესტირებს მემბრანის, ორგანელებისა და უჯრედების განადგურებას. თავისუფალ რადიკალებზე დაგროვილი ინფორმაციიდან გამომდინარე მოხდა რიგი დაავადებებისა და მდგომარეობების პირდაპირი ან ირიბი დაკავშირება რეაქტიულ პროდუქტებთან.

ზოგიერთი მედიკამენტის და ქიმიური ნაერთის ტოქსიურობა შეიძლება დაკავშირებული იყოს ამ ქიმიური ნაერთების თავისუფალ რადიკალებად გარდაქმნასთან ან ჟანგვითი მეტაბოლიტების წარმოქმნასთან. აღნიშნული პროცესი განხილულია ქიმიური ან ტოქსიური დაზიანების შესახებ ნაწილში.

მიტოქონდრიული ეფექტები

მიტოქონდრიები უჯრედის ენერგეტიკული მარაგია, რომელიც ჩართულია ისეთი მნიშვნელოვანი პროცესში როგორცაა ATP-ის წარმოქმნა, უჯრედშიდა Ca^{++} -ის რეგულაცია, რეაქტიული ჟანგვითი პროდუქტების წარმოქმნა და მოცილება, უჯრედების აპოპტოზური სიკვდილის რეგულაცია და კასპას პროტეაზების აქტივაცია. ნათელი ხდება მიტოქონდრიების როლი აუტოფაგიასთან (მიტოფაგიასთან) მიმართებით, განსაკუთრებით ნეიროდეგენერაციული დაავადებების დროს. მიტოქონდრიები შეიცავს საკუთარ DNA-ის, რომელსაც მიტოქონდრიული DNA (mtDNA)

ენოდება და მათ შეუძლიათ ენერჯის წარმოქმნაში ჩართული ცენტრალური პროტეინების კოდირება. რადგან mtDNA ახდენს ჟანგვით ფოსფორილებაში ჩართული ენზიმების კოდირებას, ამიტომ მუტაციები ზეგავლენას ახდენს აღნიშნულ გენებზე და აძლიერებს მათ დამაზიანებელ ეფექტს პირველ რიგში იმ ორგანოებზე, რომელიც ყველაზე უფრო მეტად დამოკიდებულია ჟანგვით ფოსფორილებაზე, ასეთია ცენტრალური ნერვული სისტემა, ჩონჩხის კუნთები, გულის კუნთი, ღვიძლი და თირკმელები. სიახლეა, რომ მიტოქონდრიას შეუძლია იმოქმედოს როგორც გარემოს ცენტრალურმა სენსორმა (იხ. **What's New? Mitochondria May Have a Central Role in Mediating Environmental Changes and Genomic Responses**). მიტოქონდრია შეიძლება დაზიანდეს ROS-ით და ციტოსოლური Ca^{++} -ის მატებით. ნორმალური მეტაბოლიზმის დროს, მიტოქონდრიები წარმოადგენს ROS-ის მნიშვნელოვან წყაროს და სამიზნეს. ჩვეულებრივ ROS-ის რაოდენობა მცირდება უჯრედშიდა ჟანგვის სანინაალმდეგო ენზიმებით (სუპერჟანგვითი დისმუტაზის - SOD, გლუტათიონ პეროქსიდაზის და კატალაზის ჩათვლით) და ჟანგვის სანინაალმდეგო მოლეკულებით (როგორცაა გლუტათიონი და ვიტამინი E). ROS ხელს უწყობს მიტოქონდრიის ფუნქციის დარღვევას და ამიტომ უკავშირდება სხვადასხვა დაავადების წარმოქმნას და ადამიანის დაბერების პროცესს. პათოლოგიური მდგომარეობების დროს, დიდი რაოდენობით ROS აჭარბებს ანტიოქსიდანტების ეფექტს. ანტიოქსიდანტების ეს არაეფექტურობა კიდევ უფრო თვალსაჩინო ხდება მიტოქონდრიაში, რადგან უჯრედების უმეტესობაში მიტოქონდრიას აკლია კატალაზა. ამის შედეგად, წყალბადის ზეჟანგის და შემდეგ უკვე წყალბადის რადიკალების ($OH\bullet$) მიტოქონდრიაში ჭარბი წარმოქმნა აზიანებს ლიპიდებს, პროტეინებს და mtDNA-ის, რასაც მოჰყვება კიდევ უჯრედის კვდომა. მიტოქონდრიული ჟანგვითი სტრესი აღინიშნება გულის დაავადების, ალცჰეიმერის, პარკინსონის, პრიონისა და ამიოტროფიული გვერდითი სკლეროზის (ALS) დაავადების ფონზე და თვით დაბერების პროცესში. სულ უფრო მეტი მტკიცებულება გროვდება უჯრედის პროლიფერაციასა და გადარჩენაში ROS-ის მნიშვნელოვან როლთან დაკავშირებით. აუტოფაგოზის დისფუნქციამ შეიძლება გამოიწვიოს მიტოქონდრიული ფუნქციის პათოლოგიურად შეცვლა და ჟანგვითი ან ნიტრატული (ანუ რეაქტიული აზოტის სახეობები) სტრესი. კვლევებით შესწავლილია მიტოქონდრიის აუტოფაგოზის (ცნობილი სახელით მიტოფაგოზი) კონტროლის მექანიზმი და ამ აუტოფაგური დისფუნქციის უჯრედის ჟანგვით სტრესზე ზეგავლენა. დარღვეული მიტოქონდრიული ფუნქცია, ჟანგვითი სტრესი, პროტეინის აგრეგაციული პროდუქტების დაგროვება და აუტოფაგური სტრესი ბევრი დაავადების გამომწვევი ფაქტორია.

ქიმიური ან ტოქსიური დაზიანება

მექანიზმები

ადამიანები განიცდიან ათასობით ქიმიური ნაერთის ზემოქმედებას და მათი გავლენის შესახებ მონაცემები ამ ეტაპზე არ არის საკმარისი. დროსთან, ხარჯებთან და კვლევისთვის ცხოველების გამოყენების შეზღუდვებთან დაკავშირებული პრობლემები ზრდის ტოქსიურობის ტესტირების ახალი მეთოდების შემუშავების აუცილებლობას. საზოგადოებრივი საჭიროებების გათვალისწინებით, ბევრი სააგენტო ერთეულად ქიმიური ნაერთების ბიოლოგიურ სისტემებზე ზემოქმედების შესწავლის კუთხით კვლევებში. მოლეკულური და ბიოლოგიური სისტემების შემსწავლელი მეცნიერებების წარმატებები, კომპიუტერული ტექნოლოგიები და ბიოინფორმატიკა ზრდის აღნიშნული კვლევების წარმატებულობის ალბათობას.

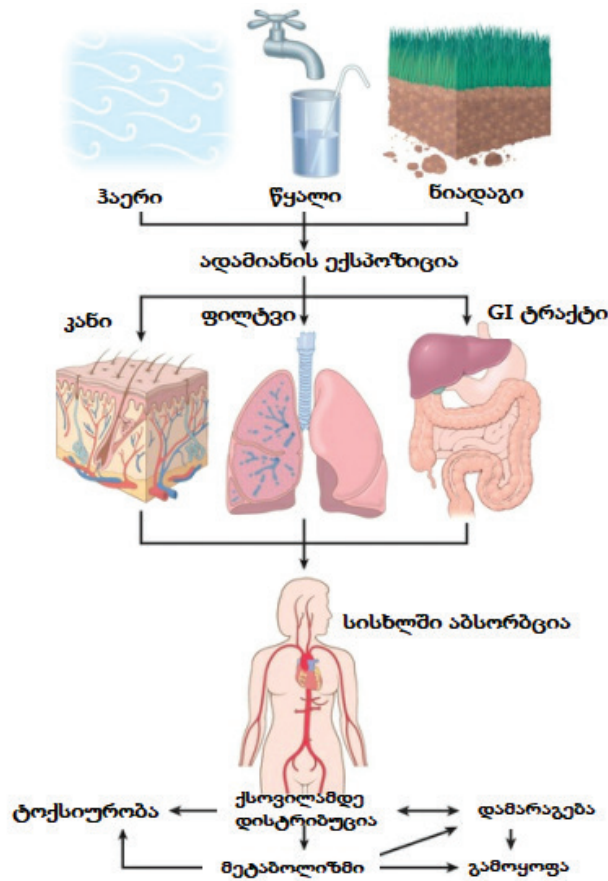
სისტემების ბიოლოგიის მიდგომები მოიცავს ტოქსიკურობის გზების დადგენას (რომელიც შეიძლება ასევე განისაზღვროს, როგორც უჯრედული რეაქციის გზები), რომელთა დარღვევაც მოსალოდნელია ინვერსიული ჯანმრთელობის არასასურველ ეფექტებს. აღნიშნული ტესტირების მოდელის გამოყენებით, მკვლევარები გვთავაზობენ ნაერთების სკრინინგსა და კლასიფიკაციას „უჯრედული სტრესის რეაგირების გზის“ გამოყენებით. ამ გზების კომპონენტები ან მექანიზმები მოიცავს ჟანგვით სტრესს, სითბურ დაკვრაზე პასუხს, DNA დაზიანებაზე პასუხს, ჰიპოქსიას, ER სტრესს, მენტალურ სტრესს, ანთებას და ოსმოსურ სტრესს, ბევრი ქიმიური ნაერთი უკვე კლასიფიცირებულია ამ მექანიზმის მიხედვით.

ადამიანები მუდმივად განიცდიან სხვადასხვა ნაერთების ზეგავლენას, რომელთაც ქსენობიოტიკები ეწოდებათ (**xenos** ბერძნული სიტყვაა და ნიშნავს „უცხო“; **bios** ნიშნავს „სიცოცხლე“).

ეს ნაერთები მოიცავს ტოქსიურ, მუტაგენურ და კარცინოგენულ ქიმიურ ნაერთებს (სურათი 2.6). ზოგიერთი ეს ქიმიური ნაერთი აღმოჩენილია ადამიანის საკვებშიც. ბევრი ქსენობიოტიკი ჰეპატო ტოქსიურია. ღვიძლი პირველი კარიბჭეა ორგანიზმში მოხვედრილი ბევრი კვებითი ქსენობიოტიკისთვის, მედიკამენტისა და ალკჰოლისთვის, რაც ამ ორგანოს განსაკუთრებით მგრძობიარეს ხდის ქიმიური დაზიანებისადმი. ბევრი ქიმიური ნაერთის ტოქსიურობა ვლინდება კუჭ-ნაწლავიდან შენთვის შემდეგ. ხშირად ეს ფაქტი ხდება ხოლმე ზოგიერთი მედიკამენტის ხმარებიდან ამოღების მიზეზი. კვებითი დანამატები, მაგალითად **chaparral** და **ma huang**, პოტენციური ჰეპატოტოქსიური საშუალებებია. ქსენობიოტიკების ზემოქმედების სხვა გზა შეიძლება იყოს კანი და სასუნთქი სისტემა (მათი შესუნთქვისას). ქიმიური ნაერთებით გამოწვეული ღვიძლის დაზიანება სხვადასხვა სიმძიმისაა - დანყებული მცირე დაზიანებით და დამთავრებული ღვიძლის უკმარისობით, ციროზითა და ღვიძლის კიბოთი.

სურათი 2.6 ადამიანის ექსპოზიცია ტოქსინებზე

ტოქსინებს შეიცავს წყალი, ჰაერი და ნიადაგი. მათი შენოვა ხდება ფილტვებიდან, GI ტრაქტიდან და კანიდან. შემდგომ ეს ტოქსინი გადაიტანება სისხლით სხვადასხვა ორგანოში, სადაც მარაგდება და მეტაბოლიზდება. ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმა შეიძლება გამოიწვიოს წყალში ხსნადი მეტაბოლიტების წარმოქმნა, რომელიც გამოიყოფა ან წარმოიქმნება ტოქსიკური მეტაბოლიტი.



წყარო: Kumar V, Abbas A, Aster J: *Robbins & Cotran pathologic basis of disease*, ed 9, Philadelphia, 2015, Saunders

ღვიძლი ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმის (ენოდება ბიოტრანსფორმაცია) მნიშვნელოვანი ადგილია, სადაც ხდება ლიპოფილური ქსენობიოტიკების გარდაქმნა უფრო ჰიდროფილურ ფორმებად ეფექტურად მათი გაყოფის მიზნით. ბიოტრანსფორმაციის დროს ასევე შესაძლებელია წარმოიქმნას ხანმოკლე სიცოცხლის ხანგრძლივობის მქონე, არასტაბილური მაღალრეაქტიული ქიმიური შუალედური ნივთიერებები, რამაც შეიძლება მიგვიყვანოს უარყოფითი გამოსავლებამდე. ამ ზიანის მომტან შუალედურ პროდუქტებს ტოქსიკოფორებს უწოდებენ. ამ

ტერმინის ქვეშ ერთიანდება ელექტროფილები, ნუკლეოფილები, თავისუფალი რადიკალები და რედოქს-აქტივირებული რეაგენტები. ელექტროფილური (ელექტრონის მოყვარული) არის ატომი ან მოლეკულა რომელთა მიზიდვაც ხდება ელექტრონისადმი და მიიღება ელექტრონული წყვილი კოვალენტური ბმის წარმოქმნის მიზნით. აღნიშნული პროცესი ქმნის ნაწილობრივ ან სრულად დამუხტულ ცენტრს ელექტროფილურ მოლეკულაში. ნუკლეოფილი არის ატომი ან მოლეკულა, რომელიც ახდენს ელექტრონული წყვილის დონაციას ელექტროფილისთვის ქიმიური კავშირის შესაქმნელად. ყველა ქიმიური ნაერთი თავისუფალი ელექტრონული წყვილით შესაძლოა მოქმედებდეს ნუკლეოფილის სახით. ნუკლეოფილები ძლიერად მიიზიდება სხვა ქიმიური ნაერთების დადებითად დამუხტული რეგიონების მიერ და შეიძლება დაიჟანგოს თავისუფალ რადიკალებად და ელექტროფილებად. ზოგადად, რეაქტიული ქიმიური ნაერთების უმრავლესობა არის ელექტროფილური, რადგან ნუკლეოფილების ფორმირება იშვიათად ხდება. ასეთი ჭარბი რეაქტიული ქიმიური ნაერთების წარმოქმნა იწვევს ღვიძლის უჯრედის მულეკულურ დაზიანებას. ამ რეაქტიულ შუალედურ ნაერთებს შეუძლია უჯრედულ მაკრომოლეკულებთან ურთიერთქმედება, როგორცაა პროტეინები და DNA. ამ გზით ხდება ცილოვან დანამატების და DNA-ის დანამატების წარმოქმნა ან უშუალოდ მოქმედებს უჯრედულ სტრუქტურებზე და იწვევს უჯრედის დაზიანებას. დანამატების ფორმირებამ შეიძლება მიგვიყვანოს გვერდით ეფექტებამდე, რაც შეიძლება გამოიხატოს მაგალითად პროტეინის ფუნქციის დარღვევით, შემაერთებელ ქსოვილში ფიბროზის ჭარბად ფორმირებით (ფიბროგენები) და იმუნური პასუხის აქტივაციით. ქსენობიოტიკებით მოდიფიცირებული პროტეინების ტიპები შეიძლება მოძიებულ იქნას რეაქტიული მეტაბოლიტების სამიზნე პროტეინების მონაცემთა ბაზაში. ორგანიზმს ორი მთავარი დამცველობითი სისტემა აქვს: 1) დეტოქსიკაცია ენზიმების და მათი თანამდევნი ფაქტორებით და 2) ანტიოქსიდანტური სისტემა. დეტოქსიკაციის ფაზები მოიცავს ფაზა I ენზიმებს, როგორცაა ციტოქრომ P-450 (CYP) ოქსიდაზები, რომელიც ყველაზე მნიშვნელოვანია ჟანგვით რეაქციის თვალსაზრისით. ფაზა I-ის სხვა დეტოქსიკაციური ენზიმებია რედუქციისა და ჰიდროლიზის ენზიმები. ფაზა II დეტოქსიკაცია მოიცავს კონიუგაციურ ენზიმებს, როგორცაა გლუტათიონი (GSH), რომელიც ახდენს რეაქტიული ელექტროფილების დეტოქსიკაციას და პოლარული მეტაბოლიტების წარმოქმნას, რომელთაც არ შესწევთ მემბრანაში დიფუზიის უნარი. უმეტესი კონიუგაციური ენზიმები მოთავსებულია ციტოზოლში. ფაზა III დეტოქსიკაცია ხშირად ცნობილია გამონაჟონის სატრანსპორტო სისტემის სახელით (efflux transporter system), რადგან ენზიმებს გამოაქვთ უჯრედიდან ძირითადი ნამლები, მეტაბოლიტები და ქსენობიოტიკები. ღვიძლი ყველაზე უფრო მეტად მარაგდება ორგანოების ბიოტრანსფორმაციული ენზიმებით და ამგვარად გადამწყვეტი ფუნქცია ეკისრება ქიმიური ტოქსინებისგან დაცვის კუთხით.

ქიმიური დაზიანება იწყება ბიოქიმიური ურთიერთქმედებით ტოქსიურ სუბსტანციასა და უჯრედის პლაზმის მემბრანას შორის, რაც უდაოდ აზიანებს მას და იწვევს გამავლობის გაზრდას. მართალია აღნიშნული პროცესის უკან მდგარი ყველა პროცესი შესწავლილი არ არის; მაგრამ მაინც შეიძლება ორი ძირითადი მექანიზმის გამოყოფა 1) პირდაპირი ტოქსიური ზემოქმედება უჯრედის მემბრანის ან ორგანოების მოლეკულურ კომპონენტებზე და 2) შუალედურ ტოქსიურ ნაერთებად ანუ მეტაბოლიტებად გარდაქმნა, როგორცაა თავისუფალი რადიკალები და მემბრანის ლიპიდური პეროქსიდაცია. ლიპიდების პეროქსიდაცია ეს არის ლიპიდების ჟანგვითი დეგრადაცია. ამ პროცესში თავისუფალი რადიკალები „იპარავს“ ელექტრონებს უჯრედის მემბრანის ლიპიდებიდან და ამ გზით აზიანებს უჯრედს.

ქიმიური აგენტები წამლების ჩათვლით

სხვადასხვა ქიმიური აგენტები იწვევს უჯრედულ დაზიანებას. მაგალითად დარიშხანი და ციანიდი რამდენიმე წუთში ახდენს ისეთი რაოდენობით უჯრედების სწრაფ განადგურებას რაც საკმარისია ადამიანის მოკვდინებისთვის. ხანგრძლივი დროით დაბინძურებული ჰაერის, ინსექტიციდებისა და ჰერბიციდების ზემოქმედებამ შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედული დაზიანება (იხ. სურათი 2.6). ნახშირბადის მონოქსიდს, ნახშირბადის ტეტრაქლორიდს და სოციალურ საშუალებას (როგორცაა ალკოჰოლი), შეუძლია მნიშვნელოვნად შეცვალოს უჯრედების ფუნქცია და დაზიანოს უჯრედული სტრუქტურები. ურეცეპტოდ გაცემულმა და დანიშნულმა წამლებმა

ასევე შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედების დაზიანება, ზოგჯერ სიკვდილიც კი. ოპიოდების წარმოებულების ბოროტად გამოყენება, როგორცაა ჰეროინი, მორფინი და ტკივილგამაყუჩებლების გამოყენება სერიოზული გლობალური პრობლემაა, რაც აზიანებს საზოგადოების ჯანმრთელობას, ეკონომიურ და სოციალურ კარგად ყოფნას. დადგენილია რომ 26,4 – 36 მლნ ადამიანი მოიხმარს ოპიოდებს მსოფლიოში. აცეტამინოფენი (აშშ-ს გარეთ ცნობილია პარაცეტამოლის სახელით), ძირითადად გამოიყენება ანალგეზიის მიზნით და წარმოადგენს მონამვლის ყველაზე ხშირ მიზეზს მსოფლიოში. მედიკამენტით გამოწვეული ღვიძლის უკმარისობა ღვიძლის უკმარისობის საერთო რაოდენობის 20%-ს შეადგენს ბავშვებში და მოზრდილებში ეს მაჩვენებელი კიდევ უფრო მაღალია.

ზოგიერთი მცენარის და ხილის გამოყენება გავლენას ახდენს ადამიანის ჯანმრთელობაზე. მრავალფეროვანმა მეცნიერულმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ სავარაუდო სასარგებლო ეფექტს შეიძლება იძლეოდეს ქიმიური ნაერთების არსებობა, რომელთაც ფიტოქიმიკატები ეწოდებათ. ნატურალური პროდუქტებიდან გამოკვლეულია ზოგიერთი ხილი (გრეიფრუტი, მოცვი, შიზანდრა და ყურძენი) და ზოგიერთი მცენარე (კაქტუსის მსხალი [ნოპალი] და კაქტუსის მსხლის ნაყოფი, გვირილა, სილიმარინი და სპირულინა), ფისი (პროპოლისი), სტაფილო, ელეუტერო ფესვი (ციმბირული ყენშენი), ჯანჯაფილის ფესვი, გინგოს ფოთოლი, ყურძნის თესლი/კანი, კუძუს ფესვი, რძის ნიჰნის თესლი (სილიმარინი), როზმარინის ფოთოლი და კურკუმა. შემთხვევითი და სუიციდის მიზნით მონამვლა ქიმიური ნაერთებით ზოგჯერ ხდება სიკვდილის მიზეზი. ზოგიერთი ამ აგენტის - ტყვიის, ნახშირბადის მონოქსიდის, ეთილის სპირტისა და ვერცხლისწყლის - მავნე ზემოქმედება წარმოადგენს საერთო უჯრედული დაზიანებების ტიპურ მაგალითს.

ჰაერის დაბინძურება

მსოფლიოში ყველაზე დიდი ეკოლოგიურ საფრთხეს ჰაერის დაბინძურება წარმოადგენს. საყოფაცხოვრებო ჰაერის დაბინძურება და ატმოსფერული ჰაერის დაბინძურება 2013 წელს გახდა 5.5 მილიონი ადამიანის სიკვდილის მიზეზი მსოფლიოში მასშტაბით. WHO-ს მონაცემებით, ყოველწლიურად 4,3 მილიონი ადამიანი იღუპება შიდა ჰაერის დაბინძურების გამო, ხოლო 3,7 მილიონი კვდება გარე ჰაერის დაბინძურებით. ჰაერის დაბინძურება ეს არის შიდა და გარე სივრცის დაბინძურება ქიმიური, ფიზიკური და ბიოლოგიური აგენტებით, რაც ცვლის ატმოსფეროს ბუნებრივ მახასიათებლებს. შიდა ჰაერის დაბინძურება (Household) ვლინდება საკვების მომზადების და საცხოვრებლის გათბობის დროს ღია ცეცხლზე ან ტრადიციულ ღუმელებში მყარი საწვავის გამოყენების პირობებში (მაგ., ხე, ნახშირი, ქვანახშირი, ნაგავი, მოსავლის ნარჩენები). აღნიშნული არაეფექტური პრაქტიკა იწვევს სახლის პირობებში ჰაერის მნიშვნელოვან დაბინძურებას წვრილი ნაწილაკებითა და ნახშირბადის მონოქსიდით. ცუდად ვენტილირებულ სახლებში, კვამლსა და სახლის გარშემო სივრცეში წვრილი ნაწილაკების შემცველობა შეიძლება მნიშვნელოვნად აღემატებოდეს დასაშვებ ნორმას. ამ ფონზე ექსპოზიცია განსაკუთრებით პრობლემურია ქალებისა და ბავშვებისთვის.

ჰაერის დაბინძურების დონის შემცირებით, ქვეყნებს შეუძლიათ ისეთი დაავადებების შემცირება როგორცაა ინსულტი, გულის დაავადებები, ფილტვების სიმსივნე, ქრონიკული და მწვავე რესპირატორული დაავადებები, ასთმის ჩათვლით. ზოგიერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ ჰაერის დამაბინძურებელი ნაწილაკების გრძელვადიანი ზემოქმედება უკავშირდება მსოფლიოში სიკვდილობის და ავადობის წამყვანი ისეთი მიზეზების განვითარებას, როგორცაა კარდიოვასკულური პათოლოგია (CVD). ნაადრევი სიკვდილიანობის დაახლოებით 88% დაფიქსირებულია დაბალი და საშუალო შემოსავლის მქონე ქვეყნებში; WHO-ს მონაცემებით კი ყველაზე ხშირია დასავლეთ წყნარი ოკეანისა და სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიის რეგიონებში. საყოფაცხოვრებო ნახშირისა და ბიომასის ენერგეტიკული სისტემებიდან, სასოფლო-სამეურნეო ნარჩენების დაწვით, ტყის ხანძრებითა და გარკვეული სატყეო აგრარული საქმიანობებიდან (მაგ., ნახშირის წარმოება) გარემოში ემისიების შემცირებით შესაძლოა განვითარებად რეგიონებში ჰაერის დაბინძურების მნიშვნელოვანი სასოფლო და ქალაქგარე წყაროს აღმოფხვრა. გარე ჰაერის დაბინძურების შემცირება აქვეითებს CO₂-ის და ხანმოკლე კლიმატის დამაბინძურებლების, მაგალითად, შავი ნახშირბადის ნაწილაკების და მეთანის ემისიას. ეს ქმედებები ხელს შეუწყობს კლიმატის ცვლილების შერბილებას.

მრავალი კვლევა უჭერს მხარს იმ მოსაზრებას, რომ ჰაერის ხარისხის გაუმჯობესება მოგვცემს ჯანმრთელობის თვალსაზრისით სწრაფ და მდგრად გაუმჯობესებას. გარემოს დაცვის სააგენტომ (Environmental Protection Agency – EPA) გამოყო ჰაერის დაბინძურების განმამპირობებელი ექვსი ძირითადი კომპონენტი: ნახშირბადის მონოქსიდი, ტყვია, აზოტის ოქსიდები, ფოტოქიმიური ოქსიდანტები, მიწისქვეშა ოზონის ნაწილაკების დაბინძურება, რომელიც ცნობილია ნაწილაკების სახელით და გოგირდის ოქსიდები.

მძიმე მეტალები, როგორც გარემოს დამაბინძურებელი

მძიმე მეტალები უმეტესად ასოცირდება მძიმე დაზიანებებთან. მათ მიეკუთვნება ტყვია, ვერცხლისწყალი, დარიშხანი და კადმიუმი. მეცნიერები შეისწავლიან ამ მეტალების DNA აღდგენით მექანიზმებზე, სიმსივნის სუპრესიის ფუნქციაზე და სიგნალების გადამცემი გზების დამაბრკოლებელ ზეგავლენას.

ტყვია

ტყვია (Pb) მძიმედ ტოქსიური მეტალია, რომელიც ხშირად გვხვდება ძველ სახლებში (აშენებული 1978 წლამდე), გარემოში და სამუშაო ადგილზე. ტყვია შეიძლება აღმოჩენილ იქნას დაზიანებული შემცველობით საკვებში, წყალსა და ჰაერში და წარმოადგენდეს ჭარბი ექსპოზიციის გამომწვევ ერთ-ერთ ყველაზე უფრო გავრცელებულ მიზეზს ინდუსტრიაში. სახელმწიფო რეგულაციებით აღნიშნული ექსპოზიციის შემცირების მცდელობის მიუხედავად, იგი მაინც გვხვდება სახლებში, გარემოსა და სამუშაო ადგილზე და ტყვიის ტოქსიკურობა ჯერ კიდევ პირველად საფრთხეს წარმოადგენს ბავშვებისთვის.

ამასთან 1978 წლიდან აშშ-მ Pb ამოიღო საღებავებიდან, თუმცა ძველ სახლებში მაინც რჩება კედლების საღებავში. დაქუცმაცებული და აქერცლილი ტყვიის შემცველი საღებავი წარმოადგენს ბავშვობის ამჟამინდელი ექსპოზიციის ძირითად წყაროს. დაქუცმაცებული საღებავი შეხებისას (ხახუნისას) შეიძლება დაიშალოს და წარმოქმნას Pb მტვერი. დაბინძურების კიდევ ერთი წყაროა Pb მტვერი, რომელიც გაფანტულია გზებზე ძველი მანქანების ტყვიის შემცველი ბენზინის გამონაბოლქვიდან. Pb-ის სანვავიდან ამოღებისთანავე სისხლში მისი შემცველობა (BLLs) მნიშვნელოვნად დაეცა. ტყვიის შემცველი სანვავის ადრეული ემისიები იწვევდა ტყვიის გაფანტვას გარემოში მტვრის სახით. ტყვიის ნაწილაკები (2-დან 10 მკმ-მდე) არ იშლება და რჩება გარემოში, რაც მას ადამიანის ექსპოზიციის მნიშვნელოვან წყაროდ აქცევს. სხვა საჭაერო წყაროები მოიცავს მეტალურგიულ ქარხნებსა და დგუშიან ძრავიან თვითმფრინავებს. Pb-ის შემცველი წყლის მიღებისას ექსპოზიცია ვლინდება მოძველებული მონოცილიობების, კოროზიის კონტროლის გარეშე სანტექნიკის გამოყენებისას. მიუხედავად იმისა, რომ შეერთებულ შტატებში ბავშვებში Pb-ის საშუალო დონე სისხლში 1970 წლის შემდეგ დაეცა, მაინც რჩება პოპულაციის ნაწილი, რომელთაც აღენიშნებათ საშუალოზე მაღალი BLL-ის შემცველობა. ბავშვები, რომლებიც სიღარიბის ზღვარზე ან მის ქვემოთ ოჯახებში ცხოვრობენ, რომლებიც ცხოვრობენ ძველ სახლებში, ყველაზე დიდი რისკის ქვეშ იმყოფებიან. დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრი (CDC) იუწყება, რომ „ბავშვებში სისხლში ტყვიის უსაფრთხო დონე არ არსებობს“. მილიონობით ბავშვი განიცდის ექსპოზიციას საკუთარ სახლში ცხოვრებისას, რაც ზრდის მათი თავის ტვინის და, ზოგადად, ნერვული სისტემის დაზიანების რისკს, აფერხებს მათ ზრდა-განვითარებას, სწავლითი და ქცევითი უნარების ჩამოყალიბებას უშლის ხელს (მაგალითად შემცირებული IQ, ყურადღების დეფიციტი/ჰიპერაქტიური დარღვევები - ADHD, არასრულწლოვნების დანაშაულის და დანაშაულებრივი ქცევის მატება) და სმენით და მეტყველებით დარღვევებს იწვევს.

ტყვიის ზემოქმედება რჩება უსაფრთხოებისა და ჯანმრთელობის კუთხით მნიშვნელოვან პრობლემად მთელ მსოფლიოში. განსაკუთრებით ეს ეხება ფეხმძიმობის დროს ნაყოფის ექსპოზიციას, რადგან ამ დროს ნერვული სისტემა ჩამოყალიბების ეტაპზეა და ის ძალიან მონყვლადია მავნე ზემოქმედების მიმართ. უფროსებთან შედარებით, ნაყოფი და პატარა ბავშვები უფრო მარტივად შეიწოვენ ტყვიას; ნაწლავებიდან ინტენსიური შეწოვა და ჰემატო-ენციფალური ბარიერის გაზრდილი გამავლობა ბავშვებში ზრდის მათი ტვინის დაზიანებისადმი მონყვლადობას. მოზრდილებში ექსპოზიციის ძირითად წყაროს სამუშაო ადგილი წარმოადგენს (შემთხვევათა

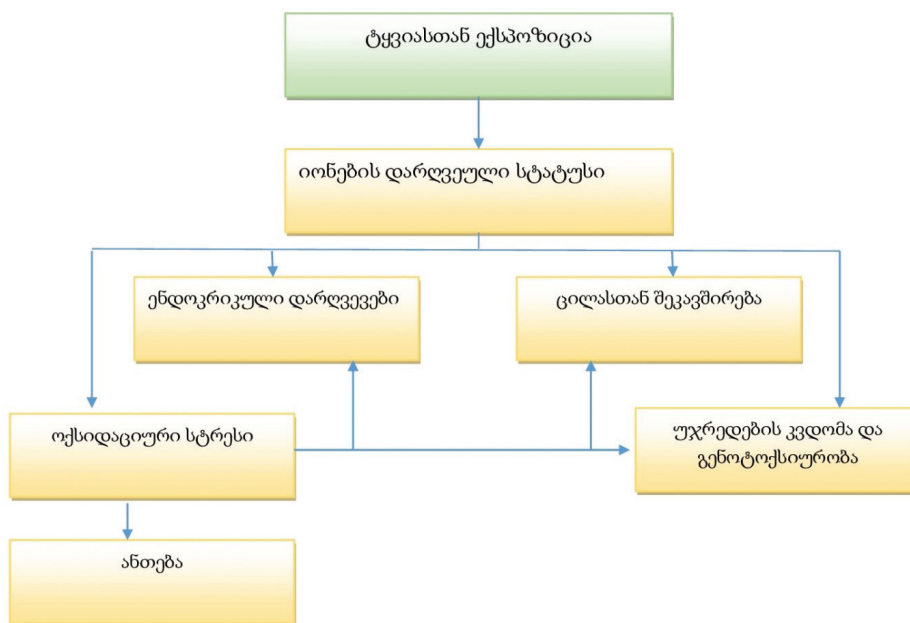
95%-ში). ინდუსტრიები, რომელიც ექსპოზიციის მაღალი მაჩვენებლით ხასიათდება არის ბატარეის წარმოება, ტყვიისა და თუთიის მოპოვება, საბრძოლო მასალები, მშენებლობა და წარმოება. ტყვიის ყველაზე გავრცელებული არაოკუპაციური ზემოქმედებაა ცეცხლსასროლი იარაღის სროლა, შენობების გადაკეთება, რემონტი, შეღებვა, სხეულში შეკავებული ტყვიების არსებობა (ცეცხლსასროლი ჭრილობები, განსაკუთრებით სახსრებში შეკავებული ტყვია) და ტყვიის ჩამოსხმა.

ტყვიით ყველაზე ხშირად ზიანდება ნერვული სისტემა, ჰემატოპოეტური სისტემა, რეპროდუქციული სისტემა, გასტროინტენსტინური ტრაქტი, კარდიოვასკულური სისტემა, თირკმელები და ძვალ-კუნთოვანი სისტემა. ექსპოზიცია შეიძლება მოხდეს შესუნთქვის, საკვების ან კანთან კონტაქტის გზით. ტყვია ორგანიზმში შეიძლება მოხვდეს პირთან, ცხვირთან, თვალებთან და დარღვეული მთლიანობის კანთან პირდაპირი კონტაქტის გზით. ტეტრაეთილის ტყვია, რომელიც ჯერ კიდევ გამოიყენება საავიაციო საწვავში, ორგანიზმში შეიძლება მოხვდეს კანის გავლის შედეგად; მაგრამ არაორგანული ტყვია, რომელიც გვხვდება საღებავების, საკვებისა და სამომხმარებლო პროდუქტებში, მინიმალურად შეინოვება კანიდან. იგი ორგანიზმში ძირითადად სასუნთქი გზით ან კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან ხვდება. აბსორბირებული ტყვიის უმეტესი ნაწილი (80%-დან 85%-მდე) შედის ძვალსა და კბილებში, სადაც ის კონკურენციას უწევს კალციუმს; მისი დაშლის ნახევარ-პერიოდი ძვლებში 20-30 წელია. ტყვია ძვლებიდან შეიძლება გადავიდეს სისხლის მიმოქცევაში პირველადი ექსპოზიციიდან რამდენიმე წლის შემდეგაც. ბავშვები ძვლებსა და კბილებში ინახავენ შენოვილი ტყვიის 70%-ს; ამგვარად, მოზრდილებთან შედარებით ბავშვებში სხვა ქსოვილები უფრო მეტად ზიანდება. ძვლის ჩამოყალიბების პროცესში ტყვია შეიძლება უწყვეტად გადავიდეს სისხლში. სხვა ქსოვილებმა შეიძლება შეინახონ ტყვია (მაგ., ტვინმა, ელენთამ, თირკმელებმა, ღვიძლმა და ფილტვებმა); თუმცა არა იმ რაოდენობით, როგორც ინახავს სისხლი, ძვლები და კბილები.

პათოფიზიოლოგია

ტყვიის პათოგენური ეფექტები მულტიფაქტორული და კომპლექსურია. ადამიანებში Pb ძირითადად უჯრედულ იონურ სტატუსზე ზემოქმედებს (ორვალენტიანი კათიონების განყვეტა, იონური ტრანსპორტირების მექანიზმების შეცვლა და ლითონის ფერმენტის კოფაქტორების გადაადგილებით გამოწვეული ცილის ფუნქციის დარღვევა) (სურათი 2.7).

სურათი 2.7 პათოფიზიოლოგიური ძვრები, რომელიც მოხდეს ექსპოზიციას



წყარო: Kumar V, Abbas A, Aster J: *Robbins & Cotran pathologic basis of disease*, ed 9, Philadelphia, 2015, Saunders

იონის სტატუსის მნიშვნელოვანი დარღვევაა კალციუმის (Ca^{++}) ჰომეოსტაზის დარღვევა. Ca^{++} არის მნიშვნელოვანი უჯრედული სიგნალის მატარებელი და არეგულირებს უჯრედის სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვან ფუნქციებს. **Pb**-ით ექსპოზიცია ცვლის კალციუმის უჯრედშიდა შემცველობას ბევრი ტიპის უჯრედში, ძვლების, თავის ტვინის, ლეიკოციტებისა და ერითროციტების ჩათვლით. უჯრედშიდა კალციუმის კონცენტრაციის ცვლილება სავარაუდოდ გამოწვეულია იონური სატრანსპორტო მექანიზმების დარღვევით, განსაკუთრებით სატრანსპორტო პროტეინების ინჰიბირებით (როგორცაა $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase და Ca^{++} -ის არხები). **Pb** ერევა ამ ცილებს ნორმალური მეტალის კოფაქტორების გადაადგილებით ან მათთან კონკურენციით ან იმ პროტეინებზე ზეგავლენით, რომელიც მნიშვნელოვანია Ca^{++} -დამოკიდებული უჯრედის სასიგნალო ფუნქციისთვის (პროტეინ კინაზა **C** ან კალმოდულინი). **Pb** შლის სხვა ორვალენტური ლითონებს, მათ შორის თუთიას და მაგნიუმს, რაც იწვევს ნეიროტრანსმიტერების ფუნქციის ცვლილებას, აფერხებს ჰემის სინთეზს და, მიტოქონდრიული ფუნქციის დარღვევის გამო, აქვეითებს უჯრედულ ენერჯიას. ტყვია ტოქსიურია მრავალი ენზიმური სისტემისთვის. **Pb** იწვევს პროტეინის სტრუქტურის ანომალურ კონფორმაციულ ცვლილებებს, რასაც მოჰყვება პროტეინის ფუნქციების ცვლილება. **Pb**-ის ნორმალური ლითონის იონის ფუნქციებთან ანტაგონიზმი იწვევს ოქსიდაციურ სტრესს, რაც შეიძლება ბევრი გამწვები მიქანიზმის აქტივაციის მიზეზი იყოს. ტყვიით გამოწვეული ჟანგვითი სტრესი გამოწვეულია მისი დელტა ამინოლევულინური მჟავის დეჰიდრატაზასთან (**ALD**) შეკავშირებით და შემდგომი მისი დათრგუნვით, ტყვიის იონების კონკურენციის გამო თუთიის ნორმალურ იონებთან, რაც იწვევს დელტა-ამინოლევულინის მჟავის (**δ -ALA**) დაგროვებას სისხლსა და შარდში. **δ -ALA**-ის დაგროვებით, იგი იწვევს პროტეინის კონფორმაციულ ცვლილებას და აუტოჟანგვას, რასაც საბოლოო მოჰყვება **ROS**-ის გენერირება. **Pb**-ით გამოწვეული ჟანგვითი სტრესის სხვა წყაროა მემბრანული ლიპიდების ჟანგვა, **NADPH** ჟანგვა და ანტიოქსიდაციური მოქმედების ჩავარდნა. ორივე პათოლოგიური პროცესი, უჯრედის იონური სტატუსი და ჟანგვითი სტრესი, იწვევს ანთებით ცვლილებებს, ენდოკრინულ დარღვევებს, უჯრედის სიკვდილს (აპოპტოზს), პროტეინებთან შეკავშირებას და გენოტოქსიურობას. **Pb** ზემოქმედებს ნერვულ სისტემაზე, იმუნურ სისტემასა და რეპროდუქციულ სისტემაზე და აქვს განვითარების ეფექტი, მაგალითად, დაგვიანებული პუბერტატის დაწყება, კიბოს განვითარება. **Pb** ასევე ზემოქმედებს გულ-სისხლძარღვთა სისტემასა და თირკმელებზეც და ეს ზემოქმედება მიზეზ-შედეგობრივია.

კლინიკური გამოვლინება

ტყვია გავლენას ახდენს სხეულის ყველა სისტემაზე და განსაკუთრებით ნერვულ, გულ-სისხლძარღვთა, რეპროდუქციულ, ენდოკრინულ, კუნთოვან და იმუნურ სისტემებზე, ასევე თირკმელებსა და კბილებზე. ბოლო დროს ეროვნულმა ტოქსიკოლოგიის პროგრამამ (**NTP**) შეიმუშავა **NTP** მონოგრაფია: დაბალი შემცველობის ტყვიის ეფექტები ჯანმრთელობაზე.

შეფასება, პრევენცია და მკურნალობა

დიაგნოსტიკა ემყარება სამედიცინო ანამნეზის შეკრებას, არსებული კლინიკურ ნიშნებსა და ექსპოზიციის სავარაუდო მექანიზმებს. კვლევის ძირითადი მეთოდები ლაბორატორიული ანალიზებია (სისხლში ტყვიის დონის განსაზღვრა - **BLL**). **CDC**-ის მიხედვით, ამჟამად ტყვიის შემცველობის რეფერენსული დონე განისაზღვრა როგორც **5** მიკროგრამი დეცილიტრზე ბავშვებში.

ტყვიით გამოწვეული ზიანის შემცირების ყველაზე მნიშვნელოვანი სტრატეგია პრევენციაა. პრევენციული მეთოდები გულისხმობს ინდივიდუალურ და ოჯახურ პრევენციას, პრევენციული მედიკამენტების გამოყენებას და საზოგადოებრივ ჯანმრთელობაზე ზრუნვას. გადაუდებელი აუცილებლობაა პრევენციულ სტრატეგიებზე ყურადღების გამახვილება, განსაკუთრებით ნაყოფის განვითარებისა და მოზარდი ბავშვის შემთხვევაში. მოზარდილებთან მიმართებაში მნიშვნელოვანია პრევენციული ღონისძიებების გატარება სამუშაო ადგილსა და საცხოვრებელ ბინებში. მკურნალობის ძირითადი მეთოდია ექსპოზიციის წყაროს მოშორება და სისხლში უკვე მაღალი დონის შემცველობის შემთხვევაში ქელაციური თერაპიის გამოყენება. მკურნალობა ასევე შეიძლება მოიცავდეს რკინის, კალციუმისა და თუთიის დეფიციტის გასწორებას; ნან-

ლავების ირიგაციას; ორგანიზმიდან ტყვიისა და სასროლი მასალის ნარჩენების ამოღებასა და გულყრების მართვის მიზნით მედიკამენტების გამოყენებას.

ვერცხლისწყალი

ვერცხლისწყალი არის მძიმე, ვერცხლისფერი თეთრი მეტალი, რომელსაც ოთახის ტემპურატურაზე თხიერი კონსისტენცია აქვს და ადვილად აქროლადია. ვერცხლისწყალი ადამიანებისთვის და გარემოს სიჯანსაღის კუთხით გლობალური პრობლემაა. ბუნებაში ვერცხლისწყალი გვხვდება ცინაბარის სახით, ღრმა წითელი მინერალი, რომელსაც წარსულში პიგმენტის სახით გამოიყენებდნენ. ცინაბარი (Cinnabar) საბადოების მოპოვება და დამუშავება ხდებოდა საუკუნეების განმავლობაში. ვერცხლისწყალი ასევე გვხვდება სხვა ლითონების საბადოებში, როგორიცაა ტყვია და თუთია და ის მცირე რაოდენობით გვხვდება სხვადასხვა ქანებში, მათ შორის ქვანახშირი და კირქვა, სადაც ცინაბარი აღმოჩენილი არ არის. ვერცხლისწყალი შეიძლება გამოიყოს ჰაერში, წყალსა და მყარ მასალაში ინდუსტრიული პროცესების საფუძველზე (სამთო მოპოვება, ლითონისა და ცემენტის წარმოება, საწვავის მოპოვება და ნიაღვრული საწვავის წვა). ადამიანის აქტივობებით გამოწვეული (ანუ ანთროპოგენული) მიზეზები განაპირობებს ჰაერში ვერცხლისწყლის წლიური ემისიის დაახლოებით 30%-ს, დარჩენილი 10% განპირობებულია გეოლოგიური მიზეზებით და ხოლო 60% განპირობებულია წლების განმავლობაში ნიადაგსა და წყალში დაგროვილი ვერცხლისწყლის ხელახალი ემისიით. ჰაერში ანთროპოგენური ვერცხლისწყლის ემისიების ძირითადი წყაროა კუსტარული და მცირე ზომის ოქროს მოპოვება (ASGM) და ნახშირის წვა. ასევე მნიშვნელოვან წყაროს წარმოადგენს შავი და ფერადი ლითონების წარმოება და ცემენტის წარმოება. მკვლევარები აცხადებენ, რომ 2005 წლიდან მოყოლებული ემისიები ინდუსტრიული სექტორებიდან გაიზარდა. ვერცხლისწყლის წყალში გამოყოფა ხდება სამრეწველო ობიექტებიდან (ელექტროსადგურები, ქარხნები), ძველი მალაროებიდან, ნაგავსაყრელებიდან და ნარჩენების განადგურების ადგილებიდან. კუსტარული და მცირე მასშტაბის ოქროს მოპოვება წყლის ემისიის მნიშვნელოვან წყაროს წარმოადგენს. დადგენილია, რომ ზღვის ცხოველებში აღმოჩენილი ვერცხლისწყლის 90%-ზე მეტი არის ანთროპოგენური ემისიის შედეგი. კლიმატის ცვლილებამ, გაყინული მინების უზარმაზარი ტერიტორიების გაღწეობამ, შესაძლოა კიდევ უფრო მეტად გამოათავისუფლოს დიდი ხნის განმავლობაში შენახული ვერცხლისწყალი და ორგანული ნივთიერებები და გაზარდოს მისი შემცველობა ტბებში, მდინარეებსა და ოკეანეებში.

ვერცხლისწყალი კვლავ ჩვეული ცხოვრების თანმდევი მოვლენაა. მთელს მსოფლიოში ფართოდ გამოყენებული სახარჯი მასალები შეიცავს ვერცხლისწყალს, როგორცაა ელექტრო და ელექტრონული მოწყობილობები, გადამრთველები (თერმოსტატების ჩათვლით), რელები, საზომი და საკონტროლო მოწყობილობები, ენერგოეფექტურ-ფლუორესცენტური ნათურები, ბატარეები, ტუში, კანის გამაღიავებელი კრემები, სხვა კოსმეტიკური საშუალებები და სტომატოლოგიური ამაღამები. ვერცხლისწყალი გვხვდება თევზის, ხმელეთის ძუძუმწოვრებისა და სხვა პროდუქტების შემადგენლობაში, მათ შორის, ბრინჯშიც. იგი კვლავ ფართოდ გამოიყენება ჯანდაცვის აპარატურასა და მოწყობილობაში, განსაკუთრებით წნევის გასაზომ საშუალებებსა და თერმომეტრებში. თუმცა ამ მიმართულებით მათი გამოყენება მკვეთრად არის შემცირებული. აღნიშნული მოწყობილობები წარმატებით არის ჩანაცვლებული უფრო უსაფრთხო და ხარჯ-ეფექტური საშუალებებით; საბოლოო მიზანია მოხმარებიდან მათი სრულად ამოღება. 2001 წლიდან მოყოლებული, ვაქცინები აღარ შეიცავს თიმეროზალს (კონსერვანტი ეთილის ვერცხლისწყლის შემცველი ვაქცინების მრავალდოზიან ფლაკონებში), გარდა ინაქტივირებული გრიპის საწინააღმდეგო ვაქცინისა.

არსებობს სამი ფორმის ვერცხლისწყალი: მეტალური ვერცხლისწყალი (ელემენტარული ვერცხლისწყალი), ვერცხლისწყლის არაორგანული ნაერთები (ძირითადად ვერცხლისწყლის ქლორიდი) და ორგანული ვერცხლისწყალი. ვერცხლისწყლის ძირითადი წყარო თევზია (უმეტესად მეთილვერცხლისწყალი). არაორგანული ვერცხლისწყალი გარდაიქმნება ორგანულად, როგორცაა მეთილვერცხლისწყალი, ბაქტერიების ზემოქმედების გზით. მეთილვერცხლისწყალი შედის კვებით ჯაჭვში და ხორცისმჭამელ თევზებში (განსაკუთრებით ხმალთევზა და ზვიგენი), და ამ ფორმაში მისი შემცველობის დონე გაცილებით მეტი შეიძლება იყოს, ვიდრე გარემომცველ წყალში. სამრეწველო წყაროებიდან გამოათავისუფლებულ მეთილის ვერცხლისწყალს მავნე ზე-

მოქმედება ჰქონდა გარემოზე და ამან კატასტროფა იაპონიაში, მინამატას ყურეში და მდინარე აგანოში გამოიწვია, რასაც მოჰყვა ავადობისა და სიკვდილობის ფართოდ გავრცელება ამ რეგიონში. ცნობილია მინამატას დაავადების სახელით; ეს დაავადება მოიცავს, სიყრუეს, სიბრმავეს, ინტელექტუალურ უუნარობას, ცერებრალურ დამბლასა და ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს) დეფექტებს ნაყოფად ყოფნის დროს ბავშვების ექსპოზიციის დროს. გაუგებარი მექანიზმებით, თავის ტვინი განსაკუთრებით მგრძობიარეა მეთილვერცხლისწყლისადმი. ვერცხლისწყალი აღმოჩენილია ბევრ თევზში, მათ შორის, ტუნაში, ზღვის ბასიში, მარლინში, ჰალიბუტში, კრამიტში, ხმალთევზაში, ზვიგენსა და მეფე სკუმბრიაში. აშშ-ს საკვებისა და წამლის ადმინისტრაციის (U.S. Food and Drug Administration – FDA) რეკომენდაციით იმ ქალებმა, ვინც დედობისთვის ემზადება, ფეხმძიმე ქალებმა, ძუძუთი მკვებავმა დედებმა და პატარა ბავშვებმა არ უნდა მიიღონ თევზი ვერცხლისწყლის მაღალი შემცველობით (>1 part მილიონზე - ppm), როგორცაა ზვიგენი, ხმალთევზა, კრამიტის თევზი და მეფე სკუმბრია. თევზები, სადაც ნაკლებია ამ ნივთიერების შემცველობა არის კრევეტები, დაკონსერვებული მსუბუქი ტუნა, ორაგული, ყვავილედ და ლოქო. Pb-ის მსგავსად, ვერცხლისწყალიც მაღალი სპეციფიურობით უერთდება ზოგიერთი ცილის სულფჰიდრილ ჯგუფებს, რაც იწვევს ცნს-ისა და თირკმელების ქსოვილის დაზიანებას. მეთილვერცხლისწყლისა და მეტალური ვერცხლისწყლის ლიპიდური ხსნადობა ზრდის მათ დაგროვებას თავის ტვინში, ცვლის ნეირომოტორულ, კოგნიტურ და ქცევით ფუნქციებს. ანტიოქსიდანტი, უჯრედშიდა გლუტათიონი, რომელიც მოქმედებს როგორც სულფჰიდრილის დონორი, წარმოადგენს ვერცხლისწყლით გამოწვეული ცენტრალური ნერვული სისტემისა და თირკმელების დაზიანებისგან დამცავ მთავარ საშუალებას.

ეთანოლი

ალკოჰოლი (ეთანოლი) არის ნომერ პირველი საშუალება, რომელიც ცვლის ადამიანების გუნება-განწყობას. აშშ-ში სავარაუდოდ 10 მლნ-მდე ქრონიკული ალკოჰოლიკია. ალკოჰოლს უკავშირდება 100000-ზე მეტი სიკვდილობის შემთხვევა ყოველწლიურად, რომლის 50%-მდე გამოწვეულია ნასვამ მდგომარეობაში ავტომობილის ტარებისას საგზაო შემთხვევებით, ალკოჰოლთან დაკავშირებული მკვლევლობებითა და სუიციდის შემთხვევებით. მძღოლებისთვის სისხლში ალკოჰოლი კონცენტრაცია 80 მგ/დლ-მდე აშშ-ში ლეგალურად დასაშვებია. აღნიშნული დონე საშუალოდ ადამიანში შეიძლება მიღწეული იქნას სამჯერ მიღებისას (სამი 12 უნცია ლუდის ბოთლი, 15 უნცია ღვინო და 4-დან 5 უნცია გამოხდილი ლიქიორი). ალკოჰოლის ეფექტი ცვალებადია ასაკის, სქესისა და ორგანიზმის ცხიმის შემცველობის მიხედვით; მეტაბოლიზმის სიჩქარე გავლენას ახდენს სისხლში ალკოჰოლის დონეზე. ალკოჰოლს უკავშირდება ოჯახურ ძალადობასთან და სამუშაო ადგილზე ინვალიდობასთან დაკავშირებული პრობლემები. რადგან ალკოჰოლი არამარტო ფსიქოაქტიური საშუალებაა, არამედ საკვები პროდუქტიც, ის ბევრ საზოგადოებაში საკვების ძირითადი მარაგის ნაწილად ითვლება.

ალკოჰოლის დიდი რაოდენობით მიღება მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ადამიანის კვებით სტატუსზე. ალკოჰოლის ბოროტად მოხმარებას თან სდევს ღვიძლისა და კვებითი დარღვევები. ძირითადი კვების დეფიციტი მოიცავს მაგნიუმს, ვიტამინ B6-ს, თიამინსა და ფოსფორს. ალკოჰოლის ქრონიკულად მიღებამ და ვიტამინების დეფიციტმა შეიძლება უარყოფითად იმოქმედოს თავის ტვინსა და პერიფერიულ ნერვულ სისტემაზე (მაგ., ვერნიკეს ენცეფალოპათია, პერიფერიული ნეიროპათია, კორსაკოვის ფსიქოზი). ფოლის მჟავის დეფიციტი ქრონიკული ალკოჰოლის მიღების თანმდევი ჩვეული გართულებაა. ეთანოლი ცვლის ფოლის მჟავის (ფოლიუმის) ჰომეოსტაზს ფოლიუმის ნაწლავებიდან შეწოვის დაქვეითების, ღვიძლში ფოლიუმის შეკავების გაზრდის და ფოლიუმის შარდითა და ფეკალური მასებით გამოყოფის გაზრდის სახით. ფოლის მჟავის დეფიციტი ხდება სერიოზული პრობლემა ფეხმძიმე ქალების შემთხვევაში, თუკი ისინი ალკოჰოლს მოიხმარენ და ამან შეიძლება ფეტალური ალკოჰოლის სინდრომის განვითარებამდე მიგვიყვანოს.

სისხლში ალკოჰოლის უმეტესობა მეტაბოლიზდება აცელადეჰიდად ღვიძლში და ეს ხდება სამი ენზიმურის სისტემის საშუალებით: ალკოჰოლ დეჰიდროგენაზა (ADH), მიკროსომული ეთანოლ-ოქსიდაზური სისტემა (MEOS, CYP2E1) და კატალაზა. ძირითადი გზა მოიცავს ADH-ს, ენზიმს, რომელიც მოთავსებულია ჰეპატოციტების ციტოზოლში. მიკროსომული ეთანოლ-ოქსი-

დაციური სისტემა (MEOS) დამოკიდებულია ციტოქრომ P-450 (CYP2E1)-ზე, უჯრედული ჟანგვისთვის საჭირო ენზიმი. CYP2E1-ის აქტივაცია საჭიროებს ეთანოლის მაღალ კონცენტრაციას და საფიქრალია, რომ მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ეთანოლის მეტაბოლიზმის დაჩქარებაში (მაგ., ტოლერანტობა), რაც აღინიშნება ქრონიკული ალკოჰოლიზმის შემთხვევაში. აცეტალდეჰიდი ქსოვილებზე მრავალ ტოქსიურ ზეგავლენას ავლენს და განაპირობებს ალკოჰოლთან დაკავშირებულ ზოგიერთ მწვავე ეფექტს და პირის ღრუს სიმსივნის განვითარებას. ბოლო დროინდელმა კვლევამ აჩვენა, რომ თავისა და კისრის კიბოს განვითარების რისკზე შეიძლება გავლენა იქონიოს ალკოჰოლის მეტაბოლიზმის გენებმა (ADH1B და ALDH2) და პირის ღრუს ჰიგიენამ. ADH1B და ALDH2 პოლიმორფიზმმა არაპირდაპირი გავლენა იქონია ჰეპატოცელულური კიბოს განვითარების რისკზე.

მიღების შემდეგ, ალკოჰოლი შეინოვება შეუცვლელი სახით კუჭიდან და წვრილი ნაწლავებიდან და მიემართება ღვიძლში. ცხიმოვანი საკვები და რძე ნელა შეინოვება. შემდეგ ალკოჰოლი ორგანიზმის ყველა ქსოვილსა და სითხეში განაწილდება სისხლში მისი შემცველობის პროპორციულად. ინდივიდები განსხვავდებიან ალკოჰოლის მეტაბოლიზმის უნარის მიხედვით. მწვავე ალკოჰოლიზმს ყველაზე დიდი გავლენა აქვს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე (CNS). აღმოჩენილია ღვიძლში ალკოჰოლის მეტაბოლიზმში გენეტიკური სხვაობა, ადღეჰიდ დეჰიდროგენაზას ჩათვლით. ქრონიკული ალკოჰოლიზმით ადამიანები გამოიმუშავენ გარკვეული დონის ტოლერანტობას ფერმენტების ინდუქციის გამო, რაც იწვევს მეტაბოლიზმის გაძლიერებას (მაგ., P-450).

მრავალრიცხოვანმა კვლევამ დაადასტურა ე.წ. j- ან u- ფორმის შებრუნებული ასოციაცია ალკოჰოლსა და კარდიოვასკულურ სიკვდილობას შორის, სიკვდილობა გამოწვეულს მიოკარდიუმის ინფარქტითა და იშემიური ინსულტით. ამ კვლევებმა აჩვენა, რომ მსუბუქი-ზომიერი ალკოჰოლის მომხმარებელს (nonbinge) აღინიშნება დაბალი სიკვდილობა არამსმელებთან შედარებით, მძიმე მომხმარებელში კი სიკვდილობა უფრო მაღალია. მამაკაცებსა და ქალებშიც, ყოფილ მსმელებსა და რეგულარულად ინტენსიურ მომხმარებლებს სიკვდილობის მომატებული მაჩვენებელი უვლინდებათ. აშშ-ში შესაძლოა სიკვდილობა შემცირებულია, მაგრამ ეს შეიძლება გამოწვეული იყოს სამედიცინო დახმარებისა და სოციალური მხარდაჭერის უზრუნველყოფით, განსაკუთრებით ქალებში. აღნიშნული კავშირები შემდგომ კვლევას საჭიროებს. ალკოჰოლის მსუბუქი-ზომიერი მომხმარებლების შემთხვევაში აღმოჩენილი კარდიოვასკულური დამცველობითი ეფექტი გამოწვეულია იმით, რომ ამ დროს მატულობს მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინ-ქოლესტეროლის (HDL-C; ბოლოდროინდელი რანდომიზებული კვლევებით დაფიქსირებული HDL-C-ის წარუმატებლობა გულ-სისხლძარღვთა დაავადების მოდიფიცირებაში საკამათო გახდა) შემცველობა, კლებულობს დაბალი-სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL) შემცველობა, ხდება თრომბების წარმოშობის პრევენცია, მცირდება თრომბოციტების აგრეგაცია, მცირდება არტერიული წნევა, მატულობს კორონარების ვაზოდილატაცია, მატულობს კორონარული სისხლის მიმოქცევა, კლებულობს კორონარებში ანთებითი პროცესი, ფერხდება ათეროსკლეროზი, იქმნება შეზღუდვა იშემია-რეპერფუზიული დაზიანების გზაზე (I/R დაზიანება) და მცირდება დიაბეტური სისხლძარღვოვანი პათოლოგია. ამერიკის გულის ასოციაცია (American Heart Association) იძლევა რეკომენდაციას მამაკაცებმა მიიღონ არაუმეტეს ორი პორციისა დღეში, ხოლო ქალებმა არაუმეტეს ერთი პორციისა დღეში (12 უნცია ლუდი, 4 უნცია ღვინო, 1,5 უნცია 80 სპირტიანი სპირტი, ან 1 უნცია 100 სპირტიანი სპირტი).

მწვავე ალკოჰოლიზმი (სიმთვრალე) გავლენას ახდენს CNS-ზე. ალკოჰოლური ინტოქსიკაცია იწვევს CNS-ის დათრგუნვას. მოხმარებული ალკოჰოლის რაოდენობის მიხედვით შესაძლოა გამოიხატოს დეპრესია და გამოვლინდეს სედაციის, ძილიანობის, მოძრაობის კოორდინაციის დაკარგვის, დელირიუმის, ქცევის ცვლილებისა და გონების დაკარგვის სახით. ტოქსიურმა რაოდენობამ (300-400 მგ/დღ) შეიძლება გამოიწვიოს ლეტალური კომა ან სუნთქვის გაჩერება მედულარული ცენტრის დათრგუნვის ხარჯზე. ამჟამად მიმდინარეობს კვლევები ალკოჰოლსა და ხვრინვას და ობსტრუქციული ძილის აპნოეს შორის კავშირის დადგენის კუთხით (სუნთქვის შეწყვეტა). მწვავე ალკოჰოლიზმი შეიძლება ღვიძლის და კუჭის მხრივ შეუქცევადი ცვლილებების განვითარების მიზეზი გახდეს. აცეტალდეჰიდს ბევრი ტოქსიური ეფექტი შეიძლება ჰქონდეს ალკოჰოლის ჟანგვიდან გამომდინარე, ალკოჰოლის მწვავე ეფექტის გამოვლინებისა და პირის ღრუს სიმსივნის განვითარების ჩათვლით.

ქრონიკული ალკოჰოლიზმი პრაქტიკულად ყველა ქსოვილსა და ორგანოში იწვევს სტრუქტურულ ცვლილებებს, რადგან ქსოვილების უმეტესობა შეიცავს ფერმენტებს, რომელთაც შეუძლიათ ეთანოლის დაჟანგვა ან არაოქსიდაციური მეტაბოლიზმი. განსაკუთრებული აქტივობა ვლინდება ღვიძლში და ამიტომაც ალკოჰოლი ღვიძლთან დაკავშირებული ავადობისა და სიკვდილობის ნამყვანი მიზეზია. აცეტალდეჰიდით გამონვეული ღვიძლის ცვლილებები მოიცავს ანთებას, ცხიმის დაგროვებას, ღვიძლის გადიდებას, პროტეინების მიკროტუბულებით გადატანისა და მათი გამოყოფის შეწყვეტას, უჯრედშიდა სითხის მომატებას, ცხიმოვანი მჟავების ჟანგვის დაქვეითებას მიტოქონდრიებში, მემბრანის რიგიდობის მომატებას და ღვიძლის მწვავე ნეკროზის განვითარებას. ალკოჰოლის ქრონიკული ან უზომო მოხმარება იწვევს ღვიძლის ალკოჰოლურ დაავადებას (ALD), რაც სხვადასხვა სიმძიმის ცვლილებებში ვლინდება, დაწყებული მარტივი ცხიმოვანი ღვიძლიდან (სტეატოზი), გაგრძელებული სტეატოჰეპატიტით (ცხიმოვანი ანთებით) და ციროზით დამთავრებული. ციროზთან დაკავშირებულია პორტული ჰიპერტენზია და ჰეპატოცელულარული კარცინომის რისკის მატება. ახალი ჰიპოთეზით ALD-ის განვითარებისთვის საჭირო პირობაა ცხიმოვანი ქსოვილის დისფუნქცია, მათ შორის უჯრედების სიკვდილი, ანთება და ინსულინრეზისტენტობა. ანთება თამაშობს მნიშვნელოვან როლს ADL-ის განვითარებაში და ეთანოლი ერთევა სხვადასხვა იმუნური დეფექტის ჩამოყალიბებაში, მათ შორის გავლენას ახდენს ციტოკინების ნარმოქმნაზე, რაც თავის მხრივ ანთებითი რეაქციების შემადგენელი კომპონენტია. ჟანგბადის და აზოტის რეაქტიული სახეობები (ROS/RNS) და რედოქსის სიგნალიზაციის გაუმართავი გზები ასოცირდება ალკოჰოლის მოხმარებასთან და ნარმოადგენს ღვიძლის უჯრედების დისფუნქციის, დესტრუქციისა და რემოდელირებული ქსოვილის ან ფიბროზის მოლეკულურ საფუძველს. ალკოჰოლს შეუძლია ეპიგენეტიკური ვარიაციების გამონვევა იმუნური უჯრედების ბევრი ტიპის ჩამოყალიბების პროცესში, რაც იწვევს ანთების გაძლიერებას. ქრონიკული ალკოჰოლიზმი პირის ღრუს, ხორხისა და საყლაპავის კიბოს ძირითადი რისკ-ფაქტორია. რისკი ხანდახან რეგულარულ მწველობასთან ან უკვამლო თამბაქოს გამოყენებასთან დაკავშირებულ რისკზე უფრო მაღალია. ქრონიკულ ალკოჰოლიზმს შეიძლება მოჰყვეს კუჭიდან მასიური სისხლდენა, კუჭის წყლულის ჩამოყალიბება და საყლაპავის ვენების ვარიკოზული გაგანიერება (უკავშირდება ციროზს). გარკვეული ეფექტები შეიძლება გამოვლინდეს კარდიოვასკულური სისტემის მხრივაც, დილატაციური შეგუბებითი კარდიომიოპათიისა და ჰიპერტენზიის სახით. ალკოჰოლის ჭარბად მოხმარება მწვავე და ქრონიკული პანკრეატიტის რისკს ზრდის. ტერმინი ნაყოფის ალკოჰოლური სპექტრის აშლილობა (FASDs) არის ჯანმრთელობის ეფექტების ან პრენატალური ალკოჰოლის ზემოქმედების ფონზე დარღვევების მთელი სპექტრი. აღნიშნული სპექტრის ყველაზე მძიმე გამოვლინებაა ნაყოფის ალკოჰოლური სინდრომი (FAS). FAS-ის დიაგნოზი მოითხოვს სახის სამი ანომალიის დაფიქსირებას (გლუვი philtrum, თხელი vermilion საზღვარი და მცირე პალპირებადი ნაპრალები, ზრდის დეფიციტის დაფიქსირებას და ცნს-ის ანომალიის დაფიქსირებას.

როდესაც დედა ალკოჰოლურ სასმელს სვამს, სასმელს მისი ნაყოფიც იღებს. ამის მიზეზია ნაყოფსა და დედას შორის ალკოჰოლის ორმხრივი შეუფერხებელი მოძრაობა. ალკოჰოლი გადის პლაცენტას და ნაყოფამდე აღწევს ძალიან სწრაფად. ფეხმძიმეებისთვის არ არსებობს უსაფრთხო დოზა ალკოჰოლის, დაფეხმძიმებისა და ფეხმძიმობის მთელ პერიოდში. ნაყოფი შეიძლება სრულად იყოს დამოკიდებული დედის ღვიძლის დეტოქსიკაციურ აქტივობაზე, რადგან ალკოჰოლ დეჰიდროგენაზას აქტივობა (ADH) ფეტალურ ღვიძლში 10%-ზე ნაკლებია მოზრდილების ღვიძლთან შედარებით. ამასთან, ამნიონური სითხე შეიძლება ასრულებდეს ალკოჰოლის რეზერვუარის ფუნქციას და ამის ხარჯზე ზრდიდეს ნაყოფის ალკოჰოლისადმი ექსპოზიციის ხანგრძლივობას. ეთანოლი სავარაუდოდ აზიანებს ყველა ორგანოთა სისტემას და განსაკუთრებით ჩამოყალიბებულ და განვითარებად თავის ტვინზე. ეთანოლით გამონვეული თავის ტვინის დაზიანების მრავალი მექანიზმია სავარაუდოდ და მათ შორის არის ნეიროანთებითი პროცესები, ნეიტროფილური ფაქტორებით უჯრედის სასიგნალო სისტემის შეფერხება, ჟანგვითი სტრესი, რეტინოიდული მჟავის სასიგნალო სისტემის ცვლილებები, თიამინის დეფიციტი, ER სტრესი და დაუქცეავი ან ცუდად (misfolded) დაკეცილი პროტეინების არსებობა, ავტოფაგიის მხრივ ცვლილებები. აცეტალდეჰიდს შეუძლია ნაყოფის განვითარების ცვლილება დიფერენციისა და ზრდის პროცესის დარღვევით; DNA და პროტეინის სინთეზის დარღვევით; ნახშირწყლების, პროტეინებისა და ცხიმების მოდიფიკაციით; და პლაცენტის განვრცო საკვები პროდუქტების მოძრაობით. გარდა ამისა, ალკოჰოლმა შეიძლება გამოიწვიოს ნაყოფის დარღვევები ეპიგენეტიკურად, თუ-

ნდაც პრეკონცეპტუალური ეფექტის სახით. ამჟამინდელი მონაცემები აჩვენებს ალკოჰოლის ძლიერ გავლენას მეთილაციისა და აცეტილაციის პროცესებზე.

FAS-ით დაავადებული ბავშვების აუტოფსიამ გამოავლინა ფართოდ გავრცელებული მძიმე დაზიანებები, მათ შორის, ტვინის გარკვეული რეგიონების განვითარებაში ჩავარდნა, ტვინის ქსოვილის მალფორმაციები და გარკვეული უჯრედების უნარის დაქვეითება მიგრირდნენ დანიშნულების ადგილისკენ ჩამოყალიბების პროცესში. გამოსახულებითმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ტვინის ზომების საერთო შემცირების გარდა, კორპუს კალიზიუმშიც მცირდება ზომაში ან საერთოდ ქრება, ცერებრუმი მნიშვნელოვნად კლებულობს ზომაში, ხოლო ბაზალური განგლიები და კუდიანი ბირთვი მნიშვნელოვნად მცირდება.

სოციალური ან ქუჩის ნარკოტიკები

ფართოდ არის გავრცელებული ფსიქოაქტიური ნარკოტიკების სოციალური ან „რეკრეაციული“ გამოყენება მსოფლიოს მრავალ კუთხეში. ყველაზე პოპულარული და საშიშია მეტამფეტამინი („meth“), მარიხუანა, კოკაინი და ჰეროინი. ნარკოტიკების უკანონო გამოყენება მოზარდებში გავრცელებული რისკის შემცველი ქცევაა.

უნებლიე და მიზანმიმართული დაზიანებები

დაახლოებით 199800 ადამიანი იღუპება დაზიანების გამო (აქ არ შედის სამედიცინო შემთხვევებით გამოწვეული სიკვდილობა) ყოველწლიურად და მილიონობით ადამიანი კი ზიანდება ლეტალური გამოსავლის გარეშე. საგულისხმოა იმ ადამიანთა რიცხვი, რომლებიც მთელი ცხოვრების განმავლობაში აწყდებიან ფსიქიკურ, ფიზიკურ და ფინანსურ პრობლემებს. 2014 წელს, 2.5 მლნ ადამიანი იყო ჰოსპიტალიზებული მიყენებული დაზიანების გამო და 26.9 მლნ ადამიანი იქნა ნამკურნალები გადაუდებელ დეპარტამენტში. უნებლიე დაზიანებების მონაცემები მოიცავს ავტოავარიებს, რომელიც სიკვდილის მთავარ მიზეზს წარმოადგენს შეერთებულ შტატებში, რის გამოც დაახლოებით 35,647 ადამიანი დაიღუპა მხოლოდ 2014 წელს. 1999 წლიდან მოყოლებული ოპიოიდების ქარბი მოხმარება ოთხჯერ გაიზარდა, 2014 წელს ოპიოიდების ქარბი დოზირებისგან გარდაიცვალა 14,800-ზე მეტი ადამიანი. დაახლოებით 48,545 ადამიანი დაიღუპა მონამვლის შედეგად. დაცემის გამო 2,7 მილიონი ხანდაზმული ადამიანი მკურნალობდა გადაუდებელი მედიცინის განყოფილებებში. 2012 წელს დაახლოებით 325000 ბავშვი მკურნალობდა გადაუდებელ განყოფილებებში სპორტთან და დასვენებასთან დაკავშირებული დაზიანებების გამო, მათ შორის, ტვინის შერყევის ან ტრავმული დაზიანების დიაგნოზით. ცეცხლსასროლი იარაღიდან დაღუპულთა რაოდენობა შეადგენდა დაახლოებით 33,636 ადამიანს. CDC-ის მიხედვით, უნებლიე დაზიანება მეოთხე ადგილზეა შეერთებულ შტატებში. 2012 წლამდე ის იყო მეხუთე ადგილზე სიკვდილობის მიზეზებს შორის.

CDC-ის თანახმად 2013 წელს სიკვდილობის ათი წამყვანი დაავადება იქნა იდენტიციფირებული: გულის, ავთვისებიანი სიმსივნეები, ქრონიკული ქვემო სასუნთქი გზების დაავადებები, უნებლიე დაზიანებები (უბედური შემთხვევები), კარდიოვასკულური დაავადებები, ალცჰეიმერის დაავადება, დიაბეტი, გრიპი და პნევმონია, ნეფრიტი, ნეფროზული სინდრომი და ნეფროზი და მიზანმიმართული თვით-დაზიანება (სუიციდი).

ასფიქსიური დაზიანებები

ასფიქსიური დაზიანების გამომწვევი მიზეზია უჯრედების მხრივ ჟანგბადის მიღების და გამოყენების პროცესის ჩავარდნა. ჟანგბადის ნაკლებობა შეიძლება იყოს ნაწილობრივი (ჰიპოქსია) ან სრული (ანოქსია). ასფიქსიური დაზიანება შეიძლება ოთხ ძირითად კატეგორიად დაიყოს: გაგუდვა (suffocation), სტრანგულაცია, ქიმიური ასფიქსია და დახრჩობა.

გაგუდვა

გაგუდვა ანუ ჟანგბადის სისხლის მიმოქცევაში შეღწევის შეუძლებლობა, შეიძლება გამოწვეული იყოს გარემოში ჟანგბადის ნაკლებობით (ჩაკეტვა დახურულ სივრცეში ან გარემოს ამოვსება მახრჩობელა გაზით) ან გარე სასუნთქი გზების ბლოკირებით. ამ ტიპის ასფიქსიური

დაზიანებების კლასიკური მაგალითებია ბავშვი, რომელიც ჩაკეტილია მიტოვებულ მაცივარში ან ადამიანი, რომელიც თავს იკლავს თავზე პლასტიკური ჩანთის ჩამოცმით. გარემოს ჟანგბადის დონის შემცირება 16%-მდე (ნორმა არის 21%) გადაუდებლად საშიშია. თუკი დონე 5%-ზე ნაკლებია, სიკვდილი შეიძლება წუთებში დადგეს. აღნიშნული ასფიქსიური დაზიანებების დიაგნოსტიკა და მოკიდებულია დაზიანების ანამნეზის შეკრებაზე, რადგან დაზიანების ფიზიკური გამოვლინება შეიძლება არც იყოს გამოხატული.

დახრჩობის ასფიქსიის (შიდა სასუნთქი გზების ობსტრუქციის) დიაგნოზი და მკურნალობა დამოკიდებულია ობსტრუქციული მასალის ადგილმდებარეობასა და მოცილებაზე. დაზიანება ან დაავადება შეიძლება თვითონ ინვევედეს სასუნთქი გზების რბილი ქსოვილების შეშუპებას, რასაც შესაძლოა თან სდევდეს ნანილობრივი ან სრული ობსტრუქცია შემდგომი ასფიქსიით. გაგუდვა ასევე შეიძლება იქნას გამონვეული გულმკერდზე ან მუცელზე ზენოლით (მექანიკური ანუ კომპრესიული ასფიქსია), რაც ხელ უშლის ნორმალურ სუნთქვით მოძრაობას. ჩვეული ნიშნები, სიმპტომები მოიცავს სახის შეშუპებას და პეტეჩიებს (ზუსტი სისხლჩაქცევები) თვალებსა და სახეზე.

სტრანგულაცია

სტრანგულაცია გამოწვეულია სისხლძარღვებისა და საჭაერო გზებზე ზენოლითა და დახურვით, რისი მიზეზიც შეიძლება იყოს კისერზე გარედან ზენოლა. აღნიშნული ინვევეს მეორეულ ცერებრულ ჰიპოქსიას ან ანოქსიას, რომელიც განვითარებულია სისხლის ნაკადის შეწყვეტის ფონზე (თავის ტვინისკენ ან იქიდან). მნიშვნელოვანია გვასსოვდეს, რომ საულლე ვენების (2 კგ) ან საძილე არტერიების (5 კგ) დახურვისთვის საჭირო ძალა მნიშვნელოვნად ნაკლებია, ვიდრე საჭიროა ტრაქეის ჩაკეტვისთვის (15 კგ [33]. LB]). სტრანგულაციის უმეტესი სახეობების შემთხვევაში ეს არის ცერებრალური სისხლის ნაკადის ცვლილება, რაც ინვევეს დაზიანებას ან სიკვდილს - არა ჰაერის ნაკადის შემცირებას. კაროტიდული არტერიების სრული დახშობის დროს გონების კარგვა შეიძლება დადგეს 10-15 წამში.

მარყუჟი თავსდება კისრის გარშემო და სხეულის ნონა გამოიყენება მარყუჟის მოსაქაჩად, რაც აწვება ხოლმე კისერს ჩამოკიდებული სტრანგულაციის შემთხვევაში. სხეულის სრულად ჩამოკიდება არ არის საჭირო, რომ გამოიწვიოს მძიმე დაზიანება ან სიკვდილი. გამოყენებული ლიგატურის ტიპებიდან გამომდინარე, ჩვეულებრივ კისერზე ვლინდება მკაფიო ნიშანი, შებრუნებული V სახით V-ის ფუძით მიმართული ჩამოკიდების ნერტილისკენ.

ლიგატურით დახრჩობისას კისერზე კვალი ჰორიზონტალურია, ჩამოკიდებული V ნიშნის გარეშე. პეტეჩიები ხშირია, რადგან შეიძლება გამოვლინდეს სისხლძარღვების გარდამავალი დახურვითა და გაღებით. კისრის შინაგანი დაზიანებები იშვიათია.

ხელით დახრჩობისას ცვლადი ხასიათის გარეგანი ტრავმა კისერზე (გამოვლენილი კონტუზიებით და აბრაზიებით) არ აღინიშნება. ასეთი დაზიანება ხდება თავდამსხმელის მიერ კისერზე ხელის მოჭერისას და ამ დროს ხელების მოცილების მცდელობისას. შინაგანი დაზიანება შეიძლება იყოს საკმაოდ მძიმე, ღრმა სტრუქტურების დაჟეჟილობით და ჰიოიდური ძვლისა და ტრაქეალური და კრიკოიდური ხრტილების მოტეხილობის ჩათვლით. პეტეჩიები ჩვეული ამბავია.

ქიმიური საშუალებების ასფიქსია

ქიმიური ასფიქსიური საშუალებები ან ხელს უშლის ჟანგბადის ქსოვილებამდე მიწოდებას ან ხელს უშლის მის გამოყენებას. ნახშირბადის მონოქსიდი (CO) არის ყველაზე გავრცელებული ქიმიური მსუთავი აირი. ციანიდი მოქმედებს როგორც ასფიქსიანტი ციტოქრომ ოქსიდაზას რკინის ატომთან შერწყმის გზით, რითაც ბლოკავს ჟანგბადის უჯრედშიდა გამოყენებას. ციანიდით მონამვლისას მსხვერპლს აქვს იგივე მენამული ფერის გარეგნობა, როგორც ეს აღინიშნება ნახშირბადის მონოქსიდით ინტოქსიკაციის დროს, რადგან ციანიდი ბლოკავს მოციკულებრივ ოქსიჰემოგლობინის გამოყენებას. ასევე ფიქსირდება მწარე ნუშის სუნი. ციანიდის სუნის შეგრძნების უნარი გენეტიკური მახასიათებელია, რომელიც არ ვლინდება პოპულაციის უმეტესობაში. წყალბადის სულფიდი (კანალიზაციის გაზი) არის ქიმიური ასფიქსიური საშუალება, რომლის დროსაც წყალბად ციანიდით მონამვლის მსხვერპლს ასფიქსიის არასპეციფიურ ნიშნებთან ერთად შეიძლება აღინიშნებოდეს ყავისფერი სისხლი.

დახრჩობა

დახრჩობა არის ქსოვილებთან ჟანგბადის მიწოდების დარღვევა ჩასუნთქული სითხის ფონზე, ჩვეულებრივ წყლის სახით. აშშ-ში ყოველწლიურად დახრჩობის ათასობით შემთხვევა ფიქსირდება. დახრჩობის უმთავრესი მექანიზმი ჰიპოქსემიაა (ჟანგბადის დაბალი შემცველობა სისხლში). მტკნარი წყლის დახრჩობის დროსაც კი, სადაც დიდი რაოდენობით წყალი შეიძლება გავიდეს ალვეოლურ-კაპილარულ სივრცეში, არ არსებობს იმის მტკიცებულება, რომ სისხლის მოცულობის ზრდა იწვევს ელექტროლიტების ნონასწორობის მხრივ მნიშვნელოვან დარღვევას ან ჰემოლიზს, ან რომ სითხით დატვირთვა სცილდება თირკმელებისა და გულის კომპენსატორულ შესაძლებლობებს. სასუნთქი გზების ობსტრუქცია უფრო მნიშვნელოვანი პათოლოგიური მახასიათებელია, რაზეც მიუთითებს ის ფაქტი, რომ დამხრჩვალთა 15%-ში სასუნთქ გზებში მოხვედრილი წყლის რაოდენობა მცირეა ან საერთოდ არ აღინიშნება ცდომილი ნერვით გამოწვეული ლარინგოსპაზმის გამო. აღნიშნული ფენომენი „მშრალი-ფილტვი“ დახრჩობის სახელით არის ცნობილი.

მიუხედავად იმისა რა მექანიზმი ერთეულ პროცესში, თავის ტვინის ჰიპოქსიის ფონზე რამდენიმე წუთია საკმარისი თავის ტვინში შეუქცევადი ცვლილებების განვითარებისათვის. ამას მოჰყვება თუ არა სიკვდილი დამოკიდებულია რიგ ფაქტორებზე, მათ შორის, ადამიანის ასაკსა და ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე. ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორი წყლის ტემპერატურაა. შეუქცევადი ცვლილებები უფრო სწრაფად ვითარდება თბილი წყლის შემთხვევაში ცივ წყალთან შედარებით. ცივ წყალში ჩაძირული ბავშვების შემთხვევაში დაფიქსირდა გადარჩენის შემთხვევები ჩაძირვის დროის 1 საათამდე გახანგრძლივების შემთხვევაშიც კი. წყალში სრული ჩაძირვა არ არის აუცილებელი ადამიანის დახრჩობისათვის. ქმედუუნარო და უმწეო ადამიანების შემთხვევაში (როგორცაა ეპილეფსიის მქონე ადამიანები ან ალკოჰოლიზმის შემთხვევები ან ახალშობილები) მათი დახრჩობისთვის რამდენიმე სანტიმეტრი სიღრმის წყალიც კი საკმარისია.

მნიშვნელოვანია გვახსოვდეს, რომ არ არსებობს სპეციფიური ან დიაგნოსტიკური მახასიათებლები დახრჩობას გადარჩენილ ადამიანებში, იმის დასამტკიცებლად, რომ ისინი იხრჩობოდნენ. იმ შემთხვევაში, როდესაც წყალი ჩადის ფილტვებში, შესაძლოა დიდი რაოდენობით ქაფი ამოვიდეს ცხვირიდან და პირიდან, თუმცა მსგავსი რამ შეიძლება დაფიქსირდეს გარკვეული სახის წამლების დოზის გადაჭარბებისას. წყალში გახანგრძლივებულად ჩაძირვის შემდეგ წყლიდან ადამიანის ამოყვანისას შეიძლება აღმოჩნდეს, რომ იგი იყო სხვა დაზიანების მსხვერპლი და ის წყალში ჩაძირეს სიკვდილის ძირითადი მიზეზის დასაფარად. წყალში დახრჩობას გადარჩენილ მსხვერპლთან მუშაობის დროს, აუცილებელია გვახსოვდეს, რომ არსებულმა წინამორბედმა მდგომარეობამ შეიძლება გამოიწვიოს პირის ქმედუუნარობა და წყალში ჩაძირვა - მდგომარეობა, რომელიც თავისთავად შეიძლება საჭიროებდეს მკურნალობას ან საჭიროებდეს ყურადღების მიქცევას ჰიპოქსემიის კორექტირებისა და მისი შედეგებთან გამკლავების პროცესში.

ინფექციური დაზიანებები

მიკროორგანიზმების პათოგენურობა (ვირულენტობა) არის მათი უნარი გადარჩეს და გამრავლდეს ადამიანის ორგანიზმში და გამოიწვიოს ადამიანის ქსოვილებისა და უჯრედების დაზიანება. მიკროორგანიზმებით დაავადების გამოწვევის შესაძლებლობა დამოკიდებულია მათ უნარზე:

1. შეიჭრას უჯრედში და გაანადგუროს ის;
2. გამოიმუშაოს ტოქსინები;
3. გამოიწვიოს დამაზიანებელი ზემოქმედებები რეაქციები.

იმუნოლოგიური და ანთებითი დაზიანება

უჯრედული მემბრანები ზიანდება იმუნური და ანთებითი პასუხის უჯრედულ და ქიმიურ კომპონენტებთან უშუალო კონტაქტის დროს (იგულისხმება ფაგოციტური უჯრედები - ლიმფოციტები, მაკროფაგები და ისეთი სუბსტანციები, როგორცაა ჰისტამინი, ანტისხეულები,

ლიმფოკინები, კომპლემენტი და პროტეაზები). კომპლემენტი პასუხისმგებელია იმ მრავალ მემბრანულ ცვლილებაზე, რაც თან ახლავს იმუნოლოგიურ დაზიანებას. მემბრანული ცვლილებები უკავშირდება კალიუმის (K^+) სწრაფ გადინებას უჯრედებიდან და უჯრედში წყლის სწრაფ შემოდინებას. ანტისხეულებს შეუძლიათ ხელი შეუშალონ მემბრანის ნორმალურ ფუნქციონირებას პლაზმური მემბრანის რეცეპტორების მოლეკულებთან შეკავშირებით და მათი შეკავებით. აღნიშნული ტიპის დაზიანება გამოვლინდა გარკვეული ფორმის დიაბეტისა და მიასთენია გრავის დროს. ანტისხეულებს ასევე შეუძლიათ უჯრედული ფუნქციების ბლოკირება და მათი განადგურება უჯრედშიდა კომუნიკაციებზე ზეგავლენის მოხდენის გზით.

გენეტიკური/ეპიგენეტიკური დამაზიანებელი ფაქტორები

გენეტიკური დარღვევები შეიძლება გამოწვეული იყოს გენეტიკური ფაქტორებით, რომელიც აზიანებს უჯრედების ბირთვებსა და პლაზმის მემბრანის სტრუქტურებს, მის ფორმას, რეცეპტორებს ან სატრანსპორტო მექანიზმებს. მაგალითად, ენზიმური გენეტიკური დეფექტები შეიძლება იყოს მემბრანული სატრანსპორტო სისტემის დარღვევის მიზეზი. გენეტიკურმა დარღვევებმა შეიძლება გამოიწვიოს ერთირობების სტრუქტურული დაზიანებები (მაგ., ნამგლისებრი უჯრედოვანი ანემია). ადამიანის გარკვეული დაავადებები, მაგალითად კიბო, შეიძლება განვითარდეს გენების არარეგულირებადი გამოხატვის ფონზე და ეს უკავშირდებოდა ეპიგენეტიკური ფორმების ცვლილებას.

კვებითი დარღვევებით გამოწვეული დაზიანებები

აუცილებელი კვებითი კომპონენტები - მიკრო კვებითი კომპონენტები (ვიტამინები, მინერალები, **trace elements**, ფიტოქიმიური ნივთიერებები და ანტიოქსიდანტები) და მაკრო კვებითი კომპონენტები (პროტეინები, ნახშირწყლები, ცხიმები) არის აუცილებელი უჯრედის ნორმალური ფუნქციონირებისათვის. თუკი აღნიშნული კვებითი ელემენტები არ მიეწოდება ორგანიზმსა და მის უჯრედებს საკმარის რაოდენობით ან თუ ჭარბი რაოდენობით მიეწოდება, შეიძლება პათოფიზიოლოგიური უჯრედული ეფექტები გამოვლინდეს.

პროტეინები, რომელიც შედგება ამინომჟავების ჯაჭვებისგან, წარმოადგენს უჯრედის უმთავრეს სტრუქტურულ ერთეულს და მონაწილეობს მრავალ ენზიმურ და ჰორმონულ ფუნქციის შესრულებაში. პროტეინების ნაკლებობა იწვევს ნაწლავების ლორწოვანის მასის შემცირებას, შენთვის უნარის დაქვეითებას. ასევე ზიანდება პანკრეასი, რასაც მოჰყვება ეგზოკრინული სეკრეციის შემცირება. შიმშილის ან მალნუტრიციის დროს, სისხლის პლაზმაში პროტეინების დაქვეითებული შემცველობა, კერძოდ კი ალბუმინის, იწვევს სითხის ინტერსტიციუმში გადატანას (შემუშებას). პროტეინ-კალორიული მალნუტრიცია (**PCM**) წარმოადგენს მსოფლიოში გავრცელებულ ყველაზე ხშირ მალნუტრიციის სახეს. მალნუტრიციული ბავშვები ძალიან მონყვლადები არიან დაავადებებისადმი და მათ ხშირად უფიქსირდებათ ლეტალური გამოსავლი ინფექციური დაავადებების განვითარების გამო. საკმარისი რაოდენობით პროტეინის მიღების ფონზეც კი, უჯრედული დაზიანება შეიძლება გამოვლინდეს, თუკი ამინომჟავების ტრანსპორტირების მექანიზმი იშლება ან არასრულყოფილი ხდება. **Fanconi** სინდრომის შემთხვევაში, მაგალითად, თირკმლის ტუბულური უჯრედები შეიძლება ახდენდეს პროტეინის ჩანართების აკუმულირებას, არა აბსორბციის ფუნქციის დაქვეითების (ისინი შეინოვება), არამედ მათი ტრანსპორტირების ფუნქციის დარღვევის გამო.

გლუკოზა არის მთავარი ნახშირწყალი, რომელიც მიიღება სახამებლის დაშლის შედეგად. ჰიპერგლიკემია (გლუკოზის ჭარბად შემცველობა სისხლში) გამოწვეული ნახშირნობების ჭარბი მიღებით შეიძლება გახდეს სიმსუქნის განვითარების მიზეზი. გლუკოზის ნაკლებობას იწვევს შიმშილი ან ნაკლები მოხმარება, როგორც ეს აღინიშნება დიაბეტის დროს. ორივე სიტუაციაში სხეული დანაკლისს აკომპენსირებს ცხიმების მეტაბოლიზმის ხარჯზე (ლიპიდების).

ლიპიდების ნაკლებობის ანუ ჰიპოლიპიდემიის დროს, ორგანიზმი ნაკლებობას აკომპენსირებს ცხიმოვანი ქსოვილიდან ცხიმოვანი მჟავების მობილიზების გზით. აღნიშნული კომპენსატორული მექანიზმი იწვევს კეტონური სხეულების პროდუქციისა და ცირკულაციაში მათი რაოდენობის გაზრდას (კეტოსხეულები არის ლიპიდური მეტაბოლიზმის შედეგად წარმოქმნილი მჟავა პროდუქტებია). კეტონური სხეულების გამოტანა იწვევს წყლისა და ელექტროლიტების კარგვას, რასაც მოჰყვება დეჰიდრატაცია და წყურვილის შეგრძნება. საშიში რაოდენობით კეტო-

სხეულების დაგროვებამ ორგანიზმში შეიძლება გამოიწვიოს კეტოაციდოზი, კომა და სიკვდილი. ჰიპერლიპიდემია ანუ სისხლში ლიპოპროტეინების დონის გაზრდა, იწვევს გულში, ღვიძლსა და კუნთებში ცხიმოვანი ჩანართების გაჩენას.

ვიტამინები თავისთავად არ არის ენერჯის წყარო, მაგრამ მათი არსებობა აუცილებელია ნორმალური უჯრედული ფუნქციის შესანარჩუნებლად. ვიტამინების საკმარისი რაოდენობით მიღება აუცილებელია, რადგან მათ ორგანიზმი თავად არ გამოიმუშავებს. 1990-იან წლებში ჩატარებული კვლევებით დადგინდა, რომ ადამიანის ორგანიზმს 13 სახის ვიტამინი ესაჭიროება. ეს ჩამონათვალი მოიცავს B ჯგუფის ვიტამინებს (თიამინი, ნიაცინი, რიბოფლავინი, ფოლიუმი, ვიტამინი B6, ვიტამინი B12, ბიოტინი, და პანთოთენის მჟავა), ვიტამინი C ან ასკორბინის მჟავა და ცხიმში ხსნადი ვიტამინები A, D, E და K. ვიტამინები ჩართულია რიგ რეაქციებში, მხედველობის პიგმენტების მეტაბოლიზმის (ვიტამინი A), კალციუმისა და ფოსფატის მეტაბოლიზმის (ვიტამინი D), პროთრომბინის სინთეზის (ვიტამინი K) და ანტიოქსიდაციური რეაქციების (ვიტამინები E და C) ჩათვლით. პირიდოქსინი (ვიტამინი b6) გავლენას ახდენს ამინომჟავების გადატანის რეაქციებზე; ფლავინის ადენინ დინუკლეოტიდი (FAD), ფლავინის მონონუკლეოტიდი (FMN) და ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდი (NAD) დამხმარე საშუალებებია ელექტრონების გადატანის თვალსაზრისით მათი სხვადასხვა რეაქციებში ჩართვის მიზნით.

ფიზიკური დამაზიანებელი აგენტები

ფიზიკური დამაზიანებელი აგენტები მოიცავს მკვეთრ ტემპერატურულ ცვალებადობას, ატმოსფერული წნევის ცვლილებებს, რადიაციას, ჭარბ განათებას (illumination), მექანიკურ ფაქტორებს, როგორცაა ხმაური და გახანგრძლივებული ვიბრაცია. ფიზიკალური დაზიანება შეიძლება გამოწვეული იყოს გარემო ფაქტორის ან დიაგნოსტიკური და სამკურნალო საშუალებების ჭარბი ზემოქმედებით.

კლიმატის ცვლილება

კლიმატის ცვლილება აღემატება ამჟამინდელი გეოლოგიური ერის ბუნებრივ ეფექტს რადგან ნახშიროჟანგისა და სხვა სახლების გასათბობად გამოყენებული აირების (მაგ., მეთანი) შემცველობა ატმოსფეროში რეკორდულია ბოლო მილიონი წლის განმავლობაში. დედამიწის დათბობა მნიშვნელოვნად განპირობებულია სათბური გაზებით, განსაკუთრებით CO₂-ით, რომელიც წარმოიქმნება მანქანებში, თვითმფრინავებში, საზღვაო ტრანსპორტში, რკინიგზაში და ენერჯეტიკულ ქარხნებში მიმდინარე ნახშირწყალბადის წვის შედეგად (ქვანახშირი, ბუნებრივი აირი და ნავთობი). კლიმატური ცვლილება ზეგავლენას ახდენს ჯანმრთელობის გარემო და სოციალურ დეტერმინანტებზე სუფთა ჰაერის, უსაფრთხო დასაღვნი წყლის, შესაბამისი საკვები პროდუქტების და უსაფრთხო საცხოვრებელი გარემოს ჩათვლით. კლიმატის ცვლილება ზრდის სხვადასხვა დაავადების განვითარების რისკს:

1. კარდიოვასკულურის, ცერებროვასკულურისა და რესპირატორული დაავადებების რისკს, ჰაერის დაზიანებისა და სითბური ტალღების ზემოქმედების გამო;
2. კუჭ-ნაწლავის პათოლოგიებისა და ინფექციური დაავადებების რისკს წყალდიდობის, სუფთა წყლით მომარაგების დარღვევისა და კანალიზაციის გამწმენდი ნაგებობების გაუმართობების გამო დაბინძურებული წყლისა და საკვები პროდუქტების მოხმარების ფონზე;
3. ვექტორ-გადამტანით გადადები დაავადებების რისკს, დენგოს, მალარიის, ჰანტავირუსის და ქოლერას ჩათვლით;
4. მალნუტრიციის რისკს, რომელიც გამოწვეულია მოუსავლიანობით.

ტემპერატურული ცვალებადობები

უჯრედების გაციება ან გაყინვა იწვევს ჰიპოთერმულ დაზიანებას. დადგენილია, რომ ჰიპოთერმია მკვეთრად აზიანებს სხვადასხვა უჯრედებს. შემთხვევითი ჰიპოთერმია არის კანის ტემპერატურის 35 გრადუს ცელსიუსზე დაბლა არაგამიზნულად ჩამოვარდნა. ამ ტემპერატურის

რაზე ტემპერატურის აღსადგენად საჭირო კომპენსატორული მექანიზმები ველარ მუშაობს. პირველადი შემთხვევითი ჰიპოთერმია წარმოადგენს მანამდე ჯანმრთელი ადამიანის სიცოცხლის ცვლილებაზე ფიზიოლოგიურ რეაქციას. სიკვდილობა უფრო მაღალია იმ პირებში, ვისაც უვითარდება მეორეული ჰიპოთერმია, როგორც სერიოზული სისტემური დარღვევის, მაგალითად ენდოკრინული პათოლოგიის, შედეგი. პირველადი შემთხვევითი ჰიპოთერმია მსოფლიოში ფართოდ გავრცელებული პრობლემაა და ამ შემთხვევების უმეტესობა ვლინდება ზამთრის პერიოდში. თუმცა, გასაკვირია, რომ ის ჩვეულებრივ გვხვდება თბილ რეგიონებში. ყველაზე მეტად მონყვლადები აღნიშნული დაზიანების მიმართ არიან ასაკოვნები და ჩვილები. ასაკოვნებს თერმული აღქმისა და რეგულაციის უნარი დაქვეითებული აქვთ უმოძრაობის გაზრდილი რისკის, კვების სტატუსის დაქვეითების, თანმდევი დაავადებების არსებობისა და ეკონომიკური ფაქტორების ზეგავლენიდან გამომდინარე. ჩვილებს უფრო ახასიათებთ სითბოს კარგვის რისკი, გაზრდილი ზედაპირი/მასის ფარდობიდან გამომდინარე და კანკალისა და სხვა ქცევითი პასუხის ნაკლებობის გამო. ჰიპოთერმიის მომატებული რისკის ქვეშ მყოფი პირები, არიან ისინი რომლებიც სამსახურებრივი თუ გართობის მიზნით იმყოფებიან მკვეთრად დაბალი ტემპერატურის ზემოქმედების ქვეშ (სამხედროები, მონადირეები, მეზღვაურები, მოთხილამურეები, მოცურავეები და მთამსვლელები). დაბალ ტემპერატურის ხანგრძლივი ზემოქმედება უსახლკარო პირების ჩვეული რისკ-ფაქტორია. მეორეული ჰიპოთერმიის ზოგიერთი მიზეზია ჰიპოთიროიდიზმი, ჰიპოგლიკემია, ადრენალინის ნაკლებობა, ურემიასთან დაკავშირებული მეტაბოლური ცვლილებები, ნეიროგენული დაზიანება, ინტენსიური დამწვრობა, მწვავე მიოკარდიუმის ინფარქტი (შეიძლება იყოს შექცევადი რეანიმაციული ღონისძიებების ფონზე), კანის დაავადებები და ღვიძლის უკმარისობა.

ცივ წყალში ჩასვლამ შეიძლება გამოიწვიოს კარდიული არითმიები ჯანმრთელ პირებშიც კი. ცივ წყალში ჩასვლა სიკვდილობის განმაპირობებელი მიზეზია ბავშვებსა და მოზრდილებში. ისტორიულად ცივი წყლით გამოწვეული სიკვდილის შემთხვევები უკავშირდებოდა ჰიპოთერმიას; თუმცა, ჩნდება ცნობები ორი ახალი ანტაგონისტური პასუხის შესახებ - მათ უწოდებენ ცივი შოკის რეაქციას და ჩაყვინთვაზე პასუხს.

ჰიპოთერმული დაზიანება წლების განმავლობაში უკავშირდებოდა უჯრედის იონური ბალანსის ან ჰომეოსტაზის დარღვევებს, განსაკუთრებით კი ნატრიუმის ბალანსის დარღვევას (მაგ., უჯრედის შიგნით ნატრიუმის დონის მატებას). ჰიპოთერმია ზრდის უჯრედის შიგნით Ca^{++} -ის შემცველობას $Na^+ - K^+ ATPase$ -ის ტუმბოს აქტივაციის ხარჯზე, თუმცა ბოლო დროს სულ უფრო მეტ პოპულარობას იძენს ROS-სთან დაკავშირებული თეორიის მნიშვნელობა. ჰიპოთერმული პერფუზია გულის კუნთში ზრდის სუპეროქსიდაზის კონცენტრაციას, რაც თავის მხრივ რეაქციაში შედის აზოტის ოქსიდთან სხვა რადიკალის პეროქსინიტრატ ანიონის ფორმირების მიზნით ($ONOO^-$). ზოგიერთ ტიპის უჯრედში, როგორცაა ჰეპატოციტები და ღვიძლის ენდოთელიური უჯრედები, ჰიპოთერმიამ შეიძლება გამოიწვიოს ROS-ის მიერ გამოწვეული უჯრედის დაზიანება. ორგანიზმზე სიცოცხლის ზემოქმედების დროს, დაზიანება ინჰიბირდება ჰიპოქსიით და რიგი ანტიოქსიდანტებით, განსაკუთრებით რკინის ქელატორებით.

ზიანის არაპირდაპირი ფორმები ვლინდება პატარა კალიბრის სისხლძარღვებში არსებული ცვლილებებიდან გამომდინარე (მიკროცირკულაცია). სიცვივმ შეიძლება გამოიწვიოს ვაზოკონსტრიქცია, რასაც შესაძლოა მოჰყვეს ვაზომოტორული კონტროლის პარეზი, შესაბამისად, ვაზოდილატაცია და მემბრანის გამავლობის ზრდა უჯრედული და ქსოვილოვანი შეშუპებით. ტემპერატურის მკვეთრი ვარდნით გამოწვეული ვაზოკონსტრიქცია და მომატებული სისხლის სიბლანტე იწვევს იშემიურ დაზიანებას - ინფარქტსა და ნეკროზს (უჯრედული კვდომა) - სამიზნე ქსოვილში. გაყინვის ტემპერატურის (freezing) გახაგრძლივებული მოქმედებით, ვაზოდილატაციას მოჰყვება მძიმე შეშუპება, რაც, თავის მხრივ, იწვევს პერიფერიული ნერვების გარშემომხვევ მიელინურ გარსში დეგენერაციულ ცვლილებებს თანამდევ მიგრძობელობითი და მოტორული დარღვევებით. ასევე შეიძლება განვითარდეს თრომბოზი, რაც სხეულის შესაბამის ნაწილში განგრენის მიზეზი ხდება ხოლმე. აღნიშნულ მდგომარეობებს ხშირად მოყინვასაც უწოდებენ.

ჰიპოთერმია გამოიყენება მკურნალობის მიზნით უჯრედებისა და ქსოვილების მავნე პროცესებისგან დასაცავად. თერაპიული ჰიპოთერმია (TH) გამოიყენება კლინიკურ პრაქტიკაში, კერძოდ კარდიოქირურგიის დროს და ტრანსპლანტაციამდე ორგანოების შესანახად. TH-ზე

კვლევები ცხოველებში აჩვენებს იმედის მომცემ შედეგებს მწვავე კარდიული ინფარქტის გამოსავლების თვალსაზრისით; თუმცა ამ კუთხით ადამიანებში ჩატარებული კვლევების რაოდენობა ძალიან მცირეა.

ჰიპერთერმია არის სხეულის ტემპერატურის უკონტროლო მატება, რაც აჭარბებს ორგანიზმის მიერ სითბოს გაცემის უნარს. ჰიპერთერმიული დაზიანება (დაზიანება გამონვეული ქარბი სითბოთი) ხშირი მოვლენაა და თანაც მრავალფეროვანი მისი ბუნებიდან, ინტენსივობიდან და ხანგრძლივობიდან გამომდინარე. სამი ძირითადი ტიპი არსებობს ჰიპერთერმიული დაზიანების: სითბური კრუნჩხვები, სითბური გამოფიტვა (ავადობა) და სითბური დაკვრა.

სითბური კრუნჩხვები (კუნთების უნებლიე შეკუმშვები) ჩვეულებრივ არის ინტენსიური ვარჯიშის შედეგი, რასაც ოფლიანობის გამო მოჰყვება მარილებისა და წყლის კარგვა. მკურნალობა გულისხმობს მარილების ჩანაცვლებას.

სითბური გამოფიტვა დგება მაშინ, როდესაც მარილებისა და წყლის კარგვა ინვეს ჰემოკოცენტრირებას. ჰიპოტენზია ვლინდება მეორეულად სითბის კარგვის ფონზე (ჰიპოვოლემია) და ადამიანი თავს სუსტად გრძნობს, აღენიშნება გულისრევა და შეიძლება კოლაფსიც კი. კოლაფსს ინვეს ჰიპოვოლემიის ფონზე კარდიოვასკულური სისტემის კომპენსატორული ფუნქციის ჩავარდნა. სითბური გამოფიტვა სავარაუდოდ ყველაზე ხშირად გამოვლენილი სითბური დაზიანებაა.

სითბური დაკვრა არის სიცოცხლისთვის საშიში მდგომარეობა, უკავშირდება გარემო ტემპერატურისა და ტენიანობის მაღალ მაჩვენებელს. სხეულის ძირითადი ტემპერატურა მატულობს თერმორეგულაციური პროცესის ჩავარდნის გამო. კლინიკურად, რექტალური ტემპერატურა, მეტი 41 გრადუს ცელსიუსზე (106 გრადუსი F), განიხილება როგორც სიცოცხლისთვის საშიში სიმპტომი. გენერალიზებული პერიფერიული ვაზოდილატაცია და შემცირებული ცირკულაციური სისხლის მოცულობა მნიშვნელოვანია სითბური დაკვრის განვითარების კუთხით. რისკის ქვეშ არიან ასაკოვნები, სპორტსმენები, სამხედროები და კარდიოვასკულური პათოლოგიის მქონე ადამიანები.

ავთვისებიანი ჰიპერთერმია ვლინდება იმ ადამიანებში, ვისაც ჩოხნჩის კუნთების სარკოპლაზმური რეტიკულუმის მემკვიდრული პათოლოგია აღენიშნებათ. აღნიშნული მდგომარეობა უვითარდებათ საანესთეზიო საშუალებების ან სუქცინილქოლინის ინჰალაციის ფონზე. იშვიათად ასეთი მდგომარეობა ფატალურია. მდგომარეობა გულისხმობს ტემპერატურის მომატებას, კუნთების მეტაბოლიზმის გაძლიერებას, კუნთების რიგიდობას, რაბდომიოლიზს, აციდოზს და კარდიოვასკულურ ცვლილებებს.

მედიკამენტით გამონვეული ჰიპერთერმია ამჟამად ფართოდ გავრცელებული მდგომარეობაა, რასაც განაპირობებს ფსიქოტროპული მედიკამენტების და უკანონო ნარკოტიკების ინტენსიური მოხმარება. ჩამოთვლილი საშუალებები აერთიანებს ამფეტამინებს, კოკაინს, ფენციკლიდინს (PCP) და მეთილენდიოქსიმეთამფეტამინი (MDMA; ექსტაზი). ლიზერგი მჟავა დიეთილამიდი (LSD), სალიცილატები, ლითუმი, ანტიქოლინერგული და სიმპათომიტეტიკები ასევე გაერთიანებულია ამ ჯგუფში.

ნეიროლეპტიური ავთვისებიანი სინდრომი არის ჰიპერთერმია, რასაც ინვეს ნეიროლეპტიური მედიკამენტების (ანტიფსიქოზური საშუალებები, ფენოთიაზინები, ჰალოპერიდოლი, პროქლორპერაზინი, მეტოკლოპრამიდი) გამოყენება ან დოზამინერგული მედიკამენტების მოხსნა და ხასიათდება კუნთების რიგიდობით, აუტონომიური დისრეგულაციით, ჰიპერთერმიით და ექსტრაპირამიდული გვერდითი ეფექტებით.

დამწვრობას ინვეს ადგილობრივი სითბური ზემოქმედება. მთელი სისქის დამწვრობა (full thickness burn) არის ღია ჭრილობა, რომელიც მოიცავს კანის ფენებს - ეპიდერმისი, დერმა და კანქვეშა ფენები - და ინვეს სითბისა და პლაზმის პროტეინების ინტენსიურ კარგვას. უჯრედული რეგენერაცია ვერ ხდება; ამიტომ საჭირო ხდება დონორიდან ან სხეულის სხვა ნაწილიდან კანის გადანერგვა. ნაწილობრივი სისქის დამწვრობა ინვეს დამწვრობის ადგილის განითლებას, პატარა ზომის სისხლძარღვების დილატაციას და უჯრედული მემბრანის გამავლობის გაზრდას, რასაც თან სდევს პროტეინებით-მდიდარი სითბის კარგვა და ტიპური „დამწვრობის ბლისტერის“ ჩამოყალიბება. ეპითელიუმის ზედაპირის უჯრედებში მატულობს მემბრანის გამავლობა, რასაც მოჰყვება ციტოპლაზმისა და ბირთვის შემუშება. ტემპერატურა-მგრძობიარე ენზიმები ზოგიერთ უჯრედებში სითბოზე რეაგირებს უჯრედული მეტაბოლიზმის გაზრდით დეტრიმე-

ნტული ეფექტების გზით. ინტენსიური სითბური ზემოქმედება აზიანებს სისხლძარღვის ენდოთელიუმსაც და ინვესს უჯრედშიდა კოაგულიზაციის გაძლიერებას.

მკვლევარებმა დაადგინეს ახალშობილებში გადაჭარბებულ სითბურ ზემოქმედებასა (მაგალითად ზამთარში ახალშობილების ჩათბუნვა) და უეცარ სიკვდილს შორის კავშირი. ახალშობილთა უეცარი სიკვდილის სინდრომი (SIDS) ანუ ე.წ. სანოლის სიკვდილი, წარმოადგენს უეცარ და მოულოდნელ სიკვდილს 1 წელზე ნაკლები ასაკის ბავშვებში. ამ დროს ლეტალური გამოსავლი, როგორც ჩანს, დგება ძილის დროს, რისი მიზეზიც მიუხედავად ჩატარებული კვლევებისა მაინც გაურკვეველია. SIDS-სთან დაკავშირებული ერთ-ერთი ჰიპოთეზით სავარაუდოა, რომ მონყვლად ჩვილებში გარემოს ბევრ სტრესორზე (როგორცაა ძილისკენ მიდრეკილება, ჩათბუნვა და ინფექცია) ვერ ხდება საკმარისი კარდიორესპირატორული პასუხის გამომუშავება. მკვლევარებმა, რომლებიც ცდებენ ატარებდნენ ახალშობილ ვირთხებზე, ვერ იპოვეს სამმხრივი ურთიერთქმედება ინფექციას, ჰიპერთერმიასა და ჰიპოქსიას შორის. თუმცა ნახეს, რომ სითბურმა სტრესმა შეამცირა ვენტილაცია ნორმალური ჟანგბადის ფონზე და გაზარდა ჰიპოქსიური ვენტილაციური პასუხი. მათ ასევე აღმოაჩინეს, რომ ლიპოპოლისაქარიდების (LPS, ნორმალურად აღმოჩენილია გრამ-უარყოფითი ბაქტერიის გარე მემბრანაში) გამოყენებამ შეამცირა ჰიპოქსიით გამოწვეული ტაქიკარდია. მთლიანობაში, ამ მკვლევარებმა დაადგინეს, რომ ახალშობილთა კარდიორესპირატორულ რეაქციაზე სტრესული ფაქტორები უარყოფითად მოქმედებს ორმაგი ურთიერთქმედების ხარჯზე (სითბოს სტრესი და LPS ან ინფექცია). ძილთან დაკავშირებული, ჩვილების სიკვდილობის რისკის შემცირების მიმართულებით, ამჟამინდელი რეკომენდაციები მოიცავს ჩვილის დაწვენას ზურგზე, ძილისთვის მყარი ზედაპირის გამოყენებას, ძუძუთი კვებას, ოჯახის წევრებთან ერთად ოთახში მოთავსებას სანოლის გაზიარების გარეშე, რუტინული იმუნიზაციის ჩატარებას, სანოვარას გამოყენებას და რბილი სანოლების, შეფუთვისა და თამბაქოს კვამლის, ალკოჰოლისა და აკრძალული საშუალებების ზემოქმედების თავიდან აცილებას.

ატმოსფერული წნევის მხრივ ცვლილებები

ატმოსფერული წნევის უეცარი მატება ან შემცირება ინვესს ბლასტურ (blast) დაზიანებას, რაც შეიძლება შეიქმნას, როგორც ჰაერის (ჰაერის ბლასტი), ასევე წყლის (იმერსიული ბლასტი) მასის საშუალებით. წნევის უეცარი მატების ფონზე ქსოვილის დაზიანება გამოწვეულია ჰაერის კომპრესიული ტალღების ორგანიზმზე ზემოქმედებით. წნევის ცვლილებებმა შეიძლება გამოიწვიოს გულ-მკერდის კოლაფსი, შინაგანი სოლიდური ორგანოების რუპტურით და ფართოდ გავრცელებული ჰემორაგიით. წყალში blast ჩაძირვით გამოწვეული წნევის მატება მოქმედებს სხეულის ყველა ნაწილზე და ინვესს წყლიდან სხეულის ამოგდებას. დადებითი წნევა ინვესს მუცლის კომპრესიას და შინაგანი ღრუ ორგანოების რუპტურას (ელენთა, თირკმელები და ღვიძლი).

დეკომპრესული ავადმყოფობა

დეკომპრესული ავადმყოფობა (DCS) (მყვინთავთა დაავადება, bends ან კეისონის დაავადება) არის მდგომარეობა, რომელიც ვლინდება წნევის უეცარი შემცირებით; ნახშირორჟანგი და აზოტი, რომელიც ჩვეულებრივ წყალში ხსნადია, გამოდის ხსნარიდან და ქმნის პანანინა ბუშტებს, რომელსაც ეწოდება გაზის ემბოლიები. ზღვაში ღრმად მყვინთავებს, აკვალანგით მყვინთავებს და წყალქვეშა მშენებლობებზე მომუშავეებს, რომლებიც ძალიან სწრაფად ამოდიან წყლის ზედაპირზე, უვითარდებათ დეკომპრესიული დაავადება. ჟანგბადის გახსნა სწრაფადვე ხდება თავიდან, მაგრამ აზოტის ბუშტები შეიძლება შენარჩუნდეს და დაბლოკოს სისხლძარღვები. აიროვანი ემბოლიით გამოწვეული იშემია ინვესს უჯრედულ ჰიპოქსიას, კერძოდ კუნთებში, სახსრებსა და მყესებში. ემბოლებისა და ნაწლავური აირების დაგროვება ხდება სახსრებისა და ჩონჩხის კუნთების გარშემო, რაც ინვესს ტკივილს. გულისა და თავის ტვინის ქსოვილები ასევე წარმოადგენს ემბოლების სამიზნეს, რასაც მიყვავართ ნეკროზამდე. დეჰიდრატაცია ზრდის დეკომპრესიული დაავადების რისკს, რადგან სხეულის ჩაძირვა წყალში ზრდის გულისკენ ვენურ მიდინებას. აღნიშნულზე საპასუხოდ წინაგულები გამოიმუშავენ წინაგულების ნატრიურეზულ პეპტიდს (ANP), რაც ინვესს დიურეზს (გაუერ-ჰენრის რეფლექსი). ამავე დროს, ჰიპოთალამუსიდან ანტიდიურეზული ჰორმონის (ADH) გამომუშავება ქვეითდება, თირკმელები გამოყოფს წყალს. ამის ხარჯზე კი მცირდება სისხლის მოცულობა. ზედაპირზე ამოსვლის დროს, სითხე

იკარგება ამოსუნთქული ჰაერით (fluid is lost in expired air). მთლიანი მოცულობის დეფიციტი ცვლის სისხლში რეოლოგიურ (ფიზიკური სუბსტანციის ნაკადის) დინამიკას და ხელს უწყობს დეკომპრესიული დაავადების გამოვლინებას. გაზები შეიძლება სწრაფად გაიწვოს სისხლში ატმოსფერული წნევის მომატებისას, რაც მიიღწევა ადამიანის დეკომპრესიულ კამერაში მოთავსებით და ამ კამერაში წნევის გაზრდით ჩაყვინთვის დონეზე არსებული წნევის მაჩვენებლამდე. ამ მეთოდით შესაძლებელია სისხლში არსებული აირების განოვ. კამერაში ხელოვნურად შექმნილი წნევა შემდეგ თანდათანობით მცირდება, სანამ არ გაუთანაბრდება წყლის ზედაპირზე წნევას. ეს აირების ბუმტუკებს ხსნარიდან გამოსვლის საშუალებას აძლევს.

აზოტის კონცენტრაციას შეუძლია დამანგრეველი ანესთეზიური ეფექტი იქონიოს თავის ტვინზე. აღნიშნულ მოქმედებას მოიხსენიებენ როგორც „სიღრმის აღტაცებას“ (rapture of the deep), რომლის დროსაც ორივე ფიზიკური და კოგნიტური უნარები შეიძლება სერიოზულად დაირღვეს. ამგვარად, წყალში ძალიან ღრმად ჩასვლისას, ორივეს - აზოტის და ჟანგბადის - მოცულობის შემცირება შეიძლება აღინიშნოს. ეს ხორციელდება „ინერტული“ გაზის დამატებით (ის, რომელსაც არ აქვს მეტაბოლური აქტივობა ორგანიზმში). სავარაუდოა, რომ სიღრმესთან დაკავშირებული პრობლემები, გრძელვადიანი ჩაყვინთვების დროს, შეიძლება თავიდან იქნას აცილებული მყვინთავის მონოციტოზში აზოტის ჰელიუმით ჩანაცვლების გზით (ინერტული გაზი და სიმსუბუქით მეორე ბუნებრივი აირი). ჰელიუმის დიდი უპირატესობა ის არის, რომ არ იწვევს აზოტოვან ნარკოზს - იგი სისხლსა და ცხიმში უფრო ნაკლებად ხსნადია აზოტთან შედარებით.

დეკომპრესიული დაავადება შეიძლება გამოვლინდეს თვითმფრინავში მაღალ სიმაღლეზე ძალიან სწრაფი ასვლისას, თუკი არ არის სათანადო წნევა უზრუნველყოფილი ხომალდის შიგნით. მიუხედავად იმისა, რომ დეკომპრესიული ავადმყოფობა არ არის შემაშფოთებელი, მაშინ როდესაც ადამიანები ნელა (მაგ., ფეხით) ადიან დაბალი ატმოსფერული წნევის სიმაღლეზე, როგორცაა 300 მეტრზე მეტი სიმაღლე, ხელმისაწვდომი ჟანგბადის მნიშვნელოვანი შემცირება მაინც ხდება ჩასუნთქულ ჰაერში მისი ნაწილობრივი წნევის დაქვეითების გამო.

სიმაღლის დაავადება: HAPE, HACE, AMS

სიმაღლის დაავადება, რომელიც გამოვლენილია სიმაღლეზე პულმონური შეშუპების (HAPE) ან სიმაღლის ცერებრული შეშუპების (HACE) სახით, პოტენციურად ფატალურია. ორივე მდგომარეობა, სხვა ნაკლებად საშიშ მდგომარეობებთან ერთად ცნობილია მთის დაავადების სახელით (AMS). რამდენიმე ფაქტორი (სიმაღლეზე ასვლის სიჩქარე, სიმაღლის საბოლოო მაჩვენებელი, ის სიმაღლე რაზეც პიროვნებას ძინავს და ინდივიდუალური ფიზიოლოგიური სხვაობები) გავლენას უნდა ახდენდეს აღნიშნული მდგომარეობის განვითარებაზე. დამატებითი რისკ-ფაქტორებია მანამდე არსებული კარდიოპულმონური მდგომარეობები, დაბალი სიმაღლის ადგილებში ცხოვრება სიმაღლის დაავადების განვითარებამდე და სიმაღლეზე ვარჯიშის ინტენსივობა.

მთის დაავადება (AMS) ისაზღვრება, როგორც არასპეციფიური სიმპტომების კომბინაცია, რაც ვლინდება სიმაღლის მიღწევიდან რამდენიმე საათში. ეს სიმპტომები შეიძლება იყოს თავის ტკივილი, მადის დაკარგვა, გულისრევა, ლებინება, სისუსტე, მოდუნება, თავბრუსხვევა და ძილის დარღვევა. სიმპტომები, როგორც წესი, ყველაზე შესამჩნევია სიმაღლეზე ასვლიდან პირველი რამდენიმე დღის განმავლობაში, მაგრამ შეიძლება კვლავ გამოჩნდეს უფრო მაღალ სიმაღლეზე ასვლისას. AMS ჩვეულებრივ შედარებით კეთილთვისებიანი, თვითშეზღუდული მდგომარეობაა და არ შეიცავს პათოლოგიურ ნევროლოგიურ სიმპტომებს ან ნიშნებს. ნევროლოგიური დისფუნქციის სიმპტომებისა და ნიშნების სიმძიმის მატება, როგორცაა ატაქსია ან ცნობიერების ცვლილება, მიუთითებს სიმაღლესთან დაკავშირებული თავის ტვინის შეშუპების განვითარებაზე (HACE). HACE წარმოადგენს კლინიკურ დიაგნოზს, რომელიც ისაზღვრება როგორც ატაქსია, შეცვლილი ცნობიერება (ცნობიერების არევის, დარღვეული მენტალური სტატუსის, სტუპორისა და კომის ჩათვლით) და მკვეთრი სისუსტე. მძიმე თავის ტკივილი, გულისრევა და ლებინება ხშირი თანმდევი სიმპტომებია. AMS-ის და HACE-ის შემთხვევაში თავის ტკივილი სანყის ეტაპზე განპირობებულია ჰიპოქსემიით გამოწვეული ცერებრული ვაზოდილატაციით და თავის ტვინში სისხლის ნაკადის მნიშვნელოვანი გაზრდით. ამასთან, მაგნიტურ რეზონანსული კვლევების გამოყენებით (MRI) ჩატარებული თანამედროვე კვლევები ვარაუდობს, რომ მაღალ სიმაღლეზე ასულ ადამიანებს, რომელთაც უვითარდებათ მსუბუქი-მძიმე AMS, გა-

რკვეული ხარისხით უნდა აღენიშნებოდეთ ცერებრული შეშუპებაც. უფრო მსუბუქი ფორმების AMS-ის შემთხვევაში (სუბიექტური გამოვლინება), ზოგიერთ MRI-ზე ვლინდება თავის ტვინის შეშუპება, თუმცა არა ყველა შემთხვევაში. თავის ტვინის შეშუპება შეიძლება ციტოტოქსიური ან ვაზოგენური ბუნების იყოს.

მიუხედავად იმისა, რომ HACE შეიძლება პოტენციურად ლეტალური იყოს, მაინც საფიქრალურია, რომ სიმაღლის დაავადების ფონზე სიკვდილობის ძირითად მიზეზს მაინც HAPE წარმოადგენს. სიმაღლეზე ფილტვების შეშუპება (HAPE) არაკარდიოგენული გენეზისაა, რომელიც უკავშირდება პულმონური ჰიპერტენზიის და კაპილარული ჩაჭედვის წნევის მატებას. HAPE-ს ინციდენსი ასევე კავშირშია სიმაღლის მატების სიჩქარესთან, სამიზნე სიმაღლის მაჩვენებლებთან და ინდივიდის მოწყვლადობასთან. HAPE-ს დროს ადამიანებს სიმაღლეზე ასვლისას პულმონურ ჰიპერტენზიასთან დაკავშირებული უფრო მწვავე პასუხი უვლინდებათ ფილტვის სისხლძარღვების ჰიპოქსიური კონსტრიქციის გამო. სიმპათიკური ნერვული სისტემის გაზრდილი აქტივობა, სისხლძარღვთა ენდოთელური დისფუნქცია და ჰიპოქსია, რომელიც გამოწვეულია ჰიპოქსიაზე არაოპტიმალური ვენტილაციური პასუხით, განაპირობებს ფილტვის ვაზოკონსტრიქციას და შემდგომ უკვე პულმონურ ჰიპერტენზიას. ამჟამად არსებული მტკიცებულებებით სავარაუდოა, რომ HAPE-ის მიმართ მგრძობიარე ადამიანებს აქვთ ტრანსსეპითელური ნატრიუმის და ნყლის სატრანსპორტო მექანიზმების გენეტიკური დეფექტი, რამაც შესაძლოა დაარღვიოს ალვეოლური სითხის კლირენსი. ადამიანებს, რომელთაც აღენიშნებათ თანდაყოლილი ან შეძენილი პულმონური ცირკულაციური დარღვევები უფრო მოწყვლადები არიან HAPE-ს მიმართ, რაც ამყარებს იმ მოსაზრებას, რომ შეზღუდულ პულმონურ სისხლძარღვოვან ქსელში ჭარბი პერფუზია განაპირობებს შეშუპებას. ფილტვის კაპილარული წნევის კიდევ ერთი სავარაუდო ახსნა არის არათანაბარი ჰიპოქსიური ფილტვის ვაზოკონსტრიქცია. ახლა საყოველთაოდ მიღებულია ის მოსაზრება, რომ HAPE წარმოადგენს ალვეოლაკაპილარული ბარიერის არაანთებითი ცალმხრივი დისფუნქციის შედეგს, რომელიც არსებითად ფილტვის ჰიდროსტატიკური შეშუპების ფორმაა (მაგ., აღინიშნება პულმონური კაპილარული წნევის მომატება, მაგრამ არ ფიქსირდება მარცხენა წინაგულში წნევის გაზრდა).

მაიონიზებული გამოსხივება

მაიონიზებული გამოსხივება (IR) წარმოადგენს რადიაციის ნებისმიერ ფორმას, რომელსაც შესწევს ატომის ორბიტიდან ელექტრონების მოცილების უნარი, რასაც მოჰყვება თავისუფალი ელექტრონების უარყოფითად და იონიზებული ატომების პოზიტიურად დამუხტვა. მაიონიზებული გამოსხივება გამოიყოფა რენტგენის, γ -სხივების და ალფა და ბეტა ნაწილაკებისგან (რომელიც გამოიყოფა ატომის ბირთვებიდან რადიოაქტიური დაშლის შედეგად) და სუბატომური ნაწილაკებიდან, როგორცაა ნეიტრონები, დეიტრონები, პროტონები და პიონები. მაიონიზებული რადიაციის სამი ტიპი 2004 წელს კლასიფიცირდა, როგორც კარცინოგენული აგენტი (რენტგენის გამოსხივება, გამა გამოსხივება და ნეიტრონები).

მაიონიზებული გამოსხივების ძირითად წყაროს გარემო წარმოადგენს. ასეთ წყაროს ასევე წარმოადგენს ორგანიზმის შიგნით მოხვედრილი რადიოაქტიური მასალის გამოსხივება, გარე კოსმოსიდან მომდინარე კოსმიური სხივები და ნიადაგიდან და სამშენებლო მასალიდან წამოსული რადიაცია. გარემო რადიოაქტიული გამოსხივების პირველად წყაროს წარმოადგენს ურანი, თორიუმი და კალიუმი. სხვა წყაროს ხშირად წარმოადგენს სამედიცინო პროცედურები (მაგ. რენტგენისა და კტ აპარატებს), რომელიც გამოყენებულია სამედიცინო დიაგნოსტიკისა და სამკურნალო მიზნით, ურანისა და თორიუმის საბადოებს, ბირთვულ იარაღს და ელექტროენერჯის ბირთვულ რეაქტორებს. სამედიცინო გამოსხივება ამჟამად შეადგენს ერთ სულ მოსახლეზე გამოსხივების საერთო დოზის დაახლოებით 48-50%-ს (1980-იან წლებში ეს მაჩვენებელი იყო 15%-თან); 1980 წლიდან მოყოლებული სამედიცინო რადიაციული ექსპოზიცია აშშ-ს მოსახლეობაში გაიზარდა 600%-ით.

მაიონიზებული რადიაციის ბიოლოგიურ ეფექტებს ძირითადად განსაზღვრავს შემდეგი:

1. მიწოდების სიჩქარე - რადიაციული ენერჯიის ეფექტი კუმულაციურია, ამიტომ დოზების გაყოფა უჯრედის აღდგენის საშუალებას იძლევა ექსპოზიციებს შორის პერიოდებში. ამას ფრაქციული დოზები ეწოდება;

2. ზემოქმედების არეალი - პატარა ზედაპირზე რადიაციული ზემოქმედება უფრო უსაფრთხოა დიდ ზედაპირზე რადიაციული ზემოქმედების ეფექტთან შედარებით, რომელიც შესაძლოა ლეტალურიც აღმოჩნდეს;
3. უჯრედის პროლიფერაცია - სწრაფად გაყოფადი უჯრედები უფრო მონყვლადები არიან დაზიანების მიმართ, რადგან მაიონიზებული რადიაცია აზიანებს DNA-ს. მონყვლადი ქსოვილები ხასიათდება უჯრედების დაყოფის მაღალი სისწრაფით და ასეთი ტიპის ქსოვილებს მიეკუთვნება სასქესო ჯირკვლები, ძვლის ტვინი, ლიმფოიდური ქსოვილი და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ლორწოვანი გარსი. დაზიანება ექსპოზიციის დაწყების ადრეულ ეტაპზევე ვლინდება;
4. ჟანგბადის ეფექტები და ჰიპოქსია - DNA-ზე მაიონიზებული რადიაციის დამაზიანებელი მოქმედების მთავარი მექანიზმი უკავშირდება თავისუფალ რადიკალებზე წყლის რადიკალიზური მოქმედების გამო წარმოქმნილ რეაქტიული ჟანგბადის სახეობებს. ჟანგბადის დაბალი შემცველობის ქსოვილი (ჰიპოქსია) რადიაციისადმი ნაკლებად მგრძობიარეა, მაგალითად, სწრაფად მზარდი სიმსივნის ცენტრი;
5. სისხლძარღვოვანი დაზიანება. ენდოთელური უჯრედების დაზიანება რადიოთერაპიის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ეფექტია და შეიძლება იყოს სისხლძარღვების დავინროების ან ოკლუზიის მიზეზი, რასაც თან სადევს ხოლმე შეხორცების პროცესის შეფერხება, ფობროზის განვითარება და ქრონიკული იშემიური ატროფია. აღნიშნული ცვლილებები შეიძლება ექსპოზიციიდან რამდენიმე თვეში გამოვლინდეს ან რამდენიმე წლის შემდეგ.

დაბალი უჯრედული პროლიფერაციის სიჩქარის მქონე ქსოვილებზე (თავის ტვინი, თირკმელები, ღვიძლი, კუნთები, კანქვეშა ქსოვილი) მოგვიანებითი ეფექტები მოიცავს უჯრედის კვდომას, ატროფიას და ფობროზს. აღნიშნული ეფექტები უკავშირდება სისხლძარღვოვან დაზიანებას, რაც მოჰყვება ხოლმე ანთებისნინა მედიატორების გამოთავისუფლებას გამოსხივების ქვეშ მყოფ ქსოვილში.

IR-ით უჯრედული დაზიანება არაეფექტური აღდგენითი პროცესების ფონზე მოიცავს ორი ტიპის დაზიანებას; 1) ადრეული ან გვიანი ქსოვილოვანი რეაქცია (ადრე ენოდებოდა დეტერმინისტული) და 2) სტოქასტური ანუ შემთხვევითი ეფექტები. რადიაციის მაღალი დოზები იწვევს მნიშვნელოვანი უჯრედების კვდომას და შესაძლებელი ხდება უჯრედული რეაქციების გამოვლინება. აღნიშნული რეაქციები დგება ადრეულ ეტაპზე (რამდენიმე დღეში) ან მოგვიანებით (თვეების ან წლების შემდეგ).

რადიაციული დაცვის საერთაშორისო კომისია (The International Commission on Radiological Protection – ICRP) ხაზს უსვავს ოპტიმიზირებული დაცვის საჭიროებას, როგორც მთელ ორგანიზმზე ექსპოზიციის, ასევე სხეულის ნაწილებზე ექსპოზიციის შემთხვევაში (კერძოდ თვალის ლინზა, გული და ცერებროვასკულური სისტემა). მიღებული დოზის ზღვარი თვალის ლინზის შემთხვევაში ეხლა შემცირებულია და სავარაუდოდ უნდა იყოს 0,5 გრეი (Gy). იგივე დოზა ცირკულარული დაავადების შემთხვევაში უნდა იყოს ასევე 0,5 Gy-ზე ნაკლები - იგულისხმება გული და თავის ტვინი. მეცნიერული მონაცემების შეჯერება დაბალი დოზით რადიაციისა და ქსოვილების ეფექტების შესახებ ძალიან რთულია; მაგალითად, 0,5 Gy-ზე ნაკლები დოზით ექსპოზიის მქონეთათვის, ანთებით მარკერებთან დაკავშირებული წონასწორობა შეიძლება გადაიხაროს ანთების საწინააღმდეგო ეფექტებისკენ. სტოქასტური ეფექტები ვლინდება იშვიათი ზღურბლის გარეშე დოზით ექსპოზიციის შემთხვევაში და ასეთი ზემოქმედების ძირითადი ეფექტებია კარცინოგენული და გენეტიკური მუტაციები. გამოსავლების სიმძიმე არ განისაზღვრება დოზით, არამედ ისაზღვრება მთლიანად ქსოვილოვანი და სტრესული პასუხით. უფრო მარტივად, მაიონიზებული რადიაცია იწვევს დაზიანებას, რომელიც დაკავშირებულია DNA-ის აღდგენით მექანიზმებთან, გენების ექსპრესიის ცვლილებებთან და სხვადასხვა სტრესულ პასუხებთან.

ისტორიულად, რადიაციის დოზაზე დამოკიდებული კიბოს რისკი, დაბალი დოზით ექსპოზიციის შემთხვევაში, დადგენილია ატომური აფეთქებებისგან გადარჩენილი ადამიანების შესწავლისას (მათ მკურნალობა უტარდებოდათ საშუალო-მაღალი დოზით რადიაციული ზემოქმედების გამო). ეროვნული და საერთაშორისო საექსპერტო კომიტეტების რეპორტებისა და 2005 წლიდან 2008 წლამდე პუბლიკაციების განხილვის შემდეგ, მიღებული ბიოლოგიური და ბიოფიზიკური მონაცემები მხარს უჭერს კიბოს ხაზოვანი არა-ზღვრული რისკის მოდელს. ამასთან,

ამ მიდგომის გაურკვეველი დოზის ან დოზის მინოდების სიხშირის ეფექტურობასთან შერწყმა, მაღალი დოზების მიდგომების ექსტრაპოლაციის მიზნით, განიხილება როგორც კონსერვატიული მიდგომა დაბალი დოზით ან დოზის დაბალი სიხშირით მინოდების დროს დაცვასთან მიმართებით. თუმცა, ამ სტანდარტებს ართულებს რადიობიოლოგიის მონაცემები, რომელიც გვთავაზობს დაბალი დოზებისა და დაბალი დოზების სიხშირეებზე ბევრად უფრო რთულ აღქმას, სტრესის რეაგირების სხვადასხვა გზებისა და დაბალი დოზით გამოსხივების არამიზნობრივი ეფექტების (NTEs) ურთიერთქმედების სირთულეებიდან გამომდინარე (მაგ., რადიაციის ზემოქმედების ქვეშ უჯრედების ახლოს ან მანძილზე მყოფ არარადიაციულ უჯრედებზე ეფექტები). მაიონიზებული რადიაციის არამიზნობრივი ეფექტები გულისხმობს გვერდით ეფექტებსა და გენომურ არასტაბილობას. ახლოს მდებარე ქსოვილებზე ეფექტები (bystander effects) ანუ იმ უჯრედებზე ეფექტები, რომელიც არ იმყოფება უშუალოდ რადიაციული მოქმედების ველში, გულისხმობს ამ უჯრედებზე გარკვეულ რადიაციულ ზეგავლენას და ვლინდება მაღალი დონის მუტაციების, ქრომოსული აბერაციების და მემბრანული სასიგნალო სისტემის მხრივ ცვლილებების (რასაც ზოგი „ჰორიზონტალურ გადაცემასაც“ უწოდებს) სახით. გენომური არასტაბილობა ვლინდება იქ, სადაც დასხივებული პროგენიტორული უჯრედიდან მიღებული შვილობილი უჯრედები ნორმალურად გამოიყურება, თუმცა დროული (ანუ შეუქცევადი) და არალეტალური მუტაციები ჩნდება შორეულ შთამომავლობაში და ამ პროცესს ზოგჯერ „ვერტიკალურ გადაცემას“ უწოდებენ. მნიშვნელოვანია, რომ IR-ის ან რადიობიოლოგიის ეფექტებთან დაკავშირებული პარადიგმები იცვლება ახალი მიდგომებით. ითვლება, რომ აღნიშნული ეფექტები წარმოადგენს ქსოვილის პასუხს ან IR-დან გამომდინარე სტრესზე უჯრედის რეაქციას. თანამედროვე თეორიით ყველანაირი რადიაციული დაზიანება გამომდინარეობს ენერჯის დეპოზიციით პრობლემური DNA-ის შემცველ უჯრედებზე და მოიცავს შემდეგს:

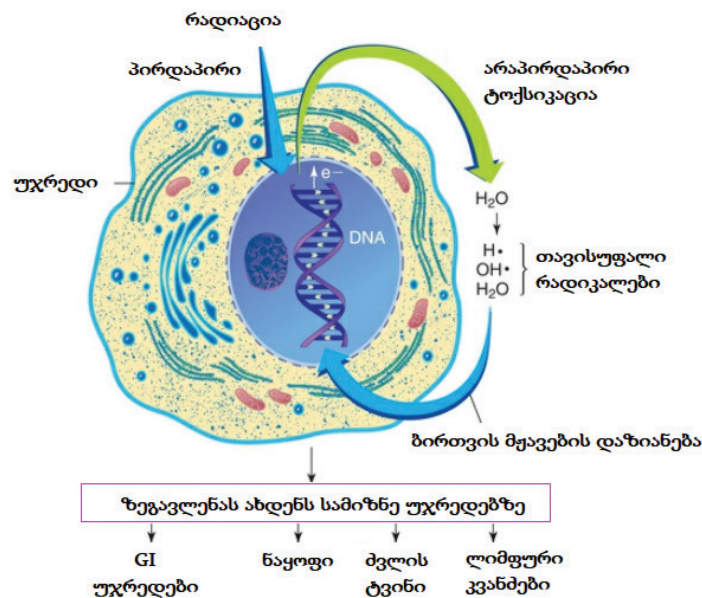
1. ახალი ლეტალური მუტაციები შეიძლება გამოვლინდეს უჯრედებში, რომელთა აღდგენაც მოხდა რადიაციის შემდეგ და რომელთაც განაგრძეს გაყოფის გზით ახალი თაობების მოცემა;
2. ახალი ქრომოსომული აბერაციების გამოვლენა შეიძლება მოხდეს რადიაციული ღეროვანი უჯრედებიდან წარმოქმნილ ძვლის ტვინის ღეროვან უჯრედებში;
3. რეალობაში დაბალი დოზით ალფა რადიაციით ექსპოზიცია იწვევს უფრო მეტი უჯრედის ქრომოსულ დაზიანებას, ვიდრე ეს იყო ნავარაუდები მათემატიკური დაანგარიშების გზით;
4. დასხივებული უჯრედებისგან დასხივებული სხვა უჯრედები ავლენს იგივე დონის კლონოგენურ გენომურ არასტაბილურობას და უჯრედული სიკვდილის რისკს, რითიც ხასიათდება პირდაპირი რადიაციის ქვეშ მყოფი უჯრედები.

ამრიგად, უახლესი მტკიცებულებებიდან გამომდინარე შეიცვალა დაბალი დოზის გამოსხივების ეფექტების რადიობიოლოგიური აღქმა, თუმცა ბევრი რამ ჯერ კიდევ პასუხგაუცემელი რჩება. ბევრი საკვლევი ჯგუფი შედეგება როგორც ფიზიკოსებისგან, ასევე ბიოლოგებისგან. დიდი ყურადღება ექცევა ამჟამად რადიაციის ეპიგენეტიკური ეფექტების შესწავლას, მთლიანი ქსოვილისა და ორგანიზმის „სტრესზე“ რეაქციებისა და მიკროგარემოს როლის შესწავლას. რადიაცია ცვლის მიკროგარემოს კომპონენტებს, აზიანებს უჯრედის ფენოტიპს, ქსოვილის შემადგენლობას და უჯრედებს შორის ფიზიკურ და სასიგნალო კავშირებს. აღნიშნული ცვლილებები შესაძლოა იყოს კიბოს განვითარების და მკურნალობის უეფექტობის გამომწვევი მიზეზი.

მაიონიზებული რადიაცია (IR; X-გამოსხივება და γ -სხივები) იწვევს გენეტიკური ცვლილებების ფართო სპექტრს გენური მუტაციების, მინი-სატელიტური მუტაციების (დნმ-ის თანმიმდევრობების ტანდემური გამეორებების შეცვლილი რაოდენობა), მიკრობირთვები ფორმირების (ქრომოსომის დაზიანების ან კარგვის ნიშანი), ქრომოსომული აბერაციების (სტრუქტურული თუ რაოდენობრივი), პლოიდური ცვლილებების (ქრომოსომების ნაკრების რაოდენობა), DNA-ს ჯაჭვის დარღვევისა და ქრომოსომული არასტაბილობის ჩათვლით. DNA შეიძლება დაზიანდეს ნყლის დაშლის რეაქტიულ პროდუქტებთან (მაგ., თავისუფალი ელექტრონები, ჰიდროქსილური რადიკალები, ნყალბადის თავისუფალი რადიკალები) პირდაპირი ან არაპირდაპირი ურთიერთქმედების გზით (სურათი 2.8).

სურათი 2.8 იონიზირებული რადიაციით გამოწვეული უჯრედული დაზიანება

რადიაცია მაკრომოლეკულებს აზიანებს 2 გზით: 1. პირდაპირი, როდესაც იონიზირდება მიკრომოლეკულები; 2. არაპირდაპირი, როდესაც იონიზირდება წყალი, წარმოიქმნება თავისუფალი რადიკალები, რაც აზიანებს მაკრომოლეკულებს. ყველაზე მონყვლადი უჯრედებია გასტროინტესტინალურ ტრაქტში, ძვლის ტვინში, ლიმფურ კვანძებში, ნაყოფსა და საკვერცხის ფოლიკულებში.



უჯრედის ციკლის ყველა ფაზა შეიძლება დაირღვეს მაიონიზებელი რადიაციის ზემოქმედებით. უჯრედის მგრძობელობა ყველაზე მაღალია G2 ფაზაში, უჯრედის მიტოზის წინ; ამ ფაზაში დასხივება ახანგრძლივებს უჯრედის დაყოფას. რადიო-რეზისტენტობა ყველაზე მეტია მოგვიანებით S ფაზაში. უჯრედის ციკლის ყველაზე მგრძობიარე ფაზებში თერაპიული დასხივებით უჯრედები კვდებიან. ციკლის რადიო-რეზისტენტულ ფაზებში კი უჯრედები აგრძელებენ პროლიფერაციას და სიმსივნეც იზრდება - საჭიროებს მეტ დასხივებას თერაპიული ეფექტის მისაღწევად ან უჯრედის მოსაკლავად. მიტოზის დროს დასხივება იწვევს ქრომოსომულ აბერაციებს. მემბრანის მოლეკულები და ენზიმები ასევე ზიანდება დასხივების ფონზე.

ყველა უჯრედი და ქსოვილი არ ხასიათდება ერთნაირი მგრძობელობით დასხივების მიმართ, თუმცა დასხივებამ ყველა უჯრედზე შეიძლება მოახდინოს გავლენა. რადიომგრძობელობა დამოკიდებულია მიტოზის სიჩქარეზე და უჯრედულ სიმნიფეზე. რადგან ნაყოფის უჯრედები მოუმნიფებელი და თანაც სწრაფი ციკლის მქონენი არიან, ამიტომ ნაყოფს მაიონიზებელი ზემოქმედების ყველაზე მაღალი რისკი აღენიშნება. განსაკუთრებით მონყვლადნი არიან ემბრიონის ჩანასახოვანი უჯრედები, რომელიც წარმოადგენს კვერცხუჯრედისა და სპერმის წინამორბედებს. ძვლის ტვინის, ნაწლავის ლორწოვანი გარსის, სათესლე ჯირკვლის სემინიფერული ეპითელიუმისა და საკვერცხის ფოლიკულების უჯრედები მგრძობიარენი არიან დაზიანების მიმართ მთელი ცხოვრების განმავლობაში. ამის მიზეზია ის, რომ მონყვლადი მოუმნიფებელი შვილობილი უჯრედებით ნაყოფის უზრუნველყოფისთვის ისინი მუდმივად მიტოზის ქვეშ იმყოფებიან. რენტგენისა და γ -გამოსხივების ზემოქმედება ყველაზე მეტად უკავშირდება ლეიკემიისა და ფარისებრი ჯირკვლის, სარძევე ჯირკვლისა და ფილტვის კიბოს განვითარებას. აღნიშნული კორელაცია ფიქსირდება სხივების დაბალი დოზით შთანთქმის შემთხვევაშიც კი ანუ 0,2 Gy-ზე ნაკლებ დონეზე. ჩამოთვლილი სიმსივნეების განვითარების რისკი შეიძლება დამოკიდებული იყოს ექსპოზიციის ასაკზეც. სიცოცხლის ხანგრძლივობის კვლევით შესწავლილი იქნა ექსპოზიციის ასაკისა და ექსპოზიციის დოზის ფართო სპექტრის გავლენა. დამტკიცდა ხაზოვანი დოზის პასუხი ყველა სოლიდური სიმსივნის შემთხვევაში, თანაც რადიაცია-დაკავშირებული ქარბი რისკით უმეტეს თუმცა არა ყველა ტიპის სოლიდური სიმსივნის შემთხვევაში. ნაყოფად ყოფნის (In utero) დროს რადიაციის ზემოქმედება, რომელიც დაფიქსირდა იაპონიაში A-ბომბს გადარჩე-

ნილ პირებში, ასოცირებული იყო მოზრდილებში სოლიდური სიმსივნის განვითარების მომატებულ რისკთან. საშვილოსნოში ყოფნის დროს დიაგნოსტიკურ რენტგენოლოგიურ კვლევებსა და პედიატრიულ ლეიკემიასა და სხვა ტიპის კიბოს რისკს შორის კავშირი გაურკვეველია, განსაკუთრებით დოზის გაზომვასთან დაკავშირებული მონაცემების ნაკლებობის გამო. ულტრაბგერამ ჩაანაცვლა მუცლის რენტგენოლოგიური კვლევა და ფეხმძიმე ქალებში მენჯის გაზომვის მიზნით რენტგენოლოგიური კვლევა; თუმცა ბოლო პერიოდში მაინც აღინიშნება ფეხმძიმეებში რენტგენოლოგიური კვლევის გამოყენების მაჩვენებლის მატება. რადიოლოგიური კვლევის ჩატარებისას საჭიროა ყველა რეპროდუქციულ ასაკში მყოფი ქალის გამოკითხვა შესაძლო ფეხმძიმობასთან მიმართებით. თუკი ამ მიმართულებით თუნდაც ეჭვი არსებობს, პაციენტს უნდა ჩაუტარდეს ფეხმძიმობაზე ტესტი პროცედურის ჩატარებამდე. ბევრ ორგანიზაციას შემუშავებული აქვს სპეციფიური პოლისი ფეხმძიმობის დროს უსაფრთხოებასა და რადიოლოგიურ კვლევებთან მიმართებაში. ბავშვებში რადიაციულმა ექსპოზიციამ შეიძლება გაზარდოს ლიმფომის, ლეიკემიის, მელანომის, მკერდის სიმსივნისა და სხვათა ინციდენსი. პედიატრიული კტ-ს გამოყენების მაღალი მაჩვენებელი აშშ-ში გამოწვეულია სპირალური კომპიუტერული ტომოგრაფიის გაზრდილი გამოყენებით, რაც ამცირებს სედაციის საჭიროებას.

დასხივებით გამოწვეული სიმსივნეები აღმოჩენილი არის „კიბოსადმი მიდრეკილ“ ასაკში (ჩვეულებრივ 50-დან 80 წლამდე ასაკში) ექსპოზიციის ასაკიდან დამოუკიდებლად; ამიტომ ლატენტური პერიოდი რადიაციულ ექსპოზიციასა და სიმსივნის პოტენციურ გამოვლინებას შორის მნიშვნელოვნად მცირდება ექსპოზიციის ასაკის მატებასთან ერთად. ამ ეფექტებიდან გამომდინარე, ატომურ ბომბს (A-ბომბი) გადარჩენილ ადამიანებში კიბოს გავრცელებასთან დაკავშირებით ჩატარებული ბოლო ანალიზით სავარაუდო ხდება, რომ რადიაციით გამოწვეული კიბოს სიცოცხლის რისკი არც ისე განსხვავებულია იმის მიხედვით თუ როდის მოხდა ექსპოზიცია ხუთი წლის ასაკში თუ 55 წლის ასაკში. მნიშვნელოვანი კვლევები ტარდება რადიაციით გამოწვეულ მეორეულ კიბოსთან მიმართებით.

განათება და სიკაშკაშე: სინათლე არის ელექტრომაგნიტური გამოსხივება

განათება არის ელექტრომაგნიტური გამოსხივება და ელექტრომაგნიტური სპექტრის ნაწილი, რაც მოქმედებს თვალზე და ცნობილია ოპტიკური რადიაციის სახელით. იგი მოიცავს სხვადასხვა ტალღის სიგრძეს ულტრაიისფერი შუქიდან (100–400 ნმ), ხილულ შუქამდე (400–760 ნმ) და ინფრანითელ შუქამდე (760–10,000+ ნმ). ყველა გამოსხივება, როგორცაა სინათლე, ატარებს ენერგიას, და რაც მოკლეა ტალღის სიგრძე, მით მეტი ენერგიით ხასიათდება ის. შესაბამისად, რაც უფრო მცირეა გამოსხივების ზედაპირი, მით უფრო კონცენტრირებულია ნაკადი ხედვის მიმართულებით და მით უფრო მაღალია სიკაშკაშე. ოპტიკური სისტემა ყველაფერს ასახავს ბადურაზე, რომელიც წარმოადგენს მაღალი სპეციალიზაციის მგრძნობელობით ორგანოს. რეტინული განათებისთვის ყველაზე მნიშვნელოვანია დანახული ობიექტის სიკაშკაშე. განათებით გამოწვეული დაზიანების მექანიზმებია:

1. სითბური ან თერმული დაზიანება ცნობილი ფოტოთერმული დაზიანების სახელით;
2. ფოტოქიმიური დაზიანება, რომლის დროსაც დაზიანების წყარო შეიძლება იყოს ლურჯი სინათლე, ულტრაიისფერი შუქი და ლაზერის სხივები, რომელიც ძირითადად გამოწვეულია ROS-ის ფორმირებით მიმდინარე ოქსიდაციური სტრესისა და ენდოპლაზმური სტრესის წარმოქმნით;
3. ფოტომექანიკური დაზიანება, რაც გამოწვეულია ენერჯის სწრაფი ზემოქმედების ფონზე მექანიკური ზეწოლით ან დაჭიმვით.

თერმული დაზიანება ვლინდება სითბოს აბსორბციით და შეუქცევადი თერმული დაზიანება, როგორც წესი, ვლინდება მას შემდეგ, რაც ბადურაზე გარედან მოქმედი ტემპერატურა მოიცავს მინიმუმ 10°C-ით. ზემოქმედი ენერჯის შელწევადობის სიღრმე დამოკიდებულია ტალღის სიგრძეზე და პირველად მშთანთქმელზე - მელანინსა და ჰემოგლობინზე ან ოქსიჰემოგლობინზე. ფოტოქიმიური დაზიანება ხდება მოკლე ხილული ტალღის სიგრძეზე და ≈1 ns-ზე მეტი ექსპოზიციის შემთხვევაში, ითვლება, რომ ეს არის ქრომოფორის სინათლის შთანთქმის შედეგი,

ყველაზე მგრძობიარე მოლეკულა, რომელიც შთანთქავს რადიაციას (სინათლე იწვევს ROS-ს და ოქსიდაციურ სტრესს; ბადურა ძალიან მგრძობიარეა ჟანგვითი სტრესის მიმართ). მკვლევარებმა აჩვენეს, რომ ლურჯი სინათლის დიოდის (LED) სინათლე უფრო მეტად აზიანებდა თვალს, ვიდრე თეთრი და მწვანე LED შუქი, ხოლო ნაცეტილციისტინი (NAC), ანტიოქსიდანტი ხასიათდებოდა ფოტორეცეპტორებისადმი სპეციფიურობით და უჯრედს იცავდა დაზიანებისგან. ფოტომექანიკური დაზიანება ხდება ≈ 1 ns-ზე მოკლე სინათლის იმპულსებით და მაშინ როდესაც სინათლის ენერჯია უფრო სწრაფად მოქმედებს, მექანიკურ მოდუნებასთან შედარებით. ქსოვილის მთლიანობის დარღვევა ხდება ძალების გაზიარების ან კავიტაციის (ანუ ღრუს წარმოქმნის) გამო. ფოტომექანიკური დაზიანების ყველაზე გავრცელებული კლინიკური გამოყენება ოფთალმოლოგიაში არის Nd:Yag იაგ-ლაზერის გამოსხივების გამოყენება. აღნიშნული ლაზერი, როგორც წესი, გამოიყენება იროდოტომიის ჩასატარებლად (ჩხვლეტის მსგავსი გახსნა ირისში ირისის ქსოვილის ამოღების გარეშე) იმ პირებში, ვისაც აღენიშნება დახურული კუთხის გლაუკომა ან როდესაც ინვერსიული უკანა ბროლის (lens) კაფსულის რეტრაქციას კატარაქტაზე ოპერაციის შემდეგ. პულსური ლაზერი იშვიათად გამოიყენება ვიტრეორექტიული ქირურგიის დროს, რადგან ხასიათდება კოლატერალური რეტინული დაზიანების რისკით, განსაკუთრებით სრული სისქის რეტინული დეფექტის და ჰემორაგიის რისკით.

თვალზე ზემოქმედება შეიძლება იყოს შემთხვევითი და მიზანმიმართული (მაგალითად, ოფთალმოლოგიური გამოყენებისას). თვალის უსაფრთხოების სტანდარტებთან შესაბამისობა წარმოადგენს ძირითად საზრუნავს თვალზე ლაზერული და განათებითი ინსტრუმენტებით ჩარევების ჩატარების დროს. გარდა ამისა, ხელოვნური სინათლის წყაროების ენერგეტიკული მუშაობის გასაუმჯობესებლად და გარემოს დასაცავად, ხელმისაწვდომია ახალი სინათლის წყაროები, როგორცაა კომპაქტური ფლუორესცენტური ნათურები ან სინათლის დიოდები (LED). ამ ახალი სინათლის წყაროების ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული უსაფრთხოების პოტენციური რისკები საჭიროებს შესწავლას, განსაკუთრებით თვალთან მიმართებით.

ფოკუსირებული სინათლის სხივებმა შეიძლება გაზარდოს ოქსიდაციური სტრესი, რომლის თავიდან აცილება შესაძლებელია ბადურის ანტიოქსიდანტური მექანიზმების ფართო სპექტრის გამოყენებით. თუმცა, ანტიოქსიდანტური მექანიზმები შეიძლება გადაიტვიროს ქარბი სინათლის ზემოქმედებით, განსაკუთრებით მოკლე ტალღის სიგრძის, მაღალი სიხშირის ცისფერი შუქისა და ულტრაიისფერი შუქის შემთხვევაში. სამუშაო ადგილებზე ფლუორესცენტური განათების დანერვის შემდეგ, გაიზარდა ჩივილები თავის ტკივილთან, თვალის დაღლილობასთან და თვალის დისკომფორტთან მიმართებით. ფლუორესცენტური ნათურებიდან სინათლის სწრაფი მოდულაცია იწვევს თვალის დაღლილობასა და თავის ტკივილს. მოდულაცია შეიძლება შემცირდეს დამუქებული სათვალეების გამოყენებით.

მექანიკური სტრესი

ორგანიზმის ქსოვილებსა და უჯრედებზე მექანიკური ზემოქმედება მუდმივი პროცესია. აღნიშნული სტრესი და გადაძაბვა შეიძლება გამოწვეული იქნას როგორც გარემო ფაქტორებით, ასევე შიდა ფიზიოლოგიური სტატუსით. მაგალითად მუდმივად მოქმედა მიზიდულობის ძალა, როგორც გარეგანი ფაქტორი და გულის ტუმბო ფუნქცია როგორც შიდა ფიზიოლოგიური აქტივობა. მექანიკურმა სტიმულმა უჯრედები შეიძლება აიძულოს სხვადასხვაგვარად უპასუხონ სტიმულაციას: კომპრესია რაც არის პერპენდიკულარულად მოქმედი ძალა, გაჭიმვა გამოწვეული გამჭიმავი ძალით და შემოგრება შემომგრეხი ძალის ზემოქმედებით. სითხის განაწილების ძალები ან ფენები, რომელიც ერთმანეთს ერევა, მაგალითად ენდოთელური უჯრედები, შეიძლება გახდეს ჰორმონის გამოთავისუფლებისა და უჯრედშიდა სიგნალიზაციის აქტივაციის მიზეზი. ამის პარალელურად შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედების გამაგრება ციტოსკელეტონის გადაწყობის გზით. ქონდროციტებზე მექანიკური ზეწოლა შეიძლება გახდეს პროტეოგლიკანის სინთეზის მიზეზი და უჯრედის სტრუქტურების დაჭიმულობამ შეიძლება შეცვალოს უჯრედის მოძრაობა და ორიენტაცია. მექანიკური სიგნალები, რომელთაც მექანოტრანსდუქცერები ეწოდებათ, საბოლოოდ უჯრედში ბიოლოგიურ და ქიმიურ პასუხად გარდაიქმნება. იმ მოლეკულური მექანიზმების აღქმა, რომელიც იწვევს უჯრედის ფორმის ცვლილებას, მნიშვნელოვანია უჯრედისა და ქსოვილის სტრუქტურის შესასწავლად. კონკრეტულად, მექანიკური ძალები შეიგრძნო-

ბა ინტეგრინისა და კადჰერინის ადჰეზიების სპეციალიზებული ცილოვანი კომპლექსებით და გარდაიქმნება ბიოქიმიურ სიგნალებად, რომელიც ცვლის უჯრედის ფორმას და ფუნქციას, როგორც ჩამოყალიბების ასევე დაავადებების განვითარების პროცესში. მექანიკური ძალები ადჰეზიის ადგილას ზემოქმედებს გენის ტრანსკრიფციაზე და პროტეინულ პროცესებზე, პროლიფერაციის, ლეროვან უჯრედად ჩამოყალიბებისა (stemness) და დიფერენციაციის ჩათვლით. მკვლევარები შეისწავლიან როგორ მოქმედებს ადჰეზიის გზები და მექანოტრანსდუქცია რა გავლენას ახდენს ქსოვილის ჩამოყალიბების პროცესსა და ჰომეოსტაზზე.

მწვავე მექანიკური ძალები ქრონიკულად იწვევს რეაქციებს ადაპტაციის მიზნით (ფუნქციის სწრაფად შესაცვლელად); თუმცა, პასუხებმა შეიძლება გამოიწვიოს ქსოვილის რემოდელირება დატვირთვასთან გამკლავების მიზნით. დაზიანებამ შეიძლება გამოიწვიოს გაზრდილი რეპარაციული რეაქციები, გარდამავალი ან უწყვეტი დისფუნქცია ან პროგრესირებადი დეგენერაციული ცვლილებები მიმდებარე და გარშემო არსებულ ქსოვილებზე. დეფორმაციასა და დაძაბვაზე (მაგ., ბიომექანიკური) საპასუხო უჯრედის სტრუქტურული ცვლილებები აიძულებს მკვლევარებს ყურადღება გაამახვილონ უჯრედის მემბრანაზე. უჯრედის მემბრანის დარღვევა ანუ მექანოპორაცია, ცენტრალური მომენტია ბიოლოგიური პასუხის განვითარებაში. მკვლევარები მექანოპორაციას განსაზღვრავენ თავის ტვინის ტრავმული დაზიანების მნიშვნელოვან ფაქტორად, რადგან იგი წარმოადგენს ინტრაქსონური კალციუმის პირველად წყაროს კონტუზიის დროს. აღნიშნული ფიზიოლოგიური მექანიზმის გაგება მნიშვნელოვანია, რადგან თავის ტვინის დაზიანება მხოლოდ მოვლენა კი არ არის, არამედ შეფერხების პროცესიც და აქსონის შექცევადი მდგომარეობა გრძელდება საათობით. მექანიკური დაზიანება შესაძლოა გახდეს უჯრედის სიკვდილის მიზეზი უჯრედის ნეკროზისა და დაგვიანებული აპოპტოზის გამო. სისხლძარღვთა ქსელში ათეროსკლეროზის სხვადასხვაგვარი გავრცელება სავარაუდოდ დაკავშირებული უნდა იყოს ბიომექანიკურ ფაქტორებთან და ჰემოდინამიკური დინების დარღვევასთან; გარკვეული არტერიები (მაგ., კორონარები და კაროტიდები) და ლოკაციები (მაგ., ბიფურკაციის ადგილი) უფრო მონყვლადია ფოლაქების ჩამოყალიბებისადმი. ბიომექანიკური ძალები სავარაუდოდ არ არის სისტემური და იცვლება ლოკაციის მიხედვით. ბიომექანიკური სტიმულაცია მოიცავს ხახუნის ძალებს სისხლის დინებიდან გამომდინარე, დაძაბულობას სისხლძარღვის კედლებზე ზეწოლის გავრცელებიდან გამომდინარე და დაძაბულობას მიმდებარე ქსოვილზე ზემოქმედებიდან გამომდინარე (მაგ., გული).

პროფესიული საქმიანობის ბიომექანიკის სპეციალისტების მთავარი აქცენტი კეთდება მექანიკურ სტრესზე რეაქციის შესწავლაზე, განსაკუთრებით ზურგისა და ზედა კიდურების გადაჭარბებული დატვირთვის პრევენციის მიზნით. ბევრი მექანიკური სტრესი შეიძლება გახდეს აშკარა დაზიანებების მიზეზი (მაგ., თანამშრომლის თავის დაზიანება ჩამოვარდნილი საგნის თავზე დაცემის გამო). უმეტესი სტრესი ძნელად აღსაწერია, თუმცა შეუძლიათ გამოიწვიონ აკუმულაციური დაზიანებები და დარღვევები. ცოცხალი უჯრედების უფრო რეალური მექანიკური მოდელი მნიშვნელოვანი წვლილის მომტანი იქნება ადამიანებში მექანოტრანსდუქციასთან დაკავშირებული საკითხების შესწავლის კუთხით.

ხმაური

ხმაური არის პოტენციური ზიანის მიყენების შესაძლებლობის მქონე ხმა. ყველაზე ხშირი პათოფიზიოლოგიური ეფექტი ხმაურის სმენის დაქვეითებაა. ხმაურით გამოწვეული ტრამვის გამომწვევი მიზეზი შეიძლება იყოს მწვავე ხმამალალი ხმაურითა და სხვადასხვა ინტენსივობის, სიხშირის, ხანგრძლივობის ხმაურის კუმულაციური ეფექტებით. ჩვეულებრივ გამალიზიანებელი ხმაური გამოწვეულია სხვადასხვა წყაროდან წამოსული ხმით, მათ შორის, გაზონის მოვლის მანქანები, ხის და ლითონის სამუშაო ელექტრომონოცილობები, სასროლი და ნადირობის იარაღი; თოვლის მანქანები; გარე ძრავები; მექანიკური ხერხები და მალალი დეციბელის, დაბალი სიხშირის დინამიკები. ჯანმრთელობის ნაციონალური ინსტიტუტის (National Institutes of Health) თანახმად 10 მლნ-ზე მეტ ამერიკელს აღენიშნება ხმაურთან დაკავშირებული სმენის კარგვა და 20 მლნ-მდე ადამიანი სამუშაო ადგილზე განიცდის ხმაურის დამაზიანებელ ზემოქმედებას. 45-დან 64 წლამდე ადამიანებში მატულობს ხმაურისგან სმენის დაქვეითების ალბათობა. ხმაური ამჟამად განიხილება როგორც ჯანმრთელობისთვის რისკის შემცველი ფაქტორი. არსებობს გარკვეული მტკიცებულებები, რომელთა მიხედვითაც საავადმყოფოებში ხმაური უკავშირდება პაციენტების გაუარესებულ გამოსავალს, როგორც ფსიქოლოგიურს, ასევე ფიზიოლოგიურს.

ხმაურს უკავშირდება სმენის კარგვის ორი ტიპი:

1. აკუსტიკური ტრამვა ანუ მყისიერი დაზიანება გამონვეული ხმის ერთი მკვეთრად ამალღებული ტალღით (მაგ., სროლა);
2. ხმაურით გამონვეული სმენის კარგვა (NIHL), რომელიც უფრო ხშირი ტიპია და წარმოადგენს ინტენსიური ხმის გახანგრძლივებული ზემოქმედების შედეგს (მაგ., ხმა, რომელიც დაკავშირებულია სამუშაო ადგილსა და დასვენების ადგილებთან).

აკუსტიკურმა ტრავმამ შეიძლება გახეთქოს ყურის ბარაბანი, გადაადგილოს შუა ყურის ძვლები და დააზიანოს შიდა ყურის ლოკოკინას ორგანო.

თუ შემანუხებელი ხმაური არ იყო ძალიან ხმამაღალი ან მისი ზემოქმედება არ ხდებოდა ხანგრძლივი დროის განმავლობაში, სმენა შეიძლება უბრუნდებოდეს თავდაპირველ დონეს. სმენის დაკარგვის ამ ტიპს ეწოდება დროებითი ზღურბლის შეცვლა (TTS). თუ ხმაური გარკვეულ მნიშვნელობაზე უფრო მაღალია ან ექსპოზიციის დრო გრძელდება, სმენის ზღურბლი არასოდეს უბრუნდება თავდაპირველ მნიშვნელობას, რასაც მოჰყვება ზღურბლის მაჩვენებლის პერმანენტულად შეცვლა (PTS). TTS-სთან დაკავშირებული სტრუქტურული ცვლილებები, რომელიც არ არის სრულად დადგენილი, მაინც მოიცავს მგრძობელობით უჯრედებში (თმის უჯრედები - hair cells) უჯრედშიდა ცვლილებებს და სმენის ნერვის დაბოლოებებში შემუშებას. PTS-ს დროს, კოხლეარული სისხლის ნაკადი შეიძლება დაირღვეს და თმის უჯრედები ზიანდება თითოეული ზემოქმედების დროს. ხმაურით გამონვეული სმენის კარგვა თანდათანობითია და უმტკივნეულო. მკვლევარები აცხადებენ, რომ ციკლოოქსიგენაზა-2 (Cox-2) მონაწილეობს NIHL-ის პათოგენეზში. ხმაურით გამონვეული სმენის კარგვის სიმპტომები მოიცავს ხმამაღალ საუბარსა და ტინიტუსს. ხმამაღალი მიმართვისას რბილი ხმები არ ისმის, მაგრამ ხმამაღალი ხმები როგორც წესი ისმის. ტინიტუსი არის მუდმივი მაღალი ტონის ზარივით ხმა, რომელიც აღიზიანებს ადამიანს და იწვევს ძილის კარგვას. შრომითი უსაფრთხოებისა და ჯანმრთელობის ადმინისტრაცია (The Occupational Safety and Health Administration – OSHA) მოითხოვს ინდუსტრიებისგან თანამშრომლების დაცვას ხმის ზემოქმედების 8 საათზე მეტი პერიოდის განმავლობაში ზემოქმედებისას და ხმაურის მაჩვენებლის საშუალოდ 85 დეციბელის არსებობისას.

უჯრედული დაზიანების გამოვლინებები

უჯრედული მანიფესტაციები: აკუმულაცია

უჯრედის დაზიანების მნიშვნელოვანი მანიფესტაცია ხდება სხვადასხვა სუბსტანციის ანომალური რაოდენობით უჯრედშიდა დაგროვების პროცესის თანამდევი მეტაბოლური დარღვევებით. უჯრედული აკუმულაციები, ასევე ცნობილი ინფილტაციების სახელით, ვლინდება არამარტო უჯრედების სუბლეტალური დაზიანების შედეგად, არამედ უჯრედების ნორმალური ფუნქციონირების (თუმცა არაეფექტური ფუნქციონირების) ფონზეც. ორი კატეგორიის სუბსტანციები იწვევს აკუმულაციებს:

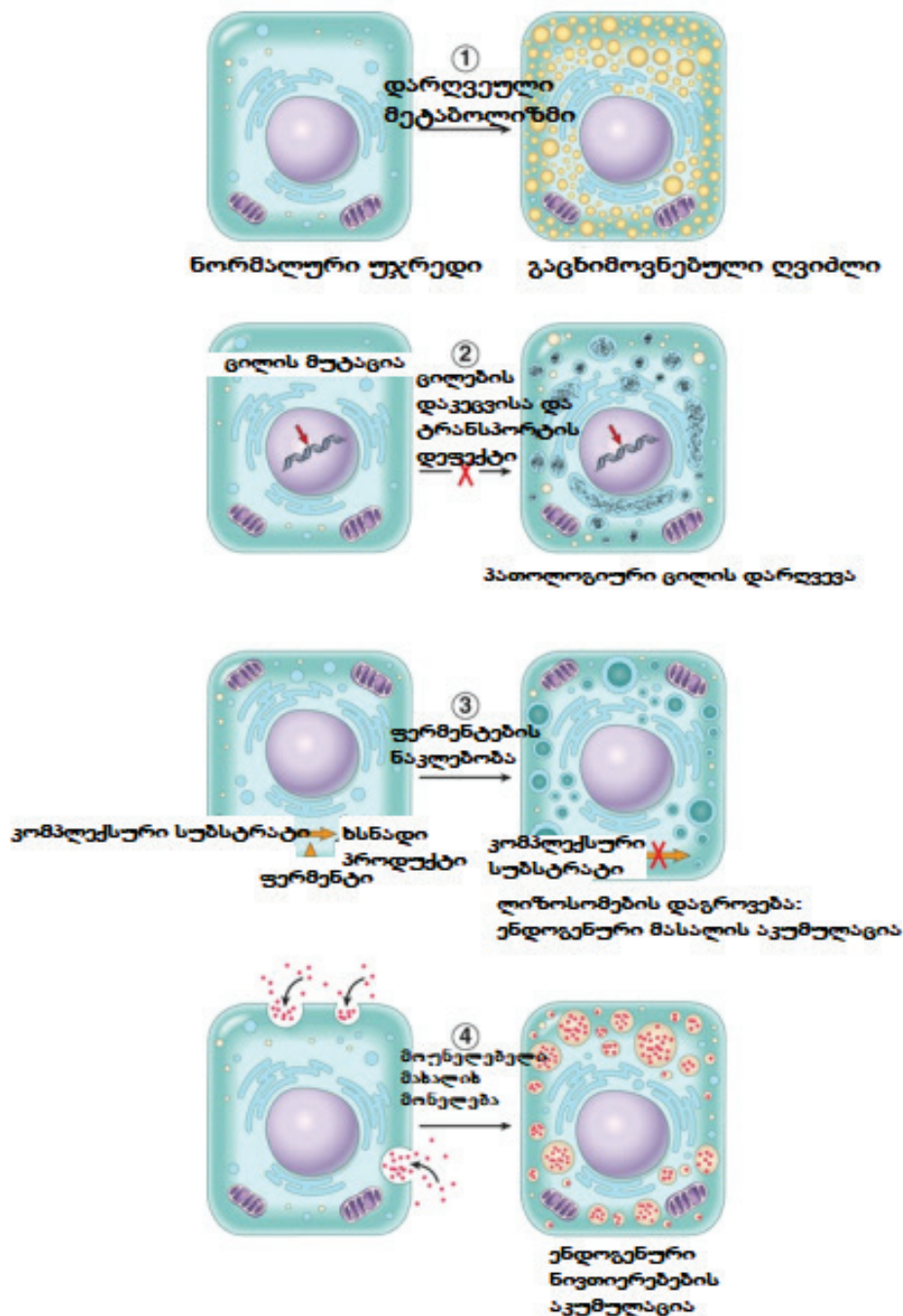
1. ნორმალური უჯრედული სუბსტანციები (როგორცაა წყლის, პროტეინების, ლიპიდებისა და ნახშირწყლების სიჭარბე);
2. ანომალური სუბსტანციები, როგორც ენდოგენური (როგორცაა პათოლოგიური მეტაბოლიზმის ან სინთეზის პროდუქტები) ასევე ეგზოგენური (მაგ., ინფექციური აგენტები ან მინერალები).

აღნიშნული პროდუქტები გროვდება მუდმივი ან გარდამავალი სახით და შეიძლება იყოს ტოქსიური ან ზიანის მომტანი. უმეტესი აკუმულაციები მიესადაგება ოთხი სახის მექანიზმიდან რომელიმეს, ყველა ეს მექანიზმი პათოლოგიურია (სურათი 2.9). აღნიშნული სუბსტანციების ანომალური აკუმულაციები შეიძლება მოხდეს ციტოპლაზმაში (უმეტესად ლიზოსომებში) ან ბირთვში თუკი:

1. არ ხდება ნორმალური სუბსტანციების საკმარისი რაოდენობით გამოტანა უჯრედიდან მათი შეცვლილი შეფუთვის ან ტრანსპორტირების გამო (მაგალითად, ცხიმების შემცველობის ცვლილება ღვიძლში ცნობილია სტეატოზის სახელით);

- ხდება ანომალური სუბსტანციების, რაც ხშირად მუტაციური გენების შედეგია, აკუმულირება პროტეინების დაკეცვის, ტრანსპორტის ან პათოლოგიური დაშლის გამო;
- ხდება ენდოგენური სუბსტრატების (ნორმალური თუ პათოლოგიური) არასაკმარისი კატაბოლიზმი, როგორც წესი, სასიცოცხლო ლიზოსომული ენზიმის ნაკლებობის გამო (დაგროვების დაავადების სახელით ცნობილი);
- აკუმულირდება ზიანის მომტანი გარეგანი სუბსტანციები, როგორცაა მეტალები, მინერალური მტვერი ან მიკროორგანიზმები ინჰალაციის, გადაყლაპვის ან ინფექციის განვითარების შედეგად.

სურათი 2.9 უჯრედშიდა აკუმულაციის მექანიზმი



წყარო: Kumar V, Abbas A, Aster J: *Robbins & Cotran pathologic basis of disease*, ed 9, St Louis, 2015, Saunders

ყველა სახის ე.წ. დაგროვების დაავადების შემთხვევაში უჯრედები ცდილობენ მოინელონ ანუ მოახდინონ „დაგროვილი“ სუბსტანციების კატაბოლიზმი. ჰიპოქსიური დაზიანების შემთხვევაში, სითხისა და იონების მოძრაობა უჯრედის შიგნით უკავშირდება მეტაბოლიზმის მწვავედ დარღვევას და ATP-ის წარმოქმნის უნარის დაკარგვას. ჩვეულებრივ, ნატრიუმის იონების (Na^+) ტრანსპორტირების უჯრედული ტუმბო ფუნქციონირებს ATP-ის და ადენოზინტრიფოსფატაზის (ATPase), აქტიური სატრანსპორტო ენზიმის, აქტივობის პირობებში. ჰიპოქსიით გამოწვეული მეტაბოლური დარღვევა ამცირებს ATP-ის და ATPase-ის დონეს, რაც აძლევს ნატრიუმს უჯრედის შიგნით აკუმულირების საშუალებას, მაშინ როდესაც კალიუმის დიფუზია ხდება უჯრედის გარეთ (K^+). უჯრედშიდა ნატრიუმის კონცენტრაციის მატება ზრდის ოსმოსურ წნევას, რაც იწვევს მეტი სითხის შენოვას უჯრედის შიგნით. ER-ის ცისტერნები იჭიმება, იშლება და ერთიანდება დიდი ვაკუოლების სახით, რომელიც ახდენს ციტოპლაზმიდან წყლის იზოლაციას და ამ პროცესს ვაკუოლიზაცია ეწოდება. ვაკუოლიზაციის პროცესის პროგრესირება იწვევს ციტოპლაზმურ შემუშებას, რასაც ონკოზური (ამ ტერმინმა ჩაანაცვლა ძველი ტერმინი ჰიდროფილური ანუ წყლით დეგენერაცია) ანუ ვაკუოლური დეგენერაცია ეწოდება. თუკი უჯრედული შემუშება აზიანებს ორგანოს ყველა უჯრედს, ეს იწვევს ორგანოს ნონაში მატებას, გადაბერვას და გაფერმკრთალებას.

უჯრედული შემუშება შექცევადი პროცესია და შესაძლოა იყოს სუბლეტალური. ფაქტია, რომ ის წარმოადგენს ყველა ტიპის უჯრედული დაზიანების ადრეულ გამოვლინებას, მძიმე და ლეტალური დაზიანების ჩათვლით. ის ასევე უკავშირდება ცხელებას, ჰიპოკალემიას (სისხლში ანომალურად მცირე კონცენტრაციით კალიუმის შემცველობა) და გარკვეული სახის ინფექციებს.

ლიპიდები და ნახშირწყლები

გარკვეული მეტაბოლური დარღვევები იწვევს უჯრედის შიგნით ლიპიდებისა და ნახშირწყლების პათოლოგიურ დაგროვებას. აკუმულირებას განაპირობებს მემკვიდრეობითი დარღვევები არასაკმარისი ფერმენტების ან ფერმენტების არაეფექტური ფორმების წარმოქმნით. ნახშირწყლების სიჭარბესთან დაკავშირებული დარღვევები ცნობილია მუკოპოლისაქარიდოზის (MPSs) სახელით და აკუმულირება, რომლის დროსაც გროვდება როგორც ნახშირწყლები ასევე ლიპიდები, ცნობილია მუკოლიპიდოზის (MLs) სახელით. MPSs და MLs განეკუთვნება ლიზოსომული დაგროვების დაავადებების ჯგუფს, რადგან ხასიათდება ორივე პროდუქტის (ნახშირწყლები და ლიპიდები) დაგროვებით ლიზოსომებში. სუბსტრატების აკუმულირებას მივყავართ ლიზომების დამახინჯებამდე, რასაც თან სდევს სერიოზული გართულებები. აღნიშნული სუბსტანციები შეიძლება დაგროვდეს მთელ სხეულში ან აღმოჩნდეს ლოკალურად, მაგალითად ელენთაში, ღვიძლსა და ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (CNS). ყველაზე უფრო აღსანიშნ დაავადებებს მიეკუთვნება Tay-Sachs დაავადება, Fabry დაავადება, Gaucher დაავადება, Niemann-Pick დაავადება, მუკოპოლისაქარიდოზი და Pompe დაავადება. CNS-ის უჯრედებში აკუმულირება იწვევს ნევროლოგიურ დისფუნქციებს და ინტელექტუალურ დარღვევებს. მუკოპოლისაქარიდოზი წარმოადგენს პროგრესირებად დაავადებას, რომელიც, როგორც წესი, მრავალ ორგანოს ითრევს ერთდროულად პროცესში, ღვიძლის, ელენთის, გულისა და სისხლძარღვების ჩათვლით. მუკოპოლისაქარიდების დაგროვება აღმოჩენილია რეტიკულოენდოთელიალურ უჯრედებში, ენდოთელურ უჯრედებში, შიდა გლუვკუნთოვან უჯრედებსა და ფიბრობლასტებში. აღნიშნული ნახშირწყლოვანი დაგროვებები იწვევს რქოვანას დაბინდვას, სახსრების მოძრაობის შეზღუდვას და ინტელექტუალურ უუნარობას.

ლიპიდები ხანდახან გროვდება ხოლმე გულის, კუნთებისა და თირკმელების უჯრედებში, თუმცა ლიპიდების დაგროვების ყველაზე უფრო ჩვეული ადგილი არის ღვიძლი და ამ პროცესს ცხიმოვანი გადაგვარება (სტეატოზი) ეწოდება. ღვიძლის მეტაბოლიზმიდან და ლიპიდების სეკრეციიდან გამომდინარე, მას გადამწყვეტი ფუნქცია ენიჭება ორგანიზმის ნორმალური ფუნქციონირების თვალსაზრისით და ამ პროცესებში ბალანსის დარღვევა ან მათი ნაკლებობა იწვევს მნიშვნელოვან პათოლოგიურ ცვლილებებს. განვითარებულ ქვეყნებში ღვიძლში ცხიმოვანი ცვლილებების ყველაზე ხშირი მიზეზი ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარებაა. მისი გამომწვევი სხვა მიზეზები ასევე შეიძლება იყოს დიაბეტი, ცილოვანი მალნუტრიცია, ტოქსინები, ანოქსია და სიმსუქნე. როდესაც ლიპიდები ავსებს უჯრედებს, ვაკუოლაცია იწვევს ბირთვის და სხვა ორგანულეების პერიფერიაზე გადანაცვლებას. უხეშად რომ ითქვას, ღვიძლი ხდება ყვითელი და ცხიმოვანი.

ლიპიდების დაგროვება ღვიძლის უჯრედებში ხდება მას შემდეგ, რაც უჯრედული დაზიანება ააქტიურებს ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან ერთ ან რამდენიმე მექანიზმს:

1. ღვიძლში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების მოძრაობის გაზრდა (მაგალითად, შიმშილის დროს იზრდება ცხიმოვან ქსოვილში ტრიგლიცერიდების დაშლის პროცესი და ამ გზით გამოთავისუფალი მეტი ცხიმოვანი მჟავა აღწევს ღვიძლის უჯრედებში);
2. ცხიმოვანი მჟავების ფოსფოლიპიდებად გარდაქმნის მეტაბოლური პროცესის ჩავარდნა, რასაც მოჰყვება ცხიმოვანი მჟავების ტრიგლიცერიდებად გადაქცევა;
3. ცხიმოვანი მჟავებიდან ტრიგლიცერიდების სინთეზის გაძლიერება (იზრდება ფერმენტ α -გლიცეროფოსფატაზას რაოდენობა, რომელსაც შეუძლია ტრიგლიცერიდების სინთეზის დაჩქარება);
4. აპოპროტეინების (ლიპო-აცეტორული პროტეინები) სინთეზის დაქვეითება;
5. ლიპიდების აპოპროტეინებთან დაკავშირების პროცესის დარღვევა და ლიპოპროტეინების წარმოქმნა;
6. უჯრედიდან ლიპოპროტეინების გამოტანის პროცესის ჩავარდნა;
7. ალკოჰოლის ტოქსიური ზემოქმედების შედეგად გამოთავისუფლებული თავისუფალი რადიკალებით ენდოპლაზმური რეტიკულუმის პირდაპირი დაზიანება.

ქოლესტეროლი და ქოლესტეროლის ესტერაზები შეიძლება აკუმულირდეს და მიუთითებდეს პათოლოგიურ მდგომარეობაზე. აღნიშნული პათოლოგიური მდგომარეობები გულისხმობს ათეროსკლეროზის განვითარებას (აორტისა და დიდ არტერიების შიდა ფენაში ხდება ათეროსკლეროზული ფოლაქების, გლუვი კუნთოვანი უჯრედებისა და მაკროფაგების ამოვსება ქოლესტეროლისა და ქოლესტეროლ ესტერაზების ლიპიდებით მდიდარი ვაკუოლებით). სხვა მდგომარეობები მოიცავს ქოლესტეროლით-მდიდარი დეპოზიტების წარმოქმნას ნალვლის ბუშტში და **Niemann-Pick** დაავადებას (ტიპი **C**), რაც ენზიმების გენური მუტაციებით გამოწვეული ქოლესტეროლის ტრანსპორტირების დარღვევის შედეგია.

გლიკოგენი

გლიკოგენის მარაგი ციტოპლაზმაში მნიშვნელოვან ენერგეტიკულ წყაროს წარმოადგენს ნორმალური უჯრედებისთვის. უჯრედშიდა გლიკოგენის აკუმულირება ნანახია გლიკოგენის მარაგის დაავადების სახელით ცნობილი გენეტიკური დარღვევების და გლუკოზის და გლიკოგენის მეტაბოლიზმის დარღვევის ფონზე. წყლისა და ლიპიდების აკუმულირების მსგავსად, გლიკოგენის აკუმულირება იწვევს ციტოპლაზმის ჭარბ ვაკუოლიზაციას. გლიკოგენის აკუმულირების ყველაზე ხშირი მიზეზია დიაბეტი, გლუკოზის მეტაბოლიზმის დარღვევა.

პროტეინები

ცილები უზრუნველყოფს უჯრედულ სტრუქტურას და შეადგენს უჯრედის მშრალი წონის უმეტეს ნაწილს. პროტეინების სინთეზი ხდება ციტოპლაზმის რიბოსომებზე და ამისთვის საჭიროა ამინომჟავები ლიზინი, ტრეონინი, ლეიცინი, იზოლეიცინი, მეთიონინი, ტრიპტოფანი, ვალინი, ფენილალანინი და ჰისტიდინი. პროტეინების აკუმულირება უჯრედს, სავარაუდოდ, ორი გზით აზიანებს. პირველის მიხედვით, უჯრედის მიერ ზოგიერთი პროტეინის გადაამუშავების მცდელობისას წარმოქმნილი მეტაბოლიტები (ენზიმები) უნდა აზიანებდეს უჯრედულ ორგანოებს ლიზოსომებიდან გამოთავისუფლების დროს. მეორე გზის თანახმად, ციტოპლაზმაში დაგროვილი ჭარბი პროტეინები უნდა იწვევდეს უჯრედული ორგანოების გადაადგილებას, არღვევდეს ორგანოების ფუნქციას და უჯრედშიდა კომუნიკაციებს.

ჭარბი პროტეინები პირველად აკუმულირდება თირკმელების ეპითელურ უჯრედებსა (ამახინჯებს ნეფრონების მილაკებს) და იმუნური სისტემის ანტისხეულების წარმოქმნელ პლაზმურ უჯრედებში (**B** ლიმფოციტები). რამდენიმე სახის თირკმლის პათოლოგია იწვევს შარდში პროტეინების მოლეკულების ჭარბ გამოყოფას (პროტეინურია). ჩვეულებრივ, შარდში პროტეინის შემცველობა ძალიან პატარაა ან საერთოდ არ არის. ამიტომ მათი დიდი რაოდენობით დაფიქსირება მიუთითებს უჯრედულ დაზიანებასა და უჯრედული ფუნქციონირების დარღვევაზე გლომერულების მემბრანაში.

B ლიმფოციტებში პროტეინის აკუმულირება შეიძლება გამოვლინდეს იმუნური პასუხის დროს ანტისხეულების აქტიური სინთეზის დროს. ცილის ჭარბ გროვებს რასელის სხეულებს უწოდებენ. რასელის სხეულები აღმოჩენილია მრავლობითი მიელომის დროს (პლაზმის უჯრედის სიმსივნე).

პროტეინების მუტაციებმა შეიძლება შეანელოს პროტეინის დაკეცვა, რასაც მივყავართ ნახევრად დაკეცილი ნახევარპროდუქტების დაგროვებამდე. ამის მაგალითია $\alpha 1$ -ანტიტრიფსინის დეფიციტი, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ემფიზემა. უჯრედის დაზიანების გარკვეული ტიპები უკავშირდება ციტოჩონჩხოვანი (ციტოსკელეტონი) პროტეინების აკუმულირებას. მაგალითად, ნეიროფიბრილური ჩანართები (**tangle**), რომელიც ნანახია თავის ტვინში ალცჰეიმერის დაავადების ფონზე, შეიცავს ციტოჩონჩხოვან პროტეინულ ფიბრილებს.

პიგმენტები

პიგმენტების აკუმულირება შეიძლება იყოს ნორმალური და ასევე პათოლოგიური, ენდოგენური (სხეულის შიგნით წარმოქმნილი) და გარეგანი (წარმოქმნილი სხეულს გარეთ). მაგალითად, ენდოგენური პიგმენტები წარმოქმნილია ამინომჟავებიდან (მაგ., თიროზინი, ტრიპტოფანი). ისინი შეიცავს მელანინსა და სისხლის პროტეინებს - პორფირინს, ჰემოგლობინს და ჰემოსიდერინს (ფერიტინს). ლიპიდებით მდიდარი პიგმენტები, როგორცაა ლიპოფუსცინი (დაბერების პიგმენტი ანუ ლაქები), აძლევს უჯრედებს მოყვითალო-მოყავისფრო შეფერილობას. მათ ახასიათებთ ნელი, რეგრესიული და ხშირად ატროფიული ცვლილებები. ყველაზე ხშირი ეგზოგენური პიგმენტია ნახშირბადი (ნახშირის მტვერი), ურბანულ ადგილებში ჰაერის გავრცელებული დამაბინძურებელი აგენტი. ნახშირბადის შესუნთქვისას ხდება მისი ურთერთქმედება მაკროფაგებთან და ლიმფური სადინრებით გადატანა რეგიონალურ ლიმფურ კვანძებში. ეს დაგროვებები შავ შეფერილობას აძლევს ფილტვის ქსოვილსა და პროცესში ჩართულ ლიმფურ კვანძებს. სხვა ეგზოგენური პიგმენტებია მინერალური მტვერი, რომელიც შეიცავს სილიციუმისა და რკინის ნაწილაკებს, ტყვია, ვერცხლის მარილები და ტატუირებისთვის საღებავი.

მელანინი

მელანინი აკუმულირდება კანის ეპითელურ უჯრედებსა (კერატინოციტები) და რეტინაში. ის უკიდურესად მნიშვნელოვანი პიგმენტია, რადგან იცავს კანს მზის გამოსხივების ხანგრძლივი ზემოქმედებისგან და წარმოადგენს კანის სიმსივნისგან პრევენციის მნიშვნელოვან ფაქტორს. ულტრაიისფერი გამოსხივება (მაგ., მზის გამოსხივება) ასტიმულირებს მელანინის სინთეზს, რაც სავარაუდოდ შთანთქავს ულტრაიისფერ სხივებს. მელანინი ასევე იცავს კანს ულტრაიისფერი გამოსხივების კანზე ზემოქმედებისას წარმოქმნილი დამაზიანებელი თავისუფალი რადიკალების ჩაჭერით.

მელანინი არის მოყავისფერო-მოშავო შეფერილობის პიგმენტი, რომელიც მიღებულია ამინომჟავა თიროზინისგან. იგი სინთეზირდება ეპიდერმული უჯრედებით, რომელთაც მელანოციტები ეწოდებათ და რომელიც ინახება მემბრანასთან-შეჭიდულ ციტოპლაზმურ ვეზიკულებში, რომელთაც მელანოსომები ეწოდებათ. მელანოსომა განსაკუთრებით უხვად არის მელანოციტური ციტოპლაზმის წარმონაქმნებში (**projections**), რომელსაც დენდრიტები ეწოდებათ. აქედან ისინი გადაეცემა მეზობელ კერატინოციტებს, სადაც ხდება კიდევ მელანინის დაგროვება. დენდრიტული მელანოციტები ქმნის ხიდებს მეზობელ კერატინოციტებს შორის და უცნობი მექანიზმის საშუალებით კერატინოციტებში შეჰყავთ მელანოსომები.

მელანინის ასევე შესწევს მელანოსოფორებში (მელანინის შემცველი პიგმენტური უჯრედები), მაკროფაგებში ან დერმის სხვა ფაგოციტურ უჯრედებში აკუმულირების უნარი. სავარაუდოდ, ეს უჯრედები მელანინს იღებს ახლომდებარე მელანოციტებიდან ან პიგმენტიდან, რომელიც გამოიდევენება მომაკვდავი ეპიდერმული უჯრედებიდან. ეს არის ქორფლის გამომწვევი მექანიზმი.

ასევე იშვიათად, მელანინი აკუმულირდება ადისონის დაავადების მქონე ადამიანების კანში (თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის დარღვევით გამოწვეული თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის უკმარისობა). მომატებული მელანოგენეზი (მელანინის წარმოქმნა), რომელიც აღმოჩენილია ადისონის დაავადების დროს, გამოწვეულია ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის უკუკონტ-

როლის მექანიზმის კარგით (ACTH). თირკმელზედა ჯირკვლიდან ჰორმონის გამომუშავების დაქვეითება იწვევს ACTH-ის პიტუიტარული ჯირკვლებიდან გამომუშავების მომატებას. ადისონის დაავადების დროს მელანინის წარმოქმნის გაძლიერება ძირითადად ვლინდება ACTH-ის მოლეკულის შემადგენლობაში შემავალი სეგმენტის გამო - მელანინ მასტიმულირებელი ჰორმონი (MSH).

მელანინის კონცენტრაციის ზრდა ასევე აღინიშნება „პიგმენტური ხალების“ კეთილთვისებიან ფორმაში, რომელსაც ნევუსი ეწოდება. ავთვისებიანი მელანომა კი არის კანის კიბო, რომელიც შეიცავს მელანინს. ამ ფორმას შესწევს ქსოვილში ადრეულ ეტაპზე ფართოდ ინვაზიის უნარი და ხშირად სიკვდილსაც იწვევს.

მელანინის წარმოება ქვეითდება მელანინის მეტაბოლიზმის მემკვიდრეობითი დარღვევის ფონზე, რომელსაც ალბინიზმი ეწოდება. ალბინიზმი ხშირად დიფუზურია, მოიცავს მთელ კანს, თვალსა და თმას. ალბინიზმი ასევე უკავშირდება ფენილალანინის მეტაბოლიზმს. ამ დაავადების კლასიკურ ფორმებში ადამიანს არ შესწევს თროზინის დოზად (3,4-დიჰიდროქსიფენილალანინი) გარდაქმნის უნარი, მელანინის ბიოსინთეზის შუალედური პროდუქტი. მელანინ წარმოქმნილი უჯრედები წარმოდგენილია ნორმალური რაოდენობით, მაგრამ მათ არ შეუძლიათ მელანინის წარმოქმნა. ალბინიზმის მქონე ადამიანები ძალიან მგრძობიარენი არიან მზის სხივების მიმართ და სწრაფად ლებულობენ მზის დამწვრობას. მათ ასევე აღინიშნებათ კანის კიბოს განვითარების მაღალი რისკი.

ჰემოპროტინები

ჰემოპროტინები მიეკუთვნება ყველაზე უფრო აუცილებელ ენდოგენურ პიგმენტებს. ისინი მოიცავს ჰემოგლობინსა და ჟანგვით ენზიმებს - ციტოქრომებს. რკინის ჩაჭერის, მეტაბოლიზმის, გამოყოფის და შენახვის პროცესების გააზრება მნიშვნელოვანია იმ პათოლოგიების შესასწავლად, რომელიც ამ პიგმენტებს მოიცავს. ჰემოპროტინის უჯრედში აკუმულირება გამონწვეულია რკინის ჭარბი მარაგით, რომელიც უჯრედში სისხლის ნაკადიდან გადმოიტანება. რკინა სისხლში ხვდება სამი ძირითადი წყაროდან:

1. ქსოვილოვანი მარაგიდან;
2. ნაწლავების ლორწოვანიდან;
3. მაკროფაგებიდან, რომელიც დაზიანებული ან მკვდარი ერითროციტების ამოღებას და განადგურებას ახდენს.

სისხლის პლაზმაში რკინის რაოდენობა ასევე დამოკიდებულია რკინის გადამტანი ძირითადი პროტეინის, ტრანსფერინის, მეტაბოლიზმზე.

რკინა შეინახება ქსოვილის უჯრედებში ორის სახით: ფერიტინი და ჰემოსიდერინი (როდესაც რკინა ძალიან დიდი რაოდენობით გროვდება). ჰემოსიდერინი არის მოყვითალო-მოყავისფრო პიგმენტი, რომელიც წარმოქმნილია ჰემოგლობინიდან. პათოლოგიურ მდგომარეობაში, ჭარბი რაოდენობით რკინა იწვევს ჰემოსიდერინის აკუმულირებას უჯრედებში. ჰემოსიდერინის დაგროვება ხშირად ვლინდება მაცერაციისა და სისხლჩაქცევების ადგილებზე და ფილტვებსა და ელენთაში გულის უკმარისობის ფონზე. ლოკალური სისხლჩაქცევის შემთხვევაში, კანი პირველად ხდება მონითალო-მოლურჯო და შემდეგ ხდება სისხლის წითელი უჯრედების ლიზისი, რასაც მოჰყვება ჰემოგლობინის გარდაქმნა ჰემოსიდერინად. სისხლჩაქცევის ფერის შეცვლა მიუთითებს აღნიშნულ ტრანსფორმაციაზე.

ჰემოსიდეროზი არის მდგომარეობა, როდესაც ჭარბი რკინის დაგროვება ხდება ბევრ ორგანოსა და ქსოვილში ჰემოსიდერინის სახით. აღნიშნული მდგომარეობა ხშირად ვლინდება იმ პირებში, რომელთაც სისხლი ან რკინა გადაესხათ ხანგრძლივად ან ხშირად. ჰემოსიდეროზი ასევე დაკავშირებულია საკვებიდან რკინის გაძლიერებულ შეწოვასთან, მდგომარეობების დროს, როდესაც რკინის შენახვა და ტრანსპორტი დარღვეულია ჰემოლიზური ანემიის დროს. ჩვეულებრივ, ჭარბი საკვების რკინის შეწოვის პრევენცია ხდება კუჭ-ნაწლავში. აღნიშნული პრევენციული პროცესების დარღვევამ შეიძლება გამოიწვიოს ორგანიზმში რკინის მთლიანი დაგროვება 60-დან 80 გრამამდე (გრ) (ჩვეულებრივ ეს რაოდენობა 4,5 – 5 გრამია). რკინის ჭარბად დაგროვება, როგორც ეს ხდება ჰემოქრომატოზის (გენეტიკური პათოლოგია რკინის მეტაბოლიზმის

და რკინით გადატვირთვის ყველაზე მძიმე მაგალითი) დროს, კავშირშია ღვიძლისა და პანკრეასის უჯრედების დაზიანებასთან.

ბილირუბინი არის ნორმალური მოყვითალო-მომწვანო პიგმენტი ნალველში, რომელიც მიიღება ჰემოგლობინის პორფირინის სტრუქტურულიდან. უჯრედებსა და ქსოვილებში ჭარბი ბილირუბინი იწვევს სიყვითლეს (იქტერუსი) ან კანის მოყვითალო შეფერილობას. სიყვითლე ვლინდება როდესაც პლაზმაში ბილირუბინის დონე აჭარბებს 1,5 – 2 მგ/დლ-ზე (ნორმაში ეს მაჩვენებელი 0,4 – 1 მგ/დლ-ზეა). ჰიპერბილირუბინემია ვლინდება ისეთი დაავადებების დროს 1) რომელიც უკავშირდება ერითროციტების დაშლას, როგორცაა ჰემოლიზური სიყვითლე; 2) რომელიც უკავშირდება ღვიძლში ბილირუბინის მეტაბოლიზმისა და გამოყოფის დარღვევას; და 3) რომელიც იწვევს სანალველე გზების ობსტრუქციას, როგორცაა ნალველ-კენჭოვანი დაავადება ან პანკრეასის სიმსივნე.

ზოგიერთი მედიკამენტი, განსაკუთრებით ქლორპრომაზინი და სხვა ფენოთიაზინის წარმოებულები, ესტროგენები და ჰალოტანი (საანესთეზიო საშუალება), შეიძლება გახდეს ღვიძლში ნალველის დინების ობსტრუქციის მიზეზი.

რადგან არაკონიუგირებული ბილირუბინი ცხიმში ხსნადია, მას შესწევს პლაზმის მემბრანის ლიპიდური კომპონენტების დაზიანების უნარი. ალბუმინი, პლაზმის პროტეინი, მნიშვნელოვანი დამცველობითი ფუნქციის მატარებელია, რადგან იგი პლაზმაში უკავშირდება არაკონიუგირებულ ბილირუბინს. ამ ტიპის ბილირუბინს შეუძლია ორი ტიპის უჯრედული ეფექტის გამოწვევა: ოქსიდაციური ფოსფორილირების ჯაჭვის დარღვევა და უჯრედული ცილების დაკარგვა. ორივე ეს ეფექტი შეიძლება გახდეს უჯრედის სხვადასხვა მემბრანის სტრუქტურული დაზიანების მიზეზი.

კალციუმი

კალციუმის მარილები აკუმულირდება როგორც დაზიანებულ ასევე მკვდარ ქსოვილებში. უჯრედული კალციფიცირების მნიშვნელოვან მექანიზმს დაზიანებულ მიტოქონდრიაში უჯრედგარე კალციუმის შემოდინება წარმოადგენს. სხვა მექანიზმი, რაც იწვევს ალვეოლებში (ფილტვებში აიროვანი ცვლის ადგილი), კუჭის ეპითელიუმსა და თირკმლის მილაკებში კალციუმის აკუმულირებას, არის ამ ადგილებში მჟავის გამოყოფა, რასაც მოჰყვება ლოკალურად ჰიდროქსილის იონების წარმოქმნა. ჰიდროქსილის იონები იწვევს შერეული მარილების კალციუმის ჰიდროქსიდის ($\text{Ca}[\text{OH}]_2$) და ჰიდროქსიაპატიტის ($3\text{Ca}_3[\text{PO}_4]2\text{Ca}[\text{OH}]_2$) დალექვას. დაზიანება ხდება მაშინ, როდესაც კალციუმის მარილები გროვდება და მკვრივდება, რაც ხელს უშლის უჯრედების ნორმალური სტრუქტურის შენარჩუნებასა და ნორმალურ ფუნქციონირებას.

პათოლოგიური კალციფიკაცია შეიძლება იყოს დისტროფიული ან მეტასტაზური. დისტროფიული კალციფიკაცია ვლინდება მომაკვდავ ან მკვდარ ქსოვილში ნეკროზის ადგილებში (ნეკროზის ტიპები: კოაგულაციური, კანუოზური, თხევადი, ცხიმოვანი). იგი ვლინდება ფილტვებისა და ლიმფური ჯირკვლების ქრონიკული ტუბერკულოზის, არტერიების შორს წასული ათეროსკლეროზის (ფოლაქებში დაგროვების გამო შემავიწროვებელი) და ხშირად გულის სარქველების დაზიანების დროს. გულის სარქველების კალციფიკაცია ხელს უშლის სარქველების გახსნასა და დახურვას, რაც გამოიხატება შუილით. კორონარული არტერიების კალციფიკაცია, რაც განაპირობებს ხოლმე მათ მძიმე შევიწროებასა და თრომბოზს, შესაძლოა მოჰყვეს მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარება. დისტროფიული კალციფიკაციის სხვა ადგილი არის სიმსივნის შუა ნაწილი. დროთა განმავლობაში ხდება სიმსივნის ცენტრის ჟანგბადით მომარაგების შემცირება, რის გამოც ეს ნაწილი კვდება და კალციფიცირდება. კალციუმის მარილები ვლინდება, როგორც ჭუჭყიანი, დაქუცმაცებული გრანულები, რომელიც ქვის სიმყარით ხასიათდება. როდესაც რამდენიმე ფენა ედება ერთმანეთს, ისინი ქვიშის მარცვლებს ემსგავსება და მათ ფსამომას სხეულებს უწოდებენ.

კალციფიკაციაზე პასუხისმგებელი ზუსტი პათოგენური მექანიზმები ცნობილი არ არის. პოპულარული ჰიპოთეზის თანახმად მკვდარი უჯრედების პროგრესირებადი განადგურებისას წარმოქმნილი დენატურირებული (შეცვლილი) ცილები უპირატესად უკავშირდება ფოსფატის იონებს. ფოსფატის იონები შემდეგ რეაქციაში შედის კალციუმის იონებთან და ქმნის ფოსფატ კარბონატის ნალექს და, ზოგჯერ, კალციუმის ფოსფატის კრისტალურ წარმონაქმნებს

ჩანართების სახით. დისტროფიული კალციფიკაცია ნელა ვითარდება და წარმოადგენს მკვდარი უჯრედების ლოკაციაზე მიმანიშნებელ აშკარა მარკერს.

მეტასტაზური კალციფიკაცია შედგება მინერალური ჩანართებისგან, რომელიც წარმოიქმნება დაუზიანებელ ნორმალურ ქსოვილებში ჰიპერკალციემიის (სისხლში კალციუმის ჭარბი შემცველობის) შედეგად. მდგომარეობა, რაც იწვევს ჰიპერკალციემიას მოიცავს ჰიპერპარათიეოზს, ვიტამინი D-ს ტოქსიურ დონეს, ჰიპერთირეოზს, ახალშობილის იდიოპათიურ ჰიპერკალციემიას და ადისონის დაავადებას (ადრენოკორტიკული ნაკლებობა). ამასთან, ჰიპერკალციემია უკავშირდება სისტემურ სარკოიდოზს, რძე-ტუტოვან სინდრომს და გაზრდილი ძვლის დემინერალიზაციას, რაც შესაძლოა გამონვეული იყოს ძვლის სიმსივნეებით, ლეიკემიითა და კიბოს გავრცელებული ფორმით. ჰიპერკალციემია ასევე შეიძლება გამოიწვიოს გარკვეულ სიტუაციებში ფოსფატის შეკავებით მიმდინარე თირკმელების უკმარისობის შორს წარსულმა ფორმებმა, რასაც მოჰყვება ჰიპერპარათირეოზი. ფოსფატის დონის მატებასთან ერთად იზრდება პარათირეოიდული ჯირკვლის აქტივობა, რაც იწვევს მოციკულირე კალციუმის დონის მატებას.

ურატი

ადამიანებში, შარდმუყავა (ურატი) წარმოადგენს პურინების კატაბოლიზმის საბოლოო პროდუქტს ენზიმის ურატი ოქსიდაზის არარსებობის პირობებში. შრატის ურატის კონცენტრაცია ზოგადად სტაბილურია: მიახლოებით 5 მგ/დლ პოსტპუბერტატულ მამაკაცებში და 4.1 მგ/დლ პოსტპუბერტატულ ქალებში. შრატის ურატის დონის შენარჩუნების მხრივ დარღვევები იწვევს ჰიპერურიკემიას და ნატრიუმის ურატის კრისტალების ჩანართების წარმოქმნას ქსოვილებში, რომელიც იწვევს ტკივილის ფენომენს, რომელიც ცნობილია ზოგადი სახელით - პოდაგრა. აღნიშნული დარღვევები მოიცავს მწვავე ართრიტს, ქრონიკულ პოდაგრულ ართრიტს, ტოფუსს (ურატის კრისტალების მყარი კვანძოვანი კანქვეშა დეპოზიტები, რომელიც გარშემორტყმულია ფიბროზით), და ნეფრიტი (ნეფრონების ანთება). ქრონიკული ჰიპერურიკემია იწვევს ურატების დეპოზიციას ქსოვილში, უჯრედის დაზიანებას და ანთებას. რადგან ურატის კრისტალების დეგრადაცია აღარ ხდება ლიზოსომური ენზიმებით, ისინი განაგრძობენ არსებობას მკვდარ უჯრედებშიც.

სისტემური გამოვლინებები

უჯრედული დაზიანების სისტემური მანიფესტირება მოიცავს ზოგად სისუსტესა და დაღლილობის შეგრძნებას, კარგად ყოფნის შეგრძნების დაკარგვასა და მადის ცვლილებას. ხშირად ვლინდება ცხელება ანთებითი პასუხის დროს წარმოქმნილი ბიოქიმიური სუბსტრატების გამო.

უჯრედული კვდომა

გარეგანი მნიშვნელოვანი სტიმულის საპასუხოდ უჯრედის დაზიანება ხდება შეუქცევადი და უჯრედი საბოლოოდ კვდება. უჯრედის სიკვდილი ისტორიულად კლასიფიცირდებოდა როგორც ნეკროზი და აპოპტოზი. ნეკროზი ხასიათდება პლაზმის მემბრანის სტრუქტურების სწრაფი კარგვით, ორგანელების შემუშვებით, მიტოქონდრიული დისფუნქციითა და აპოპტოზის ტიპური დამახასიათებელი ნიშნების ნაკლებობით. აპოპტოზი ცნობილია როგორც რეგულირებადი ან პროგრამირებული უჯრედული პროცესი, რომელიც ხასიათდება უჯრედული ფრაგმენტების „ჩავარდნით“ (dropping off), რომელთაც აპოპტოზური სხეულები ეწოდებათ. ამ დრომდე მხოლოდ ნეკროზი განიხილებოდა როგორც პასიური ან შემთხვევითი მოვლენა, რომელიც თან სდევდა მძიმე ან უეცარ დაზიანებას. ეს გამოსავალი დამახასიათებელია მძიმე ხშირი დაზიანებებისთვის იშემიის, ტოქსინის ზემოქმედების, გარკვეული ინფექციების და ტრამვის ფონზე. ამჟამად უკვე გასაგებია რომ გარკვეულ სიტუაციებში, როგორც არის სიკვდილის პროტეაზების აქტივაცია, ნეკროზი ასევე შეიძლება გამოწვეული იყოს რეგულირებული ან პროგრამირებული მოლეკულური გზებით. აქედან გამომდინარე, ახლა უკვე გამოიყენება ახალი ტერმინი დაპროგრამებული ნეკროზი, ანუ ნეკროპტოზი. ისტორიულად, პროგრამირებული უჯრედის კვდომა მხოლოდ შეესაბამება აპოპტოზს; ამჟამად უკვე ცნობილია რომ ნეკროზული უჯრედის კვდომა ასევე უკავშირდება გენეტიკურად განსაზღვრულ სასიგნალო სისტემას (ეს მექანიზმი აღმოჩენილია ბოლო დროს დაავადებებზე ჩატარებული პათოფიზიოლოგიური კვლევებით).

ნეკროზი

უჯრედული კვდომა საბოლოოდ იწვევს უჯრედის დაშლას ან ნეკროზს. ნეკროზი არის უჯრედული ცვლილებების ჯამი, რაც ვლინდება ლოკალური უჯრედის სიკვდილითა და უჯრედული თვით-მონელების პროცესით, ცნობილი აუტომონელების ანუ აუტოლიზისის სახელით. უჯრედები კვდება გაცილებით უფრო დიდი რაოდენობით, ვიდრე ნეკროზული ცვლილებების დაფიქსირება ხდება სინათლის მიკროსკოპით. იმ სტრუქტურულ ცვლილებებს, რომელიც მიუთითებს შეუქცევად დაზიანებასა და ნეკროზის დადგომას, წარმოადგენს გენეტიკური მასალის პროგრესული დარღვევა და პლაზმისა და ორგანელების მემბრანების დარღვევა. რადგან მემბრანული მთლიანობა ირღვევა, ნეკროზული უჯრედის შემცველობა გამოდის გარეთ და შეიძლება გახდეს გარშემო ქსოვილებში ანთების განვითარების გამომწვევი მიზეზი. ნეკროზის მოგვიანებით ეტაპებზე, უმეტესი ორგანელები იშლება და კარიოლიზისი (ბირთვის განოვს და ქრომატინის ლიზისი ჰიდროლიზური ენზიმებით) მიმდინარეობს. ზოგიერთ უჯრედებში, ბირთვი იჭმუხნება და ზომაში მცირდება, გენეტიკური მასალა ხდება მკვრივი (პიკნოზისი). პიკნოზური ბირთვი საბოლოოდ გაინოვება (კარიოლიზისის გზით) DNA-ის ჰიდროლიზური ლიზოსომური ენზიმების მოქმედების შედეგად.

გარეთა უჯრედული დაზიანება, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ნეკროზი, მოიცავს მიტოქონდრიის დაზიანებას. ამ დროს ყალიბდება მიტოქონდრიული გამავალი ფორები გარე მემბრანაში. აღნიშნული არხები (ფორები) პროტონის პოტენციალების გავრცელების საშუალებას იძლევა, რასაც მოჰყვება ATP-ის გენერირების დარღვევა და უჯრედის სიკვდილი. ახალი მტკიცებულებები აჩვენებს, რომ დაპროგრამებული ნეკროზი ასოცირდება მწვავე პანკრეატიტის და ბადურის ჩამოშლის დროს ქსოვილის დაზიანების განვითარებასთან და უზრუნველყოფს თანდაყოლილ იმუნურ პასუხს ვირუსულ ინფექციაზე, რაც გამომწვევაა იმ ისტორიული მოსაზრებით, რომლის მიხედვითაც უნდა ხდებოდეს უჯრედის პასიური სიკვდილი დეზორგანიზებული ან არარეგულირებადი გზით.

სხვადასხვა სახის ნეკროზი, როგორც წესი, ხდება სხვადასხვა ორგანოსა და ქსოვილში და ზოგჯერ შეიძლება მიუთითებდეს უჯრედის დაზიანების მიზეზსა და მექანიზმზე. განარჩევენ ოთხი მთავარი ტიპის ნეკროზს: კოაგულაციური, თხევადი, კაზეოზური და ცხიმოვანი. სხვა ტიპის ნეკროზი, განგრენოზული ნეკროზი, არ წარმოადგენს უჯრედის სიკვდილის განსაკუთრებულ სახეობას, მაგრამ ეხება ქსოვილის უფრო დიდი უბნების სიკვდილს.

კოაგულაციური ნეკროზი, რომელიც პირველად ჩნდება თირკმელებში, გულსა და თირკმელზედა ჯირკვლებში, ჩვეულებრივ წარმოადგენს მძიმე იშემიით გამოწვეული ჰიპოქსიის ან ქიმიური დაზიანებით (განსაკუთრებით ვერცხლისწყლის ქლორიდის გადაყლაპვის დროს) გამოწვეული ჰიპოქსიის შედეგს. კოაგულაცია გამოწვეულია ცილის დენატურაციით, რაც იწვევს ცილის ალბუმინის ცვლილებას ფელატინის გამჭვირვალე მდგომარეობიდან მყარ, გაუმჭვირვალე მდგომარეობად, (მოხარშული კვერცხის ცილის მსგავსი). ნეკროზული ქსოვილები მკვრივი და ოდნავ შემუშავებული შესახედაობისაა. კოაგულაციური ნეკროზის ზონას ინფარქტი ეწოდება.

თხევადი ნეკროზი, როგორც წესი, გამოწვეულია თავის ტვინის ნეირონებისა და გლიური უჯრედების იშემიური დაზიანებით. მკვდარი ტვინის ქსოვილი სწრაფადვე განიცდის თხევად ნეკროზირებას, რადგან ტვინის უჯრედები მდიდარია მონელებითი ჰიდროლიზური ენზიმებითა და ლიპიდებით და ტვინის მცირე რაოდენობით შემაერთებულ ქსოვილს შეიცავს. რადგან უჯრედები მონელება საკუთარი ჰიდროლაზებით, ქსოვილი ხდება რბილი, თხიერი და გამოიყოფა ჯანსაღი ქსოვილისგან, ხდება ცისტის ფორმირება.

თხევადი ნეკროზი შეიძლება ასევე იყოს ბაქტერიული ინფექციის, კერძოდ სტაფილოკოკური, სტრეპტოკოკური და ნანლაგის ჩხირით (*Escherichia coli*-ით) გამოწვეული ინფექციების შედეგი. ასეთ დროს ჰიდროლაზები გამოიყოფა ნეიტროფილების ლიზოსომებიდან (ფაგოციტები მიიზიდება დაინფიცირებულ ადგილზე ბაქტერიების მოსაკლავად). ნეიტროფილური ჰიდროლაზებით ბაქტერიული უჯრედების და მიმდებარე ქსოვილის უჯრედების თხიერ მდგომარეობაში გადაყვანას მოჰყვება ჩირქის დაგროვება.

კაზეოზური ნეკროზი, რომელიც ჩვეულებრივ გამოწვეულია ფილტვის ტუბერკულოზური ინფექციით, განსაკუთრებით *Mycobacterium tuberculosis*, წარმოადგენს კოაგულაციური და თხევადი ნეკროზის კომბინაციას. მკვდარი უჯრედები იშლება, მაგრამ ნამსხვრევები ჰიდროლა-

ზებით სრულად არ მოინელება. ქსოვილი რბილდება და იღებს მარცვლოვან ფორმას და წააგავს ახლად ამოყვანილ ყველს, აქედან გამომდინარეობს მისი სახელიც.

ცხიმოვანი ნეკროზი, რომელიც ვლინდება სარძევე ჯირკვალზე, პანკრეასსა და მუცლის ღრუს სტრუქტურებზე, წარმოადგენს უჯრედების დაშლას, რომელიც გამოწვეულია ძლიერი ენზიმების ზემოქმედებით (ლიპაზები). ლიპაზა შლის ტრიგლიცერიდებს, ათავისუფლებს თავისუფალ ცხიმოვან მჟავებს, რაც შემდეგ უკავშირდება კალციუმს, მაგნიუმსა და ნატრიუმის იონებს, იქმნება საპონი (პროცესი, რომელიც ცნობილია როგორც საპონიფიკაცია). ნეკროზულ ქსოვილს აქვს გაუმჭვირვალე და თეთრი ცარცის მსგავსი შესახედაობა.

განგრენოზული ნეკროზი, ტერმინი რომელიც ხშირად გამოიყენება ქირურგიულ კლინიკურ პრაქტიკაში, მიუთითებს ქსოვილის სიკვდილზე და წარმოადგენს მძიმე ჰიპოქსიური დაზიანების შედეგს, რომელიც ხშირად ვლინდება ათეროსკლეროზის ან დიდი არტერიების დაზიანების ფონზე, ძირითადად ქვემო კიდურებზე. ჰიპოქსიიდან და შემდგომ ბაქტერიების ინვაზიიდან გამომდინარე ქსოვილებში ვლინდება ნეკროზი. მშრალი განგრენა ჩვეულებრივ კოაგულაციური ნეკროზის შედეგია. კანი ხდება ძალიან მშრალი და შეჭმუხნული, რაც ვლინდება დანაოჭებით და მისი ფერი ხდება მუქი ყავისფერი ან შავი (სურათი 2.10). სველი განგრენა ვითარდება მაშინ როდესაც ნეიტროფილები იჭრება ადგილზე, რაც იწვევს ნეკროზის გათხიერებას. ეს ჩვეულებრივ ხდება შინაგან ორგანოებში, იწვევს ადგილის გაციებას, შემუშებას და მუქ შეფერილობას. შეიგრძნობა უსიამოვნო სუნი, ჩირქიდან გამომდინარე და თუ სისტემური სიმპტომები მძიმდება, მაშინ შესაძლოა დადგეს სიკვდილიც.

სურათი 2.10 თითების მშრალი განგრენა



წყარო: Damjanov I: *Pathology for the health professions*, ed 4, Philadelphia, 2012, Saunders

აიროვანი განგრენა განგრენის განსაკუთრებული ტიპია, რომელიც გამოწვეულია დაზიანებული ქსოვილის ინფექციით. მის გამომწვევს წარმოადგენს *Clostridium*-ის მრავალი სახეობიდან ერთ-ერთი. ანაერობული ინფექცია წარმოქმნის ჰიდროლიზურ ენზიმებსა და ტოქსინებს, რაც არღვევს შემაერთებელ ქსოვილსა და უჯრედულ მემბრანებს და იწვევს ბუშტუკების მსგავსი აირების წარმოქმნას კუნთოვან უჯრედებში. აიროვანი განგრენა შეიძლება იყოს ფატალური, თუკი ფერმენტები შლის სისხლის წითელი უჯრედების მემბრანებს, არღვევს მათი ჟანგბადის გადატანის უნარს. სიკვდილი დგება შოკის შედეგად. მდგომარეობას მკურნალობენ ანტიბიოტისინებითა და დამატებითი ჟანგბადით, რომელიც მიეწოდება ჰიპერბარულ (წნევაში) კამერაში.

აპოპტოზი

აპოპტოზი (ჩავარდნა - “dropping off”) უჯრედის სიკვდილის განსაკუთრებული სახეა, რომელიც ნეკროზისგან მრავალი რამით განსხვავდება. აპოპტოზი უჯრედის თვით-განადგურების აქტიურ პროცესს წარმოადგენს, რომელსაც უჯრედის პროგრამირებული სიკვდილი (ტიპი I) ეწოდება და ვლინდება როგორც ნორმალური ასევე პათოლოგიური ქსოვილის ცვლილებით. ამ პროცესის დაწყება და დასრულება მჭიდროდ დამოკიდებულია რეგულირებად უჯრედულ პროგრამაზე. საშუალოდ მოზრდილ ადამიანს შეუძლია 10 მილიარდამდე ახალი უჯრედის წარმოქმნა ყოველ დღე და იმავე რაოდენობით განადგურება. ნორმალური ფიზიოლოგიური სი-

კვდილი აპოპტოზის სახით ვლინდება ემბრიოგენეზის პერიოდში; ჰორმონდამოკიდებული ქსოვილის უკუგანვითრება ჰორმონის მოხსნის შემდეგ, მაგალითად, მეძუძურ ქალში სარძევე ჯირკვლის ინვოლუცია (უკუგანვითრება, შემცირება) ბავშვის ძუძუთი კვების შეწყვეტის შემდეგ; უჯრედების დაკარგვა მზარდი უჯრედების პოპულაციაში, როგორცაა მოუმწიფებელი ლიმფოციტები ძვლის ტვინში ან თიმუსში, რომელიც არ გამოხატავს შესაბამის რეცეპტორებს; და შესაძლო საზიანო ლიმფოციტების ელიმინაცია, რაც შეიძლება თვით-რეაქტიული იყოს და გამოიწვიოს უჯრედის სიკვდილი საჭირო ფუნქციის შესრულების შემდეგ (მაგ., ნეიტროფილები მწვავე ანთებითი რეაქციის შემდეგ). აპოპტოზით სიკვდილი ინვესს უჯრედების კარგვას ბევრი პათოლოგიური მდგომარეობის დროს, შემდეგის ჩართვით:

- უჯრედის მძიმე დაზიანება. როდესაც უჯრედის დაზიანება აჭარბებს უჯრედის აღდგენას, ეს ინვესს აპოპტოზს. DNA დაზიანება შეიძლება პირდაპირ ან არაპირდაპირ უკავშირდებოდეს თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნას;
- დაუკეცავი პროტეინების დაგროვება. ეს შეიძლება იყოს გენეტიკური მუტაციების ან თავისუფალი რადიკალების მოქმედების შედეგი. დაუკეცავი პროტეინების ჭარბად დაგროვებას ER-ში მიყვავართ მდგომარეობამდე, რომელიც ენდოპლაზმური რეტიკულური სტრესის (ER სტრესი) სახელით არის ცნობილი (იხ. თავი 1). ER სტრესი ინვესს უჯრედის აპოპტოზურ კვდომას. ეს მექანიზმი დაკავშირებულია ცნს-ის და სხვა ორგანოების რამდენიმე დეგენერაციულ დაავადებასთან;
- ინფექციები (განსაკუთრებით ვირუსული). აპოპტოზი შეიძლება იყოს ვირუსის პირდაპირი ან არაპირდაპირი მოქმედების შედეგი (მასპინძლის იმუნური პასუხი). ციტოტოქსიური T ლიმფოციტების პასუხი ვირუსულ ინფექციაზე შეიძლება გამოვლინდეს აპოპტოზის სახით, ამიტომაც ახდენენ ინფექციური უჯრედების ლიკვიდაციას. ამ პროცესმა შეიძლება გამოიწვიოს ქსოვილის დაზიანება და ეს იგივე პროცესია, რაც სიმსივნისა და გადანერგილი ქსოვილების მოცილების შემთხვევაში ვლინდება უჯრედების კვდომის სახით;
- ქსოვილის სადინრების ობსტრუქცია. სადინრების ობსტრუქციით ქსოვილებში, პანკრეასის, თირკმელებისა და პაროტიდული ჯირკვლების ჩათვლით, აპოპტოზი ინვესს პათოლოგიურ ატროფიას.

ჭარბი ან არასაკმარისი აპოპტოზი ცნობილია დისრეგულაციური აპოპტოზის სახელით. დაბალი აპოპტოზის მაჩვენებელმა შეიძლება გამოიწვიოს ანომალური უჯრედების გადარჩენა, მაგალითად მუტაციური უჯრედების, რაც, თავის მხრივ, ზრდის კიბოს განვითარების რისკს. დეფექტური აპოპტოზი ვერ ახდენს მასპინძელი ქსოვილის მიმართ (თვით-ანტიგენები) წარმოქმნილი ლიმფოციტების ელიმინაციას, რაც ინვესს აუტოიმუნურ დარღვევებს. ცნობილია, რომ გაზრდილი აპოპტოზი ახასიათებს რამდენიმე ნეიროდეგენერაციულ დაავადებას, იმემიურ დაზიანებას (როგორცაა მიოკარდიუმის ინფარქტი და ინსულტი) და ვირუსული ინფექციების დროს ვირუსებით ინფიცირებული უჯრედების კვდომას.

აპოპტოზის დაწყება და დასრულება დამოკიდებულია მკაცრად რეგულირებულ პროგრამებზე. სიკვდილის პროგრამა მოიცავს ენზიმებს რომელიც შლის სხვა პროტეინებს - პროტეაზები, რომელთა გააქტიურება ხდება პროტეოლიზური აქტივაციის გზით იმ სიგნალების საპასუხოდ, რაც განაპირობებს აპოპტოზს. ამ პროტეაზებს ეწოდებათ კასპაზები, რომელიც არის ასპარტული მჟავა-სპეციფიკური პროტეაზების ოჯახი. გააქტიურებული სუიციდური კასპაზები იშლება და, ააქტიურებენ ოჯახის სხვა წევრებს, რასაც თან სდევს "თვითმკვლელობის" მთელი კასკადის გაძლიერება. აქტივირებული კასპაზები უჯრედში შემდეგ შლის სხვა მნიშვნელოვან პროტეინებსაც, რითიც კლავს უჯრედებს სწრაფად და მოწესრიგებულად. ორ განსხვავებულ გზას, რომელიც ერთმანეთს გადაფარავს კასპაზის აქტივაციის დროს, ეწოდება მიტოქონდრიული (შიდა) გზა და სიკვდილის რეცეპტორის (გარეგანი) გზა. უჯრედები, რომელიც კვდება აპოპტოზის შედეგად, გამოათავისუფლებს ქიმიურ ფაქტორებს და ახდენს ფაგოციტების რეკრუტირებას, რომელიც სწრაფად შთანთქავს მკვდარი უჯრედების ნარჩენებს, რითიც ამცირებს ანთების განვითარების რისკს. ნეკროზის დროს კი უჯრედის სიკვდილი არ არის მოწესრიგებული პროცესი, მწვავე დაზიანების შედეგად დაღუპული უჯრედები შუპდება, იშლება და ბოლოს მისი შიგთავსი იღვრება გარშემო არსებულ ქსოვილზე, რაც სავარაუდოდ ინვესს კიდევ ანთებით პასუხს.

აუტოფაგია

ტერმინი აუტოფაგია მოდის ბერძნულიდან, ნიშნავს „საკუთარი თავის შეჭმას“. აუტოფაგია, როგორც „გადამამუშავებელი ქარხანა“, არის თვით-დესტრუქციული პროცესი და გადარჩენის მექანიზმი. იგი ახდენს ლიზოსომებში ციტოპლაზმური კომპონენტებისა და ორგანელების დესტრუქციას (კატაბოლური ფუნქცია) და იცავს ძირითად მეტაბოლიტებს მეტაბოლური და საკვები ნივთიერებების ჰომეოსტაზის გასაძლიერებლად (ანაბოლური ფუნქცია). აუტოფაგიას ენიჭება ცენტრალური როლი უჯრედის ჰემოსტაზში და ეს მნიშვნელოვანია მრავალგვარი პროცესის კუთხით, როგორცაა განვითარება, უჯრედის პროლიფერაცია, რემოდელირება, დაბერება, კიბოს, გულის უკმარისობის, ნეიროდეგენერაციული დაავადებების განვითარება, ანტიგენის გამოხატვა, ანთება, ინფექციის, მეტაბოლური დაავადებების განვითარება და უჯრედის სიკვდილი. აუტოფაგია ძალიან კომპლექსურია და ქსოვილის სპეციფიკაზე დამოკიდებული. როდესაც უჯრედები შიმშილობენ ან საკვები მასალების ნაკლებობა აქვთ, აუტოფაგიური პროცესი იღებს კანიზალიზაციის სახეს და მონელებულ შიგთავსს გარდაქმნის. აუტოფაგია შეიძლება ინარჩუნებდეს უჯრედულ მეტაბოლიზმს შიმშილობის დროს და ახდენს დაზიანებული ორგანელებისა და დაუკეცავი პროტეინების ამოღებას, რითიც ზრდის უჯრედის გადარჩენის შანსს.

მეტაბოლურ სტრესთან ერთად, აუტოფაგია უზრუნველყოფს ATP-სა და მაკრომოლეკულებს ენერჯის წყაროდ და ამით უწყობს ხელს უჯრედის გადარჩენას; თუ სტრესი ძალიან ინტენსიურია, უჯრედები შეიძლება გადავიდეს აუტოფაგურ დაპროგრამებული უჯრედული სიკვდილის ფაზაში, რომელიც განსხვავდება აპოპტოზისგან.

აუტოფაგური უჯრედული სიკვდილი (ტიპი II პროგრამირებული უჯრედული სიკვდილი) ხასიათდება ორმაგი ან მრავალმეზრანიანი ციტოპლაზმური ვეზიკულებით, რომელიც შთანთქავს ციტოპლაზმის/ციტოპლაზმურ ორგანელებს, როგორცაა მიტოქონდრია და ER; მაშინ, როცა I ტიპის დაპროგრამებული უჯრედების სიკვდილის დროს აპოპტოზი ძირითადად კასპაზის აქტივაციისა და უჯრედული კომპონენტების განადგურების შედეგია.

აუტოფაგია აქცენტირებულია კიბოს შემთხვევაში. ზოგიერთი მოსაზრებით, აუტოფაგია თრგუნავს სიმსივნის განვითარებას; უმეტესი შეხედულებით, აუტოფაგია ხელს უწყობს სიმსივნის განვითარებას. კიბომ შეიძლება აუტოფაგია გამოიყენოს მიკროგარემოს სტრესიდან გადარჩენისთვის ზრდისა და მეტი აგრესიულობის მიზნით. აუტოფაგიის მექანიზმები, რომელიც ხელს უწყობს კიბოს განვითარებას, მოიცავს p53 სიმსივნის სუპრესორული ცილის ინდუქციის ჩახშობას და მიტოქონდრიის ფუნქციის შენარჩუნებას. მკვლევარების ძალისხმევა ასევე მიმართულია აუტოფაგიის დათრგუნვისაკენ, რათა ამ გზით გაუმჯობესდეს კიბოს მკურნალობის სქემები.

აუტოფაგია განსაკუთრებით ახასიათებთ კარდიომიოციტებს, კარდიულ ფიბრობლასტებს, ენდოთელურ უჯრედებს, სისხლძარღვოვანი გლუვი კუნთების უჯრედებსა და მაკროფაგებს. ოპტიმალური აუტოფაგური აქტივობა კრიტიკულია კარდიოვასკულური ჰომეოსტაზისა და ფუნქციის შესანარჩუნებლად და ამ პროცესის დარღვევამ შეიძლება კარდიოლოგიური დაავადებების განვითარება გამოიწვიოს.

აუტოფაგიის პროცესი, როგორც ჯანსაღ უჯრედებში ნაგვის შეგროვებისა და ნაგვის გადამუშავების კუთხით კრიტიკული პროცესი, ნელდება და შესაძლოა ნაკლებად დისკრიმინაციული გახდეს უჯრედების დაბერებისას. შედეგად ხდება დამაზიანებელი აგენტების დაგროვება უჯრედებში, რაც აზიანებს მათ და იწვევს უჯრედის დაბერებას. მაგალითად, CNS-ის ნეირონებში სუფთა პროტეინის პროდუქტების პროცესის ჩავარდნა იწვევს დემენციას. ხოლო სუფთა ROS წარმომქმნელი მიტოქონდრიის აქტივობაში ჩავარდნა იწვევს DNA-ის მუტაციებსა და კიბოს განვითარებას. ამგვარად, ეს პროცესები შეიძლება ნაწილობრივ საზღვრავდეს კიდევ დაბერების პროცესს. ამრიგად, ნორმალურმა აუტოფაგიამ შეიძლება პოტენციურად გაახალგაზრდავოს ორგანიზმი და თავიდან აიცილოს კიბოს განვითარება, ისევე როგორც სხვა დეგენერაციული დაავადებები. აუტოფაგია ასევე შეიძლება იყოს უკანასკნელი იმუნური დაცვა იმ ინფექციური მიკროორგანიზმებისგან, რომელიც აღწევს უჯრედში.

დაბერებული და შეცვლილი უჯრედისა და ქსოვილის ბიოლოგია

ტერმინები დაბერება და სიცოცხლის ხანგრძლივობა სინონიმად გამოიყენება; თუმცა, ისინი არ არის ეკვივალენტური. დაბერება ჩვეულებრივ ისაზღვრება როგორც ნორმალური ფიზიოლოგიური პროცესი, რომელიც არის უნივერსალური და გარდაუვალი, მაშინ როდესაც სიცოცხლის ხანგრძლივობა არის დრო დაბადებიდან სიკვდილამდე და გამოიყენება დაბერების პროცესის შესასწავლად. დაბერება არის ქსოვილებისა და ორგანოების პროგრესირებული კარგვა დროის განმავლობაში. ის არის ქრონიკული დაავადებების ფართო სპექტრის რისკ-ფაქტორი. მკვლევარები ყურადღებას აქცევენ დაბერების გენეტიკურ, ეპიგენეტიკურ, ანთებით, ჟანგვითი სტრესულ და მეტაბოლურ წარმომავლობას. სხვა გამოსაკვლევი სფეროა ინტრაუტერული გარემოს როლი; პერსონალური, ქცევითი და სოციალური მხარდაჭერა; ჰორმონული და ცირკულაციური ფაქტორები, როგორცაა ინსულინი/ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორის 1 (IGF-1) სასიგნალო სისტემა; მიტოქონდრიების დისფუნქცია და უჯრედული დისფუნქციისა და დაბერების ნვლილი ანთებითი მიკროგარემოს შექმნაში, რაც განაპირობებს ქრონიკულ დაავადებას, სისუსტესა და სიცოცხლის ხანგრძლივობის შემცირებას. დაბერებასთან დაკავშირებული კვლევების ძირითადი გამოწვევაა უჯრედისა და ქსოვილის დაბერების მიზეზების გაცალკევება მასთან დაკავშირებული ფართო ცვლილებებისგან.

პრეკლინიკურ მონაცემებზე დაყრდნობით მკვლევარები მიუთითებენ „საერთო დაბერების ჰიპოთეზის“ საჭიროებაზე, როგორც იმ ერთ გზას ან იმ გზების ერთობლიობას, რომელიც არეგულირებს დაბერების პროცესს და მასთან დაკავშირებულ დაავადების რისკებს. მაგალითად, აღნიშნული გზები მოიცავს სიბერეს, პროტეოსტაზასა და მეტაბოლიზმის ცვლილებებს. მაგრამ საკამათო თემა არის დაბერების პროცესის მრავალფეროვნება. როგორც ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) ბოლო ანგარიშშია აღნიშნული, ადამიანები არ ბერდებიან ერთნაირი სიჩქარით და მსგავსი დაავადებების ფონზე. იდენტური ტყუპების იმუნურ ფაქტორებზე ჩატარებულმა ბოლო კვლევამ აღმოაჩინა მზარდი განსხვავებები იდენტურ ტყუპებს შორის, ასაკის მატებასთან ერთად მიუთითა არამემკვიდრეობითი ფაქტორების ან გარემო ფაქტორების მკვეთრ გავლენაზე.

დაბერების დროს დაზიანება (senescence) არის უჯრედებზე პროლიფერაციული პროცესის მუდმივი გაჩერება სხვადასხვა სტრესის საპასუხოდ და იგი შესაძლოა დაბერების და ასაკთან დაკავშირებული დაავადებების განმაპირობებელი ფაქტორი იყოს. დაბერების დროს დაზიანებული უჯრედები აკუმულირდება სხვადასხვა ქსოვილში დროთა განმავლობაში და შეიძლება გამოიწვიოს ქსოვილოვანი დისფუნქცია.

ადამიანებში დაბერების ბიოლოგიური პროცესის გაგება არასრულყოფილია, მაგრამ ეს მნიშვნელოვანია ორი ფაქტორის გამო:

1. დაბერებასთან დაკავშირებული დაზიანება იწვევს ქსოვილის აღდგენის უნარის დაქვეითებას, უჯრედული ციკლის შეჩერების გამო პროგენიტორ უჯრედებში;
2. ის აწარმოებს პროანთებით და მატრიქსის დეგრადაციად მოლეკულებს, რაც ცნობილია, როგორც დაბერებასთან ასოცირებული სეკრეტორული ფენოტიპი (SASP). დაბერების მახასიათებელია დაზიანებული მაკრომოლეკულების დაგროვება ტელომერის ეროზიის, დნმ-ის დაზიანების, ეპიგენეტიკური სტრესის, ROS დაგროვების, ER სტრესისა და სხვა ფაქტორების საფუძველზე. დაბერებული უჯრედები, რომელიც ახდენს სტრესის აკუმულირებას, საბოლოოდ აღწევს ზღურბლოვანი უჯრედული სტრესის გარკვეულ მაჩვენებელს, რის საფუძველზეც შემდეგ ხდება მათი უჯრედის ციკლიდან ამოგდება. უჯრედული დაბერების დაზიანება წარმოადგენს ანტისიმბიოზურ მექანიზმს, რადგან ხდება ამ უჯრედების პერმანენტული ჩაჭერა და გასუფთავება იმუნური უჯრედებით პროინფლამატორული, ჰემოსტატიკური ფაქტორების როგორც SASP-ის ნაწილის სეკრეციის გამო. ამ პროცესს გარკვეული სარგებელიც აქვს, რაც გამოიხატება ქრილობის მოშუშებასა (აფერხებს ქსოვილის ფიბროზს) და ემბრიოგენეზში.

დაბერება უკავშირდება ცირკულირებადი ციტოკინებისა და პროანთებითი მარკერების დონის მატებას. დაბერებასთან დაკავშირებული იმუნური სისტემის ცვლილებები, ანთება-დაბერების სახელით ცნობილი, მოიცავს იმუნური სისტემის გააქტიურებას და ცხიმოვანი ქსოვილის მიერ ციტოკინების გაზრდილ სეკრეციას და წარმოადგენს ქრონიკული ანთების ძირითად გან-

მაპირობებელ მიზეზებს. ინტერლეიკინ 6-ის (IL-6), IL-1-ის, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი-ალფას და C-რეაქტიული პროტეინის (CRP) მაღალი დონე ასოცირდება ხანდაზმულ ადამიანებში ავადობისა და სიკვდილიანობის გაზრდილ რისკთან. კვლევებმა TNF- α და IL-6 დონეები წარმოაჩინა სისუსტის მარკერებად. დაბალი ხარისხის ანთება საფუძვლად უდევს სარკოპენიას, ხოლო მრავალი მექანიზმების შემადგენელი პროანთებითი ციტოკინები, მათ შორის, თრომბოციტების აქტივაციისა და ენდოთელიუმის აქტივაციის ჩათვლით, შეიძლება დიდ როლს ასრულებდეს გულ-სისხლძარღვთა შემთხვევების დადგომაში. ანთებითი გზების დისრეგულაცია ზეგავლენას ახდენს CNS-ზე და უკავშირდება ნეიროდეგენერაციული დაავადებების განვითარებას (მაგ., ალცჰეიმერის დაავადება, პარკინსონის დაავადებათა, გვერდითი ამიოტროფიული სკლეროზი და მრავლობითი სკლეროზი). იმუნოაქტივაციის მიღმა, ცხიმოვანი ქსოვილი მაკროფაგების მეშვეობით წარმოქმნის IL-6, TNF- α და ადიპოკინებს. ვისცერული ქსოვილის დიდი რაოდენობა ან მაღალცხიმოვანი დიეტა დაკავშირებულია CRP-ს და IL-6-ის მატებასთან ჭარბწონიან ადამიანებში და ზოგ შემთხვევაში არაჭარბწონიან ადამიანებშიც. ანთების კიდევ ერთი მექანიზმი უკავშირდება მიტოქონდრიას და Nlrp3 ანთებითი ნაწილის გააქტიურებას. Nlrp3 ანთებითი კომპლექსი არის მუტიპროტეინების კომპლექსი და, უჯრედული საფრთხის საპასუხოდ, შეუძლია პროკა-სპაზა1-ის გააქტიურება, რაც იწვევს IL-1 β და IL-18 პროანთებითი ციტოკინების დამუშავებასა და სეკრეციას. Nlrp3-ის ანთებადი აქტივატორების უმეტესობა წარმოქმნის მიტოქონდრიულ ROS-ს. სხვა მექანიზმი, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ანთების გაძლიერება ასაკთან ერთად კოაგულაციური სისტემის გააქტიურებაა. კოაგულაცია წარმოადგენს ანთების საპასუხო რეაქციის ნაწილს საერთო კომპონენტებითა და ურთიერთქმედებით. ასაკოვნებში დაფიქსირებული მომატებული ჰიპერკოაგულაციური მდგომარეობა შეიძლება წარმოადგენდეს არტერიული და ვენური თრომბოზების მომატებული შემთხვევების განმაპირობებელ ფაქტორს. მიკრობიოტა თამაშობს მნიშვნელოვან როლს იმუნური სისტემის ჩამოყალიბებასა და ფუნქციონირებაზე. ადაპტაციური იმუნიტეტი ასაკთან ერთად ქვეითდება, მაგრამ თანდაყოლილმა იმუნიტეტმა შეიძლება განაპირობოს მსუბუქი ჰიპერაქტიურობა.

მიკრობიოტა ფუნდამენტურ როლს ასრულებს იმუნური სისტემის ინდუქციასა და ფუნქციონირებაში. მაღალი შემოსავლების მქონე ქვეყნებში, ანტიბიოტიკების ჭარბმა გამოყენებამ, დიეტის ცვლილებებმა და დამხმარე პარაზიტების განადგურებამ, როგორცაა ნემატოდები, შეიძლება ჩამოაყალიბოს ისეთი მიკრობიოტა, რომელიც არ არის გამძლე, არ არის მრავალფეროვანი, რაც აუცილებელია დაბალანსებული იმუნური სისტემის შესანარჩუნებლად. აღნიშნული ცვლილებები მნიშვნელოვნად უნდა განაპირობებდეს მსოფლიოს გარკვეულ ნაწილებში აუტოი-მუნური და ანთებითი დარღვევების დრამატულ ზრდას.

სიცოცხლის ხანგრძლივობა ცხოველებში შეიძლება ხელოვნურად შეიცვალოს. თუმცა სიცოცხლის განახგრძლივება არ ნიშნავს დაბერების შეფერხებას! მაგალითად, მწვავე მიოკარდიუმის მკურნალობით შეიძლება სიკვდილის თავიდან აცილება, მაგრამ დაბერების ჩვეული ციკლი მაინც გაგრძელდება. მიუხედავად იმისა, რომ დროის მსვლელობის შეჩერება შეუძლებელია (ქრონოლოგიური დაბერება), შესაძლოა შეფერხდეს ან კონკურენტულად შესუსტდეს ჯანმრთელობის გაუარესება ან ბიოლოგიური დაბერება.

ახალგაზრდობის აღდგენამ ასაკოვან უჯრედებსა და ქსოვილებში შექმნა ე.წ. გამაახალგაზრდავებელი ინტერვენციები. ექსპერიმენტები იმის შესამოწმებლად, შესაძლებელია თუ არა მოხუცი ცხოველის უჯრედებისა და ქსოვილების აღდგენა ახალგაზრდა ორგანიზმში, მოიცავს მიდგომას, რომელსაც ეწოდება ჰეტეროქრონული (ანუ, ახალგაზრდადან მოხუცი ან მოხუციდან ახალგაზრდის) ტრანსპლანტაცია და ჰეტეროქრონული პარაბიოზი, როდესაც ორი ცხოველის სისტემური მიმოქცევა ერთდება ერთმანეთთან. სისტემური გაახალგაზრდავება შეიძლება მოხდეს სისხლსა და ქსოვილებში პროტეინული კომპონენტების აღდგენით, განსაკუთრებით ეს ეხება ქემოკინებსა და ციტოკინებს.

სავარაუდოა, რომ კვებას აქვს დიდი ზეგავლენა ასაკთან შეჭიდული დაავადების განვითარებასა და პრევენციაზე. მცენარეებისგან მიღებული საკვები ფიტოქიმიური და მაკრო და მიკროკვებითი დანამატები იწვევს ოქსიდაციურ სტრესს და ანთებითი სასიგნალო სისტემის ჩართვას და არეგულირებს მეტაბოლურ პროცესს და ბიოენერგეტიკას, რაც შეიძლება გადაითარგმნოს გენის გამოხატულების ეპიგენეტიკურ ფორმებში. ახალი მონაცემები მიუთითებს კომპლექსურ ურთიერთქმედებაზე საკვების კომპონენტებსა და ჰისტონების მოდიფიკაციას, დნმ-ის მეთი-

ლაციას, რნმ-ის არაკოდირებულ ექსპრესიას და ქრომატინის რემოდელირების ფაქტორებს შორის (ყველა ეს ფაქტორი გავლენას ახდენს ანთებაზე). ერთი ნახშირბადის მეტაბოლიზმში ჩართული კვებითი სუბსტრატები, როგორცაა ფოლატი, ვიტამინი B12, ვიტამინი B6, რიბოფლავინი, მეთიონინი, ქოლინი და ბეტაინი, მონაწილეობს დნმ-ის მეთილაციის პროცესში. ეს ხდება უნივერსალური მეთილის დონორის S-ადენოსილმეთიონინისა და მეთილტრანსფერაზას ინჰიბიტორის S-ადენოსილჰომოცისტეინის დონის რეგულირებით. სხვა საკვებ ნივთიერებებსა და საკვების ბიოაქტიურ კომპონენტებს, როგორცაა რეტინოინის მჟავა, რესვერატროლი, კურკუმინი, სულფორაფანი და ჩაის პოლიფენოლები, შეუძლიათ ეპიგენეტიკური შაბლონების მოდულირება სადენოსილმეთიონინის და S-ადენოსილჰომოცისტეინის დონის შეცვლის გზით ან ფერმენტების ჰისტონის დნმ-ის მოდიფიკაციისა და დნმ-ის მეთილის მოდიფიკაციის გზით. ფარმაკოლოგიურმა ჩარევებმა შეიძლება აღადგინოს უჯრედულ და ბიოქიმიურ დონეზე ახალგაზრდობისთვის დამახასიათებელი პროცესები. ძუძუმწოვრების სამიზნე ფერმენტი რაპამიციინი (mTOR) მგრძობიარეა უჯრედში საკვები ნივთიერებების შემცველობისადმი და ამით ხდება ცილების სინთეზისა და ენერჯის გამოყენების რეგულირება. ნამლის რაპამიციინის გამოყენებით, mTOR ინჰიბიტორი, შეიძლება გაიზარდოს თავის სიცოცხლის ხანგრძლივობა. სხვა მედიკამენტებს, რომელთა სამიზნესაც დაბერების პროცესი წარმოადგენს, შეადგენს მელტფორმინი, რესვერატროლი და ანტიკალციტონინის გენით რეგულირებადი პეპტიდი (CGRP).

ნორმალური სიცოცხლისა და მოსალოდნელი სიცოცხლის ხანგრძლივობა (normal life span and life expectancy)

ადამიანის მაქსიმალური სიცოცხლის ხანგრძლივობა 80-100 წელია და ის ერთნაირია ყველა პოპულაციისთვის. განვითარებად (პრიმიტიულ) საზოგადოებაში მცირე რაოდენობით ადამიანი აღწევს სიცოცხლის მაქსიმალურ ხანგრძლივობას. მაშინ როდესაც იმ საზოგადოებებში, სადაც ყურადღება ექცევა სანიტარულ ფაქტორებს, ცხოვრების პირობებს, კვებით სტატუსსა და ჯანმრთელობის მოვლას, ადამიანთა სიცოცხლის მაჩვენებელმა შეიძლება მაქსიმუმს მიაღწიოს. სიცოცხლის მოსალოდნელი ხანგრძლივობა არის მოცემულ ასაკში დარჩენილი სიცოცხლის წლების საშუალო რაოდენობა.

დაბერება: დეგენერაციული უჯრედგარე ცვლილებები

უჯრედგარე ფაქტორები, რაც გავლენას ახდენს დაბერების პროცესზე არის კოლაგენთან დაკავშირება; უჯრედებზე თავისუფალი რადიკალების გავლენის ზრდა; ფასციის, მყესების, ლიგამენტების, ძვლებისა და სახსრების სტრუქტურული ცვლილებები და პერიფერიული ვასკულური დაავადების განვითარება, კერძოდ, ათეროსკლეროზის განვითარება.

დაბერება უჯრედგარე მატრიქსზე მოქმედებს შემდეგი გზით: გაზრდილი ჯვარედინი კავშირები, სინთეზის დაქვეითება და კოლაგენის დეგრადაციის გაძლიერება. აღნიშნული ცვლილებები ელასტინის გაქრობასთან და პროტეოგლიკანებისა და პლაზმის პროტეინების ცვლილებებთან ერთად, იწვევს დარღვევებს, რომელიც საბოლოოდ გამოიხატება დეჰიდრატაციასა და კანის დანაოჭებაში. ასაკთან შეჭიდული სხვა დეფექტები უჯრედგარე მატრიქსში არის ჩონჩხის კუნთების ცვლილება (მაგ., ატროფია, ტონუსის დაქვეითება, შეკუმშვის უნარის კარგვა), კატარაქტა, დივერიტული, თიაქარი და მალთაშუა დისკების გაგლეჯვა.

ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები, რომელიც წარმოიქმნება ოქსიდაციური სტრესის საფუძველზე (მაგ., სუნთქვითი ჯაჭვი, ფაგოციტოზი, პროსტაგლანდინების სინთეზი), აზიანებს ქსოვილს დაბერების პროცესში. აღნიშნული ჟანგბადის პროდუქტები უკიდურესად რეაქტიულია და შეიძლება დააზიანოს ბირთვის მჟავები, დაშალოს პოლისაქარიდები, დაჟანგოს პროტეინები, მოახდინოს უჯერი ცხიმოვანი მჟავების პეროქსიდაცია და მოკლას და გამოიწვიოს უჯრედის ლიზისი. სამიზნე უჯრედებზე ოქსიდანტების ზემოქმედებამ შესაძლოა მიგვიყვანოს ავთვისებიან გადაგვარებამდე, განსაკუთრებით DNA-ის დაზიანების გზით. ჟანგბადის რადიკალებით გამოწვეულმა პროგრესირებამდე და კუმულაციურმა დაზიანებამ შეიძლება დააზიანოს უჯრედული ფუნქციონირება და ეს შეესაბამება დაბერების დროს ცვლილებებს. აღნიშნული ჰიპოთეზა ეფუძნება დაბერების ცვეთის თეორიას, რომლის მიხედვითაც ზიანი დროთა განმავლობაში

ვლობაში აკუმულირდება, რაც ამცირებს ორგანიზმის უნარს შეინარჩუნოს სტაბილური მდგომარეობა. იმის გამო, რომ ამ უანგზადის რეაქტიულ სახეობებს შეუძლიათ არა მხოლოდ სამუდამოდ დაზიანონ უჯრედები, არამედ გამოიწვიონ მათი სიკვდილიც, საჭიროდ იქნა მიჩნეული დაბერების პროცესში მათი როლის შესახებ ახალი მტკიცებულებების მოძიება.

ძალიან საინტერესოა დაბერებასა და უჯრედგარე სუბსტანციების გაქრობასა და ცვლილებებს შორის დამოკიდებულება, რაც მნიშვნელოვანი უნდა იყოს სისხლძარღვების მთლიანობის თვალსაზრისით. დაბერება კარდიოვასკულური დაავადებების განვითარების მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორია. ასაკის მატებასთან ერთად ვასკულური ოქსიდაციური სტრესიც მატულობს, რასაც არ სდევს ანტიოქსიდანტური დამცველობითი მექანიზმის კომპენსატორულად გააქტიურება. ვასკულური ენდოთელური დისფუნქცია ხასიათდება ვაზოდილატაციიდან, ანტიკოაგულაციიდან, ანტიპროლიფერაციური მოქმედებიდან და ანთების სანინაალმდეგო მოქმედებიდან ნონასწორობის გადანაცვლებით პროინფლამაციური, პროპროლიფერაციული და პროკოაგულაციური მდგომარეობებისკენ, რითიც იზრდება კარდიოვასკულური შემთხვევებისა და დაავადებების რისკი.

ოქსიდაციური სტრესი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სანყის ეტაპზე ათეროსკლეროზული დაზიანების ფორმირებაში: მის პროგრესირებასა და პროცესის დესტაბილიზაციაში. დაბერებასთან ერთად ლიპიდები, კალციუმი და პლაზმის პროტეინები ლაგდება სისხლძარღვების კედლებში. აღნიშნული დეპოზიტები იწვევს ბაზისური მემბრანის გასქელებას და გლუვი კუნთების ფუნქციონირების შეცვლას, რასაც მოჰყვება ათეროსკლეროზის განვითარება (პროგრესირებადი დაავადება, რაც იწვევს სერიოზულ პრობლემებს ასაკის მატებასთან ერთად ინსულტის, მიოკარდიუმის ინფარქტის, თირკმელების დაავადებისა და პერიფერიული ვასკულური დაავადების ჩათვლით).

უჯრედული დაბერება

დაბერებასთან დაკავშირებული უჯრედული ცვლილებების მახასიათებლებია ატროფია, ფუნქციის დაქვეითება და უჯრედების კარგვა, სავარაუდოდ, აპოპტოზის გამო. აღნიშნული მიზეზებიდან გამომდინარე უჯრედული ფუნქციის კარგვა განაპირობებს დარჩენილ უჯრედებში ჰიპერტროფიისა და ჰიპერპლაზიის სახით კომპენსატორული მექანიზმების გამოვლინებას, რამაც შეიძლება მიგვიყვანოს მეტაპლაზიამდე, დისპლაზიამდე და ნეოპლაზიის განვითარებამდე. ყველა აღნიშნულმა ცვლილებებმა შეიძლება გამოიწვიოს რეცეპტორების გადაადგილებისა და ფუნქციის, კვებითი გზების, უჯრედული პროდუქტის გამომუშავებისა და ნეიროენდოკრინული საკონტროლო მექანიზმების ცვლილება. სიბერის დროს უჯრედი, DNA, RNA, უჯრედული პროტეინები და მემბრანები განსაკუთრებით მგრძნობიარეა დამაზიანებელი სტიმულების მიმართ. DNA განსაკუთრებით დაუცველია ისეთი დაზიანებების მიმართ, როგორცაა წყვეტა, კარგვა და დამატებები (breaks, deletions and additions). მიუხედავად იმისა, რომ დროთა განმავლობაში მას შეუძლია საკუთარი თავის აღდგენა, ასაკოვანი უჯრედის DNA-ის შეკეთების უნარი მაინც მცირდება. DNA-ის განახლების ნაკლებობის გამო იზრდება უჯრედების მგრძნობელობა მუტაციების მიმართ, რაც შეიძლება იყოს ლეტალური ან გამოიწვიოს ნეოპლაზიის განვითარება.

მიტოქონდრიები არის ორგანოლები, რომელიც პასუხისმგებელია ეუკარიოტული უჯრედების მიერ გამოყენებული ენერჯის ძირითადი ნაწილის გენერირებაზე. მიტოქონდრიული DNA (mtDNA) ახდენს ელექტრონის გადაცემის ჯაჭვის ზოგიერთი ცილის კოდირებას, სისტემის, რომელიც აუცილებელია ადენოზინ დიფოსფატის (ADP) ATP-ად გარდაქმნისთვის. mtDNA-ის მუტაციებს შეუძლია უჯრედისთვის ATP-ის წარმოება და მუტაციები კორელაციაშია დაბერების პროცესთან. ყველაზე ხშირი ასაკთან შეჭიდული mtDNA-ის მუტაცია ადამიანის ორგანიზმში არის დიდი გადანაცვლება, რომელსაც ეწოდება 4977 ნაშლა, ან ჩვეულებრივი ნაშლა და ის გვხვდება 40 წელზე მეტი ასაკის ადამიანებში.

ფიზიოლოგიური მდგომარეობების ფონზე ROS-ის პროდუქცია უკავშირდება აერობული ATP-ის წარმოების ფარგლებში სუნთქვის ჯაჭვის აქტივაციას. ამიტომ, მიტოქონდრიების გაზრდილი აქტივობა, თავის მხრივ, შეიძლება იყოს უჯრედებისთვის „ოქსიდაციური სტრესი“. ROS-ის წარმოქმნა მნიშვნელოვნად იზრდება ბევრი პათოლოგიური მდგომარეობების დროს, სადაც სუნთქვითი ჯაჭვია ჩართული mtDNA-ის გამო, რაც აუცილებელია ნორმალური უანგვი-

თი ფოსფორილებისთვის, მდებარეობს ROS-ის წარმოქმნილი სუნთქვითი ჯაჭვის მახლობლად. mtDNA-ის კუმულაციური დაზიანება წარმოადგენს დაბერებისა და ზოგიერთი პროგრესირებადი დაავადებების (დიაბეტი, სიმსივნე და გულის უკმარისობა) შემადგენელ კომპონენტს.

ქსოვილოვანი და სისტემური დაბერება

შეიძლება ითქვას, რომ თითოეული ფიზიოლოგიური პროცესი შესაძლოა ნაკლები ეფექტიანობით ხასიათდებოდეს ასაკის მატების ფონზე. უფრო დამახასიათებელი ქსოვილოვანი ცვლილებები დაბერების ფონზე არის პროგრესირებადი სიმტკიცე და რიგიდობა, რაც აზიანებს ბევრ სისტემას, არტერიული, პულმონური და ძვალ-კუნთოვანი სისტემების ჩათვლით. სისხლძარღვებისა და ორგანოების სიხისტის შედეგია სისხლის ნაკადისადმი პერიფერიული წინააღმდეგობის პროგრესული ზრდა. უჯრედშიდა და უჯრედგარე ნივთიერებების მოძრაობა ასევე ჩვეულებრივ მცირდება ასაკთან ერთად, ისევე როგორც ფილტვების დიფუზიის უნარი. ორგანოებში სისხლის ნაკადი მცირდება, მაგალითად, თირკმლის პლაზმის დინება.

ენდოკრინულ და იმუნურ სისტემებში ცვლილებები მოიცავს თიმუსის ატროფიას. მიუხედავად იმისა, რომ ეს ხდება პუბერტატში, ის ინვესს T-დამოკიდებულ ანტიგენებზე (უცხო ცილები) იმუნური პასუხის დაქვეითებას, აუტოანტისხეულების და იმუნური კომპლექსების წარმოქმნის გაძლიერებას (ანტისხეულები შეკრული ანტიგენთან) და საერთო იმუნური ტოლერანტობის დაქვეითებას მასპინძელ უჯრედებში, რაც კიდევ უფრო ამცირებს იმუნური სისტემის ეფექტურობას ცხოვრების მოგვიანებით ეტაპებზე. ქალებში რეპროდუქციული სისტემა ხასიათდება კვერცხუჯრედის კარგით, ხოლო მამაკაცებში - სპერმატოგენეზის დაქვეითებით. ჰორმონებზე რეაგირება მცირდება სარძევე ჯირკვლებსა და ენდომეტრიუმში.

კუჭში აღინიშნება დაცლის შეფერხება და ჰორმონებისა და მარილმჟავას სეკრეციის დაქვეითება. კუნთოვანი ატროფია ამცირებს პერისტალტიკის მოძრაობებს მოტორული ტონუსისა და კუმულაციური დაქვეითების გზით. სარკოპენია კუნთოვანი მასისა და სიძლიერის კარგვა, ვლინდება დაბერების დროს. ასაკში შესული ადამიანის კანის ეპიდერმისი ატროფირდება და ნოჭდება და იცვლება დერმის, ცხიმებისა და კუნთების შემცველობა.

მთლიანად ორგანიზმის ცვლილებები გულისხმობს სიმალლის დაქვეითებას; კისრის, ბარდაყისა და მკლავების გარშემოწერილობის შემცირებას; მენჯის გაფართოებასა და ცხვირის და ყურების დაგრძელებას. ამ ცვლილებებიდან ზოგიერთი ქსოვილის ატროფიისა და ძვლოვანი მასის დაქვეითების შედეგია, რაც განპირობებულია ოსტეოპოროზითა და ოსტეოართრიტით. სხეულის კომპოზიციაში ზოგიერთი ცვლილება მოიცავს სხეულის წონის მატებას, რაც შუა ასაკში იწყება (მამაკაცები იმატებენ 50 წლამდე და ქალები 70 წლამდე) და ცხიმის მასის მატებას, რასაც თან სდევს სიმალლის, წონის, ცხიმები-თავისუფალი მასის (FFM) და სხეულის უჯრედის მასის დაქვეითება სიცოცხლის გვიან ეტაპებზე. FFM მოიცავს ყველა მინერალს, პროტეინებსა და წყალს დამატებული ყველა კომპონენტი ცხიმების გარდა. რადგან ცხიმების რაოდენობა მატულობს, მთლიანი სხეულის წყლის პროცენტული მაჩვენებელი კლებულობს. ორგანიზმში მატულობს ცხიმები და ცხიმების ცენტრალური განაწილება (მუცელზე), რაც უკავშირდება არა-ინსულინ-დემოკიდებული დიაბეტისა და გულის დაავადების განვითარებას. მთლიანი ორგანიზმის კალიუმის კონცენტრაცია ასევე მცირდება უჯრედული მასის დაქვეითების გამო. ნატრიუმ/კალიუმის ფარდობის გაზრდა სავარაუდოს ხდის უჯრედული მასის დაქვეითებას, რასაც თან სდევს უჯრედგარე შემცველობის მატება.

მიუხედავად იმისა, რომ ასაკის მატებისას გამოვლენილი ზოგიერთი ცვლილება სავარაუდოდ თანდაყოლილი უნდა იყოს, არის ცვლილებები, რომლის გამომწვევი მიზეზი თვითონ დაბერებაა. ხანდაზმულობა ზრდის დაავადებისადმი მონყვლადობას. სიკვდილი სდევს ტრამვას ან ინსულტს, დაქვეითებული უჯრედული, ქსოვილოვანი და ორგანული ფუნქციების გამო.

სისუსტე (frailty)

სისუსტე არის მომატებული დაუცველობის მდგომარეობა სტრესით გამომწვეული ჰომეოსტაზის ცუდი აღდგენის სახით გამოვლენილი, თავის მხრივ, ზრდის არასასურველი შედეგების რისკს, მათ შორის, დაცემის, დელირიუმის, ინვალიდობის, ხანგრძლივი მოვლისა და სიკვდილის ჩათვლით. მსოფლიოს მასშტაბით პოპულაციის დაბერება ჩქარდება და დაბერების ყველაზე

უფრო პრობლემური გამოვლინება არის სისუსტე. ამ სისუსტის ფონზე მცირე სტრესული მოვლენა, როგორცაა ახალი წამლის შეთავაზება, მცირე ინფექცია ან მცირე ქირურგია, შეიძლება გახდეს სივდილის მიზეზი, ხშირად სერიოზული ჯანმრთელობის მდგომარეობის ცვლილების მიზეზი.

სისუსტის პათოფიზიოლოგია მოიცავს ბევრ ურთიერთდაკავშირებულ სისტემას. კომპლექსური და მრავალმხრივი დაბერების მექანიზმები გავლენას განიცდის გენეტიკური/ეპიგენეტიკური და გარემო ფაქტორებით, რაც არეგულირებს უჯრედებში გენების განსხვავებულ გამოვლინებებს და შეიძლება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი იყოს დაბერებისთვის. სისუსტის განვითარების შესწავლის მიზნით, კარგია ტვინისა და ენდოკრინული, იმუნური და ჩონჩხის კუნთების სისტემების შესწავლა. სისუსტე ასევე დაკავშირებული აღმოჩნდა რესპირატორული, კარდიოვასკულური, რენული, ჰემოპოეზური და თრომბების წარმოქმნის სისტემების და კვებითი სტატუსის (როგორც მნიშვნელოვანი შუალედური ფაქტორის) ფიზიოლოგიური რეზერვების კარგვასთან. სქესთან დაკავშირებული რამდენიმე განსხვავებით შესაძლოა აიხსნას სისუსტის განსხვავებული დონეები:

1. მამაკაცებში კუნთოვანი მასის ბაზისური მაღალი დონე შეიძლება სისუსტისადმი დამცველობითი ფაქტორი იყოს;
2. ტესტოსტერონი და ზრდის ჰორმონი შეიძლება სიკეთის მომტანი იყოს კუნთოვანი მასის შენარჩუნების კუთხით;
3. კორტიზოლის რეგულაცია უფრო მოშლილია ასაკოვან ქალებში, ვიდრე კაცებში;
4. იმუნურ ფუნქციებსა და სასქესო სტეროიდების მიმართ იმუნურ პასუხში ცვლილებები მამაკაცებს უფრო მონყვლადს ხდის სეფსისისა და ინფექციის მიმართ, ხოლო ქალებს უფრო ქრონიკული ანთებითი მდგომარეობებისა და კუნთოვანი მასის კარგვისადმი;
5. აქტივობისა და კალორიების მიღების უფრო დაბალი დონე შეიძლება გავლენას ახდენდეს ქალების სისუსტისადმი უფრო მონყვლადობაზე.

სომატური სიკვდილი

სომატური სიკვდილი არის ინდივიდის სიკვდილი. ცოცხალ ორგანიზმში უჯრედული კვდომის თანმდევი ცვლილებებისგან განსხვავებით, სიკვდილის შემდეგ ცვლილებები არის დიფუზური და არ მოიცავს ანთების საპასუხო კომპონენტებს. სიკვდილის დადგომიდან რამდენიმე წუთში, ვლინდება სიკვდილის შემდგომი ცვლილებები. ყველაზე უფრო დამახასიათებელი გამოვლინებაა სუნთქვისა და ცირკულაციის შეწყვეტა. კანი, როგორც წესი, ხდება ფერმკრთალი და მოყვითალო; თუმცა სიცოცხლისდროინდელი ტუჩებისა და ლოყების შეფერილობა შეიძლება გაყვეს სიკვდილის შემდეგაც, ისეთი მიზეზით გამოწვეული სიკვდილის ფონზე, როგორცაა ნახშირბადის მონოქსიდით მონამვლა, დახრჩობა და ქლოროფორმით მონამვლა.

სხეულის ტემპერატურა თანდათან ეცემა სიკვდილის დადგომისთანავე და შემდეგ უფრო სწრაფად ვარდება დაბლა (დაახლოებით -16.9° -დან -17°C -მდე/სთ), სანამ 24 საათის გასვლის შემდეგ სხეულის ტემპერატურა არ გაუტოლდება გარემოს ტემპერატურას. სხვადასხვა ინფექციური დაავადებებით გამოწვეული სიკვდილის ფონზე, სხეულის ტემპერატურა მოკლე დროის განმავლობაში შეიძლება ისევ მომატებული დარჩეს. სიკვდილის შემდეგ სხეულის ტემპერატურის დაქვეითებას ალგორ მორტის (*algor mortis*) ეწოდება.

არტერიული წნევა ბადურის სისხლძარღვებში მცირდება, რაც იწვევს კუნთების დაძაბულობის შემცირებას და გუგების გაფართოებას. სახე, ცხვირი და ლოყები იღებს ნაწვეტებულ და მკვეთრ გამოხატულებას, რადგან ამ არიდან გაედინება სითხეები და სისხლი. მიზიდულობის ძალა სისხლს აიძულებს დაგროვდეს ქვემო ქსოვილებში, რის გამოც ეს ნაწილი იძენს იასამნისფერ შეფერილობას, რასაც ლივორ მორტის ანუ გვამური ლაქები ეწოდება (*livor mortis*). როგორც წესი, განაკვეთის გაკვეთების დროს სისხლი არ გადმოედინება. კანი კარგავს ელასტიურობასა და გამჭვირვალობას.

სიკვდილიდან 6 საათის განმავლობაში, კუნთებში გროვდება მჟავა ნაერთები ნახშირწყლების დაშლის და ატფ-ის დაქვეითების გამო. ეს აფერხებს მიოზინის ატფ-დამოკიდებულ განცალკევებას აქტინისგან (კონტრაქტული ცილები) და ვითარდება კუნთების გამკვრივება, ანუ გვა-

მური გაშეშება (*rigor mortis*). მცირე ზომის კუნთები ზიანდება პირველად, კერძოდ კი სალექი კუნთები. 12 – 14 საათის განმავლობაში, *rigor mortis* აღინიშნება მთელ სხეულზე. *Rigor mortis* თანდათანობით მცირდება და 12 – 14 საათში სხეული დუნდება.

ლპობის (პუტრიფიკაციის) ნიშნები, დაშლის მდგომარეობა უსიამოვნო სუნით, ჩვეულებრივ ვლინდება სიკვდილიდან 24-48 საათის შემდეგ. ლპობითი ცვლილებები მრავალნაირი შეიძლება იყოს გარემო ტემპერატურიდან გამომდინარე. ყველაზე თვალსაჩინოა კანის მომწვანო შეფერილობა, განსაკუთრებით მუცელზე. ვარაუდობენ, რომ ფერის შეცვლა დაკავშირებულია ჰემოლიზური სისხლის ქსოვილებში დიფუზიასთან და სულფჰემოგლობინის გამომუშავებასთან. ქვემო მდებარე ქსოვილებით გამონვეული კანის აშრევა-აცლა (*slippage*) ან გაფაშრება იმავე დროს მიმდინარეობს. ამის შემდეგ, სხეულის შეშუპება ან შებერილობა და თხევადი ცვლილებები მიმდინარეობს, რაც ზოგჯერ ინვევს სხეულის ღრუების გახსნას. მიკროსკოპულ დონეზე, რეფრაქტერული ცვლილებები ასოცირდება ფერმენტების გათავისუფლებასა და ლიზურ დაშლასთან, რომელსაც ეწოდება სიკვდილის შემდგომი აუტოლიზი.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Kumar V, Abbas A, Aster J. *Robbins & Cotran pathologic basis odisease*. ed 9. Saunders: Philadelphia; 2015.
- Matkovich SJ, et al. Cardiac disease status dictates functional mRNA targeting profiles of individual microRNAs. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(6):774–784.
- Ucar A, et al. The miRNA-212/132 family regulates both cardiac hypertrophy and cardiomyocyte autophagy. *Nat Commun*. 2012;3:1078.
- Thum T. Noncoding RNAs and myocardial fibrosis. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(11):655–663.
- Alberts B, et al. *Molecular biology of the cell*. ed 6. Garland Science: New York; 2015.
- Hausenloy DJ, Yellon DM. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(4):193–209.
- Valko M, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1):44–84.
- Murphy E, Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia—reperfusion injury. *Physiol Rev*. 2008;88(2):581–609.
- Murphy E, Steenbergen C. What makes the mitochondria a killer? Can we condition them to be less destructive? *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813:1302–1308.
- Ong SB, et al. The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;78:23–34.
- Holmström KM, Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signaling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(6):411–421.
- Shadel GS, Horvath TL. Mitochondrial ROS signaling in organismal homeostasis. *Cell*. 2015;163:560–569.
- Konior A, et al. NADPH oxidases in vascular pathology. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(17):2794–2814.
- Touyz RM, Briones AM. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension. *Hypertens Res*. 2011;34:5–14.
- Tse G, et al. Reactive oxygen species, endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction: the link with cardiac arrhythmogenesis. *Front Physiol*. 2016;7:313.
- Kvietys PR, Granger DN. Role of reactive oxygen and nitrogen species in the vascular responses to inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2012;52:556–592.
- Sovari AA. Cellular and molecular mechanisms of arrhythmia by oxidative stress. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016:9656078.

- Wu F, Tian FJ, Lin Y. Oxidative stress in placenta: health and diseases. *Biomed Res Int*. 2015;2015:293271.
- Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia and related disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(11).
- Pereira RD, et al. Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. *Biomed Res Int*. 2015;2015:814543
- Bai J, Cederbaum AI. Mitochondrial catalase and oxidative injury. *Biol Signals Recept*. 2001;10(3–4):189–199.
- Guo C, et al. Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2013;8(21):2003– 2014.
- Young KJ, Bennett JP. The mitochondrial secret(ase) of Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(Suppl 2):S381– S400.
- Ray PD, et al. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal*. 2012;24:981– 990.
- Lee J, Giordano S, Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signaling. *Biochem J*. 2012;441(2):523–540.
- Huang R, et al. Modeling the TOX21 10K chemical profiles for in vivo toxicity prediction and mechanism characterization. *Nat Commun*. 2016;7:10426; 10.1038/ncomms10425.
- Seeff LB, et al. Herbal products and the liver: a review of adverse effects and mechanisms. *Gastroenterology*. 2015;148:517–532.e3.
- Gu X, Manautou JE. Molecular mechanisms underlying chemical liver injury. *Expert Rev Mol Med*. 2013;14:e4.
- Hanzlik RP, et al. The reactive metabolite target protein database (TPDB)—a web-accessible resource. *BMC Bioinformatics*. 2007;8:95.
- National Institutes of Health and Prevention (NIH). *America’s addiction to opioids: heroin and prescription drugs*. [Washington, DC] 2014 [Author].
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *World drug report*. [Available at:] <http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR2012.html>; 2012.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: summary of national findings*. NSDUH Series H-46, HHS Publication No. (SMA) 13-4795. 2013 [Rockville, MD; Author].
- Murray KF, et al. Drug-associated hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(5):395–405.
- Madrigal-Santillan E, et al. Review of natural products with hepatoprotective effects. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14787–14804.
- Singh D, et al. Drug-induced liver toxicity and prevention by herbal antioxidants: an overview. *Front Physiol*. 2015;6:363.
- World Health Organization (WHO). *Air pollution*. [Geneva; Author; Available at] http://www.who.int/topics/air_pollution/en/; 2016.
- Brook RD, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(21):2331–2378.
- Hoek G, et al. Long-term air pollution exposure and cardiorespiratory mortality: a review. *Environ Health*. 2013;12(1):43.
- Pope CA, et al. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N Engl J Med*. 2009;360:376– 386.
- U.S. Environmental Protection Agency (EPA). *EPA criteria air pollutants*. [Washington, DC; Author; Available at:] <https://www.epa.gov/criteria-air-pollutants>; 2016.

- Occupational Safety and Health Administration (OSHA). *Lead*. U.S. Department of Labor: Washington, DC; 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Lead*. U.S. Department of Health & Human Services, Centers for Disease Control and Prevention: Atlanta, GA; 2016 [Available at] www.cdc.gov/lead/.
- Neal AP, Guilarte TR. Mechanisms of lead and manganese neurotoxicity. *Toxicol Res*. 2013;2:99–114.
- Nichani WI, et al. Blood lead levels in children after phase-out of leaded gasoline in Bombay, India. *Sci Total Environ*. 2006;363:95.
- Luo XS, et al. Distribution, availability, and sources of trace metals in different particle size fractions of urban soils in Hong Kong: implications for assessing the risk to human health. *Environ Pollut*. 2011;159:1317.
- United States Environmental Protection Agency (US EPA). *Final revisions to the National Quality Air Standards for lead, lead fact sheet*. [Washington, DC; Author; Available at:] www.epa.gov/air/lead/pdfs/20081015pbfactsheet.pdf; 2008.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Adult blood level epidemiology and surveillance (ABLES)*. [Available at:] www.cdc.gov/lead.
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). *Adult blood lead epidemiology & surveillance (ABLES)*. [Atlanta, GA; U.S. Department of Health and Human Services, CDC, NIOSH; Available at:] www.sdc.gov/niosh/topics/ables/ables; 2012.
- Merrill JC, Morton JJP, Soileau SD. Metals. Hayes AW. *Principles and methods of toxicology*. ed 5. Taylor & Francis UK, CRC Press: Milton Park, UK; 2007.
- Patrick L. Lead toxicity, a review of the literature. Part I: exposure, evaluation, and treatment. *Altern Med Rev*. 2006;11(1):2–22.
- Barbosa F Jr, et al. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. *Environ Health Perspect*. 2005;113(12):1669–1674.
- Dart RC, Hurlbut KM, Boyer-Hassen LV. Lead. Dart RC. *Medical toxicology*. ed 3. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2004.
- Lassiter MG, et al. Cross–species coherence in effects and modes of action in support of causality determinations in the U. S. Environmental Protection Agency’s Integrated Science Assessment for lead. *Toxicology*. 2015;330:19–40.
- National Institute of Environmental Health Sciences. *National toxicology program: NTP monograph: health effects of low-level lead national toxicology program*. [North Carolina] 2012.
- United Nations Environmental Programme (UNEP). *MERCURY: time to act*. Author: Nairobi, Kenya; 2013.
- United Nations Environmental Programme (UNEP). *Global mercury assessment 2013: sources, emissions, releases and environmental transport*. UNEP Chemicals Branch: Geneva, Switzerland; 2013.
- U.S. Food and Drug Administration (US FDA). *Food safety for moms-to-be: before you’re pregnant—methylmercury*. [Washington, DC] 2016 [US FDA, U.S. Department of Health and Human Services].
- Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med*. 2008;359(3):285–292.
- Kagemoto K, et al. ADH1B and ALDH2 are associated with metachronous SCC after endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Med*. 2016;5(7):1397–1404.
- Tsai ST, et al. The interplay between alcohol consumption, oral hygiene, ALDH2, and ADH1B in the risk of head and neck cancer. *Int J Cancer*. 2014;135(10):2424–2436.

- Liu J, et al. Alcohol drinking mediates the association between polymorphisms of ADH1B and ALDH2 and hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 [2016 Jan; Epub ahead of print]
- Rostron B. Alcohol consumption and mortality risks in the USA. *Alcohol Alcohol.* 2012;47(3):334–339.
- Connor J. The life and times of the j-shaped curve. *Alcohol Alcohol.* 2006;41:583–584.
- Krenz M, Korhous RJ. Moderate ethanol ingestion and cardiovascular protection: from epidemiologic associations to cellular mechanisms. *J Mol Cell Cardiol.* 2013;52(1):93–104.
- Wang ZG, et al. Adipose tissue-liver axis in alcoholic liver disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2016;7(1):17–26.
- Neuman MG, et al. Markers of inflammation and fibrosis in alcoholic hepatitis and viral hepatitis. *Int J Hepatol.* 2012;2012:231210.
- Zhu H, et al. Oxidative stress and redox signaling mechanisms of alcoholic liver disease: updated experimental and clinical evidence. *J Dig Dis.* 2012;13(3):133–142.
- Curtis BJ, et al. Epigenetic targets for reversing immune defects caused by alcohol exposure. *Alcohol Res.* 2013;35(1):97–113.
- Vaux KK, Chambers C. *Fetal alcohol syndrome.* [Available at:] emedicine.medscape.com/article/974016-overview; 2009.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Fetal alcohol spectrum disorders (FASDs).* [Washington, DC] 2015 [CDC, U.S. Department of Health & Human Services].
- Grant TM, et al. Alcohol use before and during pregnancy in western Washington, 1989–2004: implications for the prevention of fetal alcohol spectrum disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):278.
- Yang F, Luo J. Endoplasmic reticulum stress and ethanol neurotoxicity. *Biomolecules.* 2015;5(4):2538–2553.
- Gutierrez C, et al. An experimental study on the effects of ethanol and folic acid deficiency, alone or in combination, on pregnant Swiss mice. *Pathology.* 2007;39(5):495–503.
- Haycock PC. Fetal alcohol spectrum disorders: the epigenetic perspective. *Biol Reprod.* 2009;81(4):607–617.
- Mason S, Zhou FC. Editorial: Genetics and epigenetics of fetal alcohol spectrum disorders. *Front Genet.* 2015;6:146.
- Resendiz M, et al. Alcohol metabolism and epigenetic methylation and acetylation. Patel V. *Molecular aspects of alcohol and nutrition.* ed 1. Elsevier: St Louis; 2015.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *WISQUARS database.* [updated 24 June; Available at:] www.cdc.gov/ncipc/wisqars; 2015.
- Heron M. Deaths: leading causes for 2013. *Natl Vital Stat Rep.* 2016;65(2):1–95.
- The National Academies Press. *Abrupt impacts of climate change: anticipating surprises.* [Washington, DC] 2013 [National Academies of Science].
- Environmental Protection Agency (EPA). *Overview of greenhouse gases.* [Washington, DC] 2016 [Author].
- World Health Organization (WHO). *Climate change and health.* [Geneva, Switzerland] 2015 [Author].
- Wu X, et al. Impact of climate change on human infectious diseases: empirical evidence and human adaptation. *Environ Int.* 2016;86:14–23.
- Danzi D. Hypothermia and frostbite. Longo DL, et al. *Harrison's principles of internal medicine.* ed 18. McGraw-Hill: New York; 2012.
- Shattock MJ, Tipton MJ. "Autonomic conflict:" a different way to die during cold water immersion? *J Physiol.* 2012;590(Pt 14):3219–3230.

- Bierens JJ, Knape JT, Gelissen HP. Drowning. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8:578–586.
- Camara AK, et al. Hypothermia augments reactive oxygen species detected in the guinea pig isolated perfused heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286(4):H1289–H1299.
- Rauen U, de Groot H. Mammalian cell injury induced by hypothermia—the emerging role for reactive oxygen species. *Biol Chem*. 2002;383(3–4):477–488.
- Schwartz BG, et al. Therapeutic hypothermia for acute myocardial infarction and cardiac arrest. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):461–466.
- Lanner JT. Ryanodine receptor physiology and its role in disease. Islam MS. *Calcium signaling, advances in experimental medicine and biology*. Springer: New York; 2012.
- Dinarello CA, Porat R. Fever and hypothermia. Longo DL, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. ed 18. McGraw-Hill: New York; 2012.
- International Society for the Study and Prevention of Infant Death (ISPID). *What is SIDS?*. [New York] 2015 [Author].
- McDonald FB, et al. Cardiorespiratory control and cytokine profile in response to heat stress, hypoxia, and lipopolysaccharide (LPS) exposure during early neonatal period. *Physiol Rep*. 2016;4(2):12688.
- Task Force on Sudden Infant Death Syndrome, Moon RY. SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics*. 2011;128(5):1030–1039.
- Eichhorn L, Leyk D. Diving medicine in clinical practice. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(9):147–158.
- Fahlman A, Dromsky DM. Dehydration effects on the risk of severe decompression sickness in a swine model. *Aviat Space Environ Med*. 2006;77:102–106.
- Lynch JH, Bove AA. Diving medicine: a review of current evidence. *J Spec Oper Med*. 2009;9:72–79.
- NOAA. *NOAA diving manual: diving for science and technology*. ed 4. Best Publishing: Palm Beach Gardens, FL; 2010.
- Webb JT, Pilmanis AA. Fifty years of decompression sickness research at Brooks AFB, TX: 1960–2010. *Aviat Space Environ Med*. 2011;82(Suppl):A1–A25.
- Luks AM, et al. Wilderness Medical Society practice guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness: 2014 update. *Wilderness Environ Med*. 2014;25(4 Suppl):S4–S14.
- Johnson NJ, Luks AM. High-altitude medicine. *Med Clin North Am*. 2016;100(2):357–369.
- Bärtsch P, Swenson ER. Clinical practice: acute high-altitude illnesses. *N Engl J Med*. 2013;368(24):2294–2302.
- Luks AM. Physiology in medicine: a physiologic approach to prevention and treatment of acute high-altitude illnesses. *J Appl Physiol*. 2015;118(5):509–519.
- Scherrer U, et al. New insights in the pathogenesis of highaltitude pulmonary edema. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52:485–492.
- International Commission for Radiological Protection (ICRP). ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs—threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context, ICRP Publication No. 118. *Ann ICRP*. 2012;41(1/2).
- Little MP, Lipshultz SE. Low dose radiation and circulatory diseases: a brief narrative review. *Cardiooncology*. 2015;1:4; 10.1186/s40959-015-0007-6.
- Hall E, Giaccia AJ. Milestones in the radiation sciences. Hall E, Giaccia AJ. *Radiobiology for the radiologist*. ed 6. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2006.
- Linet S, et al. Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:75–100.
- Dauer LT, et al. Review and evaluation of updated research on the health effects associated with low-doses of ionizing radiation. *Radiat Prot Dosimetry*. 2010;140:103–136.

- Barcellos-Hoff MH, Nguyen DH. Radiation carcinogenesis in context: how do irradiated tissues become tumors? *Health Phys.* 2009;97(5):446–457.
- Mothersill C, Seymour C. Are epigenetic mechanisms involved in radiation-induced bystander effects? *Front Genet.* 2012;3:74.
- Seymour CB, Mothersill C, Alper T. High yields of lethal mutations in somatic mammalian cells that survive ionizing radiation. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med.* 1986;50:167–179.
- Kadhim MA, et al. Transmission of chromosomal instability after plutonium alpha-particle irradiation. *Nature.* 1992;355:738–740.
- Nagasawa H, Little JB. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles. *Cancer Res.* 1992;52:6394–6396.
- Mothersill C, Seymour C. Medium from irradiated human epithelial cells but not human fibroblasts reduces the clonogenic survival of unirradiated cells. *Int J Radiat Biol.* 1997;71:421–427.
- Barker HE, et al. The tumor microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence. *Nat Rev Cancer.* 2015;15:409–425.
- Rüegg C, et al. Radiation-induced modifications of the tumor microenvironment promote metastasis. *Bull Cancer.* 2011;98(6):47–57.
- Leroi N, et al. Impacts of ionizing radiation on the different compartments of the tumor microenvironment. *Front Pharmacol.* 2016;7:78.
- Park C, Wright EG. Radiation and the microenvironment— tumorigenesis and therapy. *Nat Rev Cancer.* 2005;5:867–875.
- Preston DL, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat Res.* 2007;168:1–64.
- Lazarus E, et al. Utilization of imaging in pregnant patients: 10 year review of 5270 examinations in 3285 patients—1997–2006. *Radiology.* 2009;251(2):517–524.
- UpToDate. Diagnostic imaging procedures during pregnancy. Post TW. *UpToDate.* 2016 [Waltham, MA].
- Brenner DJ, et al. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176:289– 296.
- Brenner DJ, Shuryak I, Einstein AJ. Impact of reduced patient life expectancy on potential cancer risks. *Radiology.* 2011;261(1):193–198.
- Shuryak I, Sachs RK, Brenner DJ. Cancer risks after radiation exposure in middle age. *J Natl Cancer Inst.* 2012;102(12):1628– 1636.
- Behar-Cohen F, et al. Light-emitting diodes (LED) for domestic lighting: any risks for the eye? *Prog Retin Eye Res.* 2011;30:239– 257.
- Youssef PN, Sheibani N, Albert DM. Retinal light toxicity. *Eye (Lond).* 2011;25(1):1–14.
- Kuse Y, et al. Damage of photoreceptor-derived cells in culture induced by light emitting diode-derived blue light. *Sci Rep.* 2014;4:5223.
- Organisciak DT, Vaughan DK. Retinal light damage: mechanisms and protection. *Prog Retin Eye Res.* 2011;29(2):113–134.
- Siu TL, Morley JW, Coroneo MT. Toxicology of the retina: advances in understanding the defence mechanisms and pathogenesis of drug- and light-induced retinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2008;36(2):176–185.
- Environmental Working Group (EWG). *Health/toxics: mercury.* [Available at:] www.ewg.org/mercury; 2008.
- Han MKL, de Rooij J. Converging and unique mechanisms of mechanotransduction at adhesion sites. *Trends Cell Biol.* 2016 [Mar 29; Epub ahead of print].
- Barbee KA. Mechanical cell injury. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1066:67–84.

- Williams PR, et al. A recoverable state of axon injury persists for hours after spinal cord contusion in vivo. *Nat Commun.* 2014;5:5683.
- Krenning G, et al. Endothelial plasticity: shifting phenotypes through force feedback. *Stem Cells Int.* 2016;2016:9762959.
- Van Epps JS, Vorp DA. Mechanopathobiology of atherogenesis: a review. *J Surg Res.* 2007;142(1):202–217.
- National Institute on Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD). *Statistics about hearing disorders, ear infections, and deafness.* [Washington, DC; National Institutes of Health; Available at] www.nidcd.nih.gov/health/statistics/nearing.asp; 2005.
- Ryherd E, West J, Ljungkvist L. Characterizing noise and perceived work environments in a neurological intensive care unit. *J Acoust Soc Am.* 2008;123:747–756.
- Sun Y, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 by NS398 attenuates noise-induced hearing loss in mice. *Sci Rep.* 2016;6:22573.
- Cho YS, et al. Physiological consequences of programmed necrosis, an alternative form of cell demise. *Mol Cells.* 2010;29(4):327–332.
- Linkermann A, Green DR. Necroptosis. *N Engl J Med.* 2014;370(5):455–465.
- Moquin D, Chan F. The molecular regulation of programmed necrotic cell injury. *Trends Biochem Sci.* 2010;35(8):434–441.
- Wang Z, et al. The mitochondrial phosphatase PGAM5 functions at the convergence point of multiple necrotic death pathways. *Cell.* 2012;148:228–243.
- Glick D, Barth S, MacLeod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol.* 2010;221(1):3–12.
- Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol.* 1980;68:251–306.
- Kaur J, Debnath J. Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2015;16:461–472.
- Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell.* 2011;147(4):728–741.
- Mizushima N. Autophagy: process and function. *Genes Dev.* 2007;21(22):2861–2873 [review].
- Rabinowitz JD, White E. Autophagy and metabolism. *Science.* 2010;330(6009):1344–1348.
- Rikiishi H. Novel insights into the interplay between apoptosis and autophagy. *Int J Cell Biol.* 2012;2012:317645.
- Kepp O, et al. Cell death assays for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;10(3):221–237.
- Shigeomi S, et al. Autophagic cell death and cancer. *Int J Mol Sci.* 2014;15:3145–3153.
- White E. The role for autophagy in cancer. *J Clin Invest.* 2015;125(1):42–46.
- Lavandro S, et al. Autophagy in cardiovascular biology. *J Clin Invest.* 2015;125(1):55–64.
- Johnson HA. Is aging physiological or pathological? Johnson HA. *Relation between normal aging and disease.* Raven: New York; 1985.
- Hayflick L. Biological aging is no longer an unsolved problem. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1100:1–13 [review].
- Tissenbaum HA. Genetics, life span, health span, and the aging process in *Caenorhabditis elegans.* *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67A(5):503–510.
- Flatt TA. A new definition of aging? *Front Genet.* 2012;3:148.
- Kaeberlein M, Rabinovitch PS, Martin GM. Healthy aging: the ultimate preventative medicine. *Science.* 2015;350(6265):1191–1193.
- Rando TA, Chang HY. Aging rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock. *Cell.* 2012;148:46–57.

- Editorial. Aging: toward avoiding the inevitable. *Nat Med*. 2015;21(12):1373.
- World Health Organization (WHO). *World report on ageing and health*. [Geneva Switzerland] 2015 [Author]
- Brodin P, et al. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. *Cell*. 2015;160(1–2):37–47.
- Childs BG, et al. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. *Nat Med*. 2015;21(12):1424–1435.
- Baker DJ, et al. Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature*. 2016;530:184–189.
- Michaud M, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(12):877–882.
- Glass CK, et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*. 2010;140(6):918–934.
- Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(S1):S4–S9.
- Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157(1):121–141.
- Shaw AC, et al. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol*. 2010;22:507–513.
- Bansal A, et al. Uncoupling lifespan and healthspan in *Caenorhabditis elegans* longevity mutants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(3):E277–E286.
- Villeda SA, et al. Age-related changes in the systemic milieu regulate adult neurogenesis. *Nature*. 2011;477:90–94.
- Szarc vel Szic K, et al. From inflammaging to healthy aging by dietary lifestyle choices: is epigenetics the key to personalized nutrition? *Clin Epigenetics*. 2015;7(1):33.
- Park LK, Friso S, Choi SW. Nutritional influences on epigenetics and age-related disease. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(1):75–83.
- Harrison DE, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*. 2009;460:392–395.
- Darzi A, et al. *The five bad habits of healthcare. How new thinking about behaviour could reduce health spending*. World Economic Forum and Imperial College Vlaev: Geneva, Switzerland; 2011.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Deaths and mortality*. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics: Atlanta GA; 2017.
- Institute of Medicine (IOM). *For the public's health: investing in a healthier future*. The National Academies Press: Washington, DC; 2012.
- Cory SA, et al. Prevalence of selected risk behaviors and chronic diseases and conditions—steps communities, United States, 2006–2007. *MMWR Surveill Summ*. 2010;59(8):1–37.
- Boyle J, et al. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Popul Health Metr*. 2010;8(1):29.
- Olshansky SJ, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1138–1145.
- Seals DR, Jablonski KL, Donato AJ. Aging and vascular endothelial function in humans. *Clin Sci*. 2011;120:357–375.
- Higashi Y, et al. IGF-1, oxidative stress, and atheroprotection. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;21(4):245–254.
- Clegg A, et al. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752–762.

თავი 3

უჯრედული გარემო სითხეები და ელექტროლიტები, მჟავები და ტუტეები

ორგანიზმის უჯრედები არსებობს წყლის გარემოში, რაც საჭიროებს ელექტროლიტებისა და მჟავა-ტუტოვანი კონცენტრაციის ძალიან ვიწრო ფარგლებში შენარჩუნებას. ნონასნორობის დაცვა ხდება თირკმელების, ჰორმონული და ნერვული ფუნქციების ინტეგრირებით. ელექტროლიტების კონცენტრაციაში ცვლილებები გავლენას ახდენს ელექტრულ აქტივობებზე ნერვებისა და კუნთების უჯრედებში და ეს იწვევს ერთი სივრციდან მეორეში წყლის გადანაწილებას. სითხის ფლუქტუაცია ცვლის სისხლის მოცულობას და, შესაბამისად, სისხლის წნევასაც. მჟავა-ტუტოვანი ნონასნორობის დარღვევა აფერხებს ენზიმური სისტემების უჯრედულ ფუნქციონირებას და იწვევს უჯრედის დაზიანებას. სითხესა და ელექტროლიტებში ან მჟავა-ტუტოვან ნონასნორობაში ცვლილებები ხშირია და შესაძლოა სიცოცხლისთვის საფრთხის შემცველი იყოს. იმის გაგება თუ როგორ ხდება ამ ცვლილებების განვითარება და სხეულის მიერ ცვლილებების კომპენსირება და კორექცია მნიშვნელოვანია ბევრი პათოფიზიოლოგიური მდგომარეობების რაობის აღსაქმელად.

ორგანიზმის სითხეების განაწილება

ორგანიზმის სითხეები ფუნქციურ სივრცეებს შორის ანუ არეებს შორის არის გადანაწილებული და უჯრედული და ქსოვილის ფუნქციონირებისას გამტარ საშუალებას წარმოადგენს. წყალი თავისუფლად მოძრაობს ორგანიზმის სივრცეებს შორის და მისი გადანაწილება ხდება ოსმოსური და ჰიდროსტატიკური ძალების ზემოქმედებით. სხეულში წყლის ორი მესამედი მოდის უჯრედშიდა სითხეზე (ICF) და ერთი მესამედი კი უჯრედგარე სივრცის სითხეზე (ECF). ორი ძირითადი ECF-ის სივრცე არის ინტერსტიციული და ინტრავასკულური სითხე, რისგანაც შემდგომ ყალიბდება სისხლის პლაზმა. ECF-ის სხვა მაგალითებია ლიმფა და ტრანსუჯრედული სითხეები.

ყველა სივრცეში არსებული ჯამური სითხეები წარმოქმნის ორგანიზმის ჯამურ წყალს (TBW). TBW-ის მოცულობა ჩვეულებრივ გამოისახება როგორც ორგანიზმის წონა კილოგრამებში. ორგანიზმის წყლის საერთო მოცულობა 70 კგ წონის ადამიანისთვის არის 42ლ. სხეულის დანარჩენი წონა იქმნება ცხიმებისა და ცხიმებისგან თავისუფალი მყარი მასებისგან, ძირითადად იგულისხმება ძვლები.

მიუხედავად იმისა, რომ მიღებული სითხის დღიური მოცულობა შეიძლება ცვალებადი იყოს, სხეული მაინც ვიწრო ფარგლებში არეგულირებს წყლის მოცულობას. წყლის ძირითად წყაროს ორგანიზმისთვის მიღებული (დალეული), საკვების შემადგენლობაში შემავალი და ჟანგვითი მეტაბოლიზმის გზით გამოთავისუფლებული წყალი წარმოადგენს. ჩვეულებრივ, წყლის უდიდესი ნაწილი ორგანიზმიდან გამოიყოფა შარდის სახით. ნაკლები გამოიყოფა კუჭის მოქმედებისას და კიდევ უფრო ნაკლები ორთქლდება კანიდან და ფილტვებიდან (განუსაზღვრელი წყლის კარგვა).

სითხის რაოდენობა სხვადასხვა სივრცეში შედარებით მუდმივია, თუმცა ხსნადი ნივთიერებების (მაგალითად, მარილების) და წყლის გაცვლა ხდება განყოფილებებს შორის მათი უნიკალური შემადგენლობის შესანარჩუნებლად. TBW-ის პროცენტული შემცველობა ცვალებადია სხეულის ცხიმთან და ადამიანის ასაკთან მიმართებით. რადგან წყალი ცხიმთან ურთიერთგამზიდავია (ჰიდროფობულია), ამიტომ ცხიმოვან უჯრედებში წყლის შემცველობა ძალიან მცირეა. ინდივიდებს მეტი ცხიმოვანი მასით პროპორციულად ნაკლები TBW აღენიშნებათ და ისინი უფრო მგრძობიარენი არიან სითხის ნონასნორობის დარღვევის მიმართ, შეიძლება გამოუვლინდეთ დეჰიდრაცია.

ორგანიზმის სითხეების განაწილება და ასაკის მატება

TBW-ის განაწილება და რაოდენობა იცვლება ასაკის მატებასთან ერთად. ახალშობილებში, TBW სხეულის მასის 70%-80%-ს წარმოადგენს რადგან ახალშობილებში ცხიმის მარაგი ნაკლებია. უშუალოდ მშობიარობის შემდეგ პერიოდში, ვლინდება ორგანიზმის სითხის კარგვა სხეულის მასის 5%-ის ოდენობით ორგანიზმის ახალ გარემოსთან შეგუების გამო. ჩვილები განსაკუთრებით მგრძობიარენი არიან TBW-ის მნიშვნელოვანი ცვლილებების მიმართ მათი მეტაბოლიზმის მაღალი ინტენსივობიდან და სითხეების აორთქლების პოტენციალიდან (აორთქლების ინტენსივობას განაპირობებს ის, რომ მათი სხეულის ზედაპირის ფართობი სხეულის საერთო ზომასთან შედარებით მეტია) გამომდინარე. დიარეის გამო სითხის კარგვა ახალშობილებში მნიშვნელოვნად შეიძლება განსაზღვრავდეს მათი წონის კლებას. რენული მექანიზმები, რომელიც არეგულირებს სითხისა და ელექტროლიტების შენარჩუნებას შეიძლება არ იყოს სრულად მომწიფებული და ეს იყოს სითხის კარგვის, შესაბამისად, დეჰიდრატაციის სწრაფად განვითარების მიზეზი.

ბავშობის პერიოდში, TBW ნელა მცირდება სხეულის მასის 60%-დან 65%-მდე. მოზარდებში TBW-ის პროცენტი აღწევს ზრდასრული ადამიანების მაჩვენებელს და იწყებს გენდერული განსხვავებების გამოვლინებას. მამაკაცებს საბოლოოდ წყლის მეტი შემცველობა აღენიშნებათ კუნთების მასის მომატებული ფუნქციონირების გამო. ქალებს მეტი ცხიმი აქვთ და ნაკლები კუნთოვანი მასა ესტროგენებიდან გამომდინარე და, შესაბამისად, ნაკლები აქვთ ორგანიზმში წყლის შემცველობა.

ასაკის მატებასთან ერთად კვლავ გრძელდება TBW-ის პროცენტის კლება. ეს განპირობებულია ნაწილობრივ ცხიმის რაოდენობის მატებით და კუნთოვანი მასის კლებით და ასევე ნატრიუმისა და წყლის ნონასწორობის რეგულირების უნარის დაქვეითებით. რაც მეტია ასაკი, მით ნაკლებია თირკმელების უნარი ეფექტურად შეინახონ ნატრიუმი და ამის გამო ძნელდება შარდის კონცენტრირება. უმნიშვნელოდ შეიძლება მოხდეს წყლის კარგვა კანის მეშვეობით და ასევე დაირღვეს წყურვილის შეგრძნებაც. TBW-ის ნორმალური შემცირება ასაკოვან ადამიანებში ხდება კლინიკურად მნიშვნელოვანი სტრესის დროს, როგორცაა ცხელება და დეჰიდრატაცია; სხეულის წყლების კლება ასეთ დროს შეიძლება იყოს მძიმე და სიცოცხლისთვის საშიში.

ICF-სა და ECF-ს შორის წყლის მოძრაობა

ICF-სა და ECF-ს შორის წყლის მოძრაობა ძირითადად განისაზღვრება ოსმოსური ძალებით. წყალი თავისუფლად მოძრაობს უჯრედის მემბრანის ლიპიდების ორ შრესა და აქვავაორინებში, წყლის არხების პროტეინების ოჯახი, რომელიც განაპირობებს წყლის გამავლობას. TBW-ის ოსმოლარობა ჩვეულებრივ ნონასწორობაშია. ნატრიუმი განაპირობებს ECF-ის სივრცის ოსმოსურ ნონასწორობას. კალიუმი კი პასუხისმგებელია ICF-ის სივრცის ოსმოსურ ნონასწორობაზე. ICF-ის პროტეინების ოსმოსური წნევა და სხვა არადიფუზირებადი ნივთიერებები განონასწორებულა უჯრედების გარეთ იონების აქტიური გადაადგილებით. წყალი გადის უჯრედის მემბრანაში თავისუფლად ისე, რომ TBW-ის ოსმოლარობა ისევე განონასწორებული რჩება. ჩვეულებრივ ICF არ წარმოადგენს ოსმოლარობის სწრაფი ცვლილების მიზეზს, მაგრამ როდესაც EC-ის ოსმოლარობა იცვლება, წყალი გადადის ერთი სივრციდან მეორეში, სანამ არ აღდგება ოსმოსური ნონასწორობა.

პლაზმასა და ინტერსტიციულ სითხეს შორის წყლის მოძრაობა

წყლის განაწილება და საკვებისა და ნარჩენი პროდუქტების მოძრაობა ქსოვილის კაპილარების პლაზმასა და ინტერსტიციულ სივრცეებს შორის ვლინდება ჰიდროსტატიკური წნევისა და ოსმოსური ძალების ცვლილების გამო (კაპილარების არტერიულ და ვენურ დაბოლოებებს შორის). წყალი, ნატრიუმი და გლუკოზა სწრაფადვე გადის კაპილარულ მემბრანაში. ეფექტური ოსმოლარობის (ხსნარის კონცენტრაცია კილოგრამ ხსნარზე) შენარჩუნება პლაზმის პროტეინებით ხდება კაპილარული მემბრანის გავლის გარეშე და ქმნის პლაზმის ონკოზურ წნევას. ალბუმინი არის პლაზმის ცილა, რომლის კონცენტრაცია პლაზმაში მაღალია და რომელიც უმ-

თავრესად არის პასუხისმგებელი პლაზმის ონკოზურ წნევაზე. ოსმოსური ძალები კაპილარებში განონასწორებულა ჰიდროსტატიური წნევით, რომელიც უმთავრესად განპირობებულია სისხლის წნევითა და მოცულობით.

კაპილარების არტერიული დაბოლოებიდან ვენური დაბოლოებისკენ პლაზმის დინებისას, ოთხი ძალა განსაზღვრავს გადის თუ არა სითხე კაპილარებს გარეთ და ინტერსტიციულ სივრცეში (ფილტრაცია) ან შედის თუ არა სითხე უკან კაპილარებში ინტერსტიციული სივრციდან (რეაბსორბცია):

1. კაპილარების ჰიდროსტატიული წნევა (სისხლის წნევა) იწვევს წყლის გარეთ მოძრაობას კაპილარებიდან ინტერსტიციული სივრცისკენ;
2. კაპილარული (პლაზმა) ონკოზური წნევა ოსმოლარობის გამო მიიზიდავს წყალს ინტერსტიციული სივრციდან უკან კაპილარებში;
3. ინტერსტიციული ჰიდროსტატიული წნევა იწვევს წყლის შიგნით მიმართულებით მოძრაობას ინტერსტიციული სივრციდან კაპილარებში;
4. ინტერსტიციული ონკოზური წნევა ოსმოსური გზით იზიდავს წყალს კაპილარებიდან ინტერსტიციულ სივრცეში;

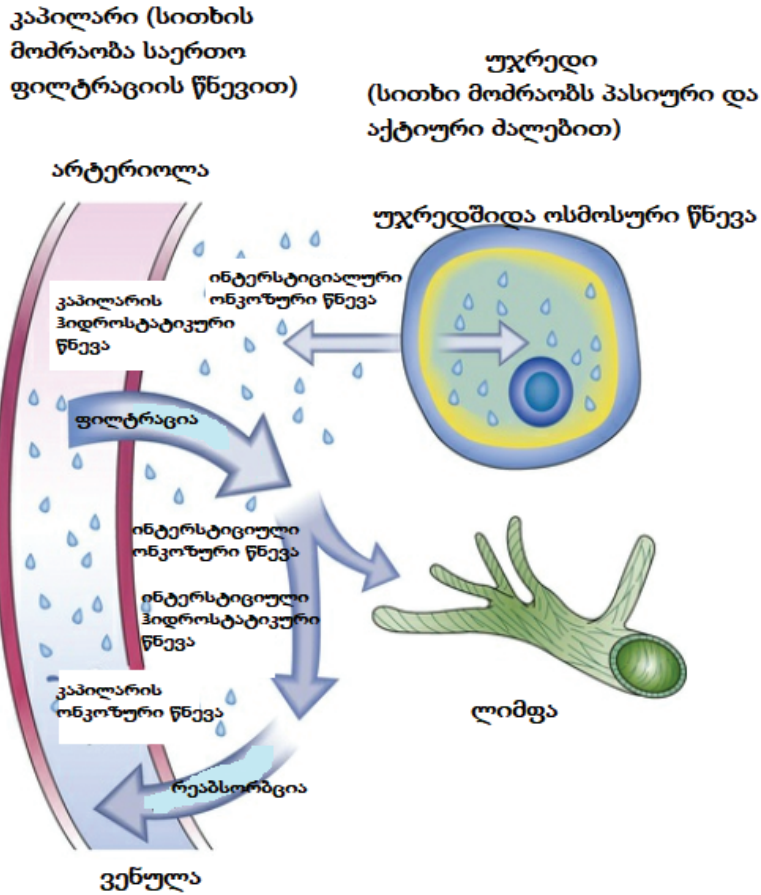
სითხის კაპილარების კედელში წინ და უკან მოძრაობას სუფთა ფილტრაცია ეწოდება და საუკეთესოდ არის აღწერილი სტარლინგის ჰიპოთეზაში:

- **სუფთა ფილტრაცია = (ფილტრაციის ხელშემწყობი ძალები) – (ფილტრაციის შემაფერხებელი ძალები)**
- **ფილტრაციის ხელშემწყობი ძალები = კაპილარული ჰიდროსტატიკული წნევა და ინტერსტიციული ონკოზური წნევა**
- **ფილტრაციის შემაფერხებელი ძალები = კაპილარული ონკოზური წნევა და ინტერსტიციული ჰიდროსტატიული წნევა**

ჩვეულებრივ, ინტერსტიციული ძალები უმნიშვნელოა, რადგან პლაზმის ცილების მხოლოდ ძალიან მცირე პროცენტი კვეთს კაპილარულ მემბრანას და, შესაბამისად, გადადის ინტერსტიციული სითხე უჯრედებში ან უკან გამოდის პლაზმაში. ამიტომ, ფილტრაციის ძირითადი მამოძრავებელი ძალები კაპილარებშია.

როდესაც პლაზმა მოძრაობს კაპილარების არტერიულ და ვენურ დაბოლოებებს შორის, ჰიდროსტატიული წნევის ძალა განაპირობებს წყლის გავლას კაპილარულ მემბრანაში. ონკოზური წნევა მეტ-ნაკლებად მუდმივი რჩება, რადგან პროტეინები ჩვეულებრივ არ გადის კაპილარულ მემბრანაში. კაპილარების არტერიულ ბოლოებში, ჰიდროსტატიული წნევა უფრო მაღალია, ვიდრე კაპილარული ონკოზური წნევა და წყალი გადის ინტერსტიციულ სივრცეში. ონკოზური ძალებიდან გამომდინარე, წყლის ნაწილი უკან ბრუნდება კაპილარებში, მაგრამ სუფთა ეფექტი განისაზღვრება კაპილარებიდან წყლის კარგვით. პლაზმიდან აღნიშნული წყლის კარგვა ამცირებს კაპილარებში ჰიდროსტატიულ წნევას; ამგვარად, კაპილარების ვენურ დაბოლოებებში ონკოზური წნევა აჭარბებს ჰიდროსტატიულ წნევას. შემდეგ უკვე სითხეები უკან მიიზიდება ცირკულაციაში, რითიც ხდება პლაზმასა და ინტერსტიციულ სივრცეს შორის სითხის მოძრაობის დაბალანსება. ამგვარად, საერთო ეფექტი ისაზღვრება როგორც არტერიულ დაბოლოებაში ფილტრაციის და ვენურ დაბოლოებაში რეაბსორბციის სახით (სურათი 3.1). ინტერსტიციული ჰიდროსტატიკური წნევა ხელს უწყობს მცირე რაოდენობით ცილებთან ერთად ინტერსტიციული სითხის მოძრაობას ლიმფურ სადინრებში, რაც შემდეგ ბრუნდება მიმოქცევაში.

სურათი 3.1 კაპილარების ფილტრაციის ძალები



არტერიული კაპილარების წნევა		ვენური კაპილარების წნევა	
კაპილარის ჰიდროსტატიკური წნევა	35 მმ.ვცხ.სვ	კაპილარის ჰიდროსტატიკური წნევა	18 მმ.ვცხ.სვ.
ინტერსტიციული სითხის ჰიდროსტატიკური წნევა	2 მმ.ვცხ.სვ.	ინტერსტიციული სითხის ჰიდროსტატიკური წნევა	1 მმ.ვცხ.სვ.
საერთო ჰიდროსტატიკური წნევა	33 მმ.ვცხ.სვ.	საერთო ჰიდროსტატიკური წნევა	17 მმ.ვცხ.სვ.
კაპილარის ონკოზური წნევა	24 მმ.ვცხ.სვ.	კაპილარის ონკოზური წნევა	25 მმ.ვცხ.სვ.
ინტერსტიციული სითხის ონკოზური წნევა	0 მმ.ვცხ.სვ.	ინტერსტიციული სითხის ონკოზური წნევა	0 მმ.ვცხ.სვ.
საერთო ონკოზური წნევა	24 მმ.ვცხ.სვ.	საერთო ონკოზური წნევა	25 მმ.ვცხ.სვ.
საერთო ფილტრაციის წნევა	+9 მმ.ვცხ.სვ.	საერთო ფილტრაციის წნევა	-8 მმ.ვცხ.სვ.

სითხის კაპილარული ფილტრაციის მნიშვნელოვანი განმაპირობებელი ფაქტორია კაპილარული მემბრანის მთლიანობა. მემბრანის გამავლობის მხრივ ცვლილებები შეიძლება იყოს ინტერსტიციულ სივრცეში პლაზმის პროტეინების გასვლის მიზეზი. სტარლინგის ჰიპოთეზით განსაზღვრული ნორმალური დამოკიდებულება იცვლება ინტერსტიციულ სივრცეში წყლის ოსმოსური გადინებით, რაც ქსოვილის შეშუპებას განაპირობებს.

წყლის მოძრაობის ცვლილებები შეშუპება

შეშუპება ეს არის ინტერსტიციულ სივრცეში ჭარბი სითხის აკუმულირება. ეს ხშირად სითხის განაწილებასთან დაკავშირებული პრობლემაა და აუცილებლად არ მიუთითებს სითხის სიჭარბეზე. ზოგიერთი მდგომარეობის დროს, სეკვესტრირებულმა სითხეებმა შეიძლება გამოიწვიოს ორივე, შეშუპებაც და შიდა სისხლძარღვოვანი დეჰიდრატაციაც. შეშუპების პათოფიზიოლოგიური პროცესი უკავშირდება იმ ძალების გაძლიერებას, რომელიც კაპილარებიდან ან ლიმფური არხებიდან ქსოვილებში სითხის ფილტრაციის ხელშემწყობია. ოთხი ძირითადი მექანიზმია:

1. გაზრდილი კაპილარული ჰიდროსტატიული წნევა;
2. შემცირებული კაპილარული ონკოზური წნევა;
3. კაპილარული მემბრანის გამავლობის გაზრდა;
4. ლიმფური ობსტრუქცია.

პათოფიზიოლოგია

კაპილარული ჰიდროსტატიული წნევის გაზრდა შეიძლება გამოწვეული იყოს ვენური ობსტრუქციით ან ნატრიუმისა და წყლის შეკავებით. ვენური ობსტრუქცია იწვევს ჰიდროსტატიული წნევის გაზრდას, რაც განდევნის სითხეს კაპილარებიდან ინტერსტიციულ სივრცეში. ვენური სისხლის შედედება, ღვიძლის ობსტრუქცია, მარჯვენა გულის უკმარისობა, კიდურებზე ტანსაცმლის შემოჭერა და ხანგრძლივად ფეხზე დგომა ვენური ობსტრუქციის ყველაზე ხშირ მიზეზებს წარმოადგენს. მარჯვენამხრივი გულის უკმარისობა, თირკმლების უკმარისობა და ღვიძლის ციროზი წარმოადგენს იმ ხშირ კლინიკურ მდგომარეობებს, რაც უკავშირდება ნატრიუმისა და წყლის ჭარბ შეკავებას, რაც, თავის მხრივ, განაპირობებს წყლით ორგანიზმის გადატვირთვას, ზრდის ვენურ წნევასა და შეშუპებას. ინტერსტიციულ სივრცეში სითხის მოცულობა აჭარბებს ლიმფური სისტემით ვასკულური სისტემის სითხის უკუდინების შესაძლებლობას.

პლაზმის ონკოზური წნევის შემცირების მიზეზი შეიძლება იყოს პლაზმის ალბუმინის დანაკარგები ან პლაზმის პროდუქციის დაქვეითება. კაპილარებში ონკოზური წნევით სითხის მიზიდვის დაქვეითება იწვევს სითხის ინტერსტიციულ სივრცეში გასვლას და, შესაბამისად, შეშუპებას. პლაზმის პროტეინების სინთეზის დაქვეითება და ონკოზური წნევის შემცირება შეიძლება გამოვლინდეს ღვიძლის დაავადების ან პროტეინული მალნუტრიციის ფონზე. პლაზმის პროტეინების კარგვა ხდება თირკმელების გლომერულური დაავადების (ნეფროზული სინდრომი), ჰემორაგიის და ღია ჭრილობიდან ან დამწვრობის ადგილიდან სეროზული დრენირების დროს.

კაპილარების გამავლობის გაზრდა ჩვეულებრივ უკავშირდება ანთებით და იმუნურ პასუხს. აღნიშნული პასუხები ხშირად ტრამვის შედეგია (დამწვრობითი და ზენოლითი დაზიანება, ნეოპლასტური დაავადება, ალერგიული რეაქციები და ინფექცია). ჭარბი სითხე გადის პლაზმიდან ინტერსტიციულ სივრცეში და იწვევს შეშუპებას. აღნიშნული ტიპის შეშუპება ხშირად ძალიან მძიმედ გამოხატულია ვასკულური სივრციდან პროტეინების კარგვის გამო, რაც ამცირებს კაპილარების ონკოზურ წნევას და ზრდის ინტერსტიციულ ონკოზურ წნევას, ანუ შეშუპებას განაპირობებს ორივე მექანიზმი.

ლიმფური ობსტრუქცია ვლინდება მაშინ, როდესაც ლიმფური არხები დაბლოკილია ინფექციიდან ან სიმსივნეიდან გამომდინარე. პროტეინებისა და სითხეების რეაბსორბცია არ ხდება და აკუმულირდება ინტერსტიციულ სივრცეში, რაც იწვევს ლიმფედემას. ლიმფედემა მკლავებზე ან ფეხებზე ასევე შეიძლება გამოვლინდეს ილიის ან საზარდულის ლიმფური კვანძების ქირურგიული ამოღების შემდეგ, კერძოდ კიბოს მკურნალობის დროს.

კლინიკური გამოვლინებები

შეშუპება შეიძლება იყოს ლოკალური ან გენერალიზებული. ლოკალური შეშუპება ჩვეულებრივ შემოიფარგლება დაზიანებული ქსოვილის არეალით, მაგალითად, დაჭიმული სახსარი (sprained joint). ლოკალური შეშუპება შეიძლება აღინიშნოს გარკვეულ ორგანოში და გამოინვიოს, მაგალითად თავის ტვინის შეშუპება, ფილტვების შეშუპება, პლევრალური გამონაჟონი (სითხე დაგროვილი პლევრაში), ხორხის შეშუპება და ასციტი (სითხე დაგროვილი მუცელში). სპეციფიური ორგანოების შეშუპება, როგორცაა თავის ტვინი, ფილტვები ან ხორხი, შეიძლება სიცოცხლისთვის საშიში იყოს. გავრცელებული (გენერალიზებული) შეშუპება ვლინდება სითხის უფრო ერთგვაროვანი განაწილებით მთელი ორგანიზმის ინტერსტიციულ სივრცეებში. სიმძიმის ძალით გამონეული პოზიციური (depending) შეშუპება, რომლის დროსაც სითხე გროვდება სხეულის გრავიტაციაზე დამოკიდებულ უბნებში, შეიძლება გამოჩნდეს ფეხებსა და ტერფებში ფეხზე დგომისას და საკრალურ მიდამოსა და დუნდულოებზე, მწოლიარე მდგომარეობაში. დამოკიდებული შეშუპება შეიძლება გამოვლინდეს ძვლოვანი ნარზიდული ნაწილების გასწვრივ შეშუპებულ ქსოვილზე თითის დაჭერით (სურათი 3-2)

სურათი 3.2 შეშუპება



წყარო: Bloom A, Ireland J: *Color atlas of diabetes*, ed 2, St Louis, 1992, Mosby

შეშუპება ჩვეულებრივ უკავშირდება შესიებასა და პასტოზურობას, მჭიდროდ მორგებული ტანსაცმლისა და ფეხსაცმლის ფონზე და დაზიანებული ადგილების მოძრაობის შეზღუდვას. წონის მატება მნიშვნელოვანია. სითხის დაგროვება ზრდის ქსოვილებში კაპილარებსა და უჯრედებს შორის საკვები ნივთიერებების, ჟანგბადისა და ნარჩენების გადაადგილების მანძილს. გაზრდილი ქსოვილის წნევა ასევე ამცირებს კაპილარებში სისხლის დინებას, რაც იწვევს იშემიას. აქედან გამომდინარე ქრილობის შეხორცების პროცესი ნელდება და ნაწოლების განვითარების რისკი იზრდება. როდესაც ხდება შეშუპებითი სითხის აკუმულირება, იგი კავდება „მესამე სივრცეში“ (მაგ., ინტერსტიციული სივრცე) და სითხის სეკვესტრაციის შედეგად შეიძლება განვითარდეს დეჰიდრატაცია. აღნიშნული სეკვესტრაცია ვლინდება მძიმე დამწვრობის დროს, რომლის დროსაც ინტერსტიციულ სივრცეში გადის დიდი რაოდენობით ვასკულური სითხე, რის გამოც მცირდება პლაზმის მოცულობა, რაც საბოლოოდ იწვევს შოკს.

შეფასება და მკურნალობა

შეშუპება საჭიროებს გამომწვევი მიზეზის დიაგნოსტიკას. შეშუპება შეიძლება ნამკურნალები იყოს სიმპტომურად, სანამ განმაპირობებელი დარღვევა არ გასწორდება. დამხმარე ზომებს წარმოადგენს შეშუპებული კიდურების აწევა, კომპრესიული წინდებისა და მონყობილობების გამოყენება, ხანგრძლივად ფეხზე დგომის თავიდან აცილება, მარილების მიღების შეზღუდვა და შარდმდენების მიღება.

ნატრიუმი, ქლორი და წყლის ბალანსი

თირკმელებსა და ჰორმონებს ცენტრალური როლი აქვთ ნატრიუმისა და წყლის ნონასნორობის შენარჩუნებისთვის. რადგან წყალი მიყვება ოსმოსურ გრადიენტს განპირობებულს მარილების კონცენტრაციის ცვლილებებით, ამიტომ ნატრიუმისა და წყლის ბალანსი ურთიერთდადაჯაჭვულია. ნატრიუმი რეგულირდება თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში გამოთავისუფლებული ალდოსტერონის თირკმელზე ზემოქმედებისა და გულში ნატრიურეზული პეპტიდის გამოთავისუფლების გზით. წყლის ნონასნორობა უპირველესად რეგულირდება უკანა ჰიპოფიზის ანტიდიურეზულ ჰორმონზე თირკმელების პასუხით (ADH; ასე ცნობილია არგინინ-ვაზოპრესინის სახელით).

ნატრიუმისა და ქლორის ნონასნორობა

ნატრიუმი შეადგენს ECF კათიონების (დადებითად დამუხტული იონების) 90%-ს. როგორც მრავალრიცხოვანი ECF კათიონები, ამ სივრცის შემადგენელ ანიონებთან (უარყოფითად დამუხტული იონები) ქლორთან და ბიკარბონატთან ერთად, ნატრიუმი არეგულირებს უჯრედგარე ოსმოსურ ძალებს და, შესაბამისად, არეგულირებს წყლის ბალანსს და ECF-ის მოცულობას. ნატრიუმი არის მნიშვნელოვანი ორგანიზმის სხვა ფუნქციების შენარჩუნებისთვის, როგორცაა ნერვული იმპულსების გამტარებისთვის აუცილებელი ნეირომუსკულური გალიზიანებადობის შენარჩუნება (კალიუმთან და კალციუმთან ერთად), მჟავა-ტუტოვანი ბალანსის რეგულირება (ნატრიუმის ბიკარბონატისა და ნატრიუმის ფოსფატის მეშვეობით), მონაწილეობა უჯრედულ ქიმიურ რეაქციებში და ნივთიერებების ტრანსპორტირება უჯრედულ მემბრანაში.

თირკმელები, ნერვულ და ჰორმონულ მედიატორებთან ერთად, ინარჩუნებს შრატში ნატრიუმის კონცენტრაციას ვიწრო ფარგლებში (135 – 145 mEq/L), ძირითადად თირკმელების მილაკოვანი რეაბსორბციის გზით. ზოგადად, ნატრიუმის მიღება შეესატყვისება მის გამოყოფას. ნატრიუმის საკვების სახით მიღების საშუალო მაჩვენებელია 5 – 6გ/დღეში; დღიური მინიმალური მოთხოვნა ნატრიუმზე არის 500მგ. ოფლიანობა ამცირებს ნატრიუმისა და წყლის მოცულობას და ზრდის ორგანიზმის ნატრიუმზე მოთხოვნილებას.

ნატრიუმის ნონასნორობის ჰორმონული რეგულაცია განპირობებულია ალდოსტერონით, მინერალოკორტიკოსტეროიდი (სტეროიდი), რომელიც გამოთავისუფლება და სინთეზირდება თირკმელზედა ჯირკვალში, როგორც რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის საბოლოო პროდუქტი. როდესაც ხდება ცირკულაციური სისხლის წნევისა და თირკმელების სისხლის ნაკადი ან შრატის ნატრიუმის კონცენტრაციის შემცირება, რენინი გამოიყოფა (ფერმენტი, რომელიც გამოიყოფა თირკმლის იუქსტაგლომერულური უჯრედებით). რენინი ასტიმულირებს ანგიოტენზინ I-ის ფორმირებას, არააქტიური პეპტიდი. ანგიოტენზინ-გარდაქმნელი ენზიმი (ACE) ფილტვების სისხლძარღვებში გარდაქმნის ანგიოტენზინ I-ს ანგიოტენზინ II-ად. ანგიოტენზინ II იწვევს ვაზოკონსტრიქციას, რაც ზრდის სისტემურ სისხლის წნევას და ასტიმულირებს ალდოსტერონის სეკრეციას. ვაზოკონსტრიქცია ზრდის სისტემურ სისხლის წნევას და ინარჩუნებს თირკმელების პერფუზიას (სისხლის ნაკადს), და ალდოსტერონი ხელს უწყობს ნატრიუმისა და წყლის რეაბსორბციას თირკმელების პროქსიმალურ მილაკებში, რითაც ინარჩუნებს ნატრიუმს, სისხლის მოცულობასა და არტერიულ წნევას. ალდოსტერონი ასევე ასტიმულირებს თირკმელების დისტალური მილაკებით კალიუმის გამოყოფას (ამიტომ ექსკრეციასაც), რაც ამცირებს კალიუმის კონცენტრაციას ECF-ში. ნატრიუმის დონის, სისხლის მოცულობისა და თირკმელების პერფუზიის აღდგენა შემდგომ აინჰიბირებს რენინის გამოყოფას.

ნატრიურეზული პეპტიდი არის ჰორმონი, რომელიც მოიცავს მიოენდოკრინული არტერიული უჯრედებით გამოთავისუფლებულ ნატრიურეზულ პეპტიდს (ANP), ტვინის ნატრიურეზულ პეპტიდს (BNP - ეს სახელი ეწოდება, რადგან პირველად აღმოჩენილი იქნა ღორის ტვინში) გამოთავისუფლებულ მიოენდოკრინულ ვენტრიკულურ უჯრედებში და უროდილატინი (თირკმელის ნატრიურეზული პეპტიდი, ANP-ის ანალოგი) სინთეზირებული თირკმელებში. ANP და BNP გამოიყოფა მაშინ, როდესაც მათულობს ტრანსმურული არტერიული წნევა ინტრაარტერიული მოცულობის გაზრდის გამო (მაგალითად გულის უკმარისობის დროს). ANP და BNP ზრდის ნატრიუმისა და წყლის ექსკრეციას თირკმელებში, რაც ამცირებს სისხლის მოცულობას და წნევას.

უროდილატინი გამოიყოფა თირკმელების დისტალური მილაკოვანი უჯრედებით, როდესაც მატულობს არტერიული წნევა და თირკმელებში სისხლის ნაკადი, ეს ჰორმონები წარმოადგენს რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის ბუნებრივ ანტაგონისტებს. დაბალი არტერიული წნევის აღდგენა აინჰიბირებს ANP-ისა და BNP-ის შემდგომ გამომუშავებას.

ქლორი ECF-ის მთავარის ანიონია და უზრუნველყოფს ელექტრონეიტრალობას, კერძოდ ნატრიუმთან მიმართებით. ქლორის ტრანსპორტი ძირითადად პასიური გზით ხდება და თან სდევს ნატრიუმის აქტიურ ტრანსპორტს. ამგვარად, ქლორის კონცენტრაციის მატება ან კლება ნატრიუმის კონცენტრაციის ცვლილებების პროპორციულად ხდება. ქლორიდის კონცენტრაცია ბიკარბონატის (CO₃⁻) კონცენტრაციის ცვლილების საპირისპიროდ ხდება, კარბონატი ECF-ის სხვა ძირითადი ანიონია.

წყლის ბალანსი

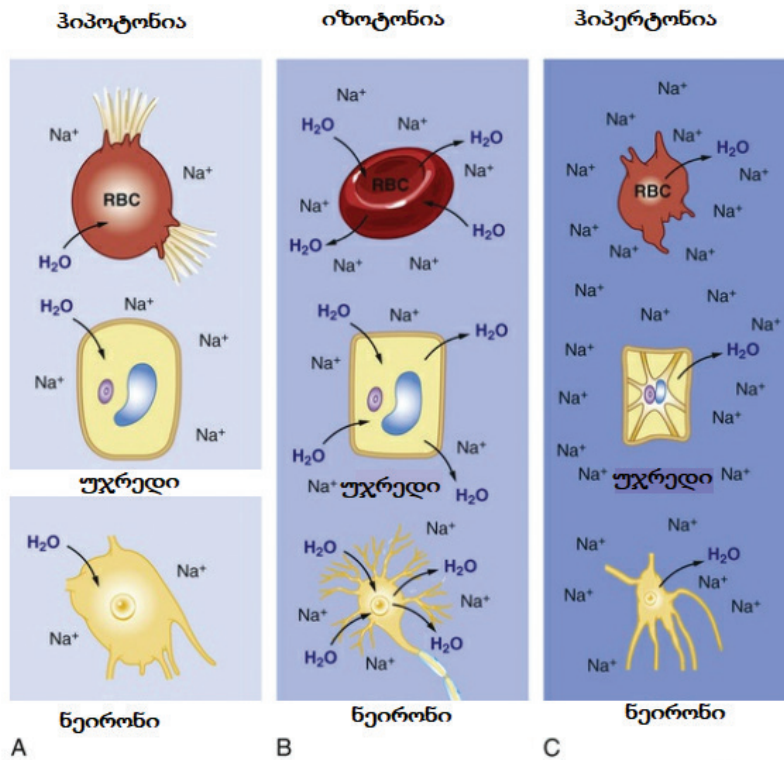
წყლის წონასწორობის რეგულირება ხდება მგრძობელობით ორგანოებს (კაროტიდი და აორტის მოცულობა/წნევის რეცეპტორები და ჰიპოთალამური ოსმორეცეპტორები), ანტიდიურეზულ ჰორმონსა (ADH) (ასევე ცნობილი არგინინ-ვაზოპრესინის სახელით) და თირკმელებს შორის ურთიერთქმედების შედეგად. ADH გამომუშავდება მაშინ, როდესაც პლაზმის ოსმოლარობა იზრდება ან ცირკულირებადი სისხლის მოცულობა მცირდება და სისხლის წნევა ეცემა. პლაზმის ოსმოლარობის მატება ხდება მაშინ, როდესაც წყლის დეფიციტი ან სხეულის საერთო წყალთან მიმართებით ნატრიუმის სიჭარბე აღინიშნება. გაზრდილი ოსმოლარობა ასტიმულირებს ჰიპოთალამურ ოსმორეცეპტორებს. დამატებით იწვევს წყურვილს და წყლის სმას, რაც ასტიმულირებს უკანა ჰიპოფიზის ოსმორეცეპტორების სიგნალებს, რათა გამომუშავდეს ADH. ADH, თავის მხრივ, თირკმელების დისტალური მილაკების უჯრედების წყლისთვის გამავლობას ზრდის, ზრდის წყლის რეაბსორბციას და ამ გზით ახდენს პლაზმის მოცულობისა და სისხლის წნევის აღდგენას. შარდის კონცენტრაცია მატულობს და აბსორბირებული წყალი ამცირებს პლაზმის ოსმოლარობას, აბრუნებს მას ნორმალურ მაჩვენებლამდე. უმეტესი ჰორმონების მსგავსად, ADH რეგულირდება უკუგების მექანიზმით. პლაზმის ოსმოლარობის, სისხლის მოცულობისა და სისხლის წნევის აღდგენა, თავის მხრივ, აინჰიბირებს ADH-ის სეკრეციას.

სითხის კარგვასთან (დეჰიდრატაცია) (მაგ., ლებინების, დიარეის ან ჭარბი ოფლიანობის გამო) და სისხლის მოცულობისა და სისხლის წნევის შემცირებასთან ერთად ბარორეცეპტორები (მოცულობა/წნევა მგრძობიარე რეცეპტორები) (არტერიული მოცულობის და წნევის ცვლილების მიმართ მგრძობიარე გაჭიმვის რეცეპტორები) ასევე ასტიმულირებს ADH-ის გამოყოფას. ბარორეცეპტორები მდებარეობს მარჯვენა და მარცხენა წინაგულეებსა და დიდ ვენებში, აორტაში, ფილტვების არტერიებსა და კაროტიდულ სინუსში. როდესაც არტერიული და წინაგულოვანი წნევა ეცემა, ბარორეცეპტორები სიგნალს უგზავნის ჰიპოთალამუსს ADH-ის გამომუშავების მიზნით. ADH-ზე თირკმელების საპასუხო რეაქციის გამო ხდება წყლის რეაბსორბცია, რაც განაპირობებს პლაზმის მოცულობისა და სისხლის წნევის აღდგენას. ADH-ის მეტი კონცენტრაცია ასტიმულირებს პერიფერიულ არტერიულ ვაზოკონსტრიქციას და ამ გზით ზრდის არტერიული სისხლის წნევას.

ნატრიუმის, წყლისა და ქლორის წონასწორობის დარღვევები

ნატრიუმისა და წყლის წონასწორობის ცვლილებები მჭიდროდ არის ერთმანეთთან დაკავშირებული, წყალის წონასწორობის დარღვევა შეიძლება განვითარდეს მარილების დაგროვებით ან კარგვით გამოწვეული ოსმოსური გრადიენტის ცვლილების გამო. ანალოგიურად, ნატრიუმის დისბალანსი ხდება სხეულის წყლის მოცულობის მატებით ან კარგვით. ცვლილებები ზოგადად კლასიფიცირებულია, როგორც ცვლილებები ტონუსში, ელექტროლიტების კონცენტრაციის ცვლილება წყალთან მიმართებით: იზოტონური, ჰიპერტონური ან ჰიპოტონური (სურათი 3.3). ტონუსში ცვლილებები ასევე ცვლის უჯრედშიდა და უჯრედგარე სივრცეებში წყლის მოცულობის ცვლილებას, რაც ვლინდება ჰიპოვოლემიის, ეუვოლემიის ან ჰიპერვოლემიის სახით.

სურათი 3.3 უჯრედგარე ნატრიუმის კონცენტრაციის ზემოქმედება ერითროციტზე (RBC), უჯრედსა და ნეირონზე



იზოტონური ცვლილებები

იზოტონური ცვლილებები ყველაზე ხშირია და ვლინდება მაშინ, როდესაც TBW-ს მხრივ ცვლილებებს თან სდევს ელექტროლიტების კონცენტრაციის მხრივ პროპორციული ცვლილებები. იზოტონური სითხის კარგვა იწვევს დეჰიდრატაციას და ჰიპოვოლემიას. მაგალითად, ინდივიდი კარგავს სუფთა პლაზმას ან ECF-ს, სითხის მოცულობა მცირდება, თუმცა ელექტროლიტების რიცხვი და ტიპი (მაგ., ნატრიუმის) და ოსმოლარობა რჩება ნორმის ფარგლებში (280 – 294 mOsm).

მიზეზები შეიძლება იყოს ჰემორაგია, ჭრილობიდან ინტენსიური გამონადენი და ჭარბი ოფლიანობა. აღინიშნება უჯრედგარე მოცულობის კარგვა წონის კარგვასთან, კანისა და ლორწოვანი მემბრანის სიმშრალის, შარდის დაქვეითებული გამოყოფის, გაზრდილი ჰემატოკრიტის მაჩვენებლისა და ჰიპოვოლემიის სიმპტომების ჩათვლით. ჰიპოვოლემიაზე მიუთითებს გაზრდილი გულისცემის სიხშირე და კისრის ვენების ჩაჩუტვა და შეიძლება გამოვლინდეს წნევის ნორმალური ან დაქვეითებული მაჩვენებლის ფონზე. მძიმე შემთხვევებში, ჰიპოვოლემიური შოკი (მძიმე ჰიპოტენზია) შეიძლება გამოვლინდეს. ელექტროლიტებისა და გლუკოზის შემცველი იზოტონური ხსნარები ეძლევათ ორალურად, ინტრავენურად (მაგ., 0,9% იზოტონური ხსნარი-saline solution- ან 5% დექსტროზა 0,225% იზოტონურ ხსნარში - ხშირად არ გამოიყენება) ან ზოგიერთ შემთხვევაში სუბკუტანეულად (ჰიპოდერმოლიზი).

იზოტონური სითხის სიჭარბე იწვევს ჰიპერვოლემიას. სავარაუდო მიზეზები მოიცავს ინტრავენური ხსნარების ადმინისტრირების სიჭარბეს, ალდოსტერონის ჰიპერსეკრეციას, ზოგიერთი ისეთი წამლის ეფექტებს როგორცაა კორტიზონი ან თირკმელების უკმარისობას. რადგან პლაზმის მოცულობა მატულობს, ეს იწვევს წონის გაზრდასაც. ჭარბი პლაზმური მოცულობის განზავების ეფექტი იწვევს ჰემატოკრიტის დაქვეითებას და პლაზმაში ცილების კონცენტრაციის შემცირებას. კისრის ვენები შეიძლება დაიჭიმოს და სისხლის წნევამ მოიმატოს. გაზრდილ კაპილარულ ჰიდროსტატიულ წნევას მიყვავართ შეშუპების ჩამოყალიბებამდე. თუკი პლაზმის მოცულობა საკმარისია, ვითარდება ფილტვების შეშუპება და გულის უკმარისობა. სამკურნალოდ ძირითადად შარდმდენები გამოიყენება.

ჰიპერტონული ცვლილებები

ჰიპერტონული სითხის ცვლილებები ვითარდება, როდესაც ნორმასთან შედარებით მატულობს ECF-ის ოსმოლარობა (294 mOsm-ზე მეტად). ყველაზე ხშირი გამომწვევი მიზეზია ECF-ის ნატრიუმის კონცენტრაციის მატება ან ECF-ის თავისუფალი წყლის დეფიციტი ან ორივე ერთად. ორივე შემთხვევაში ECF-ის ჰიპერტონულობა იზიდავს წყალს უჯრედშიდა სივრციდან, ინვევს ICF-ის დეჰიდრატაციას. ECF-ის ნატრიუმის რაოდენობის პირველადი მატება ინვევს წყლის ოსმოსურ მიზიდვას და ჰიპერვოლემიის სიმპტომების განვითარებას. ამის საპირისპიროდ ჰიპერტონული მდგომარეობა გამოწვეული თავისუფალი წყლის კარგვით განაპირობებს ჰიპოვოლემიას.

ჰიპერნატრემია

პათოფიზიოლოგია

ჰიპერნატრემია ვლინდება მაშინ, როდესაც შრატის ნატრიუმის დონე აჭარბებს 145 mEq/L-ს. შრატის ნატრიუმის დონის მატება ინვევს ჰიპერტონულობას. ჰიპერნატრემია შეიძლება იყოს ჰიპოვოლემიის, ეუვოლემიის ან ჰიპერვოლემიის ფონზე გამოვლენილი გამომდინარე თანამდევური ECF-ის წყლის მოცულობიდან. რისკ-ფაქტორები მოიცავს ხანდაზმულობას, მენტალური სტატუსის დარღვევას, ცხელებას, დიარეას და ლებინებას. სხვა ფაქტორებია არაკონტროლირებადი დიაბეტი, ზონდით კვება და შარდმდენების გამოყენება.

ჰიპოვოლემიური ჰიპერნატრემია ვლინდება მაშინ, როდესაც აღინიშნება ორგანიზმში ნატრიუმის კარგვა შედარებით მეტი წყლის კარგვასთან ერთად. მიზეზები შეიძლება იყოს მილაკოვანი შარდმდენები, ოსმოსური შარდმდენები (მაგ., ჰიპერგლიკემიით გამოწვეული დაკავშირებული მის უკონტროლო ფორმასთან ან მარილის გამოყენებასთან), გასტროინტესტინალური დანაკარგები ან თირკმლის შარდის კონცენტრირების უნარის დარღვევა.

ეუვოლემიური ჰიპერნატრემია ყველაზე ხშირად ვლინდება ხოლმე და ეს გამოვლენა ხდება, მაშინ როდესაც ხდება თავისუფალი წყლის კარგვა ნორმალურთან მიახლოებული ნატრიუმის კონცენტრაციის ფონზე. მიზეზები შეიძლება იყოს წყლის არასაკმარისი მიღება; ჭარბი ოფლიანობა (ოფლის ჰიპოტონურია); ჰიპერვენტილაციით მიმდინარე ცხელება, რასაც თან სდევს ფილტვებით წყლის კარგვა, დამწვრობები, ლებინება, დიარეა და ცენტრალური ან ნეფროგენული შაქრიანი დიაბეტი (ADH-ის ნაკლებობა ან თირკმლის არაადეკვატური პასუხი ADH-ზე). დაუცველები არიან მძიმე დიარეის მქონე ჩვილები და მათ მომატებული რისკი აქვთ, რადგან ისინი ვერ გამოხატავენ წყურვილზე ჩივილებს. არასაკმარისი წყლის მიღება ვლინდება ხოლმე იმ ინდივიდებში, რომლებიც არიან კომატოზურ მდგომარეობაში, შეცვლილი აქვთ ცნობიერება, არიან იმობილიზირებულნი ან რომელთა კვება ხდება კუჭის გზით. დეჰიდრატაცია არის წყლის დეფიციტი, თუმცა ასევე ხშირად გამოიყენება ნატრიუმისა და წყლის ერთობლივ დეფიციტზე მისათითებლად (იზოტონური ან იზოოსმოლარული დეჰიდრატაცია).

ჰიპერვოლემიური ჰიპერნატრემია იშვიათად ვლინდება და ხდება მაშინ, როდესაც მატულობს სხეულის საერთო წყლის რაოდენობა და უფრო მეტად მატულობს ორგანიზმის საერთო ნატრიუმის დონე, რაც ასევე ინვევს ჰიპერვოლემიას. მიზეზი შეიძლება იყოს ჰიპერტონული ხსნარის გადასხმა (მაგ., თირკმელების დაზიანების, გულის უკმარისობის ან გასტროინტესტინური დანაკარგების ფონზე ნატრიუმის დაქვეითების მკურნალობის მიზნით ნატრიუმის ხსნარით ჩანაცვლებითი თერაპია ან ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის ან ალდოსტერონის (მაგ., კუშინგის სინდრომი, ადრენალური ჰიპერპლაზია) ჭარბი სეკრეცია და მარილიან წყალში (მაგ., ზღვაში) თითქმის დახრჩობის შემთხვევაში. საკვების ნატრიუმის დიდი რაოდენობა იშვიათად ინვევს ჰიპერნატრემიას ჯანმრთელ ადამიანებში, რადგან ნატრიუმის გამოყოფა ხდება თირკმელებით. სიმპტომები მოიცავს წონის მატებას, ძლიერ დარტყმით პულსსა და სისხლის წნევის მატებას.

რადგან ნატრიუმს მიჰყვება ქლორი, ჰიპერქლორემია (ქლორიდის კონცენტრაციის მომატება 105 მეკვ/ლ-ზე მეტი) ხშირად თან სდევს ჰიპერნატრემიას და პლაზმის ბიკარბონატების დეფიციტს, როგორც ჰიპერქლორემიული მეტაბოლური აციდოზის შემთხვევაში აღინიშნება. არ არსებობს ქლორის ჭარბი რაოდენობის ამსახველი სიმპტომები და მკურნალობა ძირითადად გულისხმობს განმაპირობებელი მდგომარეობების მართვას.

კლინიკური გამოვლინებები

როდესაც უჯრედგარე სივრცეში ქარბი ნატრიუმია, წყალი უჯრედშიდა სივრციდან ოსმოსური გზით მიიზიდება ჰიპერტონულ უჯრედგარე სივრცეში და ამას მოჰყვება უჯრედშიდა დეჰიდრატაცია. ცენტრალური ნერვული სისტემის მხრივ გამოვლინებები წარმოადგენს ყველაზე უფრო სერიოზულ ნიშნებს და უკავშირდება თავის ტვინის უჯრედების შეჭმუხვნას და მემბრანული პოტენციალის ცვლილებებს. ნიშნები მოიცავს სისუსტეს, ლეთარგიას, კუნთების კრამპებს და ჰიპერრეფლექსიას (ჰიპერაქტიური რეფლექსები). ცნობიერების არევა, კომა და კრუნჩხვები ვლინდება. ჰიპერნატრემია მნიშვნელოვან წყლის დეფიციტთან ერთად მანიფესტირდება იმ ნიშნებითა და სიმპტომებით, რომელიც შეესაბამება როგორც უჯრედგარე ასევე უჯრედშიდა დეჰიდრატაციას გამონვეულს მოცულობის შემცირებით (ცხრილი 3.1).

ცხრილი 3.1 დეჰიდრატაციის ნიშნები და სიმპტომები

- შრატის ნატრიუმის კონცენტრაციის ზრდა;
- წყურვილი;
- თავის ტკივილი;
- წონის კარგვა;
- ოლიგურია და კონცენტრირებული შარდი;
- ფორმირებული განავალი;
- კანის ტურგორის დაქვეითება;
- პირის მშრალი ლორწოვანი;
- ოფლიანობისა და ცრემლდენის ნაკლებობა;
- მომატებული ტემპერატურა;
- დარბილებული თვალის კაკლები;
- ახალშობილებში ჩავარდნილი ყიფლიბანდი;
- კაპილარების ავსების გახანგრძლივება;
- ტაქიკარდია;
- სუსტი პულსი;
- დაქვეითებული სისხლის წნევა;
- პოსტურული ჰიპოტენზია;
- ჰიპოვოლემიური შოკი;
- ლეთარგია;
- სისუსტე;
- ცნობიერების არევა;
- კომა.

შეფასება და მკურნალობა

შრატში ნატრიუმის დონე აღემატება 145 მეკვ/ლ-ს და შარდის ხვედრითი წონა კი 1.030-ზე მეტია. ჰემატოკრიტისა და პლაზმის პროტეინის დონე იზრდება წყლის კარგვის ფონზე. ანამნეზი, ფიზიკური გასინჯვა და ლაბორატორიული მონაცემები იძლევა გამომწვევი მიზეზისა და

პათოლოგიების შესახებ ინფორმაციას. ჰიპერნატრემიისა და წყლის დეფიციტის მკურნალობა გულისხმობს ორალური გზით სითხეების ან იზოტონური მარილისგან თავისუფალი სითხის (5% დექსტროზა წყალში) მიცემას, სანამ შრატის ნატრიუმის დონე არ დაუბრუნდება ნორმალურ მაჩვენებელს. სითხის ჩანაცვლება უნდა მოხდეს ნელა თავის ტვინის შეშუპების თავიდან აცილების მიზნით და თან შრატის ნატრიუმის დონის მჭიდრო მონიტორინგს საჭიროებს. ჰიპერვოლემია და ჰიპოვოლემია საჭიროებს განმაპირობებელი მიზეზების მკურნალობას. შარდმდენები შეიძლება გამოყენებულ იქნას ნატრიუმის ექსკრეციის გასაძლიერებლად.

ჰიპოტონური ცვლილებები

ჰიპოტონური სითხის ცვლილებები ვლინდება, როდესაც ECF-ის ოსმოლარობა არის ნორმალურზე დაბალი (ნაკლები ვიდრე 280 mOsm). ძირითად მიზეზს წარმოადგენს ნატრიუმის ნაკლებობა (ჰიპონატრემია) ან თავისუფალი სითხის სიჭარბე (სითხით ინტოქსიკაცია) ორივე მიზეზს მივყავართ უჯრედშიდა სითხით გადატვირთვამდე (უჯრედული შეშუპება). უჯრედის შეშუპება ხდება უჯრედში სითხის შესვლის გამო რასაც განაპირობებს უჯრედის შიგნით უფრო მაღალი ოსმოსური წნევა (იხ. სურათი. 3.3, A). თავის ტვინის და ფილტვების შეშუპება ვლინდება იმ შეერთებებში, სადაც სითხე გადანაცვლება. ჰიპონატრემიის ფონზე კლებულობს პლაზმის მოცულობა და ამას მივყავართ ჰიპოვოლემიამდე. თავისუფალი სითხის სიჭარბით, ECF მოცულობა მატულობს, რაც განაპირობებს კიდეც ჰიპერვოლემიის სურათს.

ჰიპონატრემია

პათოფიზიოლოგია

ჰიპონატრემია ვითარდება მაშინ, როდესაც შრატის ნატრიუმის კონცენტრაცია მცირდება 135 mEq/L-ზე მაჩვენებელამდე. იგი წარმოადგენს ელექტროლიტური დარღვევის ძირითად სახეს, რაც ვლინდება ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში და ზრდის პაციენტების ავადობასა და სიკვდილობას. ჰიპონატრემია ვლინდება ნატრიუმის კარგვის, ნატრიუმის არასაკმარისი რაოდენობით მიღების ან წყლის ნატრიუმის განზავების შემთხვევაში. ჰიპონატრემია შეიძლება კლასიფიცირდეს როგორც ჰიპოვოლემიური, ეუვოლემიური ან ჰიპერვოლემიური. ამ კლასიფიკაციას საფუძვლად უდევს სისხლის მოცულობის ცვლილებები (ჰიპოტონური, იზოტონური ან ჰიპერტონური), რაც თავის მხრივ გავლენას ახდენს ოსმოლარობაზე. ნატრიუმის დაქვეითება ჩვეულებრივ იწვევს ჰიპოოსმოლარობას, რის ფონზეც ხდება წყლის უჯრედის შიგნით გადაადგილება (იხ. სურათი 3.3, A).

ჰიპოვოლემიური ჰიპონატრემია ვლინდება სხეულის მთლიანი წყლის კარგვის და კიდეც უფრო მეტად ორგანიზმის ნატრიუმის კარგვის დროს (ჰიპოტონური ჰიპონატრემია). უჯრედგარე მოცულობა მცირდება. მიზეზები შეიძლება იყოს გახანგრძლივებული ლებინება, მძიმე დიარეა, ალდოსტერონის არაადეკვატური სეკრეცია (მაგ., თირკმელზედა ჯირკვლის ნაკლოვანების გამო) და შარდმდენების ფონზე თირკმლით მოცულობის კარგვა. ADH-ის გამოყოფის გაძლიერებით ხდება სისხლის მოცულობის აღდგენა.

ეუვოლემიური ჰიპონატრემია ვლინდება ნატრიუმის კარგვის და წყლის უმნიშვნელო რაოდენობით კარგვის შემთხვევაში (სუფთა ნატრიუმის დეფიციტი და ჰიპოტონური ჰიპონატრემია). მიზეზები შეიძლება იყოს ანტიდიურეზული ჰორმონის არაადეკვატური სეკრეციის სინდრომი, ჰიპოთირეოზი, პნევმონია და გლუკოკორტიკოიდული დეფიციტი. საკვები ნატრიუმის არაადეკვატური მიღება იშვიათი, თუმცა შესაძლებელი გამომწვევი მიზეზია იმ პირებში, ვინც ნატრიუმის მცირე რაოდენობის შემცველ საკვებს იღებს, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც მოიხმარენ შარდმდენებს.

განზავებითი ჰიპოტონური ჰიპონატრემია (წყლით ინტოქსიკაცია) ვლინდება დიდი რაოდენობით თავისუფალი წყლის მიღებისას ან 5%-იანი დექსტროზის ხსნარით სითხის ჩანაცვლების შემთხვევაში, რა დროსაც ხდება ნატრიუმის განზავება. გლუკოზა გარდაიქმნება ნახშირორჟანგად და წყლად, რაც იწვევს ხსნარის განზავებას. ჭარბი ოფლიანობა ასტიმულირებს წყურვილს და მოითხოვს დიდი რაოდენობით თავისუფალი წყლის მიღებას (როგორც ეს შეიძლება მოხდეს ძაღოვან სპორტსმენებში), რაც ამცირებს ნატრიუმის კონცენტრაციას. ფსიქოლოგიური დარ-

ღვევების მქონე ინდივიდებში ვითარდება წყლით ინტოქსიკაცია განუწყვეტელი წყლის მიღების გამო. გამომწვევი სხვა მიზეზები შეიძლება იყოს ონკანის წყლით ოყნის გაკეთება, მტკნარ წყალში დახრჩობა, შერჩევითი სეროტონინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორების (SSRIs) და SIADH-ის გამოყენება. როდესაც ორგანიზმი ნორმალურად ფუნქციონირებს, თითქმის შეუძლებელია ჭარბი TBW-ის წარმოქმნა, რადგან სითხით წონასწორობას თირკმელები არეგულირებს.

ჰიპერვოლემიური ჰიპონატრემია ვლინდება როგორც TBW-ის, ასევე ნატრიუმის დონის გაზრდის შემთხვევაში, მაგრამ TBW-ის დონე აჭარბებს ნატრიუმისას და ეს ვლინდება ჰიპოტონური ჰიპონატრემიის სახით. მიზეზები შეიძლება იყოს გულის უკმარისობა, ღვიძლის ციროზი და ნეფროზული სინდრომი. ამ დროს აღინიშნება ტოტალური შემუშება.

ჰიპერტონური ჰიპონატრემია ვითარდება ICF-დან ECF-სკენ წყლის გადაინაცვლებით, როგორც ეს ხდება ჰიპერგლიკემიის, ჰიპერლიპიდემიისა და ჰიპერპროტინემიის დროს. ოსმოსური სითხე გადაინაცვლებს ECF-სკენ, რაც თავის მხრივ აზავებს ნატრიუმისა (ფსევდოჰიპონატრემია) და სხვა ელექტროლიტების კონცენტრაციას.

კლინიკური გამოვლინება

ინდივიდების უმეტესობა ასიმპტომურია. როდესაც შრატის ნატრიუმის კონცენტრაცია მცირდება 12-0 mEq/L-ზე მეტად, უჯრედული შემუშება და უჯრედშიდა ნატრიუმის დეფიციტი მოქმედებს უჯრედების დეპოლარიზაცია-რეპოლარიზაციის ნორმალურ პროცესზე. გულისრევა და ლებინება უფრო მსუბუქი ჰიპონატრემიის ჩვეული სიმპტომებია (125 – 130 mEq/L). ნევროლოგიური სიმპტომები ვლინდება მძიმე ჰიპონატრემიის შემთხვევაში (<125 mEq/L) და ეს გამოიხატება ძილიანობით, თავის ტკივილით, ცნობიერების დარღვევით, შიშის შეგრძნებით, კრუნჩხვებით და კომით. ECF-ის კარგვის ფონზე ჰიპოვოლემიური ჰიპონატრემია, სუფთა ნატრიუმის კარგვის ფონზე, ხასიათდება ჰიპოტენზიით, ტაქიკარდიითა და შარდის გამოყოფის დაქვეითებით. ჰიპერვოლემიურ ჰიპონატრემიას თან სდევს წონის მატება, შემუშება, ასციტი და კისრის ვენების დაჭიმვა. თავის ტვინის შემუშება შეიძლება იყოს ჰიპონატრემიის სიცოცხლისთვის საშიში გართულება, რაც შეიძლება იყოს გამონეწეული უჯრედშიდა სივრცეში სითხის გადაინაცვლებით და უჯრედშიდა წნევის მატებით.

შეფასება და მკურნალობა

ჰიპონატრემიის შეფასების დროს გათვალისწინებული უნდა იყოს ანამნეზი, ფიზიკური გასინჯვის შედეგები და შარდისა და სისხლის ლაბორატორიული ანალიზები. ჰიპონატრემიის მდგომარეობის დროს, შრატის ნატრიუმის კონცენტრაცია ეცემა 135 mEq/L-ზე დაბლა. სუფთა ნატრიუმის დეფიციტის შემთხვევაში, ჰემატოკრიტი და პლაზმის პროტეინის დონე შეიძლება იყოს მომატებული. შარდის ხვედრითი წონა ნაკლებია 1.010-ზე, შენახული თირკმლის ფუნქციის ფონზე, რაც განპირობებულია ნატრიუმის მაქსიმალური კონსერვაციის გამო. შარდში ნატრიუმის კონცენტრაციისა და შარდის ოსმოლარობის შეფასება ხელს უწყობს დიფერენციალური დიაგნოზის გატარებას. შარდის ნატრიუმის მაღალი დონე (ნორმაა 40 – 220 mEq/L 24 საათში) და შარდის მაღალი ოსმოლარობა ასოცირდება ცერებრალური მარილების კარგვის სინდრომთან და თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობასთან. შარდში დაბალი ნატრიუმის დონე (30 mEq/L 24 საათში) და მაღალი შარდის ოსმოლარობა უკავშირდება თირკმელგარე კარგვას, რაც შეიძლება შეჭიდული იყოს ლებინებასთან და დიარეასთან ან მძიმე დამწვრობასთან, გულის უკმარისობასთან ან ციროზთან. შრატის ოსმოლობა, როგორც წესი, ქვეითდება, მაგრამ ისეთმა მეორეულმა მდგომარეობებმა, როგორიცაა ჰიპერლიპიდემია, ჰიპერგლიკემია ან ჰიპერპროტინემია შეიძლება გაზარდოს ოსმოლარობა.

ჰიპონატრემიის მკურნალობა უკავშირდება განპირობებული დარღვევების კორექციას და ნატრიუმის კარგვის სიმწვავეს. დაკარგული ნატრიუმის რაოდენობა და წყლის მოცულობა ანგარიშდება კლინიკური შეფასების დროს და ამის შემდეგ წყდება მკურნალობის ტაქტიკა. წყლის მიღების შეზღუდვა აუცილებელია განზავებული ჰიპონატრემიის უმეტეს შემთხვევაში, რადგან ორგანიზმის ნატრიუმის დონე შეიძლება იყოს ნორმალური ან გაზრდილი მაშინაც კი, როდესაც შრატის კონცენტრაცია მცირეა. ჰიპერტონური მარილების ხსნარები გამოყენებული უნდა იქნას სიფრთხილით მძიმე ჰიპონატრემიის ან გულყრის შემთხვევაში. ქრონიკული ჰიპონატრე-

მიის სწრაფი კორექცია შეიძლება გახდეს ოსმოსური დემიელინიზაციის სინდრომის მიზეზი. ამას შეიძლება თან სდევდეს აქსონალური დაზიანება თავის ტვინში და ნევროლოგიური უუნარობის ან სიკვდილის დადგომა. არგინინ-ვაზოპრესინის (ADH) რეცეპტორის ანტაგონისტები (ვაპტანები) არის მედიკამენტების ჯგუფი, რომელიც გამოიყენება ჰიპერვოლემიური და ეუვოლემიური ჰიპონატრემიის სამკურნალოდ, განსაკუთრებით SIADH-ის ფონზე. შრატის ნატრიუმის კონცენტრაცია უნდა გაკონტროლდეს.

ჰიპოქლორემია

ჰიპოქლორემია, ქლორის დაბალი დონე (ნაკლები ვიდრე 97 mEq/L), როგორც წესი, ვლინდება ჰიპონატრემიასთან ერთად ან მომატებული ბიკარბონატის კონცენტრაციის ფონზე, როგორც ეს აღინიშნება მეტაბოლური ალკალოზის დროს. ნატრიუმის დეფიციტი უკავშირდება შეზღუდულ მიღებას, შარდმდენების გამოყენებას ან ღებინებას. ცისტური ფიბროზი გენეტიკური დაავადებაა, რომელიც ასევე ხასიათდება ჰიპოქლორემიით. ყველა შემთხვევაში, მკურნალობა ჰიპოქლორემიის გამომწვევი მიზეზის მკურნალობას გულისხმობს.

კალიუმის, კალციუმის ფოსფორის და მაგნიუმის ნონასნორობის დარღვევები

კალიუმი

კალიუმი (K^+) მთავარი უჯრედშიდა ელექტროლიტია და აღმოჩენილია ორგანიზმის უმეტეს სითხეებში. ICF-ის კალიუმის კონცენტრაცია არის 150 – 160 mEq/L-ზე ფარგლებში; ECF-ში კონცენტრაცია კი არის 3,5 – 5,0 mEq/L-ის ფარგლებში. მთლიან ორგანიზმში კალიუმის შემცველობა მიახლოებით 4000mEq/L-ია, მისი უმეტესობა უჯრედის შიგნით არის მოთავსებული. დღიურად საკვებით მიიღება 40 – 150 mEq/L ოდენობით, საშუალოდ 1,5 mEq/L/კგ ნონაზე რაოდენობით.

კალიუმის ნონასნორობა მკაცრად კონტროლდება ნეიროკუნთოვანი ფუნქციონირებისთვის მისი მნიშვნელობიდან გამომდინარე. საკვები კალიუმის დაახლოებით 90% შეინოვება გასტროინტესტინური ტრაქტიდან. შრატი K^+ -ის დონის ზრდა ასტიმულირებს ინსულინის, ალდოსტერონისა და ეპინეფრინის (ბეტა-ადრენერგული სტიმულატორი) გამომუშავებას, რაც, თავის მხრივ, ააქტივებს ღვიძლისა და კუნთების უჯრედებში K^+ -ის ტრანსპორტირებას. ალდოსტერონი ასევე განაპირობებს თირკმელების დისტალური მილაკებით კალიუმის ექსკრეციას, ამ გზით ხდება კალიუმის 90%-95%-ის გამოტანა.

უჯრედშიდა და უჯრედგარე სივრცეებს შორის კალიუმის კონცენტრაციების სხვაობა ნარჩუნდება ნატრიუმ-კალიუმის აქტიური სატრანსპორტო სისტემით ($Na^+ - K^+ APTase$ ტუმბო). ICF-ის კალიუმი კონცენტრაციის ფარდობა ECF-ის კონცენტრაციასთან განსაზღვრავს მემბრანის მოსვენების პოტენციალს, რომელიც აუცილებელია ნერვული იმპულსების გადატანა/გადაცემისთვის და ამით გულის რიტმისა და ჩონჩხის და გლუვი კუნთების ნორმალური ფუნქციონირების შესანარჩუნებლად. დადებითად დამუხუტული K^+ -ის უჯრედიდან მუდმივი დიფუზია (მაგ., კონცენტრაციული გრადიენტის გასწვრივ) განსაზღვრავს უჯრედების შინაგან ელექტრონეგატიურობას ECF-თან მიმართებით. ICF-სა და ECF-ს შორის კალიუმის კონცენტრაციების ფარდობაში ცვლილებები განაპირობებს K^+ -ის ნონასნორობის დარღვევასთან დაკავშირებულ ბევრ სიმპტომს.

როგორც ICF-ის უმთავრესი იონი, კალიუმი მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ICF-ის ოსმოლობასა და სითხის ბალანსზე, უჯრედშიდა ელექტრულ ნეიტრალიტეტზე (დაკავშირებული ნეალბადის H^+ და ნატრიუმის Na^+ დონესთან). კალიუმი ასევე აუცილებელია სხვადასხვა მეტაბოლური ფუნქციის შესასრულებლად და საჭიროა ღვიძლსა და ჩონჩხის კუნთების უჯრედებში გლიკოგენის დეპონირებისთვის.

ინსულინი ხელს უწყობს პლაზმაში კალიუმის დონის რეგულირებას $Na^+ - K^+$ ატფ-აზას ტუმბოს სტიმულირების გზით, რაც განაპირობებს K^+ -ის მოძრაობას ღვიძლსა და კუნთოვან უჯრედებში გლუკოზის ტრანსპორტირებასთან ერთად. უჯრედის შიგნით კალიუმის მოძრაობა საკვების მიღებით განპირობებული მწვავე ჰიპერკალემიის პრევენციის საშუალებაა. ჰიპერკალემიის სა-

მკურნალოდ შეიძლება გამოყენებული იქნას ინსულინი. თუმცა, პლაზმაში K^+ -ის სახიფათოდ დაბალი დონე შეიძლება გამოწვეული იყოს ინსულინის შეყვანითაც, განსაკუთრებით თუკი K^+ -ის დონე ისედაც დაქვეითებულია. კალიუმის წონასწორობის მონიტორინგი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ისეთი მდგომარეობების მკურნალობის დროს, რაც ინსულინის გამოყენებას საჭიროებს (მაგალითად დიაბეტი ტიპი ერთი).

ინსულიტინის დეფიციტი, ალდოსტერონის დეფიციტი, აციდოზი და ინტენსიური ვარჯიში იწვევს K^+ -ის უჯრედის გარეთ გამოტანას. α -ადრენერგული ნივთიერებები აფერხებს K^+ -ის უჯრედში შეღწევას. გლუკაგონი ბლოკავს K^+ -ის უჯრედში შესვლას, ხოლო გლუკოკორტიკოიდები იწვევს K^+ -ის ექსკრეციას. კალიუმი უჯრედის გარეთ ასევე გამოდის წყალთან ერთად გაზრდილი ECF ოსმალალობის შემთხვევაში. უჯრედების ლიზისის დროს ხდება უჯრედშიდა კალიუმის ECF-ში გამოთავისუფლება, რამაც შეიძლება მკვეთრად გაზარდოს K^+ -ის შრატში შემცველობა. შრატის K^+ -ის კონცენტრაციის მომატება იწვევს თირკმელზედა ჯირკვალში ალდოსტერონის გამომუშავებას და თირკმელებით K^+ -ის ექსკრეციას. ალკალოზი იწვევს K^+ -ის გადანაცვლებას უჯრედის შიგნით H^+ -ის სანაცვლოდ.

თირკმელები ახდენს K^+ -ის დონის დროში ყველაზე ეფექტურ რეგულირებას. ექსკრეციით გამოტანილი კალიუმის რაოდენობა ცვალებადობს საკვებით მიღებული რაოდენობის შესაბამისად (40 – 150 mEq/დღეში). კალიუმი ადვილად გამოიყოფა თირკმელების გლომერულებით და 90%-ის უკან აბსორბცია ხდება პროქსიმალური მილაკებითა და ჰენლეს მარყუჟით. შემკრებ მილაკებში ძირითადი უჯრედები გამოყოფს K^+ -ს, ხოლო შემკრები მილაკების შერეული უჯრედები K^+ -ის უკან აბსორბციას ახდენ. საკვები K^+ -ის მიღება, ალდოსტერონის დონე და დისტალურ მილაკებში შარდის დინება განსაზღვრავს ორგანიზმის მიერ გამოდევნილი კალიუმის რაოდენობას. ნატრიუმისგან განსხვავებებით, კალიუმის კონსერვაციაში თირკმელები სუსტადაა ჩართული, მაშინაც კი როდესაც ორგანიზმის საერთო კალიუმის მარაგი დაქვეითებულია. ნაწლავები ასევე მგრძნობიარეა მიღებული K^+ -ის რაოდენობის მიმართ და ასტიმულირებს თირკმელებით კალიუმის ექსკრეციას. თუმცა, კალიუმის მცირე რაოდენობით მიღება ასევე თრგუნავს თირკმელებით კალიუმის გამოყოფას.

თირკმელების დისტალურ მილაკების უჯრედებში K^+ -ის კონცენტრაცია პირველ რიგში განპირობებულია მილაკების გარშემო კაპილარებში პლაზმის კონცენტრაციით. როდესაც საკვების სახით მიღებული გაზრდილი რაოდენობის ან ICF-დან ECF-სკენ წონასწორობის გადანაცვლების შემთხვევაში პლაზმაში კალიუმის კონცენტრაციის მატებისას ხდება კალიუმის შარდში გამოყოფის გაზრდა შემკრები მილაკების ძირითადი უჯრედების მიერ. პლაზმის K^+ -ის დონის დაქვეითება იწვევს შემკრებ მილაკებში სეკრეციისა და ინტერსტიციული უჯრედების მიერ რეაბსორბციის შემცირებას, ასევე გრძელდება კალიუმის მიახლოებით 5-15 mEq/დღეში ოდენობით კარგვა.

დისტალურ მილაკებში დინების სიჩქარისა და დისტალურ მილაკებში ნატრიუმის მიწოდების ცვლილებები ასევე გავლენას ახდენს კონცენტრაციის გრადიენტზე, აუცილებელს K^+ -ის სეკრეციისთვის. როდესაც დინების სიჩქარე და ნატრიუმის მიწოდება მაღალია, როგორც ეს ხდება შარდმდენების გამოყენების დროს, K^+ -ის კონცენტრაცია დისტალური მილაკების შარდში დაბალია, რაც ხელს უწყობს K^+ -ის სეკრეციას მილაკებში. კალიუმის სეკრეცია მცირდება, როცა დისტალურ მილაკებში დინების სიჩქარე და ნატრიუმის მიწოდება დაბალია. თუმცა, ალდოსტერონი ასტიმულირებს K^+ სეკრეციას დისტალური მილაკებით და ემსახურება K^+ სეკრეციის და K^+ ბალანსის შენარჩუნებას დეჰიდრატაციისა და უჯრედგარე მოცულობის დაქვეითების დროს (ამ დროს Na^+ მილაკებით მიწოდება და ნაკადის სიჩქარე მცირდება).

pH-ის ცვლილება და შესაბამისად წყალბადის იონის კონცენტრაცია ასევე ახდენს გავლენას K^+ -ის წონასწორობაზე. წყალბადის იონები მოძრაობენ ECF-დან ICF-სკენ აციდოზის ფონზე. როდესაც წყალბადი მოძრაობს უჯრედის შიგნით, K^+ ინაცვლებს უჯრედის გარეთ ECF-სკენ უჯრედის მემბრანის გასწვრივ კათიონების წონასწორობის შენარჩუნების მიზნით. ეს ნაწილობრივ ხდება $Na^+ -K^+ ATPase$ ტუმბოს აქტივობის შემცირების ხარჯზე. ICF-ის K^+ -ის დონის შემცირება დისტალურ მილაკოვან უჯრედებში იწვევს შარდში K^+ -ის სეკრეციის დაქვეითებას, რასაც თან სდევს ჰიპერკალემია (ჰიპერკალემიური აციდოზი), თუმცა ორგანიზმის მთლიანი K^+ -ის დონე შეიძლება არც შეიცვალოს. ამის საწინააღმდეგოდ, წყალბადის უჯრედ-

შიდა სითხის დონე შემცირებულია ალკალოზის ფონზე. ალკალოზი იწვევს K^+ -ის უჯრედში გადასვლას, ამიტომ დისტალური მილაკოვანი უჯრედები ზრდის K^+ -ის გამოყოფას შარდში, რაც ხელს უწყობს ჰიპოკალემიის განვითარებას (ჰიპოკალემიური ალკალოზი). მჟავა-ტუტოვან დისბალანსთან დაკავშირებული ცვლილებების მართვა მოითხოვს მჟავა-ტუტოვანი დისბალანსის მკურნალობას K^+ -ის კონცენტრაციის ცვლილებების მკურნალობამდე ან მის პარალელურადაც.

შეჯამებისას აღსანიშნავია, რომ კალიუმის თირკმლისმიერი რეგულაცია მოიცავს:

1. K^+ -ის კონცენტრაციის გრადიენტი დისტალურ მილაკზე და შემკრებ მილაკებში;
2. დისტალურ მილაკში ნაკადის სიჩქარე და დისტალურ მილაკში ნატრიუმის მიწოდება
3. ალდოსტერონის მოქმედება
4. pH-ის ცვლილებები (იწვევს აციდოზს ან ალკალოზს)

კალიუმის კარგვა ვლინდება ორგანიზმის ნორმალური ფუნქციონირებისას, თუმცა მას არ სდევს ჰიპოკალემიის განვითარება. დღის განმავლობაში K^+ -ის კარგვის საშუალო მაჩვენებელია:

ლოკაცია	დღიური დანაკარგი (mEq/L)
განავალი	5 - 10
ოფლი	0 - 20
შარდი	40 - 120

კალიუმის ადაპტაციას უწოდებენ ორგანიზმის უნარს შეეგუოს დროის განმავლობაში K^+ -ის მიღების მაჩვენებლის ზრდას. K^+ -ის დონის უეცარი ზრდა შეიძლება იყოს ფატალური, მაგრამ თუ მიღება ნელა იზრდება 120 mEq/დღეზე მეტი ოდენობით, თირკმელებს შესწევთ K^+ -ის შარდით გამოყოფის გაზრდის უნარი, რის ხარჯზეც ინარჩუნებენ K^+ -ის კონცენტრაციის ნორმალურ დონეს.

ჰიპოკალემია

პათოფიზიოლოგია

კალიუმის დეფიციტი ანუ ჰიპოკალემია, ვითარდება შრატის K^+ -ის კონცენტრაციის 3,5mEq/L-ზე ქვემოთ შემცირების დროს. უჯრედშიდა და მთლიანი ორგანიზმის K^+ -ის მარაგი ძნელად გასაზომია, ამიტომ K^+ -ის ნონასნორობაში ცვლილებები აღინერება პლაზმის კონცენტრაციით, თუმცა სხეულის K^+ -ის დონის ცვლილებები ყოველთვის არ აისახება პლაზმაში K^+ -ის კონცენტრაციაზე. ზოგადად, შრატის K^+ -ის დაქვეითებული დონე მიუთითებს მთლიანი სხეულის კალიუმის კარგვაზე. იმის გამო, რომ K^+ იკარგება ECF-დან, კონცენტრაციის გრადიენტის ცვლილება ხელს უწყობს K^+ -ის გადანაცვლებას უჯრედიდან ECF-სკენ. ICF/ECF კონცენტრაციის თანაფარდობა ნარჩუნდება, თუმცა მთლიანი სხეულის K^+ -ის რაოდენობა მცირდება.

ჰიპოკალემიის განვითარების რისკ-ფაქტორებია ნაკლები კალიუმის მიღება, უჯრედების შიგნით K^+ -ის შესვლის მომატება და ორგანიზმიდან K^+ -ის კარგვის მომატება. კალიუმის კვებითი დეფიციტი იშვითად აღინიშნება ხოლმე, თუმცა შესაძლოა გამოვლინდეს ასაკოვან ადამიანებში (პროტეინის, ხორცი, და ხილ-ბოსტნეულის ნაკლები რაოდენობით მიღების დროს), ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარების და ნერვული ანორექსიის ფონზე. K^+ -ის შემცირებული მიღება, ზოგადად, პრობლემა ხდება K^+ -ის დაქვეითების გამომწვევ სხვა მიზეზებთან კომბინირების შემთხვევაში.

ECF ჰიპოკალემია შეიძლება განვითარდეს მთელი სხეულის K^+ -ის კარგვის გარეშე, როდესაც K^+ -ის ხელახალი გადანაწილება ხდება ECF-სა და ICF-ს შორის. ალკალოზი, კერძოდ სუნ-

თქვითი ალკალოზი, აღნიშნული ცვლილების ყველაზე ხშირი გამომწვევი კლინიკური მიზეზია. ალკალოზის დროს, ECF წყალბადი მოძრაობს უჯრედის გარეთ ალკალოზის გასასწორებლად. ამას მოჰყვება K^+ -ის უჯრედის შიგნით გადანაცვლება იონური წონასწორობის შენარჩუნების მიზნით. ინსულინი ასევე იწვევს K^+ -ის უჯრედულ ჩაჭერას და შეიძლება გამოიწვიოს ECF კალიუმის დეფიციტი, განსაკუთრებით ნახშირწყლების დატვირთვის შემთხვევაში.

B12 ვიტამინით ან ფოლიუმით პერნიციოზული ანუ ავთვისებიანი ანემიის მკურნალობა ასევე შეიძლება იყოს ჰიპოკალემიის გამომწვევი თუკი ახალი ერითროციტების ფორმირება განაპირობებს საკმარისად K^+ -ის ჩაჭერას უჯრედგარე K^+ -ის კონცენტრაციის შემცირების მიზნით. ოჯახური ჰიპოკალემიური პერიოდული დამბლა არის იშვიათი გენეტიკური დაავადება, რომელიც იწვევს K^+ -ის უჯრედშიდა სივრცეში გადასვლას.

ჰიპოკალემია ასევე შეიძლება გამოვლინდეს ICF-დან ECF-სკენ K^+ -ის გადანაცვლებით, როგორც ეს ხდება რენული კარგვის შემთხვევაში. მაგალითად, დიაბეტური კეტოაციდოზის შემთხვევაში, ECF-ში წყალბადის იონების გაზრდილი კონცენტრაცია იწვევს H^+ -ის გადანაცვლებას უჯრედის შიგნით K^+ -ის იონების სანაცვლოდ, რომელიც დიურეზით იკარგება. K^+ -ის ნორმალური დონე ნარჩუნდება პლაზმაში, მაგრამ K^+ -ის შარდით კარგვა გრძელდება, რასაც თან სდევს სხეულის საერთო კალიუმის დეფიციტი. სხეულის საერთო K^+ -ის დაქვეითება ნათელი ხდება ინსულინით მკურნალობისა და რეჰიდრატაციული თერაპიის დაწყებისას.

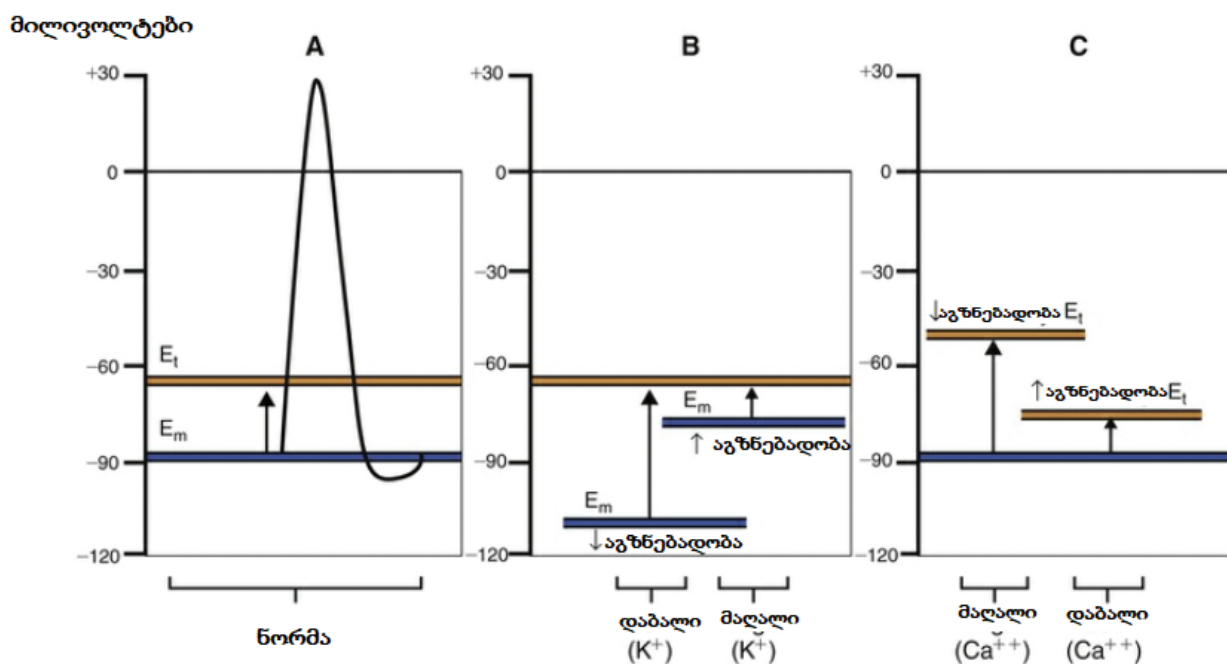
ორგანიზმის მარაგებიდან K^+ -ის კარგვა ყველაზე ხშირად განპირობებულია გასტროინტესტინური და რენული დარღვევებით. დიარეა (ნებისმიერი გენეზის), ნაწლავების დრენირების მიღები ან ფისტულები და საფალარათო საშუალებების ბოროტად გამოყენება ასევე შეიძლება იყოს ჰიპოკალემიის განვითარების მიზეზი. ჩვეულებრივ, კუჭის მოქმედების დროს ორგანიზმიდან გამოიყოფა 5 – 10 mEq კალიუმი და 100 mL წყალი ყოველდღურად. დიარეის ფონზე, სითხისა და ელექტროლიტის კარგვა შეიძლება იყოს მოცულობითი და შეადგენდეს რამდენიმე ლიტრ სითხეს და 100 – 200 mEq კალიუმს დღეში. ღებინება ან უწყვეტი ნაზოგასტრული სანაცვია ხშირად უკავშირდება K^+ -ის შემცირებას, ნაწილობრივ კუჭის სითხესთან ერთად მისი კარგვის გამო ხდება, თუმცა უფრო მეტად უკავშირდება ნატრიუმის, ქლორისა და წყალბადის იონების დაკარგვის შედეგად მოცულობის დაქვეითებისა და მეტაბოლური ალკალოზის (ბიკარბონატების მომატებული დონის) გამო რენულ კომპენსატორულ მოქმედებას. სითხისა და ნატრიუმის კარგვა ასტიმულირებს ალდოსტერონისა და ADh-ის გამომუშავებას, რაც თავის მხრივ იწვევს K^+ -ის რენულ კარგვას. დისტალურ მილაკებში ბიკარბონატების დინების მომატება განაპირობებს K^+ -ის რენულ გამოყოფას და ეს ძირითადად ხდება გაზრდილი მილაკოვანი სანათურის ელექტრონეგატიურობის გამო.

K^+ -ის თირკმელებით კარგვა უკავშირდება დისტალური მილაკით კალიუმის გამოყოფის გაძლიერებას. შარდმდენების გამოყენება, ალდოსტერონის ჭარბი სეკრეცია, დისტალურ მილაკში გაზრდილი ნაკადის სიჩქარე და პლაზმის მაგნიუმის დაბალი კონცენტრაცია შეიძლება იყოს შარდით K^+ -ის კარგვის განმაპირობებელი ფაქტორი. ბევრი შარდმდენი, თიაზიდების, ფუროსემიდის, ეთაკრინის მჟავისა და ოსმოსური შარდმდენების ჩათვლით, აფერხებს ნატრიუმის ქლორიდის რეაბსორბციას და იწვევს დიურეზულ ეფექტს. ამის შედეგად დისტალური მილაკის ნაკადის სიჩქარე მაგნულობს, რაც განაპირობებს K^+ -ის გამოყოფას. თუ ნატრიუმის კარგვა მძიმეა, კომპენსატორულად ხდება ალდოსტერონის გამომუშავება (რაც იწვევს მეორეულ ჰიპერალდოსტერონიზმს), რაც შემდგომ იწვევს K^+ -ის მარაგების გამოფიტვას. პირველადი ჰიპერალდოსტერონიზმი, ალდოსტერონის ჭარბი სეკრეციით თირკმელზედა ჯირკვლის ადენომიდან, ასევე იწვევს K^+ -ის ფლანგვას. თირკმელების ბევრი დაავადება ხასიათდება ნატრიუმის კონსერვირების უნარის დაქვეითებით. ნატრიუმის რეაბსორბციის მხრივ დარღვევები იწვევს დიურეზულ ეფექტს და ზრდის დისტალური მილაკის ნაკადის სიჩქარეს, რაც ასევე ხელს უწყობს K^+ -ის გამოყოფას. მაგნიუმის დეფიციტი და თანმდევი ჰიპოკალემია აძლიერებს დისტალურად კალიუმის ექსკრეციას, რაც ხელს უწყობს ჰიპოკალემიის შენარჩუნებას. რამდენიმე ანტიბიოტიკი, ამფოტერიცინის B-ს, გენტამიცინისა და კარბენიცილინის ჩათვლით, ხასიათდება ჰიპოკალემიის განვითარების რისკით.

კლინიკური გამოვლინებები

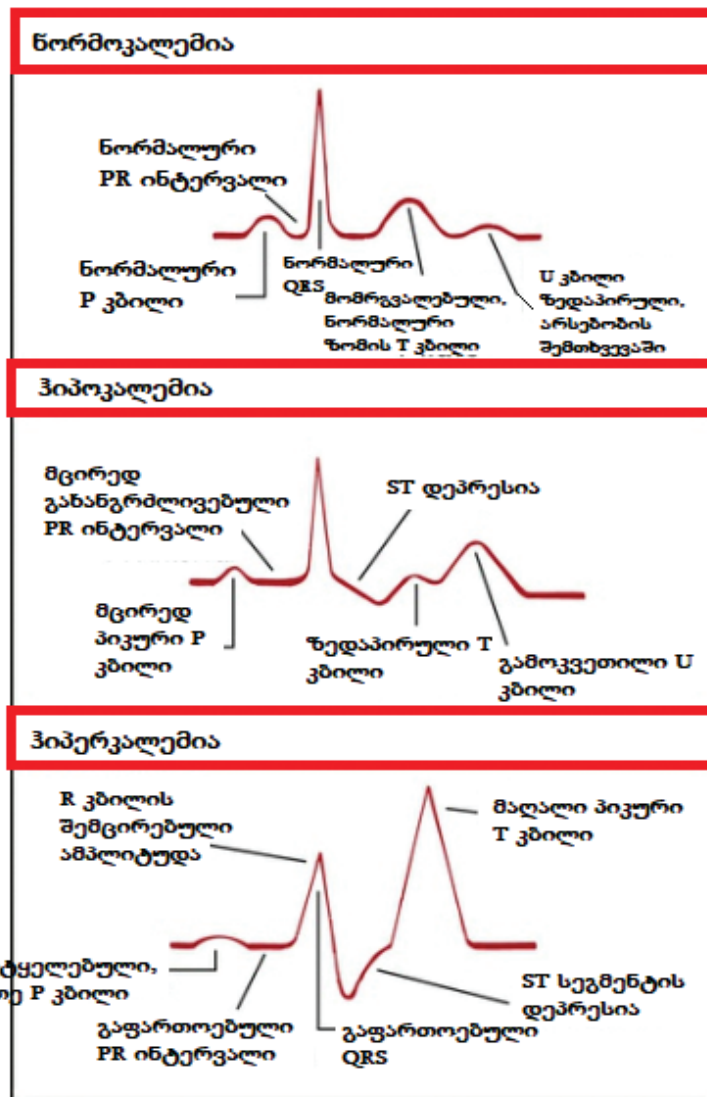
K^+ -ის მსუბუქი კარგვა, როგორც წესი, ასიმპტომურია. მძიმე ჰიპოკალემიის ფონზე (<2.5 mEq/L) შეიძლება გამოვლინდეს დისფუნქციის ფართო სპექტრი. ნეიროკუნთოვანი აგზნებადობის შემცირება იწვევს ჩონჩხის კუნთების სისუსტეს, გლუვი კუნთების ატონიას და გულის რიტმის დარღვევას. რადგან ECF-ში K^+ -ის კონცენტრაცია მცირეა, ამიტომ ECF კალიუმის მცირე ცვლილებასაც კი შეუძლია ზეგავლენა იქონიოს მოსვენების მემბრანის პოტენციალზე და, შესაბამისად, ნეიროკუნთოვან აგზნებადობაზე (სხვაობა მოსვენებულ მემბრანულ და ზღვრბლოვან პოტენციალებს შორის). როდესაც უჯრედგარე K^+ -ის დონე მცირდება სწრაფად, უჯრედშიდა K^+ უფრო ადვილად გამოდის უჯრედიდან და მემბრანის მოსვენების პოტენციალი უფრო ნეგატიური ხდება (მაგ., -90 -დან -100 -მდე მილივოლტებში). თუკი ზღვრული პოტენციალი (Et) სტაბილური რჩება, მოსვენების მემბრანულ პოტენციალსა და ზღვრულ პოტენციალს შორის სხვაობა იზრდება და უჯრედის მემბრანა ჰიპერპოლარიზებული ხდება, საჭიროებს უფრო ძლიერ სტიმულს (შემცირებული აგზნებადობა) დეპოლარიზაციისა და მოქმედების პოტენციალის ინიცირებისთვის (სურათი 3.4, B [დაბალი K^+]).

სურათი 3.4 კალიუმისა (K^+) და კალციუმის (Ca^{++}) იონების ეფექტი მემბრანის აგზნებადობაზე



ჰიპოკალემიის კარდიული ეფექტები უკავშირდება მემბრანის დაქვეითებულ აგზნებადობას (იხ სურათი. 3.4, B). რადგან K^+ განაპირობებს მოქმედების პოტენციალის რეპოლარიზაციის ფაზას, ჰიპოკალემია იწვევს პარკუჭების რეპოლარიზაციისა და მოქმედების პოტენციალების სიხშირის შენელებას. მემბრანის პოტენციალი რჩება ნაწილობრივ დეპოლარიზებული შენელებული გამტარებლობითა და ანომალური რიტმის წამყვანის აქტივაციით. დისრითმიების მრავალი სახე შეიძლება გამოვლინდეს სინუსური ბრადიკარდიის, ატრიოვენტრიკულური ბლოკისა და პაროქსიზმული წინაგულოვანი ტაქიკარდიის ჩათვლით. დაგვიანებულ რეპოლარიზაციას ელექტროკარდიოგრამაზე ასახავს სპეციფიური ცვლილებები. მაგალითად გაბრტყელებული T კბილი, ST-სეგმენტის დეპრესია და S კბილის არსებობა (სურათი. 3.5). მძიმე ჰიპოკალემიის დროს, P კბილის წვერი და QRS კომპლექსი ხანგრძლივდება. ჰიპოკალემია ასევე ზრდის დიგიტალისის ტოქსიურობის რისკს ნატრიუმ-კალიუმის ტუმბოს შენელების ხარჯზე, რომელიც აძლიერებს დიგიტალისის მოქმედებას გულის კუნთში კალციუმისა და ნატრიუმის უჯრედშიდა კონცენტრაციის ზედმეტად გაზრდით.

სურათი 3.5 ცვლილება ელექტროკარდიოგრამაზე კალიუმის დისბალანსისას



პლაზმის კალციუმის კონცენტრაცია ასევე განაპირობებს ნეიროკუნთოვანი აგზნების მხრივ ცვლილებებს, რაც უკავშირდება ჰიპოკალემიას, ECF-ის კალციუმის კონცენტრაციის მატებს სავარაუდოდ ქმნის ზღვრულ პოტენციალს (Et) ნაკლებად უარყოფითს და ამცირებს მემბრანის აგზნებადობას, იწვევს ჰიპერპოლარიზაციას, ამცირებს აგზნებადობას და ჰიპოკალემიის ნეიროკუნთოვან ეფექტებს (სურათი 3.4, C).

ნახშირწყლების მეტაბოლიზმი ირღვევა, რადგან ჰიპოკალემია თრგუნავს ინსულინის სეკრეციას და ცვლის ღვიძლისა და ჩონჩხის კუნთების გლიკოგენის სინთეზს. რენული ფუნქცია ირღვევა, რაც ვლინდება შარდის კონცენტრაციის უნარის დაქვეითებით. პოლიურია (გაზრდილი შარდვა) და პოლიდიფსია (გაზრდილი ნყურვილი) უკავშირდება ADH-ის მიმართ დაქვეითებულ რეაგირებას. ქრონიკული კალიუმის დეფიციტი გაგრძელებული 1 წელზე მეტ ხანს შეიძლება თირკმლის ქსოვილის დაზიანების მიზეზი გახდეს, გამოვლინდეს ინტერსტიციული ფიბროზისა და მილაკოვანი ატროფიის სახით.

სიმპტომების დადგომა უკავშირდება კალიუმის შემცირების სიჩქარეს. რადგან ორგანიზმს შეუძლია K^+ -ის ნელი კარგვის აკომოდაცია, ECF-ში კონცენტრაციის დაქვეითება შეიძლება იყოს საკმარისად ნელი, რათა მისცეს K^+ -ის უჯრედშიდა სივრციდან გამოსვლის შესაძლებლობა. უჯრედგარედან უჯრედშიდა K^+ -ის კონცენტრაციის გრადიენტი შემდეგ უკვე აღდგება ნორმალურ დონემდე, რასაც ნაკლებად სდევს მძიმე ნეიროკუნთოვანი ცვლილებების გამოვლინება. K^+ -ის მწვავე კარგვის დროს, ნეიროკუნთოვანი აგზნების მხრივ ცვლილებები უფრო სავარაუ-

დოა. ჩონჩხის კუნთების სისუსტე თავიდან ვლინდება დიდ კუნთებში (ზემო და ქვემო კიდურები) და საბოლოოდ გავლენას ახდენს დიაფრაგმაზე და თრგუნავს ვენტილაციის პროცესს. სუნთქვითი აქტივობის პარალიზება ან გაჩერება შეიძლება აღინიშნოს. კუჭ-ნაწლავის სიმპტომებიც შეიძლება გამოვლინდეს ყაბზობის, ანორექსიის, გულისრევის, ლებინების, პარალიზური გაუვალობის (paralytic ileus) და ნაწლავთა შებერილობის სახით.

შეფასება და მკურნალობა

ჰიპოკალემიის დიაგნოსტიკა ეყრდნობა შრატში კალიუმის დონის განსაზღვრას; თუმცა ასევე მნიშვნელოვანია ანამნეზისა და K^+ -ის დაკარგვასთან ან უჯრედშორისი K^+ -ის უჯრედშიდა სივრცეში გადაადგილებასთან დაკავშირებული დარღვევების იდენტიფიცირება. ელექტროკარდიოგრამაზე ვლინდება გამტარებლობის დარღვევები ან არითმიები. მკურნალობა ეყრდნობა საერთო სხეულის K^+ -ის კარგვის დადგენასა და მუავა-ტუტოვანი ნონასნორობის დარღვევის კორექციას. K^+ -ის კარგვის შემდგომ გაგრძელება თავიდან უნდა იქნას აცილებული და ინდივიდს უნდა მიეცეს რეკომენდაცია მიიღოს კალიუმით მდიდარი საკვები. კალიუმის ჩანაცვლება უნდა მოხდეს სიფრთხილით ჰიპერკალემიის თავიდან აცილების მიზნით. ორალური გზით ჩანაცვლების მაქსიმალური სიჩქარე უნდა 40 – 80 mEq/დღეში თირკმელების ნორმალური ფუნქციის ფონზე. მაქსიმალური უსაფრთხო სიჩქარე ინტრავენური (IV) ჩანაცვლებისას არის 20 mEq/სთ უფროსებისთვის (ჩვეულებრივ ჩანაცვლება ხდება IV გზით კარდიოლოგიური მეთვალყურეობის ფონზე); პერიფერიული IV გამოყენებისას სიჩქარე იცვლება 10 მეკვ/სთ-ით. კალიუმი არასდროს არ მიეცემა პაციენტს ინტრავენურად სწრაფად შეყვანის სახით. რადგან K^+ აღიზიანებს სისხლძარღვის კედელს, მისი გამოყენებული მაქსიმალური დოზა უნდა იყოს 40 mEq/1000mL. დოზა შეიძლება ვარიირებდეს 10 – 40 mEq/სთ ფარგლებში დეფიციტის სიმძიმიდან გამომდინარე. 24 საათიანი დოზა არ უნდა აღემატებოდეს 200 mEq-ს კალიუმისთვის. შრატის K^+ -ის მაჩვენებელი უნდა გაკონტროლდეს ნორმოკალემიის მიღწევამდე. ჰიპოკალემია ჰიპომაგნიემიის პარალელურად მდგრადია მკურნალობისადმი, სანამ მაგნიუმის დონის კორექცია არ მოხდება.

ჰიპერკალემია

პათოფიზიოლოგია

ECF კალიუმის კონცენტრაციის მომატება 5,0 mEq/L-ზე მეტად ითვლება ჰიპერკალემიად. თირკმელების ეფექტური გამოყოფის უნარიდან გამომდინარე, ჭარბი სხეულის მთლიანი კალიუმი იშვიათად ფიქსირდება. შრატის K^+ -ის კონცენტრაციის მწვავე მატება სწრაფადვე რეგულირდება უჯრედული ჩაჭერისა და თირკმელებით ექსკრეციის გაძლიერების გამო.

შრატის ჭარბი K^+ შეიძლება განპირობებული იყოს დიდი რაოდენობით მიღებით, რაც გადაანაცვლებს კალიუმის ICF-დან ECF-სკენ ან თირკმელებით გამოყოფის დაქვეითებით. თუ თირკმელების ფუნქცია შენახულია, ხანგრძლივი დროის განმავლობაში K^+ -ის მიღების თანდათანობითი მატება ჩვეულებრივ კარგად აიტანება სპეციალური ადაპტაციური მექანიზმებიდან გამომდინარე, ამასთან K^+ -ით გადატვირთვა ააქტიურებს თირკმელებით გამოყოფის სისწრაფესაც. შენახული სისხლის გამოყენება, პენიცილინ G-ის ინტრავენური ბოლუსის გამოყენება ან K^+ -ის ჩანაცვლება შეიძლება განაპირობებდეს ჰიპერკალემიას, განსაკუთრებით თუკი თირკმელების ფუნქცია დარღვეულია. საკვები სახით მიღებული ჭარბი K^+ -ის დაფიქსირება იშვიათად ხდება ხოლმე, თუმცა შემთხვევით ჩანაცვლებით კალიუმის მარილების მიღებამ შეიძლება ტოქსიური ეფექტი გამოიწვიოს.

კალიუმის გადაანაცვლება ICF-დან ECF-სკენ ვლინდება უჯრედის მემბრანის გამავლობის დარღვევის ფონზე (მაგ., უჯრედის ჰიპოქსია, აციდოზი ან ინსულინის ნაკლებობა). დამწვრობა, მასიური ზენოლითი სინდრომი (crush სინდრომი) და ხანგრძლივი ქირურგიული ჩარევა შეიძლება გახდეს უჯრედების ტრამვის და ICF-დან ECF-სკენ კალიუმის კარგვის მიზეზი. თუ თირკმელების ფუნქცია მდგრადია, K^+ გამოიყოფა. უჯრედის აღდგენის შემდეგ, ვითარდება ჰიპოკალემია, თუკი არ ხდება გამოყოფილი კალიუმის ჩანაცვლება.

ჰიპოქსიამ შეიძლება გამოიწვიოს ჰიპერკალემია უჯრედის მემბრანის აქტიური სატრანსპორტო ფუნქციის დაქვეითების გამო, რაც იწვევს K^+ -ის გადასვლას ECF სივრცეში. აციდოზის

დროს, წყალბადის იონები ინაცვლებს უჯრედებში ICF-ის კალიუმის სანაცვლოდ; ჰიპერკალემია და აციდოზი ამიტომ ხშირად თანაარსებობს. რადგან ინსულინი იწვევს K^+ -ის უჯრედის შიგნით შესვლას, ინსულინის ნაკლებობას, რაც ვლინდება ისეთი მდგომარეობების დროს, როგორცაა დიაბეტური კეტოაციდოზი, ხშირად თან სდევს ჰიპერკალემია. დიგიტალისის დოზის გადაჭარბებამ შეიძლება გამოიწვიოს ჰიპერკალემია Na^+-K^+ ATPase-ს ტუმბოს დათრგუნვის გზით. აღნიშნული ტუმბო ჩვეულებრივ ინარჩუნებს უჯრედშიდა K^+ -ის კონცენტრაციას და გამოაქვს ნატიურმი და კალციუმი ECF-ში.

კალიუმის თირკმელებით დაქვეითებული გამოყოფა ხშირად იწვევს ჰიპერკალემიას. თირკმელების უკმარისობას, რისი შედეგიც შეიძლება იყოს ოლიგურია (შარდის გამოყოფა <30 mL/სთ), ხშირად თან სდევს შრატის K^+ -ის კონცენტრაციის ზრდა. ჰიპერკალემიის სიმძიმე ისაზღვრება თირკმელების დისფუნქციის სიმძიმით, მიღებული K^+ -ის რაოდენობითა და თირკმლის უკმარისობით გამოწვეული აციდოზით. მწვავე თირკმელების უკმარისობის დროს K^+ -ის დონე უფრო სწრაფად მატულობს თანმდევი უფრო სერიოზული გართულებებით, ვიდრე ეს აღინიშნება ქრონიკული თირკმელების უკმარისობის ფონზე. ჰიპერალდოსტერონიზმი ასევე იწვევს შარდით K^+ -ის ექსკრეციის დაქვეითებას. მაგალითად, ადისონის დაავადების დროს ვლინდება ალდოსტერონის წარმოქმნისა და გამოყოფის დაქვეითება და ეს ჰიპერკალემიის განვითარების წინაპირობას წარმოადგენს. მედიკამენტები, რომელიც ამცირებს თირკმელებით კალიუმის გამოყოფას (მაგ., ACE ინჰიბიტორები, ანგიოტენზინ რეცეპტორების ბლოკატორები, კალიუმის შემნახავი შარდმდენები და ალდოსტერონის ანტაგონისტები), ასევე შეიძლება იყოს ჰიპერკალემიის განვითარების მიზეზი. თუმცა, ხშირად ეს მედიკამენტები გამოიყენება შარდმდენებთან კომბინაციაში, რაც იწვევს K^+ -ის დაქვეითებას კალიუმის მიღებასა და დანაკარგს შორის წონასწორობის შენარჩუნების მცდელობისას.

კლინიკური გამოვლინება

ჰიპერკალემიის სიმპტომები მრავალფეროვანია, მაგრამ ძირითადად ხასიათდება კუნთების სისუსტით ან დამბლით და არითმიებით, ეკგ-ზე შესაბამისი ცვლილებებით. მსუბუქ შემთხვევებში, ნერვ-კუნთოვანი გაღიზიანებადობის ზრდა შეიძლება გამოვლინდეს ჩხვლეტის შეგრძნებით თითებსა და ტუჩებში, მოუსვენრობით, ნაწლავური კრამპებითა და დიარეით. მძიმე ჰიპერკალემია იწვევს კუნთების სისუსტეს, კუნთების ტონუსის კარგვასა და დამბლას. მსუბუქი მდგომარეობების ფონზე, უფრო სწრაფი რეპოლარიზაცია აისახება ეკგ-ზე, როგორც ნაწვეტებული მაღალი T კბილები QT ინტერვალის დამოკლებასთან ერთად. მძიმე ჰიპერკალემია (შრატში დონე ≥ 6 mEq/L) გამოიხატება ST სეგმენტის დეპრესიით, გახანგრძლივებული PR ინტერვალითა და გაფართოებული QRS კომპლექსებით (წინაგულოვანი აქტივობის კარგვის შედეგი). შეფერხებული გამტარობა და ბრადიარითმიები ჰიპერკალემიის ჩვეული ნიშნებია. ამ დროს ვლინდება გულის გამტარ სისტემაში ცვლილებები რაც იწვევს პარკუჭოვან ფიბრილაციას და გულის გაჩერებას.

როგორც ჰიპოკალემიის დროს, ამ შემთხვევაშიც უჯრედშიდა K^+ -ის კონცენტრაციის უჯრედგარესთან ფარდობის ცვლილება განსაზღვრავს ჰიპერკალემიის სიმპტომებს. თუ უჯრედგარე K^+ -ის კონცენტრაცია მატულობს უჯრედშიდა კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი ცვლილებების გარეშე, მემბრანის მოსვენებითი პოტენციალი უფრო დადებითი ხდება (მაგ., $-90 - 80$ მილივოლტი) და უჯრედის მემბრანა ჰიპოპოლარიზდება (უჯრედის შიგნითა ნაწილი ხდება უფრო უარყოფითი ან ნაწილობრივ დეპოლარიზდება - მომატებული აგზნებადობა). შედარებით მცირედ გამოსატული უჯრედგარე K^+ -ის კონცენტრაციის მატებისას, უჯრედი უფრო სწრაფად რეპოლარიზდება და უფრო აგზნებული ხდება (ნაწვეტებული T კბილი). მოქმედების პოტენციალი უფრო სწრაფად წარმოიქმნება, რადგან შუალედი მოსვენებით მემბრანის პოტენციალსა და ზღვრულ პოტენციალს შორის მოკლდება. უფრო მძიმე ჰიპერკალემიის შემთხვევაში, მემბრანის მოსვენების პოტენციალი აღწევს ან აჭარბებს ზღვრულ პოტენციალს (ფართო QRS კომპლექსი შერწყმული T კბილთან). ასეთ დრო უჯრედს არ შესწევს რეპოლარიზაციის უნარი და ამის გამო ვერ პასუხობს გამაღიზიანებელზე. ყველაზე სერიოზული შედეგია გულის გაჩერება.

ჰიპოკალემიის ეფექტების მსგავსად, ჰიპერკალემიის ნეიროკუნთოვანი ეფექტები უკავშირდება ECF კალიუმის კონცენტრაციის ზრდის სისწრაფეს და სხვა ფაქტორების თანაარსებობას, როგორცაა აციდოზი და კალციუმის ბალანსი. ხანგრძლივად ECF-ის კალიუმის კონცენტრაციის მატება იწვევს K^+ -ის გადანაცვლებას უჯრედის შიგნით, რაც ხდება უჯრედშიდა/უჯრედგარე კალიუმის კონცენტრაციების ფარდობით ნორმალურ მაჩვენებელზე შენარჩუნების მიზნით. K^+ -ის კონცენტრაციის უჯრედგარე სივრცეში მწვავედ მომატება გავლენას ახდენს ნეიროკუნთოვან აგზნებადობაზე, რადგან ზემოთ აღნიშნული ფარდობა ირღვევა.

რადგან კალციუმი გავლენას ახდენს ზღურბლოვან პოტენციალზე, უჯრედგარე სითხეში კალციუმის კონცენტრაციის ცვლილება შეიძლება აძლიერებდეს ჰიპერკალემიის ეფექტებს. ჰიპოკალემიის ფონზე ზღურბლოვანი პოტენციალი ხდება უფრო ნეგატიური, რაც კიდევ უფრო უსვამს ხაზს ჰიპერკალემიის ნეიროკუნთოვან ეფექტებს. ჰიპერკალემია ზღურბლოვან პოტენციალს უფრო ნაკლებად ნეგატიურს ხდის, რაც მოქმედებს ჰიპერკალემიის ეფექტების საწინააღმდეგოდ მემბრანის მოსვენების პოტენციალზე.

შეფასება და მკურნალობა

ჰიპერკალემია უნდა იქნას გამოკვლეული თირკმლის პათოლოგიის ანამნეზის, მასიური ტრავმის, ინსულინის ნაკლებობის, ადისონის დაავადების, კალიუმის მარილების ჩანაცვლებითი სუბსტანციების გამოყენების ან მეტაბოლური აციდოზის ფონზე. სიმპტომების მწვავედ განვითარება შეიძლება უკავშირდებოდეს ძირითად გამომწვევ მიზეზს. ეკგ-ზე ამ დროს შეიძლება ჩანდეს გამტარებლობის დარღვევები ან არითმიები.

ჰიპერკალემიის მართვის ძირითადი მიზანია გამომწვევი მიზეზის მოხსნა და ჭარბი კალიუმის კორექცია. უჯრედგარე კალიუმის კონცენტრაციის ნორმალური მაჩვენებლის აღდგენა შეიძლება მიღწეულ იქნას სხვადასხვა საშუალებების გამოყენებით; მკურნალობასთან დაკავშირებული არჩევანი უკავშირდება მიზეზსა და პრობლემის სიმწვავეს. კალიუმის საშიშ მაჩვენებლამდე მატებისას კალციუმის გლუკონატი შეიძლება გამოყენებული იქნას ნეიროკუნთოვანი აგზნებადობის ნორმალურ მაჩვენებლამდე აღსადგენად. გლუკოზის გამოყენება, რომელიც ახდენს ინსულინის გამომუშავების სტიმულირებას ან გლუკოზა-ინსულინის გამოყენება დიაბეტიან პაციენტებში, განაპირობებს კალიუმის შესვლას უჯრედში. ქრონიკული ჰიპერკალემიის ეფექტური მართვისთვის გამოიყენება კათიონების მიმოცვლითი პოლიმერები და ახალი თაობის კალიუმის შემოჭველები. ბუფერული ხსნარი აკორექტირებს მეტაბოლურ აციდოზს და ამცირებს შრატში კალიუმის დონეს. დიალიზის საშუალებით ეფექტურად ხდება კალიუმის გამოყოფა თირკმლის უკმარისობის ფონზე.

კალციუმი და ფოსფორი

მთელ სხეულში კალციუმის შემცველობა მიახლოებით 1200გ-ია. უმეტესი კალციუმი (99%) ლოკალიზებულია ძვლებში ჰიდროქსიპაპატიტის სახით (არაორგანული კომპონენტის, რაც განსაზღვრავს ძვლების სიმყარეს) და დანარჩენი კი პლაზმასა და სხვა უჯრედებში. სისხლში ცირკულირებადი კალციუმის მთლიანი ფრაქცია არის მცირე (9,0 – 10,5 მგ/დლ) და მათი მიახლოებით 50% დაკავშირებულია პლაზმის პროტეინებთან, ძირითადად ალბუმინთან. კალციუმის 40% არის თავისუფალ ან იონიზებულ ფორმაში (5,5 – 5,6 მგ/დლ). იონიზებულ კალციუმს ენიჭება მნიშვნელოვანი როლი ფიზიოლოგიურ პროცესებში.

კალციუმი (Ca^{++}) აუცილებელია ფუნდამენტური მეტაბოლური პროცესების წარმართვისთვის. ეს არის ძირითადი კათიონი დაკავშირებული ძვლებისა და კბილების სტრუქტურებთან. იგი მოქმედებს როგორც სისხლის შემადგენელი ენზიმური ხასიათის კოფაქტორი და იგი საჭიროა ჰორმონების სეკრეციისთვის და უჯრედის რეცეპტორების ფუნქციონირებისთვის. პლაზმის მემბრანის სტაბილურობა, გამტარობა და აღდგენის უნარი პირდაპირ უკავშირდება კალციუმის იონებს, რადგან განსაზღვრავს ნერვული იმპულსების გადატანას და კუნთების შეკუმშვას. უჯრედშიდა კალციუმი უმეტესად მოთავსებულია მიტოქონდრებში.

ფოსფატი უმეტესად ნაპოვნია ძვლებში (85%), ხოლო მცირე ნაწილი აღმოჩენილია უჯრედშიდა და უჯრედგარე სივრცეებში. პლაზმაში, ფოსფორი წარმოდგენილია ფოსფოლიპიდები-

სა და ფოსფატ ესტერაზების სახით და როგორც არაორგანული ფოსფორის სახით, რომელიც წარმოადგენილია იონიზებული ფორმით. შრატში ნორმალური შემცველობისას არაორგანული ფოსფორი მერყეობს 2,5 – 4,5 მგ/დლ-ის ფარგლებში და შეიძლება უფრო მაღალიც იყოს მაგალითად ჩვილებსა და პატარა ასაკის ბავშვებში (6,0 – 7,0 მგ/დლ). უჯრედშიდა ფოსფორს ბევრი მეტაბოლური ფორმა აქვს, კრეატინ ფოსფოკინაზისა და ადენოზინ ტრიფოსფატის (ATP) მაღალ ენერგიული სტრუქტურების ჩათვლით. ფოსფორი მოქმედებს როგორც უჯრედშიდა და უჯრედგარე ანიონური ბუფერი მჟავა-ტუტოვანი ნონასნორობის რეგულაციის დროს; ATP-ის სახით იგი იძლევა ენერგიას კუნთების შეკუმშვისათვის.

კალციუმისა და ფოსფორის კონცენტრაციები მკაცრად კონტროლდება. ისინი უკავშირდება კალციუმისა (Ca^{++}) და ფოსფორის (HP4) კონცენტრაციები, რომელიც მუდმივია (K). ამგვარად, თუკი ერთ-ერთი კონცენტრაცია იზრდება ან მცირდება, ეს მეორეს კონცენტრაციის ცვლილებასაც განაპირობებს.

კალციუმი და ფოსფორის ნონასნორობა რეგულირდება სამი ჰორმონით: პარათიროიდული ჰორმონი (PTH). ვიტამინი D და კალციტონინი მოქმედებს რა ერთად, აღნიშნული ნივთიერებები განაპირობებს საკვები კალციუმისა და ფოსფორის შეწოვას ნაწლავებში, ძვლებიდან კალციუმისა და ფოსფორის დეპონირებასა და შეწოვას და თირკმელებში მათ რეაბსორბციასა და გამოყოფას.

პარათიროიდული ჯირკვლები გამოიმუშავენს PTH-ს შრატში კალციუმის დონის შესაბამისად. პარათიროიდული ჰორმონი აკონტროლებს იონიზებული კალციუმისა და ფოსფორის დონეს სისხლში და უჯრედგარე სხვა სივრცეებში. რენული რეგულაცია კალციუმისა და ფოსფორის ბალანსის საჭიროებს PTH-ს. PTH ასტიმულირებს კალციუმის რეაბსორბციას ნეფრონების დისტალურ მილაკებში და აფერხებს ფოსფორის რეაბსორბციას ნეფრონების პროქსიმალურ მილაკებში. აღნიშნული ფუნქცია უფრო ნათლად შეიძლება განისაზღვროს როგორც შრატში კალციუმის კონცენტრაციის გაზრდა და ფოსფორის შარდით გამოყოფის მომატება.

კალციუმთან და ფოსფორთან დაკავშირებული სხვა მახასიათებელია მათი კავშირი ვიტამინ D-ს რეგულირებასთან. ვიტამინი D (ქოლეკაციფეროლი) წარმოადგენს ცხიმში ხსნად სტეროიდს, რომელიც მიიღება საკვებთან ერთად ან სინთეზირდება კანში ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედებით. ვიტამინი D-ს სამიზნე ქსოვილზე ზემოქმედებისთვის აქტივაციის რამდენიმე ეტაპის გავლა ესაჭიროება. პირველი ეტაპი ხდება ღვიძლში, საბოლოო აქტივაცია კი თირკმელებში. ვიტამინი D-ს აქტივაცია იწყება შრატის კალციუმის დონის დაქვეითებით და PTH-ის წარმოქმნის აქტივაციით. PTH ზრდის კალციუმის რეაბსორბციას და აძლიერებს ფოსფორის, თირკმელებით გამოყოფას, ინვესს ფოსფატის დონის დაქვეითებას. დაბალი კალციუმის დონისა და PTH-ის გაზრდილი გამოყოფის კომბინაცია ინვესს თირკმელებით D ვიტამინის აქტივაციას. აქტივირებული ვიტამინი D (ვიტამინი D3 – კალციტრიოლი) შემდეგ უკვე ცირკულირებს პლაზმაში და ინვესს კალციუმისა და ფოსფორის წვრილ ნაწლავებში შეწოვის გაძლიერებას, ძვლების კალციფიკაციასა და ზრდის კალციუმის რენულ მილაკოვან რეაბსორბციას და ფოსფატის გამოყოფას. როდესაც თირკმელების ფუნქცია დარღვეულია, ვიტამინი D-ს აქტივაცია არ ხდება; შრატის კალციუმის დონე ეცემა და ფოსფორის დონე იზრდება.

კალციუმის დონის პარალელურად სანინაალმდეგო ადაპტაციური პროცესი ვლინდება, რასაც მივყავართ PTH-ის გამოყოფის დათრგუნვამდე, თირკმელებით ვიტამინი D-ს აქტივაციის დაქვეითებამდე, ნაწლავებით კალციუმი შეწოვის შესუსტებამდე და თირკმელებით ფოსფორის შეწოვის გაძლიერებამდე. კალციტონინი (გამოიმუშავენს თიროიდული ჯირკვლების C უჯრედები) პირველად ამცირებს კალციუმის დონეს ძვლების ოსტეოკლასტური აქტივაციის დათრგუნვის გზით.

შრატის კალციუმის ფრაქციები, რომელიც თავისუფლად იონიზირებულია ან შეჭიდულია პლაზმის პროტეინებთან, pH-ის გავლენის ქვეშაა. აციდოზის დროს, იონიზებული კალციუმის დონე იზრდება. ალკალოზის შემთხვევაში (pH გაზრდილია) პროტეინ-შეჭიდული კალციუმის რაოდენობა იზრდება და ფიზიოლოგიურად აქტივირებული, იონიზებული კალციუმის დონე ქვეითდება. შემცირებული იონიზებული კალციუმის კონცენტრაცია შეიძლება საკმარისი იყოს ჰიპოკალცემიის სიმპტომების განვითარებისთვის, როგორცაა ტეტანია.

ჰიპოკალცემია პათოფიზიოლოგია

ჰიპოკალცემია ვლინდება შრატის მთლიანი კალციუმის კონცენტრაცია ნაკლებია 9,0 მგ/დლ-ზე და იონიზებული დონე კი ნაკლებია 5.5 მგ/დლ-ზე. ზოგადად, კალციუმის დეფიციტი უკავშირდება ნაწლავებში არაადეკვატურ შეწოვას, PTH-ის და ვიტამინი D-ს დონის შემცირებას ან იონიზებული კალციუმის დეპონირებას ძვლებში ან რბილ ქსოვილში.

კალციუმის კვებითი დეფიციტი შეიძლება გამოვლინდეს მაგალითად რძის პროდუქტების ან მწვანის არასაკმარისი რაოდენობით მიღების, ცოცხალი ბოსტნეულის ან კვებითი დარღვევების შემთხვევაში. ჭარბი რაოდენობით კვებითი ფოსფორი ასევე უკავშირდება კალციუმს, ამგვარად არცერთი მინერალი არ შეინოვება მსგავსი სიტუაციის შემთხვევაში. პარათირეოიდული ჯირკვლების ამოღება (რასაც სდევს PHT-ის კარგვა) ასევე იწვევს ჰიპოკალცემიას. ვიტამინი D-ს დეფიციტი არასაკმარისი რაოდენობით მიღების ან მზის ნაკლებობის შემთხვევაში, იწვევს ნაწლავებში კალციუმის შეწოვის დაქვეითებას. ცხიმების მალაბსორაცია, ცხიმში ხსნადი ვიტამინი D-ს ჩათვლით, ასევე შეიძლება გახდეს კალციუმის დეფიციტის განვითარების მიზეზი. ნეოპლასტიური ძვლის მეტასტაზები უნდა თრგუნავდეს ძვლების რეზორბციას და ზრდიდეს კალციუმის დეპონირებას ძვლებში, ამის გამო კი ამცირებდეს შრატში კალციუმის დონეს.

სისხლის გადასხმა ასევე წარმოადგენს ჰიპოკალცემიის გამომწვევ ხშირ მიზეზს, რადგან სისხლის შესანახად გამოყენებული ციტრეტი უკავშირდება კალციუმს და ხდის მას ქსოვილებისთვის მიუწვდომელს. პანკრეატიტების დროს ხდება ლიპაზის გამოთავისუფლება რბილ ქსოვილებში, ისე რომ თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები რომელიც უკავშირდება კალციუმს, იწვევს იონიზებული კალციუმის კონცენტრაციის დაქვეითებას. მეტაბოლური ან რესპირატორული ალკალოზი იწვევს ჰიპოკალცემიის სიმპტომებს რადგან pH-ის ცვლილება აძლიერებს პროტეინის დაკავშირებას იონიზებულ კალციუმთან. ჰიპოალბუმინემია ამცირებს საერთო შრატის კალციუმის დონეს პლაზმის ცილებთან დაკავშირებული კალციუმის რაოდენობის შემცირების გზით.

კლინიკური გამოვლინებები

ჰიპოკალცემიის კლინიკური გამოვლინება განპირობებულია ნერვოკუნთოვანი აგზნებადობის გაზრდით. კალციუმის დეფიციტი იწვევს ნერვისა და კუნთის ნაწილობრივ დეპოლარიზაციას, რადგან ზღურბლოვანი პოტენციალი უფრო უარყოფითი ხდება და აღწევს მემბრანის მოსვენებით პოტენციალს (ჰიპოპოლარიზაცია). ამიტომ უფრო მცირე სტიმულია საჭირო აქტივობის პოტენციალის ინიცირებისთვის. სიმპტომები უკავშირდება ნეიროკუნთოვან აგზნებას და მოიცავს პარესთეზიებს პირის გარშემო და თითებში, კარპოპედალურ სპაზმს (ხელებისა და ტერფების სპაზმი), ჰიპერრეფლექსიას და კრუნჩხვებს.

ორი კლინიკური ნიშანია ხვოსტეკის Chvostek ნიშანი და თრუსოს Trousseau ნიშანი. Chvostek ნიშანი იწვევა სახის ნერვზე ზემოქმედებით პირდაპირ საფეთქლის ქვემოთ სტიმულაციით. დადებითი ნიშანია როდესაც ხდება ცხვირის ან პირის უნებლიე შეკუმშვა. ტრუსოს ნიშანი არის ხელის ან თითების მოხრა, როდესაც არტერიული სისხლის ნაკადი მკლავში ჩერდება 5 წუთის განმავლობაში სისხლის მანუეტის გამოყენებით.

მძიმე სიმპტომები მოიცავს კონვულსიებს ან ტეტანიას, მძიმე განგრძობითი კუნთების სპაზმი, რომელმაც შეიძლება გამოიწვიოს ლარინგოსპაზმი და სიკვდილი. ეკგ-ზე დამახასიათებელი ნიშანია გახანგრძლივებული QT ინტერვალი, რაც მიუთითებს გახანგრძლივებულ პარკუჭოვან დეპოლარიზაციაზე და გულის კუნთის დაქვეითებულ კუმშვადობაზე, ნაწლავების კრამპებისა და ნაწლავების ჰიპერაქტიური ხმები ასევე შეიძლება აღინიშნებოდეს ჰიპოკალცემიის გამო (იგი გავლენას ახდენს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გლუვ კუნთებზე).

შეფასება და მკურნალობა

ჯანმრთელობაზე ანამნეზმა შეიძლება მიუთითოს განმაპირობებელ პათოფიზიოლოგიურ მდგომარეობაზე, რომელიც საჭიროებს შემდგომ შეფასებასა და მკურნალობას. ჰიპოკალცემიის მძიმე სიმპტომები საჭიროებს გადაუდებელ მკურნალობას 10%-იანი კალციუმის გლუკონა-

ტის გამოყენებით. ორალური გზით კალციუმჩანაცვლება შეიძლება იქნას გამოყენებული და შრატის კალციუმის დონე უნდა გაკონტროლდეს. დაქვეითებული ფოსფორის მიღება განაპირობებს გახანგრძლივებული ჰიპოკალცემიის მართვის საჭიროებას.

ჰიპერკალცემია

პათოფიზიოლოგია

ჰიპერკალცემია შრატში ტოტალური კალციუმის კონცენტრაციის მომატებით 10.5 მგ/დლ-ზე მეტად შეიძლება გამოწვეული იყოს რიგი დაავადებებით. მათ შორის ყველაზე ხშირია ჰიპერპარათირეოზი (რომელიც შეიძლება შექმნილი იყოს თირეოტოქსიკოზთან); ძვლების მეტასტაზები კალციუმის რეზორბციით ძუძუს, პროსტატის ან საშვილოსნოს ყელის კიბოდან ან ჰემატოლოგიური ავთვისებიანი პათოლოგია; სარკოიდოზი და ვიტამინ D-ს სიჭარბე. სარკოიდოზი ზრდის ვიტამინ D-ს დონეს. გახანგრძლივებული იმობილიზაცია შეიძლება ასევე იყოს ჰიპერკალცემიის მიზეზი, რადგან ძლიერდება ძვლის რეზორბცია და კალციუმის დეპოზიტები ძვალში მცირდება. აციდოზი ამცირებს შრატში ალბუმინთან შეჭიდული კალციუმის რაოდენობას, ზრდის იონიზებული კალციუმის დონეს.

კლინიკური მანიფესტაცია

ჰიპერკალცემიის ბევრი სიმპტომი არასპეციფიურია. რადგან შრატის კალციუმის დონე იზრდება, ამიტომ მატულობს უჯრედების შიგნით კალციუმის შემცველობა, ზღვრული პოტენციული ხდება უფრო პოზიტიური (ჰიპერპოლარიზებული) (მაგ. -60-დან -50 მილივოლტამდე ინაცვლებს) და უჯრედის მემბრანა ხდება რეფრაქტული დეპოლარიზაციის მიმართ (დაქვეითებული აგზნებადობა), რადგან ვლინდება მეტი სხვაობა ზღვრულ პოტენციალსა და მემბრანის მოსვენებულ პოტენციალს შორის. ამგვარად, ბევრი სიმპტომი უკავშირდება უჯრედის მემბრანის აგზნებადობას. სისუსტე, დაღლილობა, ძილიანობა, ანორექსია, ლებინება და ყაბზობა დამახასიათებელი გამოვლინებებია.

მენტალური სტატუსის ჩივილები და არეული ცნობიერება შეიძლება აღინიშნოს. თირკმლის დარღვეული ფუნქცია ხშირად ვლინდება და თირკმლის კენჭები ყალიბდება კალციუმის მარილებიდან. დამოკლებული QT სეგმენტი და დეპრესიული გაფართოებული T კბილი ასევე ფიქსირდება ეკგ-ზე, ბრადიკარდიასთან და გულის ბლოკადის სხვადასხვა ფორმის გამოვლინებასთან ერთად.

შეფასება და მკურნალობა

შრატში კალციუმის დონის აწევასთან ერთად, ხშირად ხდება შრატში ფოსფორის შემცველობის რეციპროკული ცვლილება. სპეციფიური დიაგნოსტიკური კვლევების ჩატარება არის საჭირო განმარტობის მიზეზების დასადგენად.

მკურნალობა უკავშირდება სიმპტომების სიმძიმესა და გამომწვევ დაავადებას. როდესაც თირკმელების ფუნქცია შენახულია, ორალური ფოსფორის ადმინისტრირება ეფექტის მომცემია. როდესაც მწვავე დაავადება და მალალი კალციუმის დონე აღინიშნება, მკურნალობის ერთ-ერთ მეთოდს წარმოადგენს დიდი რაოდენობით ნორმალური ხსნარის ინტრავენური გადასხმა თირკმელებით კალციუმის გამოყოფის გაძლიერების მიზნით, ბიფოსფონატების ადმინისტრირება თირკმელების უკმარისობის არარსებობის შემთხვევაში და კალციტონინის გამოყენება. დენოზუმები ნაჩვენებია მალიგნიზაციასთან შეჭიდული ჰიპერკალცემიის შემთხვევაში. ეჭვგარეშეა, რომ გამომწვევის პათოლოგიური მდგომარეობის მკურნალობა აუცილებელია.

ჰიპოფოსფატემია

პათოფიზიოლოგია

ჰიპოფოსფატემია არის შრატში ფოსფორის დონის დაკლება 2,0 მგ/დლ-ზე ნაკლებად და ჩვეულებრივ წარმოადგენს ფოსფორის დეფიციტის მიმანიშნებელ ნიშანს. ზოგიერთი მდგომარეობის დროს, სხეულის მთლიანი ფოსფატის კონცენტრაცია ნორმალურია, მაგრამ შრატში მისი კონცე-

ნტრაცია დაბალია. ყველაზე მთავარი მიზეზი ნაწლავური მალაბსორბცია და თირკმელების ფოსფორის გაზრდილი გამოყოფაა. არაადეკვატური შენოვა უკავშირდება ვიტამინი D-ს ნაკლებობას, მაგნიუმისა და ალუმინის შემცველი ანტაციდების გამოყენებას (რაც უკავშირდება ფოსფორს), ხანგრძლივად ალკოჰოლის ბოროტად გამოყენებას, მალაბსორბციის სინდრომს და შიმშილობის შემდეგ კვების აღდგენის სინდრომს. სუნთქვითი ალკალოზი შეიძლება გახდეს ჰიპოფოსფატემიის მიზეზი უჯრედის მიერ ფოსფორის გაძლიერებული გლიკოლიზის (ATP) წარმოების გამო. თირკმელებით ფოსფორის გამოყოფის გაძლიერება უკავშირდება ჰიპერპარათიროიდოზს.

კლინიკური გამოვლინებები

ფოსფორის დეფიციტის შედეგი კლინიკურად ნათელი არ არის მძიმე ჰიპოფოსფატემიის დადგომამდე. აღინიშნება ჟანგბადის ტრანსპორტირების დაქვეითებული შესაძლებლობა ერთოციტების მხრიდან და დარღვევები ენერჯის მეტაბოლიზმის კუთხით. ჟანგბადის გადატანა და გამოყოფა უკავშირდება 2,3-დიფოსფოგლიცერატს (2,3-DPG) და ATP-ის დონეს. როდესაც ფოსფატი ეცემა, 2,3-DPG და ATP-ის დონე დაბალი ხდება, რაც ამცირებს ჟანგბადის ქსოვილებისადმი მიწოდებას, ეს იწვევს ჰიპოქსიას ბრადიკარდიასთან და სხვადასხვა სახის გულის ბლოკადასთან ერთად.

ლეიკოციტებისა და თრომბოციტების დისფუნქციები ასევე უკავშირდება ჰიპოფოსფატემიას. ფიქსირდება ინფექციისა და სისხლის შედედების მხრივ დარღვევების (პოტენციური ჰემორაგიები) მომატებული რისკი. ნერვული და კუნთოვანი ფუნქცია ასევე ირღვევა ენერჯის მეტაბოლიზმის დარღვევის გამო. კუნთების სისუსტე შეიძლება იმდენად სერიოზული იყოს რომ გამოიწვიოს სუნთქვითი უკმარისობა და ასევე შეიძლება განვითარდეს კარდიომიოპათია. გალიზიანებადობა, ცნობიერების დარღვევა, დაბუჟება, კომა და კრუნჩხვები ვლინდება ფოსფატის დიდი რაოდენობით კარგვის შემთხვევაში. ფოსფატის დაბალი დონის საპასუხოდ, ძვლებში ვლინდება რეზორბცია და ეს შეიძლება გახდეს რაქიტის ან ოსტეომალაციის მიზეზი.

შეფასება და მკურნალობა

მდგომარეობის გამოსასწორებლად საჭიროა გამომწვევი მიზეზის დადგენა და მისი მკურნალობა. ჩანაცვლებითი თერაპიის სისწრაფე და მოცულობა ისაზღვრება გამომწვევი მიზეზისა და არსებული სიმპტომებიდან გამომდინარე.

ჰიპერფოსფატემია

პათოფიზიოლოგია

ჰიპერფოსფატემია ანუ შრატში ფოსფორის დონის მატება 4,7 მგ/დლ-ზე მეტად ვლინდება, ECF-ში ფოსფორის ეგზოგენური ენდოგენური მატებით ან გლომერულური ფილტრაციის მნიშვნელოვანი კარგვისა და თირკმელების ქრონიკული დაავადების ფონზე. რადგანაც უმეტესი ფოსფორი უჯრედების შიგნით არის დაგროვილი, ქიმიოთერაპიის გზით მეტასტაზური სიმსივნეების მკურნალობის დროს უჯრედის დაშლა იწვევს დიდი რაოდენობით ფოსფორის გამოთავისუფლებას ECF-ში. ხანგრძლივი გამოყენება ფოსფატ-შემცველი ენზიმების ან ლაქსატივების ასევე შეიძლება გახდეს ჰიპერფოსფატემიის მიზეზი. ჰიპერპარათიროიდოზმა შეიძლება გამოიწვიოს ფოსფატის დონის მატება ფოსფატის თირკმელების მილაკოვანი რეაბსორბციის ხარჯზე.

შრატის ფოსფატის მაღალი დონე ასევე ამცირებს შრატში კალციუმის დონეს და ზრდის ფოსფატისა და კალციუმის დეპოზიტებს ძვლებსა და რბილ ქსოვილებში. შრატის კალციუმის დონე შეიძლება გახდეს საკმარისად დაბალი იმისთვის, რომ გამოიწვიოს ჰიპოკალცემია, ტეტანის ჩათვლით.

კლინიკური გამოვლინებები

ჰიპერფოსფატემიის სიმპტომები უკავშირდება უპირველესად შრატის კალციუმის დაბალ დონეს და ამგვარად ჰიპოკალცემიის სურათის მსგავსია. გახანგრძლივებული ჰიპერფოსფატემიისას ფილტვებში, თიკრმლებსა და სახსრებში ხდება რბილი ქსოვილების კალციფიცირება.

შეფასება და მკურნალობა

ჰიპერფოსფატემიის მკურნალობა გულისხმობს გამომწვევი მიზეზების იდენტიფიცირებასა და მკურნალობას. ალუმინის ჰიდროქსიდი შეიძლება იქნას გამოყენებული, რადგან კუჭ-ნაწლავში უკავშირდება ფოსფატს და შემდეგ ახდენს ელიმინირებას; თუმცა ალუმინი შეიძლება იყოს ტოქსიური, გამოიწვიოს ენცეფალოპათია და ოსტეომალაცია. არა-ალუმინური, არა-კალციუმის ფოსფატის შემაკავშირებელი (ლანტანუმ კარბონატი ან სეველამერი) და რკინაზე-დაფუძნებული შემაკავშირებელი საშუალებები იქნა შემუშავებული, მაგრამ მათი ღირებულება და ტოქსიურობა კვლავ მსჯელობის საგანია. თირკმელების უკმარისობის სამკურნალოდ დიალიზის გამოყენება არის საჭირო.

მაგნიუმი

მაგნიუმი (Mg^{++}) არის უჯრედშიდა ძირითადი კათიონი, კალიუმის შემდეგ. მისი 40%-60% შენახულია კუნთებსა და ძვლებში და 30% არის უჯრედის შიგნით. მცირე რაოდენობა (1%) არის შრატში. პლაზმის კონცენტრაცია არის 1,5 – 3 მგ/დლ-ზე, რომლის ერთი მესამედი შეკავშირებულია პლაზმის პროტეინებთან და დანარჩენი იონიზებული ფორმით არის წარმოდგენილი. მაგნიუმის მეტაბოლიზმის რეგულირება დაბალანსებულია წვრილი ნაწლავებითა და თირკმელებით. შრატში დაბალი დონე იწვევს თირკმელებით მაგნიუმის კონსერვაციას. მაგნიუმი ეს არის უჯრედშიდა ენზიმური რეაქციების, პროტეინის სინთეზის, ნუკლეინის მჟავის დასტაბილურებისა და ნეიროკუნთოვანი აგზნების კოფაქტორი. კალციუმი და მაგნიუმი ხშირად ურთიერთქმედებს მაგნიუმთან (კალციუმი ანტაგონისტი) რეაქციების უჯრედშიდა დონეზე.

ჰიპომაგნიემია ვლინდება შრატის მაგნიუმის კონცენტრაციის 1,5 mEq/L-ზე დაბლა დაცემისას, როდესაც კლინიკური სიმპტომები არის წარმოდგენილი. მალნუტრიცია, მალაბსორბციის სინდრომი, ალკოჰოლიზმი, თირკმელების მილაკოვანი დისფუნქცია, მეტაბოლური აციდოზი, მარყუჟისა და თიაზიდური შარდმდენების გამოყენება და პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორების ხანგრძლივი გამოყენება შეიძლება მაგნიუმის კარგვის მიზეზი გახდეს. ჰიპომაგნიემია უკავშირდება ინსულინის რეზისტენტობას, დიაბეტს. მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიას, სისტემურ ანთებას, ჰიპოალბუმინემიას და ოსტეოპოროზს. რადგან მაგნიუმი აფერხებს კალიუმის არხებს, მაგნიუმის კარგვა იწვევს კალიუმის უჯრედის გარეთ გამოსვლას, თირკმელების ექსკრეციას და, შესაბამისად, ჰიპოკალემიასაც. ჰიპომაგნიემიის ნიშნები და სიმპტომები მსგავსია ჰიპოკალციემიის. დეპრესია, ცნობიერების არევა, გაღიზიანებადობა, გაძლიერებული რეფლექსები, კუნთების სისუსტე, ატაქსია, ნისტაგმი, ტეტანია, კრუნჩხვები და ტაქიდისრიტმიები შეიძლება დაფიქსირდეს. მკურნალობა გულისხმობს მაგნიუმის სულფატის ინტრამუსკულურ ან ინტრავენურ გამოყენებას. მაგნიუმის დანამატები შეიძლება იყოს სარგებლის მომტანი პრეეკლამფსიის, შაკიკის, დეპრესიის, კორონარული დაავადების და ასთმის მკურნალობისას. მაგნიუმი აუმჯობესებს მიოკარდიუმის მეტაბოლიზმსა და უჯრედის ფუნქციას; აუმჯობესებს სისხლძარღვების გლუვ კუნთოვან ტონუსს (ამცირებს პერიფერიულ ვასკულურ წინაღობას და პოსტდატვირთვას); ამცირებს კარდიულ დისრიტმიებს და თრგუნავს თრომბოციტების ფუნქციებს, თრომბოციტების აგრეგაციისა და ადჰეზიის ჩათვლით.

ჰიპერმაგნიემია, როდესაც მაგნიუმის კონცენტრაცია მეტია 3.0 mEq/L-ზე, იშვიათია და ძირითად გამომწვეულია ხოლმე თირკმელების უკმარისობით. მაგნიუმის შემცველი ანტაციდები (მაგ., გავისკონი, გელუსილი) შეიძლება იწვევდეს მაგნიუმის სიჭარბეს. ჭარბი მაგნიუმის კონცენტრაცია თრგუნავს კუნთების კუმშვადობას და ნერვულ ფუნქციებს. ნიშნები და სიმპტომები მოიცავს გულისრევასა და ლებინებას, კუნთების სისუსტეს, ჰიპოტენზიას, ბრადიკარდიასა და სუნთქვით დეპრესიას. მკურნალობა გულისხმობს მაგნიუმ შემცველი სუბსტანციების თავიდან აცილებასა და მაგნიუმის დიალიზის გზით გამოტანას.

მჟავა-ტუტოვანი წონასწორობა

მჟავა-ტუტოვანი წონასწორობა და წყალბადის იონების კონცენტრაცია რეგულირებული უნდა იყოს ვიწრო ფარგლებში ნორმალურად მოფუნქციონირე ორგანიზმის შემთხვევაში. უმნიშვნელო ცვლილებებმა წყალბადის იონების რაოდენობისა და pH-ის ცვლილებებმა შეიძლე-

ბა მნიშვნელოვანი გავლენა იქონიოს უჯრედებისა და ქსოვილების ბიოლოგიურ პროცესებზე. წყალბადის იონი აუცილებელია მემბრანის მთლიანობისა და ენზიმური რეაქციების სიჩქარის შესანარჩუნებლად. უმეტესი პათოლოგიური მდგომარეობები არღვევს მჟავა-ტუტოვან ნონასწორობას და მისი სიმძიმე უფრო ზიანის მომტანია ხოლმე, ვიდრე თავად დაავადების მიმდინარეობა.

წყალბადის იონი და pH

წყალბადის იონის კონცენტრაცია $[H^+]$, ჩვეულებრივ ვლინდება როგორც pH, ხსნარში წყალბადის იონების ნეგატიური ლოგარითმი. სიმბოლო pH წარმოადგენს ხსნარის სიმჟავეს და ფუძე ხასიათს. ლოგარითმული ღირებულება ნიშნავს, რომ pH-ის ცვლილება 1 ერთეულით (მაგ., 7.0-დან 6.0-მდე), $[H^+]$ -ს ცვლის 10 ერთეულით (მაგ., 0.0000001-დან 0.000001-მდე).

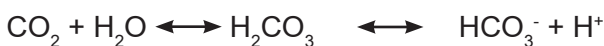
$[H^+]$ მატებისას, pH მცირდება; ასევე $[H^+]$ -ის შემცირებისას pH იზრდება. რაც მეტია $[H^+]$, მით მეტია ხსნარის მჟავიანობა და დაბალია pH. რაც უფრო დაბალია $[H^+]$, მით უფრო ტუტოვანია ხსნარი და მეტია pH. ბიოლოგიურ სიტუაციებში, pH ნაკლები 7,4-ზე ისაზღვრება როგორც მჟავა და pH მეტი 7,4-ზე ისაზღვრება როგორც ტუტე.

ორგანიზმის სხვადასხვა სითხეს განსხვავებული pH-ის სიდიდე აქვს:

ორგანიზმის სითხე	pH
კუჭის სითხე	1.0 – 3.0
შარდი	5.0 – 6.0
არტერიული სისხლი	7.38 – 7.42
ვენური სისხლი	7.32 – 7.36
ცერებროსპინალური სითხე	7.28 – 7.32
პანკრეასის სითხე და ნალველი	7.8 – 8.0
წვრილი ნაწლავის სითხე	6.5 – 7.5

სხეულის მჟავები წარმოადგენს უჯრედული მეტაბოლიზმის საბოლოო პროდუქტებს. ადამიანი საშუალოდ ქმნის 50 – 100 mEq/დღეში მჟავას პროტეინების, ნახშირწყლებისა და ცხიმების მეტაბოლიზმის ხარჯზე და განსაზღვრავს ტუტოვანი სითხეების კარგვას განავალთან ერთად. ნორმალური pH-ის შესანარჩუნებლად, შესაბამისი რაოდენობით მჟავა უნდა განეიტრალდეს ან გამოიყოს. ფილტვები, თირკმელები და ძვლები წარმოადგენს მჟავა-ტუტოვანი ნონასწორობის რეგულირებაში ჩართულ მთავარ ორგანოებს. სისტემები ურთიერთდაკავშირებულია და ერთად არეგულირებს მოკლე და გრძელვადიან მჟავა-ტუტოვან ნონასწორობას. ორგანიზმის მჟავები ძირითადად ორი სახით არსებობს: აქროლუბადი - (რესპირატორული ციკლის მჟავები - ახდენს ნახშირორჟანგის $[CO_2]$ ელიმინაციას) და არააქროლადი (მეტაბოლური აციდოზი - თირკმელე-ბით ხდება გამოყოფა და ლვიძლით მეტაბოლიზდება). აქროლადი მჟავა ნახშირბადის მჟავა (H_2CO_3), რომელიც ყალიბდება ნახშირორჟანგის ჰიდრატაციით:

არეგულირებს ფილტვები რეგულირდება თირკმელებით



ნახშირბადის მჟავა სუსტი მჟავაა და ნახშირბადის ანჰიდრაზის არსებობისას მაშინვე იშლება ნახშირორჟანგად და წყლად. CO_2 არის ოქსიდაციური მეტაბოლიზმის საბოლოო პროდუქტი. რაც მეტი ჟანგბადი მოიხმარება, მით მეტი CO_2 წარმოიქმნება. შემდგომ ნახშირორჟანგი გამოიყოფა ფილტვების ვენტილაციის გზით. გოგირდის, ფოსფორისა და სხვა მეტაბოლური მჟავები (რძემჟავა, პიროყურძნის მჟავა და კეტო მჟავები [როგორცაა აცეტომარმჟავა და β-ჰიდროქსიბუტირის მჟავა, ასოცირებულია შაქრიანი დიაბეტით]) წარმოადგენს არააქროლად ძლიერ მჟავებს, რომელიც წარმოიქმნება პროტეინების, ნახშირწყლებისა და ცხიმების არასრუ-

ლი მეტაბოლიზმისას (ძლიერი მჟავებია ისინი, რომელიც ადვილად გასცემს წყალბადს; სუსტი მჟავები არ გასცემს წყალბადს ადვილად). არააქროლადი მჟავები გამოიყოფა თირკმელების მილაკებით ბიკარბონატების კონცენტრაციის რეგულირების პარალელურად (HCO_3^-), ამგვარად ფილტვები და თირკმელები, სხეულის ბუფერული სისტემების დახმარებით, წარმოადგენს მჟავა-ტუტოვანი ნონასწორობის პირველად მარეგულირებელ სისტემებს.

ბუფერული სისტემები

ბუფერები ჩნდება მჟავა-ტუტოვანი სტატუსის ცვლილებების საპასუხოდ. ბუფერებს შეუძლიათ ჭარბი H^+ -ის (მჟავა) ან ჰიდროქსილის იონების (OH^-) (ტუტე) აბსორბცია pH -ის მხრივ რყევების მინიმუმამდე შესამცირებლად. ბუფერული სისტემები ლოკალიზებულია ICF -ის და ECF -ის სივრცეებში და ისინი სხვადასხვა სიჩქარით ფუნქციონირებს. ბუფერული სისტემები არსებობს ბუფერული წყვილების სახით, რომელიც შედგება სუსტი მჟავისა და მათი კონიუგირებული ბაზიდან. ყველაზე უფრო მნიშვნელოვანი პლაზმის ბუფერული სისტემაა ბიკარბონატ-კარბონული მჟავა და ჰემოგლობინი. ფოსფორი და პროტეინი წარმოადგენს მნიშვნელოვან უჯრედშიდა ბუფერს და დაცვის პირველი ხაზად შეიძლება იქნას განხილული. ამიაკს და ფოსფატს შეუძლია წყალბადის იონთან მიბმა და წარმოადგენს მნიშვნელოვან თირკმლოვან ბუფერს.

ეფექტური ბუფერისთვის მნიშვნელოვანი ფაქტორია ფუნქციის ცნობილი pK -ს სახელით. იგი წარმოადგენს pH -ს, რომლის ფონზე ბუფერული წყვილი სანახევროდ დაშლილია. ბუფერულ წყვილებს შეუძლიათ დისოციაცია და ასოციაცია.

pK უზრუნველყოფს მუდმივ სიჩქარეს ქიმიური რეაქციებისთვის. ბუფერული სისტემა ყველაზე ეფექტურია ბუფერისთვის. pK ახლოს არის სითხის pH -თან, სადაც ბუფერი ფუნქციონირებს. როდესაც pK ტოლია pH -ის, მაშინ მჟავისა და მისი კონიუგირებული ფუძის კონცენტრაციები ტოლია. ბიკარბონატ-კარბონატმჟავას ბუფერული სისტემისთვის pK არის 6.1. სხვა ბუფერული სისტემების შემთხვევაში აღნიშნული სიდიდე არ არის ისეთივე მაღალი როგორც pK , მაგრამ აღნიშნული ბუფერული სისტემა კვლავ ძალიან ეფექტურია ნახშირორჟანგის სისხლის გავლით ფილტვებიდან სწრაფად გამოყოფიდან გამომდინარე.

pK ასევე წარმოადგენს pH -ის დასათვლელი ფორმულის ნაწილს. კავშირი pH -ს, pK -სა და ბიკარბონატის ნახშირბადის მჟავასთან ფარდობას შორის შეიძლება გამოიხატოს ჰენდერსონ-ჰაზელბალხის ტოლობის სახით.

ნახშირმჟავა-კარბონატის ბუფერი

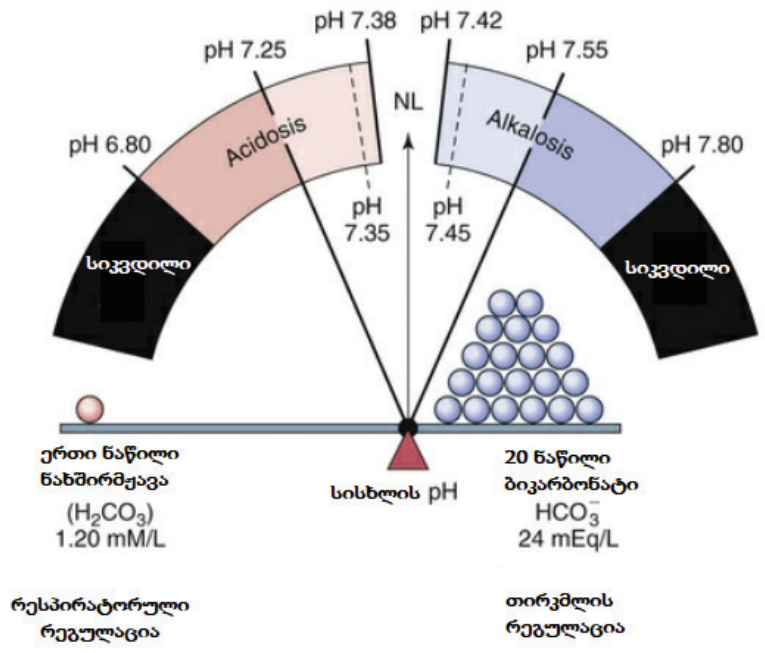
ნახშირმჟავა-კარბონატის ბუფერული წყვილი მუშაობს როგორც ფილტვებში ასევე თირკმელებში. მეტი ნახშირორჟანგის პარციალური წნევის დროს (PCO_2), მეტი ნახშირმჟავა იქმნება. დამოკიდებულება რაც არსებობს ნახშირმჟავას კონცენტრაციასა ($[\text{H}_2\text{CO}_3]$) და ნახშირორჟანგის პარციალურ წნევას (PCO_2) შორის შეიძლება გამოიხატოს ფორმულით:

$$[\text{H}_2\text{CO}_3] = 0.03 \times \text{P}_{\text{CO}_2}(\text{mmHg})$$

0.03 წარმოადგენს ნახშირორჟანგის წყალში ხსნადობის კოეფიციენტს. არტერიული წნევის PCO_2 ჩვეულებრივ 40მმ.ჰგ.-ია, ამიტომ H_2CO_3 -ის რაოდენობა ტოლია მიახლოებით 1.2 მმოლ/ლ-ის (0.03×40). როდესაც ნახშირორჟანგი იზრდება ან მცირდება, H_2CO_3 -ის რაოდენობაც იცვლება იგივე მიმართულებით.

ბიკარბონატსა და ნახშირმჟავას შორის დამოკიდებულება ჩვეულებრივ გამოიხატება ფარდობით. როდესაც pH არის 7.40, აღნიშნული ფარდობაა 20:1 (ბიკარბონატი/ნახშირმჟავა) (სურათი 3.6). ფარდობა ისაზღვრება ბიკარბონატის და ნახშირორჟანგის (ნახშირბადის მჟავა) ფარდობით არტერიულ სისხლში. ბიკარბონატის კონცენტრაცია ($[\text{HCO}_3^-]$) ჩვეულებრივ 24 mEq/L-ზეა. ამიტომ 20:1 ფარდობა შეიძლება შემდეგნაირად გამოიხატოს:

სურათი 3.6 ნახშირმჟავასა და ბიკარბონატის კონცენტრაციის შეფარდება იმისთვის, რომ შენარჩუნდეს ნორმალური ცხოველყოფილობისთვის მისაღები pH



- Acidosis - აციდოზი
- Alkalosis - ალკალოზი

რადგან HCO_3^- და PaCO_2 ($[\text{H}_2\text{CO}_3]$) მაჩვენებელი იზრდება ან მცირდება პროპორციულად ხდება ფარდობა და 20:1 ნარჩუნდება.

ფილტვებს შეუძლიათ ნახშირბადის მჟავის რაოდენობის შემცირება ამოსუნთქვისას CO_2 -ის გამოყოფისა და წყლის დატოვების გზით. თირკმელებს შეუძლიათ ბიკარბონატის რეაბსორბცია და CO_2 -დან და წყლიდან ახალი ბიკარბონატების წარმოქმნა. თირკმელების მექანიზმი ისევე სწრაფად არ მოქმედებს როგორც ფილტვების, მაგრამ ეს ორი სისტემა ძალიან ეფექტურია ერთად. მათ შეუძლიათ მჟავის კონცენტრაციის სწრაფი რეგულირება ფილტვებით და ბიკარბონატის ადვილად რეაბსორბცია ან წარმოქმნა თირკმელებით. pH-ის ტოლობა სიმბოლურად შეიძლება გამოიხატოს შემდეგნაირად:

$$\text{pH} = \frac{\text{Base}}{\text{Acid}} \text{ or } \text{pH} = \frac{\text{Renal regulation (slow)}}{\text{Pulmonary regulation (fast)}}$$

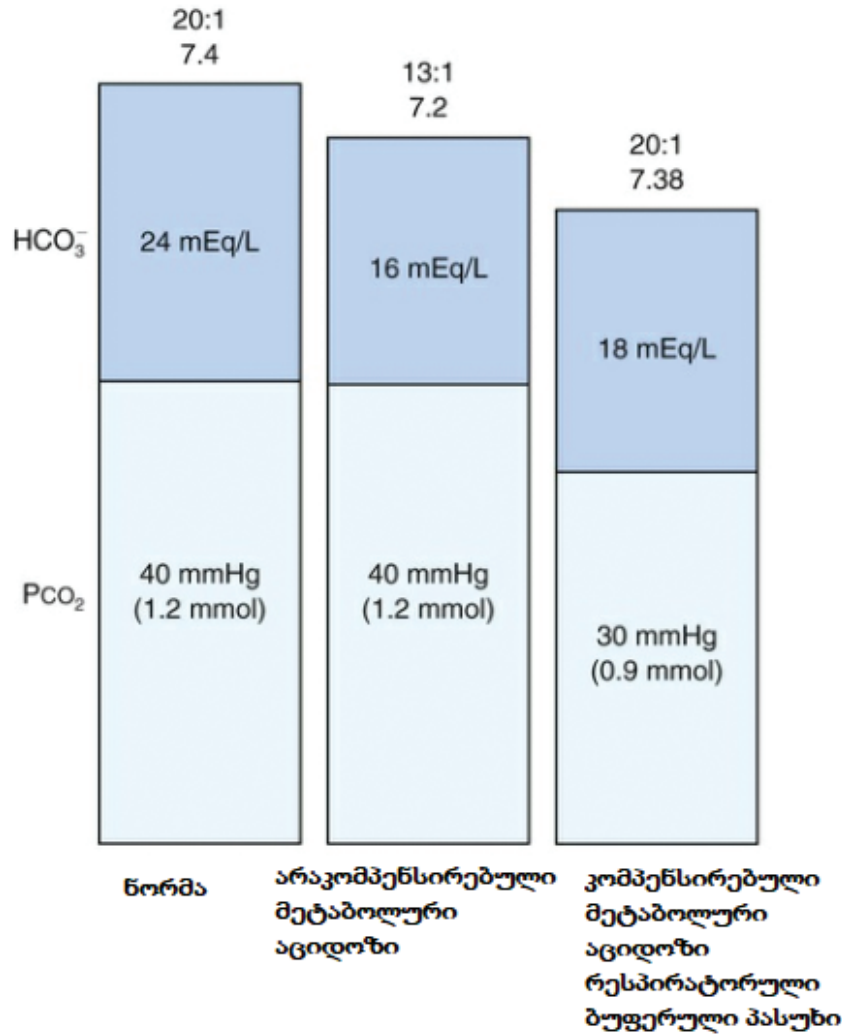
or

$$\text{pH} = \frac{\text{Metabolic acid-base function}}{\text{Respiratory acid-base function}}$$

ნებისმიერი ცვლილება მნიშვნელსა და მრიცხველში იწვევს pH-ის ცვლილებას. მაგალითად, თუკი ბიკარბონატის რაოდენობა მცირდება, pH ასევე მცირდება, ყალიბდება აციდოზი. pH შეიძლება დაუბრუნდეს ნორმალურ ფარგლებს, თუკი მნიშვნელის სიდიდე ან ნახშირბადის მჟავის რაოდენობა ასევე მცირდება. როდესაც დაავადების პროცესი იწვევს ბიკარბონატის/კარბონატის მჟავის თანაფარდობის ცვლილებას, თირკმელები ან ფილტვები (ანუ ორგანო, რომელიც არ იწვევს აღნიშნულ ცვლილებებს) რეაგირებს ამ ცვლილებაზე, რათა აღადგინოს თანაფარდობა და შეინარჩუნოს ნორმალური pH. თირკმლისმიერი და რესპირატორული pH-ის კორექტირება

პირველადი ცვლილებების შესაბამისად ცნობილია როგორც კომპენსაციის სახელით. კომპენსაციისას, 20:1-ზე ფარდობა შეიძლება მიღწეული იქნას, მაგრამ რეალური სიდიდე HCO_3^- -ის და H_2CO_3 -ის კონცენტრაციის არ არის ნორმალური. სასუნთქი სისტემა აკომპენსირებს pH-ის ცვლილებებს ვენტილაციის გაძლიერების ან შესუსტების გზით, სწრაფი საპასუხო რეაქციის წუთებსა და საათებში განვითარებით. თირკმელების სისტემა აკომპენსირებს მეტი მჟავის ან ტუტოვანი შარდის წარმოქმნის გზით, რასაც საათები ან დღეები შეიძლება დასჭირდეს. კორექცია ხდება, როდესაც ბუფერული წყვილის ფარდობის (ბიკარბონატი და ნახშირბადის მჟავა) ორივე კომპონენტის სიდიდე უბრუნდება ნორმას (სურათი 3.7)

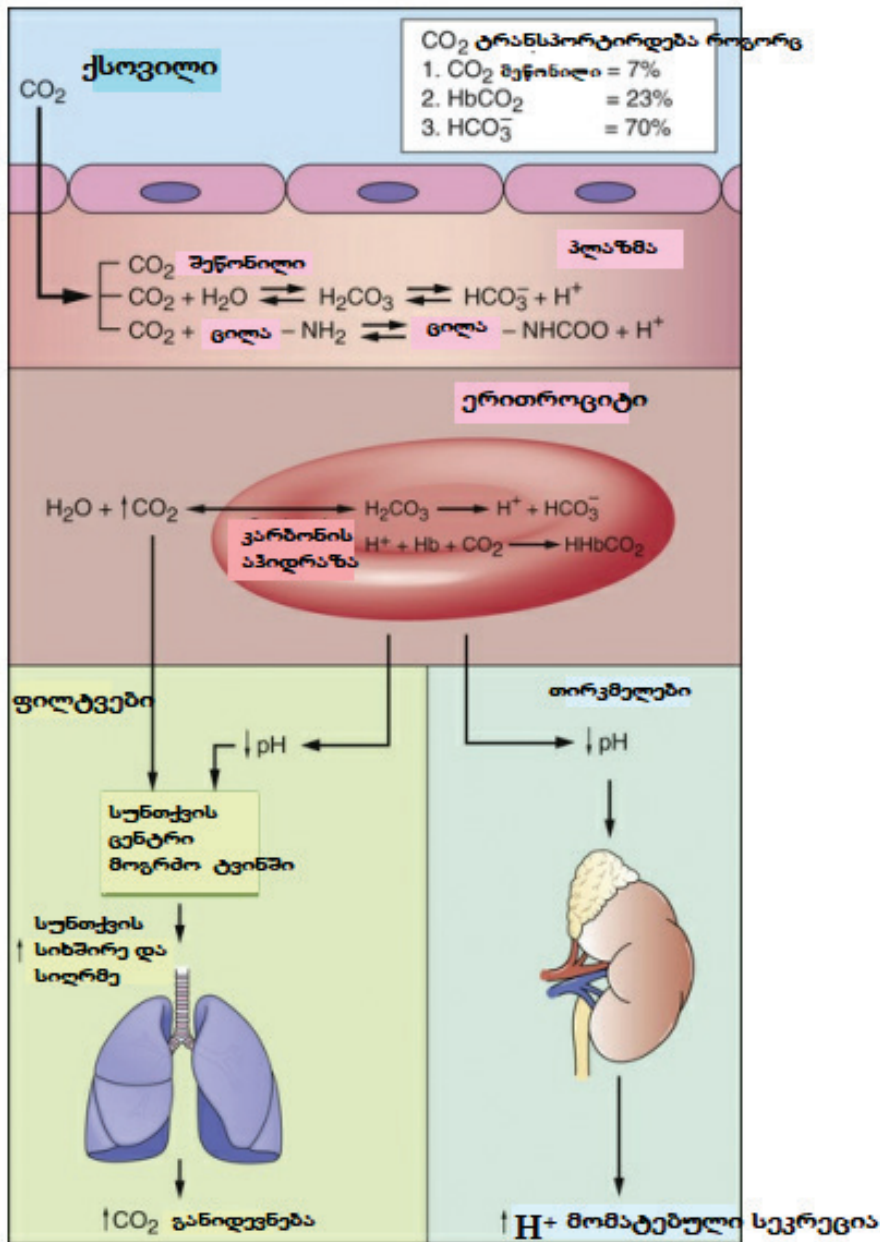
სურათი 3.7 კომპენსაციის შენარჩუნება $\text{HCO}_3^- / \text{PCO}_2$ (H_2CO_3)



პროტეინული ბუფერი

ორივე უჯრედშიდა და უჯრედგარე პროტეინს აქვს უარყოფით მუხტი და შეუძლიათ შეასრულონ H^+ -ის ბუფერების ფუნქცია. თუმცა, რადგან პროტეინების უმრავლესობა არის უჯრედის შიგნით, ისინი უპირველესად უჯრედშიდა ბუფერული სისტემებია. ჰემოგლობინი (Hb) არის უჯრედშიდა სისხლის ბუფერის საუკეთესო მაგალითი, რადგან მას აქვს H^+ -თან და ნახშირორჟანგთან (ქმნის HhbcO_2) შეკავშირების უნარი. ჰემოგლობინი უკავშირდება H^+ -ის (ქმნის HHb -ს) და ხდება სუსტი მჟავა. ნაკლები ჟანგბადით გაჯერებული ჰემოგლობინი (ვენური სისხლი) წარმოადგენს უკეთეს ბუფერს, ვიდრე ჟანგბადით გაჯერებული ჟანგბადი (არტერიული სისხლი). pH-ის საკონტროლო სისტემა ნაჩვენებია სურათზე 3.8.

სურათი 3.8 pH-ის კონტროლის მექანიზმი



რესპირატორული და თირკმლოვანი ბუფერი

რესპირატორული სისტემა არეგულირებს მეტაბოლური აციდოზის ან ალკალოზის ფონზე მჟავა-ტუტოვან წონასწორობას ვენტილაციის სისწრაფის კონტროლის გზით. ცენტრალური ქემორეცეპტორების მგრძნობელობა მატულობს ან მცირდება pH-ის და PaCO₂-ის შესაბამისად. როდესაც აციდემია აღინიშნება, სუნთქვის სიჩქარე იზრდება (გამოაქვს CO₂ და ამცირებს ნახშირბადის მჟავის კონცენტრაციას) (იხ. სურათი 3.8). როდესაც ალკალოზია აღინიშნება, სუნთქვითი სიხშირე მცირდება (აკავებს CO₂-ს და ზრდის ნახშირბადის მჟავის კონცენტრაციას).

თირკმელების დისტალური მილაკები არეგულირებს მჟავა-ტუტოვან წონასწორობას ნეალბადის შარდით გამოყოფის გზით და ბიკაბონატის რეგენერაციის გზით შარდის მაქსიმალური სიმჟავით 4.4 – 4.7-ის ფარგლებში. ბუფერები მილაკოვან სითხეში უკავშირდება ნეალბადის იონებს, რაც იწვევს H⁺ -ის იონების სეკრეციას, მანამ სანამ pH-ის მაჩვენებელი მიაღწევს ზღვრულ

მაჩვენებელს. ორფუძოვანი ფოსფორი (HPO_4^-) და ამიაკი (NH_3) წარმოადგენს თირკმელის ბუფერების მნიშვნელოვან შემადგენელ ნაწილს, რადგან მათ შესწევთ წყალბადის იონთან დაკავშირებისა და შარდში სეკრეციის უნარი. ორფუძოვანი ფოსფორის ფილტრაცია ხდება გლომერულეებში. მისი 75%-მდე რეაბსორბირდება და H^+ -ის ბუფერი ხელმისაწვდომი ხდება. გამოყოფილი H^+ უკავშირდება HPO_4^- -ს ერთფუძოვანი ფოსფატის წარმოქმნის მიზნით (H_2PO_4^-). მოლეკულაზე დარჩენილი უარყოფითი მუხტი მას ცხიმში უხსნადს ხდის, რაც შეუძლებელს ხდის მის უკან მილაკების უჯრედებსა და სისხლში დიფუზიას. ამგვარად H_2PO_4^- -ში არსებული H^+ გამოიყოფა შარდში.

ამიაკი (NH_3) მნიშვნელოვანი თირკმლისმიერი ბუფერია; ის არ არის იონიზებული (ანუ არ არის მუხტის მატარებელი) და ამიტომ ცხიმში ხსნადია და შეუძლია მილაკების უჯრედის მემბრანაში გასვლა. NH_3 -ის არსებობა მილაკოვან უჯრედებში წარმოქმნის კონცენტრაციის გრადიენტს და ის გადადის თირკმელების მილაკოვან სითხეში, სადაც უკავშირდება წყალბადს ამიაკის იონს ფორმირების მიზნით (NH_4^+), რომელიც მერე გამოიყოფა შარდში. NH_4^+ არ არის ცხიმში ხსნადი და ვერ ხდება მისი უკან მილაკოვან უჯრედებში გადასვლა. თირკმელების ბუფერი წყალბადის იონები საჭიროებს CO_2 -ისა და H_2O -ის არსებობას H_2CO_3 -ის წარმოსაქმნელად. ნახშირბადის ანჰიდრაზის ენზიმი აკატალიზებს პროცესს $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$. წყალბადი წარმოიქმნება მილაკოვან უჯრედში და ბუფერირდება მილში ფოსფორითა და ამიაკით. ბიკარბონატი უკან შეინივება ხელახლა. საბოლოო ეფექტი ვლინდება ახალი ბიკარბონატის დამატებით, რაც იწვევს პლაზმის ალკალოზს, რადგან წყალბადის იონი გამოიყოფა ორგანიზმიდან.

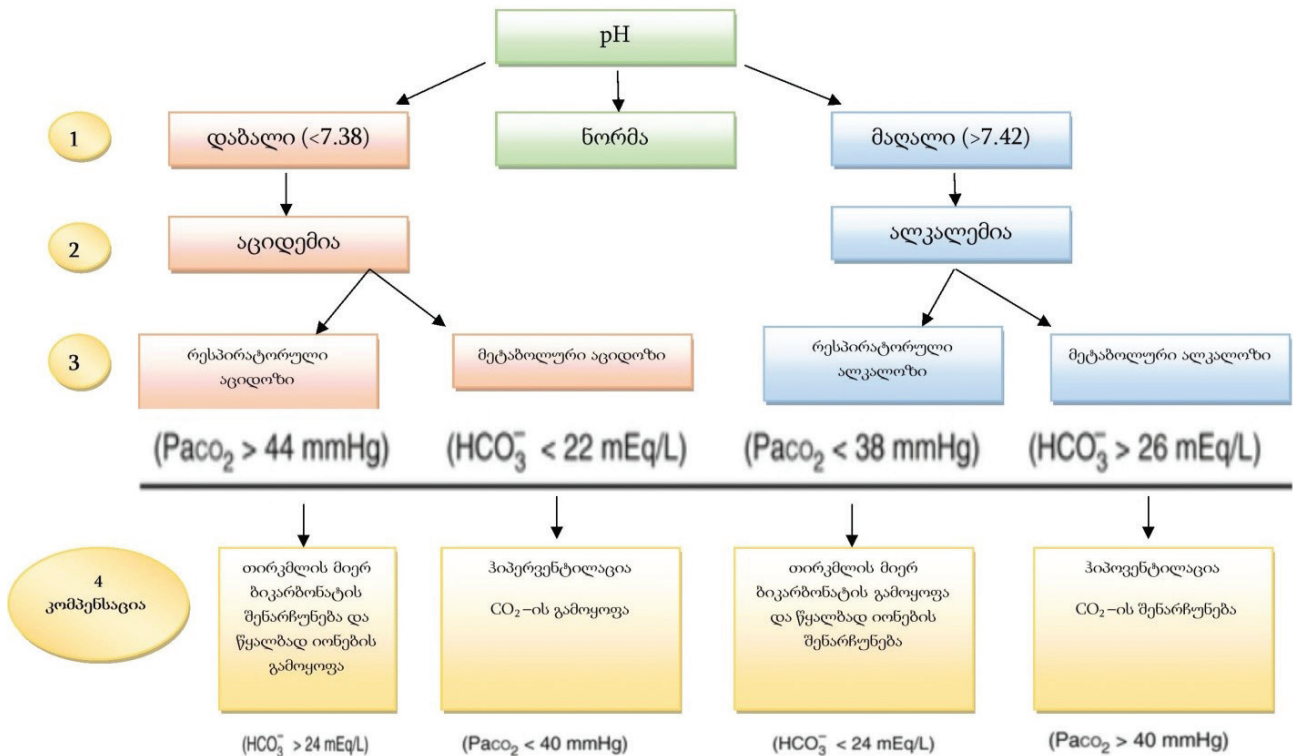
სხვა ბუფერები

უჯრედული იონური ცვლის მექანიზმი ასევე მნიშვნელოვანი ბუფერული სისტემაა. ამის საუკეთესო მაგალითია კალიუმის გაცვლა წყალბადზე აციდოზის ან ალკალოზის დროს. აციდოზის დროს კალიუმი ტოვებს უჯრედშიდა სივრცეს და იცვლება წყალბადზე. ალკალოზის დროს სანინალმდეგო პროცესი მიმდინარეობს. რადგან იონური ცვლა განაპირობებს ბუფერულ მოქმედებას, უჯრედშიდა და უჯრედგარე კალიუმის კონცენტრაციის ცვლილებას სერიოზული შედეგები შეიძლება მოჰყვეს თან (მაგ., ჰიპერკალემია ან ჰიპოკალემია).

მჟავა-ტუტოვანი წონასწორობა

სისხლში წყალბადის იონების ან ფუძეების კონცენტრაციის პათოფიზიოლოგიური ცვლილებები განსაზღვრავს მჟავა-ტუტოვან წონასწორობას. აციდემია არის მდგომარეობა, რომლის დროსაც არტერიული სისხლის pH ხდება 7.35-ზე ნაკლები. წყალბადის იონების კონცენტრაციის სისტემური ზრდა ან ფუძეების კარგვა ცნობილია აციდოზის სახელწოდებით. ალკალემია არის მდგომარეობა, რომლის დროსაც არტერიული სისხლის pH აჭარბებს 7.45-ს. წყალბადის იონების კონცენტრაციის სისტემური შემცირება ან ფუძის სიჭარბე ცნობილია ალკალოზის სახელწოდებით. მჟავა-ტუტოვანი წონასწორობის დარღვევა შეიძლება იყოს მეტაბოლური ან რესპირატორული ან ორივე ერთად. მჟავა-ტუტოვანი წონასწორობის დარღვევა ფასდება არტერიული გაზების შეფასებით, რაც გულისხმობს pH-ის, PaCO_2 -ის და HCO_3^- -ის კონცენტრაციის განსაზღვრას. სამედიცინო ანამნეზის გამოკითხვა მნიშვნელოვანია დარღვევის გამომწვევი მიზეზის დასადგენად. სურათზე 3-9 შეჯამებულია pH-ის, PaCO_2 -ისა და ბიკარბონატის კონცენტრაციებს შორის დამოკიდებულება სხვადასხვა ტიპის მჟავა-ტუტოვანი დარღვევების ფონზე და მათთან დაკავშირებულია რენული და რესპირატორული კომპენსატორული ცვლილებები. HCO_3^- -ის და PCO_2 -ის კონცენტრაციების ფარდობა იცვლება.

სურათი 3.9 მჟავა-ტუტოვანი ცვლილებების პირველადი და კომპენსატორული ცვლილებები



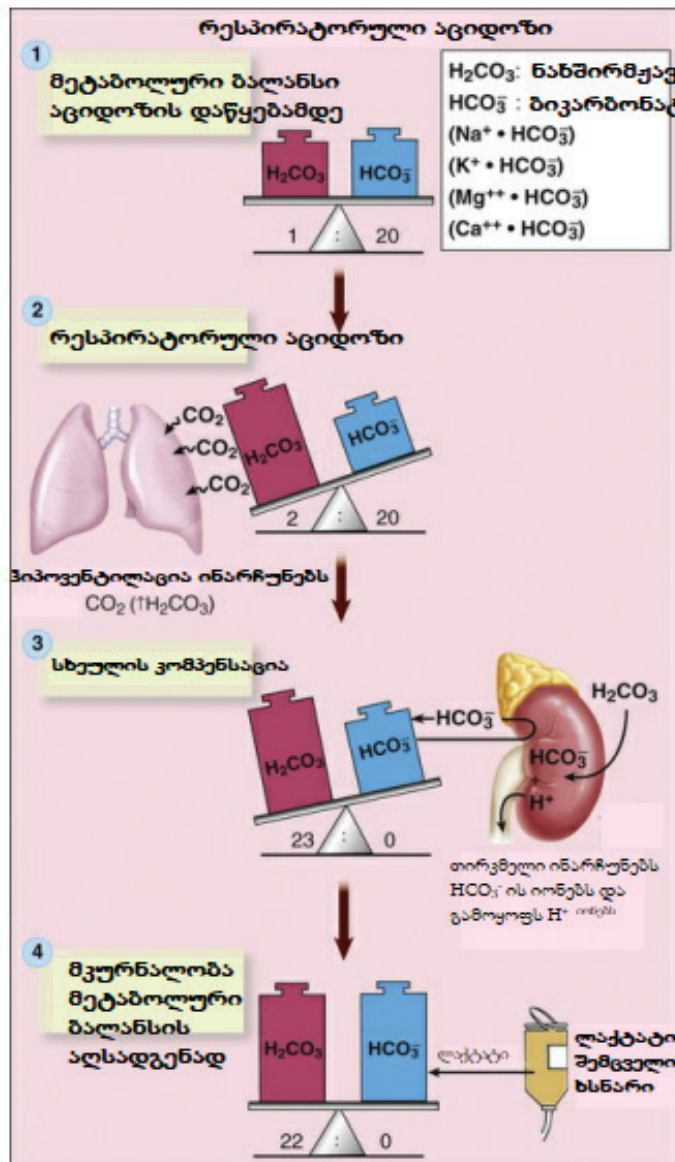
მეტაბოლური აციდოზი

პათოლოფიზიოლოგია

მეტაბოლური აციდოზის დროს, არა-ნახშირმჟავების კონცენტრაცია მატულობს ან ბიკარბონატები (ფუძე) იკარგება უჯრედგარე სითხიდან ან ვერ ხდება თირკმელებით მათი რეგენერირება. ეს შეიძლება სწრაფად მოხდეს, მაგალითად ცუდი პერფუზიის ან ჰიპოქსემიის ფონზე, ან შედარებით ნელა მოხდეს, როგორც ეს ხდება თირკმელების უკმარისობის (მჟავის ექსკრეციის უკმარისობა), შიმშილობის ან დაიბეტური კეტოაციდოზის (ინსულინის ნაკლებობისას კეტო მჟავების ჭარბი წარმოქმნა) ფონზე. აღინიშნება HCO_3^- -სა და H_2CO_3 -ის 20:1-თან ფარდობის შემცირება.

ბუფერული სისტემები აკომპენსირებს ჭარბ მჟავას და ცდილობს შეინარჩუნოს არტერიული pH ნორმის ფარგლებში. წყალბადის იონები გადადის უჯრედში და სივრცეში და კალიუმი გამოდის უჯრედგარე სივრცეში იონური წონასწორობის შენარჩუნების მიზნით. ბიკარბონატებით ბუფერი ამცირებს შრატის წყალბადის იონების შემადგენლობას და ზრდის pH-ს. რესპირატორული სისტემა აკომპენსირებს მეტაბოლურ აციდოზს, რადგან შემცირებული pH იწვევს ჰიპერვენტილაციას, ამცირებს $PaCO_2$ -ს და სისხლში ცირკულირებადი H_2CO_3 -ის რაოდენობას. თირკმელებით ჭარბი NH_4^+ -ის მჟავისა და ტიტრირებადი მჟავის ($H_2PO_4^-$) გამოყოფა ხდება. როდესაც მძიმე აციდოზთან გვაქვს საქმე, ბუფერები იშლება და ვერ აკომპენსირებს H^+ დატვირთვის ზრდას და pH აგრძელებს კლებას. ბიკარბონატის /ნახშირბადმჟავის თანაფარდობა მცირდება 20:1-ზე ნაკლებ მაჩვენებლამდე (სურათი 3.10). მეტაბოლური აციდოზის შემთხვევაში, კალიუმი კვლავ გადადის უჯრედში და სივრცეიდან უჯრედგარე სივრცეში და ხელახლა შეინოვება თირკმელების შემკრები მილაკების აპიკალური მემბრანით. ასევე აღინიშნება იონიზებული კალციუმის დონის ზრდა, რადგან აციდოზი ამცირებს ალბუმინთან შეჭიდული კალციუმის რაოდენობას.

სურათი 3.10 მეტაბოლური აციდოზი კომპენსაციითა და გამოსწორებით



ანიონური სხვაობის, ანუ ანიონური გეფის (anion gap) შეფასება შეიძლება დაგვეხმაროს სხვადასხვა ტიპის მეტაბოლური აციდოზის დადგენაში. ჩვეულებრივ, კათიონებისა და ანიონების პლაზმაში კონცენტრაცია თანაბარია. ზოგიერთი ანიონი, როგორიცაა ცილა, სულფატები, ფოსფატები და ორგანული მჟავები, არ იზომება სისხლის საერთო ლაბორატორიულ შეფასებებში. ამიტომ, ნორმალური ანიონური გეფი აჩვენებს ამ განუსაზღვრელ უარყოფით იონებს (სულფატი, ფოსფატი, ლაქტატი, კეტომჟავები, ალბუმინი). ანიონური გეფის განსაზღვრისთვის შესაფერი საზომია სხვაობა Na^+ და K^+ კონცენტრაციების ჯამსა და Cl^- -ისა და HCO_3^- -ის კონცენტრაციების ჯამს შორის, ის დაახლოებით 10-დან 12 mEq/L-მდეა:

$$\text{Anion gap} = [Na^+ (140) + K^+ (4.0)] - [HCO_3^- (24) + Cl^- (110)] = 10 - 12 \text{ mEq/L}$$

მეტაბოლური აციდოზის დროს ნორმალური ანიონური გეფით მიმდინარეობა დამახასიათებელია იმ მდგომარეობებისთვის, რომელიც უკავშირდება ბიკარბონატების კარგვასა და ქლორის შეკავებას ანიონური წონასწორობის შენარჩუნების მიზნით. ამას ეწოდება ჰიპერქლორული მეტაბოლური აციდოზი და ვლინდება თირკმელების უკმარისობის ან გახანგრძლივებული დიარეის ფონზე (ბიკარბონატების კარგვისას). გაზრდილი ანიონური გეფი ახასიათებს აციდოზს და უკავშირდება სხვა ანიონების დაგროვებას გარდა ქლორისა.

კლინიკური გამოვლინებები

მეტაბოლური აციდოზი ვლინდება ნევროლოგიური, სასუნთქი, კუჭ-ნაწლავისა და გულსისხლძარღვთა სისტემების მხრივ ცვლილებების სახით. თავის ტკივილი და ძილიანობა წარმოადგენს ადრეულ სიმპტომებს, რომელიც გადაიზრდება ცნობიერების არევისა და კომაში მძიმე აციდოზის შემთხვევაში. ღრმა, სწრაფი სუნთქვა (კუსმაულის სუნთქვა) რესპირატორული კომპენსაციის მაჩვენებელია. დამახასიათებელია ანორექსია, გულისრევა, ლებინება, დიარეა და მუცლის მხრივ დისკომფორტი. მძიმე აციდოზმა შეიძლება უარყოფითი გავლენა იქონიოს პარკუჭების კუმშვაობაზე და შეიძლება გამოიწვიოს სიცოცხლისთვის საშიში არითმიები.

შეფასება და მკურნალობა

მეტაბოლური აციდოზის დიაგნოზი ისაზღვრება ანამნეზის, კლინიკური სიმპტომების და ლაბორატორიული კვლევის შედეგების გათვალისწინებით. არტერიული სისხლის pH 7.35-ზე დაბალია და ბიკარბონატების კონცენტრაცია ნაკლებია 22 mEq/L-ზე. ანიონურმა გეფმა შეიძლება გამოავლინოს გამომწვევი მიზეზი. ოქსიჰემოგლობინის მრუდი გადაინაცვლებს მარჯვნივ, ჰემოგლობინის მგრძობელობა ჟანგბადისადმი მცირდება.

მნიშვნელოვანია გამომწვევი დაავადების დადგენა ეფექტური მკურნალობის გეგმის შესამუშავებლად. მძიმე აციდოზის დროს (pH≤7.1), საჭირო ხდება ფუძეების ადმინისტრირება უსაფრთხო მაჩვენებლამდე pH-ის აწევის მიზნით, განსაკუთრებით მაშინ, თუ თირკმლის უკმარისობა აღინიშნება. თანმდევი ნატრიუმისა და წყლის დეფიციტი ასევე უნდა იქნას გასწორებული.

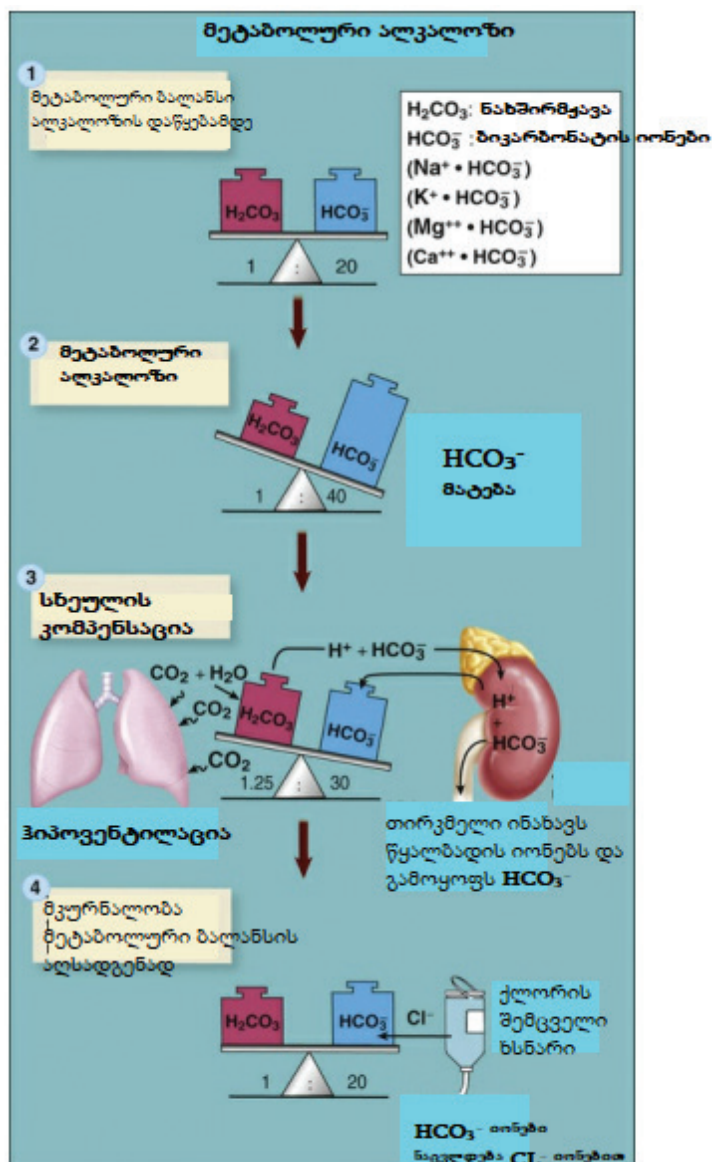
მეტაბოლური ალკალოზი

პათოფიზიოლოგია

მეტაბოლური ალკალოზი ვლინდება მომატებული ბიკარბონატული კონცენტრაციის ფონზე, როგორც წესი გამომწვეული მეტაბოლური მჟავების ჭარბი კარგვით. აღინიშნება HCO_3^- -ისა და H_2CO_3 -ის 20:1-თან ფარდობის მატება. მდგომარეობებს, რომელმაც შეიძლება მიგვიყვანოს მეტაბოლურ ალკალოზამდე, წარმოადგენს წყალბადისა და ქლორის გამოფიტვა (მაგ., გახანგრძლივებული ლებინება, კუჭის სანაცია), ბიკარბონატების ჭარბი მიღება, ჰიპოკალემიით მიმდინარე ჰიპერალდოსტერონიზმი და შარდმდენებით თერაპია.

მეტაბოლური ალკალოზის რესპირატორული კომპენსაცია ვლინდება pH-ის მიერ სუნთქვითი ცენტრის გაზრდილი დათრგუნვისას. სუნთქვის სიხშირისა და სიღრმის შემცირება იწვევს ნახშირორჟანგის შეკავებას. HCO_3^- -ისა და H_2CO_3 -ის კონცენტრაციების ფარდობა იცვლება (მცირდება) ნორმალური მაჩვენებლისკენ. რესპირატორული კომპენსაცია არ არის ძალიან ეფექტიანი და ქრონიკული ან მძიმე მეტაბოლური ალკალოზი საჭიროებს თერაპიულ ჩარევას (სურათი 3.11).

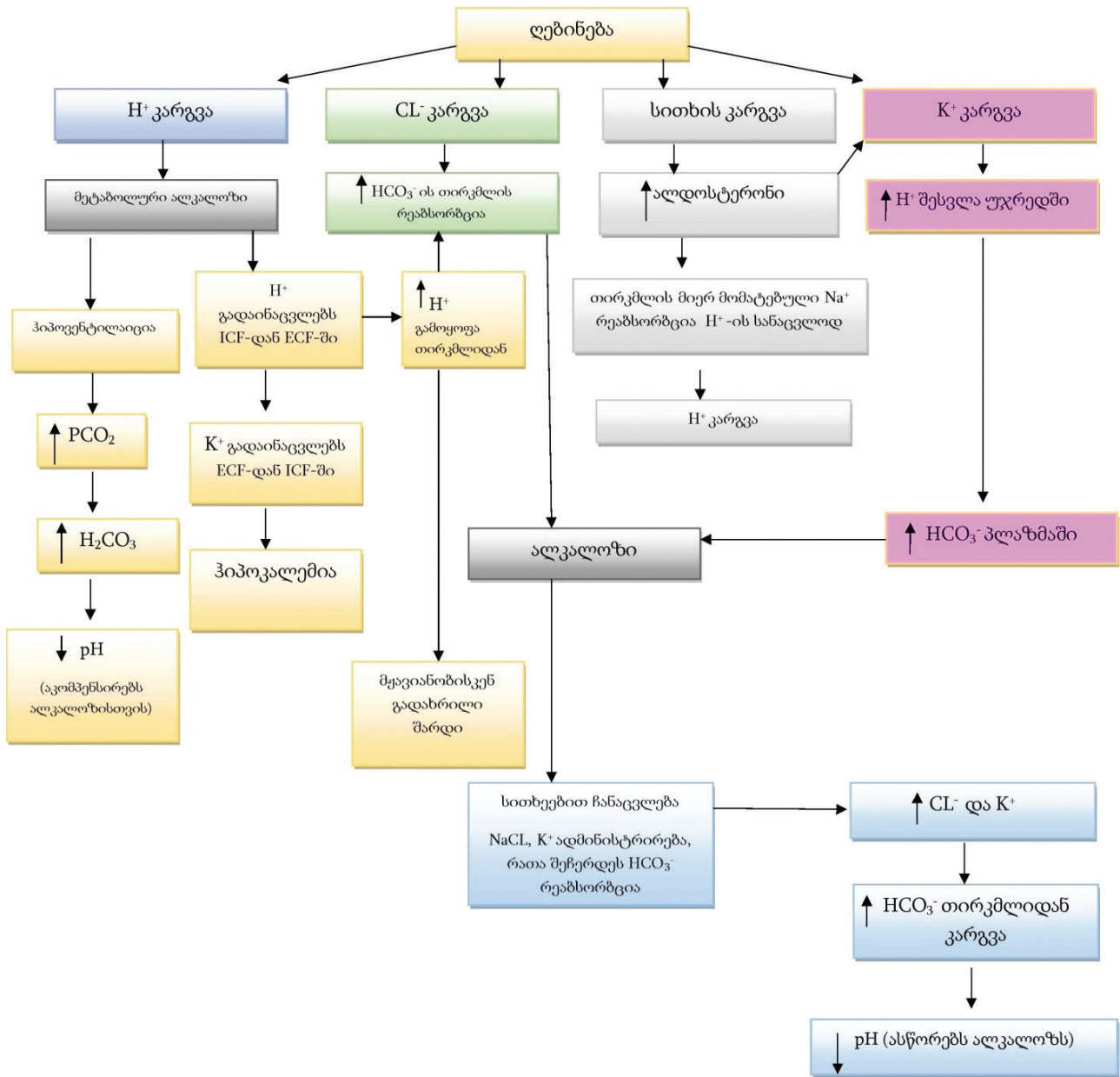
სურათი. 3.11 მეტაბოლური ალკალოზის კომპენსაცია და კორექცია



ჰიპოქლორემიული მეტაბოლური ალკალოზი ვლინდება ღებინების ან კუჭის სანაცის ფონზე (რასაც თან სდევს ECF-ში ნატრიუმის, ქლორისა და კალიუმის ვარდნა) არსებული მჟავების კარგვის დროს. თირკმელებით კომპენსაცია არ არის ძალიან ეფექტური, რადგან მოცულობის დეფიციტი და ელექტროლიტების კარგვა ბიძგს აძლევს თირკმელების მხრიდან პარადოქსულ პასუხს. თირკმელები ზრდის ბიკარბონატის რეაბსორბციას ანიონური ნონასწორობის შენარჩუნების მიზნით, რადგან ECF-ში ქლორის კონცენტრაცია შემცირებულია. ამ პროცესის ფონზე H^+ -ის ექსკრეციისა და ბიკარბონატის რეაბსორბცია განაპირობებს ალკალოზის კორექციის პრევენციას (სურათი 3.12). ამასთან, თირკმელები ზრდის ნატრიუმის რეაბსორბციას. როდესაც კალიუმის კონცენტრაცია ეცემა, წყალბადის იონი გადადის უჯრედში და სივრცეში და უზრუნველყოფს ელექტროქიმიური ნონასწორობის შენარჩუნებას.

სურათი 3.12 ჰიპოქლორემიული მეტაბოლური ალკალოზი

- ICF- უჯრედშიდა სითხე
- ECF - უჯრედგარე სითხე



ალკალოზიის დროს, წყალბადის იონები უჯრედშიდა სივრცეიდან გადანაცვლდება უჯრედგარე სივრცეში და კალიუმი გადადის უჯრედშიდა სივრცეში ელექტრული ნეიტრალობის შენარჩუნების მიზნით. ჰიპერალდოსტერონიზმის დროს, ჭარბი ალდოსტერონი იწვევს ნატრიუმის შეკავებას და წყალბადისა და კალიუმის იონების კარგვას. მოცულობის ზომიერი გაფართოება ხდება და ბიკარბონატი ნატრიუმთან ერთად ნარჩუნდება, რაც იწვევს კიდევ ალკალოზს. თიაზიდური შარდმდენები, ეტაკრინის მჟავა და ფუროსემიდი ამცირებს მსუბუქ ალკალოზს ბიკარბონატებთან შედარებით ნატრიუმის, კალიუმისა და ქლორის ექსკრეციის გაძლიერების გზით.

კლინიკური გამოვლინებები

მეტაბოლური ალკალოზის გამომწვევი მიზეზების მრავალფეროვნება განაპირობებს სიმპტომების მრავალფეროვნებასაც. ზოგიერთი ხშირი სიმპტომები, როგორცაა სისუსტე, კუნთების კრამპი და ჰიპერაქტიური რეფლექსები, უკავშირდება მოცულობისა და ელექტროლიტების კარგვას. რადგან ალკალოზი განაპირობებს Ca^{++} -ის პროტინებთან (ალბუმინი) დაკავშირების მატებას, იონიზირებული კალციუმი ამცირებს კონცენტრაციას, იწვევს აგზნებადი უჯრედების ჰიპოპოლარიზებას, რაც ადვილად ახდენს მოქმედების პოტენციალის ინიცირებას. პარესთეზიები (განსაკუთრებით დაბუჟება/ჩხვლეტის შეგრძნება თითის წვერსა და ტუჩების გარშემო), ტეტანია და გულყრა შეიძლება განვითარდეს (იხ. ჰიპოკალცემია).

ნახშირორჟანგის გაზრდის მიზნით სუნთქვა ნელი და ზედაპირულია. ცნობიერების არევა და კონვულსიები ვლინდება მძიმე ალკალოზის ფონზე. წინაგულოვანი ტაქიკარდია შეიძლება განხილულ იქნას, როგორც პოტენციური პრობლემა. ოქსიჰემოგლობინის მრუდი გადაინაცვლებს მარცხნივ, ამით აბრკოლებს ოქსიჰემოგლობინის დაშლას და ზრდის არითმიების რისკს.

შეფასება და მკურნალობა

ჯანმრთელობის ანამნეზი იძლევა მნიშვნელოვან მინიშნებებს მეტაბოლური ალკალოზის დიაგნოსტიკის კუთხით. არტერიული pH მეტია 7.45-ზე და ბიკარბონატების დონე აჭარბებს 26 mEq/L-ს. რესპირატორული კომპენსაციის ფონზე PaCO_2 იზრდება 40 მმ ჰგმ-ზე მეტად. ჰიპოქლორემული მეტაბოლური ალკალოზის დროს შრატის ქლორის მაჩვენებელი ნორმაზე დაბალია. შრატის კალიუმის დონე ჩვეულებრივ ეცემა, რადგან pH-ის რეგულირების დროს კალიუმის სანაცვლოდ უჯრედებიდან ხდება წყალბადის იონების გამოთავისუფლება. კალიუმი შემდეგ გადადის შარდში თირკმელების დისტალური მილაკების უჯრედებიდან.

მოცულობის შემცირებით მიმდინარე ჰიპოქლორემიული ალკალოზის ანუ კონტრაქციული ალკალოზის კორექცია საჭიროებს ნატრიუმის ქლორიდის გამოყენებას. თირკმელების მიერ, Na^+ -ის შეკავების გზით ECF მოცულობის გაზრდის სტიმულირების უნარი ქვეითდება და HCO_3^- -ის გამოყოფა ხდება შარდში NaHCO_3 -ის სახით. კალიუმის გამოყენება ასწორებს ჰიპერალდოსტერონიზმით გამოწვეულ ალკალოზსა და ჰიპოკალციემიას. კალიუმი განაპირობებს წყალბადის უკან ECF-ში გადასვლას და ამცირებს წყალბადის კარგვას დისტალური მილაკებიდან.

რესპირატორული აციდოზი

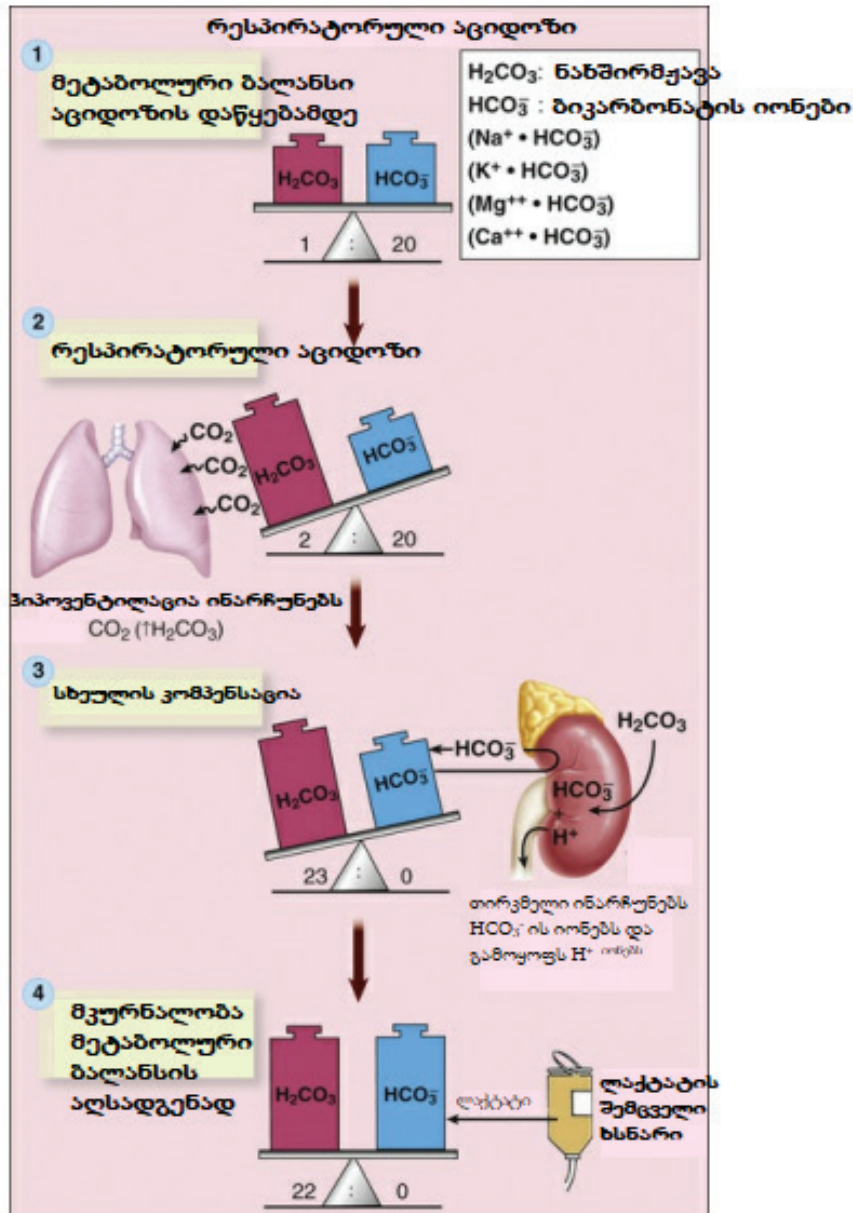
პათოფიზიოლოგია

მუავა-ტუტოვანი წონასწორობის რესპირატორული დარღვევები გამომწვეულია ალვეოლური ვენტილაციის მომატებით ან შემცირებით ნახშირორჟანგის მეტაბოლური პროდუქტების შესაბამისად. რესპირატორული აციდოზი ვლინდება ალვეოლური ჰიპოვენტილაციის ფონზე. ნახშირორჟანგი კავდება, იზრდება $[+]$ (როგორც H_2CO_3), მცირდება HCO_3^- -ის PCO_2 -თან ფარდობა და იწვევს აციდოზს. ნახშირორჟანგის სიჭარბეს სისხლში ეწოდება ჰიპერკაპნია. აღნიშნული მდგომარეობის გამომწვევი ხშირი მიზეზებია სუნთქვითი ცენტრის დათრგუნვა (თავის ტვინის ტრამვა, ჭარბი სედაცია), სუნთქვითი კუნთების დამბლა, გულ-მკერდის კედლის პათოლოგიები (ჰიპოსკოლიოზი, პიკვიკის სინდრომი, არასტაბილური გულ-მკერდი) და ფილტვის პარენქიმის დარღვევები (მაგ., პნევმონიტები, ფილტვების შემუშება და ქრონიკული ობსტრუქციული ფილტვების დაავადება).

რესპირატორული აციდოზი შეიძლება იყოს მწვავე ან ქრონიკული. სასუნთქი გზების ობსტრუქცია მწვავე რესპირატორული აციდოზის ყველაზე ხშირი მიზეზია. რესპირატორული აციდოზის მწვავე კომპენსაცია არაეფექტურად ხდება, რადგან თირკმელების ბუფერული მექანიზმის გამოვლინებას დრო სჭირდება. გარდა ამისა, ცილის ბუფერები უზრუნველყოფს ზღვრულ კომპენსაციურ მოქმედებას და HCO_3^- არ წარმოადგენს CO_2 -ისთვის კარგ ბუფერს. მწვავე არაკომპენსირებული რესპირატორული აციდოზი ხასიათდება არტერიული pH-ის დაქვეითებით, PaCO_2 -ის მომატებით და ნორმალური ან მცირედ მომატებული ბიკარბონატული კონცენტრაციით.

ქრონიკული რესპირატორული აციდოზი ხშირად უკავშირდება ფილტვების ქრონიკულ ობსტრუქციულ დაავადებას და გულ-მკერდის კედლის დეფორმაციასა და ნეიროკუნთოვან დარღვევებს. თირკმელების კომპენსაცია ეფექტურია და მისი გამოვლინება რამდენიმე დღეში ხდება. CO_2 -ის შეკავებით განპირობებული აციდოზი აძლიერებს თირკმელებით წყალბადის იონების სეკრეციას და ბიკარბონატის რეგენერაციას. შრატის ბიკარბონატი და PaCO_2 -ის დონე იმატებს და pH აღდგება ნორმალურ მაჩვენებლამდე (სურათი 3.13).

სურათი 3.13 რესპირატორული აციდოზი კომპენსაციითა და კორექციით



კლინიკური გამოვლინებები

რესპირატორული აციდოზის სიმპტომები უკავშირდება მწვავე დაწყებას და PaCO_2 -ის შეკავების სიმძიმეს. სანყისი სიმპტომებია თავის ტკივილი, მოუსვენრობა, მხედველობის დაბინდვა და შფოთვა. ამას შემდეგ მოჰყვება ძილიანობა, კანკალი, ტრემორი, კონფუსიები და კომა. ქრონიკული აციდოზი იწვევს მიოკარდიუმის ფუნქციის დათრგუნვას, არითმიებსა და ჰიპოტენზიას. ნევროლოგიური სიმპტომები გამოწვეულია თავ-ზურგ-ტვინის სითხის pH-ის დაქვეითებით

და ვაზოდიალატაციით (რასაც ინვევს CO_2 -ის ჰემატო-ენციფალურ ბარიერში ადვილად გასვლა). სუნთქვის სიხშირე მაღალია დასაწყისში და შემდეგ თანდათანობით ითრგუნება, რადგან სუნთქვის ცენტრის ადაპტაცია ხდება CO_2 -ის მომატებულ დონესთან. ციანოზი არ ვლინდება მანამ, სანამ ჰიპოქსია არსებობს და კანს ვარდისფერი შეფერილობა (გამონვეული ვაზოდიალატაციით) ეცვლება CO_2 -ის დონის შესაბამისად.

შეფასება და მკურნალობა

დიაგნოზის პირველადი მიმანიშნებელია ნიშნებია pH-ის შემცირება 7.35-ზე დაბლა და ჰიპერკაპნია. მწვავე რესპირატორული აციდოზი უნდა გაიმიჯნოს ქრონიკული აციდოზისგან; ჯანმრთელობის ანამნეზი და კლინიკური ლაბორატორიული მონაცემები შემდეგ უკვე მნიშვნელოვანია.

ბევრ შემთხვევაში, ადეკვატური ალვეოლური ვენტილაციის აღდგენა განაპირობებს ჭარბი CO_2 -ის გამოყოფას. თუ ალვეოლური ვენტილაციის შენარჩუნება ვერ ხდება სპონტანურად (წამლების დოზის გადაჭარბების ან ნეიროკუნთოვანი დარღვევების გამო), დგება ფილტვების ხელოვნური ვენტილაციის საჭიროება. როდესაც ჰიპერკაპნია გამონვეულია ალვეოლურ-კაპილარულ მემბრანაში აირების დიფუზიით, ვენტილაცია შეიძლება არ იყოს ეფექტური. pH-ის, PCO_2 -ის, PO_2 -ისა და HCO_3^- -ის მაჩვენებლები ფრთხილად უნდა გაკონტროლდეს. PaCO_2 -ის სწრაფი შემცირება შეიძლება იყოს რესპირატორული ალკალოზის მიზეზი, რასაც მოჰყვება გულყრა და სიკვდილი.

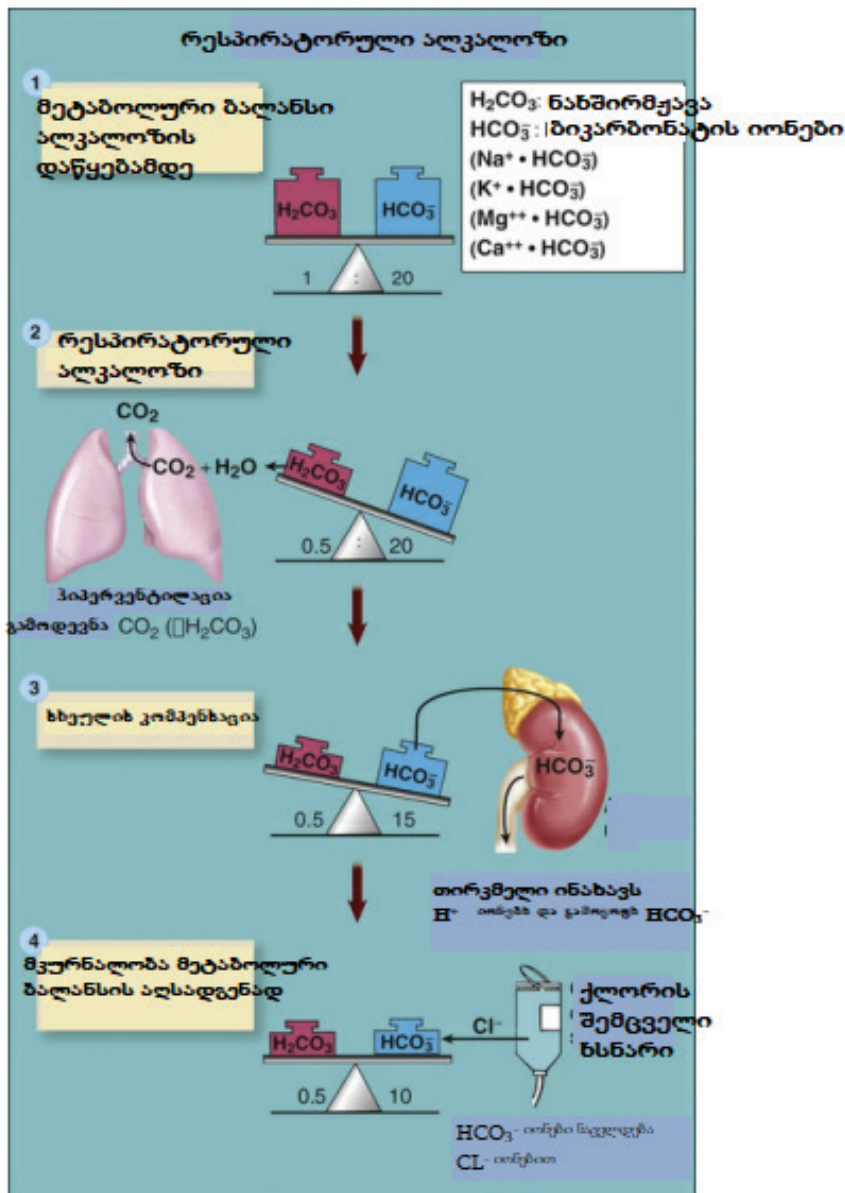
განმაპირობებელი დაავადებები უნდა იქნას ნამკურნალები მაქსიმალური ვენტილაციის მიღწევის მიზნით. ჰიპოქსემიისა და ჰიპერკაპნიის შემთხვევაში, ჟანგბადმა შეიძლება, როგორც სუნთქვის დამთრგუნველმა აგენტმა ისე, იმუშაოს. ეს ხდება მაშინ, როდესაც სუნთქვის ცენტრის აგზნება აღარ ხდება დაბალი pH-ითა და მომატებული PaCO_2 -ით. ამიტომ, მსგავს სიტუაციაში ჟანგბადის მიწოდებისას პაციენტი საჭიროებს ყურადღებით მონიტორინგს სუნთქვის დათრგუნვის მხრივ.

რესპირატორული ალკალოზი

რესპირატორული ალკალოზი ვლინდება ალვეოლური ჰიპერვენტილაციისა და პლაზმაში ნახშირორჟანგის (რასაც ჰიპოკაპნია ეწოდება) კონცენტრაციის შემცირების დროს. აღნიშნული ინვევს HCO_3^- -ისა და PCO_2 -ის (H_2CO_3) ფარდობის გაზრდას. ვენტილაციის სტიმულირება ხდება ჰიპოქსემიით (მაგ., ზღვის დონიდან მაღალი სიმაღლე); ისეთი მდგომარეობებით როგორიცაა ცხელება, ანემია და თირეოტოქსიკოზი; სალიცილატებით ინტოქსიკაციის ადრეული სტადიის ფონზე ან შფოთვითი ან პანიკური დარღვევების დროს. მექანიკური ვენტილაციის არასწორი გამოყენება ინვევს იატროგენულ რესპირატორულ ალკალოზს. მეორეული რესპირატორული ალკალოზის მიზეზი შეიძლება იყოს ჰიპერვენტილაცია გამონვეული მეტაბოლური აციდოზით, რომელიც ინვევს შერეულ მჟავა-ტუტოვან დარღვევებს.

მწვავე რესპირატორული ალკალოზის განვითარება ხდება ჰიპერვენტილაციიდან რამდენიმე წუთში. უჯრედული ბუფერები უზრუნველყოფს დაუყოვნებელ კომპენსატორულ მექანიზმებს (მაგ., პროტეინი და H^+ -ის გადანაცვლება ICF-დან ECF-სკენ). H^+ -ის გადანაცვლება არ არის ეფექტური მექანიზმი, გარდა იმ შემთხვევისა როდესაც PaCO_2 -ის დონე მნიშვნელოვნად ქვეითდება. როდესაც ქრონიკული რესპირატორული ალკალოზი ვლინდება, თირკმელები კომპენსატორულად აკავენ pH-ს ნორმალური მაჩვენებლის ფარგლებში H^+ -ის გამოყოფისა და ბიკარბონატის შენთვის შემცირების ხარჯზე (სურათი 3.14).

სურათი 3.14 რესპირატორული ალკალოზი კომპენსაციითა და კორექციით



შეფასება და მკურნალობა

გამომწვევი მიზეზების დადგენა აუცილებელია. არტერიული pH 7.45-ზე მეტია და $PaCO_2$ კი 38 მმ ჰდრ-ზე ნაკლები. მწვავე სიტუაციაში, ბიკარბონატის დონე ნორმალურია. ქრონიკული რესპირატორული ალკალოზის დროს, ხდება ბიკარბონატის დონის კომპენსატორულად შემცირება და pH ნორმალურ მაჩვენებელს უახლოვდება.

გამომწვევი მიზეზების მოხსნა მკურნალობის ყველაზე ეფექტური საშუალებაა. ჰიპოქსემია უნდა გასწორდეს და ჰიპერმეტაბოლური მდგომარეობა შეიცვალოს. ისტერიული ჰიპერვენტილაციით გამოწვეული სიმპტომები შეიძლება გამოსწორდეს სასუნთქი პაკეტების გამოყენებით, რომელთა ფონზე იზრდება ჩასუნთქული ნახშირორჟანგის კონცენტრაცია და იცვლება რესპირატორული ალკალოზი.

შერეული მჟავა-ტუტოვანი დარღვევები

შერეული მჟავა-ტუტოვანი დარღვევები არის ორი პირველადი მჟავა-ტუტოვანი დარღვევის ერთობლიობა გამოვლენილი დროის ერთ მონაკვეთში. იგი უფრო ხშირია ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში, განსაკუთრებით კრიტიკულ შემთხვევებში თანმდევი პათოლოგიების ფონზე (მაგ., კოზინირებული მეტაბოლური და რესპირატორული დარღვევები ან მწვავე და ქრონიკული პათოლოგიების კომბინაციისას). ამ შემთხვევაში კლინიკური ანამნეზისა და ელექტროლიტების ტესტების, მედიკამენტების, ანონური გეფის, პლაზმისა და შარდის ოსმოლარობის განსაზღვრა მნიშვნელოვანია. პირველადი დარღვევა ფასდება და შემდეგ უკვე კომპენსაციის ხარისხი ისაზღვრება (დგინდება იგი მოსალოდნელს აჭარბებს თუ მასზე ნაკლებია). თირკმელების და სასუნთქი სისტემის კომპენსაცია იშვიათად აბრუნებს pH-ს ნორმალურ მაჩვენებლამდე. ამიტომ, შერეული მჟავა-ტუტოვანი დარღვევების ფონზე შეიძლება აღინიშნებოდეს ცვლილებები PaCO_2 -ისა და ბიკარბონატის მხრივ და ნორმალური pH.

გამოყენებული ლიტერატურა

- Day RE, et al. Human aquaporins: regulators of transcellular water flow. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(5):1492–1506.
- Hespe GE, et al. Pathophysiology of lymphedema-Is there a chance for medication treatment? *J Surg Oncol*. 2017;115(1):96–98.
- Song W, Wang H, Wu Q. Atrial natriuretic peptide in cardiovascular biology and disease (NPPA). *Gene*. 2015;569(1):1–6.
- Cheuvront SN, et al. Physiologic basis for understanding quantitative dehydration assessment. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(3):455–462.
- Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Evaluation and treatment of hypernatremia: a practical guide for physicians. *Postgrad Med*. 2016;128(3):299–306.
- Sterns RH, Silver SM. Complications and management of hyponatremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(2):114–119.
- Buffington MA, Abreo K. Hyponatremia: a review. *J Intensive Care Med*. 2016;31(4):223–236.
- Espay AJ. Neurologic complications of electrolyte disturbances and acid-base balance. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:365–382.
- Filippatos TD, Liamis G, Elisaf MS. Ten pitfalls in the proper management of patients with hyponatremia. *Postgrad Med*. 2016;128(5):516–522.
- Youn JH. Gut sensing of potassium intake and its role in potassium homeostasis. *Semin Nephrol*. 2013;33(3):248–256.
- Lee Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL. Acid-base and potassium homeostasis. *Semin Nephrol*. 2013;33(3):257–264.
- Medford-Davis L, Rafique Z. Derangements of potassium. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32(2):329–347.
- Theisen-Toupal J. Hypokalemia and hyperkalemia. *Hosp Med Clin*. 2015;4(1):34–50.
- Viera AJ, Wouk N. Potassium disorders: hypokalemia and hyperkalemia. *Am Fam Physician*. 2015;92(6):487–495.
- Sterns RH, Grieff M, Bernstein PL. Treatment of hyperkalemia: something old, something new. *Kidney Int*. 2016;89(3):546–554.
- Fong J, Khan A. Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician*. 2012;58(2):158–162.
- Žofková I. Hypercalcemia. Pathophysiological aspects. *Physiol Res*. 2016;65(1):1–10.

- Thosani S, Hu MI. Denosumab: a new agent in the management of hypercalcemia of malignancy. *Future Oncol.* 2015;11(21):2865–2871.
- Felsenfeld AJ, Levine BS. Approach to treatment of hypophosphatemia. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(4):655–661.
- Negri AL, Ureña Torres PA. Iron-based phosphate binders: do they offer advantages over currently available phosphate binders? *Clin Kidney J.* 2015;8(2):161–167.
- de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2015;95(1):1–46.
- Pham PC, et al. Hypomagnesemia: a clinical perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:219–230.
- Chang WT, Radin B, McCurdy MT. Calcium, magnesium, and phosphate abnormalities in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* 2014;32(2):349–366.
- Gooch MD. Identifying acid-base and electrolyte imbalances. *Nurse Pract.* 2015;40(8):37–42.
- Berend K, de Vries AP, Gans RO. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *N Engl J Med.* 2015;372(2):195.
- Kraut JA, Kurtz I. Treatment of acute non-anion gap metabolic acidosis. *Clin Kidney J.* 2015;8(1):93–99.
- Soifer JT, Kim HT. Approach to metabolic alkalosis. *Emerg Med Clin North Am.* 2014;32(2):453–463.
- Bruno CM, Valenti M. Acid-base disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiological review. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:915150.
- Adrogué HJ. Mixed acid-base disturbances. *J Nephrol.* 2006;19(Suppl 9):S97–S103.
- Dzierba AL, Abraham P. A practical approach to understanding acid-base abnormalities in critical illness. *J Pharm Pract.* 2011;24(1):17–26.

თავი 4

გენეტიკა და გენეტიკური დაავადებები

მეცხრამეტე საუკუნეში, უჯრედების მიკროსკოპული კვლევები გახდა იმ დაშვების მიზეზი, რომ ყველა უჯრედის ბირთვი შეიცავს მემკვიდრეობის განმარტობებელ მნიშვნელოვან მექანიზმებს. მეცნიერებმა დაადგინეს, რომ ქრომატინი, ნივთიერება, რომელიც ბირთვს მარცვლოვან შესახედაობას აძლევს, შეინიშნება გაუყოფელ უჯრედებში. უჯრედის დაყოფამდე ქრომატინი კონდენსირდება და ქმნის მიკროსკოპულად შესამჩნევ ძაფისებრ სტრუქტურებს, რომლებსაც ქრომოსომა ეწოდება. მეოცე საუკუნის დასაწყისში გრეგორ მენდელის მიერ ცხოველებზე დაწყებული კვლევებით სწრაფადვე გახდა ნათელი რომ ქრომოსომები შეიცავს გენებს, მემკვიდრეობის განმარტობებელ ძირითად ერთეულებს. გენები შედგება დეზოქსირიბონუკლეინის მუჯავის (DNA) თანმიმდევრობებისგან, ქრომოსომების ძირითადი შემადგენელი ნაწილისგან; სხვა პირველადი კომპონენტი ცილებისგან, როგორცაა ჰისტონები, რომელიც იწვევს დნმ-ის გადახვევას ძლიერი შეკუმშული სტრუქტურის სახით. როგორც ორგანიზმში პროტეინების დიზაინის განმარტობებელი, გენები უპირობოდ ახდენს გავლენას ორგანიზმის სტრუქტურასა და ფუნქციაზე. ადამიანს აქვს დაახლოებით 20000 – 25000 გენი. ერთ-ერთ ამ გენში შეცდომამ შეიძლება გამოიწვიოს გარკვეული გენეტიკური დაავადება.

დღეისათვის გამოვლენილია და კატალოგის სახით განსაზღვრულია ადამიანის 23000-ზე მეტი გენეტიკური მახასიათებელი. პედიატრიული სტაციონარული პაციენტების დაახლოებით მესამედი არის გენეტიკური დაავადებების მქონე ბავშვები. გარდა ამისა, მოზრდილ პოპულაციაში გავრცელებულ ბევრ დაავადებას, როგორცაა ჰიპერტენზია, გულის კორონარული დაავადება, დიაბეტი და კიბო, ცნობილია, რომ აქვს მნიშვნელოვანი გენეტიკური საფუძველი.

დიდი პროგრესია მიღწეული გენეტიკური დაავადებების დიაგნოსტიკასა და მათი განმარტობის გენეტიკური მექანიზმების გააზრებაში. გენეტიკური ტესტირება სულ უფრო მეტად გამოიყენება მედიკამენტების შერჩევისა და დოზირების მიზნით და გენური თერაპია - უჯრედებში გენების პირდაპირი ცვლილებები - ახლა უფრო მეტად გამოიყენება ზოგიერთი დაავადების მკურნალობისთვის. გენეტიკა ამჟამად მედიცინის ყველაზე უფრო სწრაფად განვითარებად დარგს წარმოადგენს.

DNA, RNA და პროტეინები: მემკვიდრეობა მოლეკულურ დონეზე

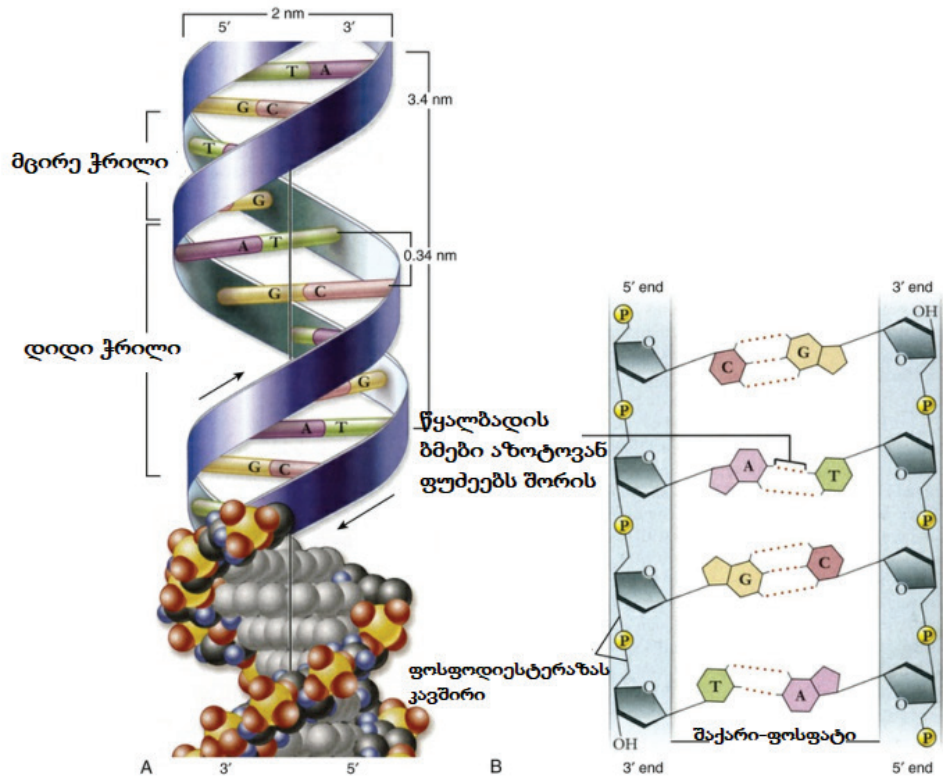
DNA

შემადგენლობა და სტრუქტურა

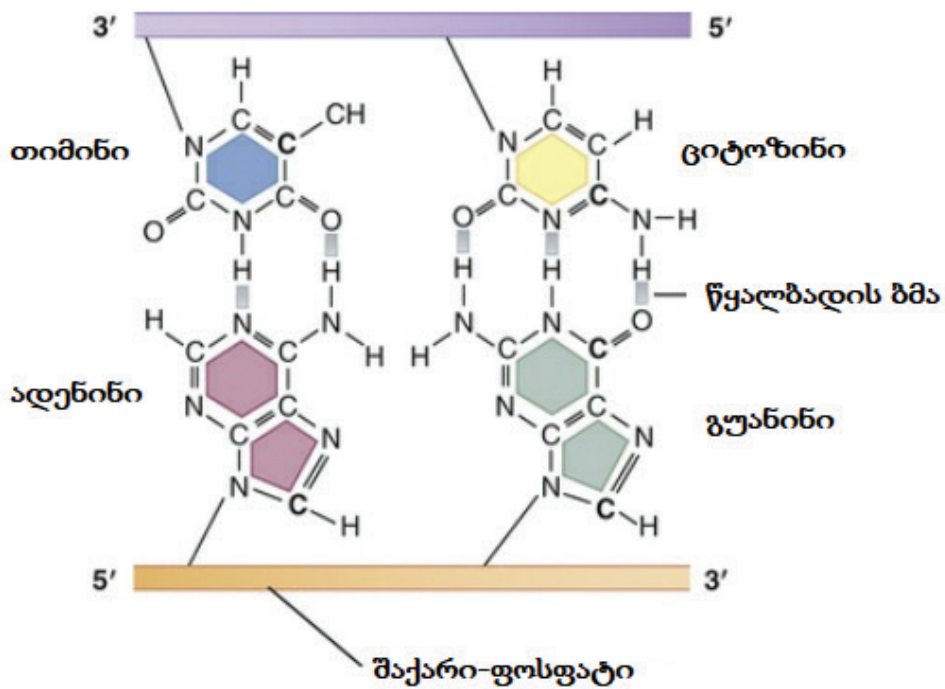
გენები შედგება DNA-ისგან. DNA-ის ყველაზე მნიშვნელოვან სტრუქტურულ კომპონენტს წარმოადგენს ნიტროგენული ფუძის ოთხი ტიპი (სურათი 4.1). ოთხი ფუძე, ადენინი, ციტოზინი, გუანინი და თიმინი, ხშირად ნაჩვენებია პირველი ასოს მითითებით: A, C, G, T.

ადრეულ 1950-იან წლებში, ჯეიმს ვოტსონმა და გრანცის კრიკმა განსაზღვრეს DNA-ის ფიზიკური სტრუქტურა. მათ შემოგვთავაზეს ამ დროისთვის კარგად ნაცნობი ორმაგი სპირალის მოდელი, რომელშიც დნმ-ი შეიძლება წარმოვიდგინოთ, როგორც გრეხილი კიბე, რომლის საფეხურები ქიმიური ბმებია (იხ. სურათი 4.1). კიბის ყოველი მხრიდან, რეგულარული ინტერვალებით, აზოტოვანი ფუძეები გამოდის. ერთი მხრიდან გამოსახული ფუძე შეკავშირებულია მეორე მხრიდან გამოსულ ფუძესთან, სუსტი წყალბადოვანი ბმებით. ამიტომ, აზოტოვანი ფუძეები ქმნიან კიბის საფეხურებს; ადენინი წყვილდება თიმინთან და გაუნინი ციტოზინთან. თითოეული DNA-ის სუბერთეული შედგება ერთი დეზოქსირიბოზის მოლეკულისგან, ერთი ფოსფატის ჯგუფისა და ერთი ფუძისგან (სურათი 4.2) და ეწოდება ნუკლეოტიდი.

სურათი 4.1 დნმ-ის სტრუქტურა



სურათი 4.2 ბირთვების ქიმიური სტრუქტურა



წყარო: Jorde LB et al: *Medical genetics*, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier

DNA როგორც გენეტიკური კოდი

იმისთვის რომ DNA იყოს გენეტიკური მემკვიდრეობითობის ბაზისი, მას უნდა შეეძლოს სხეულის ყველა პროტეინისთვის კოდების უზრუნველყოფა. პროტეინები შედგება ერთი ან მეტი პოლიპეპტიდისგან (პროტეინის შუალედური კომპონენტი), რომელიც, თავის მხრივ, შედგება გარკვეული თანმიმდევრობის მინომჟავებისგან (NH₂-ის შემცველი ორგანული მჟავები). ორგანიზმი შეიცავს 20 სხვადასხვა ტიპის ამინომჟავას. ამინომჟავების თანმიმდევრობა, რომელიც პოლიპეპტიდებს ქმნის, გარკვეული სახით უნდა იქნეს განსაზღვრული DNA-ის მოლეკულით.

რადგან 20 შესაძლო ამინომჟავა და 4 ფუძე ფიქსირდება, თითოეული ნუკლეოტიდი შეუძლებელია განსაზღვრავდეს ამინომჟავას. მსგავსად ამისა, ამინომჟავები არ შეიძლება განისაზღვროს ფუძის წყვილებით (მაგ., ადენინ-გუანინი, თიმინ-გაუანინი, გუანინ-ციტოზინი) რადგან არის მხოლოდ 4X4 ანუ 16 შესაძლო წყვილი. თუკი 3 ფუძის სერიები გადაითარგმნება ამინომჟავებში, მივიღებთ 4X4X4 ანუ 64 შესაძლო კომბინაციას - საკმარისზე მეტი სხვადასხვა ამინომჟავების განსაზღვრისათვის. სინთეზური ნუკლეოტიდების თანმიმდევრობის შექმნით და მათთვის ლაბორატორიულ პირობებში ამინომჟავების ფორმირების წარმართვის შესაძლებლობის მიცემით, დადგინდა რომ ამინომჟავები ისაზღვრებოდა ფუძეების ტრიპლეტებით ანუ კოდონებით.

64 შესაძლო კოდონიდან 3 მიუთითებს გენის დასასრულზე და ცნობილია როგორც სტოპ ან უშინაარსო კოდონები. დარჩენილი 61-დან ყველა განსაზღვრავს ამინომჟავებს, რაც ნიშნავს იმას რომ უმეტესი ამინომჟავები ისაზღვრება ერთზე მეტი კოდონით. გენეტიკური კოდი ამგვარად ზედმეტია, თუმცა თითოეულ კოდონს შეუძლია მხოლოდ ერთი ამინომჟავის განსაზღვრა.

გენეტიკური კოდის სხვა მნიშვნელოვანი მახასიათებელია მისი უნივერსალობა: მოციმციმე პროტოზოების და ზოგიერთი მცენარის გარდა, ყველა ორგანიზმი იყენებს ზუსტად ერთსა და იმავე DNA-ის კოდებს ცილების განსაზღვრად. უჯრედებში, ძირითად გამონაკლისს აღნიშნული წესიდან მიტოქონდრიები წარმოადგენს - ციტოპლაზმური ორგანოები რომლებიც წარმოადგენს უჯრედული სუნთქვის ადგილს. მიტოქონდრიას აქვს საკუთარი უჯრედგარე DNA. მიტოქონდრიული DNA (mtDNA)-ის რამდენიმე კოდონი კოდირებს სხვადასხვა ამინომჟავებს, და არა ბირთვული DNA-ის კოდონები.

რეპლიკაცია

ამინომჟავების თანმიმდევრობის განსაზღვრის უნარის გარდა, DNA-ს უნდა შეეძლოს საკუთარი თავის რეპლიკაცია უჯრედის დაყოფის დროს ისე, რომ გენეტიკური კოდი შენარჩუნებული იქნას უჯრედების მომდევნო თაობებში. DNA-ის რეპლიკაცია მოიცავს ფუძეებს შორის სუსტი წყალბადის ბმების დაშლას, ტოვებს ერთ ძაფს თითოეული დაუნწყვილებელი ფუძით. დამატებითი ფუძის დანწყვილების სახელით ცნობილი თანმიმდევრული დანწყვილება ადენინის თიმინთან და გუანინის ციტოზინთან, არის ზუსტი რეპლიკაციის გასაღები. დამატებითი ფუძის დანწყვილების პრინციპი ამბობს, რომ დაუნწყვილებელი ფუძე მიიზიდავს თავისუფალ ნუკლეოტიდს მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ ნუკლეოტიდს აქვს შესაბამისი დამატებითი ფუძე. ამრიგად, ერთი ჯაჭვის ნაწილი ფუძეების თანმიმდევრობით, წარწერით ATTGCT, დაუკავშირდება თავისუფალ ნუკლეოტიდების სერიას TAACGA ფუძეებით. როდესაც რეპლიკაცია დასრულებულია, ორიგინალის მსგავსი ახალი ორმაგ-ძაფიანი მოლეკულა იქმნება. ამბობენ რომ ერთი ძაფი არის შაბლონი (სახელმძღვანელო) ანუ მოლეკულა, რომელზეც დამატებითი მოლეკულა შენდება და წარმოადგენს ბაზისს ახალი ორმაგი ძაფის სინთეზისათვის.

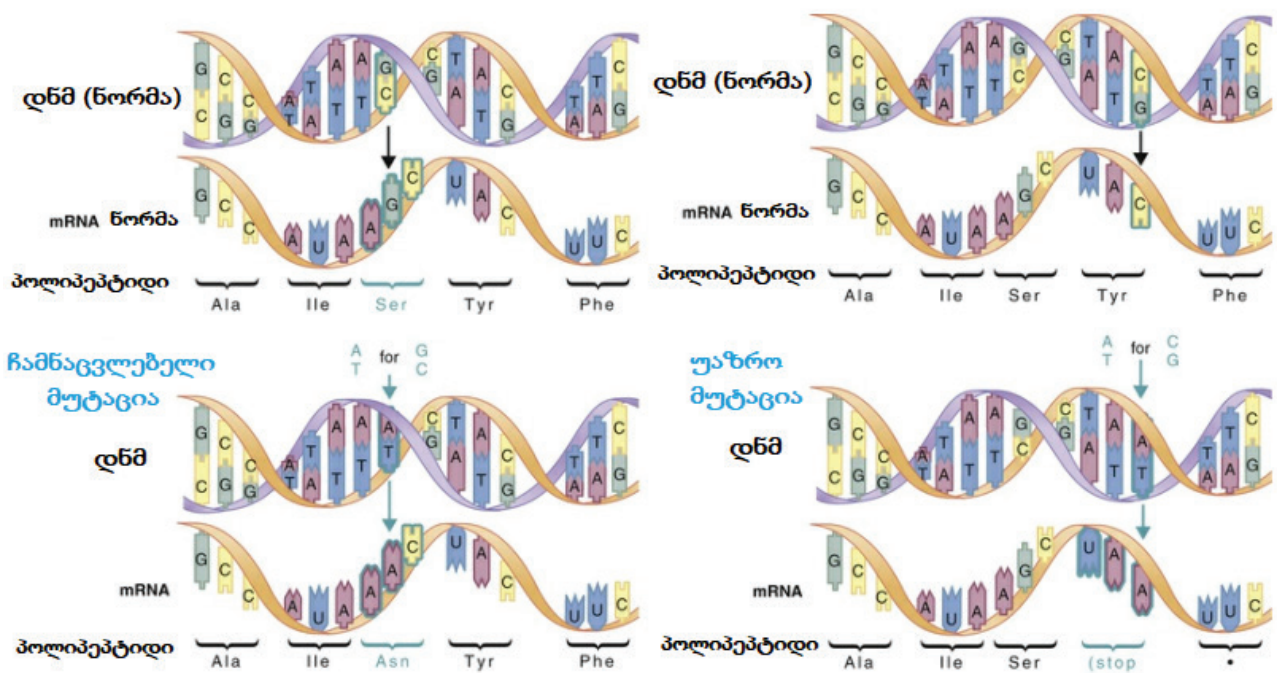
DNA-ის რეპლიკაციაში ჩართულია რამდენიმე სხვადასხვა პროტეინი. ერთი პროტეინი და ერთი ცილა ხსნის ორმაგ სპირალს, ერთი ამორებს ძაფებს და სხვები კი სხვა გარკვეულ ფუნქციებს ასრულებენ. ამ პროტეინებიდან ყველაზე მნიშვნელოვანი ენზიმი DNA პოლიმერაზა. აღნიშნული ენზიმი მოგზაურობს DNA-ის ერთი ჯაჭვის გასწვრივ, ამატებს სწორ ნიკლეოტიდებს ახალი ძაფის თავისუფალ ბოლოს. ახალი ნუკლეოტიდების დამატების გარდა, DNA პო-

ლიმერაზა აწარმოებს კორექტირების პროცედურას. ახალი ნუკლეოტიდის დამატების შემდეგ ჯაჭვში, DNA პოლიმერაზა ამოწმებს რომ მისი ფუძე შესაბამისია ნიმუშის ფუძის. თუ ეს ასე არ არის, არასწორი ნუკლეოტიდი ამოიკვეთება და ჩანაცვლდება სწორი ნუკლეოტიდით. ეს პროცედურა, DNA-ის აღდგენის ერთ-ერთი მექანიზმი, არსებითად ზრდის DNA-ის რეპლიკაციის სიზუსტეს.

მუტაცია

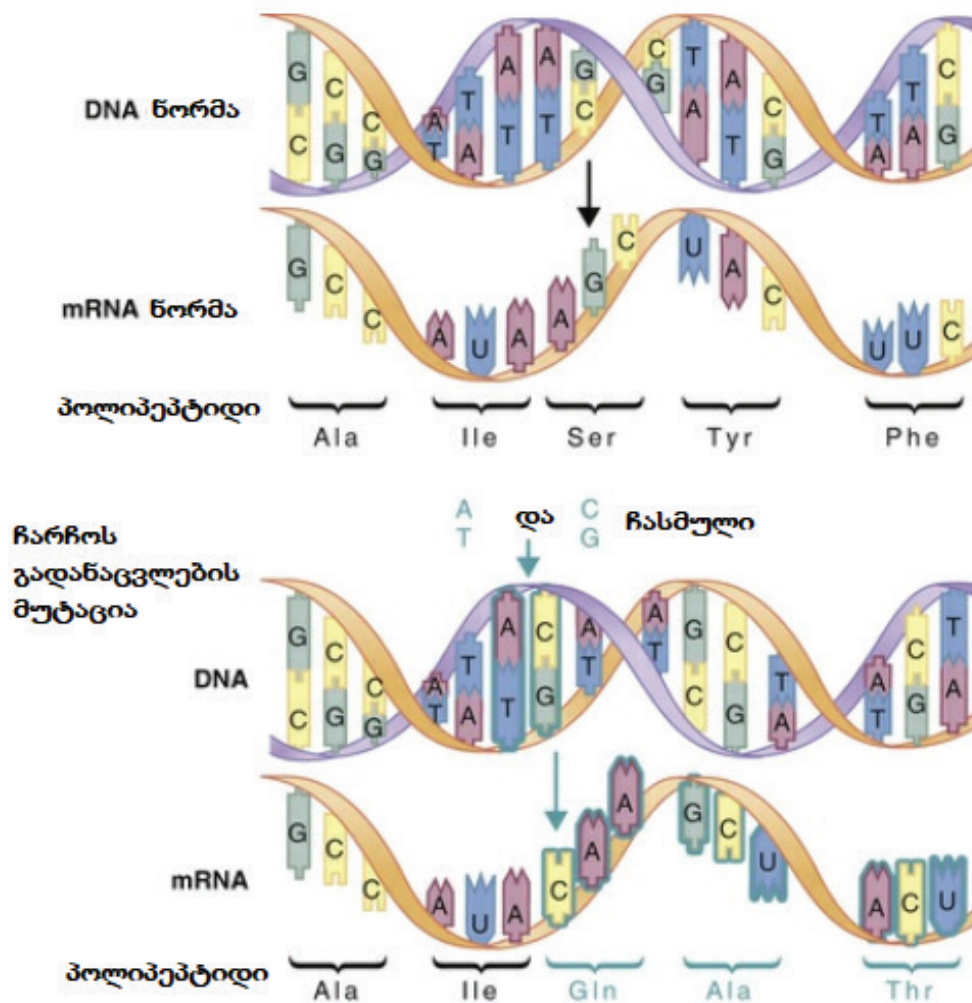
მუტაცია ეს არის მემკვიდრულად განსაზღვრული გენეტიკური მასალის ცვლილება. მიკროსკოპულად დაფიქსირებული ცვლილებები ქრომოსომების რიცხვში ან სტრუქტურაში წარმოადგენს მუტაციის მაგალითს. ზოგიერთი მუტაცია ზოგჯერ ძალიან პატარაა მიკროსკოპის ქვეშ აღმოსაჩენად. ამის მაგალითია ფუძის წყვილის ჩანაცვლება, რომელშიც ერთი ფუძის წყვილი იცვლება მეორეთი. გენეტიკური კოდის მრავალფეროვნების გამო, ბაზის წყვილის ჩანაცვლებას ზოგჯერ შედეგი არ მოჰყვება (მაგ., იგი არ ცვლის ამინომჟავის თანმიმდევრობას). როდესაც ჩანაცვლება ცვლის ერთ ამინომჟავას, მას ჩამნაცვლებელი (missense) მუტაცია ეწოდება (სურათი 4.3, B). თუკი ჩანაცვლება იწვევს სამიდან რომელიმეს გაჩერებას ანუ უშინაარსო კოდონს, მას უაზრო (nonsense) მუტაცია ეწოდება (სურათი 4.3, B). ჩამნაცვლებელი და უაზრო მუტაციები შეიძლება ღრმა ცვლილებების მიზეზი იყოს და იწვევდეს ბევრ სერიოზულ გენეტიკურ დაავადებებს, რომელთაც განვიხილავთ მოგვიანებით.

სურათი 4.3 ფუძის წყვილის ჩანაცვლება



მეორე ხშირი ტიპის მუტაციაა ჩარჩოს გადანაცვლების მუტაცია (frameshift). აღნიშნული ცვლილება გულისხმობს DNA-ის მოლეკულაში ერთი ან მეტი ფუძოვანი წყვილის ჩასმას ან წაშლას. როგორც სურათ 4.4-ზეა ნაჩვენები, მუტაციას შეუძლია DNA-ის თანმიმდევრობის მთელი „ნასაკითხი ჩარჩოს“ ცვლილება, რადგან კოდონები შედგება სამი ფუძოვანი წყვილებისგან შექმნილი ჯგუფებისგან. ჩარჩოს გადანაცვლების მუტაცია ამგვარად მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ამინომჟავების თანმიმდევრობაზე და როგორც წესი იწვევს ნაადრევი გაჩერების კოდონს.

სურათი 4.4 ჩარჩოს გადანაცვლების მუტაცია



აგენტების დიდი რაოდენობა, რომლებიც ცნობილია მუტაგენის სახელით, ახდენს ხოლმე მუტაციების სიხშირის მატებას. რადიაცია, რომელსაც გამოყოფს რენტგენის სხივები და ბირთვული რადიაცია, მნიშვნელოვანი მუტაგენია და იწვევს უჯრედების დაზიანებას. რადიაციას შეუძლია DNA-ის მოლეკულის ფრაგმენტაცია და ქიმიური რეაქციის გამოწვევა, რასაც შეუძლია DNA-ის ფუძის ცვლილება. სხვადასხვა ქიმიკატებს ასევე შეუძლიათ მუტაციების გამოწვევა, რადგან ხშირად ქიმიური მსგავსება აქვთ DNA-ის ფუძესთან. ზოგიერთი ქიმიკატი ბაძავს მაიონიზირებელ რადიაციას და სხვები კი ხელს უშლის ფუძეების დაწყვილების პროცესს. ასობით ქიმიკატები (ზოგიერთი მათგანი არის ადამიანის მიერ გენერირებული და ზოგი კი ბუნებაში გენერირებული) ამჟამად ცნობილია რომ მუტაგენებია ადამიანებისთვის ან ლაბორატორიული ცხოველებისთვის, როგორცაა აზოტმემცველი პროდუქტები, ვინილის ქლორიდი, მაალკილებელი აგენტები, ფორმალდეჰიდი და ნატრიუმის ნიტრიტი. ამ ქიმიკატებიდან ზოგიერთი უფრო მუტაგენურია ვიდრე სხვები. მაგალითად, აზოტმემცველი პროდუქტები უკიდურესად მუტაგენურია, ხოლო ნატრიუმის ნიტრატი სუსტი მუტაგენია.

ადამიანში მუტაციის სიხშირის გაზომვა ძნელია, რაც ნაწილობრივ განპირობებულია იმით, რომ მუტაციები ძალიან იშვიათი შემთხვევებია. თანამედროვე მონაცემით, მუტაცია ადამიანებში არის დაახლოებით 10-4-დან 10-7-დან თითოეულ გენზე თითოეულ თაობაზე. აღნიშნული სიხშირე იცვლება გენიდან გენზე და ზოგიერთ გენში ყველაზე მეტი სიხშირე აღინიშნება. ნუკლეოტიდის დონეზე, ადამიანის მუტაციის სიხშირე არის მიახლოებით 10-8 თითოეულ ნუკლეოტიდზე, თითოეულ თაობაზე. კონკრეტული DNA-ის თანმიმდევრობა ხასიათდება განსაკუთრებით მაღალი მუტაციის სიხშირით და ცნობილია მუტაციური ცხელი წერტილების სახელით. კერძოდ, თანმიმდევრობები, რომლებიც შედგება ციტოზინის ფუძისგან, რასაც მოჰყვება გუანინის ფუძე (CG) ძალიან მგრძობიარეა მუტაციის მიმართ და ცნობილია, რომ წარმოადგენს დაავადების გამომწვევი მუტაციების არაპროპორციულად დიდ პროცენტს.

გენიდან პროტეინებამდე

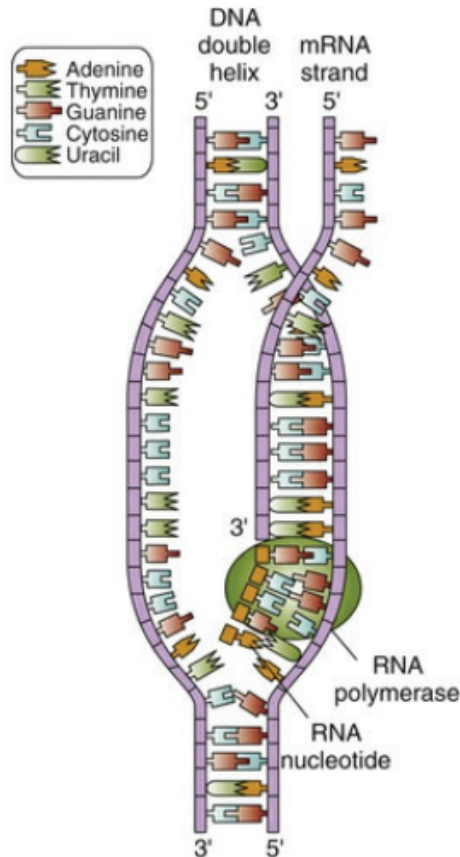
მაშინ როდესაც DNA ფორმირდება და მრავლდება უჯრედის ბირთვში, პროტეინი სინთეზირდება ციტოპლაზმაში. DNA-ის კოდის გადატანა ბირთვიდან ციტოპლაზმაში და შემდეგ უკვე პროტეინის ფორმირება მოიცავს ორ ძირითად პროცესს: ტრანსკრიფციასა და ტრანსლაციას. ორივე ეს პროცესი წარმართება რიბონუკლეინის მჟავის (RNA) საშუალებით, ნუკლეინის მჟავის ტიპით რომელიც ქიმიურად DNA-ის მსგავსია. RNA განსხვავდება DNA-ისგან ურაცილის და არა თიმინის შემცველობით. RNA-ის სხვა საფუძველი, როგორც ეს DNA-შია, არის ადენინი, ციტოზინი და გუანინი. ურაცილი სტრუქტურულად ძალიან ჰგავს თიმინს, მას აქვს ადენინთან დაწყვილების უნარი. ამასთან, DNA არის ორმაგი ძაფით წარმოდგენილი, ხოლო RNA ჩვეულებრივ ერთი ძაფისგან შემდგარია.

ტრანსკრიფცია

ტრანსკრიფცია ეს არის პროცესი რომლის დროსაც RNA სინთეზირდება DNA-ის ნიმუშიდან. პროცესის შედეგია მესენჯერ RNA-ის (mRNA) წარმოქმნა DNA-ის მოლეკულის მიერ განსაზღვრული თანმიმდევრობის საფუძველზე. გენების ტრანსკრიფცია იწყება ენზიმის (სახელია RNA polimeraza) დაკავშირებით DNA-ის საწყის ნაწილთან (promoter site). საწყისი ნაწილი ეს არის DNA-ის მონაკვეთი, რომელიც საზღვრავს გენის დასაწყისს. RNA პოლიმერაზის გარდა, პროტეინები სახელად ტრანსკრიფციის ფაქტორები უკავშირდება DNA-ის იმ ნაწილს რომელსაც ტრანსკრიფციის ფაქტორის მიზმის ადგილი ეწოდება და მდებარეობს გენთან ახლოს. ამ პროტეინების ფუნქციაა ტრანსკრიფციის დროის რეგულირება და იმ ქსოვილების მეთვალყურეობა სადაც ხდება გენების აქტიური ტრანსკრიფცია (მაგ., ძირითადად ჰეპატოციტებში არსებული შემადებელი ფაქტორი VIII). ტრანსკრიფციის ფაქტორებმა შეიძლება ან გააქტიუროს ან დათრგუნოს გენების ექსპრესია. გარდა ამისა, ტრანსკრიფცია ზოგჯერ რეგულირდება ახლომდებარე დნმ-ის ნაწილებთან შეერთებით, რომლებსაც გამაძლიერებლები ეწოდება. RNA პოლიმერაზა აშორებს DNA-ის ჯაჭვის ნაწილებს ერთმანეთისგან, რაც აძლევს DNA-ის მიუერთებელ ფუძეებს გამოვლინების საშუალებას. DNA-ის ჯაჭვის ერთი ძაფი შემდგომ წარმოადგენს თანმიმდევრობის ნიმუშს mRNA-ის ნიკლეოტიდებისთვის.

mRNA-ში ფუძეების თანმიმდევრობა შესაბამისია ნიმუშის ძაფის და თიმინის ნაცვლად შეიცავს ურაცილს. mRNA-ის თანმიმდევრობა იდენტურია DNA-ის სხვა ჯაჭვისა. ტრანსკრიფცია გრძელდება მანამ სანამ DNA-ის ის ნაწილი არ მიიღწევა რომელსაც დამაბოლოებელი მონაკვეთი (termination sequence) ეწოდება. შემდეგ RNA პოლიმერაზა გამოიყოფა DNA-დან და ტრანსკრიბირებული mRNA თავისუფლდება ბირთვიდან და გადადის ციტოპლაზმაში. სურათი 4.5 აჯამებს ტრანსკრიფციის პროცესს.

სურათი 4.5 რნმ-ის ტრანსკრიფციის პროცესის ძირითადი სქემა



RNA-ის შერწყმა

DNA-ის ნიმუშიდან mRNA-ის ტრანსკრიფციის შემდეგ, იგი ასახავს DNA-ის ფუძოვან თანმიმდევრობას, ეუკარიოტებში მნიშვნელოვანი ეტაპი აღინიშნება მანამ, სანამ RNA დატოვებს ბირთვს. RNA-ის ბევრი თანამიმდევრობითი ნაწილი ამოიღება და დარჩენილი ნაწილები ერწყმის ერთმანეთს ფუნქციონირებადი mRNA-ის ფორმირების მიზნით, რომელიც შემდეგ გადადის ციტოპლაზმაში. ამოკვეთილ თანამიმდევრულ ნაწილებს ინტრონები ეწოდება, ხოლო იმ თანამიმდევრობებს რომლებიც რჩება, - ექსონები. ინტრონების უმეტესობის ფუნქციები ჯერ კიდევ არაა სათანადოდ შესწავლილი.

ტრანსლაცია

ტრანსლაცია ეს არის პროცესი რომლის მიხედვითაც RNA წარმართავს პოლიპეპტიდების სინთეზირების პროცესს. თუმცა, mRNA-ის არ შეუძლია უშუალოდ ამინომჟავების კოდირება. ამის ნაცვლად ის ურთიერთქმედებს გადამტან, ანუ სატრანსპორტო RNA-სთან (tRNA), დაახლოებით 80 ნუკლეოტიდის სამყურას ფოთლის ფორმის სტრუქტურა. tRNA მოლეკულას აქვს ადგილის ამინომჟავებთან დასაკავშირებლად. ამ სამყურა სტრუქტურის საპირისპირო მხარეს არის სამი ნუკლეოტიდისგან შემდგარი თანამიმდევრობა რომელსაც ანტიკოდონი ეწოდება. ანტიკოდონი შესაბამისად წყვილდება mRNA-ის შესაბამის კოდონთან. mRNA ამგვარად განსაზღვრავს ამინომჟავების თანამიმდევრობას tRNA-ის დაფუძნებით. თითოეული კოდონის დამუშავებისას, mRNA-ისა და tRNA-ს შორის ურთიერთქმედების გზით ხდება ამინომჟავის კოდირება, რასაც ეხმარება ციტოპლაზმური სტრუქტურები სახელად რიბოსომები. ბმები ყალიბდება მიმდებარე ამინომჟავებს შორის მზარდი პოლიპეპტიდის ჩამოყალიბების მიზნით. mRNA თანამიმდევრობის შეწყვეტის სიგნალის რიბოსომის მიერ მიღწევის შემდეგ, ტრანსლაცია და პოლიპეპტიდის ფორმირება წყდება. mRNA, რიბოსომა და პოლიპეპტიდი ერთმანეთისგან განცალკევებულია და პოლიპეპტიდი გამოიყოფა ციტოპლაზმაში მასზე დაკისრებული მოვალეობის შესრულების მიზნით.

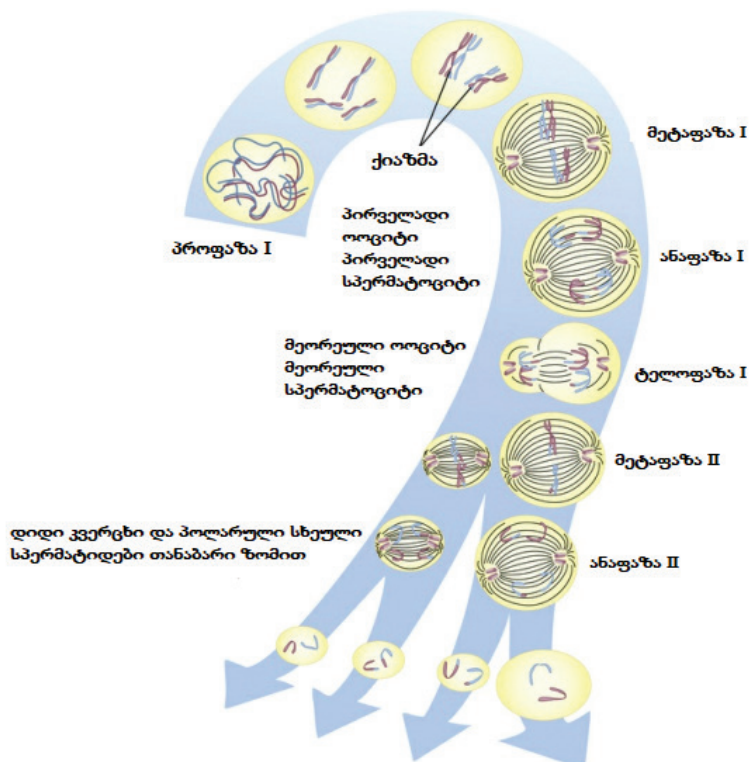
არაკოდირებული RNA

DNA-დან RNM-ზე და შემდეგ უკვე ცილებზე პროცესის განგრძობა, როგორც აღწერილია ნიგნში, წარმოადგენს გენეტიკისა და მოლეკულური ბიოლოგიის საფუძველს. თუმცა, RNA-ის გარკვეული ფორმები ვერასდროს ტრანსლირდება, ანუ გადაითარგმნება ამინომჟავების მონაკვეთებში, მაგრამ აქვთ საკვანძო ფუნქციები. მიკრო-RNAs (miRNAs) წარმოადგენს პატარა RNA-ის მონაკვეთებს, 17 – 27 ნუკლეოტიდის სიგრძის, რომელიც უკავშირდება mRNA-ის სპეციფიურ მონაკვეთებს და ამცირებს თვითგამოხატვის რეგულირებას. 1000-ზე მეტ miRNAs იქნა აღმოჩენილი და ზოგიერთი მათგანი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კიბოს განვითარებაში ჩართული გენების რეგულირებაში. თითოეული miRNA შეიძლება დაუკავშირდეს mRNA-ის მრავალ სამიზნეს და ამიტომ მრავალი გენის რეგულირება შეუძლია. ამის სანინალმდეგოდ მცირე ჩარევის RNA-ს (siRNAs), მოკლე RNA-ის მონაკვეთის სხვა სახეს, აქვს ერთი სპეციფიური სამიზნე და გამოიყენება კიბოს სამკურნალოდ და ზოგიერთი ფორმის გენური თერაპიის შემთხვევაში. სხვა არატრანსლირებადი RNA, კლასიფიცირებული როგორც 200 ნუკლეოტიდზე მეტი სიგრძის მქონე, ცნობილია გრძელი არაკოდირებული RNA-ის (lncRNA) სახელით, გენომი მოიცავს მინიმუმ 10000 lncRNAs-ს და miRNA-ის და siRNA-ის მსგავსად, ზოგიერთი lncRNAs ჩართულია გენების რეგულაციაში.

ქრომოსომები

ადამიანის უჯრედები შეიძლება დაიყოს ორ ძირითად ტიპად: ჩანასახოვან უჯრედებად (სპერმატოზოიდები და კვერცხუჯრედები, ან გამეტები და მათი წინამორბედი უჯრედები) და სომატური უჯრედებად (ყველა სხვა უჯრედები). მუტაციები ჩანასახოვან უჯრედებში შეიძლება გადაცემული იქნას მომდევნო თაობებში, მაშინ როდესაც სომატური უჯრედების მუტაციების გადაცემა არ ხდება. თითოეული სომატური უჯრედი შეიცავს 46 ქრომოსომას ბირთვში. ესენი არის დიპლოიდური უჯრედები, რაც ნიშნავს რომ ქრომოსომები წარმოდგენილია წყვილების სახით. ამგვარად თითოეული უჯრედი შეიცავს 23 წყვილ ქრომოსომას. ამ წყვილის ერთი შემადგენელი მოდის დედისგან და მეორე მამისგან. ახალი სომატური უჯრედები ფორმირდება მიტოზის და ციტოკინეზის გზით, ხდება ბირთვის და ციტოპლაზმის რეპლიკაცია. გამეტები არის ჰაპლოიდური უჯრედები: ისინი შეიცავენ წყვილი ქრომოსომიდან მხოლოდ ერთს, რის გამოც ქრომოსომების საერთო რაოდენობა 23-ია. პროცესი, რა გზითაც ეს ჰაპლოიდური უჯრედები ფორმირდებიან დიპლოიდური უჯრედებიდან, ცნობილია მეიოზის სახელით (სურათი 4.6).

სურათი 4.6 მიოზის საფეხურები



ქრომოსომების 23 წყვილიდან 22-ში თითოეული წყვილის ორივე შემადგენელი მსგავსი მიკროსკოპული შესახედაობისაა და ერთნაირი DNA თანმიმდევრობა აქვს და ამიტომ ამბობენ რომ ისინი ერთმანეთის ჰომოლოგები არიან. აღნიშნული 22 წყვილი ქრომოსომა ჰომოლოგიურია როგორც კაცებში ასევე ქალებში და მათ უწოდებენ აუტოსომებს. დარჩენილი ერთი წყვილი ქრომოსომა, სქესის ქრომოსომები, შედგება ორი ჰომოლოგიური X ქრომოსომისგან ქალებში და არაჰომოლოგიური წყვილისგან, X და Y, მამაკაცებში.

კარიოგრამა (ასევე ცნობილი კარიოტიპის სახელით) გამოსახავს ქრომოსომების თანმიმდევრობას.

ქრომოსომული აბერაციები და მასთან დაკავშირებული დაავადებები

ქრომოსომული დარღვევები წარმოადგენს ინტელექტუალური უუნარობის და სპონტანური აბორტების გამომწვევ ძირითად მიზეზებს. ძირითადი ქრომოსომული აბერაცია ვლინდება ჩასახვის ნახევარზე მეტ შემთხვევაში. ასეთი ნაყოფების უმეტესობა ვერ მიყვება ორსულობის ბოლომდე; ფაქტობრივად, პირველი ტრიმესტრის სპონტანური აბორტების დაახლოებით 50%-ში აღინიშნება ქრომოსომული აბერაციები. 150 ცოცხალი დაბადებიდან დაახლოებით 1-ს უვლინდება ხშირი დიაგნოსტირებადი ქრომოსომული დარღვევა.

პოლიპლოიდი

უჯრედებს, რომლებიც შეიცავენ ქრომოსომების ნორმალურ რაოდენობას უწოდებენ ეუპლოიდიურ უჯრედებს (ბერძნულად eu ნიშნავს „კარგს“ ანუ „მართალს“; Ploid ნიშნავს „რიცხვს“). იმის გამო, რომ ნორმალური გამეტები ჰაპლოიდიურია და ნორმალური სომატური უჯრედების უმეტესობა დიპლოიდიურია, ორივე მიეკუთვნება ეუპლოიდიურ ფორმას. როდესაც ეუპლოიდიურ უჯრედს აქვს ქრომოსომების დიპლოიდიურ რიცხვზე მეტი, ამბობენ რომ უჯრედი პოლიპლოიდიურია. ორგანიზმის რამდენიმე ქსოვილი, ღვიძლის, ბრონქების და ეპითელიური ქსოვილის ჩათვლით, ჩვეულებრივ პოლიპლოიდიური ქსოვილებია. ზიგოტა რომელსაც აქვს თითოეული ქრომოსომის სამი ასლი, და არა ორი როგორც ეს ჩვეულებრივ ხდება, არის პოლიპლოიდიური ფორმის რომელსაც ტრიპლოიდს უწოდებენ. ტეტრაპლოიდი, მდგომარეობა როდესაც ეუპლოიდიური უჯრედები შეიცავს 92 ქრომოსომას, ასევე იქნა აღმოჩენილი. თითქმის ყველა ტრიპლოიდი და ტეტრაპლოიდი ორსულობა მთავრდება სპონტანური აბორტით ანუ მკვდრადშობადობით, და მხოლოდ მცირე ნაწილი ატანს მშობიარობამდე და ლეტალური გამოსავალი დგება მალევე მშობიარობის შემდეგ. ტრიპლოიდი და ტეტრაპლოიდი შედარებით ხშირია დაფეხმძიმებისას და მასზე მოდის აბორტების დაახლოებით 10%.

ანეუპლოიდი

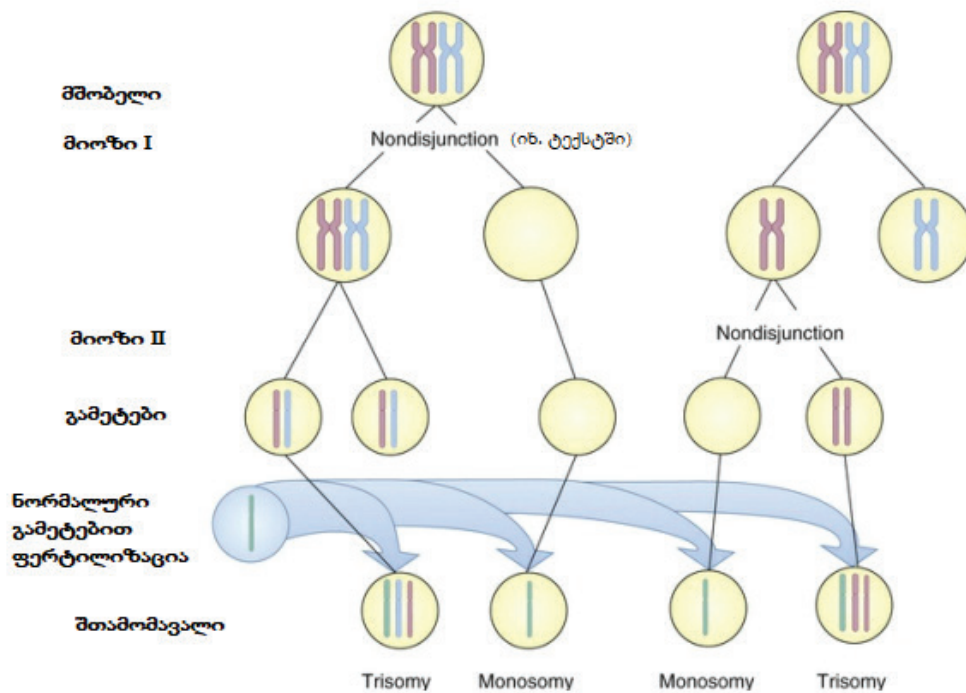
ანეუპლოიდიური უჯრედები ისაზღვრება როგორც უჯრედები რომლებიც არ შეიცავენ 23 ქრომოსომის წყვილს. ანეუპლოიდიური უჯრედი მოიცავს ერთი ქრომოსომის სამ ასლს და მას ტრისომული ეწოდება (მდგომარეობას კი ტრისომია). მონოსომია, ანუ მხოლოდ ერთი ასლის შემცველი დიპლოიდიური უჯრედი, წარმოადგენს სხვა ხშირ ანეუპლოიდიურ ფორმას. აუტოსომებს შორის, ნებისმიერი ქრომოსომის მონოსომია ლეტალურია, მაგრამ ტრისომიის მქონე ახალშობილები (13, 18 და 21) შეიძლება გადარჩნენ. სხვაობა ერთ მნიშვნელოვან პრინციპს აჩვენებს: ქრომოსომული მასალის კარგვას შეიძლება უფრო სერიოზული შედეგი მოჰყვეს ვიდრე მის დუბლიკაციას.

ანეუპლოიდიური სქესის ქრომოსომა ჩვეულებრივ ნაკლებ სერიოზული პრობლემაა აუტოსომურთან შედარებით. Y ქრომოსომისთვის, ეს ნამდვილად ასეა რადგან ძალიან მცირე გენეტიკური მასაა ლოკალიზებული ამ ქრომოსომაზე. X ქრომოსომისთვის, დამატებითი ქრომოსომის ინაქტივაცია მნიშვნელოვნად ამცირებს მათ ეფექტს. თუმცა ზიგოტა რომელიც არ შეიცავს X ქრომოსომას ვერ გადარჩება.

ანეუპლოიდია, როგორც წესი, არის მიტოზის დროს განცალკევების პროცესის დარღვევის (nondisjunction) შედეგი, შეცდომა, რომლის დროსაც ჰომოლოგიური ქრომოსომები ან და ქრომატიდები ნორმალურად ვერ განცალკევდება მეიოზის ან მიტოზის დროს (სურათი 4.7). მეიო-

ზის ორივე სტადიაზე შეუსაბამობა წარმოქმნის გამეტებს, რომლებსაც აქვთ გარკვეული ქრომოსომების ორი ასლი და სხვებს, რომლებსაც არ აქვთ ქრომოსომის ასლები. როდესაც ასეთი გამეტები უერთდება ნორმალურ ჰაპლოიდურ გამეტებს, წარმოქმნილი ზიგოტა არის მონოსომური ან ტრისომული კონკრეტული ქრომოსომისთვის.

სურათი 4.7 მიტოზის დროს განცალკევების პროცესის დარღვევის (nondisjunction) შედეგი



აუტოსომური ანეუპლოდია

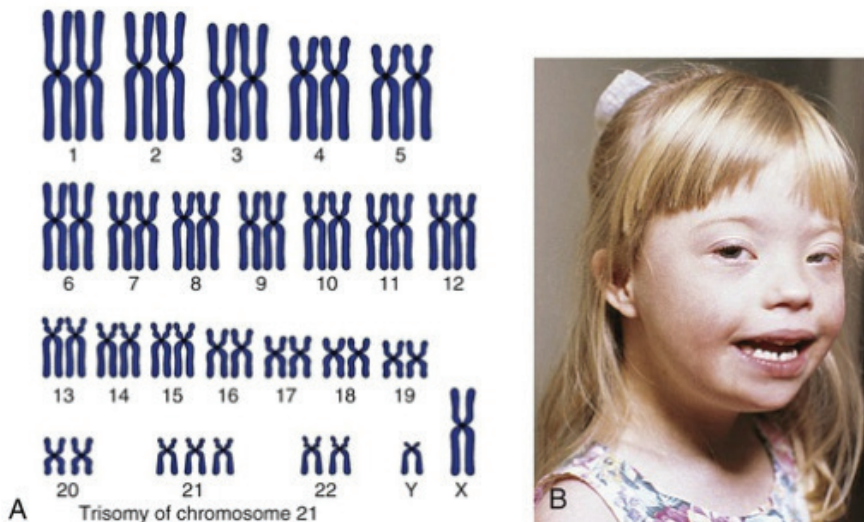
ტრისომია შეიძლება გამოვლინდეს ნებისმიერი ქრომოსომის შემთხვევაში ჩასახვის დროს, მაგრამ ძირითადი ფორმები, რომლებიც ვლინდება ცოცხლად დაბადებულებში, არის მეცამეტე, მეთვრამეტე ან ოცდამეერთე ქრომოსომის ტრისომია. სხვა ქრომოსომების ტრისომიის მქონე ნაყოფი ვერ გადარჩება ხოლმე. ტრისომია 16, მაგალითად, ხშირად ვლინდება აბორტების დროს, მაგრამ არ ფიქსირდება მშობიარობის შემთხვევაში.

ნაწილობრივი ტრისომია ასევე შეიძლება გამოვლინდეს, მდგომარეობა როდესაც ქრომოსომის მხოლოდ დამატებითი ნაწილი ფიქსირდება თითოეულ უჯრედში. ნაწილობრივი ტრისომიის შედეგები არ არის ისეთი მძიმე როგორც ეს აღინიშნება სრული ტრისომიის დროს. ტრისომიები შეიძლება დაფიქსირდეს მხოლოდ ზოგიერთ უჯრედში, ასეთ ინდივიდებს უწოდებენ ქრომოსომული მოზაიკის მქონე ინდივიდებს, რაც ნიშნავს ორგანიზმში ვლინდება ორი ან მეტი განსხვავებული უჯრედული ხაზები, რომელთაგან თითოეულს აქვს განსხვავებული კარიოტიპი. მოზაიკა, როგორც წესი, იქმნება ადრეული მიტოზური შეუსაბამობით, რომელიც ხდება ერთ ემბრიონულ უჯრედში, მაგრამ არა სხვებში.

ყველაზე ცნობილი ანეუპლოიდური მაგალითი აუტოსომებში არის 21-ე ქრომოსომის ტრისომია, რაც იწვევს დაუნის სინდრომს (სახელი ეწოდა J. Langdon Down-ის საპატივცემულოდ, ვინც პირველად აღწერა აღნიშნული დაავადება 1866 წელს). დაუნის სინდრომს ფორმალურად ეწოდა მონგოლიზმი, თუმცა ეს შეუსაბამო სახელი ახლა უკვე აღარ გამოიყენება. დაუნის სინდრომზე მოდის 800 დაბადებულისა და 1 შემთხვევა. ამ დაავადების მქონე პირებს, როგორც წესი, აქვთ ინტელექტის კოეფიციენტები (IQ) 25-დან 70-მდე. ინდივიდებს აქვთ დამახასიათებელი

შესახედაობა (სურათი 4.8), ცხვირი დაბალი ხიდიტ, ეპიკანთალური ნაკეცებით, ამოზურცული ენა და ბრტყელი, დაბალ ყურები. ცუდი კუნთოვანი ტონუსი (ჰიპოტონია) და დაბალი სიმაღლე ასევე დამახასიათებელია. გულის თანდაყოლილი პათოლოგიები ვლინდება დაუნის სინდრომით დაბადებულთა მიახლოებით ერთ მესამედში. რესპირატორული სისტემის ინფექციებთან ბრძოლის დაქვეითებული უნარი და ლეიკემიისადმი გაზრდილი მონყვლადობა ასევე ამცირებს გადარჩენის ალბათობას ამ ადამიანებში. 40 წლისთვის დაუნის სინდრომის მქონე პირებს პრაქტიკულად ყოველთვის უვითარდებათ სიმპტომები, რომლებიც თითქმის იდენტურია ალცჰეიმერის დაავადების სიმპტომებისა, რადგან ერთ-ერთი გენი, რომელიც განაპირობებს ხომე ალცჰეიმერის დაავადებას, მდებარეობს სწორედ 21-ე ქრომოსომაზე. დაუნის სინდრომის მქონე ნაყოფით ფეხმძიმობის დაახლოებით სამი მეოთხედი სპონტანურად წყდება ან აღინიშნება მკვდრად შობადობა. დაუნის სინდრომით დაბადებულ ახალშობილთა 10% - 20% კვდება პირველი ათი წლის განმავლობაში. მათი სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა, ვინც გადააბიჯებს 10 წელს, შეადგენს 60 წელს.

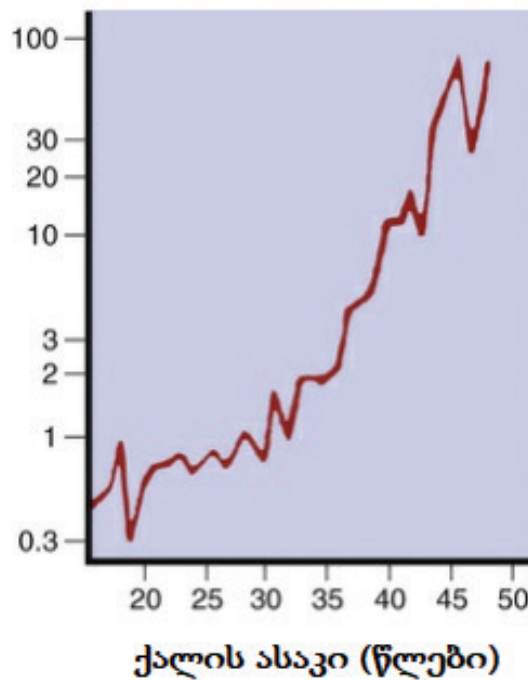
სურათი 4.8 დაუნის სინდრომი



დაუნის სინდრომის შემთხვევების თითქმის 97% გამონვეულია მშობელი გამეტიდან ერთ-ერთის ფორმირების პროცესის ან ადრეული ემბრიონული განვითარების პროცესის შეუსაბამობით. დარჩენილი 3% გამონვეულია ტრანსლოკაციით (განხილულია მოგვიანებით). შემთხვევათა 90% - 95%-ში შეუსაბამობა ვლინდება დედის კვერცხუჯრედის ფორმირებაში. დარჩენილ შემთხვევებზე პასუხისმგებელია მამის შეუსაბამობა. დაუნის სინდრომის მქონე ინდივიდებს შორის, 1% - 3%-ში მოზაიკური ფორმა ვლინდება. იმის გამო, რომ მოზაიკას აქვს ნორმალური უჯრედების დიდი რაოდენობა, ტრისომური უჯრედების ეფექტი შესუსტებულია და სიმპტომები ზოგჯერ ნაკლებად მძიმეა.

დაუნის სინდრომის მქონე ბავშვის გაჩენის რისკი მნიშვნელოვნად იზრდება დედის ასაკის მატებასთან ერთად. სურათი 4.9 როგორც აჩვენებს, 30 წელზე ნაკლები ასაკის ქალებს აღენიშნებათ რისკი 1000 დან 1 ან 2000-დან 2 ფარგლებში. რისკი მნიშვნელოვნად მატულობს 35 წლის შემდეგ და აღწევს 3% - 5%-ის ფარგლებს 45 წლის ასაკში. რისკის ეს დრამატული ზრდა არის დედის კვერცხუჯრედების დაბერების შედეგი, რომლებიც დაკავებულ მდგომარეობაშია I პროფაზაში, დრო მდებარეობითი სქესის ემბრიონში ჩამოყალიბების მომენტიდან ოვულაციამდე. ამრიგად, 45 წლის ქალის მიერ ჩამოყალიბებული კვერცხუჯრედი თავადაც 45 წლისაა. ამ ხანგრძლივმა შეჩერებულმა მდგომარეობამ შეიძლება გამოიწვიოს შეცდომების დაგროვება, რაც იწვევს შეუსაბამობას. დაუნის სინდრომის რისკი, ისევე როგორც სხვა ტრისომია, არ იზრდება მამის ასაკთან ერთად.

სურათი 4.9 დაუნის სინდრომის რისკი იზრდება ქალის ასაკთან ერთად



სქესის ქრომოსომის ანეუპლოიდია

ცოცხლად დაბადებულთა შორის, დაახლოებით 400 მამრიდან 1-ს და 650-დან 1 ქალს აქვს სქესის ქრომოსომის ანეუპლოიდური ფორმა. რადგან მდგომარეობები ზოგადად ნაკლებად მძიმეა აუტოსომულ ანეუპლოიდურ მდგომარეობებთან შედარებით, ყველა ასეთი ფორმა, გარდა X ქრომოსომის სრული არარსებობისა, იძლევა ინდივიდის გადარჩენის შესაძლებლობას.

ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული სასქესო ქრომოსომის ანეუპლოიდია, რომელიც 1000 ახალშობილიდან დაახლოებით 1-ს ანუხებს, არის ტრისომია X. ორი X ქრომოსომის ნაცვლად ამ ქალებს აღენიშნებათ სამი X ქრომოსომა თითოეულ უჯრედში. მათ უმეტესობას არ აქვს აშკარა ფიზიკური დარღვევები, თუმცა ზოგჯერ ვლინდება სტერილობა, მენსტრუალური ციკლის დარღვევა ან კოგნიტური დეფიციტი. ქალების ძალიან მცირე ნაწილს აქვთ ოთხი ან თუნდაც ხუთი X ქრომოსომა, და მათი მენტალური სტატუსი მძიმედაა დაზიანებული. სხვა სქესის ქრომოსომის ანეუპლოიდია შეიძლება წარმოადგენილი იყოს ერთი X ქრომოსომის და არა ჰომოლოგიური X ან Y ქრომოსომის სახით, რაც განსაზღვრავს 45 ქრომოსომის არსებობას. კარიოტიპი განსაზღვრული როგორც 45,X იწვევს სიმპტომების ერთობლიობას, რომელიც ცნობილია როგორც ტერნერის სინდრომი (სურათი 4.10). იმის გამო, რომ მათ არ აქვთ Y ქრომოსომა, ტერნერის სინდრომის მქონე პირები ყოველთვის მდედრობითი სქესის წარმომადგენლები არიან. ისინი, როგორც წესი, სტერილურები არიან და სასქესო ორგანოები წარმოდგენილია წვრილი სხვადასხვა სუბსტანციური ზოლების და არა საკვერცხეების სახით. აღნიშნული შემთხვევების უმეტესობა მოწვევადია სიმსივნისადმი მოზაიკის ტიპის ნაყოფებში, რომელთა ზოგიერთი უჯრედები შეიცავს Y ქრომოსომას. დარღვევის სხვა მახასიათებლებს მიეკუთვნება დაბალი სიმაღლე, კისრის ნაკეცები შემთხვევათა დაახლოებით ნახევარში, ფართოდ დაშორებული ძუძუს თავეები, აორტის კოარქტაცია (შევიწროება) (შემთხვევების 15%-დან 20%-ში), ფეხის შეშუპება ახალშობილებში და გაიშვიათებული თმა. მათი IQ ჩვეულებრივ ნორმალურ დიაპაზონშია, თუმცა მათ ხშირად აღენიშნებათ სივრცითი და მათემატიკური მსჯელობის უნარის გარკვეული დაქვეითება. აღმოჩენილი 45,X შემთხვევების დაახლოებით სამი მეოთხედი მათ X ქრომოსომას მემკვიდრეობით იღებს დედისგან. ამრიგად, შემთხვევების უმეტესობა გამოწვეულია მამისგან გადაცემული X ქრომოსომის დაკარგვით.

სურათი 4.10 ტერნერის სინდრომი



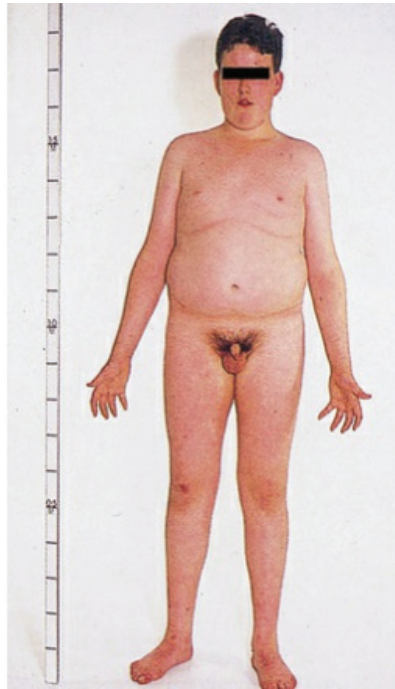
ტერნერის სინდრომის სიხშირე დაბალია სხვა სქესის ქრომოსომის ანეუპლოიდებთან შედარებით: მხოლოდ 1 ყოველ 2500 ახალშობილ გოგონაზე. 45,X კარიოტიპი ყველაზე ხშირია ფეხმძიმეებში ჩასახვისას და ქრომოსომული ანომალიებით მიმდინარე სპონტანური აბორტების 15% - 20%-ს სწორედ ეს კარიოტიპი აღენიშნება, რაც ქმნის მას ყველაზე ხშირ ერთქრომოსომულ აბერაციად. მდგომარეობა არის უაღრესად მაღალი ლეტალობის გესტაციის პერიოდში: 45,X ფეხმძიმობის 1%-ზე ნაკლები მიდის დასრულებამდე. ნაყოფის უმეტესობა, რომელიც გადარჩება ბოლომდე, არის მოზაიკა, 45, X უჯრედისა და XX, XXX, ან XY უჯრედების კომბინაციით. სავარაუდოდ ზოგიერთი ნორმალური უჯრედის არსებობა მოზაიკის მქონე ნაყოფში ზრდის ნაყოფის გადარჩენის ალბათობას.

ტერნერის სინდრომის მქონე მოზარდებს ჩვეულებრივ მკურნალობა უტარდებათ ესტროგენით მეორადი სექსუალური მახასიათებლების განვითარების უზრუნველსაყოფად. შემდეგ მკურნალობა გრძელდება შემცირებული შემანარჩუნებელი დოზით მიღწეული მახასიათებლების შესანარჩუნებლად და ოსტეოპოროზის თავიდან ასაცილებლად. ადამიანის ზრდის ჰორმონს იყენებენ ხოლმე სიმაღლეში გაზრდის მიზნით.

ინდივიდებს რომელთაც აღენიშნებათ მინიმუმ ორი X ქრომოსომა და Y ქრომოსომა თითოეულ უჯრედში (47,XXY კარიოტიპი) აღნიშნებათ კლინეფელტერის სინდრომი (სურათი 4.11). Y ქრომოსომის არსებობის გამო ამ ინდივიდებს უჩნდებათ მამრობითი ნიშნები, თუმცა ისინი როგორც წესი სტერილურები არიან და თითქმის ნახევარდ უვითარდება ქალის მსგავსი მკერდი (მდგომარეობა ცნობილი სახელით გინეკომასტია). სათესლე ჯირკვლები პატარაა, სხეულზე თმები მწირია, ხმა ხშირად მაღალია, სიმაღლე მომატებულია და შეიძლება აღინიშნებოდეს საშუალო ხარისხის გონებრივი დაქვეითებაც. კლინეფელტერის სინდრომი აღმოჩენილი იქნა ყოველ 1000 ახალდაბადებული მამრობითი სქესის ინდივიდებიდან ერთში. შემთხვევათა მიახლოებით ორი მესამედი გამოწვეულია დედის შეუსაბამო (nondisjunction, ანუ მეიოზის დროს გაყოფის შეფერხება) X ქრომოსომით და შემთხვევების ალბათობა მატულობს ქალის ასაკის მატებასთან ერთად. 48,XXXXY და 49,XXXXXY კარიოტიპის მქონე ინდივიდები განიხილებიან როგორც კლინეფელტერის სინდრომის მატარებელნი და მათი ფიზიკური და მენტალური დარღვევების ინტენსივობა მატულობს თითოეული X ქრომოსომის დამატების პარალელურად. თუმცა X ქრომოსომის რაოდენობის მიუხედავად ეს ინდივიდები მამრობითი სქესის ნიშნების მატარებელნი არიან. ერთი Y ქრომოსომის არსებობა, რომელიც არადიფერენცირებული გონადების სათესლე ჯირკვლებად გარდაქმნას იწვევს, ყოველთვის განაპირობებს მამრობითი სქესის ჩამოყალიბებას. მოზაიციზმი ხანდახან ვლინდება ხოლმე კლინეფელტერის სინდრომის შემთხვევაში

და ინვეს ნაკლებად მძიმე ფორმის დაავადების ჩამოყალიბებას; ყველაზე ხშირი კომბინაციაა **XXY** და **SY** უჯრედები.

სურათი 4.11 კლინეფელტერის სინდრომი



1000 მამრობითი სქესიდან ერთს აქვს დამატებითი **Y** ქრომოსომა, ყალიბდება **47,XXY** კარიოტიპი. ამ კარიოტიპის მქონე ინდივიდები უფრო მაღლები არიან ვიდრე საშუალო სიმაღლის ადამიანი და მათ **IQ 10-15** ქულით ნაკლებია. აღნიშნული მდგომარეობა, რაც განაპირობებს რამდენიმე სერიოზულ ფიზიკურ პრობლემებს, ცნობილი გახდა მას შემდეგ რაც ინციდენტებმა მოიმატა ციხეებში. ამ აღმოჩენამ სავარაუდოდ გახდა რომ ეს ქრომოსომა შესაძლოა ინდივიდებს განაწყობდეს ძალადობისა და კრიმინალური ქცევისადმი. რამდენიმე ათეული კვლევა ჩატარდა ამ საკითხზე, და მათ აჩვენეს, რომ **47XXY** მამაკაცები არ არიან მიდრეკილნი ძალადობრივი დანაშაულის ჩადენისკენ. თუმცა, **IQ**-ს დაქვეითების ეფექტების გათვალისწინების შემთხვევაშიც კი, გარკვეული მტკიცებულებები არსებობს ქცევითი დარღვევების ინციდენტების მატების შესახებ.

ქრომოსომული სტრუქტურის ანომალიები

მთელი ქრომოსომის დაკარგვის ან შექცენის დამატებით, ასევე შესაძლოა მოხდეს ქრომოსომების ნაწილის დაკარგვა ან დუბლიკაცია რითიც გამეტები ფორმირდება და ასევე ქრომოსომაში მოხდეს გენების თანმიმდევრობის ცვლილება. ანეუპლოიდიზმის და პოლიპლოიდიზმისგან განსხვავებით, აღნიშნული ცვლილებები ხანდახან სერიოზულ გავლენას არ ახდენს ადამიანის ჯანმრთელობაზე. ზოგიერთი მათგანი შეიძლება საერთოდ ამოუცნობი დარჩეს, განსაკუთრებით მაშინ როდესაც პროცესი შეეხება ქრომოსომების მცირე მონაკვეთებს. მიუხედავად ამისა, ქრომოსომის სტრუქტურის ანომალიებმა ასევე შეიძლება გამოიწვიოს სერიოზული დაავადება ინდივიდებში ან მათ შთამომავლებში.

მეიოზის და მიტოზის დროს, ქრომოსომები ჩვეულებრივ ინარჩუნებენ საკუთარი სტრუქტურის მთლიანობას, თუმცა ქრომოსომის რღვევა ზოგჯერ მაინც ხდება. არსებობს ამ რღვევის გამოსწორების მექანიზმი და როგორც წესი იგი სრულყოფილად სწორდება ხოლმე შვილობილი უჯრედების დაზიანების გარეშე. ზოგჯერ, რღვევა რჩება ან სწორდება თუმცა დარღვეული სტრუქტურის ფორმით. ქრომოსომის რღვევა ხდება სპონტანურად, მაგრამ იგი ასევე შეიძლება იყოს გამონეული მაიონიზირებული რადიაციით, ზოგი ვირუსული ინფექციით და გარკვეული ქიმიკატებით.

ნაშლა

ზიგოტა ამგვარად შეიცავს ერთ ქრომოსომას ნორმალური სრულყოფილი გენებით და ერთს დაკარგული გენით. რადგანაც ნაშლისას შესაძლოა საკმაოდ დიდი რაოდენობით გენი დაიკარგოს, ამას სერიოზული შედეგები შეიძლება მოჰყვეს, მიუხედავად იმისა, რომ ქრომოსომის ერთი ასლი ნორმალურია. ქრომოსომული ნაშლით გამოწვეული დაავადების ხშირად მოხსენიებული მაგალითია კრი დუ ჩატის სინდრომი. ტერმინი, რომელიც ლიტერატურულად ნიშნავს „Cry of the cat – კატის ტირილი“, აღწერს დაავადებული ბავშვის ტირილის ხასიათს. სხვა სიმპტომები შეიძლება იყოს დაბადების დაბალი წონა, მძიმე ინტელექტუალური უუნარობა, მიკროცეფალია (ნორმალური ზომის თავთან შედარებით პატარა ზომის თავი), გულის დეფექტები და სახის დამახასიათებელი გამოვლინება. დაავადება გამოწვეულია ქრომოსომის მოკლე მხარის ნაწილის ნაშლით.

დუბლიკაცია

ქრომოსომის მასალის დუბლიკაცია, ნაშლის მსგავსად, ქმნის ქრომოსომულ აბერაციას. გენეტიკური მასალის დეფიციტის გამო უფრო ზიანის მომტანია მასალის სიჭარბესთან შედარებით, ამიტომ დუბლიკაციას როგორც წესი ნაკლებად სერიოზული შედეგები მოჰყვება ხოლმე ნაშლასთან შედარებით. მაგალითად, ქრომოსომა 5-ის რეგიონის ნაშლა იწვევს კრი დუ ჩატის სინდრომს, მაგრამ იმავე რეგიონის დუბლიკაცია იწვევს ნაკლებად მძიმე დაავადებას.

ინვერსია

ინვერსია არის ქრომოსომაში ორი რღვევის არსებობა, რასაც თან სდევს დაკარგული ფრაგმენტის ჩანაცვლება ორიგინალური ნაწილით მაგრამ შებრუნებული თანმიმდევრობით. ამგვარად ვთქვათ სიმბოლური ქრომოსომა ABCDEFG შეიძლება გახდეს ABEDCFG ინვერსიის შემდეგ.

ნაშლის და დუბლიკაციისგან განსხვავებით, ინვერსია არ იწვევს კარგვას ან გენეტიკური მასალის დამატებას. ამგვარად ამბობენ რომ ისინი “განონასნორებული” ცვლილებებია ქრომოსომის სტრუქტურაში და მათ ფონზე ხშირად არანაირი ფიზიკური ეფექტის გამოვლინება არ ხდება. გენები ზოგჯერ განიცდის მეზობელი DNA მონაკვეთების გავლენას და ეს პოზიციური ეფექტი (ცვლილება გენის გამოსატყვამი გამოწვეული მისი პოზიციით) ზოგჯერ იწვევს ინვერსიის მქონე პირში დაავადების განვითარებას.

ინვერსია სერიოზულ პრობლემებს, ჩვეულებრივ, იმ პირთა შთამომავლებში იწვევს ვინც ინვერსიას ატარებს. რადგან I პროფაზის დროს ქრომოსომა უნდა იყოს სრულყოფილი თანმიმდევრობის, ინვერსიის მქონე ქრომოსომას უწევს მარყუჟის შექმნა მის ნორმალურ ჰომოლოგთან დასაკავშირებლად. ამ მარყუჟში გადაკვეთამ შეიძლება გამოიწვიოს შვილი უჯრედების ქრომოსომების დუბლირება ან ნაშლა. ამგვარად, ინვერსიის მატარებელი ინდივიდების შთამომავლებს ხშირად ქრომოსომის ნაშლა ან დუბლიკაცია აღენიშნებათ.

ტრანსლოკაციები

არაჰომოლოგიურ ქრომოსომებს შორის გენეტიკური მასალის ურთიერთგაცვლა ცნობილია ტრანსლოკაციის სახელით და მის ყველაზე უფრო მნიშვნელოვან კლინიკურ გამოვლინებას წარმოადგენს რობერტსონის ტრანსლოკაცია. ამ ტრანსლოკაციის დროს ორი არაჰომოლოგიური ქრომოსომის გრძელი მხარეები უკავშირდებიან ცენტრომერს, ქმნიან ერთ ქრომოსომას. რობერტსონის ტრანსლოკაციები უკავშირდება ქრომოსომებს 13, 14, 15, 21 და 22 რადგან ამ ქრომოსომების მოკლე მხრები ძალიან პატარაა და არ შეიცავს აუცილებელ გენეტიკურ მასალას. როდესაც რობერტსონის ტრანსლოკაცია ხდება, მოკლე მხარეები ჩვეულებრივ იკარგება ხოლმე თანამდევნი უჯრედის დაყოფის პროცესში. რადგან რობერტსონის ტრანსლოკაციის მატარებელნი (500 ინდივიდიდან ერთი) კარგავენ უმნიშვნელო გენეტიკურ მასალას, ისინი ნორმალურნი არიან, თუმცა მათ აქვთ 45 ქრომოსომა თითოეულ უჯრედში. მაგრამ მათ შთამომავლებს შეიძლება მნიშვნელოვნად გამოხატული ნაშლა ან დუბლიკაცია აღენიშნებოდეთ. მაგალითად,

21 და 14 ქრომოსომის მხრები ღებულობს 21 ქრომოსომის გრძელი მხარის დამატებით ასლს და ამგვარად ამის ფონზე ვითარდება დაუნის სინდრომი. რობერსონის ტრანსლოკაციები პასუხისმგებელია დაუნის სინდრომის შემთხვევების 3% - 5%-ზე. მშობლები რომლებიც არიან 21 ქრომოსომის რობერტსონის ტრანსლოკაციის მატარებელი იმყოფებიან მაღალი რისკის ქვეშ რომ მათ შთამომავლებს გამოუვლინდეთ დაუნის სინდრომი.

რეციპროკული ტრანსლოკაცია ვლინდება მაშინ, როდესაც რღვევა ვლინდება ორ სხვადასხვა ქრომოსომაში და მასალი იცვლება. როგორც რობერტსონის ტრანსლოკაციის შემთხვევაში, რეციპროკული ტრანსლოკაციის მატარებელი ნორმალურია რადგან ინდივიდს აქვს ნორმალური სრულყოფილი გენეტიკური მასალა. მიუხედავად იმისა, რომ გადამზიდველის გამეტები შეიძლება იყოს ნორმალური, შეიძლება იყოს ტრანსლოკაციის მატარებელი, ან შეიძლება აღენიშნებოდეს დუბლირება და ნაშლა.

მეფე ადგილები

ქრომოსომის რიგი ადგილები ავლენს მიკროსკოპულად გარჩევად რღვევებს და ხარვეზებს როდესაც უჯრედების კულტივირება ხდება ფოლიუმის-დეფიციტურ ნიადაგზე (medium). უმეტესი ეს მეფე ადგილები არ ავლენს დაავადებებთან კავშირს. თუმცა, ერთი მეფე ადგილი, ლოკალიზებული X ქრომოსომის გრძელ მხარზე, უკავშირდება შედარებით მნიშვნელოვან დარღვევებს, კლინიკურსაც და გენეტიკურსაც. ეს დარღვევა ცნობილია მეფე X სინდრომის სახელით და ის განაპირობებს მნიშვნელოვან კოგნიტიურ დარღვევებს. შედარებით მაღალი გავრცელების პოპულაციაში (აზიანებს დაახლოებით 4000 კაციდან 1-ს და 8000 ქალიდან 1-ს), მეფე X სინდრომი ინტელექტუალური უნარშეზღუდვის მეორე ყველაზე გავრცელებული გენეტიკური მიზეზია (დაუნის სინდრომის შემდეგ).

მეფე X სინდრომი ჩვეულებრივ გამოწვეულია განმეორებითი DNA-ის მონაკვეთების მონაკვეთი რიცხვით (მიახლოებით 200-ზე მეტი) მეფე X გენის პირველ აქსონში. აღნიშნული „გამეორებები“ შედგება CGG მონაკვეთებისგან, რომლებიც მრავალჯერ დუბლირებულია. უმეტეს ინდივიდებს აქვთ ამ გამეორებების 50-ზე ნაკლები რაოდენობა, მაგრამ მათ ვისაც 50-დან 200-მდე აღენიშნებათ მეტი ალბათობა აქვთ პათოლოგიური შთამომავლობის ყოლის, რადგან ამ დროს DNA-ის რეპლიკაცია არასტაბილური ხდება. აღნიშნული განმეორებითი მონაკვეთების გაზრდილი რიცხვი შესაძლოა მომდევნო თაობებში გახდეს მეფე X სინდრომის განვითარების მიზეზი. 20-ზე მეტი სხვა გენეტიკური დაავადება ასევე არის ამ მექანიზმით გამოწვეული.

გენეტიკის ძირითადი საკითხები

ბევრი მახასიათებელი შეიძლება იქნეს მიკუთვნებული ცალკეული გენისთვის და მათ ხშირად მენდელის მახასიათებელს უწოდებენ (გრეგორი მენდელის საპატივცემულოდ). თითოეული გენი იკავებს ქრომოსომაში გარკვეულ ადგილს და მას ლოკუსს უწოდებენ. ერთ გარკვეულ ლოკუსზე მოთავსებული გენები შეიძლება სხვადასხვა ფორმას იღებდნენ (მაგ., მათ შემადგენლობაში შეიძლება სხვადასხვა ნუკლეოტიდური თანმიდევრობა შედიოდეს) და მათ ალელებს უწოდებენ. მაგალითად, ადამიანთა უმეტესობას აღენიშნება ჰემოგლობინის ტიპი რომელსაც ჰქვია ჰემოგლობინი A. მხოლოდ ადამიანთა მცირე ნაწილს უფიქსირდება შეცვლილი ჰემოგლობინი, რომელსაც ჰემოგლობინი S ეწოდება და რომელიც განსხვავდება ჰემოგლობინი A-ისგან ჰემოგლობინის მოლეკულის β-გლობინის კომპონენტში ერთი ჩანაცვლებული ამინომჟავით. β-გლობინის ლოკუსს ამგვარად აქვს ორი განსხვავებული ალელი, ერთი რომელიც ახდენს ჰემოგლობინი A-ს კოდირებას და მეორე რომელიც ახდენს ჰემოგლობინ S-ის კოდირებას. ლოკუსს, რომელიც შეიცავს პოპულაციაში ხშირად ნანახ ორ ან მეტ ალელს უწოდებენ პოლიმორფულს (ანუ პოლიმორფიზმი).

რადგან ადამიანები დიპლოიდური ორგანიზმის მქონენი არიან, ამიტომ მათთან თითოეული ქრომოსომა ორჯერ არის წარმოდგენილი, ერთი ამ წყვილიდან მიღებული მამისგან და მეორე დედისგან. მოცემულ ლოკუსზე თითოეულ ინდივიდს აქვს ერთი ალელი მამისგან მიღებული და ერთი ალელი მიღებული დედისგან. როდესაც ორი ალელი ერთმანეთის იდენტურია, თვლიან რომ ადამიანი მოცემულ ლოკუსზე ჰომოზიგოტურია. როდესაც ალელები არ არის იდენტური, თვლიან რომ ლოკუსის მიხედვით ჰეტეროზიგოტურია.

ფენოტიპი და გენოტიპი

მოცემულ ლოკუსზე გენურ შემადგენლობას გენოტიპს უწოდებენ. ინდივიდის გარეგნული გამოვლინება ისაზღვრება როგორც გენოტიპით ასევე გარემო ფაქტორებით და ცნობილია ფენოტიპის სახელით. მაგალითად, ჩვილს, რომელიც დაიბადა ამინომჟავის ფენილალანინის მეტაბოლიზმის უნარის არმქონე, აქვს ერთი გენის პათოლოგია, რომელიც ცნობილია ფენილკეტონურიის (PKU) სახელით და, ითვლება რომ აქვს PKU გენოტიპი. თუკი აღნიშნული მდგომარეობის გამო ჩვილს არ უტარდება მკურნალობა, ფენილალანინის პათოლოგიური მეტაბოლიტები გროვდება მის ტვინში და იწვევს ინტელექტუალურ შეუქცევად უუნარობას. ინტელექტუალური უუნარობა ამგვარად წარმოადგენს PKU ფენოტიპის ასპექტს. ფენილალანინის შემცველი საკვების შეზღუდვის გზით შესაძლებელია კოგნიტიური დარღვევების თავიდან აცილება. მიუხედავად იმისა ჩვილს მაინც აღნიშნება PKU გენოტიპი, გარემო ფაქტორების მოდიფიცირების (ამ შემთხვევაში ჩვილის დიეტა) გზით ვლელბულობთ ნორმალურ ფენოტიპს.

დომინანტობა და რეცესიულობა

როდესაც ალელები ერთად გვხვდება ჰეტეროზიგოტაში, ბევრ ლოკაციაზე ერთი ალელის ეფექტი ნილბავს მეორის ეფექტს. იმ ალელს რომლის ეფექტიც ხილულად ვლინდება უწოდებენ დომინანტს. იმ ალელს რომლის ეფექტიც დაფარულია უწოდებენ რეცესიულს (სიტყვის ფუძე მომდინარეობს „დაფარულის“ ლათინური ძირიდან). ჩვეულებრივ, ლოკაციაზე ორი ალელია. დომინანტური ალელი აღინიშნება დიდი ასოებით, ხოლო რეცესიული ალელი აღინიშნება პატარათი. როდესაც ერთი ალელი დომინირებს მეორეზე, ჰეტეროზიგოტულ გენოტიპს **Aa**-ს იგივე ფენოტიპი აქვს როგორც დომინანტურ ჰომოზიგოტურ **AA**-ს. რეცესიული ალელის შემთხვევაში, მისი გამოვლინებისთვის აუცილებელია იგი არსებობდეს ჰომოზიგოტური სახით ანუ **aa**-ს სახით.

როდესაც ჰეტეროზიგოტურობა ისაზღვრება ორივე ჰომოზიგოტით, ითვლება რომ ლოკუსი ავლენს თანა-დომინანტურობას. მაგალითად, MN სისხლის ჯგუფში, ჰეტეროზიგოტის ორივე ალელი **M** და **N** განსაზღვრავს და შესაბამისად აღინიშნება თანა-დომინანტურობა. სხვა შემთხვევაში, მაგალითად ABO სისხლის ჯგუფის დროს, რომლის დროსაც ჰეტეროზიგოტას უფიქსირდება **A** და **B** ალელები, ვლინდება ორივე **A** და **B** ანტიგენი ერთროციტებში (ყალიბდება სისხლის ჯგუფი **AB**).

მატარებელი არის ის ინდივიდი, რომელსაც აქვს დაავადების გამომწვევი ალელი თუმცა ფენოტიპურად ნორმალური. უმეტესი რეცესიული დაავადების გამომწვევი ალელი ვლინდება ჰეტეროზიგოტის შემთხვევაში, რომელიც ატარებს ალელის ერთ ასლს რაც არ უვლინდება ფენოტიპურად. რადგან ბევრი რეცესიული ალელი ლეტალურია ჰომოზოტურ მდგომარეობაში, ისინი ელიმინირდება პოპულაციიდან ჰომოზიგოტური გამოვლინების დროს. თუმცა მატარებლებში დაფარულ მდგომარეობაში ყოფნისას უმეტესი რეცესიული ალელები გადაეცემა შემდგომ თაობებს.

გენეტიკური დაავადებების გადაცემა

გენეტიკური დაავადების თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია თუ როგორ ხდება მისი მემკვიდრეობით მიღება თაობებიდან გამომდინარე ანუ მემკვიდრეობით გადაცემის გზით. როდესაც მემკვიდრეობით გადაცემის რეჟიმი ცნობილი ხდება, შეიძლება ჩაითვალოს რომ ბევრი რამ ცნობილი ხდება თვითონ დაავადების გამომწვევი გენის შესახებ და შესაბამისად უფრო მეტი რჩევა-დარიგების მიცემა ხდება შესაძლებელი დაავადების მატარებელი პირის ოჯახის წევრებისთვის.

მემკვიდრული რეჟიმი შესწავლილი იქნა მენდელის მიერ, რომელმაც ჩამოაყალიბა მემკვიდრეობის ორი ძირითადი კანონი. მისი ე.წ. სეგრეგაციის პრინციპი ადგენს, რომ ჰომოლოგიური გენები ერთმანეთისგან ცალკეედება რეპროდუქციის დროს და რომ თითოეული რეპროდუქციული უჯრედი მხოლოდ ერთი ჰომოლოგიური გენეტიკის მატარებელი ხდება. მენდელის მეორე კანონის მიხედვით, რომელიც ცნობილია მემკვიდრეობითობის დამოუკიდებელი შერჩევის პრინციპის სახელით, ადგენს რომ ერთი გენის მემკვიდრეობით გადაცემა არ ახდენს მეორის მემკვიდრულ გადაცემაზე გავლენას. მენდელმა ეს კანონები აღმოაჩინა მეცხრამეტე საუკუნის შუაში ბალის ბარდის მოშენებისას ექსპერიმენტების ჩატარების პროცესში. მას არ ჰქონდა ქრომოსომების შესახებ ცოდნა. მეოცე საუკუნის დასაწყისში გენეტიკოსებმა აღმოაჩინეს, რომ

ქრომოსომების ქცევა აუცილებელი არ არის შეესაბამებოდეს მენდელის კანონებს. ამჟამად აღნიშნული მიდგომა წარმოადგენს მემკვიდრეობის ქრომოსომული თეორიის საფუძველს.

ამჟამად ცნობილი ერთ-გენთან შეჭიდული დაავადებები შეიძლება კლასიფიცირდეს ოთხ ძირითადად მოდელად მემკვიდრეობითობის მიხედვით: აუტოსომულ დომინანტური, აუტოსომულ რეცესიული, X-სთან შეჭიდული დომინანტური და X-სთან შეჭიდული რეცესიული. პირველი ორი ტიპი მოიცავს გენებს რომლებიც ქმნიან აუტოსომების 22 წყვილს. ბოლო ორი ტიპი კი X-ქრომოსომასთან შეჭიდული; მხოლოდ რამდენიმე დაავადების გამომწვევი გენი, რომლებიც ძირითადად გავლენას ახდენენ მამაკაცის ნაყოფიერებაზე, გვხვდება Y ქრომოსომაზე. დაავადებების რაოდენობა რომელთა მიკუთვნება ხდება ამათუიმ კატეგორიისთვის სწრაფად მზარდია. ერთგენიანი მახასიათებლების ამჟამინდელი კატალოგები, რომლებიც მოიცავს დაავადების გამომწვევ და არაკლინიკურ მახასიათებლებს (მაგ., თავისებური ყურის ბიბილოები), მოიცავს თითქმის 22000 ცნობილ აუტოსომურ და თითქმის 1200 X-დაკავშირებულ მახასიათებლებს.

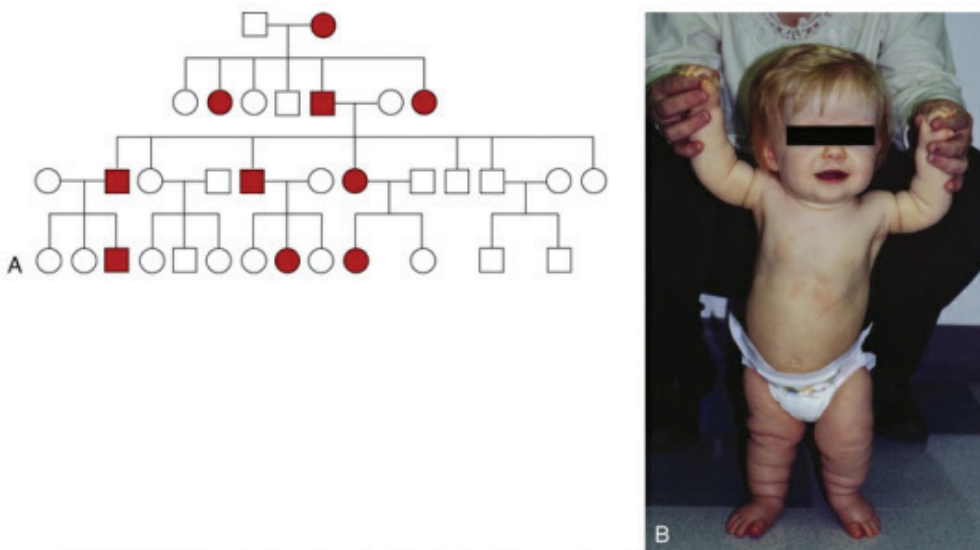
მემკვიდრეობითობის რეჟიმების ანალიზის მნიშვნელოვანი ინსტრუმენტია მემკვიდრეობის სქემა. იგი აჯამებს ოჯახურ დამოკიდებულებებს და აჩვენებს ოჯახის რომელი წევრი არის გენეტიკური დაავადების მატარებელი. ზოგადად მემკვიდრეობა იწყება ოჯახის ერთი წევრიდან, რომელსაც პრობანდი ეწოდება (ასევე უწოდებენ პროპოსიტუს [მამაკაცს] და პროპოსიტას [ქალს]). აღნიშნული პირი, როგორც წესი, პირველია ვისთანაც ხდება პათოლოგიის დიაგნოსტიკა ან რომელიც ამ პათოლოგიის გამო ხვდება სამედიცინო დაწესებულებაში.

აუტოსომურ დომინანტური მემკვიდრეობა მემკვიდრეობის მახასიათებლები

აუტოსომულ დომინანტური გენებით გამოწვეული დაავადებები შედარებით იშვიათია. ყველაზე ხშირი მაგალითი გვხვდება 500 პირიდან ერთში, ამიტომ აუტოსომურ დომინანტური დაავადების მატარებელი ორი ინდივიდის შეხვედრის ალბათობა რომლებიც წარმოქმნიდნენ შთამომავლობას, როგორც წესი იშვიათია. უფრო ხშირად, შთამომავლებში ვლინდება ნორმალური თუმცა პათოლოგიური ჰეტეროზიგოტური მშობლების კავშირის ფონზე. მოცემული პათოლოგიის მატარებელმა მშობლებმა შეიძლება ბავშვებს გადასცენ ამ დაავადების გენი ან ნორმალური გენი. ორივე ამ გადაცემის ალბათობა 0,5-ია; ამგვარად, საშუალოდ ბავშვების ნახევარი იქნება ჰეტეროზიგოტური და მათ გამოუვლინდება დაავადება და ნახევარი იქნება ნორმალური.

სურათი 4.12, A აჩვენებს ტიპურ მემკვიდრეობითობას, რომელიც აჩვენებს აუტოსომურ დომინანტური ალელის გადაცემას. აქ ნაჩვენებია ალელი ინვეს აქონდროპლაზიას (სურათი 4.12, B). ამ მემკვიდრეობითობის რამდენიმე მნიშვნელოვანი მახასიათებელი ამყარებს მოსაზრებას, რომ აღნიშნული თვისება გამოწვეულია აუტოსომური დომინანტური ალელით:

სურათი 4.12 აქონდროპლაზია



1. ორი სქესი ავლენს მახასიათებელს დაახლოებით თანაბარი პროპორციით, ხოლო მამრები და მდედრები თანაბარი ალბათობით გადასცემენ მახასიათებლებს საკუთარ შთამომავლობას.
2. თაობის გამოტოვება არ ხდება. თუკი ინდივიდს აღენიშნება აქონდროპლაზია, ერთ-ერთი მშობელიც უნდა იყოს ამ პათოლოგიის მატარებელი. თუკი არცერთი მშობელი არ არის ამ მახასიათებლის მატარებელი, მაშინ ბავშვებიც არ იღებენ მას მემკვიდრეობით (გამონაკლისია მხოლოდ ახალი მუტაციები, რომლებიც შემდგომ არის განხილული).
3. პათოლოგიის მატარებელი ჰეტეროზიგოტური ინდივიდი გადასცემს ამ პათოლოგიას ბავშვების ნახევარს, მაგრამ გამეტის გადაცემის შანსი ცვალებადია და შემთხვევითობას ეფუძნება. შესაძლებელია რომ ყველა ან არცერთმა შვილმა არ მიიღოს მშობლისგან აღნიშნული პათოლოგია. ამ მიმართულებით კვლევების ჩატარებისას ბავშვების მიახლოებით ნახევარს მაინც დაუფიქსირდებათ ეს პათოლოგია.

განმეორებითი რისკები (recurrence)

მშობლები, რომელთაც აქვთ რისკი, გადასცენ შთამომავლებს გენეტიკური პათოლოგია, ყოველთვის სვამენ კითხვას: „რა არის იმის ალბათობა რომ ბავშვს გადაეცემა პათოლოგია?“ იმ ალბათობას რომ ოჯახის წევრს დაუფიქსირდება დაავადება, უწოდებენ განმეორებით რისკს. როდესაც ერთ მშობელს აღენიშნება აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება (და არის ჰეტეროზიგოტი) და მეორე ინტაქტურია, განმეორებითი რისკი თითოეული ბავშვისთვის არის $\frac{1}{2}$.

მნიშვნელოვანი პრინციპი დაბადებასთან მიმართებაში არის შემთხვევის დამოუკიდებლობა, ანუ მონეტის აგდებას ჰგავს. ამგვარად, მაშინაც კი, როდესაც მშობლებს უკვე ჰყავთ აღნიშნული დაავადების მქონე ბავშვი, მათი განმეორებითი რისკის ისევ $\frac{1}{2}$ რჩება. თუკი მათ ყველა აღნიშნული დაავადების მატარებელი რამდენიმე შვილი ყავთ, დამოუკიდებელი დამემკვიდრების კანონი გვკარნახობს რომ იმის ალბათობა რომ მათი მომდევნო შვილი ისევ იქნება ამ დაავადების მატარებელი კვლავ $\frac{1}{2}$ რჩება. მშობლები კარგად ვერ აცნობიერებენ ამ პრინციპს რაც წარმოადგენს ყველაზე ხშირ პრობლემას გენეტიკური პათოლოგიების განხილვის დროს.

თუკი ბავშვი იბადება აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებით და ოჯახის წევრებს ისტორიულად ეს პათოლოგია არ უფიქსირდებათ, საფიქრებელია რომ ეს არის ახალი მუტაციის შედეგი. ამგვარად, ერთ-ერთი მშობლის მიერ გადაცემულმა გენმა განიცადა მუტაცია, ნორმალურიდან დაავადების გამომწვევ ალელად. ამ ლოკუსის ალელები ჩანასახის სხვა უჯრედების უმეტესობაში მაინც ნორმალური რჩება. ამ სიტუაციაში განმეორებითი რისკი ამ მშობლების მომდევნო შვილებში არ არის იმაზე მეტი რაც ზოგადად არის პოპულაციაში. პათოლოგიის მატარებელი ბავშვის შთამომავლებს განმეორებითი რისკი ექნებათ $\frac{1}{2}$. რადგან აღნიშნული დაავადებები ხშირად რეპროდუქციის უნარს აქვეითებს, ამიტომ მრავალი აუტოსომური დომინანტური დაავადების დროს დაუფიქსირებული შემთხვევების დიდი ნაწილი ახალი მუტაციების შედეგია. მაგალითად, აქონდროპლაზიის ყველა შემთხვევის მიახლოებით მეშვიდე-მერვე შემთხვევის გამომწვევი ახალი მუტაციაა.

ზოგჯერ, ორ ან მეტ შთამომავალს უვლინდება აუტოსომური დომინანტური დაავადების სიმპტომები, მაშინ როდესაც არ არსებობს დაავადების ოჯახური ისტორია. რადგან მუტაცია იშვიათი მოვლენაა, ნაკლებად სავარაუდოა რომ ეს დაავადება იყოს ოჯახში არსებული მრავლობითი მუტაციის შედეგი. მექანიზმს, რომელიც სავარაუდოდ პასუხისმგებელია აღნიშნულ სიტუაციაზე, ეწოდება ჩანასახის მოზაიციზმი. ერთ-ერთი მშობლის ემბრიონის ჩამოყალიბების დროს, ხდება მუტაცია რომელიც აზიანებს ჩანასახს მთლიანად ან ნაწილობრივ, მაგრამ არ აზიანებს ან მცირედ აზიანებს ემბრიონის სომატურ უჯრედებს. ამგვარად მშობელი კი არის მუტაციის მატარებელი ჩანასახობრივ ეტაპზე, მაგრამ დაავადება არ უვლინდება. როგორც შედეგი, კლინიკურად ჯანმრთელი მშობელი შეიძლება იყოს მუტაციის გადამცემი მრავალ შთამომავალში. აღნიშნული ფენომენი, ასევე იშვიათი, შეიძლება მნიშვნელოვან გავლენას ახდენდეს განმეორებით რისკზე.

შელწვეადობა და ექსპრესიულობა (penetrance and expressivity)

ზოგიერთი გენეტიკური დაავადების მნიშვნელოვანი ვარიაციაა არასრული შელწვეადობა. პათოლოგიის შელწვეადობა ეს არის ინდივიდების პროცენტი, რომელთაც აღენიშნებათ სპეციფიკური გენოტიპი და რომელთაც ასევე უვლინდებათ მოსალოდნელი ფენოტიპი. არასრული შელწვეადობა ნიშნავს, რომ დაავადების გამომწვევი ალელის მატარებელი ინდივიდები შეიძლება არც ავლენდნენ დაავადებას ფენოტიპურად. ეს შეიძლება ასე მოხდეს მიუხედავად იმისა, რომ ალელი და მასთან დაკავშირებული დაავადება შეიძლება გადაეცეს შემდეგ თაობას. რეტინობლასტომა, ყველაზე ხშირი თვალის ავთვისებიანი სისმსივნი ბავშვებში, ჩვეულებრივ ვლინდება არასრული შელწვეადობით. ალელის მატარებელ იმ პირთა დაახლოებით 10%-ს, (ანუ მათ, ვისაც ჰყავთ პათოლოგიის მქონე მშობელი და შვილები და, აქედან გამომდინარე, თავადაც უნდა იყვნენ ალელის მატარებლები) არ უვლინდება დაავადება. ამ დროს შეიძლება ითქვას, რომ დაავადების გამომწვევი გენოტიპის შელწვეადობა არის 90%.

რეტინობლასტომაზე პასუხისმგებელი გენი ახდენს სუპრესიული გენის კოდირებას, რომლის ჩვეული ფუნქციაა უჯრედის ციკლის ისე რეგულირება რომ არ მოხდეს უჯრედის უკონტროლოდ დაყოფა. როდესაც მუტაცია ცვლის პროტეინს, მისი სიმსივნის სუპრესიის უნარი იკარგება და სიმსივნი ყალიბდება.

ჰანტინგტონის დაავადება წარმოადგენს კარგად ნაცნობ აუტოსომურ-დომინანტურ პათოლოგიას და მისი ძირითადი გამოვლინებაა პროგრესირებადი დემენცია და კიდურების მზარდი არაკონტროლირებადი მოძრაობები. ამ პათოლოგიას მომავალში ეწოდება ქორეა (ბერძნული სიტყვიდან *Khoreia*, „ცეკვა“, დაავადებას ზოგჯერ ჰანტინგტონის ქორეასაც უწოდებენ).

ამ დაავადების ერთი საკვანძო მახასიათებელია ის, რომ სიმპტომების გამოვლინება არ ხდება ხოლმე 40 წლამდე, რასაც ასაკ-დამოკიდებული შელწვეადობა ეწოდება. ამგვარად ამ დაავადების მქონე ადამიანებს ხშირად ყავთ შვილები მანამდე სანამ გაარკვევდნენ რომ აღენიშნებათ დაავადების გამომწვევი ალელი. თუკი დაავადება დაბადების მომენტში უკვე უფიქსირდება ადამიანს, თითქმის ყველა ასეთი ადამიანი კვდება რეპროდუქციული ასაკის მიღწევამდე და ამიტომ პოპულაციაში ამ ალელის გამოვლინების მაჩვენებელი ძალიან დაბალია. ინდივიდებს, რომელთა მშობლებს აღენიშნებათ დაავადება, აქვთ 50% ალბათობა იმისა რომ შუა ასაკის მიღწევის დროს გამოუვლინდებთ ეს დაავადება. ამგვარად ადამიანებს ტანჯავთ კითხვა: „უნდა ვიყოლიო შვილი, თუკი ვიცი რომ 50-50-ზეა შანსი რომ მე ვიყო გენის მატარებელი და იმის შანსი რომ ეს გენი გადაეცემა ჩემი შვილების ნახევარს?“ ასაკზე დამოკიდებული შელწვეადობა ახასიათებს უამრავ მნიშვნელოვან გენეტიკურ დაავადებას, მათ შორისაა ოჯახური ძუძუს კიბო, ოჯახური მსხვილი ნაწლავის კიბო, ჰემოქრომატოზი და თირკმელების პოლიკისტოზური დაავადება.

უმეტესი გენეტიკური დაავადება ავლენს ცვალებად ექსპრესიულობას. ექსპრესიულობა არის ფენოტიპის ცვალებადობის ხარისხი, რომელიც უკავშირდება გარკვეულ გენოტიპს. თუკი დაავადების ექსპრესიულობა ცვალებადია, შელწვეადობა შეიძლება იყოს სრული მაგრამ დაავადების სიმძიმე შეიძლება მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდეს. აუტოსომურ დომინანტურ დაავადებაში ცვლადი ექსპრესიულობის ცნობილი მაგალითია ტიპი 1 ნეიროფიბრომატოზი ან ფონ რეკლინგჰაუზენის დაავადება. რეტინობლასტომის გენის მსგავსად, ნეიროფიბრომატოზის გენი ჩვეულებრივ ახდენს სიმსივნის სუპრესიის კოდირებას. აღნიშნული მდგომარეობის გამოვლინება შეიძლება სხვადასხვანაირი იყოს მცირე ზიანიდან დანყებული ანუ კანზე ღია ყავისფერი (რძიანი ყავის) ლაქების გაჩენით ავთვისებიანი სიმსივნის, სკოლიოზის, გულყრის, გლიომის, ჰიპერტენზიის, სწავლის უნარის დაქვეითების ან ნეირომის განვითარებით დამთავრებული (სურათი 4.13). ამ დაავადების იოლი ფორმის მატარებელმა მშობელმა (იმდენად იოლი რომ ადამიანი ვერც კი ამჩნევს მას) შეიძლება გენი გადასცეს შვილს, რომელსაც დაავადება შეიძლება ძლიერი ფორმით გამოუვლინდეს. ექსპრესიის ვარიაბილობის გამომწვევა სხვადასხვა ფაქტორებს შეუძლია. სხვა ლოკაციების გენებს ზოგჯერ შეუძლია შეცვალონ დაავადების გამომწვევი გენის გამონატყულება (ამას უწოდებენ მოდიფიკატორ გენებს). გარემო ფაქტორებს ასევე შეუძლია დაავადების გამომწვევი გენის ექსპრესიაზე გავლენის მოხდენა. და ბოლოს, ლოკუსში სხვადასხვა სახის მუტაციებმა შეიძლება გამოიწვიოს სიმძიმის ცვალებადობაც. მაგალითად, ფუძის ჩანაცვლება, რომელიც იწვევს ერთი ამინომჟავის ცვლილებას (არასასიამოვნო მუტაცია), როგორ

რც წესი, ინვევს ჰემოფილია A-ს ფონზე შედედების დარღვევის მსუბუქ ფორმას. შემთხვევითი მუტაცია (რომელიც წარმოქმნის გაჩერების კოდონს და ამგვარად გადაწერის ნაადრევ შეწყვეტას), ჩვეულებრივ, წარმოქმნის ჰემოფილია A-ს უფრო მძიმე ფორმებს.

სურათი 4.13 ნეიროფიბრომატოზი



აუტოსომულ-რეცესიული დამემკვიდრება მემკვიდრეობითობის მახასიათებლები

აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებების მსგავსად, აუტოსომური რეცესიული ალელებით გამოწვეული დაავადებები იშვიათია პოპულაციაში, თუმცა რეცესიული დაავადებების მატარებლების სიხშირე შეიძლება იყოს მაღალი. თეთრკანიან ბავშვებში ყველაზე ხშირი ლეტალური რეცესიული დაავადებაა ცისტური ფიბროზი, რომელზეც ყოველი 2500 სიკვდილიდან ერთი მოდის. 25 თეთრკანიანიდან ერთი ატარებს ალელის ასლს, რომელსაც შეუძლია ცისტური ფიბროზის გამოწვევა. იმისთვის რომ რეცესიული ალელის დაავადების სახით გამოვლინდეს ინდივიდი უნდა იყოს ჰომოზიგოტური, ამის გამო მატარებლები ფენოტიპურად ნორმალური არიან. რადგან უმეტესი რეცესიული ალელები წარჩუნდება ნორმალურ მატარებლებში, ისინი გადარჩებიან პოპულაციაში თაობიდან თაობაში. ბევრი აუტოსომული დომინანტური დაავადების მსგავსად, ბევრი აუტოსომული რეცესიული დაავადებები ხასიათდებიან მოგვიანებით ასაკში გამოვლენით, არასრული პენეტრაციით და ცვალებადი ექსპრესიულობით.

ცისტური ფიბროზის გენი ახდენს პროტეინის კოდირებას, რომელიც ქმნის ქლორის არხებს სპეციალიზებული ეპითელიური უჯრედების მემბრანებში. ქლორის იონების დეფექტური ტრანსპორტი ინვევს მარილების წონასწორობის დარღვევას რაც შესაძლოა პათოლოგიური სქელი დეჰიდრირებული ლორწოს სეკრეციის მიზეზი გახდეს. ზოგი საჭმლის მომწელებელი ორგანოს, კერძოდ პანკრეასის, ბლოკირება ხდება რაც ინვევს მალნუტრიციას და ფილტვები იბლოკება ლორწოთი, რაც მათ ძალიან მგრძნობიარეს ხდის ბაქტერიული ინფექციების მიმართ (განსაკუთრებით ფსევდომონას მიმართ). ფილტვის პათოლოგიით ან გულის უკმარისობით გამოწვეული სიკვდილი საშუალოდ დაახლოებით 40 წლის ასაკში ფიქსირდება. წარმოდგენილ მემკვიდრეობაში, ორი დაზარალებული პიროვნება ორი პირველი რიგის ბიძაშვილების ქორწინების შთამომავლები არიან. მონათესავე პირებს შორის ქორწინება, რომელსაც უწოდებენ ნათესაურ სისხლის აღრევას, ხშირად წარმოადგენს რეცესიული დაავადებების მქონე ბავშვების გაჩენის ფაქტორს, რადგან მონათესავე პირები უფრო ხშირად არიან ხოლმე რეცესიული დაავადების გამომწვევი ალელების მატარებელი. ნათესაური სისხლის აღრევა უფრო ხშირად დაფიქსირებული იქნა იშვიათი რეცესიული დაავადებების შემთხვევაში რადგან რეცესიული დაავადებების მატარებლებს (როგორცაა ცისტური ფიბროზი) შემთხვევით შეხვედრის საკმაოდ დიდი ალბათობა აქვთ.

აუტოსომური რეცესიული მემკვიდრეობის დასადგენი მნიშვნელოვანი კრიტერიუმები მოიცავს შემდეგს:

1. კაცები და ქალები ერთი და იმავე სისხშირით ზიანდებიან;
2. ხანდახან ფიქსირდება ნათესაური სისხლის აღრევა;
3. დაავადება ვლინდება და-ძმებში, მაგრამ ჩვეულებრივ არა მათ მშობლებში;
4. პათოლოგიის მატარებელი მშობლების შთამომავლების საშუალოდ, ერთი მეოთხედი იქნება დაზიანებული;

განმეორებითი რისკები (recurrence)

რეცესიული დაავადების შემთხვევათა უმეტესობაში, ორივე დაავადების მატარებელთა მშობლები ჰეტეროზიგოტური მატარებლები არიან. საშუალოდ, მათი შთამომავლების მეოთხედი იქნება ნორმალური ჰომოზიგოტი, ნახევარი იქნება ფენოტიპურად ნორმალური მატარებელი ჰეტეროზიგოტი, ხოლო მეოთხედი იქნება დაავადება გამოვლენილი ჰომოზიგოტი. ამგვარად განმეორებითი რისკი მატარებელი მშობლების შთამომავლებისთვის არის 25%. ნებისმიერ მოცემულ ოჯახში, შანსის ცვალებადობა სავარაუდოა, მაგრამ ოჯახების დიდი რაოდენობის შესწავლა ამ პროპორციებთან მიახლოებულ ციფრებს აჩვენებს სავარაუდოდ.

თუკი ორ მშობელს აქვს რეცესიული დაავადება, თითოეული მათგანი სავარაუდოდ უნდა იყოს ჰომოზიგოტური აღნიშნულ დაავადებასთან მიმართებაში. ამიტომ, როდესაც ორივე მშობელს უვლინდება რეცესიული დაავადება, ეს დაავადება უვლინდება მათ ყველა შვილს. აღნიშნული დაკვირვება გვეხმარება დომინანტური მემკვიდრეობისგან რეცესიული მემკვიდრეობის განსხვავებაში. დომინანტური დაავადების მატარებელი ორივე მშობელი თითქმის ყოველთვის ჰეტეროზიგოტურია და ამგვარად მათი შვილების ერთი მეოთხედი არ იქნება ამ დაავადების მატარებელი.

რადგან მატარებელი მშობლები, როგორც წესი, არ ფლობენ ინფორმაციას რეცესიული გენის მტარებლობაზე, ისინი ხშირად აჩენენ პათოლოგიის მქონე შვილებს საკუთარი რეალობის შეცნობამდე. მატარებლობის განმსაზღვრელ ტესტს შეუძლია ჰეტეროზიგოტულობის დადგენა დაავადების ლოკუსის პირდაპირი გამოკვლევით მუტაციასთან მიმართებაში. ასეთი ტესტირება განსაკუთრებით ღირებულია ცნობილი მატარებლების ძმებისთვის, რომლებიც შესაძლოა თავადაც იყვნენ მატარებლები. გენეტიკური ტესტირება ამჟამად ხდება 5000-მდე დაავადების შემთხვევაში.

სისხლის აღრევა (consanguinity)

სისხლის აღრევა და შეჯვარება (inbreeding) ურთიერთდაკავშირებული კონცეფციებია. ნათესაური აღრევა მიუთითებს ორი მონათესავე ინდივიდის კავშირს და ასეთი კავშირის შთამომავლებს, როგორც წესი, შეჯვარებულებს უწოდებენ. ნათესაური აღრევა ხშირად რეცესიული დაავადებების მემკვიდრეობითობის მნიშვნელოვანი მახასიათებელია, რადგან ნათესავეები იზიარებენ საერთო წინაპრისგან მიღებული ალელების გარკვეულ ნაწილს. გაზიარებული ალელების პროპორცია დამოკიდებულია მათ ბიოლოგიურ სიახლოვეზე. მაგალითად, დედმამიშვილები საშუალოდ იზიარებენ მათი DNA-ის ნახევარს, მათი ერთი და იგივე მშობლებისგან წარმომავლობის გამო. ურთიერთობის ყოველი ერთეული ხარისხით კლებისას, ეს პროპორცია მცირდება ნახევარით. ბიძა დისშვილსა და ძმიშვილს უნაწილებს მათი DNA-ის ერთ მეოთხედს; პირველი ნათესავი იზიარებს ერთ მერვედს; პირველი რიგის ბიძაშვილები (უშუალო ბიძაშვილთა შთამომავლები) იზიარებენ გენების ერთ მეთექვსმეტედს; მეორე თაობის ნათესავეები იზიარებენ ერთ ოცდამეთორმეტედს და ასე შემდეგ. ნათესაური კავშირების შთამომავლებში რეცესიული დარღვევების სისხშირე მნიშვნელოვნად იზრდება. უმეტესი ემპირიული კვლევები აჩვენებს, რომ გენეტიკური დაავადებებით დაავადებული პირველი თაობის ბიძაშვილების ქორწინების შთამომავლებში პათოლოგიის წილი დაახლოებით ორჯერ აღემატება ზოგადად პოპულაციის შესაბამის მაჩვენებელს. პირველი თაობის ნათესავეებს შორის ქორწინება მაგალითად აკრძალულია აშშ-ს უმეტეს შტატებში. (პირველი თაობის ბიძაშვილები არიან ერთი და-ძმის შთამომავლები და, მათ შესაბამისად, საერთო ბებია-ბაბუა ჰყავთ.). ქორწინება უახლოეს ნათესავეებს შორის აკრძალულია აშშ-ს მთელი მასშტაბით.

X-სთან შეჭიდული მემკვიდრეობა

ყველა გენეტიკური დაავადება არ არის გამონეული გენებით რომლებიც 22-ე ქრომოსომაზეა ლოკალიზებული. ზოგიერთ მდგომარეობა გამონეულია სასქესო ქრომოსომასთან შეჭიდული გენებით და გადაცემის ტიპს უწოდებენ სქესთან შეჭიდულ მემკვიდრეობას. Y ქრომოსომა მოიცავს მხოლოდ რამდენიმე ათეულ გენს, ამგვარად უმეტესად სქესის მახასიათებელი გენები ლოკალიზებულია X ქრომოსომაზე და მათ X-სთან შეჭიდულს უწოდებენ. მყიფე X სინდრომის გარდა (ადრე განხილული), რომელიც ითვლება X-თან შეჭიდულ დომინანტად არასრული შეღწევით, X-დაკავშირებული სხვა დომინანტური დაავადებები შედარებით იშვიათია. ამჯერად განხილულია მხოლოდ X-სთან შეჭიდული რეცესიული დაავადებები.

მდედრობითი სქესის ინდივიდები ლეზულობენ ორ X ქრომოსომას, ერთს მამისგან და ერთს დედისგან, ასე რომ მოცემული ლოკუსის დაავადების ალელთან მიმართებაში ისინი შეიძლება ჰომოზიგოტურები იყვნენ, ან იყვნენ ჰომოზიგოტურები ლოკუსის ნორმალური ალელის მიმართ ან იყვნენ ჰეტეროზიგოტურები, მამრობითი სქესის ინდივიდების შემთხვევაში, რომელთაც მხოლოდ ერთი X ქრომოსომა აქვთ, უწოდებენ ჰემიზიგოტურებს ამ ქრომოსომის გენებთან მიმართებაში. მამრობითი სქესის ინდივიდს, რომელიც მემკვიდრეობით X ქრომოსომასთან ერთად იღებს რეცესიული დაავადებების ალელს, გამოუვლინდება დაავადება რადგან Y ქრომოსომა არ ატარებს ნორმალურ ალელს დაავადების გამომწვევი ალელის ეფექტის გასაწონასწორებლად. საბოლოოდ, მამრობითი სქესის ინდივიდებს ხშირად უვითარდებათ X-სთან შეჭიდული რეცესიული დაავადებები, განსხვავება უფრო გამოხატული ხდება, რადგან დაავადება იშვიათი ხდება.

X ინაქტივაცია

გვიან 1950-იან წლებში, მარი ლეონმა ივარაუდა რომ ერთი X ქრომოსომა მდედრობითი სქესის სომატურ უჯრედებში მუდმივად ინაქტივირდება, ამ პროცესს უწოდეს X ინაქტივაცია. ეს განმარტავს, თუ რატომ არის X ქრომოსომით კოდირებული გენის პროდუქტების უმეტესობა მამაკაცებში და ქალებში დაახლოებით თანაბარი რაოდენობით, მიუხედავად იმისა, რომ მამაკაცებს აქვთ მხოლოდ ერთი X ქრომოსომა, ხოლო ქალებს აქვთ ორი X ქრომოსომა. ამ ფენომენს დოზირების კომპენსაცია ეწოდება. ინაქტივირებული X ქრომოსომები ნანახი იქნა ბევრ ინტერფაზურ უჯრედში მკვეთრად შედედებული ქრომატინის სხეულების სახით, და მათ ბარის სხეულებს უწოდებენ (სახელი ეწოდა ბარისა და ბეტრამის საპატივცემულოდ, ვინც აღმოაჩინეს ეს სხეული გვიან 1940-იან წლებში). ნორმალურ მდედრობითი სქესის ინდივიდებს აქვთ ერთი ბარის სხეული თითოეულ სომატურ უჯრედში, მაშინ როდესაც მამრობითი სქესის ინდივიდებს ასეთი სხეული ორი აქვთ.

ინაქტივაციის პროცესი ვლინდება ძალიან ადრე ემბრიონის ჩამოყალიბების პროცესში - ფერტილიზაციიდან დაახლოებით 7 – 14 დღეში. თითოეულ სომატურ უჯრედში ორი X ქრომოსომიდან ერთი ინაქტივირებულია. ზოგიერთ უჯრედში მამის მიერ მიცემული X ქრომოსომა არის ინაქტივირებული; სხვებში კი დედის მიერ შეტანილი X ქრომოსომა. რადგან ინაქტივაციის პროცესი შემთხვევითია, დედის X ქრომოსომა ინაქტივირებულია დაახლოებით უჯრედების ნახევარში და მამისმიერი X ქრომოსომა კი ნახევარ უჯრედებში. როდესაც X ქრომოსომა ინაქტივირებულია უჯრედში, ამ უჯრედის ყველა შთამომავალ უჯრედში იგივე ინაქტივირებული ქრომოსომა ფიქსირდება. ამგვარად ამბობენ რომ ინაქტივაცია არის შემთხვევითი მაგრამ ფიქსირებული.

ზოგიერთ ინდივიდს სომატურ უჯრედებში არ აქვს X ქრომოსომის ნორმალური რიცხვი. მაგალითად, კლინეფელტერის სინდრომის მქონე მამაკაცებს ჩვეულებრივ აქვთ ორი X ქრომოსომა და ერთი Y ქრომოსომა და მათ აქვთ ერთი ბარის სხეული თითოეულ უჯრედში. ქალებს, რომელთა უჯრედების ბირთვში ოთხი X ქრომოსომაა, აქვთ სამი ბარის სხეული თითოეულ უჯრედში. ტერნერის სინდრომის მქონე ქალებს აქვთ მხოლოდ ერთი X ქრომოსომა და არცერთი ბარის სხეული. ამგვარად ბარის სხეულების რაოდენობა ყოველთვის ერთით ნაკლებია X ქრომოსომასთან შედარებით. ერთის გარდა ყველა X ქრომოსომა ინაქტივირებულია ხოლმე.

X ქრომოსომის პათოლოგიური რაოდენობის მქონე ადამიანებში, როგორცაა ტერნერის ან კლინეფელტერის სინდრომები, ფიზიკურად ნორმალურები არ არიან. ეს სიტუაცია თავსატეხს

წარმოადგენს, რადგან მათ, სავარაუდოდ, აქვთ მხოლოდ ერთი აქტიური X ქრომოსომა, ისევე როგორც ქრომოსომების ნორმალური რაოდენობის მქონე პირებს. თუმცა, X ქრომოსომის მოკლე და გრძელი მკლავების დისტალური ნაწილები, ისევე როგორც ქრომოსომის სხვა რეგიონები, არ არის ინაქტივირებული. საერთო ჯამში, ადამიანის X ქრომოსომის გენების დაახლოებით 15% თავიდან იცილებს ინაქტივაციას. ამგვარად შეიძლება ითქვას, რომ X ინაქტივაცია ასევე არასრულია.

მიუხედავად იმისა, რომ მექანიზმი, რომელიც საფუძვლად უდევს X ინაქტივაციას, ჯერ კიდევ არასრულყოფილად არის შესწავლილი, შეიძლება ითქვას რომ XIST-ის ინაქტივაციის დაწყებაზე პასუხისმგებელი გენი უკვე აღმოჩენილია. აღნიშნული გენი ახდენს lncRNA კოდირებას, რომელიც ფარავს X ქრომოსომის ასლს, (რომელზედაც ის არის გამოხატული), რომელიც შემდეგ ააქტიურებს ქრომოსომის გენების უმეტესობას. X ქრომოსომის DNA-ის მეთილაცია, პროცესი, რომლის დროსაც ციტოზინის ფუძეების 5-მეთილციტოზინად ფერმენტულად გარდაქმნისას ხდება დნმ ინაქტივაცია, წარმოებს ინაქტივირებულ X ქრომოსომაზე. არააქტიური X ქრომოსომა შეიძლება ნაწილობრივ მაინც გააქტიურდეს in vitro 5-აზაციტიდინის, დემეთილირების აგენტის შეყვანით.

სქესის განსაზღვრა

სექსუალური დიფერენციაციის პროცესი, რომლის დროსაც ემბრიონული გონადები ყალიბდება სათესლე ჯირკვლებად ან საკვერცხეებად, იწყება გესტაციის მეექვსე კვირის განმავლობაში. ძუძუმწოვრებში სქესის განსაზღვრის ძირითად პრინციპს წარმოადგენს ის, რომ Y ქრომოსომის ერთი ასლი არ არის საკმარისი გონადული დიფერენციაციის პროცესის დასაწყებად რაც იწვევს მამრობითი სქესის ნაყოფის ფორმირებას. X ქრომოსომის რიცხვი გავლენას არ ახდენს აღნიშნულ პროცესზე. მაგალითად, ინდივიდი ორი X ქრომოსომით და ერთი Y ქრომოსომით თითოეულ უჯრედში ფენოტიპურად ისევე მამაკაცია. ამგვარად ლოგიკურია რომ Y ქრომოსომა უნდა შეიცავდეს გენს რომელიც განაპირობებს მამაკაცის გონადური ჩამოყალიბების პროცესს.

აღნიშნულ გენი, რომელსაც SRY („Y-ზე სქესის განმსაზღვრელი რეგიონი“), ლოკალიზებული იქნა Y ქრომოსომის მოკლე მხარზე. SRY გენი მოთავსებულია პირდაპირ Y ქრომოსომის დისტალური წვერის პროქსიმალურად. ამ რეგიონს ფესუდოაუტოსომული რეგიონი ეწოდება. Y ქრომოსომის აღნიშნულ ნაწილს ეს სახელი ეწოდება რადგან იგი წყვილდება X ქრომოსომის მოკლე მხარის დისტალურ წვერთან მეიოზის პერიოდში და ცვლის გენეტიკურ მასალას მასთან, ისე როგორც ამას აუტოსომები აკეთებენ. ამ რეგიონების DNA-ის თანმიმდევრობა X და Y ქრომოსომებზე არ ცვლიან მასალას და არ არიან DNA-ის მსგავსი თანმიმდევრობის. მნიშვნელოვანი მტკიცებულება, რომლის მიხედვითაც SRY ისაზღვრება როგორც მამრობითი სქესის განმსაზღვრელი გენი არის ის, რომ მდებრი თაგვის ემბრიონებში ამ გენის შეყვანისას ყალიბდება მამრობითი სქესის ფენოტიპი.

მიუხედავად იმისა, რომ SRY გენი მდებარეობს Y ქრომოსომაზე, მამრობითი სქესის განმსაზღვრელი განლაგებულია სხვა ქრომოსომებზე. ამგვარად SRY მოქმედებს როგორც სხვა ქრომოსომების გენების ამამუშავებელი გამშვები მექანიზმი (მაგ., ისინი რომლებიც სერტოლური უჯრედების დიფერენცირებას აკონტროლებენ ან აკონტროლებენ მიულერიის მაინჰიბირებელი სუბსტანციის სინთეზს). აღნიშნული კონცეფცია მყარდება იმ ფაქტით რომ SRY გენი მონაკვეთების თანმიმდევრობის მიხედვით DNA-ის ტრანსკრიფციის მარეგულირებელი გენების მსგავსია (მაგ., ისინი ახდენენ სხვა გენების ჩართვა-გამორთვას).

ზოგჯერ X-სა და Y-ს შორის გადაკვეთა ხდება ცენტრომერთან უფრო ახლოს ვიდრე ეს სასურველია, რის გამოც გადაკვეთის შემდეგ SRY გენი თავსდება X ქრომოსომაზე. აღნიშნული მოვლენა შესაძლოა გახდეს ნორმალური XX კარიოტიპის მაგრამ მამრობითი ფენოტიპის მქონე შთამომავლების გაჩენის მიზეზი. აღნიშნული XX მამრობითი სქესის ინდივიდები იზადებიან 20000 ცოცხლად შობადობიდან 1 შემთხვევაში და ძალიან ჰგავან კლაინფელტერის სინდრომის მქონე მამაკაცებს, მხოლოდ იმ განსხვავებით რომ მათ ნორმალური აგებულება აქვთ. ამის საწინააღმდეგოდ შესაძლებელია Y ქრომოსომის მემკვიდრეობით გადაცემა რომელსაც დაკარგული აქვს SRY გენი (ამის მიზეზი შეიძლება იყოს გადაკვეთის მომენტში წარმოშობილი ხარვეზი ან გენის წაშლა). აღნიშნული სიტუაცია წარმოშობს SY მდებრობითი სქესის ინდივიდს. აღნიშნულ

პიროვნებას აქვს სასქესო ზოლები და არა საკვერცხეები და ცუდად აქვს განვითარებული მეორადი სასქესო ნიშნები.

მემკვიდრეობის მახასიათებლები

X-სთან შეჭიდული რეცესიული მდგომარეობის მემკვიდრეობითობა ხასიათდება კონკრეტული მახასიათებლებით:

1. ეს მემკვიდრეობითობა უფრო ხშირად გვხვდება მამაკაცებში, ვიდრე ქალებში, რადგან მდედრობითი სქესის ადამიანებში დაავადების გამოვლინება ხდება ორი რეცესიული ალელის ფონზე (მიღებული თითოეული მშობლისგან), ხოლო მამაკაცების შემთხვევაში მხოლოდ ერთი ასლი (მიღებული დედისგან) საკმარისია.
2. რადგან მამა ვაჟიშვილს აძლევს მხოლოდ Y ქრომოსომას, ამ სახის მემკვიდრეობა არასდროს გადაეცემა მამიდან ვაჟიშვილზე.
3. გენის გადაცემა შეიძლება მოხდეს ქალი მატარებლების სერიის შემთხვევაში როდესაც ხდება რიგი „თაობების გამოტოვება“.
4. გენი გადაეცემა პათოლოგიის მატარებელი მამიდან ყველა ქალიშვილს, რომლებიც ფენოტიპურად ამ პათოლოგიას არ ავლენენ. შემდეგ ისინი გადასცემენ ამ პათოლოგიას ვაჟიშვილების ნახევარს, რომელთაც უკვე პათოლოგია უვლინდებათ.

X-დაკავშირებულ ყველა რეცესიულ პათოლოგიას შორის ყველაზე გავრცელებული და მძიმეა დუშენის კუნთოვანი დისტროფია (DMD), რომელიც აღნიშნება 3500 მამაკაციდან დაახლოებით ერთს. როგორც სახელი მიუთითებს, აღნიშნული პათოლოგია ხასიათდება კუნთების პროგრესული დეგენერაციით. პათოლოგიის მქონე ინდივიდებს ეწყებათ მოძრაობის შეზღუდვა 10-12 წლის ასაკიდან. დაავადება აზიანებს გულს და სასუნთქი სისტემის კუნთებს და იწვევს სიკვდილს სუნთქვითი ან გულის უკმარისობის გამო (ეს ძირითადად ხდება 20 წლის ასაკამდე). ბევრი წლის განმავლობაში, აღნიშნული დაავადების გამომწვევი მიზეზი მისტიკურ საბურველში იყო გახვეული. თუმცა, დაავადების გამომწვევი გენის იდენტიფიკაციამ მნიშვნელოვნად გაზარდა DMD-ის შესახებ ჩვენი ცოდნა. DMD გენი ადამიანის ყველაზე დიდი გენია და მოიცავს დაახლოებით 2,5 მილიონ DNA-ის ფუძეს. იგი ახდენს ადრე უცნობი კუნთების პროტეინის, სახელად დისტროფინის, კოდირებას. დისტროფინის დეტალური შესწავლა მიუთითებს, რომ ის მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კუნთოვანი უჯრედების სტრუქტურული მთლიანობის შენარჩუნებაში: ცილის ერთი ბოლო უკავშირდება უჯრედის ციტოპლაზმის აქტინის ძაფებს და მეორე ბოლო კი უკავშირდება მემბრანული ცილების ჯგუფს, რომელიც დისტროფინ-ასოცირებული გლიკოპროტეინების სახელით არის ცნობილი. როდესაც დისტროფინი არ აღინიშნება, როგორც ეს ხდება DMD-ის მქონე ინდივიდებში, კუნთოვანი უჯრედების გადარჩენა ვერ ხდება და კუნთოვანი სისტემის მდგომარეობა უარესდება.

დუშენის კუნთოვანი დისტროფიის უმეტესი შემთხვევები განპირობებულია DMD გენის პროტეინების ნაშლით. ისინი ჩვეულებრივ შლიან ჩარჩოს გადანაცვლებას, ანუ frameshift-ს, სადაც ამ პროცესის თანამდევნი ამინომჟავების დაზიანება ხდება და ვლინდება ნაადრევი გაჩერების კოდონი. „ჩარჩოში“ ნაშლის (სადაც ნაშლილია მრავალი სამი ფუძე და ამ ნაშლის თანამდევნი ამინომჟავები კი არ არის შეცვლილი) ფონზე ვლინდება კუნთოვანი დისტროფიის უფრო მსუბუქი ფორმა, ანუ ბეკერის ტიპის დისტროფია. კუნთოვანი დისტროფიის ეს ორი ტიპი წარმოადგენს დაავადების მაგალითს, რომლის დროსაც ერთ ლოკუსზე სხვადასხვა ტიპის მუტაციები დაავადების მრავალმხრივ გამოვლინებას განაპირობებს.

განმეორებითი რისკები

ყველაზე გავრცელებული შეჯვარების ტიპს, რომელიც მოიცავს X-თან შეჭიდულ რეცესიულ გენებს, წარმოადგენს მატარებელი ქალისა და ნორმალური მამრის დაკავშირება. საშუალოდ, მატარებელი დედა დაავადების გამომწვევ ალელს გადასცემს ვაჟიშვილების ნახევარს და ქალიშვილების ნახევარს.

შეჯვარების სხვა მაგალითია პათოლოგიის მატარებელი მამის და ნორმალური დედის დაკავშირება. აღნიშნულ სიტუაციაში ყველა ვაჟიშვილი უნდა იყოს ნორმალური რადგან მამას მათ-

თვის მხოლოდ Y ქრომოსომის გადაცემა შეუძლია. რადგან ყველა ქალიშვილმა უნდა მიიღოს მამის X ქრომოსომა, ისინი იქნებიან ჰეტეროზიგოტული მატარებლები. არცერთ შვილს არ გამოუვლინდება დაავადება.

შეჯვარების კიდევ ერთი ვარიანტია, თუმცა უფრო იშვიათი, პათოლოგიის მქონე მამის და მატარებელი დედის დაკავშირება. ასეთ შემთხვევაში, საშუალოდ ქალიშვილების ნახევარი იქნება ჰეტეროზიგოტური მატარებელი და ნახევარი იქნება დაავადების ალელთან მიმართებაში ჰომოზიგოტური და შესაბამისად დაავადების მატარებელი. ვაჭიშვილების ნახევარი იქნება ნორმალური და ნახევარი კი დაავადებული. ზოგიერთი X-სთან შეჭიდული რეცესიული დაავადება, როგორცაა DMD, ისინი ფატალური ან ქმედუუნაროა, და ეს ვლინდება რეპროდუქციული ასაკის მიღწევამდე, შესაბამისად, დაავადებული მამები იშვიათია ან საერთოდ არ ფიქსირდება.

სქესით შეზღუდული და სქესთან შეჭიდული მახასიათებლები (sex-limited and sex-influenced traits)

სქესთან შეჭიდულ და სქესით შეზღუდულ ან სქესით ზეგავლენის მახასიათებლებს შორის სხვაობაზე მსჯელობა ზოგჯერ დაბნეულობას იწვევს. სქესით შეზღუდული მახასიათებელი არის ის, რაც შეიძლება გამოვლინდეს მხოლოდ ერთი სქესობრივი ნიშნით, ხშირად ანატომიური სხვაობებიდან გამომდინარე. საშვილოსნოს და სათესლე ჯირკვლის მემკვიდრეობითი დეფექტები ამის ორი აშკარა მაგალითია.

სქესით ზეგავლენის მახასიათებელი არის ის, რომელიც ვლინდება უფრო ხშირად ერთ-ერთი სქესის ინდივიდებში მეორესთან შედარებით. ამის კარგი მაგალითია მამრობითი სქესის სიმელოტი, რომელიც გვხვდება როგორც მამაკაცებში, ასევე ქალებში, მაგრამ ბევრად უფრო ხშირად მამაკაცებში. მეორე მაგალითია მკერდის კიბო, რომელიც 70-ჯერ უფრო ხშირად ვლინდება ქალებში მამაკაცებთან შედარებით.

მემკვიდრეობითობის შეფასება

ისეთი გართულებებიდან გამომდინარე, როგორცაა არასრული ან ასაკთან-შეჭიდული პენეტრაცია, ვარიანტების სიჭარბე და სქესით ზეგავლენის მახასიათებლები, ყოველთვის არ არის შესაძლებელი მარტივად შევაფასოთ დაავადების მემკვიდრეობა და განვსაზღვროთ მემკვიდრეობითობის რეჟიმი. ასეთ გართულებებთან გასამკლავებლად დახვეწილი სტატისტიკური მიდგომები იქნა შემუშავებული. კომპიუტერულ პროგრამებში ჩანერგილი ეს მიდგომები აფასებს გარკვეული მემკვიდრეობის ალბათობას როდესაც სახეზეა გარკვეული მემკვიდრეული რეჟიმი (მაგ., აუტოსომური დომინანტი არასრული პენეტრაციით).

კავშირის ანალიზი და გენის იდენტიფიკაცია

ქრომოსომებზე გენების ლოკაციის დადგენა ადამიანის გენეტიკის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი ამოცანაა. იგი ხშირად წარმოადგენს პირველ მნიშვნელოვან ნაბიჯს დაავადების გამომწვევი გენის იდენტიფიკაციის პროცესში და შეიძლება გამოყენებული იქნას ინდივიდებში გენეტიკური დაავადების განვითარების ალბათობის დასადგენად.

მენდელის მეორე კანონი, დამოუკიდებელი ვარიანტების პრინციპი (independent assortment), ადგენს რომ ინდივიდის გენები გადაეცემა მომდევნო თაობებს ერთმანეთისგან დამოუკიდებლად. ეს კანონი მხოლოდ ნაწილობრივ არის მართალი, რადგან ერთსადაიმთხვე ქრომოსომაში ერთმანეთთან ახლოს მდგომი გენები, როგორც წესი ერთად გადაეცემა შთამომავლებს. ამგვარად მენდელის პრინციპი დამოუკიდებელი ვარიანტების შესახებ გამოყენებადი არის უმეტეს გენურ წყვილებთან მიმართებაში, გარდა იმ წყვილებისა, რომლებიც ქრომოსომის ერთსადაიმთხვე ლოკაციაზე მდებარეობს. მსგავსი ლოკაცია ავლენს კავშირს და ურთიერთდაკავშირებულს.

პირველი მეიოზური ეტაპის დროს, ჰომოლოგიური ქრომოსომის წყვილების მკლავები ერთმანეთში ირევა და ზოგჯერ ცვლის DNA-ის ნაწილებს. ეს პროცესი ცნობილია გადაკვეთის (კროსინგოვერი) სახელით. გადაკვეთის დროს, ალელების ახალი კომბინაცია შეიძლება ჩამოყალიბდეს. მაგალითად, ქრომოსომაზე ორ ადგილს აქვს ალელები A და a და ალელები B და b.

ალელები **A** და **b** ლოკალიზებულია ერთად ქრომოსომის ერთ მხარზე და ალელები **a** და **b** ლოკალიზებულია მეორე მხარზე. ამ ინდივიდის გენოტიპი ისაზღვრება როგორც **AB/ab**.

გადაკვეთის სიჩქარე შეიძლება გამოყენებულ იქნას ქრომოსომაზე ორ ადგილს შორის მანძილის დასადგენად, რადგან დაშორების მანძილის ზრდის შემთხვევაში იზრდება ორ ადგილს შორის გადაკვეთის ალბათობა. მაგალითად, თუკი **AB/ab** გენოტიპის მქონე ინდივიდი წარმოქმნის რეკომბინანტური შთამომავლების გამეტებს (**Ab** და **aB**-ის შემადგენლობა) შემთხვევათა 2%-ში, ითვლება რომ ეს ორი ლოკაცია ორი ერთეულით ერთმანეთისგან დაშორებულია. ერთი ერთეული შეესაბამება ორ ლოკაციას შორის 1%-იანი რეკომბინაციის სიჩქარეს. როდესაც ერთსადაიმაცე ქრომოსომაზე ლოკაცია არის 50 ან მეტი ერთეული, ისინი ითვლებიან დაუკავშირებლად, რადგან მათი რეკომბინაციის სიხშირე ისეთივე დიდია, როგორც იქნებოდა სხვადასხვა ქრომოსომების შემთხვევაში (როდესაც ერთად გადაცემის ალბათობა ნახევრის ტოლი იქნებოდა). რეკომბინაციის სიხშირეები იძლევა ლოკაციებს შორის რეალური ფიზიკური მანძილის კარგად შეფასების საშუალებას: საშუალოდ, თითოეული ერთეული ტოლია მიახლოებით 1 მლნ DNA ფუძე ნუკლეოს.

ადამიანის გენომის პროექტის ადრეული ძირითადი მიზანი იყო მარკერების „რუკის“ შექმნა მთელი გენომისთვის (პოლიმორფული მონაკვეთები ცნობილი ქრომოსომის მდებარეობებით, რომელთა შეფასებაც ადვილად ხდება ლაბორატორიულ პირობებში). მემკვიდრეობითობის იმ რეჟიმში რითიც მენდელის დაავადების გადაცემა ხდება, შეფასებული იქნა რეკომბინაციის სიხშირე დაავადების გამომწვევ გენსა და თითოეული მარკერის მონაკვეთს შორის. როდესაც მარკერის მონაკვეთი (**locus**) ავლენს მცირე რეკომბინაციის დაავადების მონაკვეთთან ან საერთოდ არ ავლენს, ჩვენ ვიცით რომ დაავადების მონაკვეთის მდებარეობა მარკერის მდებარეობასთან ახლოს უნდა იყოს.

როდესაც ახლო კავშირი დგინდება დაავადების ლოკუსსა და მარკერის ლოკუსს შორის, შესაძლებელია წინასწარ განიჭვრიტოს, განუვითარდება თუ არა დაავადება დაავადებული პირის ნათესავს. თუ, მაგალითად, დაავადების ლოკუსსა და მარკერის პოლიმორფიზმს შორის რეკომბინაციის მაჩვენებელი 1%-ზე ნაკლებია, ოჯახის წევრებს შეუძლიათ უბრალოდ გამოიკვლიონ მარკერის ლოკუსი და 99% ან მეტი სარწმუნოებით დადგინდეს აქვს თუ არა თითოეულ წევრს დაავადების გამომწვევი ალელი.

უმეტესი გენეტიკური დაავადებებისთვის, ამჟამად შესაძლებელია კვლევის ჩატარება დაავადების გამომწვევ მუტაციასთან მიმართებაში და ხშირად ამისთვის ახდენენ ოჯახის წევრებში ჩანასახის DNA-ის თანმიმდევრობის შესწავლას. თუმცა ზოგიერთ შემთხვევაში დაავადების გამომწვევი მუტაციის იდენტიფიცირება შეუძლებელია, თუმცა დაკავშირებული მარკერის ლოკაცია შეიძლება არაპირდაპირი გენეტიკური ტესტის საშუალებით შეფასდეს. გენეტიკური ტესტები ამჟამად გამოიყენება რუტინულად გენეტიკური დაავადების დიაგნოსტიკისთვის, რეცესიული დაავადებები მატარებლების განსასაზღვრად და დაავადების მემკვიდრეობის რისკის ქვეშ მყოფი იმ პირების პრესიმპტომატურად იდენტიფიცირებისთვის, რომელთაც გვიან ასაკში უვლინდებათ ისეთი დაავადებები როგორცაა აუტოსომური დომინანტური სარძევე ჯირკვლის ან მსხვილი ნაწლავის კიბო, ჰანტინგტონის დაავადება და მრავალი სხვა. ზოგიერთ შემთხვევაში ტესტირება შეიძლება დაგვეხმაროს პრევენციული მკურნალობის ჩატარებაში, მაგალითად დომინანტური ალელის მემკვიდრეობის მქონე ქალებში პროფილაქტიკური ოოფორექტომიის ჩატარება (აღნიშნული ალელი შესაძლოა მკერდის ან საკვერცხის სიმსივნის განვითარების მიზეზი გახდეს).

რადგან ადამიანის მთელი გენომის თანმიმდევრობის განსაზღვრის ღირებულება შემცირდა, ამიტომ უკვე ჩვეულებრივი ამბავია დაავადების გამომწვევი მუტაციის ძიება ინდივიდებსა და ოჯახის წევრებში მათი მთლიანი ჩანასახის DNA-ის თანმიმდევრობის (გენომის) შეფასების გზით. მათი თანმიმდევრობა დარდება დაავადების არმქონე ინდივიდების თანმიმდევრობას და სტატისტიკური მეთოდებით ხდება DNA-ის რომელი ვარიანტები იწვევს დაავადებას. როგორც ადრე იქნა განხილული, კავშირის დადგენა შეიძლება დაგვეხმაროს ოჯახში დაავადების გამომწვევი სპეციფიური ქრომოსომული რეგიონის დადგენაში. ამჟამად მენდელის სისტემით დადგენილია დაახლოებით 4700 მენდელიური მდგომარეობის გენეტიკური მიზეზი, რის საშუალებასაც იძლევა გენეტიკური ტესტირება, ხდება დიაგნოზის უფრო ზუსტად დასმა და ზოგიერთ შემთხვევაში დაავადების უფრო ეფექტური მკურნალობაც.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Mendelian inheritance in man. [Available at] www.omim.org.
- Bell CJ, et al. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next generation sequencing. *Sci Transl Med*. 2011;3(65):65ra4.
- McCandless SE, Brunger JW, Cassidy SB. The burden of genetic disease on inpatient care in a children's hospital. *Am J Hum Genet*. 2004;74:121–127.
- Segurel L, Wyman MJ, Przeworski M. Determinants of mutation rate variation in the human germline. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2014;15:47–70.
- Nagaoka SI, Hassold TJ, Hunt PA. Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an age-old problem. *Nat Rev Genet*. 2012;13:493–504.
- Curry CJ. Autosomal trisomies. Rimoin DL. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. ed 6. Elsevier: Philadelphia; 2013.
- Hunter AGW. Down syndrome. Cassidy SB, Allanson JE. Management of genetic syndromes. Wiley-Liss: Hoboken, NJ; 2010:309–336.
- Jorde LB, et al. Medical genetics. ed 5. Elsevier: Philadelphia; 2016.
- Gravholt CH. Sex chromosome abnormalities. Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf BR. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. ed 6. Elsevier: Philadelphia; 2013.
- Rooms L, Kooy RF. Advances in understanding fragile X syndrome and related disorders. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23:601–606.
- Nelson DL, Orr HT, Warren ST. The unstable repeats—three evolving faces of neurological disease. *Neuron*. 2013;77:825–843.
- Biesecker LG, Spinner NB. A genomic view of mosaicism and human disease. *Nat Rev Genet*. 2013;14:307–320.
- McDermott U, Downing JR, Stratton MR. Genomics and the continuum of cancer care. *N Engl J Med*. 2011;364:340–343.
- Vogelstein B, et al. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013;339:1546–1558.
- Pasmant E, et al. Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *J Med Genet*. 2012;49:483–489.
- Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet*. 2015;16:45–56.
- Jorde LB. Inbreeding in human populations. Academic New York; 1997. Dulbecco R. Encyclopedia of human biology.
- Lyon MF. Sex chromatin and gene action in the mammalian chromosome. *Am J Hum Genet*. 1962;14:135–148.
- Lee JT, Bartolomei MS. X-inactivation, imprinting, and noncoding RNAs in health and disease. *Cell*. 2013;152:11323.
- Larney C, Bailey TL, Koopman P. Switching on sex: transcriptional regulation of the testis-determining gene. *Development*. 2014;141:2195–2205.
- Wein N, Alfano L, Flanigan KM. Genetics and emerging treatments for Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62:723–742.
- Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome sequencing. *N Engl J Med*. 2014;370:2418–2425.

თავი 5

გენეტიკური, გარემო-ცხოვრების სტილი და ხშირი დაავადებები

მეოთხე თავი შეეხება იმ დაავადებებს, რომლებიც გამომწვეულია ერთი გენის ან ერთი ქრომოსომის ანომალიებით. დიდი პროგრესი აღინიშნება ამ დაავადებების გამომწვევი სპეციფიური მუტაციების იდენტიფიკაციის კუთხით, რის ხარჯზეც უკეთ ხდება რისკის დადგენა და ზოგიერთ შემთხვევაში უფრო ეფექტური მკურნალობაც. თუმცა, აღნიშნული მდგომარეობები შეადგენს ადამიანის გენეტიკური დაავადებების მცირე ნაწილს. თანდაყოლილი მალფორმაციების უმეტესობა არ არის ერთი გენის ან ქრომოსომის დეფექტით გამომწვეული. მოზრდილთა ბევრი დაავადება, როგორცაა სიმსივნე, კარდიული დაავადება და დიაბეტი, განპირობებულია გენეტიკური კომპონენტით, მაგრამ ისევე და ისევე ეს დაავადებები არ არის გამომწვეული ერთი გენის ან ერთი ქრომოსომული ანომალიით. ეს დაავადებები, რომელთა მკურნალობაც მოქცეულია ჯანდაცვის სპეციალისტების ყურადღების ქვეშ, არის მრავალი გენეტიკური და გარემო ფაქტორების კომპლექსური ურთიერთქმედების შედეგი.

პოპულაციაში დაავადებების ინციდენსზე ზეგავლენის მქონე ფაქტორები

ინციდენტობისა და პრევალენტობის კონცეფციები

რამდენად ხშირია პოპულაციაში ისეთი დაავადებები, როგორცაა დიაბეტი? ამ კითხვაზე პასუხის გასაცემად გამოიყენება კარგად ჩამოყალიბებული საზომები. ინციდენტობის მაჩვენებელი არის დროის კონკრეტულ პერიოდში დაფიქსირებული დაავადების ახალი შემთხვევების რაოდენობა (როგორც წესი, 1 წელი) გაყოფილი პოპულაციაში ინდივიდების რაოდენობაზე. მნიშვნელი, როგორც წესი, გამოიხატება ადამიანი-წლით. ინციდენტობის მაჩვენებელი განსხვავდება პრევალენტობის მაჩვენებლისგან. ეს უკანასკნელი არის დაავადებების მქონე ინდივიდების წილი საერთო პოპულაციაში დროის კონკრეტულ მომენტში. ამგვარად პრევალენტობა ისაზღვრება როგორც ინციდენტობის მაჩვენებლით ასევე დაავადებული ადამიანების გადარჩენის პერიოდის ხანგრძლივობის მიხედვითაც. მაგალითად, შექმნილი იმუნოდეფიციტური სინდრომის (AIDS) პრევალენტობა უფრო მეტია ვიდრე ადრეული ინციდენტობის მაჩვენებელი რადგან ამ პათოლოგიის მქონე ინდივიდების სიცოცხლის ხანგრძლივობა რამდენიმე წელს მოიცავს.

ბევრი დაავადების პრევალენტობა განსხვავდება პოპულაციებს შორის. ცისტური ფიბროზი შედარებით ხშირია ევროპელებს შორის და ფიქსირდება 2500 ცოცხლად შობადობიდან ერთ შემთხვევაში. ამის საწინააღმდეგოდ, აღნიშნული პათოლოგია საკმაოდ იშვიათია აზიელებს შორის და ვლინდება 90000 ცოცხლად შობადობიდან ერთ შემთხვევაში. ანალოგიურად, ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება უვლინდება დაახლოებით 600 შავკანიანი ამერიკელიდან ერთს, თუმცა ეს პათოლოგია ნაკლებად გვხვდება თეთრკანიან პოპულაციაში. ორივე ეს დაავადება ერთ-ერთი შეჭიდული პათოლოგიაა და მათი გამოვლენის სიხშირე განსხვავებულია პოპულაციებს შორის დაავადების გამომწვევი მუტაციებიდან გამომდინარე (რაც ასე თუ ისე ხშირია სხვადასხვა პოპულაციაში). (თავის მხრივ, ეს ამ პოპულაციების განსხვავებული ისტორიული განვითარების შედეგაცაა). არაგენეტიკურ (გარემო ფაქტორები) ფაქტორებს მცირე გავლენა აქვს აღნიშნული დაავადების პრევალენტობაზე.

სურათი ხშირად უფრო კომპლექსური ხდება ზრდასრული პერიოდის თანამდევნი დაავადებებიდან გამომდინარე. მაგალითად, იაპონიაში მსხვილი ნაწლავის კიბოს შემთხვევები ბოლო პერიოდამდე შედარებით იშვიათი იყო, მაშინ როდესაც ეს პათოლოგია აშშ-ში დღესაც სიხშირით მეორე ტიპის კიბოს წარმოადგენს. კუჭის კიბო, კი უფრო ხშირია იაპონიაში და შედარებით იშვიათი აშშ-ში. ეს სტატისტიკა, თავისთავად, ვერ განასხვავებს გარემო ფაქტორების პოპულაციაზე გავლენას გენეტიკური ფაქტორების ზეგავლენისაგან. თუმცა, აშშ-ში ემიგრაციაში წასულ იაპონელებზე დაკვირვებით (ისინი ჯერ მოხვდნენ ჰავაიზე და შემდეგ უკვე კონტინე-

ნტოვან ამერიკაში) ჩვენ შეგვიძლია ვნახოთ, როგორია ამ პოპულაციაში მსხვილი ნაწილისა და კუჭის კიბოს მხრივ რეალობა. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს რომ იაპონელი ემიგრანტები უმეტეს შემთხვევაში ინარჩუნდებენ გენეტიკურ იდენტობას იაპონელებთან ოჯახის შექმნით. ჰავაიზე დაბადებული პირველი გენერაციის იაპონელთა თაობაში მსხვილი ნაწილის კიბოს შემთხვევების რაოდენობამ მოიმატა რამდენჯერმე - ჯერ კიდევ არ აჭარბებდა კონტინენტური ამერიკის შესაბამის მაჩვენებელს, მაგრამ უფრო მეტი იყო იაპონიის იგივე მაჩვენებელზე. რაც შეეხება კონტინენტურ ამერიკაში მცხოვრებ იაპონელთა მეორე გენერაციას, მსხვილი ნაწილის კიბოს სიხშირე გაიზარდა 5%-მდე, რაც უკვე უთანაბრდებოდა აშშ-ს მაჩვენებელს. ამავე დროს კუჭის კიბო ამერიკელ იაპონელებში შედარებით იშვიათი მოვლენა გახდა.

აღნიშნული დაკვირვება მკაცრად მიუთითებს გარემო ფაქტორების მნიშვნელოვან როლს მსხვილი ნაწილის და კუჭის კიბოს ეტიოლოგიაში. თითოეულ შემთხვევაში, დიეტა არის სავარაუდოდ რისკის მატარებელი - შეერთებულ შტატებში ცხიმოვანი, დაბალბოჭკოვანი დიეტა ზრდის მსხვილი ნაწილის კიბოს რისკს, მაშინ როდესაც იაპონიაში გავრცელებული თევზის შენახვისა და მომზადების ტექნიკა ზრდის კუჭის კიბოს განვითარების რისკს. ისიც საინტერესოა, რომ მსხვილის ნაწილის ინციდენსი იაპონიაში მნიშვნელოვნად გაიზარდა ბოლო ათწლეულების განმავლობაში, რადგან იაპონელებმა სულ უფრო მეტად დაიწყეს „დასავლური“ საკვების მიღება. თუმცა აღნიშნული შემთხვევები ვერ გამორიცხავს გენეტიკური ფაქტორების მნიშვნელობასაც კიბოს განვითარებასთან მიმართებაში. გენეტიკური ფაქტორი თამაშობს გარკვეულ როლს მსხვილი ნაწილისა და სხვა სახის კიბოს ეტიოლოგიაში.

რისკ-ფაქტორების ანალიზი

ზემოთ მოყვანილი შედარება წარმოადგენს რისკ-ფაქტორების (ამ შემთხვევაში დიეტა) ანალიზისა და ამ ფაქტორების პოპულაციაში დაავადების გავრცელებაზე ზეგავლენის შესწავლის მაგალითს. სპეციფიური რისკ-ფაქტორის ეფექტი ყველაზე ხშირად ფასდება ფარდობითი რისკით (*relative risk*). აღნიშნული საზომი გამოიხატება ფარდობის სახით:

ფარდობითი რისკის ანალიზის კლასიკური მაგალითია კვლევა ჩატარებული 40000 ბრიტანელ ექიმზე. კვლევის მიზანი იყო სიგარეტის ნევასა და ფილტვის კიბოს შორის კავშირის დადგენა. აღნიშნულ კვლევაში მწველ ექიმებში ფილტვის კიბოთი სიკვდილობის ინციდენსი შედარდა არამწველების შესაბამის მაჩვენებელს. ფილტვის კიბოთი გამონვეული სიკვდილობის ინციდენსი მძიმე მწველებში (იგულისხმება 25 სიგარეტზე მეტი დღეში) იყო 1.66 (1000 ადამიან-წელზე), მაშინ როდესაც არამწველებში ეს მაჩვენებელი იყო 0.07. ორი ინციდენსის ფარდობაა 1.66/0.07, რაც 23.7-ის ტოლია - ეს ნიშნავს რომ ფარდობითი რისკია 23.7 სიკვდილის შემთხვევა. ამგვარად შეიძლება ითქვას რომ მწველებში ფილტვის კიბოთი სიკვდილის რისკი თითქმის 24-ჯერ მეტია არამწველებთან შედარებით. ბევრმა სხვა კვლევამ დაადასტურა მსგავსი რისკის მაჩვენებელი.

მიუხედავად იმისა, რომ სიგარეტის მოწვევა აშკარად ზრდის ფილტვის კიბოს განვითარების რისკს (ისევე როგორც გულის დაავადების რისკს), უნდა ითქვას, რომ მწველთა უმეტესობას მაინც არ უფიქრობდა ფილტვის კიბო. ცხოვრების სტილთან დაკავშირებული სხვა ფაქტორები ასევე ახდენს გავლენას დაავადების განვითარებაზე (მაგ., ჰაერში კიბოს გამომწვევი მინარევების არსებობა როგორცაა აზბესტი). დაავადების განვითარებაში ასევე შეიძლება იყოს ჩართული გენეტიკური ფაქტორიც. მწველებს, რომელთაც აღნიშნებათ თამბაქოს ნევასთან შეჭიდული კომპონენტების მეტაბოლიზმში ჩართული გენები (როგორცაა CYP1A1 და GSTM1), აღნიშნებათ ფილტვის კიბოს განვითარების მნიშვნელოვნად მომატებული რისკი.

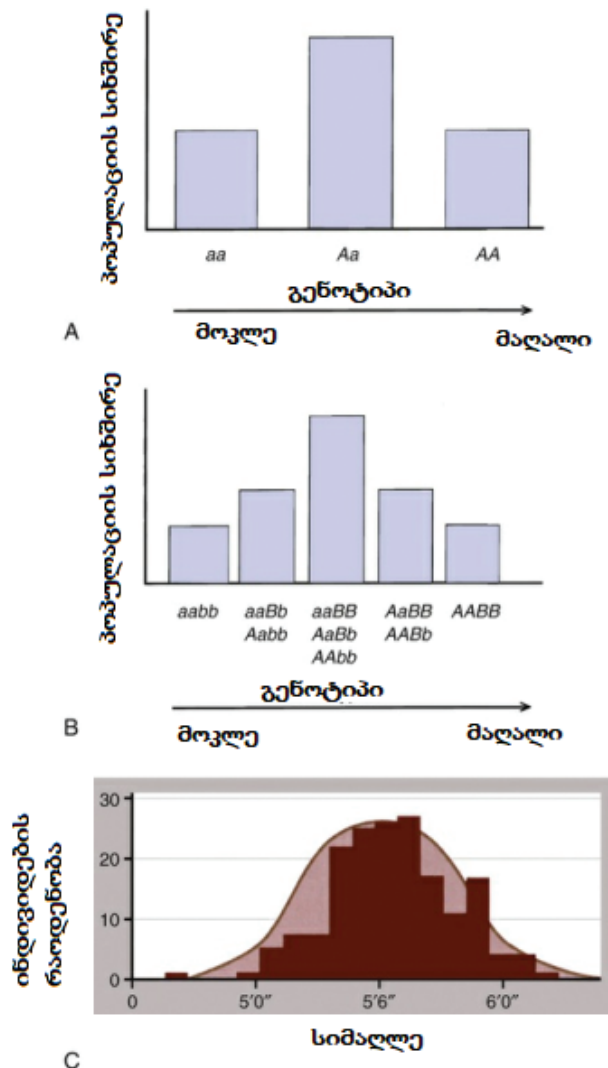
ბევრმა ფაქტორმა შეიძლება იქონიოს გავლენა ისეთი შეიქმნილი დაავადებების განვითარებაზე როგორცაა კიბო, დიაბეტი, და მაღალი არტერიული წნევა. აღნიშნული ფაქტორები მოიცავს ასაკს, სქესს, კვებით ჩვევებს, ფიზიკურ დატვირთვას და დაავადების ოჯახურ ანამნეზს. ჩვეულებრივ, აღნიშნულ გენეტიკურ და არაგენეტიკურ ფაქტორებს შორის გარკვეული კავშირი არსებობს. თითოეული ფაქტორის ეფექტი შეიძლება რაოდენობრივად განისაზღვროს ფარდობითი რისკის საშუალებით. ქვემოთ მოყვანილი მსჯელობა აჩვენებს გენეტიკური და გარემო ფაქტორების როლს ხშირი დაავადებების განვითარების რისკთან მიმართებაში.

მულტიფაქტორული მემკვიდრეობის პრინციპები ბაზისური მოდელი

მახასიათებლები, რომელთა ვარიაციები გამოწვეულია მრავალი გენის კომბინირებული ეფექტით, არიან პოლიგენურები („ბევრი გენი“). გარემო ფაქტორები სავარაუდოდ უნდა განაპირობებდეს მახასიათებლების მრავალფეროვნებას. მათ მულტიფაქტორულ მახასიათებლებს უწოდებენ. ბევრი რაოდენობრივი მახასიათებელი (მაგალითად, არტერიული წნევა რაც იზომება უწყვეტი რიცხობრივი შკალით) მულტიფაქტორულია. რადგან ისინი გამოწვეულია მრავალი გენეტიკური და გარემო ფაქტორების ურთიერთგამაძლიერებელი ეფექტით, აღნიშნული მახასიათებლები სავარაუდოდ უნდა მისდევდეს ნორმალური განაწილების პრინციპს ანუ ზარის ფორმის განაწილებას პოპულაციაში.

მოცემული მაგალითი გამოსახავს აღნიშნულ კონცეფციას. განვიხილოთ უმარტივესი შემთხვევა, დავუშვათ (ჰიპოთეტურად) რომ სიმაღლე ისაზღვრება ორი ალელის **A** და **a**-ს მქონე ერთი გენით. ალელი **A** ვთქვათ რომ განაპირობებს ინდივიდის მაღალ სიმაღლეს და **a** კი დაბალს. თუკი მოცემულ ლოკუსზე არ არის დომინანტურობა, მაშინ სავარაუდო სამი გენოტიპი (**AA**, **Aa**, **aa**) შექმნის სამ ფენოტიპს: მაღალ, საშუალო და დაბალ სიმაღლეს, შესაბამისად. დავუშვათ რომ **A** და **a** გენების სიხშირე არის თითოეულის 0.5. თუ შევხედავთ პოპულაციას, მაშინ სიმაღლის განაწილება შეიძლება გამოისახოს ისე როგორც ეს ნაჩვენებია სურათზე. 5.1, A-ზე.

სურათი 5.1 პოპულაციაში სიმაღლის გავრცელება



ახლა ცოტა უფრო რეალისტური დაშვება გავაკეთოთ და ვთქვათ, რომ სიმაღლეს ერთის მაგივრად ორი ლოკუსი განსაზღვრავს. მეორე ლოკუსს ასევე ორი ალელი აქვს, B (მაღალი) და b (დაბალი) და ისინი ისევე ახდენენ გავლენას ინდივიდის სიმაღლეზე (როგორც ალელები A და a). ახლა უკვე გვაქვს გენოტიპის შესაძლო ცხრა ვარიანტი: aabb, aabb, aaBB, Aabb, Aabb, AAbb, AABb და AABB. ინდივიდი შეიძლება იყოს ნული, ერთი, ორი, სამი ან ოთხი „მაღალი“ ალელის მატარებელი, ამგვარად ახლა უკვე ხუთი კონკრეტული ფენოტიპის გამოყოფა არის შესაძლებელი (იხ. სურათი 5.1, B). ამ უკანასკნელ მაგალითში სიმაღლის განაწილება გამოგონილ პოპულაციაში ჯერ კიდევ არ არის ნორმალურ რეალური პოპულაციისგან განსხვავებით, თუმცა ის უფრო ნორმალურისკენ იხრება ერთი გენის მაგალითისგან განსხვავებით.

ამ მაგალითის შედეგის განზოგადებისას შეიძლება ითქვას რომ გენი და გარემო ფაქტორები გავლენას ახდენს სიმაღლის ჩამოყალიბებაზე და თითოეულ მათგანს მცირე გავლენა აქვს. ამასთან ფენოტიპები შეიძლება იყოს მრავალფეროვანი, ისინი უმნიშვნელოდ განსხვავდებიან და პოპულაციაში სიმაღლის განაწილების ფორმა ზარის ფორმის მრუდს ემსგავსება, რომელიც ნაჩვენებია სურათზე 5.1, C-ზე.

ხაზგასასმელია ისიც, რომ მულტიფაქტორული მახასიათებლის ინდივიდუალური გენი, როგორცაა სიმაღლის გენი, მიყვება მენდელიანის დაშორების და დამოუკიდებელი გადაცემის პრინციპებს, სხვა გენების მსგავსად. ერთადერთი განსხვავებაა მხოლოდ ის რომ მათი უმრავლესობა ერთად ზემოქმედებს მახასიათებელზე. ამჟამად ცნობილია, რომ 200-ზე მეტი გენი განსაზღვრავს ადამიანების სიმაღლეს რაც განაპირობებს კიდევ სიმაღლის მრავალფეროვნებას.

სისხლის წნევა მულტიფაქტორული მახასიათებლის კიდევ ერთი მაგალითია. არსებობს კორელაცია ადამიანის სისხლის წნევასა (სისტოლური და დიასტოლური) და მათ შთამომავლებში შესაბამის მარჯვენაზე შორის. მყარი მტკიცებულების თანახმად აღნიშნული კორელაცია ნაწილობრივ გენებით არის განპირობებული, თუმცა წნევა ასევე განიცდის გარემო ფაქტორების ზეგავლენას, როგორცაა კვება, ვარჯიში და სტრესი. გენეტიკური კვლევები ორ ძირითად მიზანს ისახავს: გენების და გარემო ფაქტორების შედარებითი როლის იდენტიფიცირება და გაზომვა მულტიფაქტორული დაავადებების განვითარების საქმეში.

ზღურბლოვანი მოდელი

რიგი დაავადებები არ მიჰყვება ზარის ფორმის განაწილებას. ამის მაგივრად, ისინი მხოლოდ ორი სახით ვლინდება: ან არსებობს ან არ არსებობს ინდივიდებში. ეს ნიშნავს რომ ისინი არ მისდევენ ერთი გენით განპირობებული დაავადების მემკვიდრეობითობის მოსალოდნელ შაბლონს. აღნიშნული მოვლენის ყველაზე ხშირი ახსნაა დაავადების წილის განაწილება პოპულაციაში. იმ ინდივიდებს რომლებიც ხვდებიან განაწილების „მცირე“ ბოლოში, აღენიშნებათ დაავადების განვითარების ნაკლები შანსი (მაგ., მათ აღენიშნებათ დაავადების გამომწვევი ალელების ან გარემო ფაქტორების მცირე რაოდენობა). იმ ინდივიდებს, რომლებიც ხვდებიან განაწილების „მაღალ“ ბოლოში, აღენიშნებათ დაავადების გამომწვევი მეტი გენი და გარემო ფაქტორები და ამ დაავადების განვითარების მეტი ალბათობაც. ის დაავადებები, რომლებიც არსებობენ ან არ-არსებობენ, გამოვლენისთვის საჭიროებენ ზღურბლოვანი წილის გადალახვას. ამ ზღურბლის ქვემოთ ინდივიდები ნორმალურები არიან; მის ზემოთ ინდივიდებს დაავადება უვლინდებათ.

ამ ზღურბლოვანი მოდელზე დაფუძნებული დაავადება პილორული სტენოზი, რომელიც დაბადებისთანავე ვლინდება და გამონვეულია პილორუსის შევიწროებით ან ობსტრუქციით (ადგილი კუჭსა და ნაწლავებს შორის). ქრონიკული ღებინება, ყაბზობა, წონის კარგვა და ელექტროლიტური დისბალანსი თან სდევს აღნიშნულ პათოლოგიას, რომელიც ზოგჯერ თავისით იხსნება ხოლმე, ზოგჯერ კი ქირურგიულ მკურნალობას საჭიროებს. პილორული სტენოზის გავრცელება თეთრკანიან პოპულაციაში არის დაახლოებით სამი შემთხვევა 1000 ცოცხალ დაბადებულზე. ის უფრო ხშირია მამაკაცებში ვიდრე ქალებში: ვლინდება 200 მამაკაცში ერთხელ და 1000 ქალში ერთხელ. საფიქრებელია რომ პრევალენსებს შორის ასეთი სხვაობა მიუთითებს დაავადების წილის ორი ზღურბლის არსებობაზე- უფრო მცირე მამაკაცებში და უფრო მაღალი ქალებში. მამაკაცების ნაკლები ზღურბლი მიუთითებს, რომ ამ სქესის წარმომადგენლებში დაავადების გენერირებისათვის დაავადების გამომწვევი ნაკლები ფაქტორია საჭირო.

დაავადების წილის ზღურბლის კონცეფციამ შეიძლება ახსნას განმეორებითი რისკების ფორმები პილორული სტენოზის ფონზე. გაითვალისწინეთ, რომ რადგან მამაკაცებს აქვთ დაბალი ზღურბლი, ყოველთვის ახასიათებთ უფრო მაღალი რისკი, ქალებთან შედარებით. თუმცა, დედამამიშვილებში განმეორებითი რისკი ასევე დამოკიდებულია პრობანდის სქესზე (ანუ, პირველი დაავადებული ინდივიდის სქესზე, რომლის დიაგნოსტიკაც მოხდა ოჯახში). რისკი უფრო მაღალია მდედრობითი სქესის პრობანდის შემთხვევაში. ეს ასახავს იმ კონცეფციას, რომ მდედრობითი სქესი, რომელსაც დაავადების წილის უფრო მაღალი ზღურბლი აქვს, უფრო მეტი დაავადების გამომწვევი ფაქტორის ზემოქმედებას უნდა განიცდიდეს მსგავსი დაავადების მქონე მამაკაცებთან შედარებით. ამგვარად ოჯახებს, სადაც პათოლოგიის მატარებელი ქალია, უნდა აღენიშნებოდეთ მეტი გენეტიკური და გარემო რისკ-ფაქტორები და მომავალ თაობებში პილორული სტენოზის განვითარების მეტი განმეორებითი რისკიც. მოსალოდნელია, რომ ყველაზე მაღალი კატეგორიის რისკი აღენიშნოთ ქალი პრობანდის მამაკაც ნათესავებს.

მსგავსი მემკვიდრეობითობის ფორმა იქნა ნანახი აუტიზმის შემთხვევაში - ქცევითი დარღვევა რომლის მაჩვენებელი მამაკაცებსა და ქალებში არის 4:1-თან. როგორც მოსალოდნელია მულტიფაქტორული აშლილობისთვის, განმეორებითი რისკი მამრობითი სქესის ინდივიდის ძმებში (10%) უფრო დაბალია, ვიდრე მდედრობითი სქესის ინდივიდის ძმებში (12%). როდესაც დაავადების სქესთა თანაფარდობა შებრუნებულია (ანუ უფრო მეტად დაავადებულია ქალები, ვიდრე მამაკაცები), მოსალოდნელია უფრო მაღალი განმეორებითი რისკი მამაკაცი პრობანდის შემთხვევაში.

ითვლება, რომ გარკვეული თანდაყოლილი მანკები შეესაბამება აღნიშნულ მოდელს. მათ შორისაა იზოლირებული ტუჩის და/ან სასის ნაპრალი (CL/P), ნერვული მილის დეფექტები (ანენცეფალია, სპინა ბიფიდა), ტერფების (ტალიპები) პათოლოგია და გულის თანდაყოლილი დაავადების ზოგიერთი ფორმა. ამ კონტექსტში „იზოლირებული“ ნიშნავს რომ მხოლოდ აღნიშნული მახასიათებელი ვლინდება (მაგ., აღნიშნული მახასიათებელი არ არის უფრო დიდი აღმოჩენების ნაწილი, როგორც ეს ტრისომია 13-ის ფონზე CL/P-ის შემთხვევაში აღინიშნება). ამასთან, მოზრდილთათვის დამახასიათებელი ბევრი დაავადება, როგორცაა ჰიპერტენზია, კორონარული პათოლოგია, ინსულტი, დიაბეტი (ტიპი ერთი და ტიპი ორი) და ზოგიერთი სახის კიბო, ჩვეულებრივ გამონვეულია გენეტიკური და გარემო ფაქტორების ურთიერთქმედებით და ამგვარად შეიძლება განიხილებოდეს როგორც მულტიფაქტორული დაავადება.

განმეორებითი რისკები და გადაცემის ფორმები

მაშინ, როცა დედამამიშვილებში განმეორებითი რისკი შეიძლება დარწმუნებით განისაზღვროს ერთგენიან დაავადებებთან მიმართებაში (მაგ., 50% ტიპური აუტოსომურ დომინანტური დაავადებებისთვის, 25% აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებებისთვის), მულტიფაქტორული დაავადებების შემთხვევაში ეს გაცილებით გართულებულია. ეს განპირობებულია იმით, რომ დაავადების განმსაზღვრელი გენების რიცხვი როგორც წესი უცნობია, მშობლების ზუსტი ალელური კონსტიტუცია უცნობია და გარემოზე ზემოქმედების ხარისხი შეიძლება არსებითად განსხვავდებოდეს. უმეტეს მულტიფაქტორულ დაავადებებში, ემპირიული რისკები (მაგ. რისკები, რომლებიც ეფუძნება მონაცემებზე პირდაპირ დაკვირვებას) დათვლილია. ემპირიული რისკის დასათვლელად, დაავადების მქონე ბავშვის (პრობანდი) ოჯახის წევრების სერიული გამოკვლევა ხდება. შემდეგ უკვე წარმოებს პრობანდის დედამამიშვილების შესწავლა დაავადების მატარებელი დედამამიშვილების პროცენტის დასადგენად. მაგალითად, აშშ-ში ნერვული მილის დეფექტის მქონე ინდივიდების დედამამიშვილების 3%-ს ასევე აღენიშნება აღნიშნული დაავადება. ამგვარად აშშ-ში ნერვული მილის დეფექტის მქონე ბავშვის მშობლებისთვის განმეორებითი რისკი შეადგენს 3%-ს. ისეთი შემთხვევისთვის, როგორცაა CL/P, რომელიც არ არის სასიკვდილო ან მკვეთრი უუნარობის გამომწვევი, განმეორებითი რისკი შეიძლება შეფასდეს პათოლოგიის მატარებელი მშობლების შთამომავლებისთვისაც. რადგან თითოეული მულტიფაქტორული დაავადება ხასიათდება სხვადასხვა ტიპისა და რაოდენობის რისკ-ფაქტორებით, ემპირიული განმეორებითი რისკიც მრავალფეროვნებით ხასიათდება.

უმრავლესი ერთ-გენიანი დაავადებისგან განსხვავებით, განმეორებითი რისკი მულტიფაქტორული დაავადებებისთვის შეიძლება მნიშვნელოვნად შეიცვალოს ერთი პოპულაციიდან მეორე პოპულაციაში, რადგან ამ პოპულაციებს შორის შეიძლება განსხვავებული იყოს გენეზისა და გარემო ფაქტორების სიხშირეც.

ხანდახან ძნელია პოლიგენური ან მულტიფაქტორული დაავადებების განსხვავება ერთ-გენიანი დაავადებებისგან, რაც ამცირებს პენეტრაციას და გამოვლენის მრავალფეროვნებას. დიდი რაოდენობით მონაცემები და კარგი ეპიდემიოლოგიური მონაცემებია საჭირო განსხვავებების დასადგენად. რამდენიმე კრიტერიუმი გამოიყენება ხშირად მულტიფაქტორული მემკვიდრეობის განსასაზღვრად.

პირველი, განმეორებითი რისკი მატულობს ოჯახის ერთ წევრზე მეტი ინდივიდის დაავადების შემთხვევაში, მაგალითად, დედამამიშვილების განმეორებითი რისკი პარკუჭოვან სეპტალურ დეფექტთან მიმართებაში (VSD, ტიპიური თანდაყოლილი გულის პათოლოგია) არის 3% თუკი მხოლოდ ერთ დედამამიშვილს აღენიშნება დაავადება. მაგრამ ეს მაჩვენებელი მიახლოებით 10% ხდება თუკი ეს VSD უფიქსირდება ორ დედამამიშვილს. იგივე ტენდენცია აღინიშნება სხვა მულტიფაქტორული დაავადებების შემთხვევაში, როგორცაა ნერვული მილის დეფექტი და აუტიზმი. ამის საპირისპიროდ, ერთ-გენიანი დაავადების განმეორებითი რისკი რჩება იგივე მიუხედავად დაავადებული დედამამიშვილების რაოდენობისა. თუმცა მატება არ ნიშნავს იმას რომ ოჯახური რისკი რეალურად იცვლება. ეს უფრო ნიშნავს, რომ ოჯახური ჭეშმარიტი რისკის შესახებ მეტი ინფორმაცია არსებობს; რადგან მათ პათოლოგიის მატარებელი ორი შვილი ჰყავთ, ისინი, სავარაუდოდ, დაავადების გამოვლენის განაწილების უფრო მაღალ მაჩვენებელს შეესაბამებიან, ვიდრე ოჯახი, რომელსაც ჰყავს პათოლოგიის მატარებელი მხოლოდ ერთი ბავშვი. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, მათ მეტი რისკ-ფაქტორები აღენიშნებათ (გენეტიკურიც და გარემო ფაქტორებიც) და უფრო სავარაუდოცაა რომ მათ შვილებს დაავადება გამოუვლინდებათ.

მეორე, თუკი პრობანდს დაავადება უფრო მძიმედ უვლინდება, მაშინ განმეორებითი რისკიც უფრო მაღალია. ეს ისევე და ისევე შესაბამისობაშია დაავადების წილის მოდელთან რადგან უფრო მძიმე გამოვლინება მიუთითებს რომ ინდივიდი განეკუთვნება განაწილების უკიდურეს ბოლო ნაწილს. ამგვარად მის ნათესავებს დაავადების გენის მატარებლობის მომატებული რისკი აღენიშნებათ. მაგალითად, ორმხრივი (ორივე მხარეს) CL/P-ის არსებობა ზრდის ოჯახის წევრების განმეორებით რისკს, ცალმხრივ არსებობასთან (ერთი მხარე) შედარებით.

მესამე, განმეორებითი რისკი უფრო მაღალია თუ პრობანდი იმ სქესის წარმომადგენელია სადაც პათოლოგია ნაკლები გავრცელებით ხასიათდება (იხ. პილორულ სტენოზზე წინა მსჯელობა). ეს იმიტომ ხდება, რომ ნაკლებად მგრძობიარე სქესის დაზარალებული ინდივიდი, როგორც წესი, უფრო განაპირა პოზიციაზე ხვდება დაავადების არსებობის შესაძლო განაწილებაში.

მეოთხე, დაავადების განმეორებითი რისკი ჩვეულებრივ სწრაფად მცირდება უფრო შორეულ ნათესავებში. მაშინ როცა ერთგენიანი დაავადების შებრუნებითი რისკი მცირდება 50%-ით ყოველი სახის ურთიერთობის დროს (მაგ., აუტოსომურ დომინანტურ დაავადებას აქვს 50%-იანი განმეორებითი რისკი და-ძმების შემთხვევაში, 25% - ბიძა-ძმისშვილის შემთხვევაში, 12.5% - პირველი რიგის ბიძაშვილების შემთხვევაში), ის ბევრად უფრო სწრაფად მცირდება მულტიფაქტორული დაავადებების დროს. ეს მიუთითებს იმ ფაქტზე, რომ ბევრი გენის და გარემო ფაქტორის კომბინირებაა საჭირო გარკვეული მახასიათებლის მისაღებად. ნაკლებად სავარაუდოა რომ ყველა საჭირო რისკ-ფაქტორი დაფიქსირდეს ნაკლები სიახლოვის ოჯახის წევრებში.

და ბოლოს, თუკი პოპულაციაში დაავადების პრევალენსი არის f , პრობანდის შთამომავლების და დედამამიშვილების რისკი იქნება \sqrt{f} . ეს არ მართლდება ერთ გენიანი მახასიათებლის შემთხვევაში, რადგან მათი განმეორებითი რიკები პოპულაციის პრევალენსზე არ არის დამოკიდებული. ეს არ არის აბსოლუტური წესი მულტიფაქტორულ მახასიათებლებთან მიმართებაში, თუმცა ბევრი ასეთი დაავადება შესაბამისობაშია მაინც ამ პროგნოზთან.

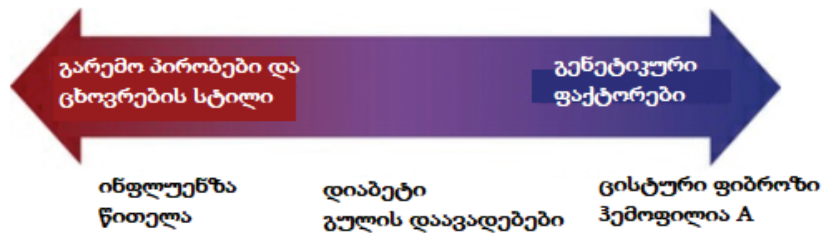
სურათი 5-2 სპინა ფიზიდა და ანენცეფალია



ბუნება და აღზრდა: გენებისა და გარემო ფაქტორების გამიჯვნა

ოჯახის წევრები ინანილებენ გენებს და ცხოვრობენ საერთო გარემოში. ოჯახური ანამნეზი, მაგალითად არტერიული წნევა, განიცდის როგორც გენების (ბენებრივი) ასევე გარემო ფაქტორების (შეძენილი) ზეგავლენას. საუკუნეების განმავლობაში მიმდინარეობდა დავა ორი ტიპის ფაქტორების მნიშვნელოვნებასთან დაკავშირებით. რა თქმა უნდა შეცდომაა ამ ფაქტორების მნიშვნელოვნება ერთმანეთისგან დამოუკიდებლად განვიხილოთ. მახასიათებლების მცირე ნაწილია მხოლოდ გენებით ან მხოლოდ გარკვეული გარემო ფაქტორებით განპირობებული. უმეტეს შემთხვევაში ორივე ეს ფაქტორი ერთად მოქმედებს. უფრო მიზანშეწონილია განისაზღვროს როგორც გენეტიკური ასევე გარემო ფაქტორების ფარდობითი გავლენა (სურათი 5-3). ეს მიდგომა გააადვილებს დაავადების ეტიოლოგიის აღქმასა და გაგებას. ასევე გააუმჯობესებს საზოგადოებრივი ჯანდაცვის დაგეგმარების პროცესს. იმ დაავადებების შემთხვევაში, სადაც გენეტიკური ფაქტორების როლი მცირეა, როგორცაა მაგალითად ფილტვის კიბო, მათი პრევენცია ეფექტურადაა შესაძლებელი ცხოვრების სტილის მოდიფიცირების გზით (მაგ., თავი დავანებოთ თამბაქოს მოხმარებას). იმ დაავადებების შემთხვევაში კი, სადაც გენეტიკურ ფაქტორების ზემოქმედება უფრო მნიშვნელოვანია, მაგალითად ძუძუს კიბო, ოჯახური ანამნეზის გამოკვლევა შესაძლოა ისეთივე მნიშვნელოვნების იყოს როგორც ცხოვრების სტილის მოდიფიცირება. ქვემოთ განხილულია ორი კვლევა დაკავშირებული გენებისა და გარემო ფაქტორების ფარდობითი გავლენის შესწავლასთან: ტყუპებზე ჩატარებული კვლევა და შვილად აყვანილებზე ჩატარებული კვლევა.

სურათი 5.3 გენეტიკური დაავადებების განგრძობა



ტყუპებზე ჩატარებული კვლევები

თეთრკანიან პოპულაციაში ტყუპების ალბათობა არის 100 შობადობაზე ერთი. ტყუპების ალბათობა მეტია შავკანიანებში და უფრო ნაკლები აზიურ პოპულაციაში. მონოზოგოტური (MZ; იდენტური) ტყუპები ყალიბდება მაშინ როდესაც ჩანასახის გაყოფა ხდება ორი იდენტურ ემბრიონად. რადგან ისინი გენეტიკურად იდენტურები არიან, MZ ტყუპები წარმოადგენენ ბუნებრივი კლონების მაგალითს. დიზიგოტური (DZ, არაიდენტური) ტყუპები არის ორმაგი ოვულაციის და შემდეგ უკვე ორივე კვერცხუჯრედის სხვადასხვა სპერმით განაყოფიერების შედეგი. ამგვარად დიზიგოტური ტყუპები გენეტიკურად ჩვეულებრივი დედამამიშვილების მსგავსია. რადგან ორი კვერცხუჯრედის განაყოფიერებისთვის საჭიროა სხვადასხვა სპერმის უჯრედი, ამიტომ შესაძლებელია DZ ტყუპებს ჰყავდეს ორი სხვადასხვა მამა. მაშინ როდესაც MZ ტყუპების სიხშირე პოპულაციაში მუდმივია, DZ ტყუპების რაოდენობა გარკვეულწილად ცვალებადობს. DZ ტყუპების ალბათობა იზრდება დედის ასაკის მატებასთან ერთად და 40 წელს გადაბიჯების შემდეგ ალბათობა მცირდება.

რადგან MZ ტყუპები გენეტიკურად მსგავსნი არიან, მათ შორის ნებისმიერი განსხვავება გამონვეული უნდა იყოს მხოლოდ გარემო ფაქტორებით. MZ ტყუპები ერთმანეთის მსგავსნი უნდა იყვნენ და მათი ეს მახასიათებლები მნიშვნელოვნად უნდა იქნას განპირობებული გენებით. DZ ტყუპები ეფექტური შედარების საშუალებას იძლევა, რადგან ისინი ისეთივე გარემო ფაქტორების ზეგავლენას განიცდიან როგორც MZ ტყუპები (ამ უკანასკნელთა შორის გენეტიკური სხვაობა მსგავსია ჩვეულებრივი დედამამიშვილებს შორის სხვაობას). ამგვარად ტყუპებზე ჩატარებული კვლევები ჩვილებრივ გულისხმობს MZ და DZ ტყუპების შედარებას. თუ ორივე ტყუპს უვლინდება ერთი მახასიათებელი (მაგ., ტუჩის ნაპრალი - კურდღლის ტუჩი - cleft lip) მაშინ ამბობენ რომ ისინი კონკორდანტულები არიან. თუკი მათ არ უვლინდებათ მსგავსი მახასიათებელი, მაშინ მათ დისკორდანტულებს უწოდებენ. იმ მახასიათებლებთან მიმართებაში, რომლებიც სრულად განპირობებულია გენებით, MZ ტყუპები ყოველთვის კონკორდანტულები არიან. ხოლო DZ ტყუპები ნაკლებად კონკორდანტულები უნდა იყვნენ, რადგან სხვა დედამამიშვილების მსგავსად, იზიარებენ მხოლოდ DNA-ის 50%-ს. კონკორდანტობის მაჩვენებელი შეიძლება ასევე იყოს განსხვავებული DZ ტყუპების სქესის მიხედვითაც, რადგან მათ განსხვავებული მამაკაცის და ქალის გენები აღენიშნებათ. ამგვარად MZ და DZ კონკორდანტობის სიხშირის შესადარებლად გამოყენებული უნდა იქნას ერთი და იგივე სქესის ტყუპები, რადგან MZ ტყუპები აუცილებლად ერთი სქესისაა.

აღსანიშნია, რომ გადამდები დაავადებების კონკორდანტობის მაჩვენებელი, როგორცაა წითელა, მსგავსია MZ და DZ ტყუპებში. ეს მოსალოდნელიცაა, რადგან ეს დაავადებები ნაკლებად არის განპირობებული გენებით. მეორეს მხრივ, ისეთი დაავადებების კონკორდანტობის მაჩვენებელი, როგორცაა შიზოფრენია და ბიპოლარული აშლილობა, საკმაოდ განსხვავდება რადგან მათ განვითარებაში მნიშვნელოვანი როლი გენეტიკურ კომპონენტს ენიჭება. MZ კორელაციები დერმატოგლიფებისთვის (თითის ანაბეჭდები), რომლებიც თითქმის მთლიანად განისაზღვრება გენებით, უახლოვდება 1.0-ს.

ერთ დროს ითვლებოდა, რომ ტყუპები წარმოადგენდნენ სრულყოფილ „ბუნებრივ ლაბორატორიას“ სადაც შესაძლებელია გენეტიკური და გარემო ფაქტორების შესწავლა, მაგრამ ბოლო პერიოდში გარკვეული სიძნელეები წარმოიშვა აღნიშნული მიმართულებით. ყველაზე მნიშვნელოვანი დაშვებაა MZ და DZ ტყუპების გარემოს სრული მსგავსება. როგორც მოსალოდნელი იყო, MZ ტყუპების მიმართ დამოკიდებულება უფრო მსგავსია DZ ტყუპებთან შედარებით. ტყუპების გარშემო არსებული გარემოს მსგავსებამ შეიძლება დაახლოვოს MZ ტყუპების მახასიათებლები, რაც გააძლიერებს გენების ზეგავლენის გამოვლინებასაც. თანაც MZ ტყუპები შეიძლება თვითონვე ეძიებდნენ მსგავს გარემოს, რაც კიდევ უფრო აძლიერებს მათ გარშემო სიტუაციის ჰომოგენურობას. მეორეს მხრივ, სავარაუდოა რომ MZ ტყუპები შეიძლება ცდილობდნენ ინდივიდუალიზმის ხაზგასმას და ამისთვის ცდილობდნენ განსხვავებული პერსონალი მახასიათებლების ჩამოყალიბებას.

შვილად აყვანილებზე კვლევები

შვილად აყვანილებზე ჩატარებული კვლევები ასევე გამოიყენება მულტიფაქტორული მახასიათებლების განვითარებაში გენეტიკური ფაქტორების როლის დასადგენად. კვლევები ჩატარდა დაავადებების მქონე მშობლების იმ ბავშვებზე, რომლებიც შემდგომ იზრდებოდნენ ისეთ ადამიანებთან რომლებსაც აღნიშნული დაავადებების ნაკლები რისკი უფიქსირდებოდათ. ზოგიერთ შემთხვევებში ასეთ ბავშვებს კონკრეტული დაავადება უფრო ნაკლებად უვითარდებოდათ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (მაგ., საკონტროლო ჯგუფი შედგებოდა ბავშვებისგან რომელთა ბიოლოგიურ მშობლებსაც ეს დაავადება არ აღნიშნებოდათ). ამ გზით მიიღებოდა გარკვეული მტკიცებულებები გენებსა და დაავადებებს შორის მიზეზობრივი კავშირის შესახებ, რადგან შვილად აყვანილების გარემო პირობები განსხვავდებოდა ბიოლოგიური მშობლების გარემოსაგან. მაგალითად, შვილად შიზოფრენიის მქონე მშობლების შვილად აყვანილი ბავშვების 8% - 10%-ს უვითარდებოდა შიზოფრენია, მაშინ როდესაც ამ დაავადებების არმქონე ბიოლოგიური მშობლების შვილად აყვანილ ბავშვებში აღნიშნული მაჩვენებელი იყო 1%.

ტყუპებზე ჩატარებული კვლევების მსგავსად, გარკვეული სიფრთხილით უნდა მოხდეს შვილად აყვანილებზე ჩატარებული კვლევების შედეგების ინტერპრეტირება. პირველი, პრენატალური გარემოს შესაძლოა ხანგრძლივი გავლენა ჰქონდეს შვილად აყვანილ ბავშვებზე. მეორე, ბავშვების შვილად აყვანა ზოგჯერ ხდება მათი დაბადებიდან რამდენიმე წლის შემდეგ, რის გამოც სავარაუდოა ბიოლოგიურ მშობლებს გარკვეული გავლენა ჰქონდეთ ამ ბავშვების გარშემო არსებულ გარემოზე მათ შვილად აყვანამდე. და ბოლოს, გაშვილების სააგენტოები ზოგჯერ ცდილობენ ბავშვისთვის მოიძიონ მათი ბიოლოგიური მშობლების სხვადასხვა პარამეტრებით მსგავსი მშობლები - განათლების დონე, სოცოეკონომიკური სტატუსი და სხვ. ყველა აღნიშნული ფაქტორი შესაძლოა აძლიერებდეს ბიოლოგიური მემკვიდრეობის ზეგავლენას.

ჩამოთვლილი დათქმები, ტყუპებზე ჩატარებული კვლევების მსგავსად, ხაზს უსვავს შვილად აყვანილებზე ჩატარებული კვლევების შედეგების სიფრთხილით ანალიზის აუცილებლობას. ამ მიდგომაზე დაყრდნობით ვერ ხდება მულტიფაქტორულ დაავადებებში გენების როლის შესაფასებელი ცალსახა საზომების განსაზღვრა და ვერ ხერხდება დაავადების განვითარებაზე პასუხისმგებელი სპეციფიური გენების იდენტიფიცირებაც. თუმცა ეს კვლევები იძლევა წინასწარ მოსაზრებებს მულტიფაქტორული დაავადების ჩამოყალიბებაში გენეტიკური ფაქტორების როლის შესახებ. ამჟამად დახვეწილი მოლეკულური ტექნიკა გამოიყენება კონკრეტული გენების იდენტიფიცირების მიზნით მულტიფაქტორული დაავადებებისადმი მიდრეკილების შესაფასებლად.

როგორც მსჯელობიდან ჩანს ხშირად დაავადებები არ წარმოადგენს არც მხოლოდ გენეტიკური ან არც მხოლოდ გარემო ფაქტორების ზემოქმედების შედეგს. როგორც წესი ეს ფაქტორები ურთიერთქმედებენ და ასე განსაზღვრავენ ამ დაავადებების განვითარების ალბათობას. ზოგიერთ შემთხვევაში გენეტიკური წინასწარგანწყობა გარემო ფაქტორებთან დაკავშირების შემდეგ გაცილებით უფრო ზრდის დაავადების განვითარების რისკს ვიდრე ამას იზოლირებული გენეტიკური ფაქტორი გააკეთებდა. გენი-გარემოს ურთიერთქმედების კარგი მაგალითია $\alpha 1$ -ანტიტრიფსინის დეფიციტი, გენეტიკური მდგომარეობა რომელიც ინვესს პულმონურ ემფიზემას და რომელიც მწვავედება სიგარეტის ნევის ფონზე.

ხშირი დაავადებების გენეტიკა

ზოგიერთი ხშირი მულტიფაქტორული დარღვევები, თანდაყოლილი მალფორმაციები, დაბადებისთანავე ვლინდება ხოლმე. ზოგიერთი, მაგალითად გულის პათოლოგიები, სიმსივნე, დიაბეტი და უმეტესი ფსიქიატრიული დარღვევები, ხშირად ვლინდება მოზარდ ან ზრდასრულ ინდივიდებში. რადგან აღნიშნული დარღვევები კომპლექსური ბუნებისაა, მათი გენეტიკური საწყისის აღმოჩენა სერიოზულ პრობლემას წარმოადგენს. თუმცა ამ მიმართულებით მნიშვნელოვანი წინსვლა აღინიშნება.

თანდაყოლილი მალფორმაციები

თანდაყოლილი დაავადებები დაბადების მომენტშივე არსებობს. ახალშობილთა დაახლოებით 2%-ს დაბადებისთანავე უვლინდება თანდაყოლილი მალფორმაციები; მათი უმეტესობა მულტიფაქტორული ეტიოლოგისაა. დედამამიშვილებში განმეორებითი რისკი უმეტესი ამ დარღვევებისთვის მერყეობს 1%-დან 5%-ს შორის.

ზოგიერთი თანდაყოლილი მალფორმაცია, როგორცაა CL/P და პილორული სტენოზი, შედარებით იოლად სამკურნალოა და შესაბამისად არ უნდა წარმოადგენდეს ძალიან სერიოზულ პრობლემას. სხვა პათოლოგიები, როგორცაა ნერვული მილის დეფექტი, შედარებით უფრო სერიოზული შედეგების მომტანია. მიუხედავად იმისა, რომ თანდაყოლილი მალფორმაციის შემთხვევები ვლინდება ხოლმე სხვა პრობლემების არარსებობის ფონზე, მაინც საკმაოდ ხშირია მათი სხვა დარღვევების ფონზე გამოვლენა. მაგალითად, ჰიდროცეფალია და ტერფმრუდობა მეორადად ნანახია სპინა ბიფიდას ფონზე, CL/P ხშირად ვლინდება ტრისომია 13-ის მატარებელ ჩვილებში და გულის თანდაყოლილი დეფექტები ნანახია სხვა ბევრი პათოლოგიის მქონე ბავშვებში (დაუნის სინდრომის ჩათვლით).

გარემო ფაქტორები ასევე იწვევენ ზოგიერთ თანდაყოლილ მალფორმაციებს. ამის მაგალითია თალიდომიდი, სედაციური საშუალება გამოყენებული ფეხმძიმეებში 1960-იანი წლებიდან მოყოლებული. ფეხმძიმობის ადრეულ ეტაპზე ამ მედიკამენტის გამოყენება ხშირად იწვევს ფოკომელიას (მძიმედ დამოკლებული კიდურები) ჩვილებში. დედებში აკნეს სამკურნალოდ გამოყენებული რეტინოინის მჟავა შეიძლება გახდეს გულის, სასმენი აპარატის და ცენტრალური ნერვული სისტემის თანდაყოლილი პათოლოგიების განვითარების მიზეზი. დედის მიერ გადატანილი წითურა შესაძლოა გახდეს გულის თანდაყოლილი დეფექტის ჩამოყალიბების მიზეზი.

ზრდასრულ პოპულაციაში მულტიფაქტორული დარღვევები

ბოლო პერიოდამდე, მცირედი ინფორმაცია არსებობდა მოზრდილთა ხშირი დაავადებების გამომწვევი სპეციფიკური გენების შესახებ. ამჟამად ხელმისაწვდომი უფრო ძლიერი ლაბორატორიული და სხვა ტექნიკური საშუალებების გამოყენების ფონზე არსებული სიტუაცია იცვლება. აღნიშნული სექცია მიმოიხილავს ამ დაავადებების გენეტიკური მახასიათებლების იდენტიფიცირების კუთხით მიღწეულ პროგრესს.

კორონარული დაავადება

ცნობილია რომ კორონარული პათოლოგია (CHD) აშშ-ში წარმოადგენს სიკვდილობის წამყვან მიზეზს და მასზე მოდის საერთო სიკვდილობის 25%. ამ პათოლოგიის გამომწვევი მიზეზია კორონარული არტერიების ათეროსკლეროზი (ლიპიდების შემცველი ფოლაქების მიერ სანათურის შევიწროების გამო). აღნიშნული შევიწროება აფერხებს სისხლის მიწოდებას გულის კუნთში, რასაც შესაძლებელია მოჰყვეს მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარება (გულის კუნთის ქსოვილის დაზიანება ჟანგბადის არასაკმარისად მიწოდების გამო). თავის ტვინის მომარაგებელ არტერიებში ათეროსკლეროზის განვითარება შესაძლოა იწვევდეს მიზეზი გახდეს. გულის დაავადების ბევრი რისკ-ფაქტორი იქნა იდენტიფიცირებული სიმსუქნის, სიგარეტის ნევის, ჰიპერტენზიის, მომატებული ქოლესტეროლის დონის და ოჯახური ანამნეზის ჩათვლით (ერთი ან მეტი შემთხვევა პირველი რიგის ნათესავებში). ბევრმა კვლევამ შეისწავლა ოჯახური ანამნეზის როლი CHD-ის განვითარებაში და აღმოჩნდა რომ ამ ანამნეზის მქონე ადამიანებს აღნიშ-

ნული დაავადების განვითარების 2-7-ჯერ მეტი ალბათობა აღენიშნებათ ამ ანამნეზის არმქონე პირებთან შედარებით (ეს არის გულის დაავადების ფარდობითი რისკი ოჯახურ ანამნეზთან მიმართებაში). ზოგადად, აღნიშნული კვლევები ასევე აჩვენებს რისკის მატებას თუკი : 1) უფრო მეტ ნათესავს აღნიშნება აღნიშნული პათოლოგია, 2) უფრო დაავადებულია მდებარეობითი სქესის ნათესავები და 3) ნათესავებში დაავადების გამოვლენა ხდება ადრეულ ასაკში (55 წლამდე). მაგალითად, ერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ 20-დან 39 წლამდე ასაკის მამაკაცებს CHD-ის შედარებითი რისკი ჰქონდათ 3, თუკი ეს დაავადება აღენიშნებოდათ მათი პირველი რიგის ნათესავებს. რისკი 13-მდე მატულობდა როდესაც დაავადება უვლინდებოდა ერთზე მეტ პირველი რიგის ნათესავს და თანაც 55 წლამდე ასაკში.

გენების რა ნაწილი განაპირობებს ოჯახურ კარდიოლოგიურ ანამნეზს? ათეროსკლეროზის განვითარების კუთხით ლიპიდების მნიშვნელოვანი როლიდან გამომდინარე, ბევრი კვლევა ორიენტირდება სხვადასხვა ლიპოპროტეინების გენეტიკურ დეტერმინანტებზე. ამ მიმართულებით სერიოზული წინგადადგმული ნაბიჯი იყო იმ რამდენიმე გენის იდენტიფიცირება, რომლებიც ახდენენ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების წარმოქმნის კოდირებას. ამ გენების მუტაცია შესაძლოა იყოს ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის გამომწვევი მიზეზი. ლიპიდების ცვალებადობასთან, კოაგულაციასთან და ჰიპერტენზიასთან დაკავშირებული გენები ასევე იქნა იდენტიფიცირებული, აპოლიპოპროტეინების კოდირების განმაპირობებელი გენების ჩათვლით (ლიპოპროტეინების პროტეინული კომპონენტები). ამ გენების ფუნქციური ანალიზი მნიშვნელოვანია CHD-ის ხასიათის უკეთ შეცნობისა და საბოლოოდ მისი ეფექტური მკურნალობისათვის.

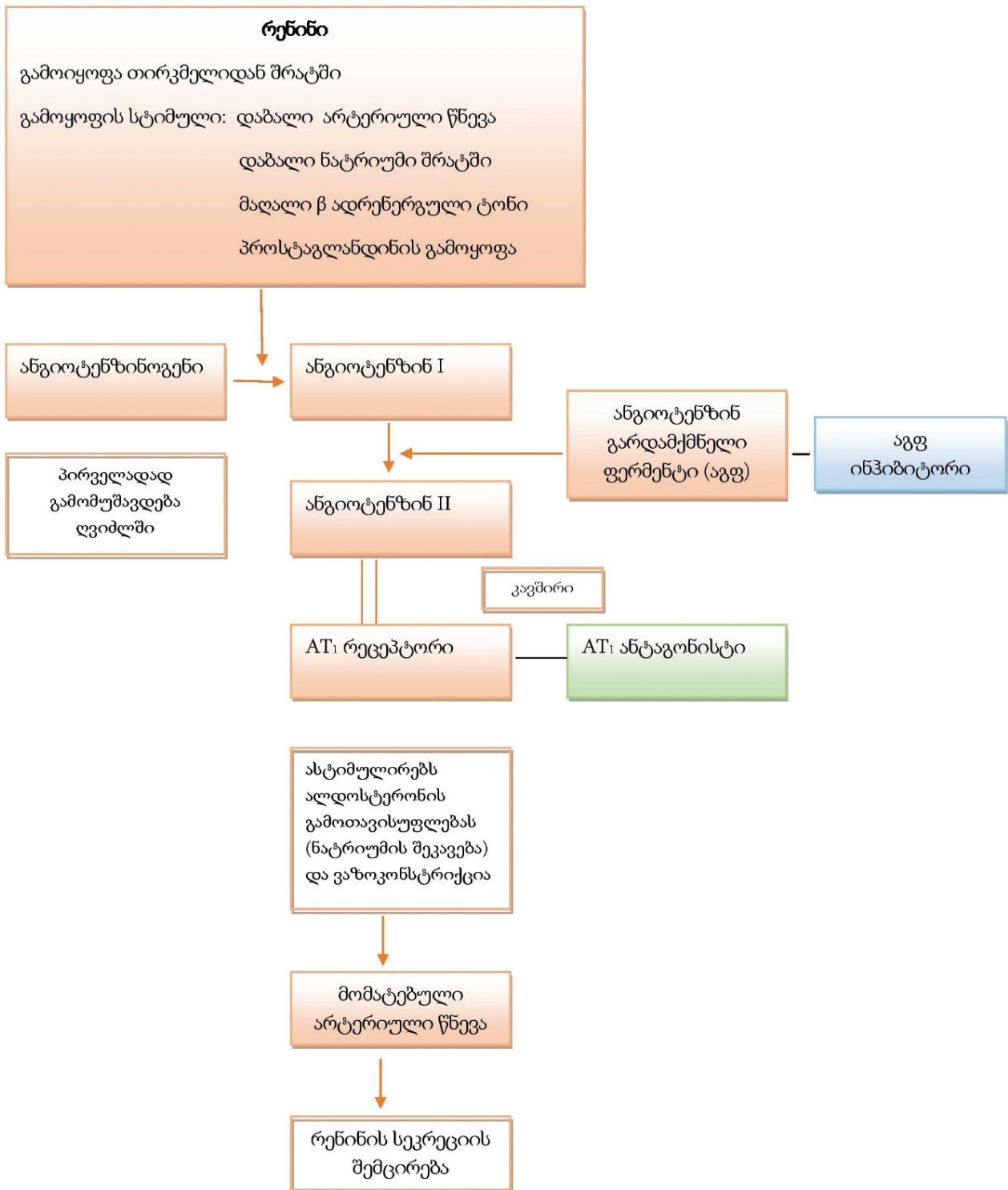
გარემო ფაქტორები, რომელთაგან ბევრი ადვილად მოდიფიცირებადია, ასევე წარმოადგენს CHD-ის განმსაზღვრელ მნიშვნელოვან ფაქტორებს. უამრავი ეპიდემიოლოგიური მტკიცებულება გვიჩვენებს, რომ სიგარეტის მოწევა და სიმსუქნე ზრდის CHD-ის რისკს, ხოლო ვარჯიში და დაბალ ნაჯერ-ცხიმოვანი დიეტა ამცირებს რისკს. მართლაც, ბოლო 40 წლის განმავლობაში აშშ-ში მოხდა CHD-ის პრევალენსის შემცირება მიახლოებით 50%-ით და ეს მოხერხდა სიგარეტის მწველი პოპულაციის შემცირებით, ნაჯერი ცხიმების საკვებში შემცირებით და ვარჯიშის და ზოგადად ჯანმრთელი ცხოვრების წესის სარგებლის აქცენტირებით.

ჰიპერტენზია

სისტემური ჰიპერტენზია, რომლის მსოფლიოს მასშტაბით პრევალენსი არის მიახლოებით 25%-30%, წარმოადგენს გულის დაავადების, ინსულტის და თირკმლების პათოლოგიის წამყვან რისკ-ფაქტორს. ოჯახურ ანამნეზთან ჰიპერტენზიის კორელაციის შესასწავლად ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა რომ სისტოლური და დიასტოლური წნევის კუთხით ვარიაციების 20% - 40% გამომწვეულია გენეტიკური ფაქტორებით. ის ფაქტი, რომ ეს მაჩვენებელი არსებითად 100%-ზე ნაკლებია, მიუთითებს იმაზე, რომ გარემო ფაქტორები ასევე უნდა იყოს არტერიული წნევის ცვალებადობის გამომწვევი მნიშვნელოვანი მიზეზი. ყველაზე მნიშვნელოვანი გარემო რისკ-ფაქტორები ჰიპერტენზიასთან მიმართებაში არის ნატრიუმის მომატებული მიღება, ფიზიკური აქტივობის დაქვეითება, ფსიქოსოციალური სტრესი და სიმსუქნე (თუმცა, როგორც შემდეგ იქნება განხილული, ეს უკანასკნელი თვითონ არის მნიშვნელოვნად განპირობებული გენეტიკური და გარემო ფაქტორებით).

სისხლის წნევის რეგულაცია კომპლექსური პროცესია და მასში ბევრი ფიზიოლოგიური სისტემაა ჩართული თრკმლების, უჯრედული იონური სატრანსპორტო სისტემის და კარდიოლოგიური სისტემის ჩათვლით. აღნიშნული კომპლექსურობიდან გამომდინარე, ბევრი კვლევა უკვე ფოკუსირდება სპეციფიკურ კომპონენტებზე, როგორიცაა რენინ-ანგიოტენზინის სისტემა (ნატრიუმის რეაბსორბციის და ვაზოკონსტრიქციის ჩათვლით); ვაზოდილატატორები, როგორიცაა აზოტის ოქსიდი და კალიკრინინის სისტემა, და იონური სატრანსპორტო სისტემა, როგორიცაა ადდუცინის და ნატრიუმის ლითიუმის კონტრტრანსპორტი (იხ. სურათი 5.4). ეს ინდივიდუალური ფაქტორები სავარაუდოდ უნდა იყოს გენების ნაკლები რიცხვის კონტროლის ქვეშ ვიდრე თვითონ სისხლის წნევა. ეს ფაქტი აადვილებს ამ შედარებით მცირე რაოდენობის გენების იდენტიფიცირებისა და მათი მარეგულირებელი როლის დადგენის საქმეს. მაგალითად, კავშირებსა და ასოციაციებზე ჩატარებული კვლევებით აღმოჩენილი იქნა ჰიპერტენზიის ეტიოლოგიის კუთხით მნიშვნელოვანი რენინ-ანგიოტენზინის სისტემასთან დაკავშირებული რამდენიმე გენი.

სურათი 5.4 რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემა



კიბო

კიბო წარმოადგენს სიკვდილობის მეორე ყველაზე ხშირ მიზეზს აშშ-ში. კარგად არის დამტკიცებული რომ კიბოს ბევრი მნიშვნელოვანი ფორმა (მაგ., მკერდის, მსხვილი ნაწლავის, პროსტატის, საკვერცხის) ოჯახური კლასტერული ბუნებისაა. ეს გამოწვეულია გენების მემკვიდრეობითობის და გარემო ფაქტორების ერთდროული მოქმედებით. მართალია ბევრი კიბოს გამომწვევი

გენი იქნა აღმოჩენილი, მაგრამ გარემო ფაქტორების როლიც არანაკლებია. კერძოდ, თამბაქოს მოხმარებასთან არის დაკავშირებული აშშ-ში კიბოს საერთო რაოდენობის ერთი მესამედი, რაც ცალსახად ადასტურებს მის როლს კიბოს განვითარებაში. როგორც წესი, გარემო ფაქტორები განაპირობებს კიბოს განვითარებას სპეციფიური ტიპის უჯრედებში სომატური მუტაციების განვითარების ხარჯზე. ამგვარად კიბო შეიძლება გამონეული იქნას როგორც მემკვიდრეობით მიღებული გენური ვარიაციით ასევე არამემკვიდრული სომატური მუტაციებით (რასაც ადამიანი იძენს მთელი ცხოვრების მანძილზე).

მკერდის კიბო

მკერდის კიბო ქალებში ყველაზე მეტად გავრცელებული კიბოს სახეობაა (ამერიკელი ქალების 12%-ს აღნიშნება მკერდის კიბო). ადრე ძუძუს კიბო ქალებში კიბოთი სიკვდილის წამყვანი მიზეზი იყო, რაც ამჟამად ფილტვის კიბომ ჩაანაცვლა. ძუძუს კიბო შეჭიდულია ოჯახურ ანამნეზთან; მაგალითად, თუკი ქალის პირველი რიგის ნათესავებში აღნიშნება ამ დაავადების მატარებელი ერთი ქალი, ამ სახის კიბოს განვითარების რისკი ამ ქალში ორმაგდება. აღნიშნული რისკი კიდევ უფრო იმატებს თუკი ნათესავში კიბოს გამოვლინება ადრეულ ასაკში ხდება და თუ კიბო ბილატერალურია (ანუ ორივე სარძევე ჯირკვალს აზიანებს).

ძუძუს კიბოს აუტოსომულ დომინანტური ფორმა განაპირობებს ძუძუს კიბოს 5%- 10%-ს აშშ-ში. სარძევე ჯირკვლის კიბოს ამ ფორმაზე პასუხისმგებელი გენები იდენტიფიცირებულია 17 (BRCA1) და 13 (BRCA2) ქრომოსომებზე და ეს გენები შეიძლება შემონმდეს კიბოს გამომწვევი მუტაციების მემკვიდრეობითობაზე. ქალებს, რომელთაც მემკვიდრეობით გადაეცემათ BRCA1 ან BRCA2 მუტაციები, აღნიშნებათ ძუძუს კიბოს განვითარების 50%-დან 80%-მდე რისკი სიცოცხლის განმავლობაში. BRCA1 მუტაციები ასევე ზრდის საკვერცხის კიბოს რისკს ქალებში (20%-დან 50%-მდე რისკს სიცოცხლის განმავლობაში) და ასევე ზომიერად ზრდის პროსტატი-სა და მსხვილი ნაწლავის კიბოს რისკსაც. BRCA2 მუტაციები ასევე იწვევს საკვერცხის კიბოს რისკის გაზრდას (10% -დან 20% -მდე პრევალენტობა სიცოცხლის განმავლობაში). მამაკაცებს, რომლებიც მემკვიდრეობით იღებენ BRCA2 მუტაციას, დაახლოებით 6%-ში უვითარდებათ სარძევე ჯირკვლის კიბო, რაც რისკის ასჯერ მატებას ნიშნავს მამაკაცთა საერთო პოპულაციასთან შედარებით. BRCA1 და BRCA2 გენების პროდუქტების შეფასება, (ორივე მონაწილეობენ დე-ზოქსირიბონუკლეინის მჭავას (DNA) გაჯანსაღებაში), ღირებულ მტკიცებულებს იძლევა სარძევე ჯირკვლის კიბოს ეტიოლოგიასთან მიმართებაში.

მართალია BRCA1 და BRCA2 მუტაციები სარძევე ჯირკვლის კიბოს გამომწვევი ყველაზე ხშირი მიზეზებია, ეს დაავადება ასევე შეიძლება გამომწვეული იყოს რამდენიმე სხვა გენის მემკვიდრეობითი მუტაციებითაც (მაგ., CHK2, ATM, PALB2 და TP53). სიმსივნის სუპრესორული გენის ჩანასახოვანი მუტაციები, სახელად PTEN, პასუხისმგებელია კაუდენის დაავადებაზე, რომელიც ხასიათდება მრავალჯერადი კეთილთვისებიანი სიმსივნის განვითარებით და ძუძუს კიბოსადმი გაზრდილი მგრძნობელობით. მიუხედავად აღნიშნული გენების მნიშვნელოვნებისა, ხაზი უნდა გაესვას იმასაც, რომ ძუძუს კიბოს შემთხვევების 90%-ზე მეტი არ არის მემკვიდრული (როგორც ეს მენდელიანის დაავადებების დროს აღნიშნება).

მსხვილი ნაწლავის სიმსივნე

კოლორექტალური კიბო ფილტვის კიბოს შემდეგ მეორე ადგილზეა შეერთებულ შტატებში კიბოს ყოველწლიური სიკვდილიანობის მაჩვენებლის მიხედვით, მაგალითად 2016 წელს ეს მაჩვენებელი შეადგენდა დაახლოებით 134,000 ახალ შემთხვევას (და 49,000 სიკვდილის შემთხვევას). 21 ამერიკელიდან ერთს უვითარდება სწორი ნაწლავის სიმსივნე. ძუძუს კიბოს მსგავსად, ესეც ოჯახური დატვირთვით ხასიათდება (ამაზე ინფორმაცია სამედიცინო ლიტერატურაში პირველად გამოჩნდა 1881 წელს). იმ პირებში, რომელთა პირველი რიგის ნათესავების ერთ წარმომადგენლს უფიქსირდება აღნიშნული დაავადება, სწორი ნაწლავის განვითარების 2-3-ჯერ მომატებული რისკი აღნიშნება ზოგად პოპულაციასთან შედარებით.

ეს ოჯახური აგრეგაცია ნაწილობრივ გამომწვეულია კოლორექტალური კიბოს შემთხვევების ქვეჯგუფებით, რომლებიც მემკვიდრეობით გადაეცემა როგორც ერთ გენიანი მახასიათებლები. მაგალითად, ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი უვლინდება 8000 თეთრკანიანიდან

ერთს. ამ პათოლოგიაზე პასუხისმგებელი გენი, APC, ახდენს სიმსივნის დათრგუნვის კოდირებას. მნიშვნელოვანია, რომ APC-ის სომატური მუტაციები ნანახი იქნა მსხვილი ნაწლავის სიმსივნეების 85%-ში. ამრიგად, მიუხედავად იმისა, რომ მემკვიდრეობითი APC მუტაციები იწვევს იშვიათ ოჯახურ ადენომატოზურ პოლიპოზს, სომატური მუტაციები ჩართულია ყველა გავრცელებული კოლორექტალური კიბოს უმეტესობის განვითარებაში.

მემკვიდრული არაპოლიპური კოლორექტალური კიბო, რომელზეც შეიძლება მოდიოდეს მსხვილი ნაწლავის შემთხვევების 5%, შეიძლება გამოწვეული იყოს ექვსი გენის ნებისმიერი სახის მუტაციით. კვლევებმა დაადასტურა რომ ყველა ეს გენი ჩართულია DNA-ის აღდგენის სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვან პროცესში. როდესაც აღნიშნული ფუნქცია ირღვევა, კიბოს გამომწვევი მუტაციები განაგრძობს უჯრედებში არსებობას, რასაც საბოლოოდ მივყავართ სიმსივნის ჩამოყალიბებამდე.

სხვა კოლორექტული კიბოს შემთხვევები ნაკლებად სავარაუდოა რომ გამოწვეული იყოს მრავალი გენის კომპლექსური ურთიერთქმედებით. ამასთან, გარემო ფაქტორები, როგორცაა ცხიმებით მდიდარი და ნაკლებ ბოჭკოვანი საკვები, უნდა ზრდიდეს კოლორექტული კიბოს რისკს.

პროსტატის კიბო

პროსტატის კიბო წარმოადგენს მეორე ყველაზე ხშირ სიმსივნურ პათოლოგიას მამაკაცებში (კანის კიბოს შემდეგ) აშშ-ში. ყოველწლიურად ვლინდება 22000 ახალი შემთხვევა. სიკვდილობის მიხედვით პროსტატის კიბო წარმოადგენს მეორე სიმსივნურ პათოლოგიას (ფილტვის სიმსივნის შემდეგ) და მისი ყოველწლიური მაჩვენებელი 27000-ს შეადგენს. პირველი თაობის ნათესავებში ამ დაავადებების არსებობა ინდივიდის რისკს ორ-სამჯერ ზრდის და პროსტატის კიბოს მემკვიდრეობითობა დაახლოებით 40% უნდა იყოს.

პროსტატის კიბოს შედარებით გვიან ასაკში გამოვლინება (საშუალო ასაკია 72 წელი) აძნელებს მისი გენეტიკური ანალიზის ჩატარებას. თუმცა, ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა დაფიქსირებული იქნა პროსტატის სიმსივნური უჯრედების რიგ გენომურ რეგიონში, რაც შესაძლოა მიუთითებდეს ამ რეგიონების გენეტიკურ ცვლილებაზე. გარდა ამისა, გენომის კავშირებზე მასშტაბურმა კვლევებმა გამოავლინა პროსტატის კიბოსთან დაკავშირებული რამდენიმე ათეული პოლიმორფიზმი. რამდენიმე მათგანი განლაგებულია პოლიმორფიზმის შემცველ 8q24 ქრომოსომაზე და ეს ქრომოსომა უკავშირდება სხვა ტიპის კიბოს განვითარებასაც (მსხვილი ნაწლავი, პანკრეასი და საყლაპავი). მართალია 8q24 რეგიონი არ შეიცავს ცილის კოდირებულ გენებს, სამაგიეროდ შეიცავს გამაძლიერებელ ელემენტებს, რომლებიც გავლენას ახდენენ MYC ონკოგენის გამოვლენაზე, რომელიც მდებარეობს დაახლოებით 8q24-დან 250 კილობაიტზე (კბ).

პროსტატის სიმსივნის არაგენეტიკური რისკ-ფაქტორები შეიძლება მოიცავდეს მაღალ ცხიმოვან დიეტას. რადგან პროსტატის კიბო, როგორც წესი, ნელა პროგრესირებს და რადგან მათი დადგენა შესაძლებელი დიგიტალური კვლევებითა და პროსტატის სპეციფიურ გენზე (PSA) ტესტირებით, ეს იძლევა ფატალური მეტასტაზების განვითარების თავიდან აცილების საშუალებას.

კიბოს გენის იდენტიფიკაცია

ბოლო დროს შემუშავებული მიდგომებით (მაგ., DNA-ის ფართო შკალით სეკვენირება) შესაძლებელი გახდა ასეულობით გენების იდენტიფიცირება რაც გარდაიქმნება სხვადასხვა სიმსივნეებად. ზოგი მათგანი მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს სიმსივნეების ზრდაზე და ზოგიც მათ პირველად წარმოქმნაზე. კიდევ უფრო მეტი გენი განიცდის სომატურ მუტაციას სიმსივნის გენეზის პროცესში, მაგრამ ეს გენები პირდაპირ არ განაპირობებენ უჯრედების ზრდას; მათ სამგზავრო (passenger) გენებს უწოდებენ. რეტინობლასტომაზე პასუხისმგებელი გენი, რომელიც ჩვეულებრივ „ამუხრუჭებს“ უჯრედის გაყოფას, წარმოადგენს მამოძრავებელი გენის კარგად ნაცნობ მაგალითს. ადრე განხილული APC გენი კი ამის კიდევ ერთი მაგალითია.

ბევრი სხვა ტიპის კიბო, როგორცაა რეტინობლასტომა ან ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი, შედარებით იშვიათია. მათი გამომწვევი გენების შესწავლამ ბევრი მნიშვნელოვანი ინფორმაცია მოგვცა ზოგადად კანცეროგენულობის ბუნების შესახებ. ამას შესაძლოა მოჰყვეს მკურნალობის და პრევენციის უფრო ეფექტური გზების მოძიება სხვა სიმსივნეებთან მიმართებაშიც.

დიაბეტი

სხვა პათოლოგიების მსგავსად (განხილული ამ თავში) დიაბეტის ეტიოლოგია კომპლექსურია და ბოლომდე შესწავლილი არ არის. თუმცა გარკვეული პროგრესი იქნა მიღწეული ამ პათოლოგიის გენეტიკური საფუძვლების შესწავლის კუთხით (ეს პათოლოგია ისეთი გართულებებით ხასიათდება როგორცაა სიბრმავე, გულის დაავადება და თირკმლების უკმარისობა). მნიშვნელოვანი წინსვლა იყო იმის აღიარება, რომ დიაბეტი სინამდვილეში არის დარღვევების ჰეტეროგენული ჯგუფი, რომელიც ხასიათდება სისხლში გლუკოზის მომატებული დონით. აქ ყურადღება გამახვილებულია დიაბეტის ორ ძირითად ტიპზე: ტიპი 1 (ინსულინდამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტი [IDDM]) და ტიპი 2 (არაინსულინდამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტი [NIDDM]).

დიაბეტი ტიპი 1

დიაბეტი ტიპი 1, რომელიც ხასიათდება T-უჯრედებით პანკრეასის ინფილტრაციით და ინსულინის გამომუშავებელი ბეტა უჯრედების დესტრუქციით, ჩვეულებრივ (თუმცა არა ყოველთვის) ვლინდება 40 წლამდე ასაკში. დიაბეტი 1-ის მქონე ინდივიდებმა უნდა მიიღონ ეგზოგენური ინსულინი იმისთვის რომ გადარჩნენ. T-უჯრედებით პანკრეასის ინფილტრაციაზე დამატებით, აუტოანტისხეულები იქმნება პანკრეასის უჯრედების სანინაალმდეგოდ; ეს მოვლენა დიაბეტის სიმპტომების კლინიკურ გამოვლინებამდე გაცილებით ადრე ხდება. აღნიშნული აღმოჩენები, დიაბეტი ტიპი 1-სა და რამდენიმე ძირითად ჰისტოთავსებადობის კომპლექსის (MHC) კლასი II-ის ალალების არსებობას შორის მტკიცე კავშირის არსებობასთან ერთად მიუთითებს ამ დაავადების აუტოიმუნურ ხასიათზე. ბოლო ათეული წლის განმავლობაში, დიაბეტი ტიპი 1-ის ინსიდენსი მნიშვნელოვნად არის გაზრდილი.

დიაბეტი ტიპი 1-ის მქონე ინდივიდების დედამამიშვილები მომატებული რისკის ქვეშ არიან აღნიშნულ პათოლოგიასთან მიმართებაში: 6% vs 0.3%-0.5% (დიაბეტიანი პირები vs ზოგადი პოპულაცია). განმეორებითი რისკი ასევე მომატებულია დიაბეტიანი მშობლების შემთხვევაში, ამასთან ეს რისკი განსხვავებულია მშობლის სქესის მიხედვით. დიაბეტიანი დედის შთამომავლებში რისკი 1%-3%-ის ფარგლებშია, ხოლო მამის შემთხვევაში 4% -6%-ის ფარგლებში (რადგან დიაბეტი ტიპი 1 ზოგად პოპულაციაში ერთნაირად აღინიშნება ორივე სქესის ინდივიდებში, რისკის ეს განსხვავება არ არის სქესის სპეციფიკური ზღვრული მოდელის შესაბამისი მულტიფაქტორულ მახასიათებლებთან მიმართებაში). ტყუპებზე ჩატარებული კვლევები აჩვენებს რომ დიაბეტი ტიპი 1-ის მქონე იდენტური ტყუპების ემპირიული რისკი მერყეობს 30%-50%-ის ფარგლებში. ამის სანინაალმდეგოდ, კონკორდანტობის მაჩვენებელი დიზიგოტური ტყუპებისთვის არის 5%-10%. ის ფაქტი რომ დიაბეტი ტიპი 1 არ არის 100%-იანი კონკორდანტობის იდენტურ ტყუპებში, მიუთითებს იმაზე რომ მხოლოდ გენეტიკური ფაქტორები არ განაპირობებენ მხოლოდ აღნიშნულ პათოლოგიას. არსებობს კარგი მტკიცებულება, რომ სპეციფიური ვირუსული ინფექცია მიზეზობრივი ფაქტორი უნდა იყოს დიაბეტი ტიპი 1-ის განვითარებისთვის მინიმუმ ზოგიერთ ადამიანში და ეს ინფექცია აუტოიმუნური პასუხის გამწვავები ფაქტორია.

სპეციფიურ MHC კლასი II ალელებსა და დიაბეტი ტიპი 1-ს შორის კავშირი დეტალურად არის შესწავლილი და დადგენილია რომ ეს ალელები პასუხისმგებელია დიაბეტი ტიპი 1-ის ოჯახური გამოვლინების 40%-ზე. დიაბეტი ტიპი 1-ის მქონე თეთრკანიანი პოპულაციის დაახლოებით 95%-ს აქვს ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენი (HLA) (MHC-ის ნაწილი), DR3 და/ან DR4 ალელები. დედამამიშვილებში ამ ტიპის დიაბეტის განვითარების რისკი 20%-ია (ეს მაჩვენებელი 40-ჯერ მეტია ზოგადი პოპულაციის რისკზე). გარდა ამისა, ასპარტინის მჟავას არსებობა HLA DQ ჯაჭვის 57-ე პოზიციაზე მნიშვნელოვნად არის დაკავშირებული ტიპი 1 დიაბეტის მიმართ რეზისტენტობასთან. ფაქტია, მათ ვისაც არ აქვს ამინომჟავა 57-ე პოზიციაზე (და სამაგიეროდ ჰომოზიგოტურია სხვა ამინომჟავასთან მიმართებაში), დიაბეტი ტიპი 1-ის განვითარების 100-ჯერ მომატებული რისკი აღენიშნება. ასპარტინის მჟავის ჩანაცვლება ცვლის HLA კლასი II მოლეკულის ფორმას და შესაბამისად ცვლის მათ უნარს დაუკავშირდნენ და მიიტანონ პეპტიდები T უჯრედებთან. შეცვლილი T-უჯრედის გამოცნობა შეიძლება აუტოიმუნური ეპიზოდის გამო ასპარტინის მჟავის ჩანაცვლების მქონე ინდივიდების დაცვისთვის იყოს მნიშვნელოვანი.

ინსულინის გენი, რომელიც ლოკალიზებულია ქრომოსომა 11-ის მოკლე მხარზე, წარმოადგენს სხვა დამატებით ფაქტორს რომელიც განსაზღვრავს დიაბეტი ტიპი 1-ისადმი ინდივიდების

მონყვლადობას. ამ გენში და მის მიმდებარედ პოლიმორფიზმი იქნა გამოკვლეული დიაბეტი ტიპი 1-თან მიმართებაში. დადგინდა, რომ მემკვიდრული გენეტიკური ცვალებადობა ინსულინის რეგიონში განაპირობებს ოჯახური კლასტერული დიაბეტი ტიპი 1-ის მიახლოებით 1%-ს.

ბევრი დამატებითი გენი იქნა დაკავშირებული დიაბეტი ტიპი 1-ის მიმართ მგრძობელობასთან. მათგან ყველაზე მნიშვნელოვანი არის ციტოტოქსიური ლიმფოციტი ასოცირებული-4 (CTLA4), რომელიც ახდენს პროტეინის კოდირებას და მონაწილეობს T-უჯრედების პროლიფერაციის რეგულაციაში და PTPN22, რომელიც ახდენს ლიმფოციტის სპეციფიკური თიროზინფოსფატაზის კოდირებას და უარყოფითად არეგულირებს T-უჯრედების აქტივაციას. საინტერესოა, რომ გენის მოგვიანებითი ვარიაცია უკავშირდება სხვა აუტოიმუნურ დაავადებებს, როგორცაა სისტემური წითელი მგლურა (SLE), რევმატოიდული ართრიტი და ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადება.

დიაბეტი ტიპი 2

დიაბეტი ტიპი 2-ზე მოდის დიაბეტის საერთო შემთხვევების 90% და აღინიშნება ზრდასრული პოპულაციის 10%-20%-ში. გარკვეული მახასიათებლები განასახვავებს მას დიაბეტი ტიპი 1-სგან. დიაბეტი ტიპი 2-ის შემთხვევაში თითქმის ყოველთვის გარკვეული რაოდენობით გამომუშავდება ენდოგენური ინსულინი, და დაავადება შესაძლებელია წარმატებულად იქნას ნამკურნალები კვების რეჟიმის მოდიფიცირებითა და ორალური მედიკამენტებით. დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ინდივიდებს აღინიშნებათ ინსულინისადმი რეზისტენტობა (მაგ., მათ უჯრედებს უჭირთ ინსულინის მოხმარება). დაავადება როგორც წესი ვლინდება 40 წელზე მეტი ასაკის ადამიანებში და უფრო ხშირად ვითარდება ქარბი წონის ინდივიდებში (განსხვავებით ტიპი ერთისგან). დიაბეტი ტიპი 2-ის ინციდენსი დრამატულად მატულობს ახალგაზრდებსა და მოზარდებში განვითარებულ ქვეყნებში, თუმცა ის კორელაციაშია სიმსუქნის ინციდენსთან. ამ ტიპის დიაბეტის ფონზე არც MHC და არც აუტოანტიტისებულები არ იქნა ნანახი. მონოზიგოტური ტყუპების კონკორდანტობის მაჩვენებელი შედარებით მაღალია ტიპი ერთი დიაბეტთან შედარებით, მერყეობს 70%-დან 90%-მდე (ასაკზე დამოკიდებულობის გამო, კონკორდანტობის მაჩვენებელი მატულობს ასაკოვნებში). ემპირიული განმეორებითი რისკი პირველი ხარისხის ნათესავებისთვის დიაბეტი ტიპი 2-ის შემთხვევაში უფრო მაღალია ტიპ 1-თან შედარებით, მერყეობს 15%-დან 40%-მდე.

ბევრი კვლევა იქნა ჩატარებული იმ გენების იდენტიფიცირების მიზნით რომლებიც განაპირობებს დიაბეტი ტიპი 2-ისადმი მონყვლადობას და აღმოჩენილი იქნა მიახლოებით 100 ასეთი გენი. მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორია TCF7L2, რომელიც ახდენს ინსულინის სეკრეციაში მონაწილე ტრანსკრიპციის ფაქტორის კოდირებას. TCF7L2-ის ფონზე აღინიშნება ტიპი 2 დიაბეტის განვითარების რისკის 50%-ით ზრდა. ასევე დაფიქსირდა მნიშვნელოვანი კავშირი ტიპი 2 დიაბეტსა და გენის საერთო ალელს შორის, რომელიც ახდენს პეროქსიზომის პროლიფერატორ-გააქტიურებულ რეცეპტორ-გამას (PPAR-γ) კოდირებას, ბირთვულ რეცეპტორს, რომელიც მონაწილეობს ადიპოციტების დიფერენციაციასა და გლუკოზის მეტაბოლიზმში. ეს რეცეპტორი არის თიაზოლიდინედიონების (TZDs) სამიზნე, მედიკამენტების კლასი, რომელიც ჩვეულებრივ გამოიყენება ინსულინის მგრძობელობის გასაზრდელად ტიპი 2 დიაბეტის მქონე პაციენტებში. მიუხედავად იმისა, რომ დაავადებასთან ასოცირებული ალელი მხოლოდ 25%-ით ზრდის ტიპი 2 დიაბეტის განვითარების რისკს, ის გვხვდება ევროპული წარმოშობის ინდივიდების 75%-ში და შესაბამისად განაპირობებს ტიპი 2 დიაბეტის შემთხვევების მნიშვნელოვან ნაწილს. KCNJ11-ის ცვალებადობა, რომელიც ახდენს გლუკოზით სტიმულირებული ინსულინის სეკრეციისთვის აუცილებელი კალიუმის არხების კოდირებას, რაც დამატებითი 20%-ით ზრდის ტიპი 2 დიაბეტისადმი მონყვლადობას. კავშირი დიაბეტისადმი მონყვლადობასა და თითოეულ ამ გენს შორის ვრცელდება მრავალ პოპულაციაში.

დიაბეტი ტიპი 2-თვის ორ ყველაზე მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს ოჯახური ანამნეზი და სიმსუქნე; მოგვიანებით კი ინსულინისადმი რეზისტენტობის ზრდა. დაავადების გავრცელების მატების ტენდენცია აღინიშნება ევროპულ ქვეყნებში და აშშ-ში, მათი მოსახლეობისთვის დამახასიათებელი კვებისა და ვარჯიშის რეჟიმების გამო. ეს ეფექტი ნანახი იქნა აშშ-ში ემიგრირებულ იაპონელებში და ზოგიერთ პოპულაციაში წყნარი ოკეანის სამხრეთ ქვეყნებში,

ავსტრალიასა და ამერიკაში. ორივე სქესის ინდივიდებზე წარმოებული რამდენიმე კვლევით ნაჩვენებები იქნა დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარების რისკის მნიშვნელოვანი შემცირება რეგულარული ვარჯიშის ფონზე, ოჯახური ანამნეზის მქონე ინდივიდებშიც კი. ეს ნაწილობრივ განპირობებული იყო იმით რომ ვარჯიში ამცირებს ქარბ წონას. თუმცა, თუნდაც წონის კლების არარსებობის პირობებშიც კი, ვარჯიში ზრდის ინსულინისადმი მგრძობელობას და აუმჯობესებს გლუკოზისადმი ტოლერანტობას.

აშშ-ში და სხვა განვითარებად ქვეყნებში აღინიშნება ქარბწონიანობის ზრდა. ამის პარალელურად მატულობს დიაბეტი ტიპი 2-ის პრევალენსიც, ამ პათოლოგიის გამოვლინების ასაკი კი მცირდება. დიაბეტი ტიპი 2-ის შემთხვევების მცირე ნაწილში დაავადება ვლინდება ცხოვრების ადრეულ ეტაპზე, ხშირად 25 წელზე ნაკლებ ასაკში, და ჩვეულებრივ უვლინდებათ აუტოსომულ დომინანტური მემკვიდრეობითობა (განსხვავებით ტიპი ორი დიაბეტის უმეტესი შემთხვევებისგან). ამ ჯგუფს მიაკუთვნებენ ახალგაზრდების მომნიშვნის საწყისი ეტაპის დიაბეტის (MODY) ჯგუფს. MODY მემკვიდრეობაზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ დაავადების შემთხვევათა ნახევარი გამოწვეულია გლუკოკინაზის გენის მუტაციით. გლუკოკინაზა გარდაქმნის გლუკოზას გლუკოზა-6-ფოსფატად პანკრეასში. გლუკოკინაზის გენზე დამატებით კიდევ ხუთი სხვა გენი განაპირობებს MODY-ს განვითარებას.

სიმსუქნე

სიმსუქნე უხშირესად ისაზღვრება სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით (BMI) და აღნიშნული დიაგნოზის დასახმა ხდება თუკი ის აჭარბებს 30-ს. (BMI ანგარიშდება ფორმულით W/H^2 , რომელშიც W არის წონა კილოგრამებში და H არის სიმაღლე მეტრებში.). ამ კრიტერიუმზე დაყრდნობით, ამერიკელთა ერთ მესამედზე მეტი მსუქანია და ხოლო დამატებით ერთი მესამედი კიდევ ქარბ წონიანი (BMI 25 -30-ის ფარგლებში). აქ მოტანილი მაჩვენებელი სულ უფრო მზარდია. სიმსუქნე თავისთავად არ არის „დაავადება“, მაგრამ ის სერიოზულ რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს ბევრ დაავადებებთან მიმართებაში, გულის პათოლოგიის, ინსულტის, ტიპი ორი დიაბეტის და პროსტატის, მკერდის და მსხვილი ნაწლავის კიბოს ჩათვლით.

როგორც მოსალოდნელი იყო, არსებობს კორელაცია მშობლებისა და შვილების სიმსუქნეს შორის. ეს ადვილად შეიძლება მივანეროთ საერთო გარემო ეფექტებს: მშობლებს და შვილებს როგორც წესი მსგავსი კვებითი და ფიზიკური აქტივობის უნარ-ჩვევები გააჩნიათ. ამასთან არსებობს გარკვეული მტკიცებულებები გენეტიკური კომპონენტის მნიშვნელოვნების შესახებაც. შვილად აყვანილებზე ჩატარებულმა ოთხმა კვლევამ აჩვენა რომ სხეულის წონა შვილად აყვანილებში მნიშვნელოვნად კორელირებდა ბიოლოგიური მშობლების წონასთან და არა მშვილებელი მშობლების წონასთან. ტყუპებზე ჩატარებული კვლევები ასევე იძლევა მტკიცებულებას სხეულის წონაზე გენეტიკური ფაქტორების ეფექტის შესახებ. უმეტესი კვლებით მემკვიდრეობითობა ვარირებს 0.6 – 0.8-ის ფარგლებში.

თავის მოდელზე ჩატარებული კვლევებით გენი მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ადამიანის წონაზე. ამ გენებს შორის მნიშვნელოვანია გენები რომლებიც ახდენენ ლეპტინის (ბერძნული სიტყვიდან „თხელი“) და მისი რეცეპტორის კოდირებას. ჰორმონი ლეპტინი გამომუშავდება ადიპოციტებში (ცხიმოვანი მარაგის უჯრედები) და უკავშირდება ჰიპოთალამუსში არსებულ რეცეპტორებს, ადამიანის გემოვნების ცენტრი. ადამიანის ლეპტინის გენის და მისი რეცეპტორის კლონირებამ მიგვიყვანა იმ მოსაზრებამდე რომ ლეპტინმა შეიძლება მნიშვნელოვანი როლი ითამაშოს წონის კლების კუთხით (არასასიამოვნო დიეტებისა და ვარჯიშების აუცილებლობის გარეშე). მიუხედავად იმისა, რომ მუტაციები ადამიანის ლეპტინის გენში და მის რეცეპტორში გამოვლინდა მძიმე სიმსუქნის მქონე რამდენიმე ადამიანში (BMI >40), ისინი მაინც ძალზე იშვიათია. რეკომბინანტური ლეპტინის გამოყენებით ჩატარებულმა კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა ზომიერი წონის კარგვა მსუქანი ინდივიდების გარკვეულ ქვეჯგუფში. ამასთან ლეპტინი მონაწილეობს მადის მაკონტროლებელი სხვა კომპონენტებთან მიმდინარე მნიშვნელოვან რეაქციებში. ასეთი კომპონენტებია ნეიროპეპტიდი Y და α -მელანოციტების მასტიმულირებელი ჰორმონი და მისი რეცეპტორი, მელანოკორტინ-4 რეცეპტორი (MC4R). MC4R-ის კოდირების განმაპირობებელი გენის მუტაციები აღმოჩენილი იქნა მძიმე სიმსუქნის მქონე ინდივიდების 3%-5%-ში. ჰომოზიგოტურობა DNA-ის ვარიანტის FTO გენში (რომელიც ვლინდება თეთრკანიანთა 16%-

ში) დაკავშირებულია ჭარბი წონისა და სიმსუქნის რისკების 40%-იან და 70%-იან მატებასთან. ბოლო მტკიცებულებები აჩვენებს, რომ FTO ვარიანტი არის გამაძლიერებლის ნაწილი, რომელიც უკავშირდება IRX გენს, რომელიც მდებარეობს FTO-დან 2 მილიონი წყვილი ფუძის დაშორებით და მონაწილეობს ცხიმოვანი მასის რეგულირებაში. აღნიშნული გენის აღმოჩენამ მიგვიყვანა ადამიანებში წონის ბუნებრივ კონტროლის შესაძლებლობამდე და ამ გზით კი ზოგიერთი სიმსუქნის ფორმის ეფექტური მკურნალობის გზების აღმოჩენამდე.

ალცჰეიმერის დაავადება

ალცჰეიმერის დაავადება (AD) რომელზეც მოდის მოზრდილთა კოგნიტიური დარღვევის 60%-70%, აღინიშნება 65 წელზე მეტი ასაკის პოპულაციის 5%-10%-ში და 85 წელზე მეტი ასაკის პოპულაციის 40%-ში. პოპულაციის დაბერების გამო, სავარაუდოა რომ AD-ის მქონე ამერიკელების წილი საერთო პოპულაციაში მოიმატებს, AD-ს ახასიათებს პროგრესული დემენცია და მეხსიერების კარგვა. აღინიშნება ამილოიდური ფოლაქების და თავის ტვინში ნეიროფიბრილარული გორგლების (Tangle) გავრცელება თავის ტვინის ქერქსა და ჰიპოკამპუსში. ფოლაქები და გორგლები იწვევს ნეირონების პროგრესულ კარგვას. სიკვდილი როგორც წესი დგება პირველის სიმპტომის გამოვლენიდან 7-10 წლის განმავლობაში.

ალცჰეიმერის განვითარების ალბათობა ორჯერ მატულობს იმ პირებში რომელთაც პირველი რიგის ოჯახური ანამნეზი აქვთ აღნიშნული პათოლოგიის. ამასთან უმეტესი შემთხვევების გამოვლენა არ ხდება მხოლოდ ერთი ლოკუსით. მიახლოებით 10%-ში იგი თან სდევს აუტოსომულ დომინანტური ტიპის გადაცემას. 3%-5% ალცჰეიმერის შემთხვევები აღინიშნება 65 წლამდე ასაკში და ამას ადრეულ გამოვლენას უწოდებენ; სავარაუდოა რომ ეს წარმოადგენს აუტოსომულ დომინანტური ფორმის მემკვიდრეობითობას.

AD გენეტიკურად ჰეტეროგენული დარღვევაა. ადრე გამოვლენილი შემთხვევების თითქმის ნახევარი შეიძლება განპირობებული იყოს სამი გენის მუტაციით. ყველა ეს გენი აზიანებს ამილოიდ-β დეპონირებას.

ამ გენებიდან ორი, პრესენილინი 1 (PS1) და პრესენილინი 2 (PS2), მსგავსია და მათი პროტეინული პროდუქტები მონაწილეობს ამილოიდ-β-ს წინამორბედი ცილის (APP) დაშლაში. ჩვეულებრივ APP არ წარმოადგენს პრობლემას, მაგრამ ფორმირების პროცესში ჭარბად გროვდება და მისი დეპონირება ხდება თავის ტვინში. სავარაუდოდ ეს უნდა იყოს AD-ის გამომწვევი პირველადი მიზეზი. PS1-ის მუტაციები, როგორც წესი, იწვევს AD ადრეულ დაწყებას და სიმპტომების სიცოცხლის მეხუთე ათწლეულში გამოვლინებას.

ადრე აღმოცენებული AD-ს მცირე რაოდენობა გამოწვეულია გენების მუტაციებით რომელიც თვითონ APP-ს კოდირებას ახდენს (რომელიც მდებარეობს 21-ე ქრომოსომაზე). აღნიშნული მუტაციები ჩვეულებრივ შლის APP-ის დაშლის შედეგად მიღებულ ნაწილს, ისევე იწვევს უფრო გრძელი პროტეინის პროდუქტის დაგროვებას. საინტერესოა, რომ აღნიშნული გენი წარმოდგენილია ტრისომის 21-ის მქონე ინდივიდების სამი ასლის სახით. დამატებითი გენის ასლი იწვევს ამილოიდის დაგროვებას და იწვევს AD-ის გამოვლენას დაუნის სინდრომის მქონე ინდივიდებში. მაღალი გამტარუნარიანობის DNA-ის თანმიმდევრობაზე ჩატარებულმა (ტექნიკა, რომელიც საშუალებას იძლევა ერთდროულად DNA-ის დიდი რაოდენობით თანმიმდევრობა დადგინდეს) კვლევებმა გამოავლინა ალელი APP-ში, რომელსაც დამცველობითი ფუნქცია აკისრია და შეიძლება დაგვეხმაროს კოგნიტიური დარღვევების თავიდან აცილებაში.

გვიან ეტაპზე დაწყებული AD-ის გავრცელებული ფორმის მნიშვნელოვანი რისკფაქტორია ალელური ცვალებადობა აპოლიპოპროტეინის E (APOE) ლოკუსში, რომელსაც აქვს სამი ძირითადი ალელი: E2, E3 და E4. მრავალფეროვან პოპულაციაზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ადამიანებს, რომლებსაც აქვთ E4 ალელის ერთი ასლი, აქვთ სულ მცირე 2 - 5-ჯერ მეტი AD-ს განვითარების ალბათობა, მაშინ როცა ამ ალელის ორი ასლის მქონე პირებს აქვთ მინიმუმ 5 - 10-ჯერ მეტი ალბათობა. გარკვეულწილად რისკი განსხვავებულია პოპულაციების მიხედვით, უფრო მაღალი E4-სთან ასოცირებული რისკი აღინიშნება ევროპელებსა და იაპონელებში და ეს რისკი შედარებით ნაკლები ესპანელებსა და შავკანიანებში. E4 -სა და AD-ს შორის ძლიერი კავშირის მიუხედავად, იმ პირთა დაახლოებით ნახევარს, რომლებსაც გვიან ეტაპზე უვითარდებათ AD, არ აქვთ E4 ალელის ასლი და ბევრს, ვინც ჰომოზიგოტურია E4-ის მიმართ, AD არ უვითარდება.

რდება ხანდაზმულ ასაკშიც კი. აპოლიპოპროტეინ E-ს ცილოვანი პროდუქტი არ მონაწილეობს APP-ის გაყოფაში, მაგრამ, როგორც ჩანს, დაკავშირებულია ტვინიდან ამილოიდის კლირენსზე.

ალკოჰოლიზმი

ალკოჰოლიზმი დიაგნოსტირებულია აშშ-ს მამრობითი სქესის მოსახლეობის 10%-ში და ქალების 3%-5%-ში. ალკოჰოლიზმთან დაკავშირებული ეროვნული დანახარჯია (გამომდინარე პროდუქტიულობის კარგვისა და სამედიცინო მკურნალობიდან) მიახლოებით 250 მილიარდი დოლარია წელიწადში. 100-ზე მეტმა კვლევამ აჩვენა ალკოჰოლიზმის ოჯახური გენეზი. იმ ადამიანის ალკოჰოლიზმის რისკი, რომლის მშობლებსაც ალკოჰოლიზმი უფიქსირდებათ, 3-5-ჯერ უფრო მაღალია იმ პირებთან შედარებით, რომელთა მშობლებიც ალკოჰოლზე დამოკიდებულნი არ არიან.

ტყუპებზე ჩატარებული უმეტესი კვლევებით დადგენილია კონკორდანტობის მაჩვენებელი DZ ტყუპების შემთხვევაში ნაკლებია 30%-ზე და MZ ტყუპების შემთხვევაში კი აჭარბებს 60%-ს. შვილად აყვანის კვლევებმა აჩვენა, რომ ალკოჰოლიკი მშობლის შთამომავლებს, მაშინაც კი, როცა მიმღები მშობლები არ არიან ალკოჰოლიკები, პათოლოგიის განვითარების ოთხჯერ მომატებული რისკი აღენიშნება. ალკოჰოლიკი დედის შესაძლო პრენატალური ეფექტების კონტროლის მიზნით, ზოგიერთ კვლევაში ჩართული იქნა მხოლოდ ალკოჰოლიკი მამის შთამომავლები. კვლევის შედეგი აღმოჩნდა იგივე. ერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ არაალკოჰოლიკი მშობლების შთამომავლებს, აღზრდილებს ალკოჰოლიკი მიმღები მშობლების მიერ, არ აღენიშნებათ ალკოჰოლიზმის განვითარების მომატებული რისკი. ეს მონაცემები ამტკიცებს, რომ შესაძლოა არსებობდეს გენეტიკური ვარიანტები, რომლებიც ზოგიერთ ადამიანს ალკოჰოლიზმისკენ მიდრეკილებას განაპირობებს.

დიდი ხანია ცნობილია, რომ ალკოჰოლზე ინდივიდის ფიზიოლოგიურ პასუხზე გავლენა შეიძლება იქონიოს ალკოჰოლის მეტაბოლიზმზე პასუხისმგებელი ძირითადი ფერმენტების ცვალებადობამ: ალკოჰოლის დეჰიდროგენაზები (ADHs), რომლებიც გარდაქმნის ეთანოლს აცეტალდეჰიდს და ალდეჰიდდეჰიდროგენაზები (ALDHs), რომლებიც გარდაქმნიან აცეტალდეჰიდს აცეტატად. კერძოდ, ALDH2 გენის ალელი (ALDH2*2) იწვევს აცეტალდეჰიდის გადაჭარბებულ დაგროვებას და, შესაბამისად, სახის სინითლეს, გულისრევას, გულისფრიალს და თავბრუსხვევას. ამ უსიამოვნო ეფექტებიდან გამომდინარე, ALDH2*2 ალელის მქონე პირები გაცილებით იშვიათად არიან ალკოჰოლიკები. ალელის „დამცველობითი“ ეფექტი ჩვეულებრივ აღინიშნება ზოგიერთ აზიურ პოპულაციაში, (იშვიათია სხვა პოპულაციებში).

არსებობს ალკოჰოლური დამოკიდებულებისადმი მიდრეკილების განმაპირობებელი გენები და მათ შორისაა გენები, რომლებიც ახდენენ გამა-ამინოზმუტირმჟავას (GABA) რეცეპტორების კომპონენტების კოდირებას. ეს დასკვნა ბიოლოგიურად დამაჯერებელია, რადგან GABA ნეიროტრანსმიტერული სისტემა თრგუნავს აგზნების სიგნალებს ნეირონებში და იძლევა დამამშვიდებელ ეფექტს. ნაჩვენებია, რომ ალკოჰოლი ზრდის GABA-ს გამოყოფას და GABA რეცეპტორების გენებში ალელის ცვალებადობამ შეიძლება მოახდინოს ამ ეფექტის მოდულირება.

ხაზგასმით უნდა აღინიშნოს, რომ გენებმა შეიძლება გაზარდონ ალკოჰოლიზმისადმი მიდრეკილება. ცხადია რომ ეს პათოლოგია რომ განვითარდეს გენეტიკური განწყობის მიღმა საჭიროა შესაბამის გარემო ფაქტორების არსებობაც.

ფსიქიატრიული დარღვევები

მთავარი ფსიქიატრიული დაავადებები, შიზოფრენია და ემოციური-აფექტური აშლილობები, რიგი გენეტიკური კვლევის საგანი გახდა. ტყუპებზე, შვილად აყვანილთა და ოჯახებზე ჩატარებული კვლევებმა აჩვენეს, რომ ზემოაღნიშნული პათოლოგიები ოჯახური გენეზისაა.

შიზოფრენია

შიზოფრენია არის მძიმე ემოციური დარღვევა, რომელიც ვლინდება ილუზიებით, ჰალუსინაციებით, რეალობის აღქმის დარღვევით და უცნაური, არაკომუნიკაციური ან შეუსაბამო ქცევით. (ხალხური რწმენის საწინააღმდეგოდ, შიზოფრენია არ არის „გაორებული (split) პირო-

ვნების“ აშლილობა). შიზოფრენიის შემთხვევაში, დაავადებული პირის შთამომავლებს შორის განმეორებითი რისკი სიცოცხლის განმავლობაში მიახლოებით 8%-10%-ია, რაც მიახლოებით 10-ჯერ აჭარბებს ზოგადი პოპულაციის შესაბამის მაჩვენებელს. რაც მეტ ნათესავს უფიქსირდება დაავადება მით მეტია ემპირიული რისკები. მაგალითად, დაავადებული დედ-მამიშვილის და მშობლების შემთხვევაში ინდივიდის რისკი 20%-ია და ორივე დაავადებული მშობლის შემთხვევაში რისკი თითქმის 50%-მდე იზრდება. რისკი მცირდება მეორე და მესამე რიგის თაობის ნათესავების ავადობის შემთხვევაში. შესაძლოა თავგზის ამბნევი აღმოჩნდეს - შიზოფრენიით დაავადებული ერთი მშობლის შემთხვევაში შიზოფრენიით დაავადებულთა პროპორცია მხოლოდ 5%-ია, რაც არსებითად დაბალია სხვა პირველი რიგის ნათესავების რისკთან შედარებით (მაგ., და-ძმა, დაავადებული მშობლები და მათი შთამომავლობა). ეს შეიძლება ავსნათ იმ ფაქტით, რომ შიზოფრენიის მქონე ადამიანები ნაკლები ალბათობით ქმნიან ოჯახებს და აჩენენ შვილებს სხვა ინდივიდებთან შედარებით. ამგვარად გადარჩევა ხდება პოპულაციაში შიზოფრენიასთან მიმართებაში.

ტყუპებზე და შვილად აყვანილებზე ჩატარებული კვლევები აჩვენებს, რომ გენეტიკური ფაქტორები ჩართულია შიზოფრენიის განვითარებაში. ტყუპებზე ჩატარებული ხუთი სხვადასხვა კვლევიდან ამოღებული ინფორმაციით MZ ტყუპებს ალენიშნებათ 47%-იანი კონკორდანტობა, ხოლო DZ ტყუპების შემთხვევაში ეს მაჩვენებელი 12%-ია. როდესაც შიზოფრენიის მქონე მშობლების შვილების გაშვილება ხდება ნორმალურ მშობლებზე, ამ ბავშვებში დაავადების განვითარების რისკი 10%-ია, რაც მსგავსია შიზოფრენიის მქონე ბიოლოგიური მშობლების შემთხვევაში შესაბამისი მაჩვენებლის. ფართომასშტაბიანმა გენეტიკურმა კვლევებმა გამოავლინა 100-ზე მეტი ლოკაცია, რომლებიც დაკავშირებულია შიზოფრენიის რისკთან. ბევრი ამ გენებიდან ახდენს დოპამინერგული და გლუტამატერგული ნეირონული სასიგნალო გზების კოდირებას. ეს დასკვნები ბიოლოგიურად დამაჯერებელია, რადგან ძირითადი თერაპიული პრეპარატები, რომლებიც გამოიყენება შიზოფრენიის სამკურნალოდ, ბლოკავს სწორედ დოფამინის რეცეპტორებს.

ბიპოლარული აშლილობა

ბიპოლარული დარღვევა, ასევე ცნობილი მანიაკალურ-დეპრესიული სინდრომის სახელით, წარმოადგენს ფსიქოზის ერთ-ერთ სახეობას, რომელიც ხასიათდება განწყობის უკიდურესი ცვალებადობით და ემოციური არასტაბილურობით. პათოლოგიის ინციდენსი ზოგად პოპულაციაში არის 0,5%, მაგრამ პირველი რიგის ნათესავებში ამ პათოლოგიის არსებობისას რისკი მატულობს 5%-10%-მდე. ტყუპებზე და ოჯახებზე ჩატარებული კვლევები აჩვენებს, რომ ბიპოლარული აშლილობის 60%-მდე განპირობებულია გენეტიკური ფაქტორებით, ხოლო უნიპოლარული აშლილობის დროს (დიდი დეპრესია) ეს მაჩვენებელია 30%-ია.

შიზოფრენიის მსგავსად, ფართო მასშტაბური კვლევები იქნა ჩატარებული ბიპოლარული აშლილობისადმი მგრძობელობის განმსაზღვრელი გენის იდენტიფიცირების მიზნით. ზოგიერთი ლოკაციის იდენტიფიცირება მოხდა, გამომდინარე იქიდან რომ მათი პროდუქტები ჩართულია დაავადების სამკურნალოდ გამოყენებული მედიკამენტების სამიზნე ნეიროტრანსმიტერულ სისტემებში (მაგ., სეროტონინის, დოფამინის და ნორადრენალინის სისტემები). ზოგიერთი გენეტიკური კვლევა ჩატარებულია გენებზე რომლებიც ახდენენ ძაბვა-ვოლტაჟით კონტროლირებული კალციუმის არხების კოდირებას. იონური არხის მოდულირებადი პრეპარატები გამოიყენება ხშირად განწყობის სტაბილიზაციისათვის, გარკვეულ დამაჯერებლობას ანიჭებს გენეტიკურ აღმოჩენებს. ამ გენებიდან ბევრი დაკავშირებულია ბიპოლარულ აშლილობასთან და შიზოფრენიასთან.

ფსიქიატრიულ დარღვევებზე გენეტიკური კვლევების ჩატარება განსაკუთრებული გამოწვევაა რადგან აღნიშნული დაავადებები ცალსახად ჰეტეროგენულია, რაც განპირობებულია რიგი გენეტიკური და გარემო ფაქტორების ზეგავლენით. ამასთან, ფენოტიპი ყოველთვის მარტივად არ ისაზღვრება და ის შეიძლება შეიცვალოს დროთა განმავლობაში, რაც მნიშვნელოვნად ართულებს გენეტიკურ ანალიზს.

სხვა კომპლექსური დარღვევები

ამ თავში განხილული დარღვევები წარმოადგენს მულტიფაქტორული ხშირი დარღვევების მაგალითს. აღსანიშნია რომ მნიშვნელოვანი წინსვლა იქნა დაფიქსირებული ამ დარღვევების განმსაზღვრელი გენების იდენტიფიცირების კუთხით. სხვა მულტიფაქტორული დარღვევები ასევეა შესწავლილი და ზოგიერთი სპეციფიკური გენიც იქნა ნანახი. მაგალითად, პარკინსონის დაავადება, სმენის კარგვა, გაფანტული სკლეროზი, ამიოტროფიული ლატერალური სკლეროზი, ეპილეფსია, ასთმა, ნანლაგების ანთებითი დაავადება და სიბრმავის ზოგიერთი სახე.

ზოგიერთი მთავარი პრინციპი და დასკვნა

რამდენიმე ზოგადი პრინციპი შეიძლება იქნას დადგენილი იმ ინფორმაციაზე დაყრდნობით რაც დღეს-დღეობით მოიპოვება გენეტიკურ კომპლექსურ დარღვევებთან მიმართებაში. პირველი, კომპლექსური დარღვევები, უფრო მკაცრი მემკვიდრული ფორმები ადრეულ ასაკში ვლინდება (მაგ., ძუძუს კიბო, AD, გულის დაავადება). ხშირად ეს შეეხება შემთხვევების იმ ქვეჯგუფს რომლებიც ერთ გენიანი მემკვიდრეობით ხასიათდებიან. მეორე, როდესაც ლატერალურობაა კომპონენტი, ოჯახებში ორმხრივი ფორმები უფრო მეტად ვლინდება (მაგ., ძუძუს კიბო, CL/P). მესამე, მიუხედავად იმისა, რომ სქეს სპეციფიკური ზღურბლოვანი მოდელი შეესაბამება გარკვეულ კომპლექსურ პათოლოგიებს (მაგ., პილორული სტენოზი, CL/P, აუტიზმი, გულის დაავადება), ის მაინც არ არის ყველა შემთხვევაში გამოყენებადი (მაგ., ტიპი 1 დიაბეტი).

არსებობს გარკვეული მოსაზრება, განსაკუთრებით საზოგადოებაში, რომ გენეტიკური კომპონენტის არსებობა შეუძლებელს ხდის დაავადების მიმდინარეობის შეცვლას. ეს არასწორია. ამ თავში განხილული უმეტესი დაავადებები განპირობებულია გენეტიკური და გარემო კომპონენტებით. ამგვარად ცხოვრების სტილის მოდიფიცირებას (მაგ., ჯანმრთელი კვება, ვარჯიში, სტრესის შემცირება) ხშირად შეუძლია არსებული რისკის მნიშვნელოვნად შემცირება. აღნიშნული მოდიფიცირებები განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია იმ პირებისთვის რომელთაც დაავადების ოჯახური ანამნეზი აღენიშნებათ (მათ მეტი ალბათობით დაავადება ადრეულ ეტაპზე უვლინდებათ). მათ ვისაც გულის დაავადების ოჯახური ანამნეზი აქვთ შეუძლიათ ცხოვრების სტილის უმნიშვნელო ცვლილებითაც კი მნიშვნელოვნად გაიხანგრძლივონ სიცოცხლე. იმ ინდივიდებზე ორიენტირებით, ვისაც მეტი სარგებლის მიღება შეუძლიათ ინტერვენციისგან, გენეტიკა ეხმარება პრევენციული მედიცინას მიზნის მიღწევაში.

გარდა ამისა, ხაზგასმით უნდა აღინიშნოს, რომ კონკრეტული გენეტიკური დაზიანების იდენტიფიკაციამ შეიძლება ხელი შეუწყოს დაავადების უფრო ეფექტურ პრევენციასა და მკურნალობას. აუტოსომულ დომინანტური ძუძუს კიბოს გამომწვევი მუტაციების განსაზღვრით შესაძლებელი იქნება მეტასტაზების ადრეული სკრინინგი და მათი განვითარების პრევენცია. შიზოფრენიის მსგავსი ნეიროტრანსმიტერულ დეფექტზე ქცევითი აშლილობის გენის დადგენა შესაძლოა უფრო ეფექტური მედიკამენტური მკურნალობის წინაპირობა გახდეს. ზოგიერთ შემთხვევაში, მაგალითად ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის დროს, მიზნმიმართული მედიკამენტური თერაპია ან გენური თერაპია შეიძლება დაავადების მკურნალობის ალტერნატიული მეთოდების შემუშავების წინაპირობა იყოს. მნიშვნელოვანია ჯანდაცვის სპეციალისტები დაეხმარონ ადამიანებს ზემოაღნიშნული ფაქტორების სწორად აღქმაში.

ამასთან ხშირად გამოვლენილი დარღვევების გენეტიკა კომპლექსური და დამაბნეველია. ეს შეეხება დაავადებების საზოგადოებაზე ეფექტებს, ეტიოლოგიაში მემკვიდრეობითობის როლს. ჩანს მომავალში გენეტიკური კვლევების ჩატარების საჭიროება, თუმცა გარკვეული პროგრესი უკვე მიღწეულია. მომდევნო ათწლეული უდავოდ იქნება მრავალი შემდგომი წინსვლის პერიოდი ამ დარღვევების აღქმასა და მკურნალობასთან მიმართებაში.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. Lippincott: New York; 2012.
- Duarte CW, et al. Multifactorial inheritance and complex diseases. Rimon DL, et al. *Emery and Rimon's principles and practice of medical genetics*. ed 6. Elsevier: Philadelphia
- Risch N, et al. Familial recurrence of autism spectrum disorder: evaluating genetic and environmental contributions. *Am J Psychiatry*. 2014;171:1206–1213.
- Clarke A. *Harper's practical genetic counseling*. ed 8. HArnold: London; 2017.
- van Dongen J, et al. The continuing value of twin studies in the omics era. *Nat Rev Genet*. 2012;13:640–653.
- Kaprio J, Silventoinen K. Advanced methods in twin studies. *Methods Mol Biol*. 2011;713:143–152.
- Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of family history definitions for defining risk of future Chronic Dis. 1986;39(10):809–821.
- Roberts R. A genetic basis for coronary artery disease. *Cardiovasc Med*. 2015;25:171–178.
- O'Donnell CJ, Nabel EG. Genomics of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2098–2109.
- Munroe PB, Barnes MR, Caulfield MJ. Advances in blood pressure genomics. *Circ Res*. 2013;112:1365–1379.
- Vogelstein B, et al. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013;339:1546–1558.
- Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature*. 2001;411(6835):390–395.
- Easton DF, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*. 2015;372:2243–2257.
- Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science*. 2014;343(6178):1466–1470.
- American Cancer Society (ACS). *Cancer facts & figures 2016*. Author: Atlanta, GA; 2016.
- Jasperson KW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2044–2058.
- Raskov H, et al. Colorectal carcinogenesis—update and perspectives. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18151–18164.
- Mohlke KL, Boehnke M. Recent advances in understanding genetic architecture of type 2 diabetes. *Hum Mol Genet*. 2015;24:R85–R92.
- Stankov K, Benc D, Draskovic D. Genetic and epigenetic factors in etiology of diabetes mellitus type 1. *Pediatrics*. 2013;132:1112–1122.
- Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry*. 2015;77:43–51.
- Enoch MA. Genetic influences on the development of alcoholism. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15:412.
- Doherty JL, Owen MJ. Genomic insights into the overlap between psychiatric disorders: implications for research and clinical practice. *Genome Med*. 2014;6:29.
- Gejman PV, et al. Genetics of schizophrenia: new findings and challenges. *Annu Rev Genom Hum Genet*. 2011;12(1):121–144
- Geschwind DH, Flint J. Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science*. 2015;349(6255):1489–1494.

თავი 6

ეპიგენეტიკა და დაავადება

ადამიანებს უვლინდებათ ფიზიკური და ქცევითი თვისებების შთამბეჭდავი მრავალფეროვნება. ამ მრავალფეროვნების დიდი ნილი განპირობებულია გენური მრავალფეროვნებით. სხვა მნიშვნელოვანი ფაქტორია ეპიგენეტიკური (გენეტიკის შესაბამისად - **upon genetic**) მოდიფიკაცია. ეპიგენეტიკის სპეციფიკური განსაზღვრება ჯერ კიდევ მსჯელობის საგანს წარმოადგენს ბიოლოგებს შორის. ერთი დეფინიციით, ტერმინი მიუთითებს მოდიფიკაციებზე, რომლებიც არ არის კოდირებული ნუკლეოტიდური მონაკვეთებით თუმცა გადაეცემა სომატური უჯრედების დაყოფის (მიტოზური მემკვიდრეობა) ან გამეტების წარმოქმნის პროცესში (ჩანასახის მემკვიდრეობა) ან ორივე შემთხვევაში ერთად. ამ თავში ტერმინი ეპიგენეტიკა გამოყენებულია იმ პროცესების ხაზგასასმელად თუ როგორ წარმოქმნის გენომის ინფორმაციის მონოდებული ნაკრები ფენოტიპს. ამ დეფინიციის მიხედვით, ეპიგენეტიკური მექანიზმები მოიცავს **DNA**-ის და დაკავშირებული ჰისტონების ქიმიურ მოდიფიკაციას, პატარა მარეგულირებელი **RNA** მოლეკულის წარმოქმნას და უფრო ზოგადად, ეპიგენეტიკური პროცესებით გენის რეგულირებას ტრანსკრიფციის ან ტრანსლაციის დონეზე.

ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია აუცილებელია ადამიანის განვითარების ფუნდამენტური პროცესების უზრუნველსაყოფად, მათ შორის, ემბრიონის ღეროვანი უჯრედების სპეციფიკურ ტიპებად დიფერენცირებისა და ქალის თითოეულ უჯრედში **X** ქრომოსომიდან ერთ-ერთის ინაქტივაციისთვის. ამბობენ, რომ ზოგიერთი გენი დალდასმულია/მონიშნულია, რაც იმას ნიშნავს, რომ ისინი მემკვიდრეობით მიიღება დედისგან და მამისგან პროგნოზირებად და განსხვავებულ ეპიგენეტიკურ მდგომარეობებში. დალდასმულ/მონიშნულ ლოკაციაზე ყოველთვის არის დედის ან მამის ალელი, რაც შემდეგ გამოხატულებას პოულობს შტამომავლობაში.

მრავალი დაავადება შეიძლება იყოს განპირობებული ანომალური ეპიგენეტიკური მდგომარეობით. მაგალითად, მეტაბოლური დაავადება როგორც ნესი შეიძლება აღინიშნოს დალდასმულ ლოკაციაზე ორივე ალელის ანომალური გამოხატვის ფონზე; გარემო სტრესორების ზეგავლენამ შეიძლება მნიშვნელოვნად გაზარდოს ანომალური ეპიგენეტიკური მდგომარეობის რისკი და ეს მჭიდროდ უკავშირდება ზოგიერთი სახის კიბოს ჩამოყალიბებას. ბევრი პათოლოგიის განვითარებაში მათი მნიშვნელოვანი როლიდან გამომდინარე ამჟამად ეპიგენეტიკური დარღვევები წარმოადგენს პრევენციული და ფარმაცევტული ინტერვენციების სამიზნეს.

ეპიგენეტიკური მექანიზმების მიმოხილვა

ეპიგენეტიკური ნიშნები მოიცავს **DNA**-ის მეთილაციას და ჰიდროქსიმეთილაციას, ქიმიურ მოდიფიკაციას, რომელიც ცვლის ჰისტონური ცილების მუხტს (რომლის ირგვლივაც **DNA** იჭრება ბირთვში შეკუმშვის მიზნით) და **RNA**-ზე დაფუძნებულ მექანიზმებს.

DNA მეთილაცია

DNA მეთილაცია ვლინდება ციტოზინის კარბონ-5 პოზიციაზე მეთილის ჯგუფის მიერთებით. ზრდასრულთა სომატურ უჯრედებში, **DNA** მეთილაცია ხდება მაინცა და მაინც ციტოზინზე, რომელსაც მოჰყვება გუანინის ფუძე (ზოგჯერ ცნობილია როგორც ციტოზინი “**CpG** დინუკლეოტიდებში”); ჩანასახის ღეროვან უჯრედებში მეთილაცია შეიძლება ასევე ხდებოდეს **CpG**-ის გარეთ არსებულ ციტოზინზეც.

DNA მეთილაცია მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ადამიანის ჯანმრთელობის სტატუსის განსაზღვრაში. მაგალითად, ჯანმრთელი ქალის თითოეულ უჯრედში, **X** ქრომოსომებიდან ერთ-ერთზე ხდება მეთილაცია. მეთილაციის სიმკვრივე წარმოადგენს ჰეტეროქრომატინის მნიშვნელოვან მახასიათებელს, სტრუქტურის რომელიც შედგება ჰისტონების გარშემო მჭიდროდ შემორტყმული **DNA**-სგან და რომელიც იმყოფება კონდენსირებულ და არააქტიურ გადაწერის

მდგომარეობაში. ამ ე.წ. „არააქტიური X“-ის ჰეტეროქრომატიზაცია ითვალისწინებს იმ ციტოლოგიურ დაკვირვებას რომ ქალის თითოეულ უჯრედს აქვს ინტენსიურად შეღებილი DNA-ის რეგიონი.

ქალის ორგანიზმის უჯრედებში X ქრომოსომის უმეტესი რეგიონები, რომელთაც აქტიური X ქრომოსომა ეწოდებათ, ნაკლებად ხასიათდება DNA-ის მეთილაციით. აქტიური X ქრომოსომა იმყოფება ტრანსკრიფციის აქტიურ ეუქრომატულ მდგომარეობაში. X ქრომოსომებიდან ერთ-ერთის ეპიგენეტიკური ინაქტივაცია ხდება ქალის უჯრედებში გასტრულაციის დროს, ადრეული ჩანასახის ჩამოყალიბების ფაზა. რომელი ქრომოსომა იქნება ჩუმ მდგომარეობაში, დედისგან მიღებული თუ მამისგან, ისაზღვრება შემთხვევით და ერთმანეთისგან დამოუკიდებლად თითოეულ უჯრედში; ერთ ქრომოსომის ჩუმი მდგომარეობა და აქტიური მდგომარეობა მეორის მემკვიდრეობით მიიღება შვილობილი უჯრედების მიერ. თუკი ქალების ორი X ქრომოსომა მოცემულ ლოკუსზე ატარებს განსხვავებულ ალელებს, შემთხვევით X ქრომოსომის აქტივაცია ადრეული განვითარების ეტაპზე შესაძლოა გახდეს სომატური მოზაიციზმის მიზეზი, სადაც ორ უჯრედში არსებულ აქტიურ ალელებს შორის განსხვავებებს შეუძლია ორი სრულიად განსხვავებული მახასიათებლის განპირობება. ვიზუალურად აღსანიშნავი მაგალითებია: კალიკო კატების (calico cats) ლაქოვანი შეფერილობა და ანჰიდროზული ექტოდერმული დისპლაზია, საოფლე ჯირკვლების ლაქების არსებობა და არარსებობა ქალის კანში (ნორმალური ალელის მქონე ერთი X ქრომოსომის და მუტანტის შემცველი მეორე X ქრომოსომის შემცველობით). საჭიროა აღინიშნოს, რომ შემთხვევითი ინაქტივაციით გამოწვეული მოზაიციზმი შეიძლება განვითარდეს X-ით განპირობებული კოდირების მახასიათებლებით. ამის შედეგად, ქალები მემკვიდრეობით იღებენ ერთ ნორმალურ ალელს და ერთს X-კოდირებით განპირობებულ დაავადების ალელს და სავარაუდოდ ამ ინდივიდებს დაავადების ნაკლებად მძიმე ფენოტიპი უვლინდებათ. მათთან შედარებით მამაკაცებს, რომლებიც მხოლოდ დაავადების ალელის მატარებელ ერთ X ქრომოსომას იღებენ, დაავადება უფრო მძიმედ უვლინდებათ. ეს ტენდენცია ვლინდება ისეთი პათოლოგიების შემთხვევაში, როგორცაა დალტონიზმი, მყიფე X სინდრომი და სხვა ფენოტიპების ფონი, რომელთა საფუძველსაც წარმოადგენს X ქრომოსომაზე მუტაციები.

აბერაციული DNA მეთილაცია, ისევე როგორც მეთილაციის ინტენსიურობა, უკავშირდება სიმსივნის სუპრესორული გენების და ონკოგენების რეგულაციის დარღვევას. DNA მეთილაციის მდგომარეობის სპეციფიკური ცვლილებები წარმოადგენს ადამიანის გარკვეული სიმსივნური პათოლოგიის მახასიათებელს, მსხვილი ნაწლავისა და ძუძუს კიბოს ჩათვლით, ამ ცვლილებების დეტალები გამოყენებული შეიძლება იქნას დაავადების პროგნოზის განსასაზღვრად.

DNA ჰიდროქსიმეთილირება

DNA ჰიდროქსიმეთილირება ყველაზე უფრო ხშირია იმ უჯრედებში რომლებშიც მიმდინარეობს ეპიგენეტიკური გადასვლის პროცესი. DNA ჰიდროქსიმეთილაცია განსხვავდება DNA მეთილაციისგან იმით, რომ ეს არის ჰიდროქსიმეთილური ჯგუფი (არა მეთილის ჯგუფი) რომელიც ემაგრება ციტოზინის C5 მონაკვეთს. DNA ალტერნატიული მოდიფიკაციის აღმოჩენამ გადაჭრა DNA-ის მეთილაციის პროცესში გენომური რეგიონების მიერ მეთილაციის კარგვასთან დაკავშირებული დიდი ხნის გაურკვევლობა (რაც ნანახია ადრეული ემბრიონული განვითარებისას).

2011 წელს, Wossidlo and colleagues-მა აღმოაჩინა, რომ თავის ადრეულ ზიგოტებში ხდება გენომთან დაკავშირებული DNA მეთილაციის შემცირება, რაც წარმოიქმნება DNA-ის ჰიდროქსიმეთილაციის გენომის მატებასთან ერთად. მათ ასევე აღმოჩინეს, რომ მეთილაციის კარგვა, ისევე როგორც პარალელურად ჰიდროქსიმეთილაციის დაგროვება, ირღვევა ზიგოტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ Tet3 ფერმენტის დეფიციტი. ამ ორი აღმოჩენის საფუძველზე დგინდება რომ Tet ფერმენტებს შეუძლიათ DNA-ის მეთილაციის ჰიდროქსიმეთილაციად გარდაქმნა. სახელი Tet მომდინარეობს „ათი-თერთმეტი ტრანსლოკაციის“ სახელიდან, რაც ამ ენზიმების ქრომოსომა 10-სა და 11-ს შორის ქრომოსომულ ტრანსლოკაციის ფონზე აღმოჩენაზე მიუთითებს (ეს პროცესი ხშირად აღმოჩენილია ლეიკემიის ზოგიერთი ფორმის დროს). მიუხედავად იმისა,

რომ ჰიდროქსიმეთილაციის სპეციფიკური ფუნქციური ზემოქმედება კვლავ რჩება ინტენსიური კვლევის საგნად, ბოლო მონაცემებით მაინც სავარაუდოა რომ იგი უკავშირდება საგვარეულო-სპეციფიკური გაძლიერების აქტივაციას და ამგვარად შეუძლია გარკვეული როლი ითამაშოს უჯრედული მემკვიდრეობის განსაღვრაში.

ჰისტონის მოდიფიკაცია

ჰისტონები არის დადებითად დამუხტული ცილები, რომელთაც ირგვლივ შემოეხვევა უარყოფითად დამუხტული დნმ-ის მოლეკულები, რაც ხელს უწყობს დნმ-ის შეკუმშვას უჯრედულ ბირთვებში. როდესაც DNA სრულად გარშემოეხვევა ჰისტონებს, მისი სიგრძე ხდება 1/40000-ზე უფრო ნაკლები არაკონდენსირებულ მდგომარეობასთან შედარებით. ჰისტონების ნაკრები და მათ გარშემო არსებული DNA ერთად ცნობილია ინდივიდუალური ნუკლეოსომის სახელით. უჯრედის მთლიანი ქრომატინი, დნმ-ის და მასთან დაკავშირებული ჰისტონების და რნმ-ის მოლეკულების კომბინაცია, იქმნება ინდივიდუალური ნუკლეოსომული ერთეულებით.

როდესაც DNA-ის მოცემული სეგმენტი მჭიდროდ უკავშირდება ჰისტონებს, მას ჰეტეროქრომატულს უწოდებენ. ამ მდგომარეობაში ის მიუღწეველია ტრანსკრიფციური ფაქტორებისთვის და ამის გამო არ შეუძლია mRNA-ის წარმოქმნის წარმართვა (როგორც ეს აღწერილი იყო არაქტიური X ქრომოსომის შემთხვევაში). ამის საპირისპიროდ, თუკი DNA-ის მოცემული სეგმენტი მხოლოდ ზედაპირულად არის დაკავშირებული ჰისტონებთან, მას ეუქრომატულს უწოდებენ. ასეთ მდგომარეობაში ტრანსკრიფციის ფაქტორებს მასთან წვდომა აქვთ და იყენებენ მას როგორც ნიშნულს mRNA-ის პროდუქციისთვის. DNA-ის მოცემული მონაკვეთი ჰეტეროქრომატულია თუ ეუქრომატული მნიშვნელოვნად დამოკიდებულია ჰისტონების კუდების ქიმიურ მოდიფიკაციაზე. ეს კუდები წარმოადგენს ჰისტონ-პროტეინულ კომპლექსებს რომლებიც წარზიდულია ნუკლეოსომის ძირითადი ნაწილიდან.

მკვლევარები მხოლოდ იწყებენ ამ ჰისტონური მოდიფიკაციების სრული მრავალფეროვნებისა და სირთულის შესწავლას. ყველაზე კარგად შესწავლილი ორი მოდიფიკაცია არის ჰისტონის აცეტილირება და ჰისტონის მეთილირება. ჰისტონის აცეტილირება უნდა ამცირებდეს ჰისტონების პოზიტიურ მუხტს, მათ კავშირს უარყოფითად დამუხტულ DNA-სთან და საბოლოო ჯამში, მას უფრო ხელმისაწვდომს უნდა ხდიდეს DNA-ის ტრანსკრიფციისთვის. ჰისტონის მეთილაციას შეუძლია DNA-სა და ჰისტონებს შორის კავშირების როგორც შესუსტება ასევე გაძლიერება, გამომდინარე იქიდან თუ რომელ ნაწილებზე ხდება მეთილური ჯგუფების დამატება.

გენომის სეგმენტები ჰეტეროქრომატულ თუ ეუქრომატულ მდგომარეობაშია, ეს ფაქტორი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს მოცემული უჯრედის განვითარების პოტენციალის თვალსაზრისით - რაც გულისხმობს მის უნარს, წარმოქმნას დიფერენცირებული უჯრედების ტიპების მრავალფეროვანი ნაკრები. მაგალითად, ქრომატინის მდგომარეობები განსხვავდება ემბრიონულ ლეროვან უჯრედებში, რომლებიც სავარაუდოდ აძლევენ სანყისს ორგანიზმის შემადგენელ სხვადასხვა ტიპის უჯრედებს და საბოლოოდ ახდენენ უჯრედების დიფერენცირებას, რომლებიც მიყვებიან კონკრეტული განვითარების გზას. ჰეტეროქრომატულ მდგომარეობაში მყოფი DNA-ის ფრაქცია როგორც წესი ზრდის უჯრედების დიფერენცირებას, იმ გენების რაოდენობის შემცირების პარალელურად, რომლებიც აქტიურია პლურიპოტენციიდან მემკვიდრეობითობაზე გადასვლისას. ამ დროს მათ აქვთ უნარი წარმოქმნან შეილობილი უჯრედების ტიპების დიდი რაოდენობა, ტერმინალურ დიფერენციაციამდე და როდესაც მათ შეუძლიათ მხოლოდ წარმოქმნან ერთი მითითებული ტიპის უჯრედი. ჰისტონ-მოდიფიცირებული პროტეინების კოდირების გამომწვევი მუტაციები განაპირობებს სხვადასხვა პათოლოგიურ მდგომარეობებს, გულის თანდაყოლილი დაავადების ჩათვლით. ეს ხაზს უსვავს ჰისტონის მოდიფიკაციის მნიშვნელოვნებას ნორმალური განვითარებისთვის.

სხვა ტიპის უჯრედების უმრავლესობისგან განსხვავებით (კვერცხუჯრედების ჩათვლით), სპერმის უჯრედები წარმოადგენს არა ჰისტონებს, არამედ პროტამინებს, რომლებიც ევოლუციურად წარმოიქმნება ჰისტონებისგან. პროტამინები საშუალებას აძლევს სპერმის DNA-ს უფრო მეტად შეიკუმშოს, სომატურ უჯრედებთან შედარებით. ასეთი მჭიდრო შეკუმშვა აუმჯობესებს სპერმის უჯრედების ჰიდროდინამიკურ მახასიათებლებს, ხელს უწყობს მათ მოძრაობას.

არაკოდირებული RNAs

არაკოდირების RNAs (ncRNAs) თამაშობს მნიშვნელოვან როლს უჯრედული პროცესების ფართო სპექტრს, RNA-ის შერწყმისა და DNA-ის რეპლიკაციის ჩათვლით. გენის რეგულირებისთვის განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს მიკროRNA-ებს (miRNAs), რომლებიც კოდირებულია DNA-ის თანმიმდევრობით, დაახლოებით 22 ნუკლეოტიდის სიგრძით და, რომლებიც, როგორც წესი, ბინადრობენ გენების ინტრონების შიგნით ან არაკოდირებულ გენთაშუა რეგიონებში. DNA-ის მეთილაციისა და ჰისტონის მოდიფიკაციისგან განსხვავებით (ორივე ეს პროცესი გავლენას ახდენს გენის გამოხატულებაზე ტრანსკრიფციის ნებისმიერ ეტაპზე), miRNAs, როგორც წესი, ახდენს სხვა ლოკუსებზე კოდირებული RNAs (mRNAs) მესენჯერის სტაბილურობისა და გადათარგმნის ეფექტიანობის მოდულირებას. miRNAs-სა და mRNAs-ს შორის ურთიერქმედება დეგრადაციის მიზნით, ჩვეულებრივ განპირობებულია ნაწილობრივი მიმდევრობის კომპლემენტარობით რეგიონებით. შედეგად, miRNAs შეიძლება ერთდროულად იყოს საკმარისად სპეციფიკური ისე, რომ ისინი არ დაუკავშირდნენ უჯრედის ყველა mRNA-ს და საკმარისად ზოგადი სხვადასხვა mRNA მიმდევრობის დიდი ნაკრების დასარეგულირებლად. miRNAs-ის ასევე შეუძლია რობოსომული დარღვეული ფუნქციით გადათარგმნის პროცესის მოდულაცია. miRNAs არეგულირებს სხვადასხვა სასიგნალო გზებს; იმ გზებს რომლებიც ახდენს კიბოს ჩამოყალიბების სტიმულირებას და პროგრესირებას და მათ ონკომირებს უწოდებენ. მაგალითად miRNAs დაკავშირებული იქნა კარცინოგენებთან რადგან ისინი ცვლიან ონკოგენების და სიმსივნე-დამთრგუნველი გენების აქტივობას. გენომის ელემენტების სხვა კლასების მსგავსად, მიმდევრობები, რომლებიც აკოდირებენ miRNA-ებს, შეიძლება ტრანსკრიპციულად დადუმდეს DNA-ის მეთილაციით. რამდენადაც miRNA-ების ექსპრესიას შეუძლია სიმსივნეების ფორმირებისა და ზრდის მოდულირება, მათი მაკოდირებელი თანმიმდევრობების ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია, წარმოადგენს შესწავლის მთავარ არიალს კიბოს მახასიათებლებისა და შესაძლო მკურნალობის პრინციპების დადგენის მიზნით.

ეპიგენეტიკა და ადამიანის ჩამოყალიბება

ადრეული ამბრიონის თითოეულ უჯრედს გააჩნია პოტენციული დაუდოს საწყისი ნებისმიერი ტიპის სომატურ უჯრედს. ამ ემბრიონულ ლეროვან უჯრედებს უწოდებენ ტოტიპოტენტები („ყველა ძალაუფლების მფლობელები“). ადრეული ჩამოყალიბების ეტაპზე საკვანძო პროცესია ემბრიონული ლეროვანი უჯრედებში სპეციფიკური DNA ნუკლეოტიდის თანმიმდევრობის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია, რასაც მოჰყვება სომატური უჯრედების ტიპების დიფერენცირების მახასიათებლების სხვადასხვაგვარი გენური გამოხატულების პროფილი. ადრეული ცვლილებები განაპირობებს სპეციფიკური გენების გამოვლინდებას მხოლოდ იმ უჯრედებსა და ქსოვილებში, რომლებშიც ჩვეულებრივ ხდება მათი გენური პროდუქტების ფუნქციონირება (მაგ., VIII ფაქტორის გამოხატვა ძირითადად ჰემატოციტებში და დოფამინ-რეცეპტორების გამოხატვა ნეირონებში).

ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები ადრეული ჩამოყალიბების პროცესში ასევე ხაზს უსვავს გენეტიკურ ფუნდამენტურ მახასიათებლებს ეპიგენეტიკურ ინფორმაციებთან მიმართებაში: ყველა უჯრედი მოცემულ ინდივიდში მოიცავს ერთნაირ გენეტიკურ ინფორმაციას. ეს არის ეპიგენეტიკური ინფორმაცია, რომელიც საბოლოოდ მოთავსებულია ამ თანმიმდევრობებზე, რაც მათ საშუალებას აძლევს უზრუნველყონ დიფერენცირებული სომატური უჯრედების მრავალფეროვანი ფუნქციები. გენების მცირე პროცენტული რაოდენობა, ცნობილი საყოფაცხოვრებო გენების სახელით, აუცილებელია ყველა უჯრედის ფუნქციონირებისა და შენარჩუნებისათვის. ეს გენები უსხლტება ეპიგენეტიკურ სიჩუმეს და ხდება ტრანსკრიფციისთვის აქტიური თითქმის ყველა ან ყველა უჯრედში. საყოფაცხოვრებო გენები მოიცავს იმ გენებს რომლებიც ახდენენ ჰისტონების, DNA და RNA პოლიმერაზების და რობოსომული RNA გენების კოდირებას.

როგორ აღწევნენ ემბრიონის ლეროვანი უჯრედები ტოტიპოტენტისთვის დამახასიათებელ ეპიგენეტიკურ მდგომარეობას, რომლითაც მათ შეუძლიათ წარმოქმნან ყველა სხვადასხვა ტიპის უჯრედი, რომლისგანაც შედგება უკვე ჩამოყალიბებული ორგანიზმი? ერთ-ერთი ახსნა არის ის, რომ ადრეულ ემბრიოგენეზში, რომელიც აღინიშნება განაყოფიერებიდან 10 დღის განმავლობაში, ხასიათდება გენომის მასშტაბით დნმ-ის მეთილაციის ინტენსივობის ხშირი ფლუქტუაციით.

განაყოფიერება ოოციტურ-განპირობებული და სპერმა-განპირობებული გენომების თითქმის ყველა ლოკუსში DNA-ის მეთილაციის გლობალური კარგვის გამშვები მექანიზმია. მეთილაციის ასეთი კარგვა ნაწილობრივ გამოწვეულია DNA-ის მეთილტრანსფერაზას დათრგუნვით, იმ ფერმენტის, რომელიც ახდენს მეთილის ჯგუფების DNA-ზე დამატებას. მეთილაცია პირდაპირ არ კოპირდება DNA რეპლიკაციის პროცესით. ამის სანაცვლოდ, მეთილტრანსფერაზები სწრაფადვე კითხულობენ მეთილაციის ნიმუშს DNA-ის მთავარ ჯაჭვზე და იყენებენ ამ ინფორმაციას იმის დასადგენად, თუ რომელი შვილობილი ჯაჭვის ციტოზინები უნდა იყოს მეთილირებული. როდესაც ემბრიონის უჯრედების დაყოფა მიმდინარეობს DNA-ის მეთილტრანსფერაზას არარსებობის პირობებში, უჯრედების დაყოფა ხანგრძლივდება, საბოლოოდ წარმოიქმნება უჯრედები, რომლებსაც თითქმის ყველა ლოკუსი აქვთ არამეთილირებული, ანუ იმყოფებიან ტრანსკრიპციულად აქტიურ მდგომარეობებში. საშვილოსნოში იმპლანტაციის დროს, DNA-ის მეთილტრანსფერაზა კვლავ აქტიურდება, რაც იძლევა უჯრედული ხაზის დადგენის საშუალებას - ორგანოთა სისტემების ჩამოყალიბებისთვის საჭირო სპეციფიკურ ნიშნებს.

გენომური ბეჭდვა

ახალშობილი მემკვიდრეობით იღებს თითოეული აუტოსომული გენის ორ წყვილს: ერთს დედისგან და ერთ მამისგან. ამ გენების დიდი ქვეჯგუფისთვის, გამოხატულება ბიალელურია, რაც იმას ნიშნავს, რომ როგორც დედისგან, ასევე მამისგან მემკვიდრეობით მიღებული ასლები განაპირობებენ შთამომავლებში ფენოტიპის გამოვლინებას. როგორც ადრე იქნა აღნიშნული, სხვა უფრო პატარა ჯგუფის გენებისთვის გამოვლინება მონიალელურია, რაც ნიშნავს, რომ დედის ასლებიდან შემთხვევითობის პრინციპით ხდება ასლის ინაქტივაცია ზოგიერთ სომატურ უჯრედში. იგივე შეიძლება ითქვას მამის ასლებზეც. მესამე, კიდევ უფრო პატარა ჯგუფის აუტოსომებისთვის (მიახლოებით 1%), დედის და მამის ასლები ხდება დალდასმული, რაც ნიშნავს იმას რომ სპერმით და კვერცხუჯრედით მიღებული ასლები ინაქტივირებულია და უმოქმედო რჩება ინდივიდის ყველა სომატურ უჯრედში.

გენების ქვეჯგუფი, რომლებიც ექვემდებარება ასლების გაკეთებას, დიდი რაოდენობით მოიცავს ორგანიზმის ზრდისთვის საჭირო ლოკაციებს. გენეტიკური კონფლიქტის ჰიპოთეზა იქნა შემუშავებული ამ სპეციფიკის ასახსნელად. ამ თეორიის ლოგიკა შემდეგში მდგომარეობს: მიუხედავად იმისა, რომ ბავშვის დაბადება ორივე მშობლისთვის მნიშვნელოვანია და შთამომავლობის გადარჩენის მანიშნებელია, მათი დამოკიდებულება მაინც განსხვავებულია. რადგან დედა უდიდეს ფსიქოლოგიურ ინვესტიციას დებს თითოეულ ბავშვში, მათ ევოლუციურ ინტერესებშია ენერგეტიკული რესურსების ნაკადის შეზღუდვა რომელიმე მოცემულ შთამომავალზე, რათა შეინარჩუნონ შემდგომი ბავშვების გაჩენისვის აუცილებელი ფიზიოლოგიური შესაძლებლობები. ამის საპირისპიროდ, უწყვეტი მონოგამიის შემთხვევების გარდა, მამების ინტერესებშია, რომ შვილმა მაქსიმალური რესურსი გამოიტანოს დედისგან, რადგან მამების რეპროდუქციული წარმატება დაკავშირებულია საკუთარი შვილის გადარჩენასთან, მაგრამ არა დედის უნართან მომავალში კვლავ შეძლოს შვილების გაჩენა. მაშასადამე, დედის გენომიდან წამოსული გენები, როგორც ვარაუდობენ, ზღუდავს შთამომავლობის ფიზიკურ ზომას, მაშინ როცა მამის გენომიდან გენები განსაზღვრავს უფრო დიდი ზომის შთამომავლობას. დღეს ხელმისაწვდომი მონაცემები ძირითადად ასახავს აღნიშნულ რეალობას.

იმპრინტინგთან ანუ გენების მონიშვნასთან ასოცირებული დაავადების ერთ-ერთი დამახასიათებელი ნიშანია ის, რომ დაზარალებული პირების ფენოტიპი კრიტიკულად არის დამოკიდებული იმაზე, მუტაცია მემკვიდრეობით დედისგან არის მიღებული თუ მამისგან. აღნიშნულის შესახებ რამდენიმე მაგალითი მოყვანილია ქვემოთ.

პრადერ-ვილის და ანგელმანის სინდრომები

მონიშვნის (Imprinting) კარგად ცნობილი მაგალითი უკავშირდება მე-15 ქრომოსომის გრძელ მხარზე არსებული 4 მლნ-მდე ფუძოვანი წყვილის ნაშლას. როდესაც აღნიშნული ნაშლა მომდინარეობს მამისგან, ბავშვს უვლინდება პრადერ-ვილის სინდრომი, რომელიც ხასიათდება პატარა სიმაღლით, ჰიპოტონიით, მცირე ზომის მტევნებითა და ტერფებით, სიმსუქნით, მსუბუქიდან ზომიერად გამოხატული ინტელექტუალურ უნარშეზღუდულობით და ჰიპოგონადიზმით. იგი-

ვე ნაშლა შეიძლება მომდინარეობდეს დედისგან, რაც იწვევს ანგელმანი სინდრომს, რომელიც ხასიათდება მძიმე ინტელექტუალური უუნაროებით, კრუნჩხვებით და ატაქსიური მოძრაობით. ორივე დაავადება აღინიშნება 15000 ცოცხლადშობადობიდან ერთ შემთხვევაში.

გარკვეული წლების განმავლობაში აუხსნელი იყო იგივე ნაშლის პრინციპი რატომ იწვევდა ასეთ განსხვავებულობას ინდივიდებში. მოგვიანებით ჩატარებულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ 4 მლნ ფუძე-წყვილების ნაშლა (კრიტიკულ რეგიონებში) მოიცავს რამდენიმე გენს, რომლებიც ჩვეულებრივ ტრანსკრიბირებულია მხოლოდ მამისგან მემკვიდრეობით მიღებული მე-15 ქრომოსომის ასლზე. ეს გენები აღბეჭდილია დედისგან მემკვიდრეობით მიღებული მე-15 ქრომოსომის ასლზე, რაც იმას ნიშნავს, რომ ისინი ტრანსკრიპციულად გაჩუმებული არიან. ანალოგიურად, სხვა გენები კრიტიკულ რეგიონში ტრანსკრიპციულად აქტიურია მხოლოდ დედისგან მემკვიდრეობით მიღებული ქრომოსომის ასლზე და არააქტიურია, ანუ აღბეჭდილი მამისგან მემკვიდრეობით მიღებულ ქრომოსომაზე. თუკი ამ გენების ერთი ასლი მაინც იკარგება ქრომოსომის ნაშლის გამო, შემდეგ გენის პროდუქტის წარმოქმნა აღარ ხდება და ამას დაავადების განვითარება მოჰყვება.

მოლეკულურმა ანალიზმა ბევრი რამ აჩვენა მე-15 ქრომოსომის ამ მნიშვნელოვან რეგიონში არსებული გენების შესახებ. ანგელმანის სინდრომზე პასუხისმგებელი გენი ახდენს ლიგაზის კოდირებას, რომელიც ჩართულია პროტეინის დეგრადაციის პროცესში ტვინის ჩამოყალიბების დროს. ამ დაკვირვების საფუძველზე შესაძლებელია აიხსნას აღნიშნული დარღვევისთვის დამახასიათებელი ინტელექტუალური უუნარობა და ატაქსია. ტვინში არსებული ეს გენი აქტიურია დედისგან ასლის სახით მიღებულ ქრომოსომაზე. შესაბამისად დედისგან გადაცემული ნაშლა ამოიღებს ამ გენის ერთ ასლს. კრიტიკულ რეგიონში რამდენიმე გენი ასოცირდება პრადერ-ვილის სინდრომთან და ისინი ტრანსკრიბირებულია მხოლოდ მამის მიერ გადაცემულ ქრომოსომაზე. მამისგან გადაცემული ნაშლის მახასიათებელი ამოიღებს ამ გენების მხოლოდ აქტიურ ასლს, რომელიც განაპირობებს პრადერ-ვილის სინდრომის მახასიათებლებს.

ბეკვის-ვიედემანის სინდრომი

სხვა კარგად ნაცნობი მაგალითია ბეკვის-ვიედემანის სინდრომი, სულ უფრო მზარდი პათოლოგია რომელიც ხასიათდება კიბოს მომატებული რისკით. ბეკვის-ვიედემანის სინდრომი ჩვეულებრივ ვლინდება დაბადების დროს ხანგრძლივი გესტაციის, ნეონატალური ჰიპოგლიკემიის, დიდი ზომის ენის, ყურის ბიბილოზე ნაოჭების და ომფალოცელეს (ახალშობილთან ნაწლავების დეფექტი დაბადების მომენტში) სახით. ბავშვები ბეკვის-ვიედემანის სინდრომით ხასიათდებიან ვილმის სიმსივნის ან ჰეპატობლასტომის განვითარების მომატებული რისკით. სიმსივნის ორივე ტიპი შესაძლოა ნამკურნალები იქნას ეფექტურად ადრეულ ეტაპზე დიაგნოსტიკის შემთხვევაში; ამიტომ რეგულარული სკრინინგი წარმოადგენს პათოლოგიების მართვის მნიშვნელოვან ნაწილს. ბეკვის-ვიედემანის სინდრომის მქონე ზოგიერთ ბავშვს უვლინდება კიდურების ან სახის ან სხეულის ერთი მხარის ასიმეტრიული ზრდა (ჰემიჰიპერპლაზია).

ანგელმანის სინდრომის მსგავსად, ბეკვის-ვიედემანის სინდრომის შემთხვევების მცირე ნაწილი (მიახლოებით 20%-30%) გამოწვეულია მამისგან მიღებული მე-11 ქრომოსომის ორი ასლით და დედის ქრომოსომის არცერთი ასლით, რაც ცნობილია ერთმშობლიანი დისომის სახელით. 11-ე ქრომოსომის მოკლე მხარზე არსებული რამდენიმე გენი არის აღბეჭდილი მამის ან დედის მიერ გადაცემულ ქრომოსომაზე. აღნიშნული გენები აღმოჩენილი იქნა ორ, ცალკე დიფერენცირებულად მეთილირებულ რეგიონში (DMRs). DMR1-ში ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 2-ის (IGF2) მაკოდირებელი გენი არააქტიურია დედისგან მიღებულ ქრომოსომაზე. იგი აქტიურია მამისგან მიღებულ ქრომოსომაზე რადგან ნორმალურ ინდივიდს აქვს IGF2-ის მხოლოდ ერთი აქტიური ასლი. როდესაც მამისგან მიღებულია ქრომოსომის ორივე ასლი (მაგ., მშობლის ერთმშობლიანი დისომი) ან აღინიშნება IGF2-ის დედის ასლზე აღბეჭდვის შესაძლებლობის კარგვა, ხდება აქტიური IGF2-ის გენის დოზის გაორმაგება. აღნიშნული ცვლილებები იწვევს IGF2-ის დონის მატებას ნაყოფის განვითარებისას, რასაც მოჰყვება ბეკვის-ვიედემანის სინდრომის მახასიათებლების მზარდი გამოვლინება. ამგვარად, პრადერ-ვილის და ანგელმანის სინდრომის საპირისპიროდ (გამონწვეულია გენის პროდუქტის კარგვით), ბეკვის-ვიედემანის სინდრომი ნაწილობრივ გამოწვეულია გენის პროდუქტის ჭარბი გამოვლენით.

რასელ-სილვერის სინდრომი

რასელ-სილვერის სინდრომი ხასიათდება ზრდის შეფერხებით; პროპორციული მოკლე სიმაღლით; ფეხის სიგრძის შეუსაბამობაში; და პატარა, სამკუთხა ფორმის სახით. რასელ-სილვერის სინდრომის ერთი მესამედი გამონეულია 11p15.5 ქრომოსომაზე ალბექდილი ანომალიებით რაც იწვევს IGF2-ის ქვე-რეგულაციას და შესაბამისად ზრდის შეფერხებას. რასელ სილვერის სინდრომის შემთხვევების სხვა 10% გამონეულია დედისმიერი ერთ მშობლიანი დისომიით. ამგვარად, მაშინ როცა აქტიური IGF2-ის ზერეგულაცია ან დამატებითი ასლები იწვევს ბეკვიტ-ვიდემანის სინდრომის ჭარბად გამოვლენას, ეს ხასიათდება IGF2-ის დაქვეითებით, რაც იწვევს რასელ-სილვერის სინდრომის ფონზე ზრდის შეფერხებას.

ეპიგენეტიკა კოგნიტიურ განვითარებასა და მენტალურ ჯანმრთელობაში

რამდენიმე სახის მტკიცებულებები სავარაუდოს ხდის ეპიგენეტიკური დარღვევების როლს კოგნიტიურ განვითარებაში.

ეპიგენეტიკა და ეთანოლის ზეგავლენა საშვილოსნოში ყოფნისას

ეთანოლის გავლენა საშვილოსნოში ყოფნისას ნაყოფის ჩონჩხოვან და ნერვულ განვითარებაზე პირველად მოწოდებული იყო 1973 წელს და მიგვიყვანა ნაყოფის ალკოჰოლის სინდრომის შესახებ ცოდნის ჩამოყალიბებამდე. თუმცა, სულ ცოტა ხნის წინ, პოპულაციაზე დაფუძნებულმა და მოლეკულურმა კვლევებმა წარმოაჩინა განვითარების ანომალიებთან დაკავშირებული ეპიგენეტიკური სიგნალები. საწყის ეტაპზე მკვლევარებმა აღმოაჩინეს რომ საშვილოსნოში ალკოჰოლის ზეგავლენა აისახება DNA მეთილაციის სტატუსზე სხვადასხვა გენომურ ელემენტებში იმ ლოკაციებზე აქცენტის გაკეთების გარეშე, რომელიც პასუხისმგებელია ჩონჩხოვან და ნერვულ ჩამოყალიბებაზე. მოგვიანებით ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ კულტივირებული ნერვული ღეროვანი უჯრედების ეთანოლით მკურნალობა აფერხებს მათ ფუნქციურ ნეირონებად დიფერენცირებას; ეს დარღვევა, როგორც ჩანს, დაკავშირებულია აბერანტულ, ინტენსიურ მეთილაციასთან იმ ლოკაციებზე, რომლებიც აქტიურია ნორმალურ ნეირონულ ქსოვილში. ამ ეფექტების ერთი შესაძლო ახსნაა ის, რომ ეთანოლი საშვილოსნოზე მოქმედებისას არეგულირებს DNA მეთილტრანსფერაზას ნაყოფზე ექსპრესიას.

ეპიგენეტიკა და მენტალური ჯანმრთელობა

მტკიცებულებების რამდენიმე ახალი ხაზი მიუთითებს შეცვლილ ეპიგენეტიკურ მდგომარეობასა და ფსიქიკურ ჯანმრთელობას შორის კავშირზე. ბოლოდროინდელმა კვლევამ აჩვენა, რომ ბავშვებს, რომლებიც იზრდებიან სიღარიბის პირობებში, აქვთ ატიპიური მეთილაცია სეროტონინის რეცეპტორებში, რაც მიუთითებს DNA-ის მეთილაციაზე, როგორც ადრეულ ცხოვრების ეტაპზე სოციალურ-ეკონომიკურ სტრესსა და დეპრესიისადმი მომატებულ მიდრეკილებას შორის კავშირზე. ანალოგიურად, პოსტტრავმული სტრესული აშლილობის მქონე პირებში (PTSD), გენის ექსპრესიის ცვლილებები მთავარ ნერვულ გზებში ასოცირდება ატიპიურ მეთილაციასთან გენების დიდ ჯგუფში. PTSD-ის მქონე ინდივიდებს შორის, მეთილაციაში სპეციფიკური ცვლილებები ასოცირდება სუიციდალურ იდეებთან და ქცევასთან. აუტიზმის სპექტრის დარღვევები ასევე უკავშირდება ზოგიერთ ლოკაციაზე DNA მეთილაციის ცვლილებას. ამ შემთხვევებში არ არის ნათელი, ეპიგენეტიკური ცვლილება თამაშობს თუ არა გარკვეულ მექანიკურ როლს კოგნიტიური სინდრომების ეტიოლოგიაში, ან ამ კავშირის შესახებ ინფორმაცია გამოსადეგია თუ არა დიაგნოსტიკის კუთხით ბიომარკერების გამოყენებაზე გადაწყვეტილების მისაღებად.

მეიფე X სინდრომი: გენეტიკური/ეპიგენეტიკური სინდრომი

მეიფე X სინდრომი შეიძლება აღწერილი იქნას როგორც გენეტიკური და ეპიგენეტიკური დაავადება, რამდენადაც ორივე ტიპის ანომალიები ნანახი იქნა დაზიანებული ინდივიდების

მყიფე X ლოკუსზე - FMR1. FMR1-ის ყველაზე ხშირი გენეტიკური ანომალია გულისხმობს ცი-ტოზინ-გუანინის (CG) დინუკლეოტიდის გამეორებების გავრცელებას გენის პრომოტორში. CG [35-ზე ჭარბი რაოდენობით განმეორების (ამ ლოკუსისთვის დამახასიათებელი) მქონე ქალები იმყოფებიან მყიფე X-შეჭიდული პირველადი საკვერცის ნაკლებობის მაღალი რისკის ქვეშ. რაც ხასიათდება ადრეული მენოპაუზის მომატებული რისკით. ზომიერი გაფართოების მქონე მამაკაცებს ემუქრებათ მყიფე X ტრემორის ატაქსიის სინდრომი (FXTAS), რომელიც ხასიათდება გვიანი ტრემორის (intension) გამოვლენით. ორივე ეს მდგომარეობა, როგორც ჩანს, წარმოიქმნება ბირთვში ჩართულ სხეულებში FMR1 mRNA-ს ჭარბად დაგროვებისას. 200 გამეორების მქონე ინდივიდები მყიფე X სინდრომის რისკის ქვეშ არიან. ეს სინდრომი ხასიათდება შემცირებული IQ და ქცევითი დარღვევებით.

აღსანიშნავია, რომ FMR1 პრომოტორში დიდი CG-ის გამეორება მკვეთრად ზრდის ინდივიდებში მყიფე X სინდრომის განვითარების ალბათობას. ეს დაავადება შეიძლება წარმოდგენილი იყოს მამაკაცებში, რომელთა მსგავსი ზომის ალელების მატარებელ ძმებს ალენიშნებათ დიდი განმეორება და მისი არარსებობა.

ეს ნაწილობრივ მაინც აიხსნება იმ დაკვირვებით, რომ FMR1-ზე მეთილაციასზე დაფუძნებული დუმლის არსებობა სტოქასტურია, რაც იმას ნიშნავს, რომ დიდი გამეორების არსებობა ზრდის მკვრივი (dense) პრომოტერის მეთილაციის ალბათობას, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს გენის გაჩუმება, თუმცა ეს გარანტირებული არ არის. ჯერ კიდევ გასარკვევია, შეუძლია თუ არა დიეტურ ან გარემოსდაცვით მახასიათებლებს იმ ალბათობის მოდულირება, რომ FMR1-ზე მკვრივი მეთილაცია ხდება სრული მუტაციის ალელის მქონე ინდივიდებში.

გარემო ფაქტორების საპასუხოდ წარმოქმნილი ეპიგენეტიკური მდგომარეობების შესაძლო მრავალთაობათა მდგრადობის შესწავლა

ახალი მონაცემები მიუთითებს, რომ მუცლად ყოფნისას, ბავშვობაში და მოზარდობის პერიოდში ან თუნდაც მოგვიანებით შექმნილმა მდგომარეობამ შეიძლება გრძელვადიანი გავლენა იქონიოს ეპიგენეტიკურ მდგომარეობებზე. ზოგიერთი მონაცემების დამუშავება მოხდა იმის საჩვენებლად რომ ადამიანების სიცოცხლის განმავლობაში ეპიგენეტიკური ცვლილებები შეიძლება გადაცემული იქნას გენეტიკური ხაზით და პოტენციურად შეიძლება გავლენა იქონიოს მომავალ თაობებში გენურ გამომხატულებაზე.

გარემო ფაქტორებით გამონვეული ეპიგენეტიკის თაობებს შორის მემკვიდრეობაზე ზოგიერთი ანგარიში აისახა სხვა მკვლევარების მომდევნო ნაშრომებში. მაგალითად, Iqbal and colleagues-ი ფიქრობდნენ გაყოლოდნენ ადრე არსებულ ანგარიშს, რომლის მიხედვითაც ენდოკრინული დარღვევებით გამონვეული ეპიგენეტიკური გავლენა შეიძლება გაურკვეველი მექანიზმის საფუძველზე გენებით გადაცემული იქნას ექსპოზირებული თავგების შთამომავლებში. მიუხედავად იმისა, რომ მათ დაადასტურეს, რომ ენდოკრინული დარღვევებს შეუძლია გამოიწვიოს ეპიგენეტიკური ცვლილებები უშუალოდ ზეგავლენის ქვეშ მყოფ ქსოვილებსა და გამეტებში, მათ მაინც ვერ აღმოაჩინეს რაიმე მტკიცებულება იმაზე თუ რომელი ტიპის განსხვავება შეიძლება გადაეცეს ცხოველების შთამომავლებს გენეტიკური ხაზით. საჭირო იქნება შემდგომი გამოკვლევა ამ ურთიერთსაინანაღმდეგო დასკვნებს შორის განსხვავების ასახსნელად. გარემოსა და ეპიგენეტიკური მდგომარეობების მემკვიდრეობას შორის ასეთი აშკარა კავშირის რამდენიმე მაგალითი განხილულია ქვემოთ; ყველა მაგალითი ჯერ კიდევ აქტიური კვლევის საგანია.

ეპიგენეტიკა და კვება

1943 წლის ზამთარში, ნიდერლანდების ქალაქებში მილიონობით ადამიანი შიმშილობდა ნაცისტების მხრიდან სასოფლო-სამეურნეო საბარგულებიდან საკვების გამოტანის ბლოკირების გამო. მკვლევარები ეცადნენ გამოეკვლიათ როგორი გავლენა იქონია ამ შიმშილობამ იმ პერიოდში დაბადებულ ინდივიდებზე. მათ ნახეს რომ იმ პერიოდში მუცლად მყოფ ბავშვებს ზრდასრულ ასაკში მეტი პრობლემები ექმნებოდათ სიმსუქნესთან და დიაბეტთან მიმართებაში, სხვა ჰოლანდიელებთან შედარებით. ასევე დაფიქსირდა ტრანსგენერაციული გავლენა. აღმოჩნდა რომ შიმშილობის პერიოდში ნაყოფად მყოფი ინდივიდების შვილები ფიზიკურად უფრო პატარა-

ბი იყვნენ სხვა ბავშვებთან შედარებით. სხვა მონაცემები მიუთითებს გულ-სისხლძარღვთა და მეტაბოლური დაავადებების გაზრდილ რისკზე იმ პირთა შთამომავლებში, რომელთა ადრეული ჩამოყალიბება არასრულყოფილი კვების პირობებში ხდებოდა.

სპეციფიკური მოლეკულური მექანიზმები, რომლებიც შეიძლება ახდენდეს კვების ნაკლებობასა და დაავადების რისკს შორის კავშირის ცვლილებას ერთ ან მეტ თაობაში, ჯერ კიდევ უცნობია. ზოგიერთი ცხოველური მოდელიდან ჩანს, რომ IGF2 გენი წარმოადგენს კვების ნაკლებობის შედეგად წარმოშობილი ეპიგენეტიკური ცვლილებების შესაძლო სამიზნეს. მუცლად ყოფნის და ლაქტაციის პერიოდში ზოგიერთი ქიმიკატის (მათ შორის, ბისფენოლ-A, პლასტმასის შემადგენელი ნაწილი, რომელიც ზოგჯერ გამოიყენება საკვების მომზადებასა და შესანახად) ზემოქმედება, როგორც ჩანს, იწვევს ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციას, რომელიც განვითარების ადრეულ ეტაპზე კვების ნაკლებობის დროს მოდიფიკაციების მსგავსია.

ეპიგენეტიკა და ჩვილების მოვლა

სულ უფრო მზარდია მტკიცებულებები, რომ აღზრდის სტილს შეუძლია გავლენა იქონიოს ეპიგენეტიკურ მდგომარეობაზე და რომ ეს ინფორმაცია შეიძლება გადაეცეს ერთი თაობიდან მეორეს. თავგებასა და სხვა მღრღნელებს შეუძლიათ გამოავლინონ შვილების კვების ქცევის ორი ალტერნატიული ტიპი. ერთი ვარიანტია ხშირი კვება, ხშირი ლოკვა და კომუნიკაცია, ხოლო მეორე ვარიანტია იშვიათი კვება, ნაკლები ლოკვა და ნაკლები კომუნიკაცია. ერთ კვლევაში, აღმოჩნდა რომ ძუძუთი კვების ფონზე დედების 45 ლევს ჰქონდათ მნიშვნელოვნად დაბალი მეთილაციის დონე და გლუკოკორტიკოიდური რეცეპტორის კოდირების ლოკუსის უფრო მაღალი ტრანსკრიფციული აქტივობა. გლუკოკორტიკოიდური რეცეპტორი ჩართულია მექანიზმში, რომელიც აძლიერებს შიშს და სტრესზე რეაგირებას. ამ აღმოჩენებით სავარაუდოა, რომ მეთილაციის მდგომარეობების ცვლილება შეიძლება დაგვეხმაროს იმ მოვლენის ახსნაში, რომ ადრეულ ასაკში სტრესის ზემოქმედებამ შეიძლება მოახდინოს ქცევის მოდულირება ზრდასრულ ასაკში. ეს დასკვნები ასევე ხაზს უსვამს კონცეფციას, რომ ეპიგენეტიკური პროცესები შეიძლება დაგვეხმაროს გარემოზე ინფორმაციის შენახვაში და რომ შესაბამის ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციებს შეუძლია ქცევის მოდულირება ცხოვრების მოგვიანებით ეტაპებზე.

სიცოცხლის პერიოდში ეპიგენეტიკური ცვლილება

ტყუპებზე ჩატარებულმა კვლევებმა გამოავლინა სიცოცხლეში ეპიგენეტიკური ცვლილებები

იდენტური (მონოზიგოტური) ტყუპები, რომელთა DNA თანმიმდევრობა არსებითად მსგავსია, იძლევა სიცოცხლის პერიოდში ეპიგენეტიკური ცვლილების მიმართულების დადგენისა და შესწავლის უნიკალურ შესაძლებლობას. ახლახან ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ ტყუპების ასაკის მატებისას ვლინდება სომატური უჯრედების DNA მონაკვეთების მეთილაციის ფორმებში სხვაობის მატება; არსებული ცვლილებები ხშირად აისახება რიგ ფენოტიპურ განსხვავებებში. ტყუპები, რომელთა ცხოვრების სტილი მნიშვნელოვნად განსხვავებულია (მაგ., სიგარეტის წევა vs სიგარეტზე უარის თქმა), აჩვენებს მეთილაციის ფორმებში მეტ სხვაობებს. აღნიშნული ცვლილებები, ცხოველებზე ჩატარებულ კვლევებთან ერთად, სავარაუდოს ხდის რომ ცვლილებები ეპიგენეტიკურ მდგომარეობაში დაბერების შემადგენელ კომპონენტს უნდა წარმოადგენდეს.

ეპიგენეტიკა და ასაკის მატება

სიცოცხლეში ეპიგენეტიკური ცვლილების არსებობა, ტყუპებზე ჩატარებული კვლევების მსგავსად, აისახება ადამიანებსა და ცხოველებზე ჩატარებულ უფრო ფართო კვლევებში. სოკოებში, ჰისტონის მოდიფიკაციის ცვლილება და მთლიანად ჰისტონების საერთო რაოდენობის კლება არის რეპლიკაციური დაბერების მარკერი და ასოცირდება გენის ექსპრესიის დისრეგულაციასთან. ქიმიური მარკირების ტექნიკამ აჩვენა, რომ ჰიდროქსიმეთილციტოზინის გენომით გამონვეული სიმრავლე დროთა განმავლობაში იზრდება ზრდასრული თავგების ტვინში. მსგავსი აღმოჩენების მიმოხილვისას, ზოგიერთი ავტორები ვარაუდობენ, რომ თვითონ თანმიმდევრო-

ბა შეიძლება დახასიათებული იქნას როგორც ეპიგენეტიკური ფენომენი. ამ თვალსაზრისით, მიუხედავად იმისა, რომ სიცოცხლის განმავლობაში არასასურველი ზემოქმედების მატება გარკვეულწილად გარდაუვალია, ეპიგენეტიკურ მდგომარეობებზე გარემო ზემოქმედების ცოდნამ შეიძლება ნათელი გახადოს სიცოცხლის გახანგრძლივების ახალი პერსპექტივები.

ეპიგენეტიკასა და დაბერებას შორის არსებული ამკარა კავშირი შეიძლება დაგვეხმაროს იმ მოვლენის ახსნაში, რომლის მიხედვითაც მეტფორმინი, (პრეპარატი, რომელიც გამოიყენება ინსულინის რეზისტენობის სამკურნალოდ), ასევე ეფექტურია საფუარის სოკოს (*yeast*) დაბერების შენელებაში. ადამიანებზე ჩატარებული კვლევებით სავარაუდოა, რომ მეტფორმინის ხანგრძლივმა გამოყენებამ შეიძლება გაზარდოს სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა დიაბეტიან ადამიანებში, იმაზე უფრო მეტად ვიდრე ეს მოსალოდნელია არანამკურნალებ, დიაბეტის არმქონე პირებში. თავდაპირველად, ეს ეფექტები, რომლებიც ეხმიანებოდა პრიმატებში კალორიის შეზღუდვების პირობებში სიცოცხლის ხანგრძლივობის ზრდას, სავარაუდო გამონკვეული უნდა ყოფილიყო მეტფორმინის მეტაბოლიზმზე ზემოქმედებით. თუმცა, ახლახან აღმოჩნდა, რომ მეტფორმინი სპეციფიურად ცვლის SIRT1-ის ექსპრესიას, გენის, რომელიც ახდენს სირტუინის კოდირებას, პროტეინის, რომელიც არეგულირებს მეტაბოლურ პასუხს ენერგეტიკული მასალის შეზღუდვაზე. აქედან გამომდინარე, შესაძლებელია, რომ მედიკამენტმა, რომელიც დიდი ხანია გამოიყენება ინსულინის რეზისტენტობის სამკურნალოდ, შეიძლება მოახდინოს ეპიგენეტიკური გზების მოდულირება, ადამიანებში სიცოცხლის გახანგრძლივების გაზრდის მიზნით.

მოლეკულური და გამოთვლითი ინსტრუმენტები ეპიგენეტიკური მდგომარეობების შესასწავლად

ეპიგენეტიკური ინფორმაცია არ ახდენს DNA თანმიმდევრობის კოდირებას. ამიტომ, სპეციალური მეთოდები უნდა იქნას გამოყენებული ამ თანმიმდევრობის და ასევე მონაკვეთების რაოდენობის დასათვლელად.

DNA მეთილაციის დადგენა მოლეკულების პოპულაციებში: ენზიმების მეთილ-მგრძნობიარე შეზღუდვა

ენზიმებთან დაკავშირებული ბევრი შეზღუდვა მგრძნობიარეა მეთილაციის მიმართ და ისინი აცალკევებენ DNA-ის მხოლოდ არამეთილირებულ ციტოზინებზე. მაშასადამე, მოცემული ინდივიდისგან იზოლირებულ DNA-ში მეთილაციის საერთო დონის შესახებ მინიშნებები შეიძლება შეგროვდეს DNA-ის მეთილისადმი მგრძნობიარე ფერმენტით დამუშავების გზით და შემდეგ უკვე ფერმენტით დამუშავებული და არაფერმენტით დამუშავებული ნიმუშების ერთმანეთთან შედარებით.

თითოეული მოლეკულის DNA მეთილაციის განსაზღვრა: ბისულფიტური კონვერტაცია

ზოგჯერ საინტერესოა ცალკეულ მოლეკულებზე მეთილაციის შესახებ ინფორმაციის შეგროვება. მაგალითად, მყიფე X ალელის მუტაციის მემკვიდრეობით მიმღებ მამაკაცებს შორის ვლინდება მკაცრი კორელაცია სინდრომის სიმძიმესა და იმ უჯრედების რიცხვს შორის, რომლებშიც მყიფე X ალელის მეთილაცია ხდება ინტენსიურად. ინდივიდების მოლეკულებში მეთილაციის მდგომარეობის შესახებ ინფორმაციის შეგროვებისთვის, შეიძლება საჭირო იყოს სეკვენსირების წინ DNA-ის ბისულფიტური კონვერტაცია. ბისულფიტური ცვლილება არ შეეხება ნუკლეოტიდების უმეტესობას, მეთილირებული ციტოზინის ჩათვლით. თუმცა ახდენს არამეთილირებული ციტოზინების ურაცილამდე დეამინირებას. იმის გამო, რომ ურაცილი კომპლემენტარული ადენინის (და არა გუანინის) ორჯაჭვიან DNA-ში, მეთილირებული და არამეთილირებული ციტოზინები შეიძლება განირჩეს სავარაუდო თანმიმდევრობაში, იმ პირობით, რომ ამ ლოკაციის თავდაპირველი თანმიმდევრობა ცნობილია და შეიძლება გამოყენებული იქნას ჭეშმარიტი თიამინისა და გარდაქმნილი, არამეთილირებული ციტოზინის გასარჩევად ან სენგერის

სეკვენსირება და სუბკლონირება ან ერთმოლეკულური სეკვენსირების ტექნოლოგიები შეიძლება იქნას გამოყენებული ინდივიდუალური მოლეკულების მეთილაციის ფორმების დეტალურად დასადგენად.

DNA ჰიდროქსიმეთილაციის განსაზღვრა: ფლუორესცენციის რეზონანსული ენერჯის გადაცემა

Wossidlo and colleagues-ის მიერ გაკეთებულ აღმოჩენას თუ გავყვებით (ჩამოყალიბების ადრეულ ეტაპზე DNA მეთილაციის კარგვა და DAN ჰიდროქსიმეთილაციის შექმნა), ის შეიძლება საინტერესო აღმოჩნდეს გადაცემის მექანიზმების და სპეციფიკური ფუნქციური ზეგავლენის შესასწავლად. თუმცა, ამ მიმართულებებით მცდელობები შეფერხდა ცალკეულ მოლეკულებში DNA-ის მეთილაციის და DNA-ის ჰიდროქსიმეთილაციის შედარებისთვის საჭირო მეთოდების ნაკლებობის გამო. ბოლო პერიოდში Song and colleagues-მა შემოგვთავაზეს პრობლემის გადაჭრის იმედის მომცემი გზა. მათ მიერ შემოთავაზებული ახალი მეთოდით, პირველად ხდება DNA-ის მკურნალობა ორი სხვადასხვა ფლუორესცენციური საღებავით. მათგან ერთი უკავშირდება მეთილის ჯგუფებს და მეორე ჰიდროქსიმეთილის ჯგუფებს. ამ მეთოდით ნიმუშების გამოკვლევის დროს, უკვე შესაძლებელი ხდება მეთილირებისა და ჰიდროქსიმეთილირების ვიზუალურად განსხვავება. ეს ახალი მეთოდი ეჭვს გარეშეა რომ საშუალებას მოგვცემს ჩავიხედოთ ეპიგენეტიკური გადაცემის ბიოლოგიური ბაზისის სიღრმეში და შესაძლოა ეპიგენეტიკური დაავადების მექანიზმებშიც.

ჰისტონ-მოდულირებადი მდგომარეობის დადგენა: ქრომატინით იმუნოპრეციპიტაცია

DNA-სთან შეჭიდული პროტეინების იდენტიფიცირება შეიძლება გახდეს ცალკეული რეგიონების აქტიურ მდგომარეობაზე მინიშნება. ქრომატინის იმუნოპრეციპიტაციის (ChIP) მიზანია კონკრეტული პროტეინებით შეკრული თანმიმდევრობების დადგენა. ზოგადად აღნიშნულის მიღწევა შეიძლება ეტაპის გავლით არის შესაძლებელი:

1. DNA-შეჭიდული პროტეინების ჯვარედინი კავშირი კონკრეტულ გენომურ რეგიონებთან. ამ ეტაპზე, ბმას არ აქვს სპეციფიკური სახე, რაც ნიშნავს რომ ყველა პროტეინი მიუხედავად მათი იდენტობისა, არის DNA-სთან ჯვარედინად დაკავშირებული.
2. დაშლილი DNA, პროტეინებთან არა-ბმული DNA-ის რეგიონების ლიზისი. პროტეინები ხელს უშლიან იმ DNA-ის დაშლას, რომელთანაც ისინია დაკავშირებული.
3. მნიშვნელოვანი პროტეინების შერჩევა, პროტეინ-სპეციფიკური ანტისხეულების გამოყენებით.
4. პროტეინ-DNA-ის კომპლექსების ჩაჭერა მეორადი ანტისხეულების გამოყენებით (რომლებიც შეიძლება დაუკავშირდეს პირველს) და დარჩენილი ნებისმიერი DNA-ის არადაკავშირებული ფრაგმენტის გამორეცხვა.
5. პროტეინ-DNA ჯვარედინი კავშირების ამოღება და პროტეინების გამორეცხვა.
6. DNA ფრაგმენტების სეკვენსირების დადგენა იმ პროტეინის გენომის პროფილის ჩამოსაყალიბებლად, რომელიც ინტერესის საგანს წარმოადგენდა.
7. DNAs-ის ნებისმიერ სხვა საინტერესო პროტეინთან კავშირის დასახასიათებლად გამოვლენა.

DNA-ის ხელმისაწვდომი მდგომარეობების გამოვლენა: DNase-ის ჰიპერმგრძობლობის ტესტირება

DNase-ს ფერმენტები ჭრიან არაკონდენსირებულ, ტრანსკრიპციულად აქტიურ ეუქრომატულ DNA-ს, მაგრამ არა შედედებულ, ტრანსკრიპციულად მდუმარე ჰეტეროქრომატულ DNA-ს. გენომიური რეგიონები, რომლებიც მოცემული ტიპის უჯრედებში ეუქრომატულია, შეიძლება

იდენტიფიცირებული იქნას DNA-ის ნაყარი ნიმუშების DNase-ით დამუშავების გზით. ეს მიდგომა შეიძლება ადვილად იქნას გამოყენებული გენომის მასშტაბით, და იძლევა სხვადასხვა პირობებსა და კულტურარულ მდგომარეობებში სხვადასხვა უჯრედების ტრანსკრიპციულად აქტიური მდგომარეობების შედარების საშუალებას.

DNA-ის ხელმისაწვდომი მდგომარეობების გამოვლენა ერთულ მოლეკულაში: ტრანსპოზაზე ხელმისაწვდომ ქრომატინზე ანალიზი

DNase-ის ჰიპერმგრძობელობის ტესტის მსგავსად, ტრანსპოზაზე ხელმისაწვდომ ქრომატინზე (ATAC-seq) ახლახან შემოღებული ანალიზი ორიენტირებულია გენომიური რეგიონების იდენტიფიცირებაზე, რომელთა „ღია“ ეუქრომატული მდგომარეობები სავარაუდოს ხდის მათ აქტიურობას ტრანსკრიფციული თვალსაზრისით. თუმცა, განსხვავებით DNase შეფასებისგან, რომლის დროსაც ტრანსკრიპციულად აქტიური მდგომარეობების იდენტიფიცირება ხდება DNase ფერმენტის დაშლის თვალსაზრისით მათი საერთო მგრძობელობის მიხედვით, ATAC-seq იყენებს ტრანსპოზას, რომლის დროსაც ხელმისაწვდომი ადგილების დაყოფას სწრაფადვე სდევს თან ლინკერის სპეციფიური ლიგირება (ეს უკანასკნელი შეიცავს შტრიბკოდებს რომლებიც განსხვავებულია უჯრედებში). გენომის რეგიონები, რომლებიც მიზნული იყო ადაპტერებთან, შემდეგ შეიძლება იყოს იზოლირებული, გაძლიერებული და სეკვენსირებული. ადრინდელი მიდგომებისგან განსხვავებით, რომლებიც შეეხება ინდივიდუალური გენომური ლოკაციების აქტიური და არააქტიური მდგომარეობებზე ინფორმაციის მოგროვებას, ერთუჯრედიანი ATAC-seq-ში შტრიბკოდების გამოყენება შესაძლებელს ხდის პოპულაციის ეპიგენომების შედარებას ცალკეული უჯრედების ნიმუშებს შორის. ერთუჯრედიანი ATAC-seq-ის გამოყენებით, ერთ-ერთმა ჯგუფმა აღმოაჩინა ნაწლავის ცალკეული ლიმფოციტური უჯრედების ეპიგენეტიკურ მდგომარეობებს შორის მნიშვნელოვანი ვარიაცია (რაც მოულოდნელი იყო) და რომ ეს ცვალებადობა ფორმირდება მიკრობიომით.

საჯაროდ ხელმისაწვდომი რესურსები, რომელიც იძლევა ეპიგენეტიკური მდგომარეობების შესწავლის საშუალებას გენომის მასშტაბით

ეპიგენეტიკა და კიბო

DNA მეთილაცია და კიბო

ზოგიერთი ყველაზე მეტი მტკიცებულება ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციის ადამიანის დაავადებასთან კავშირის შესახებ მომდინარეობს კიბოზე ჩატარებული კვლევებიდან. სიმსივნური უჯრედები ხშირად ავლენენ გენომის მასშტაბით მეთილაციის დაქვეითებას იმავე ტიპის ნორმალურ უჯრედებთან შედარებით, რაც სავარაუდოდ ზრდის ონკოგენურ აქტივობას. გენომის მასშტაბით მეთილაციის კარგვა სავარაუდოდ უნდა აღინიშნებოდეს სიმსივნეების კეთილთვისებიანი ფორმიდან ავთვისებიან ფორმაში გადასვლისას. გარდა ამისა, სიმსივნის დამთრგუნველი გენების პრომოტორული უბნები ხშირად ჰიპერმეთილირებულია, რაც ამცირებს მათი ტრანსკრიპციის სიჩქარეს და, შესაბამისად, სიმსივნის წარმოქმნის შეფერხების უნარს. RB1 გენის პრომოტორული რეგიონის ჰიპერმეთილაცია ხშირად გვხვდება რეტინობლასტომაში, ხოლო MLH1 ლოკუსის ჰიპერმეთილაცია ასოცირდება კოლორექტალურ კიბოსთან. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ სიმსივნეებში DNA-ის დარღვეული მეთილაციის მდგომარეობები, თავისთავად, არ არის იმის მანიშნებელი, რომ DNA-ის მეთილაციის მდგომარეობის დარღვევა წარმოადგენს კიბოს განვითარების უშუალო მიზეზს. თუმცა, როგორც შემდგომ იქნა აღწერილი დასკვნაში ბევრი სახის სიმსივნისთვის დამახასიათებელი ეპიგენეტიკური ანომალიები, წარმოადგენს კიბოს სკრინინგისა და დიაგნოსტიკის მინიმალურად ინვაზიური მეთოდების შემუშავების წინაპირობას.

გლობალური ეპიგენომიური ცვლილებები და კიბო

მსხვილი ნაწლავის კიბოს მემკვიდრეობითი ფორმის (მემკვიდრეობითი არაპოლიპოზური კოლორექტალური კიბო [HNPCC]) მთავარი მახასიათებელია გენის პრომოტორული რეგიონ-

ნის, MLH1, მეთილაცია, რომლის ცილოვანი პროდუქტის ფუნქციაა ალაღგენოს დაზიანებული DNA-ი. MLH1-ის ინაქტივაცია, DNA-ის შეუსაბამობის აღმდგენი ფერმენტი, (დაკავშირებული DNA-ის დაზიანების დაგროვებასთან), მსხვილი ნაწლავის სიმსივნეების კიდევ ერთი მახასიათებელია. სიმსივნე-სუბრესორული გენების პათოლოგიური მეთილაცია ასევე ხშირია ბარეტის საყლაპავის ჩამოყალიბების პროცესში, მდგომარეობა, რომლის დროსაც საყლაპავი ამოფენილია ნაწლავის ქვედა ტრაქტისთვის დამახასიათებელი უჯრედებით.

კიბოს ეპიგენეტიური სკრინინგი

როგორც ადრე აღინიშნა, სპეციფიური ეპიგენეტიკური დარღვევები ხშირად განსაზღვრავს სიმსივნის მომავალს, მაგრამ ამ დაავადების გამომწვევ აუცილებელ მიზეზს არ წარმოადგენს. ეპიგენეტიკურ დარღვევასა და ნებისმიერის სახის კიბოს შორის კავშირის ბუნების მიუხედავად, პათოლოგიური ეპიგენეტიკური მდგომარეობების სკრინინგი ზრდის შესაძლებლობას ეს სკრინინგი გამოყენებული იქნას როგორც დამატება უკვე არსებულ დიაგნოსტიკურ მეთოდებზე ან კიდევ უფრო მეტი, ჩანაცვლოს ისინი. ზოგიერთ შემთხვევაში, ეპიგენეტიკური სკრინინგი შეიძლება დაინერგოს ორგანიზმის სითხეების გამოყენების გზით, როგორცაა შარდი და ნახველი. ამ გზით შესაძლებელია უფრო ინვაზიური, ძვირად ღირებული და რისკის შემცველი სტრატეგიებისა და მეთოდების პრაქტიკიდან ამოღება (რომლებიც უკვე წარმოადგენს დიაგნოსტიკურების სტანდარტს). მაგალითად, miRNAs-ის დარღვეული რეგულაციის სკრინინგი იმედის მომცემი ინსტრუმენტია მსხვილი ნაწლავის, ძუძუს და პროსტატის სიმსივნის დადგენისა და მათი მახასიათებლების შეფასებისთვის. სხვა ეპიგენეტიკაზე-დაფუძნებული სკრინინგის მიდგომები ასევე აჩვენებენ შარდის ბუშტის, ფილტვების და პროსტატის კიბოს დიაგნოსტიკებისა და მათი მახასიათებლების შესწავლის კუთხით იმედის მომცემ შესაძლებლობებს.

კიბოს დასადგენი ეპიგენეტიკური პათოლოგიების სკრინინგი შეიძლება განსაკუთრებით დადებით შედეგს იძლეოდეს სისხლისა და ნახველის ნიმუშებში სიმსივნის გამოვლენის ახალ მეთოდებთან ერთად. აღნიშნული "სითხის ბიოფსია" მეთოდები მინიმალურად ინვაზიურია და ამგვარად შეიძლება არამარტო დიაგნოსტიკების შემდეგ დარღვევების მახასიათებლების დასადგენად იყოს ხელსაყრელი, არამედ სხვადასხვა სახის კიბო რუტინული სკრინინგისთვისაც, თუნდაც იმ პირებში რომელთაც დაავადების ნიშნები გამოვლენილი არ აქვთ ან იმ პირებში რომელთა ქიმიოთერაპიის ფონზე რეზისტენტული მუტაციების აღმოჩენის ჩვენება აქვთ.

კიბოს დროს miRNAs რეგულაციის დარღვევა

ჰიპერმეთილაცია ნაწილობრივ იქნა microRNA გენებში, რომლებიც ახდენს პატარა (22 ფუძე წყვილი) RNA მოლეკულების კოდირებას. ისინი უკავშირდება mRNAs-ის ბოლოებს, რითიც ახდენს მათ დეგრადაციას და გადათარგმნისგან მათ დაცვას. 1000-ზე მეტი microRNA მონაკვეთი იქნა იდენტიფიცირებული ადამიანებში და micro RNAs-ების სპეციფიური ქვეჯგუფების ჰიპერმეთილაცია დაუკავშირა კიბოს გენებს.

ეპიგენეტიკური დაავადების მკურნალობის განვითარებადი სტრატეგიები

ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები პოტენციურად შექცევადია: DNA შეიძლება დიმეთილირდეს, ჰისტონები შეიძლება მოდიფიცირდეს DNA მიმდებარე ტრანსკრიფციული მდგომარეობის შეცვლის მიზნით და miRNA-ით კოდირებული ლოკუსი შეიძლება ზე ან ქვე რეგულირდეს. ეს ზრდის ეპიგენეტიკური დაავადების ფარმაკოლოგიური მკურნალობის პერსპექტივას, რომლის გზითაც შესაძლებელია ფენოტიპთან დაკავშირებული ცვლილებების უკანვე ცვლილება - რევერსი. ბოლოს წლებში, დაავადების მკურნალობის თვალსაზრისით იმედის მომცემი აღმოჩნდა სამივე ტიპის ეპიგენეტიკური ცვლილება (DNA მეთილაცია, ჰისტონის მოდიფიკაცია და miRNAs).

DNA მეთილირებისთვის აგენტები

ლეიკემიის და მიელოდისპლაზიური სინდრომის სამკურნალოდ გამოიყენება 5-აზაციტიდინი. ციტოზინის ანალოგი, 5-აზაციტიდინი, ერთვება DNA-ში მისი დამატებითი ნუკლეოტიდის,

გუანინის საპირისპიროდ. 5-აზაციტიდინსა და ჩვეულებრივ ციტოზინს შორის ქიმიური სხვაობა იწვევს DNA მეთილტრანსფერაზასთან შეუქცევად დაკავშირებას. ამის შედეგად, 5-აზაციტიდინის ადმინისტრირება უნდა იწვევდეს DNA ეთილაციის მაჩვენებლის შემცირებას, გვთავაზობს სიმსივნის სუპრესორულ ლოკუსებზე დაგროვილი აბერაციების შექცევადად შეცვლის პერსპექტივას. მიუხედავად იმისა, რომ 5-აზაციტიდინით მკურნალობა დაკავშირებულია სხვადასხვა გვერდით მოვლენებთან (საჭმლის მომნელებელი ტრაქტიკის დარღვევების ჩათვლით), ეს პრეპარატი მაინც აჩვენებს დაავადების (პაკრეასის კიბოს და მიელოდისპლაზიურის სინდრომის ჩათვლით) მკურნალობის კუთხით საიმედო პერსპექტივებს.

ჰისტონ დეაცეტილზას ინჰიბიტორები

ჰისტონ დეაცეტილზას (HDACs) აქტივობა ზრდის ქრომატინის კომპაქტურობას, ამცირებს ტრანსკრიფციურ აქტივობას. ბევრ შემთხვევაში, HDACs-ის ჭარბი აქტივობა იწვევს კიბოს სუპრესორული გენები ტრანსკრიფციულ ინაქტივაციას, რაც თავის მხრივ სიმსივნის განვითარებას განაპირობებს. HDAC ინჰიბიტორით მკურნალობა, ან მონოთერაპიის სახით ან სხვა მედიკამენტთან კომბინაციაში, თითქოს იმედის მომცემი უნდა იყოს ძუძუს, პროტატის და პანკრეასის კიბოს უჯრედების დაყოფის მაჩვენებლის შემცირების თვალსაზრისით.

ბოლო დროს HDAC გამოიყენებოდა ლეიკემიისა და ლიმფომის ზოგიერთი ფორმის სამკურნალოდ, რომელთათვისაც ტრანსკრიპციული რეპრესია არის დამახასიათებელი. ამ დაავადებების შემთხვევაში HDAC-ები ზედმეტად აქტიურდებიან, იწვევენ აცეტილ ჯგუფების მოშორებას, ამ გზით აქვეითებენ DNA-სა და ჰისტონებს შორის არსებული კავშირების სიმტკიცეს და საბოლოოდ ხელს უშლიან ტრანსკრიპციის ფაქტორებს წვდომას DNA-ის რეგიონებთან, რომელთა აქტივობაც საჭიროა უჯრედების სათანადო ფუნქციონირებისთვის. მედიკამენტების დიდი რაოდენობისთვის არის დამტკიცებული ჰისტონებიდან აცეტილების მოცილების შემცირების უნარი. კერძოდ, ერთი-ერთი ასეთი პრეპარატი, აბექსინოსტატი, ამჟამად გადის უსაფრთხოების შეფასების ეტაპს II ფაზის კლინიკურ კვლევებში.

miRNA-ის სამიზნე

მედიკამენტების შემუშავების გზაზე ეპიგენეტიკური ცვლილების მოდიფიცირებასთან დაკავშირებული ძირითადი გამოწვევა არის მხოლოდ სპეციფიური სახის კიბოზე პასუხისმგებელ გენზე ორიენტირება. თერაპიული მიდგომები, რომლებიც იყენებენ microRNAs-ებს, გვთავაზობენ ამ პრობლემის პოტენციურ გადაწყვეტას - მკურნალობა შეიძლება მიმართული იყოს ცალკეულ ლოკუსებზე, რომლებსაც აქვთ აბერანტული გამოხატულება შესაბამისი RNA-ის მოლეკულების თანმიმდევრობის მახასიათებლების გამოყენებით.

მომავალი მიმართულებები

ძლიერი ექსპერიმენტული დაკვირვებები ნათელს ჰფენს ეპიგენეტიკური მდგომარეობების როლს უჯრედების ბედის და დაავადების ფენოტიპების განსაზღვრაში. დამტკიცებულია ეპიგენეტიკური პათოლოგიების მონანილეობა კიბოს განვითარებაში და სულ უფრო მზარდია მტკიცებულებების სხვა დაავადებების განვითარებაში მათი შესაძლო როლის შესახებ (განხილულია სხვა თავებში). აღინიშნული ფაქტი იძლევა ეპიგენეტიკური პათოლოგიების უკუგანვითარებისა და მუცლად ყოფნის დროს მათი ჩამოყალიბების თავიდან აცილების შესაძლებლობებს.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature*. 2007;447(7143):396–398.
- Deans C, Maggert KA. What do you mean, “epigenetic”? *Genetics*. 2015;199(4):887–896.
- Miska EA, Ferguson-Smith AC. Transgenerational inheritance: models and mechanisms of non-DNA sequence-based inheritance. *Science*. 2016;354(6308):59–63.
- Barlow DP, et al. The mouse insulin-like growth factor type 2 receptor is imprinted and closely linked to the Tme locus. *Nature*. 1991;349:84–87.
- Bartolomei MS, Zemel S, Tilghman SM. Parental imprinting of the mouse H19 gene. *Nature*. 1991;351:153–155.
- DeChiara TM, Robertson EJ, Efstratiadis A. Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene. *Cell*. 1991;64:849–859.
- Lister R, Pelizzola M, Dowen RH, et al. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature*. 2009;462(7271):315
- Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature*. 1961;190(4773):372–373.
- Ohno S, Kaplan WD, Kinoshita R. Formation of the sex chromatin by a single X-chromosome in liver cells of *Rattus norvegicus*. *Exp Cell Res*. 1959;18:415–418.
- Cui J, et al. Epigenetic silencing of TPM2 contributes to colorectal cancer progression upon RhoA activation. *Tumour Biol*. 2016;37(9):12477–12483.
- Tang Q, et al. DNA methylation array analysis identifies breast cancer associated-RPTOR, MGRN1 and RAPSN hypomethylation in peripheral blood DNA. *Oncotarget*. 2016;7(39):64191–64202.
- Zhang M, et al. DNA methylation patterns can estimate nonequivalent outcomes of breast cancer with the same receptor subtypes. *PLoS ONE*. 2015;10(11):e0142279.
- Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat Rev Genet*. 2013;14(3):204–220.
- Wossidlo M, et al. 5-Hydroxymethylcytosine in the mammalian zygote is linked with epigenetic reprogramming. *Nat Commun*. 2011;2:241.
- Lorsbach RB, et al. TET1, a member of a novel protein family, is fused to MLL in acute myeloid leukemia containing the t(10;11)(q22;q23). *Leukemia*. 2003;17:637–641.
- Szyf M. The elusive role of 5'-hydroxymethylcytosine. *Epigenomics*. 2016;8(11):1539–1551.
- Biswas M, et al. Role of histone tails in structural stability of the nucleosome. *PLoS Comput Biol*. 2011;7(12):e1002279.
- Meshorer E, Misteli T. Chromatin in pluripotent embryonic stem cells and differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(7):540–546.
- Yuan S, Zaidi S, Brueckner M. Congenital heart disease: emerging themes linking genetics and development. *Curr Opin Genet Dev*. 2013;23(3):352–359.
- Balhorn R. The protamine family of sperm nuclear proteins. *Genome Biol*. 2007;8(9):227.

თავი 7

თანდაყოლილი იმუნიტატი ანთება და ჭრილობის შეხორცება

გარემო ფაქტორები ყოველდღიურად მოქმედებს ადამიანებზე და ამ ფაქტორების უმრავლესობა შეიცავს სხვადასხვა სახის ტოქსინებს, პოტენციურად ინფექციის გამომწვევ აგენტებსა და დაავადების გამომწვევ მიკროორგანიზმებს. დაცვის ეფექტური სისტემის გარეშე ადამიანთა უმრავლესობა ამ სუბსტანციებისგან ზიანს სიცოცხლის ადრეულ ეტაპზევე მიიღებდა. სისტემა შედგება მრავალმხრივი კომპლემენტარული და ურთიერდამოკიდებული შრეებისგან. გარეთა სპეციალიზებული ეპითელიუმი, კანის და ლორწოვანი ზედაპირების ჩათვლით, როგორც წესი, მდგრადია უმეტესი გარემო დამაზიანებელი ფაქტორებისადმი და დაავადების გამომწვევი მიკროორგანიზმებისადმი. თუკი ეპითელიური წინაღობა დარღვეულია, ხდება მაღალი ეფექტურობის ლოკალური და სისტემური პასუხი (ანთება) დაზიანების გავრცელების შესაფერხებლად, ინფექციისგან თავის დასაცავად და დაზიანებული უბნების აღსადგენად. ბუნებრივი ეპითელიური ბარიერი და ანთება წარმოადგენს თანდაყოლილ რეზისტენტობისა და დაცვის საშუალებას, რაც ჩვეულებრივ უკავშირდება შიდა იმუნიტეტს, რომელიც ასევე ცნობილია ბუნებრივი იმუნიტეტის სახელით. ინფექციასთან დაკავშირებული ანთება, როგორც წესი, ბიძგს აძლევს შეგუებით პროცესს, რომელიც საბოლოოდ იძლევა ხანგრძლივ და ძალიან ეფექტურ იმუნიტეტს კონკრეტული მიკროორგანიზმის მიმართ. ამას შეგუებითი (ადაპტაციური) იმუნიტეტი ეწოდება, რომელიც ასევე ცნობილია შექნილი ანუ სპეციფიური იმუნიტეტის სახელით. შეგუებითი იმუნიტეტი შედარებით ნელა ყალიბდება, მაგრამ ხასიათდება მახსოვრობით და უფრო სწრაფად ახდენს კონკრეტული მიკროორგანიზმით გამონვეული მეორე ინფექციის ამოცნობას და ერადიკაციას.

ამ თავში მოწოდებული ინფორმაცია შიდა იმუნიტეტთან დაკავშირებულ კომპონენტებსა და პროცესებს შეეხება. რადგან ანთება და შეგუებითი იმუნიტეტი ორგანიზმის დამცველობითი მექანიზმებია, გენეტიკური ან შექნილი აბერაციები, ამ პროცესებში შეიძლება დაავადების გამომწვევი გახდეს. ნებისმიერი დამცველობითი მექანიზმის დაქვეითებამ შეიძლება ინფექციის ფონზე რეზისტენტობის კრიტიკულად შემცირებამდე მიგვიყვანოს. ჭაბრი ანთება ან შეგუებითი იმუნიტეტი შეიძლება გახდეს ნორმალური ქსოვილისა და ორგანოს დაზიანების მიზეზი. ორივე ასეთი სახის ზეგალვენამ შეიძლება მიგვიყვანოს მძიმე ან ფატალურ დაავადებამდე. ბევრი მიკროორგანიზმი, რომელიც ინვეს დაავადებას, ავლენს ჩვენი დაცვითი სისტემების მიმართ შემოვლითი გზებით მოქმედების უნარს. დაცვითი მექანიზმები მოიცავს ნყალში ხსნად მრავალ ფაქტორსა და უჯრედს. ამ პროცესის დეტალების განხილვისთვის აუცილებელი იქნებოდა ბევრი დამატებითი გვერდი. მოლეკულების და უჯრედების სხვადასხვა კლასები ან ჯგუფები იქნება განხილული, მაგრამ დეტალურად შევეხებით მხოლოდ მცირე რაოდენობით მაგალითს. ზოგიერთი კომპონენტი პირდაპირ მონაწილეობს დამცველობითი პასუხის ჩამოყალიბებაში, ზოგიერთი აფერხებს პასუხის გავრცელებას.

ადამიანის დაცვის მექანიზმები

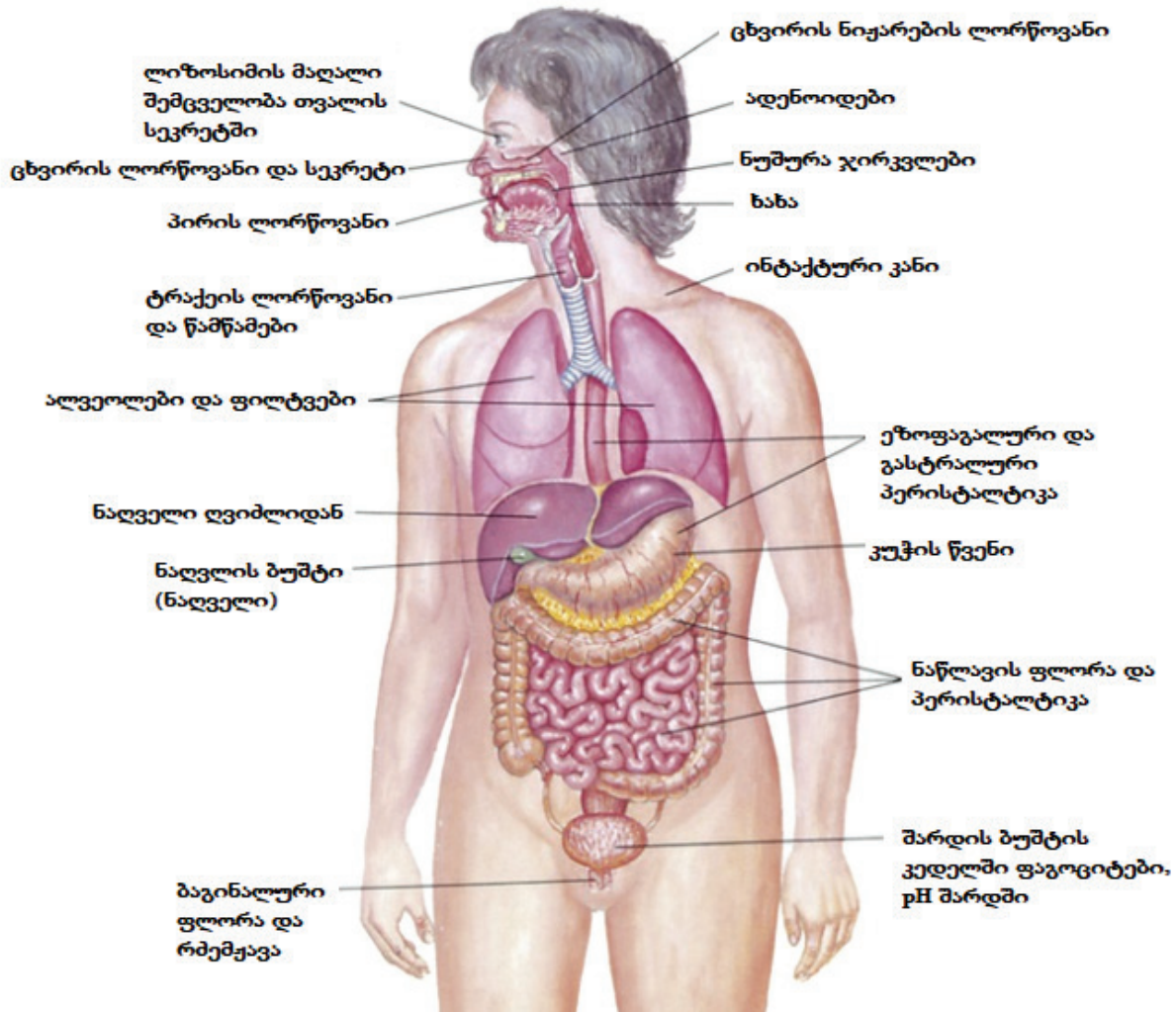
შიდა იმუნიტეტი მოიცავს დაცვის ორ ხაზს: ბუნებრივ წინააღობებს და ანთებას. ბუნებრივი ბარიერები ეს არის ფიზიკური, მექანიკური და ბიოქიმიური წინააღობები ორგანიზმის ზედაპირებზე და ისინი დაბადებისთანავე დაყვება ადამიანს. თუკი ზედაპირული წინააღობა ისე არ ფუნქციონირებს საჭიროებისამებრ, პროცესში ერთვება ანთებითი პასუხი. ამით ორგანიზმი თავს იცავს მომდევნო ზიანისგან, იცავს ქსოვილებს ინფექციისგან და ხელს უწყობს გამოჯანმრთელებას. ანთებითი პასუხი ეს არის ბიოქიმიური და უჯრედული პროცესების სწრაფი აქტივაცია, რომელიც შედარებით არასპეციფიურია ანუ ვლინდება სხვადასხვა მიზეზით ქსოვილის დაზიანების საწინააღმდეგოდ.

პირველი ხაზის დაცვა: ფიზიკური, მექანიკური და ბიოქიმიური წინააღობები და ნორმალური მიკრობიომი

ფიზიკური და მექანიკური წინააღობები

ფიზიკური ბარიერები, რაც იცავს ორგანიზმს დაზიანებისა და ინფექციისგან, შედგება მჭიდროდ დაკავშირებული ეპითელური უჯრედებისგან. ეს უჯრედები განლაგებულია კანზე და კუჭ-ნაწლავის, შარდ-სასქესო და რესპირატორული სისტემების ამომფენ მემბრანებზე (სურათი 7.1). ლორწოს ეპითელური უჯრედები მჭიდროდ არის დაკავშირებული, რაც ხელს უშლის მიკრობებს შეაღწიოს ქვეშმდებარე ქსოვილებში. ამ უჯრედების ნორმალურ ცვლას და ზედაპირების ე.წ. „რეცხვას“ შეუძლია ბევრი მიკროორგანიზმის მოშორება და მათი ეპითელიუმზე დასახლების თავიდან აცილება. მაგალითად, რუტინული ჩამოფრცქვნა და კანის მკვდარი უჯრედების ჩანაცვლება ასევე იწვევს ბაქტერიების მოშორებასაც. ზედაპირების მექანიკური წმენდის მაგალითებია ლებინება და შარდის გამოყოფა. ზემო სასუნთქი სისტემის ფიალოვანი უჯრედები წარმოქმნის ლორწოს, რომელიც გარს ერტყმის ეპითელურ ზედაპირს და ჩაიჭერს მიკროორგანიზმებს, რომელიც ამ სივრცეში გამოიდევენება წამწამოვანი უჯრედების მიერ მექანიკური გადაადგილების გზით (ეს იწვევს ხველას და დაცემინებას). ამასთან ერთად, კანის დაბალი ტემპერატურა და კანის და კუჭის დაბალი pH, ზოგადად, იწვევს მიკროორგანიზმების დათრგუნვას. მათი უმეტესობისთვის ხელსაყრელი გარემოა 37 გრადუსი ტემპერატურა (ფარინგეიტით 98,6) და ნეიტრალურთან ახლოს მყოფი pH. ეს მახასიათებლები ხელსაყრელია მიკროორგანიზმების ეფექტური ზრდისთვის.

სურათი 7.1 დახურული ბარიერი



ბიოქიმიური წინააღმდეგობები

ეპითელური ზედაპირები ასევე უზრუნველყოფს ბიოქიმიურ წინააღმდეგობებს იმ ნივთიერებების სინთეზისა და გამოყოფის გზით, რომელიც ჩაიჭერს და ანადგურებს მიკროორგანიზმებს (ეპითელიუმიდან მიღებული ქიმიური სუბსტანციები). ლორწო, ნახველი, ნერწყვი, ცრემლი და ყურის გოგირდი გამონადენი წარმოადგენს ბიოქიმიური სეკრეციის მაგალითებს, რომელთაც პოტენციურად დაავადების გამომწვევი მიკრობების ჩაჭერისა და მოკვლის უნარი გააჩნიათ. კანში ოფლის ჯირკვლები გამოყოფს ანტიბაქტერიულ ნივთიერებას, სოკოს საწინააღმდეგო ცხიმოვან მჟავებს და რძემჟავას. ნახველი, ცრემლი და ნერწყვი შეიცავს ენზიმს (ლისოზიმი), რომელიც უტევს გრამ-დადებითი ბაქტერიის უჯრედის კედლებს. აღნიშნული ჯირკვლოვანი სეკრეტი იწვევს კანის ზედაპირზე მჟავე გარემოს წარმოქმნას (pH 3-დან 5-მდე), რაც უმეტესი ბაქტერიებისთვის არასასურველ გარემოს წარმოადგენს.

ეპითელური უჯრედები გამოიმუშავებს პროტეინების კომპლექსებს, რომელიც ანადგურებს პოტენციურ პათოგენებს. დაბალი მოლეკულური-წონის მქონე ანტიმიკრობული პეპტიდები ძირითადად დადებითად დამუხტული პოლიპეპტიდებია, რომელიც შედგება მიახლოებით 15 – 90 ამინომჟავისგან და შეიძლება დაიყოს ორ ძირითადად კლასად - კატელიციდინები და დეფენსინები - მათ სამგანზომილებიან ქიმიურ სტრუქტურაზე დაყრდნობით. ორივე კლასი მაღალი კონცენტრაციით არის წარმოდგენილი და ტოქსიურია რიგი ბაქტერიებისთვის, სოკოებისა და ვირუსებისთვის. კატელიციდინებს აქვს ხაზოვანი α - სპირალის ფორმა და მათგან მხოლოდ ერთია ამ ეტაპზე აღმოჩენილი ადამიანის ორგანიზმში. ამის საწინააღმდეგოდ, მიახლოებით 50-მდე დეფენსინი არის აღმოჩენილი ადამიანში. ყველა არის სამმაგი β - ფირფიტის მაგვარი სტრუქტურის. დეფენსინის მოლეკულები შეიცავს სამი ჯაჭვის შიდა დისულფიდურ ბმას და შეიძლება შემდგომ დაიყოს α (მინიმუმ ექვსია აღმოჩენილი ადამიანში) და β (მინიმუმ ათია აღმოჩენილი და სავარაუდოდ 40-მდე განსხვავებული მოლეკულა) ტიპებად. ამ დაყოფას საფუძვლად უდევს პრინციპი, რითიც ხდება ცისტეინის ნარჩენების (residuals) დაკავშირება დისულფიდური კავშირების ფორმირების დროს. A-დეფენსინები ხშირად საჭიროებს პროტეოლიზური ენზიმების მხრიდან აქტივაციას, ხოლო β -დეფენსინები სინთეზირდება უკვე აქტიურ ფორმებად. ბაქტერიებს აქვთ ქოლესტეროლისგან თავისუფალი უჯრედის მემბრანები, რაც კატელიციდინებს ამ მემბრანაში შეღწევის და დაშლის საშუალებას აძლევს. ხასიათდება რა მსგავსი ქიმიური მუხტით, დეფენსინებს შეუძლიათ ბაქტერიის ასეთივე გზით მოკვლა. ეს მსგავსი ქიმიური ნაერთები ასევე სხვა სახის დაცვასაც უზრუნველყოფს - მათ ასევე შეუძლიათ მონიციტების, მაკროფაგებისა და ნეიტროფილების წარმოქმნა. ესენი ანთებითი პასუხის შემადგენელი კომპონენტებია. კატელიციდინი იწვევს ნეიტროფილებსა და პოხიერ უჯრედებში და სხვადასხვა ეპითელურ უჯრედებში. A-დეფენსინები უხვადაა ნეიტროფილების გრანულებში და განსაზღვრავს ნეიტროფილების მიერ ბაქტერიების მოკვდინებას. ისინი ასევე ნაწილობრივ წვრილი ნაწლავის პარიეტალურ უჯრედებში, სადაც ქმნის მიკროორგანიზმებისგან დაცვით მექანიზმს. B-დეფენსინები აღმოჩენილია ეპითელურ უჯრედებში, რომელიც ამოფენს კანს, საშარდე ტრაქტსა და ნაწლავებს. ანტიბაქტერიული მოქმედების გარდა, მათ ასევე შესწევთ უნარი დაიცვან ეპითელური ზედაპირი ადამიანის იმუნიტეციტური ვირუსული ინფექციისგან (HIV). ანტიმიკრობული პეპტიდების ორივე კლასს შეუძლია ასევე შიდა უჯრედების და შეგუებითი იმუნიტეტის გააქტიურება.

ფილტვები ასევე წარმოქმნის და გამოყოფს გლიკოპროტეინებს, კოლექტინებს, რომელიც მოიცავს სურფაქტანტის პროტეინებს A – D და მანოსე-ბმულ ლექტინს. კოლექტინები ურთიერთქმედებს მიკროორგანიზმების ზედაპირების სხვადასხვა კარბოჰიდრატებთან და ლიპიდებთან. კოლექტინთან ბმა იწვევს მაკროფაგების მიერ მიკროორგანიზმების ამოცნობას, აძლიერებს მაკროფაგთან ბმას, ფაგოციტოზს და სიკვდილს. მანოსე-ბმული ლექტინი (MBL) ამოცნობს მიკრობების ზედაპირზე არსებულ შაქარს და წარმოადგენს პლაზმის პროტეინის სისტემის (კომპლემენტის) ძლიერ აქტივატორს (ეს გამოიხატება ბაქტერიის დაზიანებასა და მაკროფაგების მიერ კარგად ამოცნობაში).

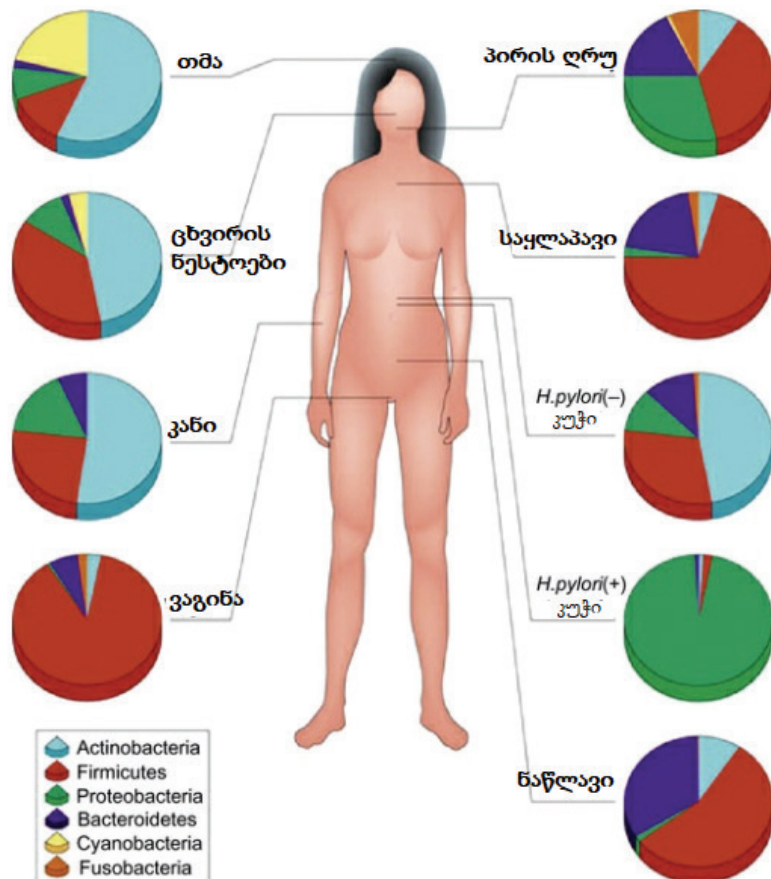
სხვა ანტიმიკრობული საშუალებები მოიცავს რესისტინის-მსგავს მოლეკულა β -ს, ბაქტერიციდულ/შელწევადობის გამომწვევ პროტეინს და ანტიმიკრობულ ლექტინებს. რესისტინ-მსგავსი მოლეკულა β აღმოჩენილია ნაწლავის ფიალოვან უჯრედებში, სადაც იგი მოქმედებს როგორც პარაზიტებისგან (ჰელმინთებისგან) დამცავი საშუალება. ბაქტერიციდულ/შელწევადობა

გამომწვევი (BPI) პროტეინი ინახება ნეიტროფილებსა და ნაწლავის ეპითელში. BPI პროტეინი სპეციფიურად მოქმედებს გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების ზედაპირის ლიპოპოლისაქარიდებზე და იწვევს მათ ლიზისს. ანტიმიკრობული ლეცტინები წარმოადგენს კარბოჰიდრატებს, რომელიც აღმოჩენილია ნაწლავების ეპითელში და მოქმედებს გრამ-დადებითი ბაქტერიების წინააღმდეგ.

ნორმალური მიკრობიომი

სხეულის ზედაპირი დასახლებულია გარკვეული სპექტრის მიკროორგანიზმებით, რომელსაც ნორმალურ მიკრობიომს უწოდებენ. თითოეული ზედაპირი, კანისა და თვალის ლორწოვანი გარსის, ზემო და ქვემო კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის, ურეთრისა და ვაგინის ჩათვლით დასახლებულია ბაქტერიებისა და სოკოს კომბინაციებით რაც უნიკალურია კონკრეტული ლოკაციისა და ინდივიდისათვის (სურათი 7.2). მიკრობიომის მიკროორგანიზმები ჩვეულებრივ არ იწვევს დაავადებას, თუმცა მათი ნაწილი არის ოპორტუნისტული და მათ შეუძლიათ დაავადების გამოწვევა, თუკი სხეულის ზედაპირის მთლიანობა დარღვეულია ან პიროვნებას აღენიშნება იმუნური ან ანთებითი სისტემების მხრივ პათოლოგია. მიკრობიომის ადამიანთან დამოკიდებულებას უწოდებენ კომენსალს (commensal - ერთი ორგანიზმის სარგებელი მეორეზე ზემოქმედებით); თუმცა დამოკიდებულება შეიძლება იყოს ორმხრივი (mutualistic - ორივე ორგანიზმი ღებულობს სარგებელს). მსხვილი ნაწლავის მაგალითზე თუ განვიხილავთ, დაბადების დროს ქვემო ნაწლავის ტრაქტი შედარებით სტერილურია. თუმცა მისი კოლონიზაცია იწყება სწრაფად და მთელი ცხოვრების განმავლობაში გრძელდება (რიგი ორგანიზმები, მრავალფეროვნება და სხვადასხვა კონცენტრაცია). ეს მიკრობები ადამიანისთვის ბევრი სახის სარგებლის მომტანია, მაგალითად ეხმარება ადამიანს ცხიმოვანი მჟავების, პოლისაქარიდებისა და სუბსტანციების მონელებაში; წარმოქმნის ბიოტინსა და ვიტამინ K-ს და ეხმარება კალციუმის, რკინისა და მაგნიუმის შეწოვაში.

სურათი 7.2 ადამიანის მიკრობიომი



აღნიშნული ბაქტერიები განაპირობებს ადამიანის ორგანიზმის შინაგან დაცვას მსხვილი ნაწლავის პათოგენური მიკროორგანიზმების მიმართ. ისინი ებრძვის პათოგენებს საკვები ნივთიერების მოპოვებასთან დაკავშირებით და ეპითელიუმზე მიმაგრების პროცესს აბლოკირებს. ნორმალური მიკრობიომის წევრები ასევე გამოიმუშავენს ქიმიურ პროდუქტებსა (ამიაკს, ფენოლს, ინდოლებს და სხვა სახის ტოქსიურ მასალას) და ტოქსიურ პროტეინებს (ბაქტერიოცინებს), რომელიც ახდენს პათოგენური მიკროორგანიზმების კოლონიზაციის შეფერხებას. ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკებით ხანგრძლივმა მკურნალობამ შეიძლება შეცვალოს ნაწლავების ნორმალური მიკრობიომი, შეასუსტოს მისი დამცველობითი აქტივობა და გამოიწვიოს ოპორტუნისტული პათოგენური მიკროორგანიზმების ზრდა (როგორცაა *Candida albicans* ან ბაქტერია *Clostridium difficile*). ჭარბმა ზრდამ შეიძლება მიგვიყვანოს ფსევდომემბრანული კოლიტის ჩამოყალიბებამდე - ნაწლავური ინფექციის სახე. ტრაქტის ნორმალური მიკრობიომი ასევე ეხმარება ორგანიზმის შემგუებლური იმუნური სისტემის განვითარებაში ნაწლავთან ასოცირებული ლიმფური ქსოვილის ზრდისა (სადაც შეგუებითი იმუნური სისტემა ყალიბდება) და ლოკალური და სისტემური შეგუებითი იმუნური სისტემის ჩამოყალიბების გზით.

ბაქტერია ლაქტობაცილა წარმოადგენს ნორმალური ვაგინალური მიკრობიომის შემადგენელ ფაქტორს ჯანმრთელ ქალებში: მინიმუმ 22 სხვადასხვა სახის ლაქტობაცილა იქნა იდენტიფიცირებული ვაგინალურ მიკრობიომში და მათგან 4 სახეობა ყველაზე უფრო ხშირია. ეს მიკროორგანიზმები წარმოქმნის მრავალი სახის ქიმიკატებს (მაგ., ნყალბადის პეროქსიდი, ლაქტატის მჟავა, ბაქტერიოცინები), რომელიც იცავს ვაგინას და საშარდე ტრაქტს ბაქტერიებითა და სოკოთი გამოწვეული ინფექციებისგან. გახანგრძლივებული ანტიბიოტიკოთერაპია შეიძლება გახდეს ლაქტობაცილებით კოლონიზაციის დამაქვეითებელი მიზეზი და ამით გაზარდოს უროლოგიური ან ვაგინალური ინფექციების რისკი, როგორცაა ვაგინოზი.

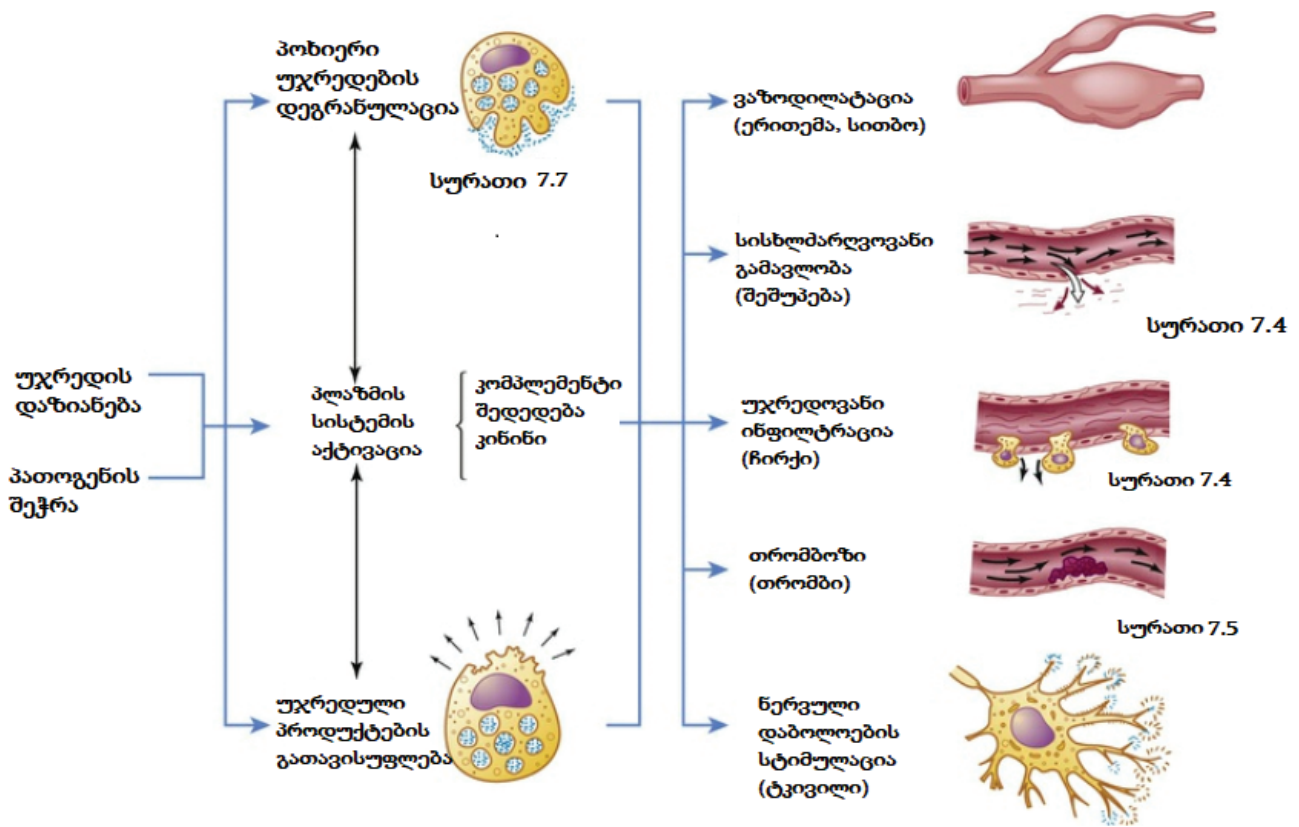
ოპორტუნისტული მიკროორგანიზმები ჩვეულებრივ კონტროლდება შინაგანი და შეგუებითი იმუნური სისტემებით და ამით ზრდის ორგანიზმის დამცველობით შესაძლებლობებს. მაგალითად, *Pseudomonas aeruginosa* წარმოადგენს კანის ნორმალური მიკრობიომის შემადგენელ ნაწილს და გამოიმუშავენს ტოქსინს, რომელიც იცავს სტაფილოკოკითა და სხვა ბაქტერიით გამოწვეული ინფექციებისგან. თუმცა მძიმე დამწვრობა კანის მთლიანობას არღვევს და შეიძლება გამოიწვიოს სიცოცხლისთვის საშიში სისტემური ფსევდომონური ინფექციები.

დაცვის მეორეული ხაზი: ანთება

მაშინ როცა შინაგანი იმუნური სისტემის ფიზიკური და ქიმიური წინააღობები სტატიკურია, ანთების დაპროგრამება ხდება უჯრედული ან ქსოვილოვანი ზიანის საპასუხოდ, მიუხედავად ამისა დაზიანებული ქსოვილი სეპტიურია (დაბინძურებული მიკროორგანიზმებით) თუ სტერილური. ანთებითი პასუხი სწრაფად გამოიწვევა და ურთიერთქმედებს ჰუმორალურ (სისხლში ხსნადი) და უჯრედულ სისტემებთან. ეს სისტემები შექმნილია ქსოვილის დაზიანების გავრცობის შესაფერხებლად, გამომწვევი ინფექციური აგენტების გასანადგურებლად, შეგუებითი იმუნური პასუხის გამოსანევეად და გამოჯანმრთელობის პროცესის დასაწყებად (სურათი 7.3). ანთებითი პასუხი:

1. ვითარდება სისხლის მომარაგების მქონე ქსოვილებში (ვასკულარიზებული);
2. სწრაფად აქტიურდება (რამდენიმე წამში) დაზიანების გამოვლინებისთანავე;
3. დამოკიდებულია უჯრედულ და ქიმიურ კომპონენტებზე, პლაზმის ცილების ჩათვლით;
4. არასპეციფიურია, რაც ნიშნავს, რომ სტიმულის ტიპის მიუხედავად ან მიუხედავად იმისა, ადრე ამ სტიმულით ექსპოზიცია აღინიშნებოდა თუ არა, ანთებითი პასუხი ვლინდება ერთი და იგივე გზით.

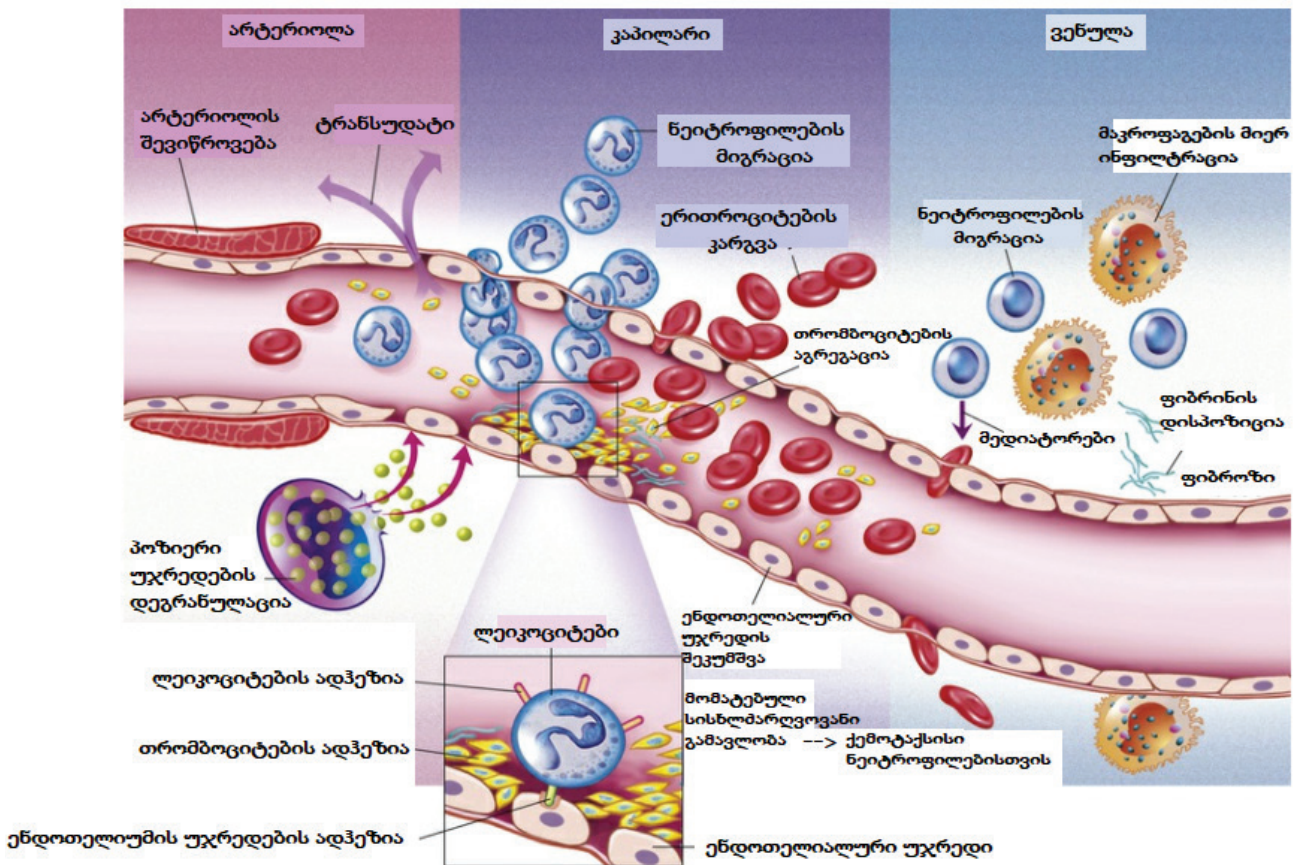
სურათი 7.3 მწვავე ანთებითი პასუხი



სისხლძარღვოვანი პასუხი

ვირტუალურად ვასკულარიზებული ქსოვილის ნებისმიერი დაზიანება ააქტიურებს ანთებით პროცესს. დაზიანება შეიძლება მომდინარეობდეს სხვადასხვა მიზეზიდან ინფექციის ჩათვლით ან ნეკროზიდან (მაგ., ტრამვა, ჟანგბადის მიწოდების დარღვევა - იშემია, კვების დარღვევა, გენეტიკური ან იმუნური დეფიციტი, ქიმიური დაზიანება, უცხო სხეულების მოხვედრა ორგანიზმში, ტემპერატურის მკვეთრი ცვლილებები, მაიონიზებული რადიაცია). მწვავე ანთების კლასიკური სიმპტომები მოიცავს შეწითლებას (ერითემა), ტემპერატურის მატებას, შეშუპებასა და ტკივილს. აღნიშნული ტეტრადა წარმოადგენს „ანთების კარდინალურ ნიშნებს“ და აღმოჩენილი იქნა პირველ საუკუნეში რომაელი მწერლის ცელსიუსის მიერ, შემდგომ ამას დაემატა კიდევ მეხუთე ნიშანი: ფუნქციის დაკარგვა. მიკროსკოპულად, ანთებითი ცვლილებები შეიძლება ნანახი იქნას ვასკულურ დონეზე (სურათი 7.4). მიკროცირკულაციის სამი დამახასიათებელი ნიშანი (არტერიოლები, კაპილარები და ვენულები) დაზიანების მახლობლად მოიცავს შემდეგს:

სურათი 7.4 მოვლენათა თანმიმდევრობა მწვავე ანთებითი პასუხისას



1. ვაზოდilatაცია (სისხლძარღვების გაფართოება) იწვევს სისხლის დინების შენელებას და ზრდის სისხლის მიდინებას დაზიანებულ უბანთან;
2. გაზრდილი ვასკულური გამავლობა (სისხლძარღვები ხდება პოროზული ენდოთელური უჯრედების შეკუმშვის გამო) და გაზრდილი სითხის გამავლობა (ექსუდაცია) იწვევს შეშუპებას დაზიანებულ უბანზე; პლაზმა გადის გარეთ, რის გამოც სისხლძარღვში სისხლი ხდება უფრო ნეზოვანი და სისხლის დინება კიდევ უფრო ნელდება, მატულობს ნაკადი დაზიანებულ უბანთან და ამავე უბანში მატულობს ერიტროციტების კონცენტრაცია - ამას მოჰყვება ლოკალურად შენითლება (ერითემა) და ადგილის გათბობა;
3. ლეიკოციტები ენებება სისხლძარღვის შიდა კედელს და მიგრირებს ერთმანეთთან დაშორებულ ენდოთელურ უჯრედებს შორის და გადის გარემომცველ ქსოვილში (დიაპედეზი).

ანთების ეფექტი რამდენიმე წამში შესამჩნევია. პირველად, დაზიანებულ ან ინფიცირებულ უბანთან ხდება არტერიოლების სწრაფი კონსტრიქცია. ამის შემდეგ ვაზოდilatაცია იწვევს სისხლის ნაკადის სისწრაფის შენელებას და ლოკალურად სისხლის ნაკადის მომატებას. გაზრდილი ნაკადი და კაპილარული შეღწევადობა იწვევს პლაზმის გადინებას სისხლძარღვებიდან, რასაც თან სდევს გარშემო ქსოვილის შეშუპება. პლაზმის კარგვის გამო, სისხლის დინება მიკროცირკულაციაში ნელდება და კიდევ უფრო ნეზოვანი ხდება. ლოკალურად გაზრდილი სისხლის ნაკადი და ერიტროციტების კონცენტრაციის გაზრდა განაპირობებს ანთებითი ადგილის შენითლებასა და გათბობას. ლეიკოციტები ენებება სისხლძარღვის კედლებს. ამავე დროს ბიოქიმიური მედიატორები (მაგ., ჰისტამინი, ბრადიკინინები, ლეიკოტრენინები, პროსტაგლანდინები) ასტიმულირებს ენდოთელურ უჯრედებს, რასაც მოჰყვება კაპილარების და ვენულების რეტრაქცია, იზრდება მანძილი უჯრედებს შორის, რის ხარჯზეც ლეიკოციტები და პლაზმა გადის გარემომცველ ქსოვილში.

თითოეული აღწერილი ცვლილება წარმოადგენს ქიმიურ მასპინძლებისა და უჯრედული კომპონენტების მოქმედებისა და ინტერაქციის შედეგს. ვასკულური ცვლილებები დაზიანებულ უბანს აწვდის ლეიკოციტებს (კერძოდ კი ნეიტროფილებს), პლაზმის პროტეინებსა და სხვა ბიოქიმიურ მედიატორებს.

ანთებითი რეაქციის დადებითი ზემოქმედება მოიცავს შედეგს:

1. ბაქტერიების მიერ გამოშვებული და მომაკვდავი უჯრედებიდან გამოყოფილი ტოქსინების განზავების მიზნით სითხის მოდინების გზით ინფექციისა და მიკროორგანიზმებით დაბინძურებასთან დაკავშირებული ზიანის პრევენცია, პლაზმის პროტეინების სისტემის მოდინება და აქტივაცია ბაქტერიების განადგურების მიზნით (მაგ., კომპლემენტის სისტემა, შემადედებელი სისტემა და იმ უჯრედების მიდინება (მაგ., ნეიტროფილების, მაკროფაგების), რომელიც „ჭამს“ და ანადგურებს უჯრედულ ნარჩენებსა და ინფექციურ აგენტებს;
2. პლაზმის პროტეინული სისტემის (მაგ., შემადედებელი სისტემა), პლაზმის ენზიმებისა და უჯრედების (მაგ., ეოზინოფილები) მიდინების გზით ანთებითი პროცესების შეზღუდვა და კონტროლი, რითიც ხდება ანთებითი პასუხის ჯანმრთელ ქსოვილოვან უბნებზე გავრცელების თავიდან აცილება;
3. მაკროფაგებისა და ლიმფოციტების მიდინების გზით დამაბინძურებელ პათოგენებზე უფრო სპეციფიური პასუხის გამონვევის მიზნით შეგუებითი იმუნური სისტემის კომპონენტებთან ურთიერთქმედება;
4. ბაქტერიული პროდუქტების, მკვდარი უჯრედებისა და სხვა ანთებითი პროდუქტების მოცილების გზით (მაგ., ეპითელის არხების ჩართულობით ან ლიმფური სადინრების დრენირებით) დაზიანებული უბნის გაჯანსაღებისთვის მომზადება და გამოჯანმრთელებისა და შეკეთების მექანიზმის გააქტივება

ანთების ადგილზე დაგროვილი ექსტრავასკულური სითხისა და ნარჩენების გამოტანა ხდება ლიმფური სადინრებით. ეს პროცესი ასევე ხელს უწყობს შეგუებითი იმუნიტეტის განვითარებას, რადგან მიკრობული ანტიგენები ლიმფურ სითხეში გადის ლიმფურ კვანძებში, სადაც ისინი ააქტიურებს როგორც B, ასევე T ლიმფოციტებს. ლიმფურ სადინრებში შეიძლება მეორეულად განვითარდეს ანთება. ლიმფური სადინრების ანთება ლიმფანგიტი და კვანძების ლიმფადენიტი იწვევს სადინრების ჰიპერპლასტიურობას, სადინრის ზომაში მატებასა და მტკივნეულობას.

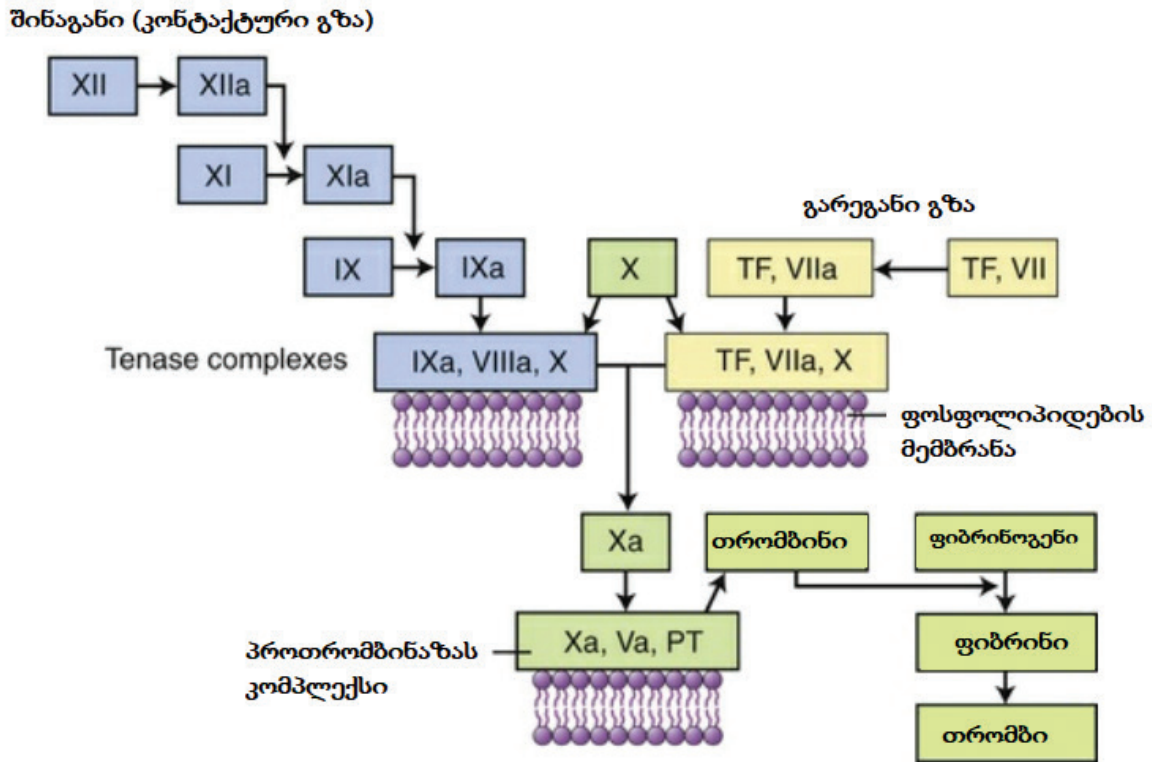
ანთება და გაჯანსაღება შეიძლება რამდენიმე ეტაპად დაიყოს. ადრეული ანთებითი პასუხის (მწვავე) მახასიათებლები განსხვავდება მოგვიანებითი (ქრონიკული) პასუხისგან. თითოეული ეტაპი მოიცავს სხვადასხვა მედიატორსა და უჯრედებს, რომელიც ერთად ფუნქციონირებს. მწვავე ანთებითი პასუხი ხანმოკლეა, ანუ გრძელდება მხოლოდ მასპინძლის უშუალო საფრთხის აღმოფხვრამდე. ჩვეულებრივ, პროცესის დაწყებიდან გაჯანსაღებამდე დრო 8-10 დღეს შეადგენს.

პლაზმის პროტეინების სისტემა

სამი საკვანძო პლაზმის პროტეინების სისტემა ქმნის ეფექტურ ანთებით პასუხს. ეს არის კომპლემენტის სისტემა, შემადედებელი სისტემა და კინინების სისტემა (სურათი 7.5). თითოეულ სისტემას თავის უნიკალური ფუნქცია აქვს ანთებით პროცესში, მაგრამ ასევე გააჩნიათ რიგი საერთო მახასიათებლებიც. თითოეული სისტემა შედგება სისხლის მრავალი პროტეინისგან. ჩვეულებრივ, თითოეული პროტეინი არააქტიურ მდგომარეობაშია, რაც განაპირობებს შესაბამის სიტუაციებში მათი აქტივაციის თავიდან აცილებას. თავიდან ხდება ერთი სისტემის ერთი კომპონენტის აქტივაცია, რომელიც იწვევს სხვა კომპონენტების თანმიმდევრულად გააქტიურებას, რაც საბოლოოდ ბიოლოგიური ფუნქციების უზრუნველყოფის გზით იცავს ორგანიზმს. ეს თანმიმდევრული აქტივაცია ცნობილია კასკადის სახელწოდებით. ამგვარად, ჩვენ განვასხვავებთ კომპლემენტის კასკადს, შემადედებელ კასკადს ან კინინების კასკადს. ზოგიერთ შემთხვევებში, პროტეინების გააქტიურებისთვის საჭირო ხდება ენზიმების გამოყენებით მათი სხვადასხვა ზომის ორ ნაწილად ან ფრაგმენტად დაყოფა. როგორც წესი, უფრო დიდი ზომის

ფრაგმენტი აგრძელებს დანყებულ კასკადს შემდეგი კომპონენტის აქტივაციის გზით და უფრო პატარა ფრაგმენტი ხშირად ბიოლოგიური აქტივაციის პოტენციის მატარებელია (რაც ინვესს ანთებას).

სურათი 7.5 კოაგულაციის კასკადი



კომპლემენტის სისტემა

კომპლემენტის სისტემა შედგება რამდენიმე პლაზმური პროტეინისგან (ზოგჯერ უწოდებენ კომპლემენტის კომპონენტებს), რომელიც ქმნის მთლიანი ცირკულირებული შრატის პროტეინების 10%-ს. კომპლემენტის სისტემის აქტივაცია ქმნის რამდენიმე ფაქტორს, რომელსაც შეუძლია პირდაპირ დაშალოს პათოგენები და სხვა შიდა და შეგუებითი იმუნური პასუხის კომპონენტების აქტივირება ან ამ კომპონენტებთან ურთიერთქმედება. კომპლემენტის სისტემის აქტივაციის დროს წარმოქმნილი პროდუქტები წარმოადგენს ორგანიზმის ყველაზე უფრო დამცველობით პროტეინებს, კერძოდ ბაქტერიული ინფექციის საწინააღმდეგოდ.

კომპლემენტის სისტემის აქტივაცია შეიძლება იქნას უზრუნველყოფილი სამი განსხვავებული გზით, სამივე უკავშირდება აქტივაციის გზის (Pathway) მესამე კომპონენტს (C3):

1. კლასიკური გზა: სპეციფიურ ანტიგენთან (ანტიგენი) შეჭიდული შეგუებითი იმუნური სისტემის (ანტისხეულების) პროტეინებით აქტივირებული;
2. ლექტინის გზა: მანოზის-შემცველი ბაქტერიული ნახშირწყლებით გააქტიურებული;
3. ალტერნატიული გზა: გრამ-უარყოფითი ბაქტერიული ან სოკოვანი უჯრედის კედლის პოლისაქარიდებით აქტივირებული.

კლასიკური გზის აქტივაცია იწყება კომპლემენტის პროტეინ C1-ის აქტივაციით და გრძელდება ანტიგენსა და ანტისხეულს შორის კომპლექსის (იმუნური კომპლექსის) შექმნით. ანტიგენი შეიძლება იყოს ბაქტერიის ან სხვა მიკროორგანიზმის ზედაპირის უნიკალური ქიმიური კომპონენტი. უმეტესი პათოგენები შეიცავს მრავლობით ანტიგენებს, ამიტომ კომპლექსებში ისინი უკავშირდება მრავლობით ანტისხეულებს. კლასიკური გზით კომპლემენტის კასკა-

დის აქტივაციის პირველი კომპონენტი - **C1** - მოიცავს ექვს ადგილს, სადაც შეიძლება მოხდეს ანტისხეულების მიბმა. კომპლემენტის კასკადის ეფექტიანი აქტივაცია, როგორც წესი, საჭიროებს **C1**-ის ერთდროულ შეკავშირებას მინიმუმ ორ ანტისხეულის მოლეკულასთან. **C1** წარმოადგენს მაკრომოლეკულურ კომპლექსს, რომელიც შედგება **C1q**-სა და ორი მოლეკულისგან - **C1r** და **C1s**. **C1**-ის კონფორმაციული ცვლილების ფონზე წარმოიქმნება **C4** და **C2** სუბსტრატების მქონე ფერმენტულად აქტიური მოლეკულა. **C1**, **C4** და **C2** ურთიერთქმედებით შექმნილი კომპლექსი იყენებს **C3**-ს, როგორც სუბსტრატს. ამას მოჰყვება **C3a** და **C3b** წარმოქმნა. **C3** სუბსტრატის მქონე კომპლექსს, ზოგადად, **C3** კონვერტაზად მოიხსენიებენ. **C3b**-ის დამატება კომპლექსში ცვლის სუბსტრატის სპეციფიკას **C5**-მდე, რასაც მოჰყვება **C5**-ის გარდაქმნა **C5a**-ად და **C5b**-ად. **C5** სუბსტრატის მქონე კომპლექსს მოიხსენიებენ როგორც **C5** კონვერტაზას. ამგვარად, **C1**-ის აქტივაცია განაპირობებს კლასიკური გზის ყველა კომპონენტის ენზიმების თანმიმდევრულ აქტივაციას, რასაც საბოლოოდ მოჰყვება **C5**-ის აქტივაცია. კლასიკური გზის აქტივაცია, ანტისხეულების გარდა, შეიძლება გამოიწვიოს სხვა ბიოლოგიურმა მოლეკულებმაც, როგორცაა ჰეპარინი (დამუხტული მოლეკულა, რომელიც ხელს უშლის შედედებას), დე-ზოქსირიბონუკლეინის მჟავა (**DNA**) ან რიბონუკლეინის მჟავა (**RNA**) და **C**-რეაქტიული პროტეინი, რომლის შემცველობა სისხლში მატულობს ანთების ფონზე.

ნორმალური მდგომარეობის შემთხვევაშიც კი ცირკულირებადი **C3**-ის მცირე ნაწილი სისხლში ცირკულირებადი რიგი ენზიმებით სპონტანურად იშლება **C3b** და **C3a**-ად. **C3**-ის სპონტანური აქტივაციის სიჩქარე ზოგადად ძალიან დაბალია და **C3b** ადვილად ინაქტივირდება სისხლში კომპლემენტის რეგულატორული პროტეინით (მაგ., ფაქტორი **H** და **I** ფაქტორი). თუმცა, ზოგიერთი ინფექციური მიკროორგანიზმის მიერ წარმოებულ მასალებს (მაგ., ბაქტერიის ზედაპირზე ლიპოპოლისაქარიდები [ენდოტოქსინები], სოკოს უჯრედის კედლის ნახშირწყლები [ზიმოზანები]) შეუძლიათ დაუკავშირდნენ ბუნებრივად წარმოქმნილ **C3b**-ს და დაიცვან იგი ინაქტივაციისგან. აღნიშნული ინვევს ალტერნატიული კომპლემენტური გზის აქტივაციას. **C3b** უკავშირდება ბაქტერიულ პროდუქტებს და შეუძლია შევიდეს რეაქციაში სხვა ჩვეულებრივ (ნორმალურად) არსებულ კომპონენტთან - ფაქტორ **B**-სთან. **C3b**-სა და ფაქტორ **B**-ს კომპლექსს ამოიცნობს ენზიმი, ფაქტორი **D**, რომელიც ფაქტორ **B**-ს აქტივაციის გზით წარმოქმნის ფაქტორ **Bb**-ს. **C3b/Bb** კომპლექსი ძალიან არასტაბილურია, თუ ის არ უკავშირდება პროპერდინს (**P**). **C3b/Bb/P** კომპლექსი არის **C3** კონვერტაზა, რომელიც შემდგომ წარმოქმნის **C3b**-ს და შემდეგ უკვე **C3b/Bb/P/C3b** კომპლექსს. ეს კი უკვე არის **C5** კონვერტაზა, რომელიც ააქტიურებს **C5**-ს.

ლექტინის გზა კლასიკური გზის მსგავსია, მაგრამ ანტისხეულებისგან დამოუკიდებელი. იგი აქტივირდება პლაზმის პროტეინით სახელად მანოზე-შეკავშირებული ლექტინი (**MBL**). **MBL** არის **C1q**-ს მსგავსი და უკავშირდება ბაქტერიულ პოლისაქარიდებს, რომლებიც შეიცავენ ნახშირწყლების მანოზას და ააქტიურებს კომპლემენტს **MBL**-თან ასოცირებული სერინ ორი პროტეაზის გამოყენებით (**MASP-1** და **MASP-2**). ეს პროტეაზები ანაცვლებს **C1r**-სა და **C1s**-ს და ააქტივებს **C4**-სა და **C2**-ს **C3** კონვერტაზის შექმნის მიზნით. ამგვარად, ინფექციური აგენტები, რომელიც არ ააქტივებს ალტერნატიულ გზებს, ლექტინის გზით მგრძნობიარე ხდება კომპლემენტისადმი.

C5-ის აქტივაციის შემდეგ, კასკადი გრძელდება საბოლოო კომპონენტებამდე **C6**, **C7**, **C8** და **C9**. კომპონენტები **C5b**-დან **C9**-მდე გროვდება კომპლექსების სახით (მემბრანული შეტევის კომპლექსი, ანუ **MAC**), რომელსაც შეუძლია უჯრედის მემბრანებში ფორების წარმოქმნა და წყლისა და იონების შემოდინება უჯრედში, რასაც, საბოლოო ჯამში, შეიძლება მოჰყვეს უჯრედის ლიზისი.

C4, **C2**, **C3** და **C5** აქტივაციის დროს კომპლემენტის აქტივაციის ყველაზე მნიშვნელოვანი შედეგია ფრაგმენტების პროდუქცია. **C4a**, **C2b**, **C3a** და **C5a** ფრაგმენტები წყალში ხსნადი (**soluble**) და დაბალი მოლეკულური წონისაა, რაც სხვა გზით ახდენს ანთებითი პასუხის შემუშავებას. **C2b** გავლენას ახდენს გლუვ კუნთებზე, იწვევს ვაზოდილატაციას და ზრდის ვასკულურ გამავლობას. **C3a** და **C5a** და შეზღუდული რაოდენობით **C4a**, წარმოადგენს ანაფილატოქსინებს ანუ, ისინი იწვევს პოხიერი უჯრედების სწრაფ დეგრანულაციას (მარცვლოვანი შიგთავსის გათავისუფლებას) და ჰისტამინის გამოყოფას. რასაც მოჰყვება ვაზოდილატაცია და კაპილარული გამავლობის გაზრდა. **C5a** არის ნეიტროფილების მთავარი ქემოტაქსიური ფაქტორი. **C3a** 100-ჯერ ნაკლებად ქემოტაქსიური და ანაფილატოქსიური აქტივობისაა. ქემოტაქსიური ფაქტორი არის ბიოქიმიური სუბსტანცია, რომელიც იზიდავს ლეიკოციტებს ანთების ადგილზე.

არ არის საჭირო ქემოტაქსიური ფაქტორისა და ანაფილატოქსინის ორმაგი ფუნქციები გამოვლინდეს ერთდროულად ან ერთნაირი ხარისხით. ანაფილატოქსინის აქტივობის გამოვლინება აუცილებელია ანთების ადრეულ ეტაპზე და ის ვლინდება ანთების ადგილის მახლობლად. ინვეზს პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციას და ზრდის ხსნადი მედიატორების რიცხვს, რომელიც აძლიერებს ვასკულურ გამავლობას და ვაზოდილატაციას. მეორე მხრივ, ქემოტაქსიური აქტივობის საჭიროება უფრო ხანგრძლივი დროითაც აღინიშნება და ვლინდება ანთებითი ადგილის დისტალურად ცირკულაციიდან ლეიკოციტების მისაზიდად. ამრიგად, ეფექტური ანთებითი პასუხისთვის სასარგებლოა ანაფილატოქსიური აქტივობის დიაპაზონის შეზღუდვა და ფართო ქემოტაქსიური აქტივობის გავრცელება. პლაზმის ენზიმი, კარბოქსიპეპტიდაზა, შლის ტერმინალურ არგინინს C3a, ასევე C5a პეპტიდებზე, რითიც წარმოქმნის "C3a desArg" და "C5a desArg", რომელიც როგორც ანაფილატოქსინები არააქტიურ მდგომარეობაში იმყოფება, თუმცა ინარჩუნებს ქიმიოტაქსიურ აქტივობას. ამგვარად, ქემოტაქსიური აქტივობა ნარჩუნდება, სანამ არ ახდენს დისტალური პოხიერი უჯრედის დეგრანულაციას (ამას მოსდევს ხოლმე ანთებითი პასუხის გაფართოება გარშემო არსებული ჯანმრთელი ქსოვილების დაზიანებით).

C3b ენება პათოგენური მიკროორგანიზმის ზედაპირს და მოქმედებს როგორც ეფექტიანი ოპსონინი. ოპსონინები მოლეკულებია, რომელიც „მონიშნავს“ მიკროორგანიზმებს მათი განადგურების მიზნით ანთებითი სისტემის უჯრედების გამოყენებით (უმეტესად ნეიტროფილები და მაკროფაგები). C3b უჯრედის ზედაპირზე ასევე შეიძლება დაშლილი იქნას გარკვეული ენზიმების ზემოქმედებით სისხლში არააქტიურ ფრაგმენტებად (მაგ., iC3b), რომელიც ინარჩუნებს ოპსონურ აქტივობას.

შეჯამების სახით შეიძლება ითქვას, რომ კომპლემენტის კასკადი შეიძლება აქტივირდეს მიმდებარე სამი განსხვავებული საშუალებით და მის პროდუქტებს ოთხი ძირითადი ფუნქცია აქვთ:

1. ანაფილატოქსიური აქტივობა, რომელიც განაპირობებს პოხიერი უჯრედის დეგრანულაციას (C3a, C3b);
2. ლეიკოციტის ქემოტაქსისი (C5a);
3. ოპსონიზაცია (C3b);
4. უჯრედის ლიზისი (C5b-C9, MAC).

შემადებელი სისტემა

შემადებელი (კოაგულაციური) სისტემა წარმოადგენს პლაზმის პროტეინების ჯგუფს, რომელიც ეტაპობრივი აქტივაციისას აყალიბებს სისხლის კოლტს დაზიანებულ ან ანთებით უბანზე. სისხლის კოლტი წარმოადგენს პროტეინის (ფიბრინის) ძაფების გორგალს, რომელიც მოიცავს თრომბოციტებს (უმეტესად თრომბის წარმოქმნის უჯრედული ფაქტორი) და სხვა უჯრედებს, როგორცაა ერითროციტები, ფაგოციტები და მიკროორგანიზმები.

აღნიშნული:

1. ახდენს მიმდებარე ქსოვილებზე ინფექციის გავრცელების პრევენციას;
2. ახდენს მიკროორგანიზმებისა და უცხო სხეულების ჩაჭერას ანთების ადგილზე შემდეგ უკვე ინფილტრირებული უჯრედებით გამოტანის მიზნით (მაგ., ნეიტროფილები და მაკროფაგები);
3. ახდენს კოლტის ფორმირებას, რაც აჩერებს სისხლდენას;
4. უზრუნველყოფს აქტივობებს შემდგომი შეკეთებისა და გაჯანსაღებისთვის.

ამ ფიბრინულ ბადეში მთავარი ნივთიერება არის უხსნადი ცილა, ფიბრინი, რომელიც კოაგულაციის კასკადის საბოლოო პროდუქტია.

შედეგების სისტემის აქტივირება შეიძლება მოხდეს ბევრი სუბსტანციით, რომელიც გამოიყოფა ქსოვილის დაზიანების ან ანთების დროს. ეს სუბსტანციებია კოლაგენი, პროტეინაზები, კალიკრენინი და პლაზმინი, ასევე ბაქტერიული პროდუქტი - ენდოტოქსინები. კომპლემენტის კასკადის მსგავსად, კოაგულაციური კასკადი შეიძლება აქტივირდეს სხვადასხვა კონვერგენტული გზით (იხ. სურათი 7.5). ქსოვილის ფაქტორის (გარეგანი) გზა აქტივირდება ქსოვილის ფაქტო-

რით (TF) (ასევე ცნობილია ქსოვილის თრომბოპლასტინის სახელით), რომელსაც გამოყოფს დაზიანებული ენდოთელური უჯრედები სისხლში და ის რეაქციაში შედის აქტივირებულ ფაქტორ VII-თან (VIIa). შინაგანი (კონტაქტური) გზა აქტივირდება სისხლძარღვის კედლის დაზიანების დროს და როდესაც ჰაგემანის ფაქტორი (ფაქტორი XII) პლაზმაში უკავშირდება სუბენდოთელურ უარყოფითად დამუხტულ სუბსტაციებს. აღნიშნული გზები უკავშირდება ფაქტორ X-s. ფაქტორი X-ის აქტივაცია იწყებს ჩვეულ გზას, რასაც საბოლოოდ მოჰყვება ფიბრინის აქტივაცია შემდგომი პოლიმერაზაციით და ფიბრინის კოლტის ფორმირება.

კომპლემენტის სისტემის მსგავსად, შემადეებელი სისტემის აქტივაციაც ქმნის პროტეინულ ფრაგმენტებს, რომელიც აძლიერებს ანთებით პასუხს. ორი დაბალი მოლეკულური წონის ფიბრინოპეპტიდი, A და B, გამოიყოფა ფიბრინოგენიდან ფიბრინის ჩამოყალიბებისას. ორივე ფიბრინოპეპტიდი (განსაკუთრებით ფიბრინოპეპტიდი B) არის ქემოტაქსიური ნეიტროფილებთან მიმართებით და ზრდის ენდოთელური უჯრედების ვასკულურ გამავლობას ბრადიკინინის (წარმოიქმნება კინინური სისტემისგან) ეფექტების გაძლიერებით.

კინინების სისტემა

მესამე პროტეინული სისტემა, კინინების სისტემა, აძლიერებს ანთებას სხვადასხვა გზით. კინინების სისტემის პირველი პროდუქტია ბრადიკინინი, რომელიც იწვევს სისხლძარღვების დილატაციას, მოქმედებს პროსტაგლანდინებთან ერთად და იწვევს ნერვული დაბოლოებების სტიმულირებას და ტკივილს, გლუვი კუნთოვანი უჯრედების შეკუმშვას, ვასკულური გამავლობის გაზრდას და შეიძლება გაზარდოს ლეიკოციტის ქემოტაქსისი (იხ. სურათი 7.3). ბრადიკინინი იწვევს გლუვი კუნთის შეკუმშვას უფრო ნელა, ვიდრე ჰისტამინი და E ჯგუფის პროსტაგლანდინებთან ერთად ის სავარაუდოდ პასუხისმგებელია ენდოთელური უჯრედის რეტრაქციასა და გაზრდილ ვასკულურ გამავლობაზე ანთების მოგვიანებით ეტაპებზე.

კინინების სისტემა აქტივირდება პლაზმის კინინების კასკადის სტიმულაციით. პლაზმური პრეკალიკრეინის კალიკრეინად გადააქცევს პრეკალიკრეინის აქტივატორი, რომელიც იდენტიურია კოაგულაციის კასკადის XIIa ფაქტორის (პროდუქტი, რომელიც წარმოიქმნება ჰაგემანის ფაქტორის - XII ფაქტორის აქტივაციის შედეგად). მიუხედავად იმისა, რომ პლაზმური კინინის კასკადი არის ბრადიკინინის გამომუშავების ერთ-ერთი გზა, ქსოვილის კალიკრეინები ნერწყვში, ოფლში, ცრემლში, შარდსა და განავალში ამ ანთებითი მედიატორის სხვა წყაროს წარმოადგენს. აღნიშნული ქსოვილოვანი კალიკრეინები გარდაქმნის შრატის კინინოგენებს კალიდინად, ასევე ცნობილი როგორც Lys-ბრადიკინინი, რომელიც შეიძლება გარდაიქმნას ბრადიკინინად პლაზმური ამინოპეპტიდაზის მოქმედების გზით. ანთების გავრცელების შეზღუდვის მიზნით, კინინები სწრაფად იშლება პლაზმასა და ქსოვილებში არსებული კინინაზას ფერმენტებით.

პლაზმის პროტეინული სისტემების კონტროლი და მათი ურთიერთქმედება

პლაზმის პროტეინების სამი სისტემა მჭიდროდ დაკავშირებულია ისე, რომ ერთის აქტივაცია იწვევს ისეთი ბიოლოგიურად აქტიური სუბსტანციების დიდი რაოდენობით წარმოქმნას, რომელიც შემდგომ აქტივებს დანარჩენს სისტემებს. ძალიან მჭიდრო კონტროლი აღნიშნული პროცესების ორი მიზეზით არის აუცილებელი:

1. ანთებითი პროცესი მნიშვნელოვანია ადამიანის გადარჩენის კუთხით; ამგვარად, ეფექტიანი აქტივაცია უნდა იქნას უზრუნველყოფილი მიუხედავად ქსოვილის დაზიანების მიზეზისა;
2. ბიოქიმიური მედიატორები წარმოქმნილი აღნიშნული პროცესების მსვლელობისას შეიცავს და პოტენციურადაც წარმოადგენს კიდევ ინდივიდისთვის ზიანის მომტანს; მათი ქმედებები მკაცრად უნდა შემოიფარგლოს დაზიანებული ან ინფიცირებული ქსოვილებით.

მრავლობითი მექანიზმები არსებობს პლაზმის პროტეინების აქტივაცია-ინაქტივაციისთვის (რეგულაცია). მაგალითად, ანთების დროს (შეშუპება) ქსოვილში შესული პლაზმა შეიცავს ენზიმებს, რომელიც ახდენს ანთების მედიატორების განადგურებას. კარბოქსიპეპტიდაზა თრგუნა-

ვს C3a და C5a ანაფილატოქსიურ აქტივობებს და კინინაზები ახდენს კინინების დაშლას. ჰისტამინაზა შლის ჰისტამინს და კალიკრეინს და ასუსტებს ანთებით პასუხს.

სისხლის კოლტების ფორმირება ასევე ახდენს ფიბრინოლიზური სისტემის აქტივაციას. ამ აქტივობის ფუნქციაა კოლტის ზომის ლიმიტირება და სისხლდენის შეწყვეტის შემდეგ კოლტის მოშორება. თრომბინი ააქტივებს პლაზმინოგენს სისხლში და ქმნის ენზიმურ პლაზმინს. პლაზმინის აქტივაციის პირველადი მიზანია კოლტის ფიბრინის პოლიმერების დაშლა. თუმცა, პლაზმინს ასევე შეუძლია კომპლემენტის კასკადის აქტივაცია C1, C3 და C5 კომპონენტების და კინინის კასკადის გამოყენებით. აღნიშნულ პროცესს უზრუნველყოფს ფაქტორი XII-ის აქტივაცია და პრეკალიკრეინის წარმოქმნის აქტივაცია. ჰაგემანის ფაქტორის აქტივაცია ავლენს ოთხ ეფექტს, რომელიც გავლენას ახდენს პლაზმის სამივე პროტეინულ სისტემაზე:

1. ფაქტორი XI-ის გზით შემადედებელი კასკადის აქტივაცია;
2. შედედების კონტროლი პლაზმინოგენის პროაქტივატორის პლაზმინოგენის აქტივატორად გარდაქმნის გზით, რასაც მოჰყვება პლაზმინის წარმოქმნა;
3. ჰაგემანის ფაქტორის (პრეკალიკრეინის აქტივატორი) აქტივაციით კინინის სისტემის აქტივაცია;
4. კომპლემენტურ კასკადში C1-ის აქტივაცია;

პლაზმინის აქტივობა თვითონ ასევე რეგულირებადია, რადგან იგი სინთეზირდება როგორც პროენზიმი, პლაზმინოგენი. პლაზმინოგენი გარდაიქმნება პლაზმინად რამდენიმე ფაქტორის ზემოქმედებით, მათ შორის, კალიკრეინის სისტემიდან წარმოქმნილი პლაზმინოგენის აქტივატორის, შემადედებელი სისტემიდან წარმოქმნილი თრომბინის, ჰემოლიზური სტრეპტოკოკის მიერ გამომუშავებული სტრეპტოკინაზის მსგავსი ბაქტერიული ფაქტორების, ენდოთელური უჯრედების მიერ გამომუშავებული პლაზმინოგენის აქტივატორების და ქსოვილის დესტრუქციის დროს გამოთავისუფლებული რამდენიმე უჯრედული ენზიმის ჩათვლით.

რეგულატორების კიდევ ერთი ხშირი მაგალითია C1-ესტერაზას ინჰიბიტორი (C1-inh). C1-inh აფერხებს კომპლემენტის აქტივაციას C1-ის (კლასიკური გზა), MASP-2-ის (ლექტინის გზა) და C3b-ის (ალტერნატიული გზა) რეაქტივაციის გზით. ის ასევე არის შედედებისა და კინინის გზების კომპონენტების (მაგ., კალიკრეინი, XIIa) ძირითადი ინჰიბიტორი. C1-inh-ის გენეტიკური დეფექტი (C1-inh დეფიციტი) იწვევს მემკვიდრეობით ანგიოშემუშუპებას, რომელიც წარმოადგენს კანისა და ლორწოვანი შრეების თვითლიმიტირებად შემუშუპებას, რომელსაც იწვევს სტრესი, ავადმყოფობა ან შედარებით მცირე ან გაურკვეველი ხასიათის ტრავმა. დაავადება ხასიათდება პლაზმის სამივე პროტეინული სისტემის ჰიპერაქტივაციით, ბრადიკინინის ჭარბი პროდუქციით, რაც სავარაუდოდ უნდა იყოს გაზრდილი ვასკულური გამავლობის ძირითადი განმაპირობებელი ფაქტორი.

ანთების უჯრედული მედიატორები

ანთება ეს არის ვასკულურ ქსოვილში მიმდინარე პროცესი; ამრიგად, უჯრედული კომპონენტები გვხვდება სისხლსა და სისხლძარღვების მიმდებარე ქსოვილში. სისხლძარღვები ამოფენილია ენდოთელური უჯრედებით, რომელიც ნორმალურ მდგომარეობაში ნორმალურ დონეზე ინარჩუნებს სისხლის ნაკადს. ანთების დროს ვასკულური ენდოთელიუმი ხდება სისხლის შედედებისა და უჯრედებისა და სითხის ქსოვილში გადასვლის მთავარი კოორდინატორი. სისხლძარღვების მახლობლად ქსოვილი შეიცავს პოხიერ უჯრედებს, რომელიც სავარაუდოდ ანთების ყველაზე უფრო მნიშვნელოვან აქტივატორებს წარმოადგენს. ასევე შეიცავს დენდრიტულ უჯრედებს, რომელიც აკავშირებს შიდა და შეგუებით იმუნურ პასუხებს ერთმანეთთან. სისხლი შეიცავს უჯრედების ნარევის კომპლექსებს (იხ. სურათი 7.4). სისხლის უჯრედები იყოფა ერთოროციტებად (სისხლის წითელი უჯრედები), თრომბოციტებად და ლეიკოციტებად (სისხლის თეთრი უჯრედები). ერთოროციტები წარმოადგენს ქსოვილებამდე ჟანგბადის გადამტანებს და თრომბოციტები წარმოადგენს მცირე უჯრედულ ფრაგმენტებს ჩართულს სისხლის შემადედებელ აქტივობებში. ლეიკოციტები იყოფა გრანულოციტებად (შეიცავს ბევრი ენზიმით სავსე ციტოპლაზმურ გრანულებს), მონოციტებსა და ლიმფოციტებს. გრანულოციტები წარმოადგენს ლეიკოციტების ყველაზე უფრო დიდ ნაწილს და მათი კლასიფიცირება ხდება გრანულების ვიზუალიზაციისთვის საჭირო შედეგის ტიპის მიხედვით (ბაზოფილები, ეოზინოფილები და ნეიტროფილები). მონოციტები სისხლში წარმოადგენს ქსოვილებში აღმოჩენილი მაკროფაგე-

ბის პრეკურსორებს. მრავალი სახის ლიმფოციტი იღებს მონაწილეობას შიდა (მაგ., ბუნებრივი მკვლელი [NK] უჯრედები) და შეგუებითი იმუნური პასუხის (B და T უჯრედები) შემუშავებაში.

როგორც თანდაყოლილი, ისე შექმნილი იმუნური სისტემის უჯრედები რეკრუტირებული და გააქტიურებულია უჯრედული დაზიანების ადგილზე წარმოქმნილი ბიოქიმიური მედიატორებით. ეს მოლეკულები დასაბამს იღებს დაშლილი ან დაზიანებული უჯრედებიდან, დამაბინძურებელი მიკრობებიდან, პლაზმის პროტეინული სისტემიდან და შიდა ან შექმნილი იმუნური სისტემების სხვა უჯრედებიდან. აქტივაციის ფონზე ანთებითი პასუხისთვის საჭირო მნიშვნელოვანი ფუნქციების შექმნა ან ანთების გამაძლიერებელი დამატებითი უჯრედული პროდუქტების გამოთავისუფლება ან ორივე ერთად. აღნიშნული ანთებითი უჯრედები და პროტეინული სისტემები, მათ მიერ გამოთავსებულ სუბსტანციებთან ერთად, მოქმედებს ქსოვილის დაზიანებულ უბანზე ზიანის მოცულობის შემოფარგვლის, მიკროორგანიზმების მოკვლის და „ბრძოლის“ ველიდან ნარჩენების გამოტანის მიზნით. ამით ხდება გამოჯანმრთელებისადმი მზადება: ქსოვილის რეგენერაცია ან შეკეთება (პროცესს ეწოდება რეზოლუცია).

უჯრედული რეცეპტორები

შიდა და შეგუებითი იმუნიტეტის უჯრედებმა, ორივემ უნდა ამოიცნოს და უპასუხოს მათ გარემო არსებულ რეალობას, სულ ერთია რა ქმნის მას დაზიანებული უჯრედების პროდუქტები თუ პოტენციური პათოგენური მიკროორგანიზმები. თითოეულ უჯრედს აქვს რეცეპტორები უჯრედის ზედაპირზე, რომელიც სპეციფიურად უკავშირდება ხსნად სუბსტანციებს (ლიგანდებს, რომელთა გამომუშავება ხდება ინფექციის ან ქსოვილის დაზიანების ფონზე). ლიგანდების რეცეპტორებთან დაკავშირება იწვევს უჯრედშიდა სასიგნალო გზების გააქტიურებას და თვითონ უჯრედის აქტივაციას. ადაპტაციური იმუნური სისტემის B და T ლიმფოციტებს ზედაპირზე აქვთ რეცეპტორები (ანუ T-უჯრედების რეცეპტორი, ანუ TCR, და B-უჯრედების რეცეპტორი, ანუ BCR), რომელიც უკავშირდება ანტიგენების ფართო სპექტრს. შიდა რეზისტენტობაში ჩართული უჯრედები ქმნის რეცეპტორების განსხვავებულ ნაკრებებს, რომელიც ამოიცნობს გაცილებით უფრო შეზღუდული სპექტრის მოლეკულებს. მათ უწოდებენ ნიმუშის ამომცნობ რეცეპტორებს (PRRs) და ისინი ამოიცნობს გარკვეული სახის ინფექციურ აგენტებს ან მათ პროდუქტებს (პათოგენ-ასოცირებული მოლეკულური ნიმუშები ანუ PAMPs) ან უჯრედული დაზიანების პროდუქტებს (ნეკროზის ან აპოპტოზის შედეგად წარმოქმნილ; დაზიანება-ასოცირებული მოლეკულური ნიმუშები ანუ DAMPs). PRRs ზოგადად აღმოჩენილია გარემოსთან შეხებაში მყოფი უჯრედების ინტერფისზე (მაგ., კანი, სასუნთქი სისტემა, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი, შარდ-სასქესო ტრაქტი), სადაც ისინი ზედამხედველობას უწევს უჯრედული დაზიანების პროდუქტებს და პოტენციურ ინფექციურ მიკროორგანიზმებს. მიუხედავად იმისა, რომ PRRs-ების უმეტესი ნაწილი უჯრედის ზედაპირზეა, მათი მცირე ნაწილი გარეთ გამოიყოფა ან უჯრედის შიგნითაც რჩება. გამოყოფილი PRR-ის მაგალითია მანოზასთან-შეკავშირებული ლექტინი კომპლემენტური აქტივაციის ლექტინის გზაში. უჯრედული PRRs მოიცავს ცალმხრივად გამშვებ რეცეპტორებს, კომპლემენტის რეცეპტორებს (CRs), გამწმენდ რეცეპტორებს, გლუკანის რეცეპტორებს და მანოზის რეცეპტორებს.

ადამიანებში აღწერილია მინიმუმ 11 სახის განსხვავებული ცალმხრივად გამშვები რეცეპტორები (TLRs), საიდანაც 10 ფუნქციონირებადია. ისინი გამოხატულია ბევრი უჯრედის ზედაპირზე, რომელთაც პირდაპირი და ადრეული კონტაქტი აქვთ პოტენციურ პათოგენურ მიკროორგანიზმებთან. ასეთი უჯრედის ზედაპირებია ლორწოვანის ეპითელის უჯრედებზე, პოხიერ უჯრედებზე, ნეიტროფილებზე, მაკროფაგებზე, დენტრიტულ უჯრედებსა და ზოგიერთ ლიმფოციტურ სუბპოპულაციებზე. (დენტრიტული უჯრედები აღმოჩენილია კანზე, ლორწოვანზე და ლიმფურ ქსოვილებში, სადაც მათი გამომუშავება ხდება ლანგერჰანის უჯრედებიდან და წარმოადგენს შეგუებითი იმუნური პასუხის განმაპირობებელ მაღალ სპეციფიურ უჯრედებს). TLRs ამოიცნობს მრავალფეროვან PAMPs-ს განლაგებულს მიკროორგანიზმის უჯრედის კედელზე ან ზედაპირზე (მაგ., ბაქტერიული ლიპოპოლისაქარიდები [LPS], პეპტიდოგლიკანები, ლიპოპროტეინები, სოკოს [yeast] ზიმოსანი, ვირუსული გარსის პროტეინები), სხვა ზედაპირულ სტრუქტურებზე (მაგ., ბაქტერიული ფლაგელინი) ან მიკრობული ნუკლეინის მჟავა (მაგ., ბაქტერიული DNA, ვირუსული ორჯაჭვიანი RNA). ზოგიერთი TLRs ამოიცნობს მასპინძელ ფაქტორებს, რომელსაც გამოიმუშავებს „სტრესში მყოფი“ ან დაზიანებული უჯრედი (მაგ., პროტეინების უჯრედგარე მატრიქსის დაშლის პროდუქტები, ქრომატინი). PAMPs-სა და TLRs-ს შორის უერთიერთქმედება, სხვა უჯრედულ რეცეპტორებთან

თანამშრომლობასთან ერთად (მაგ., CD14) შეიძლება გახდეს უჯრედის აქტივაციისა და ხსნადი პროდუქტების (მაგ., ციტოკინების) გამოთავისუფლების მიზეზი, რაც ზრდის პათოლოგიური მიკროორგანიზმების მიმართ ლოკალურ რეზისტენტობას. TLRs ასევე წარმოადგენს ერთ-ერთ ხიდს შიდა რეზისტენტობასა და შეგუებით იმუნურ პასუხს შორის და ეს განპირობებულია ციტოკინების წარმოქმნით. TLRs-ის გენეტიკური პოლიმორფიზმმა შესაძლოა ახსნას ინდივიდებში რეზისტენტობასა და ინფექციებისადმი მგრძობელობის მრავალფეროვნება.

კომპლემენტის რეცეპტორები აღმოჩენილია შიდა და შეგუებითი იმუნური პასუხის მქონე ბევრ უჯრედსა (მაგ., გრანულიციტებზე, მონოციტებზე/მაკროფაგებზე, ლიმფოციტებზე, პოხიერ უჯრედებზე, ერითროციტებზე, თრომბოციტებზე) და ზოგიერთ ეპითელურ უჯრედზე. ისინი ამოიცნობენ კომპლემენტური სისტემის აქტივაციის გზით მიღებულ სხვადასხვა ფრაგმენტებს. სხვადასხვა ნორმალურ და დაავადების პირობებში, სისხლში წარმოიქმნება ანტისხეულების, ანტიგენისა და კომპლემენტის იმუნური კომპლექსები და ისინი ამოიღება უჯრედების მიერ, რომელიც გამოხატავს ზედაპირულ შესაბამისობას რეცეპტორ-1-ის (CR1) მიმართ, რომელიც უკავშირდება C4b, C3b და C3b დაშლის პროდუქტებს (მაგ., iC3b). CR2 აღმოჩენილია B ლიმფოციტებზე, დენტრიტულ უჯრედებსა და ზოგიერთ ეპითელურ უჯრედზე და ამოიცნობს C3b დაშლის პროდუქტებს (კერძოდ iC3b). CR2, როგორც ჩანს, განაპირობებს B უჯრედის ფუნქციასა და ანტისხეულის პროდუქციას. ორივე CR3 და CR4 წარმოადგენს ინტეგრინებს, რომელიც უმეტესად ამოიცნობს C3b-ს დაშლის პროდუქტებს (კერძოდ iC3b). CR3 (ინტეგრინი $\alpha M\beta 2$, რომელსაც ასევე უწოდებენ CD11b/CD18) ინვეს ფაგოციტოზს ნეიტროფილებისა და მონოციტების/მაკროფაგების გამოყენებით. CR4 ($\alpha X\beta 2$, ასევე ცნობილი როგორც CD11c/CD18) ძირითადად გვხვდება თრომბოციტებზე. (ინტეგრინები არის უჯრედის ზედაპირის რეცეპტორები, რომელიც განსაზღვრავს უჯრედის ადჰეზიას და მიბმას და აკავშირებს უჯრედშიდა სასიგნალო სისტემას უჯრედგარე მატრიქსთან.

გამწმენდი რეცეპტორები ძირითადად გამოხატულია მაკროფაგებზე და ხელს უწყობს ბაქტერიული პათოგენების, აგრეთვე სისხლძარღვის დაზიანების ფონზე დაზიანებული უჯრედების და შეცვლილი ხსნადი ლიპოპროტეინების ამოცნობას და ფაგოციტოზს, (მაგ., მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი [HDL], დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი [LDL], აცეტილირებული LDL). გამოვლენილია რვაზე მეტი რეცეპტორი. ზოგიერთი გამწმენდი რეცეპტორი (მაგ., SRPSOX) ცნობს უჯრედის მემბრანის ფოსფოლიპიდ ფოსფატიდილსერინს (PS). PS ჩვეულებრივ სეკვესტრირებულია უჯრედის მემბრანის ციტოპლაზმურ ზედაპირზე, მაგრამ ის ექსტერნალიზდება ძალიან შეზღუდულ პირობებში, მათ შორის, ერითროციტების დაბერებისა და უჯრედული აპოპტოზის ფონზე. ამგვარად, მაკროფაგებს მათი რეცეპტორებით შეუძლიათ ძველი ერითროციტების და აპოპტოზის ეტაპზე მყოფი უჯრედების ამოცნობა და მიმოქცევიდან ამოღება. კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი გამწმენდი რეცეპტორია CD14, რომელიც ცნობს LPS და LPS-შემავსვირებელ პროტეინის კომპლექსს. LPS-შემავსვირებელი ცილა რეგულირდება ანთების დროს ციტოკინებით ინტერლეიკინ-6 (IL-6) და IL-1 და ხელს უწყობს ბაქტერიული LPS-ის (ენდოტოქსინის) ამოღებას ცირკულაციიდან.

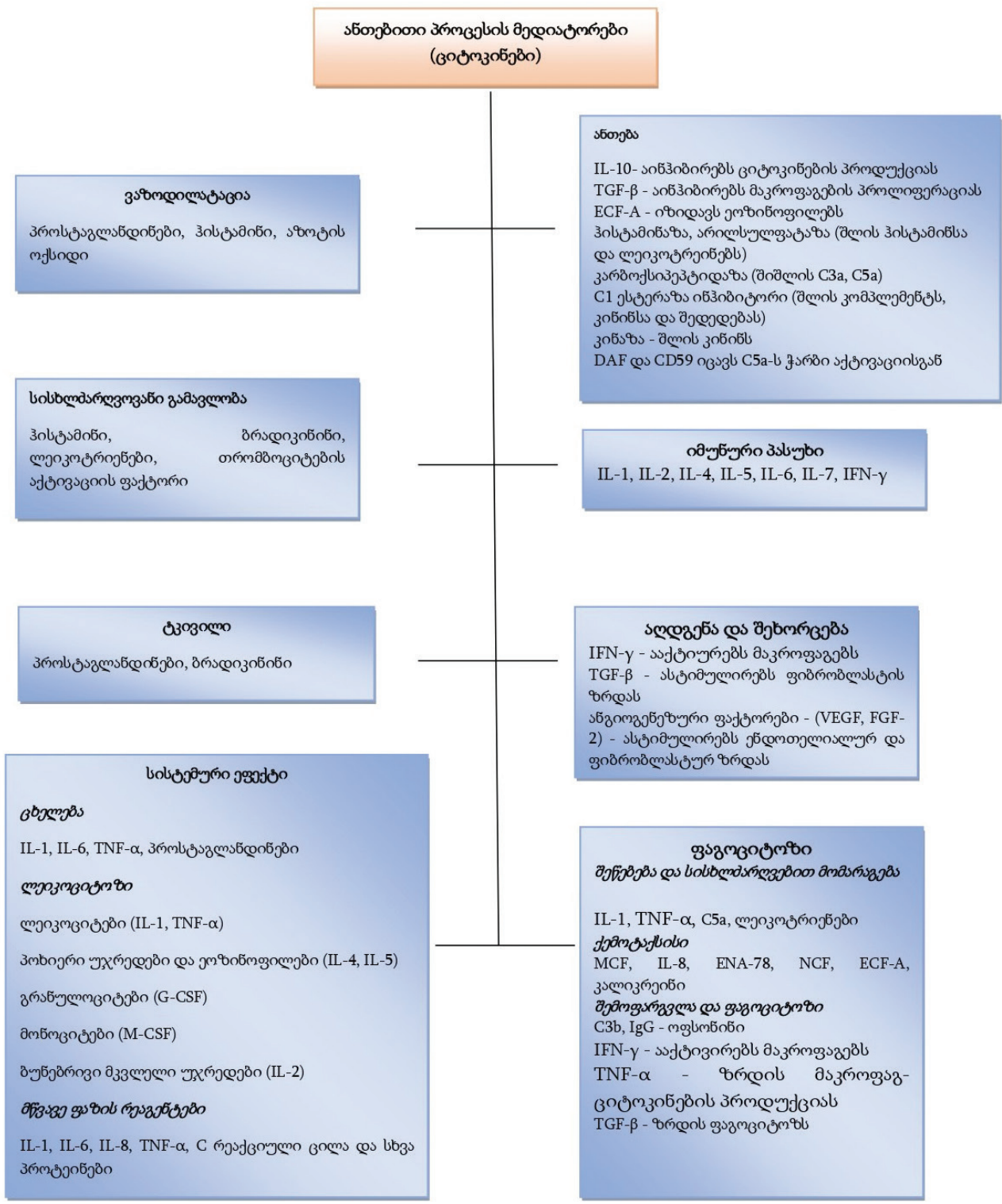
NOD-ის მსგავსი რეცეპტორები (NLRs) არის ციტოპლაზმური რეცეპტორები, რომელიც ამოიცნობს მიკრობებისა და დაზიანებული უჯრედების პროდუქტებს. სულ მცირე 22 NLR არის იდენტიფიცირებული ადამიანებში. NOD-1 და NOD-2 ციტოპლაზმურია და ამოიცნობს უჯრედშიდა ბაქტერიებიდან პეპტიდოგლიკანების ფრაგმენტებს და იწყებს ანთების სანინაალმდეგო მედიატორების წარმოებას (როგორცაა სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი [TNF] და IL-6). ზოგიერთი NLR ასოცირდება უჯრედშიდა მულტიპროტეინულ კომპლექსებთან, რომელსაც ეწოდება სხეულაკები, ანუ ინფლამოსომები. ანთებითი პროცესები ძირითადად უკავშირდება DAMP-ის ტიპის უჯრედულ სტრესთან დაკავშირებულ მოლეკულებს და კასპაზ-1-ის გააქტიურების გზით აკონტროლებს ანთებითი ციტოკინების გააქტიურებას და სეკრეციას (როგორცაა IL-1 β).

უჯრედული პროდუქტები

ეფექტური ანთებითი (ან შეგუებითი იმუნური) პასუხის გამოსანვევად აუცილებელია უჯრედ-შორისი კომუნიკაცია და თანამშრომლობა. ციტოკინები წარმოადგენს მცირე მოლეკულური ნონის ხსნად უჯრედ-შორის-სასიგნალო მოლეკულების დიდ ოჯახს, რომელიც გამომუშავდება და უკავშირდება სპეციფიური უჯრედის მემბრანულ რეცეპტორებს და ახდენს შიდა ან შეგუებითი იმუნიტეტის რეგულირებას (სურათი 7.6). ციტოკინები შეიძლება იყოს პროანთებითი ან

ანთების სანინალმდეგო იმის მიხედვით თუ რა ფუნქცია ეკისრება ანთებით პასუხთან დაკავშირებით: ანთების გამონწვევა თუ ინჰიბირება. ეს მოლეკულები, როგორც წესი, გადაადგილდება მცირე მანძილზე, მაგრამ ზოგიერთი ეფექტი ვლინდება შორ მანძილზეც, როგორცაა ანთების ადგილზე წარმოქმნილი ციტოკინების მიერ ცხელების გამონწვევა (მაგ., ენდოგენური პიროგენები). სამიზნე უჯრედებთან ციტოკინების დაკავშირება ხშირად ინვესს დამატებითი უჯრედული პროდუქტების სინთეზს. მაგალითად, ციტოკინის TNF- α უჯრედთან შეკავშირებამ შეიძლება გამოიწვიოს IL-1-ის სინთეზი და გამოყოფა.

სურათი 7.6



- **C3b** - დიდი ფრაგმენტი, რომელიც წარმოიქმნება კომპლემენტის კომპონენტისგან **C3**
- **C5a** - პატარა ფრაგმენტი, რომელიც წარმოიქმნება კომპლემენტის კომპონენტისგან **C5**
- **ECF-A** - ანაფილაქსიის ეოზინოფილ-ქემოტაქტიური ფაქტორი
- **ENA** - ეპითელიურ-დერმოიდული ნეიტროფილ მომზიდველი
- **ENA** - ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორი
- **G-CSF** გრანულოციტის კოლონიის სტიმულაციის ფაქტორი
- **IFN** - ინტერფერონი
- **IgG** - იმუნოგლობულინ **G** (სისხლში ანტისხეულის პრედომინანტური კლასი)
- **IL** - ინტერლეიკინი
- **MCF** - მონოციტ-ქემოტაქტიური ფაქტორი
- **M-CSF** - მონოციტ-კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი
- **NCF** - ნეიტროფილ-ქემოტაქტიური ფაქტორი
- **TGF – T** უჯრედების ზრდის ფაქტორი
- **TNF** - სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი
- **VEGF** - სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორი

ოფსონინი- ნებისმიერი ცილა, მაგალითად, ანტისხეული, რომელიც მიეკვრება უცხო სხეულს, მაგალითად, ბაქტერიას და ხდის მას სამიზნედ ფაგოციტოზისთვის

ქემოკინების და ციტოკინების მოქმედება პლეოტროპულია, რაც მიუთითებს, რომ ერთი და იგივე მოლეკულა შეიძლება ხასიათდებოდეს მრავალფეროვანი ბიოლოგიური აქტივობით სამიზნე უჯრედიდან გამომდინარე (რომელსაც უნდა დაუკავშირდეს). ამასთან, იგივე მოლეკულა შეიძლება შეიქმნას ფართო სპექტრის უჯრედებით, რომელთა უმრავლესობაც არ არის ანთების ან იმუნური სისტემის ნაწილი. აღნიშნული მოლეკულები შეიძლება იყოს სინერგიული, ანუ მათი კომბინირებული აქტივობების ჯამი აჭარბებდეს მათ ინდივიდუალურ აქტივობებს ან იყოს ანტაგონისტური, ახდენდნენ ერთმანეთის ინჰიბირებას.

ციტოკინების დიდი რაოდენობა აღწერილია და ისინი იყოფა რამდენიმე ოჯახად. ტერმინები ლიმფოკინები და მონოკინები მიუთითებს მათი გამომუშავების ადგილზე, კერძოდ ლიმფოციტებში ან მონოციტებში. ციტოკინები ასევე გამომუშავდება ბევრ სხვა ტიპის უჯრედებში. ქემოკინები წარმოადგენს ციტოკინების სპეციალური ოჯახის წარმომადგენლებს, რომელიც ქემოტაქსიურებია და უმეტესად იზიდავს ლეიკოციტებს ანთების ადგილზე. ქემოკინები სინთეზირდება ბევრი ტიპის უჯრედებით მაკროფაგების, ფიბრობლასტებისა და ენდოთელიური უჯრედების ჩათვლით. ეს ხდება პროანთებითი ციტოკინების საპასუხოდ, როგორცაა **TNF-α**. ამ დროისთვის **50**-ზე მეტი ადამიანის ქემოკინები არის აღწერილი. ამის მაგალითებია ის ქემოკინები, რომელიც პირველად იზიდავს მაკროფაგებს (მაგ., მონოციტების/მაკროფაგების ქემოტაქსიური ცილები [**MCP-1**, **MCP-2** და **MCP-3**], მაკროფაგის ანთებით ცილებს [**MIP-1α** და **MIP-1β**]) ან ნეიტროფილებს (მაგ., **IL-8**).

ციტოკინები

მნიშვნელოვანი ციტოკინების უმრავლესობა კლასიფიცირდება როგორც ინტერლეიკინები ანუ ინტერფერონები. სხვა მნიშვნელოვანი ციტოკინები მსგავსად არ კლასიფიცირდება. ბევრი ამ ციტოკინებიდან გამომუშავდება შექნილი იმუნური სისტემის უჯრედებით სპეციფიური ანტიგენების საპასუხოდ.

ინტერლეიკინები (**ILs**) წარმოადგენს უმეტესად მაკროფაგების და ლიმფოციტების მიერ გამომუშავებულ მესენჯერებს **PRRs** ან გამომუშავდება სხვა ციტოკინების სტიმულაციის საპასუხოდ. **30**-ზე მეტი ინტერლეიკინი იქნა იდენტიფიცირებული. მათი ეფექტები მოიცავს შემდეგს:

1. ადჰეზიური მოლეკულის ექსპრესიის ცვლილება მრავალი ტიპის უჯრედებზე;
2. ანთების ადგილზე ლეიკოციტების მიზიდვა (ქემოტაქსისი);
3. ძვლის ტვინში ლეიკოციტების პროლიფერაციისა და მომწიფებისთვის ბიძგის მიცემა;

4. ანთების ზოგადი გაძლიერება ან ჩახშობა;
5. შეძენილი იმუნური პასუხის ჩამოყალიბების მედიაცია.

ორი ძირითადი პროანთებითი ინტერლეიკინი არის IL-1 და IL-6, რომელიც მჭიდროდ თანამშრომლობს სხვა ციტოკინთან, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორ-ალფასთან (TNF- α). ინტერლეიკინ-1 (IL-1) წარმოიქმნება ორი ფორმით (IL-1 α და IL-1 β) ძირითადად მაკროფაგების მიერ. IL-1 ააქტიურებს მონოციტებს, სხვა მაკროფაგებს და ლიმფოციტებს, რითაც აძლიერებს როგორც თანდაყოლილ, ისე შეძენილ იმუნიტეტს და მრავალ უჯრედთან მიმართებაში მოქმედებს როგორც ზრდის ფაქტორი. მას ნეიტროფილებზე რამდენიმე სახის ეფექტი აქვს, პროლიფერაციის (რაც იწვევს ცირკულირებადი ნეიტროფილების რაოდენობის მატებას), ანთების ადგილზე მიზიდვის (ქემოტაქსისი) და უჯრედული სუნთქვითი და ლიზოსომული ენზიმის აქტივობის ზრდის (ორივე ეფექტი იწვევს ბაქტერიის უჯრედული სიკვდილის ზრდას) ჩათვლით. IL-1 არის ენდოგენური პიროგენი (მაგ., ცხელების გამომწვევი ციტოკინი), რაც ურთიერთქმედებს ჰიპოთალამუსის უჯრედების რეცეპტორებთან და გავლენას ხდენს ორგანიზმის თერმოსტატზე, იწვევს ცხელებას.

ინტერლეიკინ-6 (IL-6) წარმოიქმნება მაკროფაგების, ლიმფოციტების, ფიბრობლასტების და სხვა უჯრედების მიერ. IL-6 პირდაპირ იწვევს ჰეპატოციტების აქტივაციას (ღვიძლის უჯრედები), რათა მათ გამოიმუშაონ ანთებისთვის საჭირო პროტეინები. IL-6 ასევე ახდენს ძვლის ტვინში სისხლის უჯრედების ზრდას და დიფერენცირებას და ფიბრობლასტების ზრდას (აუცილებელია ქრონიკული შეხორცებისთვის).

მიუხედავად იმისა, რომ ის არ კლასიფიცირდება როგორც ინტერლეიკინი, სიმსივნური ნეკროზის ფაქტორი ალფა (TNF- α) გამოიყოფა მაკროფაგებისა და სხვა უჯრედების მიერ (მაგ., პოხიერი უჯრედები) TLR-ების მიერ PAMP-ების ამოცნობის საპასუხოდ. მაკროფაგები გამოყოფს TNF- α TLR-ების მიერ PAMP-ების ამოცნობის საპასუხოდ. TNF- α თავდაპირველად სინთეზირებულია, როგორც მემბრანული ცილა, რომელიც იშლება ხსნად ფორმად მემბრანასთან ასოცირებული პროტეაზის მიერ, TNF-გარდამქმნელი ფერმენტის (TACE) მიერ. ხსნადი TNF- α იწვევს უამრავ პროანთებით ეფექტს, მათ შორის, ენდოთელური უჯრედების ადჰეზიური მოლეკულის ექსპრესიის გაძლიერებას და ენდოთელური უჯრედების და მაკროფაგების მიერ ქემოკინების წარმოების ინიცირებას. დიდი რაოდენობით გამომუშავების შემთხვევაში TNF- α ავლენს სისტემურ ეფექტებსაც:

1. ენდოგენური პიროგენის მსგავსად მოქმედება იწვევს ცხელებას;
2. ღვიძლის მიერ შრატის პროანთებითი პროტეინების სინთეზის გაძლიერება;
3. კუნთების კარგვის (კახექსია) და ინტრავასკულური თრომბოზის გამოწვევა (მძიმე ინფექციის ან კიბოს შემთხვევებში ხანგრძლივი პროდუქციის შედეგად);
4. სავარაუდოდ პასუხისმგებელია გრამ-ნეგატიური ბაქტერიული ინფექციებით გამოწვეული შოკის ლეტალურ შედეგზე.

ზოგიერთი ციტოკინი წარმოადგენს ანთების საწინააღმდეგო მოქმედების ციტოკინს და ასუსტებს ანთებით პასუხს. ყველაზე მნიშვნელოვანია IL-10 და გარდაქმნის ზრდის ფაქტორი-ბეტა (TGF- β). ინტერლეიკინ-10 (IL-10) ძირითადად წარმოიქმნება ლიმფოციტების მიერ და თრგუნავს სხვა ლიმფოციტების ზრდას და პროანთებითი ციტოკინების გამომუშავებას მაკროფაგების მიერ, რაც იწვევს როგორც ანთების, ასევე ადაპტური იმუნური პასუხის დაქვეითებას. ტრანსფორმირებადი ზრდის ფაქტორები, მათ შორის, ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი-ბეტა (TGF- β), წარმოიქმნება მრავალი ტიპის უჯრედის მიერ ანთების საპასუხოდ და იწვევს უჯრედების გაყოფას და სხვა ტიპის უჯრედების დიფერენციაციას, როგორცაა სისხლის მოუმნიფებელი უჯრედები.

ინტერფერონები (IFNs) დაბალმოლეკულური წონის ცილების ოჯახის წარმომადგენლებია, რომელიც პირველ რიგში იცავს ვირუსული ინფექციებისგან ორგანიზმს და ასევე არეგულირებს ანთებით პასუხს. I ტიპის ინტერფერონები (ძირითადად IFN- α , IFN- β) წარმოიქმნება და გამოიყოფა ვირუსით ინფიცირებული უჯრედების მიერ ვირუსული ორჯაჭვიანი RNA-ის და სხვა ვირუსული PAMP-ების საპასუხოდ. ტიპის IFN-ები პირდაპირ არ კლავს ვირუსებს, არამედ გამოიყოფა ვირუსით ინფიცირებული უჯრედებიდან, უკავშირდება მეზობელ უჯრედებზე არსებულ რეცეპტორებს და თუ მეზობელი უჯრედები არ არის ინფიცირებული, ასტიმულირებს სხვადას-

ხვა ანტივირუსული ცილების გამომუშავებას, რაც ხელს უშლის ვირუსის ნუკლეინის მჟავების ტრანსკრიფციას ან ვირუსულ რეპლიკაციას. ინტერფერონები სპეციფიკური სახეობებია, რაც იმას ნიშნავს, რომ ადამიანის ინტერფერონი ეფექტურია მხოლოდ ადამიანის ორგანიზმში; თუმცა, ეს ციტოკინები არ ხასიათდება ვირუსებისადმი სპეციფიურობით, რაც ნიშნავს, რომ მათ ეფექტურობა ვლინდება თითქმის ყველა ვირუსის შემთხვევაში.

II ტიპის ინტერფერონი (IFN- γ) წარმოიქმნება ძირითადად ლიმფოციტებში; ის ააქტიურებს მაკროფაგებს, რაც ზრდის ინფექციური აგენტების (ვირუსების და ბაქტერიების ჩათვლით) მოკვდინების უნარს და აძლიერებს შექნილ იმუნურ რეაქციას ვირუსების მიმართ.

ქემოკინები

ქემოკინები დაბალმოლეკულური წონის (8-დან 10 kDa) პეპტიდების ოჯახის წარმომადგენლებია, რომელთა ძირითადი ფუნქციაა ლეიკოციტების ქემოტაქსის გამოწვევა. ეს პასუხი შეიძლება გამოწვეული იყოს ხსნადი ქემოკინებით ან იმ ქემოკინებით, რომელიც დაკავშირებულია უჯრედგარე გლიკოზამინოგლიკანის ნახშირწყლებთან. ქემოკინები შეიძლება გამომუშავებული იქნას მრავალი ტიპის უჯრედის მიერ, მათ შორის, მაკროფაგების, ფიბრობლასტების და ენდოთელური უჯრედების მიერ, პროანთებითი ციტოკინების საპასუხოდ. ქემოკინების წარმოქმნის მიზნით მაკროფაგების სტიმულირება შესაძლებელია ინფექციური მიკროორგანიზმების ან β -დეფენსინის (ორივე TLR4) ამოცნობით. დღეისათვის აღწერილია 40-ზე მეტი სხვადასხვა ადამიანის ქემოკინი, რომელთა დიდი უმრავლესობა კლასიფიცირებულია როგორც CC-ქემოკინები (β -ქემოკინები) ან CXC-ქემოკინები (α -ქემოკინები), რაც დამოკიდებულია ცილაში ცისტეინის ამინომჟავების განლაგებაზე. ამინომჟავების ეს განლაგება ასევე განსაზღვრავს რომელი სამიზნე უჯრედ(ებ)ი უპასუხებს კონკრეტულ ქემოკინს. CC- ქემოკინები ძირითადად გავლენას ახდენს მონოციტებზე, ლიმფოციტებსა და ეოზინოფილებზე, ხოლო CXC- ქემოკინები ძირითადად ნეიტროფილებზე. CC- ქემოკინების მაგალითებია RANTES (რეგულირდება აქტივაციაზე, ნორმალური T გამოსატვით და გამოთავისუფლებული), მონოციტების/მაკროფაგების ქემოტაქსიური ცილები (MCP-1, MCP-2 და MCP-3) და მაკროფაგების ანთებითი ცილები (MIP-1 α და MIP-1 β). CXC-ქემოკინები მოიცავს IL-8 და ეპითელურ-დერმოიდული ნეიტროფილების მიმზიდველს (ENA-78).

პოხიერი უჯრედები და ბაზოფილები

პოხიერი უჯრედი სავარაუდოდ ანთების საპასუხო ყველაზე მნიშვნელოვანი უჯრედული აქტივატორია. პოხიერი უჯრედები პირველად აღწერა Paul Ehrlich-მა 1877 წელს. ისინი წარმოადგენს გრანულების უჯრედულ ჩანთებს ლოკალიზებულს სისხლძარღვებთან ახლოს ფაშარ შემაერთებელ ქსოვილებში სხეულის გარე ზედაპირებთან მიმდებარედ (მაგ, კანში ან კუჭ-ნაწლავის ან რესპირატორული ტრაქტის ამომფენ ქსოვილში) (სურათი 7.7). ბაზოფილები აღმოჩენილია სისხლში და სავარაუდოდ ქსოვილის პოხიერი უჯრედების მსგავსად ფუნქციონირებს. პოხიერი უჯრედების აქტივაცია ხდება ბევრი სახის სტიმულით, რასაც მოჰყვება ანთების გამომწვევი ხსნადი მედიატორების გამოთავისუფლება. მათი გამოყოფა ხდება:

1. გრანულაციის გზით (პოხიერი უჯრედის გრანულების შიგთავსის გამოთავისუფლება);
2. სინთეზის გზით (სტიმულის საპასუხოდ მედიატორის ახლად წარმოება და გამოთავისუფლება).

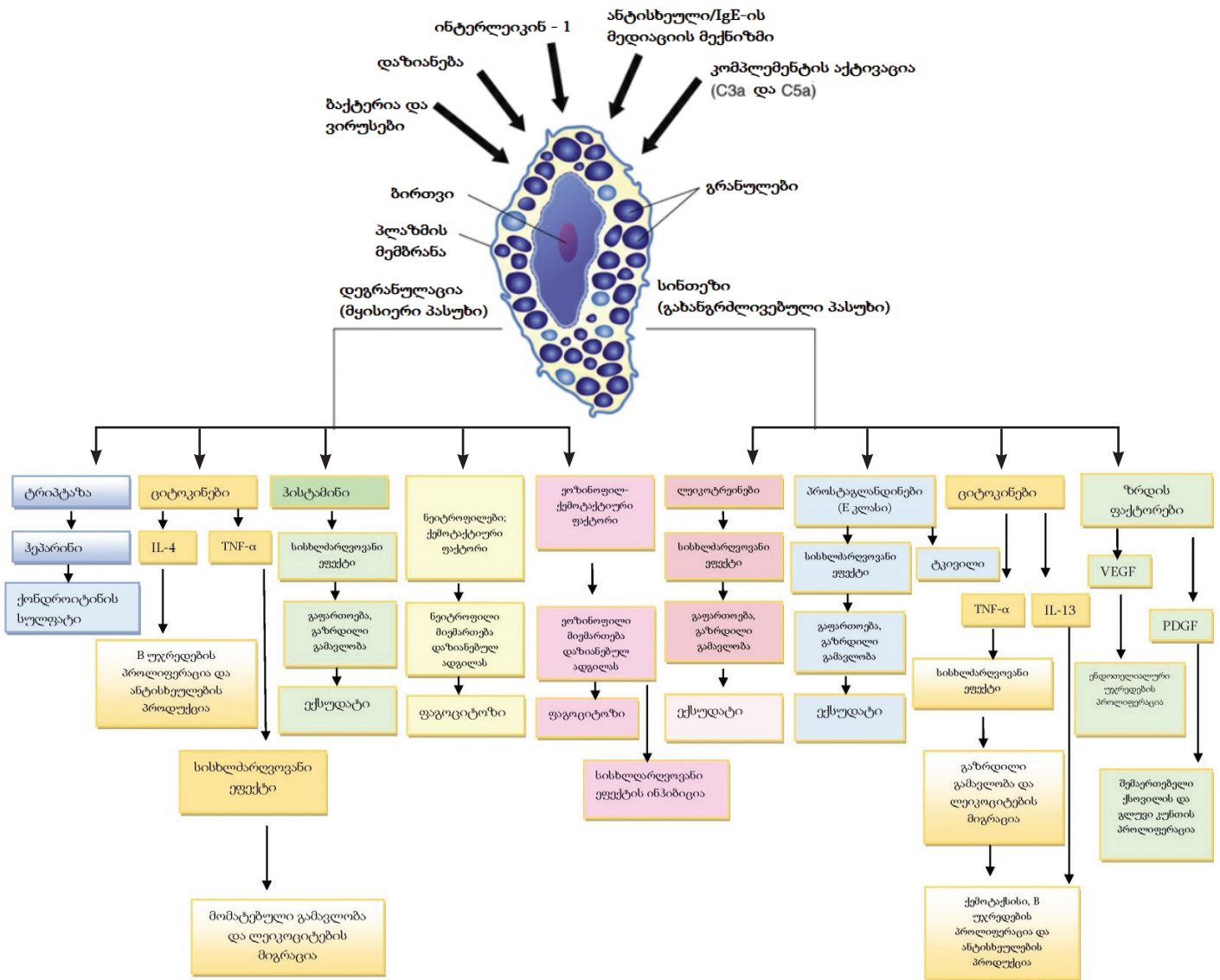
პოხიერი უჯრედების აქტივაციის ტიპური მიზეზები მოიცავს:

1. ფიზიკურ დაზიანებას (მაგ., თერმული, მექანიკური ტრამვა, ულტრაიისფერი გამოსხივება და რენტგენის სხივები);
2. ქიმიურ აგენტებს (მაგ., ტოქსინები, გველის ან ფუტკრის შხამი, პროტეოლიზური ენზიმები და ანტიმიკრობული პეპტიდები);
3. იმუნოლოგიურ საშუალებებს (მაგ., ანაფილატოქსინების გამოთავისუფლება კომპლემენტის კომპონენტების აქტივაციის დროს ან ანტისხეულების გარკვეული ტიპები [მაგ., იმუნოგლობულინი E – IgE] გამომუშავებული შეგუებითი იმუნური პასუხის უჯრედების მიერ);

4. TLRs-ის აქტივაციას ბაქტერიებითა და ვირუსებით.

სსნადი და განსაკუთრებულად პოტენციური ქიმიკატები პოხიერი უჯრედებიდან გავლენას ახდენს ანთებაზე. პოხიერი უჯრედები ასევე ჩართულია ბევრი ალერგიული პასუხის გამოვლენაში.

სურათი 7.7 დეგრანულაციისა და სინთეზის ეფექტები



დეგრანულაცია

სტიმულის საპასუხოდ, ბიოქიმიური მედიატორები პოხიერი უჯრედების გრანულუმში, (მათ შორის, ჰისტამინი, ქიმიოტაქსიური ფაქტორები [მაგ., ნეიტროფილების ქიმიოტაქსიური ფაქტორი, ეოზინოფილური ანაფილაქსიის ქიმიოტაქსიური ფაქტორი ან ECF-A] და ციტოკინები [მაგ., TNF-α, IL-4]), გამოიყოფა ნამებში და დაუყოვნებლივ ავლენს საკუთარ ეფექტებს (იხ. სურათი 7.7).

ჰისტამინი არის მცირე მოლეკულური ნონის მოლეკულა, რომელსაც ძლიერი გავლენა აქვს ბევრ სხვა უჯრედზე, განსაკუთრებით მათზე, რომელიც აკონტროლებს ცირკულაციას. ჰისტამინს, სეროტონინთან ერთად (რომელიც გვხვდება ბევრ უჯრედში, მაგრამ არა ადამიანის პოხიერ უჯრედებში), უწოდებენ ვაზოაქტიურ ამინებს. ჰისტამინი იწვევს გლუვი კუნთების

დროებით, სწრაფ შეკუმშვას და პოსტკაპილარული ვენულების გაფართოებას, რასაც მოჰყვება მიკროცირკულაციაში სისხლის ნაკადის გაზრდა. ჰისტამინი ასევე იწვევს სისხლძარღვთა გამტარიანობის გაზრდას, რაც გამონეწეულია კაპილარების ენდოთელური უჯრედების შეკუმშვით და ლეიკოციტების ენდოთელიუმთან მიმაგრების გაძლიერებით (იხ. სურათი 7.4). ჰისტამინის ფარმაკოლოგიური ეფექტი ნაწილობრივ განპირობებულია ჰისტამინის რეცეპტორებით განლაგებული ინდივიდის სამიზნე უჯრედებზე. განარჩევენ ორი სახის ჰისტამინის რეცეპტორებს H1 და H2. ასევე აღწერენ ორ სხვა ჰისტამინის რეცეპტორსაც H3 და H4. ჰისტამინის დაკავშირება H1 რეცეპტორთან არსებითად პროანთებითია, ანუ ხელს უწყობს ანთებას. მეორე მხრივ, H2 რეცეპტორთან დაკავშირება ზოგადად ანთების საწინააღმდეგო ხასიათისაა, რადგან ეს იწვევს ლეიკოციტების ფუნქციის დათრგუნვას. H1 რეცეპტორი განლაგებულია გლუვკუნთოვან უჯრედებზე, განსაკუთრებით ბრონქებში და იწვევს ბრონქების გლუვი კუნთების შეკუმშვის (ბრონქოკონსტრიქცია) სტიმულირებას. ორივე ტიპის რეცეპტორები გადანაწილებულია მრავალ სხვადასხვა უჯრედზე და ხშირად გვხვდება ერთსა და იმავე უჯრედებზე, თუმცა მათი მოქმედება შეიძლება ანტაგონისტური იყოს. მაგალითად, ნეიტროფილები გამოხატავენ ორივე ტიპის რეცეპტორებზე ზემოქმედებას, H1 რეცეპტორების სტიმულირება, რაც იწვევს ნეიტროფილების ქიმიოტაქსის გაძლიერებას და H2 სტიმულაცია, რაც იწვევს მის ინჰიბირებას. H2 რეცეპტორი განსაკუთრებით უხვად არის კუჭის ლორწოვანი გარსის პარიეტალურ უჯრედებზე და იწვევს კუჭის მჟავის სეკრეციას, რომელიც კუჭის ნორმალური ფიზიოლოგიის შემადგენელ ნაწილს წარმოადგენს.

პოხიერი უჯრედების გრანულები ასევე შეიცავს ქემოტაქსიურ ფაქტორებს, რომელთაგან ორი არის ნეიტროფილური ქემოტაქსიური ფაქტორი (NCF) და ეოზინოფილური ანაფილაქსის ქემოტაქსიური ფაქტორი (ECF-A). ქემოტაქსისი არის უჯრედების მიმართული მოძრაობა ქიმიური გრადიენტის გასწვრივ, რომელიც წარმოიქმნება ქემოტაქსიური ფაქტორით (იხ. სურათი 7.4). ნეიტროფილები (მიზიდული NCF-ით) ლეიკოციტებია, რომელიც მუშაობს მწვავე ანთების ადრეულ ეტაპებზე და ეოზინოფილები (მიზიდული ECF_A-ით), რომელთაც გააჩნიათ რამდენიმე ფუნქცია ანთებით პროცესებთან მიმართებაში.

მედიატორების სინთეზი

გააქტიურებული პოხიერი უჯრედები იწყებს ანთების სხვა მედიატორების სინთეზს, მათ შორის, მათი, რომლებიც მიღებულია პლაზმური მემბრანის ლიპიდებისგან (ლეიკოტრიენები, პროსტაგლანდინები, თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი), ციტოკინებისა (TNF- α , სხვადასხვა ინტერლეიკინი) და ფაქტორებისგან, რომელიც ასტიმულირებს უჯრედების ზრდასა და ანგიოგენეზს. ლეიკოტრიენები (ასევე ცნობილია, როგორც ანაფილაქსისის ნელი რეაქციის ნივთიერებები [SRS-A]) არაქილონის მჟავის პროდუქტებია, რომელიც გამოიყოფა პოხიერი უჯრედების მემბრანებიდან უჯრედშიდა ფოსფოლიპაზას საშუალებით (მოქმედებს მემბრანის ფოსფოლიპიდებზე). ლეიკოტრიენები არის მჟავე, გოგირდის შემცველი ლიპიდები, რომელიც წარმოიქმნება ლიპოოქსიგენაზას მოქმედებით და იწვევს ჰისტამინის მსგავს ეფექტებს: გლუვი კუნთების შეკუმშვა, სისხლძარღვთა გამტარიანობის გაზრდა და შესაძლოა ნეიტროფილებისა და ეოზინოფილების ქემოტაქსისი. ლეიკოტრიენები, როგორც ჩანს, მნიშვნელოვანია ანთებითი რეაქციის შემდგომ ეტაპებზე, რადგან ისინი ასტიმულირებს უფრო ნელ და ხანგრძლივ პასუხებს, ჰისტამინთან შედარებით.

პროსტაგლანდინები არის გრძელი ჯაჭვის უჯერი ცხიმოვანი მჟავები, რომელიც წარმოიქმნება არაქილონის მჟავისგან ფერმენტ ციკლოოქსიგენაზას (COX) მოქმედებით და კლასიფიცირდება ჯგუფებად (E, D, A, F, და B) მათი სტრუქტურის მიხედვით. პროსტაგლანდინები E1 და E2 იწვევს სისხლძარღვთა გამტარიანობისა და გლუვი კუნთების შეკუმშვას, რაც აშკარად მოქმედებს პირდაპირ პოსტკაპილარულ ვენულებზე. მათ შეუძლიათ დათრგუნონ ანთების ზოგიერთი ასპექტი პოხიერი უჯრედებიდან ჰისტამინის გამოყოფისა და ნეიტროფილებისგან ლიზოსომური ფერმენტების (ფერმენტები, რომელიც პასუხისმგებელია მიკროორგანიზმების მოკვლასა და მონელებაზე) გათავისუფლების ჩახშობით. ანთებითი პასუხის გაძლიერება ან დათრგუნვა შეიძლება დაკავშირებული იყოს პროსტაგლანდინების კონცენტრაციასთან. ციკლო-

ოქსიგენაზა არსებობს ორი განსხვავებული ფორმით: **COX-1** გვხვდება უმეტეს ქსოვილებში და **COX-2** ასოცირდება ანთებასთან. ასპირინი და სხვა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები (არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები) აინჰიბირებს **COX-1**-ს და **COX-2**-ს, ბლოკავს E სერიის პროსტაგლანდინების სინთეზს. ამასთან **COX-1**-ის დათრგუნვა იწვევს გართულებებს, როგორცაა კუჭ-ნაწლავზე ტოქსიკური ზემოქმედება. ახლა უკვე ხელმისაწვდომია სელექტიური **COX-2** ინჰიბიტორები. კვებითი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები ასევე ანტიანთებითი ეფექტების ხელშემწყობია.

თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი (**PAF**) წარმოიქმნება პლაზმური მემბრანის ფოსფოლიპიდური ფოსფატიდილქოლინისგან ცხიმოვანი მჟავის მოცილებით ფოსფოლიპაზა **A2**-ის საშუალებით. მიუხედავად იმისა, რომ პოხიერი უჯრედები **PAF**-ის ძირითადი წყაროა, ეს მოლეკულა ასევე შეიძლება წარმოიქმნას ანთების დროს ნეიტროფილების, მონოციტების, ენდოთელური უჯრედებისა და თრომბოციტების მიერ. **PAF**-ის ბიოლოგიური აქტივობა პრაქტიკულად ლეიკოტრინების იდენტურია: იწვევს ენდოთელური უჯრედების რეტრაქციას სისხლძარღვთა გამტარიანობის გაზრდის მიზნით, ლეიკოციტების ადჰეზიას ენდოთელურ უჯრედებთან და თრომბოციტების აქტივაციას.

ენდოთელიუმი

სისხლძარღვების კედლები შედგება ენდოთელური უჯრედების ფენისგან, რომელიც ეკვრის შემაერთებული ქსოვილის მატრიცას და შეიცავს სხვადასხვა ცილებს, მათ შორის კოლაგენს, ფიბრონექტინსა და ლამინინს. მოციროკულირე უჯრედები და თრომბოციტები და პლაზმის ცილების სისტემების კომპონენტები მუდმივად კონტაქტშია ენდოთელურ უჯრედებთან, რომელიც ხელს უწყობს ნორმალური სისხლის ნაკადის რეგულირებას თრომბოციტებისა და შედეგების სისტემის შემადგენელი კომპონენტების სპონტანური გააქტიურების თავიდან აცილების გზით. აზოტის ოქსიდი (**NO**) წარმოებული არგინინიდან და პროსტაციკლინი (**PGI2**) არაქილონის მჟავისგან, ინარჩუნებს სისხლის ნაკადს და წნევას და აფერხებს თრომბოციტების აქტივაციას. **PGI2** და **NO** სინერგიულდება. **NO** უწყვეტად გამოიყოფა სისხლძარღვთა გლუვი კუნთების მოდუნების მიზნით და ციტოკინების დაბალი დონის ეფექტების ჩასახშობად, რაც განაპირობებს ვასკულური ტონუსის შენარჩუნებას. **PGI2** წარმოება მნიშვნელოვნად განსხვავდება და დამატებითი რეგულირების საჭიროებისას იზრდება კიდევც.

სისხლძარღვის ენდოთელური უჯრედის დაზიანება გავლენას ახდენს სუბენდოთელური შემაერთებული ქსოვილის მატრიქსზე, რომელიც არის პროთრომბოგენური და განაპირობებს თრომბოციტების აქტივაციას და თრომბების წარმოქმნას (კონტაქტური აქტივაციის [შიდა] შედეგების გზა). პროანთებითი მედიატორები (მაგალითად, ჰისტამინი, პროსტაციკლინი და მრავალი სხვა) გავლენას ახდენს ენდოთელიუმზე, რის შედეგადაც ხდება ლეიკოციტების მიმაგრება სისხლძარღვის ზედაპირზე, ლეიკოციტების შეჭრა ქსოვილში და პლაზმის სისხლძარღვიდან გადინება.

თრომბოციტები

თრომბოციტები მეგაკარიოციტებისაგან წარმოქმნილი ციტოპლაზმური ფრაგმენტებია. ისინი ცირკულირებენ სისხლის ნაკადში, სანამ ვასკულური ზიანი ვლინდება, რაც იწვევს თრომბოციტების აქტივაციას. თრომბოციტები შეიძლება გააქტიურდეს შიდა და შეგუებითი იმუნური პასუხების ბევრი პროდუქტის ზემოქმედებით, კოლაგენის, თრომბინის, თრომბოქსანის, **PAF**-ის და ანტიგენ-ანტიცხეულის კომპლექსების ჩათვლით. გააქტივებული თრომბოციტები 1) გადაიტანს პლაზმური მემბრანის ფოსფატიდილსერინს უჯრედის ზედაპირზე, რაც კოაგულაციის კასკადის კომპონენტებთან ურთიერთქმედების საფუძველია სისხლდენის შეჩერების მიზნით; 2) ახდენს დეგრანულაციას ბიოქიმიური მედიატორების გამოთავისუფლებით, როგორცაა სეროტონინი (ვაზოაქტიური ამინი ჰისტამინის მსგავსი ვაზოაქტიური ეფექტებით); და 3) თრომბოქსანი **A2**-ს (**TXA2**) ასინთეზირებს პროსტაგლანდინ **H2**-დან. თრომბოციტები შეიცავს ალფა (α) გრანულებს და მკვრივ გრანულებს. ალფა გრანულები ზოგადად მოიცავს პოლიპეპტიდებს, რომლებიც გავლენას ახდენენ ანთებაზე კოაგულაციური პროტეინების (მაგ. ფიბრი-

ნოგენი, ფაქტორი V), ხსნადი ადჰეზიური მოლეკულების (მაგ., ვონ ვილბრანდის ფაქტორი, ვიტრონექტინი), ზრდის ფაქტორების (ჭრილობის შეხორცებისთვის აუცილებელი ფაქტორები; მაგ., თრომბოციტებიდან მიღებული ზრდის ფაქტორი, ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი), პროტეაზების ინჰიბიტორების (მაგ., პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორი-1, $\alpha 2$ -ანტიპლაზმინი) და მემბრანული ადჰეზიის მოლეკულების (მაგ., P-სელექტინი, $\alpha IIb\beta 3$) ჩათვლით. მკვრივი გრანულები შეიცავს რამდენიმე მცირე მოლეკულას, მათ შორის, ადენოზინის დიფოსფატს (ADP), სეროტონინს, კალციუმსა და მაგნიუმს. TXA2 არის ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორი და თრომბოციტების აგრეგაციის ინდუქტორი. დაბალი დოზით ასპირინის ხანგრძლივი გამოყენება უპირატესად თრგუნავს TXA2-ის წარმოებას, ენდოთელიუმის მიერ ანთების საწინააღმდეგო PGI2-ის გამომუშავებაში ჩარევის გარეშე.

ფაგოციტები

მაკროფაგების პირველადი ფუნქციაა ფაგოციტოზი, პროცესი, რომლითაც უჯრედი ინელებს და ანადგურებს დაზიანებულ უჯრედებს და უცხო სხეულებს, მიკროორგანიზმების ჩათვლით.

ნეიტროფილი

ნეიტროფილი ანუ პოლიმორფონუკლეური ნეიტროფილი (PMN) არის ლეიკოციტების გრანულოციტური კომპონენტის ნაწილი. სახელი დაერქვა მისი გრანულების დამახასიათებელი შედეგის ფორმიდან და მისი მრავალნახნაგოვანი ბირთვიდან გამომდინარე. ნეიტროფილები უმეტესად ფაგოციტებია, რომელიც ადრეული ანთების ადგილას ჩნდება საწყისი დაზიანებიდან 6-12 საათში. აქ ისინი მოინელებენ (ფაგოციტოზი) ბაქტერიას, მკვდარ უჯრედებსა და უჯრედულ ნარჩენებს. რამდენიმე ანთებითი მედიატორი (მაგ., ზოგიერთი ბაქტერიული პროტეინი, კომპლემენტის ფრაგმენტები C3a და C5a და პოხიერი უჯრედის ნეიტროფილური ქემოტაქსიური ფაქტორი) სპეციფიურად იზიდავს ნეიტროფილებს ცირკულაციიდან და ააქტივებს მათ. მაკროფაგები და ლიმფოციტები, მეორე მხრივ, შედიან ამ ადგილზე მოგვიანებით (ჩვეულებრივ 24 საათის შემდეგ) და თანდათანობით ანაცვლებენ ნეიტროფილებს.

იმის გამო, რომ ნეიტროფილი არის მომწიფებული უჯრედი, რომელსაც არ შეუძლია გაყოფა და მგრძობიარეა მუავა გარემოს მიმართ, იგი ხანმოკლე დროით ჩერდება ანთების ადგილზე და ხდება რა ჩირქოვანი ექსუდატის, ანუ ჩირქის შემადგენელი ნაწილი, გამოიყოფა სხეულიდან ეპითელიუმის ან ლიმფური სისტემის საშუალებით. ნეიტროფილების პირველადი ფუნქციაა ნარჩენების მოცილება სტერილურ დაზიანებულ უბნებში, როგორცაა დამწვრობა და ბაქტერიების ფაგოციტოზი არასტერილურ დაზიანებულ უბნებში.

ეოზინოფილი

გრანულოციტების სხვა სახეობაა ეოზინოფილები. მიუხედავად იმისა, რომ ეოზინოფილები მხოლოდ მსუბუქი ფაგოციტებია, მათ აქვთ ორი სპეციფიკური ფუნქცია: 1) იმუშაონ როგორც პირველადმა დაცვამ პარაზიტებთან მიმართებაში და 2) პოხიერი უჯრედებიდან გამოთავისუფლებული ვასკულური მედიატორების რეგულაციაში დახმარება. პარაზიტებთან მიმართებაში მათი ფუნქცია განპირობებულია ადაპტაციური იმუნური სისტემის მიერ წარმოქმნილი სპეციფიურ ანტისხეულებთან ურთიერთქმედებით.

პოხიერი უჯრედებიდან მიღებული ანთებითი მედიატორების რეგულირება მნიშვნელოვანია ანთების კონტროლისთვის. მწვავე ანთებითი პასუხი საჭიროა მხოლოდ შემოფარგლულ ზონაში და შეზღუდული დროით. ამიტომ, კონტროლის მექანიზმები აუცილებელია, რათა თავიდან აიცილონ ბიოქიმიური მედიატორებით საჭიროზე მეტად ანთების ინიცირება. პოხიერი უჯრედების ECF-A ანთების ადგილზე იზიდავს ეოზინოფილებს. ეოზინოფილური ლიზოსომური გრანულები შეიცავს ენზიმებს, რაც ახდენს ვაზოაქტიური მოლეკულების დეგრადაციას და ამ გზით ანთების ვასკულური ეფექტების კონტროლს. ჰისტამინაზა ახდენს ჰისტამინის დაშლას და არილსულფატაზა B კი - ლეიკოტრიენების დაშლას.

ბაზოფილი

ბაზოფილი ყველაზე იშვიათი გრანულოციტია სისხლში. მათი გრანულების შემცველობა პოხიერი უჯრედების მსგავსია და წარმოადგენს ციტოკინ IL-4-ის მნიშვნელოვან წყაროს (ეს უკანასკნელი შეგუებითი იმუნური პასუხის მნიშვნელოვანი რეგულაციური აგენტია). მიუხედავად იმისა, რომ ბაზოფილი ხშირად ასოცირდება ალერგიასთან და ასთმასთან, მისი ძირითადი როლი ჯერ მაინც უცნობია.

დენდრიტული უჯრედები

დენდრიტული უჯრედები უზრუნველყოფს ერთ-ერთ მთავარ კავშირს თანდაყოლილ და შეძენილ იმუნურ პასუხებს შორის. ეს არის პირველადი ფაგოციტური უჯრედები, რომელიც განლაგებულია პერიფერიულ ორგანოებსა და კანში, სადაც გვხვდება ინფექციური აგენტებისგან გამოთავისუფლებული მოლეკულები, რომელთა ამოცნობაც ხდება PRR-ებით და ინტერნალიზდება ფაგოციტოზის გზით. შემდეგ დენდრიტული უჯრედები ლიმფური სისხლძარღვების მეშვეობით მიგრირებს ლიმფურ ქსოვილში, როგორცაა ლიმფური კვანძები და ურთიერთქმედებს T ლიმფოციტებთან და აყალიბებს შეძენილ იმუნურ პასუხს. ციტოკინების ოჯახის წარმოქმნით, ისინი ხელმძღვანელობენ T უჯრედების ქვეჯგუფის (დამხმარე უჯრედების) ჩამოყალიბებას, რომლებიც კოორდინაციას უწევენ ფუნქციური B და T უჯრედების წარმოქმნას.

მონოციტები და მაკროფაგები

მონოციტები არის ყველაზე დიდი ნორმალური სისხლის უჯრედები (14-დან 20 მკმ დიამეტრში) და აქვთ ბირთვი, რომელიც ხშირად შეჭრილია ან ნალის ფორმისაა. მონოციტები წარმოიქმნება ძვლის ტვინში, გადის სისხლის მიმოქცევაში და მიგრირებს ანთების ადგილზე, სადაც ისინი გარდაიქმნება მაკროფაგებად. როგორც ჩანს, მონოციტები არიან მაკროფაგების წინამორბედები, რომლებიც გვხვდება ქსოვილებში, ღვიძლის კუბფერის უჯრედების, ფილტვების ალვეოლარული მაკროფაგებისა და თავის ტვინის მიკროგლიების ჩათვლით. მაკროფაგები ზოგადად უფრო დიდია (20-დან 40 მკმ-მდე) და როგორც ფაგოციტები უფრო აქტიურები არიან მათი წინამორბედი მონოციტებისგან განსხვავებით. მაკროფაგები, განსაკუთრებით ქსოვილებში არსებული, ხშირად წარმოადგენს ანთებითი პასუხის მნიშვნელოვან უჯრედულ მასტიმულირებელ ფაქტორს.

მონოციტიდან მიღებულმა მაკროფაგებმა ანთების ადგილზე შეიძლება მიაღწიოს 24 საათში სისხლის მიმოქცევით, თუმცა, ჩვეულებრივ ამისთვის მათ 3-7 დღე ესაჭიროებათ. ნეიტროფილები და მონოციტები/მაკროფაგები თანამშრომლობენ, თუმცა განსხვავდებიან შემდეგი მახასიათებლებით:

1. სიჩქარე: ნეიტროფილები დაზიანების ადგილზე პირველები მიდიან, მაშინ როცა მაკროფაგები შედარებით უფრო დუნედ მოძრაობენ;
2. აქტიური სიცოცხლის პერიოდი: მაკროფაგებს შეუძლიათ გადარჩენ და აქვთ დაყოფის უნარი ანთების ადგილას მუავე გარემოში, მაშინ როცა ნეიტროფილებს ამის უნარი არ შესწევთ;
3. ქემოტაქსიური ფაქტორები: ნეიტროფილები და მაკროფაგები არ იზიდავს იგივე ფაქტორებს, როგორცაა მაკროფაგების ქემოტაქსიური ფაქტორი, რომელიც გამოიყოფა ნეიტროფილებით;
4. მათი ლიზოსომური ანუ მონელებითი ვაკუოლების შემადგენლობა: ნეიტროფილები გამოიმუშავენ რეაქტიული ჟანგბადის კომპონენტებს, მიელოპეროქსიდაზას და ანტიმიკრობულ პროტეინებს დიდი რაოდენობით, განსხვავებით მაკროფაგებისგან;
5. იმუნური პასუხის როლი: მაკროფაგები და არა ნეიტროფილები არიან ჩართულნი შეგუებითი იმუნური სისტემის აქტივაციაში;
6. ჭრილობის შეხორცებისას მათი როლი: მაკროფაგები პირველადი უჯრედებია, რომლებიც ახდენენ ჭრილობის ქსოვილის ინფილტრაციას, ამოიღებენ უჯრედებსა და უჯრე-

დულ ნარჩენებს, განაპირობებენ ანგიოგენეზს და ნარმოქმნიან ციტოკინებსა და ზრდის ფაქტორებს, რომლებიც შემდგომ თრგუნავენ ანთებას და ინვევენ შეხორცებას ეპითელიური უჯრედების დაყოფის, ფიბრობლასტების აქტივაციისა და უჯრედგარე მატრიქსისა და კოლაგენის სინთეზის გზით.

ფაგოციტოზი

ორი ყველაზე მნიშვნელოვანი ფაგოციტია - ნეიტროფილები და მაკროფაგები. ორივე ეს უჯრედი სისხლში ცირკულირებს და პირველი ტოვებს ცირკულაციას, ანთების ადგილისკენ მიგრირებს ფაგოციტოზის დაწყებამდე. ნორმალურ მდგომარეობაში, კაპილარებსა და ვენულებში სწრაფად ხდება ერთროციტების გადაადგილება ძირითად ნაკადში, ხოლო ნეიტროფილები და სხვა ლეიკოციტები კი სავარაუდოდ ნელა გადაადგილდება პერიფერიულ სისხლძარღვებში. ანთების ადრეულ ეტაპზე გამომუშავებული ბევრი ბიოქიმიური პროდუქტი (მაგ., ჰისტამინი, TNF- α , ბრადიკინინი, ლეიკოტრინები, პროსტაგლანდინები) დიფუზირებს სისხლძარღვებში და ზემოქმედებს ლეიკოციტებსა და ენდოთელურ უჯრედებზე.

ორივე ამ უჯრედების პოპულაცია პასუხობს საკუთარ ზედაპირზე ახალი უჯრედის ადჰეზიის მოლეკულების (CAMs) გამოჩენით. CAMs წარმოადგენს ტრანსმემბრანული პროტეინების ოჯახის წარმომადგენლებს, რომელიც უზრუნველყოფს უჯრედებს შორის ან უჯრედსა და ექსტრაცელულური მატრიქსის კომპონენტებს (მაგ., ფიბრონექტინი, კოლაგენი, ფიბრინოგენი) შორის ადჰეზიას. ვასკულურ ანთებასთან დაკავშირებული ყველაზე მნიშვნელოვანი CAMs არის სელექტინი და ინტეგრინი. სელექტინი ეს არის CAMs, რომელიც აკავშირებს ნახშირწყლების ლიგანდებს ტრანსმემბრანულ გლიკოპროტეინებთან: E-სელექტინები აღმოჩენილია ენდოთელურ უჯრედებზე, L-სელექტინები ლეიკოციტებზე და P-სელექტინები თრომბოციტებსა და ენდოთელურ უჯრედებზე. ინტეგრინები არის პროტეინები, რომელიც შედგება ალფა (α) და ბეტა (β) ჯაჭვებისგან და უმეტესად უზრუნველყოფს უჯრედებს შორის ადჰეზიას ლიგანდების ერთმანეთთან დაკავშირების გზით. მათი შესატყვისობა ლიგანდებთან დამოკიდებულია ინტეგრინის მოლეკულის კონფორმაციულ ცვლილებებზე. ლეიკოციტებსა და თრომბოციტებზე ადჰეზირებული მოლეკულების რეციპროკული ცვლილება (დაბალი შესატყვისობის ინტეგრინებიდან მაღალი შესატყვისობის ინტეგრინებამდე) განაპირობებს მათ ურთიერთქმედებას ენდოთელურ უჯრედებთან. ზედაპირული მოლეკულების სანყისი ცვლილება ზრდის ლეიკოციტებსა და ენდოთელურ უჯრედებს შორის ადჰეზიას ან ნებოვნებას ინვევს ლეიკოციტების უფრო ძლიერად დაკავშირება კაპილარების კედლებსა და პოსტკაპილარული ვენულების კედლებთან პროცესის დროს, რომელსაც ეწოდება მარგინაცია (pavementing). ადჰეზიური მოლეკულები, როგორცაა თრომბოციტები ენდოთელური უჯრედის ადჰეზიის მოლეკულები (PCAMs), რომელიც მოგვიანებით ჩნდება, ინვევს ენდოთელური შეკავშირებების გასწვრივ უჯრედების დიაპედეზს ან ემიგრაციას (ეს შეკავშირებები რექტრაქტირებულია იმავე მედიატორების საპასუხოდ). ლეიკოციტები ინელებს ბაზისურ მემბრანას და გამოდის გარშემო არსებულ ქსოვილებში.

ენდოთელური უჯრედები გამოყოფს NO-ს, აირი რომელიც ნორმალურ მდგომარეობაში ინარჩუნებს ვასკულურ ტონუსს. ანთება ინვევს დამატებით აზოტის ოქსიდის სინთეზს, ზრდის წარმოებული NO-ს რაოდენობას. ანთებაზე NO-ს ეფექტები მოიცავს ვაზოდილატაციას გამოწვეულს ვასკულური გლუვი კუნთების რელაქსაციით, პასუხი რომელიც არის ლოკალური და ხანმოკლე და პოხიერი უჯრედების ფუნქციის დათრგუნვას, თრომბოციტების ადჰეზიას და აგრეგაციას.

პერივასკულარულ სივრცეში შემაერთებელ ქსოვილში შესვლის შემდეგ, ლეიკოციტები ქემოტაქსის გზით მიემართება ანთებითი ადგილისკენ. ისინი პოულობენ გარემოში არსებული ქემოტაქსისურ ფაქტორებს პლაზმის მემბრანაზე მრავალ ადგილას არსებული ქემორეცეპტორების საშუალებით და მიემართებიან ყველაზე მეტი კონცენტრაციის მიმართულებით. პირველადი ქემოტაქსიური ფაქტორები მოიცავს ბევრ ბაქტერიულ პროდუქტს, კომპლემენტის ფრაგმენტებს C3a და C5a, კალიკრინს, პლაზმინოგენის აქტივატორს, ფიბრინის დეგრადაციის პროდუქტებს (ფიბრინოპეპტიდები) და ქიმიკინებს, როგორცაა IL-8. ეოზინოფილები და ნეიტროფილები ასევე იძლევა რეაქციას პოხიერი უჯრედებიდან (ECF-A, ნეიტროფილების ქემოტაქსიური ფაქტორი [NCF]) გამოთავისუფლებულ ქემოტაქსიურ ფაქტორებზე. მონოციტები მიიზიდება

ფაქტორით (მონოციტის ქემოტაქსიური ფაქტორი), რომელიც გამოიყოფა ნეიტროფილებიდან უკვე დაზიანებულ უბანში. ჰისტამინი თვითონ არ არის ქემოტაქსიური, მან შეიძლება გამოიწვიოს სხვა ფაქტორების ქემოტაქსიური ეფექტები.

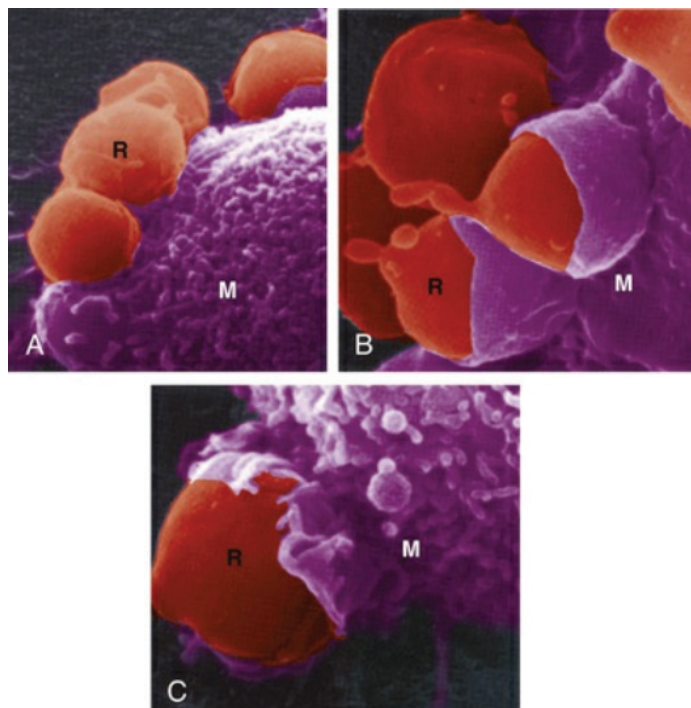
შევა თუ არა ფაგოციტური უჯრედი ანთების არეალში, იწყება ფაგოციტოზი, რომელიც ოთხი ეტაპისგან შედგება:

1. ოქსონიზაცია (სამიზნეს ამოცნობა და მასზე ფაგოციტის ადჰეზია);
2. ჩაყლაპვა (მონელება და ენდოციტოზი) და ფაგოსომის წარმოქმნა;
3. ფაგოსომის ლიზოსომურ გრანულებთან შერწყმა ფაგოციტში ფაგოლიზოსომის ფორმირების მიზნით;
4. სამიზნეს დესტრუქცია. მთელი პროცესის განმავლობაში, როგორც მიღებული მასალა, ასევე მომნელებელი ფერმენტები იზოლირებულია მემბრანულ ვეზიკულებში. იზოლაცია იცავს თავად ფაგოციტს მიკროორგანიზმის და საკუთარი ენზიმების დამაზიანებელი მოქმედებისგან.

ფაგოციტების უმეტესობას შეუძლია ბაქტერიების დაჭერა და გადაყლაპვა უჯრედული PRR-ების და PAMP-ების გამოყენებით, რომლებიც ჩვეულებრივ გამოხატულია ბაქტერიულ ზედაპირზე. თუმცა ეს პროცესი ნელი და არაეფექტიანია. ოქსონიზაცია, ჩვეულებრივ დაკავშირებული ანტისხეულთან ან კომპლემენტის კომპონენტთან C3b, მნიშვნელოვნად აძლიერებს ამოცნობასა და ადჰეზიას, ერთროციტების ფაგოციტოზი ნაჩვენებია სურათზე 7.8-ზე. ოფსონინები ასრულებს „ნებოს“ ფუნქციას ფაგოციტსა და სამიზნე უჯრედს შორის, ფაგოციტზე არსებული რეცეპტორები სპეციფიურობით ხასიათდება ოქსონინის უბნების მიმართ (Fc რეცეპტორები ანტისხეულებისთვის, C3b რეცეპტორები C3b-სთვის). ეს საშუალებას აძლევს ფაგოციტს ძალიან მჭიდროდ მიიმაროს ოქსონიზებული სამიზნე საკუთარ ზედაპირზე. ანტისხეული აყალიბებს უფრო ძლიერ მიმარებას, მაგრამ სიგნალი C3b რეცეპტორის მეშვეობით უფრო მეტად ააქტიურებს ფაგოციტურ პროცესს.

სურათი 7.8 ფაგოციტოზის ნაბიჯები

- A - ერთროციტი (R) მიენებება მაკროფაგის ზედაპირს (M);
- B - მაკროფაგის მემბრანის ნაწილი შემოხვევა ერთროციტს;
- C - ერთროციტი სრულად შთანთქმულია მაკროფაგის მიერ.



მიუხედავად იმისა, რომ ანთებითი პასუხი არასპეციფიურად ითვლება, ოპსონინები და სხვა ამომცნობი მოლეკულები ზრდის ეფექტური ფაგოციტოზის სპეციფიკურობის ხარისხს. ბაქტერიების ზედაპირზე არსებული ანტისხეულები მიმართულია ანტიგენების წინააღმდეგ, რომელიც ძალიან სპეციფიურია ამ კონკრეტული მიკროორგანიზმისთვის. ზოგიერთი ბაქტერიული და სოკოვანი პოლისაქარიდის საფარს მოქმედებაში მოყავს კომპლემენტის აქტივაციის ალტერნატიული და ლექტინის გზები, რაც იწვევს **C3b** დაგროვებას.

ჩაყლაპვა (ენდოციტოზი) ხორციელდება მცირე ზომის ფსევდოპოდებით, რომელიც ვრცელდება პლაზმური მემბრანიდან და გარს ეკვრის მიბმულ მიკროორგანიზმს, ქმნის უჯრედშიდა ფაგოციტურ ვაკუოლს ანუ ფაგოსომას. ფაგოსომის გარშემო მემბრანა შედგება ინვერტირებული პლაზმის მემბრანისგან. ლიზოსომები იყრის თავს და ერწყმის ფაგოსომას, ქმნის ფაგოლიზოსომას. პირველადი ლიზოსომური გრანულები (აზუროფილური გრანულები) შეიცავს სხვადასხვა ბაქტერიციდულ მოლეკულას, მათ შორის, მიელოპეროქსიდაზას, ლიზოზიმს, დეფენსინს, მჟავა ჰიდროლაზებს, ელასტაზას და სხვა. უმეტესი ფაგოციტები ასევე შეიცავს მეორეულ ბაქტერიოციდულ მოლეკულების შემცველ გრანულებს (სპეციფიურ გრანულებს), რომელიც ჩართულია გარშემო ქსოვილის რემოდელირებაში (ლიზოსომა, კოლაგენაზა, ლაქტოფერინი და სხვა პროტეინები). ბაქტერიის განადგურება ხდება ფაგოლიზოსომში და ხდება ჟანგბად-დამოკიდებული და ჟანგბად-დამოუკიდებელი მექანიზმებით.

ჟანგბად-დამოკიდებული მოკვლის მექანიზმები განპირობებულია წარმოქმნილი ტოქსიური ჟანგბადის ნაერთებით. ფაგოციტოზს თან ახლავს ფაგოციტის მიერ ჟანგბადის ჩაწერა, რომელსაც ეწოდება "რესპირატორული აფეთქება", რაც გამოწვეულია უჯრედის გლუკოზის მეტაბოლიზმის დიდი ნაწილის ჰექსოზა-მონოფოსფატის შუნტში გადანაცვლებით. აღნიშნული ცვლილების შედეგად წარმოქმნილი ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდ ფოსფატი (**NADPH**) გამოიყენება მემბრანასთან ასოცირებული ფერმენტის - **NADPH** ოქსიდაზას მიერ სუპეროქსიდის წარმოქმნის მიზნით. ეს უკანასკნელი წარმოადგენს რეაქტიული ჟანგბადის შუალედურ ნივთიერებას, რომელიც გარდაიქმნება წყალბადის ზეჟანგად და სხვა რეაქტიულ ჟანგბადის სახეობებად. ბევრი რეაქტიული ჟანგბადის სახეობები ტოქსიურია მიკროორგანიზმების მიმართ. წყალბადის ზეჟანგს ასევე შეუძლია ითანამშრომლოს ლიზოსომურ ფერმენტ მიელოპეროქსიდაზასთან და ჰალოგენურ ანიონებთან (**Cl⁻** და **Br⁻**), რათა წარმოქმნას მჟავები (როგორცაა ჰიპოქლოროვანი (**HClO**) და ჰიპობრომიული (**HBrO**) მჟავები). ეს მჟავები სავარაუდოდ კლავს ბაქტერიებსა და სოკოებს ამ უჯრედების ზედაპირზე **Cl⁻** ან **Br⁻**-ის დამატების გზით.

მიკრობის მოკვლის ჟანგბად-დამოუკიდებელი მექანიზმები მოიცავს:

1. ფაგოლიზოსომის მჟავე **pH**-ს (**3,5**-დან **4,0**-მდე) გამოწვეულს რძემჟავას წარმოებით; 2) კათიონურ პროტეინებს, როგორცაა დეფენსინები და კათელიციდინები, რომელიც უკავშირდება და აზიანებს უჯრედის მემბრანებს;
2. ლიზოსომით და სხვა ენზიმებით მიკროორგანიზმის უჯრედის კედელზე ენზიმურ შეტევას;
3. რკინის ჩამჭერი ლაქტოფერინით ბაქტერიული ზრდის ინჰიბირებას.

როდესაც ანთების ადგილზე ფაგოციტი კვდება, ხშირად ხდება მისი ლიზისი (დაშლა) და მისი ციტოპლაზმური შიგთავსის გამოყოფა ქსოვილში. მიუხედავად იმისა, რომ გამოთავისუფლებულმა ლიზოსომურმა პროდუქტებმა შეიძლება ხელი შეუწყოს ანთებას სისხლძარღვთა გამტარის ანოზის გაზრდით, დამატებითი მონოციტების მოზიდვით და კომპლემენტისა და კინინის სისტემების გააქტიურებით. მათ ასევე შეუძლიათ უფრო ინტენსიურად გაანადგურონ ანთებასთან დაკავშირებული ქსოვილი. მაგალითად, ნეიტროფილის პირველადი გრანულების (მაგ., ლიზოციმი, ჰიდროლაზები, ნეიტრალური პროტეაზები) და მეორეული გრანულების (მაგ., ლიზოციმი, კოლაგენაზა, გელატინაზა) შეგთავსს შეუძლია შემაერთებელი ქსოვილის მატრიქსის მონელება. მომაკვდავი ფაგოციტების მიერ გამოყოფილი ბევრი ენზიმისა და რეაქტიული ჟანგბადის მოლეკულის გამანადგურებელი ეფექტები მცირდება სისხლში აღმოჩენილი ბუნებრივი ინჰიბიტორებით, როგორცაა სუპეროქსიდის დისმუტაზა (არღვევს სუპეროქსიდს), კატალაზა (შლის წყალბადის ზეჟანგს) და ანტიპროტეინაზები **α1**-ანტიტრიფსინი და **α2**-მაკროგლობულინი (ორივე ღვიძლის მიერ გამომუშავებული). **α1**-ანტიტრიფსინის მემკვიდრეობითი დეფიციტი ხშირად იწვევს ფილტვების ქრონიკულ დაზიანებას და ემფიზემას ანთების ხარჯზე.

მაკროფაგების აქტივაცია

რიგი ბაქტერიები მდგრადია გრანულოციტებისადმი და შეუძლიათ გადარჩნენ მაკროფაგების შიგნითაც კი. მიკროორგანიზმები, როგორცაა *Mycobacterium tuberculosis* (ტუბერკულოზი) *Mycobacterium leprae* (კეთრი), *Salmonella typhi* (ტიფის ციებ-ცხელება), *Brucella abortus* (ბრუ-ცელოზი) და *Listeria monocytogenes* (ლისტერიოზი), შეიძლება დარჩეს მიძინებული ან თუნდაც გამრავლდეს მაკროფაგების ფაგოლიზოსომებში.

მაკროფაგების ბაქტერიოციდული მოქმედება შეიძლება მნიშვნელოვნად გაძლიერდეს აქტივაციით. მაკროფაგული აქტივაციას მიეყვართ ორი ტიპის უჯრედების სუბპოპულაციამდე. M1 მაკროფაგები აქტიურდება TLR-ების მეშვეობით ანთების უბნებში აღმოჩენილი ნივთიერებებით (მაგ., მიკრობული პროდუქტები, ენდოტოქსინი ან ინტერფერონ- γ [IFN- γ]) და წარმოქმნის NO-ს და ციტოკინებს, ათავისუფლებს ლიზოსომურ გრანულებს და ხასიათდება ბაქტერიების მოკვდინების დიდი უნარით. M2 მაკროფაგები აქტიურდება ციტოკინებით, რომელიც წარმოიქმნება ადაპტური იმუნური სისტემის T ლიმფოციტების ქვეჯგუფებით (მაგ., IL-4, IL-13) და ძირითადად მონაწილეობს შეხორცებისა და აღდგენის პროცესში. აქტივირებული მაკროფაგები ზრდის:

1. ფაგოციტურ აქტივობას;
2. ზომას;
3. პლაზმური მემბრანის მთლიანობის დარღვევას ზედაპირის ფართობის გაზრდის მიზნით;
4. გლუკოზის მეტაბოლიზმს;
5. ლიზოსომების რაოდენობას.

აქტივირებული მაკროფაგები ასევე გამოიმუშავებს იმ ფაქტორებს, რომელიც ახდენს სხვა ანთებითი უჯრედების ზრდის, დიფერენცირების აქტივაციის პროცესის გააქტიურებას. ამასთანავე გაჯანსაღების პროცესების დაწყებას უწყობს ხელს. ეს მოიცავს გრანულოციტების კოლონიის მასტიმულირებელ (GCSF), IFN- γ , IL-1 β , ანგიოგენურ, ფიბრობლასტის გამააქტიურებელსა და ზრდის ფაქტორებს, რომელიც ხელს უწყობს დაზიანებული ქსოვილების რეგენერაციას. მაკროფაგები ასევე წარმოადგენს პირველად უჯრედებს, რომელიც იჭრება ქრილობაში უჯრედული ნარჩენების მოშორებისა და რეგენერაციული პროცესის ინიცირების მიზნით. ზოგიერთ შემთხვევაში, მაკროფაგების არაადეკვატური აქტივაცია გამონვეულია შეგუებითი იმუნური პასუხის დეფექტითა და შესაბამისი ციტოკინების არასაკმარისი პროდუქციით. მაგალითად, ლეპრომატოზული კეთრის შემთხვევაში, ხდება ფაგოციტირებული *M. Leprae* ბაქტერიის გადარჩენა მაკროფაგულ ფაგოლიზოსომებში. ლეპრომატოზური კეთრის მქონე პირებში, ადაპტური იმუნური სისტემის უჯრედები ვერ ახერხებენ ციტოკინების სეკრეციას, რაც აუცილებელია მაკროფაგების მაღალეფექტურ მკვლელ უჯრედებად გარდასაქმნელად.

ბუნებრივი მკვლელი უჯრედები და ლიმფოციტები

ბუნებრივი მკვლელი უჯრედების (NK) მთავარი ფუნქციაა ვირუსებით ინფიცირებული უჯრედების ამოცნობა და ელიმინირება. ისინი გარკვეულწილად ეფექტურია სხვა ანომალური უჯრედების ელიმინაციის თვალსაზრისითაც, კერძოდ, კიბოს უჯრედების. NK უჯრედები სავარაუდოდ უფრო ეფექტიანი უნდა იყოს იმ პათოლოგიურ უჯრედებთან მიმართებაში, რომელიც სისხლში გვხვდება და არა ქსოვილებში. TLR-ებთან ერთად, NK უჯრედებს აქვთ დამატებითი ინჰიბიტორული და გამააქტიურებელი რეცეპტორები, რომელიც ახდენს ინფიცირებულ ან სიმსივნურ უჯრედებსა და ნორმალურ უჯრედებს შორის დიფერენცირებას. თუკი NK უჯრედი უკავშირდება სამიზნე უჯრედს გამააქტივებელი რეცეპტორების საშუალებით, იგი გამოიმუშავებს რამდენიმე ციტოკინს და ტოქსიურ მოლეკულას, რომელიც კლავს სამიზნე უჯრედს.

ანთების ლოკალური გამოვლინებები

ადრე აღწერილი უჯრედებისა და პლაზმა პროტეინის სისტემები ურთიერთქმედებს ანთების ყველა მახასიათებლის გამოვლენით (როგორც ლოკალური ასევე სისტემური) და განსაზღვრავს ანთების ხანგრძლივობას (როგორც მწვავე, ისე ქრონიკული ანთების). ლოკალური ანთება თან სდევს ყველა სახის უჯრედულ და ქსოვილოვან დაზიანებას, ეს იქნება ინფექციური თუ სტერი-

ლური, დანყებული მოტეხილობიდან ან ღრძობიდან დამთავრებული დამწრობით და პასუხისმგებელია აღდგენითი პროცესის დანყებაზე.

მწვავე ანთების ყველა ლოკალური გამოვლინება (მაგ., შეშუპება, ტკივილი, ტემპერატურის მატება და შენითლება) განპირობებულია ვასკულური ცვლილებებით და ცირკულირებადი კომპონენტების ქსოვილში გასვლით. ტემპერატურის მატება და შენითლება დაზიანების ადგილზე ვაზოდიატაციისა და გაზრდილი სისხლის ნაკადის შედეგია. შეშუპება ვლინდება ექსუდატის (სითხე და უჯრედები) დაგროვებით. შეშუპებას ჩვეულებრივ თან სდევს ტკივილი გამოწვეული დაგროვილი ექსუდატის ზენოლით და ხსნადი ბიოქიმიური მედიატორების დაგროვებით (პროსტაგლანდინები და ბრადიკინინი). უჯრედულ, ქსოვილოვან ან ორგანულ დონეზე ფუნქციის კარგვასთან არის დაკავშირებული სიმპტომების გამოვლინება.

ექსუდატები განსხვავებული შემადგენლობისაა ანთების პასუხის ეტაპისა და დაზიანების გამომწვევი სტიმულის ხასიათის შესაბამისად. ადრეული ან მსუბუქი პასუხი დროს ექსუდატი არის სეროზული მცირე პლაზმის პროტეინების ან ლეიკოციტების შემცველობით. სეროზული ექსუდატის მაგალითია სითხის შემცველი ბუშტუკი. უფრო შორს წასული ან მძიმე ანთების შემთხვევაში, ექსუდატი შეიძლება იყოს სქელი და ბლანტი (ფიბრინული ექსუდატი), როგორც გვხვდება პნევმონიის მქონე ინდივიდების ფილტვებში. თუ დიდი რაოდენობით ლეიკოციტების დაგროვება ხდება გახანგრძლივებული ბაქტერიული ინფექციების დროს, ექსუდატი იღებს ჩირქის სახეს და მას პურულენტური ექსუდატი ეწოდება. ჩირქოვანი ექსუდატი დამახასიათებელია კედლის არმქონე დაზიანებების დროს (ცისტები ან აბსცესები). თუ სისხლდენა აღინიშნება, ექსუდატი ივსება ერითროციტებით და მას ჰემორაგიული ექსუდატი ეწოდება.

ანთების ლოკალური გამოვლინებებმა შეიძლება გავლენა იქონიოს ყველა სისხლძარღვოვან ქსოვილზე, თუმცა დაზიანებები მაინც განსხვავებულია ჩართული ორგანოს ან ქსოვილის ტიპის მიხედვით. ფართოდ გავრცელებული უჯრედული სიკვდილით (ნეკროზი) გამოწვეული დაზიანება განსხვავებულია მიოკარდიუმის (გულის კუნთი), თავის ტვინისა და ღვიძლის ქსოვილში. მიოკარდიუმის ინფარქტით გამოწვეული უჯრედული სიკვდილი (სისხლის ნაკადის შეწყვეტით გამოწვეული ჟანგბადის ნაკლებობა) იწვევს პროცესს, რომლის შედეგადაც მკვდარი ქსოვილის ჩანაცვლება ხდება ნაწიბურით. თავის ტვინის ქსოვილში მსგავსი დაზიანება იწვევს ნეკროზული ქსოვილით ამოვსებული აბსცესის ჩამოყალიბებას. ღვიძლის ქსოვილის დაშლა ახდენს ხელახალი ზრდის ანუ რეგენერაციის პროცესის სტიმულირებას ღვიძლის უჯრედებში.

მწვავე ანთების სისტემური გამოვლინება

მწვავე ანთებით პასუხთან დაკავშირებული სამი პირველადი სისტემური ცვლილებებია ცხელება, ლეიკოციტოზი (ცირკულირებადი ლეიკოციტების შემცველობის გარდამავალი ზრდა) და პლაზმის პროტეინების სინთეზი (ცირკულირებადი პლაზმური პროტეინების რაოდენობის ზრდა).

ცხელება

ცხელება არის ადრეული სისტემური პასუხი, რომელიც ნაწილობრივ გამოწვეულია სპეციფიური ციტოკინებით, მაგალითად ნეიტროფილებიდან და მაკროფაგებიდან გამოთავისუფლებული IL-1. ცხელების გამომწვევი ეს ციტოკინები ცნობილია როგორც ენდოგენური პიროგენები, რათა მოხდეს მათი განსხვავება პათოგენ-გამომწვეული ეგზოგენური პიროგენებისგან. პიროგენები მოქმედებს პირდაპირ ჰიპოთალამუსზე, თავის ტვინის ნაწილზე, რომელიც პასუხისმგებელია ორგანიზმის თერმორეგულაციაზე. ენდოგენური პიროგენების გამოთავისუფლება ანთებითი უჯრედების მიერ ვლინდება ფაგოციტოზის, ბაქტერიული ენდოტოქსინების ზემოქმედების ან ანტიგენ-ანტისხეულების კომპლექსების ზემოქმედების შემდეგ.

ცხელებით პასუხი შეიძლება სარგებლის მომტანი იყოს, რადგან ზოგიერთი მდგომარეობის გამომწვევი მიკროორგანიზმი (მაგ., ის, რომელიც იწვევს სიფილისს ან გონორეულ ურეთრიტებს) ძალიან მგრძობიარეა სხეულის ტემპერატურის მცირედი მატების მიმართაც. მეორე მხრივ, ცხელებას გარკვეული დამაზიანებელი გვერდითი ეფექტებიც აქვს, რადგან შეიძლება გააძლიეროს ადამიანის მგრძობიარეობა გრამ-უარყოფით ბაქტერიულ ინფექციებთან ასოცირებული ენდოტოქსინების მიმართ.

ლეიკოციტები

ლეიკოციტოზი არის ცირკულირებადი თეთრი სისხლის უჯრედების რაოდენობის გაზრდა (მეტი ვიდრე 11000/mL3 მოზრდილებში). ბევრი ინფექციის დროს, ლეიკოციტოზს შეიძლება თან სდევდეს ნეიტროფილების მომნიშვნელო და მოუმნიშვნელო უჯრედებს შორის ფარდობის მარცხნივ გადახრა (უფრო მოუმნიშვნელო ფორმებისკენ). ასეთი უჯრედებია ჩხირბირთვიანები (band cells), მეტამიელოციტები და ზოგჯერ მიელოციტები. მოუმნიშვნელო ლეიკოციტების წარმოქმნა ძირითადად მატულობს ძვლის ტვინში გრანულოციტების და მონოციტების წინამორბედი ფორმების გამრავლებისა და გამოთავისუფლების შედეგად, რაც სტიმულირდება ანთების რამდენიმე პროდუქტით, მათ შორის C3a და G-CSF კომპლემენტური პროდუქტით.

პლაზმის პროტეინების სინთეზი

ბევრი პლაზმის პროტეინის სინთეზი, ძირითადად ღვიძლში წარმოქმნილი პროდუქტები, მატულობს ანთების დროს. აღნიშნული პროტეინები, მიუხედავად მათი ანთებითი ან ანთების სანინაალდმეგო ბუნებისა, ცნობილია როგორც მწვავე ფაზის რეაქტანტების სახელით. მწვავე ფაზის რეაქტანტები აღწევს ცირკულაციაში მაქსიმალურ დონეს ინფექციის დაწყებიდან 10-40 საათში. IL-1 არაპირდაპირ პასუხისმგებელია მწვავე ფაზის რეაქტანტების სინთეზზე IL-6-ის ინდუქციის გზით. ეს უკანასკნელი პირდაპირ უბიძგებს ღვიძლის უჯრედებს მეტი რაოდენობით მწვავე ფაზის რეაქტანტების სინთეზისკენ.

ანთების ლაბორატორიული ტესტები ზომავს მწვავე ფაზის რეაგენტების დონეს. მაგალითად, სისხლში მწვავე ფაზის რეაქტიული ნივთიერებების, უპირველეს ყოვლისა ფიბრინოგენის დონის მატება ასოცირდება ერთროციტების ადჰეზიის გაზრდასთან და, შესაბამისად, ერთროციტების დალექვის სიჩქარის ზრდასთან. პლაზმის ცილების ცვლილება, სავარაუდოდ, იწვევს ერთროციტების ცილინდრების წარმოქმნას (მონეტების ცილინდრულ დასტაში დაწყობის მსგავსად ერთროციტების დაწყობა) და, შესაბამისად, დალექვის სიჩქარის გაზრდას. მართალია ერთროციტების დალექვის სიჩქარე არასპეციფიური რეაქციაა, მაგრამ ის მაინც განიხილება მწვავე ანთებითი პასუხის კარგ ინდიკატორად. მწვავე ანთების სხვა სიმტომები მოიცავს სომნოლენციას (ძლიანობა), სისუსტეს (განზოგადებული დისკომფორტის ან ავადმყოფობის განცდა), ანორექსიასა (ჭამის სურვილის ნაკლებობა) და კუნთების ტკივილს.

ქრონიკული ანთება

ზედაპირულად შეიძლება ითქვას, რომ მწვავე და ქრონიკულ ანთებას შორის განსხვავება მხოლოდ ხანგრძლივობაშია. ქრონიკულია 2 კვირაზე ან მეტი ხანგრძლივობის ანთება მიუხედავად მისი გამომწვევი მიზეზისა. ასევე შეიძლება აღინიშნოს დამახასიათებელი ჰისტოლოგიური და მექანიკური განსხვავებები. ქრონიკულ ანთებას ზოგჯერ წინ უძღვის წარუმატებელი მწვავე ანთებითი რეაქცია. მაგალითად, თუკი ბაქტერიული დაბინძურება ან უცხო სხეული (მაგალითად მტვერი, მინა, ხის ნაჭერი) ხანგრძლივად რჩება ქრილობაში, მწვავე პასუხი შეიძლება გახანგრძლივდეს ორ კვირამდე. ჩირქის წარმოქმნა, დაჩირქება (ჩირქოვანი გამონადენი) და ქრილობის არასრული შეხორცება შეიძლება იყოს ამ ტიპის ქრონიკული ანთებისთვის დამახასიათებელი.

ქრონიკული ანთება ასევე შეიძლება განვითარდეს როგორც ცალკე პროცესი წინამორბედი მწვავე ანთების გარეშე. ზოგიერთი მიკროორგანიზმის (მაგალითად მიკობაქტერია, რომელიც იწვევს ტუბერკულოზს) უჯრედის კედლებში ლიპიდებისა და ცვილის მაღალი შემცველობაა, რაც მათ ნაკლებად მგრძობიარეს ხდის ფაგოციტების დეგრადაციის მიმართ და, შესაბამისად, შედარებით მდგრადია მწვავე ანთებითი პასუხის ფონზე კლირენსის მიმართ. სხვა მიკროორგანიზმებს, როგორცაა კეთრი, სიფილისი და ბრუცელაზის გამომწვევი მიკროორგანიზმები, შესწევთ უნარი გადარჩენენ მაკროფაგებში და ამით თავიდან აიცილონ მწვავე ანთებითი პასუხით კლირენსი. სხვა მიკროორგანიზმები გამოიმუშავენ ტოქსინებს, რომლებიც აზიანებენ ქსოვილს და იწვევენ გახანგრძლივებულ ანთებას, მას შემდეგაც კი როდესაც მიკროორგანიზმი კვდება. და ბოლოს, ქიმიურმა ნივთიერებებმა, ნაწილაკებმა ან ფიზიკურმა გამლიზიანებლებმა (მაგ., ჩასუნთქულმა მტვერმა, ხის ნატეხებმა და ნაკერების მასალამ) ასევე შეიძლება გამოიწვიოს ხანგრძლივი ანთებითი რეაქცია.

ქრონიკული ანთება ხასიათდება ლიმფოციტებისა და მაკროფაგებისგან შემდგარი მკვრივი ინფილტრატით. თუ მაკროფაგები ვერ ახერხებს ქსოვილის დაზიანების ან ინფექციის შემოფარგვლას, სხეული ცდილობს დაინფიცირებული ადგილის კედლით შემოვლევას და იზოლირებას და ამ გზით წარმოიქმნება გრანულომა. გრანულომა შეიძლება წარმოიქმნას, თუ მწვავე ანთებაზე პასუხის დროს ნეიტროფილები და მაკროფაგები ვერ ანადგურებს მიკროორგანიზმებს. მაგალითად, ზოგიერთი ბაქტერიით (*Listeria sp.*, *Brucella sp.*), სოკოებით (ჰისტოპლაზმოზი, კოქციდიოიდომიკოზი) და პარაზიტებით (ლეიშმანიოზი, შისტოსომიაზი, ტოქსოპლაზმოზი) გამოწვეულმა ინფექციებმა შეიძლება გამოიწვიოს გრანულომის წარმოქმნა. მაგალითად რევმატიკული ართრიტის დროს წარმოქმნილმა დიდმა ანტიგენ-ანტისხეულების კომპლექსებმა ასევე შეიძლება გამოიწვიოს ამ სტრუქტურების ფორმირება. **TNF- α** უმთავრესად წარმართავს გრანულომის ფორმირებას. ზოგიერთი მაკროფაგი დიფერენცირებულია დიდ ეპითელიოიდულ უჯრედებად, რომელსაც არ შეუძლია დიდი ბაქტერიების ფაგოციტირება, მაგრამ შეუძლია ნამსხვრევების და სხვა მცირე ნაწილაკების ჩაჭერა. სხვა მაკროფაგები ერწყმის მრავალბირთვიან გიგანტურ უჯრედებს, რომელიც წარმოადგენს აქტიურ ფაგოციტებს. მათ შეუძლიათ გადაყლაპონ ძალიან დიდი ნაწილაკები - უფრო დიდი, ვიდრე ეს შეუძლია ერთ მაკროფაგს. ეს ორი ტიპის სპეციალიზებული უჯრედი ქმნის გრანულომის ცენტრს, რომელიც გარშემორტყმულია ლიმფოციტების კედლით. თავად გრანულომა ასევე ხშირად ინკაფსულირებულია კოლაგენის ბოჭკოვანი დეპოზიტებით და შეიძლება გახდეს ხრტილოვანი ან შესაძლოა კალციფიცირდეს კალციუმის კარბონატისა და კალციუმის ფოსფატის ჩანართებით.

ტუბერკულოზთან ასოცირებულ კლასიკურ გრანულომას ახასიათებს ეპითელიური უჯრედებისგან შემდგარი კედელი, რომელიც გარშემორტყმულია ხაჭოსებრი ცილოვანი ცენტრით, რომელიც წარმოიქმნება მკვდარი და გახრწნილი ქსოვილისა (კაზეოზური ნეკროზი) და მიკობაქტერიებისგან. გრანულომაში უჯრედების დაშლა იწვევს მჟავებისა და ლიზოსომების ფერმენტული შიგთავსის გამოყოფას მკვდარი ფაგოციტებიდან. ამ არასასიამოვნო გარემოში უჯრედული ნამსხვრევები იშლება და შეიძლება დარჩეს მხოლოდ გამჭვირვალე სითხე (გათხვეადების ნეკროზი). საბოლოოდ ეს სითხე დიფუზირდება და ტოვებს ღრუს, სქელკედლიან სტრუქტურას, რომელსაც ჩანაცვლებული აქვს ნორმალური ქსოვილი და აქვეითებს ორგანოს ფუნქციას.

ჭრილობის შეხორცება

ანთების საბოლოო შედეგია შეხორცება და გამოჯანმრთელება. ყველაზე სასურველ გამოსავალს წარმოადგენს ქსოვილის რეგენერაცია (დაზიანებული ქსოვილის ჩანაცვლება ჯანმრთელი ქსოვილით, როგორც ეს ხდება ნაწლავისა და კანის ეპითელიურ ქსოვილში და ზოგიერთ ორგანოში, მაგალითად ღვიძლში) ნორმალურ სტრუქტურასა და ფუნქციაზე სრულად დაბრუნებით. ამ აღდგენას რეზოლუცია ეწოდება და ის შეიძლება 2 წლამდე გაგრძელდეს. სავარაუდოდ, ლოკალურად გამომუშავებული **IL-10** უნდა ასრულებდეს ამ პროცესში მნიშვნელოვან როლს. რეზოლუცია შეიძლება ვერც მოხდეს თუკი დაზიანება ძალიან დიდია, როდესაც ქსოვილს არ შესწევს რეგენერაციის უნარი, თუკი ინფექციის ფონზე აბსცესი ან გრანულომა ფორმირდება ან დაზიანების უბანში ჭარბობს ფიბრინი. ამ შემთხვევებში, ხდება აღდგენა/შეკეთება და არა რეზოლუცია. ნაწიბურის ქსოვილი შედგება ძირითადად კოლაგენისგან, რომელიც ავსებს დაზიანებულ ადგილს და აღადგენს მთლიანობას, მაგრამ ვერ ასრულებს დაზიანებული ქსოვილისთვის დამახასიათებელ ფუნქციებს, რასაც ფუნქციის კარგვა მოჰყვება.

ჭრილობის შეხორცება მოიცავს ეტაპებს: 1) ავსება, 2) დალუქვა და 3) ჭრილობის შეჭმუხვნა. შეხორცების მახასიათებლები განსხვავებულია ჭრილობის ტიპებს შორის მნიშვნელობისა და ხანგრძლივობის მიხედვით. სუფთა განაკვეთი, როგორცაა ფურცლის კიდით მიყენებული ჭრილობა ან გაკერილი ქირურგიული ჭრილობა, პირველადად ხორცება კოლაგენის სინთეზის ხარჯზე. რადგან ამ ტიპის ჭრილობა ქსოვილის მინიმალური კარგვით ხასიათება და ჭრილობის კიდეები ისე ახლოსაა ერთმანეთთან, რომ ჭრილობის დალუქვის (ეპითელიზაცია) და შეჭმუხვნის (კონტრაქცია) საჭიროება მინიმალურია. ჭრილობების ამ გზით დახურვას პირველადი დაჭიმვით შეხორცება ეწოდება.

სხვა ჭრილობები ასე მარტივად არ იხურება. ღია ჭრილობის შეხორცება, როგორცაა IV სტადიის ნაწოლი, მოითხოვს დიდი მოცულობით ქსოვილის ჩანაცვლებას, ამიტომ ეპითელია-

ლიზაცია, ნაწიბურების წარმოქმნა და შექმუხვნა უფრო მეტხანს გრძელდება და შეხორცება მეორეული დაჭიმვით ხდება. სხვადასხვა ტიპის ქსოვილების დაზიანებისას პირველადი და მეორეული დაჭიმვით შეხორცება სხვადასხვა სიხშირით ხდება.

ეპიდერმული ჭრილობები, რომელიც შეხორცებულია მეორეული დაჭიმვით და გაუკერავი შიდა დაზიანებები, სრულად არ აღდგება შეხორცებისას. საუკეთესო შემთხვევაში, აღდგენილი ქსოვილი იბრუნებს თავდაპირველი დაჭიმვის სიძლიერის 80%-ს. მხოლოდ ეპითელიური, ღვიძლისა და ძვლის ტვინის უჯრედებს შეუძლიათ ნორმალური ქსოვილის სრული მიტოზური რეგენერაცია, რომელიც ცნობილია კომპენსატორული ჰიპერპლაზიის სახელით. ფიბროზულ შემაერთებელ ქსოვილში, როგორცაა სახსრები და იოგები, ნორმალური შეხორცება იწვევს თავდაპირველი ქსოვილის ჩანაცვლებას ახალი ქსოვილით, რომელსაც არ აქვს ზუსტად იგივე სტრუქტურა ან ფუნქცია, როგორც ორიგინალს. ზოგიერთი ქსოვილის შეხორცება ხდება უჯრედების ჩანაცვლების გარეშე. მაგალითად, მიოკარდიუმის ინფარქტის შედეგად მიღებული დაზიანება აღდგება ბოჭკოვანი ქსოვილისგან შემდგარი ნაწიბურით და არა გულის კუნთით. ჭრილობის შეხორცება ხდება სამ ურთიერთგადამფარავ ფაზაში: ანთება, პროლიფერაცია და ახალი ქსოვილის ფორმირება და რემოდელირება და მომნიფება.

ფაზა I: ანთება

ჭრილობის შეხორცების ადრეული ფაზა შეესაბამება მწვავე ანთებიდან გამოჯანმრთელებაზე გადასვლის პერიოდს და იწყება სწრაფად. ანთების ფაზა მოიცავს კოაგულაციას და იმ უჯრედებით ინფილტრაციას, რომელიც მონაწილეობს ჭრილობის შეხორცებაში. ასეთი უჯრედებია თრომბოციტები, ნეიტროფილები და მაკროფაგები. თრომბის ფიბრინის ბადე მოქმედებს როგორც საყრდენი შეხორცებაში მონაწილე უჯრედებისთვის. თრომბოციტები ქმნის კოლტებს და რადგანაც განიცდის დეგრანულაციას, გამოყოფს ზრდის ფაქტორებს. ეს ფაქტორები ბიძგს აძლევს დაუზიანებელი უჯრედების პროლიფერაციას. ნეიტროფილები და მაკროფაგები ასუფთავებს ჭრილობას ნარჩენებისგან (განოვილი კოლტიდან ფიბრინი, მიკროორგანიზმები, ერითროციტები და მკვდარი ქსოვილის უჯრედები). ჭრილობის ასეთი გასუფთავება, რომელიც მოიცავს ფიბრინის კოლტების (or scabs) განოვას ფიბრინოლიზური ენზიმებით, ცნობილია როგორც დანაწევრების პროცესი (debridement). ამის შემდეგ დარჩენილი ნარჩენები დაზიანების ადგილიდან დრენირდება სისხლძარღვებით ან ლიმფური სადინარებით და ანთებასთან დაკავშირებული ვასკულური დილატაციისა და გამავლობის უკუგანვითარება ხდება, ამგვარად კი ხდება ჭრილობის რეგენერაციისთვის ან შეხორცებისთვის მომზადება.

ფაზა II: პროლიფერაცია და ახალი ქსოვილის ფორმირება (რეკონსტრუქცია)

პროლიფერაციის ფაზა იწყება დაზიანებიდან 3-4 დღეში და გრძელდება 2 კვირამდე. ჭრილობა ილუქება და ფიბრინის კოლტის ჩანაცვლება ხდება ნორმალური ქსოვილით ან ნაწიბურით. პროლიფერაციის ფაზა ხასიათდება მაკროფაგების შეჭრით განოვად კოლტში და ფიბრობლასტების (შემაერთებელი ქსოვილის უჯრედები) რეკრუტირება და პროლიფერაცია. ამას შემდეგ მოჰყვება ფიბრობლასტების კოლაგენის სინთეზი, ეპითელიზაცია, ჭრილობის შექმუხვნა და უჯრედული დიფერენციაცია. მაკროფაგები გამოიმუშავებენ სხვადასხვა ბიოქიმიურ მედიატორებს, რომელიც განაპირობებს შეხორცებას შემდეგი გზით:

1. ტრანსფორმირებადი ზრდის ფაქტორი-ბეტა (TGF- β) ასტიმულირებს ფიბრობლასტებს, რომელიც შედის დაზიანების ადგილში კოლაგენის წინამორბედი პროკოლაგენის სინთეზირების მიზნით;
2. ანგიოგენეზის ფაქტორები, როგორცაა სისხლძარღვთა ენდოთელური ზრდის ფაქტორი (VEGF) და ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი-2 (FGF-2), ასტიმულირებს სისხლძარღვთა ენდოთელური უჯრედების წარმოქმნას დაზიანებულ უბანში კაპილარული ტოტების ჩამოყალიბების მიზნით; შემცირებული pH და დაქვეითებული ჭრილობის ჟანგბადით გაჯერება (tension) ასევე ხელს უწყობს ანგიოგენეზს;
3. მატრიქსის მეტალოპროტეინაზები (MMPs) ანადგურებს და ახდენს უჯრედგარე მატრიქსის ცილების (მაგ., კოლაგენი და ფიბრინი) რემოდელირებას დაზიანების ადგილზე.

გრანულაციური ქსოვილი იზრდება ჭრილობაში გარშემომყოფი ჯანმრთელი შემაერთებელი ქსოვილიდან და მოიცავს ინვაზიურ უჯრედებს, ახალ ლიმფურ სადინრებს და გარშემო ქსო-

ვილის კაპილარებიდან წარმოქმნილ ახალ კაპილარებს. ეს აძლევს ახალ ქსოვილს ნითელ და გრანულირებულ შესახედაობას. კაპილარული ტოტები აღმოცენდება სისხლძარღვთა ენდოთელური უჯრედებიდან ქრილობის ირგვლივ და ვრცელდება უკვე იმუნურად მოსუფთავებულ ადგილებში. მარყუჟები წარმოიქმნება ახალგაზრდა კაპილარების შეერთებისას (ანასტომოზი). მარყუჟები უფრო მყიფე და გამავალია, ვიდრე მომნიფებული სისხლძარღვები, რაც ერთროციტებისა და ნეიტროფილების გადინებას განაპირობებს. ერთროციტების ფაგოციტოზი ხდება მაკროფაგების მიერ და ნეიტროფილები ეხმარება ანთებითი ქრილობის შემდგომ დებრიდმენდში (მოსუფთავებაში). თუკი გაჯანსაღება გრძელდება, ბევრი ახალი კაპილარი დიფერენცირდება უფრო დიდი ზომის სისხლძარღვებად, რაც ხელს უწყობს საკვები ნივთიერებების შემოდინებას და მეტაბოლური ნარჩენების მოცილებას. ახალი ლიმფური სადინრები ასევე იზრდება გრანულირებულ ქსოვილში ასეთივე ანუ მსგავსი პროცესით.

შეხორცების გზაზე ქრილობა დაცული უნდა იქნას ამ პროცესში. ეპითელიზაცია არის პროცესი, რომლის დროსაც ეპითელური უჯრედები იზრდება ქრილობაში გარშემომყოფი ჯანმრთელი ქსოვილიდან. ეპითელური უჯრედები მიგრირებს კოლტის ანუ ამ შემთხვევაში საყრდენისკენ MMP-ების გამოყენებით კოლაგენის ჩასანაცვლებლად. მიგრირებული ეპითელური უჯრედები ეკონტაქტება ქრილობის ყველა მხარეს არსებულ მსგავს უჯრედებს და ხურავს ქრილობას. ეპითელური უჯრედები რჩება აქტიურ მდგომარეობაში, გადის დიფერენციაციას და დასაბამს აძლევს სხვადასხვა ეპიდერმულ შრეებს. კანის ქრილობის ეპითელიზაცია შეიძლება დაჩქარდეს, თუ ქრილობა ტენიანია, რაც ხელს შეუშლის თრომბის საყრდენ სტრუქტურად გადაქცევას.

ფიბრობლასტები შეხორცების პროცესის მნიშვნელოვანი უჯრედებია, რადგან ისინი გამოიმუშავენს კოლაგენს და სხვა შემაერთებელი ქსოვილის პროტეინებს. ფიბრობლასტების სტიმულირება ხდება მაკროფაგიდან-მიღებული TGF- β -ით, რათა მოხდეს პროლიფერაცია, ქრილობაში შელწევა და დებრიდმენდის (მოსუფთავების) ადგილზე შემაერთებელი ქსოვილის პროტეინების ჩალაგება. ეს პროცესი მთავრდება ფიბრობლასტების ქრილობაში შესვლიდან 6 დღეში. კოლაგენი არის ცილა, რომელიც ყველაზე უხვად გვხვდება ორგანიზმში. ის დიდი რაოდენობით შეიცავს გლიცინის ამინომჟავებს, პროლინსა და ლიზინს, რომელთაგან ბევრი ენზიმურად მოდიფიცირებულია. პროლინისა და ლიზინის მოდიფიკაცია საჭიროებს რამდენიმე კოფაქტორს, რომელიც აუცილებელია შესაბამისი კოლაგენის პოლიმერიზაციისა და ფუნქციონირებისათვის. მათ შორისაა, რკინა, ასკორბინის მჟავა (ვიტამინი C) და მოლეკულური ჟანგბადი (O_2); რომელიმე მათგანის არარსებობა იწვევს ქრილობების შეხორცების პროცესის დარღვევას.

მოუმნიფებელი კოლაგენი (ანუ პროკოლაგენი) გამოიყოფა ფიბრობლასტების მიერ, როგორც სამი პოლიპეპტიდური ჯაჭვის კომპლექსი, რომელიც მოლეკულური ბმებითაა ერთმანეთთან დაკავშირებული. პროკოლაგენი გარდაიქმნება მომნიფებულ კოლაგენად ტრიმერის ორივე ბოლოში მცირე პოლიპეპტიდური თანმიმდევრობების პროტეოლიზური გზით მოცილებით. შეხორცების პროგრესირებასთან ერთად, კოლაგენის მოლეკულების დაკავშირება ხდება ჯვარედინად ინტრამოლეკულური კოვალენტური ბმებით კოლაგენური ფიბრილების ფორმირების მიზნით შემდგომში ჯვარედინად-დაკავშირებული კოლაგენური ბოჭკოების ჩამოყალიბებით. კოლაგენის მატრიცის სრული შეკრების პროცესს რამდენიმე თვე სჭირდება, რადგან კოლაგენი თავდაპირველად შემთხვევით დეპონირდება, მაგრამ შემდეგ ხელახლა ყალიბდება განმეორებითი დაშლითა (MMP-ებით) და ხელახლა შეკრებით. ამ რემოდელირების დროს კოლაგენური ბოჭკოები მიმართულია მექანიკური სტრესისკენ; შემდგომი ჯვარედინი კავშირი მათებს სიძლიერეს კოლაგენის საბოლოო მატრიქსს.

ქრილობის შექმუხვნა არის ახალი ქსოვილის ჩამოყალიბების საბოლოო პროცესი. ის აუცილებელია ყველა ქრილობის შეხორცებისთვის, მაგრამ განსაკუთრებით მეორეული დაჭიმვით მიმდინარე შეხორცებისთვის. შექმუხვნა შესამჩნევია დაზიანებიდან 6-დან 12 დღეში და ნორმალური შეხორცებისას იგი შეიძლება წარმოადგენდეს ქრილობის კიდის შიგნით მოძრაობას დაახლოებით 0,5 მმ/დღეში სიჩქარით. გრანულაციის ქსოვილში, TGF- β განაპირობებს ზოგიერთ ფიბრობლასტის გადასვლას სპეციალიზებულ უჯრედებში მიოფიბრობლასტებში, რომელიც პასუხისმგებელია ქრილობის შექმუხვნაზე. მიოფიბრობლასტებს აქვთ როგორც გლუვი კუნთების უჯრედების, ასევე ფიბრობლასტების მახასიათებლები. ისინი მიკროსკოპულად ჰგავს ფიბრობლასტებს, მაგრამ განსხვავდება იმით, რომ მათი ციტოპლაზმა შეიცავს პარალელური ბოჭკო-

ების შეკვრას, ისეთივეს რაც აღმოჩენილია გლუვი კუნთების უჯრედებში. ქრილობის შეკუმშვა ხდება მაშინ, როდესაც მიოფიბრობლასტების პლაზმური მემბრანიდან ამყარებს კავშირებს მეზობელ უჯრედებს შორის, კუმშავს მათ ბოჭკოებს და აძლიერებს მეზობელი უჯრედების დაჭიმულობას ქრილობის ძირზე მიმაგრებისას.

ფაზა III: რემოდელირება და მომნიფება

ქსოვილის რემოდელირება და მომნიფება იწყება დაზიანებიდან რამდენიმე კვირაში და ჩვეულებრივ 2 წელი გრძელდება. ამ ფაზის დროს, გრძელდება უჯრედული დიფერენციაცია, ნაწიბურის ჩამოყალიბება და ნაწიბურის რემოდელირება. ქსოვილოვანი რემოდელირებისთვის მთავარი უჯრედებია ფიბრობლასტები ორგანიზებულ მატრიქსში კოლაგენის ჩანართებით. ქსოვილის რეგენერაცია და ქრილობის შეჭმუხვნა გრძელდება რემოდელირებისა და მომნიფების ფაზაში - ფაზა, რომლის დროსაც ხდება ნორმალური ქსოვილის სტრუქტურის აღდგენა და რაც წლების განმავლობაში გრძელდება ხოლმე. ნაწიბურის სახით შეხორცებადი ქრილობების ნაწიბურის ქსოვილი რემოდელირებულია, კაპილარები ქრება და ნაწიბური ხდება ავასკულური (ანუ სისხლძარღვების გარეშე). მომნიფებიდან 2-3 კვირაში ნაწიბურის ქსოვილი იძენს მისი საბოლოო სიმტკიცის ორ მესამედს.

ქრილობის დისფუნქციური შეხორცება

დისფუნქციური ქრილობის შეხორცება და დარღვეული ეპითელიზაცია შეიძლება გამოვლინდების შეხორცების პროცესის ნებისმიერ ეტაპზე. დისფუნქციური ქრილობის შეხორცების მიზეზები შეიძლება იყოს იშემია, ჭარბი სისხლდენა, ჭარბი ფიბრინის ჩანართები, ისეთი დაავადებების არსებობა როგორცაა დიაბეტი, სიმსუქნე, ქრილობის ინფექცია, არაადეკვატური კვება, რიგი მედიკამენტები და თამბაქოს მოხმარება.

ანთებითი პასუხის დროს დისფუნქცია

ჟანგბადის ნაკლებობა (იშემიური) მგრძობიარეა უჯრედული სიკვდილისა და ინფექციის მიმართ, რაც ახანგრძლივებს ანთებას და აყოვნებს შეხორცებას. იშემია ამცირებს ენერჯის პროდუქციას და არღვევს კოლაგენის სინთეზს და რეგენერაციული შემაერთებელი ქსოვილის დაჭიმვის ძალას.

შეხორცება შეიძლება გახანგრძლივდეს თუ სისხლდენა არ შეჩერდება მწვავე ანთების დროს. ჰემორაგია დაზიანებულ ადგილას გადაავადებს შეხორცებას რამდენიმე მიზეზის გამო. თავდაპირველად, სისხლის ჭარბი უჯრედები, რომელიც გროვდება დაზიანების ადგილზე, უნდა გაინმინდოს - პროცესი, რომელიც დამატებით დროს მოითხოვს. კოლტის ფორმირება ზრდის გრანულაციური ქსოვილით ამოსავსები სივრცის მოცულობას და ჟანგბადის დიფუზიისთვის მექანიკური წინაღობის ფუნქციას ასრულებს. ჰიპოვოლემია - სისხლის მოცულობის შემცირება - აფერხებს ანთებას. ჰიპოვოლემიაზე ფიზიოლოგიური პასუხი არის სისხლძარღვის შევიწროება და არა გაფართოება, რომელიც საჭიროა ანთებითი უჯრედების დაზიანების ადგილზე მიტანისთვის. ჰემორაგიის დროს ძალიან დიდი რაოდენობით დაგროვილი ფიბრინი საბოლოოდ აუცილებლად უნდა იქნას ხელახლა შეწოვილი მათი ბოჭკოვან ადჰეზიად ორგანიზების თავიდან აცილების მიზნით. ადჰეზიას ფორმირებულს პლევრალურ, პერიკარდიულ ან აბდომინულ ღრუებში, შეუძლია ორგანოების შეერთება ბოჭკოვანი ჭიმებით და ამ გზით დაზიანებული ორგანოს დამახინჯება ან მოხრჩობა.

დაგროვილი სისხლი წარმოადგენს ბაქტერიებისთვის საუკეთესო კულტურალურ გარემოს, რის გამოც ხელს უწყობს ინფექციის გახანგრძლივებას ჩირქოვანი ექსუდატის წარმოქმნის მატებით. გახანგრძლივებულ ინფექციას შეუძლია ხელი შეუწყოს ჭარბი ნაწიბურის ფორმირებას ან შეხორცების სრულად თავიდან აცილებას. ქრილობის გაგრძელებული ინფექცია, რასაც ქრილობის სეფსისი ეწოდება, შეიძლება ნამკურნალები იყოს რამდენიმე გზით. ყველაზე მნიშვნელოვანია ნეკროზული ქსოვილის და უცხო სხეულების მოცილება. აღნიშნული მოცილება შეიძლება მოხდეს ქირურგიული გზით ან შთანმთქმელი ნახვევის გამოყენებით. ქრილობის ირიგაცია და ანტიბიოტიკოთერაპია ასევე შეიძლება ეფექტური იყოს ქრილობის ინფექციასთან ბრძოლის თვალსაზრისით.

ოპტიმალური კვება მნიშვნელოვანია შეხორცების სამივე ფაზაში, რადგან მეტაბოლური საჭიროება შეხორცების დროს მატულობს. სამკურნალოდ ყველაზე აუცილებელი საკვები ნივთიერებებია გლუკოზა, ჟანგბადი და ამინომჟავები. ლეიკოციტებს ესაჭიროებათ გლუკოზა ადენოზინტრიფოსფატის (5'-ATP) წარმოებისთვის, ეს კი საჭიროა ქემოტაქსის, ფაგოციტოზის, უჯრედშორისი ფაგოციტოზისა და შეხორცების დასაწყებად; ამიტომაც ინსულინით არასაკმარისად ნამკურნალები დიაბეტის მქონე პირების ჭრილობები ცუდად ხორცდება. დიაბეტის მქონე პირები ასევე არიან იშემიური ჭრილობის რისკის ქვეშ, რადგან მათ, სავარაუდოდ, აქვთ როგორც მცირე კალიბრის სისხლძარღვოვანი პათოლოგიები, რომელიც აზიანებენ მიკროცირკულაციას და ასევე აქვთ შეცვლილი (გლიკოზირებული) ჰემოგლობინი (რომელსაც ახასიათებს გაზრდილი მიდრეკილება ჟანგბადის მიმართ და ამიტომ არ გამოათავისუფლებს ჟანგბადს ქსოვილებში). ჰიპოქსემიური მდგომარეობის დროს ასევე ირღვევა ჟანგბადით მომარაგება, რადგან იშემიური ქსოვილი მგრძობიარეა ინფექციის მიმართ. ჰიპოპროტეინემია ახანგრძლივებს ანთებას, რადგან მასთან ასოცირებული ხელმისაწვდომი ამინომჟავების შემცირება ხელს უშლის ფიბრობლასტების პროლიფერაციას და კოლაგენის სინთეზს. სხვა კვებითი ინგრედიენტები, მათ შორის, რკინა, თუთია, მანგანუმი, სპილენძი და ვიტამინები A და C, როგორც კოფაქტორები ასევე საჭიროა კოლაგენის სინთეზისთვის. არასწორი კვება ზრდის ჭრილობის ინფექციის რისკს, ანელებს შეხორცებას და ამცირებს ჭრილობის დაჭიმვის ძალას.

მედიკამენტები, მათ შორის, ანტინეოპლასტიკური (ანტისიმსივნური) აგენტები, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები და სტეროიდები, აფერხებს ჭრილობების შეხორცებას. ანტინეოპლასტიკური აგენტები ანელებს უჯრედის დაყოფას და აფერხებს ანგიოგენეზს. მიუხედავად იმისა, რომ არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები თრგუნავს პროსტაგლანდინების გამომუშავებას და მწვავე ანთებას, ხსნის ტკივილს და მათ ასევე შეუძლიათ შეაფერხონ ჭრილობების შეხორცება, განსაკუთრებით კი ძვლის ფორმირება და შეიძლება ხელი შეუწყონ ჭარბი ნაწიბურების წარმოქმნას. ანთების საწინააღმდეგო სტეროიდები ხელს უშლის მაკროფაგების მიგრაციას დაზიანების ადგილზე და აფერხებს კოლაგენაზს და პლაზმინოგენის აქტივატორის გამოყოფას. სტეროიდები ასევე აფერხებს პროლიფერაციის ფაზაში ფიბრობლასტების მიგრაციას ჭრილობაში და ანელებს ეპითელიზაციას. თამბაქოს კვამლში შემავალი ტოქსიკური აგენტები (მაგალითად, ნიკოტინი, ნახშირბადის მონოქსიდი და წყალბადის ციანიდი) ანელებს ჭრილობის შეხორცებას და ზრდის ჭრილობის ინფექციის რისკს.

შეხორცების რეკონსტრუქციის ფაზის დროს დისფუნქცია

რეკონსტრუქციის ფაზაში სამ ძირითად პროცესს წარმოადგენს კოლაგენის მატრიცის შეკრება და რემოდელირება, ჭრილობის სარეცელის (bed) ეპითელიზაცია და ჭრილობის შეჭმუხვნა. დისფუნქციური ჭრილობის შეხორცება შეიძლება განპირობებული იქნას ამ სამი პროცესიდან ნებისმიერის დარღვევით.

კოლაგენის მატრიცის შეკრების დარღვევა

რიგმა ფაქტორებმა შეიძლება ხელი შეუშალოს კოლაგენის გამომუშავებას შეხორცებით ქსოვილებში, მათი უმეტესობა კვებითი ფაქტორებია. მაგალითად, სურავანდი არის მდგომარეობა, რომელიც გამოწვეულია ასკორბინის მჟავის დეფიციტით, ერთ-ერთი კოფაქტორი, რომელიც საჭიროა ამინომჟავის მოდიფიკაციისთვის და აუცილებელია კოლაგენის მატრიცის სათანადო შეკრებისთვის. სურავანდის გართულებას წარმოადგენს ცუდად ჩამოყალიბებული კოლაგენური მატრიცა და, ამის გამო, ჭრილობების შეხორცების მნიშვნელოვნად გაუარესება. სხვა საკვები ნივთიერებები, მათ შორის, რკინა, სპილენძი და კალციუმი, დამატებით როლს ასრულებს კოლაგენის მოდიფიკაციისა და შეკრებისთვის საჭირო ფერმენტულ რეაქციებში. თუმცა, ჩვეულებრივ, ამ ნივთიერებების მცირე რაოდენობის ფონზე გამოვლენილი დეფიციტი არ არის კლინიკურად მნიშვნელოვანი. კვების თვალსაზრისით, ცილების სათანადო მიღება ასევე აუცილებელია კოლაგენის სინთეზისთვის. ამინომჟავა მეთიონინი, რომელიც გვხვდება ცილებში, გარდაიქმნება ცისტეინად, რომელსაც კოლაგენის სინთეზში ორმაგი ფუნქცია ეკისრება: 1) კოლაგენის სინთეზისთვის საჭირო ენზიმურ რეაქციებში მოქმედებს როგორც მნიშვნელოვანი

კოფაქტორი; და 2) იგი შეიცავს გოგირდს, რომელიც ხელს უწყობს ძლიერი კოვალენტური ბმების ფორმირებას ჯვარედინი დაკავშირებულ კოლაგენის ბოჭკოებში.

დისფუნქციური კოლაგენის სინთეზი მოიცავს კოლაგენის ჭარბ პროდუქციას, ინვევს ზედაპირის „გადაჭარბებით შეხორცებას“, რასაც თან სდევს ჰიპერტროფიული ნანიბურის ანუ კელოიდის ჩამოყალიბება. ჰიპერტროფიული ნანიბური ჩნდება, მაგრამ რჩება ჭრილობის თავდაპირველ საზღვრებში და დროთა განმავლობაში რეგრესიას განიცდის. კელოიდი არის ზედაპირიდან ნამონეული ნანიბური, რომელიც ვრცელდება ჭრილობის თავდაპირველ საზღვრებს მიღმა, იჭრება მიმდებარე ქსოვილში და, სავარაუდოდ, ხასიათდება ქირურგიული მოცილების შემდეგ რეციდივის განვითარებით. ვლინდება კელოიდების წარმოქმნის ოჯახური ტენდენცია, უფრო მეტად ვლინდება შავკანიანებში, ვიდრე თეთრკანიანებში.

კელოიდის მსგავსად, ჰიპერტროფიული ნანიბურიც ვითარდება ხოლმე, მაგრამ განსხვავდება იმით, რომ ის რჩება ჭრილობის თავდაპირველ საზღვრებში. ჰიპერტროფიული ნანიბური რეგრესირებს დროთა განმავლობაში, კელოიდი კი არა. ორივე ნანიბური გამოწვეულია კოლაგენის სინთეზისა და კოლაგენის დეგრადაციის შორის დარღვეული ნონასწორობით, სადაც სინთეზი აჭარბებს დეგრადაციას. მიუხედავად იმისა, რომ ამ დისბალანსის ზუსტი მექანიზმი უცნობია, ბოლო დროინდელი მტკიცებულებებით სავარაუდოა, რომ კელოიდურ ფიბრობლასტებს ახასიათებთ აპოპტოზის დაბალი ინტენსივობა და ამასთან არ შესწევთ უნარი უპასუხონ ნორმალურ სუპრესიულ უკუკავშირს.

დარღვეული ეპითელიზაცია

ეპითელიზაციის პროცესი ითრგუნება ანთების სანინალმდეგო სტეროიდებით ჰიპოქსემიითა და საკვების დეფიციტით. ანთების სანინალმდეგო სტეროიდები თრგუნავს ბიოქიმიური მედიატორების ფაგოციტის წარმოქმნას, რომელიც საჭიროა ეპითელიზაციისთვის, ჰიპოქსემია ინვევს პროცესისთვის აუცილებელ უჯრედის ენერგეტიკულ შიმშილს და საკვები თუთია აუცილებელია MPP აქტივობისთვის, რაც სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია უჯრედის მიგრაციისთვის.

ჭრილობის მოვლის ტექნიკა ასევე შეიძლება ახდენდეს გავლენას ეპითელური უჯრედის მიგრაციაზე. გარეგანი ჭრილობები, რომელთა დრენირება ან შეხორცება მეორეული დაჭიმვით ხდება, ხშირად კლინიკურად გასუფთავებულია (debrided) და დაცულია ნახვევის გამოყენებით. იდეალური ნახვევი არის ის, რომელიც შთანთქავს გარკვეულ გამონადენს კოლტის ან გრანულაციის ქსოვილში შეჭრის გარეშე. იმის გამო, რომ შეხორცების დროს ეპითელური უჯრედები უნდა გადაადგილდნენ ჭრილობის გასწვრივ, სახვევები, რომელიც ასუფთავებს ჯანმრთელ ეპითელიალურ უჯრედებს ნეკროზულ ქსოვილებთან ერთად, ახანგრძლივებს ეპითელიალიზაციას. ბევრი ხსნარი, რომელიც ტრადიციულად გამოიყენებოდა ჭრილობების გასანმენდად ან დასამუშავებლად, აღმოჩნდა რომ ზიანის მომტანია ჭრილობის სარეცელში არსებული მყიფე ახალი უჯრედებისთვის. ნორმალური ფიზიოლოგიური ხსნარი არის ყველაზე უვნებელი ხსნარი, რომელიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას იმ ჭრილობის გასანმენდად ან ირიგაციისთვის, რომელიც შეხორცდება ეპითელიალიზაციის გზით. ხსნარები, როგორცაა პოვიდონი-იოდი და წყალბადის ზეჟანგი შრება და უფრო აფერხებს, ვიდრე ხელს უწყობს ეპითელური უჯრედების მიგრაციას.

დარღვეული შეჭმუხვნა

ჭრილობის ჭარბად შეჭმუხვნა შეიძლება გახდეს დეფორმაციის ანუ კონტრაქტურის მიზეზი. დამწვრობითი ჭრილობები განსაკუთრებით მონყვლადებია კონტრაქტურების განვითარების მიმართ. შიდა კონტრაქტურები ასევე შეიძლება გამოვლინდეს და ეს ხშირია ღვიძლის ციროზის დროს. შინაგანად, ნანიბუროვანი ქსოვილი, რომელიც იჭმუხნება, ზღუდავს სისხლის ნაკადს, რამაც შეიძლება ხელი შეუწყოს პორტული ჰიპერტენზიისა და საყლაპავის ვარიკოზების განვითარებას. შინაგანი შეჭმუხვნითი დეფორმაციის სხვა ტიპებს მიეკუთვნება თორმეტგოჯა ნაწლავის სტრუქტურა, რომელიც გამოწვეულია წყლულის დისფუნქციური შეხორცებით და საყლაპავის სტრუქტურები, რომელიც გამოწვეულია ქიმიური დამწვრობით.

სათანადო პოზიციონირება და დიაპაზონით მოძრაობითი ვარჯიშები, ასევე ოპერაცია, წარმოადგენს იმ ფიზიკურ საშუალებებს, რომელიც გამოიყენება მიოფიბრობლასტების ჭარბი და-

ჭიმვის გადასალახავად (ეს ნარმოადგენს კონტრაქტურების წინაპირობას). ჭრილობის შეჭმუხვნის კონტროლის ფარმაკოლოგიური მეთოდების კლინიკური გამოყენება ჯერ კიდევ დიდწილად ექსპერიმენტულია, მაგრამ მოიცავს მიოფიბრობლასტების შეჭმუხვნის კონტროლს კოლხიცი-ნის მსგავსი გლუვი კუნთოვანი უჯრედების ინჰიბიტორების გამოყენებით და კოლაგენის მატრიცის სათანადო შეკრების დათრგუნვას მედიკამენტებით, რომელიც ხელს უშლის კოლაგენის ჯვარედინი კავშირის ჩამოყალიბებას ან MMP-ს აქტივობას. მკურნალობის ეს მეთოდი ეფუძნება ცოდნას, რომ კოლაგენთან დაკავშირებულ მიოფიბრობლასტს შეუძლია შეჭმუხნული უჯრედების ამ პოზიციაში „ჩაკეტვა“.

ჭრილობის დარღვევა (disruption) - ნაკერის გახსნა

ნაკერით დახურული ჭრილობების შეხორცებისას პოტენციური გართულება შეიძლება იყოს დეჰისცენცია, ანუ ჭრილობის გახსნა ნაკერში. დეჰისცენციის ყველაზე დიდი ალბათობა ნაკერის დადებიდან 5-12 დღის შემდეგ აღინიშნება, ანუ როგორც უცნაურიც არ უნდა იყოს იმ დროს, როდესაც კოლაგენის სინთეზი თავის პიკს აღწევს. დეჰისცენციის შემთხვევების დაახლოებით 50% ასოცირდება ჭრილობის სეფსისთან, თუმცა დეჰისცენცია ასევე შეიძლება გამოვლინდეს ნაკერების ზედმეტად დაჭიმვის დროსაც. სიმსუქნე ზრდის ნაკერების განყვეტის რისკს, რადგან ცხიმოვანი ქსოვილი ძნელად იკერება. ჭრილობის დეჰისცენცია ჩვეულებრივ ვლინდება ჭრილობიდან სეროზული გამონადენის ფონზე. გარდა ამისა, პაციენტებმა შეიძლება აღნიშნონ „რალაცის განყვეტის“ შეგრძნება. ამ დროს სასწრაფო ქირურგიული მეთვალყურეობაა საჭირო.

პედიატრია: ახალშობილის თანდაყოლილი იმუნიტეტი

ახალშობილებს ჩვეულებრივ აღენიშნებათ დროებით დათრგუნული ანთებითი და იმუნური ფუნქცია, რადგან ისინი სტერილური გარემოდან იბადებიან. მაგალითად, ნეოტროფილებსა და სავარაუდოდ მონიციტებსაც შესაძლოა არ გააჩნდეთ ეფექტიანი ქემოტაქსისის უნარი. ქემოტაქსისის ფაქტორებზე არასაკმარისი პასუხი, როგორც ჩანს, გამონვეულია ფაგოციტების პლაზმურ მემბრანაში სითხის ნაკლებობით, რის გამოც ფსევდოპოდის ფორმირება და მიგრაცია დარღვეულია. ახალშობილები მიდრეკილნი არიან ქემოტაქსისურ დეფექტებთან დაკავშირებული ინფექციების მიმართ, სტაფილოკოკით გამონვეული კანის აბსცესებისა და კანის კანდიდოზის ჩათვლით. გარდა ამისა, საშვილოსნოს ინფექციის ან რესპირატორული უკმარისობით გამონვეული სტრესის ქვეშ მყოფი ახალშობილების ნეიტროფილები, ხასიათდება შემცირებული ჟანგვითა და ბაქტერიული რეაქციებით.

ახალშობილებს ასევე აქვთ კომპლემენტის ნაწილობრივ დეფიციტი, განსაკუთრებით ალტერნატიული გზის კომპონენტების. მათ აქვთ B ფაქტორის შედარებითი დეფიციტი და უვითარდებათ მძიმე, აბსოლუტური სეფსისი და მენინგიტი, როდესაც ინფიცირდებიან ბაქტერიებით, რომელთა მიმართ დედისგან არ აქვთ მიღებული ანტიბიოტიკები. მანოზას დამაკავშირებელი ლექტინის დაბალი დონე ზრდის ახალშობილთა საავადმყოფოში შეძენილი სეფსისის რისკს. ახალშობილებს ასევე შეიძლება ჰქონდეთ ზოგიერთი კოლექტინისა და კოლექტინის მსგავსი ცილების დეფიციტი. ეს განსაკუთრებით ეხება დღენაკლულ ახალშობილებს. რესპირატორული დისტრეს სინდრომის მქონე ზოგიერთ დღენაკლულ ახალშობილს აქვს მინიმუმ ერთი კოლექტინის დეფიციტი, რომელიც უზრუნველყოფს თანდაყოლილ დაცვით უნარს სასუნთქი გზების ინფექციების მიმართ.

ასაკის მატება: ასაკოვან პოპულაციაში თანდაყოლილი იმუნიტეტი

ასაკოვანი პოპულაცია ასევე არის დარღვეული ანთებითი პასუხის ან ჭრილობის შეხორცების რისკის ქვეშ. ზოგიერთ შემთხვევაში, შეხორცების დაქვეითება პირდაპირ არ არის დაკავშირებული ზოგადად დაბერებასთან, თუმცა შეიძლება იყოს დაკავშირებული ქრონიკულ დაავადებებთან, როგორცაა გულ-სისხლძარღვთა დაავადება ან შაქრიანი დიაბეტი. დაბერება ასევე ცვლის ქსოვილის მიკროგარემოს და მაკროფაგების ფუნქციას ჭრილობების შეხორცების ნეოანგიოგენეზის და ფიბროზის ცვლილებებთან ერთად. გარდა ამისა, ბევრ ხანდაზმულს ესაჭირო-

ება ისეთი მედიკამენტები, როგორცაა ანთების საწინააღმდეგო სტეროიდები, რომელიც ხელს უშლის შეხორცების პროცესს.

ხანდაზმულებს აღენიშნებათ მომატებული მგრძობელობა ფილტვების, საშარდე გზებისა და კანის ბაქტერიული ინფექციების მიმართ. დაქვეითებული მგრძობელობის ან მობილურობისა და კანის ფიზიოლოგიური ცვლილებების გამო, ხანდაზმულებს აქვთ სხვადასხვა ჭრილობების მომატებული რისკი. ასაკთან ერთად, კანქვეშა ცხიმი ილევა, მცირდება დამცავი ფენა. კოლაგენის ბოჭკოები ხდება სქელი და ელასტინის გარკვეული პროცენტი იკარგება, რაც შემდგომში განაპირობებს დამცველობითი ფუნქციის დაკარგვას. კანის რეგენერაციული უნარი შენარჩუნებულია დაბერების ფონზე, მაგრამ ეპიდერმისში ვლინდება ასაკთან დაკავშირებული ცვლილებები, კაპილარების ატროფიის ჩათვლით. პერფუზიის შემდგომი შემცირება ახალგაზრდებთან შედარებით ხანდაზმულებს უფრო მგრძობიარეს ხდის ჭრილობის სარეცელზე ჰიპოქსიის არასასურველი ეფექტების მიმართ. გარდა ამისა, დაბერებულ ფიბრობლასტებს შეიძლება აღენიშნოთ უფრო ნელი პროლიფერაციის ტემპი, რაც შესაძლოა ჭრილობის შეხორცების შენელების მიზეზი გახდეს.

იმუნოსენსენცია გავლენას ახდენს როგორც თანდაყოლილ, ისე ადაპტირებულ იმუნურ სისტემაზე, ზღუდავს პასუხებს როგორც ინფექციებზე, ასევე ვაქცინებზე. თანდაყოლილი რეზისტენტობის რამდენიმე უჯრედული კომპონენტი დეფინიციურია (მაგ., ალვეოლარული მაკროფაგები) ან აქტივობა დაქვეითებულია (მაგ., ნეიტროფილების ქემოტაქსისი, დეგრანულაცია და ფაგოციტოზი). ამ შემცირებული ანთებითი უჯრედული აქტივობის ერთ-ერთ ასხნას წარმოადგენს ასაკთან დაკავშირებული რამდენიმე (თუ არა ყველა) TLRs-ის გამოხატვისა და ფუნქციის შესუსტება. ასევე ხდება ცვლილებები T უჯრედებში და NK უჯრედებში. პროანთებითი ციტოკინების (მაგ., IL-6, TNF- α და IL-1 β) დონეები მატულობს ასაკთან ერთად და შეიძლება ხელი შეუწყოს სისტემური დაავადების განვითარებას.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Ramanan D, Cadwell K. Intrinsic defense mechanisms of the intestinal epithelium. *Cell Host Microbe*. 2016;19(4):434–441.
- Rivera A, et al. Innate cell communication kick-starts pathogen-specific immunity. *Nat Immunol*. 2016;17(4):356–363.
- Suarez-Carmona M, et al. Defensins: “simple” antimicrobial peptides or broad-spectrum molecules? *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26(3):361–370.
- Jaillon S, et al. Fluid phase recognition molecules in neutrophil-dependent immune responses. *Semin Immunol*. 2016;28(2):109–118.
- Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*. 2016;8(1):51.
- Shen SJ, Wong CHY. Bugging inflammation: role of the gut microbiota. *Clin Transl Immunology*. 2016;5(4):e72.
- Nunn KL, Forney LJ. Unraveling the dynamics of the human vaginal microbiome. *Yale J Biol Med*. 2016;89(3):331–337.
- Ricklin D, Reis ES, Lambris JD. Complement in disease: a defence system turning offensive. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(7):383–401.
- Beltrame MH, et al. MBL-associated serine proteases (MASPs) and infectious diseases. *Mol Immunol*. 2015;67(1):85–100.
- Karpman D, et al. Complement interactions with blood cells, endothelial cells and microvesicles in thrombotic and inflammatory conditions. *Adv Exp Med Biol*. 2015;865:19–42.
- Witkowski M, Landmesser U, Rauch U. Tissue factor as a linbetween inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(4):297–303.

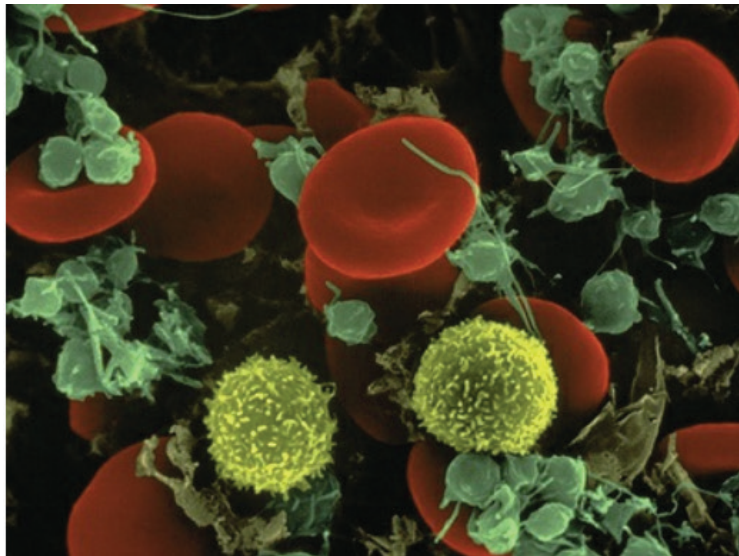
- Bork K. A decade of change: recent developments in pharmacotherapy of hereditary angioedema (HAE). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):183–192.
- Mullen LM, Chamberlain G, Sacre S. Pattern recognition receptors as potential therapeutic targets in inflammatory rheumatic disease. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:122.
- Joosten LAB, et al. Toll-like receptors and chronic inflammation in rheumatic diseases: new developments. *NaRev Rheumatol*. 2016;12(6):344–357.
- Mathern DR, Heeger PS. Molecules great and small: the complement system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(9):1636–1650.
- Penberthy KK, Ravichandran KS. Apoptotic cell recognition receptors and scavenger receptors. *Immunol Rev*. 2016;269(1):44–59.
- Kim YK, Shin J-S, Nahm MH. NOD-like receptors in infection immunity, and disease. *Yonsei Med J*. 2016;57(1):5–14
- Patel S. Inflammasomes, the cardinal pathology mediators activated by pathogens, allergens and mutagens: A critical review with focus on NLRP3. *Biomed Pharmacother*. 2017;92:819–825.
- Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):14–24.
- Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: from physiopathology to therapy. *J Hepatol*. 2016;64(6):1403–1415.
- Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):49–62.

თავი 8

შეგუებითი (ადაპტაციური) იმუნიტეტი

ადამიანის სხეულის დაცვის მესამე ხაზი არის შეგუებითი (შეძენილი) იმუნიტეტი, რომელსაც ხშირად უწოდებენ იმუნურ პასუხს ან იმუნიტეტს და შედგება ლიმფოციტების (სურათი 8.1) და შრატის ცილებისგან, რომელსაც ანტისხეულები ეწოდება. მას შემდეგ, რაც გარე ბარიერების შემადგენელი დამცავი მექანიზმები (დაცვის პირველი ხაზი) ზიანდება და ანთება ვითარდება (დაცვის მეორე ხაზი), ადაპტაციური (შეგუებითი) იმუნური პასუხი იწყებს მოქმედებას. ამრიგად, ანთება წარმოადგენს „პირველ რეაგირებას“, რომელიც ეფუძნება თავდაპირველ დაზიანებას და ანელებს ინფექციის გავრცელებას, ხოლო ადაპტაციური იმუნიტეტი არის „მეორადი პასუხი“, რომელიც ისაზღვრება ინფექციისადმი თავდაპირველი დაცვით და უზრუნველყოფს გრძელვადიან დაცვას ხელახალი ინფექციისგან. ბუნებრივი იმუნიტეტი, განსაკუთრებით ანთება, და ადაპტაციური იმუნიტეტი ინტენსიურად ურთიერთქმედებენ და ავსებენ ერთმანეთს. ადაპტაციური იმუნური პასუხის განვითარებისთვის აუცილებელია ბუნებრივი წინააღმდეგობის კომპონენტების არსებობა. საპირისპიროდ, შეგუებითი იმუნიტეტი ააქტივებს ბუნებრივი იმუნიტეტის სისტემას. ამრიგად, ორივე სისტემა აუცილებელია ინფექციური დაავადებებისგან სრული დაცვისთვის.

სურათი 8.1 ლიმფოციტები (ყვითელი), ერითროციტები, თრომბოციტები



ანთება და შეგუებითი იმუნიტეტი განსხვავდება რამდენიმე მახასიათებლით. პირველი, შეგუებითი იმუნიტეტი ვითარდება შედარებით ნელა ვიდრე ანთება. ანთების კომპონენტები სანყისადვე ვლინდება სისხლსა და ქსოვილებში და ქსოვილის დაზიანების შედეგად სწრაფადვე აქტიურდება. შეგუებითი იმუნიტეტი ინდუცირებადი. იმუნური პასუხის ეფექტორები, ლიმფოციტები და ანტისხეულები, სანყისადვე არ არსებობს მაგრამ შეიძლება გამომუშავდეს ინფექციის საპასუხოდ. მეორე, თითოეული ანთებითი პასუხი მსგავსია მიუხედავად ქსოვილის დაზიანების გამომწვევი მიზეზისა და მიუხედავად იმისა, ანთების ადგილი დაბინძურებულია მიკროორგანიზმებით თუ სტერილური. შეგუებითი იმუნური პასუხი საოცრად სპეციფიკურია. ლიმფოციტები და ანტისხეულები გამომუშავებული კონკრეტული ინფექციური აგენტის მიმართ უკიდურად სპეციფიკურია ამ აგენტის მიმართ. სხვადასხვა ინფექციური აგენტი იწვევს სხვადასხვა ლიმფოციტებისა და ანტისხეულების გამომუშავებას. მესამე, ანთების ნარჩენი მედიატორები სწრაფად უნდა მოიხსნას, რათა შეიზღუდოს მიმდებარე ჯანსაღი ქსოვილის დაზი-

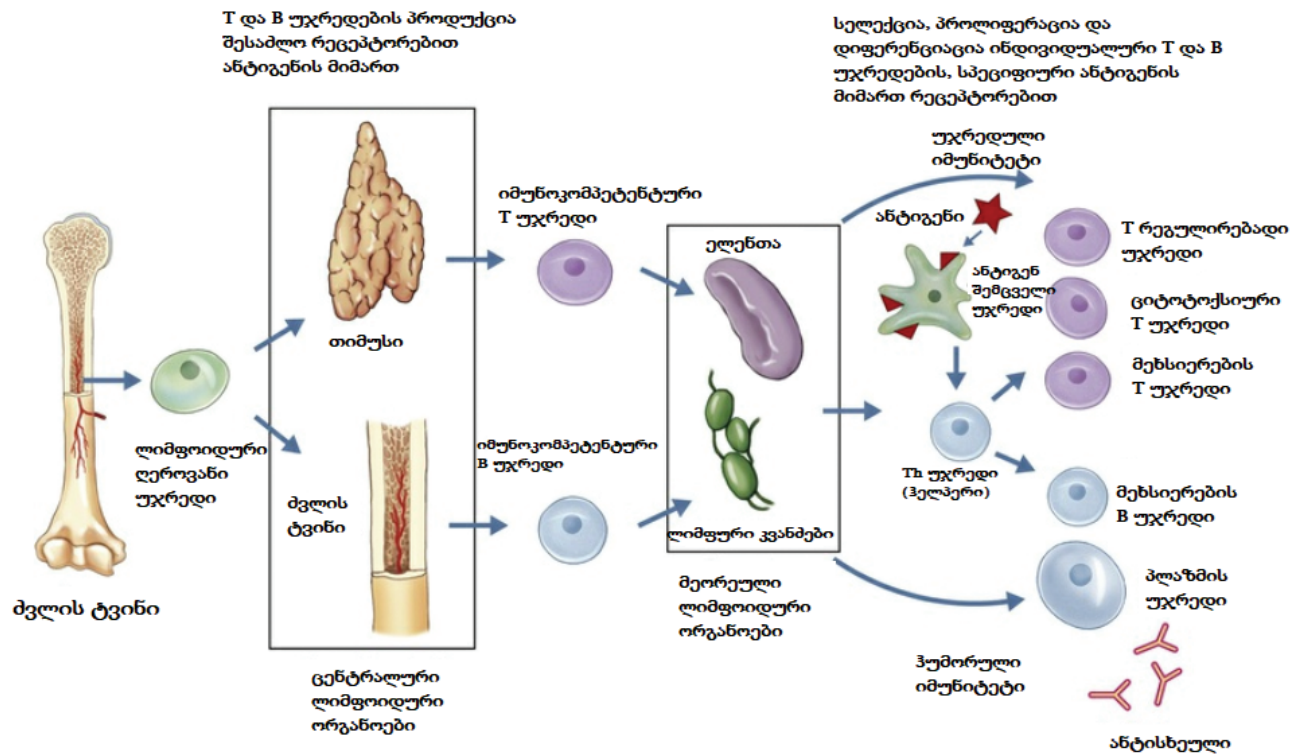
ანება და დაინყოს გამოჯანმრთელების პროცესი. შეგუებითი იმუნური პასუხის ეფექტორები ხანგრძლივი და სისტემურია, რაც უზრუნველყოფს ხანგრძლივ დაცვას კონკრეტული ინფექციური აგენტისგან. მეოთხე, ქსოვილის მორეციდივე დაზიანებაზე ან იმავე მიკროორგანიზმით გამონვეულ განმეორებით ინფექციაზე ანთებითი პასუხის აქტივაცია, ზოგადად, იდენტურია. შეგუებით იმუნურ პასუხს აქვს მესხიერება. იმავე ორგანიზმით რეინფიცირების შემთხვევაში, დამცველობითი ლიმფოციტები და ანტისხეულები სწრაფადვე წარმოიქმნება, რითიც ხდება პერმანენტული ხანგრძლივი დაცვა. ამგვარად შეგუებითი იმუნიტეტის პასუხი ხასიათდება როგორც ინდუცირებულ, სპეციფიკურ და ხანგრძლივ, ისე მესხიერების მქონედ.

ანთების, შეგუებითი იმუნიტეტისა და ანთების ურთიერთ სარგებლიანი მოქმედება ზოგჯერ მარცხინია.

შეგუებითი იმუნიტეტის მთავარი მახასიათებლები

შეგუებითი იმუნური სისტემა საკუთარი ლექსიკით ხასიათდება (სურათი 8.2). გარკვეულ ალბათობით ჯანმრთელი ზრდასრული ადამიანის იმუნური სისტემა ამოიცნობს გარკვეულ სუბსტანციებს როგორც უცხო, ანუ „არასაკუთარს“. აღნიშნული სუბსტანციები, რომელთაც უცხო ანტიგენები ეწოდება, ხშირად ასოცირებულია ისეთ პათოგენებთან როგორცაა ვირუსები, ბაქტერიები, სოკო ან პარაზიტები. ისინი ასევე აღმოჩენილია არაინფექციურ გარემო აგენტებში როგორცაა ყვავილის მტვერი, საკვები და ფუტკრის შხამი და ისეთ საშუალებებში როგორცაა ნამლები, ვაქცინები, ტრანსფუზიის პროდუქტები და გადანერგილი ქსოვილები (ცხრილი 8.1). შეგუებითი იმუნური პასუხის პროდუქტები (მაგ., ეფექტორები) მოიცავს ანტისხეულებს (ზოგჯერ უწოდებენ იმუნოგლობულინებს) და ლიმფოციტებს რომლებიც ხასიათდება სპეციფიკურობით გარკვეული ანტიგენების მიმართ.

სურათი 8.2 იმუნური პასუხის მიმოხილვა



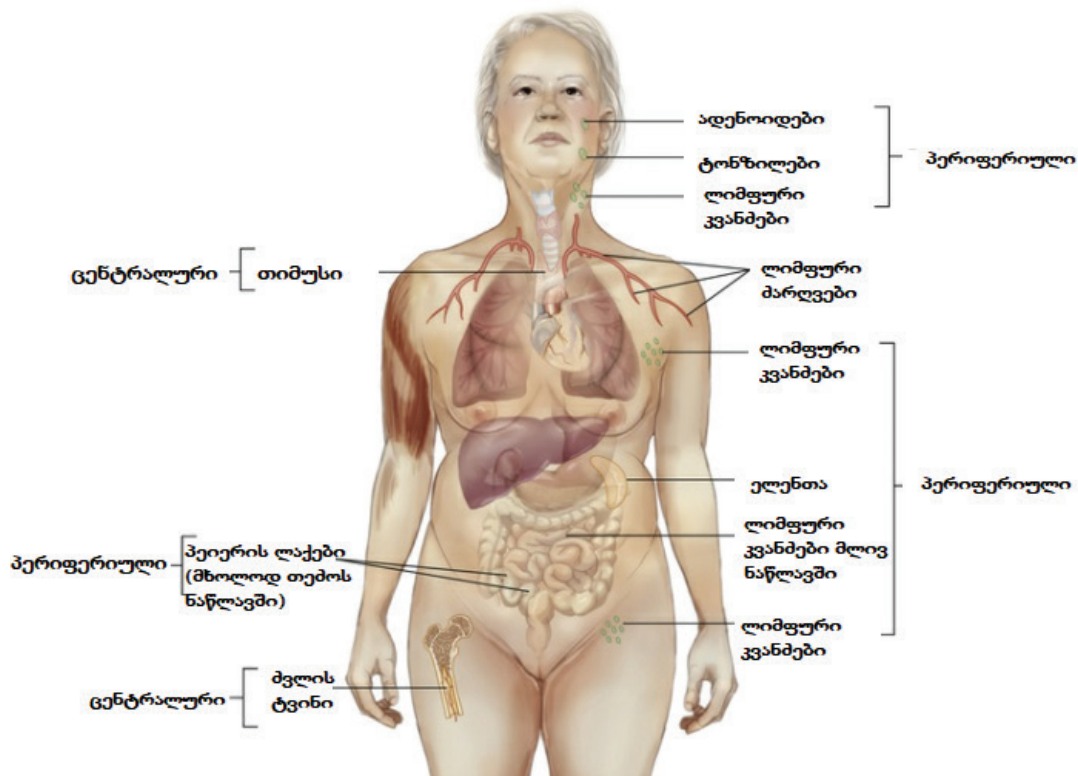
ცხრილი 8.1

ანტიგენის წყარო	დაცვა: აქტიური დაავადების გადალახვა	დაცვა: ვაქცინაცია	დიაგნოზი	მკურნალობა
ინფექციური აგენტები	პათოგენურ მიკროორგანიზმებს ანეიტრალებს და ანადგურებს (მაგ., ვირუსული ინფექციების წინააღმდეგ ანტისხეულებითი პასუხი)	ინვევს უსაფრთხო და დამცველობით იმუნურ პასუხს (მაგ., რეკომენდებულია ბავშვების ვაქცინები)	ინფექციური ანტიგენებისგან მოციკულირე ანტიგენები ან ანტისხეულები (მაგ., ჰეპატიტი b-ს დიაგნოსტიკა)	პასიური მკურნალობა ანტისხეულებით ინფექციის მკურნალობის ან პრევენციის მიზნით (მაგ., ჰეპატიტი A-ს მიმართ ანტისხეულების გამოყენება)
კიბო	სიმსივნის ზრდის ან გავრცელების პრევენცია (მაგ., იმუნური ზედამხედველობა კიბოს ადრეულ ეტაპზე პრევენციის მიზნით)	კიბოს ზრდის ან გავრცელები პრევენცია (მაგ., ვაქცინაცია კიბოს ანტიგენებით)	მოციკულირე ანტიგენის გაზომვა (მაგ., პროსტატის კიბოს დიაგნოსტიკისთვის ცირკულირებადი PSA)	იმუნოთერაპია (მაგ., კიბოს მკურნალობა კიბოს ანტიგენების მიმართ ანტისხეულების გამოყენებით)
გარემო სუბსტანციები	სხეულში შეჭრის პრევენცია (მაგ., IgA-ს გამომუშავება აფერხება პოტენციური ალერგენების სისტემურ ზემოქმედებას)	არ არის ნათელი მაგალითი	ცირკულირებადი ანტიგენის ან ანტისხეულის გაზომვა (მაგ., ცირკულირებადი IgE-ს გაზომვით ალერგიის დიაგნოსტიკა)	იმუნოთერაპია (მაგ., მძიმე ალერგიის მქონე ინდივიდებში დესენსიტილიზაციისთვის ანტიგენის გამოყენება)
საკუთარი-ანტიგენები	იმუნური სისტემის ტოლერანტობა საკუთარი ანტიგენების მიმართ, რომლებიც შეიძლება შეიცვალოს ინფექციური აგენტებით რასაც თანსდევს აუტოიმუნური დაავადების განვითარება	ვაქცინაციის ზოგიერთ შემთხვევა ცვლის საკუთარი ანტიგენებისადმი ტოლერანტობას რასაც მივყავართ აუტოიმუნურ დაავადების განვითარებამდე	საკუთარი ანტიგენების მიმართ ცირკულირებადი ანტისხეულის გაზომვა აუტოიმუნური დაავადების დიაგნოსტიკის მიზნით	არ არის ნათელი მაგალითი

სპეციფიკურობა და მეხსიერება წარმოადგენს უპირველეს მახასიათებლებს, რომლებიც განსხვავებს იმუნურ პასუხს სხვა დაცვითი მექანიზმებისგან. აღნიშნული თავი პირველ რიგში განიხილავს აღნიშნული სპეციფიკურობის ბუნებას იმუნური სისტემით ამოცნობილი ანტიგენების მრავალფეროვანი ტიპის საშუალებით, რომლის დროსაც მათი ამოცნობა ხდება ანტისხეულებისა და ლიმფოციტების მიერ, და უჯრედშორისი ამოცნობის სპეციფიკური მოლეკულების საშუალებით, რომლებიც აუცილებელია ეფექტური იმუნური პასუხებისთვის. მოლეკულების ამოცნობის შემდეგ განიხილება იმუნური პასუხის ჩამოყალიბების მექანიზმი. იმუნური პასუხი შეიძლება დაიყოს ორ ფაზად (იხ. სურათი 8.2). ნაყოფში, რაიმე ინფექციურ მიკროორგანიზმთან კონტაქტამდე, ხდება ლიმფოციტების დიფერენციაცია და პროლიფერაცია. ეს პროცესი ხდება პირველად ლიმფურ ორგანოებში (თიმუსი და ძვლის ტვინი). ზოგიერთი ლიმფური ღეროვანი უჯრედი შედის თიმუსში და დიფერენცირდება T ლიმფოციტებად (T უჯრედები, T ასო აღებულია თიმუსიდან) და სხვები კი შედის ძვლის ტვინის სპეციფიკურ რეგიონებში და დიფერენცირდება B ლიმფოციტებად (B უჯრედები, B ასო აღებული ძვლის სახელიდან - bone). თითოეული ტიპის უჯრედი გამოიმუშავებს სპეციფიკურ უჯრედის ზედაპირის ცილებს, რომლებიც მათ ამოიცნობს, როგორც T ან B უჯრედებს. ორივე B და T უჯრედები ასევე ივითარებენ უჯრედის ზედაპირის ანტიგენის რეცეპტორებს. რეცეპტორებთან დაკავშირებით აღსანიშნია, რომ ცალკეული B ან T უჯრედი დაპროგრამებულია მხოლოდ ერთი სპეციფიკური ანტიგენის ამოცნობისთვის, უკვე მანამდე სანამ ამ ანტიგენს შეხვდება. დადგენილია, რომ თითოეული ადამიანი ქმნის B და T უჯრედების პოპულაციას ანტიგენის რეცეპტორების ფართო მრავალფეროვნებით, რომელსაც შეუძლია ამოიცნოს მინიმუმ 10^8 რაოდენობით სხვადასხვა ანტიგენი. ამ პროცესს ეწოდება კლინური მრავალფეროვნების გენერაცია (იხ. სურათი 8.2).

ლიმფოციტები ტოვებენ პირველად ლიმფოიდურ ორგანოებს იმუნოკომპეტენტური B და T უჯრედების სახით. იმუნოკომპეტენტურია რადგან შეუძლიათ რეაგირება გრაკვეულ ანტიგენზე, თუმცა ჯერ არ არიან შენახვედრი ამ ანტიგენებთან. აღნიშნულ უჯრედები გადადის სისხლსა ლიმფურ სადინრებში და მიემართებიან იმუნური სისტემის მეორადი ლიმფოიდური ორგანოებისაკენ (მაგ., ლიმფური კვანძები, ღვიძლი) (სურათი 8.3). ზოგიერთი მათგანი იბუდებს ამ ორგანოების B-უჯრედებით და T-უჯრედებით მდიდარ ნაწილებში და სხვები უკან ბრუნდება ცირკულაციაში. მიახლოებით 60%-70% ცირკულირებადი ლიმფოციტების არის იმუნოკომპეტენტური T უჯრედები და 10%-20% კი არის იმუნოკომპეტენტური B უჯრედები.

სურათი 8.3 ლიმფოიდური ქსოვილი



მეორე ფაზა, უნოდებენ კლინიური სელექციის ფაზას, იწყება ინფექციასთან დაკავშირებული უცხო ანტიგენის ექსპოზიციით (იხ. სურათი 8.2). ანტიგენი ზედაპირული რეცეპტორებით რეაგირებს ან ირჩევს B და T უჯრედების კლონებს ამ სპეციფიური ანტიგენის წინააღმდეგ და იწყებს შემდგომი დიფერენცირებისა და პროლიფერაციის პროცესს მომნიშვნელო ეფექტორ უჯრედებში. პროცესის წარმართვისთვის საჭიროა მეორადი ლიმფური ორგანოების მრავალფეროვან უჯრედებს შორის თანამშრომლობა; უმეტეს ანტიგენს დამუშავება სჭირდება (ანტიგენის დამუშავება) ფაგოციტური უჯრედების მიერ, ძირითადად დენდრიტული უჯრედების მიერ, რომლებიც საკუთარ ზედაპირზე ასევე შეიცავენ ანტიგენს და წარმოადგენენ (ანტიგენის პრეზენტაციას) ანტიგენს ლიმფოციტებში. აღნიშნულ უჯრედებს, როგორც წესი, ანტიგენ-წარმოებულის ანუ ანტიგენ-წარმოდგენილ უჯრედებს (APCs) უნოდებენ. ამგვარად იწყება უჯრედული ურთიერთქმედების სიმფონია, რომელიც განსაზღვრავს კლონურ შერჩევას, რომელიც მოიცავს APC-ებს და B და T უჯრედების რამდენიმე ქვეჯგუფს, უჯრედშორის ადჰეზიას ანტიგენის რეცეპტორების გზით და სპეციფიკური უჯრედშორისი ადჰეზიის მოლეკულების გზით, გამომუშავებას და პასუხს მრავლობით ციტოკინებზე და იმუნოკომპეტენტური B და T უჯრედების საბოლოო დიფერენციაციას მაღალ სპეციალიზებულ ეფექტურ უჯრედებად. B უჯრედები გადაიქცევა პლაზმურ უჯრედებად, რომლებიც მოქმედებენ როგორც ანტისხეულების წარმოების ე.წ. ქარხნებად. T უჯრედები გარდაიქმნება რამდენიმე ქვეჯგუფად რომლებიც ამოიცნობენ და კლავენ სამიზნე უჯრედს (T-ციტოტოქსიური უჯრედი [Tc უჯრედი]), ახდენენ იმუნური პასუხის რეგულირებას კლონური სელექციის პროცესში დახმარების გზით (T-დამხმარე უჯრედი - T-helper [Th-უჯრედი]) ან თრგუნავენ ან ზღუდავენ იმუნურ პასუხს (T-რეგულაციური უჯრედი [Treg უჯრედი]). ორივე B და T უჯრედები ასევე დიფერენცირდება ხანგრძლივი მეხიერების უჯრედებად რომლებიც წლების განმავლობაში ინარჩუნებენ სიცოცხლის უნარიანობას, ზოგჯერ ადამიანის მთელი სიცოცხლის განმავლობაში. მეხსიერებითი უჯრედები იმასხვრებენ საწყის ანტიგენს და სწრაფადვე აქტიურდებიან ამ გამომწვევთან მეორადად შეხვედრისას.

ჰუმორული და უჯრედული იმუნიტეტი

იმუნურ პასუხს ორი მხარე აქვს: ანტისხეული და T უჯრედები, ორივე იცავს ორგანიზმს ინფექციისგან. ანტისხეულები სისხლში და სხვა სითხეებში ცირკულირებს და აქ აღმოჩენილი უჯრედგარე მიკრობებისგან და მათი ტოქსინებისგან დაცვის ფუნქცია აკისრიათ. ამ ურთიერთქმედებას შეუძლია მოახდინოს მიკროორგანიზმის ინაქტივაცია ან გამოიწვიოს სხვადასხვა ანთებითი მედიატორების აქტივაცია (მაგ., კომპლემენტი, ფაგოციტები), რომლებიც გაანადგურებენ პათოგენს. ანსისხეულებს აკისრიათ ბევრი ბაქტერიისა და ვირუსისგან დაცვის პირველადი პასუხისმგებლობა. იმუნური პასუხის ამ მხარეს ეწოდება ჰუმორული იმუნური პასუხი ანუ ჰუმორული იმუნიტეტი.

ეფექტორი T უჯრედები აღმოჩენილია სისხლში და ქსოვილებსა და ორგანოებში და იცავს უჯრედშორისი პათოგენებისგან (მაგ., ზოგიერთი ვირუსი) და კიბოს უჯრედებისგან. T უჯრედებმა შეიძლება გამოიმუშაონ ციტოკინები, რომლებიც სხვა ლეიკოციტების დაცვითი პასუხის სტიმულირებას ახდენენ. სხვები გარდაიქმნებიან Tc უჯრედებად, რომლებიც უტევენ და კლავენ სამიზნე უჯრედებს. იმუნური პასუხის ამ მხარეს უნოდებენ უჯრედულ იმუნურ პასუხს ანუ უჯრედულ იმუნიტეტს. ჰუმორული და უჯრედული იმუნური პასუხი ურთიერთდამოკიდებულია ბევრ დონეზე. და ბოლოს, შექმნილი იმუნური პასუხის წარმატება დამოკიდებულია ჰუმორულ და უჯრედულ პასუხებზე, და ასევე მათ შორის შესაფერის ურთიერთქმედებაზე.

აქტიური vs პასიური იმუნიტეტი

შეგუებითი იმუნიტეტი შეიძლება იყოს როგორც აქტიური ასევე პასიური, გამომდინარე იქიდან ანტისხეულები თუ T უჯრედები გამოიმუშავდება ანტიგენის საპასუხოდ ან რომლის ადმინისტრირება ხდება პირდაპირ. აქტიური იმუნიტეტი (აქტიური შექმნილი იმუნიტეტი) გამოიმუშავდება ადამიანში ან ანტიგენით ბუნებრივი გზით ექსპოზიციის ან იმუნიზაციის საშუალებით, მაშინ როცა პასიური იმუნიტეტი (პასიური შექმნილი იმუნიტეტი) საერთოდ არ გულისხმობს მასპინძლის იმუნურ პასუხს. პირიქით, პასიური იმუნიტეტი წარმოიქმნება, როდესაც წინასწარ ჩამოყალიბებული ანტისხეულები ან T ლიმფოციტები გადაეცემა დონორიდან მიმღებს. ეს შე-

იძლება მოხდეს ბუნებრივად, მაგალითად დედის ანტისხეულების გადაცემა ნაყოფზე პლაცენტის საშუალებით ან ხელოვნურად, მაგალითად სპეციფიური დაავადებების დროს იმუნოთერაპიის გამოყენებისას. არავაქცინირებულ ინდივიდებში, რომლებიც განიცდიან კონკრეტული ინფექციური აგენტის ზემოქმედებას (მაგ., ჰეპატიტი A ვირუსი, ცოფის ვირუსი) მათ სამკურნალოდ ხშირად იყენებენ იმუნოგლობულინებს. ეს იმუნოგლობულინები წინასწარ მიიღება ადამიანებისგან, რომლებსაც უკვე აღენიშნებათ კონკრეტული პათოგენის წინააღმდეგ ანტისხეულები (იხ. ცხრილი 8.1). მაშინ როდესაც შეძენილი იმუნიტეტი ხანგრძლივი იმუნიტეტია, პასიური იმუნიტეტი დროებითია რადგან დონორის ანტისხეულების ან T უჯრედების დესტრუქცია ხდება გარკვეული პერიოდის შემდეგ.

ამოცნობა და პასუხი

ნებისმიერი წარმატებული იმუნური პასუხის საფუძველია ანტისხეულის მიერ ანტიგენის ან B ან T უჯრედების ზედაპირის რეცეპტორების სპეციფიური ამოცნობა. ამას მოჰყვება უჯრედ-შორისი კომუნიკაციის კომპლექსების ჩამოყალიბება APCs და ლიმფოციტებს შორის. იმუნური პასუხის სრულად აღსაქმელად, აუცილებელია ამოცნობის საფუძვლების ცოდნა. ამ თავში განხილული ბევრი მოლეკულა არის ნომენკლატურის ნაწილი, რომელიც იყენებს პრეფიქსს „CD“ შემდეგ რიცხვს (მაგ., CD1 ან CD2). CD-ის (დიფერენციაციის კლასტერი) დეფინიციის ფორმატი შეიცვალა დროთა განმავლობაში. იგი თავდაპირველად გამოიყენებოდა ლიმფოციტების ზედაპირზე აღმოჩენილი პროტეინების აღსაწერად. ამჟამად, CD-ის გამოყენება მისაღებია იმ პროტეინების დიდი ოჯახის აღსაწერად რომლებიც აღმოჩენილია ბევრი უჯრედის ზედაპირზე. ბევრს მათი ფუნქციიდან გამომდინარე ალტერნატიული სახელები აქვს, რომლებიც შეიძლება გამოყენებული იქნას ამ თავში. აღმოჩენილი მოლეკულების ჩამონათვალი სულ მატულობს (იგი სავარაუდოდ 370-ს აჭარბებს). ციტოკინების ჩამონათვალი ასევე იზრდება და უკვე 70-ზე მეტია აღმოჩენილი, CD მოლეკულების და ციტოკინების დიდი რაოდენობა განაპირობებს შეძენილ იმუნურ პასუხს. ეს ნიგნი ცდილობს ფოკუსირება მოახდინოს უაღრესად მნიშვნელოვანი მაგალითების მცირე რაოდენობაზე, რათა აჩვენოს უზომოდ რთული, მაგრამ უაღრესად ეფექტური ურთიერთქმედება, რომელიც ხდება დამცავი იმუნური პასუხის შემუშავებისას.

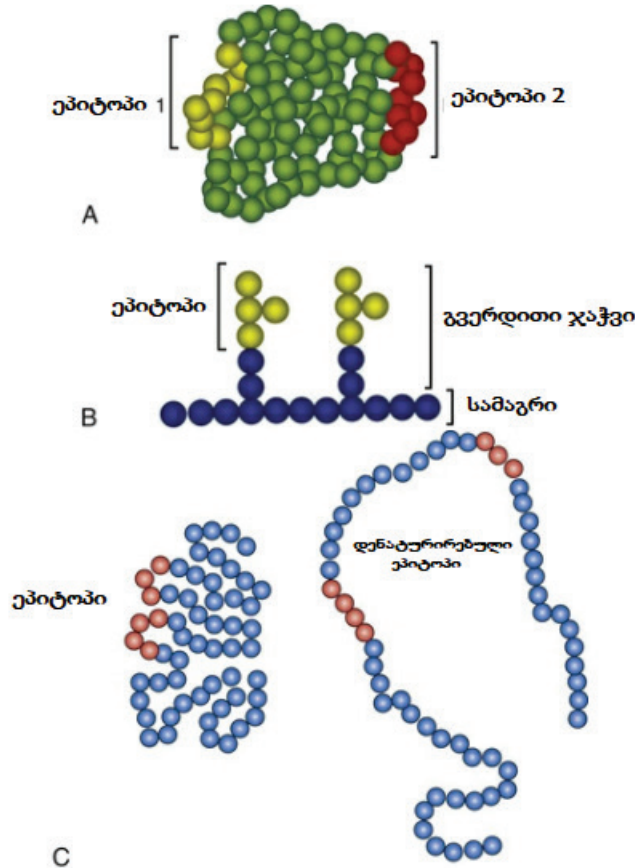
ანტიგენები და იმუნოგენები

პირველ რიგში საჭიროა იმ მოლეკულების შეცნობა რომელთა მიმართაც ყალიბდება იმუნური პასუხი. მიუხედავად იმისა, რომ ხშირად ანტიგენი და იმუნოგენი როგორც სინონიმები ისე გამოიყენება, მათ შორის მაინც არსებობს კლინიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობა. ანტიგენი ხშირად გამოყენებული ტერმინია რომელიც აღწერს მოლეკულას, რომელსაც შეუძლია რეაქციაში შევიდეს ანტისხეულის გარკვეულ უბნებთან ან B და T უჯრედების ანტიგენის რეცეპტორებთან. ხშირად, მაგრამ არა ყოველთვის, ანტიგენები ასევე იმუნოგენებია. იმუნოგენური ანტიგენი ინვევს იმუნურ პასუხს, რომელსაც თან სდევს ანტისხეულების ან ფუნქციონირებადი T უჯრედების გამომუშავება. ამგვარად, სუბსტანცია შეიძლება იყოს ანტიგენური მაგრამ არა იმუნოგენური.

ანტიგენის ზუსტ ნაწილს, რომელიც კონფიგურირებულია ამოცნობისა და შეკავშირებისთვის, ეწოდება მისი ანტიგენური განმსაზღვრელი, ანუ ეპიტოპი. ანტისხეულზე ან ლიმფოციტურ რეცეპტორებზე შესატყვის ნაწილს ზოგჯერ მოიხსენიებენ, როგორც ანტიგენთან შემაკავშირებელ ადგილს, ან პარატოპს. ანტიგენური დეტერმინანტის ზომა შედარებით მცირეა, შესაძლოა მხოლოდ რამდენიმე ამინომჟავა ან ნახშირწყლების ნარჩენები იყოს დიდი მოლეკულის ზედაპირზე (სურათი 8.4). ანტიგენური დეტერმინანტები შეიძლება იყოს ხაზოვანი ან კონფორმაციული. მაგალითად ხაზოვანი ანტიგენური დეტერმინანტები შედგება ამინომჟავებისგან (ან სხვა ნივთიერებებისგან) რომლებიც მიმდებარედ არიან განლაგებული მოლეკულის პირველად სტრუქტურაში; ამგვარად ისინი სტაბილური რჩება მოლეკულის დენატურაციის დროს. კონფორმაციული ანტიგენური დეტერმინანტები შედგება ამინომჟავებისგან რომლებიც გვერდით არიან მხოლოდ შესაბამისად დაკეცილი მოლეკულების შემთხვევაში. როდესაც მოლეკულა დენატურირებულია ან დამუშავებულია, ეს ანტიგენური დეტერმინანტი განადგურებულია. ამიტომ მაკრომოლეკულები (მაგ., პროტეინები, პოლისაქარიდები, ნუკლეინის მჟავები) ჩვეუ-

ლებრივ მოიცავს მრავალ და მრავალფეროვან ანტიგენურ დეტერმინანტებს. იმუნური პასუხი მაკრომოლეკულების მიმართ ჩვეულებრივ მოიცავს სპეციფიური ანტისხეულების სხვადასხვა დეტერმინანტების მიმართ ნარევს.

სურათი 8.4 ანტიგენის განმსაზღვრელი ეპიტოპები



ზოგიერთი ფაქტორი გავლენას ახდენს ანტიგენის იმუნოგენურობის ხარისხზე. ეს არის: 1) მასპინძლის მიმართ იყოს ანტიგენი 2) იყოს შესაფერი ზომის 3) ჰქონდეს ადეკვატური ქიმიური შემადგენლობა, და 4) წარმოადგენილი იყო საკმარისი რაოდენობით.

იმუნოგენურობის კრიტერიუმებს შორის უპირველესი არის ანტიგენის უცხოობა. საკუთარისადმი ანტიგენი არის ინდივიდუალური შემადგენლობის ნაწილი, რომელიც აკმაყოფილებს ყველა ამ კრიტერიუმს, გარდა უცხოობისა და ჩვეულებრივ არ იწვევს იმუნურ პასუხს. ამგვარად უმეტესი ინდივიდები ტოლერანტულია საკუთარი ანტიგენების მიმართ. იმუნურ სისტემას აქვს ჩამოყალიბებული უნარი განასხვავოს საკუთარი ანტიგენი (თვით-ანტიგენები) არასაკუთარი-საგან (უცხო ანტიგენები). ოდესღაც ფიქრობდნენ რომ ტოლერანტობა ეს არის პასუხის გაუცემლობის მდგომარეობა რომლის დროსაც იმუნური სისტემა პასიურია და საკუთარ ანტიგენებს აძლევს არსებობის საშუალებას. თუმცა ამჟამად ცნობილია რომ ტოლერანტობას განსაზღვრავს რიგი მექანიზმები. ზოგიერთ შემთხვევაში, ცენტრალური ტოლერანტობის მდგომარეობა არსებობს, რომლის დროსაც ლიმფოციტები საკუთარი-ანტიგენების მიმართ რეცეპტორებით ელიმინირებულია კლონური მრავალფეროვნების გენერირების დროს. სხვა შემთხვევებში, ტოლერანტობა პერიფერიულია, რაც გამოწვეულია მარეგულირებელი T უჯრედებით (იხ. სურათი 8.2). იმუნური სისტემა აქტიურად აფერხებს ან ზღუდავს საკუთარი ანტიგენის ამოცნობას ლიმფოციტებისა და ანტისხეულების მიერ. ზოგიერთ პათოგენს განვითარებული აქვს თვით-გადარჩენის უნარი საკუთარი-ანტიგენების მიბაძვის უნარიდან გამომდინარე და ამიტომ შეუძლია იმუნური პასუხის გამოწვევის აცილება.

მოლეკულის ზომა ასევე განაპირობებს ანტიგენის იმუნოგენურობას. ზოგადად, დიდი მოლეკულები (რომელთა ზომა 10000 დალტონზე მეტია), როგორცაა პროტეინები, პოლისაქარიდები

და ნუკლეინის მჟავები, უმეტესად იმუნოგენურებია. დაბალი წონის მოლეკულები, როგორცაა ამინომჟავები, მონოსაქარიდები, ცხიმოვანი მჟავები და პურინების და პირამიდინის ფუძეები, სავარაუდოდ ვერ უნდა იწვევდნენ იმუნურ პასუხს. ბევრ პატარა მოლეკულას შეუძლია ჰაპტენებად ფუნქციონირება მაგ., ანტიგენებს, რომლებიც ძალიან მცირე ზომისანი არიან რათა იყვნენ საკუთარი თავისადმის იმუნოგენურები. ისინი იმუნოგენურები ხდებიან უფრო დიდ მოლეკულასთან დაკავშირების შემდეგ, რომლებიც როგორც ჰაპტენების გადამტანები ისე ფუნქციონირებენ. მაგალითად პენიცილინის ანტიგენი (დაახლოებით 243 დალტონის ბეტა-ლაქტამის ანტიბიოტიკი) სუროს შხამი (რომელიც შეიცავს ურუმიოლს, ზეთოვან წვეს დაახლოებით 1500 დალტონისგან) ჰაპტენებია, მაგრამ ისინი იწვევენ ალერგიულ რეაქციებს მხოლოდ ალერგიული ადამიანების სისხლში ან კანში არსებულ დიდი მოლეკულური წონის პროტეინებთან დაკავშირებით. ანტიგენები რომლებიც იწვევენ ალერგიულ პასუხს ალერგენებს უწოდებენ.

ქიმიური შემადგენლობა გავლენას ახდენს იმუნოგენურობაზე. საუკეთესო იმუნოგენი შეიცავს მრავარფეროვნად განსხვავებულ კომპონენტებს. მაგალითად, დიდი სინთეზური პროტეინი შემდგარი მხოლოდ ამინომჟავა ალანინისგან არ იქნება ძალიან იმუნოგენური მიუხედავად ზომისა და „უცხოობისა“. თუმცა, თუკი სხვა ამინომჟავა, როგორცაა თიროზინი, ტრიპტოფანი ან ფენილალანინი, ჩაჯდება სტრუქტურაში, იმუნოგენურობის ხარისხი მკვეთრად მოიმატებს.

და ბოლოს, ანტიგენებმა, რომლებიც წარმოდგენილია ძალიან მცირე ან ძალიან დიდი რაოდენობით, შეიძლება ვერ გამოიწვიოს იმუნური პასუხი და, შესაბამისად, განსაზღვრებით ასევე არაიმუნოგენურია. ბევრ შემთხვევაში, ამ ძალიან დიდი ან ძალიან მცირე რაოდენობით ანტიგენები შეიძლება იყოს ტოლერანტობის განმსაზღვრელი და არა იმუნურობის.

მაშინაც კი, თუ ანტიგენი აკმაყოფილებს ყველა ამ კრიტერიუმს, იმუნური პასუხის ხარისხსა და ინტენსივობაზე, შეიძლება გავლენა იქონიოს სხვადასხვა დამატებითმა ფაქტორებმა. მაგალითად, ანტიგენის შეყვანის ან ადმინისტრირების გზა და მექანიზმი გადამწყვეტია ზოგიერთი ანტიგენის იმუნოგენურობისთვის. ამას მნიშვნელოვანი კლინიკური შედეგები აქვს. ანტიგენის კლინიკური შეყვანის ყველაზე გავრცელებული გზა, როგორცაა ვაქცინა, არის ინტრავენური, ინტრაპერიტონეალური, კანქვეშა, ინტრანაზალური და პერორალური. თითოეული გზა შერჩევითად ასტიმულირებს ლიმფოციტის-შემცველ (ლიმფოიდური) ქსოვილებს და ამიტომ იწვევს სხვადასხვა ტიპის უჯრედულ ან ჰუმორულ პასუხს. ზოგიერთი ვაქცინისთვის, შეყვანის გზა განსაზღვრავს ხოლმე იმუნური პასუხის დამცველობით უნარს. ერთი გზით შეყვანისას ინდივიდი დაცული ხდება, ხოლო მეორე გზით შეყვანისას მონყვლადი ხდება ინფექციის მიმართ. ანტიგენის იმუნოგენურობა ასევე შეიძლება შეიცვალოს იმუნური პასუხის გამომწვევ სუბსტანციასთან ერთად შეყვანისას; აღნიშნული სუბსტანციები ცნობილია ადიუვანტების სახელით. და ბოლოს, მასპინძლის გენეტიკურ შემადგენლობას შეუძლია გადამწყვეტი როლი ითამაშოს იმუნური სისტემის უნარზე უპასუხოს ბევრ ანტიგენს; ზოგიერთ ინდივიდს არ შესწევს უნარი კონკრეტული ანტიგენით იმუნიზაციაზე გამოიმუშაოს პასუხი, მაშინ როცა ისინი რეაგირებენ სხვა ანტიგენებზე. მაგალითად, მოსახლეობის მცირე პროცენტს არ გამოუმუშავდება იმუნური პასუხი რუტინულ ვაქცინებზე, მიუხედავად რამდენიმეჯერადი ვაქცინაციისა, მაშინ როცა იგივე პოპულაცია კარგად რეაგირებს განსხვავებულ ვაქცინაზე. ბევრ სხვა ფაქტორს შეუძლია იმუნური პასუხის მოდულირება. ეს ფაქტორებია ინდივიდის ასაკი, კვებითი სტატუსი და რეპროდუქციული სტატუსი, ტრავმული დაზიანებები, თანმხლები დაავადებები ან იმუნოსუპრესიული მედიკამენტების გამოყენება.

მოლეკულები რომლებიც ამოიცნობს ანტიგენს

ანტიგენების ამოცნობა პირდაპირ ხდება სამი მოლეკულით: ცირკულირებადი ანტისხეული და ანტიგენის რეცეპტორების B (B-უჯრედის რეცეპტორი ანუ BCR) და T (T-უჯრედის რეცეპტორი ანუ TCR) ლიმფოციტების ზედაპირზე.

ანტისხეული

ანტისხეულების არსის გაგება და იმის გაცნობიერება როგორ ურთიერთქმედებენ ისინი ანტიგენტან წარმოადგენს სხვა უფრო კომპლექსური საკითხების გაცნობიერების საფუძველს, იგულისხმება მაგალითად B და T უჯრედების რეცეპტორები ანტიგენის მიმართ. ანტისხეული

ანუ იმუნოგლობულინი წარმოადგენს შრატის გლიკოპროტეინს გამომუშავებულს პლაზმის უჯრედების მიერ იმუნოგენური გამონევის საპასუხოდ. ტერმინი იმუნოგლობულინი გამოიყენება ანტისხეულების ჯგუფების ზოგადი დახასიათებისთვის, მაშინ როდესაც ანტისხეული ხშირად განსაზღვრავს იმუნოგლობულინების კონკრეტულ ჩამონათვალს რომელთაც ახასიათებს გარკვეული სპეციფიურობა კონკრეტული ანტიგენის მიმართ.

კლასები

იმუნოგლობულინების ხუთ კლასს განასხვავებენ (**IgG, IgA, IgM, IgE, and IgD**), რომლებიც განსხვავდებიან ანტიგენურობით, სტრუქტურითა და ფუნქციით. იმუნოგლობულინების ორი კლასი შეიცავს რამდენიმე ქვეჯგუფებს, მათ შორის **IgG**-ის ოთხი ქვეჯგუფის და **IgA**-ის ორი ქვეჯგუფის ჩათვლით.

IgG წარმოადგენს იმუნოგლობულინების ყველაზე უფრო გავრცელებულ კლასს, რომელსაც მიეკუთვნება ორგანიზმში ცირკულირებადი ანტისხეულების **80%-85%** და პასუხისმგებელია ინფექციისგან დაცვით უმეტეს აქტივობებზე. ორსულობის დროს დედის **IgG** გადის პლაცენტაში და იცავს ახალშობილს სიცოცხლის პირველი **6** თვის განმავლობაში. აღწერილია **IgG**-ის ოთხი ქვეკლასი: **IgG1, IgG2, IgG3** და **IgG4**.

IgA შეიძლება დაიყოს ორ ქვეკლასად, **IgA1** და **IgA2**. **IgA1** მოლეკულები უპირატესად სისხლში გვხვდება, ხოლო **IgA2** არის ანტისხეულების უპირატესი კლასი, რომელიც გვხვდება სხეულის ნორმალურ გამონაყოფებში (სეკრეტორული **IgA [sIgA]**). **sIgA** მოლეკულები არის დიმერები, რომლებიც ერთმანეთთან არის დამაგრებული **J** ჯაჭვისა და “სეკრეტორული ნაწილის” მეშვეობით. ეს სეკრეტორული ნაწილი მიმაგრებულია **IgA** დიმერთან ლორწოვანის ეპითელური უჯრედების შიგნით და იცავს ამ იმუნოგლობულინებს გამონაყოფებში არსებული ენზიმებით დეგრადაციისგან.

IgM არის ერთ-ერთი ყველაზე დიდი იმუნოგლობულინიდან და ჩვეულებრივ არსებობს პენტამერის სახით (მოლეკულა, რომელიც შედგება ხუთი იდენტური პატარა მოლეკულისგან), რომელიც სტაბილიზირებულია **J** (შეერთების) ჯაჭვით. ის წარმოადგენს პირველ ანტისხეულს რომელიც სინთეზირდება პირველად ანტიგენის საპასუხოდ. **IgM** ჩვეულებრივ სინთეზირდება ადრეულ ნეონატალურ ეტაპზე, თუმცა რაოდენობის მატება შეიძლება მოხდეს საშვილოსნოს ინფექციის საპასუხოდ.

IgD-ის ფუნქციის შესახებ ინფორმაცია შეზღუდულია. აღნიშნული კლასის იმუნოგლობულინი მცირე კონცენტრაციით არის აღმოჩენილი სისხლში. **IgD** ფუნქციონირებს როგორც ადრეული **B** ლიმფოციტების ზედაპირზე ანტიგენის რეცეპტორი.

IgE ჩვეულებრივ მცირე კონცენტრაციით ცირკულირებს. ის ფუნქციონირებს როგორც მრავალი გავრცელებული ალერგიული რეაქციის მედიატორი და დაცვითი კომპონენტი პარაზიტული ინფექციებისგან.

მოლეკულური სტრუქტურა

იმუნოგლობულინების სტრუქტურული ანალიზი დაიწყო **Porter**-ის ადრეული კვლევებით **IgG**-ის მონელებაზე ფერმენტ პაპაინის ზემოქმედებასთან დაკავშირებით. **IgG** იყო დაყოფილი სამ ფრაგმენტად, რომელთაგან ორი იდენტური სეგმენტი იყო. ორმა იდენტურმა ფრაგმენტმა შეინარჩუნა ანტიგენის შებოჭვის უნარი და ორივეს ეწოდა ანტიგენის დამაკავშირებელი ფრაგმენტი (**Fab**). მესამე ფრაგმენტი ჩამოყალიბდა **Fab** ნაწილებისგან გამოყოფისას და ეწოდა კრისტალური ფრაგმენტი (**Fc**).

Fab ნაწილები მოიცავს იდენტურ ამოსაცნობ ადგილებს (რეცეპტორებს) ანტიგენური მახასიათებლებისთვის და განსაზღვრავს მოლეკულის სპეციფიურობას კონკრეტული ანტიგენის მიმართ. **Fc** ნაწილი პასუხისმგებელია ანტიგენტან შეჭიდული ანტისხეულების უმეტეს ბიოლოგიურ ფუნქციაზე, კომპლემენტის კასკადის აქტივაციის და თანდაყოლილი იმუნური სისტემის უჯრედების ზედაპირზე **Fc** რეცეპტორების მიზმის გზით ოფსონიზაციის ჩათვლით.

ანტისხეულის მოლეკულის ბაზისური სტრუქტურა შედგება ოთხი პოლიპეპტიდური ჯაჭვისგან - ორი იდენტური მსუბუქი (**L**) ჯაჭვისა და ორი იდენტური მძიმე (**H**) ჯაჭვისგან. ანტისხეულის კლასი ისაზღვრება იმით თუ რომელი მძიმე ჯაჭვი არის გამოყენებული: გამა (**IgG**), მიუ

(IgM), ალფა (IgA), ევსილონი (IgE) ან დელტა (IgD). ანტისხეულის მოლეკულის მსუბუქი ჯაჭვები არის კაპა (K) ან ლამბდა (λ) ტიპის. მსუბუქი და მძიმე ჯაჭვები ორი მთავარი ძალით არის ერთმანეთთან დაკავშირებული: არაკოვალენტური ბმებით და დისულფიდური კავშირებით. მძიმე ჯაჭვებს შორის დისულფიდური ხიდები ჩნდება შეკავშირების ადგილებში და ზოგიერთ შემთხვევაში განსაზღვრავს მოლეკულურ მოქნილობას ამ ადგილებში ისე, რომ Fab რეგიონებს შეეძლოთ მოძრაობა. პლაზმის ინდივიდუალურ მოლეკულას ერთ მომენტში შეუძლია მხოლოდ ერთი ტიპის H და ერთი ტიპის L ჯაჭვის წარმოქმნა; მაგალითად, ერთ პლაზმურ უჯრედს შეუძლია გამოიმუშაოს მხოლოდ IgGk, მაშინ როდესაც სხვა პლაზმური უჯრედები გამოიმუშავენ ანტისხეულების სხვა კლასებს ან K ან λ მსუბუქი ჯაჭვებით.

მსუბუქი და მძიმე ჯაჭვები შემდგომში იყოფა მუდმივ (C) და ცვლად (V) რეგიონებად. მუდმივ რეგიონებს კონკრეტულ იმუნოგლობულინის კლასში ან ქვეკლასში აქვთ შედარებით სტაბილური ამინომჟავური თანმიმდევრობა ან კონკრეტული მსუბუქი ტიპის ჯაჭვი. ამგვარად IgG1 მძიმე ჯაჭვის მუდმივი რეგიონის ამინომჟავური თანმიმდევრობა თითქმის მსგავსი უნდა იყოს სხვა IgG1 მძიმე ჯაჭვის ისეთივე რეგიონის თანმიმდევრობის, მაშინაც კი როდესაც სხვადასხვა ანტიგენთან ურთიერთქმედებენ. ეს მოსაზრება მიესადაგება ასევე მსუბუქ ჯაჭვებსაც; ყველა λ ჯაჭვს აქვს მსგავსი მუდმივი რეგიონები, რომლებიც განსხვავდება K ჯაჭვებისგან. მძიმე და მსუბუქ ჯაჭვებში ცვლადი რეგიონების ამინომჟავების თანმიმდევრობები მნიშვნელოვნად განსხვავებულია და განსაზღვრავს მოლეკულის ანტიგენთან შემაკავშირებელ სპეციფიკურობას. ამიტომ სხვადასხვა ანტიგენის მიმართ ორ IgG1 მოლეკულას შეიძლება ჰქონდეს მსგავსი მუდმივი რეგიონები მაგრამ განსხვავდებოდეს ცვლად რეგიონებში ამინომჟავების თანმიმდევრობით. ცვლადი რეგიონის ამინომჟავების თანმიმდევრობების უმეტესობა ლოკალიზებულია ცვლადი რეგიონის სამ უბანზე. ამ სამ უბანს ადრე უწოდებდნენ ჰიპერვარიაციულ რეგიონს, მაგრამ ამჟამად უწოდებენ კომპლემენტურ-განსაზღვრულ რეგიონებს (CDRs). CDR-ების დამყოფ ოთხ რეგიონს აქვს შედარებით სტაბილური ამინომჟავების თანმიმდევრობები და მათ ჩარჩო რეგიონებს (FRs) უწოდებენ.

ანტიგენის ბმები

ანტიგენთან დამაკავშირებელი ადგილი იქმნება ანტისხეულის მოლეკულის დაკეცვით ისე, რომ ორივე, მძიმე (VH) ასევე მსუბუქი (VL) ჯაჭვების ცვლადი რეგიონების CDRs-ები ერთმანეთს უახლოვდება, რის შედეგადაც ხდება მათი დაკავშირება უბნით, რომელიც შემოფარგულულია მძიმე ჯაჭვის სამი CDR-ით და მსუბუქი ჯაჭვის სამი CDR-ით. ცილების უმეტესობა ბუნებრივად იკეცება და ღებულობს მეორეული ან მესამეული სტრუქტურის სახეს. FRs-ები აკონტროლებენ ანტისხეულების სხვადასხვა უბნებში დაკეცვის სიზუსტეს ისე, რომ CDR-ები ორივე ცვლად რეგიონში თავსდება ზუსტ პოზიციაზე ანტიგენთან დაკავშირებულად. კონკრეტული ანტიგენის მიმართ ანტისხეულის სპეციფიურობა ისაზღვრება ექვს CDR-ში კონკრეტული ამინომჟავების ქიმიური ბუნებით და შეკავშირების ადგილის ფორმით. უფრო მტკიცედ დაკავშირებისთვის ანტიგენს უნდა ჰქონდეს შესაბამისი ქიმიური შემადგენლობა და ტოპოგრაფიულადაც შეესაბამებოდეს ანტისხეულის მიერ ფორმირებულ დასაკავშირებელ ადგილს. ანტიგენი ჯდება ამ დასაკავშირებელ ადგილზე საკეტში სპეციფიკური გასაღების მსგავსად და ჩერდება იქ არაკოვალენტური ქიმიური კავშირების გზით. ზოგიერთ შემთხვევაში CDR-ში ერთი მნიშვნელოვანი ამინომჟავის ჩანაცვლებამ შეიძლება გამოიწვიოს შესაკავშირებელი ადგილის ფორმის ცვლილება და ანტისხეულის მოლეკულის სპეციფიკურობა.

რადგან ერთსა და იმავე ანტისხეულის მოლეკულაში მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვები იდენტურია, ამიტომ ორი შემაკავშირებელი ადგილიც იდენტურია და ხასიათდება იმავე ანტიგენის მიმართ ერთი სპეციფიურობით. რიგ ფუნქციონირებად ანტიგენ-დამაკავშირებელ ადგილს ანტისხეულის ვალენტობას უწოდებენ. ანტისხეულების კლასების უმეტესობას (მაგ., IgG, IgE, IgD და მოცირკულირე IgA) აქვს 2 ვალენტობა, მაგრამ სეკრეტორულ IgA-ს აქვს 4 ვალენტობა. IgM-ს, როგორც პენტამერს, აქვს თეორიული ვალენტობა 10, მაგრამ შეუძლია ერთდროულად გამოიყენოს მხოლოდ 5 დამაკავშირებელი ადგილი, რადგან 1 ადგილთან დაკავშირებული დიდი ანტიგენური მოლეკულა, ბლოკავს ანტიგენის შეკავშირებას სხვა უბნებთან.

B - უჯრედის რეცეპტორის კომპლექსი

B-უჯრედის რეცეპტორი (BCR) არის უჯრედის ზედაპირთან და უჯრედშორის სასიგნალო პროცესში ჩართულ სხვა მოლეკულებთან დაკავშირებული ანტისხეულის კომპლექსი. მისი ფუნქციაა გამოიწვიოს ანტიგენი და ინფორმაცია გადასცეს უჯრედის ბირთვს. ამიტომ BCR კომპლექსი შედგება ანტიგენ-ამომცნობი მოლეკულებისა და უჯრედშიდა სასიგნალო პროცესში ჩართული მოლეკულების აქცესორებისგან (I α და I β). BCR-ები იმუნოკომპეტენტური B უჯრედების ზედაპირზე არის მემბრანასთან ასოცირებული IgM (mIgM), IgD იმუნოგლობულინით (mIgD) ან მის გარეშე. BCR-ის ეს იმუნოგლობულინური ნაწილი წარმოიქმნება იგივე გენით, რომელიც გამოიყენება პლაზმის უჯრედების მიერ ხსნადი ანტისხეულებისთვის და ხასიათდება იმავე ანტიგენური სპეციფიურობით, რითიც ხასიათდება კლონური სელექციის შემდეგ იმავე უჯრედების მიერ შექმნილი ცირკულირებადი ანტისხეულები. თუმცა, როგორც BCR, mIgM არის მონომერი და არა პენტამერი, და mIgM და mIgD იძლევა დამატებით ჰიდროფობიურ ტრანსმემბრანულ ზონას, რომელიც ემაგრება პლაზმური მემბრანის ჰიდროფობიურ უბნებს.

BCR სასიგნალო კომპლექსი შედგება ორი I α და I β ჰეტეროდიმერისგან, რომლებიც მჭიდრო კავშირშია BCR-თან და შეიცავს თიროზინ კინაზას სასიგნალო აქტივობას. BCR კომპლექსის ანტისხეულების ნაწილი პასუხისმგებელია ანტიგენის ამოცნობაზე და შეკავშირებაზე, მაგრამ თავისთავად არ შეუძლია უზრუნველყოს უჯრედშიდა სიგნალები, რომლებიც საჭიროა B უჯრედის გასააქტიურებლად და ანტისხეულის წარმომქნელ პლაზმის უჯრედებად მისი მომწიფების დასასრულებლად. ეს გზავნილი გადმოცემულია I α და I β ჰეტეროდიმერებით.

T-უჯრედის რეცეპტორის კომპლექსი

T ლიმფოციტები იყენებენ მსგავს, მაგრამ განსხვავებული თანმიმდევრობის მქონე ცილებს ანტიგენის ამოცნობისა და მათზე რეაგირების პროცესში. T-უჯრედის რეცეპტორის (TCR) კომპლექსი შედგება ანტისხეულის მსგავსი ტრანსმემბრანული პროტეინისა (TCR) და უჯრედშიდა სასიგნალო პროცესში ჩართული აქცესორული პროტეინების ჯგუფისგან (მათ კოლექტიურად უწოდებენ CD3). ყველაზე გავრცელებული TCR წააგავს ანტისხეულების Fab რეგიონს და შედგება ორი ცილოვანი ჯაჭვისგან, α და β ჯაჭვებისაგან, რომელთაგან თითოეულს აქვს ცვლადი და მუდმივი რეგიონი და გენებითაა დაშიფრული, რომლებიც განლაგებულია ანტისხეულების მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვებისგან დამოუკიდებლად. BCR-ის მსგავსად, TCR პასუხისმგებელია ანტიგენის ამოცნობაზე და შეკავშირებაზე, ხოლო დამხმარე პროტეინები პასუხისმგებელი არიან T უჯრედის აქტივაციისა და დიფერენციაციისთვის აუცილებელი უჯრედშიდა სიგნალის გადაცემაზე. TCR კომპლექსის თითოეული ინდივიდუალური კომპონენტი მნიშვნელოვანია და T-უჯრედების იმუნური პასუხის რამდენიმე მძიმე დარღვევა დაკავშირებულია კომპლექსის ცალკეულ კომპონენტის მუტაციასთან.

ანტიგენური თვისებების მატარებელი მოლეკულები

ეფექტური იმუნური პასუხისთვის, ანტიგენების უმეტესობა უნდა დამუშავდეს APC-ებით და წარმოდგენილი იქნას უჯრედის ზედაპირზე სპეციალიზებული მოლეკულებით, ძირითადი ჰისტოთავსებადობის კომპლექსის (MHC) მოლეკულებით. MHC მოლეკულებს ასევე უწოდებენ ადამიანის ლეიკოციტურ ანტიგენებს (HLAs). ზოგიერთი ტიპის ანტიგენი მუშავდება მხოლოდ მაღალ სპეციალიზებული უჯრედების მიერ: APC-ები. სხვა ტიპის ანტიგენები შეიძლება დამუშავდეს და წარმოდგენილი იყოს ნებისმიერი ტიპის უჯრედის მიერ. უჯრედის ზედაპირის მოლეკულების რამდენიმე კომპლექტს ეკისრება პასუხისმგებლობა ანტიგენის სათანადოდ წარმოჩენაზე. ეს მოლეკულები აღწერილია ქვემოთ.

ძირითადი ჰისტოთავსებადობის კომპლექსი

MHC მოლეკულები წარმოადგენენ გლიკოპროტეინებს, რომლებიც აღმოჩენილია ადამიანის ყველა უჯრედის ზედაპირზე გარდა ერითროციტებისა. ისინი დაყოფილია ორ მთავარ კლასად I და II. კლასიფიკაცია ეფუძნება მოლეკულის სტრუქტურას, უჯრედების პოპულაციაში გავ-

რცელებაზე და ანტიგენის გამოსატყვისთან დაკავშირებულ ფუნქციაზე. MHC კლასის I მოლეკულები ჰეტეროდიმერებია რომლებიც შედგება დიდი ალფა (α) ჯაჭვისა და პატარა ჯაჭვისგან, რომელთაც $\beta 2$ -მიკროგლობულინები ეწოდებათ. MHC II კლასის მოლეკულები ასევე ჰეტეროდიმერებია, რომლებიც შედგება α და β ჯაჭვებისაგან. MHC მოლეკულების α და β ჯაჭვები კოდირებულია სხვადასხვა გენეტიკური ლოკაციებით, განთავსებული გენების დიდ კომპლექსში ადამიანის მე-6 ქრომოსომის მოკლე მკლავზე ($\beta 2$ -მიკროგლობულინი გვხვდება მე-15 ქრომოსომაზე). MHC ასევე შეიცავს სხვა გენებს, რომლებიც აკონტროლებენ იმუნური პასუხის ხარისხს და რაოდენობას, რომლებსაც ჩვეულებრივ უწოდებენ III კლასის MHC გენებს.

პირველადი MHC კლასი I-ის გენები შედგება სამი მჭიდროდ დაკავშირებული ლოკუსისგან, რომლებიც ეტიკეტირებულია როგორც A, B და C. პირველადი MHC II კლასის გენები განლაგებულია ზონაში, რომელსაც ეწოდება D რეგიონი, რომელიც რეალურად შედგება სამი ცალკეული და დამოუკიდებელი ლოკაციისგან: DR, DP და DQ.

MHC ლოკუსი არის გენეტიკურად ყველაზე მრავალფეროვანი (პოლიმორფული) ადამიანის სხვა ნებისმიერ ლოკუსთან შედარებით. ადამიანის პოპულაციაში, თითოეული ლოკუსით გამოხატული შესაძლო სხვადასხვა ალელის (ანუ გენის ფორმების) რაოდენობა გასაოცარია: დაახლოებით 700 A ლოკუსზე, 1000 B ლოკუსზე, 350 C ლოკუსზე, 600 DR ლოკუსზე (α და β), 125 DQ ლოკუსზე (α და β) და 150 DP ლოკუსზე (α და β). ეს რიცხვები დაფუძნებულია შესწავლილი DNA-ის თანმიმდევრობების პოლიმორფიზმზე და შეიძლება არ ასახავდეს ფუნქციურ განსხვავებებს. ცხადია, ყველა ალელი არ არის გამოხატული ერთსა და იმავე ინდივიდში. ადამიანებს აქვთ MHC ლოკუსის ორი ასლი (თითო მემკვიდრეობით მიღებული თითოეული მშობლისგან), რომლებიც კოდომინანტურია ისე, რომ თითოეული მშობლის გენით კოდირებული მოლეკულები გამოისახება უჯრედის ზედაპირზე. ინდივიდში, თითოეული ლოკუსი გამოხატავს მხოლოდ ერთ ალელს. მაგალითად, თითოეულ ადამიანს ექნება მხოლოდ ორი განსხვავებული A პროტეინი (თითო ორივე მშობლიდან).

ტრანსპლანტაცია

MHC მოლეკულების მრავალფეროვნება კლინიკურად მნიშვნელოვანია ორგანოთა ტრანსპლანტაციის დროს. ერთი ინდივიდის გადანერგილ ქსოვილს ან ორგანოების უჯრედებს ექნებათ MHC ზედაპირული ანტიგენების რეციპიენტებისგან განსხვავებული ნაკრები; ამიტომ რეციპიენტს შეუძლია იმუნური პასუხი გამოიმუშაოს უცხო MHC ანტიგენების მიმართ, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს გადანერგილი ქსოვილის მოცილება. ტრანსპლანტაციის კვლევების შედეგად, ადამიანის MHC მოლეკულას ასევე მოიხსენიებენ, როგორც ადამიანის ლეიკოციტების ანტიგენს (HLA), ხოლო MHC სხვადასხვა გენეტიკურ ლოკუსებს ჩვეულებრივ უწოდებენ HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ. და HLA-DP. ქსოვილის მოცილების ალბათობის შესამცირებლად, დონორს და მიმღებს ხშირად შეისწავლიან ქსოვილის ტიპის განსასაზღვრად სანამ დაადგენენ HLA-ში ანტიგენებში სხვაობას. რაც უფრო მსგავსია HLA ქსოვილის ტიპი ორ ინდივიდში, მით მეტია ტრანსპლანტაციის წარმატებულობის ალბათობა. სხვადასხვა ალელების დიდი რაოდენობის გამო, ნაკლებად სავარაუდოა რომ პოტენციურ დონორსა და რეციპიენტს შორის აბსოლიტური შესაბამისობა იქნება ნანახი ზოგად პოპულაციაში.

ერთ ქროსომომაზე ექვსი მთავარი HLA ლოკუსის ალელები სპეციფიური კომბინაცია (A, B, C, DR, DQ და DP) ცნობილია ჰაპლოტიპის სახელით. თითოეულ ინდივიდს აქვს ორი HLA ჰაპლოტიპი, ერთი დედის ქრომოსომა 6-დან და მეორე მამის ქრომოსომიდან. რადგან MHC-ზე სხვადასხვა HLA ლოკუსები ახლოს არიან ერთმანეთთან, ჰაპლოტიპები როგორც წესი ვერ შლიან რეკომბინანტებს და ამგვარად გადაეცემათ შეუცვლელად. თითოეული მშობლიდან ერთი HLA ჰაპლოტიპი გადაეცემა თითოეულ შთამომავალს, რაც იმას ნიშნავს, რომ ბავშვები ჩვეულებრივ იღებენ ერთ ჰაპლოტიპს მშობლებისგან. შანსების თანახმად, ერთი და იმავე მშობლების ბავშვები ინაწილებენ ერთ ჰაპლოტიპს დედამამიშვილების (siblings) ნახევართან და არცერთ ან ორივე ჰაპლოტიპს დედამამიშვილების მეოთხედთან. ამგვარად დედამამიშვილებს შორის შესაბამისობის აღმოჩენის შანსი არის უფრო მაღალი (25%) ვიდრე ზოგად პოპულაციაში. იდენტური ტყუპების შემთხვევაში (ერთი საკვერცხიდან და სპერმიდან), ხასიათდება იდენტური გენების სრული კომპლექსით, HLA მოლეკულების ჩათვლით.

თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ მიუხედავად იმისა, რომ HLA ალელები არის ტრანსპლანტაციის მოცილების განმაპირობებელი ფაქტორი, სხვა ანტიგენებსაც ენიჭებათ გარკვეული როლი ქსოვილოვანი თავსებადობის კუთხით. ზოგიერთი მათგანი კოდირებულია სხვა ქრომოსომებზე და მემკვიდრეობით მიიღება HLA ანტიგენებისგან დამოუკიდებლად. ეს ნიშნავს, რომ მიუხედავად იმისა, რომ ორ ადამიანს უფიქსირდება ერთი HLA გამოვლენა, გრაფტის ან ტრანსპლანტის მოცილება შეიძლება მაინც მოხდეს სხვა ანტიგენებს შორის განსხვავებების გამო. სასურველია გრაფტის და ტრანსპლანტის მიღება ახლო მონათესავე ინდივიდებისგან (მაგ., დედამამიშვილები), რადგან ერთი და იგივე HLA ანტიგენების და MHC-ის გარეთ კოდირებული სხვა განუსაზღვრელი ანტიგენური განსხვავებების გაზიარების შანსი გაცილებით მეტია.

CD1

ანტიგენის წარმდგენი მოლეკულების კიდევ ერთი ნაკრები CD1 ჯგუფის წარმომადგენელია. CD1 მოლეკულებს აქვს დაბალი გენეტიკური პოლიმორფიზმი და MHC კლასი I-ის მსგავსი სტრუქტურა და ისინი უმეტესად აღმოჩენილია APCs-სა და თიმუსის უჯრედებზე. MHC-ის მოლეკულებისგან განსხვავებით, რომლებიც პროტეინებია, CD1 მოლეკულები სპეციალიზებული არიან ლიპიდურ ანტიგენებზე. ეს ანტიგენებია ლიპოპროტეინებში, გლიკოლიპიდებსა და სხვა მოლეკულებში. აღნიშნული ანტიგენები ხშირად *Mycobacterium spp.*-ით გამოწვეული (მაგ., *Mycobacterium tuberculosis* რომელიც იწვევს ტუბერკულოზს და *Mycobacterium leprae*, რომელიც იწვევს კეთრს) ინფექციების განმაპირობებელი მნიშვნელოვანი ფაქტორებია, რომელთაც საკუთარი უჯრედების მემბრანებზე დიდი რაოდენობით ლიპიდები აღენიშნებათ.

მოლეკულები რომლებიც უჯრედებს ერთად აკავებს

იმუნური პასუხის ეფექტურად ჩამოყალიბება საჭიროებს გარკვეული ანტიგენ-დამოკიდებული ინტერაქციების არსებობას უჯრედებს შორის. სპეციფიკურ უჯრედულ რეცეპტორებსა და მათ ლიგანდებს შორის ურთიერთქმედება იწვევს უჯრედშიდა სასიგნალო შემთხვევების გამოვლინებას, რაც დამოუკიდებელია TCR ან BCR კომპლექსებისგან, მაგრამ წარმოადგენს ანტიგენ-სპეციფიკური სიგნალისადმი მიმართულ აუცილებელ კომპონენტებს.

ციტოკინები და მათი რეცეპტორები

ციტოკინები არის დაბალი მოლეკულური წონის პროტეინები ან გლიკოპროტეინები, რომლებიც მოქმედებენ როგორც ქიმიური სასიგნალო სისტემები უჯრედებს შორის. ციტოკინების დიდი რაოდენობა გამოიყოფა APC-ებით და ლიმფოციტებით და უზრუნველყოფს იმუნური პასუხის როგორც დადებით, ასევე უარყოფით რეგულირებას. კონკრეტული ციტოკინების მოქმედება დამოკიდებულია სპეციფიკურ უჯრედულ რეცეპტორებთან მიბმაზე, რომლებიც კავშირშია უჯრედშიდა სასიგნალო გზებთან. ლიმფოციტების პასუხის გამოხატვა ბევრი გზით შეიძლება მოხდეს. ყველაზე ხშირ ერთ-ერთ პასუხს წარმოადგენს პროტეინების პროდუქციის გაზრდა, რომელთაგან ბევრი სხვა ციტოკინია ან ციტოკინის რეცეპტორი. ბევრი ციტოკინი ასევე იწვევს ლიმფოციტების პროლიფერაციასა და დიფერენციაციას. ციტოკინების მონაწილეობა აუცილებელია ადეკვატური იმუნური პასუხის ჩამოსაყალიბებლად და ზოგადად ციტოკინების განსაზღვრული კომბინაცია გავლენას ახდენს მოცემული უჯრედის საბოლოო პასუხზე.

კლინური მრავალფეროვნების გენერაცია

უჯრედული ურთიერთქმედების შემდგომი სექვენირებაა აუცილებელი ანტისხეულებით ეფექტური პასუხის გამოსამუშავებლად. იმუნოკომპეტენტური B უჯრედი ასევე არის APC და წარმოადგენს ზედაპირულ mlgM და mlgD BCR-ებს. T უჯრედისგან განსხვავებით (რომელსაც შეუძლია მხოლოდ დამუშავებული და წარმოდგენილი ანტიგენის „დანახვა“), BCR-ს შეუძლია დაუმუშავებელ ხსნად ანტიგენზე რეაგირება. B უჯრედები ასევე გამოხატავენ ზედაპირის CD21-ს, კომპლემენტური სისტემის მიერ გამომუშავებული ოპსონინების მიმართ რეცეპტორებს წარმოადგენს. მიკრობული პათოგენის ზედაპირიდან გამოთავისუფლებული ცირკულირებადი ანტიგენით გააქტიურებულია კომპლემენტი ალტერნატიული ან ლექტინის გზით. ამგვარად

კომპლემენტის რეცეპტორები B უჯრედზე, როგორცაა CD21 და CD19, მოქმედებენ როგორც ანტიგენის დამაკავშირებელი რეცეპტორები. BCR-ის კომპლექსისას და CD21-ის გზით ბმული ანტიგენი ააქტიურებს B უჯრედს, რათა მოახდინოს ანტიგენური მოლეკულების კომპლექსი და MHC II კლასის მოლეკულების ინტერნალიზება, გადამუშავება და მეზობელ Th2 უჯრედებში წარდგენა. Th2 უჯრედი უკავშირდება წარმოდგენილ ანტიგენს TCR-სა და CD4-ის საშუალებით. ანტიგენით წარმოდგენილი Th2-ის ბმები იწვევს Th2 უჯრედის მიერ ზედაპირის რეცეპტორების და გამომუშავებული ციტოკინების დამატებით რეგულაციას. B-უჯრედის ზედაპირზე CD40-სა და Th2 უჯრედზე CD40-ის ლიგანდს (CD40L, რომელსაც ასევე უწოდებენ CD154-ს) შორის ურთიერთქმედება, ისევე როგორც B-უჯრედის B7-სა და Th- უჯრედზე CD28-ს შორის ურთიერთქმედება, უზრუნველყოფს აუცილებელი ურთიერთმასტიმულირებელ სიგნალებს. B უჯრედზე შესაბამის ციტოკინურ რეცეპტორებთან (მაგ., IL-4R) დაკავშირებული Th2-უჯრედის ციტოკინები გამოიწვევს ციტოკინურ სიგნალს და იწვევს B-უჯრედის პროლიფერაციას და პლაზმის უჯრედების მომნიფებას.

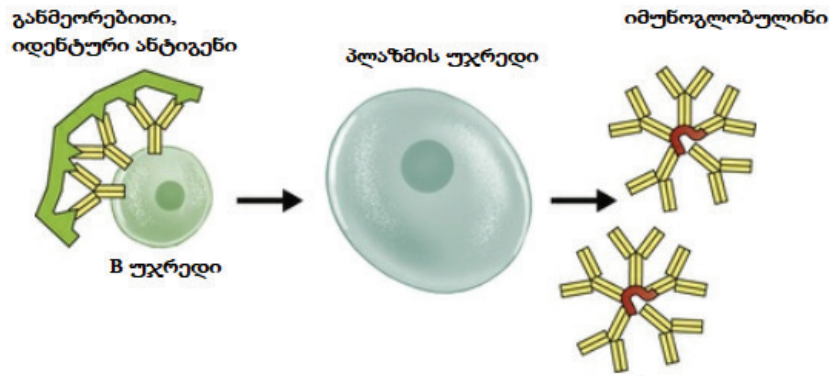
კლასის შეცვლა

მომნიფების ძირითადი კომპონენტია ანტისხეულების კლასის შეცვლა, პროცესი, რომელიც პირველადი იმუნური პასუხის დროს ახდენს ანტისხეულების გარდაქმნას ერთი კლასიდან მეორე კლასად. კლინიკურების წინ იმუნოკომპეტენტური B უჯრედი წარმოქმნის mIgM-სა და mIgD-ს. ანტიგენთან შეხვედრის შემდეგ, თითოეულ B უჯრედს შეუძლია ან შეცვალოს ანტისხეულის კლასი ოთხი IgG ქვეკლასებიდან სეკრეტირებულ ფორმად, IgA-ის ორიდან ერთ რომელიმე ქვეკლასად ან IgE-ად, ან გააგრძელოს IgM-ის გადამუშავება, თუმცა გამომუშავებული ფორმის ცვლილებით (როგორც წესი პენტამერი). ამ პროცესს კლასის ან იზოტიპის შეცვლა ეწოდება. ამ პროცესის დროს ანტისხეულის მძიმე ჯაჭვის ცვლადი რეგიონი კონსერვირდება და მსუბუქი ჯაჭვი რჩება უცვლელი (ანუ ისეთივე რომელიც გამოყენებულია BCR-ში), ამიტომ ახალი კლასის ანტისხეულის ანტიგენური სპეციფიურობა ასევე რჩება უცვლელი.

კლასის შეცვლის მექანიზმი მოიცავს სომატური რეკომბინაციის სხვა ეტაპს, რომლის დროსაც მძიმე ჯაჭვის ცვლადი რეგიონის მაკოდირებელი VDJ რეგიონი გადაინაცვლებს DNA-ის სხვა მხარეს რომელიც სხვადასხვა მუდმივი რეგიონების გენების სიახლოვეს მდებარეობს. აღნიშნული ეტაპი აქტივაციის გამომწვევი ციტიდინ დეამინაზის (AICD) კონტროლის ქვეშ არის. ზემოქმედების ქვეშ მყოფი DNA იშლება და სწორდება VDJ-სა და ახალა მუდმივი რეგიონს შორის არსებული DNA-ის ამოღებით. სპეციფიურად ამომცნობი მხარე (შესაცვლელი რეგიონები) წინ უსწრებს თითოეული მუდმივი რეგიონის გენს და კონკრეტული მუდმივი რეგიონი შერჩეული კლასის შესაცვლელად, ჩანს რომ მინიმუმ ნაწილობრივ მაინც არის სპეციფიური Th2 ციტოკინის კონტროლის ქვეშ. მაგალითად, IL-4 და IL-13 სავარაუდოდ უნდა ასტიმულირებდეს IgE-ის სეკრეციად შეცვლას და გარდაქმნის ზრდის ფაქტორ-ბეტას (TGF-β) და IL-5 სავარაუდოდ მნიშვნელოვან როლს უნდა თამაშობდეს IgA-ის სეკრეციად კლასის ცვლილებაში. ამგვარად კლონური სელექციის დროს, B უჯრედი წარმოქმნის პლაზმის უჯრედების პოპულაციას რომელთაც იმავე ანტიგენის მიმართ ანტისხეულების ბევრი კლასის და ქვეკლასის წარმოქმნა შეუძლიათ.

ცოტა ანტიგენს შეუძლია გვერდი აუაროს Th უჯრედების საჭიროებას და პირდაპირ მოახდინოს B-უჯრედის მომნიფება და პროლიფერაცია. მათ უწოდებენ T-უჯრედ დამოუკიდებელ ანტიგენებს (სურათი 8.5). ისინი ძირითადად ბაქტერიული პროდუქტებია, რომლებიც დიდი ზომისაა და სავარაუდოდ უნდა ჰქონდეთ განმეორებითი ანტიგენური დეტერმინანტები (მრავალი იდენტური ანტიგენური დეტერმინანტული ადგილი) რომლებიც აკავშირებენ ან ჯვარედინად-აკავშირებენ რამდენიმე B-უჯრედულ რეცეპტორებს. აკუმულირებული უჯრედშიდა სიგნალი შესაბამისია პლაზმის უჯრედის დიფერენციის უზრუნველსაყოფად მაგრამ არ არის შესაფერი კლასის შესაცვლელად. CD40-CD40L ურთიერთქმედების სიგნალი აუცილებელი კომპონენტია და ის იწვევს კლასის ცვლილებას. T უჯრედ-დამოუკიდებელი ანტიგენები ჩვეულებრივ იწვევენ შედარებით IgM-ის ცუდ პირველად და მეორად პასუხს.

სურათი 8.5 B უჯრედის აქტივაცია



B უჯრედების პლაზმის უჯრედებად დიფერენცირების დროს, ცვლადი რეგიონის ანტისხეულის CDR ნაწილები მიდრეკილი არიან სომატური სახის მუტაციებისკენ, რაც განაპირობებს ცალკეულ ამინომჟავებში ცვლილებებს. ზოგიერთი აღნიშნული ცვლილება იწვევს უკეთესი ანტისხეულების წარმოქმნას რაც უფრო მყარად (მაღალი სპეციფიურობით) უკავშირდება ანტიგენს. ანტიგენის არსებობა დადებითად მოქმედებს B უჯრედების წარმოქმნაზე, რაც ავლენს მაღალ სპეციფიური ანტისხეულის თვისებებს და მას მოჰყვება შესაბამისი მომნიშვნის სახელით ცნობილი პროცესი და დროში ცირკულირებადი ანტისხეულების ხარისხის გაუმჯობესება. პლაზმის უჯრედები შეიძლება გადაადგილდნენ ელენთის, ლიმფური კვანძების და ლორწოვანთან დაკავშირებულ ლიმფური ქსოვილების სპეციალურ რეგიონებში, რომლებიც ხელს უწყობენ მათ ხანგრძლივ შენარჩუნებას და ფუნქციონირებას შესაძლო დამცველობითი ანტისხეულის ადეკვატური დონის უზრუნველყოფით ცირკულაციაში ვაქცინაციის ან ინფექციის გადატანის ფონზე.

B მესხიერების უჯრედები

კლონური სელექციის პროცესის დროს, B უჯრედები დიფერენცირდება ანტისხეულების გამომამუშავებელ პლაზმა უჯრედებად და ხანგრძლივად არსებულ მესხიერებით უჯრედებად. მესხიერების უჯრედები ინაქტივირებულია შესაბამისი ანტიგენით მომდევნო ექსპოზიციამდე. ექსპოზიციის დროს ეს მესხიერებითი უჯრედები არ საჭიროებს შემდგომ დიფერენცირებას და სწრაფადვე დიფერენცირდება ახალ პლაზმურ უჯრედებად და წარმოქმნის მეტი რაოდენობით ანტისხეულებს (მეორადი იმუნური პასუხი).

T- უჯრედის აქტივაცია: უჯრედული იმუნური პასუხი

კლონური სელექციის პროცესი წარმოქმნის ეფექტური უჯრედების რამდენიმე ქვეჯგუფს (Th უჯრედების სხვადასხვა ფენოტიპები განხილული იქნება Th ქვეჯგუფებში). უჯრედის ფენოტიპების კლონური სელექცია დამოკიდებულია Th1 უჯრედის ფენოტიპის დახმარებაზე. სხვა ეფექტორული უჯრედებია ასევე Tc უჯრედები, რომლებიც ახდენენ შემდეგ უჯრედებზე შეტევას და მათ განადგურებას: უჯრედები რომლებიც უჯრედშიდა (ენდოგენური) წარმოშობის ანტიგენებს გამოხატავენ (ვირუსით ინფიცირებული უჯრედები, კიბოს უჯრედები); T-მარეგულირებელი უჯრედები (Treg უჯრედები) რომლებიც თრგუნავენ (ახდენენ სუპრესიას) იმუნურ პასუხს; და T-მესხიერების უჯრედები, რომლებიც უზრუნველყოფენ უჯრედით გამოწვეულ იმუნურ სწრაფ პასუხს ანტიგენით განმეორებით ექსპოზიციასზე (მეორადი იმუნური პასუხი).

უჯრედული ურთეროქმედება

უჯრედული იმუნური პასუხის კლონური სელექციის დროს პერიფერულ ლიმფურ ორგანოებში იმუნოკომპეტენტურმა CD8+ T უჯრედებმა უნდა ამოიცნონ ანტიგენი რომელიც გადაამუშავებული და წარმოდგენილი იქნა MHC კლასი I მოლეკულების მიერ. ანტიგენი ჩვეულებრივ

წარმოადგენს ენდოგენურ ანტიგენს წარმოადგენილს ვირუსით ინფიცირებული უჯრედების ზედაპირზე ან მალიგნიზირებულ უჯრედებზე. Tc უჯრედის კლონური სელექციისთვის ანტიგენით წარმართული სიგნალი წარმოადგენს MHC კლასი I-ის მოლეკულის α ჯაჭვის მუდმივ რეგიონთან CD8-ის კავშირს, შეჭიდულს TCR-ით ანტიგენის ამოცნობის საპასუხოდ. CD8 მოლეკულის არსებობა განსაზღვრავს TMC კლასი I-ის მოლეკულის ანტიგენის ამოცნობას; ამიტომ CD8+ T უჯრედები არის შეზღუდული კლასი I. TCR და CD8-ით MHC ანტიგენ კომპლექსის თანა ამოცნობას მიყავს CD8 ციტოპლაზმური უბანი TCR კომპლექსის CD3 კომპონენტის სიახლოვეს, რომელიც იწვევს ენზიმური ინტერაქციის სერიას სხვა უჯრედებს შორის (დაკავშირებულს CD3 და CD4 ციტოპლაზმის პროტეინებთან), როგორც ეს აღწერილი იყო Th უჯრედების აქტივაციის ფარგლებში. არსებული მოლეკულები ააქტივებს სასიგნალო გზას TCR-სა და T-უჯრედის ბირთვს შორის.

კოსტიმულატორული ადჰეზიური მოლეკულების და ციტოკინების ურთიერთქმედება ასევე აუცილებელია Tc უჯრედების პროლიფერაციისა და მომნიფებისთვის. Tc უჯრედის მომნიფებისთვის კოსტიმულატორული სიგნალები ვირტუალურად ისეთივეა როგორც აღწერილი იყო Th-უჯრედის მომნიფების განხილვისას: უჯრედი-წარმოადგენილ ანტიგენზე B7 და T უჯრედზე CD28, CD48 ანტიგენ-წარმომადგენელ უჯრედზე და T უჯრედზე CD2, და სხვა მრავალფეროვან ადჰეზიურ მოლეკულებზე. Tc უჯრედების ჩამოყალიბება ასევე საჭიროებს ციტოკინებს, განსაკუთრებით IL₂, რომელთაც გამოიმუშავენ Th1 უჯრედი. ისევე როგორც B უჯრედების შემთხვევაში, ზოგიერთი Tc უჯრედი, რომელიც აქტივირდება ანტიგენთან შეხვედრისას, არ ხდება ეფექტორი (რომელიც დაშლის ინფექციურ აგენტს), ამის სანაცვლოდ გარადაიქმნება T-მეხსიერების უჯრედების პოპულაციად. ამ უჯრედებს აქვთ უნარი სწრაფად უპასუხონ იმავე ანტიგენის შემდგომ ზემოქმედებას.

სუპერანტიგენები

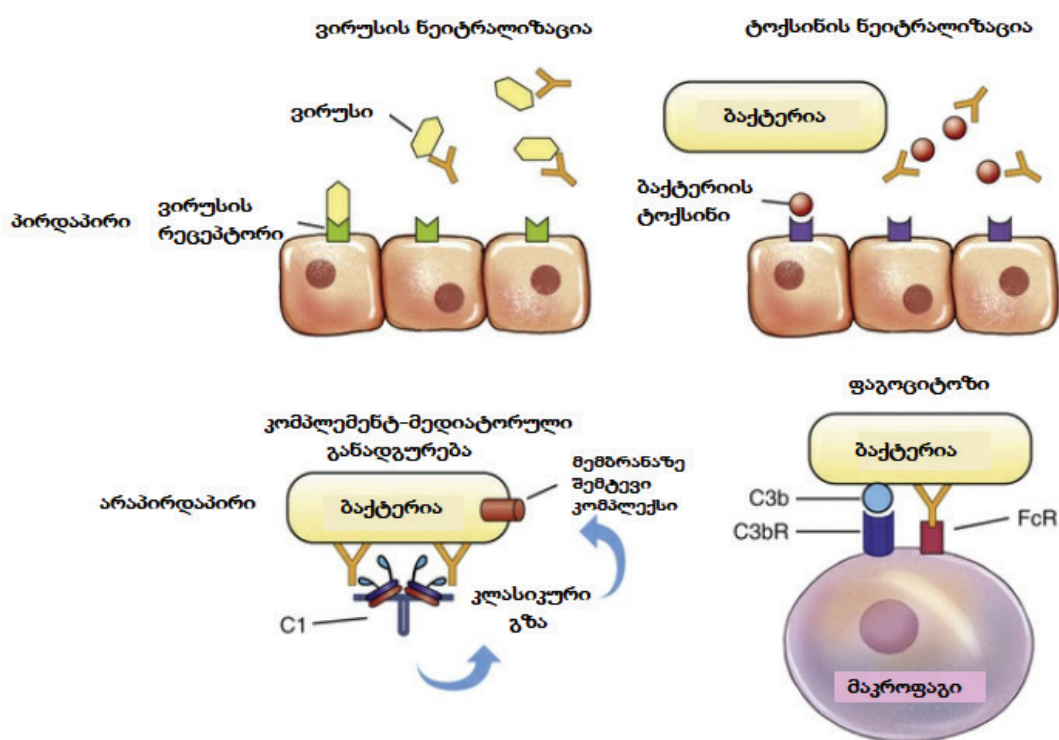
რამდენიმე პათოგენური ვირუსი და ბაქტერია ახდენს APCs-ისა და Th1-ის შორის ნორმალური ურთიერთქმედების მანიპულირებას ინდივიდის საზიანოდ და მიკრობის სასარგებლოდ. მიკრობების მოლეკულების ჯგუფი, სახელად სუპერანტიგენები (Sags), უკავშირდება TCR-ის იმ ნაწილს რომელიც მისი ნორმალური ანტიგენ-სპეციფიური ბმის ადგილის გარეთ არის (ჩვეულებრივ β ჯაჭვის V რეგიონი) და MHC კლასი II-ის მოლეკულებს, რომლებიც მათი ანტიგენ-წარმოადგენილი ადგილის აგრეთ მდებარეობს (ან α ან β ჯაჭვი, კერძოდ Sag-ზე დამოკიდებული). აღნიშნული მოლეკულები არ მოინელება და გადამუშავდება APC-ის მიერ იმუნურ უჯრედად გარდასაქმნელად. შეკავშირება, მიუხედავად ანტიგენის ამოცნობისა, იწვევს TCR და MHC II კლასის მოლეკულების ადჰეზიას და იძლევა სიგნალს Th-უჯრედების გააქტიურებისათვის და პროლიფერაციისთვის. სხვა Sags შეიძლება დაუკავშირდეს კოსტიმულატორ მოლეკულებს, როგორცაა CD28 და გამოიწვიოს მსგავსი პოლიკლონური Th უჯრედების აქტივაცია.

ნორმალური ანტიგენ-სპეციფიკური ამოცნობა Th უჯრედებსა და APC-ებს შორის იწვევს შედარებით მცირე რაოდენობით უჯრედების გააქტიურებას (Th უჯრედების 0,1%-ზე ნაკლები) ანუ მხოლოდ მათ გააქტიურებას, რომლებსაც ანტიგენის მიმართ სპეციფიური TCRs-ები აქვთ. Sags იწვევს პოლიკლონური Th-უჯრედის აქტივაციას (ამ უჯრედების 25%-მდე) მიუხედავად მათი ანტიგენის TCRs-ების მიმართ სპეციფიურობისა. Sag-გააქტიურებული T უჯრედები ზედმეტად აწარმოებენ ციტოკინებს, განსაკუთრებით IFN- γ , რომელიც არის მაკროფაგის ფენოტიპის 1 (M1) მაკროფაგული აქტივატორი. M1 მაკროფაგის გააქტიურება იწვევს IL-1, IL-6 და TNF- α სეკრეციას, რომლებიც სისტემური ანთებითი რეაქციების პირველად მედიატორებს წარმოადგენენ. ანთებითი ციტოკინების ჭარბი გამომუშავება განაპირობებს სისტემური ანთებითი სიმპტომების გამოვლინებას, ცხელებას, არტერიული წნევის ცვლილებისა და, პოტენციურად, ფატალური შოკს. Sags-ის ზოგიერთი მაგალითია Staphylococcus aureus-ისა და Streptococcus pyogenes-ის მიერ წარმოქმნილი ბაქტერიული ტოქსინები (მათ შორის სუპერანტიგენები, რომლებიც იწვევენ ტოქსიკური შოკის სინდრომს და კვებით მონამვლას).

ეფექტური მექანიზმები ანტისხეულის ფუნქციები ინფექციის საწინააღმდეგო დაცვა

მოციროკულირე ანტისხეულების მთავარი ფუნქციაა ინფექციისგან დაცვა. დაცვა შესაძლებელია მოხდეს ანტისხეულებით როგორც პირდაპირი ასევე არაპირდაპირი მოქმედების გზით (სურათი 8.6). პირდაპირ, ანტისხეულმა შეიძლება გამოიწვიოს ინფექციური აგენტების ან მათი ტოქსიკური პროდუქტების ნეიტრალიზაცია (ანტიგენის რეცეპტორთან შებოჭვის ინაქტივაცია ან ბლოკირება), აგლუტინაცია (შეჩერებული უხსნადი ნაწილაკების დაგროვება) ან პრეციპიტაცია (ხსნადი ანტიგენის გადაქცევა უხსნად ნალექად). არაპირდაპირ, ანტისხეულები ააქტიურებენ თანდაყოლილი იმუნიტეტის რამდენიმე კომპონენტს, მათ შორის კომპლემენტსა და ფაგოციტებს.

სურათი 8.6 ანტისხეულის პირდაპირი და არაპირდაპირი ქმედება



პირდაპირი ეფექტები

ბევრი პათოგენი ინვეს ინფექციას უჯრედების სპეციფიურ რეცეპტორებთან დაკავშირების გზით. ჩვეულებრივი გაციების ან გრიპის გამომწვევი ვირუსები უნდა დაუკავშირდნენ სასუნთქი ეპითელიური უჯრედების სპეციფიურ რეცეპტორებს. ზოგიერთი ბაქტერია, როგორცაა გონორეის გამომწვევი *Neisseria gonorrhoeae*, უნდა დაუკავშირდეს სპეციფიურ ადგილებს უროგენიტალურ ეპითელიურ უჯრედებზე. ანტისხეულმა შეიძლება განაპირობოს ინფექციისგან დაცვა მიკროორგანიზმების იმ ადგილის დაფარვით სადაც ხდება ხოლმე მიბმა. ნეიტრალიზაცია ან მასპინძელ უჯრედთან დაკავშირების პრევენცია, მასპინძელ ორგანიზმს ინფექციის თავიდან აცილების საშუალებას აძლევს. ბევრი ვირუსული ინფექციის პრევენცია არის შესაძლებელი ინაქტივირებული ან დასუსტებული (attenuated) ვირუსის ვაქცინის საშუალებით ნეიტრალიზებული ანტისხეულის გამომუშავების გზით სხეულში ვირუსის შეჭრის ადგილზე. გრიპის საწინააღმდეგო ვაქცინაცია ინჰალაციური ვაქცინის გამოყენებით ინვეს დამცველობითი IgA-ის გამომუშავებას სასუნთქ სისტემაში.

ზოგიერთი ბაქტერია გამოიმუშავებს ტოქსინებს, რომლებიც ზიანის მომტანია ინდივიდებისთვის. მაგალითად, სპეციფიური ბაქტერიული ტოქსინები ინვესტ ტეტანუსისა და დიფტერიის დამახასიათებელ სიმპტომებს. ტოქსინების უმეტესობა პროტეინებია, რომლებიც უკავშირდება უჯრედების ზედაპირზე არსებულ მოლეკულებს და აზიანებს ამ უჯრედებს. დამცველობითი ანტისხეულები გამოიმუშავებული ტოქსინების მიმართ (უნოდებენ ანტიტოქსინებს) შეიძლება დაუკავშირდეს ტოქსინებს, მოახდინოს უჯრედებს შორის ინტერაქცია და გაანეიტრალოს მათი ბიოლოგიური ეფექტები. ანტისხეულმა შეიძლება მოახდინოს ხსნადი ტოქსინის პრეციპიტაცია და თავიდან აიცილოს უჯრედთან მიბმა. სპეციფიური ტოქსინის მიმართ ანტისხეულის პასუხის არსებობის აღმოჩენა უნდა გახდეს დაავადების დიაგნოსტიკის ნაწილი. **A** სტრეპტოკოკული ბაქტერია გამოიმუშავებს ტოქსინს, სტრეპტოლიზინი **O**, რაც ანადგურებს უჯრედებს, კერძოდ კი ერითროციტებსა და ლეიკოციტებს. ინფიცირებული ადამიანები გამოიმუშავებენ ანტისხეულს რომელიც ანეიტრალებს ამ ტოქსინს (ანტისტრეპტოლიზინი **O**) და შეიძლება განისაზღვროს ლაბორატორიული ტესტებით (**A** ჯგუფის სტრეპტოკოკებით დაიფინცირებულეებისთვის შესაბამისი დიაგნოსტიკური ინსტრუმენტი).

ტოქსინების წინააღმდეგ დამცველობითი ანტისხეულების გამოიმუშავების მიზნით ხშირად გამოიყენება ვაქცინები. რეციპიენტების იმუნიზაციის პროცესში ზიანის შემცირების მიზნით ბაქტერიული ტოქსინები ქიმიურად ინაქტივირებულია, ამით შემცირებულია მათი ზიანის მომტანი თვისებები თუმცა შენარჩუნებული აქვს იმუნოგენურობა. მათ ტოქსოიდები ეწოდებათ. ტოქსოიდებით იმუნიზაციის იმუნოლოგიური დაცვის ბაქტერიული პათოგენების მაგალითებია დიფტერია და ტეტანუსი.

არაპირდაპირ ეფექტები

არაპირდაპირი გზით, **Fc** ნაწილის მეშვეობით, ანტისხეულები ააქტიურებენ თანდაყოლილი იმუნიტეტის კომპონენტებს, მათ შორის კომპლემენტსა და ფაგოციტებს (იხ. სურათი 8.6). კლასიკური გზით ხდება კომპლემენტის კომპონენტი **C1**-ის გააქტიურება მიკრობთან დაკავშირებული მიმდებარე ორი ანტისხეულის **Fc** რეგიონებთან ერთდროულად შეკავშირებით, რასაც თან სდევს მთელი კასკადის აქტივაცია. ფაგოციტური უჯრედების რეცეპტორები აკავშირებენ ანტისხეულების **Fc** ნაწილს და კომპლემენტის კასკადის კომპონენტებს (მაგ., **C3b**); ამგვარად ანტისხეული და კომპლემენტი არის ოფსონები რომლებიც ინვევენ ბაქტერიის ფაგოციტოზს. გარდა ამისა, კომპლემენტის კასკადის გააქტიურებამ შეიძლება დააზიანოს ან გაანადგუროს ზოგიერთი ინფექციური მიკრობი. **IgM** არის ყველაზე კარგი კომპლემენტ გამააქტივებელი ანტისხეული და **IgG** არის საუკეთესო ოფსონინი.

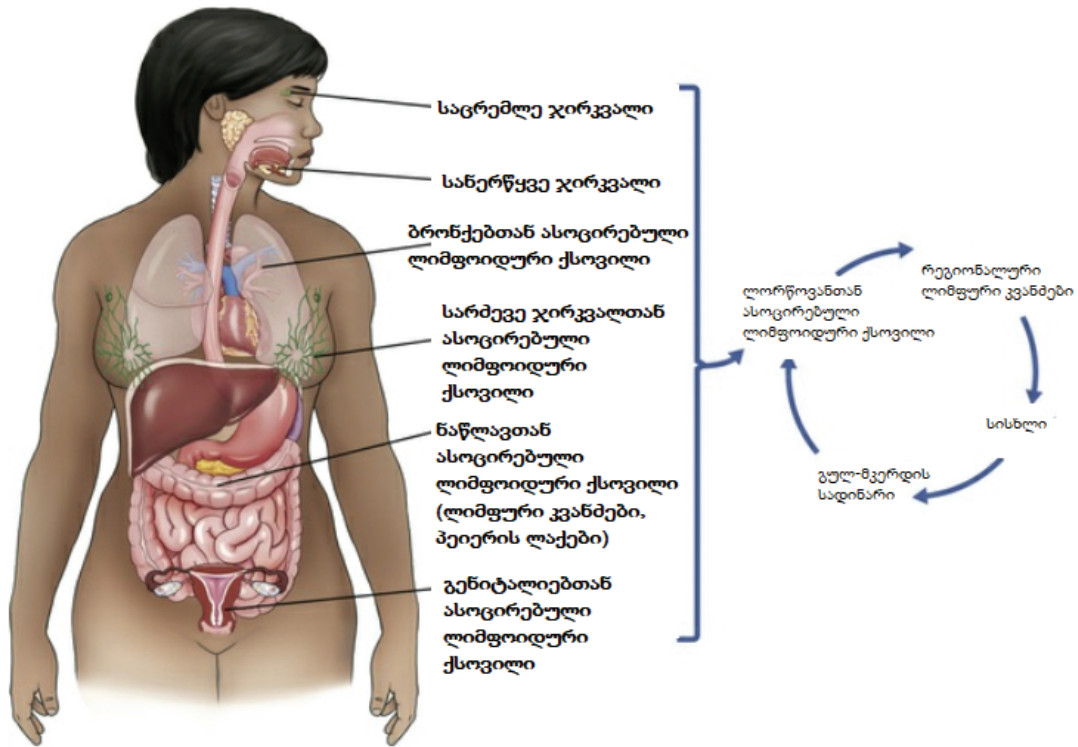
რადგანაც ბაქტერია შემოფარგლულია გაკრვეული პროტეინებითა და კარბოჰიდრატებით (თითოეული მრავალი ანტიგენური დეტერინანტების მქონე), ამიტომ ნორმალური ანტისხეულის პასუხი ჩვეულებრივ მოიცავს კლასების შერეულ პოპულაციას, სპეციფიურობას და იმის უნარს რომ უზრუნველყოს ადრე ჩამოთვლილი ფუნქციები. ზოგიერთი ეს ანტისხეული უფრო დაცვითი ფუნქციის მატარებელია სხვებთან შედარებით. ამჟამად უკვე ჩვეულებრივი ამბავია მოახდინო „საუკეთესო“ ანტისხეულების კლონირება (მონოკლონური ანტისხეულები) დიაგნოსტიკის ან მკურნალობის პროცესში გამოსაყენებლად.

სეკრეტორული იმუნური პასუხი

იმუნოკომპეტენტური ლიმფოციტები მოძრაობენ მეორად ლიმფურ ორგანოებსა და ქსოვილებს შორის როგორც სისტემური იმუნური სისტემის ნაწილი. განსაზღვრული ლიმფური ქსოვილები ქმნის ნაწილობრივ დამოუკიდებელ სხვა იმუნურ სისტემას, რომელიც იცავს სხეულის გარეგან ზედაპირებს გულ-მკერდში, ბრონქებში, ნაწლავებში და შარდ-სასქესო ტრაქტში არსებული საცრემლე, ლიმფური ქსოვილების და სანერწყვე ჯირკვლების საშუალებით. აღნიშნულ სისტემას სეკრეტორული (ლორწოვანი) იმუნური სისტემა ეწოდება (სურათი 8.7). სისტემური იმუნური სისტემის შემადგენელი კომპონენტი იმუნოკომპეტენტური ლიმფოციტები მოძრაობენ ელენთასა და ლიმფურ კვანძებში, სადაც ისინი კლონურ სელექციას გადიან და პლაზმურ უჯრედებად მნიფდებიან. სეკრეტორული იმუნური სისტემის ლიმფოციტები სხვადასხვა გზით მოძრაობენ ლორწოვან არიალებში სადაც ხდება მათი კლონური შერჩევა და მომნიფება. ამ

ადგილებში პლაზმური უჯრედები გამოიმუშავენ ანტისხეულებს (სეკრეტორული იმუნოგლობინები) ორგანიზმის სითხეებში, როგორცაა ცრემლი, ოფლი, ნერწყვი, ნახველი და ძუძუთი კვების რძე, ამ სეკრეციის მიზანია ინფიცირებული სხეულის ზედაპირებიდან პათოგენური მიკროორგანიზმისგან თავის დაცვა და შესაძლო პენეტრაციის პრევენცია, სისტემური დაავადების განვითარების თავიდან აცილებით.

სურათი 8.7 სეკრეტორული იმუნური სისტემა



IgA არის დომინანტური სეკრეტორული იმუნოგლობულინი. მის ნაცვლად ასევე განარჩევენ IgM-სა და IgG-ს. IgA-ის უპირველესი ფუნქციაა ლორწოვან მემბრანაზე პათოგენის მიწებებისა და ლორწოვან გარსში შეჭრის თავიდან აცილება (კუჭ-ნაწლავის, სასუნთქ და შარდ-სასქესო ტრაქტში). დიმერული IgA ანტისხეულები, რომლებიც შეიცავს J ჯაჭვს, წარმოიქმნება ლორწოვანი გარსის პლაზმური უჯრედების მიერ. ეპითელური ლორწოვანი შეიცავს უჯრედის ზედაპირის იმუნოგლობულინის რეცეპტორს რომელიც უკავშირდება IgA-ს და ახდენს მის ინტერნალიზებას. ეპითელური რეცეპტორის (სეკრეტორული ნაწილი) IgA გამოიმუშავდება როგორც სეკრეტორული IgA (sIgA).

სეკრეტორული იმუნური სისტემის ლიმფური ქსოვილი ურთიერთდაკავშირებულია; ასე მაგალითად დედის კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში არსებული ბევრი უცხო ანტიგენი იწვევს სპეციფიური ანტისხეულების გამოიმუშავებას დედის რძეში (კოლოსტრალური ანტისხეულები). კოლოსტრალურ ანტისხეულებს შეუძლიათ ახალშობილების დაცვა ინფექციური აგენტებისგან რომლებიც ორგანიზმში კუჭ-ნაწლავის ტრაქტით იჭრება. კოლოსტრალურ ანტისხეულებს ახალშობილში უზრუნველყოფს პასიურ იმუნიტეტს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ინფექციების მიმართ. ეს არ არის სისტემური იმუნიტეტი რადგან ახალშობილის ნაწლავებიდან სისხლში გადატანა წყდება დაბადებიდან პირველი 24 საათის განმავლობაში. დედის ანტისხეულები, რომლებიც გადის პლაცენტაში და მიენოდება ნაყოფს, დაბადებამდე უზრუნველყოფს ნაყოფის პასიურ სისტემურ იმუნიტეტს.

ადგილობრივი დაცვა წარმოადგენს ინფექციურ მიკროორგანიზმებთან ბრძოლის ეფექტურ გზას, მიკროორგანიზმებისგან რომელიც შესუნთქვის, გადაყლაპვის ან სხვა რაიმე სახით მოდის შეხებაში ორგანიზმის გარე ზედაპირებთან. სხეულის გარე ფენებში დასახლების შემდეგ მავნე მიკროორგანიზმებმა შეიძლება გამოწვიონ ადგილობრივი ინფექცია ან გააღწიონ ბარიერებში

და გამოიწვიონ სისტემური ანთებითი დაავადებები. ამის სანაცვლოდ, მიკროორგანიზმები შეიძლება დასახლდნენ ლორწოვან მემბრანებზე დაავადების გამონევის გარეშე და შეიძლება გადაეცეს სხვა ადამიანს და უკვე იქ გამოიწვიოს დაავადება. მაგალითად, 1950 წელს შემუშავებული იქნა ორი ტიპის ვაქცინა პოლიოვირუსით გამონეული ინფექციის პრევენციის მიზნით (ეს ვირუსები აღწევენ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში). **Sabin** ვაქცინა ადამიანებს მიენოდებოდათ **per os** როგორც დასუსტებული (ანუ ინაქტივირებული შედარებით უვნებელი ვირუსი) ცოცხალი ვირუსი. ასეთ სახით გამოყენებამ გამოიწვია გარდამავალი შედარებით სუსტი ფორმით ინფექცია, რასაც მოჰყვა ეფექტური სისტემური და სეკრეტორული იმუნიტეტის გამომუშავება. ამან ხელი შეუშალა დაავადების ჩამოყალიბებასა და მის გავრცელებას. მეორეს მხრივ **Salk** ვაქცინა, რომელიც მკვდარ ვირუსს წარმოადგენს, ორგანიზმში კანში ინექციის გზით შედის. იგი ინვევს ადექვატურ სისტემურ დაცვას თუმცა ინფექციის გადატანისგან დაცვას (იგულისხმება ნაწლავებში მატარებლობა). ამგვარად **Salk** ვაქცინირებული ადამიანები დაცული იქნენ დაავადებისგან მაგრამ ისინი მაინც ამ ვირუსის მატარებლები აღმოჩნდნენ, შესაბამისად ინფექციის წყაროც.

ანტიგენ-ანტისხეულის ბმის მექანიზმები და ფუნქციონირების პრინციპები ძირითადად იგივეა სეკრეტორული იმუნიტეტის შემთხვევაში, როგორც ეს აღწერილი იქნა სისტემური იმუნური პასუხის შემთხვევაში; ეს ბმები ანეიტრალებენ ანტიგენს ან ახდენენ მათ ოფსონიზირებას და ამ გზით „მასპინძელს“ იცავენ ზიანისგან. ორ სისტემას შორის ძირითადი განსხვავებაა: 1) უტილიზაციის თანმიმდევრობა - სეკრეტორული იმუნური პასუხი ინკორპორირდება ორგანიზმის პირველი დაცვის ხაზში, მაშინ როდესაც სისტემური პასუხი წარმოადგენს ორგანიზმის დაცვის საბოლოო ფაზას, რაც იცავს ორგანიზმს შიგნით ინფექციის გავრცელებისგან; 2) თითოეული სისტემის ლიმფოციტები სხვადასხვა გზით მოძრაობენ და გადიან სხვადასხვა მეორად ლიმფურ ქსოვილებში; და 3) სეკრეტორული პასუხი ლოკალურად და გარეგან ზედაპირებზე ვითარდება, ხოლო სისტემური პასუხი სისტემურად ვლინდება და თანაც ორგანიზმის შიგნით (სისხლში და ქსოვილებში).

IgE

IgE წარმოადგენს ანტისხეულების სპეციალურ კლასს, რომელიც იცავს ორგანიზმს პარაზიტული გამომწვევებისგან (ჰელმინთებისგან). თუმცა, როდესაც **IgE** წარმოიქმნება შედარებით უვნებელი ეკოლოგიური ანტიგენების წინააღმდეგ, ის მაინც შეიძლება გახდეს სისტემური ალერგიის გამომწვევი ძირითადი მიზეზი (მაგ., თივის ცხელება, მტვრის ალერგია, ფუტკრის ნაკბენი).

დიდი მულტიუჯრედული პარაზიტები ჩვეულებრივ იჭრებიან ლორწოვან ქსოვილში. პარაზიტული ანტიგენების საპასუხოდ, ანტისხეულების სხვადასხვა კლასები გამომუშავდება **B** ჯრედების **IgE**-მასეკრეტირებელი პლაზმის უჯრედებად კლასის ცვლილებით. ეს ხდება **Th2**-ის პირველად **IL-4**-ის და **IL-13**-ის გამომუშავების შემდეგ. **IgG**, **IgM** და **IgA** უკავშირდება პარაზიტების ზედაპირს, ააქტივირებს კომპლემენტს, გამოიმუშავებს ქიმიურ ფაქტორებს ნეიტროფილების და მაკროფაგებისთვის და მოქმედებს ოფსონინებად ფაგოციტებისთვის. ნეიტროფილების და მაკროფაგების შემოდინება თანდათან ინვევს პარაზიტის გარშემო გრანულომატოზურ რეაქციას. ყველა პარაზიტული ინფექციის შემთხვევაში, ეოზინოფილი არის პირველადი უჯრედი გრანულომაში და ერთადერთი უჯრედი, რომელსაც შეუძლია მიზანმიმართულად დააზიანოს პარაზიტი მისი გრანულების განსაკუთრებული შიგთავსიდან გამომდინარე: უმთავრესი საბაზისო პროტეინი (უკავშირდება ჰეპარინის სულფატის პროტეოგლიკანებს), ეოზინოფილური კატიონური პროტეინი (**RNase A** ოჯახის წევრი), ეოზინოფილური პეროქსიდაზა და ეოზინოფილური ნეიროტოქსინი. ეოზინოფილების შემოდინება გამონეულია **IgE**-ით გამონეული პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციის შედეგად.

ქსოვილებში პოხერ უჯრედებს აქვთ **IgE**-სთან მაღალი შესაბამისობის **Fc** რეცეპტორები. პარაზიტის ანტიგენის წინააღმდეგ **IgE** ანტისხეული სწრაფად უკავშირდება პოხიერი უჯრედის ზედაპირს. ხსნადი პარაზიტული მოლეკულები მრავალი ანტიგენური დეტერმინანტით შედის მეზობელ პოხიერ უჯრედებში და უკავშირდება მრავალ **IgE-Fc** რეცეპტორებს და ბიძგს აძლევს პოხიერი უჯრედის დეგრანულაციას. ანაფილაქსიის ეოზინოფილური ქემოსტატიური ფაქტორი (**ECF-A**) გამოთავისუფლდება პოხიერი უჯრედის გრანულებიდან და მიიზიდავს ეოზინოფილებს

ინფექციის ადგილზე. ამასთან ახდენს IgG-ის და კომპლემენტური C3b კომპონენტის მიმართ ზედაპირის რეცეპტორების რაოდენობის მატებას. ოფსონინების გზით ეოზინოფილების მიმაგრება პარაზიტზე იწვევს დეგრანულაციას, ახდენს სხვადასხვა ძალიან ტოქსიური პროტეინის გამოყოფას ეოზინოფილ/პარაზიტის ზედაპირზე (interface). ეს შეიძლება გახდეს პარაზიტის ინტენსიური და ლეტალური დაზიანების მიზეზი, თუკი პროცესში საკმარისი რაოდენობით ეოზინოფილები იქნება ჩართული.

T-ლიმფოციტების ფუნქცია

პათოლოგიური უჯრედების განადგურება

T-ციტოტოქსიური ლიმფოციტები

T-ციტოტოქსიური ლიმფოციტები (Tc უჯრედები) პასუხისმგებელი არიან უჯრედით გამოწვეული კიბოს უჯრედების ან ვირუსით ინფიცირებული უჯრედების დესტრუქციაზე. კლონური შერჩევის პროცესის დროს უჯრედშორისი ამოცნობის მსგავსად, Tc უჯრედი წარმოდგენილი MHC კლასის I მოლეკულებით TCR/CD8 ანტიგენის ამოცნობის გზით პირდაპირ უნდა მიენებოს სამიზნე უჯრედს. MHC კლასის I მოლეკულების ფართო უჯრედული განაწილების გამო, Tc უჯრედებს შეუძლიათ ამოიცნონ ანტიგენი თითქმის ნებისმიერი ტიპის კიბოს ან ვირუსით ინფიცირებული უჯრედის ზედაპირზე. კლონური შერჩევის სანინამდეგოდ, ადჰეზიური მოლეკულების და ციტოკინების საშუალებით კოსტიმულატორული სიგნალების როლი ნაკლებად მნიშვნელოვანია ამ შემთხვევაში.

სამიზნე უჯრედთან მიმაგრების შემდეგ, უჯრედის მოკვდინება შეიძლება მოხდეს მინიმუმ ორი სახის მექანიზმით რაც საბოლოოდ იწვევს აპოპტოზს: პერფორინის მოქმედების გზით და გარნზიმის ანუ პირდაპირ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების გზით. პერფორინები და გრანზიმები განლაგებულია Tc-უჯრედის ლიზოსომულ გრანულაში, რომელთა გამოთავისუფლება ხდება სამიზნე უჯრედის ზედაპირზე. პერფორინი მოქმედებს კომპლემენტის კასკადის C9-ის მსგავსად და ახდენს პენეტრირებას, პოლიმერიზებას და აყალიბებს ფორებს სამიზნე უჯრედის პლაზმურ მემბრანაზე. გრანზიმები აღწევს სამიზნე უჯრედში პერფორინით ამოფენილი ფორებით და ააქტივებს უჯრედულ ენზიმებს (კასპაზებს) რომლებიც იწვევენ აპოპტოზს და სამიზნეს მოკვდინებას. გარდა ამისა, სამიზნე უჯრედის აპოპტოზი შეიძლება გამოწვეული იყოს უშუალოდ უჯრედის ზედაპირზე სპეციფიური რეცეპტორების სტიმულირებით. მაგალითად, Tc უჯრედებზე არის ზედაპირის მოლეკულა სახელად Fas ლიგანდა, რომელიც ძალიან ჰგავს TNF- α -ს და რეაგირებს სამიზნე უჯრედის ზედაპირზე არსებულ Fas (CD95) პროტეინთან. Fas სიგნალის აქტივაცია უჯრედს ხდის აპოპტოზის სამიზნედ.

სხვა უჯრედები რომლებიც კლავს პათოლოგიურ უჯრედებს

სხვადასხვა უჯრედები კლავს სამიზნეებს Tc ლიმფოციტების მსგავსად. ამ უჯრედებს შორის გამორჩეულია ბუნებრივი მკვლელი (NK) უჯრედები. NK უჯრედები წარმოადგენს Tc უჯრედების მსგავს ლიმფური უჯრედების სპეციალურ ჯგუფს. NK უჯრედები არ შეირჩევა თიმუსში და ამიტომ ხასიათდება ანტიგენ სპეციფიური რეცეპტორების ნაკლებობით. ამის ნაცვლად, ისინი შეიცავენ უჯრედის ზედაპირის გამააქტიურებელ სხვადასხვა რეცეპტორებს, რომლებიც აიდენტიფიცირებენ ცილოვან ცვლილებებს ვირუსებით ინფიცირებულ ან კიბოს უჯრედების ზედაპირზე. შეკავშირების შემდეგ, NK უჯრედი კლავს სამიზნეს Tc უჯრედების მსგავსად. NK უჯრედები ასევე შეიცავენ რეცეპტორებს MHC კლასი I-ისთვის. თუმცა, NK უჯრედებს აკლია CD8, ამიტომ MHC I კლასის მოლეკულებთან დაკავშირება იწვევს ინაქტივაციის სიგნალის წარმოქმნას NK უჯრედში.

NK უჯრედები ზრდიან Tc უჯრედების სამიზნე უჯრედებისადმი სპეციფიურობას; Tc უჯრედები კლავენ სამიზნეებს, რომლებიც გამოხატავენ MHC I კლასს, ხოლო NK უჯრედები კლავენ სამიზნეებს, რომლებიც არ გამოხატავენ MHC I კლასს. ზოგიერთ შემთხვევაში, ინფიცირებული ან კიბოს უჯრედი „იცავს“ საკუთარ თავს IHC კლასი I მოლეკულის გამოხატვის შესუსტებით. ზედაპირული MHC კლასის I მოლეკულების გარეშე იზრდება უჯრედის რეზისტენტობა Tc-უ-

ჯრედების ამოცნობისა და მკვლევლობის თვალსაზრისით. MHC I კლასის დათრგუნვა იწვევს დაუცველობას NK უჯრედების მიმართ. ამრიგად, Tc უჯრედები კლავს პათოლოგიურ უჯრედებს, რომლებიც ხელს უწყობენ MHC I კლასის გამოხატვას, ხოლო NK უჯრედები კლავს პათოლოგიურ უჯრედებს, რომლებიც თრგუნავენ MHC I კლასის გამოხატვას.

NK უჯრედებს, ისევე როგორც ზოგიერთ მაკროფაგს, შეუძლიათ კონკრეტულად მოკლან სამიზნეები ანტიცხეულების გამოყენების გზით. NK უჯრედები ავლენს Fc რეცეპტორებს IgG-ის მიმართ (CD16, მარკერი NK უჯრედებისთვის). თუ ანტიგენები არის ვირუსით ინფიცირებულ უჯრედზე ან კიბოდ გადაგვარებულ უჯრედზე, იგი უკავშირდება IgG-ს, NK ემაგრება Fc რეცეპტორების საშუალებით და ახდენს მის ნორმალური მოკვდინების მექანიზმის გაატიურებას. ამას უწოდებენ ანტიცხეულ-დამოკიდებულ უჯრედით-გამონეველ ციტოტოქსიურობას (ADCC).

NK-ის მსგავსი უჯრედების სხვა პოპულაციაა NK-T უჯრედები. NK-T უჯრედები გამოიშვება თიმუსში და უფრო მეტად ჰგავს Tc უჯრედებს. თუმცა, ისინი გამოხატავენ TCR-ებს, რომლებიც ხასიათდებიან ძალიან შეზღუდული ვარიაციებით და ამოიცნობენ CD1-ის მიერ წარმოდგენილ ანტიგენებს.

T უჯრედები რომლებიც ააქტიურობენ მაკროფაგებს

Th1, Th2 და Th17 უჯრედები წარმოქმნიან ციტოკინებს, რომლებიც აძლიერებენ ანთებით პროცესს. Th1 უჯრედები გამოყოფენ ციტოკინებს, რომლებიც ააქტიურებენ M1 მაკროფაგებს, ფაგოციტებისა და მიკრობების მოკვდინების მიზნით. M1 მაკროფაგის აქტივაციისთვის ყველაზე მნიშვნელოვანი აქტივატორი Th1-უჯრედი ციტოკინია ინტერფერონ- γ (IFN- γ). IFN- γ -ით მაკროფაგის აქტივაცია ასევე მიიღწევა NK უჯრედების და CD8+Tc უჯრედებითაც. დამატებითი სიგნალები (მაგ., CXCL9 ქიმიოკინის მაკროფაგის მიგრაციის ინჰიბიტორული ფაქტორი) აკავებს მაკროფაგებს ანთებით ადგილებზე და ზრდის უჯრედშორის ადჰეზიას Th1 უჯრედსა (CD40L) და მაკროფაგს (CD40) შორის. Th2 უჯრედები გამოყოფენ ციტოკინებს (მაგ., IL-4, IL-13), რომლებიც ააქტიურებენ M2 მაკროფაგებს დაზიანებული ქსოვილის შეხორცებისა და აღდგენის მიზნით. Th17 უჯრედები გამოყოფენ ციტოკინების ერთობლიობას (მაგ., IL-17, IL-21, IL-22), რომლებიც მიიზიდავენ ფაგოციტურ უჯრედებს, განსაკუთრებით ნეიტროფილებს და მაკროფაგებს, ანთების ადგილზე. Th17 უჯრედის ციტოკინებმა ასევე შეიძლება გაააქტიურონ უჯრედები, განსაკუთრებით ეპითელური უჯრედები, რათა გამოიმუშაონ ანტიმიკრობული ცილები გარკვეული ბაქტერიული და სოკოვანი პათოგენებისგან თავდასაცავად. IL-17 ციტოკინები იწვევენ ეპითელური უჯრედების ქიმიოკინებით და ნეიტროფილებით ინფილტრაციას, ხოლო IL-22 გავლენას ახდენს ეპითელური უჯრედების მიერ ანტიმიკრობული ცილის წარმოებაზე. ამრიგად, Th17 უჯრედები აკონტროლებენ ანთების ბევრ ასპექტს, მათ შორის ქრონიკულ ანთებას.

T-მარეგულირებელი (Treg) უჯრედები არის T უჯრედების მრავალფეროვანი ჯგუფი, რომლებიც აკონტროლებენ იმუნურ პასუხს, როგორც წესი პასუხს თრგუნავენ და ინარჩუნებენ ტოლერანტობას საკუთარი ანტიგენების მიმართ. ეს პროცესი მიმდინარეობს მეორად ლიმფურ ორგანოებსა და სხვა ქსოვილებში; ამიტომ მას მოიხსენიებენ, როგორც პერიფერიულ ტოლერანტობას, ადრე აღწერილი ცენტრალური ტოლერანტობისგან განსხვავებით. Treg უჯრედების ეს პოპულაცია, რომელიც განსხვავდება Th-უჯრედების პოპულაციისგან, ავლენს CD4-ს და უკავშირდება ანტიგენებს, რომლებიც წარმოდგენილია MHC II კლასის მოლეკულებით, თუმცა, სხვა Th უჯრედებისგან განსხვავებით, Treg უჯრედები ავლენს CD25-ის მუდმივად მაღალ დონეს (IL-2 რეცეპტორის α ჯაჭვი) და ხშირად განსაზღვრული CD4+, CD25+Treg უჯრედებია. Th წინამორბედი უჯრედისგან დიფერენციაცია ძირითადად კონტროლდება TGF- β -ითა და IL-2-ით. Treg უჯრედები წარმოქმნიან იმუნოსუპრესიული ციტოკინების ძალიან მაღალ დონეს TGF- β და IL-10, რომლებიც ზოგადად ამცირებს Th1 და Th2 აქტივობას ანტიგენის ამოცნობის და Th-უჯრედების პროლიფერაციის დათრგუნვის გზით.

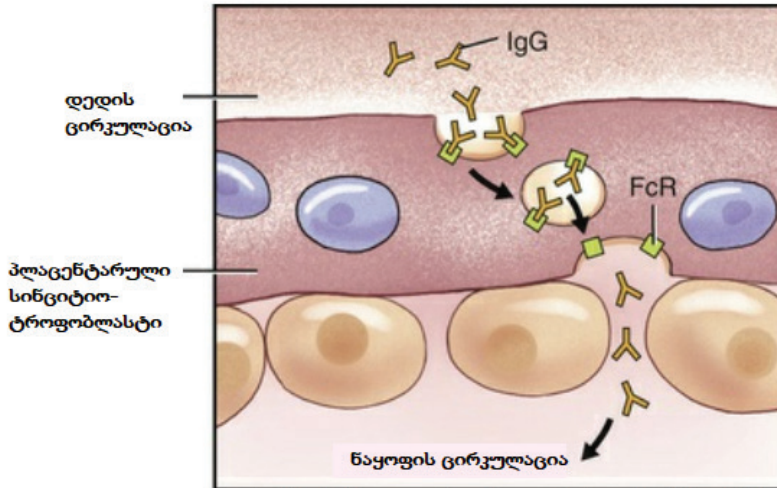
B-მარეგულირებელი (Breg) უჯრედები შეიცავს B უჯრედების პოპულაციას, რომელიც მოქმედებს Treg უჯრედების მსგავსად. Breg-ის უჯრედები აკონტროლებენ პერიფერიულ ტოლერანტობას იმუნოსუპრესიული ციტოკინების (IL-10, IL-35, TGF- β) წარმოქმნით, ეს უკანასკნელი კი თრგუნავენ აუტორეაქტიული Th უჯრედების პროლიფერაციას.

ნაყოფისა და ნეონატალური იმუნური ფუნქცია

ნორმალური ახალშობილი იმუნოლოგიურად მომწიფებულია დაბადებისას. მიუხედავად იმისა, რომ უჯრედული იმუნოლოგიური შესაძლებლობები განვითარებას იწყებს გესტაციის დასაწყისში და დაბადებისას უკვე სრულად ფუნქციონირებს, ამ დროისთვის ფაგოციტური აქტივობა, ანტისხეულების წარმოება და კომპლემენტური აქტივობა აშკარად დეფიციტური რჩება. ბოლო ტრიმესტრში, ნაყოფს შეუძლია პირველადი იმუნური პასუხის წარმოება (თითქმის ყველა IgM) საშვილოსნოსშიდა ინფექციებზე (მაგ., ციტომეგალოვირუსი, წითელა, და *Toxoplasma gondii*), თუმცა არ შეუძლია მნიშვნელოვანი IgG პასუხის გამომუშავება. ასევე ზოგიერთი IgA შეიძლება იქნას დაფიქსირებული, თუმცა ასეთი პასუხის გამომუშავების უნარი ჯერ კიდევ კარგად ჩამოყალიბებული არ არის.

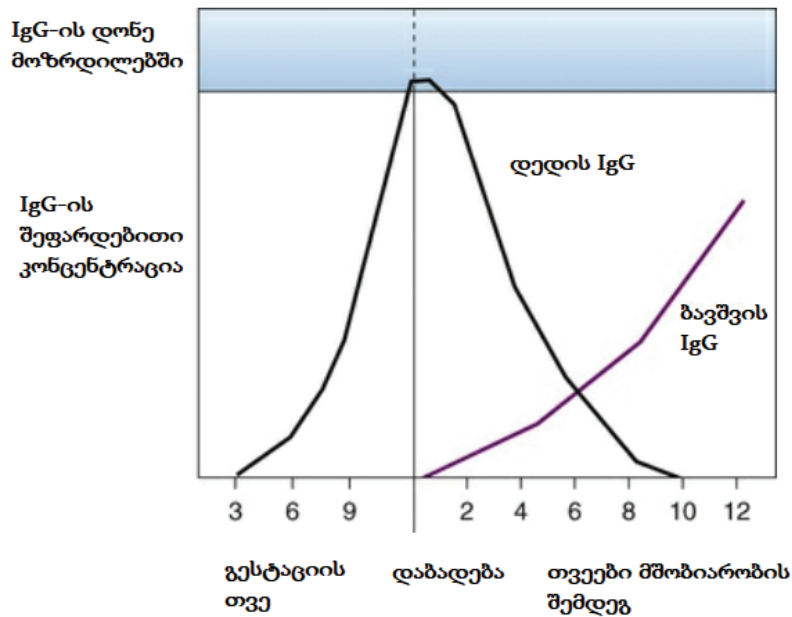
საშვილოსნოში ყოფნის დროს და დაბადების შემდეგ პირველ რამდენიმე თვეში ბავშვის ინფექციებისგან დასაცავად აქტიური სატრანსპორტო სისტემა ახდენს დედის ანტისხეულების ნაყოფის ცირკულაციაში გადატანას (სურათი 8.8). პლაცენტაში დედის და ნაყოფის სისხლი გამიჯნულია სპეციალური მულტინუკლეარული უჯრედების შრეებით, რომელსაც სინციტიო-ტროფობლასტები ეწოდებათ. იმუნოგლობულინები დიდი ზომისაა საიმისოდ რომ გავიდეს ამ უჯრედულ შრეებში, ამიტომ ტროპობლასტური უჯრედები აქტიურად ახდენენ იმუნოგლობულინების გადატანას დედის ცირკულაციიდან ნაყოფის ცირკულაციაში. დედის IgG-ის აქტიური ტრანსპორტის მედიაციას ახდენს ზედაპირის რეცეპტორები, რომლებიც სპეციფიურია თავისუფალი IgG-ის Fc ნაწილისთვის, მაგრამ არა IgM, IgE ან IgA-ის მიმართ. აქტიური ტრანსპორტი ხშირად განაპირობებს ანტისხეულების მომატებულ ტიტრს უფრო ჭიპლარის სისხლში და არა დედის სისხლში.

სურათი 8.8 IgG-ის ტრანსპორტი სინციტიო-ტროფობლასტის გასწვრივ



დაბადებისას, IgG-ს საერთო დონე ჭიპლარში ისეთივეა როგორც მოზრდილებში (სურათი 8.9). როდესაც დაბადებისას წყდება დედის ანტისხეულების გადაცემა, ახალშობილში ანტისხეულების ტიტრები იწყებს ვარდნას დედის ანტისხეულების კატაბოლიზაციის გზით. ამგვარად ანტისხეულების ტიტრი სწრაფადვე ეცემა, ხოლო IgG-ის გამომუშავება ახალშობილში იწყებს მატებას. კატაბოლიზმი როგორც წესი უფრო ჩქარა ხდება ვიდრე წარმოქმნა, ამიტომ ჯანმრთელი ბავშვის შემთხვევაში იმუნოგლობულინების საერთო დონე მინიმალურ მაჩვენებელს აღწევს 5-6 თვეში, რასაც ზოგჯერ მოჰყვება გარდამავალი ჰიპოგამაგლობულინემია (მოციროკულირე იმუნოგლობულინების არასაკმარისი რაოდენობა). ბევრ ჯანმრთელ ახალშობილს ამ ასაკში აღენიშნება სასუნთქი სისტემის ინფექციები.

სურათი 8.9 ანტისხეულების დონე ჭიპლარის სისხლსა და ახალშობილის ცირკულაციაში



ასაკის მატება და იმუნური ფუნქცია

იმუნური ფუნქცია ქვეითდება ასაკის მატებასთან ერთად. ამის მიზეზია ლიმფოციტურ ფუნქციასა და ლიმფოციტურ პოპულაციაში მიმდინარე ცვლილებები. 60 წელს გადაშორებულ პირებში ჩვეულებრივ ვლინდება ხოლმე T უჯრედების აქტივობის დაქვეითება. თიმუსი, სადაც T უჯრედების განვითარება იწყება, თავის მაქსიმუმ ზომას აღწევს სექსუალური მომწიფების პერიოდში და შემდეგ ინვოლუციას განიცდის და შუა ასაკში მისი ზომა თავისი მაქსიმალური ზომის 15%-ს შეადგენს. თიმუსის აქტივობის დაქვეითდება შეჭიდულია თიმური ჰორმონების პროდუქციის დაქვეითებასთან და ამ ატროფიის გამო ხდება T-უჯრედების დიფერენციაციის მედიაციის უნარის დაქვეითება. მიუხედავად იმისა, რომ მოციროკულირე T უჯრედების საერთო რაოდენობა ასაკთან ერთად არ მცირდება, T- უჯრედების ქვეტიპებად გადანაწილება იცვლება.

B უჯრედის ფუნქცია ასევე იცვლება ასაკის მატებასთან ერთად. მცირდება სპეციფიური ანტისხეულების გამომუშავების უნარი ანტიგენების საპასუხოდ, მოციროკულირე იმუნური კომპლექსების და მოციროკულირე აუტოანტისხეულების (ანტისხეულები თვით ანტიგენების წინააღმდეგ) თანმხლები მატებით. ასევე აღინიშნება მოციროკულირე მახსოვრობის B უჯრედების რიცხვის შემცირებაც.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Porter RR. The hydrolysis of rabbit γ -globulin and antibodies with crystalline papain. *Biochem J.* 1959;73:119–126.
- Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S41–S52.
- Janda A, et al. Ig constant region effects on variable region structure and function. *Front Microbiol.* 2016;7:22.

- Zhang X, et al. Functional assessment and structural basis of antibody binding to human papillomavirus capsid. *Rev Med Virol*. 2016;26(2):115–128.
- Van Rhijn I, et al. Lipid and small-molecule display by CD1 and MR1. *Nat Rev Immunol*. 2016;15(10):643–654.
- Burnet FM. *The clonal selection theory of acquired immunity*. Cambridge University Press: London; 1959.
- Jerne NK. The natural-selection theory of antibody formation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1955;41:849–857.
- Mercier FE, Ragu C, Scadden DT. The bone marrow at the crossroads of blood and immunity. *Nat Rev Immunol* 2012;12(1):49–60.
- Perry JS, Hsieh CS. Development of T-cell tolerance utilizes both cell-autonomous and cooperative presentation of selfantigen. *Immunol Rev*. 2016;271(1):141–155.
- Lovely GA, Sen R. Evolving adaptive immunity. *Genes Dev* 2016;30(8):873–875.
- Senger K, et al. Antibody isotype switching in vertebrates. *Results Probl Cell Differ*. 2015;57:295–324.
- Seo W, Taniuchi I. Transcriptional regulation of early T-cell development in the thymus. *Eur J Immunol*. 2016;46(3):531–538.
- Xiong Y, Bosselut R. CD4-CD8 differentiation in the thymus connecting circuits and building memories. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(2):139–145.
- Guerder S, et al. Differential processing of self-antigens b subsets of thymic stromal cells. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(1):99–104.
- Shlomchik MJ, Weisel F. Germinal center selection and the development of memory B and plasma cells. *Immunol Rev*. 2012;247(1):52–63.
- Benvenuti F. The dendritic cell synapse: a life dedicated to T cell activation. *Front Immunol*. 2016;7:70.
- Stern LJ, Santambrogio L. The melting pot of the MHC II peptidome. *Curr Opin Immunol*. 2016;40:70–77.
- Krüger E, Kloetzel P-M. Immunoproteasomes at the interface of innate and adaptive immune responses: two faces of one enzyme. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(1):77–83.
- Schröder B. The multifaceted roles of the invariant chain CD74 – more than just a chaperone. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(6 Pt A):1269–1281.
- Fooksman DR. Organizing MHC class II presentation. *Front Immunol*. 2014;5:58.
- Gascoigne NR, et al. Co-receptors and recognition of self at the immunological synapse. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010;340(1):171–189.
- Oestreich KJ, Weinmann AS. Transcriptional mechanisms that regulate T helper 1 cell differentiation. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(2):191–195.
- Paul WE, Zhu J. How are TH2-type immune responses initiated and amplified? *Nat Rev Immunol*. 2010;10(4):225–235.

თავი 9

იმუნიტეტის ცვლილებები და ანთეზა

იმუნური სისტემა არის კარგად ორგანიზებული ქსელი, რომელიც იცავს მასპინძელს უცხო ანტიგენებისგან, განსაკუთრებით ინფექციური აგენტებისგან. ზოგჯერ ეს ქსელი ირღვევა, რაც იწვევს იმუნური სისტემის არასათანადო რეაქციას. არაშესაბამისი იმუნური პასუხი შეიძლება იყოს 1) გადაჭარბებული გარემო ანტიგენების მიმართ (ალერგია); 2) მცდარად წარმოქმნილი საკუთარი უჯრედების მიმართ (აუტოიმუნურობა); 3) მიმართული სასარგებლო უცხო ქსოვილების მიმართ, როგორცაა ტრანსფუზია ან ტრანსპლანტაცია (ალოიმუნიტეტი); ან 4) არასაკმარისი მასპინძლის დასაცავად (იმუნური დეფიციტი). ყველა აღნიშნული ფაქტორი შეიძლება სერიოზული და სიცოცხლისთვის საშიში იყოს. გადაჭარბებული იმუნური პასუხი (ალერგია) ყველაზე ხშირი გამოვლინებაა, თუმცა სიცოცხლისთვის ყველაზე ნაკლებად საშიში.

ჰიპერმგრძობელობა: ალერგია, აუტოიმუნურობა და ალოიმუნურობა

ჰიპერმგრძობელობა ეს არის შეცვლილი იმუნური პასუხი ანტიგენზე, რომელიც იწვევს მასპინძლის ორგანიზმის დაზიანებას ან დაავადების განვითარებას. ჰიპერმგრძობელობითი რეაქციები შეიძლება კლასიფიცირდეს ორი გზით: ანტიგენის წყაროს მიხედვით, რომელსაც ებრძვის იმუნური სისტემა (ალერგია, აუტოიმუნურობა, ალოიმუნურობა და დაავადების გამომწვევის მექანიზმის მიხედვით (ტიპი I, II, III და IV). ალერგიის ქვეშ თავდაპირველად იგულისხმებოდა იმუნური პასუხის ორივე ასპექტი: იმუნიტეტი, რომელიც სასარგებლოა და ჰიპერმგრძობელობა, რომელიც ზიანის მომტანია. ალერგია ამჟამად განისაზღვრება, როგორც გარემო ანტიგენებით გამოწვეული ჰიპერმგრძობელობის ეფექტები და იმუნურობა ნიშნავს დაავადების გამომწვევი აგენტის ანტიგენის მიმართ დამცველობითი პასუხის გამოუმუშავებას.

აუტოიმუნურობა ეს არის საკუთარი ანტიგენების მიმართ იმუნოლოგიური ტოლერანტობის დარღვევა. აღნიშნული იმუნური სისტემა, როგორც წესი, არ ამოიცნობს საკუთარ ანტიგენებს. ყველა ასაკის ჯანმრთელ ადამიანებში (განსაკუთრებით ხანდაზმულებში), შეიძლება გამოუმუშავდეს საკუთარი ანტიგენების მიმართ მცირე რაოდენობით ანტისხეულები (აუტოანტისხეულები), გადაჭარბებული აუტოიმუნური დაავადების განვითარების გარეშე. ამიტომ, მცირე რაოდენობით აუტოანტისხეულების არსებობა აუცილებლად არ მიუთითებს დაავადების არსებობაზე. აუტოიმუნური დაავადებები ვლინდება მაშინ, როდესაც იმუნური სისტემა საკუთარ ანტიგენებზე ისეთი ხარისხით რეაგირებს, რომ ხდება აუტოანტისხეულებით ან აუტორეაქტიული T უჯრედებით საკუთარი ქსოვილების დაზიანება. ბევრი კლინიკური პათოლოგია უკავშირდება აუტოიმუნურობას და ყველა ერთად განიხილება როგორც აუტოიმუნური დაავადებები.

ალოიმუნურობა (ასევე ცნობილი იოიმუნურობის სახელით) ვლინდება მაშინ, როდესაც ერთი ინდივიდის იმუნური სისტემა იწვევს რეაქციას მეორე ინდივიდის ქსოვილების მიმართ. ალოიმუნურობა ფიქსირდება ტრანსფუზიის ნივთიერების, გადანერგილი ქსოვილის ან ფეხმძიმობის დროს ნაყოფის წინააღმდეგ.

მექანიზმი, რაც იწვევს ჰიპერმგრძობელობის განვითარებას (ალერგია, აუტოიმუნურობა ან ალოიმუნურობა) სრულად შესწავლილი არ არის. ზოგადად, მიღებულია, რომ გენეტიკური, ინფექციური და შესაძლოა გარემო ფაქტორები განაპირობებს ჰიპერმგრძობელობას. ჰიპერმგრძობელობით გამოწვეული უმეტესი დაავადებები ვითარდება მინიმუმ სამი ცვლადის ურთიერთქმედების შედეგად: 1) სანყისი „დარტყმა“ (insult), რომელიც ცვლის იმუნურ ჰომეოსტაზს (მყარი მდგომარეობა საკუთარი ანტიგენების მიმართ მდგრადობის ან იმუნური რეაქციების ნაკლებობა გარემო აგენტების მიმართ); 2) ინდივიდის გენეტიკური შემადგენლობა, რომელიც განსაზღვრავს „დარტყმის“ შედეგად მიღებული იმუნური პასუხის ხარისხს და 3) იმუნოლოგიური პროცესი, რომელიც იწვევს დაავადების სიმპტომების გამოვლინებას.

ჰიპერმგრძობელობის მექანიზმები

ჰიპერმგრძობელობითი რეაქციებით გამოწვეული დაავადებები შეიძლება ასევე ხასიათდებოდეს კონკრეტული იმუნური მექანიზმებით, რომელიც ხელს უწყობს დაავადებების გამოვლინებას. აღნიშნული მექანიზმები ვლინდება უმეტესი ჰიპერმგრძობელობითი რეაქციების ფონზე და იყოფა ოთხ კონკრეტულ ტიპად: ტიპი I (იმუნოგლობულინი E [IgE] - გამოწვეული) ჰიპერმგრძობელობით რეაქციები, ტიპი II (ქსოვილ-სპეციფიური) ჰიპერმგრძობელობითი რეაქციები, ტიპი III (იმუნური კომპლექს-გამომწვევი) ჰიპერმგრძობელობითი რეაქციები და ტიპი IV (უჯრედ-გამოწვეული) ჰიპერმგრძობელობითი რეაქციები. აღნიშნული კლასიფიკაცია ხელოვნურია და იშვიათად არის რომელიმე კონკრეტულ დაავადებასთან მხოლოდ ერთი მექანიზმით დაკავშირებული. ოთხი მექანიზმი ურთიერთდაკავშირებულია და ხშირად რამდენიმე მექანიზმის ერთად ან თანმიმდევრობითი გამოვლენა ხდება. ზოგიერთი მექანიზმი მეორეულია დაავადების ფონზე და პირდაპირ არ არის ჩართული პათოლოგიური პროცესის განვითარებაში, მაშინ როდესაც დანარჩენები ქსოვილის დაზიანების გამომწვევი პირველადი მიზეზებია.

ჰიპერმგრძობელობითი რეაქციები საჭიროებს კონკრეტული ანტიგენის მიმართ მგრძობელობის ჩამოყალიბებას, რაც იწვევს პირველადი ან მეორეული იმუნური პასუხის განვითარებას. ინდივიდი მგრძობიარე ხდება როდესაც ანტიგენით ექსპოზიციაზე რეაქციის გამოვლენისთვის საკმარისი რაოდენობით ანტიგენული ან T უჯრედები გროვდება. ზოგიერთ ინდივიდში მგრძობელობა საკმაოდ სწრაფად ყალიბდება (ანტიგენის ერთჯერადი ექსპოზიციისას), მაშინ როდესაც სხვები რამდენჯერმე ექსპოზიციას საჭიროებენ წლების განმავლობაში. სწრაფი და შენელებული რეაქციების განვითარება დამოკიდებულია რეექსპოზიციისა და პირველ ექსპოზიციას შორის დროსა და სიმპტომების გამოვლენის დროზე. რამდენიმე საათში გამოვლენილ რეაქციებს უწოდებენ დაუყოვნებელ ჰიპერმგრძობელობით რეაქციებს. დაყოვნებულმა ჰიპერმგრძობელობითმა რეაქციებმა გამოვლენამდე შეიძლება მოითხოვოს რამდენიმე საათი და მაქსიმალურად გამოვლენისთვის კი ექსპოზიციიდან დღეები.

ყველაზე სწრაფი და მძიმე დაუყოვნებელი ჰიპერმგრძობელობითი რეაქცია არის ანაფილაქსია. ანაფილაქსია ვლინდება რამდენიმე წუთში ანტიგენით ექსპოზიციიდან და შეიძლება იყოს როგორც სისტემური ხასიათის (ანუ გენერალიზებული), ასევე კანის ფორმის (ანუ ლიკალიზებული). სისტემური ანაფილაქსიის სიმპტომები მოიცავს ქავილს, ერითემას, თავის ტკივილის, ლებინებას, მუცლის კრამპებს, დიარეას და სუნთქვის გაძნელებას. ყველაზე უფრო მძიმე რეაქციები შეიძლება იყოს ბრონქიალური გლუვი კუნთების შეკუმშვა, ხორხის შეშუპება და ვასკულური კოლაფსი და წნევის დაქვეითება, რასაც საბოლოოდ შოკისა და სიკვდილის გამოწვევა შეუძლია. სისტემური ანაფილაქსიის მაგალითებია ალერგიული რეაქციები ფუტკრის ნაკბენზე, მინის თხილზე, კვერცხსა და მოლუსკებზე. კანის ანაფილაქსია ადგილობრივი ნიშნებით ვლინდება, როგორცაა ექსპოზიციის ადგილზე ტკივილის, შეშუპებებისა და შენითლებების გამოვლინება (მაგ., ვაქცინიის ან მედიკამენტის ინექციის შემდეგ ლოკალური ტკივილი).

ტიპი I: IgE-გამოწვეული ჰიპერმგრძობელობითი რეაქციები

ტიპი I (IgE-გამოწვეული) ჰიპერმგრძობელობით რეაქციები გამოწვეულია ანტიგენ-სპეციფიური IgE-ის და ქსოვილის პოხიერი უჯრედების პროდუქტების მიერ. უმეტესი ალერგიები (მაგ., ალერგია მტვერზე) არის ტიპი I რეაქცია. უმეტესი ტიპი I რეაქციები ვლინდება გარემო ანტიგენების მიმართ და ამიტომ ალერგიულია. ამ ძლიერი კავშირის გამო, ბევრი ჯანდაცვის პროფესიონალი იყენებს ტერმინ ალერგიას მხოლოდ IgE-შეჭიდულ რეაქციებზე მისათითებლად. თუმცა IgE-მ შეიძლება გამოიწვიოს გარკვეული აუტოიმუნური და ალოიმუნური დაავადებები. ხოლო ბევრი ხშირად ალერგიული (მაგ., შხამიან სუროზე) არ არის IgE-თი გამოწვეული.

ზოგიერთ ინდივიდში, გარემო ანტიგენით ექსპოზიცია უმეტესად იწვევს IgE-ს წარმოქმნას. განმეორებითი ექსპოზიციის შემთხვევაში კი საჭირო ხდება საკმარისი რაოდენობით IgE-ს გამომუშავება ინდივიდის „სენსიბილიზაციის“ მიზნით. IgE სისხლში შედარებით ხანმოკლე სასიცოცხლო პერიოდით ხასიათდება, რადგან სწრაფად უკავშირდება პოხიერ უჯრედების პლაზმურ მემბრანებზე არსებული მაღალი შესატყვისობის Fc რეცეპტორებს. ქვეკლას IgC4-ს ასევე აღნიშნება სპეციფიური რეცეპტორები პოხიერ უჯრედზე და ამიტომ შეიძლება გამოიწვიოს

ტიპი I მექანიზმის გაშვება. პოხიერ უჯრედებთან დაკავშირებულ ანტისხეულებს უწოდებენ ციტოტროპულ ანტისხეულებს (აქვთ უნარი დაუკავშირდნენ უჯრედის ზედაპირს) ან რეაგინულს (კანი-მგრძობელობითი ანტისხეული). ფაგოციტების Fc რეცეპტორებისგან განსხვავებით (რომელიც უკავშირდება IgG-ს და შედის ანტიგენთან რეაქციაში), პოხიერი უჯრედების Fc რეცეპტორები უკავშირდება IgE-ს, რომელსაც ადრე არ ჰქონია ანტიგენთან შეხება.

სენსიბილიზირებული ადამიანების ანტიგენების შემდგომი ექსპოზიციის შემთხვევაში, ანტიგენის ერთ მოლეკულას შეუძლია პოხიერი უჯრედების ზედაპირზე IgE-Fc რეცეპტორული კომპლექსების ორ მოლეკულასთან ერთდროულად დაკავშირება (ჯვარედინი კავშირი). ამას მოჰყვება უჯრედშიდა სასიგნალო გზების აქტივაცია და პოხიერი უჯრედების დეგრანულაცია. ჯვარედინი დაკავშირების გამომწვევ ანტიგენს უნდა ჰქონდეს იმავე მოლეკულის მინიმუმ ორი ანტიგენური დეტერმინანტი. ზოგჯერ Ig-შეჭიდული პასუხი სარგებლის მომტანია მასპინძლისთვის, რადგან ასეთ დროს ზოგიერთი იმუნური რეაქციის გამომწვევა ხდება პარაზიტების სანინაალმდეგოდ. პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციის პროდუქტებს შეუძლიათ მწვავე ანთების პასუხის თითქმის ყველა ასპექტის მოდულაცია.

ყველაზე მაღალი პოტენციის მქონე მედიატორია ჰისტამინი, რომელიც მოქმედებს რამდენიმე საკვანძო სამიზნე უჯრედზე. H1 რეცეპტორების გზით მოქმედებს რა, ჰისტამინი იწვევს ბრონქიალური გლუვი კუნთების შეკუმშვას, ბრონქების კონსტრიქციას; ზრდის ვასკულურ გამავლობას და იწვევს შეშუპებას, ასევე - ვაზოდილატაციას დაზიანებულ უბანში სისხლის მიდინების გაზრდით. H2 რეცეპტორებთან ჰისტამინის ურთიერთქმედება იწვევს კუჭის წვენის გამომწვევების გაზრდას და პოხიერი უჯრედებიდან და ბაზოფილებიდან ჰისტამინის გამომწვევების შემცირებას. H2 რეცეპტორების გზით ჰისტამინის მოქმედება სავარაუდოს ხდის დეგრანულაციის შემაჩერებელი მნიშვნელოვანი უარყოფითი უკუგების მექანიზმის არსებობას. ეს მექანიზმი უკავშირდება გამოყოფილი ჰისტამინით დამატებითი ჰისტამინის გამოთავისუფლების დათრგუნვას პოხიერ უჯრედებზე, H2 რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების გაზრდის გზით. ჰისტამინმა ასევე შეიძლება იქონიოს გავლენა იმუნური პასუხის კონტროლზეც, ისევე იმუნური სისტემის უმეტეს უჯრედებზე არსებული H2 რეცეპტორების გზით. ჰისტამინთან დაკავშირებული სხვა მნიშვნელოვანი აქტივობაა სხვა ფაქტორების ქემოტაქსიური აქტივობის გაძლიერება, როგორცაა ანაფილაქსიის დროს ეოზინოფილური ქემოტაქსიური ფაქტორი (ECF-A), რომელიც ეოზინოფილებს მიიზიდავს ალერგიული ანთების რეაქციის ადგილზე და ხელს უშლის მათ გამოსვლას ანთების ადგილიდან. ანტიჰისტამინური საშუალებებით ჰისტამინის რეცეპტორების ბლოკირებით შესაძლებელია ტიპი I პასუხის გაკონტროლება.

პოხიერი უჯრედები ასევე იწვევს ბიოაქტიური ლიპიდებით წარმართული მედიატორების სინთეზს, როგორცაა ლეიკოტრინები, თრომობიციტ-გამააქტივებელი ფაქტორი (PAF) და პროსტაგლანდინები. თითოეული მათგანი, ჰისტამინთან შედარებით, გაცილებით ნელა გამოიყოფა და შეუძლიათ მსგავსი, უფრო გახანგრძლივებული, კლინიკური სიმპტომების გამოვლენა ანთებითი უჯრედების მსგავსად (მაგ., ნეიტროფილები, ეოზინოფილები). ამ გზით ისინი იწვევს სისხლძარღვების გამავლობის და, შესაბამისად, შეშუპების მომატებას, ბრონქოკონსტრიქციას ან რინიტებს და ამით ხელს უწყობენ პოხიერი უჯრედებიდან ჰისტამინის შემდგომ გამოყოფას. მკურნალობა გულისხმობს ლიპიდური მედიატორების რეცეპტორების კონკურენტული ინჰიბიტორების გამოყენებას. ასეთი მედიკამენტებია მონტელუკასტი (ლეიკოტრინული რეცეპტორის ინჰიბიტორი), რუპატადინი (PAF რეცეპტორის ინჰიბიტორი) და სხვა.

ტიპი II: ქსოვილ-სპეციფიური ჰიპერმგრძობელობითი რეაქციები

ტიპი II (ქსოვილ-სპეციფიური) ჰიპერმგრძობელობითი რეაქციები ძირითადად არის სპეციფიური სამიზნე უჯრედების ან ქსოვილის მიმართ იმუნური პასუხის გამომწვევა. ძირითადი ჰისტოთავსებადობის ლოკუსის ანტიგენების გარდა (მაგ., ადამიანის ლეიკოციტების ანტიგენები [HLAs]; უჯრედების უმეტესობას სხვა ანტიგენებიც აქვს ზედაპირზე. ეს სხვა ანტიგენები ცნობილია ქსოვილ-სპეციფიური ანტიგენის სახელით, რადგან ისინი გამოხატულია მხოლოდ სპეციფიური ქსოვილების გარკვეული უჯრედების პლაზმურ მემბრანებზე. მაგალითად, თრომბოციტებში განიჩნევა ანტიგენების ჯგუფები, რომელიც სხეულის სხვა უჯრედებზეც არის აღმოჩენილი. ტიპი II-ით ბევრი დაავადების სიმპტომი ისაზღვრება ქსოვილის ან ორგანოს ტი-

პით, სადაც ხდება კონკრეტული ანტიგენის დაფიქსირება. გარემო ანტიგენები (მაგ., მედიკამენტები ან მათი მეტაბოლიტები) შეიძლება დაუკავშირდეს სპეციფიური უჯრედების პლაზმურ მემბრანას (განსაკუთრებით ერთროციტებსა და თრომბოციტებს). ისინი წარმოადგენს ტიპი II რეაქციის სამიზნებს.

ხუთი ძირითადი მექანიზმი იწყება ქსოვილ-სპეციფიურ ანტიგენებთან ან კონკრეტულ ქსოვილზე მიწებებული ანტიგენებზე ანტისხეულების მიზნით. პირველი, უჯრედი შეიძლება განადგურდეს ანტისხეულით (IgG და IgM) და მოხდეს კლასიკური გზით კომპლემენტის კასკადის აქტივაცია. მემბრანისკენ მიმართული კომპლექსის (C5-9) ფორმირება აზიანებს მემბრანას და შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედის ლიზისი. მაგალითად, ერთროციტები იშლება აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემიის მქონე ინდივიდებში კომპლემენტ გამოწვეული ლიზისის გზით ან ABO-ს შეუსაბამოდ გადასხმული სისხლის უჯრედებზე ალოიმუნური რეაქციის შედეგად.

მეორე, ანტისხეულმა შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედის დესტრუქცია მაკროფაგებით ფაგოციტოზის გზით. IgG და ასევე კომპლემენტის სიტემის C3b არიან ოფსონინები, რომელიც ებმის მაკროფაგების რეცეპტორებს. ამას შემდეგ მოჰყვება სამიზნე უჯრედის ფაგოციტოზი. მაგალითად, თრომბოციტების სპეციფიურ ანტიგენების და ერთროციტების Rh სისტემების ანტიგენების მიმართ ანტისხეულები გარს შემოერთების ამ უჯრედებს, რასაც მოჰყვება ელენთაში მათი მიმოქცევიდან ელიმინაცია ფაგოციტებით და არა კომპლემენტით გამოწვეული ლიზისი.

მესამე, ანტისხეულებს და კომპლემენტს შეუძლია ნეიტროფილების მიზიდვა. სისხლძარღვის კედლებში ჩვეულებრივ გამოხატულ ანტიგენს ან ცირკულაციაში არსებულ ხსნად ანტიგენებს (მაგ., გამოიყოფა სხეულის უჯრედებიდან ან ინფექციური აგენტებიდან ან წამლების ან მედიკამენტების საშუალებით), რომელიც დაგროვილია ენდოთელური უჯრედების ზედაპირზე და შეუძლიათ ანტისხეულთან დაკავშირება. ანტისხეული აქტივებს კომპლემენტის კასკადს, რასაც მოჰყვება ნეიტროფილების ქემოტაქსისური აგენტების C3a-ს და C5a-ს გამოთავისუფლება და კომპლემენტის C3b კომპონენტის დაგროვება. ნეიტროფილები უკავშირდება ქსოვილს ანტისხეულების Fc ან C3b პორციის მიმართ რეცეპტორების საშუალებით (Fc რეცეპტორი) და ქსოვილის ფაგოციტოზს ცდილობს. რადგან ქსოვილი დიდი ზომისაა, ფაგოციტოზი ვერ ხდება სრულად; მიუხედავად ამისა, ნეიტროფილები ახდენს ჯანმრთელ ქსოვილზე საკუთარი გრანულების გამოთავისუფლებას. ამ გრანულების კომპონენტები, ისევე როგორც ამ უჯრედების მიერ წარმოქმნილი რამდენიმე ტოქსიური უანგზადის პროდუქტი, აზიანებს ქსოვილს.

მეოთხე მექანიზმი არის ანტისხეულ-დამოკიდებული უჯრედით გამოწვეული ციტოტოქსიურობა. ეს მექანიზმი მოიცავს ციტოტოქსიური უჯრედების ქვეპოპულაციას, რომელიც არ არის ანტიგენ სპეციფიური (ბუნებრივად მკვლელი [NK] უჯრედები). სამიზნე უჯრედის ანტისხეული გამოიწვობს NK უჯრედებზე არსებული Fc რეცეპტორებით, რომელიც გამოთავისუფლებს სამიზნე უჯრედის განადგურების უნარის მქონე ტოქსიურ სუბსტანციებს.

მეხუთე მექანიზმი არ ანადგურებს სამიზნე უჯრედს, თუმცა იწვევს მისი ფუნქციის დარღვევას. ტიპი II დაზიანების ამ მექანიზმში ანტისხეული ჩვეულებრივ მიმართულია სპეციფიური უჯრედის ზედაპირის რეცეპტორების ანტიგენური დეტერმინანტების სანინაალმდეგოდ და დაავადების სიმპტომები წარმოადგენს მხოლოდ ანტისხეულთან ბმის პირდაპირ ეფექტს. ანტისხეული რეაქციაში შედის სამიზნე უჯრედის ზედაპირზე რეცეპტორებთან და ცვლის რეცეპტორის ფუნქციას ნორმალურ ლიგანდებთან ინტერაქციის პრევენციის გზით. ხდება ლიგანდის ჩანაცვლება და რეცეპტორის შეუსაბამო სტიმულაცია ან ნადგურდება რეცეპტორი. მაგალითად, გრეისის დაავადების ჰიპერთირეოზის დროს (ფარისებრი ჯირკვლის გადაჭარბებული აქტივობა) აუტოანტისხეულები უკავშირდება და აქტიურებს ფარისებრი ჯირკვლის მასტიმულირებელი ჰორმონის (TSH) რეცეპტორებს (ჰიპოფიზის ჰორმონი, რომელიც აკონტროლებს ფარისებრი ჯირკვლის მიერ ჰორმონ თიროქსინის გამომუშავებას). ამ გზით ანტისხეული ასტიმულირებს თიროიდულ უჯრედებს თიროქსინის წარმოების თვალსაზრისით. ჩვეულებრივ მდგომარეობაში, სისხლში თიროქსინის დონის მატება მიანიშნებდა ჰიპოფიზში TSH-ის გამომუშავების შემცირებაზე, რაც გამოიწვევდა ფარისებრი ჯირკვალში TSH რეცეპტორის ნაკლებ სტიმულაციას და ასევე თიროქსინის გამომუშავების დაქვეითებას. რადგან ანტი-TSH რეცეპტორის ანტისხეულის დონე არ კონტროლდება ჰიპოფიზით, სისხლში თიროქსინის რაოდენობის მატებას არ აქვს ანტისხეულების დონეზე გავლენა და თიროქსინის გამომუშავება გრძელდება მიუხედავად TSH-ის რაოდენობის შემცირებისა.

ტიპი III: იმუნური კომპლექსით გამოწვეული ჰიპერმგრძობელობითი რეაქციები

ტიპი III ჰიპერმგრძობელობის მექანიზმები

ტიპი III ჰიპერმგრძობელობითი (იმუნური კომპლექსით გამოწვეული) რეაქციების უმეტესობა გამოწვეულია ანტიგენ-ანტისხეულის (იმუნური) კომპლექსებით, რომელიც ყალიბდება ცირკულაციაში და მოგვიანებით ილექება სისხლძარღვის კედლებში ან ექსტრავასკულურ ქსოვილებში. ტიპი II-სა და ტიპი III მექანიზმებს შორის უპირველესი სხვაობა არის ტიპი II ჰიპერმგრძობელობის ანტისხეულის ბმა უჯრედის ზედაპირზე არსებულ ანტიგენტან. მაშინ როცა, ტიპი III-ის შემთხვევაში ანტისხეული უკავშირდება ხსნად ანტიგენტს, რომლის გამოთავისუფლებაც ხდება სისხლში ან სხეულის სითხეებში და შემდეგ კომპლექსები გროვდება ქსოვილებში. ტიპი III რეაქციები არ არის ორგანო სპეციფიური და სიმპტომები ნაკლებად უკავშირდება ანტისხეულის კონკრეტულ ანტიგენტურ სამიზნეს. იმუნური კომპლექსების დეპოზიტების ზიანის მომტანი ეფექტები გამოწვეულია კომპლემენტის აქტივაციით, კერძოდ ნეიტროფილების მიმართ ქემოტაქსისური ფაქტორების გამომუშავებით. ნეიტროფილები ებმის კომპლექსების ანტისხეულთან და C3b-სთან და ცდილობს იმუნური კომპლექსების გადამუშავებას.

ხშირად ეს პროცესი წარუმატებელია, რადგან კომპლემენტი ებმის ქსოვილის დიდ ფართობს. ფაგოციტოზის მცდელობისას ლიზოსომური ენზიმების დიდი რაოდენობა გამოთავისუფლდება ანთების ადგილზე ფაგოლიზოსომების ნაცვლად. ნეიტროფილების მიზიდვა და შემდეგ უკვე ლიზოსომული ენზიმების გამოთავისუფლება იწვევს ქსოვილის მნიშვნელოვნად დაზიანებას.

იმუნური კომპლექსები შეიძლება სხვადასხვა სახის იყოს, გამომდინარე ანტიგენების და ანტისხეულების რაოდენობიდან. საკმაოდ დიდი იმუნური კომპლექსები ამოიღება სწრაფად ცირკულაციიდან ქსოვილის მაკროფაგების საშუალებით, მაშინ როცა ძალიან მცირე ზომის კომპლექსები საბოლოოდ გამოიყოფა სისხლიდან თირკმელებში, ყოველგვარი თანამდევი პათოლოგიური შედეგების გარეშე. საშუალო ზომის იმუნური კომპლექსები (სადაც ანტიგენის შემცველობა ანტისხეულებთან შედარებით ოდნავ მეტია) სავარაუდოდ გროვდება გარკვეულ სამიზნე ქსოვილებში, სადაც მათ მოჰყვება მძიმე პათოლოგიური შედეგები, როგორცაა თირკმელების ანთება (გლომერულონეფრიტები), სისხლძარღვების ანთება (ვასკულიტები) ან სახსრების ანთება (ართრიტები ან სახსრების დეგენერაციული დაავადება).

იმუნური კომპლექსის დაავადება

იმუნური კომპლექსების ბუნება შეიძლება შეიცვალოს დაავადების პროგრესირებისას, რასაც მოჰყვება გამოვლენილი სიმპტომების სიმძიმის ცვლილებაც. იმუნური კომპლექსების ჩამოყალიბება დინამიური პროცესია ანტიგენ-ანტისხეულის ფარდობის, ანტისხეულის კლასის და ქვეკლასის და ცირკულირებადი ანტიგენის რაოდენობრივი და ხარისხობრივი მახასიათებლების ცვალებადობის გამო. ამგვარად, კომპლექსები შექმნილი დაავადების განვითარების ადრეულ ეტაპზე შეიძლება განსხვავდებოდეს მოგვიანებითი პერიოდის კომპლექსებისგან და შეიძლება რამდენიმე ტიპის იმუნური კომპლექსი ერთდროულად არსებობდეს. იმუნური კომპლექსების პოტენციური უზარმაზარი ჰეტეროგენულობიდან გამომდინარე, გასაკვირი არ არის, რომ იმუნური კომპლექსების დაავადებები სხვადასხვა სიმპტომებით და სიმპტომების რემისიის ან გამწვავების პერიოდებით ხასიათდება.

იმის გამო, რომ ბევრი იმუნური კომპლექსი ძალიან ეფექტურად ააქტიურებს კომპლემენტს, სისხლში კომპლემენტის დონე შეიძლება შემცირდეს დაავადების აქტიურ ფაზაში. ზოგჯერ ინდივიდის სისხლი შეიძლება გახდეს ჰიპოკომპლემენტური (ანუ შეიცავს კომპლემენტს ნორმალურზე დაბალი აქტივობით). ტიპი I, II ან IV ჰიპერმგრძობელობითი რეაქციების დროს, კომპლემენტის დონეები არ იცვლება ან კომპლემენტის კასკადის ზოგიერთი კომპონენტები (როგორცაა C3) შეიძლება გაიზარდოს კიდევც.

ტიპი III ჰიპერმგრძობელობის ორი პროტოტიპული მოდელი გვხვდება ამ კატეგორიაში შემავალი მრავალი დაავადების ახსნაში. შრატის დაავადება არის ტიპი III-ის სისტემური ჰიპერმგრძობელობის მოდელი, ხოლო არტუსის რეაქცია არის ლოკალური ანუ კანის რეაქციების მოდელი.

შრატისმიერი დაავადება

იმუნური კომპლექსით გამოწვეული დაავადების სისტემურ პროტოტიპს უწოდებენ შრატისმიერ დაავადებას, რადგან თავდაპირველად ის დაფიქსირდა ტეტანუსის ტოქსინის საწინააღმდეგო ანტისხეულების შემცველი უცხო შრატის (კერძოდ ცხენის შრატი) ორგანიზმში შეყვანისას. უცხო შრატი ეხლა უკვე აღარ გამოიყენება, თუმცა შრატისმიერი რეაქციების გამოვლენა მაინც ხდება სხვა ანტიგენების ინტრავენური განმეორებითი ადმინისტრირებისას (მაგ., ნამლები) და ამ პათოლოგიის მახასიათებლები აღმოჩენილია ტიპი III აუტოიმუნური სისტემური დაავადებების შემთხვევაში. შრატისმიერი დაავადების ტიპის რეაქციები გამოწვეულია სისხლში იმუნური კომპლექსების ფორმირებით და შემდგომ მათი სამიზნე ორგანოებში დაგროვებით. როგორც წესი, დაზიანებული ქსოვილები არის სისხლძარღვები, სახსრები და თირკმელები. სხვა სიმპტომებია ცხელება, ლიმფური ჯირკვლების გადიდება და ანთების ადგილზე ტკივილი.

შრატისმიერი დაავადების ფორმა არის რეინოს ფენომენი, ტემპერატურა დამოკიდებული დეპოზიციის მდგომარეობა გამოწვეული იმუნური კომპლექსების პერიფერიული ცირკულაციით კაპილარულ ქსელში. გარკვეული იმუნური კომპლექსები პრეციპიტაცია ხდება სხეულის ტემპერატურაზე დაბალი ტემპერატურის პირობებში, კერძოდ, თითებისა და ცხვირის დაბოლოებებში, რასაც კრიოგლობულინები ეწოდებათ. პრეციპიტაციული კომპლექსები ბლოკავს ცირკულაციას, იწვევს ლოკალურ გაფერმკრთალებას და დაბუჟებას, ამას მოჰყვება ციანოზის განვითარება (მოლურჯო შეფერილობა, რომელიც გამოწვეულია ჟანგბადის ნაკლებობით) და, საბოლოოდ, თუკი ცირკულაციის აღდგენა არ ხდება, განგრენის ჩამოყალიბება.

არტუსის რეაქცია

არტუსის რეაქცია წარმოადგენს ლოკალური იმუნური კომპლექსებით გამოწვეული ანთებითი პასუხის პროტოტიპულ მაგალითს. იგი გამოწვეულია ანტიგენის განმეორებითი ექსპოზიციით, რომელიც რეაქციაში შედის უკვე ჩამოყალიბებულ ანტისხეულებთან და ხდება იმუნური კომპლექსების ჩამოყალიბება ლოკალური სისხლძარღვის კედლებში. არტუსის რეაქციის სიმპტომები იწყება ექსპოზიციიდან 1 საათში და პიკს აღწევს 6-12 საათის ფარგლებში. დაზიანება გამოწვეულია ტიპიური ანთებითი რეაქციით, რაც ზრდის ვასკულურ გამავლობას, იწვევს ნეიტროფილების აკუმულირებას, შეშუპებას, ჰემორაგიას, თრომბების წარმოქმნასა და ქსოვილის დაზიანებას.

ტიპი IV: უჯრედით გამოწვეული ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები

მაშინ როდესაც ტიპი I, II და III ჰიპერმგრძნობელობითი რეაქციები გამოწვეულია ანტისხეულებით, ტიპი IV (უჯრედით-გამოწვეული) ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები გამოწვეულია T ლიმფოციტებით და არ საჭიროებს ანტისხეულების ჩართულობას. ტიპი IV მექანიზმები ვლინდება ციტოტოქსიური T ლიმფოციტებით (Tc უჯრედები) ან ლიმფოკინურ-გამომამუშავებელი Th1 და Th17 უჯრედებით. Tc უჯრედები პირდაპირ უტევს და ანადგურებს სამიზნე უჯრედებს. Th1 და Th17 უჯრედები წარმოქმნის ციტოკინებს, რომელიც პროცესში რთავს ფაგოციტურ უჯრედებს და ააქტივებს მათ, განსაკუთრებით მაკროფაგებს. ქსოვილის განადგურება, როგორც წესი, გამოწვეულია Tc უჯრედების ტოქსინებით პირდაპირი მოკვლით ან ხსნადი ფაქტორების გამოთავისუფლების ხარჯზე მოკვლით, როგორცაა ლიზოსომური ფერმენტები და ტოქსიკური რეაქტიული ჟანგბადის სახეობები (ROS), გააქტიურებული მაკროფაგებისგან.

ტიპის IV ჰიპერმგრძნობელობითი რეაქციების კლინიკური მაგალითია შუნტის მოცილება და ისეთ სუბსტანციებთან კონტაქტით გამოწვეული ალერგიული რეაქციები, როგორცაა შხამიანი სურო და მეტალები. ტიპი IV კომპონენტი ასევე შეიძლება აღინიშნოს ბევრი აუტოიმუნური დაავადების ფონზე. მაგალითად, ტიპი II კოლაგენის წინააღმდეგ T უჯრედები (სახსრის ქსოვილებში არსებული ცილა) განაპირობებს სახსრების დესტრუქციას რევმატიოიდიული ართრიტების დროს; თიროიდიული უჯრედის ზედაპირის ანტიგენის წინააღმდეგ T უჯრედები განაპირობებს ფარისებრი ჯირკვლის დესტრუქციას აუტოიმუნური თიროიდიტის ფონზე (ჰაშიმოტოს დაავადება) და პანკრეასის ბეტა უჯრედების (უჯრედების, რომელიც ჩვეულებრივ ინსულინს გამოიმუშავებს ხოლმე) ზედაპირზე ანტიგენის საწინააღმდეგო T უჯრედები

განაპირობებს ბეტა უჯრედის დესტრუქციას ინსულინ-დამოკიდებული (ტიპი I) შაქრიანი დიაბეტის ფონზე.

ტიპი IV ჰიპერმგრძობელობითი რეაქცია კანზე აღწერილი იყო Ehrlich-ის მიერ 1891 წელს და საფუძველი გახდა ტუბერკულოზის კანის სინჯის ჩამოყალიბებისთვის. ტუბერკულოზის ანტიგენის ინტრადერმულ ინექციას მოჰყვება რეაქცია უკვე სენსიბილიზებულ ინდივიდში და ამას დაგვიანებითი ჰიპერმგრძობელობითი კანის ტესტი ეწოდება, რადგან რეაქციის მაქსიმალურად გამოვლინება ხდება შეყვანიდან 24-72 საათში. რეაქციის ადგილი ინფილტრირებულია T ლიმფოციტებით და მაკროფაგებით, რის შედეგადაც ყალიბდება მკაფიო მყარი ცენტრი (ინდურაცია) გარშემო შენითლებული არიალით (ერითემა).

ჰიპერმგრძობელობითი რეაქციების ანტიგენური სამიზნეები

ალერგია

ალერგია არის ჰიპერმგრძობელობის პასუხი გარემო ანტიგენზე (ალერგენი). ალერგია არის ჰიპერმგრძობელობითი რეაქციების ყველაზე ხშირი გამოვლინება. ალერგია უფრო ხშირად არის ტიპი I ჰიპერმგრძობელობა, თუმცა იგი შეიძლება გამოვლინდეს სხვა სამი სახის ჰიპერმგრძობელობითი მექანიზმით და ეს დამოკიდებულია კონკრეტული ალერგენის ხასიათზე.

ტიპი I ჰიპერმგრძობელობის გამომწვევი ალერგენები ჩვეულებრივ მოიცავს მტვერს (მაგ., ამბროზია), ობის და სხვა სახის სოკოებს (მაგ., *Penicillium notatum*), საკვებს (მაგ., რძე, კვერცხი, მოლუსკები), ცხოველებს (მაგ., კატის ბენვი, ძაღლის ბენვი), თამბაქოს კვამლს, სახლის მტვრის კომპონენტებს (მაგ., განავალი სახლის ტკიპების მარცვლები) და თითქმის ყველაფერ იმას, რაც გარემოში არსებობს. ტიპი IV ალერგიული ჰიპერმგრძობელობის გამომწვევი ალერგენები უპირატესად მოიცავს მცენარეული ფისს (მაგ., სუროს და მუხის შხამი), მეტალებს (მაგ., ნიკელი, ქრომი), აცეტილატები და რეზინის ქიმიური კომპონენტები, კოსმეტიკა, დეტერგენტები და ტოპიკური ანტიბიოტიკები (მაგ., ნეომიცინი). ტიპი II და ტიპი III ალერგიული ჰიპერმგრძობელობა შედარებით იშვიათია, თუმცა შეიძლება ვლინდებოდეს ანტიბიოტიკების (მაგ., პენიცილინი, სულფონამიდები) და ქიმიური აგენტებით გამოწვეული ხსნადი ანტიგენების (მაგ., ჰეპატიტი B) ფონზე.

ჩვეულებრივ, სენსიბილიზაციის პროცესი, რომელიც მოიცავს ალერგენის მრავალჯერად ზემოქმედებას, ხდება მანამ, სანამ ანტისხეულების ან T უჯრედების ჰიპერმგრძობელობის გამოსანვევად საკმარისი რაოდენობით დაგროვება მოხდება. ზოგიერთ შემთხვევაში კონკრეტული ალერგენის ზემოქმედება შეიძლება არ იყოს ცალსახად გამოვლენილი, მაგალითად მედიკამენტების, დანამატების ან საკვების კონსერვანტების შემთხვევაში. მაგალითად, ადამიანების სენსიბილიზაცია შეიძლება მოხდეს რძის დაღვეის დროს, რომელიც შეიძლება შეიცავდეს ძროხის მასტიტის სამკურნალოდ გამოყენებული პენიცილინის კვალს. ამგვარად, პენიცილინის სამკურნალოდ გამოყენებისას პირველმა ექსპოზიციამ ადამიანში შეიძლება გამოიწვიოს მოულოდნელი ჰიპერმგრძობელობითი რეაქცია. ამასთან, პენიცილინისა და ცეფალოსპორინის შემადგენლობაში შედის მსგავსი β -ლაქტამური ჯგუფი, შესაბამისად მათ შეიძლება ჯვარედინი ალერგიული რეაქციები გამოიწვიოს.

გენეტიკური წინასწარი განწყობა

ზოგიერთი ინდივიდი გენეტიკურად წინასწარ არის განწყობილი ალერგიებისადმი, კერძოდ ტიპი I ალერგიებისთვის და მათ ატოპიური ინდივიდები ეწოდება. ოჯახებში, სადაც მშობლებს ალერგია აღენიშნებათ, შთამომავლებს ალერგია 40%-ში უვლინდებათ. თუკი ორივე მშობელია ალერგიული, ეს მაჩვენებელი 80%-მდე იზრდება.

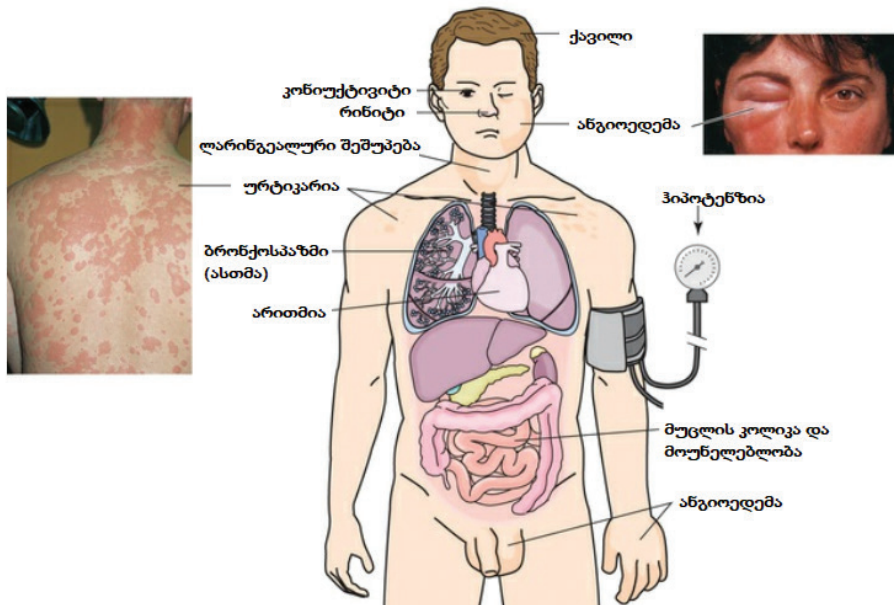
ატოპიური ინდივიდები სავარაუდოდ უნდა გამოიმუშავენდნენ მომატებული რაოდენობით IgE-ს და უნდა აღენიშნებოდეთ IgE-ს Fc რეცეპტორების მომატებული რაოდენობა მათ პოხიერ უჯრედებზე. ატოპიური ინდივიდების საჭაერო გზები და კანი უფრო ინტენსიურად რეაგირებს სპეციფიურ და არასპეციფიურ სტიმულზე არა-ატოპიურ ინდივიდებთან შედარებით. მრავა-

ლი გენი უკავშირდება ატოპიურ მდგომარეობას, მათ შორის, IgE-ს სინთეზის მარეგულირებელ სხვადასხვა ციტოკინებსა (მაგ., ინტერლეიკინ [IL]-4, IL-5, IL-12, IL-13) და უჯრედულ რეცეპტორებს.

ტიპი I ალერგიების კლინიკური სიმპტომები

ტიპი I რეაქციის კლინიკური გამოვლინება ძირითადად ჰისტამინის ბიოლოგიურ ეფექტებს უკავშირდება. ქსოვილს ძირითადად აზიანებს პოხიერი უჯრედების შემცველობა და ძირითადი მგრძნობელობა ალენიშნებათ ჰისტამინის ეფექტის მიმართ. ასეთი ქსოვილები არის კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, კანსა და სასუნთქ სისტემაში (სურათი 9.1; ცხრილი 9.1). კონკრეტული სიმპტომების გამოვლინება ხშირად უკავშირდება ორგანიზმში მოხვედრის ძირითად გზას. მაგალითად, მტვერი და სხვა ჰაერწვეთოვანი ალერგენები ჩვეულებრივ იწვევს სასუნთქი სისტემის მხრივ სიმპტომებს.

სურათი 9.1 ტიპი I ჰიპერსენსიტიურობის რეაქცია



ცხრილი 9.1 ალერგიის კლინიკური გამოვლინების მიზეზები

ტიპიური ალერგენი	ჰიპერმგრძნობელობის მექანიზმები	კლინიკური გამოვლინება
კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან შემავალი		
საკვები	ტიპი I	კუჭ-ნაწლავის ალერგია
მედიკამენტები	ტიპი I, II, III	ურტიკარია, დაუყოვნებელი მედიკამენტური რეაქცია, ჰემოლიზური ანემია, შრატისმიერი დაავადება

სასუნთქი სისტემით შემაჯავალი		
მტვერი, საყოფაცხოვრებო	ტიპი I	ალერგიული რინიტები, ბრონქული ასთმა
Aspergillus fumigatus-ასპერგილა	ტიპი I, III	ალერგიული ბრონქოპულმონური ასპერგილოზი
Thermophilic actinomycetes	ტიპი III, IV	გარეგანი ალერგიულ ალვეოლიტი
საინქეციო		
მედიკამენტები	ტიპი I, II, III	დაუყოვნებელი ნამლისმიერი რეაქცია, ჰემოლიზური ანემია, შრატისმიერი დაავადება
ფუტკრის შხამრი	ტიპი I	ანაფილაქსია
ვაქცინები	ტიპი III	ლოკალიზებული არტუს რეაქცია
შრავი	ტიპი I, III	ანაფილაქსია, შრატისმიერი დაავადება
უშუალო შეხებით გამონვეული		
შხამიანი სურო, ლითონები	ტიპი IV	კონტაქტური დერმატიტი

თვალეების, ცხვირის და სასუნთქი სისტემის ლორწოვანზე ალერგენების მოქმედების ეფექტები მოიცავს კონიუქტივიტებს (ქუთუთოების ამომფენი გარსის ანთება), რინიტებს (ცხვირის ლორწოვანი გარსის ანთება) და ასთმას (ბრონქების კონსტრიქცია). სიმპტომები გამონვეულია ვაზოდილატაციით, ლორწოს ჭარბად გამოყოფით, შეშუპებითა და სასუნთქის ლორწოვანის გაჯირჯვებით. რადგან სასუნთქი სისტემის ლორწოვანი გარსი (დანამატი სინუსები, ნაზოფარინგული ნაწილი და ზედა და ქვედა სასუნთქი გზები) ერთი მთლიანია, ყველა ნაწილი ზიანდება. დაავადების გამოვლენის სიმპტომები დამოკიდებულია ამ ნაწილების დაზიანების ხარისხზე.

ურტიკარია ანუ ჭინჭრის ციება არის დერმული (კანი) გამოვლინება ტიპი I ალერგიული რეაქციის (იხ. სურათი 9.1). მისი განმარტობებელი მექანიზმია ჰისტამინის ლოკალური გამოთავისუფლება და ვასკულური გამავლობის გაძლიერება, რასაც მოჰყვება ლოკალური შეშუპების განვითარება. ურტიკარია ხასიათდება სითხით სავსე თეთრი ბუშტუკების განვითარებით, რომელთა გარშემოც სინითლე ყალიბდება (ანთება). ბუშტუკსა და ანთებით რეაქციას ჩვეულებრივ თან სდევს ქავილი. ყველა ურტიკარიული სიმპტომი ალერგიული რეაქციით (იმუნოლოგიური) გამონვეული არ არის. ზოგიერთი, სახელად არაიმუნოლოგიური ურტიკარია, უკავშირდება ცივ ტემპერატურას, ემოციურ სტრესს, მედიკამენტებს, სისტემურ დაავადებებს, ჰიპერთიროიდიზმს ან მალეგნიზაციას (მაგ., ლიმფომა).

კუჭ-ნაწლავთან დაკავშირებული ალერგიები გამოწვეულია უმეტესად პირის ღრუდან შეღწეული ალერგენებით (როგორც წესი, საკვები ან მედიკამენტები). კვებითი ალერგიის შემთხვევაში ალერგენობა შეიძლება გამოწვეული იყოს ენზიმებით საკვების დამუშავებისას მიღებული დაშლის პროდუქტებით. სიმპტომები სწრაფად ვლინდება (ხშირად რამდენიმე წუთში) და მოიცავს ღებინებას, დიარეას ან მუცლის ტკივილს და შეიძლება საკმაოდ მძიმე იყოს მალაბსორციული ან პროტეინის კარგვის ენტეროპათიის გამოვლენის კუთხით. ეს ხდება მაშინ როდესაც რეაქცია ხანგრძლივდება ან შექცევადი ხდება. სისტემური სიმპტომები ფართო გავმოვლინების შეიძლება იყოს, დაწყებული ურტიკარიიდან დამთავრებული სიცოცხლისთვის საშიში ანაფილაქსიით. ყველაზე ხშირად ალერგიული რეაქციები ვლინდება რძის, შოკოლადის, კვერცხის, სოიოს, ხორბლის, არაქისის, თხილის, მოლუსკებისა და თევზის ფონზე. ბავშვებში კვებითი ალერგია ვლინდება 2%-10%-ში და ეს მაჩვენებელია სულ მზარდია. ბავშვების უმეტესობა (დაახლოებით 75%) ასაკის მატებასთან გადალახავს ხოლმე კვებით ალერგიას, მაგრამ ზოგიერთ შემთხვევაში, მაგალითად არაქისზე ალერგია, მთელი ცხოვრების მანძილზე გაყვებათ ხოლმე და ზოგჯერ ეს რეაქცია საკმაოდ მძიმედაც ვლინდება.

როდესაც შესაძლებელია, ალერგენების თავიდან აცილება ალერგიული რეაქციების პრევენციის საუკეთესო საშუალებაა. ლაბორატორიულ ცხოველთა მომვლელების დაახლოებით 30%-ს აქვს ალერგია ცხოველის ბენვის მიმართ და უნდა გამოიყენოს სახის ნიღბები ან სხვა მონყობილობები კონტაქტის თავიდან ასაცილებლად.

ამასთან, ზოგიერთი ტიპი I ალერგიული პასუხი შეიძლება გაკონტროლდეს ანტიჰისტამინური საშუალებებით ჰისტამინის რეცეპტორების ბლოკირებით (კონტროლის ძირითადი მექანიზმი არის ავტონომიური ნერვული სისტემა). ავტონომიური ნერვული სისტემა მოიცავს ბიოქიმიურ მედიატორებს (მაგ., ადრენალინი [ეპინეფრინი], აცეტილქოლინი), რომელიც ანთებითი პასუხის მედიატორების მსგავსად ღრმა გავლენას ახდენს უჯრედებზე. აღნიშნული მედიატორები უკავშირდება პოხიერი უჯრედების შესაბამის რეცეპტორებსა და ანთების სამიზნე უჯრედებს (მაგ., გლუვი კუნთები), ამით აკონტროლებენ 1) პოხიერი უჯრედებიდან ანთებითი მედიატორების გამოთავისუფლებას და 2) ანთებით მედიატორებზე სამიზნე უჯრედების პასუხის ინტენსივობას.

ალერგიული დაავადება: ფუტკრის ნაკბენზე ალერგია

სიცოცხლისთვის საშიში ალერგიის მაგალითია ფუტკრის ნაკბენზე ანაფილაქსიური რეაქცია. ფუტკრის შხამი მოიცავს ენზიმებისა და სხვა პროტეინის ნარევს, რომელიც მძიმე ალერგენებს წარმოადგენს. რამდენიმე წუთში მათ შეუძლიათ ჭარბი შემუშების გამოწვევა ნაკბენ ადგილას, რასაც შესაძლოა მოჰყვეს ჭინჭრის ციების, ქავილისა და ნაკბენისგან მოშორებული ადგილების (მაგ., თვალი, ტუჩები) და სხვა სისტემური სიმპტომების გამოვლინება, როგორცაა სინითლე, ოფლიანობა, თავბრუსხვევა და თავის ტკივილი. ყველაზე მძიმე სიმპტომები შეიძლება უკავშირდებოდეს კუჭ-ნაწლავის (მაგ., მუცლის კრამპები, ღებინება), სასუნთქ (მაგ., ყელში მოჭერის შეგრძნება, ხიხინი, სუნთქვის გაძნელება) და ვასკულურ (მაგ., დაბალი არტერიული წნევა, შოკი) სისტემის მხრივ რეაქციებს. მძიმე სასუნთქი და ვასკულური რეაქციები შეიძლება ლეტალური გამოსავლის მიზეზიც გახდეს.

თუკი ბავშვს ადრე ფუტკრის ნაკბენზე ერთხელ უკვე ჰქონდა განვითარებული ანაფილაქსიური რეაქცია, მეორე მსგავსი ეპიზოდის განვითარების ალბათობა 60%-ს აღწევს. რეაქციის დროს ანტიჰისტამინური საშუალებების გამოყენება ნაკლებ ეფექტს იძლევა, რადგან ჰისტამინი უკვე დაკავშირებულია H1 რეცეპტორებთან და უკვე გამოწვეული აქვს ბრონქების გლუვი კუნთების მძიმე შეკუმშვა. ამ ალერგიის მქონე უმეტესი ინდივიდები თან მუდმივად ატარებენ საინექციონ ადრენალინს (ეპინეფრინს). ავტონომიური ნერვული სისტემის ისეთი მედიატორი როგორცაა ადრენალინი, უკავშირდება გლუვი კუნთების სპეციფიურ რეცეპტორებს და შექცევადს ხდის ჰისტამინის ეფექტებს, იწვევს კუნთების რელაქსაციას. მსგავსი ანაფილაქსიური რეაქციები ვლინდება არაქისის და თხილის, ნიგოზის, მოლუსკების, თევზის, რძის, კვერცხისა და ზოგიერთი მედიკამენტის შემთხვევაშიც.

IgE-გამონვეული ალერგიის დიაგნოსტიკა

ალერგიული რეაქციები სიცოცხლისთვის საშიში შეიძლება იყოს; ამიტომ აუცილებელია მძიმე ალერგიის მქონე პირები ინფორმირებული იყვნენ გამომწვევი ალერგენების შესახებ და მიეცეთ რეკომენდაცია ყოველნაირად ეცადონ თავიდან აიცილონ ამ ალერგენებთან კონტაქტი. რამდენიმე ტესტი არის ხელმისაწვდომი, კვებითი, კანის ალერგიული სინჯებისა და ასევე სისხლში საერთო IgE-ის და ალერგენ-სპეციფიური IgE-ს განსასაზღვრი ლაბორატორიული კვლევების ჩათვლით.

გარკვეულ კვებით ალერგენზე რეაქტიულობა შეიძლება გამოკვლეული იქნას სავარაუდო ალერგენის მცირე დოზების კონტროლირებადი გამოყენების და მცირე ალერგიული პასუხის გამომწვევის გზით. ეს მიდგომა შეიძლება საშიში იყოს ანაფილაქსიური რეაქციის ანამნეზის მქონე პირებისთვის. უფრო უსაფრთხო მიდგომაა ალერგენის შეყვანა კანში (ინტრადერმული) ან კანზე (ეპიკუტენური ან ჩხვლეტის ტესტი - **pick test**). თუკი ინდივიდი ალერგიულია კონკრეტული ალერგენის მიმართ, კანზე (ში) სინჯის გაკეთებისას რამდენიმე წუთში შეიძლება ეს შენითლდეს და იქ ბუშტუკი წარმოიქმნას. სინითლის უბნის დიამეტრი ჩვეულებრივ მიუთითებს ალერგენზე ინდივიდის მგრძობელობის ხარისხზე. ყველაზე უფრო მძიმე ალერგიულ პირებში, თუნდაც უკიდურესად მცირე მოცულობით ალერგენით კანის ტესტის გამოყენება შეიძლება სისტემური ანაფილაქსიის განვითარების მიზეზი გახდეს. კანის ტესტი ასევე უკუნაჩვენებია, თუკი ინდივიდები იყენებენ ამ ტესტის ეფექტურობაზე გავლენის მქონე მედიკამენტებს ან ალენიშნებათ დიფუზური დერმატიტი. ამ დროს რეაქციის ინტერპრეტაცია ძალიან რთულდება.

სხვადასხვა ლაბორატორიულ ტესტს შეუძლია შრატში IgE ანტისხეულების დეტექცია. ისინი სხვადასხვა კომერციული აკრონიმით არიან ცნობილი, დამოკიდებული იმაზე არის თუ არა ის რადიოიმუნოანალიზი (RIAs; რეაქტიულობა გამოვლენილი რადიოაქტიური რეაგენტის გაზომვით) თუ ფერმენტული იმუნოანალიზი (EIAs ან ELISA [ფერმენტთან დაკავშირებული იმუნოსორბენტული ანალიზი]; რეაქტიულობა შეფასებული ფერმენტით მონიშნული რეაგენტის გამოყენებისას გამოვლენილი ფერის ცვლილების გაზომვით). ანალიზატორების ერთი ჯგუფი ზომავს ცირკულირებადი საერთო IgE-ს დონეს (ჩვეულებრივ მომატებულია ატოპიურ ინდივიდებში). სხვა ანალიზატორები ზომავს სპეციფიური ცირკულირებადი IgE-ის ანტისხეულებს კონკრეტული ალერგენების მიმართ. სპეციფიური ალერგენის წინააღმდეგ IgE-ის რაოდენობა კორელირებს კანის რეაქციის რეაქტიულობის ხარისხთან და იმავე ალერგენტთან დაკავშირებული კლინიკური სიმპტომების სიმძიმესთან.

დესენსიბილიზაცია

ალერგენებისადმი კლინიკური დესენსიბილიზაცია შეიძლება იქნას მიღწეული ზოგიერთი ინდივიდის შემთხვევაში, წუთობრივად ხდება ალერგენების ინექცია და დოზის ხანგრძლივი დროის განმავლობაში მატება. ამ პროცედურამ შეიძლება შეამციროს ალერგიული რეაქციის სიმძიმე მკურნალობის ქვეშ მყოფ ინდივიდებში და განსაკუთრებით კარგად მუშაობს ის რუტინული სასუნთქი ტრაქტის ალერგენებისა და მწერების კბენაზე ალერგიის შემთხვევებში (80%-90%-იანი დესენსიბილიზაცია 5 წლის განმავლობაში მკურნალობის დროს). თუმცა, მკურნალობის ეს ფორმა გარკვეული რისკის მატარებელია სისტემური ანაფილაქსიის განვითარების კუთხით, რომელიც შეიძლება აღმოჩნდეს ძალიან მძიმე და ზოგჯერ სიცოცხლისთვის საშიშიც კი. კვებითი ალერგიების დათრგუნვა ძალიან რთულია, თუმცა, ამჟამად მიმდინარეობს რიგი იმედის მომცემი კვლევები ორალური და სუბლინგვალური ადმინისტრირების გზით დესენსიბილიზაციის კუთხით (ხდება ალერგენების რაოდენობის თანდათანობითი მატება).

დესენსიბილიზაციის შესაძლო მექანიზმი რამდენიმეა, ერთი უკავშირდება დიდი რაოდენობით ე.წ. მაბლოკირებელი ანტისხეულების გამოიმუშავებას, ჩვეულებრივ ცირკულირებადი IgG-ის. მაბლოკირებელი ანტისხეული, სავარაუდოდ, კონკურენტულად უკავშირდება ქსოვილებში ან მიმოქცევაში არსებულ ანტიგენურ დეტერმინანტებს მოთავსებულს ანტიგენებზე, რათა ალერგენი იყოს „ნეიტრალიზებული“ და არ შეეძლოს პოხიერი უჯრედების IgE-სთან დაკავშირება. სუბლინგვალური დესენსიბილიზაცია (სხვა მიდგომა, რომელიც ძალიან კარგად მუშაობს საკვებ ალერგენტთან) ინვესტს sIgA-ის და ცირკულირებადი IgG-ის წარმოქმნას და, რასაც შეუძ-

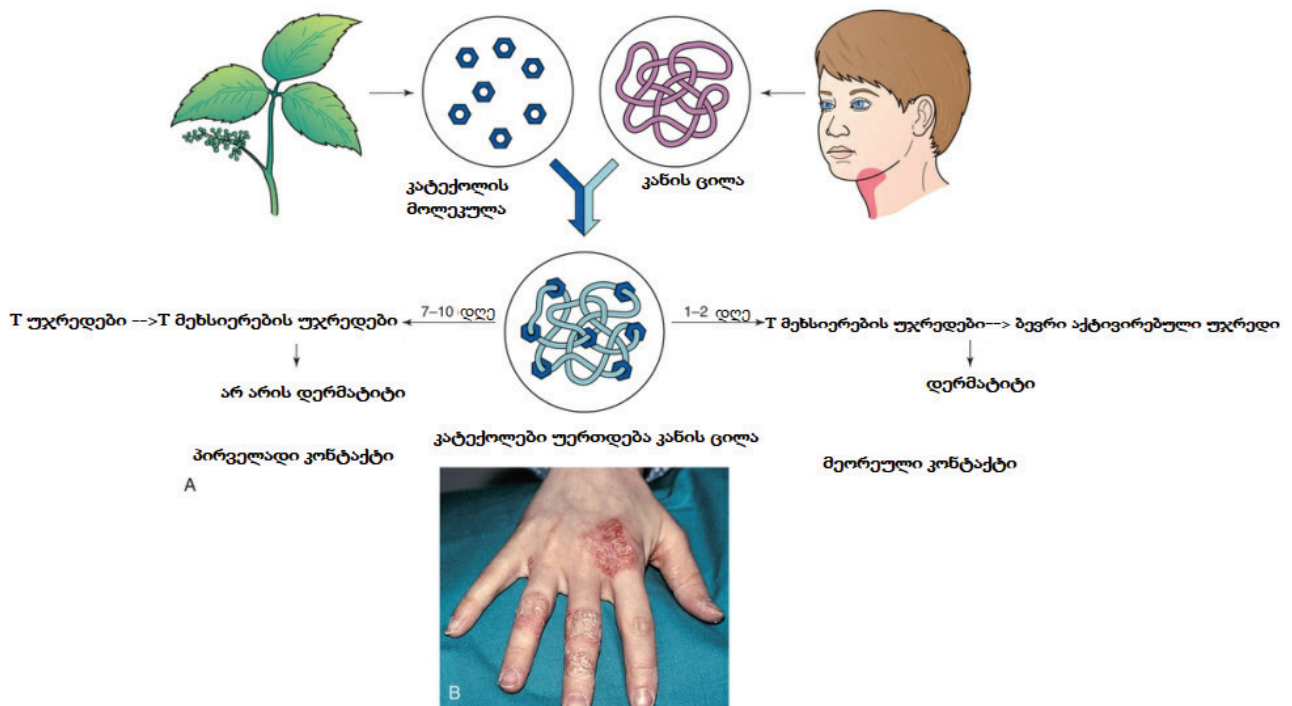
ლია პოხიერ უჯრედებზე ალერგენის წვდომის პრევენცია. დესენსიბილიზაციურ ინექციებს ასევე შეუძლია T-რეგულატორული ლიმფოციტების კლონების გენერაცია. ეს უკანასკნელი თრგუნავს ჰიპერმგრძობელობას IgE-ის სუპრესიის ან Th1/Th2 ინტერაქციის მოდიფიცირების გზით (ანთებითი ციტოკინების პროდუქციის თვალსაზრისით).

სხვა მიდგომები ტიპი I ალერგიული რეაქციის სუპრესიის მიზნით იქნა შემუშავებული, გარკვეული წინასწარი წარმატებულობით. ამის მაგალითია ანტი-IgE ანტისხეულის ინექცია, რომელიც მიმართულია IgE-ს Fc ნაწილის წინააღმდეგ, რათა შემცირდეს IgE-ს დაკავშირება პოხიერ უჯრედებთან.

ტიპი IV ალერგიული ჰიპერმგრძობელობა

ტიპი IV ალერგიული რეაქციის გამომწვევი ალერგენები უმეტესად ჰაპტენებია, რომელიც რეაქციაში შედის კანში ნორმალურ საკუთარ პროტეინებთან. ამ სახით მათი წარმოდგენისას, ეს ანტიგენები ამოიცნობა კანში არსებული ნიმუშის ამოცნობის რეცეპტორებით (PRRs) და იწვევს უჯრედით განპირობებულ პასუხს. პირველადი შედეგი არის ალერგიული კონტაქტური დერმატიტის განვითარება, რომელიც ვლინდება კანის იმ ადგილზე, სადაც ალერგენს აქვს შეხება. ამის საუკეთესო მაგალითია შხამიანი სუროს შეხება (სურათი 9.2). ანტიგენი ამ შემთხვევაში არის მცენარეული კატექოლი, ურუშიოლი, რომელიც რეაგირებს კანის ნორმალურ პროტეინებთან და იწვევს უჯრედების შუამავლობით იმუნურ პასუხს.

სურათი 9.2 ალერგიული კონტაქტური დერმატიტის განვითარება და დაყოვნებული ჰიპერსენსიტიური რეაქცია



როგორც აღინიშნა, ტიპის I ჰიპერმგრძობელობითი რეაქციები შეიძლება გახდეს კანის რეაქციის გამომწვევი მიზეზი (მაგ., ჭინჭრის ციება, რომელიც წარმოიქმნება კონკრეტულ საკვებზე ალერგიული რეაქციის დროს). დაზიანებების გავრცელებამ შეიძლება სავარაუდო გახადოს რეაქცია დაუყოვნებელი (ტიპი I) თუ დაყოვნებული (ტიპი IV) ჰიპერმგრძობელობითი მექანიზმით არის განპირობებული. დაუყოვნებელი ჰიპერმგრძობელობითი რეაქციები, სახელად ატოპიური დერმატიტები, ჩვეულებრივ ხასიათდება დაზიანების უფრო ფართო გავრცელებით,

მაშინ როდესაც კონტაქტური დერმატიტები (დაგვიანებითი ჰიპერმგრძობელობა) ვლინდება მხოლოდ ერთ ადგილზე დაზიანებით (მაგ., მეტალით ან ბიჟუტერიით გამოწვეული ალერგია) (იხ. სურათი 9.2).

ტიპი II და III ალერგიული ჰიპერმგრძობელობა

ტიპი II ალერგიული ჰიპერმგრძობელობები ჩვეულებრივ მიმართულია ალერგიული ჰაპტენების მიმართ, რომელიც უკავშირდება უჯრედების ზედაპირს და იწვევს IgG-სა და IgM-ის პასუხის გამომუშავებას. მაგალითად, ალერგიული რეაქციები ბევრი მედიკამენტის მიმართ (მაგ., პენიცილინები, სულფონამიდები) ვლინდება მედიკამენტის ინდივიდის უჯრედის პლაზმურ მემბრანაზე პროტეინებთან დაკავშირების შედეგად, რის შედეგადაც ხდება იმუნოგენური. იმუნური სისტემა უტევს უჯრედის მემბრანაზე ალერგენს და ამის პარალელურად ანადგურებს უჯრედსაც. პენიცილინზე ალერგიული რეაქციების დროს იმუნოგენურ ანტიგენს წარმოადგენს პენიცილინის კატაბოლიზმის მეტაბოლიტი, რომელიც უკავშირდება ერთროციტების და თრომბოციტების პლაზმურ მემბრანას და განაპირობებს ანტისხეულების პასუხს, რაც ანადგურებს უჯრედებს (ტიპი II ჰიპერმგრძობელობა), იწვევს ანემიას ან თრომბოციტოპენიას. ტიპი II ალერგიული რეაქციები ასევე შეიძლება გამოვლინდეს ინფექციური დაავადებების ანტიგენების მიმართაც. მაგალითად, ნითელას შემდეგ ენეცეფალიტის მიზეზი შეიძლება იყოს ნერვული სისტემის უჯრედების დაზიანება, რომელიც შეიძლება გამოწვეული იყოს უჯრედების პლაზმურ მემბრანაზე ნითელას ვირუსის ანტიგენის მიმართ იმუნური პასუხით.

ტიპის III ალერგიული რეაქციები ვლინდება ხსნადი ალერგენების შემცველი იმუნური კომპლექსების ფორმირების ფონზე. მაგალითად, არტოს რეაქციები შეიძლება დაფიქსირებული იქნას ალერგენების ინექციის, გადაყლაპვის ან შესუნთქვის დროს. კანის რეაქციები შეიძლება მოჰყვეს კანკეშმა ან ინტრადერმულ ინოკულაციას მედიკამენტებით, სოკოს ექსტრაქტებით ან კანის ტესტებში გამოყენებული ანტიგენებით. კუჭ-ნაწლავის მხრივ რეაქციები, როგორცაა გლუტენ-მგრძობიარე ენტეროპათია (ცელიაკია), ვითარდება ხოლმე ანტიგენის მიღების ფონზე, როგორც წესი, ფქვილის პროდუქტების სახით. ალერგიული ალვეოლიტები წარმოადგენს ტიპი III მწვავე ჰემორაგიულ ანთებას ფილტვების ალვეოლებში. იგი ვითარდება სოკოვანი ანტიგენების ჩასუნთქვის ფონზე, როგორც წესი, თივის (ფერმერის ფილტვი) ან მტრედის განავლის (მტრედის სელექციონერის დაავადება) ნაწილაკების სახით. მოციროკულირე მედიკამენტებმა (მაგ., პენიცილინი) ან ინფექციური დაავადებიდან მიღებულმა ანტიგენებმა (მაგ., ჰეპატიტი B, სტრეპტოკოკული ინფექცია) შეიძლება შექმნას ცირკულირებადი იმუნური კომპლექსები, რომელიც შეიძლება დეპონირდეს სისხლძარღვებში (ვასკულიტები) ან თირკმელებში (გლომერულონეფრიტები).

აუტოიმუნურობა

აუტოიმუნური დაავადებები წარმოიქმნება გენეტიკურად მიდრეკილ ინდივიდში საწყის მოვლენასთან დამთხვევის დროს, რასაც მოსდევს აუტოიმუნური მექანიზმის ჩართვა და ეს აზიანებს კონკრეტულ სამიზნე ქსოვილებსა და უჯრედებს. ზოგიერთი აუტოიმუნური დაავადება შეიძლება იყოს ოჯახური და განისაზღვრებოდეს მგრძობელობის გენების ძალიან მცირე რაოდენობით. ზეგავლენის ქვეშ მყოფი ოჯახის ყველა ინდივიდს შეიძლება არც უვლინდებოდეს ერთი და იგივე დაავადება, არამედ შეიძლება აღენიშნებოდეთ სხვადასხვა დარღვევა სხვადასხვა ჰიპერმგრძობელობითი რეაქციით, აუტოიმუნურის და ალერგიულის ჩათვლით. მაგალითად, HLA ანტიგენი B27 (HLA განხილულია ტრანსფუზიებისა და ტრანსპლანტაციის თავში) წარმოადგენს მანკილოზირებელი სპონდილოზის (AS) განვითარების რისკ-ფაქტორს (ეს არის ხერხემლის აუტოიმუნური ანთებითი დაავადება). ამ პათოლოგიით დიაგნოსტირებული ინდივიდების 95%-ს უვლინდება HLA-B27, მაშინ როდესაც ზოგად პოპულაციაში მისი მაჩვენებელი 4%-8%-ია. ამასთან, უმეტესი აუტოიმუნური დაავადებები იზოლირებული შემთხვევებია და არ ვლინდება ოჯახური ანამნეზის ფონზე, მონყვლადობა ამ დაავადებების მიმართ სავარაუდოდ დაკავშირებული უნდა იყოს მრავლობითი გენის კომბინაციაზე.

გენეტიკური ფაქტორები

გენეტიკური ფაქტორები, რომელიც განაპირობებს აუტოიმუნურობას უფრო ადვილად აღმოსაჩენია, ვიდრე სანყისი დარღვევა, რაც ინვესს დაავადების განვითარებას. საკმაოდ კარგად არის დადგენილი, რომ აუტოიმუნური დაავადებები შეიძლება იყოს ოჯახური. პათოლოგიის მატარებელი ოჯახის წევრებს შეიძლება არც უვლინდებოდეთ აღნიშნული დაავადება, არამედ აღენიშნებოდეთ სხვადასხვა დარღვევა დამახასიათებელი ჰიპერმგრძნობელობითი რეაქციებისთვის, აუტოიმუნური და ალერგიული რეაქციების ჩათვლით.

კონკრეტულ აუტოიმუნურ დაავადებასთან ასოცირება აღმოჩნდა სხვადასხვა ძირითადი ჰისტოთავსებადობის კომპლექსის (MHC) ალელებში ან არა-MHC გენებში. მგრძნობიარე და რეზისტენტული ინდივიდების სპეციფიური HLA ალელები შეფასდა თითქმის ყველა დაავადებისთვის და თითქმის უნივერსალური აღმოჩნდა ის ფაქტი, რომ გარკვეული დაავადების მქონე ინდივიდებში მეტი ალბათობა იყო სპეციფიური HLA ალელის ან ალელების ჯგუფის მატარებლობის ზოგად პოპულაციასთან შედარებით. ზოგიერთი ეს ასოციაცია ძლიერია, ზოგიერთი ნაკლებ ძლიერი. ზოგიერთი HLA ალელების არაშესაბამის იმუნურ ფუნქციასთან კავშირის მიზეზი ნათელი არ არის, თუმცა ის შეიძლება პირდაპირ უკავშირდებოდეს კონკრეტული HLA მოლეკულის უნარს წარმოაჩინოს ანტიგენი ან გამოიყენოს კონკრეტული HLA, როგორც რეცეპტორი დაავადების გამომწვევი მიკროორგანიზმებისთვის. აღნიშნული გენები შეიძლება განსაზღვრავდეს ინდივიდების მგრძნობელობას სპეციფიური ინფექციური აგენტების მიმართ ან ამ ინდივიდების უნარს გააძლიერონ იმუნური პასუხი სპეციფიური ანტიგენების მიმართ. ამიტომ, კონკრეტული HLA ტიპის ინდივიდს შეიძლება ჰქონდეს შეუსაბამო ან გადაჭარბებული იმუნური პასუხი მიკროორგანიზმების მიმართ, რაც ინვესს ჰიპერმგრძნობელობით რეაქციას.

აღმოჩენილ იქნა არა-MHC გენების დიდი მრავალფეროვნება, რომელიც შეიძლება განიხილოს როგორც სპეციფიური აუტოიმუნური დაავადებების განვითარების რისკ-ფაქტორები. ამ გენების უმეტესობა ახდენს ანთებითი ციტოკინების ან უჯრედის ზედაპირზე კოსტიმულატორული მოლეკულების აღმოჩენის კოდირებას.

ტოლერანტობის რღვევა

როგორც წესი, ინდივიდები ტოლერანტულები არიან საკუთარი ანტიგენების მიმართ. ტოლერანტობა არის იმუნოლოგიური კონტროლის მდგომარეობა, რომლის დროსაც ინდივიდები არ იმუშავებენ იმუნურ პასუხს საკუთარი უჯრედებისა და ქსოვილების მიმართ. ცენტრალური ტოლერანტობა ყალიბდება ადამიანში ემბრიონულ პერიოდში. ამ დროს აუტორეაქტიული ლიმფოციტები ან ამოიღება ორგანიზმიდან ან ხდება მათი დათრგუნვა პირველად ლიმფურ ორგანოებში T ან B ლიმფოციტების დიფერენციაციის და პროლიფერაციის დროს. საკუთარი ანტიგენებისადმი ანტიგენის რეცეპტორების მქონე უჯრედების კლონები იშლება. პერიფერიული ტოლერანტობა წარჩუნდება მეორეული ლიმფოიდურ ორგანოებში T რეგულატორული ლიმფოციტების ან ანტიგენ-წარმოდგენითი დენდრიტული უჯრედების საშუალებით. ტოლერანტობის საკვანძო ტერმინია დეტრიმენტული იმუნური პასუხი, რადგან აუტოიმუნური ანტისხეულები ხშირად წარმოდგენილია მცირე, თუმცა გაზომვადი, რაოდენობით უმეტესი ინდივიდების სისხლში. მათ შეუძლიათ შეასრულონ სასარგებლო ფუნქცია, როგორცაა სისხლიდან უჯრედული ნარჩენების მცირე რაოდენობის ამოღება. ამასთან, ხდება მათი რაოდენობრივი და ხარისხობრივი რეგულირება აუტოიმუნური დაავადების თავიდან აცილების მიზნით. აუტოიმუნური დაავადები უფრო ხშირად წარმოადგენს პერიფერიული ტოლერანტობის დარღვევების და არა ცენტრალური ტოლერანტობის დეფექტის შედეგს.

თუკი წამოწყებული შემთხვევა ინვესს ტოლერანტობის დარღვევის გავრცელებას ინდივიდის საკუთარ ანტიგენებად. კვლევების დიდი წილი სულ უფრო მიუთითებს გენეტიკურ რისკზე ან განმაპირობებელ ფაქტორებზე აუტოიმუნურ დაავადებებთან მიმართებაში, თუმცა მექანიზმები როგორ ხდება შემთხვევის ინიცირება და რა მექანიზმებით ხდება ტოლერანტობის დარღვევა ნათელი არ არის. რამდენიმე პოტენციური მექანიზმი იქნა შემოთავაზებული.

სეკვესტრირებული ანტიგენი

ცენტრალური ტოლერანტობის გამოწვევა საჭიროებს ნაყოფში საკუთარი ანტიგენის არსებობას და მის ზემოქმედებას ჩამოყალიბებადი ნაყოფის იმუნურ სისტემაზე. ზოგიერთი საკუთარი ანტიგენი შეიძლება ნორმალურად არ შეხვდეს იმუნურ სისტემას ნაყოფის ან ზრდასრულ ასაკში, თუმცა იმუნური სისტემისგან იყოს იზოლირებული ან დაფარული იმუნოლოგიურად პრივილეგირებულ ადგილებში (ამ სახელს უწოდებენ, რადგან აქ უცხო ქსოვილები შეიძლება გადაინერგოს იმუნოლოგიური მოცილების ნაკლები ალბათობით). მაგალითად, რამდენიმე ადგილი (მაგ., თვალის წინა კამერა, ტვინი) გამოყოფილია ცირკულაციისგან ბარიერებით (სისხლი-ოკულური და სისხლი-ტვინი ბარიერები), რომელიც იცავს ბევრი იმუნური უჯრედისგან და ინვესს შედარებით ნაკლებ ლიმფურ დრენირებას. ამ ადგილებში შესული ლიმფოციტები შეხებაში მოდიან ქსოვილთან, რომელიც გამოხატავს Fas ლიგანდს (FasL) და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორთან (TNF)-დაკავშირებულ აპოპტოზის-გამომწვევ ლიგანდს (TRAIL). აღნიშნული მოლეკულები ინვესს ლიმფოციტების აპოპტოზს და ამით იცავს ქსოვილს. თვით-ანტიგენები ამ ადგილებში დაცულია სეკვესტრირების და აქტიური დამცველობითი მექანიზმების ხარჯზე. თუმცა, ბარიერების დაზიანების შემთხვევაში შეიძლება მოხდეს ანტიგენური სენსიბილიზაცია და ამის შედეგად მიღებული ანტისხეულები და ლიმფოციტები შევიდეს ამ ადგილზე და გამოიწვიოს ქსოვილის დამატებითი დაზიანება. მაგალითად, ფიზიკური ტრამვა ერთი თვალის შეიძლება გახდეს იზოლირებული ანტიგენის სისხლში ან ლიმფოციტებში გადასვლის მიზეზი, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს მეორე თვალის დაზიანება (სიმპათიკური უვეიტი).

ინფექციური დაავადება

ხანგრძლივი ჰიპოთეზის თანახმად ინფექციური მიკროორგანიზმებიდან უცხო ანტიგენებს შეუძლიათ აუტოიმუნური დაავადების ინიცირება მოლეკულური მიმიკრიის ხარჯზე. ინფექციური აგენტების ზოგიერთი ანტიგენი ისე სრულად ახდენს კონკრეტულ საკუთარ ანტიგენტთან დამსგავსებას (მიმიკრიას), რომ ანტისხეულები ან T უჯრედები გამომუშავებული ინფექციისგან დასაცავად ასევე ამოიცნობს საკუთარ ანტიგენს, როგორც უცხოს (ჯვარედინი რეატიული ანტისხეული ან T უჯრედი). ბევრ აუტოიმუნურ დაავადებასა და განმანყობელ ფაქტორს შორის დამოკიდებულება (მაგ., კავშირი ენტეროვირუსულ ინფექციასა და ტიპი 1 დიაბეტს შორის) და კავშირი სხვადასხვა ინფექციურ მიკროორგანიზმსა და აუტოიმუნურ თიროიდულ დაავადებას შორის გამოიკვლიეს.

ნათლად განსაზღვრული ერთადერთი მაგალითი აქამდე არის მწვავე რევმატიული ცხელება, რომელიც ვლინდება A ჯგუფის სტრეპტოკოკური ყელის ტკივილის შემდეგ. A სტრეპტოკოკური ყელის ტკივილის ან კანის ან ლორწოვანი ინფექციის მქონე ინდივიდებში, M პროტეინი და A ჯგუფის კარბოჰიდრატები ბაქტერიულ კაფსულაში ემსგავსება (ანტიგენური მიმიკრია) გულის სარქველში ნორმალურ ანტიგენს და ინვესს ანტისხეულების წარმოქმნას, რომელიც ასევე რეაქციაში შედის გულის სარქვლის პროტეინებთან (მაგ., გულის მიოზინი და სხვა), აზიანებს სარქველს და ხელს უწყობს CD4+ უჯრედების შემოდინებას სპეციფიკური სარქველოვანი ანტიგენების მიმართულებით. ჩვეულებრივ, მხოლოდ მცირე რაოდენობით ინდივიდი ზიანდება ასეთ დროს. ამგვარად, მწვავე რევმატიულ ცხელებას ინვესს ტიპი II აუტოიმუნური ჰიპერმგრძობლობა, რომელიც შეიძლება გაძლიერდეს ტიპი IV ჰიპერმგრძობლობით.

ამასთან, ზოგიერთი სტრეპტოკოკური ინფექცია ასევე გამოათავისუფლებს ხოლმე ხსნად ბაქტერიულ ანტიგენებს სისხლში, რაც შემდგომ ქმნის ანტიბაქტერიულ ანტიგენებთან ერთად ცირკულირებად იმუნურ კომპლექსებს. კომპლექსები შეიძლება ჩალაგდეს თირკმელებში და განაპირობოს იმუნური კომპლექსებითი გამოწვეული გლომერულონეფრიტის განვითარება (თირკმელების ანთება). ამგვარად, ხსნადი სტრეპტოკოკური ანტიგენები შეიძლება (ტიპი III ჰიპერმგრძობლობითი მექანიზმის საშუალებით) გახდეს პოსტსტრეპტოკოკური გლომერულონეფრიტის გამომწვევი მიზეზი. რადგან ცირკულირებადი ანტიგენები ბაქტერიულია და ამგვარად გარემოსთან დაკავშირებული, ეს გართულება შეიძლება განისაზღვროს როგორც ტიპი III ალერგიული რეაქცია.

ნეოანტიგენი

გარკვეულ სიტუაციებში, ალერგიული რეაქციების გამომწვევი ნეოანტიგენი შეიძლება იყოს აუტოიმუნურობის გამომწვევიც. ბევრი ნეოანტიგენი (ახალი ანტიგენი) არის ჰაპტენი, რომელიც იმუნოგენური ხდება საკუთარ პროტეინებთან დაკავშირების შემდეგ. იმუნური რეაქცია ნეოანტიგენის წინააღმდეგ შეიძლება გახდეს პროტეინებზე ნორმალური ანტიგენური დეტერმინანტების წინააღმდეგ იმუნოლოგიური რეაქციის განვითარების მიზეზი. სხვა ახალი ანტიგენური დეტერმინანტების მიზეზი შეიძლება იყოს პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები ნორმალური პროტეინის, რაც შეიძლება მოხდეს ერთი ან მეტი ამინომჟავის ქიმიური ცვლილებით (მაგ., ამინომჟავების ჯგუფების დამატება ან ამოღება, ფოსფორილაცია) პროტეინის ფუნქციის ცვლილების გარეშე. ბევრი ექსპერიმენტული აუტოიმუნური დაავადება (მაგ., ექსპერიმენტული აუტოიმუნური თირიდიტი) შეიძლება იქნას გამომწვეული ნეოანტიგენური დეტერმინანტის შემცველი მოლეკულების იმუნიზაციის გზით.

ნეოანტიგენები შეიძლება მიღებულ იქნას გენეტიკური ან ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციებით ან პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციით, განსაკუთრებით ცხოვრების წესის საპასუხოდ (მაგ., თამბაქოს მოხმარება, დიეტა, ალკოჰოლისა და კოფეინის მოხმარება, ორგანულ გამხსნელებთან შეხება). ეს პირობები კვლევის პროცესშია, მაგრამ დღემდე ნაპოვნია მხოლოდ ასოციაციები და არა მკაფიო მიზეზობრივი კავშირები.

აკრძალული კლონი

ლიმფური ღეროვანი უჯრედების მოუმნიფებელ T და B ლიმფოციტებად დიფერენციაციისას და პროლიფერაციისას ზოგიერთი ლიმფოციტი წარმოქმნის რეცეპტორებს, რომელიც რეაქციაში შედის საკუთარ-ანტიგენებთან. ბევრი აუტორეაქტიული ლიმფოციტი ურთერთქმედებს საკუთარ ანტიგენებთან და სხვები ახდენს თიმუსის ეპითელური უჯრედების ზედაპირზე მოლეკულების კოსტიმულირებას და ხდება კლონური გაქრობის პროცესი აპოპტოზის გზით. ამგვარად, საკუთარი ანტიგენების მიმართ რეაქტიული ლიმფოციტები თავიდან არიან აცილებულნი ან მომნიფებისთვის „აკრძალული“. აუტოიმუნურობა შეიძლება იყოს აკრძალული კლონების გადარჩენის და მოგვიანებით ეტაპზე მათი პროლიფერაციის შედეგი.

დეფექტური პერიფერული ტოლერანტობა

ზოგიერთი საკუთარი ანტიგენის მიმართ ტოლერანტობა კონტროლდება მეორეულ ლიმფოიდურ ორგანოებში. აღნიშნული პროცესი კონტროლდება სხვადასხვაგვარი უჯრედებით, ანტიგენ-წარმომდგენი დენდრიტული უჯრედების და T მარეგულირებელი ლიმფოციტების ოჯახის წევრების (Treg უჯრედები) ჩათვლით, რომელიც ჩვეულებრივ თრგუნავს იმუნურ პასუხს საკუთარის მიმართ. კონკრეტულ მარეგულირებელ უჯრედებში დეფექტი შეიძლება გახდეს აუტორეაქტიული უჯრედების კლონების გამრავლების და, შესაბამისად, აუტოიმუნური დაავადების განვითარების მიზეზი. სისტემური წითელი მგლურა, რომელიც ხასიათდება დიდი რაოდენობით აუტოანტისხეულების წარმოქმნით, შეიძლება იყოს რეგულატორულ პროცესში დარღვევების შედეგი.

აუტოიმუნური დაავადების ჩუმი იმიტატორები

აუტოიმუნური დაავადების იმიტაციის მექანიზმი თავიდანვე შეიძლება იყოს ყველა ადამიანში. აღმოჩენილი არის ორი საინტერესო პოტენციური მექანიზმი.

ალოიმუნურობა

ალოიმუნიტეტს ადგილი აქვს მაშინ, როდესაც ინდივიდის იმუნური სისტემა რეაქტიულია იგივე სახეობის ინდივიდის ქსოვილოვან ანტიგენებზე. ადამიანებისთვის ნორმალურია გენეტიკური მრავალფეროვნება. მრავალფეროვნება ასევე საკუთარი ანტიგენებიც, ამიტომ ორ ინდივიდს შესაძლოა ჰქონდეს განსხვავებული ქსოვილოვანი ანტიგენები და რეაგირებდეს ერთმანეთზე.

თის ქსოვილებზე. ზოგიერთ საკუთარ ანტიგენს, როგორცაა მაგ., ABO სისხლის ჯგუფს, აქვს შეზღუდული განსხვავებულობა, მაშინ როცა HLA-ს მსგავსი სისტემები ხასიათდება ძალიან ფართო სპექტრის სახესხვაობებით.

ამის შესაბამისი ორი კლინიკური მაგალითია: (1) რამდენიმე ტრანზიტორული ნეონატალური დაავადება (რომლის დროსაც დედისეული იმუნური სისტემა ხდება მგრძობიარე ნაყოფის ანტიგენების მიმართ) და (2) ტრანსპლანტაციის მოცილება და ტრანსფუზიაზე რეაქცია (რომლის დროსაც რეციპიენტის იმუნური სისტემა რეაგირებს დონორის უჯრედების ანტიგენებზე).

ტრანზიტორული ნეონატალური იმუნიტეტი

რადგან ნაყოფი დედის და მამის ჰიბრიდია, ის ატარებს მამისეულ ანტიგენებს, რაც არ გვხვდება დედის ორგანიზმში. დრო და დრო ეს ანტიგენები გადის პლაცენტას და აღძრავს დედის იმუნურ პასუხს (მაგ., ალოანტისხეულების წარმოება ნაყოფის ანტიგენების მიმართ). დედის ალოანტისხეულებმა შესაძლოა გაიაროს პლაცენტა, დაუკავშირდეს ნაყოფის უჯრედებს და გამოიწვიოს ალოიმუნური დაავადება ნაყოფსა და ახალშობილებში. დედის იმუნური სისტემა გამოიმუშავებს ანტისხეულებს, მაგრამ რადგან ვერ აღწევს სამიზნე უჯრედებს, დედას არ ახასიათებს დაავადების სიმპტომები.

ნეონატალური ალოიმუნური დაავადება შესაძლოა იყოს მეორეული დედის აუტოიმუნური დაავადებების მიმართ, რომლის დროსაც დედა გამოიმუშავებს IgG ანტისხეულებს თავისი საკუთარი ანტიგენების მიმართ. ეს ანტისხეულები შესაძლოა აღმოჩნდეს ნაყოფის ქსოვილებშიც. შესაბამისად ზოგიერთი აუტოიმუნური სისტემის დაავადების სიმპტომები შესაძლოა ვლინდებოდეს დედასა და შვილშიც, იმისადა მიუხედავად, რომ აუტოანტისხეულები გამოიმუშავდება მხოლოდ დედის მიერ. ამ ტიპის დაავადებას ადგილი აქვს მხოლოდ II ტიპის (ქსოვილ-სპეციფიური) ჰიპერსენსიტიურ რეაქციებთან ასოციაციაში და არ გვხვდება IgE-მედიაციურ (I ტიპი), იმუნურ კომპლექს-მედიაციურ (II ტიპი) ან უჯრედ-მედიაციურ (IV ტიპი) რეაქციებისას. ამის მიზეზია ამ რეაქციების გამომწვევი იმუნოლოგიური ფაქტორები (IgE, იმუნოკომპლექსები, T-უჯრედები), რომელიც ვერ გადის პლაცენტას ადვილად და შესაბამისად ემბრიონის სისხლის მიმოქცევის სიტემაში არ არის საკმარისი ოდენობით.

ალოიმუნური დაავადების სიმპტომები შესაძლოა ვლინდებოდეს საშვილოსნოში ან მშობიარობისას შემდეგ სწრაფადვე და იყოს ფატალური ემბრიონისა და ახალშობილისთვის. რადგან სიმპტომების წარმატებული მკურნალობის გამო, დაბადებისას დედის ცირკულაციური ანტისხეულები ვეღარ აღწევს შვილის ორგანიზმში, დაავადებაც ქრება. დედისეული ჰიპერსენსიტიური დაავადებები, რამაც შესაძლოა იმოქმედოს ბავშვზე, მოიცავს შემდეგ ანტისხეულ-მედიაციურ დაავადებებს:

1. გრეივის დაავადება - აუტოიმუნური დაავადება, რომლის დროსაც დედისეული ანტისხეულები TSH-ის რეცეპტორების მიმართ იწვევს ნეონატალურ ჰიპერთიროიდიზმს;
2. გრეივის მიასთენია - აუტოიმუნური დაავადება, რომლის დროსაც დედისეული ანტისხეულები დაკავშირებული კუნთოვანი უჯრედების ნერვულ გადამტანებთან (აცეტილქოლინ რეცეპტორები), იწვევს ნეონატალურ კუნთოვან სისუსტეს;
3. იმუნური თრომბოციტოპენიური პურპურა - დაავადება, რომლის დროსაც დედისეული ორივე აუტოიმუნური და ალოიმუნური ანტითრომბოციტული ანტისხეულები ახდენს ემბრიონის და ახალშობილის თრომბოციტების დაშლას;
4. ალოიმუნური ნეიტროპენია - დაავადება, რომლის დროსაც დედის ანტისხეულები ნეიტროფილების მიმართ ანადგურებს ახალშობილის ნეიტროფილებს;
5. სისტემური ნითელი მგლურა - აუტოიმუნური დაავადება, რომლის დროსაც მრავალფეროვანი დედის აუტოანტისხეულები იწვევს ანომალიებს (მაგ., თანდაყოლილ გულის დეფექტებს) ნაყოფში ან ორსულობის შეწყვეტას;
6. Rh და ABO ალოიმუნიზაცია (მაგ., ნაყოფის ერითრობლასტოზი) - დაავადება, რომლის დროსაც დედის ანტისხეულები ერითროციტების ანტიგენების მიმართ იწვევს ბავშვებში ანემიას.

აუტოიმუნური და ალოიმუნური დაავადებები

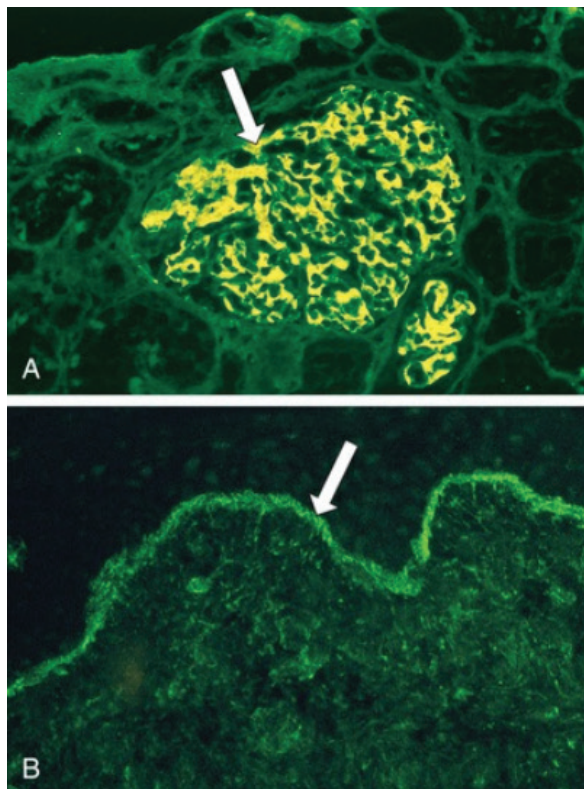
ამჟამად, აღწერილია აუტოიმუნური და ალოიმუნური დაავადების ბევრი მაგალითი. რამდენიმე ძირითადი პრინციპი ასახულია ორ მაგალითში: სისტემური წითელი მგლურა (აუტოიმუნური დაავადება) და ქსოვილის უარყოფა (ტრანსპლანტაციის მოცილება ან ტრანსფუზიური რეაქცია) (ალოიმუნური ფენომენი).

სისტემური წითელი მგლურა

სისტემური წითელი მგლურა (Systemic Lupus Erythematosus – SLE) არის ქრონიკული, მულტი-სისტემური, ანთებითი დაავადება და განეკუთვნება ყველაზე გავრცელებულ კომპლექსურ და სერიოზულ იმუნურ დარღვევებს. დაავადება ხასიათდება მრავალი იმუნური დარღვევებით, რაც, თავის მხრივ, ვლინდება დიდი რაოდენობით სხვადასხვა ტიპის აუტოანტისხეულების გამომუშავებაში, რომელიც მიმართულია ნუკლეინის მჟავების, ერითროციტების, კოაგულაციური პროტეინების, ფოსფოლიპიდების, ლიმფოციტების, თრომბოციტების და სხვა კომპონენტების მიმართ. აუტოანტისხეულების უმეტესი ნაწილი გამომუშავდება ნუკლეინის მჟავების (მაგ., ერთ-ჯაჭვიანი რიბონუკლეინის მჟავა (DNA), ორ-ჯაჭვიანი დნმ), ჰისტონების, რიბონუკლეოპროტეინების და სხვა ბირთვული კომპონენტების მიმართ.

DNA-ის მიმართ ანტისხეულების შემცველი იმუნოკომპლექსების დაგროვება იწვევს ქსოვილის დაზიანებას. DNA და DNA-შემცველი იმუნოკომპლექსები ხასიათდება გლომულურული ბაზალური მემბრანის მიმართ მაღალი სწრაფვით და ამავე ადგილას დაგროვების უნარით (სურათი 9.3). DNA-ის არსებობა სისხლის მიმოქცევაში მატულობს ტრამვის, მედიკამენტების ან ინფექციების შემდგომი უჯრედული დაზიანებების ფონზე და ჩვეულებრივ ცირკულაციიდან ამოიღება ღვიძლში. ეს პროცესი ნელდება იმუნური კომპლექსების არსებობისას, რაც ზრდის თირკმელში დეპონირების ალბათობას. DNA და ანტისხეულებ შემცველი კომპლექსები ასევე იწვევს ანთებით დაზიანებებს თირკმლის მილაკების ბაზალურ მემბრანაში, ტვინში (ქოროიდური წნული), ელენთაში, გულში, ფილტვებში, კუჭ-ნაწლავის სისტემაში, პერიტონიუმში.

სურათი 9.3 IgG-ის დეპოზიცია თირკმელზედა კანში იმ ინდივიდებში, რომელთაც აღენიშნებათ წითელი მგლურა



SLE, სხვა აუტოიმუნური დაავადებების მსგავსად, უფრო ხშირად გვხვდება ქალებში (10:1-თან თანაფარდობით), განსაკუთრებით 20-40 წლის ასაკში. აღნიშნული დაავადება შავკანიანებისთვისაა (8-ჯერ გაზრდილი რისკით) მეტად დამახასიათებელი, ვიდრე თეთრკანიანებისთვის. გენეტიკური განწყობა SLE-ის მიმართ აღმოჩნდა ტყუპებში მომატებული ავადმყოფობის და ოჯახური ისტორიების შესწავლის საფუძველზე.

ტრანზიტორული მგლურას მსგავსი სინდრომი, რაც კლინიკურად და სიმპტომურად განურჩეველია სპონტანურად წარმოქმნილი SLE-გან, შეიძლება განვითარდეს ხანგრძლივი მედიკამენტოზური, განსაკუთრებით ჰიდრალაზინის (ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატი) და პროკაინამიდის (ანტიარითმიული პრეპარატი) მიღების ფონზე. გენეტიკური განწყობის მქონე ინდივიდებში ძირითადი გარემო პირობები, როგორცაა ულტრაიისფერი გამოსხივება და რამდენიმე ინფექციური აგენტი, შესაძლოა გახდეს მგლურას მსგავსი იმუნური რეაქციების გამშვები მექანიზმი.

ნითელი მგლურას კლინიკური გამოვლინებაა ართრალგია ან ართრიტი (90% შემთხვევებში), ვასკულიტები ან გამონაყარი (40-50% შემთხვევებში), ჰემატოლოგიური დარღვევები (50% შემთხვევებში, ძირითადად ანემიური ფორმით) და კარდიოვასკულარული დაავადებები (30-50% შემთხვევებში). ბოლო კვლევებმა უჩვენა სქესზე დამოკიდებულობა დაავადების სიმპტომების გამოვლინებისას. მამაკაცებში ძირითადად ვლინდება ალოპეცია, ფოტომგრძობელობა, პირის ღრუს წყლულები, მალარიის მსგავსი გამონაყარი, ლუპუს ანტიკოაგულანტები, ართრიტი და სეროზიტი პლევრიტი. ქალებისთვის ძირითადად დამახასიათებელია თრომბოციტოპენია, anti-dsDNA ანტისხეულები და თირკმელების დაზიანება.

სხვა აუტოიმუნური დაავადებების მსგავსად, პროცესი ვითარდება ნელა (10 წლიანი ინტერვალი აუტოანტისხეულის პირველი განსაზღვრიდან დიაგნოზის დასმამდე). ხასიათდება ხშირი რემისიებით და გართულებებით. რადგან SLE მოქმედებს სხეულის ყველა სისტემაზე და ხასიათდება პერიოდული გამწვავებით, ამიტომ ძალიან რთული სადიაგნოსტიკოა. ამან მიგვიყვანა 11 ზოგადი კლინიკური მახასიათებლის ჩამოყალიბებამდე, რაც მნიშვნელოვანია დიაგნოსტიკის აკურატულობის კუთხით. ამ მახასიათებლიდან მინიმუმ ოთხის სერიული ან ერთდროული გამოვლინება მიუთითებს SLE-ს არსებობაზე:

1. სახეზე გამონაყარი (პეპელასებრი გამონაყარი);
2. დისკოიდური გამონაყარი (ამონეული ლაქები, ქერცლი);
3. ფოტოსენსიტიურობა (გამონაყარი კანზე წარმოქმნილი მზის სინათლის ზემოქმედებით);
4. პირის ღრუს და ნაზოფარინგიალური წყლულები;
5. არაეროზიული ართრიტი (მინიმუმ ორ პერიფერიულ სახსარში);
6. სეროზიტები (პლევრიტი, პერიკარდიტი);
7. რენალური დარღვევები (მდგრადი პროტეინურია >0.5 გ/დღე ან >3 გ/დღე სტრიპებზე ან უჯრედულ მატრიცაზე);
8. ნევროლოგიური დარღვევები (უმიზეზო კრუნჩხვები ან ფსიქოზები);
9. ჰემატოლოგიური დარღვევები (ჰემოლიტური ანემია, ლეიკოპენია, ლიმფოპენია და თრომბოციტოპენია);
10. იმუნოლოგიური დარღვევები (ორ-ჯაჭვიანი დნმ-ის (ds-DNA) ან Smith (Sm) ანტიგენის მიმართ ანტისხეულები, სიფილისზე ცრუ-დადებითი ტესტ შედეგი, ან ფოსფოლიპიდური, ანტიკარდიოლიპინური ან ლუპუს ანტიკოაგულანტური ანტისხეულები);
11. ანტინუკლეალური ანტისხეულების არსებობა (ANA).

ლაბორატორიული დიაგნოზი ჩვეულებრივ ემყარება ANA-ს ტესტს და პაციენტების დაახლოებით 98%-ში პასუხი პოზიტიურია. მაგრამ ჯანმრთელი და სხვა დაავადების მქონე ინდივიდების მნიშვნელოვანი რიცხვი იძლევა ცრუ-დადებით შედეგებს. რადგან SLE პროგრესირებადი და ნელა მიმდინარე დაავადებაა, ლაბორატორიული ტესტი, ANA-ს ჩათვლით, შესაძლოა იყოს დადებითი სიმპტომების გამოვლენამდე ბევრი წლით ადრე. ANA-ს დადებითობის შემთხვევაში ჩვეულებრივ დამატებით ტარდება ერთი ან მეტი სპეციფიური ტესტი (მაგ., Sm Ab, dsDNA Ab), ამ ტესტების ეფექტურობა პრობლემურია დაბალი მგრძობელობიდან გამომდინარე (SLE-იანი ინდივიდების მხოლოდ ნაწილი იქნება დადებითი, მიუხედავად მცირე ცრუ-დადებითი შემთხვევებისა).

SLE და სხვა აუტოიმუნური დაავადებები არ იკურნება. 1950-იანებში დიაგნოსტიკის შემდეგ 5 წლის განმავლობაში გადარჩენადობის მაჩვენებელი იყო მხოლოდ 50%. დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის მეთოდების განვითარებასთან ერთად ამ მაჩვენებელმა 2004 წლისთვის, 20 წლის შემდეგ, შეადგინა 78%. SLE-სთან დაკავშირებული ფატალური შედეგები ჩვეულებრივ ასოცირებულია კარდიოვასკულარულ დაავადებებთან (ინფექციებთან ერთად) და სხვა ორგანოების უკმარისობებთან. მკურნალობის მიზანია სიმპტომების კონტროლი და მომავალი ზიანის თავიდან აცილება აუტოიმუნური პასუხის დათრგუნვის ხარჯზე. SLE-ს მსუბუქი ფორმების მკურნალობა ნარმოებს არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებით, როგორცაა ასპირინი, იბუპროფენი ან ნაპროქსენი, რათა მოხდეს ანთებითი პროცესის შემცირება და ტკივილის შესუსტება. დაბალი დოზითი კორტიკოსტეროიდები, როგორცაა პრედნიზოლონი, ხშირად ინიშნება მაღალი კონცენტრაციებით დაავადების სერიოზულობიდან და აქტივობიდან გამომდინარე. დაავადების სტაბილური ფორმის სამკურნალოდ უფრო მისაღებია მალარიის საწინააღმდეგო საშუალებები (მაგ., ჰიდროქსიკლოროქვინი). იმუნოსუპრესიული მედიკამენტები (მაგ., მეთოტრექსატი, აზათიოპრინი, ან ციკლოფოსფამიდი) გამოიყენება მძიმე სიმპტომების მქონე პაციენტების სამკურნალოდ. ეს ხდება მაშინ, როდესაც კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობის მიუხედავად პროცესში ჩართულია შინაგანი ორგანოები. ულტრაიისფერი სხივები აუარესებს სიმპტომებს (ე.წ. ნათებები), ამიტომ მზის სინათლისგან დაცვა დაავადებასთან ბრძოლის ეფექტური საშუალებაა. ზოგიერთი მედიკამენტის ხანგრძლივად გამოყენებამ შესაძლოა გამოიწვიოს SLE-მსგავსი სიმპტომები, ამიტომ დიაგნოსტიკური შეფასებისთვის მნიშვნელოვანია მკურნალობის ისტორიის გათვალისწინება.

ადრე SLE-სა და სხვა აუტოიმუნური დაავადებებისთვის გამოყენებული იყო განსხვავებული მიდგომები. გარკვეული პერიოდის წინ ინტრავენური იმუნოგლობულინური პრეპარატების IVIg (რუტინულად გამოიყენებოდა ანტისხეულ-დეფიციტურ ინდივიდებში დეფიციტის შესავსებად) გამოყენება მიღებული იყო ავტოიმუნური თრომბოციტოპენიით დაავადებულ ბავშვებში (აუტოიმუნური დაავადება, როდესაც თრომბოციტები ნადგურდება აუტოანტისხეულებით). IVIg თერაპიის შედეგი აისახებოდა თრომბოციტების დონის აღდგენაში და პრობლემის დროებით მოგვარებაში. IVIg ამჟამად გამოიყენება სხვადასხვა აუტოიმუნური დაავადების შემთხვევაში, SLE-ს ჩათვლით. მონოკლონური ანტისხეულები, ბელიმუმაბი, აინჰიბირებს B უჯრედების აქტივაციის ფაქტორს და გამოიყენება ზოგიერთი ფორმის წითელი მგლურას მქონე პაციენტებში. სხვა რეაგენტები სპეციფიური მოქმედებისაა და თრგუნავს B და T უჯრედებს, რომელიც მონაწილეობს აუტოიმუნურ პასუხში. ეს მიდგომა გარკვეულწილად ეფექტურია წითელი მგლურას, რევმატიკული ართრიტის და სხვა აუტოიმუნური დაავადებების შემთხვევაში. მომავალში შესაძლებელია გამოსავლის გაუმჯობესება სამედიცინო კვლევების მიღწევებისა და ღეროვანი უჯრედებით მკურნალობის ფონზე.

ტრანსფუზიული რეაქციები

სისხლის წითელი უჯრედებისთვის (ერიტროციტები) დამახასიათებელია რამდენიმე მნიშვნელოვანი ზედაპირული ანტიგენი საერთო სახელწოდებით სისხლის ჯგუფის ანტიგენები. ისინი შესაძლოა გახდეს ალოიმუნური რეაქციების სამიზნე. 80-ზე მეტი სისხლის წითელი უჯრედული ანტიგენი გადაჯგუფდა რამდენიმე ათეულ სისხლის ჯგუფის სისტემაში. მათ შორის ყველაზე მნიშვნელოვანია ABO და Rh სისტემები, რადგან ისინი იწვევს ძლიერ ჰუმორულ ალოიმუნურ პასუხს.

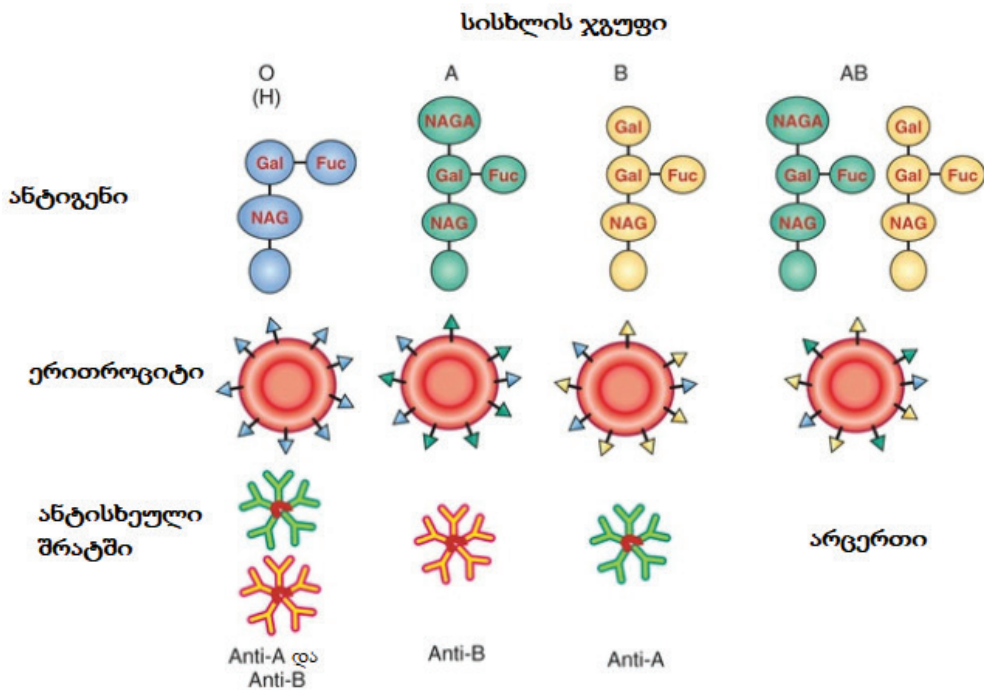
ABO სისტემები

კაცობრიობას სისხლის გადასხმის მცდელობები ჰქონდა ჯერ კიდევ 1818 წლამდე, თუმცა წარუმატებლად. ხანდახან გადასხმის შემდეგ რეციპიენტის წითელი უჯრედები ერთმანეთს ეწყებოდა და ბლოკავდა რა კაპილარებს, ზოგიერთ შემთხვევაში იწვევდა სიკვდილსაც კი. 1901 წელს კარლ ლენდსტეინერი გამოთქვა მოსაზრება, რომ აღნიშნული რეაქცია დაკავშირებული იყო ერიტროციტების ზედაპირზე ლოკალიზებულ ABO ანტიგენებთან.

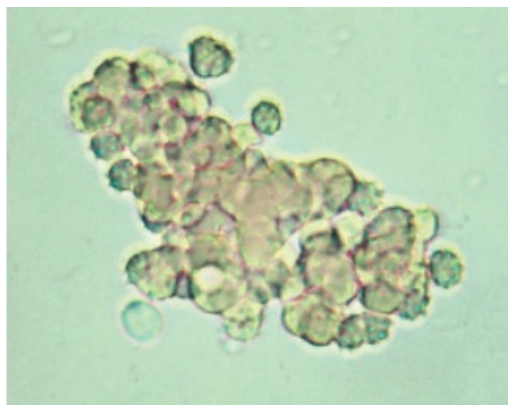
ABO სისხლის ჯგუფი მოიცავს ორ მთავარ კარბოჰიდრატულ ანტიგენს, A და B ანტიგენებს (სურათი 9.4). ისინი ექსპრესირებულია პრაქტიკულად ყველა უჯრედზე. ისინი კოდომინანტური

ანტიგენებია, ამიტომ შესაძლოა ორივე ერთად იყოს გამოხატული უჯრედზე. არსებობს სისხლის ოთხი ჯგუფი. **A** სისხლის ჯგუფის ერითროციტებზე მოთავსებულია **A** კარბოჰიდრატული ანტიგენები, **B** ტიპის სისხლის შემთხვევაში - **B** ანტიგენები. თუ სისხლის ჯგუფი გამოისახება **ABO**-ით, მაშინ უჯრედებზე არის როგორც **A**, ასევე **B** ანტიგენები, ხოლო **O** ჯგუფის სისხლის შემთხვევაში კი აღნიშნული ანტიგენებიდან არც ერთი არ არის გამოხატული. **A** ჯგუფის სისხლის მქონე ადამიანში ცირკულირებს ასევე ანტისხეულები **B** ანტიგენის მიმართ. ამიტომ, როდესაც ის იღებს **B** ანტიგენების შემცველ სისხლს (**B** ან **AB** სისხლის ჯგუფი), ადგილი აქვს მძაფრ რეაქციას და გადასხმული ერითროციტები ნადგურდება აგლუტინაციით (სურათი 9.5) ან კომპლემენტ-მედიაციური ლიზისით. ასევე, **B** ჯგუფის სისხლის მქონე ინდივიდებისთვის (მათში ასევე ცირკულირებს ანტი-**A** ანტისხეულები) არ შეიძლება **A** და **AB** სისხლის ჯგუფის დონორების სისხლის გადასხმა. თუ ადამიანს აქვს **O** ჯგუფის სისხლი, ე.ი. მას არ აქვს არც **A** და არც **B** ანტიგენი, თუმცა მის სისხლში ცირკულირებს ანტი-**A** და ანტი-**B** ანტისხეულები. ასეთი ადამიანი ვერ იღებს ვერცერთ სხვა ტიპის სისხლს. ეს ბუნებრივად წარმოქმნილი ანტისხეულები, იზოჰემაგლუტინინები, არიან **IgM** ანტისხეულები. ისინი ადრეულ ასაკში ინდუცირდება ნაწლავური ტრაქტის ბაქტერიებში (ექსპრესირებული ანტიგენების მსგავსი ანტიგენებით).

სურათი 9.4 სისხლის ჯგუფები



სურათი 9.5 არასწორად გადასხმული სისხლი



რადგან O ჯგუფის სისხლში არ არის არცერთი ანტიგენი, ამიტომ ამ ჯგუფის სისხლი ითვლება უნივერსალურად და მისი მატარებლები კი უნივერსალურ დონორებად. ეს გულისხმობს, რომ ამ დონორთა წითელი სისხლის უჯრედები მისაღებია ყველსათვის. შესაბამისად, AB ჯგუფის მატარებელი დონორები უნივერსალური რეციპიენტებია. რადგან მათ არ აქვთ არც ანტი-A და არც ანტი-B ანტისხეულები, მათ შესაძლოა გადაესხათ ABO ჯგუფის სისხლი. როდესაც ხდება მთლიანი სისხლის (მაგ., უჯრედებს + პლაზმა) დიდი ოდენობით გადასხმა, შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს დონორის სისხლის ანტისხეულების დაკავშირებას რეციპიენტის ერთროციტების ანტიგენურ დეტერმინანტებთან და ხდება რეციპიენტის საკუთარი უჯრედების აგლუტინაცია. გაერთიანებული იმუნოგლობულინების პრეპარატები ჩვეულებრივ შეყავათ ინტრავენურად მათთვის, ვისაც ანტისხეულების ნაკლებობის ხარჯზე აქვთ იმუნოდეფიციტი. ტრანსფუზიურ რეაქციას ადგილი აქვს იმ შემთხვევაში, თუ IVIg შეიცავს რეციპიენტის A და B ანტიგენების მიმართ იზოჰემაგლუტინინების ჭარბ რაოდენობას. დამაზიანებელი ტრანსფუზიური რეაქციები შესაძლებელია თავიდან იქნას აცილებულ დონორსა და რეციპიენტს შორის ABO თავსებადობის სრული და საგულდაგულო კვლევით. რადგან ABO ანტიგენები ექსპრესირებულია ყველა სხვა უჯრედზეც, თრომბოციტების გარდა, ABO ტიპირება და თავსებადობა აუცილებლად გამოკვლეულ უნდა იქნას ორგანოების ტრანსპლანტაციის დროსაც.

Rh სისტემა

Rh სისხლის ჯგუფი არის ანტიგენების ჯგუფი, რომელიც გამოვლენილია მხოლოდ სისხლის წითელ უჯრედებზე. ეს ჯგუფი პოლიმორფული სისტემაა და მოიცავს მინიმუმ 50 ცალკეულ ანტიგენს. იდენტიფიცირებულია მინიმუმ 5 მთავარი და დიდი რაოდენობის იშვიათი ანტიგენები, რომელიც ექსპრესირებულია უშუალოდ ერთროციტებზე. ძირითადი ანტიგენები მოთავსებულია ორ ცილაში, რომელიც კოდირებულია ორი მჭიდროდ დაკავშირებული გენით: RHD და RHCE. RhD პროტეინი განსაზღვრავს დომინანტურ ანტიგენს და ადგენს ინდივიდის Rh-დადებითობასა თუ Rh-უარყოფითობას. ინდივიდები, რომელთაც აქვთ D ანტიგენი RhD პროტეინზე, არიან Rh-დადებითი და D ანტიგენის არასებობისას არიან Rh-უარყოფითი. ასო d-ით აღნიშნება D-ს დეფიციტი. Rh-დადებით ინდივიდებს შესაძლოა ჰქონდეთ ან DD ან Dd გენოტიპი, ხოლო Rh-უარყოფითებს კი - dd გენოტიპი. Rh-უარყოფითი ადამიანები შეიძლება გამოიმუშავენ ანტი-D რეზუსს დადებითი ერთროციტების ზემოქმედების დროს. მაგრამ რადგან ასო d გამოიყენება D ანტიგენის ნაკლებობისას და არ წარმოადგენს სხვა ანტიგენს, Rh-დადებითი ადამიანები არ გამოიმუშავენ d-ს სანინალმდეგოდ ანტისხეულებს. მეორე, RhCE პროტეინი, გამოხატავს ორ სხვადასხვა ანტიგენს C და E-ს, თითოეულ მათგანს აქვს ორი სხვადასხვა ალელი (C და c, ან E და e). ამასთან განირჩევა C და E ანტიგენების ოთხი პოტენციური ჰაპლოტიპი: CE, Ce, cE და ce.

ახალშობილების ჰემოლიზური დაავადება ძირითადად გამოწვეულია IgG anti-D ალოანტისხეულებით, რომელსაც გამოიმუშავენ Rh-უარყოფითი დედის ორგანიზმი Rh-დადებითი ნაყოფის ერთროციტების სანინალმდეგოდ. დედის ანტისხეულები გადის პლაცენტას და ანადგურებს ნაყოფის სისხლის წითელ უჯრედებს. ბოლო დროს აღნიშნული დაავადების შემთხვევებმა მკვეთრად იკლო, რადგან პროფილაქტიკური მიზნით გამოიყენება IgG anti-D იმუნოგლობულინები (მაგ., Rh [D] Immunoglobulin). ჯერ კიდევ აუხსნელი მექანიზმის საფუძველზე, anti-D ანტისხეულების შეყვანა Rhd-დადებით ერთროციტების ზემოქმედებიდან რამდენიმე დღეში, სრულად იცავს ორგანიზმს D-ანტიგენის მიმართ სენსიბილიზაციისგან. რადგან ამჟამად ახალშობილების ეს დაავადება კონტროლირებადია, Rh ანტიგენების მიმართ ალოანტისხეულები (ჩვეულებრივ C, c ან E) კიდევ უფრო აქტუალური ხდება. ზოგადად, აღნიშნული ალოანტისხეულები ასოცირებულია ჰემოლიზური დაავადების ნაკლებად მძიმე ფორმებთან.

აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემია ხშირად გამოწვეულია Rh ანტიგენების მიმართ ანტისხეულებით, ეს განსაკუთრებით ეხება e ანტიგენს. ამ დროს IgG ანტისხეულები მოქმედებს ერთროციტებზე სხეულის ნორმალურ ტემპერატურაზე (ამას ეწოდება თბილი აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემია) და იწვევს სისხლის წითელი უჯრედების განადგურებას. აუტოიმუნურ ჰემოლიზურ ანემიებში განირჩევა თბილი ვარიანტი სხვა ტიპის ანემიისგან, რომელიც გამოწვეულია სხეულის უფრო ცივ ნაწილებში IgM ანტისხეულების ერთროციტებთან

ზემოქმედებით (მაგ., ფეხის და ხელის თითები) და მოიხსენიება როგორც ცივი აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემია.

ტრანსპლანტაციის მოცილება

სშირად MHC მოლეკულები წარმოადგენს ტრანსპლანტაციის მოცილების მთავარ სამიზნეს. კვლევებისას სშირად MHC მოლეკულებს მოიხსენიებენ ადამიანის ლეიკოციტურ ანტიგენებად (HLAs). სხვადასხვა MHC გენეტიკურ ლოკუსებს უწოდებენ HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ და HLA-DP-ს. MHC რეგიონი ასევე შეიცავს კომპლემენტის კომპონენტების (მაგ., C4 და B) დამატებით გენებს და კლასიფიცირდება როგორც III კლასის ლოკუსი. I კლასის (HLA-A, -B და -C) და II კლასის (HLA-DR, -DQ და -DP) ლოკუსი არის გენეტიკურად ყველაზე უფრო მრავალფეროვანი (პოლიმორფული) ლოკუსი ადამიანის ანალოგებს შორის. ადამიანის პოპულაციის შიგნით თითოეული ლოკუსის მიერ გამოსახული შესაძლო განსხვავებული ალელების (მაგ., გენების ფორმები) რიცხვი გამაოგნებელია. მაგ., არსებობს HLA-A-ს 300-ზე მეტი განსხვავებული მოლეკულა. ეს რიცხვი ემყარება შესწავლილი DNA სეკვენსების პოლიმორფიზმს და არ ასახავს ფუნქციურ განსხვავებებს.

არ არის აუცილებელი ყველა ალელი ექსპრესირებული იყოს ერთ ადამიანში. ადამიანს აქვს MHC ლოკუსის ორი ასლი (თითო თითო მშობლიდან). ისინი კოდომინანტური ლოკუსებია. ამრიგად, მოლეკულები, კოდირებული თითოეული მშობლის გენებით, ექსპრესირდება ყველა უჯრედის ზედაპირზე (ერიტროციტების გარდა). ინდივიდის შიგნით თითოეული ლოკუსი გამოსახავს მხოლოდ ერთ ალელს. მაგ., ერთ ინდივიდს ექნება მაქსიმუმ ორი განსხვავებული HLA-A პროტეინი (თითოეული თითო მშობლისგან). ერთ ქრომოსომის ექვს ძირითად HLA ალელების სპეციფიურ კომბინაციას (A, B, C, DR, DQ და DP) ეწოდება ჰაპლოტიპი. თითოეულ ინდივიდს გააჩნია ორი ჰაპლოტიპი: ერთი მამიდან და ერთი დედის ქრომოსომიდან. ბავშვებს ან ერთნაირი ჰაპლოტიპი ექნებათ თავისი და-ძმების ნახევართან ან საერთოდ არ ექნებათ ჰაპლოტიპი ან ორივე ჰაპლოტიპი ექნებათ საერთო დედ-მამიშვილების მეოთხედთან. ამრიგად, თავსებადობის აღმოჩენის შანსი 25%-ია. პოპულაციაში შესაძლო ალელების დიდი რაოდენობის გამო არამონათესავე ინდივიდებში თავსებადი ინდივიდის აღმოჩენის შანსი ძალიან მცირეა.

HLA-ს ყველა ლოკუსი როდია მნიშვნელოვანი. როგორც აღმოჩნდა ტრანსპლანტაციის მიღებისთვის ყველაზე საყურადღებო ლოკუსია HLA-DR, ხოლო ნაკლები მნიშვნელობა ენიჭება HLA-A და HLA-B თავსებადობას.

ტრანსპლანტაციის მოცილების პროცესი შესაძლოა კლასიფიცირდეს როგორც ძალიან მწვავე, მწვავე ან ქრონიკული. ეს კლასიფიკაცია ეფუძნება მოცილების პროცესის ხანგრძლივობას. ძალიან მწვავეს დროს მოცილება ხდება დაუყოვნებლივ და ამგვარი შემთხვევები იშვიათია. ამ დროს, როდესაც გადანერგვის ადგილას სისხლის მიმოქცევა აღდგება, გადანერგილი ორგანო სწრაფად ხდება თეთრი (ე.წ. თეთრი ტრანსპლანტატი) ნორმალური ვარდისფერი შეფერილობის ნაცვლად. ძალიან მწვავე მოცილება ჩვეულებრივ აღინიშნება იმ რეციპიენტებში, რომლებსაც მანამდე აღენიშნებოდათ ტრანსპლანტაციის ვასკულარული ენდოთელიუმის HLA-ს მიმართ ანტისხეულები (II ტიპის რეაქცია). აღნიშნული ანტისხეულები შესაძლოა გამოიშავებული იყოს ადრე უკვე მოცილებული ტრანსპლანტატიდან გამომდინარე ან უცხო HLA-ს შემცველი სისხლის თეთრი უჯრედების და თრომბოციტების შემცველი სისხლის გადასხმების შედეგად. ასევე, ქალების 50%-ს, რომლებსაც ჰქონდათ რამდენიმე მშობიარობა, აღენიშნებათ ქმრების HLA ანტიგენების მიმართ ცირკულაციური ანტისხეულები. როგორც კი ტრანსპლანტაციის მიმართ სისხლის მიმოქცევა აღდგება, ანტისხეულები უკავშირდება გადანერგილი ორგანოს ქსოვილების ვასკულარულ ენდოთელურ უჯრედებს და იწყება ანთებითი პროცესი. ეს მოიცავს კოაგულაციურ კასკადს, რაც აისახება ქსოვილებში სისხლის მიმოქცევის შეჩერებაში. ტრანსპლანტაციის ბიოფსია სშირად უჩვენებს ანტისხეულების (IgG და IgM), კომპლემენტების და ნეიტროფილების დეპოზიტებს. ამის თავიდან აცილების საშუალებაა გადანერგვის წინ ჯვარედინი შეთავსებადობის კვლევა. ამ დროს რეციპიენტი გამოიკვლევა პოტენციური დონორის HLA ანტიგენების მიმართ ანტისხეულებზე.

მწვავე მოცილების პროცესზე პასუხისმგებელია უშუალოდ უჯრედულ-მედიაციური იმუნური პასუხი, რომელიც ვლინდება ტრანსპლანტაციიდან რამდენიმე დღეში ან თვეში. ამგვარ პროცესს ადგილი აქვს, როდესაც რეციპიენტში იმუნური პასუხი აღიძვრება შეუსაბამო HLA-ების

მიმართ. სენსიბილიზაცია ჩვეულებრივ ინიცირდება რეციპიენტის ლიმფოციტების მიერ. ისინი ურთიერთქმედებს დონორის ტრანსპლანტაციური ქსოვილის დენდრიტულ უჯრედებთან. შედეგად რეციპიენტის მიერ ხდება დონორის ანტიგენების საწინააღმდეგო Th1 და Tc უჯრედების ინდუქცია. Th1 უჯრედები გამოიმუშავებს ციტოკინებს, რომელიც ააქტივებს ინფილტრაციულ მაკროფაგებს და Tc უჯრედებს, რომელიც უშუალოდ უტევს გადანერგილი ქსოვილის ენდოთელურ უჯრედებს. მოცილებული ორგანოს ბიოფსიის კვლევისას ჩვეულებრივ ჩანს მაკროფაგებით და ლიმფოციტებით ინფილტაცია, რაც დამახასიათებელია IV ტიპის რეაქციისთვის. იმუნოსუპრესიულმა მედიკამენტებმა შესაძლოა გადადოს ან შეამციროს ამ მწვავე პროცესის მიმდინარეობა.

მწვავე მოცილების პროცესის მეორე ფორმაა მწვავე ანტისხეულ-მედიაციური მოცილება და შეიმჩნევა შემთხვევების 10%-ში. ამ პროცესის მიზეზია ანტისხეულები და კომპლემენტი. ანტისხეულების დიდი წილი მოდის HLA ანტიგენებზე და ზოგიერთ შემთხვევებში ტრანსპლანტატის აუტოანტიგენებზე (მაგ., ვიმენტინი, ანგიოტენზინის რეცეპტორი). თუმცა ძალიან მწვავე მოცილების გამომწვევი ანტისხეულებისგან განსხვავებით, გადანერგვისას ისინი ორგანიზმში არ ისაზღვრება. სენსიბილიზაციის გამოვლინებისთვის საჭიროა 2 კვირა და მეტი და შედეგად აისახება ტრანსპლანტატის სისხლძარღვოვან სისტემაში ანტისხეულების, ნეიტროფილების, კომპლემენტის დაგროვების და თრომბის წარმოქმნის სახით (ჰიპერმგრძნობიარე რეაქციის II ტიპი).

ქრონიკული მოცილების პროცესი თავს იჩენს ნორმალური ფუნქციონირებიდან თვეებისა და წლების გასვლის შემდეგ. ის ხასიათდება ნელი და პროგრესულად მიმდინარე ორგანული უკმარისობით. ქრონიკული მოცილება გამომწვეულია გადანერგილი ქსოვილის მცირე ჰისტოშეტავსებადობის ანტიგენების საწინააღმდეგო სუსტი უჯრედ-მედიაციური იმუნოლოგიური (IV ტიპი) რეაქციით. HLA და სხვა ანტიგენების მიმართ ანტისხეულებმა შესაძლოა გამოიწვიოს ქრონიკული პროცესი კომპლემენტის ან ანტისხეულ-დამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიურობის (ADCC) აქტივაციის ხარჯზე NK უჯრედებთან ერთად.

იმუნიტეტის დეფიციტი

იმუნური დეფიციტით გამომწვეული პრობლემები არის იმუნური პასუხის ან ანთებითი რეაქციის ერთი ან მეტი კომპონენტის ფუნქციური დარღვევების კლინიკური გამოვლინება (მაგ., B უჯრედები, T უჯრედები, ფაგოციტები, კომპლემენტის სისტემა). იმუნური დეფიციტი არის დაცვითი მექანიზმის ნორმალური ფუნქციის დარღვევა, რაც გამოისახება ინფექციების მიმართ მგრძნობელობაში. თანდაყოლილი იმუნური დეფიციტი ძირითადად გამომწვეულია გენეტიკური ანომალიებით. მისი მეორეული ფორმა კი სხვა დაავადებების გართულებაა, მაგ., სიმსივნის ან ვირუსული ინფექციის. ის ასევე შესაძლოა გამომწვეული იყოს ნორმალური ფიზიოლოგიური ცვლილებებით მაგ., როგორცაა ასაკი. შექმნილი იმუნოდეფიციტი უფრო მეტადაა გავრცელებული, ვიდრე თანდაყოლილი.

საწყისი კლინიკური პრეზენტაცია

იმუნური დეფიციტის დამახასიათებელი კლინიკური ნიშანია უჩვეულო ან განმეორებადი ინფექციების მიმართ მიდრეკილება. ყველაზე უფრო ძნელად ეს დაავადება მიმდინარეობს 2 წლამდე ასაკის ბავშვებში. სკოლამდელ და სკოლის ასაკის ბავშვებში ხშირი ინფექციები ჩვეულებრივი მოვლენაა. სიხშირე შეადგენს 6-12 ინფექციას წლის განმავლობაში, საიდანაც 3-4 ყურის ინფექციებია. ზრდასრულებში ინფექციების სიხშირე შეადგენს 2-4-ს წლის განმავლობაში. მათი უმეტესება მძიმედ არ მიმდინარეობს და შემოიფარგლება ზედა რესპირატორული არხების ვირუსული ინფექციებით, განმეორებადი სტრეპტოკოკური ფარინგიტებით და მსუბუქი შუაოტიტით.

თუ ადამიანს გადატანილი აქვს მძიმე პნევმონიის ეპიზოდები, მძიმე შუაოტიტი, ბრონქიტი, სეპტიცემია ან მენინგიტი, მაშინ შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს იმუნურ დეფიციტსაც. ასევე შესაძლოა გვხვდებოდეს იშვიათი პირობით-პათოგენური მიკრობებით (ჩვეულებრივ არაპათოგენური ან შემოიფარგლება ერთი საიტი) გამომწვეული ინფექციები (მაგ., *Pneumocystis jirovecii*. გავრცელებული *Candida* ინფექცია, CMV). რეინფიცირება ხშირია მოკლე დროით ინტერვალებ-

ში და ამ დროს ასევე დამახასიათებელია რამდენიმე ინფექციის ერთობლიობაც. პირველადი იმუნდეფიციტის მქონე პაციენტებს წლის განმავლობაში შეიძლება რვაჯერ აღენიშნებოდეთ ყურის ჩირქოვანი ინფექციები, ორჯერ მეტად სერიოზული სინუსური ინფექციები, ორჯერ და მეტად ავადდებოდნენ პნევმონიებით და შეიძლება აღენიშნოთ რეციდიული აბსცესები ან ინფექციები სხეულის უჩვეულო ადგილებში, ასევე უფიქსირდებოდეთ მდგრადი სოკოვანი დაავადებები (განსაკუთრებით რძიანა წლამდე ასაკის ბავშვებში). ინვაზიური სოკოვანი დაავადებები იშვიათია ჯანმრთელ ადამიანებში და შესაბამისად მიუთითებს იმუნური სისტემის დარღვევებზე. ხშირია ისეთი შიდა რეინფექციები როგორცაა მენინგიტები, ოსტეომიელიტი, სეფსისი. ორალური ანტიბიოტიკების გახანგრძლივებული მიღება და მათი კუნთოვანი ინექციები არაეფექტურია. შესაძლებელია საჭირო გახდეს მისი ინტრავენურად შეყვანა. ხშირად ბავშვებში ადგილი აქვს განვითარებაში ჩამორჩენას ქრონიკული დიარეისა და სხვა სიმპტომების გამო. პირველადი დეფიციტის რიგი შემთხვევებისა დაკავშირებულია სწორედ იმუნოდეფიციტის ოჯახურ ანამნეზთან.

იმუნოდეფიციტის მქონე პაციენტების მხარდაჭერისას ყურადღება უნდა მიექცეს იმუნიტეტის შესაძლო არაეფექტურობას. ამის გათვალისწინება მნიშვნელოვანია ვაქცინაციის დროს და სისხლის კომპონენტების გადასხმისას, რადგან შესაძლოა აღნიშნული პროცედურები გახდეს არაკონტროლირებადი ინფექციით დაავადების მიზეზი. ვაქცინაციისას მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული ვაქცინის ტიპი, მეტად სახიფათოა ატეინურირებული, დასუსტებული მიკრობების შემცველი ვაქცინები (მაგ., ცოცხალი პოლიომიელიტის ვაქცინა, წითელას, წითურას და ყბაყურას სანინალმდეგო ვაქცინები).

გამოვლენილი რეინფექციები შესაძლოა მიუთითებდეს იმუნოდეფექტის ტიპზე. ზოგიერთი ვირუსებით (მაგ., *varicella*, *vaccinia*, *herpes*, *cytomegalovirus*), სოკოებით, საფუვრებით (მაგ., *Candida*, *Histoplasma*) და ატიპიური მიკროორგანიზმებით (მაგ., *P. jirovecii*) გამოწვეული რეინფიცირება ასოცირდება T-უჯრედების იმუნური პასუხის ხარვეზებთან. B-უჯრედებისა და ფაგოციტების ხარვეზები აღენიშნებათ პაციენტებს, რომელთაც დადგენილი აქვთ რეინფიცირება იმ მიკრობებით, რომლებიც საჭიროებენ ოფსონიზაციას (მაგ., ინკაფსულირებული ბაქტერია) ან ვირუსებით, რომელთა მიმართაც ჩვეულებრივ ეფექტურია ჰუმორული იმუნიტეტი (მაგ., წითურა). კომპლემენტის ზოგიერთი ხარვეზი გვაგონებს ანტისხეულების ან ფაგოციტების ფუნქციებში ცვლილებებს. სხვები კი ხასიათდებიან *Neisseria (Neisseria meningitides* და *Neisseria gonorrhoeae*) გვარის ბაქტერიებით დისემინირებული ინფექციებით.

იმუნური სისტემის განვითარებასა და იმუნური კომპონენტების ურთიერთქმედების შესახებ ამჟამინდელი ცოდნა ეფუძნება თანდაყოლილ და შეძენილ იმუნოდეფიციტებზე (ე.წ. ბუნების ექსპერიმენტები) ჩატარებულ კვლევებს. ბევრი იმუნოდეფექტი დაკავშირებულია იმუნური სისტემის ერთი კომპონენტის შერჩევით ცვლილებასა და ამოღებასთან. ამ კომპონენტის ეფექტურობა შესაძლოა დადგენილ იქნას მის გარეშე იმუნური სისტემის ფუნქციონირების შესწავლით.

პირველადი იმუნოდეფიციტი

პირველადი იმუნოდეფიციტის უმეტესი ნაწილი დაკავშირებულია ცალკეული გენის დეფექტებთან. ძირითადად მუტაციები სპორადულია და არ გადაეცემა შთამომავლობით. ოჯახური ანამნეზის ზეგავლენა შეიმჩნევა მხოლოდ 25%-ში. სპორადული მუტაციები გვხვდება ჩვილებში ან უფრო მეტი ასაკის ბავშვებში და ეს უკავშირდება გამოვლენილი სიმპტომების ხასიათს. შემთხვევების დაახლოებით 60% ვლინდება სიცოცხლის პირველ 2 წელიწადში, მაშინ როდესაც იმუნოდეფექტები პროგრესირებადია. სიმპტომები შესაძლოა გამოვლინდეს სიცოცხლის მომდევნო, მეორე ან მესამე დეკადაში. ძირითადი სიმპტომების რიგს განეკუთვნება: სინუსიტები (68%), პნევმონია (51%), ყურის ინფექცია (51%), დიარეა (30%) და ბრონქიტი (55%). ავადობა ვარირებს სპეციფიური სინდრომის მიხედვით.

პირველადი იმუნოდეფიციტი იშვიათია. პირველადი იმუნოდეფიციტი უფრო ხშირია, ვიდრე კისტოზური ფიბროზი, ჰემოფილია, ბავშვთა ლეიკოზი ან სხვა ცნობილი დაავადება. ბევრი მათგანი შეუმჩნეველია მცირე გამოვლინებებით, თუმცა მათ ნაწილს მივყავართ რეციდიულ სიცოცხლისთვის საშიშ ინფექციებამდე. გენდერული სპეციფიურობა დამახასიათებელია დაა-

ვადების ტიპიდან გამომდინარე, სიცოცხლის პირველი ორი წლის განმავლობაში უპირატესად ვლინდება მამრობით სქესში (5:1), რადგან ბევრი მათგანი X-შეჭიდულია, ხოლო მომდევნო ასაკში დიაგნოზირებისას განაწილება თანაბარია. ძირითად გავრცელებულია სამი ტიპის იმუნოდეფიციტი: პირველადი იმუნოდეფიციტი (34%), IgA სელექციური დეფიციტი (24%) და IgG ქვეკლასოვანი დეფიციტი (17%).

ბოლო დროს პირველადი იმუნოდეფიციტის ფორმები გადანაწილებულია ცხრა კლასში, რის საფუძველსაც შეადგენს იმუნური სისტემისა და ანთებითი პროცესის კომპონენტების მიზეზობრიობა. ხანდახან ზოგიერთი იმუნოდეფიციტი შესაძლოა განეკუთვნოს ორ კატეგორიას, რადგან ბოლომდე არ არის დადგენილი მისი პრედომინანტური მექანიზმი. დაავადების გავრცელებისა და სიმძიმის უკეთ გასაგებად განხილული იქნება მხოლოდ რამდენიმე შემთხვევა.

კომბინირებული დეფიციტი არაიმუნოლოგიური ანომალიებით

ფუნქციურ ლიმფოციტებში ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების განვითარების შესახებ ცოდნა ეფუძნება იმ ბავშვებზე ჩატარებულ კვლევებს, რომელთაც ახასიათებდათ ერთზე მეტი ტიპის ლიმფოციტური დეფიციტი (კომბინირებული იმუნოდეფიციტი). იმუნოდეფიციტის ყველაზე მძიმე ფორმაა კომბინირებული იმუნოდეფიციტი (SCID), რომლის გამორჩეული ვარიანტია რეტიკულური დისგენეზი (სისხლის უჯრედების განვითარების შეუძლებლობა). აღნიშნული დაავადების დროს სისხლის თეთრი უჯრედები არ შეიცავს ღეროვან უჯრედებს, რის გამოც არ გამოიშავდება T-უჯრედები, B-უჯრედები და მაკროფაგები. ბევრი ბავშვი რეტიკულური დისგენეზით იღუპება დედის მუცელში ან დაბადებისთანავე. უმეტეს შემთხვევებში პრობლემა ვლინდება, როდესაც ღეროვანი უჯრედები იწყებს ლიმფოციტებად განვითარებას (ლიმფოიდური ღეროვანი უჯრედები). უმეტეს პაციენტებს ამ დიაგნოზით ახასიათებს გრანულოციტების ნორმალური მაჩვენებელი.

აღამიანებს SCID დიაგნოზით ახასიათებთ ლიმფოციტების მცირე კონცენტრაცია სისხლსა და მეორეულ ლიმფოიდურ ორგანოებში (ელენთაში, ლიმფურ კვანძებში). ჩვეულებრივ, განუვითარებულია თიმუსი T-უჯრედების არარსებობის გამო. იმუნოგლობულინების მაჩვენებელი, განსაკუთრებით ეს ეხება IgM-ს და IgA-ს, ან განულებულია ან ძალიან დაბალია.

იდენტიფიცირებულია SCID-ის დაახლოებით 20 ფორმა. სპეციფიურ გენეტიკურ მუტაციებზე დამოკიდებულებით დეფექტი შესაძლოა თანაბრად მოიცავდეს T, B და NK უჯრედებს ან ძირითადად ეხებოდეს რომელიმე მათგანს დანარჩენის მცირედი ცვლილებით. SCID ხშირად ვლინდება T და B ლიმფოციტების არარსებობაში ან მათ მცირე რაოდენობაში როგორც ცირკულაციურ სისტემაში, ასევე მეორეულ ლიმფოიდურ ორგანოებში (ელენთა, ლიმფური კვანძები). თიმუსი ჩვეულებრივ ჰიპოპლასტიურია (განუვითარებელი) T უჯრედების არარსებობის გამო. IgM და IgA იმუნოგლობულინები ან საერთოდ არ არსებობს ან მკვეთრად შემცირებულია. IgG-ს კონცენტრაცია შესაძლოა იყოს ნორმის ფარგლებში სიცოცხლის პირველ თვეებში, რადგან სისტემაში ჯერ კიდევ ცირკულირებს დედისეული ანტიბიოტები. დაავადების განსაკუთრებით მძიმე ფორმებისას სიკვდილი დგება ერთ წლამდე ასაკშივე.

SCID-ის დროს სამივე (T-, B-, NK-) უჯრედი განიცდის უარყოფით ზეგავლენას. ამის მიზეზი შესაძლოა იყოს აუტოსომური რეცესიული ფერმენტული დეფექტი (ადენოზინ დიამინაზას (ADA) დეფიციტი), რაც აისახება ტოქსიური პურინული მეტაბოლიტების აკუმულაციაში, რის მიმართაც ძალიან მგრძობიარეა სწრაფად გამრავლებადი უჯრედები, განსაკუთრებით ლიმფოციტები. SCID-ის დიაგნოზის მქონე პაციენტების 16%-ს აღენიშნებათ ADA დეფიციტი. ზ/ა უჯრედების განვითარებაზე ზემოქმედება ხდება ადრეულ სტადიაზე და, შესაბამისად, სისხლში ისინი ძალიან მცირე კონცენტრაციით ცირკულირებს. სხვა პურინული მეტაბოლური ფერმენტების მუტაციები (პურინ ნუკლეოზიდ ფოსფორილაზა (PNP) დეფიციტი), ნაკლებად მძიმე ფორმისაა, ვიდრე ADA დეფიციტი. როგორც ჩანს T და NK უჯრედები უფრო მგრძობიარეა PNP-ში შესაძლო მუტაციების მიმართ, ვიდრე B-უჯრედები, შესაბამისად, უკანასკნელი ინარჩუნებს შედარებით ნორმალურ ფუნქციას (T-, B+, NK-).

X-ქრომოსომასთან შეჭიდული SCID, ვითარდება ციტოკინების მნიშვნელოვანი რეცეპტორების (ლიმფოციტების მომნიშვნისთვის აუცილებელი) საერთო დეფექტის შედეგად (მაგ., IL-2, IL-4, IL-7 და სხვა). ამ დროს შერჩევით ზეგავლენას განიცდის T და NK უჯრედები, მაგრამ ხში-

რად პრობლემა ეხება უმნიშვარი B უჯრედების გამომუშავებასაც, რას გამოც ისინი სათანადოდ ვერ რეაგირებს ანტიგენებზე. ამის მიზეზია სწორედ T უჯრედების ნაკლებობა. ხშირ შემთხვევებში X-ქრომოსომასთან შეჭიდული SCID (44%) IL-2 რეცეპტორის (γ)-ჯაჭვში მომხადარი ცვლილების (IL-2R γ) შედეგია. აღნიშნული პროტეინი წარმოადგენს ციტოკინების სხვადასხვა რეცეპტორის კომპონენტს (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21). მსგავსი, მაგრამ აუტოსომური დეფიციტი თავს იჩენს JAK3-ის მუტაციის შედეგად (JAK3 დეფიციტი). ეს არის ფერმენტი (თიროზინკინაზა) და ნორმალურ უჯრედებში ასოცირებულია IL-2R γ -თან. ის ინფორმაციას გადასცემს რეცეპტორიდან ბირთვში. JAK3 დეფიციტის მქონე უჯრედები არ რეაგირებს ციტოკინებზე და ვეღარ ხერხდება რეცეპტორებით კავშირის დამყარება. SCID-ის მეორე აუტოსომური ფორმა IL-7 რეცეპტორის α ჯაჭვში მუტაციის შედეგია (IL-7 რეცეპტორ დეფიციტი). IL-7 აუცილებელია თიმუსში ლიმფოციტების მომწიფებისთვის. მისი დეფიციტისას შედარებით ნორმალურად მუშაობს B ლიმფოციტები და NK უჯრედები (T-, B+, NK+).

შესაძლებელია B და T უჯრედებს შორის კომუნიკაცია იყოს დეფექტური მიუხედავად ორგანიზმის მიერ მათი საკმარისი რაოდენობით გამომუშავებისა. შიშველი ლიმფოციტური სინდრომი იმუნოდეფიციტის ერთ-ერთი ფორმაა და ხასიათდება ლიმფოციტების და მაკროფაგების უუნარობით - წარმოქმნიან მთავარი ჰისტოშეთავსებადობის კომპლექსის (MHC) I და II კლასის მოლეკულები. ამ მოლეკულების გარეშე ანტიგენის წარდგენა და უჯრედშიდა კომუნიკაცია არაეფექტურად მიმდინარეობს. MHC I კლასის დეფიციტი ანტიგენის გადამუშავებასთან დაკავშირებულ გადამტანებზე (TAP1 და TAP2) პასუხისმგებელი გენის მუტაციის შედეგია. ეს გადამტანები აკონტროლებს ანტიგენური პროტეინების ფრაგმენტების გადაადგილებას ენდოპლაზმურ რეტიკულუმზე და MHC I კლას/ანტიგენ კომპლექსის ფორმირების პროცესს უჯრედის ზედაპირზე ტრანსპორტირებისთვის. რადგან MHC I კლასის მოლეკულები ანტიგენს წარუდგენს უშუალოდ CD8+Tc უჯრედებს, შესაბამისად წარმოიქმნება CD8+ ციტოტოქსიური უჯრედების დეფიციტი, მაშინ როცა აღინიშნება CD4+ ჰელპერი უჯრედების და ანტისხეულების ნორმალური მაჩვენებელი. MHC II კლასის დეფიციტი უფრო მძიმე ფორმაა MHC I-თან შედარებით. ამ პრობლემას იწვევს სხვადასხვა ტიპის მუტაცია. MHC II კლასის მოლეკულები წარუდგენს ანტიგენებს T-ჰელპერ უჯრედებს. რადგან ადგილი აქვს T-ჰელპერ უჯრედების ხარვეზებით შერჩევას, ითრგუნება ანტისხეულებით ნორმალური იმუნური რეაქცია. ამ ფორმის დეფიციტის მქონე ბავშვები მგრძნობიარენი არიან სიცოცხლისთვის საშიში ინფექციების მიმართ და იღუპებიან 5 წლის ასაკამდე.

T და B ლიმფოციტები მოიცავს რეცეპტორებს ანტიგენებისთვის, რაც არ ახასიათებთ NK უჯრედებს. ეს რეცეპტორები გამომუშავდება V და J გენთა რეარანჟირების ხარჯზე, რის შედეგადაც ფორმირდება L ჯაჭვის (B უჯრედების რეცეპტორი (BCR)) და α ჯაჭვის (T უჯრედების რეცეპტორი (TCR)) ვარიანტული რეგიონები. ასევე რეარანჟირდება V, D და J გენები და შედეგად მიიღება H ჯაჭვის (BCR) და β ჯაჭვის (TCR) ვარიანტული რეგიონები. რეარანჟირების პროცესის ეფექტურობა კონტროლდება ორი აქტივაციური ფერმენტის კომბინაციით (RAG-1 და RAG-2). RAG-1 ან RAG-2 დეფიციტი არის აუტოსომურ რეცესიული და შედეგად ითრგუნება ლიმფოციტების მომწიფების პროცესი. ეს წარმოებს B და T უჯრედების რეცეპტორების ვარიანტული რეგიონების რეკომბინაციის დაბლოკვით, რომლის დროსაც NK უჯრედები უცვლელად ნარჩუნდება (T-, B-, NK+).

SCID-ს ნაწილობრივი ფორმები, რაც გამოიხატება უშუალოდ T უჯრედების ხარვეზებში, წარმოიქმნება TCR კომპლექსის სხვადასხვა კომპონენტის მუტაციების ხარჯზე. TCR არის პროტეინების კომპლექსური ერთობლიობა, რომელიც ურთიერთქმედებს ანტიგენთან (α და β ჯაჭვები) და შემდეგ უზრუნველყოფს უჯრედშიდა სიგნალს ბირთვისკენ (γ , δ , და ϵ ჯაჭვები (საერთო სახელით CD3) და ასოცირებული მოლეკულები CD45 და ZAP-70). ამ დეფიციტის მაგალითები ასოცირებულია CD3, CD45 და ZAP-70 მუტაციებთან. თითოეულში T უჯრედული დეფექტი შეიძლება გამოისახებოდეს შედარებით რბილი ფორმიდან უფრო მწვავე ფორმებში და ამ დროს B და NK უჯრედები ნარჩუნდებოდეს ნორმალური სახით (T-, B+, NK+). ასევე შესაძლოა უჯრედები იყოს ნორმაში, მაგრამ ანტისხეულების გამომუშავებას შეექმნას პრობლემები Th უჯრედების ნაკლებობის გამო.

კომბინირებული დეფიციტი არაიმუნოლოგიური ანომალიებით

ზოგიერთი კომბინირებული დეფიციტი ასოცირდება დამახასიათებელი დეფექტებით, რაც კავშირში არ არის იმუნოლოგიასთან, თუმცა, თავის მხრივ, საფრთხის შემცველია. ეს სიმპტომები შესაძლოა სასარგებლო იყოს დიაგნოსტიკისთვის და ნათელი მოჰფინოს დაავადების პათოფიზიოლოგიას. ვისკოტ-ალდრიჰის სინდრომი (WAS-შეჭიდული ხარვეზი) WAS პროტეინის (WASP) სპორადიული მუტაციების შედეგია. ეს პროტეინი ჩართულია უჯრედშიდა სასიგანოლო და უჯრედის აქტიური ციტოჩონჩხის რეგულაციაში. ციტოჩონჩხის დეფექტები იწვევს ტრომბოციტოპენიას, ქერცლოვან ეგზემას და რეინფექციებს. IgA და IgG მაჩვენებლები ჩვეულებრივ ნორმაშია, მაგრამ ჰუმორული პასუხი ანტიგენებზე უპირველესად აღძრული IgM ანტისხეულებით, ისეთი როგორცაა ბაქტერიული კაფსულის პოლისაქარიდები (მაგ., *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* [S. pneumoniae], *Haemophilus influenzae* [H. influenzae]) არასაკმარისია. პაციენტები, რომელთაც აქვთ WAS, არიან ლიმფოიდური სიმსივნეების მაღალი რისკის ქვეშ (ლეიკემია და ლიმფომა).

ატაქსია-ტელანგიექტაზია (AT) არის აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება და გენში მრავალფეროვანი სპორადიული მუტაციების შედეგია. ამ გენით კოდირებულია პროტეინი, რომელიც ჩართულია ორ-ჯაჭვიანი DNA-ის დაზიანებული უბნების აღდგენაში. ამ დაავადების დროს ჩვილ ბავშვებში ვითარდება ატაქსია (არამყარი სიარულის მანერა), რაც თვალში საჩინო ხდება ფეხის ადგმისთანავე. ამ ნეიროლოგიურმა დეფექტმა საბოლოოდ შეიძლება მიგვიყვანოს ინვალიდობამდე და ინვალიდის ეტლამდეც კი. ტელანგიექტაზია (კაპილარების გაფართოება) გვხვდება თვალებსა და კანზე, სპეციფიურად ყურებზე, კისერსა და კიდურებზე. B და T უჯრედები სხვადასხვა გზით ზიანდება. ორ-ჯაჭვიანი DNA-ის არააღდგენილი უბნები ძირითადად მოთავსებულია იმ რეგიონებში, სადაც კოდირებულია B და T უჯრედების რეცეპტორები. AT-ს მქონე პაციენტების 70% ხასიათდებათ IgA დეფიციტით, რასაც რიგ შემთხვევებში თან სდევს IgG დეფიციტიც. აღნიშნული პაციენტები არიან ლეიკემიისა და ლიმფომის რისკის ქვეშ.

DiGeorge სინდრომი (თიმუსის თანდაყოლილი აპლაზია ან ჰიპოპლაზია და პარათიროიდული ჯირკვლის განვითარების შეფერხება) გამოწვეულია თიმუსის სრული ან ნაწილობრივი დისფუნქციით. ეს აისახება ლიმფოციტების რაოდენობისა და ფუნქციის დეფიციტში და სიცოცხლისთვის საშიში ვირუსების, სოკოებისა და უჯრედშიდა ბაქტერიების ინფექციების მიმართ მგრძობელობაში. დეფექტი ძირითადად კავშირშია 22-ე ქრომოსომაში ცვლილებებთან (ზოგიერთ შემთხვევაში ეს უკავშირდება მე-10 ქრომოსომასაც), რაც 25%-ში მემკვიდრეობითია. ნაშლილ რეგიონში კოდირებულია ინფორმაცია იმ ორგანოების ფორმირების შესახებ, რომლებიც სანყის იღებენ მესამე და მეოთხე ფარინგიალური ჩანთებიდან გესტაციის მეთორმეტე კვირაში. ამ ჩანთების განვითარების ხარვეზი ემბრიოგენეზის დროს აისახება თიმუსის დეფექტებსა და პარათიროიდული ჯირკვლის არ არსებობაში (არ ხდება კალციუმის კონცენტრაციის რეგულირება), იწვევს გულის და აორტის სტრუქტურულ ცვლილებებს (ვლინდება სისხლის არაადეკვატურ გადინებაში და ქსოვილების ჟანგბადით მომარაგების დეფიციტში), გამოისახება სახის ანომალიურ ფორმებში (განუვითარებელი ნიკაპი, დაბლა დასმული ყურები, ზედა ტუჩის შემოკლებული ფორმა). სისხლში კალციუმის დაბალი კონცენტრაცია იწვევს ტეტანიის განვითარებას ან კუნთების უხეშ უნებლიე შეკუმშვებს.

უპირატესად ანტისხეულების დეფიციტი

ანტისხეულების ამგვარი დეფიციტი B უჯრედების მომნიჭების პროცესსა და ფუნქციურობაში არსებული ხარვეზების შედეგია. ეს დეფიციტი ყველაზე უფრო გავრცელებული იმუნოდეფიციტის ფორმაა. პრობლემა არ ეხება T უჯრედებს. ამ დროს ან დაბალია მოციროკულირე ანტისხეულების რიცხვი (ჰიპოგამაგლობულინემია) ან საერთოდ არ ხდება მათი გამომუშავება (აგამაგლობულინემია). რეინფიცირების სიძლიერე შესაძლოა ვარირებდეს მსუბუქიდან ძალიან მძიმე ფორმებამდე და მოიცავს ინკაფსულირებული ბაქტერიებით (მაგ., *S. pneumoniae*, *H. influenzae*) ინფიცირებას, რაც შესაძლოა გამოვლინდეს პნევმონიებსა და სეფსისში. სხვა მიკროორგანიზმებმა შესაძლოა გამოიწვიოს სინუსების, ყურის და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ინფიცირება.

ერთ-ერთი მძიმე B-უჯრედული დეფიციტი არის Bruton აგამაგლობულინემია. ეს არის ფერმენტ Bruton თიროზინკინაზას (Btk) გენის მუტაციებით გამოწვეული. აღნიშნული ფერმენტი ჩართულია B-უჯრედების რამდენიმე რეცეპტორით (B-უჯრედული IgM, IL-5 და IL-6 რეცეპტორების ჩათვლით) უჯრედშიდა სიგნალირების პროცესში. არასათანადოდ სიგნალის გადაცემა აისახება ძვლის ტვინში ადრეული ლიმფოციტების მომწიფების პროცესის შეფერხებაში. მუტაციების მინიმუმ მესამედი სპორადული ხასიათისაა. მომწიფებული B ლიმფოციტები ან მცირე კონცენტრაციით ცირკულირებს სისტემაში ან ისინი საერთოდ არ აღინიშნება, მაშინ როცა T ლიმფოციტები ნორმის ფარგლებშია. სიცოცხლის მე-6 თვეზე შრატში იმუნოგლობულინების ნორმალური მაჩვენებლები შემდეგია IgG 400mg/dL; IgM 40mg/dL და IgA 30mg/dL. იგივე ასაკში Bruton აგამაგლობულინემიით დაავადებულ ბავშვებში IgG-ის კონცენტრაცია 100mg/dL-ზე ნაკლებია, ხოლო IgM და IgA კი თითქმის ნულს უტოლდება.

აგამაგლობულინემიის აუტოსომურ-რეცესიული ფორმა B-უჯრედული რეცეპტორების მუტაციების შედეგია. ყველაზე უფრო დამახასიათებელია IgM-ის მიუ (μ) ჯაჭვის მუტაცია. ეს მუტაცია ზღუდავს ანტიგენტან კავშირის შემდეგ სიგნალის უჯრედშიდა გადაცემას, რასაც მივყავართ მომწიფების და ანტისხეულების წარმოქმნის პროცესების დაბლოკვასთან და, საბოლოოდ, მძიმე ფორმის ინფექციებთან.

საერთო ვარიანტული იმუნოდეფიციტი ყველაზე ხშირად გავრცელებული იმუნოდეფიციტის ფორმაა. როგორც სახელწოდებიდან ჩანს ის ჰეტეროგენული ბუნებისაა, ხასიათდება ჰიპოგამაგლობულინემიით, თუმცა ცვლილებებს დაქვემდებარებული იმუნოგლობულინის ტიპები შეიძლება იყოს სხვადასხვა. ადამიანების უმეტეს ნაწილს აღინიშნება IgG-ის დაბალი მაჩვენებელი, რასაც შესაძლოა თან სდევდეს (ან არა) IgA ან IgM-ის ან ორივეს ერთდროული კლება. ამ დროს B უჯრედების რაოდენობა ნორმის ფარგლებშია. ზოგიერთ შემთხვევებში შეინიშნება T უჯრედების დეფექტებიც. ეს მდგომარეობა აიხსნება ტერმინალური დიფერენცირების მრავლობითი გენეტიკური დეფექტებით, თუმცა ადამიანების უმეტესობას სპეციფიური ნაკლი არ აღინიშნებათ. სიმპტომები (მაგ., რესპირატორული არხის ბაქტერიული რეინფექციებისას) უფრო გვიან ვლინდება, ვიდრე პირველადი იმუნოდეფიციტების უმეტესობის შემთხვევაში (20-ზე გვიან). მეორეული გართულებები მოიცავს ართრიტებს (ინფექციური თუ არაინფექციური), კუჭ-ნაწლავის სიმპტომებს (მალაბსორბცია, ქრონიკული დიარეა), აუტოიმუნურ დაავადებას (ანემია, თრომბოციტოპენია, ენდოკრინული დაავადება) და სიმსივნეს (ლიმფოიდური სისტემა, კანი და კუჭ-ნაწლავის სისტემა).

ზოგიერთი დეფექტი ეხება კონკრეტული კლასის ანტისხეულს, მაგ., სელექციური IgA დეფიციტი, რომლის დროსაც ხდება მხოლოდ IgA-ს სუპრესია. რადგან ამ დროს ადამიანები ასიმპტომურები არიან, დაავადების ზუსტი გავრცელების მასშტაბი დაუზუსტებელია. ადამიანებს კლინიკური სიმპტომები უვლინდებათ 700-დან ერთიდან 400-დან 1-მდე სიხშირით. IgA სელექციური დეფიციტის მქონე ადამიანებს შესწევთ სხვა იმუნოგლობულინების გამომუშავების უნარი. ბევრი ინდივიდი გამოიმუშავებს B უჯრედებს, რომელთაც შესწევთ IgA კლასზე გადართვის უნარი, მაგრამ გაუგებარი მიზეზით ვეღარ ხორციელდება ამ ანტისხეულების ფორმირების ბოლო ეტაპები.

ამ პრობლემის მქონე ინდივიდებს აქვთ სინუსის, ფილტვებისა და კუჭ-ნაწლავის ინფექციების რეციდივების ისტორია (განსაკუთრებით ქრონიკული ნაწლავური კანდიდოზი (*C. albicans*-ით ინფიცირება)). IgA-ს დეფიციტის გართულებებია ალერგიული და აუტოიმუნური დაავადებები. აღნიშნული დაავადება 2-3-ჯერ უფრო ხშირია ატოპიურ (ალერგიულ) ადამიანებში, ვიდრე სხვებში. IgA ჩვეულებრივ ხელს უშლის გარემოდან ალერგენების შეთვისებას, ამიტომ მისი დეფიციტი დიდი გამოწვევაა იმუნური სისტემისთვის დროში გახანგრძლივებულად ალერგენების ზემოქმედების გამო.

IgA-ს დეფიციტის ერთ-ერთი ყველაზე უფრო მძიმე გართულებაა ანაფილაქსიური რეაქციები, რაც შესაძლოა თან სდევდეს IgA-ს შემცველი სისხლის პროდუქტების შეყვანას. განსაკუთრებით ძლიერია ეს რეაქცია, როდესაც პაციენტში IgA იმუნოგლობულინების კონცენტრაცია ნულის ტოლია. ამ დროს რეციპიენტი დონორის ამ იმუნოგლობულინებს აღიქვავს უცხო ანტიგენებად. სანყისი სენსიბილიზაცია შესაძლოა ხდებოდეს ნაყოფშივე დედისეული IgA-ს პლაცენტაში გადინების გამო ან ჩვილ ასაკში დედის რძის მიღებისას, ასევე შესაძლოა იმოქმედოს ხარის IgA-მ ძროხის რძეში. სენსიბილიზაციამ შესაძლოა თავი იჩინოს IgA-ს შემცველი სისხლის

პრეპარატების პირველად შეყვანისთანავე. შესაძლებელია პაციენტის იმუნური სისტემის მომზადება აღნიშნული პრობლემის დასაძლევად.

პრობლემები დადგენილია ანტისხეულების კლასებს შორის გადართვის პროცესშიც. დნმ-ის რედაქტირების პროცესში ჩართული ფერმენტების დეფექტი (აქტივაცია-ინდუცირებად ციტიდინ დიამინაზა დეფიციტი, AICD დეფიციტი) ასევე თრგუნავს გადართვის მექანიზმს. კლასებს შორის გადართვისას და ვარიანტული უბნის H-ჯაჭვის გენეტიკური ინფორმაციის სხვადასხვა კონსტანტა უბნის გენზე გადასატანად უნდა მოხდეს ორ-ჯაჭვიანი DNA-ის დაჭრა და გასწორება. აღნიშნული ფერმენტი დაჭრისა და გასწორების პროცესზე პასუხისმგებელი. ამრიგად, შესაძლებელია მოხდეს IgM-ის ჭარბწარმოება და IgG და IgA-ის დონის შემცირება.

ანტისხეულების ძირითად ქვეკლასების დეფიციტი (IgG ქვეკლასის დეფიციტი), განსაკუთრებით IgG2, შესაძლებელია იყოს ქვეკლასის კონკრეტული კონსტანტა უბანზე გადართვის დეფექტის შედეგი. IgG2-ის დონე ხშირად მატულობს იმ პოლისაქარიდული ანტიგენების პასუხად, როგორც აღინიშნება ინკაფსულირებული ბაქტერიის ზედაპირზე. IgG2-ს დაბალი მაჩვენებელი ზრდის აღნიშნული ბაქტერიებით გამონვეული პნევმონიების რეციდივის რისკს. უცნობია IgG კლასის დეფიციტის ფორმები იმუნური სისტემის უნიკალური მდგომარეობაა თუ არა, რადგან როგორც ეტყობა მათი უმეტესობა საერთო ვარიანტული იმუნოდეფიციტის განვითარების ადრეული მახასიათებლებია ან წარმოადგენს მეორეულ ფაქტორს IgA სელექციურ დეფიციტთან შედარებით.

X-შეჭიდული აუტოსომურ-რეცესიული ჰიპერ-IgM სინდრომი არის ძირითადად CD40 ლიგანდის (CD40L დეფიციტი) და შედარებით ნაკლებად CD40-ის (CD40 დეფიციტი) მუტაციის შედეგი. CD40/CD40L ურთიერთქმედება უზურნველყოფს მნიშვნელოვან სიგნალს T-ჰელპერ (Th) უჯრედებსა და B უჯრედების კლასებს შორის გადართვის პროცესში. კრიტიკული ლიგანდ-რეცეპტორ ურთიერთქმედება წარმოებს B უჯრედების CD40 რეცეპტორსა და მის ლიგანდს (CD154 ან CD40L) შორის Th უჯრედზე. CD40L ან CD40-ის მუტაცია ვლინდება კლასებს შორის გადართვის ხარვეზებში, IgG და IgA-ს წარმოების შემცირებაში ან შეწყვეტაში, მახსოვრობითი B უჯრედების სუსტ განვითარებაში, IgM-ის ჭარბ წარმოებაში. შედეგად ვითარდება პირობით-პათოგენური ბაქტერიებით გამონვეული ინფექციები. T-უჯრედული იმუნიტეტი ამ დროს უცვლელია. აღნიშნული კონკრეტული იმუნოდეფიციტი შეტანილია კომბინირებული იმუნოდეფიციტების ჩამონათვალში, რადგან ადგილი აქვს მუტაციებს, რომელიც ზემოქმედებს ან Th ან B უჯრედებზე.

იმუნური დისრეგულაცია

იმუნური დისრეგულაციის კლასიფიკაცია წარმოადგენს იმუნოდეფიციტის მიზეზებს იმ პირობებში, რომელშიც პრედომინანტურია იმუნური სისტემის კომპონენტების რეგულაცია.

პერფორინის დეფიციტი პერფორინის მუტაციის შედეგია. ეს აისახება Tc and NK უჯრედების არარსებობაში ან მათი რიცხვის შემცირებაში. პერფორინი წარმოადგენს ციტოტოქსიური T და NK უჯრედების მიერ უჯრედული მკვლელობის პროცესის მნიშვნელოვან კომპონენტს. სეკრეტორული ვეზიკულის ფუნქციებში მუტაციების შედეგად ჩამოყალიბებული სხვა ტიპის დეფიციტები მოიცავს უჯრედის მემბრანასთან შერწყმას და პროცესის სხვა ასპექტებს. ინტერლეიკინ IL-10-ში ან მის რეცეპტორ IL-10R-ში მუტაციები თრგუნავს IL-10-ის მიმართ პასუხის აღძვრას (იმუნოსუპრესიული ციტოკინები), რაც აისახება ანთებითი პროცესების გაძლიერებასა და ადრეული ანთებითი ნაწლავური ინფექციების ან რესპირატორული ინფექციების რეციდივების გაზრდილ რისკში.

Chédiak-Higashi სინდრომი ყალიბდება ციტოპლაზმური გრანულების გადაადგილებაში ხარვეზების შედეგად. მისი მიზეზია ლიზოსომების მოძრაობის მარეგულირებელ გენში აუტოსომურ რეცესიული მუტაციები (CHS1). CHS1 პროტეინი ეხმარება დეგრანულაციის პროცესის მომზადებისას გრანულების უჯრედული მემბრანებისკენ გადაადგილების კონტროლს. ამ მუტაციების შედეგად გრანულები რჩება ციტოპლაზმაში. მიღებული წარმონაქმნები თვალსაჩინოა მიკროსკოპის ქვეშ. აღნიშნული სინდრომის მქონე ადამიანების ლეიკოციტების მიერ ქემოტაქსისის, გრანულების შეწევისა და ბაქტერიების კვლის უნარი კლებულობს. ზეგავლენას განიცდის ასევე თრომბოციტების გრანულები, რაც გამოისახება გახანგრძლივებულ სისხლდენებსა

და დეფექტების მელანოციტურ გრანულებში გამოვლენის გამო ნაწილობრივ ალბინიზმში. ამ პრობლემის ქვეშ მყოფ ბავშვებს ახასიათებთ კანის, რესპირატორული ტრაქტის და ლორწოვანი გარსის რეინფიცირების რეციდივები, განსაკუთრებით გრამ-დადებითი ბაქტერიებით.

ფაგოციტების დეფექტი: რაოდენობა, ფუნქცია და ორივე ერთად

ფაგოციტების დეფექტი გამოისახება ან მათ არანორმალურ რაოდენობაში (მაგ., მძიმე თანდაყოლილი ნეიტროპენია) ან ფუნქციურ პრობლემებში, რაც ხდება განმეორებითი ინფექციების საფუძველი. რადგან IgG ან C3b საშუალებით ბაქტერიების ოფსონიზაცია ფაგოციტოზის დამხმარე პროცესია, ინფექციის წყაროა იგივე ჯგუფის მიკროორგანიზმები (ინკაფსულირებული ბაქტერია), რომელიც ასოცირდება ანტისხეულებისა და კომპლემენტის დეფიციტთან.

ფაგოციტების არაადეკვატური რაოდენობა (განსაკუთრებით ნეიტროფილების (მძიმე თანდაყოლილი ნეიტროპენია)) ვლინდება მძიმე ბაქტერიულ განმეორებითი ინფექციების დროს სიცოცხლის ადრეულ წლებში. ამ ადამიანების 50%-ს ახასიათებს ელასტაზას (ნეიტროფილ-ექსპრესირებულ (ELANE)) გენში მუტაციები. დანარჩენ 50%-ში თავს იჩენს სხვა ტიპის მუტაციები. ციკლური ნეიტროპენია დაავადებული ადამიანების 100%-შივე აუტოსომურ დომინანტურია და ხასიათდება გენ ELA2-ის მუტაციით. ნეიტროფილების მაჩვენებლებში ცვლილებები ციკლურია და შესაძლოა ნარჩუნდებოდეს ნორმის ფარგლებში 2-3 კვირის განმავლობაში, რასაც მოსდევს ნეიტროპენია რამდენიმე დღიდან კვირამდე ხანგრძლივობით. ნეიტროპენიის განმავლობაში იზრდება ბაქტერიებით რეინფიცირების რისკი.

ქრონიკული გრანულომატოზური დაავადება (CGD) არის დარღვევების ჯგუფი გამოწვეული მძიმე ფორმის X-შეჭიდული (დაახლოებით 70%) ან რესპირატორულ აფეთქებაში (burst) აუტოსომური დეფექტებით, რაც საჭიროა მიელოპეროქსიდაზა-წყალბადის ზეჟანგის სისტემისთვის (ფერმენტ მიელოპეროქსიდაზას საშუალებით ბაქტერიებთან ბრძოლის ძირითადი საშუალებისთვის), ჰალოგენიდებისთვის (მაგ., ქლორის იონი) და წყალბადის ზეჟანგისთვის (H2O2). ფაგოციტოზის მიმდინარეობისას ნეიტროფილები და სხვა ფაგოციტები გლუკოზის მეტაბოლიზმის დიდ ნაწილს გადართავენ ჰექსოსმონოფოსფატურ შუნტზე. ამ გზის გვერდითი მოვლენაა ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდფოსფატ-ოქსიდაზას (NADPH) მიერ მოლეკულური ჟანგბადის გარდაქმნა მაღალი რეაქტიული ჟანგბადის ნარმოებულებში, წყალბადის ზეჟანგის ჩათვლით. NADPH ოქსიდაზას ან მისი კომპლექსის სხვა კომპონენტის მუტაციები აისახება წყალბადის ზეჟანგის და სხვა ჟანგბად პრდუქტების ნაკლებობაში. ამრიგად, ამ პრობლემის მქონე ინდივიდებს ახასიათებთ პირველად გრანულებსა და ჰალოგენიდებში მიელოპეროქსიდაზას ადეკვატური რაოდენობა, მაგრამ აქვთ წყალბადის ზეჟანგის დეფიციტი. შედეგად, შესაძლოა განვითარდეს რეციდიული მძიმე პნევმონიები, სიმსივნის მსგავსი გრანულები ფილტვებში, კანსა და ძვლებში და სხვა ზოგიერთი პირობით-პათოგენური მიკროორგანიზმებით გამოწვეული ინფექციები (*Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens* და *Aspergillus spp.*). სიმპტომები ვლინდება ორ წლამდე ასაკში.

განმეორებითი ინფექციების გამომწვევია ძირითადად ნაკლებ საზიანო კატალაზა-დადებითი მიკროორგანიზმები და უფრო იშვიათად მეტად ვირულენტური კატალაზა-უარყოფითი მიკრობები (*S. pneumoniae*). მიკროორგანიზმების უმრავლესობა როგორც გვერდით პროდუქტს თვითონ წარმოქმნის წყალბადის ზეჟანგს. მათი აკუმულირება წარმოებს ფაგოციტურ ვაკუოლებში და შესაძლოა გამოყენებულ იქნას ფაგოციტების მიელოპეროქსიდაზასთან ერთად მიკრობთა გასანადგურებლად. ზოგიერთი მიკრობი ასევე გამოიმუშავებს კატალაზას, რაც შლის წყალბადის ზეჟანგს. ამრიგად, კატალაზა-უარყოფითი მიკროორგანიზმები თვითონ კვდება, შეწირავს რა თავის წყალბადის ზეჟანგს ფაგოციტების მიელოპეროქსიდაზას. კატალაზა-დადებითი მიკროორგანიზმები კი შლის რა ბაქტერიულ წყალბადის ზეჟანგს, გადარჩება და ინვესს ინფექციებს.

მიელოპეროქსიდაზა-წყალბადის ზეჟანგის სისტემის მეორე კომპონენტის დეფიციტი, მიელოპეროქსიდაზური დეფიციტი, შედარებით რბილად მიმდინარე დაავადებაა და ახასიათებს ნაწილობრივი ან სრული მიელოპეროქსიდაზური დეფიციტი. ადამიანების უმეტესობას არ უვლინდება რეინფიცირებები, რადგან ბაქტერიები ექვემდებარება უშუალო განადგურებას NADPH ოქსიდაზას მიერ წარმოქმნილი ტოქსიური მოლეკულური ჟანგბადის ზემოქმედებით. გამონა-

კლისია პირები თანმხლები დიაბეტით, რომელთაც შესაძლოა ჰქონდეთ დისემინირებული მო-რეციდივე კანდიდოზი.

სხვა ფაგოციტური დეფიციტი მოიცავს დეფექტებს ლეიკოციტ ადჰეზიურ მოლეკულებში (ლეიკოციტ ადჰეზიური დეფიციტი), რაც ხელს უშლის სისხლძარღვთა ენდოთელიუმზე ადჰეზიასა და დიაპედეზს. ლეიკოციტ ადჰეზიური დეფიციტი ტიპი1 (LAD-1) შედეგია CD18-ის აუტოსომურ რეცესიული მუტაციის. CD18 არის $\beta 2$ -ინტეგრინის ჯაჭვი, რომელიც გაზიარებულია სხვადასხვა რეცეპტორის მიერ. ლეიკოციტ ადჰეზიური დეფიციტი ტიპი2 (LAD-2) შედეგია ფაგოციტების ზედაპირზე ნახშირწყლებში მონოსაქარიდ ფუკოზას დამატების პროცესში აღმოცენებული ხარვეზის. ზედაპირული კარბოჰიდრატები ფუკოზასთან ერთად წარმოადგენს ლიგანდებს ენდოთელიუმსა და ლეიკოციტებზე მოთავსებული სელექტინებისთვის. ლეიკოციტ ადჰეზიური მოლეკულების ეს და სხვა დეფექტები ჩვეულებრივ ვლინდება სისხლში ნეიტროფილების გაზრდილ რაოდენობაში (ლეიკოციტოზი, რადგან ისინი ვერ გამოდის ცირკულაციიდან) და მომატებულ ბაქტერიულ და სოკოვან ხელახალ ინფექციებში.

დამატებითი დეფიციტი ამცირებს ციტოკინებზე ლეიკოციტების რეაგირების უნარს. ინტერფერონ- γ რეცეპტორზე ხარვეზები ზრდის პათოგენურ ინტრაცელულარული ბაქტერიებით გა-მონვეული ინფექციის მიმართ მგრძობელობას (მაგ., *Mycobacteria* და *Salmonella*).

თანდაყოლილი იმუნიტეტის დეფექტები

არსებობს იმუნური დეფიციტის თანდაყოლილი ფორმები. კანისა და ლორწოვანის ქრონიკული კანდიდოზის მემკვიდრეობითი ფორმა წარმოადგენს კანის, ფრჩხილებისა და ლორწოვანი მემბრანის *Candida albicans*-ით გამონვეულ ინფექციას, რომელიც ვარირებს მსუბუქიდან მძიმე ფორმებში. ამ მდგომარეობაში მაკროფაგების რეაქცია ლიმფოციტებზე დარღვეულია Th17-ლიმფოციტების მიერ წარმოებული IL-17-ის ან მაკროფაგებზე რეცეპტორ IL-17-ის მუტაციის გამო. ამრიგად, ინფექციის საწინააღმდეგოდ მაკროფაგები ვერ აქტივირდება ადეკვატურად.

აუტოანთებითი დაავადებები

აუტოანთებითი დაავადებები ხასიათდება არანორმალურად მაღალი ანთებითი პროცესებით, რაც არის ანთებითი პროცესების კონტროლში მუტაციების ან ანთების შესამცირებლად განკუთვნილი ციტოკინების უჯრედულ რეცეპტორებში დარღვევების შედეგი. აღნიშნული დარღვევები ხშირად დაკავშირებულია ეპითელური ზედაპირების ინფექციების კონტროლის შემცირებასთან. ხმელთაშუა ზღვის ოჯახური ცხელება არის აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება გავრცელებული ხმელთაშუა ზღვის აუზის აღმოსავლეთ ნაწილში მცხოვრებ მოსახლეობაში. ის ვლინდება გრანულოციტებსა და მონოციტებში ინფლასომების მიერ IL-1 β -ის უკონტროლო გამოთავსებაში. დაავადებულ ადამიანებს აღენიშნებათ, როგორც წესი, ქვედა კიდურებზე კანის გამონაყარი და ცხელება.

კომპლემენტის დეფიციტი

ბევრი ინფექციური აგენტის საწინააღმდეგო დაცვის მნიშვნელოვანი კომპონენტია კომპლემენტის აქტივაცია (განსაკუთრებით ბაქტერიების შემთხვევებში). IgG და კომპლემენტის კომპონენტები, როგორცაა მაგ., C3b, არიან ოფსონინები და აიოლებენ ნეიტროფილებისა და მაკროფაგების მიერ წარმოებულ ფაგოციტოზის პროცესს. ადრეულ ასაკში შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს სიცოცხლისთვის საშიშ რეინფექციებს, რომელიც გამონვეულია კავსულირებული ბაქტერიებით (მაგ., *Haemophilus influenzae* და *Streptococcus pneumoniae*), რომელიც, თავის მხრივ, ძალიან მგრძობიარეა ოფსონინების დახმარებით მიმდინარე ფაგოციტოზის მიმართ.

კომპლემენტის კასკადში საკვანძო ადგილი უჭირავს C3-ის აქტივაციას. კომპლემენტის აქტივაციის სამივე გზა (კლასიკური, ალტერნატიული და ლექტინური) გამოისახება C3-ის C3b-სა და C3a-ის გააქტიურებაში. C3b წარმოადგენს მთავარ ოფსონინს და, თავის მხრივ, აქტივებს კასკადის ტერმინალურ კომპონენტებს (C6- C9). C3-ის დეფიციტი კომპლემენტის დეფიციტის ყველაზე მძიმე ფორმაა. I და H ფაქტორები კომპლემენტის კასკადის მთავარი რეგულატორებია

და აკონტროლებს C3-ის სპონტანური აქტივაციის დონეს. ფაქტორ I-ის და H-ის დეფიციტით გამოწვეული შედეგები შეიძლება იყოს ძალიან მძიმე ფორმის, რადგან მივყავართ C3-ის დაშლის სპონტანური პროცესის მატებასთან და C3-ის მეორეულ დეფიციტთან.

კომპლემენტის აქტივაციის სამივე გზაში აღწერილია ნაკლები სიმძიმის დეფიციტი. კლასიკური გზის (მაგ., C1, C2, C4) დეფექტები გამოისახება ადრეულ ასაკში კაფსულირებული ბაქტერიებით გამოწვეული ხელახალი ინფექციების რისკის მატებაში (რიგ შემთხვევებში მძიმე ფორმით). კლასიკური გზის ადრეული კომპონენტების დეფექტები შესაძლოა ასევე გამოვლინდეს SLE-სინდრომში და თირკმლის გართულებულ დაავადებებში (გლომერულონეფრიტი). გამოითქმება ვარაუდი ბუნებაში არსებული იმუნური კომპლექსების სისხლის ნაკადიდან ამოღების პროცესში ამ კომპონენტების როლის თაობაზე. C2 დეფიციტი, C1 ან C4 დეფიციტზე მეტად, ხასიათდება რესპირატორული კაფსულირებული ბაქტერიებით გამოწვეული ხელახალი ინფექციების მაღალი რისკით. მანოზ-დამაკავშირებელი ლექტინური (MBL) დეფიციტი კომპლემენტის აქტივაციის ლექტინური გზის პირველადი დარღვევაა. შედეგად ვლენულობით მანოზას შემცველი პოლისაქარიდული კაფსულების მქონე (განსაკუთრებით *Saccharomyces cerevisiae* საფუარი) მიკროორგანიზმებით და ინკაფსულირებული ბაქტერიებით (როგორცაა *Neisseria meningitides* და *S. pneumonia*) ინფიცირების გაზრდილ რისკს. ალტერნატიული გზის შემთხვევაში პროპერდინური დეფიციტი ყველაზე უფრო გავრცელებული ფორმაა და ასოცირდება *Neisseria meningitides*-ის ხელახალ ინფექციებთან. ის X-შეჭიდილი ფორმისაა მაშინ, როცა დეფიციტის სხვა ფორმები აუტოსომურ-რეცესიულია. სიმპტომები ძირითადად ვლინდება სიცოცხლის მეორე დეკადაში.

კომპლემენტის კასკადის ტერმინალური კომპონენტების დეფიციტი (C5, C6, C7 ან C8 დეფიციტი) ასოცირდება მხოლოდ *Neisseria*-ს გვარის ბაქტერიებით გამოწვეული ინფექციების ზრდასთან (განსაკუთრებით *Neisseria meningitides*). *Neisseria*, როგორც წესი, ინვესს ლოკალიზებულ ინფექციებს (მენინგიტები და გონორეა), მაგრამ ამ გზის ტერმინალური ეტაპის დარღვევები აისახება მიკროორგანიზმების ატიპიური შტამებით გამოწვეული სისტემური ინფექციების 8000-ჯერ გაზრდილ რისკში. C9 დეფიციტი ტერმინალური გზის ყველაზე უფრო გავრცელებული ფორმაა, გვხვდება უშუალოდ იაპონურ პოპულაციაში და ძირითადად ასიმპტომურია. დანარჩენი ფორმები უფრო იშვიათი, მაგრამ უფრო აგრესიული სახისაა. *Neisseria*-ით გამოწვეული ინფექციების რისკი ასევე მატულობს C2-ის, D და B ფაქტორების და პროპერდინის დეფიციტის შემთხვევებში.

მეორეული იმუნოდეფიციტი

მეორეული, ანუ შეძენილი, იმუნური და ანთებითი დეფიციტი ბევრად უფრო ხშირია, ვიდრე პირველადი. ისინი წარმოადგენს სხვა ფიზიოლოგიური ან პათოფიზიოლოგიური პროცესების გართულებებს. თუმცა, დეფიციტის ეს ფორმები ფართოდ გავრცელებულია, მათ უმეტესობას არ აქვს კლინიკური მნიშვნელობა. ბევრ შემთხვევაში მათი ხარისხი ძალიან დაბალია და არ ასოცირდება ინფექციების მიმართ მგრძნობელობასთან. შესაძლოა მოხდეს იმუნური სისტემის დათრგუნვა, მაგრამ ძალიან მოკლე ვადით და მინიმალური კლინიკურად საყურადღებო ინფექციური დაავადებების განვითარების ალბათობით. თუმცა, ზოგიერთი მეორეული იმუნური დეფიციტი (მაგ., AIDS ან სიმსივნური იმუნოსუპრესია) განსაკუთრებით საშიშია და ხასიათდება სიცოცხლისთვის საშიში ინფექციების განვითარების რისკით.

ნორმალური ფიზიოლოგიური პირობები

ადამიანის ნორმალური იმუნური სისტემა განიცდის ცვლილებებს ასაკთან ერთად. ასევე ბევრის მიერ ორსულობა განიხილება იმუნოდეფიციტურ მდგომარეობად. ორსული ქალი შესაძლოა ხასიათდებოდეს შემცირებული რეაქტიულობით და იმუნური სისტემის ტესტების შეცვლილი მაჩვენებლებით (განსაკუთრებით ეს ეხება ანტიგენებზე კანის, T ლიმფოციტების რაოდენობრივ და სხვა ზოგად ტესტებს). ორსულობა თავისთავად დედის იმუნიტეტის უმნიშვნელო ცვლილებების გამო არ ასოცირდება ინფექციების განსხვავებულ მიმდინარეობასთან.

ახალშობილის იმუნური სისტემის ძირითადი ნაწილი უმნიშვნელოა და როცა მისი კომპონენტები გადის ჩამოყალიბების პროცესს (განსაკუთრებით ანტისხეულების წარმოება), T-უჯრედუ-

ლი იმუნიტეტი შეიძლება იყოს ნორმალურიც და ნორმასთან ახლო მდგომიც. ორსულობის 32-ე კვირიდან პლაცენტა იწყებს დედისეული ანტისხეულების გატარებას ნაყოფისკენ, რაც იცავს მას სიცოცხლის პირველ თვეებში. დაბადების შემდეგ ახალშობილში იკლებს დედის ანტისხეულების რაოდენობა და 6 თვისთვის დედისგან გადმოცემული დაცვა არაეფექტური ხდება. 6-8 თვის ასაკში ახალშობილს ეფექტურად იცავს საკუთარი B უჯრედების მიერ გამომუშავებული ანტისხეულები. ზოგიერთ ახალშობილში შესაძლოა ამ ანტისხეულების გამომუშავება გადაიდოს და დაბალი მაჩვენებლი შენარჩუნდეს რამდენიმე თვე (ჩვილობის გარდამავალი ჰიპოგამაგლობულინემია). ამ დროს ჩვილი ბავშვები მგრძობიარენი არიან ინფექციების მიმართ. იმუნოგლობულინური უმნიფრობა განსაკურებით ახასიათებთ ნაადრევ ჩვილებს, რის გამოც ნეონატალური ინფექციების დიდი რისკის ქვეშ ხვდებიან. ორსულობის 32-ე კვირამდე დაბადების დროს ჩვილის სისხლში პრაქტიკულად არ აღინიშნება დედის ანტისხეულები. ამრიგად, ადრეული მშობიარობისას ჩვილში იმუნოლოგიური მოუმნიფებლობა კიდევ უფრო გამოხატულია და ის შესაბამისად ბევრად უფრო მგრძობიარეა ინფექციების მიმართ.

ასაკის მატება ასევე ასოცირდება იმუნური სისტემის დათრგუნვასთან. ხანდაზმულებში ბაქტერიული და სოკოვანი ინფექციური დაავადებები ბევრად უფრო მწვავედ მიმდინარეობს და ასევე შედარებით დაბალია ვაქცინაციის პასუხი. დაბერების პროცესში მიმდინარეობს ზოგიერთი მნიშვნელოვანი ცვლილება. ამ დროს მიმდინარე ცვლილებების ხარისხი და შესაბამისად ინფექციების მიმართ მგრძობელობაც ინდივიდუალურია. დროთა განმავლობაში თიმუსი კარგავს საწყის მახასიათებლებს, რაც ახლად წარმოქმნილი T უჯრედების შემცირებულ რიცხვში აისახება. T მახსოვრობითი უჯრედების ერთდროული დაქვეითება იწვევს დეპრესიულ პასუხებს როგორც ახალ, ასევე „გახსენებად“ ანტიგენებზე. Th2 უჯრედებზე გადასვლით წარმოებს Th1 ციტოკინების შემცირება. შეიძლება შემცირდეს ჯამური B უჯრედების რიცხვი. NK უჯრედების რაოდენობა ნარჩუნდება ნორმის ფარგლებში, თუმცა მცირდება მათი აქტივობა. ეს ეხება ნეიტროფილებსაც.

ფიზიოლოგიური სტრესი

ემოციურ სტრესსა და დეპრესიულ იმუნურ სისტემას შორის ურთიერთქმედება კლინიკური და სამეცნიერო ინტერესის საგანია. ათწლეულების განმავლობაში ანეგდოტური მოხსენებები ამტკიცებდა, რომ გაზრდილი ინფექციები და ავთვისებიანი დაავადებები კავშირშია სტრესის სხვადასხვა ინტენსივობასთან (მაგ., საყვარელი ადამიანის დაკარგვის განცდებიდან სასწავლო საგამოცდო პერიოდებზე ნერვიულობამდე). ადრეული კვლევები უჩვენებდა, რომ იმუნური ფუნქცია, რისი დემონსტრირებაცაა გაგრძელებული კანის ჰიპერსენსიტიური ტესტ შედეგები, შესაძლოა პოსტჰიპნოზური შთაგონების შემდეგ დაითრგუნოს კიდევ.

ამჟამად, გასაგები ხდება სტრესსა და იმუნურ რეაქციებს შორის ურთიერთკავშირი. ლიმფოციტური ორგანოები ინერვაციულია და მათზე მოქმედებს ნერვული სტიმულაცია. ლიმფოციტებს აქვთ ბევრი ჰორმონისთვის შესაბამისი რეცეპტორები (მაგ., სქესობრივი ჰორმონები, ნეიროტრანსმიტები და ნეიროპეპტიდები) და მათი ფუნქციურობის კლება და მატება დამოკიდებულია ამ ქიმიურ ნაერთთა რაოდენობის ცვლილებაზე. მაგ., სტრეს-ინდუცირებული კატექოლამინები ზემოქმედებს ადჰეზიის მოლეკულების ექსპრესიაზე და ლიმფოციტების ლიმფოციტური ორგანოებში გადაადგილებაზე.

ფიზიკური ტრამვა

ტრამვა, რომლის შედეგადაც ზიანდება ეპითელიური ბარიერი ორგანიზმს მგრძობიარეს ხდის ინფექციების მიმართ. თერმული დამწვრობა ასოცირდება ნეიტროფილური ფუნქციის (განსაკუთრებით ქემოტაქსისი), კომპლემენტის დონის, უჯრედულ-მედიაციური იმუნიტეტის და პირველადი ჰუმორული პასუხის დათრგუნვასთან, თუმცა მეორეული ჰუმორული პასუხი ამ დროს ნორმის ფარგლებშია. აღნიშნული იმუნოსუპრესიის მექანიზმი შესაძლოა იყოს ორნაირი. დამწვრობის მქონე ინდივიდების სისხლი მოიცავს არასპეციფიურ იმუნოსუპრესიულ ფაქტორებს (ყველა იმუნური პასუხი დათრგუნულია ჩართული ანტიგენის მიუხედავად). დამწვრობა მიღებული ადამიანები ასევე ხასიათდებიან მარეგულირებელი T-უჯრედების ფუნქციური ზრდით, რამაც შესაძლოა გამოიწვიოს ანტიგენ-სპეციფიური სუპრესიის მომატება.

გარემოს ანტიგენები

ადამიანების იმუნური სისტემა მუდმივად განიცდის გარემოს ანტიგენების ზემოქმედებას. სოლარიუმების ან მზის ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედება იწვევს ლიმფოციტური ღეროვანი უჯრედების კვდომას, Treg უჯრედების გაზრდილ გამომუშავებას (რაც იწვევს სიმსივნის სანინაალმდეგო დაცვის დათრგუნვას) და ანტიანთებითი ციტოკინების რაოდენობის მატებას.

კვებითი უკმარისობა

იმუნურ სისტემაზე დიდ გავლენას ახდენს კვებითი სტატუსი. მსოფლიოში ფართოდაა გავრცელებული კვებითი უკმარისობით გამოწვეული მეორეული იმუნური დეფიციტი. პროტეინისა და კალორიების სერიოზული დეფიციტი (პროტეინ-კალორიული უკმარისობა) იწვევს იმუნოდეფიციტს. მარაზმი (კალორიების ნაკლებობა) და კვაშიორკორი (ცილოვანი დეფიციტი ნორმალური კალორაჟის პირობებში) ხასიათდება ერთნაირი გამოსავლით. ზემოქმედებას განიცდის T-უჯრედებით მდიდარი პირველადი (თიმუსი) და მეორეული ლიმფური ქსოვილების უბნები, რასაც მივყავართ შესუსტებულ T-უჯრედულ ფუნქციასთან. ანტისხეულების მაჩვენებელი ნორმის ფარგლებშია, მაგრამ ნეიტროფილების ფუნქცია (ქემოტაქსისი, ფაგოციტოზი, ბაქტერიების კვლა), კომპლემენტის დონე და NK აქტიურობა კლებულობს. ამას მივყავართ იმ მიკროორგანიზმებით ინფიცირებასთან, რომელიც ადრე ნადგურდებოდა ოფსონიზაციითა და ფაგოციტოზით.

თუთიის ნაკლებობა თრგუნავს T- და B-უჯრედების ფუნქციებს. თუთია წარმოადგენს მინიმუმ 70 სხვადასხვა ფერმენტის კოფაქტორს. ზოგიერთი ეს ფერმენტი კი გვხვდება ლიმფოციტებში. მეორეული თუთიის დეფიციტი შესაძლოა ასოცირებული იყოს მალაბსორბციის სინდრომთან (თუთიის აბსორბციის ხარვეზი), ქრონიკულ რენალურ დაავადებასთან (შარდში თუთიის კარგვა), ქრონიკულ დიარეასთან (თუთიის კარგვა ნაწლავიდან), დამწვრობებთან ან მძიმე ფორმის ფსორიაზთან (თუთიის კარგვა კანიდან). სხვა ფერმენტული კოფაქტორების დეფიციტი, როგორცაა მაგალითად ვიტამინები (მაგ., პიროდოქსინი, პანტოტინის მჟავა, ფოლიუმ მჟავა და ვიტამინები A, C, E და B12) ასევე შეიძლება იწვევდეს T- და B-უჯრედების ფუნქციის და კომპლემენტის აქტივობის შემცირებას.

ქრონიკული დაავადებები

კარდიოვასკულარული, კუჭ-ნაწლავისა და რენალური სისტემის ქრონიკული დაავადებები რთულდება მეორეული იმუნოსუპრესიით. თირკმელების ანთებით გამოწვეული ნეფრიტული სინდრომი აისახება შარდით პროტეინების კარგვაში (პროტეინურია - შარდში პროტეინების მატება) და ჰიპოპროტეინემიაში (სისხლში პროტეინების კონცენტრაციის შემცირება). IgG-ის კლება შესაძლოა გამოისახოს ინფექციების მიმართ მგრძობელობაში. პროტეინების კარგვით გამოწვეული ენტეროპათია გამოწვეულია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ზედაპირის დაზიანებით (ნაწლავის ანთებითი დაავადებები, მაგ., კრონის დაავადება, წყლულოვანი კოლიტი, ცელიაკია, კუჭ-ნაწლავის ინფექციები (GI), GI ტრაქტის სიმსივნე). იმუნოგლობულინების ცირკულაციური მაჩვენებელი ასევე კლებულობს მათი GI ტრაქტიდან კარგვის და კატაბოლიზმის ხარჯზე. ამ დროს ინფექციების მიმართ მგრძობელობის მატება იშვიათია.

მეტაბოლური დაავადებები ან გენეტიკური სინდრომები

დიაბეტი იწვევს გლუკოზის მეტაბოლიზმში ცვლილებებს და თრგუნავს იმუნური და ანთებითი პასუხის ბევრ ასპექტს ფაგოციტოზის, ლიმფოციტ პროლიფერაციის და ქემოსტაზის ჩათვლით. 21 ტრისომიის ეფექტი ნაკლებად მკაცრია, მაგრამ უპირველესად მოიცავს ნეიტროფილების ფუნქციის კლებას. ადამიანებს, რომელთაც აქვთ კისტოზური ფიბროზი, ახასიათებთ სასუნთქი გზების ბაქტერიული პრობლემები, რაც, თავის მხრივ, ზრდის მთავარი რესპირატორული ტრაქტის ინფიცირების შესაძლებლობას.

ავთვისებიანი წარმონაქმნები

ბევრი ავთვისებიანი დაავადება ბოლო სტადიაზე რთულდება კახექსიით, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს იმუნური სისტემის დათრგუნვა მეორეული კვებითი უკმარისობის ფონზე. ეფექტი ჩვეულებრივ არასპეციფიურია, შედეგად ვლუბულობით იმუნური პასუხის გენერალიზებულ დეფიციტს და ძლიერ გაზრდილ მგრძობელობას სიცოცხლისთვის საშიში ინფექციების მიმართ. ფაქტია, რომ რიგ შემთხვევებში პაციენტები ილუპებიან არა უშუალოდ სიმსივნისგან, არამედ ინფექციებისგან.

სხვა ავთვისებიანი დაავადებები (მაგ., ლიმფომა, ლეიკემია, პლაზმაციტომები) ვითარდება ადრეული და უფრო სპეციფიური იმუნოდეპრესიით. **NonHodgkin** ლიმფომა შეიძლება გართულებდეს ანტისხეულების დეფიციტში დაავადების ყველაზე მიშვებულ სტადიებზე. აღნიშნული დაავადება შესაძლოა ინვევდეს იმუნური სისტემის დათრგუნვას სიმპტომების გამოვლინებამდე და ეს ეფექტი ძლიერდება დაავადების პროგრესირებასთან ერთად. T-უჯრედების არ მქონე პაციენტებს აღენიშნებათ T-უჯრედ დამოუკიდებელი ანტისხეულების წარმოება. ლეიკემია ხასიათდება T- და B-უჯრედული ნორმალური პასუხით მანამ, სანამ დაავადება გადავა ტერმინალურ სტადიაზე. ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია ჩვეულებრივ თრგუნავს B-უჯრედების დიფერენციაციას, მაგრამ არ ეხება T-უჯრედის ფუნქციას. ანტისხეულების წარმოების დათრგუნვა ზრდის ფატალური ინფექციების განვითარების რისკს. პლაზმაციტომა (პლაზმური უჯრედების სიმსივნე) აისახება მკვეთრად შემცირებულ ანტისხეულებში, რადგან ავთვისებიანი უჯრედები ანაცვლებს პლაზმურ უჯრედებს და იმუნოგლობულინების კატაბოლიზმი ინვევს იმ ინფექციების მიმართ მგრძობელობის ზრდას, რომელთა მიმართაც იყო გამომუშავებული ანტისხეულები. ამ დროს T-უჯრედული იმუნიტეტი წარჩუნდება უცვლელად.

მკურნალობა

მკურნალობამ თავისთავად შესაძლოა გამოიწვიოს იმუნიტეტის დათრგუნვა. ქირურგიულმა ჩარევამ და ანესთეზიამ შეიძლება დათრგუნოს T- და B-უჯრედული ფუნქციები. გარდამავალი მძიმე ლიმფოპენია (ცირკულაციური ლიმფოციტების კარგვა) ჩვეულებრივი პოსტოპერაციული მოვლენაა, რომელიც შეიძლება გრძელდებოდეს ერთი თვე. ელენთის ამოღების ოპერაცია (სპლენექტომია) შეიძლება აისახოს დათრგუნულ IgM პასუხში კაფსულირებული ბაქტერიების საწინააღმდეგოდ (განსაკუთრებით *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Group A streptococci* და *Neisseria meningitidis*) და ოფსონინების შემცირებულ მაჩვენებელში.

კორტიკოსტეროიდები ინტენსიურად გამოიყენება იმუნური სისტემის დასათრგუნად და ჰიპერსენსიტიური დაავადებების საკონტროლოდ (განსაკუთრებით აუტოიმუნური დაავადებები), ასევე ტრანსპლანტატის შესანარჩუნებლად. ისინი პრედომინანტურად აინჰიბირებს T-უჯრედულ ფუნქციას, ლიმფოციტების პროლიფერაციას, ასევე აინჰიბირებს კრიტიკული ციტოკინების გამომუშავებას და ინვევს მონოციტურ/ფაგოციტური ფუნქციების სუპრესიას, თუმცა არ ეხება ნეიტროფილებს. თუმცა მათი არასპეციფიური აქტივობიდან გამომდინარე ინფექციური აგენტების საწინააღმდეგოდ იმუნური პასუხი შეიძლება ასევე დაითრგუნოს, რაც ზრდის ადამიანის ინფექციის მიმართ მგრძობელობას.

სიმსივნური უჯრედების მიმართ არასპეციფიური კიბოს საწინააღმდეგო მედიკამენტის გამოყენებისას და მკურნალობისას (მაგ., სიმსივნური ციტოტოქსიური ქიმიოთერაპიული აგენტები, სხივები), მართალია ხდება უჯრედებზე შეტევა, მაგრამ უტევს ფართოდ პროლიფერაციულ უჯრედებს, რომელიც მოიცავს როგორც სიმსივნურ, ასევე იმუნურ უჯრედებს. ციტოტოქსიური აგენტები უტევს ლიმფოციტების ყველა ქვეტიპს, ისინი შესაძლოა ასევე მოქმედებდეს იმუნური პასუხის მხოლოდ სპეციფიურ ეტაპებზე. მაგ., აზათიოპრინი ან მეტოტექსატი მოქმედებს იმუნურ პასუხზე ანტიგენით გააქტივების შემდგომ, მაშინ როცა ციკლოფოსფამიდი ზემოქმედებს მანამდეც და მას შემდეგაც. ციკლოსპორინ A უპირატესად მოქმედებს CD4+ უჯრედებზე. ქიმიოთერაპიული მედიკამენტების იმუნოსუპრესიული ეფექტი ძლიერდება იონიზირებული გამოსხივებით (X-სხივები) პარალელური მკურნალობისას. ეს ასევე მოქმედებს სწრაფად გაყოფად უჯრედებზე. T უჯრედები, განსაკუთრებით CD4+ უჯრედები, ყველაზე უფრო მგრძობიარეა. ფაგოციტები, რომელიც შედარებით დაბალი პროლიფერაციით ხასიათდება, შედარებით

მდგრადები არიან დასხივების მიმართ. დასხივების დოზიდან გამომდინარე შესაძლებელია მთელი იმუნური სისტემის დაზიანება.

მედიკამენტების ჩამონათვალი, რომელიც ზეგავლენას ახდენს იმუნურ პასუხზე, მუდმივად იზრდება და მოიცავს ანალგეტიკებს, ანტითიროიდულ მედიკამენტებს, ანტიკონვულსანტებს, ანტიჰისტამინებს, ანტიმიკრობულ აგენტებს, ანტილიმფოციტურ ანტისხეულებს და ტრანკვილიზატორებს.

ინფექციები

ბევრი ინფექციის გამომწვევი მიკროორგანიზმი წარმატებით აღწევს ორგანიზმში იყენებს რა თავისსავე საწინააღმდეგო იმუნო/ანთებით რეაქციების მიმართ ბრძოლის მექანიზმებს. ზოგიერთი ინფექციური აგენტი უფრო ფართოდ თრგუნავს იმუნურ პასუხს. HIV ერთ-ერთია იმ რამდენიმე მიკრობს შორის, რომელიც უშუალოდ აზიანებს იმუნური პასუხის აღძვრის ცენტრალურ პროცესს. ის აინფიცირებს და ანადგურებს T-ჰელპერ უჯრედებს, რომელიც აუცილებელი დამხმარე საშუალებაა პლაზმური და T-ციტოტოქსიური უჯრედების მომნიშვნის პროცესისთვის. HIV ასევე თრგუნავს მის საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხს და მეორეულად იწვევს გენერალიზებულ იმუნოდეფიციტს პათოგენებისა და პირობითად-პათოგენური მიკრობების მიმართ იმუნური პასუხის სუპრესიით.

ზოგიერთმა სხვა ვირუსმა (B ჰეპატიტი, წითელა, HSV, EBV, CMV) შესაძლოა გამოიწვიოს იმუნური პასუხის კომპონენტების სუპრესია. განსაკუთრებით CMV, Herpes virus, and Hepatitis B ვირუსები შესაძლოა მოგვევლინოს თანდაყოლილი ინფექციების მიზეზად (დედიდან შვილზე გადაცემის გზით) მუცლადყოფნისას და დაბადებისთანავე (მაშინ როცა იმუნური სისტემა ჩამოყალიბების პროცესშია). ამ ბავშვებს აღენიშნებათ იმუნიტეტის დართგუნვა, თუმცა ხშირად მსუბუქად გამოხატული. ბავშვის იმუნური სისტემის ჩამოყალიბებასთან ერთად ვირუსული ანტიგენები შესაძლოა ნაწილობრივ აღქმული იქნას როგორც „საკუთარი“ და ამან მიგვიყვანოს ინფექციის ქრონიკულ ფორმებამდე. წითელას ვირუსმა შესაძლოა იმოქმედოს B და T უჯრედებსა და მაკროფაგებზე. ინფექცია შეიძლება გადაიზარდოს ლიმფოპენიაში და გამოვლინდეს T უჯრედების დათრგუნვაში, რომელიც ჩვეულებრივ გარდამავალია. Herpes virus-ით გამოწვეული ინფექციები შეიძლება მოკლე დროით იწვევდეს იმუნოსუპრესიას. EBV აზიანებს B უჯრედებს და ასიმპტომურია. ვირუსი ერთეულა მახსოვრობითი B უჯრედების ლატენტურ სტადიაზე. ზოგიერთ შემთხვევაში EBV თრგუნავს CD4+ და CD8+ T უჯრედებს და NK უჯრედებს. ეს პროცესი ხანმოკლეა და სუსტად მიმდინარე. CMV აინფიცირებს ლორწოვან ეპითელიუმს და მაკროფაგებს, სადაც ანტიგენის პროცესინგი და პრეზენტაცია შესუსტებულია.

Mycobacterium leprae იწვევს კეთრის ორ ფორმას ტუბერკულოიდურს, როდესაც აქტიური T-უჯრედები შეიცავს და კლავს ინფექციურ ბაქტერიებს და ლეპროპმატოზურს, როდესაც ინფიცირებული ადამიანების T-უჯრედული იმუნიტეტი ძალიან დათრგუნულია, მაგრამ შენარჩუნებულია ანტისხეულების მაღალი მაჩვენებელი. T-უჯრედული დეფიციტი ხასიათდება T-უჯრედის IL-2-ის წარმოების და ანტიგენ-სპეციფიური T-უჯრედული პასუხის სუპრესიით. ზოგიერთი სოკოვანი დაავადება ასევე შესაძლებელია თრგუნავდეს იმუნიტეტს. დისემინირებული *Candida albicans* ინფექციებისას T-უჯრედული პასუხის და ნეიტროფილური ქემოსტაზის სუპრესია შესაძლოა ვლინდებოდეს სხვადასხვა ხარისხით. იგივე პრობლემა აღენიშნებათ პაციენტებს დისემინირებული ჰისტოპლაზმოზით (*Histoplasma capsulatum*-ით გამოწვეული ინფექციები). მალარიის შედარებით მწვავე ფორმები (პარაზიტ *Plasmodium falciparum*-ით გამოწვეული დაავადება) თრგუნავს პროტეინებისა და საქარიდების საწინააღმდეგო სპეციფიურ ანტისხეულებს და ამას ახერხებს CD4+ T-უჯრედული ფუნქციის დისრეგულაციითა და IL-2-ის წარმოების შემცირებით.

იმუნოდეფიციტის მქონე პირთა მოვლა და შეფასება

იმუნოდეფიციტური პაციენტების მოვლა უნდა განხორციელდეს ფრთხილად იმის გააზრებით, რომ შესაძლებელია მთელი სისტემა არაეფექტურად ფუნქციონირებდეს. მათთვის იმუნოზაციის აგენტების შეყვანა და სისხლის გადასხმა უსაფრთხო არ არის, რადგან შეიძლება გამოვიწვიოთ უკონტროლო ინფექციები. ატენუირებული ვაქცინები შეიცავს ცოცხალ, მაგრამ დასუსტებულ მიკროორგანიზმებს (მაგ., პოლიომიელიტის საწინააღმდეგო ცოცხალი ვაქცინა,

ვაქცინები წითელას, ყბაყურასა და წითურას წინააღმდეგ) და შეიძლება გამოიწვიოს დისემინირებული ინფექციები. ამ ვაქცინებში ვირუსი იმდენადაა დასუსტებული, რომ ორგანიზმის ნორმალურ იმუნურ სისტემას შესწევს მასი განადგურების უნარი, თუმცა ამ დროს არ გამოირიცხება, რომ იმუნოდეფიციტურ პაციენტებში ვირუსი გადარჩეს, გამრავლდეს და გამოიწვიოს მძიმე დაავადება. ამას გარდა, ჯანმრთელ ადამიანებში, ამ ვაქცინების გამოყენებისას, ეს ინდივიდები შესაძლოა ავრცელებდეს ვირუსებს ხანმოკლე ინტერვალში, რაც ზრდის იმუნოდეფიციტის მქონე ოჯახის წევრებისა და სხვა ადამიანების დაინფიცირების ალბათობას. ისეთი მარტივი მანიპულაციებიც კი, როგორცაა ანალიზისთვის კანიდან სისხლის სინჯების აღება, იმუნოდეფიციტური პაციენტებისთვის შესაძლოა გახდეს მაღალი რისკის შემცველი და გამოიწვიოს ფატალური სეპტიცემიაც კი (სისხლის ბაქტერიული დაავადება).

იმუნოდეფიციტური პაციენტები შესაძლებელია ასევე დაავადდნენ „ტრანსპლანტაცი მასპინძლის წინააღმდეგ“ (GVHD) დაავადებით. მომნიშებულ T-უჯრედებს გადანერგილ ორგანოში (გადასხმულ სისხლში) შესწევთ უნარი ტრანსპლანტაციის მიმღების ქსოვილებზე შეუსაბამო ჰისტოშეთავსებადობის ანტიგენების სანაღმდეგოდ აწარმოონ დესტრუქციული უჯრედ-მედიაციური რეაქციები. ამ მოქმედების სიმპტომები ვლინდება ტრანსპლანტაციიდან 10-30 დღეში. GVHD-თვის პირდაპირი სამიზნეა კანი (მაგ., გამონაყარი, პიგმენტების მომატება ან კარგვა, კანის გასქელება), ღვიძლი (მაგ., ნალვლის სადინარის დაზიანება, ჰეპატომეგალია), პირის ღრუ (მაგ., პირის სიმშრალე, გამონაყარი, ინფექციები), თვალები (მაგ., წვა, გაღიზიანება, სიმშრალე) და კუჭ-ნაწლავი (მაგ., ძლიერი დიარეა). ყოველივე ამან შესაძლოა მიგვიყვანოს ლეტალურ შედეგამდეც.

GVHD არ ქმნის პრობლემას, როდესაც მიმღები ორგანიზმი იმუნოკომპეტენტურია და მის იმუნიტეტს შეუძლია აკონტროლოს დონორის ლიმფოციტები. მაგრამ თუ სახეზეა იმუნოდეფიციტი, დაუდგენელმა გადანერგილმა T უჯრედებმა შესაძლოა იმოქმედონ მიმღების ქსოვილებზე. უმეტესი GVHD-ის პრევენცია წარმოებს სისხლის დასხივებით გადასხმის წინ, რათა განადგურდეს სისხლის თეთრი უჯრედები.

იმუნოდეფიციტის ყველაზე თვალნათელი შედეგია ხელახალი ინფექციები. იმუნოდეფიციტის ბუნების შესახებ მნიშვნელოვანი ინფორმაცია შესაძლოა მიღებულ იქნას არსებული ინფექციების სახეობების მითითებით. ამისთვის ასევე მნიშვნელოვანია პაციენტის პერსონალური მდგომარეობის შესახებ მონაცემებიც: დაავადების აღმოცენების დრო, ოჯახური ანამნეზი, არსებული ასოცირებული ანომალიების და მეორეული იმუნოდეფიციტის შესახებ რისკ-ფაქტორების შესახებ ინფორმაცია. ჰუმორული დეფიციტი ზოგადად ხასიათდება სინოპულმონალური რეინფექციებით, რაც გამოწვეულია კაფსულირებული ბაქტერიებით, კუჭ-ნაწლავის მალაბსორბციით და ცუდი ზრდით. T-უჯრედული ხარვეზები ძირითადად ვლინდება ზრდა-განვითარების შეფერხებაში, ქრონიკულ დიარეის, პერსისტირებადი (მუდმივი) რძიანას, ოპორტუნისტული ინფექციების ფონზე (მაგ., *Mycobacterium*, *Pneumocystis*, *Candida* და სხვა ძირითადი ვირუსები). ფაგოციტური დეფექტები ძირითადად ასოცირდება რეციდიულ აბსცესებთან, პირის ღრუს წყლულებთან და სპეციფიური ბაქტერიებით გამოწვეულ ინფექციებთან (მაგ., კატალაზა-დადებითი ბაქტერიები). კომპლემენტის ხარვეზები შესაძლებელია კავშირში იყოს SLE-მსგავს დაავადებებთან და *Neisseria spp*-ით გამოწვეულ ხელახალ ან დისემინაციურ ინფექციებთან.

არსებობს ლაბორატორიული ტესტები, რაც იძლევა იმუნოდეფიციტური სტატუსის შეფასების საშუალებას. ადრე უკვე ვისაუბრეთ ამ ტესტების არჩევის მახასიათებლებზე. ძირითადი სკრინინგული ტესტია სისხლის საერთო ანალიზი (CBC). CBC იძლევა სისხლის წითელი უჯრედების, თრომბოციტების, ლიმფოციტების რაოდენობრივი დიფერენცული მახასიათებლების, გრანულოციტების და მონოციტების შესახებ ინფორმაციას. იმუნოგლობულინების (IgG, IgM, IgA) შესახებ სკრინინგული რაოდენობრივი ტესტი არის მათი სტატუსის შესახებ მონაცემების წყარო. ჯამური კომპლემენტის ტესტი (ჯამური ჰემოლიტური კომპონენტი, CH50) ასევე კარგი საშუალებაა იმუნოდეფიციტის საექვო შემთხვევის შესაფასებლად.

PIDs-ის ბევრი ვარიანტი წარმოიქმნება ცალკეულ გენში მუტაციით. დიაგნოზი უნდა დაზუსტდეს შესაბამისი გენეტიკური ანალიზით. თუ სკრინინგული ტესტის შემდეგ იმუნოდეფიციტის ბუნება გაურკვეველი რჩება, უნდა ჩატარდეს დამატებითი სპეციფიური კვლევა. მაგ., T ან B ლიმფოციტები შესაძლებელია რაოდენობრივად განისაზღვროს ზედაპირული მარკერების მახასიათებლების საფუძველზე, მაგ., ასეთი მარკერებია B უჯრედებისთვის ზედაპირული იმუნოგ-

ლობულინები და T-უჯრედებისთვის CD3. T-უჯრედები შესაძლოა მომავალში დაიყოს სუბპოპულაციებად CD4 (T-ჰელპერი უჯრედები) ან CD8 (T-ციტოტოქსიური უჯრედები) ზედაპირული მარკერების გამოყენებით. არსებობს ანტისხეულებისთვის დამახასიათებელი რუტინული ტესტიც IgG სუბკლასის IgG2-ის რაოდენობის დასაანგარიშებლად.

შემდეგი საფეხური ტესტირებისას არის სპეციფიური ანტიგენების მიმართ იმუნური პასუხის ტესტირება. იზოჰემაგლუტინინების განსაზღვრა ინფორმაციულია ანტიგენ-სპეციფიური IgM-ის განსაზღვრისათვის. ვაქცინებზე ანტისხეულების პასუხისთვის (მაგ., ტეტანუსი, ყვიანახველა, ნითელა, დიფტერია, ჰეპატიტი B) ჩვეულებრივ სასრგებლოა IgG სტატუსის დადგენა. T-უჯრედული პასუხისთვის ვარგისია კანის ტესტები სპეციფიური ანტიგენების მიმართ, რომელთადაც შეხება უკვე ჰქონდა ორგანიზმს („ანტიგენების გამოძახება“). ეს მოიცავს ვაქცინურ (მაგ., ტეტანუსი, ყბაყურა) ან მიკრობულ (ადრე გადატანილი ინფექციიდან მაგ., *Candida*) ანტიგენებსაც. ადეკვატურ T-უჯრედულ იმუნიტეტს მივყავართ დროში განელილ (შენელებულ), კანის დადებით ჰიპერსენსიტიურ რეაქციამდე.

როცა ტესტი ვერ ადგენს იმუნოდეფიციტის არსებობას, შემოთავაზებულია სხვა იზოტერული ტესტებით კვლევა რეფერენს ან კვლევითი ლაბორატორიებში. ეს მოიცავს ინდივიდის კომპლემენტის სისტემის კომპონენტების, ანტიგენების ან არასპეციფიური მიტოგენების მიმართ *in vitro* T ან B უჯრედების პროლიფერაციის რაოდენობრივ ანალიზს და ასევე ფაგოციტური ფუნქციის შემსწავლელ ტესტებს (მაგ., ჰექსოზომონოფოსფატური მაშუნტირებელი აქტივობისთვის ნიტრობლუ ტეტრაზოლიუმის ტესტი (NBT), ფაგოციტოზის სპეციფიური ტესტები, ქემოტაქსიზი ან ბაქტერიების კვლა).

იმუნოდეფიციტის ჩანაცვლებითი თერაპია

პირველადი იმუნოდეფიციტების PIDs დიაგნოსტიკა და შესაბამისი მკურნალობა დღემდე რჩება პრობლემად. ამგვარი პაციენტები პირველად კვლევას გადიან სამედიცინო მომსახურების პირველად რგოლში, ამ რგოლის ოჯახის ექიმებთან ან პედიატრებთან. პირველადი იმუნოდეფიციტის ბევრი ტიპი იშვიათია. ყველაზე გავრცელებულია საერთო ვარიანტული იმუნოდეფიციტი (2400 ადამიანში 1 შემთხვევა). გამოვლინებების ვარიანტულობას მივყავართ გართულეზულ დიაგნოსტიკებამდე. საშუალო ინტერვალი პრობლემის დასაწყისიდან გამოვლინებამდე (ტესტირების შესაძლებლობით) მოიცავს 12 წელს. ყველაზე გავრცელებული PIDs, რასაც ეჯახებიან ჯანდაცვის პირველი რგოლის ექიმები, არის IgA სელექციური დეფიციტი და ქრონიკული გრანულომატოზური დაავადება.

გამა-გლობულინური თერაპია

ბევრი იმუნოდეფიციტური დაავადებები წარმატებით იკურნება დანაკლისი კომპონენტების შევსების გზით. B-უჯრედული დეფიციტის პაციენტების (ჰიპერგამაგლობულინემია ან აგამაგლობულინემია) მკურნალობა წარმოებს იმუნო გამა-გლობულინის კუნთებში ან ვენაში შეყვანით (IVIg). ბოლო დროს დაიშვა კანქვეშა ინექცია და ჩანაცვლა კუნთებში გამოსაყენებელი ფორმა. Ig შეიცავს ანტისხეულებით მდიდარ ფრაქციებს, რაც მომზადდა დონორების დიდი რაოდენობით პლაზმის გაერთიანებით. გამა-გლობულინების შეყვანა დროებით ანაცვლებს ინდივიდუალურ ანტისხეულებს. ამ ანტისხეულების სიცოცხლის ხანგრძლივობა შეადგენს 3-4 კვირას. ამიტომ პაციენტების მკურნალობა უნდა მოხდეს გარკვეული პერიოდულობით, რათა შესაძლებელი გახდეს სისხლში ანტისხეულების დონის შენარჩუნება. თერაპიის ეს ფორმა რუტინული გახდა საერთო ვარიანტული იმუნოდეფიციტისთვის, ჰიპერ-IgM სინდრომისთვის, SCID-თვის და X-შეჭიდული აგამაგლობულინემიისთვის (Bruton).

გამა-გლობულინის დოზირება და მიღების გრაფიკი იცვლება კონკრეტული შემთხვევების მიხედვით და ისაზღვრება სხეულის წონის, დაავადების ხარისხისა და ინფექციების არსებობის შესაბამისად. კომერციულად ხელმისაწვდომი პრეპარატები შეიცავს მცირე კონცენტრაციებით IgM და IgA-ს. ამ დროს IgA დეფიციტური ფორმის მქონე პაციენტებს შესაძლოა განუვითარდეთ ალერგია IgA-ს მიმართ.

ადამიანებს, რომელთაც ჭირდებათ დიდი ოდენობით IgM ან IgA, შესაძლოა მიენოდოთ ახლად გაყინული პლაზმა თვეში 4-ჯერ. პლაზმურ თერაპიასთან დაკავშირებული გართულებე-

ბი დაკავშირებულია სისხლით გადამდებ ინფექციებთან, რომელთათვისაც ჯერ არ არსებობს ტესტები. პლაზმა სხივდება T-უჯრედული იმუნოკომპონენტების დასაშლელად, რათა თავიდან ავიცილოთ GVHD T უჯრედული დეფიციტის მქონე პაციენტებში. ახლად გაყინული პლაზმის ადმინისტრირება წარმატებულია WAS (IgM დეფიციტი), AT (IgA დეფიციტი) ან კომპლემენტ დეფიციტის მქონე პაციენტებში.

ტრანსპლანტაცია და ტრანსფუზია

მძიმე ფორმების პირველადი იმუნოდეფიციტი აღმოცენდება ლიმფოიდური ღეროვანი უჯრედების ანომალიის ფონზე, რაც კავშირშია პირველადი ლიმფური სისტემის განვითარებასთან. ზოგიერთი მათგანისთვის (მაგ., SCID, WAS, ლეიკოციტ ადჰეზიური ეფექტი) ეფექტურია ღეროვანი უჯრედების ჩანაცვლება ამ უჯრედებით მდიდარი ძვლის ტვინით ან ქიპლარის ან სხვა უჯრედებით.

უჯრედული დონორების წყარო, განსაკუთრებით ძვლის ტვინი, შეიძლება შეიცავდეს ღეროვანი უჯრედების შერეულ პოპულაციას და უფრო მომნიშებულ T ლიმფოციტებს. GVHD-ის თავიდან არიდების მიზნით, შერჩეული დონორი თავსებადი უნდა იყოს რეციპიენტის HLA ანტიგენებთან. სხვა დაავადებები დაკავშირებული ძვლის ტვინის გაღვევასთან (მაგ., აპლასტიური ანემია, სიმსივნეები, რომელიც მოითხოვს სიმსივნური უჯრედების მოცილებას ძვლის ტვინიდან) ასევე იმპურნალება ძვლის ტვინის გადანერგვით. დაახლოებით ძვლის ტვინის ტრანსპლანტატების 75%, HLA თავსებადობის გათვალისწინებით, ეფექტურია. იმუნოკომპონენტების HLA-თავსებადი ტრანსპლანტატების რეციპიენტებში, მოცილების პროცესი ძირითადად მიმდინარეობს მინორული ანტიგენების ამოცნობის გამო (სისხლის მრავალჯერადი გადასხმების საფუძველზე). შედეგად პაციენტები მგრძობიარენი არიან იმ ანტიგენების მიმართ, რომლებიც არ შეფასებულა ქსოვილის ტიპირებისას. ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტატებისთვის მინორული ჰისტოშეთავსებადი ანტიგენების განსხვავებებმა შესაძლოა მიგვიყვანოს GVHD-მდე. რადგან HLA ანტიგენები შთამომავლობას გადაეცემა კოდომინანტური სახით, შერჩეული დონორი უკეთესია იყოს ნათესავი, განსაკუთრებით დედ-მამიშვილი. თუ ადამიანი არ არის გამოკვლეული მინორულ ჰისტოთავსებადობის ანტიგენებზე, ახლო ნათესავის შერჩევა ამცირებს განსხვავებულობებს.

GVHD ქრონიკულ ფორმას ადგილი აქვს 30-50% HLA-თავსებად დედ-მამიშვილებს შორის ტრანსპლანტაციებსა და 60-70% არამონათესავე დონორ-რეციპიენტს შორის. სიმპტომები შესაძლოა გამოვლინდეს ტრანსპლანტაციიდან 4-7 თვის განმავლობაში, თუმცა დასაწყისი შესაძლოა გაცდეს ამ დროით ფარგლებს. ძვლის ტვინის T-უჯრედებისგან გათავისუფლება ტრანსპლანტაციის წინ მნიშვნელოვანად ამცირებს GVHD-ის მწვავე თუ ქრონიკულ ალბათობას. ამის ერთ-ერთი მეთოდია ტრანსპლანტატში ანტისხეულების შეყვანა პლაზმური მემბრანის იმ ანტიგენების მიმართ, რომლებიც არიან მხოლოდ მომნიშებულ T-უჯრედებში; მეორე მეთოდია საამისოდ ნაყოფის ქსოვილის გამოყენება. მაგ., ნაყოფის ღვიძლი, რომელიც შეიცავს ღეროვან უჯრედებს და არ შეიცავს იმუნოკომპეტენტურ ლიმფოციტებს, ხანდახან გადაინერგება ძვლის ტვინის მაგიერ, რადგან არ არსებობს მისი შესაბამისი დონორი.

სტეროიდები ჩვეულებრივ გამოიყენება სიმსივნური და იმუნოდეფიციტური დაავადებების მქონე პაციენტებში GVHD-ის დასათრგუნად ძვლის ტვინის გადანერგვისას. იქ სადაც სტეროიდები არაეფექტურია, უახლესი მონაცემებით იმედისმომცემია მეზენქიმული ღეროვანი უჯრედების (MSCs)-ის გამოყენება. ღეროვანი უჯრედები შედარებით არადიფერენცირებული უჯრედებია და შესაძლოა გამოყოფილ იქნას განსხვავებული წყაროებიდან (მაგ., ძვლის ტვინი, ემბრიონი, ზრდასრულთა ქსოვილები). MSCs აღინიშნება ზრდასრულთა ყველა ქსოვილში. ეს საკონტაქტო ღეროვანი უჯრედები ექვემდებარება სხვა უჯრედებად დიფერენციაციას და რაც უფრო მთავარია ხასიათდება ძლიერი იმუნოსუპრესიული თვისებებით. ბოლო კლინიკური კვლევები უჩვენებს, რომ GVHD-ს სრულ სუპრესიას ადგილი აქვს MSCs მიმღებთა დიდ რაოდენობაში.

თიმუსის ფუნქციის აღდენა მნიშვნელოვანია ამ ორგანოს დეფექტების მქონე ადამიანებისთვის (მაგ., DiGeorge სინდრომი, ატაქსია-ტელანგიექტაზია, ქრონიკული კან-ლორწოვანი კანდიდოზი). აღდგენის პროცედურა მოიაზრებს ემბრიონის თიმუსური ქსოვილის, (სადაც იმუნოკომპეტენტური T-უჯრედების ნაკლებობაა), ან ჰორმონების გამომმუშავებელი თიმუსური

ეპითელიალური უჯრედების (საიდანაც მოცილებულია მომნიფებული T-უჯრედები) გადანერგვას. ზოგიერთ ადამიანში ტრანსპლანტაცია ზრდის ცირკულაციური მომნიფებული T-უჯრედების კონცენტრაციას, თუმცა რიგ შემთხვევებში გაუმჯობესება დროებითია.

SCID-ის გამომწვევი ფერმენტული დეფექტების (მაგ., ადენოზინდამინაზას დეფიციტი) მკურნალობა შეიძლება ვანარმოთ ნარმატებით გლიცერინში გაყინული ერთროციტების ტრანსფუზიით. ამ დროს დონორი ლეუკობს საჭირო ფერმენტს და შეუძლია, დროებით მაინც, უზრუნველყოს ენზიმის საჭირო რაოდენობა ლიმფოციტების ნორმალური ფუნქციონირებისთვის. ალტერნატიული მეთოდია განმენდილი ადენოზინ დამინაზით (სტაბილიზებული პოლიეთილენ გლიკოლში (PEG)) მკურნალობა.

ხსნადი იმუნომოდულატორებით მკურნალობა

ხსნადი საშუალებებით მკურნალობისას შესაძლოა აღდგეს T ლიმფოციტების ფუნქციონირება, განსაკუთრებით ეს ეხება WAS-ით ან ქრონიკული კან-ლორწოვანი კანდიდოზით დაავადებულ ადამიანებს. ზოგიერთ შემთხვევებში ეფექტურია გადამტანი ფაქტორის, მცირე წონის ნუკლეოპროტეინის (მიღებულია ლიმფოციტების ლიზატიდან), გამოყენება. მას შეუძლია აღძრას გარკვეული ანტიგენების მიმართ სპეციფიური რეაქტიულობა. თიმოზინი, თიმუსის ჰორმონი, ასევე ვარგისია ამ მიზნით მხოლოდ, თუმცა შედარებით ნაკლებად. ციტოკინური თერაპია ასევე ეფექტურია ქრონიკული გრანულომატოზური დაავადებების შემთხვევაში.

გენური თერაპია

დეფექტური გენის ჩანაცვლების პირველი ნარმატებული მცდელობა ჩატარდა ADA დეფიციტიან SCID-ით დაავადებულ ორ გოგონაში. მოხდა ADA-ს ნორმალური გენის კლონირება და გადატანა რეტროვირუსულ ვექტორში. მან ჩანაცვლა რეტროვირუსის ზოგიერთ გენი, ამით ის გახდა ამ გენის მატარებელი და მიიჩნეოდა, რომ ის არ იწვევდა დაავადებას. ვირუსი გამოიყენებოდა ამ ბავშვების ძვლის ტვინის ლეროვანი უჯრედების დასაინფიცირებლად. რეტროვირუსი ათავსებდა ნორმალურ ADA გენს პაციენტის გენეტიკურ მასალაში. გენეტიკურად შეცვლილი ლეროვანი უჯრედები შეყავდათ ბავშვებში, რითაც მოხდა მათი იმუნური სისტემის ნაწილობრივი აღდგენა, თუმცა ამასთან საჭირო იყო მრავალჯერადი მკურნალობა და ისინი მაინც საჭიროებდნენ დამატებით ერთროციტული მასის ინფუზიას. მაგრამ სხვა დაავადებების X-შეჭიდული SCID-ის (ქრონიკული გრანულომატოზური დაავადება CGD) და Wiskott-Aldrich სინდრომის (WAS) (მაგრამ არა ADA დეფიციტის) დროს რეტროვირუს-მედიაციური გენური თერაპიის გამოყენების შემთხვევაში ადგილი ჰქონდა ლეიკემიის ინდუცირებას. ამგვარი გართულებები შეამსუბუქა ალტერნატიული მოდიფიცირებული ვირუსული ვექტორების დამუშავებამ. ახალი ვექტორები შემუშავებულ იქნა ADA დეფიციტის, X-შეჭიდული SCID, CGD და WAS-თვის. გამოსავალი მკვეთრად გაუმჯობესდა ADA-ს დეფიციტის შემთხვევაში (100%), დამცავი იმუნიტეტის შექმნისა და ვირუსული ვექტორის გართულებების თავიდან აცილების გზით. გენური თერაპია ხდება სტანდარტული საშუალება კარგი-თავსებადობის დედ-მამიშვილური დონორების არმყოფი პაციენტებისთვის ლეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციისას.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Gell PGH, Coombs RRA, Lachman PT. Clinical aspects of immunology. Blackwell Scientific: Oxford, England; 1975.
- Portier P, Richet C. De l'action anaphylactique de certains venins. Comptes Rendus Societe Biologie (Paris). 1902;54:170.
- Oettgen HC. Fifty years later: emerging functions of IgE antibodies in host defense, immune regulation, and allergic diseases. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(6):1631–1645.
- Schaubberger E, et al. Lipid mediators of allergic disease: pathways, treatments, and emerging therapeutic targets. Curr Allergy Asthma Rep. 2016;16(7):48.

- Pirquet C, Schick B. Serum sickness. Franz Denticke: Leipzig, Germany; 1905.
- Arthus M, Breton M. Lésions cutanées produites par les injections de sérum. *Compt Rendus Soc Biol.* 1903;55:817
- Koch R. Fortsetzung der mitteilungen, uber ein heilmittel gegen tuberkulose. *Deutsche Med Wochenschr.* 1891;17:100–102.
- Iweala OI, Burks AW. Food allergy: our evolving understanding of its pathogenesis, prevention, and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(5):37
- Platts-Mills TAE, et al. IgE in the diagnosis and treatment of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1662–1670. Commins SP, et al. Peanut allergy: new developments and clinical implications. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(5):35.
- McKee AS, Fontenot A. Interplay of innate and adaptive immunity in metal-induced hypersensitivity. *Curr Opin Immunol.* 2016;42:25–30.
- Pociot F, Lernmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016;387(10035):2331–2339.
- Song J, et al. Ocular diseases: immunological and molecular mechanisms. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(5):780–788.
- Benvenga S, Guarneri F. Molecular mimicry and autoimmune thyroid disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(4):485–498.
- Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016;387(10035):2340–2348.
- Cunningham MW. Post-streptococcal autoimmune sequelae: rheumatic fever and beyond. Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA. *Streptococcus pyogenes: basic biology to clinical manifestations.* University of Oklahoma Health Sciences Center: Oklahoma City, OK; 2016 [Internet publication].
- Anaya J-M, et al. The autoimmune ecology. *Front Immunol.* 2016;7:139.
- Lewin S, Bussell JB. Review of fetal and neonatal immune cytopenias. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2015;13(1):35–43.
- Bengtsson AA, Rönnblom L. Systemic lupus erythematosus: still a challenge for physicians. *J Intern Med.* 2016;281(1):40–43.
- Boodhoo KD, Liu S, Zuo X. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: a systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(29):e4272.
- Arbuckle MR, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349(16):1526–1533.

თავი 10

ინფექციები

კაცობრიობის ისტორიის განმავლობაში ინფექციები იყო სიკვდილიანობის ძირითადი მიზეზი მაგ., შავი ჭირი, ესპანური გრიპი და ყვავილი. ინფექციური დაავადებების მკურნალობის სანინდარი თანამედროვეობისთვის გახდა ვაქცინებისა და ანტიბიოტიკების შექმნა. ვაქცინაციის საყოველთაობამ დასავლურ ნახევარსფეროში აღმოფხვრა ისეთი ინფექციური დაავადებები, როგორცაა ყვავილი (ბოლო საანგარიშო შემთხვევა იყო 1975 წელს სომალიში). ეს ეხება ნითელასაც. ასევე შემცირებულია ტუბერკულოზისა და პოლიომიელიტის შემთხვევები. აშშ-ში 2014-წელს გრიპი/პნევმონია იყო სიკვდილიანობის მიზეზთა შორის მერვე ადგილზე, სეპტიცემია მეთერთმეტეზე, ხოლო ახალშობილებში ბაქტერიული სეფსისი იყო სიკვდილიანობის რიგით მეშვიდე მიზეზი. მსოფლიოს ბევრ რეგიონში ინფექციებით სიკვდილიანობა ჯერ კიდევ ძალიან მაღალ მაჩვენებელზეა. განსაკუთრებით ეს ეხება დაბალ შემოსავლიან ქვეყნებს, სადაც პრევენციის მექანიზმები არაეფექტურია. ამ ქვეყნებში ლეტალობის გამოსავლების 10-დან 5 შემთხვევა სწორედ ინფექციას უკავშირდება: ქვედა რესპირატორული ტრაქტის ინფექციები (#1), HIV/AIDS (#2), დიარეა (#3), მალარია (#6) და ტუბერკულოზი (#8).

ინფექციური დაავადებები დღემდე წარმოადგენს ავადობისა და სიკვდილობის მნიშვნელოვან მიზეზს და ამ რეალობას კიდევ უფრო ამწვავებს ინფექციების ახალი ტიპების გამოვლენა, ძველი ინფექციების ხელახალი გააქტიურება, ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტული შტამების ჩამოყალიბება. ძირითადი მიზეზებია:

- მასშტაბური და სწრაფი ურბანიზაცია, რაც იწვევს საზოგადო ჯანდაცვის პროგრამების ხარვეზებს და ინფექციების სწრაფ გავრცელებას;
- სიღარიბე და სოციალური უთანასწორობა;
- ომები და შიმშილი;
- გადაადგილების გაიოლება გლობალურად, რაც იწვევს ინფექციების სწრაფი გავრცელების სანინდარია (საათების განმავლობაშიც კი);
- მსოფლიო აუთვისებელ რეგიონებში ადამიანის შეჭრა, როდესაც ხდება ადრე უცნობ ინფექციურ აგენტებთან კონტაქტი;
- ანტიბიოტიკების უკონტროლო ხმარება და დანიშნული კურსის დროზე ადრე შეწყვეტა, რითაც ყალიბდება რეზისტენტული შტამები;
- ხელისუფლების მიერ პრობლემების იგნორირება, რაც იწვევს ინფექციების უკონტროლო გავრცელებას;
- ინსექტიციდების მოხმარების შემცირება;
- გლობალური დათბობა, გადამტან მწერებს მიეცათ საშუალება გავრცელდნენ და აითვისონ ადრე უცნობი ცივი რეგიონები.

აღმოცენებადი ინფექციები

კაცობრიობის მთელი ისტორიის განმავლობაში მუდმივად ვლინდება ახალ-ახალი ინფექციები, თუმცა ამჟამინდელი მდგომარეობა უპრეცედენტოა. ერთი თაობის განმავლობაში ინფექციების 40-ზე მეტი ადრე უცნობი ვარიანტი გამოვლინდა. მათი უმეტესობა ადრე მხოლოდ ცხოველებში აღინიშნებოდა და ახლა ადამიანებშიც გავრცელდა, თანაც მნიშვნელოვანი კლინიკური გამოვლინებებით (მაგ., SARS-coronavirus ლამურებიდან [რესპირატორული ტრაქტის მწვავე ანთების სინდრომი], Dromedary Camels აქლემებიდან [შუა აღმოსავლეთის რესპირატორული სინდრომი]). მათ ზოონოზურ ინფექციებს უწოდებენ. Zika ვირუსიც იმ მიკრობთა ჯგუფშია, რომელმაც ბოლო დროს იჩინა თავი და გავრცელდა მსოფლიოში. ამ ინფექციების მძიმე ფორმები ხასიათდება სიკვდილიანობის 50%-იანი მაჩვენებლით და მათ რიცხვს განეკუთვნება: SARS (65 წელზე ზევით ასაკის ადამიანებში), Ebola ვირუსი, Marburg ვირუსი, „შემოკლები საქონ-

ლის“ (Marburg virus) დაავადება, Nipah ვირუსი (75%), AIDS (100% არანამკურნალებ პაციენტებში). მათი უმეტესობა ძალიან ნელა ვრცელდება ან აღმოცენდება ლოკალურად და ეფექტურად კონტროლდება საკარანტინო ზომებით (მაგ., Ebola ვირუსი). ამრიგად არცერთ ამ ინფექციას არ გამოუწვევია მსოფლიო კატასტროფა, თუმცა ინფექციების სწრაფ გავრცელებად ფორმებთან დაბრუნება საერთაშორისო ჯანდაცვის სისტემის შეშფოთების საგანია. მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციამ (WHO) შეიმუშავა აღმოცენებადი ვირუსული ინფექციების ჩამონათვალი, რომელიც საჭიროებს განსაკუთრებულ ყურადღებას ეპიდემიური გამოვლინებისა და შესაბამისი მედიკამენტოზური საშუალებების არარსებობის გამო. ეს მოიცავს MERS, SARS-coronavirus, Nipah Virus და ჰემორაგიული ცხელებას ასოცირებულს Ebola-სთან, Marburg Virus, Lassa Fever, Rift Valley Fever და Crimean Congo (ყირიმ-კონგოს) ჰემორაგიულ ცხელებას.

ადრე ცნობილი ინფექციების დაახლოებით 20 შემთხვევა ხელახლა აღმოცენდა მაგ., ქოლერა, მალარია, ყვითელი ცხელება, Dengue ცხელება, დიფტერია, შავი ჭირი და Marburg ვირუსი. 1980-1990-იან წლებში ტუბერკულოზის შემთხვევებმა მოიმატა 30%-ით. აშშ შედარებით თავისუფალია აღნიშნული დაავადებებისგან, მაგრამ მათი აღორძინება აშშ-ს ტერიტორიაზეც არ არის გამორიცხული გლობალური დათბობისა და მსოფლიოს მასშტაბით შესუსტებული კონტროლის გამო. West Nile Virus (დასავლეთ ნილოსის ვირუსი)-ის გადატანის წყაროა კოლოები - კონტინენტურად გავრცელებულია აშშ-ში, კანადასა და მექსიკაში.

ბევრი ფართოდ გავრცელებული ინფექცია ადრე კონტროლდებოდა ანტიბიოტიკების ან ვაქცინების საშუალებით, თუმცა ისინი ხელახლა აღორძინდა რეზისტენტული შტამებისა და რეკომენდებული ვაქცინაციის სქემების დაუცველობის გამო. ამ ინფექციების რიგს განეკუთვნება Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, ტუბერკულოზი, დიარეას თანმდევნი დაავადებები, მალარია, მენინგიტები, რესპირატორული ტრაქტის დაავადებები, სექსუალური გზით გადამდები დაავადებები (STIs) და ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი (HIV). ადრე კონტროლირებადი ვაქცინაციის პროგრამების არასათანადოდ შესრულება იწვევს მსოფლიოში დაავადებების აფეთქებას (მაგ., წითელა და ყივანახველა).

მიკრობიოლოგიურ საფრთხეებს ასევე ემატება ბიოტერორიზმის რისკი. ყვავილი, ჯილეხი და ჭირი ჯერ კიდევ რჩება საზოგადოების გამონწვევად.

მიკროორგანიზმები და ადამიანები: დინამიური ურთიერთკავშირი

ბევრი მიკროორგანიზმისთვის ადამიანი კარგი მასპინძელია, რადგან ჩვენს ორგანიზმში მათი გამრავლებისა და გაფურჩქენისთვის ხელსაყრელი ტემპერატურა და ტენიანობაა. ხშირად მყარდება სიმბიოზი, რაც მომგებიანია ორივე მხარისთვის. ეს მიკრობები ქმნის ნორმალურ მიკრობიომს-რეზიდენტ მიკრობებს, რომელიც გავრცელებულია კანზე, პირის ღრუში, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, რესპირატორულ ტრაქტსა და სასქესო სისტემებში. მაგ., ადამიანის ნაწლავების ნორმალური მიკროფლორა უზრუნველყოფილია საკვების მასალით ადამიანის მიერ მიღებული საკვებიდან. ისინი გამოიმუშავენ ფერმენტებს, რომელიც, თავის მხრივ, ხელს უწყობს საკვების მონელებას. ადამიანის საკვებ რაციონში უფრო რთული მოლეკულების გამოყენება იწვევს ანტიბაქტერიული აგენტების გამოიმუშავებას (მაგ., ბაქტერიოციტინები, კოლიციტინები). ეს, თავის მხრივ, ხელს უშლის პათოგენური მიკროორგანიზმებით კოლონიზაციას და წარმოქმნის საჭირო მეტაბოლიტებს (მაგ., ვიტამინი K, B ვიტამინები). მსგავსი სასარგებლო ჰომეოსტაზი ნარჩუნდება ნაწლავების მთლიანობის დაურღვევლობის და ლორწოვანი გარსის ზედაპირზე ამ მიკრობების იზოლირების სხვა მექანიზმების ხარჯზე.

მიკროორგანიზმები და ინფექციები კლინიკური ინფექციური დაავადებები

მიკრობების კლასიფიცირება წარმოებს მათი მორფოლოგიისა და ცხოვრების ციკლის მიხედვით. დაავადების გამომწვევ მიკროორგანიზმთა ჯგუფს ახასიათებს კლინიკურ დაავადებებთან, ინფიცირების გზებთან და ადამიანის დამცავი მექანიზმებისგან თავის არიდებასთან დაკავშირებული საერთო მახასიათებლები. ინფექციის კლინიკური გამოვლინება ხასიათდება ოთხი ეტაპით:

- ინკუბაციური პერიოდი - დროითი ინტერვალი ინფექციურ აგენტთან პირველი კონტაქტიდან პირველი სიმპტომების გამოვლინებამდე, რომლის დროსაც მიკრობი შედის ორგანიზმში, იწყებს კოლონიზაციას და შემდეგ გამრავლებას. თუმცა ამ დროს მათი რაოდენობა არასაკმარისია კლინიკური სურათის გამოვლინებისთვის და ეს შეიძლება გრძელდებოდეს დღეებისა და წლების განმავლობაში;
- პროდრომული ეტაპი - სანყისი სიმპტომების გამოვლენა, როდესაც ისინი სუსტია და გამოიხატება დაღლასა და ზოგადი დისკომფორტის შეგრძნებაში;
- ინვაზიური ეტაპი - მიკროორგანიზმი იწყებს სწრაფად გამრავლებას, შეჭრის ადგილიდან შორს აღწევს ორგანიზმში, აღძრავს იმუნურ და ანთებით რეაქციებს. სიმპტომები შესაძლოა იყოს სპეციფიური გამომდინარე პათოგენური ან ანთებითი პროცესიდან;
- გამოჯანმრთელება - ბევრ შემთხვევაში ორგანიზმის იმუნიტეტი ან ანთებითი სისტემა ნარმატებით გამოდევნის ინფიცირებად აგენტს და სიმპტომებიც ქრება. ასევე შესაძლებელია დაავადება იყოს ფატალური ან შევიდეს ლატენტურ ფაზაში სიმპტომების გაქრობით (თუმცა მოგვიანებით შესაძლოა გააქტიურებით).

ინფექციური დავადებების კლინიკური მანიფესტაცია იცვლება პათოგენის (სამიზნე ორგანიზმზე დაფუძნებით) და ანთებითი პროცესის ინტენსივობის მიხედვით. დაავადება შესაძლოა იყოს კლინიკური (ინფექცია-დამოკიდებული გაზომვადი სიმპტომები) ან სუბკლინიკური (მიუხედავად ინფიცირებისა სიმპტომები მკვეთრად არაა გამოხატული). ინფექციის ეფექტი შესაძლოა იყოს მწვავე ან ქრონიკული, მეორეული იმუნური და ანთებითი პასუხით (ტოქსინების ან ინფიცირებული უჯრედების პირდაპირი დაზიანების შედეგად). სანყისი სიმპტომებია დაღლილობა, სისუსტე და კონცენტრირების უნარის დაქვეითება. გენერალიზებული ტკივილი და მადის კარგვა ზოგადად გავრცელებული გართულებებია. ინფექციების უმეტესობისთვის დამახასიათებელია ცხელება.

ცხელება არ განიხილება როგორც ტემპერატურის რეგულირების უუნარობა, ეს უფრო არის ტემპერატურის უფრო მაღალ მაჩვენებელზე რეგულირების უნარი. ტემპერატურის რეგულაციის დარღვევა ხშირად პასუხისმგებელია ჰიპოთალამუსი. პიროგენული აგენტები განაპირობებს ცხელებას. მასპინძლის გარედან მიღებულ პიროგენებს ეწოდება ეგზოგენური, ხოლო ისინი, რომელიც წარმოიქმნება ანთებითი პასუხის შედეგად, განიხილება როგორც ენდოგენური. ეგზოგენური პიროგენები არაპირდაპირ მოქმედებს ჰიპოთალამუსის ფუნქციაზე, ააქტივებს რა მასპინძლის უჯრედების მიერ ენდოგენურ პიროგენებს. ენდოგენური პიროგენების ჯგუფს განეკუთვნება ციტოკინები: ინტერლეიკინ-1 და ინტერლეიკინ-6 (IL-1 და IL-6), ინტერფერონი (IFN), სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორი (TNF) და სხვები. აღნიშნული ციტოკინები ზრდის თერმორეგულაციის დადგენილ სამიზნეს პროსტაგლანდინების გამომუშავების ხარჯზე როგორც თერმომარეგულირებელ (თავის ტვინი), ასევე არათერმომარეგულირებელ ქსოვილში (პერიფერია). ცხელება განიხილება როგორც ინფექციისადმი დამცავი ხელსაყრელი მექანიზმი (მაგ., ტემპერატურა-მგრძობიარე მიკროორგანიზმების დახოცვა).

მიკროორგანიზმის უნარზე, აღძრას ინფექცია, რამდენიმე ფაქტორი მოქმედებს:

- კომუნიკაბელურობა: ერთი ადამიანიდან მეორეზე გადაცემისა და დაავადების გამონევის უნარი (წითელა და ყბაყურა ადვილად გავრცელებადია, HIV კი ნაკლებად);
- იმუნოგენობა: იმუნური პასუხის აღძვრის უნარი;
- ინფიცირების უნარი: უნარი მოერგოს და გამრავლდეს მასპინძელ ორგანიზმში;
- მოქმედების მექანიზმი: მიკროორგანიზმის მიერ ქსოვილების დაზიანების გზები;
- პათოგენურობა: უნარი დაავადოს ორგანიზმი - ნარმატება დამოკიდებულია კომუნიკაბელურობაზე, ინფიცირებადობაზე, ქსოვილის დაზიანების ხარისხსა და ვირულენტურობაზე;
- შესვლის გზა: გზა, რითაც მიკრობი აღწევს (აინფიცირებს) ადამიანის ორგანიზმში (მაგ., უშუალო კონტაქტი, ინჰალაცია, გადაყლაპვა ან ცხოველის ან მწერის ნაკბენი);
- ტოქსიურობა: ხსნადი ან ენდოგენური ტოქსინების წარმოების უნარი, რომელიც მნიშვნელოვნად განაპირობებს ვირულენტობას;

- ვირულენტობა: უნარი გამოიწვიოს მძიმე ინფექციები (მაგ., ნითელას ვირუსი დაბალი ვირულენტობისაა, ხოლო ცოფის ვირუსი კი მაღალი ვირულენტობის).

ინფექციური დაავადებების კლასიფიკაცია ასევე შესაძლებელია პრევალენტობისა და გავრცელების მიხედვით:

- ენდემური: დაავადება, რომელიც ხასიათდება შედარებით მაღალი, თუმცა მყარი ინფიცირების მაჩვენებლით გარკვეულ პოპულაციაში;
- ეპიდემიური: ახალი ინფექციის რაოდენობა გარკვეულ პოპულაციაში, რაც აჭარბებს მის ჩვეულებრივ მაჩვენებელს;
- პანდემიური: ეპიდემია, რომელიც ვრცელდება ისეთ დიდ არეალზე როგორცაა კონტინენტი ან მთელი მსოფლიო.

ინფექციის მძიმე კლინიკური გამოვლინებისა და ინფექციის წარმატებით მკურნალობის შესაძლებლობის შედეგად, ზოგიერთი ინფექცია განიხილება როგორც შედარებით მცირე პრობლემების მქონე, მაგ., გაციება და სხვა. მათ შეიძლება ახასიათებდეთ მძიმე გამოვლინებები და ლეტალური გამოსავალიც კი. აშშ-ში დაავადებათა კონტროლის ცენტრმა (CDC) ჩამოაყალიბა **National Notifiable Diseases Surveillance System** (დაავადებათა მეთვალყურეობის ეროვნული სისტემა). ის მოიცავს რეგისტრაციას დაქვემდებარებული ინფექციური დაავადებების ჩამონათვალს, რომლებიც უნდა კონტროლდებოდნენ და ექვემდებარებოდნენ მონიტორინგსა და დაავადების გავრცელების პრევენციულ ღონისძიებებს. **2015** წელს ყველაზე უფრო მეტი რეგისტრირებული შემთხვევა: ქლამიდია (>1.5 მილიონი შემთხვევა), გონორეა (დაახლოებით 400,000 შემთხვევა), HIV (>33,000 შემთხვევა) და სიფილისი (>23,000 შემთხვევა).

ინფიცირების პროცესი

ინფიცირების პროცესი მოიცავს პათოგენური მიკროორგანიზმების კოლონიზაციას, ინვაზიას, გამრავლებასა და გავრცელებას. ბევრი პოტენციურად პათოგენური მიკრობი ცხოვრობს ნორმალურ მიკრობიომში, მაგრამ არ ინვესს მძიმე დაავადებას. ნორმალურ ფლორასთან სიმბიოზური კავშირი ნარჩუნდება ფიზიკური ბარიერების (მაგ., კანი, სასუნთქი და ნაწლავური ტრაქტის გარსი), მიკრობიომის კომპლექსურობის, ანთებითი და იმუნური სისტემების ხარჯზე. მიკროორგანიზმებს შეუძლიათ გამოიწვიონ დაავადებები თუ დამცავი ბარიერები ან დამცავი სისტემები დასუსტებულია და ისინი განიხილება როგორც ოპორტუნისტული მიკროორგანიზმები. ნაწლავური ტრაქტის ფიზიკური დაზიანებისას, ტრამვის ან ქირურგიული ჩარევის ფონზე, ხდება ნაწლავური ბაქტერიების სისხლში გადასვლა, რასაც შეიძლება მოჰყვეს სეფსისის, შოკის განვითარება და ზოგ შემთხვევაში სიკვდილიც კი. კანის მთლიანობის დარღვევისას კანზე ჩვეულებრივად არსებულმა მიკრობებმა (მაგ., **S. aureus**) შეიძლება გამოიწვიოს ლოკალური ინფექციები (მაგ., აბსცესები, ძირმაგარა), შეიჭრას უფრო ღრმად და დაინფიციროს სხვადასხვა ორგანო. ანტიბიოტიკების მიერ გამოწვეული ცვლილებები ადგილობრივ მიკრობიომში შეიძლება გახდეს ოპორტუნისტული მიკროორგანიზმების ლოკალურად ჭარბი ზრდის მიზეზი (მაგ., **Clostridium difficile**, **Candida albicans**). იმუნოდეფიციტმა შესაძლოა გამოიწვიოს ინვაზიური სისტემური დაავადებები (მაგ., სოკოვანი სისტემური დაავადებები).

ოპორტუნისტული აგენტებისგან განსხვავებით, ნამდვილმა პათოგენებმა შეიმუშავეს გარკვეული მექანიზმი, რომელთა საშუალებითაც ისინი თავს აღწევენ ადამიანის დამცველობით მექანიზმებს და ამის ხარჯზე ინვესს ინფექციებს. ასეთ დროს ინფექციები უფრო მეტად დამოკიდებულია მიკროორგანიზმების რაოდენობაზე, ვიდრე მასპინძლის დამცველობით უნარზე. დაავადებების გამომწვევ მიკრობთა დაახლოებითი რიცხვითი მაჩვენებლები მკვეთრად განსხვავდება ერთმანეთისგან **Vibrio cholerae** (103-108 მიკროორგანიზმი), **Norovirus** და **Rotavirus** (10–100), **Giardia lamblia** პარაზიტული დიარეა (10) და **Mycobacterium tuberculosis** (<10).

პათოგენური მიკრობები არსებობს იმ რეზერვუარებში (ბუნებრივი არეალი, სადაც მრავლდება), როგორცაა გარემო (მაგ., დაბინძურებული წყალი, ნიადაგი), ხერხემლიანი ცხოველების ან ინფიცირებული ადამიანების ორგანიზმი. ადამიანები ამ მიკრობებს იღებენ რეზერვუარებიდან პირდაპირი ან ირიბი გზით.

პირდაპირი ტრანსმისია ხდება დაინფიცირებულ ადამიანთან უშუალო კონტაქტით, როგორცაა კანის პათოლოგია იმპეტიგო (*S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*), სოკოვანი კანის ინფექცია (მიკოზი), ტკიპებით და ტილებით (თავის ან სხეულის) გამონწვეული ინფექცია, ორალური ჰერპესი და STIs-ით (სექსუალური გზით გადამდები) პროვოცირებული ინფექცია.

ვერტიკალური ტრანსმისია - გავრცელება ხდება დედიდან შვილზე პლაცენტის გავლით (მაგ., *T. pallidum*, *Listeria monocytogenes*, *cytomegalovirus [CMV]*, *Toxoplasma gondii*), სამშობიარო არხის ვაგინიდან აღმავალი კოლონიზაციისას ანუ მშობიარობის დროს (მაგ., *B Streptococcus* ჯგუფი, *Escherichia coli*, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, ჰეპატიტის B ვირუსი, HIV, *C. albicans*) ან ძუძუთი კვების დროს (მაგ., *S. aureus*, HIV). ადამიანიდან ადამიანზე მიკრობების გადაცემა ჰორიზონტალური ტრანსმისიაა.

ირიბი ტრანსმისია აღინიშნება დაბინძურებულ საგნებთან პირდაპირი კონტაქტის გზით; ამის მაგალითია პირსახოციდან საკვებში გადატანა. ირიბმა ფიზიკურმა კონტაქტმა, მაგ., პირსახოცთან, ტანსაცმელთან, სათამაშოსთან და სხვა საგანთან შეხებამ, შეიძლება დაავადოს ადამიანი. ამ გზით ყველაზე მარტივად გავრცელებაა *S.aureus*. იატროგენული ტრანსმისიას ადგილი აქვს სამედიცინო პროცედურების დროს, მაგ., დაბინძურებული სისხლის გადასხმა, ტრანსპლანტანტების, იმპლანტების, კათეტერების გამოყენება. ბევრი ინფექციური მიკრობი გადაეცემა ნივთების ზედაპირებიდან მტვერის სახით კანში პენეტრირების ან მტვერის სახით ჭრილობის დაბინძურების გზით, მაგალითად *Clostridium perfringens* (აიროვანი განგრენა) და *C. tetani* (ტეტანუსი) სპორა.

სასუნთქი სისტემით (ხველება ან ცემინება) გადატანა ხდება სხვადასხვა მექანიზმით. ხველება და ცემინება ქმნის განფრქვევას, რაც შესაძლოა ვისუნთქოთ გარკვეული დროის განმავლობაში. ამ გზით ხშირად ხდება ვირუსების გადაცემა გაციების, გრიპის, ნითურასა და ნითელას შემთხვევაში. ინფიცირებულმა ადამიანებმა შესაძლოა ჰაერ-წვეთოვანი გზით დაინფიცირონ გარემო ზედაპირები. ზოგიერთი ვირუსული და ბაქტერიული დაავადებები, როგორცაა ყბაყურა, გრიპი, პნევმონია, ლეგიონელა და ნითურა, სწორედ ამგვარად ვრცელდება. სხვა სასუნთქი სისტემით გადამტანი მიკროორგანიზმები ვრცელდება ცირკულირებადი ჰაერის საშუალებით, სადაც ისინი ხვდება ნიადაგიდან, გამომშრალი წვეთებიდან ან სხვა ადგილებიდან. ბევრი პათოგენური სოკო (მაგ., *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*) წარმოადგენს საპროფიტებს და ვრცელდება სპორების ინჰალაციის გზით, თავიდან ყალიბდება სასუნთქი გზების ინფექცია და შემდეგ უკვე ხდება ინფექციის გავრცელება ორგანიზმის სხვა ადგილებში.

ორგანიზმში მოხვედრილი ბევრ საკვები (საკვები, წყალი) შეიძლება დაბინძურებული იყოს მცირე ოდენობით ადამიანის ფეკალიებით (ფეკალურ-ორალური ტრანსმისია). ამ გზით შესაძლოა მოხდეს სალმონელას (სალმონელით დაბინძურებული საკვები), ქოლერის, ჰეპატიტი A ვირუსის, პოლიოვირუსის, როტავირუსის, ნოროვირუსის, *Giardia (lamblia)* და ბევრი სხვა გამომწვევის გავრცელება, რაც ინვევს კუჭ-ნაწლავის სხვადასხვა სირთულის პათოლოგიებს.

ზოონოზური ინფექციების გადაცემა ხდება ცხოველებიდან, მაგ., შავი ჭირის გამომწვევის გადატანა ხდება კბენით. უმეტესი ზოონოზური ინფექციები გადაეცემა არაპირდაპირ ვექტორ-წარმოშობილი ტრანსმისიის გზით (უმეტესად მწერები). მექანიკური გადამტანები (ოთახის ბუზი) პასიურად ავრცელებენ პარაზიტულ, ბაქტერიულ, ვირუსულ მიკრობებს მათგან დაბინძურებული საგნებიდან. ბიოლოგიური გადამტანები (ფეხსახსრიანები) იკვებებიან ადამიანის სისხლით. ფეხსახსრიანების შიგნით ინფექციური აგენტები გადიან თავისი არსებობის ციკლის ნაწილს, გამრავლების ჩათვლით და მათი გადატანა ხდება კბენის გზით. ბევრი ბიოლოგიური გადამტანი სიცოცხლისთვის საშიში ინფექციების გავრცელების წყაროა. მნიშვნელოვანი ართროპოდები: კოლოები (ავრცელებენ მალარიას [*Plasmodium spp.*]), Arboviruses [arthropod-borne viruses], Dengue (ჰემორაგიული ცხელება), ბუზი ცეცე (ავრცელებს ტრიპანასომებს, როგორცაა *Trypanosoma cruzi*, რაც ინვევს Chagas დაავადებას სამხრეთ ამერიკაში და *T. Brucei*-ს, რომელიც ინვევს ძილის დაავადებას აფრიკაში), რწყილები (შავი ჭირი [*Yersinia pestis*], ტიფი [*Rickettsia prowazekii*], ლეიშმანია [პროტოზოული პარაზიტი *Leishmania spp.*]) და ირმის ტკიპა (*Lyme* დაავადება [*Borrelia burgdorferi*]). პათოგენები, წარმატებული შეჭრის შემდეგ, პირველად ემაგრებიან იქვე განლაგებულ ქსოვილებს. ზოგიერთი პათოგენი ქსოვილების ინვაზიის გარეშე ინვევს ლოკალურ ინფექციებს (მაგ., *V. cholera* ნაწლავურ ტრაქტში), მაშინ როდესაც სხვები

საჭიროებენ კოლონიზაციას სანყის ადგილზე და შემდეგ იქიდან გავრცელებას. სპეციფიური ზედაპირული რეცეპტორების საშუალებით მიკრობთა მიმაგრების სტაბილიზაციის მიღწევის შემდეგ იწყება კოლონიზაციის პროცესი. ქსოვილებზე დამაგრება იცავს მიკროორგანიზმებს მექანიკური, არასპეციფიური ძალების (როგორცაა ხველება) ზემოქმედებისგან, რამაც შესაძლოა გამოიწვიოს მისი მოწყვეტა. ადჰეზია მყარდება მიკროორგანიზმსა და უჯრედების ზედაპირზე არსებულ ლიგანდ/რეცეპტორებს შორის. სპეციფიურობის გათვალისწინებით წარმოებს ინფექციური აგენტების განსაზღვრულ ადგილებში (ქსოვილოვანი ტროპიზმი) ლოკალიზაცია, მაგ., გაციების ვირუსები ლოკალიზდება რესპირატორულ ტრაქტში.

ინფექციური დაავადებების განხილვისას ყურადღების ცენტრში ექცევა ცალკეული მიკრობი, რომელთა გამოყოფა და იდენტიფიცირებაც შესაძლებელია. ისინი ხშირად არიან ორგანიზმის კომპლექსური მულტიცელულარული მასის, ე.წ. ბიოფირის, ნაწილი. ბიოფირი შეიცავს მიკროორგანიზმების სახეობების ნარევს, ბაქტერიებისა და სოკოების სახით, რომელიც ჩაძირულია მიკროორგანიზმის მიერ წარმოებულ მაღალორგანიზებულ მატრიცაში. ბიოფირებში ზრდა მიკროორგანიზმებს აძლევს გადარჩენის შესაძლებლობას მასპინძლის დამცავი მექანიზმების კომპონენტებისა და ანტიბიოტიკების ჩაჭერის გზით. აღნიშნული კარგად ორგანიზებული სტრუქტურა იძლევა ანტიბიოტიკური რეზისტენტობისა და სხვა დამცავი მექანიზმების შესახებ გენეტიკური ინფორმაციის მიმოცვლის საშუალებას. ბიოფირების ფორმირება ხდება ორგანიზმში შეტანილ ხელოვნურ იმპლანტებზეც - მოწყობილობებზეც (მაგ., კათეტერები, კარდიოსტიმულატორები, გულის იმპლანტ-სარქველები, სახსრების პროტეზები, კბილის პროტეზები). ისინი ასოცირდება ქრონიკულ ინფექციებთან (სტაფილოკოკებით მდგრადი ნაზოფარინგიალური კოლონიზაცია, დიაბეტ-ასოცირებული ტერფის წყლულები, დაინფიცირებული დამწვრობები, ვაგინიტები, ოსტეომიელიტები, კისტოზური ფიბროზის მეორადი პნევმონიები, კბილის ნადებით გამოწვეული პირის ღრუს დაავადებები როგორცაა კარიესი და პერიდონტიტი).

კოლონიზაციას მოსდევს შეჭრა. წარმატებულ მიკრობულ აგენტებს გამომუშავებული აქვთ მექანიზმები ქსოვილებში შესაჭრელად და შეუძლიათ მასპინძლის სპეციფიური და არასპეციფიური დაცვითი მექანიზმების გვერდის ავლა (ანთება და იმუნიტეტი). ინვაზიის პროცესი მჭიდრო კავშირშია ქსოვილის დაზიანებასთან. უჯრედგარე პათოგენების შეჭრა ხდება ქსოვილებში პირდაპირი ინვაზიის გზით და ლიმფურ თუ სისხლის ნაკადებზე წვდომის გამო ისინი შეიძლება გავრცელდეს შინაგან ორგანოებშიც. ამგვარი ინვაზიის ფორმა მოითხოვს სხვადასხვა ვირულენტურ ფაქტორებს, ადჰეზიური მოლეკულებისა და ტოქსინების სახით, რაც პირდაპირ იწვევს ქსოვილების დაზიანებას. ობლიგატორული უჯრედშიდა პათოგენები, როგორცაა უჯრედშიდა ბაქტერიები, პარაზიტები და ვირუსები, ვრცელდება უშუალოდ უჯრედიდან უჯრედზე, გამოყოფს ინფექციურ მიკრობებს უჯრედგარე სითხეებში ან სისხლში და ამ გზით იჭრება სხვა უჯრედში. ზოგიერთი უჯრედშიდა მიკრობის შემთხვევაში შეჭრა შეიძლება იყოს ლატენტური და ხდებოდეს უჯრედების დაზიანების და გავრცელების გარეშე მანამ, სანამ არ მოხდება მიკრობის რეაქტივაცია (HSV, CMV, ტუბერკულოზი).

სისხლში ინფექციური მიკრობების არსებობას ეწოდება ბაქტერემია (ბაქტერია სისხლში), ვირემია (ვირუსი სისხლში), ფუნგემია (სოკო სისხლში) და კავშირშია მიკრობთა ორგანოებამდე ტრანსპორტირებასა და გავრცელებასთან. სეპტიცემია ეწოდება მიკრობთა სისხლში გამრავლების პროცესს (განსაკუთრებით ბაქტერიების).

მიკროორგანიზმის კლასები

ინფექციური დაავადებების გამომწვევი მიკროორგანიზმების ზომები შეიძლება იცვლებოდეს 20nm-დან (პოლიოვირუსი) 10m-მდე (სოლიტერი).

ინფექციური ბაქტერიები

ბაქტერიები წარმოადგენს ერთუჯრედიან პროკარიოტულ ორგანიზმებს, მათ არ აქვთ ბირთვი, მიტოქონდრიები, მემბრანა-დაკავშირებული ორგანოები. ისინი იყოფა შემდეგ ჯგუფებად:

- ნამდვილი ბაქტერიები, იყოფა პირდაპირი დაყოფით და შეიძლება ჰქონდეთ განსხვავებული მორფოლოგია (კოკები - სფერული, ბაცილა - ჩხირი, სპირალი - დახვეული). უმეტესი დაავადებების გამომწვევი ბაქტერიები მიეკუთვნება ამ ჯგუფს;

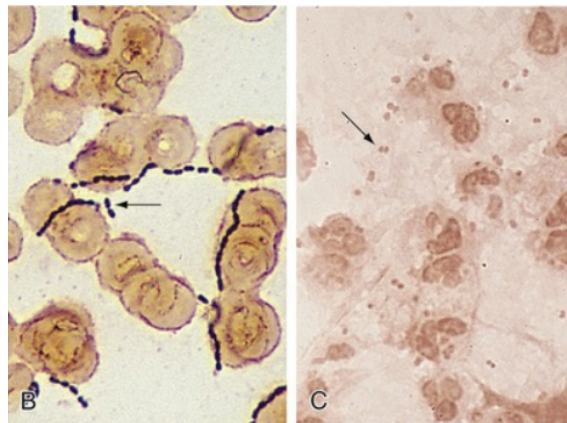
- ძაფისებრი ბაქტერიები, შესაძლოა ჰქონდეთ განშტოებები, მიცელიუმ-მსგავსი სტრუქტურები, რაც გვავიწესებს სოკოებს. მათ რიგს განეკუთვნება *Mycobacterium tuberculosis* და *Mycobacterium lepra* (ინვეფენ ტუბერკულოზსა და კეთრს);
- სპიროქეტები მოძრავი მოქნილი სპირალური ძაფებია და განეკუთვნება ანაერობებებს. ამის მაგალითებია *Borrelia recurrentis* (შექცევადი ცხელება), *Treponema pallidum* (სიფილისი) და *Borrelia burgdorferi* (ლაიმის დაავადება);
- მიკოპლაზმების უჯრედები არ ხასიათდება რიგიდულობით, მცირე ზომის და პლეომორფულია. ისინი ყველაზე მცირე ზომის და მარტივი სტრუქტურის მქონე ბაქტერიებია. *Mycoplasma pneumoniae* ინვეფს ატიპიურ პნევმონიას და *Mycoplasma genitalium* სავარაუდოდ წარმოადგენს ურეთრიტებისა და მცირე მენჯის ანთებითი დაავადებების გამომწვევს;
- რიკეტსიები განეკუთვნება მკაცრ უჯრედშიდა პარაზიტებს, რომელთაც შესაძლოა ჰქონდეთ ღეროვანი, სფერული ან პლეომორფული სტრუქტურა. ჩვეულებრივ, მათი გამავრცელებლებია მწერები და ინვეფენ მაგალითად კლდოვანი მთების ლაქოვან ცხელებასა (*Rickettsia rickettsii*) და ტიფს (*R. prowazekii*);
- ქლამიდიები უჯრედშიდა პარაზიტებია, მაგრამ აქვთ უფრო კომპლექსური უჯრედშიდა სიცოცხლის ციკლი. პირველადი ქლამიდიური პათოგენები არიან *Chlamydia trachomatis*, რომელიც ინვეფს ყველაზე დამახასიათებელ ბაქტერიულ STI (მენჯის ანთებითი დაავადებები) და თვალის ინფექციებს (კონიუქტივიტები).

ბაქტერიები შესაძლოა იყოს გრამ-დადებითი და გრამ-უარყოფითი. შეღების პროცესში გრამ-უარყოფითი ბაქტერიები ვერ ინარჩუნებენ იისფერ შეფერვას გრამ-დადებითი ბაქტერიებისგან განსხვავებით. გრამ-უარყოფით ბაქტერიებს აქვთ ლიპოპოლისაქარიდული (LPS) საფარი გარე მემბრანაში და შეიცავს ლიპიდ A-ს, ბირთვულ პოლისაქარიდებსა და ანტიგენ O-ს. LPS საფარი ასევე ცნობილია როგორც ენდოტოქსინი (სურათი 10.1).

სურათი 10.1 გრამ-უარყოფით და გრამ-დადებითი ბაქტერია

B - გრამ-დადებითი

C - გრამ-უარყოფითი



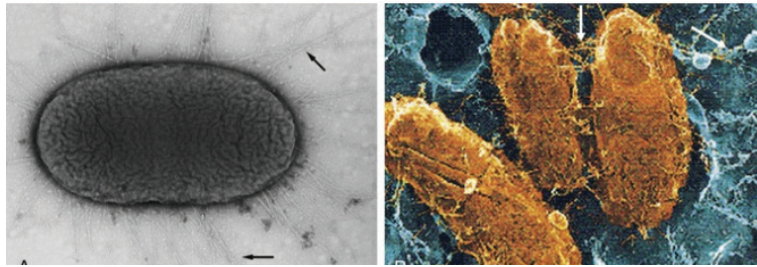
ქსოვილებში ბაქტერიული ინვაზიის მექანიზმები

ბატერიული ინვაზია

ბევრი ბაქტერია ხასიათდება სპეციფიური ზედაპირული სტრუქტურით, რაც ხელს უწყობს ბიოფირის მთლიანობის შენარჩუნებას და ქსოვილსა და უჯრედებზე მიმაგრებას. ბუსუსები/ნამწამები წარმოადგენს თხელ, ჯოხისმაგვარ გამონაზარდებს ბატერიის ზედაპირზე (სურათი 10.2). *E. coli* პათოგენური შტამები ინვეფს შარდსანვეთი გზების ინფექციებს და ხასიათდება სპეციფიური გამონაზარდ-ასოცირებული ადჰეზიური მოლეკულების (მაგ., ადჰეზინები) ნაი-

რსახეობებით, მანოზა-დამაკავშირებელი პროტეინების ჩათვლით, რომელიც უკავშირდება შარდის ბუშტის ეპითელიუმზე არსებულ სპეციფიურ გლიკოპროტეინებს.

სურათი 10.2 *Escherichia coli*-ის მიერთება საცეცებით



ფლაგელა/მოლტი (ბაქტერიის სამოძრაო საშუალება) ასევე ადჰეზიის ფუნქციის მატარებელია. *Vibrio Cholerae* ავლენს მინებების უნარს ფიბრონექტინთან, რომელიც წარმოადგენს ლორწოვანი უჯრედების ზედაპირულ ძირითად კომპონენტს. ბაქტერიული ადჰეზიის ყველაზე გავრცელებული აგენტებია შემაერთებელი ქსოვილის კომპონენტები როგორცაა ფიბრონექტინი (*S. pyogenes* [group A streptococci], *S. aureus*, *T. pallidum*), კოლაგენი, ლამინინი და ვიტრონექტინი. ზოგიერთი მიკროორგანიზმი სანყისი მიმაგრებისთვის იყენებს კოპლემენტ-დაკავშირებულ რეცეპტორებს. *Neisseria spp.* ემაგრება ეპითელიური უჯრედის მემბრანა-ასოცირებულ კოფაქტორ პროტეინს (CD46) საშარდე არხში. ეს არის კომპლემენტ-რეგულაციური პროტეინი, რომელიც უჯრედებს იცავს C3b-ის და C4b-ის ინაქტივაციის გზით. სხვები იყენებენ მონოციტ-მაკროფაგების ზედაპირზე არსებული CR3-C3b/C3bi სისტემის სხვა კომპონენტებს. დაკავშირების ამ ფორმას ვხვდებით ასევე *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila* (legionnaires disease) და *M. tuberculosis*-ის მიმაგრების დროსაც.

ტოქსინები და ბაქტერიული პროდუქტები

ბაქტერიული პათოგენები გამოიმუშავენ სხვადასხვა ტოქსინს, რითაც შესაძლოა გამოიწვიოს უჯრედის სიკვდილი, ქსოვილების დაშლა და ანთების საწინააღმდეგო დაცვა. ეგზოტოქსინები მოლეკულებია, რომელიც გამოიმუშავდება მიკრობის ზრდის პროცესში და მოქმედებს სპეციფიურად ან არასპეციფიურად შემაერთებელ ქსოვილებსა და უჯრედებზე. ეგზოტოქსინების კლასიფიკაცია წარმოებს მათი მოქმედების მექანიზმის მიხედვით. I ტიპი მოქმედებს უჯრედის ზედაპირსა და უჯრედის ფუნქციაზე, II ტიპი იწვევს მემბრანის დაზიანებას, ხოლო III ტიპი შედის უჯრედის შიგნით.

I ტიპის ტოქსინები მოიცავს სუპერანტიგენებს და სითბო-მედეგ ენდოტოქსინებს (მაგ., ტოქსინი, რომელიც მოქმედებს ნაწლავურ სისტემაზე). სუპერანტიგენები (SAGs) წარმოადგენს მოლეკულებს, რომელიც ურთიერთქმედებს მთავარ ჰისტოშეთავსებადობის კომპლექსის (MHC) II ტიპთან, ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედების ზედაპირზე და T უჯრედების რეცეპტორებთან (TCR), TCR სპეციფიურობის მიუხედავად. TCR აქტივებს ბევრად მეტ უჯრედს, ვიდრე სპეციფიური ანტიგენები და იწვევს ისეთი პროანთებითი ციტოკინების ჭარბ წარმოებას როგორცაა IL-1, IL-6 და TNF- α . Sags სხვადასხვა დაავადების გამომწვევია, მაგ., კვებითი ინტოქსიკაცია (*S. Aureus* და *C. Perfringens* სითბო-მედეგი ენტეროტოქსინები), *S. aureus*-ის ტოქსიური შოკის სინდრომი (TSST), ქუნთრუშა (*S. pyogenes* ერითროგენური ტოქსინი). *E.Coli* გამოიმუშავებს მცირე მოლეკულური წონის ტემპერატურა-მედეგ ენტეროტოქსინებს, რომელიც უკავშირდება მემბრანა შემოფარგლულ გრანულატციკლაზას და აისახება ციკლური გუანოზინმონოფოსფატის (cGMP) მატებასა და უჯრედული წყლის/ ელექტროლიტების კარგვაში.

II ტიპის ტოქსინები აზიანებს მემბრანას და მოიცავს სხვადასხვა ქვეტიპს. ქოლესტეროლ-დამოკიდებული ტოქსინები ციტოლიტებია. ისინი უკავშირდება უჯრედის ზედაპირს და ქმნის დიდი ზომის ფორებს კომპლემენტ სისტემის C9-ისა და T ციტოტოქსიური უჯრედების მიერ გამოიმუშავებული პერფორინის მსგავსად. ქოლესტეროლი საჭიროა ფორების ფორმირე-

ბისტვის. ამ ფორმით წარმოებს კალციუმისა და წყლის სწრაფი ცვლა და შედეგად ხდება უჯრედის კვდომა. *S. pneumoniae* გამოყოფს ქოლესტეროლ-დამოკიდებულ ტოქსინ პნეუმოლიზინს, რომელსაც შეუძლია ფილტვების კოლონიზაციის გამონწვევა და ბაქტერიების მაკროფაგებისგან დაცვა. აღნიშნული ტოქსინი ასევე მოიცავს RTX ციტოტოქსინის ქვეტიპს, რომელიც შედგება განმეორებადი სეკვენსებისგან. ამის მაგალითია *E. coli*-ის α -ჰემოლიზინი. α -ჰემოლიზინი არის ვირულენტობის ფაქტორი, რომელიც უფრო მეტად იწვევს საშარდე გზების ინფექციებსა და ერიტროციტების ლიზისს (როგორც საკვების წყაროს). ასევე იცავს *E. coli*-ს მაკროფაგებისა და ლიმფოციტების ლიზისგან. II ტიპის ტოქსინის მესამე ქვეტიპს განეკუთვნება ფერმენტულად აქტიური ტოქსინები. ნიადაგში არსებული *C. perfringens* (ჭრილობის დამაბინძურებელი) იწვევს აიროვან განგრენას. ყველაზე ვირულენტური ფაქტორია α -ტოქსინი ფოსფალიპაზური აქტივობით, და ეს ვირულენტობა გამოისახება ჰემოლიზში და სხვა უჯრედების მემბრანული ფოსფოლიპიდების ჰიდროლიზში.

III ტიპის ტოქსინი ძირითადად A-B ტოქსინებია. ეს არის ბაქტერიებისთვის ყველაზე მეტად დამახასიათებელი ტოქსინები. აღნიშნული ტოქსინები ბინალური ტოქსინებია, რადგან აქტივობისთვის საჭიროებს ორ კომპონენტს: ცალ-ცალკე გამოიმუშავებულ A-ტოქსინს (აქტიური) და B-ტოქსინს (დამაკავშირებელი). B კომპონენტები აქტივირდება პროტეაზებით როგორც უჯრედგარე სითხეებში, ასევე სამიზნე უჯრედების მემბრანების ზედაპირზე. აქტივირებული B კომპონენტები ორგანიზდება უჯრედულ მემბრანაზე, რათა წარმოქმნას კომპლექსი A კომპონენტებთან ერთად უჯრედებში ტრანსპორტირებისთვის. *C. difficile*-ს ჭარბი წარმოქმნა მსხვილ ნაწლავში არის გახანგრძლივებული ანტიბიოტიკოთერაპიის პირდაპირი შედეგი, რის ფონზეც ხდება კომენსალური მიკრობიომის უმეტესი ნაწილის კვდომა. *C. difficile* გამოიმუშავებს მემბრანა დამაზიანებელ ტოქსინ A-ს (ენტეროტოქსინი) და ტოქსინ B-ს (ციტოტოქსინი), რაც აზიანებს ლორწოს და გამოისახება სითხოვან დიარეასა და სიცოცხლისთვის საშიშ ფსეუდომემბრანულ კოლიტებში. *Clostridium botulinum* გამოიმუშავებს ძლიერ პარალიტიურ ნეიროტოქსინს - ბოტულინის ტოქსინს, რომელიც წარმოადგენს პარალიზურ ტოქსინს და რომელიც ბლოკავს აცეტილქოლინის წარმოშობას ნერვულ-კუნთოვან სინაფსებში და ეს ვლინდება დუნე დამბლასა და ლეტარულ გამოსავალში. A-B ტოქსინების მაგალითებია ბოტულინუმი, ტეტანოსპაზმინი, *Corynebacterium diphtheriae* (დიფტერიის ტოქსინი), *P. aeruginosa* (ეგზოტოქსინ A) და *Bacillus anthracis* (ჯილეხის ტოქსინი).

A-B ტოქსინების ქვენაწილია AB5 ტოქსინები. მისი მაგალითია *B. pertussis* (ყვიანახველას ტოქსინი), *S. dysenteriae* (Shiga ტოქსინი) და *V. Cholerae* (ქოლერა სითბო-ლაბილური ტოქსინი). AB5 ტოქსინები ქმნის A კომპონენტების არაკოვალენტურად დაკავშირებულ კომპლექსს ხუთი B კომპონენტის რგოლის შიგნით. ენდოციტოზის პროცესში A კომპონენტი აქტივირდება და ცვლის უჯრედულ ფუნქციას სიგნალური გზების ინაქტივაციის ხარჯზე (ზრდის რა უჯრედშიდა ციკლურ ადენოზინმონოფოსფატს cAMP) ან სხვა რაიმე გზით. ჯილეხის A-B ტოქსინის A კომპონენტი არის თუთია-მეტალოპროტეინაზა და ხელს უშლის უჯრედშიდა სიგნალების გადაცემას. დიფტერია რესპირატორული არხების ინფექციაა, რომელსაც თან სდევს A-B ტოქსინით გამოწვეული სისტემური გართულებები, რომელიც აინჰიბირებს ინფორმაციული RNA-ის ტრანსლაციის პროცესს და ვლინდება სისხლის წნევის დაქვეითებით, გულისა და ღვიძლის ნეკროზით, მიელინური გარსის დეგენერაციითა და ლეტალური გამოსავლით. AB5 ქოლერა ტოქსინი ზრდის ადენილატციკლაზას აქტივობას. ეს მოქმედებს ქლორის არხებზე იწვევს რა ქლორის, წყლისა და სხვა მარილების გამოდინებას ნაწლავის სანათურში. Shiga ტოქსინი, მეორე AB5 ტოქსინი, უკავშირდება ნაწლავის, თირკმლისა და ტვინის ენდოთელიუმის უჯრედულ ზედაპირზე არსებულ ნახშირწყლებს. Shiga ტოქსინი სეკრეტირდება სხვადასხვა პათოგენის მიერ, საკვებისა და წყლის დამბინძურებლის *E. coli* O157:H7-ის ჩათვლით. ტოქსინის ორგანიზმში მოხვედრისას თავიდან იწვევს სისხლიან დიარეას, რასაც შემდეგ მოსდევს ჰემოლიზური ურემიული სინდრომის განვითარება (ჰემოლიზური ანემია, თირკმლის მწვავე უკმარისობა, თრომბოციტოპენია), რაც მძიმედ მიმდინარე პათოლოგიაა და ფატალურია ბავშვებში.

ტოქსინების განსხვავებული ტიპია ენდოტოქსინები. ეგზოტოქსინებისგან განსხვავებით, ენდოტოქსინები (ე.წ. ლიპოპოლისაქარიდები LPS) შედის გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების უჯრედების კედლის სტრუქტურაში და გამოთავისუფლდება ბაქტერიის ლიზის (ან დესტრუქციის) დროს. LPS-ის ყველაზე შიდა ნაწილი - A ლიპიდი, შექმნილი პოლისაქარიდისა და ცხიმოვანი მჟავებისგან, პასუხისმგებელია ტოქსინის აქტივობაზე. ენდოტოქსინები ასევე შესაძლოა

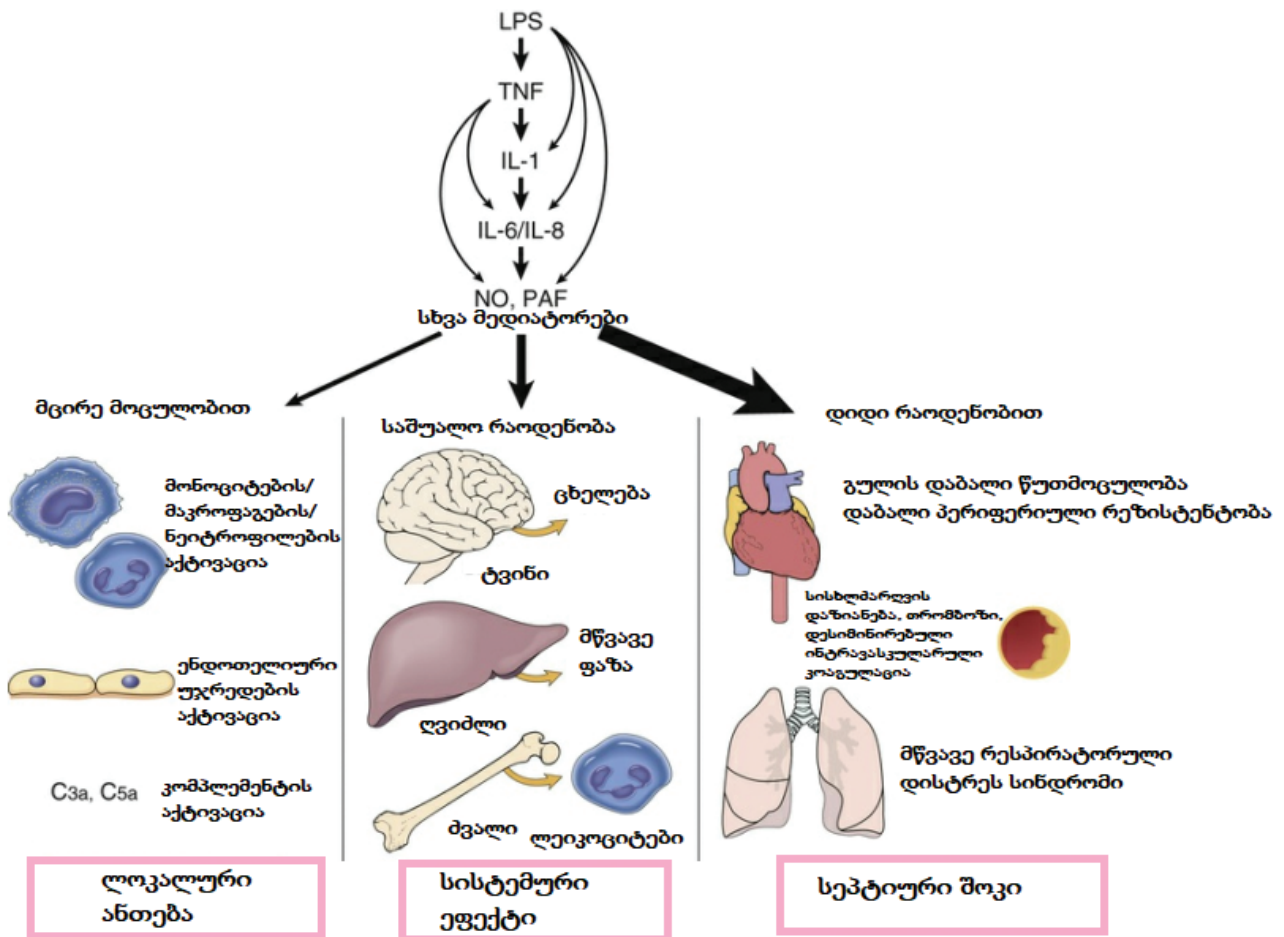
გამოიყოს ბაქტერიის ზრდის პროცესში ან ანტიბიოტიკებით მკურნალობისას. ამიტომ ანტიბიოტიკები არ გამოდგება ენდოტოქსინის ზემოქმედების პრევენციისთვის.

დიდი ოდენობით ენდოტოქსინების გამოყოფამ შესაძლოა მიგვიყვანოს შოკის განვითარებად (სეპტიური შოკი), რაც სიკვდილის ძირითადი მიზეზია ინტენსიური თერაპიის განყოფილებებში. ენდოტოქსინების გამოყოფი ბაქტერიები არიან პიროგენული ბაქტერიები, რადგან წარმოადგენენ ანთებითი მედიატორების სტიმულატორებს და იწვევენ ცხელებას და ლოკალურ თუ სისტემურ ანთებით ეფექტებს (სურათი 10.3). სისხლში მოხვედრისას ენდოტოქსინები ახდენს სისხლძრველებზე მოქმედი ვაზოაქტიური პეპტიდებისა და ციტოკინების გამოთავისუფლებას. ასევე იწვევენ ვაზოდილატაციას, რის გამოც მცირდება არტერიული წნევა, კლებულობს ჟანგბადით მომარაგება და ვლინდება კარდიოვასკულური შოკი. ენდოტოქსინებმა შესაძლოა გამოიწვიოს კოაგულაციური კასკადის აქტივაცია და მიგვიყვანოს დისემინაციურ (ანუ დიფუზიურ) ინტრავასკულარულ კოაგულაციამდე. ასევე ენდოტოქსინები იწვევს მაკროფაგების მიერ TNF- α -ს გამოთავისუფლებას. TNF წარმოადგენს ძლიერ პროანთებით ციტოკინს. მას უწოდებენ ასევე კაქექტინს, ის გარკვეულ როლს თამაშობს სიმსივნის მქონე პაციენტების კახექსიური მდგომარეობის განვითარებაში (გამოფიტვის სინდრომი).

სურათი 10.3 ბაქტერიული ენდოტოქსინის, ლიპოპოლისაქარიდის (LPS)

აქტივობა

- TNF - სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი
- (IL-1) - ინტერლეიკინ-1
- (IL-6) - ინტერლეიკინ-6
- (IL-8) - ინტერლეიკინ-8
- NO - აზოტის ოქსიდი
- PAF თრომბოციტების აქტივაციის ფაქტორი



ბაქტერიები ტოქსინებთან ერთად ასევე გამოიმუშავენ ფერმენტებს. ფერმენტები არ არიან ერთი უჯრედის ან უჯრედული რეცეპტორის მიმართ სპეციფიური. ისინი ზოგადად ხელს უწყობენ მიკრობის გავრცელებას და მათ *invasions*-საც უწოდებენ. მეორეული ეფექტი შესაძლოა იყოს ქსოვილებისა და ორგანოების მნიშვნელოვანი დაზიანება.

ინფექციის ადგილი მოიცავს ფართო სპექტრის პროტეაზებს, ლიპაზებს, დიოქსირიბონუკლეაზებს (*DNases*) და სხვა ენზიმებს. უმეტესი ტოქსიური ფერმენტების სეკრეცია საერთოა ფართო სპექტრის პათოგენებისთვის, თუმცა აქ განხილული მათი სხვა ანალოგები სპეციფიურია კონკრეტული შტამებისთვის. ზოგიერთი პროტეაზა ხელს უწყობს ანთებითი და იმუნური სისტემებისგან დაცვას პლაზმის სისტემის (კომპლემენტი, შედედება, ფიბრინოლიზისი), იმუნოგლობულინების, ციტოკინებისა და ანტიმიკრობული პეპტიდების კომპონენტების მონელების ხარჯზე. უმეტესობა ასუსტებს გარშემო არსებულ შემაერთებელ ქსოვილებს და ხელს უწყობს ინვაზიას. ჰიალურონიდაზა ხშირად გამოიმუშავდება *Streptococci*, *Staphylococci* და *Clostridia*-ის მიერ მატრიცაში ჰიალურონის მჟავას პოლიმერების დასაშლელად. კოლაგენაზა სხვადასხვა კლოსტრიდიის პროდუქტია, რომელიც შლის უჯრედშიდა მატრიცას კუნთებში განგრენის დროს. ნეიროამინიდაზა არის *V. Cholerae*-ს და *S. dysenteriae*-ის მსგავსი ნაწლავური პათოგენების დამახასიათებელი პროდუქტი. ის იწვევს სიალის მჟავას დეგრადაციას. სიალის მჟავა კი აძლიერებს ნაწლავის ეპითელურ შემაერთებელ ქსოვილოვან სისტემებს. კინაზები, როგორცაა სტრეპტოკინაზა და სტაფილოკინაზა, ააქტივებს პლაზმინოგენს დიდი თრომბების მონელების მიზნით, რაც გავლენას ახდენს ბაქტერიების გავრცელებაზე.

ბევრი ფერმენტი მოქმედებს ქსოვილოვანი უჯრედების მემბრანებზე და იწვევს მათ ლიზისს. ზოგიერთი ჰემოლიზინი (ისინი, რომელიც იწვევს ერითროციტების ლიზისს) ან ლეიკოციტინები (ისინი, რომელიც იწვევს ფაგოციტების ლიზისს) წარმოადგენს ფორებ-წარმოქმნელ ფერმენტებს. ფერმენტების მეორე ჯგუფი (ლეციტინაზები ან ფოსფოლიპაზები) იწვევს მემბრანის ლიპიდებს, რაც აისახება ჰემოლიზისში ან კვდომაში. *C. perfringens* გამოიმუშავებს ფოსფოლიპაზებსა და ლეციტინაზებს, რომელიც აცალკევებს უჯრედული მემბრანის ფოსფოლიპიდების პოლარულ თავს ან შლის ფოსფატიდილქოლინს (ლეციტინი) უმეტესი უჯრედების მემბრანაზე.

ზოგიერთი ფერმენტი ინვაზიის პროცესში თამაშობს მეორეულ როლს, მაგ., მატრიცის კომპონენტებზე ადჰეზიის შემთხვევაში. *Yersinia pestis* (შავი ჭირი) გამოიმუშავებს პლაზმინოგენ აქტივატორ პროტეაზას, რომელსაც შესწევს პლაზმინის მიმართ პლაზმინოგენის გააქტივების უნარი. ის იწვევს თრომბების განოვასა და კოლაგენების აქტივაციას. ბაქტერიულ უჯრედზე გამოსახვისას, ის მჭიდროდ უკავშირდება ლამინის მატრიცაზე და ხელს უწყობს შეჭრას. *S. agalactiae* (ჯგუფი *B Streptococcus*) გამოყოფს სერინპროტეაზას, *C5a* პეპტიდაზას, რაც იწვევს *C5a* ქემოტაქსური ფაქტორის დეგრადაციას, მაგრამ ამასთანავე ხასიათდება ფიბრონექტინის მიმართ მაღალი შესაბამისობით.

ბაქტერიულ ინფექციებზე დესტრუქციული ანთებითი და იმუნური პასუხი

ხშირ შემთხვევაში ინფექციით გამოწვეული ქსოვილოვანი დაზიანება მეორეულია. ინფექციური მიკრობები თავიდან იწვევს ანთებითი და იმუნური პასუხის ინიცირებას (ფაგოციტური უჯრედების ინფილტრატების და T უჯრედების ჩათვლით), ანტისხეულების გამოიმუშავებას და პლაზმური სისტემის აქტივაციას (კომპლემენტი, შედედება). ზოგიერთი ანტიგენ სპეციფიურია (T უჯრედები, ანტისხეულები), ზოგი კი არა (მაგ., ფაგოციტები). ანთებითი და იმუნური უჯრედების მიერ გამოყოფილი ციტოკინებისა და ქემოკინების ფუნქციაა დაბლოკოს მიკრობთა გამრავლება და გავრცელება. ამასთან ბევრი მათგანი აზიანებს გარშემო ქსოვილებს.

ანტისხეულები იბრძვის მიკრობის ანტიგენების საწინააღმდეგოდ. ხსნადი ანტიგენების ჭარბად გამოყოფა ანტისხეულებთან რეაქციის, სისხლსა და ქსოვილებში იმუნოკომპლექსების წარმოქმნისა და ანთებითი პროცესების აქტივაციის საწინდარია. რადგან ანტიგენები უცხო წარმომავლობისაა, ქსოვილის დაზიანების მექანიზმი კლასიფიცირდება როგორც ალერგიული და ის უნდა იყოს II ტიპის რეაქცია, თუ ისინი ექსპრესირებულია უჯრედის ზედაპირზე ან III ტიპის, თუკი იმუნოკომპლექსები ცირკულაციურია, მაგ., *S. pyogenes* ან *T. Palladium*-ით ინიცირე-

ბული ადამიანები არიან III ტიპის ჰიპერმგრძობიარე რექციების სიმპტომების (ლვიძლისა და ვასკულარული ანთებითი პროცესების ჩათვლით) გამოვლენის რისკის ქვეშ.

უჯრედშიდა მიკრობების ან მდგრადი ინფექციების სანინალმდეგო ტიპიური ანთებითი და იმუნური რეაქციები მოიცავს უჯრედ-მედიაციურ პასუხს T უჯრედების, მაკროფაგებისა და ნეიტროფილების ინფილტრაციასთან ერთად. ანთების ადგილი მიწვდომადია პროანთებითი ციტოკინებისთვის. ადამიანის რეაქციის ზრდის ფონზე მატულობს დამაზიანებელი ზემოქმედება გარშემო ჯანმრთელ ქსოვილებზე. ბევრი ამ ინფექციებიდან ძნელად აღმოსაფხვრელია, რასაც მივყავართ ციტოკინების პროგრესული მატებისკენ. მდგრადი ინფექციები (მაგ., *M. tuberculosis*) იწვევს გრანულომის ფორმირებას, რაც აზიანებს მისი წარმოქმნის ადგილს-ორგანოს (მაგ., ფილტვები).

იმუნური და ანთებითი სისტემების თავის არიდება ბაქტერიების მიერ

მიკრობების მიერ ადამიანის ანთებითი და იმუნური სისტემების თავის არიდების გზები მრავალნაირია, მაგრამ მათ შორის ყველაზე გავრცელებულია რამდენიმე მათგანი.

სწრაფი პროგრესირება

სწრაფი პროგრესირების მექანიზმი დამახასიათებელია ბაქტერიებისა და ვირუსებისთვის. რადგან პირველადმა პასუხმა შეიძლება მოითხოვოს 3-5 დღე (დამცველობით დონეს რომ მი-აღწიოს), ამიტომ ზოგიერთი მიკრობი ვრცელდება ბევრად უფრო სწრაფად, ვიდრე იმუნური სისტემა რეაგირებს მასზე, მაგ., *V. cholerae* იწვევს ძლიერ დეჰიდრატაციას და დიარეას, ხასიათდება 60%-იანი ლეტალური გამოსავლით და ვითარდება შეჭრიდან 2-3 დღეში.

ბაქტერიული დაცვა ფაგოციტოზისა და უჯრედშიდა დაშლის სანინალმდეგოდ

ანტიფაგოციტური კაფსულები დამახასიათებელია იმ პათოგენებისთვის, რომელიც იწვევს პნევმონიებსა და მენინგიტებს. კაფსულა უმეტესად პოლისაქარიდულია, თუმცა მის სტრუქტურაში შესაძლოა იყოს სხვა ცილოვანი კომპონენტებიც. ნიმუშები მოიცავს პნევმოკოკების სქელ პოლისაქარიდულ საფარს (*S. pneumoniae*), ცვილისებრ კაფსულას ტუბერკულოზის ბაცილის გარშემო (*M. tuberculosis*), პოლისაქარიდულ „ლორწოვან“ კაფსულას (*P. aeruginosa*) და M პროტეინს (*S. pyogenes*).

ზოგიერთი ბაქტერიული ტოქსინი და უჯრედგარე ფერმენტი კლავს ფაგოციტურ უჯრედებს (მაგ., *P. aeruginosa* ეგზოტოქსინი A). სტაფილოკოკური ჰემოლიზინები და *B. Anthracis*-ისა და *B. pertussis*-ის ტოქსინები თრგუნავს ფაგოციტოზს და ქიმიოტაქსური ერთეულების აქტივობებს. აღნიშნული კომპონენტები ტოქსიურია უჯრედისთვის. სტრუქტოკოკური პროდუქტები როგორცაა სტრუქტოლიზინ O, უკავშირდება ფაგოლიზოსომების მემბრანულ ქოლესტეროლს და წარმოქმნილი ლიზოსომური ფერმენტების საშუალებით ბიძგს აძლევს დაშლის პროცესს.

ჩვეულებრივ, მაკროფაგები ეფექტურად კლავს ბაქტერიებს, მაგრამ გადარჩენის უჯრედშიდა მექანიზმებმა განიცადეს ევოლუცია ინფექციური აგენტების სასარგებლოდ. *Intracellular bacteria*-ს შეუძლია გადარჩეს და გამრავლდეს მაკროფაგებში (*Brucella*, *Listeria*, *M. leprae*, *M. tuberculosis*) ან სხვა უჯრედებში. ბაქტერიები კვდება ლიზოსომური გრანულების ფაგოსომებთან შერწყმისას ფაგოლიზოსომების წარმოქმნისას და ჟანგბად-დამოკიდებულ და ჟანგბად-დამოუკიდებელ მექანიზმების გააქტივებისას. *M. tuberculosis* გამოიმუშავებს ტოქსინებს, რომელიც ხელს უშლის ამ შერწყმას და, შესაბამისად, გარემოც ამ ფაგოსომებში რჩება არატოქსიური.

ბაქტერიების განადგურების თავიდან აცილების კიდევ ერთი მექანიზმია ფაგოლიზოსომებში ტოქსიური გარემოს განეიტრალება. კატალაზა და სუპეროქსიდ დისმუტაზა (*N. gonorrhoeae*, *Brucella abortus*) შლის ტოქსიურ ჟანგბადის ნაერთებს, რომელიც, თავის მხრივ, წარმოქმნილია ჰექსოზამონოფოსფატური შუნტით.

განადგურების პროცესის აცილების მესამე გზაა გაქცევა ფაგოსომებისგან. ლიზინები (*Shigella*-ს ჰემოლიზინი, *L. Monocytogenes*-ის ლისტერიოლიზინი O და ფოსფოლიპაზა C, *Rickettsia spp.*-ს ფოსფოლიპაზა A) წარმოადგენს სეკრეტირებად ფერმენტებს და მათი დანიშ-

ნულებათ ანარმონ ფაგოსომური მემბრანის დაშლა და ბაქტერიების გამოყოფა ციტოპლაზმაში, სადაც ხდება მათი გამრავლება.

ბაქტერიული ანტიგენების ამოცნობის დაბლოკვა

ბაქტერიები, რომელიც „იფუთება“ ადამიანის პროტეინებით, ახერხებს იმუნური სისტემის მოტყუებას შენიღბული ანტიგენებით. ზოგიერთი ბაქტერიული ზედაპირული პროტეინი (მაგ., *S. pyogenes*-ის პროტეინ **G**) უკავშირდება ანტისხეულის **Fc** ბოლოს და ქმნის დამცავ „მოსასხამს“ თავისი პროტეინისთვის. **Fc**-თან კავშირი თრგუნავს ანტისხეულის ორიენტაციას, რის გამოც ვერ ხერხდება კომპლემენტის აქტივაცია ან ფაგოციტოზი. მაგ., *T. pallidum* „იფუთება“ ფიბრონექტინით. კაფსულები შეიძლება შეიცავდეს სიალის მჟავას (*E. coli* **K-12**), რომელიც ძალიან ჰგავს ადამიანის უმეტესი უჯრედების ზედაპირზე არსებულ სიალის მჟავას ან ჰიალურონის მჟავას (სტრეპტოკოკის **A** ჯგუფი), რომელიც, თავის მხრივ, წარმოადგენს ნორმალური შემადგენელი ქსოვილის ძირითად ნაერთს.

ანტიგენური ვარიაციები საშუალებას აძლევს პათოგენებს შეცვალონ ზედაპირული ანტიგენები, რომელიც იმუნური პასუხის სამიზნეს წარმოადგენს. ადამიანი გამოიმუშავებს დაცვისთვის საჭირო ოდენობით ანტისხეულებს, რაზეც პათოგენი პასუხობს ანტიგენების ცვლილებითა და რეზისტენტობით. ანტიგენური ცვლილებების სამი მექანიზმი შემდეგია: მუტაცია (ცვლილება ან შეცდომა გენის სტრუქტურაში), რეკომბინაცია (უჯრედებს შორის დნმ-ის ფრაგმენტების მიმოცვლა, რის შედეგად მიიღება დნმ-ის ახლი სეკვენსი და გენური ვარიაცია) და გენების გადათვა (გენების ჩართვა-გამორთვა და შედეგად გენური ვარიაციები).

Neisseria იყენებს წამნამებს/ბუსუსებს ეპითელიუმზე მისამაგრებლად. ანტიგენების სანინაალმდეგო ანტისხეულები იწვევს კავშირის გაუქმებას. *Neisseria* განიცდის ფაზურ გადანაცვლებას, რომლის დროსაც ბუსუსის ანტიგენები განიცდის ცვლილებებს 10-11 ხელმისაწვდომი ანტიგენიდან ერთი კომპლექტის თანმიმდევრული დათრგუნვითა და სხვების აქტივაციით. ბევრი ბაქტერია ხასიათდება დიდი ოდენობის სახეობათაშორისი გასხვავებული ანტიგენური ტიპებით (სეროტიპებით). სტრეპტოკოკის **A** ჯგუფის მინიმუმ 80 შტამი ახდენს კაფსულური **M** ცილის სხვადასხვა სეროტიპის ექსპრესიას. *S. Pneumoniae*-ს უვლინდება მინიმუმ 100 სეროტიპი კაფსულურ პოლისაქარიდის შესაბამისად. ზოგიერთი გრამ-უარყოფითი ბაქტერია უბრუნდება „უხემ“ ფორმას, სადაც სეროტიპ სპეციფიური ნახშირწყლები იშლება, რაც აისახება ანტისხეულების მიმართ რეზისტენტობაში და კომპლემენტის გააქტივებაში.

ბაქტერიაზე იმუნური პასუხის ბლოკირება

ბაქტერიას შეუძლია სპონტანურად წარმოქმნას ზედაპირული მოლეკულები, რის საშუალებითაც ის უკავშირდება ანტისხეულს და ანეიტრალებს მას. ეს მოიცავს გრამ-უარყოფითი ბაქტერიიდან ანტისხეულებს და *S. pneumoniae* და *N.meningitidis*-დან კაფსულარულ ანტიგენებს. ხსნადი ანტიგენების დიდი რაოდენობით გამოიმუშავება შეიძლება გახდეს იმუნურ კომპლექსების ფორმირების მიზეზი.

ბაქტერიას შეუძლია იმუნური და ანთებითი სისტემის მოლეკულების დაშლა. **IgA** პროტეაზა, გამოიმუშავებული მენინგიტის გამომწვევი მიკროორგანიზმებით და სხვა მასთან დაკავშირებული ბაქტერიებით, (*N. Gonorrhoeae*, *N. Meningitidis*, *S. pneumoniae*, და *H. influenzae*.) იწვევს **IgA**-ს დაშლას განშტოების რეგიონში **Fc** და **Fab'2** არაეფექტურ რეგიონებად. სალმონელას მემბრანული პროტეაზა იწვევს დეფენზინისა და კათელიციდინის მსგავსი არასპეციფიური ანტი-მიკრობული მოლეკულების დაშლას.

ბაქტერიული ინფექციის სანინაალმდეგო დაცვის ძირითადი კომპონენტია კომპლემენტი და ამისთვის წარმოიქმნება ოფსონინები (**C3b**) და ქიმოტაქტური ფაქტორები (**C3a**, **C5a**) ნეიტროფილებისთვის. ტეიქოის მჟავა გრამ-დადებითი უჯრედების ზედაპირზე განაპირობებს რეზისტენტობის გამოიმუშავებას კომპლემენტ-მედიაციური ლიზისის სანინაალმდეგოდ. ბაქტერიული რეგულაციური პროტეინები (მაგ., *Borrelia* კომპლემენტ-რეგულაციური-მიმღები პროტეინი, *Neisseria* პორინები და სტრეპტოკოკის **M** პროტეინების ოჯახის წევრები) მოქმედებს კომპლემენტის აქტივაციაზე **C3** კონვერტაზა კომპლექსის დესტაბილიზაციისა და **C3b** ოფსო-

ნინის დაშლი გზით. *Pseudomonas* გამოიმუშავებს ელასტაზას (შლის კომპლემენტის სისტემის C3-ს) და 56-kDa პროტეაზას (შლის C5a ქიმოტაქტიურ ფაქტორს).

ზოგიერთ ბაქტერიულ პათოგენს შესწევს იმუნური სისტემის დათრგუნვის უნარი, როგორც საკუთარი ანტიგენების, ასევე სხვა ანტიგენების მიმართ. ქრონიკული ბაქტერიული ინფექციები მსგავსი კეთრის (*M. leprae*) და ტუბერკულოზის (*M. tuberculosis*), წარმოქმნის ენერგია (სუპრესირებული ენერგია ბევრი ანტიგენის მიმართ) ინფიცირებულ მასპინძელში. *Helicobacter pylori* გამოიმუშავებს LPS-ს, რაც უკავშირდება დენდრიტულ უჯრედებს და ბლოკავს T-ჰელპერ 1-ის უჯრედების წარმოქმნას (Th1) და იმ ტოქსინებს, რითიც იბლოკება T-უჯრედის IL-2 რეცეპტორ სიგნალის გზა და ამასთან ინჰიბირდება Th უჯრედების მომნიფების პროცესი და ინდუცირდება Th17 პასუხი, რაც აუარესებს ანთებით რეაქციებს.

სოკოვანი ინფექცია

სოკოები განეკუთვნება ეუკარიოტულ მიკროორგანიზმებს და ხასიათდება სქელი, უხეში უჯრედული კედლით და მრავალფეროვანი კომპლექსური სტრუქტურების წარმოქმნის უნარით. სოკო შეიძლება გაიზარდოს დატოტვილი ფილამენტების მქონე ობის სოკოს ან ბადისებრი მიცელიუმის სტრუქტურის სახით (მაგ., *Aspergillus spp.* ინვევს ასპერგილოზს), ოვალური ან სფერული ფორმებით საფუარის სახით (მაგ., *Candida albicans* ინვევს კანდიდოზს) და დიმორფული სახით ქსოვილებში საფუარის მსგავსი და კულტურაში მიცელიუმის შესახედაობით გარეგნობით (*Histoplasma capsulatum* ინვევს რესპირატორულ დაავადებას - ჰისტოპლაზმოზს). ობის სოკოები აერობული ორგანიზმებია, ხოლო საფუარები ფაკულტატური ანაერობები. უჯრედის კედელი აგებულია პოლისაქარიდებით, რომელიც განსხვავდება ბაქტერიის პეპტიდოგლიკანებისგან და რეზისტენტულია ბაქტერიული უჯრედული კედლის ინჰიბიტორების მიმართ, როგორცაა პენიცილინი და ცეფალოსპორინი. ბაქტერიისგან განსხვავებით სოკოს ციტოზოლი შეიცავს ორგანელებს: მიტოქონდრიას, გოლჯის კომპლექსს, მიკრომილაკებს, მიკროვეზიკულებს, ენდოპლაზმურ რეტიკულუმს და ბირთვს. ღრმა ან სისტემური ინფექციების სამკურნალო ბევრი სოკოს სანინაალმდეგო მედიკამენტი (მაგ., ამფოტერიცინი B, კეტოკონაზოლი, ფლუკონაზოლი) ტოქსიურია მასპინძელი ორგანიზმისთვის, რადგან სოკოს უჯრედული აგებულება ადამიანის უჯრედების მსგავსია.

სოკოებით გამოწვეულ ინფექციებს ეწოდება მიკოზები. სოკოვანი ბევრი პათოგენი (მაგ., *H. capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*) წარმოადგენს საპროფიტებს და გადაცემა ინჰალაციური გზით ან დაბინძურებული ჭრილობებიდან. კლინიკურად მნიშვნელოვანი სოკოები არსებობს როგორც ადამიანის კომენსალები ან ინვევს კანის, ფრჩხილების, თმების, პირის ღრუს და ვაგინალური ლორწოვანი გარსის მსუბუქ ინფექციებს (ზედაპირული მიკოზები): ესენია დერმატოფიტები (მაგ., *Tineas*) და საფუარები (მაგ., *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*).

ადამიანიდან ადამიანზე გადაცემა გულისხმობს დერმატოფიტების (*Tinea pedis* - ტერფის ეპიდერმოფიტია, *T. capitis* - სკალპის ჭია და *T. unguium* - ფრჩხილების სოკოვანი დაავადება) გადაცემას. სისტემური მიკოზები, ზოგადად, სპორებით დაბინძურებული ჰაერის შესუნთქვის შედეგია და ვლინდება პულმონური ინფექციების სახით. ინფექცია, რომელიც ვრცელდება სხვა ორგანოებზეც, შესაძლოა იყოს სიცოცხლისთვის საშიში. პირობით პათოგენური სოკოებით გამოწვეული მიკოზები, როგორც წესი, მეორეული გამოვლინებაა ისეთი დაავადებების როგორცაა გენეტიკური დეფექტები, HIV, სიმსივნეები და ამის მიზეზი შესაძლოა იყოს ასევე გადანერგილი ორგანოს მოცილების სანინაალმდეგო მედიკამენტების მიღება.

სოკოს დიაგნოსტიკა შესაძლებელია მიკროსკოპის ქვეშ. ნიმუშები მუშავდება კალიუმის ჰიდროქსიდით და იღებება სფეროსა და ძაფების ვიზუალიზაციის გასაუმჯობესებლად. ნიმუშები ასევე კულტივირდება. კანის ტესტები გამოიყენება *Aspergillus*-ის სახეობების შემთხვევაში.

სოკოვანი ინვაზიისა და ქსოვილოვანი დაზიანების მექანიზმები

ეპითელიუმზე სპეციფიური ადჰეზია უზრუნველყოფილია სოკოვან ზედაპირზე არსებული პოლისაქარიდებით. გლუკანების, მანანების, გლიკოპროტეინისა და ჩიტინის მოლეკულები ემაგრება მასპინძლის რეცეპტორებს, Toll-მსგავსი რეცეპტორების (TLRs), მანოზას რეცეპტორებისა და კადერინების ჩათვლით. სხვადასხვა სოკოს (მაგ., *C. albicans*) უჯრედის კედელზე ად-

ჰეზიური მოლეკულები, აგლუტინინის მსგავსი სეკვენსი 3 (ALS3) ხელს უწყობს ეპითელიალურ უჯრედებზე მიმაგრებას, რის გამოც იოლდება ინპლანტებისა და სხვა სამედიცინო აპარატების ინფიცირება.

Pneumocystis jiroveci ინფექცია სერიოზულ პრობლემას წარმოადგენს AIDS-ით დაავადებული ადამიანებისთვის. სოკოების მსგავსად *Pneumocystis*-საც გააჩნია სასიცოცხლო ციკლის ორი ფორმა: ცისტები და ტროფიკული ფორმა. ცისტები მიძინებული, უფრო გლობულარული, სქელ-კედლიანი ფორმაა, რომლის გახლეჩვის დროსაც ხდება დიდი რაოდენობით სპორების გამოთავისუფლება. ტროფიკული ფორმა (ტროფოზოიტი) კი არის ინფექციური და პოლიფერაციული ფორმა. ორი ზედაპირული პროტეინი, გლიკოპროტეინი A (gpA) და მთავარი ზედაპირული გლიკოპროტეინი (MSG) ხელს უწყობს პროფოზოიტის მიმაგრებას ალვეოლურ ეპითელიალურ უჯრედებზე, რის შემდეგაც ყალიბდება პნევმონია.

სოკოვანი პროდუქტები და ტოქსინები

როგორც წესი პათოგენური სოკოები არ წარმოქმნის ტოქსინებს ვირულენტური ფაქტორების სახით. ერთადერთ იდენტიფიცირებულ ვირულენტურ პეპტიდურ ტოქსინს წარმოადგენს ციტოლიტური ტოქსინი (კანდიდალიზინი), რომელიც საკვანძო ნაერთია *C. albicans* ლორწოვანი გარსის ინფექციის დროს. ობის სოკოების მიერ გარემოში გამოყოფილი რამდენიმე ტოქსინი ინვეს დაავადებას სოკოვანი ინფიცირების გარეშე. მიკოტოქსინებს გამოიმუშავებს ობის სოკოები, რომელიც იზრდება თხილზე, ბარდაზე და მარცვლეულზე. ამ ტოქსინების მიღება მოქმედებს კუნთოვან კოორდინაციაზე, ინვეს ტრემორს და შესაძლოა იყოს ფატალური. სხვა სოკოს ტოქსინებმა შესაძლოა გამოიწვიოს სიმსივნეები, განსაკუთრებით კარცენოგენურია *Aspergillus*-ის მიერ გამოყოფილი აფლატოქსინები.

სოკოები აზიანებს ქსოვილებს ბაქტერიული მექანიზმების მსგავსად, ფერმენტების პირდაპირი გამოყოფით ან არაპირდაპირ ანთებითი პროცესების ინიციაციით. სეკრეტირებული ფერმენტებით (პროტეაზები, ფოსფოლიპაზები, ელასტაზები) ქსოვილებისა და უჯრედშიდა მატრიცების დაზიანებისას ხდება ამ ქსოვილის დაშლა და უჯრედის ნეკროზი.

სოკოვან ინფექციაზე დესტრუქციული იმუნური და ანთებითი პასუხი

სოკოვანი ინფექციების მიმართ ტიპური იმუნური და ანთებითი პასუხები მოიცავს მაკროფაგ, ნეიტროფილ და T-უჯრედ ინფილტრაციების საფუძველზე უჯრედ-მედიაციურ პასუხს. ამ სისტემების მხრიდან ძნელია სოკოვანი ინფექციების ერადიკაცია, რასაც მოჰყვება პროანთებითი ციტოკინების დაგროვება. ჰიპერანთებითი პასუხი აძლიერებს *A. Fumigatus*-ის ვირულენტობას ადჰეზიურობისა და ინვაზიურობის მატების ხარჯზე. მასპინძლის გაძლიერებული საპასუხო რეაქციის ხარჯზე თავს იჩენს გარშემო ჯანმრთელ ქსოვილებზე დესტრუქციული ზემოქმედება. მდგრადი ინფექციების შემთხვევაში ფორმირდება გრანულომები, რომელიც აქვეითებს ინფიცირებული ქსოვილის ნორმალურ ფუნქციებს.

სპორებითა და ხსნადი ანტიგენებით გამოწვეული ფილტვების ანთება გამოისახება IgE-სა და ალერგიულ პნეუმონიტებში (ფილტვების ანთება). ამის მაგალითია ალერგიული გრონქოპულმონალური ასპერგილოზი და ალერგიული სოკოვანი სინუსიტები. ორივე განეკუთვნება I ტიპის ალერგიულ რეაქციებს. პოხიერი უჯრედების ჭარბმა დეგრანულაციამ შესაძლოა გამოიწვიოს ანაფილაქსიური შოკიც კი.

სოკოების ანთებითი და იმუნური სისტემებიდან თავის დაღწევის მექანიზმი

სოკოვანი ინფექციის მიმართ მასპინძლის დაცვის მახასიათებლები მოიცავს ნეიტროფილებისა და მაკროფაგების ფუნგისტატიკურ თვისებებს. T ლიმფოციტების როლი ძალიან მნიშვნელოვანია ინფექციების გავრცელების შეფერხებისა და ციტოკინების წარმოქმნის თვალსაზრისით, რაც, თავის მხრივ, ააქტივებს მაკროფაგებს.

ადამიანის დამცავი მექანიზმის მიმართ რეზისტენტობა კომპლექსური მახასიათებელია და მოითხოვს რამდენიმე გენის ექსპრესიას ინფექციის სხვადასხვა ადგილსა და სხვადასხვა სტადი-

აზე. პათოგენური სოკოები ძირითადად დიმორფულია (*H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*) და აღენიშნებათ მასპინძლის ორგანიზმისადმი ადაპტაციის კუთხით მზაობა. ადაპტაცია ხდება ტემპერატურული ცვლილებების, ჟანგბადის დაბალი დონის, უფრო ტუტე pH მაჩვენებლისა და სხვა პარამეტრების მიმართ, რასაც განაპირობებს მორფოლოგიური ცვლილებები და არავირულენტური ობის სოკოვანი ფორმებიდან ვირულენტურ საფუარის ფორმებზე წონასწორობის გადასვლა. მსგავსი პირობები ასევე განაპირობებს საფუარების (მაგ., *C. albicans*) გადასვლას კიდევ უფრო ვირულენტურ ფორმაში.

ისევე როგორც პარაზიტების ასევე სოკოს შემთხვევაშიც სწრაფი პროგრესი არ წარმოადგენს იმუნური დაცვიდან თავის დაღწევის მთავარ მექანიზმს.

ფაგოციტოზისა და უჯრედშიდა დაშლისგან სოკოების დაცვა

კაფსულირებული საფუარის უჯრედები (*Cryptococcus neoformans*) უფრო რეზისტენტულია ფაგოციტოზის მიმართ არაკაფსულირებულ ფორმებთან შედარებით. კაფსულა არის ანტიფაგოციტური საშუალება, რომელიც ნიღბავს ზედაპირულ PAMPs (პათოგენ ასოცირებული მოლეკულის ნიმუშები) და აინჰიბირებს PRRs-ის (ნიმუშის ამომცნობი რეცეპტორები) მიერ ამოცნობას ფაგოციტებსა და ეპითელიალურ უჯრედებზე.

Aspergillus fumigatus და სხვა სოკოები წარმოქმნის ტოქსიურ მეტაბოლიტებს (მაგ., გლიოტოქსინი), რაც აინჰიბირებს მაკროფაგებს და ნეიტროფილებს ფაგოციტოზის დროს. გლიოტოქსინის მსგავსი მოლეკულები იწვევს ანთებითი პროცესების ინიციაციას (პოხიერი უჯრედების აქტივაციის, დეგრანულაციისა და ლეიკოტრიენებისა და ციტოკინების სეკრეციის დათრგუნვით).

მიუხედავად ფაგოციტური უჯრედების მიერ სოკოების წარმატებულად გადაყლაპვისა, სოკოებს მაინც შესწევთ უჯრედშიდა კომპლექსური პროცესების გამომუშავების უნარი გადარჩენის მიზნით. პათოგენური სოკოები ძირითადად დიმორფულია (*H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*) და წარმატებულად გადის ადაპტაციას მასპინძლის ორგანიზმის რეალობასთან ზემოთ აღწერილი სახით. *Histoplasma*-ს საფუარის ფორმა რეპლიცირებს ფაგოსომებსა და ფაგოლიზოსომებში. ზოგიერთი საფუარი ასევე გამოყოფს პროტეინებს, რომელიც აინჰიბირებს ლიზოსომური პროტეაზების აქტივობებს. სოკოს მემბრანული მოდიფიკაციების ან (*Histoplasma*-ს შემთხვევაში) გრანულაში სოკოს არსებობის გამო ხდება მაკროფაგების დაშლა. გრანულომების დაშლამ დროთა განმავლობაში შესაძლოა მიგვიყვანოს სიცოცხლის უნარიანი სოკოების გამოთავისუფლებამდე და რეინფიცირებამდე.

სოკოვანი ანტიგენების ამოცნობის ბლოკირება

ანტიგენის შეცვლილი ექსპრესია ხელს უწყობს იმუნური პასუხის ფორმირების საწინააღმდეგო ქმედებებს, თუმცა დაცვის ამგვარი სისტემა დამახასიათებელია მხოლოდ სოკოების ნაწილისთვის. *Pneumocystis* შეიცავს დაახლოებით 80 სხვადასხვა gpA და MSG გენს, რომლისგანაც მხოლოდ ერთია ექსპრესირებული მოცემული მომენტისთვის. ამ ანტიგენების მოდულაცია იძლევა იმუნური დესტრუქციის მიმართ რეზისტენტობას.

იმუნური პასუხის ბლოკირება

რამდენიმე ტიპის საფუარი ახდენს იმუნოსუპრესიული ციტოკინების წარმოების სტიმულაციას, რაც აქვეითებს ადამიანის იმუნიტეტს. *C. neoformans* საფუარი თრგუნავს ანთებას პროანთებითი TNF- α და IL-12 ციტოკინების წარმოების ინიციაციის და ანთების საწინააღმდეგო IL-10 ციტოკინების გამოყოფის გააქტივების ხარჯზე. საბოლოო ჯამში ვლელობით დათრგუნულ მაკროფაგურ ფუნქციებსა და კვლის პროცესის მიმართ მედეგობას.

პარაზიტული და პროტოზოული ინფექციები

პარაზიტული ორგანიზმები ამყარებს სიმბიოზს სხვა სახეობებთან, რითაც დიდ სარგებელს იღებს. პარაზიტები ვარირებს ერთუჯრედიანი ფორმებიდან დიდი ზომის ქიებამდე. პარაზიტუ-

ლი ჭიები (ჰელმინტები) მოიცავს ნაწლავურ და ქსოვილოვან ნემადოტებს (როგორცაა მრგვალი ჭიები Pinworms, Hookworms და ასკარიდა), ბრტყელ ჭიებს (მაგ., ღვიძლის, ფილტვების, სისხლის flukes) და ლენტისმაგვარ ჭიებს. პროტოზოა ეუკარიოტული, ერთუჯრედიანი მიკროორგანიზმია ბირთვითა და ციტოპლაზმით. მისი პათოგენური ფორმები მოიცავს სპოროზოებს (Plasmodium, რაც იწვევს მალარიას და Cryptosporidium, რაც იწვევს დიარეას), ამებას (მაგ., Entamoeba histolytica, რაც იწვევს ამებით დიზენტერიას) და ფლაგელებს (Giardia lamblia, რაც იწვევს დიარეას; Trypanosoma, რაც იწვევს ძილის დაავადებას და Leishmania, რაც იწვევს კანის წყლულებს და ელენთისა და ღვიძლის დამაზიანებელ ვისცელარულ ფორმებს). აშშ-ში ყველაზე გავრცელებული პარაზიტული ინფექციური დაავადებებია Toxoplasma gondii (დიდი ხანგრძლივობის ინფექცია, რომელიც შიძლება იწვევდეს სიბრმავესა და სპონტანურ აბორტებს) და Trichomonas vaginalis (გავრცელებული STI). პარაზიტული ინფექციები ფართოდაა გავრცელებული მთელ მსოფლიოში. ის ვლინდება სიკვდილიანობისა და ავადობის განსაკუთრებით დიდი მაჩვენებლით განვითარებად ქვეყნებში.

პარაზიტული ინვაზიისა და ქსოვილის დაშლის მექანიზმები

პარაზიტული ინვაზია

პარაზიტებით ინვაზია შესაძლოა იყოს უჯრედშიდა და უჯრედგარე. ისინი ერთმანეთისგან განსხვავდება ცხოვრების ციკლით, ტრანსმისიის გზით და ადაპტაციის დამახასიათებელი მექანიზმით. საერთოა შემაერთებელ ქსოვილსა და ბაზისურ მემბრანაზე მიმაგრებისა და მათი დაშლის პროცესი.

ჰელმინტები აინფიცირებს კუჭ-ნაწლავის სისტემას ან აღწევს ორგანიზმში კანიდან. ამის მაგალითია Schistosoma mansoni, სისხლის ჭიით ინფექცია, სადაც წყლის ლავრის ფორმა ემაგრება კანს და პროტეაზების საშუალებით შლის რა ელასტინს და კანის სხვა კომპონენტებს, აღწევს შიგნით. ცირკულაციურ სისტემაში მოხვედრის შემდეგ, ხვრეტს ორგანოებს ხვრელის სახით.

უჯრედგარე პარაზიტები ორგანიზმში ხვდება კუჭ-ნაწლავის სისტემიდან (მაგ., Entamoeba histolytica, Giardia lamblia), ვაგინიდან (Trichomonas vaginalis), ან კანზე ნაკბენიდან (Trypanosoma brucei). კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ან ვაგინას ამომფენ შრეზე მიმაგრების შემდეგ უჯრედგარე პარაზიტები გარდაიქმნება უფრო ინვაზიურ ფორმებად.

უჯრედშიდა პროტოზოური პარაზიტების უმრავლესობა მრავლდება მასპინძელ უჯრედებში და განეკუთვნება ობლიგატორულ უჯრედშიდა პარაზიტებს. მათ რიგს განეკუთვნება Leishmania spp. (ლეიშმანია იწვევს კანისა და შინაგანი ორგანოების წყლულებს), Toxoplasma gondii (ტოქსოპლაზმოზი ტვინისა და თვალის შესაძლო ლატენტური ინფექციით), Cryptosporidium parvum (კრიპტოსპორიდიოზი, იწვევს წყლიან დიარეას) და Plasmodium spp. (მალარია). ინფექცია ვითარდება დაბინძურებული საკვების ან წყლის მიღებით ან მწერების ნაკბენის შედეგად. ინვაზია წარმოებს ინფიცირების ადგილებში უჯრედების ლექტინებზე მიერთების გზით. ქსოვილების ინვაზია ხდება მასპინძლის პროტეაზებისა და სხვა ფერმენტების გამოყენებით. ძალიან მალე ეს უმარტივესები აღწევს უჯრედებში (მაგ., ფიბროპლასტები, მეზენქიმური უჯრედები) ან ექვემდებარება ფაგოციტოზს (მაგ., მაკროფაგები). მათ გამრავლებას მიყვარს უჯრედების პროგრესირებად ლიზისამდე და ისინი მარტივად გადაეცემა მომიჯნავე უჯრედებს.

ტოქსინები და პარაზიტული პროდუქტები

ბაქტერიული დაავადებებისგან განსხვავებით პარაზიტული დაავადებებისთვის ტოქსინები არ წარმოადგენს პათოგენების გავრცელებულ ფაქტორს. C. parvum გამოყოფს ჰემოლიზინ H4-ს, რომელიც E. coli O157:H7-ის ანალოგის მსგავსია და შლის უჯრედულ მემბრანას. E. histolytica გამოყოფს მცირე მოლეკულური წონის ფორებ-წარმომქნელ ტოქსინებს (ამებაპორი), რის გამოც ნაწლავის უჯრედების მემბრანაში ჩნდება ფორები და ამით იზრდება კალციუმის შეღწევა, წყლის გამოდინება და ადგილი აქვს დიარეას. ენდოტოქსინი ჩვეულებრივ ასოცირდება გრამ-დადებით ბაქტერიასთან, თუმცა მსგავს მოლეკულებს იძლევა African trypanosomes და Plasmodium falciparum (მალარიის ყველაზე მძიმე ფორმები).

პარაზიტების მიერ გამოწვეული ეს უმეტესი ქსოვილოვანი დაზიანებები წარმოადგენს პროტეაზებისა და ფოსფოლიპაზების გამოიმუშავების შედეგს. ეს ფერმენტები ხელს უწყობს შეჭრას გარშემო ქსოვილებისა და გარეუჯრედული მატრიცების დაშლის ხარჯზე.

პარაზიტულ ინფექციებზე იმუნური და ანთებითი პასუხის დარღვევა

მრავალუჯრედიანი პარაზიტები თავიანთი დიდი ზომების გამო იწვევს ქსოვილოვან დაზიანებას ქსოვილებში აკუმულაციის დროს ან მეორეული იმუნური/ანთებითი პასუხის ჩამოყალიბების საფუძველზე. ეს ფართოდ აისახება ქსოვილის ან ორგანოს ფუნქციურ ფიზიკურ დანაკარგში, მაგ., დიდი ზომის ნაწლავური პარაზიტები (მაგ., მრგვალი ჭია *Ascaris lumbricoides*, ლენტისებური ჭიები და *Giardia spp.*) იზრდის საკვები კომპონენტებისთვის, რასაც თან სდევს სხვადასხვა ტიპის მალაბსორბცია, ცხიმების ნაკლებობა, B12-ის მალაბსორბციით გამოწვეულ ანემია ან სისხლის დიდი დანაკარგი. ზოგიერთი მრგვალი ჭია (მაგ., *Wuchereria bancrofti* და *Brugia malayi*) ბლოკავს ლიმფურ გზებს და იწვევს ქსოვილებში ლიმფის დიდი რაოდენობით დაგროვებას (სპილოს დაავადება). ლენტური ჭიების ლავრები (მაგ., *Taenia solium*) იღებს ცისტის სახეს და ხელს უშლის ორგანოების ნორმალურ მუშაობას (მაგ., კუნთები, თვალი, ღვიძლი), რაც განსაკუთრებით საშიშია თავის ტვინის ნორმალური ფუნქციონირებისთვის.

პარაზიტულმა ინფექციებმა ასევე შეიძლება გამოიწვიოს ანთების გამწვავება და იმუნური ჰიპერმგრძობიარე რეაქციების ინიცირება. *C. parvum* იწვევს ეპითელიალური უჯრედებიდან პროანთებითი ციტოკინების მნიშვნელოვან გამოყოფას, ანთებითი უჯრედების მოზიდვას და მზარდ ქსოვილოვან დესტრუქციას. IgE-მედიაციური ანაფილაქსიური პასუხი შეიმჩნევა ჰელმინტებით და აფრიკული ტრიპანოსომით ინფიცირებისას. ჰელმინთურ პარაზიტებს (მაგ., *Schistosomiasis*) შესწევთ ორგანოებში (მაგ., ღვიძლი) კვერცხების დადების უნარი, რასაც მივყავართ ქრონიკულ უჯრედ-მედიაციურ პასუხამდე და პროანთებითი ციტოკინების სტაბილურ წარმოქმნამდე, შემდგომში გრანულომების ფორმირების შესაძლებლობით. პარაზიტების დამცავი სისტემა არ ეფუძნება სწრაფი პროგრესირების მექანიზმს.

პარაზიტების ფაგოციტოზისა და უჯრედშიდა დესტრუქციის წინააღმდეგ დაცვა

ზოგიერთი პარაზიტი (მაგ., *Leishmania spp.*) წარმოადგენს ობლიგატორულ უჯრედშიდა პარაზიტს (მონოციტები და მაკროფაგები). ლეიშმანია იყენებს კომპლემენტის სისტემის კომპონენტებს მაკროფაგებში შესაღწევად. მაკროფაგებში გადარჩენისათვის ის იყენებს სხვადასხვა მექანიზმს. *T. gondii* გამოიმუშავებს ტოქსინებს, რაც ხელს უშლის ფაგოსომ-ლიზოსომურ შერწყმას, რის გამოც ფაგოსომებში გარემო რჩება შედარებით ნაკლებ ტოქსიური. *E. histolytica* (ამებიაზი) გამოყოფს ფოსფოლიპაზას და ფორა-წარმომქმნელ პროტეინებს და ამით შლის ფაგოციტების პლაზმურ მემბრანას. *T. cruzi* (შაგასის დაავადება, ძილის დაავადება) ადვილად გამოდის ფაგოსომებიდან და იზრდება მაკროფაგების ციტოპლაზმაში. *Leishmania* რეპროდუცირებს ფაგოციტურ უჯრედებში და აფერხებს სასუნთქი სისტემის პათოლოგიის აფეთქებასა და ქემოტაქსისს.

პარაზიტული ანტიგენების შეცნობის დაბლოკვა

ზოგიერთი პათოგენი, რომლებიც „იფუთება“ ადამიანის პროტეინებით, ასერხებს იმუნური სისტემის მოტყუებას. მაგ., *Schistosomes* და *Trypanosomes* ნიღბავს თავის ანტიგენებს მოლეკულის Fc ნაწილზე IgG-ს აბსორბციით.

პათოგენები, რომელიც თავისი სასიცოცხლო ციკლის ნაწილს გადის ადამიანის ორგანიზმში ან შეუძლიათ მიიღონ მრავალგვარი მორფოლოგიური ფორმა ინფექციის მიმდინარეობისას, ასევე განიცდის გენეტიკურ ცვლილებებს ცხოვრების ციკლის ეტაპების ან მორფოლოგიის შესაბამისად. ზოგიერთი უმარტივესი განიცდის ზედაპირული გენების კომპლექსურ ცვლილებებს გენების გადართვის გამოყენებით. მაგ., აფრიკული ტრიპანოსომა ცეცე ბუზში შეიძლება სტრუქტურულად იცვლიდეს თავის ანტიგენურ შეფუთვას (ზედაპირული გლიკოპროტეინების ვარიანტები) გენების გადართვის გამოყენებით, რაც იძლევა იმუნური დაცვისგან თავის დაძ-

ვრენის საშუალებას. ახლად წარმოქმნილი ანტისხეულები ვერ ამოიცნობს ანტიგენურ ვარიაციებს და ტრიპანოსომას ეძლევა გადარჩენის შესაძლებლობა.

პარაზიტები, რომლებიც ბლოკავს იმუნურ პასუხს

პარაზიტები იყენებენ მრავლობით მექანიზმს იმუნური პასუხის ბლოკირებისთვის:

- (1) იმუნოგლობინების დამშლელი ფერმენტების გამომუშავება (შისტოსომები);
- (2) კომპლემენტის ინაქტივაცია (მაგ., *Echinococcus spp.*, *Leishmania spp.* and trypanosomes);
- (3) მაკროფაგების მიერ ანტიგენების გადამუშავების პრევენცია (ლეიშმანია);
- (4) კომპლემენტ მედიაციური ფაგოციტური ქემოტაქსის პრევენცია (*E. hisolytica*) და T უჯრედების ფუნქციის ინჰიბირება (შისტოსომები). ეს პასუხი შეიძლება იყოს პათოგენ სპეციფიური და არასპეციფიური.

მალარია, პლაზმოდუმიის პარაზიტი, იმუნური სისტემის გაძლიერების თვალსაზრისით აღმოჩნდა წარმატებული და არის ავადობისა და სიკვდილიანობის განმაპირობებელი მნიშვნელოვანი ფაქტორი მთელ მსოფლიოში.

ინფექციური ვირუსები

ვირუსები განსაკუთრებით მცირე ზომის მიკროორგანიზმებია და არ შეიცავს რომელიმე მეტაბოლურ ორგანელას, რომელიც დამახასიათებელია პროკარიოტებისთვის (მაგ., ბაქტერიებისთვის) ან ეუკარიოტებისთვის (მაგ., ადამიანის უჯრედები). ძირითადი ვირუსული სტრუქტურა (ვირიონი) შეიცავს ნუკლეინის მჟავებს, რაც დაცულია ცილოვანი ნაჭურჭით, კაფსიდით. კაფსიდს შეიძლება ქონდეს რამდენიმე დამახასიათებელი ფორმა სპირალური, ეკოსედრული ან პლეომორფული. ზოგიერთი ვირუსის კაფსიდი, თავის მხრივ, შემოფარგლულია კონვერტით, რომელიც შეიცავს ადრე ინფიცირებული უჯრედების პლაზმურ მემბრანას.

ვირუსები კლასიფიცირდება ვირიონში ნუკლეინის მჟავების ფორმატით (ეს შეიძლება იყოს RNM ან DNM, ერთ-ჯაჭვიანი [ss] ან ორ-ჯაჭვიანი [ds]) ან უკუტრანსკრიპტაზას (RT) რეპლიკაციისთვის გამოყენების მიხედვით. კლასიფიკაციის ჯგუფები შემდეგია: dsDNA (მაგ., ჰერპრეს ვირუსი, ჩუტყვავილას ვირუსი), ssDNA (პარვოვირუსი), dsRNA (როტავირუსი), ssRNA+sense (+sense ფუნქციები როგორც mRNA) (ჰეპატიტი A და C ვირუსები, SARS ვირუსი, პოლიოვირუსი, რინოვირუსი), ssRNA-sense (Ebola ვირუსი, Marburg ვირუსი, გრიპის ვირუსი, ჰანტავირუსი, Lassa ვირუსი და ვირუსები, რომელიც ინვეს ნითელას, ყბაყურას და ცოფს), ssRNA +sense RT-ით (მაგ., HIV) და dsDNA RT-ით (მაგ., ჰეპატიტის B ვირუსი). ვირუსული დაავადებები ადამიანებში ყველაზე უფრო გავრცელებული დაავადებებია მსოფლიოში.

ინვაზიისა და ქსოვილოვანი დესტრუქციის მექანიზმები

ვირუსული ინვაზია

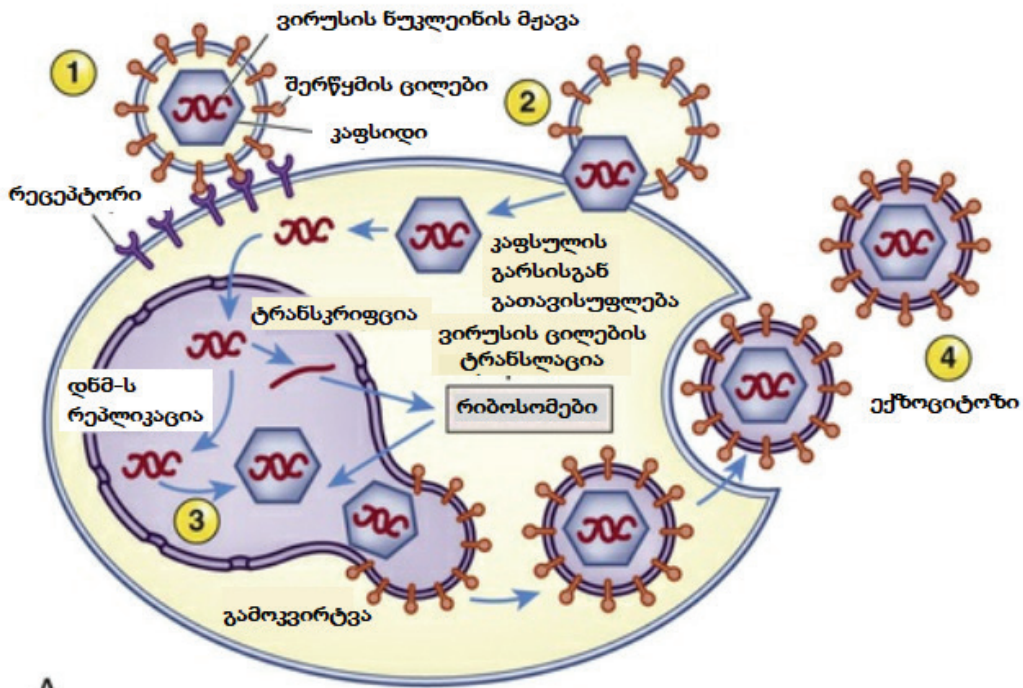
ვირუსული პათოგენები უშუალოდ შლის ან აზიანებს უჯრედებს, როგორც ინფიცირებულ უჯრედებში მათი რეპლიკაციის შედეგს. ვირუსები ობლიგატორული უჯრედშიდა მიკროორგანიზმებია ერთი ინფიცირებული უჯრედიდან მეორე ჯანმრთელ უჯრედზე გავრცელების უნარით. ვირუსის სასიცოცხლო ციკლი მოიცავს შემდეგ საფეხურებს:

- მიმაგრება სამიზნე უჯრედზე (საზღვრავს მასპინძლების წრეს და ტროპიზმს);
- პენეტრაცია (ენდოციტოზით ან მემბრანების შერწყმით);
- გახდა (ვირუსული კაფსიდიდან ვირუსული ნუკლეინის მჟავის გამოყოფა ვირუსული ან მასპინძლის ფერმენტების საშუალებით);
- რეპლიკაცია (ვირუსული პროტეინების სინთეზი და mRNA);
- აწყობა (ახალი ვერსიის ფორმირება);
- გამოყოფა (ლიზისით ან გამოკვირტვით).

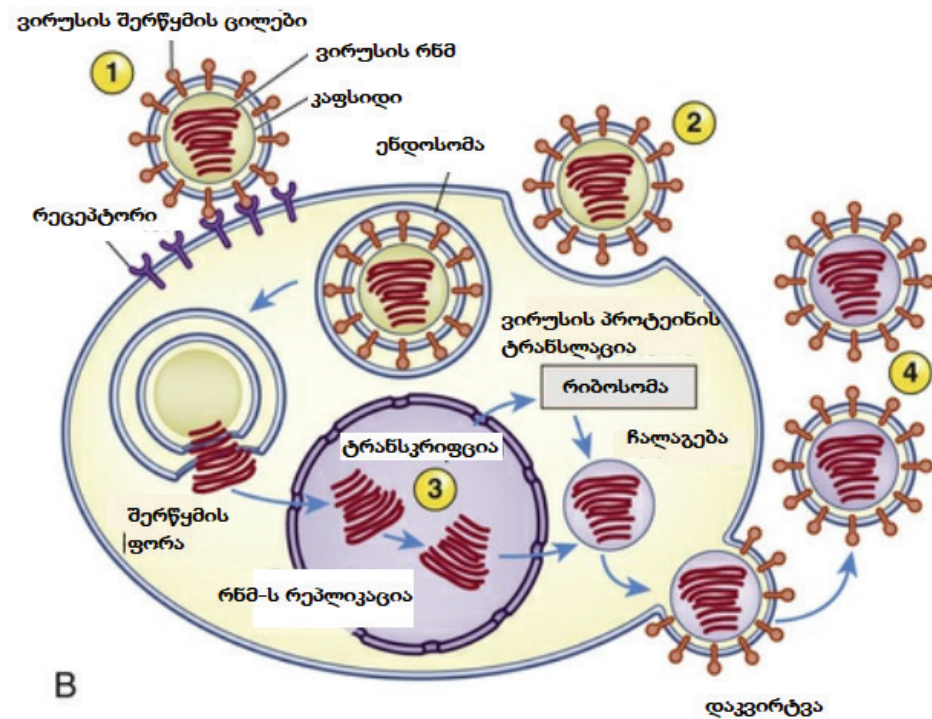
მიმაგრება მოიცავს სპეციფიურ ურთიერთქმედებას ვირუსის ზედაპირულ პროტეინებსა და ინფიცირებული უჯრედების რეცეპტორებს შორის. ამ რეცეპტორების მიმართ ვირუსის სპეცი-

ფიურობა და რეცეპტორების გადანაწილება ქსოვილზე განაპირობებს თუ რომელ მასპინძელ უჯრედს დაინფიცირებს ვირუსი. მაგ., Epstein-Barr Virus (EBV მონონუკლეოზის გამომწვევი ვირუსი) უკავშირდება კომპლემენტ რეცეპტორ 2-ს (CR2) B ლიმფოციტებზე. მიემაგრება რა ლიმფოციტს, ვირუსი აღწევს პლაზმურ მემბრანაში გარსის უჯრედულ მემბრანასთან შერწყმით ან რეცეპტორებით განპირობებული ენდოციტოზით (სურათი 10.4).

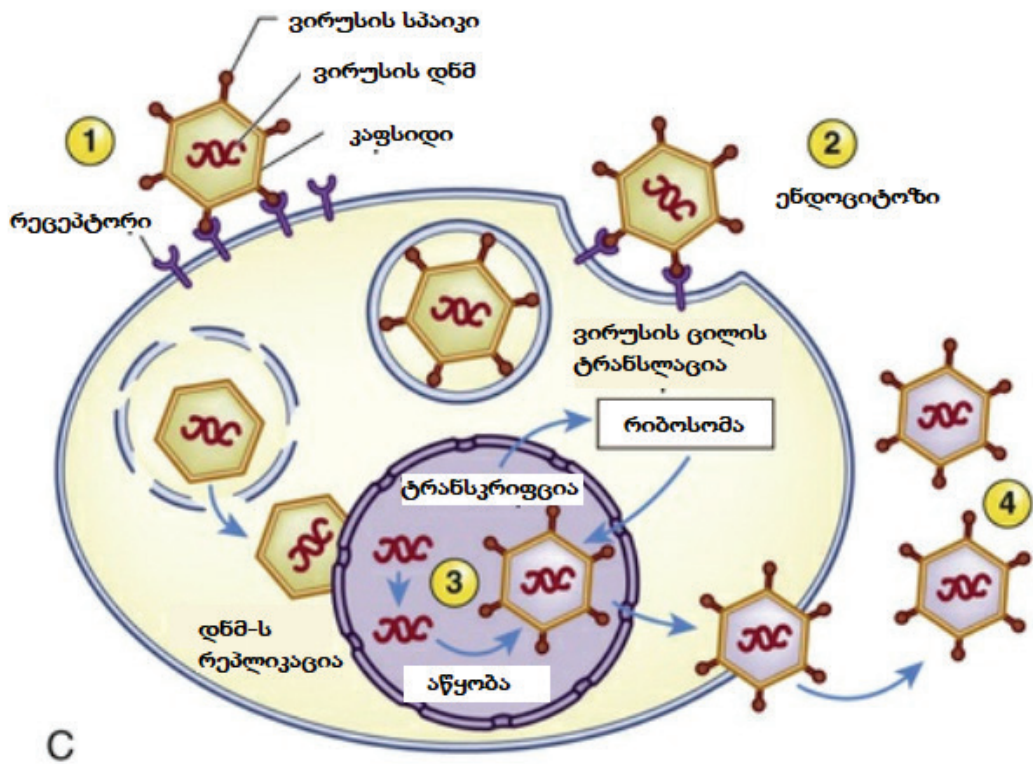
სურათი 10.4 ვირუსის უჯრედში შეღწევის სტადიები



A



B



RNA ვირუსის უმეტესობა გამოიშვება mRNA-ის, რაც ითარგმნება ვირუსულ პროტეინებსა და გენომურ RNA-ში, რის საფუძველზე ხდება ახალი ვირუსის აწყობა. DNA-ვირუსები გადაინერება ბირთვში mRNA-ში ციტოპლაზმაში ცილად ტრანსლაციამდე. ზოგიერთი ვირუსი შედის ლატენტურ ფაზაში, რომლის დროსაც ახალი ვირუსების წარმოქმნა წყდება დაავადების სიმპტომების გაქრობასთან ერთად. ვირუსების ერთ განსაკუთრებულ ოჯახს, რეტროვირუსებს (მაგ., HIV), გააჩნიათ ფერმენტი უკუტრანსკრიპტაზა, რომელიც აწყობს ორ-ჯაჭვიან DNA-ის შემცველ პროვირუსს, რომელიც ინტეგრირდება მასპინძლის ქრომოსომულ DNA-ში და მიტოზის შედეგად გადაეცემა შვილეულ უჯრედებს. ამ გზით ვირუსის გენეტიკა ხდება მასპინძელი უჯრედის გენეტიკისა და შთამომავლობის ნაწილი. DNA-ში ჩართვა ხდება იშვიათად. თუ DNA-ის ჩართვა წარმოებს მეორე ხარისხოვან უბანში, შეიძლება რომ უჯრედზე ზემოქმედებას არ ჰქონდეს ადგილი, ხოლო თუ ჩართვა მოხდა აქტივალურ ნაწილში, უჯრედი შესაძლოა დაიღუპოს. ნორმალურ ზრდასთან დაკავშირებულ გენების ცვლილებით უჯრედი შესაძლოა გარდაიქმნას (გახდეს სიმსივნური). ეპიზომური ლატენტურობა ასოცირდება ვირუსულ გენებთან მასპინძელი უჯრედის DNA-ის გარეთ (ეპისომა) (წრფივი ან წრიული კონფორმაციით), კერძოდ ციტოპლაზმაში ან ბირთვში. ეპისომალური ლატენტურობა ახასიათებს ჰერპესვირუსებს (მაგ., HSV-1 და 2, EBV). ლატენტურობა აქტიურად წარჩუნდება ლატენტ-ასოცირებული ტრანსკრიპციული (LAT) გენით, რაც აინჰიბირებს აპოპტოზს. ინფექციური გენები ინარჩუნებს მოქმედების უნარს და ვირუსი რჩება უმოქმედო, სანამ მოხდება მისი გააქტივება. ციკლური ორ-ჯაჭვიანი DNA-ის HSV1 ლატენტურია პერიფერიული ნეირონების ბირთვში და შესაძლოა რეაქტივირდეს ლიტიკურ ციკლში სტრესზე, მზის სინათლეზე, კვებასა და სხვა ფაქტორებზე საპასუხოდ. რეაქტივაცია იწვევს ვირიონების გამოყოფას ნერვებიდან პირის ღრუს ან გენიტალიების ლორწოვან გარსში.

რეპლიკაციური ფაზის ბოლოს წარმოიქმნება ვირუსის ახალი ნაწილაკები, რითაც ინფიცირდება მეზობელი უჯრედები. ეს გზა დამოკიდებულია ვირუსის ტიპზე. გარსით დაფარული ვირუსი გამოთავისუფლდება დაკვირვებით, რომლის დროსაც ეს ვირუსული ნაწილაკები იფუთება ინფიცირებული უჯრედის პლაზმური მემბრანით. ვირუსული გარსის პროტეინები ერთვება მემბრანაში და შემდეგ ფუფუნდება გამოკვირტვის ადგილას. ვირუს სპეციფიური mRNA ტრანსლაციისას წარმოიქმნება კაფსიდური და მატრიცული პროტეინები, რომელიც გროვდება და ურთიერთქმედებს ვირუსული ნუკლეინის მჟავასთან. გამოკვირტვა არ იწვევს უჯრედის დაუ-

ყოველწლივ დაშლას. უგარსო ვირუსები გამომუშავდება დიდი ოდენობით უჯრედის დაშლის პარალელურად. ზოგიერთი ვირუსი ინვესს პროგრესირებად აპოპტოზს, რომლის დროსაც ვირუსები იფუთება გარსში აპოპტოზურ ვეზიკულებში. ვეზიკულები არის უჯრედის კვდომის დროს გამოთავისუფლებული პლაზმური მემბრანის ნაწილი. ვეზიკულები ინელბა და გამოყოფს ვირუსებს გარემოში. აპოპტოზური ვეზიკულები ასევე ექვემდებარება მაკროფაგების მხრიდან ფაგოციტოზს და ინვესს ინფექციას მაკროფაგებში (მაგ., HIV). სხვა ვირუსები გამოიყოფა ეგზოციტოზის შედეგად, რომლის განმავლობაშიც უჯრედი არ ნადგურდება. ახალი ვირუსული ნაწილაკების აწყობა ხდება ციტოპლაზმაში, ვეზიკულებში, გადაიტანება უჯრედის ზედაპირისკენ და შემდეგ გამოიყოფა. ამ მეთოდს იყენებს ძირითადად უგარსო ვირუსები.

ტოქსინები და ვირუსული პროდუქტები

როგორც წესი ვირუსები იშვიათად წარმოქმნის ტოქსინებს ან სხვა კომპონენტებს, რომელიც ინვესს უჯრედის დაზიანებას. ვირუსული გენების პროდუქტები მიმართულია სამიზნე უჯრედებზე მიმაგრებისკენ, რითიც უზრუნველყოფს რეპროდუქტიულ ციკლს და თავიდან ირიდება იმუნური და ანთებითი პასუხების შემოქმედებას. ზოგიერთმა, ვირუსისთვის სასიცოცხლო კომპონენტებმა შესაძლოა გამოიწვიოს უჯრედის დაშლა ირიბი შემოქმედების გზით. ვირუსული ტოქსინის მაგალითია როტავირუსის არასტრუქტურული ცილა (NSP4). NSP4 არის ენტეროტოქსინი, რომელიც მოქმედებს ნაწლავურ სისტემაში უჯრედშიდა კალციუმის მაჩვენებელზე, რაც გამოიწვევს წყლის კარგვასა და დიარეაში, განსაკუთრებით ბავშვებსა და ჩვილებში.

ვირუსულ ინფექციებზე დესტრუქციული იმუნური და ანთებითი პასუხი

ვირუსული ინფექციების სიმპტომების (მაგ., ცხელება, ტკივილი, გულისრევა) გამოვლინება ხშირად სუსტია და განისაზღვრება ორგანიზმის ანთებითი პასუხის ინდივიდუალურობით და, როგორც წესი, იხსნება მოკლე დროში. უფრო ძლიერი ლოკალური უჯრედული ეფექტი შედეგია ლიმფოციტების მიერ ინფიცირებული უჯრედის დესტრუქციით. HSV-ს მიერ თვალისა და კანის დაზიანება ინფიცირებული ეპითელური T-უჯრედ მედიაციური ციტოტოქსიურობის შედეგია. Th2 უჯრედული პასუხი პირდაპირ პასუხისმგებელია რესპირატორულ სენსიტივალური ინფექციის ინტენსიურ გავრცელებაზე ქვედა სასუნთქ გზებში. ბევრი ვირუსი ახდენს პროანთებითი ციტოკინების (მაგ., IL-1, IL-2, IL-6 და სხვა), მედიატორების (მაგ., პროსტაგლანდინები, ჰისტამინები) და რეაქტიული ჟანგბადის ჭარბ წარმოებას. ყოველივე ეს ხელს უწყობს ქსოვილის დაზიანებას.

ჰეპატიტის ვირუსები აპროვოცირებს იმუნურ და ანთებით პასუხებს, რაც აზიანებს ინფიცირებულ და არაინფიცირებულ ჰეპატიტიურ უჯრედებს. ჰეპატიტი A (HAV) და B (HBV) ვირუსები ინვესს ღვიძლის მწვავე დაზიანებას. მაშინ როცა ჰეპატიტი C (HCV) ვირუსული ინფექცია ჩვეულებრივ სუბკლინიკურია ღვიძლის უხილავი დაზიანებებით. ღვიძლის T უჯრედული ინფილტრაციის ხარისხი დამოკიდებულია მისი პათოლოგიის დონეზე. CD8-ტოქსიური T-ციტოტოქსიური უჯრედები უტევს და ანადგურებს ვირუს-ინფიცირებულ ღვიძლის უჯრედებს. HBV და HCV ააქტივებს Th17 უჯრედებს, რაც ხელს უწყობს ღვიძლის ანთებას. მოცირკულირე ვირუსული ანტიგენების მაღალი მაჩვენებლის მქონე ადამიანები არიან მესამე სუპერმგრძობიარე რეაქციების წარმოშობის რისკის ქვეშ (ღვიძლის დაავადებების და ვასკულარული ანთებების ჩათვლით).

ვირუსის მიერ ანთებითი და იმუნური პასუხის თავიდან აცილება

ვირუსების სწრაფი პროგრესირება

ზოგიერთი ვირუსი, განსაკუთრებით პატარა გენომით, სწრაფად მრავლდება პირველი ინფიცირებისთანავე და წარმოქმნის დიდ რაოდენობით ვირიონებს იმაზე სწრაფად, ვიდრე იმუნური სისტემა რეაგირებს ინფექციაზე. 4-5 დღეში ხდება ადაპტაციური იმუნური პასუხის ეფექტური განვითარება, ვირუსი ვრცელდება და ინვესს მძიმე კლინიკურ დაავადებებს.

ვირუსის მდგრადობა ფაგოციტოზისა და უჯრედული დესტრუქციის მიმართ

ვირუსები წარმოადგენს უჯრედშიდა გადარჩენის ნათელ მაგალითს. როგორც უჯრედშიდა ობლიგატორული პათოგენები, ვირუსები იმალება და მრავლდება უჯრედის შიგნით იმუნური და ანთებითი პასუხებისგან მოშორებით. ვირუსული ნაწილაკები ვრცელდება სისხლის საშუალებით. სხვა უჯრედების ინფიცირების მიზნით ისინი ეჯახებიან ანტისხეულებს, რომელიც უმეტეს შემთხვევაში ეფექტურად ებრძვის მათ. ამგვარად, ბევრი ვირუსული ინფექცია თვით-განკურნებადია.

ინტერფერონები განსაკუთრებით ეფექტურია ბევრი ვირუსული ინფექციების მიმართ და ვირუსის გადარჩენის მექანიზმები გამომუშავდება აღნიშნული ეფექტების შესამცირებლად.

ბევრ ვირუსს გამომუშავებელი აქვს I ტიპის ინტერფერონული კასკადის ბლოკირების მექანიზმი, რის საფუძველზე ხდება ინფიცირებული უჯრედის მიერ IFN1-ის გამომუშავებისა და მეზობელ უჯრედებზე ანტივირუსული ნაერთების ინდუქციის პრევენცია.

ვირუსები ხვდებიან უჯრედშიდა PRR-ებს, რომელიც შექმნილია ვირუსული ნივთიერებების დასაკავშირებლად და დამცავი თანდაყოლილი რეაქციების დასაწყებად. წარმატებული ვირუსული მექანიზმები მოიცავს არამარტო TLR შეცნობის ბლოკირებას, არამედ TLR სიგნალის პრევენციასაც.

ვირუსული ანტიგენების ამოცნობის ბლოკირება

გარსიანი ვირუსები აღნიშნული მექანიზმის საუკეთესო მაგალითია. ვირუსული კაფსიდი სრულად შემოფარგლულია უჯრედული პლაზმური მემბრანით, რაც ძალიან მსგავსია არაინფიცირებული უჯრედების ანალოგის. მხოლოდ მცირედ განსხვავდებიან ისინი ერთმანეთისგან. სხვა უჯრედის ინფიცირების მიზნით ვირიონი ახდენს მემბრან-ასოცირებული ვირუსული გარსის პროტეინების ექსპრესიას, რაც მნიშვნელოვანია შერწყმის პროცესის წარმატებისთვის. HCV მსგავსი სხვა ვირუსები, იფუთებიან რა ინფიცირებული მასპინძლის ნორმალური ცილებით, როგორცაა ლიპოპროტეინები, ნილბავენ ვირუსულ ეპიტოპებს მოციკულირე ანტისხეულებისგან.

ზოგიერთი ვირუსი (მაგ., HIV) ზრდის ანტიგენურ გავრცელებას ხშირად არსებულ ტრანსლაციურ ფუნქციურ შეცდომებთან კოორდინაციაში. ვირუსულ ფერმენტებს შეუძლიათ გამოიწვიონ მცირე შეცდომები mRNA-ის კითხვისას, რასაც მივყავართ ვირუსული პროტეინების ცვლილებასთან. ეს ცვლილებები არ არის ფუნქციურად კრიტიკული, მაგრამ იწვევს მასპინძლის სპეციფიური ან არასპეციფიური დაცვითი მექანიზმების მიმართ რეზისტენტობას. ბაქტერიის მსგავსად, ვირუსებიც ხასიათდებიან მრავალრიცხოვანი რეზისტენტული ანტიგენური სეროტიპებით. ადამიანი, რომელსაც უყალიბდება ერთი სეროტიპის მიმართ დაცვა ინფექციის დამარცხებისას, როგორც წესი, არ გააჩნია დაცვითი მექანიზმი იგივე ვირუსის სხვა სეროტიპის მიმართ. რინოვირუსის მინიმუმ 100 სეროტიპი იწვევს „ზოგად გაციებას“, რითაც აიხსნება ადამიანის მგრძობელობა გაციების მიმართ მთელი სიცოცხლის განმავლობაში.

ვირუსულ ინფექციაზე იმუნური პასუხის ბლოკირება

HIV-ს და ზოგიერთ ვირუსს შესწევს ინფიცირებული იმუნური უჯრედების კვლის უნარი, რაც თვითგადარჩენის მექანიზმია და ამის საფუძველზე მასპინძელი ორგანიზმი ითრგუნება სხვა ანტიგენების მიმართაც. ეს პროცესი დეტალურად განხილულია თავში „AIDS“.

ზოგიერთი ვირუსი ფლობს ანტიგენის პროცესინგზე და MHC კლასი I-ის მიერ ანტიგენების წარდგენის მექანიზმზე ზემოქმედების უნარს. ენდოგენური ანტიგენები, როგორცაა ვირუსული ანტიგენები, დეგრადირდება პროტეოსომების მიერ, ტრანსპორტირდება ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში და წარმოქმნის კომპლექსს MHC I-ის კლასის მოლეკულებთან უჯრედის ზედაპირზე ექსპრესიისა და იმუნური პასუხის შესაბამისი უჯრედებისთვის პრეზენტაციისთვის. ჰერპევირუსებისა და რეტროვირუსების უმეტესობა ხელს უშლის ამ პროცესს, მაგ., EBV აინჰიბირებს პროტეოსომების დეგრადაციას. HSV ახდენს ანტიგენური ცილის MHC კლასი I-ის მოლეკულასთან დაკავშირების პრევენციას. MHC კლასი I-ის მიერ ანტიგენის წარდგენის ინჰიბირება ხელს უშლის T უჯრედული იმუნური პასუხის ეფექტურად განვითარებას.

CMV-ს გამომუშავებული აქვს MHC პროცესინგზე მოქმედი ეფექტური მოდიფიკაციური მეთოდი. ბუნებრივი მკვლელი უჯრედები (NK) მნიშვნელოვანი დაცვაა სიმსივნური უჯრედების ან იმ ვირუს ინფიცირებული უჯრედების საწინააღმდეგოდ, რომელიც ვერ ამოიცნო T ციტოტოქსიურმა უჯრედებმა MHC ექსპრესიის პრობლემების გამო. ადგილი აქვს NK უჯრედების ფუნქციის სუპრესიას იმ შემთხვევაში, თუ ინფიცირებული უჯრედი ახდენს MHC კლასი I-ის მოლეკულების ექსპრესიას. CMV-ს შესწევს MHC კლასი I-ის ანტიგენური გამოხატულების პრევენციისა და MHC-მსგავსი მოლეკულების ექსპრესიის სტიმულაციის (რაც ვერ წარადგენს ანტიგენს, მაგრამ სუპრესიას უკეთებს NK უჯრედებს) უნარი. ამრიგად, CMV ინფიცირებული უჯრედები დაცულია T ციტოტოქსიური და NK უჯრედების მიერ განადგურებისგან.

ზოგიერთ ვირუსს ასევე შესწევს ციტოკინების ან მათი ლიგანდების მიმიკრიული მოლეკულების გამომუშავების უნარი, რითაც ანეიტრალებს IL-1-ისა და TNF- α -ის მსგავსი ციტოკინების ეფექტს. ვაქცინის ვირუსით ინფიცირებული უჯრედები (ჩუტყვავილას ვირუსის ნაკლებ ვირულენტური ვაქცინა) გამოიმუშავებს ცილას, რომელსაც შეუძლია IL-1-თან დაკავშირება. ამ მოლეკულებს ხშირად ციტოკინების სატყუარას უწოდებენ.

ვირუსები მგრძნობიარეა კომპლემენტის აქტივაციის მიმართ. დაცვა შესაძლოა განხორციელდეს გარსში კომპლემენტის ინჰიბიტორების ჩართვის გზით (მაგ., HIV და ვაქცინა). CMV აინდუცირებს კომპლემენტ ინჰიბიტორებს ინფიცირებული უჯრედის ზედაპირზე. HSV ექსპრესიას უკეთებს უჯრედის ზედაპირულ ცილებს (გლიკოპროტეინი C-1), რაც იკავშირებს და თრგუნავს C3b-ს და ასევე ბლოკავს მემბრანის შემტევი კომპლექსის ფორმირებას.

ადამიანის იმუნოდეფიციტური ვირუსი და შექნილი იმუნოდეფიციტური ვირუსი

შექნილი იმუნოდეფიციტური ვირუსი

ყველაზე აღსანიშნავი მეორეული ან შექნილი იმუნოდეფიციტი გამონვეული არის ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსით (HIV). HIV აყალიბებს შექნილ იმუნოდეფიციტურ სინდრომს. ის განეკუთვნება რეტროვირუსებს, რომელიც მოქმედებს და აზიანებს იმუნური სისტემის ნაწილს (CD4+ Th უჯრედები) და ორგანიზმს ხდის მგრძნობიარეს სიცოცხლისთვის საშიში ინფექციებისა და ავთვისებიანი სიმსივნური წარმონაქმნების მიმართ (სურათი 10.5).

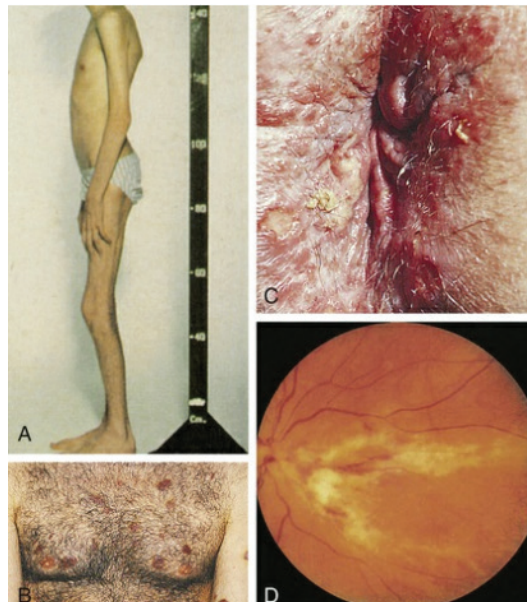
როდესაც AIDS იქნა აღიარებული როგორც ძირითადი ეპიდემიოლოგიური ფაქტორი აშშ-სა და საჰარის სამხრეთით აფრიკაში ადრეულ 1980-იან წლებში, ეს იყო სასიკვდილო დიაგნოზი 100%-იანი ლეტალური გამოსავლით (დიაგნოზირებიდან 2 წლის განმავლობაში). 1990-იან წლებში აგრესიული ანტირეტროვირუსული პრეპარატებით მკურნალობის მეთოდის შემუშავებისა და აგიტაციური მუშაობის ფონზე, აღნიშნული ინფექცია გადავიდა ქრონიკულ ფორმებში და გახდა მართვადი დაავადება, რომლის დროსაც ადამიანებს აღენიშნებათ ნორმალური სიცოცხლის ხანგრძლივობის მსგავსი მაჩვენებელი. ამჟამად, აფრიკაში მაცხოვრებელი 18 მილიონი ადამიანის ნახევარში გამოყენებულია ანტირეტროვირუსული მედიკამენტი. თუმცა, ჯერჯერობით სამკურნალო პრეპარატების მაღალი ფასის გამო აღნიშნული მკურნალობის მეთოდი ხელმიუწვდომელია ბევრი ქვეყნის მაცხოვრებელთათვის, სადაც ეს ინფექცია ჯერ კიდევ ნარჩუნდება ავადობისა და სიკვდილიანობის მნიშვნელოვან ფაქტორად.

აფრიკაში ინფექციის გადაცემა ძირითადად ხდება ჰეტეროსექსუალური გზით, მაშინ როდესაც აშშ-ში გავრცელების გამომწვევი ფაქტორი მრავალფეროვანია. თუმცა, ერთეული შემთხვევები, რომელიც შემდეგ განისაზღვრა, როგორც AIDS-ის შემთხვევები, აშშ-ში გამოვლინდა 1959 წელს. AIDS-ის ეპიდემია იმ პერიოდში დაუკავშირდა რამდენიმე გეი მამაკაცს, რომლებიც სტუმრობდნენ კარიბის ზღვას (სავარაუდოდ ჰაიტიზე). აფეთქების შესახებ პირველი ანგარიშები აშშ-ში უკავშირდებოდა გეი მამაკაცებს, რომელთაც აღენიშნებოდათ *Pneumocystis carinii* პნევმონია და აგრესიული კაპოშის სარკომა, რაც იმ პერიოდისთვის არ იყო ხშირი პათოლოგიები და ძირითადად აღინიშნებოდა იმუნო-დეფიციტურ ინდივიდებში. ეპიდემიის გავრცელების წყარო იყო ასევე ნარკოტიკების ინტრავენურად მომხმარებელი პირები და ჰეტეროსექსუალები. 2014 წელს (ყველაზე ბოლო ეპიდემიოლოგიური მონაცემები) 44,074 ადამიანი იქნა ახლად დიაგნოსტირებული ამ დაავადებით, საიდანაც მთელი დიაგნოსტირებული პოპულაციის 67%

და დიაგნოსტირებული მამაკაცის 83% იყო ბისექსუალური ან გეი. ქალები შეადგენდნენ ახლად დიაგნოსტირებული შემთხვევების 19%-ს და მათგან 83%-ში აღინიშნებოდა კონტაქტი დაავადებულ მამაკაცთან. ინტენსიური ანტირეტროვირუსული მკურნალობისა და საზოგადოებრივი განათლების ფონზე ქალებზე გადაცემა ამ ინფექციის შემცირდა 40%-ით წინა დეკადის განმავლობაში. ახლად დიაგნოზირებული ადამიანების 6% მოდიოდა ინტრავენურად ნარკოტიკების მომხმარებლებზე. 2015 წელს დიაგნოზი დაუდგინდა 18,303 ადამიანს, ხოლო 1980 წლიდან მოყოლებული ამ რიცხვმა შეადგინა 1,216,917. 2014-ში აღნიშნული დიაგნოზით გარდაიცვალა 6721 პაციენტი, ხოლო 1980 წლიდან მოყოლებული დღემდე ამ რიცხვმა შეადგინა 650,000.

სურათი 10.5 შიდსის კლინიკური სიმპტომები

- A - ანორექსია
- B - კაპოშის სარკომა
- C - პერინეალური ვეზიკულური წყლულები
- D - ციტომეგალოვირუსით გამოწვეული რეტინიტი



HIV-ის გადაცემა

HIV არის სისხლით გადამდები პათოგენი. მისი გადაცემის წყარო შესაძლოა იყოს: სისხლი ან სისხლის პროდუქტები, ინტრავენურად ნარკოტიკების მომხმარებლები, ჰეტეროსექსუალური და ჰომოსექსუალური აქტივობა, ორსულობისა და მშობიარობის განმავლობაში დედიდან შვილზე გადაცემის ალბათობა. CDC-მ დაადგინა, რომ აშშ-ში HIV ინფექციების ახალი შემთხვევების 91% მოდის იმ პირთა სექსუალურ აქტივობაზე, რომელთაც აქვთ დაუდგენელი ან დადგენილი, მაგრამ არანამკურნალები ინფექცია.

როგორც ყველა სისხლით გადამდები ინფექციის შემთხვევაში, ამ შემთხვევაშიც მედიცინის მუშაკები არიან პაციენტისგან დაინფიცირების რისკის ქვეშ. მკაცრი უსაფრთხოების მექანიზმების დანერგვისა და პროფილაქტიკის ფონზე ეს რისკი მკვეთრად შემცირებულია.

HIV-ის პათოგენეზი

HIV-1 ფორმა პირველად გამოყოფილი იქნა პასტერის ინსტიტუტის მიერ, როგორც ლიმფოდენოპათი/AIDS ვირუსი (LAV), რაც აღინიშნა ნობელის პრემიით მედიცინის დარგში 2008 წელს. მეორე მთავარი, მაგრამ ნაკლებად ვირულენტური ვარიანტი, HIV-2, იდენტიფიცირდა მოგვიანებით ძირითადად დასავლეთ აფრიკაში. HIV არის რეტროვირუსების ოჯახის წევრი, რომლის

გენეტიკური ინფორმაცია წარმოადგენს ერთ-ჯაჭვიან RNM-ის ორიდენტურ ასლს. RNM-ის ასლები შეფუთულია კაფსიდში, რომელიც აგებულია კაფსიდური ცილით p24-ით. კაფსიდი ასევე შეიცავს ორ ვირუსულ ფერმენტს: რევერსტრანსკრიპტაზას და ინტეგრაზას. რეტროვირუსული ნაწილაკები ჩართულია ინფიცირებული უჯრედების მიერ გამოყოფილი პლაზმური მემბრანის გარსში. მემბრანული გარსი შეიცავს ორ ვირუსულ პროტეინს (gp41 და gp120), რომელიც გარსის შემცველ ფერმენტებს მიეკუთვნება. გარსსა და კაფსიდს შორის მოთავსებულია საბაზისო ვირუსული მატრიცული პროტეინები და პროტეაზა.

როგორც ყველა დანარჩენი ვირუსის შემთხვევაში, HIV-ის სასიცოცხლო ციკლიც იწყება მიმაგრებითა და სამიზნე უჯრედში შესვლით. HIV პირდაპირ მგრძობიარეა CD4+T-ჰელპერი უჯრედების, მაკროფაგებისა და CD4-ის შემცველი უჯრედების მიმართ. გარსის gp41 პროტეინი დამაგრებულია პლაზმურ მემბრანაზე და განეკუთვნება TM (ტრანსმემბრანულ) ცილებს. TM ცილის N-ტერმინალური ნაწილი შეიცავს ძლიერ ჰიდროფობურ ამინომჟავებს. TM ასოცირდება gp120 გარსის ცილებთან, რომელთაც SU ეწოდებათ (ზედაპირული პროტეინები), რომელთაც აქვთ CD4-ის შემაკავშირებელი მხარე. როდესაც SU ცილა უკავშირდება CD4-ს, განიცდის კონფორმაციულ ცვლილებებს, რაც შემდგომში იძლევა უჯრედის ზედაპირული ქემოკინური რეცეპტორების ამოცნობის საშუალებას (განსაკუთრებით CCR5) და აშიშვლებს TM-ის ჰიდროფობურ კუდს, რომელიც, თავის მხრივ, ურთიერთქმედებს T უჯრედების ცხიმების რეგიონთან და ახდენს ვირუსული გარსისა და უჯრედული მემბრანის შერწყმის ინიცირებას. შერწყმის შედეგად გამოიყოფა ვირუსული კაფსიდი უჯრედულ ციტოპლაზმაში, სადაც მიმდინარეობს მისი „გახდა“ (კაფსიდური პროტეინების გამოყოფა) და ვირუსული RNM-ისა და ფერმენტების გამოთავისუფლება.

სასიცოცხლო ციკლის მესამე საფეხურზე (ინტეგრაცია), რაც კონტროლდება უკუტრანსკრიპტაზით ხდება ერთ-ჯაჭვიანი RNM-ის ორ-ჯაჭვიან DNA-ად გარდაქმნა. ვირუსული ინტეგრაზა ათავსებს ვირუსულ DNA-ს ინფიცირებული უჯრედის DNA-ში, სადაც ის შეიძლება დარჩეს უმოქმედო. რეპლიკაციის გააქტივების შემდეგ gag კოდი, რომელიც აკოდირებს დიდ ცილა-ნინამორბედს, განიცდის პოსტტრანსლაციურ მოდიფიკაციას ვირუსული პროტეაზას მხრიდან, რათა გამოიმუშაოს უფრო მცირე მატრიცის ცილები (მაგ., p17) და კაფსიდური პროტეინები (მაგ., p24). Env გენში კოდირებულია დიდი gp160 გლიკოპროტეინი, რომელიც უჯრედული პროტეაზას საშუალებით იშლება TM და SU პროტეინებად. ვირუსის კაფსიდური და ბირთვული კომპონენტების აწყობა ხდება ციტოპლაზმაში. Env ცილები ერთვება პლაზმურ მემბრანაში. აწყობილი ნაწილაკები გამოიკვირტება უჯრედული ზედაპირიდან, როგორც დამაინფიცირებელი ვირიონი.

AIDS-ის ძირითად იმუნოლოგიურ აღმოჩენად ითვლება CD4+ Th უჯრედების ძალიან მკვეთრი შემცირება. გამოიყენება Th უჯრედის მოკვდინების რამდენიმე მექანიზმი. ახალი ვირიონების რეპლიკაცია და გამოთავისუფლება ახდენს ინფიცირებული უჯრედის აპოპტოზური დაშლის ინიცირებას. სიკვდილის ლიგანდების გამოყოფა (მაგ., Fas ლიგანდი [FasL], TNF) აინფიცირებს მეზობელი არაინფიცირებული Th უჯრედების აპოპტოზს. ინფიცირებული Th უჯრედები, თავის მხრივ, ასევე ხდება CD8+ T ციტოტოქსიური უჯრედების სამიზნე.

HIV-ის კლინიკური გამოვლინება

ანტირეტროვირუსული მედიკამენტების გამოჩენასთან ერთად დიდი მნიშვნელობა მიენიჭა HIV-ის ადრეულ დიაგნოსტიკას. CDC-მ შეიმუშავა HIV ინფექციის სტადიების განსასაზღვრი ახალი სისტემა დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ეფექტური ზედამხედველობისთვის. ეს ეხება ნებისმიერ ასაკობრივ ჯგუფს და ეფუძნება უშუალოდ ლაბორატორიულ სადიაგნოსტიკო ტესტებს. 0 სტადია მოიცავს ინფიცირებიდან 180 დღეს, სტადია 1 და 3-ის დადგენა ემყარება უშუალოდ CD4-ის რაოდენობის განსაზღვრას, რაც წარმოადგენს კიდევ დაავადების პროგრესის მონიტორინგის ინსტრუმენტს.

ლორწოვანის ლიმფური ნაწილი ინფიცირების პირველი წყაროა, განსაკუთრებით მაშინ როდესაც ლორწოვანი გარსი დაზიანებულია. დენდრიტული და ლორწოვანი T უჯრედებიდან ინფექცია ვრცელდება სხვა პერიფერიულ ლიმფოიდურ ორგანოებზე (განსაკუთრებით ლიმფური კვანძების ფოლიკულურ დენდრიტული უჯრედები). ახალი ვირუსული ნაწილაკების წარმოქმნა მიმდინარეობს გაზრდილი ვირემიით. HIV-ის RNA შესაძლოა განსაზღვრულ იქნას პლაზმაში

მწვავე ინფექციიდან 10 დღის შემდეგ, ხოლო HIV p24 ანტიგენი დადგენილ იქნას ვირუსული RNA-დან 4-10 დღეში. მალევე შესაძლებელია ადამიანის იმუნური პასუხის იდენტიფიცირებაც. HIV-სპეციფიური IgM ანტისხეულები შესაძლოა განსაზღვრულ იქნას p24 ანტიგენის გამოვლენიდან 3-5 დღეში, რის შემდეგაც იწყება IgG ანტისხეულების მატება და ნარჩუნდება მაღალ მაჩვენებელზე მთელი დაავადების მიმდინარეობისას. როგორც სხვა ვირუსული ინფექციების შემთხვევაში, IgM დონე გარდამავალი სიდიდეა. ვირუსული RNA-ის გამოჩენა პლაზმაში ვირემიისა და ბიოლოგიურ სითხეებში ვირუსის არსებობის მაჩვენებელია, რაც სხვა ინდივიდებზე ინფექციის გადაცემის შესაძლებლობის მანიშნებელია.

0 სტადიაზე მყოფი პაციენტების 40-90% ამჟღავნებს მწვავე ვირუსული სინდრომის სიმპტომებს. სიმპტომები შესაძლოა მოიცავდეს: ცხელებას, სისუსტეს, თავის ტკივილს, ლიმფოდენოპათიას, ფარინგიტებს, მიალგიას (კუნთების ტკივილი), ართრალგიას (სახსრების ტკივილი) და კანზე გამონაყარს (შესაძლოა ძლიერი). HIV-თან კონტაქტზე ინფორმაციის არარსებობის გამო, შესაძლოა პაციენტმა მიიტანოს ეჭვი უბრალო გრიპის არსებობაზე ან ინფექციურ მონონუკლეოზზე. 180 დღეში ვირუსემიის საწყისი აფეთქება და მწვავე ვირუსული სინდრომი პირველ 180 დღეში განკურნებადია. ინფიცირებული ადამიანები შესაძლოა იყვნენ ასიმპტომური მაშინაც კი, როცა ბიოლოგიურ სითხეებში ფიქსირდება HIV და როდესაც CD4 უჯრედების HIV-მედიაციური დესტრუქცია ახალი დანეგებულია.

1-3 სტადია ხასიათდება უჯრედების CD4 T-ის რაოდენობის შემცირებით, ნორმალურ ასაკობრივ მაჩვენებელთან შედარებით. წლამდე ასაკის ბავშვებში CD4 T- უჯრედების რაოდენობა ყველაზე მაღალია და კლებულობს ასაკთან ერთად. სტადია 1 მოიაზრება ინფიცირებიდან 180 დღის შემდეგ და ამ დროს CD4 T- უჯრედების რაოდენობა ჯერ კიდევ ნორმის ფარგლებშია: ≥ 1500 უჯრედები/ μL < 1 წელი, ≥ 1000 უჯრედები/ μL 1-5 წელი და ≥ 500 უჯრედები/ μL 6 წელი - ზრდასრული ასაკი. სტადია 2 ხასიათდება შემცირებული CD4 T უჯრედების რაოდენობით: 750 - 1499 უჯრედები/ μL $t < 1$ წელი, 500 - 999 უჯრედები/ μL 1-5 წელი და 200 - 499 უჯრედები/ μL 6 წელი - ზრდასრული ასაკი. სტადია 3 ნარმოადგენს AIDS-ს (CD4 T- უჯრედების შემდეგი რაოდენობებით: < 750 , < 500 ან < 200 უჯრედები/ μL შესაბამისი ასაკობრივი ჯგუფებისთვის) ან AIDS-დაკავშირებული ოპორტუნისტული ინფექციების განვითარებას (CD4 T- უჯრედების კონცენტრაციის მიუხედავად).

HIV-ის მკურნალობა და პრევენცია

HIV-ინფექციის მაღალაქტიური ანტივირუსული მკურნალობის თანამედროვე სქემა წარმოადგენს ვირუსის რეპლიკაციის პროცესზე მოქმედი სხვადასხვა პრეპარატის კომბინაციას. მას შემდეგ, რაც FDA-მ დაამტკიცა ზიდოვუდინი (AZT), როგორც სამკურნალო საშუალება, HIV/AIDS-ის სამკურნალოდ დამატებით შემუშავდა 6 კლასში გადანაწილებული 25-ზე მეტი ანტირეტროვირუსული მედიკამენტი. ამჟამად, კვლევები მიმდინარეობს სხვა სამკურნალო საშუალებებზეც.

ანტირეტროვირუსული პრეპარატების კლასები მოიცავს ფერმენტ უკუტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორებს (ნუკლეოზიდ/ნუკლეოკაფსიდ უკუტრანსკრიპტაზა ინჰიბიტორები [NRTIs] და არა-ნუკლეოკაფსიდ უკუტრანსკრიპტაზა ინჰიბიტორები [NNRTIs]), ვირუსული პროტეაზების ინჰიბიტორებს (პროტეაზა ინჰიბიტორები [PIs]), შესვლის და უჯრედშიდა შერწყმის ინჰიბიტორებს (რიტაც ხდება ვირუსის სამიზნე უჯრედზე მიმაგრების ან HIV-ს და უჯრედულ მემბრანას შორის შერწყმის პრევენცია) და ვირუსული ფერმენტის - ინტეგრაზას ინჰიბიტორებს (ინტეგრაზას ჯაჭვების გადამტანის ინჰიბიტორები [INSTIs]). მედიკამენტების ექვსი ჯგუფი არის ფარმაკოკინეტიკური გამაძლიერებლები, ისეთი როგორცაა კობიცისტატი (COBI), რომელთა ადმინისტრირება ხდება ზოგიერთი PIs და INSTIs-თან ერთად. გამაძლიერებლები ზეგავლენას ახდენს ნაწლავურ სატრანსპორტო პროტეინებსა და ლვიძლის ფერმენტებზე, რაც ჩვეულებრივ შლის ზოგიერთ ანტირეტროვირუსულ მედიკამენტს და ამ გზით შესაძლებელია შედარებით პატარა დოზებით მედიკამენტების გამოყენება. ბევრი სხვა მედიკამენტი გადის კლინიკურ კვლევებს. მათ რიცხვშია Gag მომწიფების ინჰიბიტორები (აკეთებს Gag პრეკურსორ ცილის აქტივაციის პრევენციას), gp120 ინჰიბიტორები (მიმაგრებასთან და შესვლასთან დაკავშირებული აუცილებელი ცვლილებების პრევენცია) და ფართოდ მანიეტრალელები ანტისხეულებიც (ვირუსულ გარსზე ცილების დაკავშირება და მიმაგრების პრევენცია).

მკურნალობის არჩევით მიდგომას წარმოადგენს ორი **NRTIs**-ისა და სხვა კლასის მესამე მედიკამენტის კომბინაცია. ცალკეულ აბში შესაძლებელია იყოს ბევრი მედიკამენტის კომბინაცია, თანაარსებობისათვის რაიმე უკუჩვენების არარსებობის გათვალისწინებით. სპეციფიური რეჟიმი და მედიკამენტები შესაძლოა იცვლებოდეს პაციენტთა მახასიათებლების გათვალისწინებით. სხვა მედიკამენტები (მაგ., შესვლის ინჰიბიტორები) აქტუალურია მათთვის, ვისაც ახასიათებს პირველი ხაზის წამლების მიმართ რეზისტენტობა.

მკურნალობის მიზანია შეამციროს ვირუსული დატვირთვა ბიოლოგიურ სითხეებში და **HIV**-ასოცირებული ავადობა, გაახანგრძლივოს სიცოცხლე და მოახდინოს ინფექციის გადადების პრევენცია. პლაზმაში ვირუსული კონცენტრაცია ხშირად ეცემა განსაზღვრულ ქვედა დონეზე დაბლა რამდენიმე კვირის განმავლობაში. დიაგნოზის დასმისთანავე დაწყებული მკურნალობა **90%**-ით ამცირებს გადაცემის შესაძლებლობას. არაინფიცირებადი პარტნიორების რეტროვირუსული პრევენციული მკურნალობა გადადების შესაძლებლობას ამცირებს **96%**-ით. მკურნალობის გარეშე მწვავე ინფექციის პროგრესირება **AIDS**-ის შემთხვევაში შესაძლოა ხდებოდეს **9-10** წლის განმავლობაში, ლეტალური გამოსავლით **2-3** წლის ფარგლებში. **AIDS**-ასოცირებული დაავადებებით გამონეული სიკვდილიანობა მკვეთრად შემცირდა **HAART**-ის შემოღების შემდეგ. მათი სიცოცხლის ხანგრძლივობა, ვინც იტანს **HAART**-ს, შესაძლოა გაახანგრძლივდეს ათწლეულებით. **HIV/AIDS**-ის განვითარების წარმატებული სუპრესიისთვის საჭიროა ყოველდღიური და უწყვეტი მკურნალობა.

ბევრი ადამიანი არ რეაგირებს **HAART**-ით მკურნალობაზე, თუმცა ვინც რეაგირებს მათი საბოლოო განკურნება მაინც არ ხდება. გამოვლენდა ამ მედიკამენტების მიმართ რეზისტენტული ვარიანტები. ადამიანები, ვინც იღებს ანტირეტროვირუსულ მკურნალობას, ჯერ კიდევ მოიაზრება სიცოცხლის შემცირებული ხანგრძლივობის რისკის მქონე პაციენტების კატეგორიაში, მეორეული **HIV**-ასოცირებული მდგრადი იმუნური აქტივაციის გამო. მეორეული განგრძობითი სისტემური ანთებითი პროცესი და არსებული მედიკამენტების ტოქსიურობა ზრდის ქრონიკული და შესაძლო ფატალური გამოსავლის მქონე ავადობის რისკს. გართულებები მოიცავს: დისლიპიდემიას (სისხლის ლიპიდების დისბალანსი), ინსულინ რეზისტენტობას, ლიპოდისტროფიას (სხეულის ფორმის ცვლილება, ცხიმის კარგვით ან პირიქით დაგროვებით), ძვლის დაქვეითებულ სიმკვრივეს და მოტეხილობების გაზრდილ ალბათობას, დიაბეტს, რენალურ და ღვიძლის დაავადებას. კარდიოვასკულარული დაავადების რისკი იზრდება **2-ჯერ**.

ანტირეტროვირუსული მედიკამენტოზური მკურნალობა არ კურნავს **HIV/AIDS**-ს, რადგან **HIV**-ის გენომი შედის ინფიცირებული მასპინძლის **DNA**-ში, რაც ხდება მისი რეპერფუარი და იწყებს ვირუსული ნაწილაკების გამოთავისუფლებას მკურნალობის შეწყვეტისთანავე. პირველადი რეპერფუარია **CD4+**, დიდი ხანგრძლივობის მასსოვრობითი **T** უჯრედები, შემდეგ უკვე იგივე ფუნქციას ითავსებს სხვა ინფიცირებული უჯრედებიც როგორცაა მაკროფაგები, დენდრიტული უჯრედები, ასტროციტები, მიკროგლიები და ჰემატოპოეზური წინამორბედები (პროგენიტორები). **HIV**-ს შესწევს წინააღმდეგობის განევის უნარი ისეთ ადგილებში, სადაც ანტივირუსული მედიკამენტები არაეფექტურია, ამის მაგალითია ცენტრალური ნერვული სისტემა (**CNS**). ინფექცია აღწევს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ადრეულ ეტაპზე და რჩება მიუხედავად წარმატებული ანტირეტროვირუსული მკურნალობისა. ნერვულ ინფექციას მივყავართ ვირუსული ენცეფალიტის განვითარებამდე და ნეირონების აპოპტოზამდე. არანამკურნალები პაციენტების **20%**-ში ვითარდება **HIV**-ასოცირებული დემენცია. ანტირეტროვირუსული მკურნალობა ამცირებს ამ მაჩვენებელს **5%**-მდე და ასევე ამსუბუქებს დაავადების მიმდინარეობას. ამჟამად, დემენცია იშვითად გვხვდება.

საბოლოოდ, ამ დაავადების გავრცელების პრევენციას ვაქცინის შექმნა. ძირითადი ანტივირუსული ვაქცინები (მაგ., **Rubella, Mumps, Influenza**) აინდუცირებს დამცავ ანტისხეულებს, რითიც იზლოკება სანყისი ინფექცია. მხოლოდ ცოფის საწინააღმდეგო ვაქცინა გამოიყენება ინფიცირების შემდეგ. ის ეფექტურია, რადგან ცოფის ვირუსი მრავლდება და ვრცელდება ძალიან ნელა. ჩნდება კითხვა, იქნება თუ არა **HIV**-ის საწინააღმდეგო ვაქცინა ეფექტური, რაც ამჟამადაც აქტუალური კითხვაა. ბოლო კვლევებით ამ მიმართულებით ენთუზიაზმი შემცირდა. **HIV**-ის მახასიათებლების გადალახვა რთული პროცესია. **HIV 1** ხშირად ექვემდებარება შემთხვევით მუტაციებს, რაც აისახება ექსტრემალურ და ცვალებად ანტიგენურ მრავალფეროვნებაში. გადაცემისას, სხეულის სითხეებში შესაძლოა არსებობდეს ვირუსული ანტიგენების სხვადასხვა

ტიპი, ამიტომ ვაქცინას უნდა შეეძლოს HIV-ის ფართო სპექტრის ზედაპირული ანტიგენების სა-
ნინაალმდეგო დაცვის ინდუცირება.

პედაგოგიური HIV

ნაყოფი ინფიცირდება დედისგან. ორსულობისას ვირუსი გადაეცემა ნაყოფს პლაცენტის
საშუალებით, ხოლო მშობიარობისას დედის სისხლით ან ჩვილობისას კი დედის რძით. აშშ-ში
გადაცემის მაჩვენებელი შეადგენდა 13%-ს, მაგრამ ორსულთა მკურნალობით, ნეონატალური
პრევენციის საფუძველზე და ასევე დაავადებისას დედის რძით კვების შეწყვეტით ეს მაჩვენებ-
ლი შემცირდა 1%-მდე.

პრენატალური მკურნალობის არ ჩატარების შემთხვევაში HIV-ინფექციის სიმპტომები თავს
იჩენს სიცოცხლის მე-6 თვეზე, 20% ავადდება ოპორტუნისტული ინფექციებით და მოსალოდნე-
ლი სისცოცხლის ხანგრძლივობა კლებულობს 3 წლამდე. აგრესიული კლინიკური ჩარევების სა-
ფუძველზე, ყოველწლიურადა აშშ-ში აღირიცხება ინფექციის 50-ზე ნაკლები ახალი შემთხვევა.

დედისგან მიღებული პასიური ანტისხეულების არსებობა ზღუდავს მაღალი რისკის (18 თვე-
მდე) ჩვილებში ვირუსის მიმართ ანტისხეულების ტესტირების ეფექტურობას. რეკომენდებუ-
ლია უშუალოდ ვირუსის ნუკლეინის მჟავების განსაზღვრა: ვირუსული RNA პლაზმაში ან DNA
უჯრედებში. იმის დადგენა, ბავშვი ინფიცირებულია თუ არა, მოითხოვს უარყოფითი პასუხის
სინჯების რეტესტირებას. დაბადებიდან 2-4 კვირაში მიღებული ორი უარყოფითი პასუხის სა-
ფუძველზე შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ბავშვი არ არის ინფიცირებული. უარყოფითი პასუხის
სარწმუნოებისთვის საჭიროა დაბადებიდან 1 და 4 თვეზე გაკეთებული ნუკლეინის მჟავას ანა-
ლიზის შედეგები იყოს ნეგატიური. კობინირებული HAART-ის დაუყოვნებლივ ინიციირებისას,
მცირდება ვირუსის ლატენცია, 76%-ით მცირდება სიკვდილიანობა და ბავშვები მოზარდო-
ბას აღწევნენ ფუნქციონირებადი იმუნური სისტემით.

HAART-ის მიმდინარეობისას გართულებები ბავშვებში დაკავშირებულია მეტაბოლურ დარ-
ღვევებთან. ეს მოიცავს ინსულინ რეზისტენტობას და დისლიპიდემიას. მეტაბოლური გართუ-
ლებებისა და HIV-ასოცირებული ანთების გამო, ინფიცირებული ბავშვების ნახევარი ექცევა
კორონალური დაავადების რისკის ქვეშ. მოზარდობამდე მიღებული ინფიცირებული ბავშვების
უმეტესობას აქვს კორონალური არტერიების პათოლოგიის ნიშნები, მესამედს და უფრო ნაკლე-
ბს აღენიშნება ძვლის დაბალი სიმკვრივე მომატებული მოტეხილობების გარეშე.

ჩვილებსა და ბავშვებში ინფექციის ყველაზე HIV დაუცველი ადგილია CNS. HIV ენცეფა-
ლოპათიები დამახასიათებელია ადრეული სტადიებისთვის. მართალია მკურნალობის ფონზე
ბავშვებში სიკვდილიანობა მკვეთრად შემცირებულია, მაგრამ მოიმატა პროგრესირებადი ენ-
ცეფალოპათიების რიცხვმა. HIV-ასოცირებული ნევროლოგიური ფაქტორების დიაგნოსტირე-
ბისთვის, პაციენტი მინიმუმ უნდა აკმაყოფილებდეს ქვევით ჩამოთვლილ ერთ პირობას მაინც
ორი თვის განმავლობაში (სხვა რომელიმე კონკურენტული დაავადების არ ქონის პირობებში):

- განვითარების ჩამორჩენა ან ინტელექტუალური უნარების დაკარგვა, რაც მოწმდება
სტანდარტული განვითარებადი შკალით ან ნეიროფსიქოლოგიური ტესტით;
- ტვინის ზრდის დარღვევა, ან შეძენილი მიკროცეფალია დადგენილი თავის გარშემონე-
რილობის განსაზღვრით და დადასტურებული კომპიუტერული ტომოგრაფიით (CT) ან
მაგნიტურ რეზონანსული ტომოგრაფიული კვლევით, რაც (MRI) შემდგომში თვალში შე-
სამჩნევი ხდება 2 წელზე ნაკლები ასაკის ბავშვებში;
- შეძენილი სიმეტრიული სამოძრაო აპარატის დეფიციტი. ვლინდება 1 და მეტი თვის ასა-
კის ბავშვებში.

პროგრესირებადი ენცეფალოპათიის გამოვლინება ცუდი გამოსავლის პროგნოზული მაჩვე-
ნებელია. პატარა ბავშვებში, თუ ინფექციას თან სდევს გარკვეული ფაქტორები (ნარკოტიკების
ზემოქმედება, ნაადრევი მშობიარობა, ქრონიკული დაავადებები და ქაოტური სოციალური გა-
რემო), ირღვევა ზრდისა და განვითარების პროცესი. HIV ენცეფალოპათიების პათოგენეზი ბა-
ვშვებში ბოლომდე ამოხსნილი არ არის, მაგრამ ანთებითი მედიატორების არსებობა შესაძლოა
განხილულ იქნას ხელშემწყობ ფაქტორად.

პათოგენის სანინააღმდეგო პრევენციული ღონისძიებები

ინფექციურ მიკროორგანიზმებთან ეფექტური ბრძოლის საშუალებაა ეკოლოგიური ინფექციური კონტროლის საშუალებების მკაცრი გამოყენება. ეს მოიაზრებს ბრძოლას ინფექციის გადამტან მწერებთან, თანამედროვე სანიტარულ-ტექნიკური საშუალებების შექმნას, სუფთა წყლის უზრუნველყოფას და სხვა. ასევე შემუშავებულ იქნა პროფილაქტიკური და თერაპიული პროცედურები ინფექციების გავრცელების თავიდან ასაცილებლად (მაგ., ვაქცინები) ან დაავადების დანყებისას გამომწვევი მიზეზის დასაბრუნად (ანტიმიკრობული საშუალებები). ვაქცინების წარმოება წარმატებით ფოკუსირდება ყველაზე უფრო მძიმე და გავრცელებული ინფექციების პრევენციულ ზომებზე. ანტიბიოტიკური თერაპიის წარმატებული გამოყენების ფონზე დღის წესრიგიდან მოიხსნა ვაქცინების აუცილებლობა ბევრი გავრცელებული და სიცოცხლისთვის არასაშიში ინფექციური აგენტების მიმართ. ეს სტრატეგია გადაიხედა ანტიბიოტიკ-რეზისტენტული მიკრობების პრობლემის ზრდასთან ერთად და კვლავ გაჩნდა ინტერესი ახალი ვაქცინების მიმართ.

ინფექციური კონტროლის საშუალებები

მართალია მოსახლეობის ინფექციებისგან დაცვის საშუალებები კარგადაა ცნობილი, მაგრამ მათ დანერგვაში არსებულმა ხარვეზებმა მიგვიყვანა ზოგიერთი ინფექციის ხელახალ აღმოცენებამდე. ამ დაავადებებს განეკუთვნება: ქოლერა, დენგეს ცხელება და დასავლეთ ნილოსის ვირუსი. ჩამდინარე წყლების გასუფთავება და სხვა საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ღონისძიებები აქტიურად გამოიყენება განვითარებულ ქვეყნებში. წყლისა და საკვების ხარისხი, ადამიანისა და ცხოველების ცხოველმოქმედების ნარჩენების უტილიზაცია არაეფექტურად მიმდინარეობს ლარბ ქვეყნებში. მასშტაბური ურბანიზაცია და ბევრი სხვა პრობლემა (მაგ., სიღარიბე, მჭიდრო დასახლება, ომების გამო მოსახლეობის დიდი მიგრაცია, ხის მასივების განადგურება) უარყოფითად მოქმედებს ისედაც პრობლემურ სასიცოცხლო სისტემებზე. 1991 წელს პერუში ქოლერის ეპიდემიის აფეთქებამ გამოიწვია უშუალოდ ამ ქვეყანაში 1100 ადამიანის სიკვდილი და 4000 ადამიანის გარდაცვალება მთლიანად ლათინურ ამერიკაში. ამის მიზეზი იყო ქვეყანაში არსებული ინფრასტრუქტურული და სანიტარული პრობლემები.

ამასთან, უარყვეს გადამტან მწერებთან ბრძოლის ადრე წარმატებულად განხორციელებული პროგრამები. მიუხედავად მსოფლიოს მხრიდან დიდი ყურადღებისა მდგარი წყლების რეზერვუარების მიმართ, რაც წარმოადგენს კოლოების გამრავლების წყაროს, აღნიშნული პრობლემა კვლავ რჩება მსოფლიო დღის წესრიგში. კოლოებთან ბრძოლის საერთაშორისო პროგრამების საფუძველზე შემცირდა მასთან ასოცირებული დაავადებების შემთხვევები. ზოგიერთ რეგიონს „თავისუფალის“ სტატუსიც კი მიენიჭა. მაგრამ პესტიციდებთან წვდომის შეზღუდვამ, ფუმიგაციისა და კოლოების ლავრების განადგურების პროგრამის შეჩერებამ ან წარუმატებლობამ, ადრე წარმატებულ რეგიონებში კვლავ გამოიწვია შესაბამისი დაავადებების აღმოცენება. ამის შედეგია ვირუსული დაავადებების მძიმე აფეთქებები. ამის მაგალითია ბოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში ინდოეთში დენგეს ვირუსული და დასავლეთ ნილოსის ვირუსული დაავადებების აფეთქებები. პრობლემა გაართულდა ამ რეგიონებში ინსექტიციდ-რეზისტენტული კოლოების გამოჩენითაც.

ანტიმიკრობული საშუალებები

ანტიბიოტიკები წარმოადგენს ობის სოკოს, ბაქტერიისა და მონათესავე მიკრობების პროდუქტს და ინვევს მიკრობების ზრდის ინჰიბირებასა და მათ მოკვლას. ძირითადად ანტიბიოტიკებს ენიჭებათ დაცვითი ფუნქცია. ანტიბიოტიკოთერაპიის მიზანია შეამციროს პათოგენური მიკრობები. ზოგიერთი ანტიბაქტერიული ანტიბიოტიკი წარმოადგენს ბაქტერიოციდს (კლავს მიკრობს), ზოგიერთი განეკუთვნება ბაქტერიოსტატიკებს (აინჰიბირებს ზრდას, სანამ მასზე იმოქმედებს ადამიანის დამცავი მექანიზმი). უმეტესი ანტიბიოტიკის მოქმედების მექანიზმი შემდეგია:

- (1) უჯრედის კედლის ფუნქციის ან წარმოქმნის ინჰიბირება;
- (2) ცილების სინთეზის პრევენცია;

(3) DNA-ის რეპლიკაციის ბლოკირება;

(4) ფოლიუმის მჟავის მეტაბოლიზმზე ზემოქმედება.

რადგან ვირუსები იყენებს მასპინძელი უჯრედის ბიოქიმიურ პროცესებს, ამიტომ მათზე ანტიბიოტიკები მინიმალურ გავლენას ახდენს.

დღეს კლინიკურად დადგენილი ანტიბიოტიკური რეზისტენტობა მსოფლიოს მთავარ პრობლემას წარმოადგენს. ალექსანდრე ფლემინგი, მის მიერ პენიცილინის აღმოჩენის შემდეგ (ის მალევე ფრთოდ გავრცელდა მსოფლიოში), ხშირად წუხდა პენიცილინ რეზისტენტობის აღმოცენების გამო. პირველი ბაქტერიული პენიცილაზა (ფერმენტი, რომელიც შლის პენიცილინს β -ლაქტამაზას) აღმოჩინეს ფლემინგის თანამშრომლებმა 1940 წელს. მას შემდეგ აღმოაჩინეს ამ ფერმენტის მინიმუმ 1000 ვარიანტი. წარმოადგენს რა მიკროორგანიზმის ბუნებრივ პროდუქტს, რეზისტენტობა თავს იჩენს ბუნებაშიც. ანტიბიოტიკო-რეზისტენტობის გენები გამოიყო 30000 წლის მუდმივი გამყინვარების პერიოდის სამარხებში, 2000 წლის წინანდელი ჩონჩხიდან, ჩვ. წ.-ით 1000 წლით დათარიღებული პერუს მუმიდან და სხვა მოპოვებული ნიმუშებიდან (ანტიბიოტიკების ერთმდე გაცილებით ადრე). მაგრამ ანტიბიოტიკების გამოყენების მიზეზით რეზისტენტობამ მკვეთრად მოიმატა ბოლო ათწლეულებში. ანტიბიოტიკო რეზისტენტობის საფრთხეების (როგორც გადაუდებელი, სერიოზული და შემაშფოთებელი) ჩამონათვალი ხელმისაწვდომია შემდეგ მისამართზე:

- https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html
- <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html>.

ყოველწლიურად დგინდება 2 მილიონი ანტიბიოტიკო-რეზისტენტობით გამოწვეული დაავადების შემთხვევა, რაც აისახება 23000 ლეტალურ გამოსავალში. ანტიბიოტიკო რეზისტენტული ინფექციური აგენტების რაოდენობა პროგრესირებს, მაგ., ფართო მედიკამენტოზური მედეგობის ტუბერკულოზის ფორმები, რაც რეზისტენტულია პირველი და მეორე რიგის ყველა ანტი-ტუბერკულოზური მედიკამენტის მიმართ; ასევე ვანკომიცინ-რეზისტენტული დაავადებები, რაც მდგრადია თითქმის ყველა ანტიბიოტიკის მიმართ.

ანტიბიოტიკო რეზისტენტობა შესაძლოა ერთი და იგივე მიკროორგანიზმში სხვადასხვა მემკვიდრეობითი პროცესების განსხვავებული ვარიაციების შედეგი იყოს. რეზისტენტული გენები შესაძლოა გავრცელდეს ბაქტერიებს შორის ჰორიზონტალური გადაცემის გზით. გენეტიკური ინფორმაცია შესაძლოა გადაიცეს გარდაქმნის (გარემოდან მცირე ზომის DNA-ის ფრაგმენტების შთანთქმვა), ტრანსდუქციის (ბაქტერიების ვირუსებიდან-ბაქტერიოფაგებიდან DNA-ის ბაქტერიებში მოხვედრა), ან კონიუგაციის (ძირითადად ციკლური პლაზმიდების სახით DNA-ის გადატანა ბაქტერიების შემაკავშირებელი პილების გავლით) გზით. ცალკეული პლაზმიდი შესაძლოა შეიცავდეს მრავალი ტიპის ანტიბიოტიკური რეზისტენტობის გენეტიკურ ინფორმაციას.

ანტიბიოტიკების ფერმენტული ინაქტივაცია მდგრადობის ყველაზე გავრცელებული ფორმაა. β -ლაქტამური ანტიბიოტიკები სტრუქტურის ცენტრში შეიცავს β -ლაქტამურ რგოლს და ავლენს ბაქტერიოციდულ უნარს უჯრედული კედლის წარმოქმნის დათრგუნვის გზით. β -ლაქტამური ანტიბიოტიკების პირველი კლასი (მაგ., პენიცილინი, ცეფალოსპორინი) ბლოკავს გრამ-დადებითი უჯრედული კედლის სინთეზს, ხოლო უახლესი β -ლაქტამური მედიკამენტების ფართო სპექტრი (მაგ., კარბოქსიპენიცილინი) ასევე მოქმედებს გრამ-უარყოფითი უჯრედის კედლის სინთეზზეც. რეზისტენტობა უზრუნველყოფილია ანტიბიოტიკის ფერმენტული დაშლით (β -ლაქტამაზა). ანტიბიოტიკების მეორე კლასი, ამინოგლიკოზიდები (მაგ., სტრეპტომიცინი, ნეომიცინი, გენტამიცინი) ბაქტერიოციდულობას ავლენს უშუალოდ გრამ-უარყოფითი აერობული ბაქტერიებისა და ტუბერკულოზის მიმართ და უკავშირდება რა რიბოსომული RNA-ის საიტს (rRNA), აინჰიბირებს ცილის ბოსინთეზს. რეზისტენტობა უზრუნველყოფილია ამინოგლიკოზიდ-მოდიფიცირებადი ფერმენტებით (AMEs), რომელიც ახდენს ამინოგლიკოზიდების აცეტილირებასა და ინაქტივაციას.

ანტიბიოტიკო რეზისტენტობის მეორე მნიშვნელოვანი ფორმა გამოწვეულია მულტი-მედიკამენტ რეზისტენტული ტრანსპორტერებით (MDRs). ისინი შედის უჯრედის დამცველ მრავალ-ფეროვან და ფართოდ გავრცელებულ ტრანსმემბრანული ცილების ჯგუფში. ამ დროს ანტიმიკრობული კომპონენტების უჯრედშიდა აკუმულაცია ხდება ამ კომპონენტების უჯრედის შიგნით შესვლის დაბლოკვის ან ანტიბიოტიკების გადინების მატების გზით. დღესდღეობით იდენტიფი-

ცირებულია მინიმუმ ექვსი განსხვავებული ბაქტერიული MDR ოჯახი, რომელთა გენებიც მოთავსებულია პლაზმიდებში და რაც შესაძლოა გადაიცეს სხვა ბაქტერიებზე. MDRs-ის ექსპრესია არ შემოიფარგლება მხოლოდ ბაქტერიებით; *C. Albicans* იყენებს მრავალ MDRs-ს, როგორც ტუმბოს ანტიბიოტიკების გადინებისთვის. ინდივიდუალურ MDRs-ს შესწევს ანტიბიოტიკების ტრანსპორტირების უნარი და ამ დროს მიკროორგანიზმების ანტიბიოტიკებისგან დაცვა (მაგ., კანამიცინი, ერთრომიცინი, დოქსიციკლინი).

ანტიბიოტიკური რეზისტენტობის სხვა მეთოდები ნაკლებად გავრცელებულია, თუმცა მნიშვნელოვანია მათი კომბინაციების შესწავლა მულტი-მედიკამენტური რეზისტენტობის გამოსაკვლევად. ანტიბიოტიკები მოქმედებს ბაქტერიებზე უჯრედებში შეღწევის გზით. რეზისტენტობა შესაძლოა მიიღწეს ანტიბიოტიკების სეკვესტრაციის ან ანტიბიოტიკების შემცირებული უკუჩაჭერის ხარჯზე. გასქელებული უჯრედული კედელი ან ბიოფირი ანტიბიოტიკებს აკავებს უჯრედგარე სივრცეში და ზღუდავს ბაქტერიებზე წვდომას. ამის მიზეზი ასევე შესაძლოა იყოს უჯრედის კედლის მოდიფიკაციაც. *P. Aeruginosa*, უჯრედის კედლის მცირე ცვლილებების ხარჯზე, გამოიმუშავებს β -ლაქტემების მიმართ რეზისტენტობას. დამატებითი მექანიზმები იცავს ანტიბიოტიკების კონკრეტულ სამიზნეებს. სამიზნე შეიძლება შეიცვალოს მუტაციით ან სხვა რაიმე საშუალებით.

გენეტიკური ამპლიფიკაცია და სამიზნე მოლეკულის ქარბნარმოება აისახება სამიზნეების მრავალფეროვნებაში და შემცირებულ ანტიბიოტიკურ მგრძობელობაში (მაგ., ზოგიერთ სტრეპტოკოკში სულფონამიდების მიმართ რეზისტენტობის ზრდა). სამიზნეს შემოვლითი გზა არის მდგრადობის მექანიზმი, რომლის დროსაც ხდება მეტაბოლური გადართვა ანტიბიოტიკ-მგრძობიარე ფორმიდან უფრო მგრძობიარე ფორმაზე. ზოგიერთმა ბაქტერიამ შეიძინა მდგრადობა სულფონამიდების მიმართ გარემოდან აღებული პარამინობენზოის მჟავას ფოლიუმ მჟავად (რაც არის ანტიბიოტიკ-მგრძობიარე გზა ნუკლეინ მჟავების სინთეზის) გარდაქმნის მაგივრად გარემოდან უშუალოდ ფოლიუმ მჟავას მოხმარების ხარჯზე. სამიზნე მოლეკულის დაცვა ასევე შესაძლებელია ახალი ბაქტერიული ცილებით, რომელიც ბლოკავს ანტიბიოტიკ დამაკავშირებელ ადგილს. მულტი-ანტიბიოტიკური რეზისტენტობა მექანიზმების კომბინაციების ერთდროული გამოყენების შედეგია. მეთიცილინ-რეზისტენტულმა *Staphylococcus aureus*-მა (MRSA) გამოიწვია მსოფლიო კრიზისი ჯანდაცვის სფეროში. აშშ-ს გარეთ MRSA წარმოადგენს *S. Aureus* ინფექციების 80%-ს. MRSA გამოიმუშავებს β -ლაქტამაზას. შესაძლებელია β -ლაქტამაზა-რეზისტენტული ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკების (მაგ., მეთიცილინი) ჩანაცვლება. თუმცა MRSA ატარებს მეთიცილინის მიმართ დამატებით ქრომოსომულ გენს *mecA*-ს მეტაცილინის მიმართ რეზისტენტობისთვის. *MecA* აკოდირებს β -ლაქტამების მიმართ დაბალი აფინურობის მქონე პენიცილინ-დამაკავშირებელ ცილას (PBP2a) და შესაბამისად ადგილი აქვს ანტიბიოტიკებით ინჰიბირების მიმართ დაბალ მგრძობელობას. ამინოგლიკოზიდური ანტიბიოტიკების მიმართ მდგრადობა მიიღწევა AMEs-ის ექსპრესიით, პარამინობენზოის მჟავას ქარბად გამომუშავებით და *Rrna*-ის სპონტანური მუტაციით ანტიბიოტიკების მიმართ დაბალი შესატყვისობით. გლიკოპეპტიდური ანტიბიოტიკის, ვანკომიცინის მიმართ რეზისტენტობა კონტროლდება *vanA* გენით, რაც ვლინდება პეპტიდოგლიკანების ცვლილებებსა და ვანკომიცინ-დამაკავშირებელი ადგილის დაკარგვაში. ანტიბიოტიკების სეკვესტრაცია ხდება სქელ პეპტიგლიკანურ ფენასა და ბიოფირში. MRSA აჩვენებს მულტი-რეზისტენტული გადამტანების ექვს კლასს. ფუსიდის მჟავა, MRSA-ს წინააღმდეგ რამდენიმე მედიკამენტიდან ერთ-ერთი, უკავშირდება რიბოსომას და ახდენს ცილის სინთეზის პრევენციას. მდგრადობა მომდინარეობს პატარა ცილებისგან, რომელიც უკავშირდება სამიზნეს და იწვევს ანტიბიოტიკთან ინტერაქციის პრევენციას.

ანტიბიოტიკებისადმი მულტირეზისტენტობა არის ჩამოყალიბებული და ის შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ანტიბიოტიკების ქარბად გამოყენებასა და ანტიბიოტიკებით მკურნალობის რეჟიმების არასრულყოფილად დაცვასთან. ანტიბიოტიკების ქარბად გამოყენება იწვევს ნორმალური მიკრობიომის დაშლას, მანამდე კონტროლს დაქვემდებარებული ანტიბიოტიკო-რეზისტენტული შტამების შერჩევით ზრდას. მაგ., კლინდამიცინით მკურნალობამ შესაძლოა გამოიწვიოს ნანლაგური ნორმალური მიკროფლორის დაზიანება, რაც იძლევა *C. difficile*-ს გამრავლების და ფსევდოკოლიტების ჩამოყალიბების საშუალებას. ანტიბიოტიკებით მკურნალობის არასათანადოდ ჩატარება იძლევა მიკროორგანიზმების სელექციურად გააქტიურების საშუალებას, რომელიც ანტიბიოტიკების მიმართ მეტი მდგრადობით გამოირჩევა.

ანტიბიოტიკებისადმი მულტირეზისტენტული შტამების ჩამოყალიბება მოითხოვს პრობლემის გადანაცვებისადმი კრეატიულ მიდგომას. ახალმა ანტიბიოტიკებმა შესაძლოა პრობლემამხოლოდ ნაწილობრივ გადაჭრას ან შესაძლოა საერთოდ დაამძიმოს კიდევ არსებული რეალობა (მათ მიმართაც მედეგობის შესაძლო განვითარების გამო). ხელმისაწვდომი ანტიბიოტიკები, რომელთა არაეფექტურობაც უკვე დადასტურებულია, უნდა ჩანაცვლდეს ახალი სამკურნალო მიდგომებით, მაგ., ვაქცინებით.

ამავე კონტექსტში განიხილება ძველი მეთოდის, ლიტეკური ბაქტერიოფაგებით თერაპიის, აღორძინებაც. ბაქტერიოფაგები არის ბაქტერიების სანინაალმდეგო ვირუსები და ლიტეკური ფაგების შემთხვევაში ინვესს ბაქტერიების ლიზისსა და სიკვდილს. ბაქტერიოფაგოთერაპია გარკვეული უპირატესობებით ხასიათდება: გამოიყენება კომპლემენტარული ფაგების კოქტილი; ფაგებს შესწევთ თანმიმდევრულად ბიოფორში შეღწევის უნარი (რაც იჭერს ანტიბიოტიკებს); ფაგები შესაძლოა გამოყვანილ იქნას გენური ინჟინერიით იმ ფერმენტების ექსპრესიის მიზნით, რომელიც ასუსტებს ბიოფორს. ბაქტერიების რეზისტენტობა ფაგების მიმართ შესაძლოა ჩამოყალიბდეს ბაქტერიებზე ფაგური რეცეპტორების ცვლილების ხარჯზე. თუმცა ნათელია, რომ ამ ტიპის სამკურნალო საშუალება საჭიროებს მომავალ კვლევებს და ეს პროცესი აქტიურად მიმდინარეობს მაგ., *P. Aeruginosa*-ით გამონვეული ქრონიკული ინფექციის მკურნალობისას.

აქტიური იმუნიზაცია: ვაქცინაცია

ინფექციებთან ბრძოლის ეფექტური მეთოდია პათოგენის მიმართ იმუნური სისტემის ჩამოყალიბება. ზოგიერთი ინფექცია ხასიათდება მაღალი ავადობითა და სიკვდილიანობით. ვაქცინაციის მიზანია იმუნური დაცვის გამომუშავება კონკრეტული ინფექციური აგენტის მიმართ ამ აგენტთან შეხვედრამდე. თითოეული ვაქცინისთვის მუშავდება იმუნიზაციის სანყისი პროტოკოლი დიდი რაოდენობით მახსოვრობითი უჯრედების გამომუშავების მიზნით და მეორეული პროტოკოლი ადამიანთა უმრავლესობაში მდგრადი დაცვითი მექანიზმის ჩამოსაყალიბებლად. ოპტიმიზირებული პროტოკოლითაც კი ვაქცინები არ იძლევა 100%-იან დაცვას. არსებობს ადამიანების ძალიან მცირე პროცენტი, რომლებსაც არცერთი ვაქცინის მიმართ არ გამოუმუშავდებათ დაცვითი მექანიზმი, რასაც ვაქცინის პირველდი უკმარისობა ეწოდება. მათი რაოდენობა დაახლოებით 10%-ს შეადგენს, ხოლო ამგვარი ინფექციები: ნითელა, ნითურა, ყბაყურა და ჰეპატიტი B. ინაქტივირებული გრიპის ვაქცინა ეფექტურია ხანდაზმული (65 წელი და მეტი) ადამიანების მხოლოდ 30-40%-ში. ამჟამად, ამ ჯგუფის ადამიანებისთვის რეკომენდებულია გრიპის ანტიგენის ოთხჯერადი შემცველობის მაღალ დოზირებადი ვაქცინის გამოყენება.

ზოგადად, ვაქცინინდუცირებული დაცვა არ ნარჩუნდება იმუნიტეტის საბოლოო ჩამოყალიბებამდე და ამიტომ ბუსტერული დოზის ინექცია რიგ შემთხვევაში აუცილებელიც კი არის. მეორეული ვაქცინური უკმარისობა ყალიბდება რეკომენდებული ბუსტერული ინექციის ჩატარებლობის შემთხვევაში. ბევრი ზრდასრული ადამიანი არ იტარებს რუტინულ ბუსტერულ ვაქცინაციას ბავშვობაში ჩატარებული მძიმე დაავადებების სანინაალმდეგო აცრების გამო. ამის გამო შესაძლოა ისინი იყვნენ უსიმპტომო მატარებელნი და გამოიწვიონ არავაქცინირებული ბავშვების ინფიცირება. CDC-ს შემუშავებული აქვს ყველა ასაკობრივი ჯგუფების ვაქცინაციის სქემები.

მასიურმა ვაქცინაციურმა პროგრამებმა მიგვიყვანა მსოფლიო მოსახლეობის ჯანმრთელობის ცვლილებამდე. მაგ., 1979 წლისთვის ყვავილის აღმოფხვრამდე; 1994 წელს საბოლოოდ დეკლარირდა პოლიომიელიტის დამარცხება მთელ ამერიკაში. WHO-ს მიზანია 2022 წლისთვის მთელ მსოფლიოში მოხდეს ამ საშიში დაავადების აღმოფხვრა.

ნითურა და თანდაყოლილი ნითურას სინდრომი განულდა ამერიკაში 2015 წელს, ხოლო 2016 წელს დამარცხებულად გამოცხადდა ნითელა, მაგრამ რადგან ნითელა და ნითურა ჯერ კიდევ ვლინდება სხვა ქვეყნებში, ამიტომ აშშ-ში ჩასული ინფიცირებული ადამიანებისგან დაავადება შეიძლება გადაედოთ არავაქცინირებულ პირებს. მოსახლეობის დიდი ნაწილი ვაქცინირებული უნდა იყოს (საშუალოდ 85%, 75%-99% ზღვრებში მიკროორგანიზმიდან გამომდინარე), რათა მივიღოთ კოლექტიური პოპულაციური იმუნიტეტი. კოლექტიური იმუნიტეტის დაანგარიშებისას ხდება შემდეგი პირობების გათვალისწინება: მოწყვლადი პირების რაოდენობა, რომლებიც შეიძლება დაინფიცირდნენ არავაქცინირებულ პოპულაციაში სანყისი შემთხვევიდან, ინფექციის გავრცელების დრო და ვაქცინების ეფექტურობა.

ნითელით ინფიცირებული ადამიანი აინფიცირებს 12-18 ადამიანს 2 კვირის განმავლობაში. თუ ვერ მიიღწევა კოლექტიური იმუნიტეტი, ადგილი აქვს ინფექციის პერიოდულ აფეთქებებს. WHO-მ 2000 წელს გამოაცხადა აშშ-ში ნითელას დამარცხება, რის შემდეგაც ამ მიმართულებით მოდუნდა ყურადღება, ამან კი გამოიწვია ნითელას 24 აფეთქება 2014-ს იქ ჩასული ვიზიტორების ან ამერიკის მოქალაქეების სხვა ქვეყნებში მოგზაურობის გამო. ინფიცირებული ინდივიდების უმეტესობას არ ჰქონდათ ჩატარებული ვაქცინაცია და კოლექტიური იმუნიტეტის საჭირო მაჩვენებელი არ იყო შენარჩუნებული. ყივანახველით ავადობის სიხშირე აშშ-ში ასევე ასახავს ვაქცინაციის მიმართ მდგრადობას. 2004 წელს აღრიცხული იყო ამ ინფექციის აფეთქების 32 შემთხვევა; 8 შემთხვევის ანალიზმა აჩვენა, რომ ინფიცირებული ინდივიდების 59%-93% არ იყო ვაქცინირებული. ევროპული ქვეყნების ნაწილში ვაქცინაციის პროგრამები დაირღვა ანტივაქსერების მიზეზით, რის შედეგადაც ყივანახველას შემთხვევების რაოდენობა 10-100-ჯერ გაიზარდა იმ მეზობელ ქვეყნებთან შედარებით, სადაც ვაქცინაცია წარმატებით მიმდინარეობს.

ვაქცინების მიმართ წინააღმდეგობას თავისი მიზეზები აქვს, რაც უკავშირდება მათ გვერდით ეფექტებს. ისევე როგორც ყველა მედიკამენტს, ვაქცინებსაც აქვთ გვერდითი ეფექტები, როგორცაა ინექციის ადგილის შეწითლება და ტკივილი, ცხელება, ალერგიული რეაქცია, იმუნოდეფიციტიურ პირებში ატენუირებული (შესუსტებული) ვაქცინით ინფექციის განვითარება და სხვა. ამასთან აშშ-სა და ევროპაში ზოგიერთი ადამიანი თვლის, რომ ვაქცინები, განსაკუთრებით ის, რომელიც შეიცავს დამცავ თიმეროზალს, ინვესს ბავშვებში აუტიზმს. 1930 წლიდან თიმეროზალის ვერცხლისწყლის შემცველ კომპონენტები გამოიყენება, როგორც ვაქცინის დამცავი საშუალება. ბევრი ჩატარებული კვლევა აჩვენებს, რომ არც ვაქცინა და არც ვერცხლისწყალი კავშირში არ იყო აუტიზმის გამოვლინებასთან. დებატები ამ მიმართულებით ჯერ კიდევ მიმდინარეობს, ასევე გრძელდება ამ მიმართულებით კვლევები. ვაქცინაციის შემდეგ ასევე არ დაფიქსირებულა მეორეული ტოქსიურობაც. 2001 წლიდან თიმეროზალი ამოიღეს ყველა ვაქცინიდან, გრიპის ინაქტივირებული ვაქცინის გარდა.

ვაქცინის წარმატება ბევრ ფაქტორზეა დამოკიდებული. ეს მოიცავს საჭირო იმუნურ პასუხს (მაგ., ანტისხეულები, T უჯრედები), ანტიგენის იდენტიფიცირებას პასუხის ინდუქციისთვის (ზოგიერთი ანტიგენზე პასუხი არაეფექტურია ან პირიქით ზრდის ინფიცირების რისკს), ვაქცინის დოზებისა და დროის ოპტიმიზაციას რისკის ქვეშ მყოფი პოპულაციისთვის და ვაქცინის უსაფრთხო შეყვანის მექანიზმს. მაგ., ვირუსების სანინაალმდეგო (ნითელა, ნითურა, ყბაყურა, *Varicella zoster*, ჩუტყვავილა, ყვითელი ცხელება) ბევრი ვაქცინა მოიცავს შესუსტებულ ცოცხალ ვირუსს (ატენუირებული) შესაბამისი გენების განგრძობითი ექსპრესიით, თუმცა ზღვრული და ადვილად კონტროლირებადი ოდენობებით. ცოცხალი შესუსტებული ვირუსების შეზღუდული პროლიფერაცია იძლევა უფრო კარგ და ხანგრძლივ დაცვას, ვიდრე განმედილი ვირუსული ანტიგენის გამოყენება. გამონაკლისია B ჰეპატიტის ვაქცინა, რომელშიც გამოიყენება რეკომბინანტული ვირუსული ცილა და ჰეპატიტ A-ს ვაქცინა, სადაც გამოიყენება ინაქტივირებული (მკვდარი) ვირუსი.

თუმცა ატენუირებულ ვაქცინებს შეუძლიათ გამოიწვიონ სიცოცხლისთვის საშიში ინფექციები იმ ინდივიდებში, რომელთაც აქვთ თანდაყოლილი შესუსტებული ან დათრგუნული იმუნური სისტემა. პოლიომიელიტის სანინაალმდეგოდ შემუშავებულია ორი ვაქცინა. **Sabin** ვაქცინა წარმოადგენს შესუსტებულ ვაქცინას და მისი გამოყენება ხდება ორალური გზით (OPV). ის იძლევა სისტემურ დაცვას და ინვესს სეკრეტორულ იმუნურ პასუხს ნაწლავურ ტრაქტში პოლიომიურუსის ზრდის შეზღუდვის მიმართულებით. მან შეიძლება ზოგიერთ ბავშვში გამოიწვიოს პოლიომიელიტი, ამ ბავშვებს აღენიშნებათ დაუდგენელი იმუნოდეფიციტი (24 მილიონ დოზაზე ერთი შემთხვევა). **Salk** ვაქცინა სრულად ინაქტივირებულია და შეჰყავთ ინექციის სახით (IPV). ის აინდუცირებს სისტემურ იმუნურ დაცვას, მაგრამ არ უზრუნველყოფს ადეკვატურ სეკრეტორულ იმუნიტეტს. ამიტომ, თუ ადამიანი დაცულია სისტემური ინფექციისგან, „გარეშე ტიპის“ პოლიო ვირუსმა შესაძლოა მოახდინოს მისი ნაწლავური ტრაქტის ლორწოს დროებითი ინფიცირება და გავრცელდეს. მაგ., პოლიომიელიტის ეპიდემიის დროს, უპირატესობა ენიჭებოდა პერორალურ ცოცხალ ვაქცინას. თუმცა, დაახლოებით რვა პარალიზური პოლიომიელიტის შემთხვევა შეერთებულ შტატებში გამოწვეულია ვაქცინის შტამის გამრავლებით არაადეკვატური იმუნური სისტემის მქონე პირებში. ამიტომ, CDC-იმ შეიმუშავა რეკომენდაცია მკვადარი ვირუსით ვაქცინაციის შესახებ.

ზოგიერთი გავრცელებული ბაქტერიული ვაქცინა არის მკვდარი მიკროორგანიზმი ან ბაქტერიული ანტიგენების ექსტრაქტი. *S. pneumoniae* (პნევმოკოკი) პნევმონიების გამომწვევი მთავარი მიზეზია, განსაკუთრებით მწველის ფილტვების მქონე ახალგაზრდებსა და ხანდაზმულებში, ასთმიან და ფილტვის სხვა დაავადებების მქონე ინდივიდებში. 90-ზე მეტი ცნობილი შტამიდან მხოლოდ რამდენიმე ინვესს მძიმე ფორმის დაავადებას. პნევმოკოკური პნევმონიების არსებული ამჟამინდელი ვაქცინები მოიცავს კაფსულური პოლისაქარიდების ნარევს. ბავშვებისთვის რეკომენდებულია კონიუგირებული ვაქცინა, სადაც სუფთა პოლისაქარიდული ვაქცინა ნაკლებად იმუნოგენურია. მსგავსი ვაქცინა შესაძლებელია *H. influenzae* ტიპი B (Hib)-სთვისაც, რომელიც ბავშვებში მენინგიტებისა და პნევმონიების გამომწვევ ფაქტორს წარმოადგენს.

ზოგიერთი ინფექციის მიზეზია ბაქტერიების ტოქსინები, რომელიც მოქმედებს ლოკალურად ან სისტემურად. ეს მოიცავს: დიფტერიას, ქოლერას და ტეტანუსს. ტოქსინების სანინაალმდეგო ვაქცინაცია მიიღწევა ტოქსოიდების გამოყენებით - განმედილი ტოქსინები, რომელიც ქიმიურად არის დეტოქსირებული და არ აქვთ დაკარგული იმუნოგენურობა. ყვიანახველას ვაქცინა მკვდარი უჯრედოვანი ფორმიდან შეიცვალა უჯრედის არ მქონე ვაქცინით, რომელიც შეიცავს შესაბამის ტოქსინსა და სხვა ბაქტერიულ ანტიგენებს.

ვაქცინების ამგვარი ნაირსახეობის ფონზე აქტუალურია ვაქცინების ნარევის გამოყენება, რათა შევამციროთ ინექციების რიცხვი. მაგ., DPT ამჟამად ჩვეულებრივ შეიცავს დიფტერიას (D), ტეტანუსის ტოქსოიდს (T) და ყვიანახველას არაუჯრედულ (aP) ვაქცინას. თანამედროვე ნარევები შეიცავს DtaP-ს ინაქტივირებულ პოლიოვირუსთან, ჰეპატიტ B ვაქცინასთან და *H. Influenzae* ანტიგენთან ერთად.

პასიური იმუნოთერაპია

პასიური იმუნოთერაპია წარმოადგენს პათოგენების მიმართ ბრძოლის საშუალებას, რომლის დროსაც პაციენტს მიეწოდება ანტისხეულები. ამგვარი თერაპია ათწლეულებია გამოიყენება. ანტისხეულების შემცველი ცხენის შრავი გამოიყენებოდა დიფტერიის, პნევმოკოკური პნევმონიის, ტეტანუსისა და სხვა დაავადებებთან საბრძოლველად მე-20 საუკუნის დასაწყისში, მაგრამ შრავში არსებული უცხო ცილების გამო, პაციენტებში ხდებოდა იმუნური პროცესების აღძვრა ამ უცხო ცილების მიმართ და ვითარდებოდა იმუნო კომპლექს-მედიაციური შრავისმიერი დაავადება. ადამიანის იმუნოგლობულინებით პასიური იმუნოთერაპია დამტკიცდა სხვადასხვა დაავადების (ჰეპატიტ B და A-ს ჩათვლით) სამკურნალოდ. ცოფის სანინაალმდეგო მკურნალობა მოიცავს ინფიცირების შემდეგ პასიური და აქტიური იმუნიზაციის კომბინაციას. ცოფის ვირუსი ვრცელდება ნელა. მკურნალობისას ინდივიდს უკეთდება პირველი დოზა ადამიანის ცოფის იმუნოგლობულინების ვირუსის პროლიფერაციის შენელების მიზნით, რასაც შემდეგ მოსდევს რამდენიმე ინექცია მკვდარი ვირუსული ვაქცინით მეტი დამცავი იმუნიტეტის უზრუნველყოფის მიზნით.

პასიური იმუნოთერაპიის ბოლო ნიმუშია ებოლას ვირუსის (2014-2016 წლები დასავლეთი აფრიკა) აფეთქება - 28616 შემთხვევა 11310 ლეტალური დასასრულით (40%-იანი სიკვდილიანობა). ამ დროს არ არსებობდა ვაქცინა. მონოკლონური ანტისხეულების ექსპერიმენტული ნარევი სწრაფად ზრდიდა მოციკულირე ანტისხეულების რიცხვს და ამცირებდა ვირუსულ დატვირთვას რვაჯერ.

ვაქცინები და სამკურნალო ანტისხეულები შეიქმნა სიცოცხლისთვის ყველაზე საშიში ინფექციების წინააღმდეგ. ანტიბიოტიკ-რეზისტენტული მიკროორგანიზმების მატებასთან ერთად, განიხილება ვაქცინებისა და პასიური სამკურნალო ანტისხეულების შექმნისა და ფართოდ გავრცელების შესაძლებლობები.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Kochanek KD, et al. Deaths: final data for 2014. National Vital Stat Rep. 2016;65(4):1–122.
- World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death, fact sheet #310. [Updated May 2014] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>

- Guan Y, Drosten C. Editorial overview: emerging viruses: interspecies transmission. *Curr Opin Virol.* 2016;16:v–vi.
- World Health Organization (WHO). Report of the workshop on prioritization of pathogens, 8-9 December 2015. [Geneva; Author] <http://www.who.int/csr/research-and-development/meetingreport-prioritization.pdf>; 2015.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases. West Nile virus. <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/westnile-virus>.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National notifiable diseases surveillance system fact sheet. <https://www.cdc.gov/nndss/document/NNDSS-FactSheet.pdf>.
- Flemming H-C, et al. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(9):563–575.
- Liu W, et al. Interspecific bacteria interactions are reflected in multispecies biofilm spatial organization. *Front Microbiol.* 2016;7(1366):1–8.
- Moorthy S, Keklak J, Klein EA. Perspective: adhesion mediated signal transduction in bacterial pathogens. *Pathogens.* 2016;5(23):1–8.
- Dal Peraro M, van der Goot FG. Pore-forming toxins: ancient, but never really out of fashion. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(2):77–92.
- Di Bella S, et al. Clostridium difficile toxins A and B: insights into pathogenic properties and extraintestinal effects. *Toxins (Basel).* 2016;8(5):1–25.
- Chan YS, Ng TB. Shiga toxins: from structure and mechanism to applications. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016;100(4):1597– 1610.
- Jarocki VM, Tacchi JL, Djordjevic SP. Non-proteolytic functions of microbial proteases increase pathological complexity. *Proteomics.* 2015;15(5-6):1075–1088.
- Pizarro-Cerdá J, et al. Manipulation of host membranes by bacterial pathogens Listeria, Francisella, Shigella and Yersinia. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;60:155–167.
- Doorduyn DJ, et al. Complement resistance mechanisms of Klebsiella pneumoniae. *Immunobiology.* 2016;221(10):1102–1109.
- Larussa T, et al. Helicobacter pylori and T helper cells: mechanisms of immune escape and tolerance. *J Immunol Res.* 2015;2015:981328.
- Moyes DL, et al. Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection. *Nature.* 2016;532:64–68.
- Cliffe AR, Wilson AC. Restarting lytic gene transcription at the onset of herpes simplex virus reactivation. *J Virol.* 2017;91(2).

თავი 11

სტრესი და დაავადება

ნათელია, რომ თანამედროვე საზოგადოება სტრესულია. სტრესი უკავშირდება ყოველდღიურ უსიამოვნებებს, ცხოვრების ძირითად მოვლენებს (მაგ., საყვარელი ადამიანის დაკარგვა, სიცოცხლისათვის საშიში დაავადება, სამსახურის დაკარგვა), სოციალურ იზოლაციას, ადრეულ ასაკში სოციალურ დეპრივაციას, ძალადობას, ტრავმას, სამუშაოსთან დაკავშირებულ სტრესს, სამუშაოსა და პირად ცხოვრებას შორის წონასწორობის დარღვევას, დაბალ სოციალურ-ეკონომიურ სტატუსს (SES) და სხვა ბევრ მოვლენას. ყველაფერ ამაზე ფინანსური პრობლემების დამატება ზრდის ინდივიდების მონყვლადობას სტრესისადმი და ხელს უწყობს ე.წ. სტრესთან-ასოცირებული დარღვევების შესაბამისი სიმპტომების განვითარებას.

სტრესზე საუბრისას მხედველობაში მისაღებია სტრესის აღქმის განმსაზღვრელი ფაქტორები, რომელიც მოიცავს სტრესული სტიმულაციისთვის დამახასიათებელ ზემოქმედებას და გრძელდება მისადმი ადაპტაციური მექანიზმების ჩამოყალიბებით და გადარჩენისთვის აუცილებელი ფიზიოლოგიური პასუხის გამომუშავებით. თუმცა, როდესაც ფსიქოლოგიური ზემოქმედება აჭარბებს სტრესთან ბრძოლისთვის აუცილებელ ადაპტაციურ უნარს, ამას მოჰყვება უარყოფითი ეფექტების გამოვლენა და ჯანმრთელობის პრობლემების შექმნა. მეორე მხრივ, სტრესზე ფიქრის დროს, მხედველობაში უნდა მივიღოთ სტრესის ხანმოკლე და ხანგრძლივი ეფექტები. დღეს უკვე, მკვლევარები თვლიან, რომ მწვავე სტრესი იმუნოსტიმულატორია (დამცველობითი), მაშინ როდესაც ქრონიკული და უწყვეტი სტრესი არის იმუნოსუპრესიული (დესტრუქციული). სხვადასხვა არასასურველი ცხოვრებისეული გარემოება გავლენას ახდენს მოციროკულირე ლეიკოციტებზე, მოიცავს ტრანსკრიფციას და გენების გაზრდილ ექსპრესიას, რაც, თავის მხრივ, ხელს უწყობს ანთებას და ვირუსის მიმართ პასუხის გამომუშავების ხელშემწყობი გენების გამოხატვის შემცირებას. ქრონიკული ანთება განაპირობებს ბევრი დაავადების განვითარებას და მათთან დაკავშირებული ავადობისა და სიკვდილობის ზრდას.

ისტორია და ზოგადი კონცეფცია

Walter B. Cannon 1914 წელს იყენებდა სტრესის განსაზღვრებას როგორც ფიზიოლოგიური, ასევე ფსიქოლოგიური კომპონენტების აღსანიშნად. მან გამოიყენა სტრესისა და დაძაბულობის საინჟინრო კონცეფცია ფიზიოლოგიურ კონტექსტში და თვლიდა, რომ ემოციურ სტიმულებს ასევე შეუძლიათ სტრესის გამოწვევა. 1946 წელს Hans Selye-მ გაავრცელა იგივე დასკვნები და სტრესი ბიოლოგიურ ფენომენად განიხილა. თავდაპირველად, Selye-მ უნებლიედ აღმოაჩინა სტრესის ბიოლოგიური ხასიათი სასქესო ჰორმონის აღმოჩენის პროცესში. ხდებოდა ვირთხებში საკვერცხის დაუმუშავებელი ექსტრაქტის შეყვანა. მან რამდენჯერმე აღმოაჩინა სამი სტრუქტურული ცვლილება: 1) თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის გადიდება, 2) თიმუსის ჯირკვლის და სხვა ლიმფოიდური სტრუქტურების ატროფია და 3) კუჭსა და თორმეტგოჯას ლორწოვანში წყლულოვანი გენეზის სისხლდენის განვითარება. Selye-მ მალე აღმოაჩინა, რომ აღნიშნული გამოვლინებები არ იყო სპეციფიური საკვერცხის ექსტრაქტების მიმართ. თუმცა ეს გამოვლინებები აღინიშნებოდა სხვა მავნე სტიმულის ზემოქმედებისას, მაგალითად სიცივე, ქირურგიული დაზიანება და ფიზიკული მობილობის შეზღუდვა. მან ამ სტიმულებს სტრესორები უწოდა. Selye-მ დაასკვნა, რომ სტიმულზე პასუხი არასპეციფიური რეაქციის სახით ვლინდება, ტრიადის ანუ სინდრომის სახით და მას ზოგადი ადაპტაციური სინდრომი (GAS) უწოდა. მან განსაზღვრა GAS-ის ჩამოყალიბების სამი ეტაპი: 1) განგაშის ეტაპი ანუ რეაქცია, როდესაც ცენტრალური ნერვული სისტემა (CNS) ალიგზნება და სხეულის დაცვითი უნარი მობილიზდება (მაგ., „ბრძოლა ან ფრენა“); 2) წინააღმდეგობის ანუ ადაპტაციის ეტაპი, რომელიც მოჰყვება მობილიზაციის ეტაპს - „ბრძოლა ან ფრენა“; და 3) გამოფიტვის ეტაპი, როდესაც განგრძობითი სტრესი ინვესს კომპენსატორული მექანიზმების (შეძენილი ადაპტაცია) და ჰომეოსტაზის დარღვევას.

გამოფიტვა წარმოადგენს სხვადასხვა დაავადების განვითარების წინაპირობას (ადაპტაციური დაავადებები).

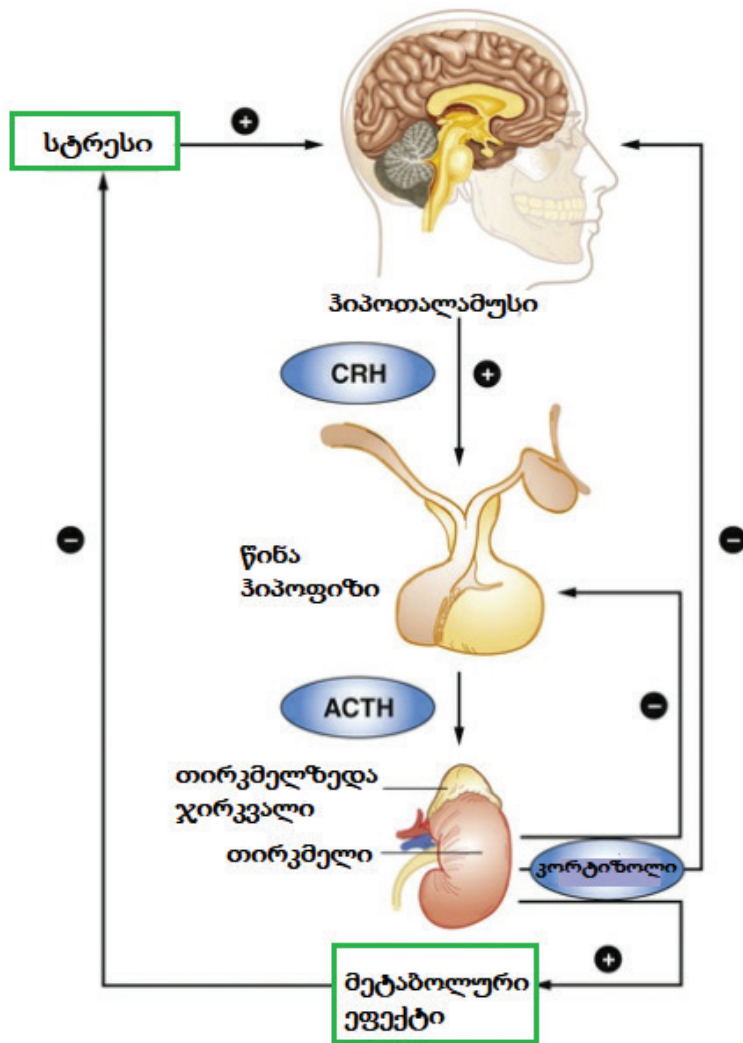
სტრესორზე განგაშის ჩართვისას თავიდან ხდება ჰიპოთალამუსის და სიმპათიკური ნერვული სისტემის გააქტიურება. წინააღმდეგობის ან ადაპტაციის ფაზა იწყება ჰორმონ კორტიზოლის, ნორადრენალინის (ნორეპინეფრინის) და ადრენალინის (ეპინეფრინის) აქტივაციით. გამოფიტვა (რაც ცნობილია როგორც ალოსტატიური გადატვრითვა; განხილულია მოგვიანებით) ვლინდება, თუკი სტრესი ხანგრძლივდება და ადაპტაცია არ არის წარმატებული, უმეტესად ვლინდება იმუნური პასუხის დარღვევის, გულის უკმარისობის და თირკმელების უკმარისობის სახით, რასაც მივყავართ ლეტალურ გამოსავლამდე.

ფიზიოლოგიური თვალსაზრისი, რომელიც ითვალისწინებს მოლეკულური ბიოლოგიის, იმუნოლოგიის, ნევროლოგიის, ენდოკრინოლოგიის და ქცევითი მეცნიერების კუთხით ხედვებს, არის უფრო ჰოლისტიკური და რთული მოდელი და მოიცავს CNS-ის, ავტონომიურ ნერვულ სისტემას (ANS), ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზური თირკმელზედა ჯირკვლის (HPA) ღერძის ბიოქიმიურ კავშირებს (სურათი 11.1) და იმუნურ სისტემას.

სურათი 11.1 ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ღერძი

CRH- კორტიკოტროპინ-რელიზინგ-ჰორმონი

ACTH ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი



სტრესის, ჰომეოსტაზისა და ალოსტაზის კონცეფცია

Selye-ს სწამს, რომ სტრესორები იწვევს ზოგად ანუ არასპეციფიურ პასუხს. თუმცა, ბოლო 50 წლის განმავლობაში კვლევებმა აჩვენა ცენტრალური ნერვული სისტემის და ენდოკრინული სისტემის მგრძობელობა ფსიქოლოგიური ზემოქმედების მიმართ (ემოცია, როგორც ფსიქოლოგიური ფაქტორი ახდენს სოციალური სტრესის ზემოქმედების ცვლილებას). ამგვარად, მიუხედავად იმისა, რომ Selye-მა GAS განიხილა როგორც სტრესზე კვლევის მნიშვნელოვანი საფუძველი, ის იღვას, რომ სტრესი არის მხოლოდ ფიზიოლოგიური პასუხი ძალიან გამართვიებული მიდგომა. 1950-იანი წლების შუა ხანებში კვლევებმა აჩვენა, რომ თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის გააქტიურება ხდებოდა ადამიანებში ფსიქოლოგიური სტრესორების საპასუხოდ, მაიმუნებში პირობითი ემოციური პასუხებით და ადამიანებში სტრესული ინტერვიუს ტექნიკის გამოცდისას. 1960-იანი წლების დასაწყისში მკვლევარებმა დაადგინეს, რომ ომზე ფილმების ყურებისას პლაზმაში კორტიზოლის დონე იზრდებოდა, ხოლო დისნეის ფილმების ყურებისას კი მცირდებოდა. მოგვიანებით Mason-მა აჩვენა, რომ GAS-ის დაწყება დამოკიდებული იყო სტრესორების თანმდევი ფსიქოლოგიური ფაქტორების არსებობაზე. მან ასევე აჩვენა, რომ მრავალი ფაქტორით, როგორცაა დისკომფორტის ან უსიამოვნო შეგრძნების ხარისხი ან სტრესის მოულოდნელობა, შეიძლება აიხსნას ფიზიოლოგიური სტრესული რეაქციების არსებობა ან არარსებობა.

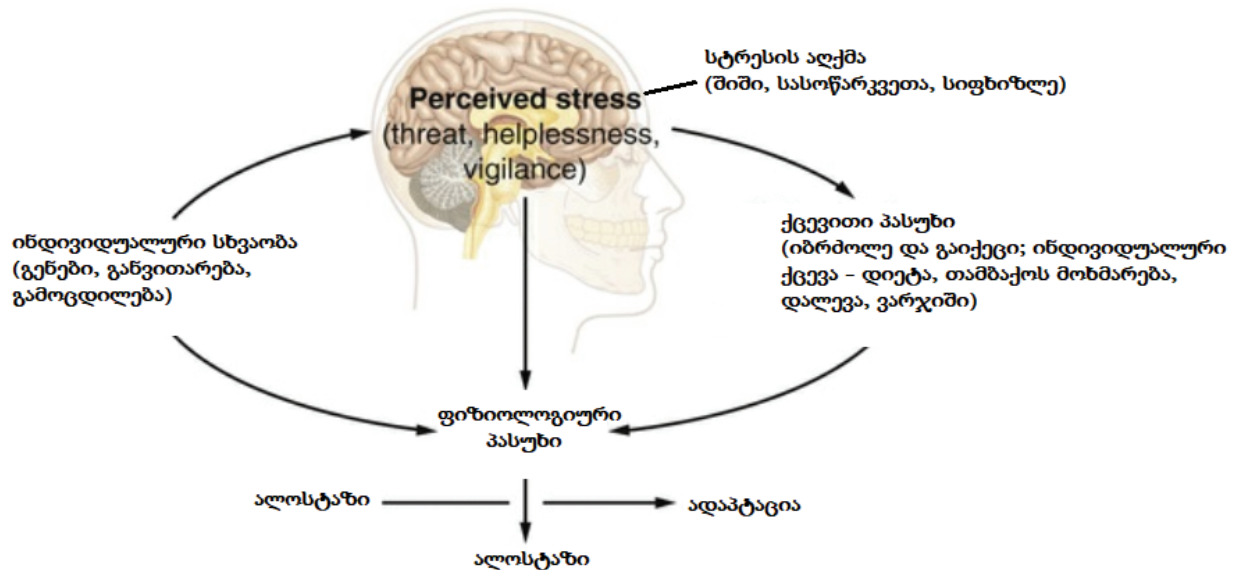
მიუხედავად იმისა, რომ ადრე ტერმინი სტრესი გამოიყენებოდა მრავალი დისციპლინის მიერ და ხშირად შეუთანხმებლად (მისი დეფინიციიდან გამომდინარე), ამჟამად სიტუაცია შეიცვალა. ის უკვე ისაზღვრება, როგორც ტრანზაქციის ანუ ურთიერთქმედების კონცეფცია. ტრანზაქციული თვალსაზრისით, სტრესი განიხილება, როგორც მდგომარეობა, რომელიც წარმოიქმნება ადამიანის სიტუაციასთან გარკვეული სახით დაკავშირებისას (ანუ ურთიერთქმედებს ან ურთიერთობს). ადამიანებს ანუხებთ არა თავად სიტუაციები, არამედ ის, თუ როგორ აფასებენ ისინი მათ და როგორც რეაგირებენ სიტუაციებზე. ზოგადად, ადამიანი განიცდის სტრესს, როდესაც მოთხოვნა აღემატება მისი დაძლევის შესაძლებლობებს, რაც იწვევს რეაქციებს, როგორცაა შემეცნების, ემოციებისა და ქცევის დარღვევა, რამაც შეიძლება უარყოფითად იმოქმედოს ადამიანების კეთილდღეობაზე. უფრო მეტიც, ფსიქოლოგიურ სტრესორებს შეუძლიათ გამოიწვიონ რეაქტიული ან მოსალოდნელი სტრესული რეაქციები. რეაქტიული რეაქცია არის ფსიქოლოგიურ სტრესორებზე მიღებული ფიზიოლოგიური პასუხი. მაგალითად, მოუმზადებელ სტუდენტში გამოცდასთან დაკავშირებულმა სტრესმა შეიძლება გამოიწვიოს გულისცემის გახშირება და პირის სიმშრალე. მოსალოდნელი ფიზიოლოგიური პასუხი შეიძლება გამოვლინდეს მდგრადი ოპტიმალური მდგომარეობის დარღვევისას და ეს ცნობილია ჰომეოსტაზის სახელით. აღნიშნული მოსალოდნელი პასუხები შეიძლება წარმოიქმნას სახეობა სპეციფიური შიდა პროგრამებით (როგორცაა რეაქცია მტაცებელზე ან უცნობ სიტუაციებზე) ან გამოცდილებაზე-დამოკიდებული მესხიერებითი პროგრამით (წარმოქმნილი გარკვეული მდგომარეობით). მოსალოდნელი პასუხები არის შექმნილი პასუხები, რომელიც კარგად კონტროლდება ტვინის რეგიონებში. ისინი ყველაზე ხშირად ასოცირდება სწავლასა და მესხიერებასთან და მოიცავს ჰიპოკამპს, ამიგდალას და პრეფრონტალურ ქერქს. იმისათვის, რომ ამ რეგიონებმა გამოიწვიოს სტრესზე რეაქცია, უნდა მოხდეს ჰიპოთალამუსის პარავენტრიკულური ბირთვის (PVN) სტიმულაცია. ტვინის ეს სტრუქტურები ურთიერთქმედებს PVN-თან შუალედური ნეირონების მეშვეობით, რომელთაგან ზოგიერთი ძირითადად გამოიყენება რეაქტიული პასუხისთვის.

პირობითი პასუხის გამომუშავების დროს ადამიანი შეიცნობს გარკვეულ საფრთხესთან დაკავშირებულ კონკრეტულ სტიმულს (მაგ., ობიექტები ან სიტუაციური კონტექსტი) და სტიმულთან შემდგომი დაჯახებისას იწვევს ფიზიოლოგიურ სტრესზე რეაქციას. მაგალითად ბავშვს, რომელიც წარსულში მშობლის ძალადობის მსხვერპლია, შეიძლება სტრესული რეაქცია გამოუვლინდეს ძალადობის მოლოდინში ოთახში მშობლის შესვლის დროსაც კი. გარკვეულ პირობებში აღნიშნული მესხიერებითი პროგრამები შეიძლება ისეთი ძლიერი იყოს, რომ განვითარდეს ფიზიოლოგიური დარღვევა, როგორცაა ფობიები. მსგავსი პრინციპით, ზოგიერთ

პიროვნებას მეხსიერებაზე დაყრდნობით უვითარდება პოსტტრამა ვული სტრესული დარღვევა (PTSD), ტრავმული მოვლენების მოლოდინისგან განსხვავებით. PTSD ხასიათდება წარსული მეხსიერებით (flashback), ძილის დარღვევებით, დეპრესიითა და სხვა სიმპტომებით. აღნიშნულმა სიმპტომებმა დიდი ალბათობით შეიძლება გავლენა იქონიოს ნორმალურ აქტივობებზე, როგორცაა საქმიანობა, პერსონალური ურთიერთობები და ცხოვრების ხარისხი. დღეს, სტრესი განიხილება როგორც მთელი რიგი დაავადებებისა და ჯანმრთელობის მდგომარეობის განმაპირობებელი ფაქტორი. ტერმინი ალოსტაზი, ჰომეოსტაზისგან განსხვავებით, ამჟამად გამოიყენება სტრესის კვლევისას იმის შესაცნობად თუ როგორ მოქმედებს სტრესი დაავადების ჩამოყალიბებაზე. Selye-ის ფიზიოლოგიური სტრესული სისტემების ჰომეოსტაზზე ფიზიოლოგიურ წონასწორობაზე ხედვისგან განსხვავებით, ალოსტაზური ხედვა ვარაუდობს, რომ ფიზიოლოგიური სისტემები არის დინამიური და შესწევთ უნარი სტრესის ზემოქმედების შემდეგ შეცვალონ ბაზისური დონე. სტატუსის ეს ცვლილება (მაგ., ქრონიკული სტრესით გამოწვეული კორტიზოლის სეკრეციის მატება) შეიძლება უკავშირდებოდეს პათოფიზიოლოგიურ მდგომარეობას. ალოსტატიური დატვირთვა (სურათი 11.2) წარმოადგენს იმ სტრესორების ინდივიდუალურ კუმულაციურ ეფექტს, რომელიც ვლინდება მთელი ცხოვრების მანძილზე და გავლენას ახდენს ფიზიოლოგიურ პასუხებზე. ალოსტატიური დატვირთვა შეიძლება იყოს დაუცველი ფიზიოლოგიურ/გენეტიკური წყობის, ცხოვრების წესის (მათ შორის, ჯანმრთელობის მავნე ქცევა), ყოველდღიური სტრესული ზეგავლენის და არაორდინარული მოვლენების (როგორცაა კატასტროფები) შედეგი. დროთა განმავლობაში ეს დატვირთვა იწვევს ადამიანების სხეულს გაცვეთას. იმის გამო, რომ ტვინი მთავარ როლს თამაშობს სტრესის ამოცნობაში, ის მნიშვნელოვან ფუნქციას იძენს ალოსტატიური ტოქსიური გადატვირთვის დადგენაშიც. ალოსტატიური გადატვირთვის პირობებში, პარასიმპათიკურმა სისტემამ შეიძლება შეასუსტოს სიმპათიკური სისტემის შეკავება, რაც გამოიწვევს ანთებითი რეაქციების გაძლიერებას ან გახანგრძლივებას. გარდა ამისა, მწვავე და ქრონიკული სტრესის საპასუხოდ ტვინის ზოგიერთმა ნაწილმა (ჰიპოკამპი, ამიგდალა და პრეფრონტალური ქერქი) შეიძლება სტრუქტურული რემოდელირების სახით რეაქცია გამოიწვიოს და შეიძლება შეცვალოს ქცევითი და ფიზიოლოგიური რეაქციები (როგორცაა კოგნიტური დარღვევა ან დეპრესია). ზრდასრული ადამიანის ტვინი და განვითარებადი ტვინი ხასიათდება სტრუქტურული და ფუნქციური პლასტიურობით სტრესის საპასუხოდ, რაც გულისხმობს ნეირონების ჩანაცვლებას, დენდრიტულ რემოდელირებას და სინაფსების ცვლას. მრავალი უჯრედშიდა და უჯრედშორისი მედიატორი და პროცესი ჩართულია სტრესის დროს ტვინში მიმდინარე ცვლილებებსა და სტრესისგან გამოჯანმრთელებაში. ტვინის რემოდელირებისთვის აუცილებელი ან შესაძლო მოლეკულების მაგალითებია: ტვინიდან მიღებული ნეიროტროფიული ფაქტორი (BDNF), ქსოვილის პლაზმინოგენის აქტივატორი (tPA), კორტიკოტროპინის გამომყოფი ჰორმონი (CRH), გამომუშავებული ცილა ლიპოკალინი-2 და ენდოკანაბინოიდები (eCBs). სტრესი იწვევს ნერვული მთლიანობის დისბალანსს, რაც შეეხება შემეცნებას, გადაწყვეტილების მიღებას, შფოთვისას და განწყობას, რის ფონზეც იცვლება ხოლმე ქცევა. შემდეგ დისბალანსმა შეიძლება გავლენა მოახდინოს სისტემურ ფიზიოლოგიურ პროცესებზე ნეიროენდოკრინული, ავტონომიური, იმუნური და მეტაბოლური მედიატორების მეშვეობით. ალოსტატიკური გადატვირთვის ძირითადი მედიატორები და ბიომარკერები (გადაჭარბებული პათოფიზიოლოგიური რეაქციები სტრესზე) მოიცავს გლუკოკორტიკოიდ კორტიზოლს, კატექოლამინებს (გამოთავისუფლებულს სიმპათიკური ნერვული სისტემის აქტივაციის ფონზე) და პროანთებით ციტოკინებს. ფართოდ გავრცელებული მაგალითია ზედმეტი სტრესით გამოწვეული ძილის დარღვევა. ძილის დარღვევას მნიშვნელოვანი მავნე ზემოქმედება აქვს ორგანიზმზე საღამოს კორტიზოლის დონის მომატების; ინსულინისა და სისხლში გლუკოზის დონის მატების; მომატებული არტერიული წნევის; დაქვეითებული პარასიმპათიკური აქტივობის; პროანთებითი ციტოკინების დონის გაზრდისა და მადის სტიმულატორი ნაწლავის ჰორმონის გრელინის კონცენტრაციის გაზრდის ჩათვლით. მთლიანობაში, უძილობის კუმულაციური ეფექტით გამოწვეულმა ამ ფიზიოლოგიურმა ცვლილებამ შეიძლება გამოიწვიოს კალორიების ჭარბი მიღება, დეპრესიული განწყობა, კოგნიტური პრობლემები და ჯანმრთელობის სხვა პოტენციური პრობლემა.

სურათი 11.2 სტრესზე ფიზიოლოგიური და ქცევითი პასუხი

გარემო სტრესორები (სახლი, სამსახური, უბანი)	მნიშვნელოვანი ცხოვრებისეული მოვლენები	ტრავმა, ძალადობა
--	---------------------------------------	------------------



რამდენადაც კვლევები სულ უფრო მიუთითებს სტრესის მნიშვნელოვნებაზე გარკვეულ დაავადებებთან მიმართებით, ამდენად კვლევის დროს დაინყეს სოციალურ, ფსიქოლოგიურ, ბიოლოგიურ და ქცევით რისკ-ფაქტორების მექანიზმებზე და, მათ შორის, ურთიერთკავშირზე ყურადღების მიქცევა (ისინი პასუხისმგებელი არიან გონებასა და სხეულს შორის ინტერაქციაზე). მოლეკულური ბიოლოგები, იმუნოლოგები, ნევროლოგები, კლინიცისტები და ქცევის მეცნიერები ამჟამად იკვლევენ გონება-სხეულის (დუალისტური) მოდელის ნახევრის როლს - ეს არის გონება. ამის შედეგად ყალიბდება ჯანმრთელობისა და დაავადების მდგომარეობის უფრო ჰოლისტიკური და რთული მოდელი. ეს მოდელი მოიცავს ბიოქიმიურ ურთიერთქმედებას ცენტრალურ და ავტონომიურ ნერვულ სისტემებს შორის, ენდოკრინულ სისტემას და მათ კავშირს სტრესისგან გამოწვეულ დაძლევიტ ქცევებთან. ამ რთული კავშირების აღმოჩენამ განაპირობა ფსიქონეიროიმუნოლოგიის დარგის შექმნა.

სტრესის ფსიქონეიროიმუნოლოგიური მედიატორები

ფსიქონეიროიმუნოლოგია (PNI) გულისხმობს ცნობიერების (ფსიქო), ტვინისა და ზურგის ტვინის (ნეირო) და ინფექციისა და უჯრედის პათოლოგიური დაყოფის წინააღმდეგ ორგანიზმის დამცველობით უნარებს შორის ურთიერთქმედების შესწავლას. ფსიქონეიროიმუნოლოგიის თანახმად იმუნიტეტ დამოკიდებული დაავადება ვითარდება ფსიქო-სოციალური, ემოციური, გენეტიკური და ქცევითი ფაქტორების ნევროლოგიურ, ენდოკრინულ და იმუნურ სისტემებთან ურთიერთქმედებით. იმუნური სისტემა ინტეგრირებულია ფსიქოლოგიურ პროცესებში და მგრძობიარეა CNS-სა და ენდოკრინულ სისტემის ფუნქციონირებაში ცვლილებების მიმართ. სტრესორებს (მაგ., ინფექცია, ხმაური, ჟანგბადის შემცირებული რაოდენობით მიწოდება, ტკივილი, მალნუტრიცია, სიცხე, სიცივე, ტრავმა, გახანგრძლივებული დატვირთვა, რადიაცია, ცხოვრებისეულ მოვლენებზე პასუხი (აგზნება, დეპრესია, გაბრაზება, შიში, ცხოვრებისეული დანაკარგი და მღელვარება), სიმსუქნე, ხანდაზმულობა, მედიკამენტები, დაავადება, ქირურგიული ჩარევა და მედიკამენტებით მკურნალობა) შეუძლიათ სტრესული პასუხის გამოწვევა ნერვული და ენდოკრინული სისტემების გააქტიურების გზით.

PNI-ს მიმართულებით მიმდინარე კვლევებმა გამოიწვია დაძაბული სამეცნიერო დებატები. მაგალითად, თავის მოდელის თანახმად ძლიერი კავშირი არსებობს სტრესორსა და ძუძუს კიბოს პროგრესირებას შორის, თუმცა ადამიანებში ეს ტენდენცია აღმოჩენილი არ ყოფილა, გან-

საკუთრებით პერსონალურ მახასიათებლებსა და სიკვდილობასა და ავადობას შორის მიზეზ-შედეგობრივ კავშირთან მიმართებით. PNI-ზე თანამედროვე ხედვის მიხედვით სტრესის ფონზე გამოყოფილი ჰორმონები გავლენას ახდენს ბევრ მეტაბოლურ სისტემაზე და მათ თანმდევ ფიზიოლოგიურ გამოვლინებებზე. უფრო მეტიც, არსებული მონაცემები სავარაუდოს ხდის ფსიქო-სოციალური სტრესორების ან ინტერვენციების როლს იმუნური სისტემის მოდულაციაში ჯანმრთელობის გამოსავლებზე გავლენის მოხდენის მიზნით. კვლევები სავარაუდოს ხდის კავშირს ფსიქო-სოციალურ სტრესორებსა და ჯანმრთელობის გამოსავლებს შორის ინფექციისა და ქრონიკული შეხორცების შემთხვევაში. 10 კვლევაზე ჩატარებული მეტა-ანალიზით (ჩატარებულია ინგლისში მაცხოვრებელ ადამიანებზე) აღმოჩნდა, რომ ფსიქოლოგიური დისტრესის ნებისმიერი დონე დაკავშირებული იყო გაზრდილ სიკვდილობასა და კერძოდ კარდიოვასკულური დაავადებებით გამონვეულ სიკვდილობას და სიმსივნის განვითარების რისკთან (თუმცა მხოლოდ უფრო მაღალი დისტრესის ფონზე); კვლევაში ჩართული იყო 68000 ადამიანი და შეისწავლეს ისეთი ფაქტორები როგორცაა ასაკი, თამბაქოს მოხმარება და ალკოჰოლის მოხმარება. შედეგები კორექტირებული იყო ამ ფაქტორების მიმართ. მკვლევარებმა შეისწავლეს სამუშაო ადგილზე სტრესორებსა და ჯანმრთელობას შორის კავშირი. 228 კვლევის მეტა-ანალიზით სამუშაოზე დაუცველობის შეგრძნება ზრდის ცუდ ჯანმრთელობაზე ჩივილების ალბათობას 50%-ით, სამუშაოზე მაღალი მოთხოვნები ზრდის დიაგნოსტიკებული დაავადების ალბათობას 35%-ით და გახანგრძლივებული სამუშაო საათები ზრდის სიკვდილობას თითქმის 20%-ით. სამუშაოსთან დაკავშირებული სტრესს შეუძლია როგორც ქვევითი ასევე ფსიქო-სოციალური პრობლემების გამოწვევა. მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის (WHO) მოხსენება ყურადღებას ამახვილებს სამუშაო ადგილზე სტრესსა და ჯანმრთელობის გამოსავლებს შორის კავშირზე.

სტრესზე პასუხი

სტრესის აღქმა იწვევს მოვლენების მთელ სერიას ცენტრალურ და პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში. ტვინში, სტრესი იწვევს მოსალოდნელ პასუხს, რაც იწვევს ლიმბური სისტემის აქტივაციას. თავის ტვინის ნაწილი პასუხისმგებელია ისეთ ადამიანურ ფაქტორებზე როგორცაა მოტივაცია, ემოცია და შეცნობა. ლიმბური სისტემა არაპირადაპირი გზით ასევე იწვევს როგორც სტრესზე სენსორული ინფორმაციის მიღებაზე პასუხისმგებელი ნერვული გზების სტიმულაციით ენდოკრინული პასუხის გენერირებას, ასევე locus ceruleus (თავის ტვინის ბირთვი „ლურჯი ალაგი“-დან (LC) ნორადრენალინის (ნორეპინეფრინი) გამოთავისუფლებას. ნორეპინეფრინის გამოყოფა ხელს უწყობს აგზნებას, სიფხიზლის გაზრდასა და შფოთვის, ისევე როგორც სხვა დამცველობით ემოციურ პასუხებს. სწრაფი მოქმედების სიმპათიკური თირკმელზედა ჯირკვლის მედულარული სისტემა პერიფერიაზე ათავისუფლებს კატექოლამინებს (ნორეპინეფრინს და ეპინეფრინს), ხოლო უფრო ნელი მოქმედების HPA სისტემა ამ პროცესის კულმინაციას აღწევს კორტიზოლის სეკრეციის სახით. ორი სტრეს სისტემის გააქტიურება CNS-სა და სხეულის პერიფერიულ ნაწილებს უზრუნველყოფს სტრესის დაძლევისთვის საჭირო ადაპტაციური მექანიზმით.

სიმპათიკური ნერვული სისტემა

კატექოლამინები

სტრესი ააქტიურებს სიმპათიკურ ნერვულ სისტემას (SNS) თირკმელზედა ჯირკვლის მედულადან (ტვინოვანი შრიდან) სისხლის ნაკადში და პერიფერიული ორგანოების და ქსოვილების მაინერვირებელ ნერვულ დაბოლოებებში კატექოლამინების (ეპინეფრინი და ნორეპინეფრინი - ადრენალინი და ნორადრენალინი) გამოთავისუფლების მიზნით. თირკმელზედა ჯირკვლის მედულა არის SNS-ის გაგრძელება, რადგან შინაგანი ორგანოების ნერვებიდან პრეგანგლიონური ბოჭკოები ბოლოვდება მედულაში კატექოლამინების წარმოქმნელი ქრომაფინური უჯრედების ინერვაციის მიზნით. აღნიშნულ ადრენერგულ ეფექტორულ მოლეკულებს აქვს მრავალნაირი ეფექტი გენების გამოხატვასა და სხვადასხვა სისტემაში უჯრედული მოლეკულების ფუნქციაზე (ნერვული, ენდოკრინული, კარდიოვასკულური, კუჭ-ნაწლავის, სასუნთქი, რეპროდუქციული და იმუნური სისტემები). თითოეული ადრენერგული სისტემა არეგულირებს უჯრედების ფუნ-

ქციონირებას კონკრეტული რეცეპტორების ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$) G-პროტეინ-გამონვეული სიგნალის გადაცემის გზასთან შეწყვილების გზით. მაგალითად, მწვავე სტრესული პასუხი ზრდის გულისცემის სიხშირეს გულის კუნთის $\beta 1$ -ადრენერგული რეცეპტორების აქტივაციის ხარჯზე; ზედაპირული ორგანოებიდან სისხლი გადანაწილდება განივზოლიანი კუნთებისკენ ვასკულური $\alpha 1$ და $\beta 2$ ადრენერგული რეცეპტორების აქტივაციის გზით; სუნთქვის სისხშირე მატულობს ბრონქიალური $\alpha 1$ და $\beta 2$ ადრენერგული რეცეპტორების აქტივაციის ხარჯზე; ცხიმოვან ქსოვილში და ელენთაში ხდება ენერჯის მობილიზება $\alpha 1$ და $\beta 2$ ადრენერგული რეცეპტორების გააქტიურების ხარჯზე და იმუნური უჯრედები (როგორცაა ბუნებრივი მკვლელი უჯრედები - NK) მობილიზდება ცირკულაციაში ლეიკოციტებზე $\beta 2$ ადრენერგული რეცეპტორების აქტივაციის ხარჯზე.

ეპინეფრინი (ადრენალინი) სწრაფად მიეწოდება ორგანოებს და სწრაფადვე მოქმედებს, მაგრამ ასევე სწრაფად მეტაბოლიზდება. ამის გამო მათი ეფექტი ხანმოკლეა. მისი მეტაბოლური ეფექტებია ჰიპერგლიკემიის გამონვევა (სისხლში გლუკოზის მაღალი დონით შემცველობა) კუნთებისა და სხვა ორგანოებში გლუკოზის ჩაჭერის შემცირება და პანკრეასიდან ინსულინის გამოთავისუფლების დაქვეითება. აღნიშნულ ეფექტებს მოჰყვება იმ ენზიმების გააქტიურება, რაც განაპირობებს გლუკოზის წარმოქმნას (გლუკონეოგენეზი) და გლიკოგენის დაშლას (გლიკოგენოლიზი) ღვიძლში, გლიკოგენის ფორმირების ინჰიბირების ფონზე. ეს იწვევს პერიფერიულ ქსოვილში გლუკოზის ჩაჭერის პრევენციას და ინახავს მას CNS-სთვის. გარდა ამისა, თირკმელზედა ჯირკვლის ნორეპინეფრინი (ნორადრენალინი) ძალიან ცოტა რაოდენობით აღწევს დისტალურ ქსოვილებამდე; ამგვარად, ნორეპინეფრინის მიერ გამონვეული ზემოქმედება სტრესული რეაქციის დროს, პირველ რიგში, გამონვეულია SNS-ით.

ნორეპინეფრინს (ნორადრენალინი) უფრო მეტი გავლენა აქვს გულის ფუნქციონირებაზე და წარმოადგენს მნიშვნელოვან კატექოლამინს ჩართულს მეტაბოლურ რეგულაციაში. ეპინეფრინი აძლიერებს გულის კუმშვადობას (ინოტროპული ეფექტი), ზრდის გულისცემის სიხშირეს (ქრონოტროპული ეფექტი) და ზრდის გულთან ვენურ უკუდინებას. ყველაფერი ეს ზრდის გულის გადმოსროლის და სისხლის წნევის მატებას. ეპინეფრინი (ადრენალინი) აფართოებს სისხლის სისხლძარღვებს ჩონჩხის კუნთებში, რაც ზრდის ჟანგბადით მომარაგებას. ეპინეფრინი (ადრენალინი) ღვიძლში და ჩონჩხის კუნთებში სწრაფად მეტაბოლიზდება და ჩონჩხის კუნთების მომარაგების მიზნით აფართოებს სისხლძარღვებს (ხდება ჟანგბადის მეტი რაოდენობით მიწოდება). ეპინეფრინი (ადრენალინი) ახდენს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავებისა და ქოლესტეროლის მობილიზებას, ლიპოლიზის სტიმულაციის, მარაგებიდან ტრიგლიცერიდების და ცხიმოვანი მჟავების გამოთავისუფლების და ცირკულირებადი ქოლესტეროლის ნაღვლის მჟავებად დეგრადაციის ინჰიბირების გზით. ეპინეფრინის (ადრენალინი) მეტაბოლური მოქმედება ხელს უწყობს კორტიზოლის მეტაბოლურ მოქმედებას (ისინი მსგავსია).

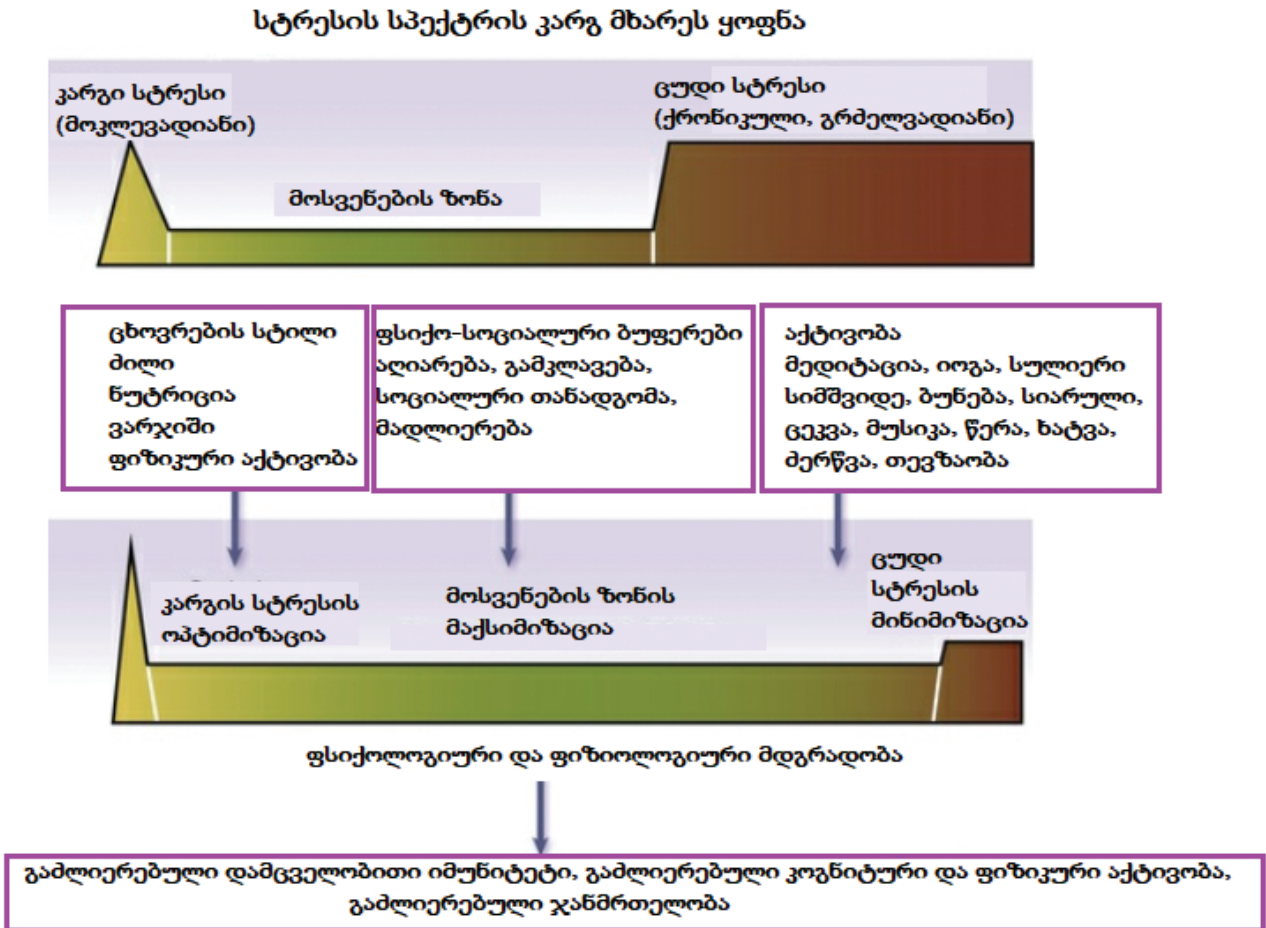
ეპინეფრინული (ადრენერგული) ბმები ყალიბდება ორივე ქვეკლასის რეცეპტორებთან და ახდენს მათ აქტივაციას. ნორეპინეფრინი (ნორადრენალინი) ფიზიოლოგიურ კონცენტრაციებში უკავშირდება ძირითადად α -ადრენერგულ რეცეპტორებს.

კატექოლამინებს შეუძლიათ სისხლში მცირე კონცენტრაციის იმუნური სისტემის უჯრედების მოდიფიცირება. ეპინეფრინის (ადრენალინის) ინექცია ჯანმრთელ პირებში უკავშირდება პერიფერიულ სისხლში ლიმფოციტების (მაგ., T უჯრედების და ბუნებრივი მკვლელების -NK-უჯრედების) გარდამავალ მატებას. მცირე ცვლილება აღინიშნება B ლიმფოციტების მხრივ. ხარისხობრივი კუთხით, ორივე ტიპის ლიმფოციტების რეაგირების უნარი ქვეითდება. მსგავსი რაოდენობრივი და ხარისხობრივი ცვლილებები აღინიშნება ფსიქოლოგიური და ფიზიკური სტრესორის ზემოქმედებებიდან 5-6 წუთში. თუმცა ლიმფოციტების შეცვლილ ფუნქციონირებაზე კატექოლამინების დონის სწრაფი მატების ეფექტები ხანმოკლეა და გრძელდება მხოლოდ 2 საათის განმავლობაში.

კატექოლამინები ასევე ზრდის პროანთებითი ციტოკინების წარმოქმნას, მაგალითად გულისცემის სიხშირის და სისხლის წნევის მატების გზით. ცნობილია, რომ გლუკოკორტიკოიდები თრგუნავს ამ პროანთებით პროდუქციას; თუმცა დათრგუნვა დამოკიდებულია დოზაზე და უჯრედის ან ქსოვილის ტიპზე. უფრო მარტივად გლუკოკორტიკოიდებს შეუძლიათ ანთების გამონვევა მათი რაოდენობიდან და უჯრედის ტიპიდან გამომდინარე. ქრონიკული და დისფუნქციური HPA ღერძის სტიმულაციისას (როგორც შეიძლება მოხდეს ქრონიკული ანთების დროს) თავის ტვინში და სხვა ქსოვილებში ანთების გაზრდის ალბათობა, შეიძლება იყოს სხვა დაავა-

დებების განვითარების ხელშემწყობი, მათ შორის, ოსტეოპოროზის, მეტაბოლური დაავადების (დიაბეტი, სიმსუქნე) და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების ჩათვლით. ამასთან, აღნიშნული ინტერაქციები არასწორხაზოვანი და ძალიან კომპლექსურია (სურათი 11.3).

სურათი 11.3 სტრესთან ინტერაქცია



პარასიმპათიკური სისტემა

პარასიმპათიკური სისტემა ახდენს სიმპათიკური ნერვული სისტემის ბალანსირებას და ამ გზით გავლენას ახდენს სტრესული სიტუაციებისადმი ადაპტაციის უნარზე. პარასიმპათიკურ სისტემას ასევე აქვს ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება და სიმპათიკური სისტემის (კატექოლამინები) საწინააღმდეგო მოქმედებით ხასიათდება, მაგალითად ანელებს გულისცემის სიხშირეს. მკვლევარები აფასებენ პარასიმპათიკური და სიმპათიკური ნერვული სისტემების თანაფარდობას გულისცემის ვარიაბელობის სახელით ცნობილი ტექნიკის გამოყენებით (გულისცემის კომპლექსიდან კომპლექსამდე R კბილის ცვალებადობის გაზომვით).

ნეიროენდოკრინული რეგულაცია

ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემა

თანმიმდევრულად ხდება: ჰიპოთალამუსის PVN-ის მიერ კორტიკოტროპინის გამათავისუფლებელი ჰორმონის (CRH) გამოყოფა, რომელიც უკავშირდება სპეციფიკურ რეცეპტორებს ჰიპოფიზის წინა უჯრედებზე, რომელიც, თავის მხრივ, გამოიმუშავებს ადრენოკორტიკოტროპულ ჰორმონს (ACTH). შემდეგ ხდება ACTH-ის სისხლით გადატანა თირკმელზედა ჯირკვლებში (მდებარეობს თირკმელების ზემოთ). ამ ჯირკვლების სპეციფიკურ რეცეპტორებთან დაკავშირე-

ბის შემდეგ ხდება გლუკოკორტიკოიდული ჰორმონების (უმეტესად კორტიზოლი; თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქიდან) გამოთავისუფლება. კორტიზოლი (ჰიდროკორტიზონი არის კორტიზოლის სინთეზურად წარმოებული, მაგრამ ქიმიურად იდენტური ვერსია) იწვევს მეტაბოლური ცვლილებების მთელ სერიას, თუმცა, ზოგადად მიღებულია, რომ ეს ჰორმონები აძლიერებს იმუნიტეტს მწვავე სტრესის დროს და თრგუნავს იმუნიტეტს ქრონიკული სტრესის შემთხვევაში გახანგრძლივებული ექსპოზიციის და კონცენტრაციის მატების გამო. კორტიზოლი ასევე ნეგატიური უკუკავშირის სიგნალს აგზავნის ჰიპოფიზისკენ და ჰიპოთალამუსისკენ HPA სტრესზე პასუხის დასრულების მიზნით. კორტიზოლი აღწევს ყველა ქსოვილს, თავის ტვინის ჩათვლით; ადვილად პენეტრირებს უჯრედის მემბრანებში და რეაქციაში შედის რიგ უჯრედშიდა გლუკოკორტიკოიდულ რეცეპტორებთან. იმის გამო, რომ ისინი არ ტოვებს თითქმის არცერთ ქსოვილს ან ორგანოს და გავლენას ახდენს ადამიანის გენომის დიდ ნაწილზე, ამიტომ ხასიათდება მრავალფეროვანი ბიოლოგიური მოქმედებებით.

გლუკოკორტიკოიდები: კორტიზოლი

კორტიზოლი ცირკულირებს პლაზმაში, როგორც პროტეინთან შეჭიდული სახით, ასევე თავისუფალი სახითაც. მთავარი პლაზმასთან შეჭიდული პროტეინი ცნობილია ტრანსპორტინის ანუ კორტიკოსტეროიდ-შეჭიდული გლობულინის სახელით. შეუკავშირებელ ანუ თავისუფალ კორტიზოლზე მოდის პლაზმაში არსებული საერთო კორტიზოლის 8% და არის ბიოლოგიურად აქტიური. კორტიზოლის ყველაზე ხშირი ეფექტებიდან ერთ-ერთია გლუკონეოგენეზის სტიმულაცია ანუ არაკარბოჰიდრატების წყაროდან გლუკოზის ფორმირება (ამინომჟავები ან თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები ღვიძლში). დამატებით, კორტიზოლი ზრდის სისხლში გლუკოზის დონეს ჰორმონების საშუალებით (ეპინეფრინი [ადრენალინი], გლუკაგონი და ზრდის ჰორმონი). კორტიზოლის აღნიშნული მოქმედება აძლიერებს სხვა ჰორმონის მოქმედებასაც. კორტიზოლი ასევე თრგუნავს სხეულის ბევრი უჯრედის მიერ გლუკოზის ჩაჭერასა და ოქსიდაციას. კორტიზოლის მოქმედება ზრდის სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციას და შესაბამისად ზრდის ორგანიზმის უნარს ებრძოლოს სტრესორს.

კორტიზოლი ასევე გავლენას ახდენს პროტეინის მეტაბოლიზმზე. მას აქვს ანაბოლური ეფექტი; ამ ეფექტით იზრდება სინთეზირებული პროტეინების და რიბონუკლეინის მჟავის (RNA) შემცველობა ღვიძლში. კორტიზოლის ანაბოლური ეფექტი განისაზღვრება სხვა ქსოვილებში პროტეინების მარაგებზე კატაბოლური ეფექტით. პროტეინის კატაბოლიზმი ვლინდება ცირკულირებადი ამინომჟავების დონის მატებით და ჭარბი კორტიზოლის ქრონიკული ზემოქმედებით. შეიძლება მოხდეს კუნთებში, ძვლებში, შემაერთებელ ქსოვილსა და კანში პროტეინის მარაგების მკვეთრი შემცირება. შემდეგ უკვე, კორტიზოლის მოქმედებით ხდება ქსოვილებში პროტეინის შემცირება (არა-ღვიძლის ქსოვილებში). ეს არის დანაკარგი, რომლის საკვები პროტეინით შევსება ვერ ხდება. ზოგიერთი მტკიცებულებით სავარაუდოა კორტიზოლის დამთრგუნველი მოქმედება კუნთოვან უჯრედებში ამინომჟავების გადატანის პროცესზე. ის აძლიერებს მათ უკუჩაჭერას ღვიძლის მიერ და ბოლოს, კორტიზოლი განაპირობებს კუჭსა და ნაწლავებში სეკრეციას, რაც კუჭის წყლულის განვითარების რისკს წარმოადგენს. ეს შეიძლება იყოს Selye-ს მიერ დაფიქსირებული კუჭ-ნაწლავის წყლულის მიზეზი. ამის საპირისპიროდ, ნორეპინეფრინი (ნორადრენალინი) ამცირებს კუჭის სეკრეციას.

გლუკოკორტიკოიდების ქრონიკული სტრესით გამოწვეული ეფექტები

გლუკოკორტიკოიდების ქრონიკული სეკრეცია, კატექოლამინებთან და იმუნურ სისტემასთან ერთად, განაპირობებს მეტაბოლური სინდრომის ჩამოყალიბებას და სიმსუქნის პათოგენეზს განსაზღვრავს. კორტიზოლის, ნორეპინეფრინის (NE, ნორადრენალინი), ეპინეფრინის (ადრენალინის) და ინტერლეიკინ-6 (IL-6)-ის მომატებული დონე იწვევს ინსულინის გამოთავისუფლებას და ზრდისა და სასქესო ჰორმონის შემცირებას. დროთა განმავლობაში, მატულობს ვისცერალური ცხიმი, რასაც თან სდევს კუნთოვანი (სარკოპენია) და ძვლის მასის კარგვა (ოსტეოპოროზი). ცხიმოვანი ქსოვილის მატებას თან სდევს IL-6-ის და სხვა ციტოკინების სეკრე-

ცია. როგორც შედეგი, დაბალი-ხარისხის, სისტემური ანთებითი მდგომარეობა ვითარდება, რაც ინვევს ინსულინისადმი რეზისტენტობას და ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის განვითარებას, სიმსივნის ალბათობის ზრდას, ათეროსკლეროზის და ნეიროდეგენერაციის განვითარებას.

ეპიდემიოლოგიური მტკიცებულებით სავარაუდოა, რომ პრენატალური სტრესი ან გლუკოკორტიკოიდების დონის მატება შესაძლოა ზრდიდეს შთამომავლებში დაავადების გამოვლენის რისკს. ერთ-ერთი კვლევით დედის კორტიზოლის მაღალი კონცენტრაცია ფეხმძიმობის პერიოდში უკავშირდებოდა ახალშობილის დაბალ წონას. აღნიშნული კორტიზოლით გამონვეული დაბალი წონა ზრდის მომავალში დაავადების განვითარების რისკს, მაგალითად სიმსუქნესთან, გულ-სისხლძარღვთა მდგომარეობებთან (მაგ., ჰიპერტენზიის) და თავის ტვინის სტრუქტურულ ცვლილებებთან დაკავშირებულ ქცევით დარღვევებს. ამრიგად, გლუკოკორტიკოიდების პათოლოგიური მატება საშვილოსნოში მკვეთრად მოქმედებს ადამიანის პათოფიზიოლოგიაზე და, შესაბამისად, ცვლილებების ხანგრძლივობაზე.

ქრონიკული გლუკოკორტიკოიდის სეკრეციის დამორგუნველი ეფექტები ზრდის პროცესზე გამონვეულია ნაწილობრივ CRH-ის სეკრეციის მატებით, რომელიც ზრდის სომატოსტატინს - ჰიპოფიზის ჰორმონს, რომელიც აინჰიბირებს ზრდის ჰორმონს (GH). კვლევითი მტკიცებულება, რომელიც აკავშირებს HPA სისტემის როლს ზრდასთან, აჩვენებს, რომ ბავშვებს, რომლებმაც განიცადეს ძალადობა შეიძლება აღენიშნოთ შემცირებული GH და დაბალი სიმაღლე. ეს ცვლილებები შექცევადი ხასიათისაა თუკი ძალადობრივი ფაქტორი, სტრესული გარემო იხსნება. ასევე შექცევადია კუმინგის სინდრომის მქონე ბავშვებში, სადაც გლუკოკორტიკოიდების ზემოქმედება ინვევს ზრდის შეჩერებას.

თავის ტვინი არის გლუკოკორტიკოიდების და ნეიროტრანსმიტერების სამიზნე, რომელიც ცვლის ფიზიოლოგიურ ქცევას, კოგნიტიურ და იმუნურ ფუნქციებს. ქრონიკული სტრესის ზემოქმედებისას გლუკოკორტიკოიდების (GC), კატექოლამინების და ამგზნები (excitatory) ამინომჟავების რეცეპტორების შემცველი თავის ტვინის რეგიონებში შეიძლება აღინიშნოს დენდრიტული რეტრაქცია ან გაფართოება, უჯრედების სიკვდილი ან ნეიროგენეზის დათრგუნვა ტვინის ფუნქციების შესაცვლელად.

სტრესსა და ცირკადულ რეგულიაციაში ჩართულია GCs და მოქმედებს GC რეცეპტორების (GR) საშუალებით. GR შეიძლება ფუნქციონირებდეს როგორც ნუკლეური ტრანსკრიფციის ფაქტორი. ისევე როგორც ბირთვული გენომი, მიტოქონდრია შეიცავს მცირე გენომს, მიტოქონდრიულ DNA-ს (mtDNA), რომელიც ახდენს 13 პოლიპეპტიდის კოდირებას. თანამედროვე კვლევებით აღმოჩენილია, რომ თავის ტვინსა და სხვა სისტემებში GR გადადის ციტოზოლიდან მიტოქონდრიაში და სტრესი და კორტიკოსტეროიდები პირდაპირ გავლენას ახდენს mtDNA ტრანსკრიფციაზე და მიტოქონდრიულ ფიზიოლოგიაზე. მკვლევარებმა ასევე აღმოაჩინეს, რომ ორივე მწვავე და ქრონიკული სტრესი და GC უკავშირდებოდა თავის ტვინის მიტოქონდრიაში ცვლილებებს.

ჰიპოკამპს აქვს GR-ები, რომელიც ხელს უწყობს HPA-ის უარყოფით უკუკავშირის სისტემების ფუნქციონირებას. ზომიერი სტრესით ჰიპოკამპის GR-ების გააქტიურებამ ასევე შეიძლება გამოიწვიოს ჰიპოკამპის დენდრიტის დროებითი შეჭმუხვნა და ლერძის დაკარგვა. თუმცა, ქრონიკულმა სტრესმა შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედების სიკვდილი და ნეიროგენეზის დათრგუნვა. ჰიპოკამპის ნეირონების დაკარგვა არღვევს HPA უარყოფითი უკუკავშირის სისტემას და ხელს უწყობს გლუკოკორტიკოიდების სეკრეციის ქრონიკულ ზრდას. გლუკოკორტიკოიდების ეს გაზრდილი, გახანგრძლივებული სტრესით გამონვეული მატება დაკავშირებულია კოგნიტურ დეფიციტთან და დიდ დეპრესიასთან. გარდა ამისა, ქრონიკული სტრესით გამონვეული გლუკოკორტიკოიდების მატება შეიძლება განხილულ იქნას როგორც ალცჰეიმერის დაავადების რისკ-ფაქტორი. მომატებული სტრესის ქვეშ მყოფი შუა ასაკის ქალები არიან ალცჰეიმერის დაავადების განვითარების გაზრდილი რისკის ქვეშ. ცხოველებზე ჩატარებული კვლევამ აჩვენა, რომ სტრესი და გლუკოკორტიკოიდის სეკრეცია არღვევს მესხიერებას და ზრდის Tau (ტაუ) კინაზებსა და ჰიპერფოსფორირებულ Tau-ს ჰიპოკამპში და პრეფრონტარულ ქერქში. ეს კვლევა იძლევა იმის აღქმის საშუალებას თუ სტრესის და გლუკოკორტიკოიდების კუმულაციური ეფექტების დროში გახანგრძლივებული მოქმედება როგორ ინვევს ალცჰეიმერის დაავადების პროგრესირებას Tau-ს დანეების გზით (ეს ინვევს ამილოიდ β -ს პათოგენურ მოქმედებას).

ტვინის კიდევ ერთი რეგიონი, რომელზეც გავლენას ახდენს სტრესი, არის ამიგდალა, მთავარი ადგილი, რომელიც დაკავშირებულია შიშსა და შფოთვისთან. აქ ქრონიკული სტრესი აფართოებს დენდრიტულ ველს და CRH ნეირონების სინთეზს. ამიგდალის CRH ნეირონების ზრდა დაკავშირებულია შიშთან და ავტონომიურ და HPA ფუნქციონირებასთან, რომელიც გვხვდება შფოთვისითი აშლილობების დროს, როგორცაა პოსტტრავმული სტრესული აშლილობა.

პრეფრონტალური ქერქი ახდენს უმაღლესი დონის შემეცნებითი ფუნქციების მოდულირებას, როგორცაა აბსტრაქტული აზროვნება, აღმასრულებელი გადაწყვეტილების მიღების პროცესი და მიზანმიმართული ქცევა. ქრონიკული სტრესის ზემოქმედება იწვევს დენდრიტულ შეჭმუხვნას მედიალურ პრეფრონტალურ ქერქში, რასაც შეიძლება მოჰყვეს კოგნიტიური რიგიდულობა ან მოუქნელი აზროვნება. თუმცა, სხვა რეგიონში, ორბიტოფრონტალურ ქერქში, ვლინდება გაფართოებული დენდრიტული სივრცის მქონე ნეირონები და ეს შეიძლება გახდეს შიშით გამოწვეული სიფხიზლის გაზრდის მიზეზი. ეს ცვლილებები პრეფრონტალურ ქერქში არღვევს ბალანსს შიშის გამომწვევ ამიგდალასა და კოგნიტურ კონტროლს ან სტრესთან გამკლავების უნარს შორის. მაღალი დონის სტრესის ქვეშ მყოფ ადამიანებს აქვთ HPA ჰორმონების და კატექოლამინების მაღალი დონე, სამუშაო მესხიერების დაქვეითება და მოქნილ მიზანმიმართულ ქცევაზე გადასვლის უნარი. ფსიქიკურ აშლილობასთან დაკავშირებულმა სტრესმა შეიძლება გაამწვავოს შიზოფრენიის განვითარება. ამასთან, სტრესმა შეიძლება ბიძგი მისცეს ეუთიმის ბიპოლარულ აშლილობად გარდაქმნას.

ამგვარად, ემოციურ და კოგნიტიურ დარღვევებთან დაკავშირებულ სტრესით გამოწვეული თავის ტვინის ცვლილებების მიზეზი შეიძლება იყოს თავის ტვინის უუნარობა ადვილად მოახდინოს სინაფსური ცვლილებები, რაც აფერხებს აღდგენით პროცესსა და მდგრადობას. ეფექტური კლინიკური მკურნალობა შეიძლება შეეხებოდეს ამ მოუქნელი ნეირონული ფუნქციებისა და ტვინის სქემების განბლოკვას და თავის ტვინის ჩვეულ ფუნქციურ მდგომარეობაში დაბრუნებას, რა მდგომარეობაშიც შესწევს ადაპტური კოგნიტიური და ქცევითი პროგრამების გენერირების უნარი.

გლუკოკორტიკოიდები, სტრესი და იმუნური სისტემა

გლუკოკორტიკოიდების ან კორტიზოლის სეკრეცია სტრესის დროს იძლევა სასარგებლო ეფექტებს სანყისი ანთებითი ეფექტების დათრგუნვის გზით, მაგალითად, ვაზოდილატაცია და კაპილარების გამტარიანობის გაზრდა. კორტიზოლი ასევე ხელს უწყობს დასრულებასა და აღდგენას. ამ მოქმედებებს ძირითადად განაპირობებს GR-ის ეფექტების გაძლიერება, კერძოდ, ლეიკოციტებში გენეტიკური მასალის ტრანსკრიფციის (დნმ-ის შეკავშირება) გზით. რადგან GR ასე ფართოდ არის გამოხატული, გლუკოკორტიკოიდები ვირტუალურად გავლენას ახდენს ყველა იმუნურ უჯრედზე. თუმცა, კორტიზოლინდუცირებული ეფექტები (ადაპტურია თუ დესტრუქციული), შეიძლება დამოკიდებული იყოს სტრესორის ინტენსივობაზე, ტიპსა და ხანგრძლივობაზე; ჩართულ ქსოვილზე და კორტიზოლის შემდგომი ზემოქმედების ინტენსივობასა და ხანგრძლივობაზე. ცნობილია ასევე, რომ გლუკოკორტიკოიდები იწვევს T-უჯრედის აპოპტოზს.

კორტიზოლი თრგუნავს Th1 უჯრედების აქტივობას, რასაც მივყავართ შიდა იმუნიტეტისა და პროანთებითი პასუხის დაქვეითებამდე. კორტიზოლი ასევე ასტიმულირებს Th2 უჯრედების აქტივობას, რაც ზრდის შეგუებით იმუნიტეტსა და ანთების სანინაალმდეგო პასუხს. ეპინეფრინი (ადრენალინი) და ნორეპინეფრინი (ნორადრენალინი) ავლენს მსგავს ეფექტს: Th1 აქტივობის დაქვეითება და Th2 აქტივობის გაზრდა.

თავდაპირველად, იმუნური პასუხები რეგულირდება თანდაყოლილი იმუნიტეტის უჯრედებით, რომელსაც ეწოდება ანტიგენის წარმდგენი უჯრედები (APCs), როგორცაა მონოციტები/მაკროფაგები, დენდრიტული უჯრედები და სხვა ფაგოციტური უჯრედები, და Th1 და Th2 ლიმფოციტებით (უჯრედები ჩართული ადაპტაციურ იმუნიტეტში). აღნიშნული უჯრედები გამოიმუშავენს ქიმიურ მესენჯერებს სახელად ციტოკინებს, რომელიც არეგულირებს შიდა და შეგუებით (ადაპტაციურ) იმუნურ პასუხს. ციტოკინებს (მაგ., ინტერფერონები), ინტერლეიკინებსა და სიმსივნის ნეკროზულ ფაქტორებს შეუძლიათ იმუნური სისტემის სხვადასხვა კომპონენტის სტიმულაცია ან დათრგუნვა. ანტიგენ-წარმომდგენი უჯრედები ასევე გამოათავისუფლებს ციტოკინებს, რაც იწვევს T უჯრედების Th1 უჯრედებად დიფერენცირებას. Th1 უჯრედები და APC ციტოკინები ერთად მოქმედებს ციტოტოქსიური T უჯრედები, ბუნებრივი მკვლეელი უჯრე-

დების და გააქტივებული მაკროფაგების (შიდა იმუნიტეტის ყველაზე მთავარი კომპონენტები) აქტივობის სტიმულაცია. აღნიშნული ციტოკინები ასევე ასტიმულირებს აზოტის ოქსიდის და სხვა ანთებითი მედიატორების სინთეზს, რაც ზრდის ქრონიკულ დაგვიანებითი ტიპის ანთებით პასუხებს. ამ ეფექტიდან გამომდინარე, აღნიშნული ციტოკინები ხანდახან მოიხსენიება როგორც პროანთებითი ციტოკინები.

Th2 უჯრედების მიერ გამომუშავებული ციტოკინები თრგუნავს Th1 უჯრედებს და ხელს უწყობს შეგუებითი იმუნიტეტის ჩამოყალიბებას ზრდის სტიმულაციის, პოხიერი უჯრედებისა და ეოზინოფილების აქტივაციისა და B-უჯრედის იმუნოგლობულინების დიფერენციაციის გზით. ამგვარად ციტოკინები ხანდახან მოიხსენიება როგორც ანთების სანინაალმდეგო ციტოკინები. უფრო მეტიც, ციტოკინებს შეუძლიათ იმოქმედონ სინერგიულად, ანტაგონისტურად ან შექცევადად. ციტოკინების როლი ძალიან კომპლექსურია და ბევრი რამ ჯერ კიდევ უცნობია. მიუხედავად ამისა, Th1 აქტივობის შემცირებას და Th2 აქტივობის ზრდას ზოგჯერ უწოდებენ Th1-დან Th2 ცვლას. ინდივიდები, რომელთაც ეს ცვლილება აღენიშნებათ, უფრო უვლინდებთ ალერგიული პასუხი, ინფექციები და აუტოიმუნური მდგომარეობების დროებითი გაუარესება (მაგ., ართრიტი).

სტრესის ჰორმონების ზემოქმედების ადრე აღწერილი Th1-Th2 წონასწორობა შეიძლება არ შეესაბამებოდეს ზოგიერთ ლოკალურ რეაქციებს. ანუ, კატექოლამინების (ეპინეფრინი და ნორეპინეფრინი) გამოყოფამ შეიძლება გამოიწვიოს ფილტვის ეპითელიური უჯრედების ციტოკინების გამოთავისუფლება, რომელიც ხელს უწყობს ლეიკოციტების გააქტიურებას და, ამგვარად, პოტენციურად აძლიერებს ანთებას და აუარესებს ფილტვის ფუნქციას. ზოგადი სტრესით გამოწვეული ფილტვების ანთების პოტენცირებამ შეიძლება ახსნას ხშირად რატომ ვითარდება „მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომი“ სტრესთან ასოცირებული ინფექციების მქონე ინდივიდებში.

წლების განმავლობაში სტრეს ჰორმონები (განსაკუთრებით გლუკოკორტიკოიდები (კორტიზოლი), გამოიყენება როგორც ძლიერი ანთების სანინაალმდეგო/იმუნოდამთრგუნველი სამკურნალო აგენტი. გლუკოკორტიკოიდული ჰორმონების სინთეზური ფორმები (ანთების სანინაალმდეგო გლუკოკორტიკოიდების ეგზოგენური ტიპი გამოყენებული ფარმაცევტული რეაქციისთვის) ცუდად მეტაბოლიზდება ენდოგენურ გლუკოკორტიკოიდებთან შედარებით, რაც იწვევს ამ ნაერთების ნახევარდაშლის პერიოდის გახანგრძლივებას და მათ არა ცირკადული რიტმს. უფრო მეტიც, ეს სინთეზური ნაერთები აკავშირებს სხვადასხვა სამიზნეს, ამიტომ თითოეულს აქვს უნიკალური ეფექტი. გლუკოკორტიკოიდების თერაპიული დონე თრგუნავს ლეიკოციტების დაგროვებას ანთების ადგილზე და აფერხებს ანთებით პასუხში ჩართული ნივთიერებების (მაგ., კინინები, პლაზმინოგენის გამააქტიურებელი ფაქტორი, პროსტაგლანდინები და ჰისტამინი) გამოყოფას ლეიკოციტებიდან. გლუკოკორტიკოიდები თრგუნავს ფიბრობლასტების პროლიფერაციას და ფუნქციონირებას ანთებითი პასუხის ადგილზე. ეს ინჰიბიცია განაპირობებს ქრილობის ცუდად შეხორცებას, ინფექციისადმი მგრძობელობის გაზრდას და ანთებითი პასუხის დაქვეითებას, რაც ხშირად აღინიშნება ქრონიკული გლუკოკორტიკოიდების ჭარბი რაოდენობის მქონე პირებში.

პარადოქსულად, გლუკოკორტიკოიდების და კატექოლამინების (ეპინეფრინი და ნორეპინეფრინი) მომატებულმა დონემ - როგორც ენდოგენურად, ისე ეგზოგენურად შეყვანილმა - შეიძლება შეამციროს თანდაყოლილი იმუნიტეტი და გაზარდოს აუტოიმუნური რეაქციები. აღნიშნულმა ეფექტებმა, რომელსაც შეუძლიათ ზოგადად ანთების გაძლიერება და პოტენციურად ზრდის ნეირონების დაკარგვა (მაგ., ინსულტის ფონზე), შეიძლება ახსნას იმუნოსუპრესიის ერთი შეხედვით ურთიერთგამომრიცხავი სტრესული რეაქცია და ინფექციის გაზრდილი რისკი (დაქვეითებული თანდაყოლილი იმუნიტეტი) ანტისხეულების გაძლიერებული პასუხითა და აუტოიმუნური დაავადებით (ადაპტაციური იმუნიტეტის გაზრდა).

კიბოს რეციდივის პერიოპერაციული რისკ-ფაქტორია ფსიქოლოგიური დისტრესი, რომელიც იწყება კიბოს დიაგნოზის დასმით და გრძელდება ქირურგიული და დამხმარე მკურნალობის ჩატარებისას. ამ დროს ინდივიდებს აღენიშნებათ სტრესი, შფოთვა და დეპრესია. რეპორტებში აღინიშნა, რომ ფსიქოლოგიური სტრესი ამცირებს უჯრედულ იმუნურ ფაქტორებს, მათ შორის, ბუნებრივი მკვლელი (NK) და ციტოტოქსიური T ლიმფოციტების (CTL) აქტივობას, მაკროფაგების მოძრაობასა და ფაგოციტოზს.

ცხოველებში ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ სტრესის ჰორმონები, კატექოლამინები, ოპიოიდები და გლუკოკორტიკოიდები მიზეზობრივ კავშირში იყო მეტასტაზების პროგრესირებასთან. მნიშვნელოვანი ინფორმაცია ცხოველებზე ჩატარებული კვლევებიდან არის ის, რომ სტრესის ან სტრესის ჰორმონების ერთჯერადმა ზემოქმედებამ სიმსივნის პროგრესირების კრიტიკულ პერიოდში შეიძლება გაზარდოს კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობა. ქირურგია თავისთავად თრგუნავს უჯრედულ იმუნიტეტს. ქირურგიული ჩარევა და მასთან დაკავშირებული ნეიროენდოკრინული და პარაკრინული პასუხები ზრდის კორტიზოლის სეკრეციას, რასაც თან სდევს იმუნური დათრგუნვა და NK, Th1 და CTL უჯრედების რაოდენობისა და ფუნქციური უნარის დაქვეითება. აღნიშნული პასუხები იწყება ქირურგიული ჩარევის წინ, იმატებს ქირურგიული ჩარევის შემდეგ და იფანტება პირველი რამდენიმე პოსტოპერაციული დღისა და კვირის შემდეგ. იმუნოსუპრესია პერიოპერაციულ პერიოდში შეიძლება გახდეს ხანგრძლივი პერიოდის შემდეგ რეკურენტული კიბოს სიხშირის მატების მიზეზი.

კორტიკოტროპინის გამომყოფი (ე.წ. რილიზინგ) ჰორმონი (CRH)

CRH არაპირდაპირ გავლენას ახდენს იმუნურ სისტემაზე კორტიზოლის (გლუკოკორტიკოიდების) და კატექოლამინების აქტივაციის გზით. CRH გამომუშავდება ჰიპოთალამუსის მიერ და ასევე პერიფერიაზე ანთების ადგილზე (ენოდება პერიფერიული [იმუნური] CRH). პერიფერიული (იმუნური) CRH არის პროანთებითი და იწვევს ვაზოდილატაციას და სისხლძარღვთა გამავლობის მატებას. ამიტომ, როგორც ჩანს, პოხიერი უჯრედები პერიფერიული CRH-ის სამიზნეა. პოხიერი უჯრედები გამოყოფს ჰისტამინს, მწვავე ანთებისა და ალერგიული რეაქციის კარგად ნაცნობ მედიატორს. ამჟამად, არსებული მტკიცებულებებით სავარაუდოა, რომ იმუნურ უჯრედებს აქვთ ჰისტამინის რეცეპტორები და ჰისტამინს შესაძლოა კატექოლამინების მსგავსი ეფექტი გამოუვლინდეთ. აღნიშნული მიგნებებით სავარაუდოა, რომ ჰისტამინი იწვევს მწვავე ანთებას და ალერგიულ რეაქციებს Th1 აქტივობის დათრგუნვის (ამცირებს შიდა იმუნიტეტს) და Th2 აქტივობის ხელშეწყობის (შეგუებითი იმუნიტეტის გაზრდა) გზით. რიგი სტრესული ფაქტორები იწვევს CRH-ის გამომუშავებას, ინტერლეიკინ-1 (IL-1) და IL-6 მაღალი დონის ჩათვლით. CRH-ის გამომუშავების ზრდა განსაზღვრავს კორტიზოლის სეკრეციას, რაც, თავის მხრივ, თრგუნავს შემდგომი ციტოკინის გამოთავისუფლებას მაკროფაგების და მონოციტების მიერ. დადასტურებულია ის ფაქტი, რომ IL-1-ს შეუძლია ნერვულ და ენდოკრინულ სისტემებში ცვლილებების გამოწვევა CRH-ის პროდუქციის სტიმულაციის გზით ჰიპოთალამუსში. იმუნური ანთებითი შუამავლების IL-6, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი-ალფა (TNF- α) და ინტერფერონის გამოყოფა გამოწვეულია ბაქტერიული ან ვირუსული ინფექციებით, კიბოთი და ქსოვილის დაზიანებით, რაც, თავის მხრივ, იწვევს სტრესის რეაქციას HPA გზის აქტივაციის მეშვეობით. ამ ციტოკინების გაძლიერებული სისტემური გამომუშავება ასევე იწვევს სხვა ცენტრალური ნერვული სისტემის და ქცევის ცვლილებებს ინფექციური ეპიზოდის მწვავე ფაზაში, რომელიც მოქმედებს ან პირდაპირი შორეული, სისტემური „ენდოკრინული“ გზით ან ირიბად ნეიროპეპტიდების შუამავლობით. ეს ეფექტები მოიცავს პიროგენებს (ცხელება), ნელი ტალღის ძილის ინდუქციას და ანორექსიას, რომლებიც ერთად არის ადაპტაციური პასუხები ინფექციაზე და სავარაუდოდ კიბოს პათოლოგიაზეც. ნელი ტალღის ძილი ასოცირდება ზრდის ჰორმონის (GH) გაძლიერებულ გამოყოფასთან და კორტიზოლის დონის შემცირებასთან, რაც სასარგებლოა ქსოვილების აღდგენისა და გაძლიერებული იმუნური პასუხისთვის.

მოკლედ, სტრესმა შეიძლება გაააქტიუროს გადაჭარბებული იმუნური პასუხი და კორტიზოლისა და კატექოლამინების მეშვეობით დათრგუნოს Th1 პასუხი, რამაც გამოიწვიოს წონასწორობის გადანევა Th1-დან Th2-ზე. ადგილობრივად, სტრესმა შეიძლება გამოავლინოს ანთების სანინაალმდეგო ანუ ანთების სანინაალმდეგო ეფექტები, რაც დამოკიდებულია იმ ქიმიურ ნაერთებზე, რომელიც გამოიყოფა ლოკალურად და იმაზე, თუ როგორ რეაგირებს ადგილობრივი უჯრედები ამ ქიმიურ ნაერთებზე. უფრო მეტიც, სხვადასხვა ტიპის სტრესორს შეიძლება ჰქონდეს ცვლადი გავლენა იმუნურ პასუხზე. ამრიგად, სტრესზე სისტემურმა პასუხებმა შეიძლება გამოიწვიოს თანდაყოლილი იმუნიტეტის დაქვეითება და ადაპტაციური იმუნიტეტის გაძლიერება, მაშინ როცა სტრესზე ლოკალურმა პასუხებმა, გარკვეულ პირობებში, შეიძლება გამოიწვიოს პროანთებითი აქტივობები, რომელიც გავლენას ახდენს ინფექციური, აუტოიმუნური/ანთებითი, ალერგიული და ნეოპლასტიკური დაავადებების განვითარებაზე.

სხვა ჰორმონები

იმუნური სისტემა ინტეგრირებულია სხვა ფიზიოლოგიურ პროცესებთან და მგრძობიარეა ცენტრალური ნერვული სისტემის და ენდოკრინული ფუნქციების ცვლილებების მიმართ, როგორცაა ფსიქოლოგიური მდგომარეობის თანმხლები ცვლილებები. მაგალითად, ნეიროპეპტიდი Y (NPY) (სიმპატიკური ნეიროტრანსმიტერი და ზრდის ფაქტორი ბევრი უჯრედისთვის) წარმოადგენს სტრესის მედიატორს ჩართულს ათეროსკლეროზისა და ქსოვილის რემოდელირების პროცესში. ნეიროპეპტიდებსა და ჰორმონებს მნიშვნელოვანი გავლენა აქვთ იმუნურ პასუხზე. აღნიშნული ეფექტები დამოკიდებულია გამომუშავებული ფაქტორის ტიპზე, მათი ეფექტის გამძლიერებელ ფაქტორების არსებობაზე, ზოგიერთ დამთრგუნველ აქტივობასა და ორივეზე ერთად, ზემოქმედების ინტენსივობიდან და ხანგრძლივობიდან და სამიზნე უჯრედიდან და იმუნური ფუნქციის ტიპიდან გამომდინარე.

ქალის რეპროდუქციული სისტემის ჰორმონები

HPA ხაზი ახდენს ძლიერ, მრავალდონიან ეფექტს ქალის რეპროდუქციულ სისტემაზე. სტრესი ზოგადად თრგუნავს ქალის რეპროდუქციულ სისტემას უმთავრესად HPA ხაზის საშუალებით: 1) CRH თრგუნავს ჰიპთალამუსიდან გონადოტროპულ გამომყოფი ჰორმონის (GnRH) გამომუშავებას და ახდენს β -ენდორფინის გამოთავისუფლების სტიმულაციას; 2) კორტიზოლი თრგუნავს მალუტენიზირებელი ჰორმონის (LH), ესტრადიოლის, პროგესტერონის და შესაძლოა ტესტოსტერონის გამომუშავებას და 3) კორტიზოლ-გამონვეული სამიზნე ქსოვილის რეზისტენტობას გამონვეულს ესტრადიოლით. ცერულეუს-ნორეპინეფრინის (LC/NE) სისტემის ლოკუსი დადებით გავლენას ახდენს რეპროდუქციულ სისტემაზე, რომელიც ხშირად ზიანდება სტრესით აქტივირებული HPA ხაზის საშუალებით. თუმცა, სექსუალურმა სტიმულაციამ და GnRH ნეირონების აქტივაციამ შეიძლება გამოიწვიოს გონადალური ლერძის რეზისტენტობა HPA ლერძის მხრიდან დათრგუნვის მიმართ.

ესტროგენი ახდენს HPA-ს ხაზის აქტივაციას და HPA-ის პასუხი უფრო გამოხატულია ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში. ესტროგენი პირდაპირ ასტიმულირებს CRH გენის და ცენტრალურ NE სისტემას, რამაც შეიძლება ახსნას: ესტრადიოლის რყევების ეფექტი ზრდასრული ქალების უმნიშვნელო ჰიპერკორტიციზმზე, ემოციური შფოთვისა და კვების დარღვევების მატება, განწყობის ციკლებისა და აუტოიმუნური და ანთებითი დაავადებისადმი მონყვლადობის ზრდა. ესტრადიოლი ახდენს წინა ჰიპოფიზში, ჰიპოთალამუსსა და ჰიპოკამპში გლუკოკორტიკოიდების რეცეპტორების კავშირების შემცირებას, რაც ზრდის HPA აქტივობას გლუკოკორტიკოიდ-უარყოფით უკუკავშირში ჩართვით. პროგესტერონი ეწინააღმდეგება ჩამოთვლილ ეფექტებს. ამგვარად, ესტრადიოლის დონის ცვლილებები ჩვეულებრივი ნორმალური მენსტრუაციის, პერიმენოპაუზისა (მათ შორის, ზრდა და შემცირება) და მენოპაუზის დროს ცვლის უკუგებითი რეგულირების მარყუჟს და შესაბამისად ადაპტაციას. ამას მოჰყვება თანაფარდობებში ახალი ნონასწორობის დამყარება. დროთა განმავლობაში აღნიშნული ცვლილებები ზრდის ხასიათობრივ ცვლილებებს, კვებით დარღვევებს, შფოთვას, წონის დარღვევებს და ანთებით და იმუნურ დარღვევებს.

ენდორფინები და ენკეფალინები

ენდორფინები და ენკეფალინები (ენდოგენური ოპიატები) გამომუშავდება სისხლში სტრესული სტიმულის საპასუხოდ. ეს პროტეინები აღმოჩენილია თავის ტვინში და ხასიათდება ტკივილის შემამსუბუქებელი უნარით. სტრესული სტიმული მოიცავს ტრავმულ დაზიანებას და მწვავე ძლიერ სტრესულ სიტუაციას, როგორცაა მაგალითად პარაშუტით პირველი გადმოსვლა. ანთებით ქსოვილში უჯრედული იმუნიტეტის გზით მიღებული ენდორფინები ააქტიურებს ენდორფინის რეცეპტორებს პერიფერიულ ნერვულ დაბოლოებებზე, რასაც მივყავართ ტკივილის შემსუბუქებამდე ან გაუტკივარებამდე. ჰემორაგია ზრდის β -ენდორფინის დონეს, რომელიც თრგუნავს სისხლის წნევის მატებას და აგვიანებს კომპენსატორულ ცვლილებებს (რომელიც ახდენს წნევის მატებას). ამგვარად, ენდოგენური ოპიატები ახდენს სისხლის წნევის არასტაბილობის და სისხლის კარგვაზე ნეიროენდოკრინული და ციტოკინური პასუხების მოდულირებას.

იმ მდგომარეობებსა და აქტივობებში, როდესაც ენდოგენური ოპიატების აქტივობის მატება ხდება, ადამიანები არამარტო ტკივილისიდამი ნაკლებ მგრძობელობას აღნიშნავენ, არამედ აღნიშნავენ მღელვარების, კარგად ყოფნის ან ეიფორიის გაზრდილ შეგრძნებებს. დამატებით, იმუნური სისტემის უჯრედები გამოიმუშავენ და ათავისუფლებს ოპიოიდებს ლიმფური უჯრედების აქტივაციისას. T და B ლიმფოციტებსა და მონონუკლეურ ფაგოციტურ უჯრედებს აქვთ რეცეპტორები ოპიოიდებისთვის. ენდორფინებმა შეიძლება მნიშვნელოვანი როლი ითამაშოს მღელვარებასა და აღფრთოვანებაში, მაგალითად ცეკვის, კონტაქტური სპორტის ან საბრძოლო მოქმედებების დროს. თუმცა მცირეა ის პირდაპირი მტკიცებულებები, რომელიც ენდორფინულ სისტემას პირდაპირ აკავშირებს ჩამოთვლილ აქტივობებთან.

პროლაქტინი

პროლაქტინი გამოიმუშავდება ჰიპოფიზის წინა ნაწილსა და რიგ სხვა ქსოვილებში. იგი აუცილებელია ლაქტაციისა და მკერდის ფორმირებისთვის. პროლაქტინის რეცეპტორები მოთავსებულია სხვადასხვა ქსოვილზე, ღვიძლის, თირკმელების, ნაწლავებისა და თირკმელზედა ჯირკვლების ჩათვლით. პროლაქტინი ასევე გამოიმუშავდება ლიმფოიდურ უჯრედებში. პლაზმის პროლაქტინის დონე იზრდება სხვადასხვა სტრესული გამაღიზიანებლის ფონზე, როგორცაა გასტროსკოპია, პროქტოსკოპია, მენჯის გამოკვლევა და ქირურგიული ჩარევა; გამოცდების ჩაბარების შემდეგ და სხვადასხვა სექსუალური სტიმულირების ფონზე (ძუძუსთავეები და არეოლა ქალებში). GH-ისგან განსხვავებით ვარჯიშის ფონზე პროლაქტინის დონე მცირედ იცვლება. თუმცა, GH-ის მსგავსად, პროლაქტინის სეკრეცია, როგორც ჩანს, მოითხოვს უფრო ინტენსიურ სტიმულს, ვიდრე ის, რაც იწვევს კატექოლამინების ან კორტიზოლის დონის მატებას. იმუნური უჯრედები ასევე განიცდის პროლაქტინის ზეგავლენას. პროლაქტინი მოქმედებს როგორც მეორეული მესენჯერი IL-2-სთვის და აქვს დადებითი გავლენა B უჯრედის აქტივაციისა და დიფერენციაციის პროცესზე. ლიმფოციტების რამდენიმე ჯგუფს აღენიშნება პროლაქტინის რეცეპტორები, რაც სავარაუდოს ხდის პროლაქტინის პირდაპირ ეფექტებს იმუნური სისტემის ფუნქციონირებაზე.

ოქსიტოცინი

ოქსიტოცინი, პეპტიდური ჰორმონი და ნეიროტრანსმიტერი გამოიმუშავდება ჰიპოთალამუსში და ცნობილია, რომ ქალებში მისი გამოიმუშავება ხდება ჰიპოფიზის უკანა ნაწილში მშობიარობისა და ლაქტაციის უზრუნველყოფის მიზნით. თავის ტვინში ოქსიტოცინი მოქმედებს ტვინის ჯაჭვზე ამიგდალას, HPA და სიმპათიკური ნერვული სისტემის ჩათვლით. იგი ახდენს შიშისა და შფოთვის მოდულირებას ან ამ შეგრძნებების დაცვას და ამცირებს HPA სტრესზე პასუხს. ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა ასევე აჩვენა, რომ ოქსიტოცინი ასტიმულირებს პროსოციალურ ქცევას, როგორცაა დედის ან მშობლების მოვლა და დედა-ჩვილის ურთიერთობა. ადამიანებში ოქსიტოცინი ხელს უწყობს ადამიანებს შორის მხედველობითი კავშირის დამყარებას; სოციალური მხარდაჭერას; დედობრივი ზრუნვის გამოხატვას. ორგანიზმის დროს გამოყოფისას ორივე სქესის ადამიანში კი შეიძლება ხელი შეუწყოს ინტიმური კავშირის დამყარებას. ზოგიერთი (მაგრამ არა ყველა) კვლევის მიხედვით სავარაუდოა ოქსიტოცინის როლი ნდობის ჩამოყალიბებაში. მოკლედ, ოქსიტოცინი სულ უფრო და უფრო აღიარებულია, როგორც პროსოციალური ჰორმონი, რომელიც აძლიერებს სოციალურ ურთიერთობებს, სოციალურ მხარდაჭერას და დაცვას და ასევე აქვეითებს ფსიქო-სოციალურ სტრესულ მოვლენებს.

ტესტოსტერონი

ტესტოსტერონი გამოიმუშავებულია Leydig-ლეიდიგის უჯრედების მიერ არეგულირებს მამაკაცის მეორეულ სქესობრივ მახასიათებლებს და ლიბიდოს. ტესტოსტერონის დონე მცირდება სტრესული გაზიზიანების ფონზე. ამის მაგალითებია: ეთერის ან საანესთეზიო საშუალებების გამოყენება, ოპერაცია, მართონი და მთაზე ასვლა. ტესტოსტერონის დონის შემცირების გამომწვევი მექანიზმი სავარაუდოდ უკავშირდება კორტიზოლსა და β-ენდორფინს.

ფსიქოლოგიური გაღიზიანება ასევე აქვეითებს ტესტოსტერონის დონეს. მამაკაცებს, რომლებიც ჩართულნი არიან ინტენსიურ საბრძოლო წვრთნებში აღენიშნებათ ტესტოსტერონის დონის მნიშვნელოვანი ვარდნა. თუმცა, სხვა მონაცემებმა აჩვენა, რომ გარკვეული სახის შეჯიბრებასთან დაკავშირებული ფსიქოლოგიური სტრესი (მაგალითად, პისტოლეტის სროლა) ზრდის ტესტოსტერონის და კორტიზოლის დონეს, განსაკუთრებით 45 წელზე უფროსი ასაკის სპორტსმენებში. გარდა ამისა, ისეთი მწვავე ავადმყოფობის ფონზე, როგორცაა სუნთქვის უკმარისობა, დამწვრობა და გულის შეგუბებითი უკმარისობა ადამიანებს უფიქსირდებათ სისხლის პლაზმაში ტესტოსტერონის დონის შესამჩნევი შემცირება.

სექსუალური ჰორმონების პირდაპირი იმუნოლოგიური ეფექტები განაპირობებს სექსუალურ დიმორფიზმს, რაც ფიქსირდება აუტოიმუნური დაავადების ფონზე და უფრო მეტად ზრდის მამაკაცების მონყვლადობას დაზიანებასთან დაკავშირებული სეფსისისა და სიკვდილობისადმი. ესტროგენები ზოგადად დაკავშირებულია T უჯრედზე დამოკიდებული იმუნური ფუნქციების დათრგუნვასთან და B უჯრედების ფუნქციონირების გაძლიერებასთან და ანდროგენები კი თრგუნავს როგორც T, ასევე B უჯრედულ პასუხს. თუმცა, დაზიანებების დროს, მამრობითი სქესის წარმომადგენლები გამოიმუშავენ უფრო დიდი რაოდენობით პროანთებით ციტოკინებს (პროფილი, რომელიც დაკავშირებულია ცუდ შედეგთან). გარდა ამისა, ანდროგენები, როგორც ჩანს, დაზიანების შემდეგ იწვევს იმუნური უჯრედების აპოპტოზის გაძლიერებას (მექანიზმი, რომელმაც შეიძლება გამოიწვიოს უფრო დიდი იმუნოსუპრესია დაშავებულ მამაკაცებსა და ქალებში).

სტრესი, ავადმყოფობა და მასთან გამკლავება

სტრესის დროს კორტიზოლის სეკრეცია შეიძლება სარგებლის მომტანი იყოს რამდენიმე მიზეზის გამო. კორტიზოლით გამოწვეული გლუკონეოგენეზი უზრუნველყოფს ორგანიზმის ქსოვილებს და კერძოდ ნერვულ უჯრედებს გლუკოზის საჭირო რაოდენობით. პროტეინის კატაბოლიზმის ფონზე ამინომჟავების დაგროვება გარკვეული უჯრედებისთვის წარმოადგენს პროტეინის სინთეზისთვის საჭირო ამინომჟავების წყაროს. პროტეინების იმ ადგილებში გადანაწილება, სადაც მათი კრიტიკული აუცილებლობაა (მაგ., კუნთოვანი ან დაზიანებული ქსოვილის უჯრედები), სარგებლის მომტანი უნდა იყოს. კორტიზოლით გამოწვეული ხანმოკლე ცვლილებები იმუნური უჯრედების განაწილებაში (მაგ., ტრანსპორტირება) შეიძლება იყოს ადაპტაციური, პერიფერიული სისხლის უჯრედების რაოდენობის შემცირების სახით, (რადგან ისინი ეფექტორი უჯრედებია დაზიანების ან ანთების ადგილებში ლოკალიზაციის მიხედვით). ამასთან, კორტიზოლის მიერ იმუნური უჯრედების აქტივობის დაქვეითება სასარგებლოა ზოგიერთ სიტუაციაში, რადგან ის ხელს უშლის იმუნური შუამავლობით გამოწვეული ქსოვილის დაზიანებას გარკვეული ციტოკინების მაღალი დონის უჯრედების ხანგრძლივი ზემოქმედებისას. კორტიზოლით გამოწვეული ეფექტები ადაპტაციურია თუ დესტრუქციული, შეიძლება დამოკიდებული იყოს სტრესორის ინტენსივობაზე, ტიპსა და ხანგრძლივობაზე, ასევე ინდივიდუალურ უჯრედებზე კორტიზოლის ექსპოზიციის შემდგომ კონცენტრაციასა და ხანგრძლივობაზე.

ექსტრემალური ფიზიოლოგიური სტრესული ფაქტორები, როგორცაა დამწვრობით მძიმე დაზიანება, წარმოადგენს პროგნოზირებად სტიმულს ადრე აღწერილი სტრესული რეაქციებისთვის. თუმცა ნაკლებად მძიმე და კონკრეტული მოვლენა ან სიტუაცია ერთი ადამიანისთვის შეიძლება იყოს სტრესორი და არ იყოს მეორესთვის. ბევრი სტრესორი, როგორცაა შიმშილობა ან ტემპერატურული ცვლილებები, ყოველთვის არ იწვევს ფიზიოლოგიურ სტრესულ პასუხს თუკი ფიზიოლოგიური ფაქტორები მინიმუმამდე არის დაყვანილი. სტრესი თვითონ არ არის დამოუკიდებელი ერთეული, იგი არის ურთიერთდამოკიდებული პროცესების სისტემა, რომელთა გამოვლინება ხდება სტრესორის ბუნების, ინტენსივობისა და მოქმედების ხანგრძლივობის და დაზარალებული ინდივიდის მიმდებლობის, შეფასებისა და დაძლევის უნარის მიხედვით. ეს ფაქტორები, თავის მხრივ, ცვლის ფიზიოლოგიურ და ფსიქოლოგიურ პასუხს სტრესზე. გარდა ამისა, განმეორებად სტრესორებთან ადაპტაცია ემყარება პიროვნების მიერ სიტუაციის შეფასებას. ფიზიოლოგიურ პროცესებზე სტრესის ინდივიდუალური გავლენის ილუსტრირებისთვის ჩატარებულმა მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ სტრესის უფრო მაღალი აღქმა დაკავშირებულია T-ციტოტოქსიური (Tc) უჯრედების ციტოტოქსიურობის შემცირებასთან და არ არის კავშირ-

ში მოციკულირე Th ან Tc ლიმფოციტების დონესთან. ძალიან მაღალ საშიშროებასთან დაკავშირებული სტრესორების გადალახვა შესაძლებელია ინტენსიური კოგნიტიური შეფასებით და უფრო მეტი ანთებითი სტრესორული პასუხით. საერთო ჯანმრთელობის კონტექსტში ფსიქიკური კეთილდღეობის მნიშვნელობასთან დაკავშირებულმა უახლესმა კვლევამ აჩვენა, რომ ასაკის, სქესის, შემდგომი წლის მეთველყოფიერების (follow-up year), ყველა ფსიქიატრიული და ფიზიკური მდგომარეობისა და სოციალურ-ეკონომიკური ფაქტორების მიმართ კორეგირების შემდეგ, პირები, რომლებსაც აღენიშნებოდათ სტრესის აღქმის უფრო მაღალი დონე, იმყოფებოდნენ ჰოსპიტალიზაციისა და რეჰოსპიტალიზაციის გაზრდილი რისკის ქვეშ.

ფსიქო-სოციალური დისტრესი შეიძლება იყოს ფიზიოლოგიური და ფიზიკური ჯანმრთელობის გამოსავლების განმსაზღვრელი ფაქტორი. ფსიქოლოგიურ დისტრესში მყოფ ადამიანებს აღენიშნებათ არასასიამოვნო შეგრძნებები, რაც შეიძლება გამოვლინდეს როგორც ფიზიოლოგიური, ემოციური, კოგნიტიური და ქცევითი ცვლილებები. დეპრესიის და ემოციური აგზნების პერიოდები ხშირად ასოცირდება არასასურველ ცხოვრებისეულ მოვლენებთან და აყენებს დაზარალებულ ინდივიდს იმუნოლოგიური დეფიციტის განვითარების რისკის ქვეშ, რაც ზრდის ჯანმრთელობის გაუარესების რისკსაც. უფრო ადრე ჩატარებული კვლევების მეტა-ანალიზი გვიჩვენებს გახანგრძლივებულ კავშირს დეპრესიასა და ლიმფოციტების პროლიფერაციის შემცირებასა და NK უჯრედების აქტივობას შორის. მრავალი ფაქტორი შეიძლება იყოს მნიშვნელოვანი დეპრესიულ ადამიანებში იმუნური მოდულაციის თვალსაზრისით, მათ შორის, ისეთი დაავადებები, როგორცაა ალკოჰოლიზმი. არასასურველი ცხოვრებისეული მოვლენები, რომელიც ყველაზე უარყოფით გავლენას ახდენს იმუნიტეტზე, ხასიათდება, როგორც პიროვნების უკონტროლო, არასასურველი და გადაჭარბებული გამკლავების უნარი.

დაბალი სოციალურ-ეკონომიკური მდგომარეობა (SES), რაც განისაზღვრება როგორც დაბალი შემოსავალი, განათლება ან პროფესია, დაკავშირებულია სიკვდილიანობისა და ავადობის მაღალ მაჩვენებლებთან. დაბალი SES-ის მქონე ადამიანებს შეიძლება შეექმნათ სიტუაციები, რაც ხასიათდება ფსიქო-სოციალური სტრესის უკონტროლო ზემოქმედებით ან ალოსტატიკური გადატვირთვით, რაც ზრდის დაავადების რისკს სიმპათიკური და HPA სისტემების მუდმივი გააქტიურების ხარჯზე. მართლაც, დაბალი SES ინდივიდებს უვლინდებათ კორტიზოლისა და კატექოლამინების უფრო მაღალი ბაზალური დონე მაღალი შემოსავლების ადამიანებთან შედარებით. ეს კავშირი SES-სა და ფიზიოლოგიურ საზომებს შორის დამოუკიდებელია რასისგან, ასაკისგან სქესისგან და სხეულის მასისგან.

მტკიცებულებები მიუთითებს ცხოვრების ადრეულ ეტაპზე სტრესსა და მოგვიანებით ქრონიკული დაავადებების განვითარებას შორის კავშირზე. ბავშვობაში ცუდი მოვლენები (მაგ., ძალადობა, უგულვებლყოფა, დისფუნქციური ოჯახური ცხოვრების წესი, დაბალი SES) ზრდის კარდიოვასკულური, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის, კიბოს და რიგი სომატური დარღვევების განვითარების რისკს. სტრესით გამოწვეული იმუნური სისტემის დისრეგულაცია მოწყვლად ბავშვებში შესაძლოა გახდეს შემდგომი ქრონიკული დაავადებების განვითარების ან მომნიშვნელების ასაკში ლეტალური გამოსავლის მიზეზი.

ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ HPA ღერძის ჩამოყალიბება სავარაუდოდ უნდა უკავშირდებოდეს მშობლების აღზრდის სტილს. მშობლების არათანმიმდევრული დისციპლინა და მონიტორინგი დაკავშირებულია კორტიზოლის დღიურ ცვლილებებთან (მაგ., დილის დაბალი და საღამოს კორტიზოლის მომატებული სეკრეცია), ბავშვების პრობლემურ ქცევასთან (ახასიათებს აგრესია და დაუმორჩილებლობა), და ფიზიკური და ფსიქიკური ჯანმრთელობის დაქვეითებასთან. კორტიზოლის ყოველდღიური სეკრეციის ეს შეცვლილი მოდელი არის სტრესის ქრონიკული ზემოქმედების ასახვა მცირეწლოვან ბავშვებზე.

ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ სტრესი ხელს უწყობს გარკვეული სიმსივნის ჩამოყალიბებას, მის ზრდასა და მეტასტაზების განვითარებას. ადამიანებში სტრესი გავლენას ახდენს კიბოს ფონზე მიმდინარე მნიშვნელოვან პროცესებზე, მათ შორის, ვირუსის წინააღმდეგ რეაქციაზე, დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავას (DNA) დარღვევების გამოსწორებასა და უჯრედების დაბერებაზე. ეპიგენეტიკისა და სტრესის როლი ვლინდება როგორც სფერო, სადაც ხდება სტრესისა და დაავადების ურთიერთ გადაკვეთა. უახლესი კვლევით სავარაუდოა, რომ ძუძუს კიბოს ძვლის მეტასტაზებზე შეიძლება მოქმედებდეს სტრესი ბირთვული ფაქტორის kB ლიგანდის რეცეპტორის აქტივატორის (RANKL) დონის გაზრდით, რომლის გამოსხატვა ხდება

ოსტეობლასტებით, **RANK**-გამომსახველი სარძევე ჯირკვლის კიბოს უჯრედების ცნობილი ქიმიოტრაქტი. თუმცა, მთლიანი მონაცემები წარმოადგენს პროსპექტული კვლევების ნარევს, რომელიც აკავშირებს სტრესს კიბოს სიხშირესთან და პროგრესირებასთან. კვლევები, რომელიც იკვლევს ანტივირუსული იმუნიტეტის დაქვეითებას და ჰორმონალური რეაქციების ქრონიკულ აქტივაციას (მაგ., აივ-თან დაკავშირებული სიმსივნეები, ჰეპატოცელულური კარცინომა და საშვილოსნოს ყელის კიბო) შეიძლება უფრო წარმატებული იყოს სტრესთან დაკავშირებული მექანიზმების დადგენის კუთხით. წინა და ამჟამინდელი მტკიცებულებები აჩვენებს კავშირს იმუნურ სტიმულაციასა და გულის დაავადებებს შორის. სტრესსა და გულ-სისხლძარღვთა ჯანმრთელობას შორის კავშირი შეიძლება იყოს გამონვეული იმუნური სისტემის სტრესული ცვლილებებით. სტრესი შეიძლება იყოს პროანთებითი პროცესების გამომწვევი და შეიძლება ხელი შეუწყოს კარდიოლოგიური პათოლოგიის განვითარებას. გულის დაავადებასა და ანთეზაზე ახალი კვლევა აჩვენებს, რომ მონოციტები და ელენთის მაკროფაგები იჭრება ათეროსკლეროზულ ფოლაქებში მიოკარდიუმის ინფარქტის საწყის ეტაპზე, რაც მათ არასტაბილურს ხდის და ეს კი ხელს უწყობს მეორეული კარდიოლოგიური შეტევის განვითარებას.

გასული ათწლეულის განმავლობაში დაგროვდა მტკიცებულება, რომელიც აკავშირებს მძიმე ცხოვრებისეული ნეგატიური მოვლენებით გამომწვეულ ფსიქო-სოციალურ სტრესს ქრონიკულ სინდრომებთან თანმდევი გარკვეული ფსიქიკური და ფიზიკური შედეგებით. პოსტტრავმული სტრესული აშლილობა (**PTSD**) აღწერილია მრავალ პოპულაციაში. შემოთავაზებულია კასკადური მოდელი პათოგენეზისა და კლინიკური კურსის აღსაწერად, რომელიც ასახავს **PTSD**-ის კლინიკურ, ეპიდემიოლოგიურ, ნეირობიოლოგიურ და ფსიქო-სოციალურ კომპონენტებს. **PTSD**-ის შესწავლამ ხელი შეუწყო ქრონიკულ სტრესსა და დაავადებებს შორის არსებული კავშირის მექანიზმების გაცნობას. ახლახან დაფიქსირდა ქრონიკული სტრესის კავშირი კორტიზოლის მაღალ დონეებთან და კორტიზოლის პარადოქსულ არაბიომარკერადობასთან (ანუ უკავშირდება პლაზმის ცილებს და შესაბამისად არ არის ბიომარკერი).

კიდევ ერთი კარგად დოკუმენტირებული შედეგი არის ის, რომ ცხოვრების ძირითადი სტრესული მოვლენების ზემოქმედება, როგორცაა პერსონალური დანაკარგი (მაგ., მეუღლის სიკვდილი, სამსახურის შეწყვეტა) ან ჯანმრთელობისთვის საშიში სერიოზული პრობლემების გამოჩენა (მაგ., კიბოს დიაგნოზი, გულ-სისხლძარღვთა დაავადება), ზრდის დეპრესიული აშლილობის რისკს. გარდა ამისა, კვლევები მიანიშნებს, რომ სტრესორები მკვეთრად არღვევს ადამიანის ცხოვრებისეულ გეგმებსა და მიზნებს და არა მხოლოდ ხელს უწყობს დეპრესიული აშლილობის განვითარებას, არამედ ზრდის ჯანმრთელობის სხვადასხვა პრობლემის განვითარების ალბათობას, რაც შეიძლება ნაწილობრივ მაინც გამომწვეული იყოს ანთებით, როგორცაა ასთმა, რევმატოიდული ართრიტი, ქრონიკული ტკივილი, გარკვეული სიმსივნეები და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები (სიკვდილის მთავარი მიზეზი დეპრესიული აშლილობის დროს).

სტრესს, დეპრესიასა და ანთეზას შორის კავშირი შეიძლება აიხსნას სტრესის მიერ პროანთებითი ციტოკინების რეგულირებით. დეპრესიული აშლილობის დროს პროანთებითი ციტოკინების ჩართულობის მექანიზმი განპირობებულია ტრიპტოფანის დაშლისას **TNF- α** , **IL-2**, და **IL-6** ეფექტებით. ტრიპტოფანი სეროტონინის სინთეზისთვის აუცილებელი ამინომჟავაა. **IL-6**-მ და **TNF- α** -მ ასევე შეიძლება შეამციროს სეროტონინის დონე 5-ჰიდროქსინდოლმმარმჟავას მეტაბოლიზმის გზით. დროთა განმავლობაში, სტრესით გამომწვეული პროანთებითი ციტოკინები ამცირებს სეროტონინის სინთეზს ან ზრდის სეროტონინის დაშლას, რაც ერთად ხელს უწყობს განწყობის, ემოციებისა და მოტივაციური მდგომარეობის ცვლილებას და საბოლოო დეპრესიის ჩამოყალიბებას.

კიდევ ერთი ხელშემწყობი ფაქტორი, რომელიც ზრდის სტრესით გამომწვეული ანთეზისა და დეპრესიის რისკს, არის ოქსიდაციური სტრესი, რომელიც პოტენციურად აზიანებს ან ამცირებს ტელომერებს და აჩქარებს უჯრედების დაბერებას. ტელომერები არის **DNA**-პროტეინის კომპლექსები, რომელიც ფარავს ქრომოსომული **DNA**-ის ბოლოებს, რათა დაიცვას ქრომოსომა დაზიანებისგან. მიუხედავად იმისა, რომ ტელომერების შემცირება ნორმალური დაბერების პროცესის ნაწილია, ქრონიკული სტრესი აჩქარებს ტელომერების შემცირებას და დროთა განმავლობაში ზრდის ასაკთან დაკავშირებული რიგი დაავადებების განვითარების რისკს, მათ შორის, კიბოს, გულ-სისხლძარღვთა დაავადების, დიაბეტის, სიმსუქნის, ალცჰეიმერის დაავადების და ადრეული სიკვდილის რისკს. გლუკოკორტიკოიდების და კატექოლამინების ტოქსიკური ზე-

მოქმედება, რომელიც ხელს უწყობს დაჟანგვას, ანთებას და ტელომერების შემცირებას, ასევე დაკავშირებულია დეპრესიასთან, ბიპოლარულ და შესაძლოა შფოთვით აშლილებთან, განსაკუთრებით ბავშვობაში არასათანადო მოპყრობის ან ტრავმის ფონზე.

განმეორებადი, მაგრამ ეპიზოდური სტრესის გავლენა კიბოსგან გამოჯანმრთელებულ ინდივიდებში ადასტურებს კავშირს მამოგრაფიასა და HPA ჯაჭვის გააქტიურებას შორის. **Cordova and colleagues**-ს მიერ სარძევე ჯირკვლის კიბოსგან გამოჯანმრთელებულზე ჩატარებულმა ადრეულმა კვლევამ აჩვენა კავშირი სიმპათიკურ აქტივობასა და HPA ჯაჭვის აქტივაციას შორის და აღინიშნა, რომ ზოგიერთ ქალს გამოუვლინდა PTSD-ის სიმპტომები (გულის ფრიალი, პანიკა, კანკალი, გულისრევა) იმ საავადმყოფოს სიახლოვეს მოხვედრისას, სადაც დაავადების გამო მკურნალობა უტარდებოდათ. HPA ჯაჭვის გააქტიურება ასევე გავლენას ახდენს ორგანოებსა და ქსოვილებზე, რომლებიც უზრუნველყოფენ ორმხრივ საკომუნიკაციო პროცესებს (უკუკავშირის მარყუჟები) ნეიროენდოკრინულ და იმუნურ სისტემებს შორის. მაგალითად, ძუძუს კიბოს გადარჩენილთა შორის, დიაგნოზის დასმის 3-დან 5 წლის პერიოდში, კორტიზოლის საწყისი დონის მომატება და კორტიზოლის დაქვეითებული რეაქტიულობა დაფიქსირდა რეალური, რეგულარულად დაგეგმილი მამოგრაფიის მოლოდინის საპასუხოდ და კორტიზოლის დონის და გულისცემის ცვალებადობა დაფიქსირდა ქალებში, რომლებშიც კიბოს საფრთხის სიმულაცია ხდებოდა ლაბორატორიული კონტროლის სტრესორით. გარდა ამისა, **ma and colleagues** მოამზადეს 148 მოხსენება, კიბოს რეციდივის საფრთხის შესახებ (იმიტირებული მამოგრაფიის, როგორც სტრესორის გამოყენება კიბოს რეციდივის შესახებ აზრების ინიცირებისთვის), რომელიც იწვევს გულისცემის უფრო დიდ ცვლილებებს სხვა სიმულირებულ კონტროლირებად სტრესორთან შედარებით. ამ კვლევებით სავარაუდოა ავტონომიური ნერვული სისტემის გააქტიურება მოვლენებით, როგორცაა მაგალითად მამოგრაფიის ჩატარება ძუძუს კიბოსგან გადარჩენილ ინდივიდებში, თუმცა სტრესორზე ამ ავტონომიური აქტივაციის რეაქციების დაწყების დრო გაურკვეველია.

ამ დამატებითმა სტრესმა შეიძლება გავლენა მოახდინოს დაავადების მიმდინარეობაზე, ასევე ხელი შეუშალოს სამედიცინო ჩარევის ეფექტურობას. კლინიკურ გარემოში სტრესის იდენტიფიცირება და შემცირება გამოყენებადია, როგორც დაავადების პრევენციის, ასევე ავადმყოფობის მართვის კუთხით. სამედიცინო პროცედურების გარდა მომავალი კვლევის სფეროს წარმოადგენს პაციენტ-პროვაიდერის კომუნიკაცია. კიბოს კომუნიკაციისა და პაციენტ-პროვაიდერის ურთიერთქმედების ბოლო დროინდელმა კვლევებმა აჩვენა კავშირი კომუნიკაცია-სა და ემოციურ შედეგებს შორის, როგორცაა გაურკვეველობა და განწყობითი მდგომარეობა ძუძუს კიბოსგან გადარჩენილ ინდივიდებში. მიუხედავად იმისა, რომ ჯერ კიდევ გასარკვევია, იმოქმედებს თუ არა ეს ემოციური შედეგები ფიზიოლოგიური ჯანმრთელობის გამოსავლებზე, (გამონეგული HPA ლერძის გააქტიურებით და შემდგომი იმუნური პროცესებით).

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, დაძლევა შეიძლება განიხილოს როგორც ადაპტაციური ან არა-ადაპტაციური მექანიზმი. ადაპტაციური დაძლევის სტრატეგიები, განსაკუთრებით ის, რაც პრობლემაზეა ორიენტირებული და ის, რაც ხელს უწყობს სოციალური მხარდაჭერის ძიებას, სასარგებლოა სტრესული გამოცდილების შექმნისას. რამდენად რეაგირებს ინდივიდი დისტრესზე ეფექტური დაძლევის პოზიტიური სტრატეგიების გამოყენებით, განსაზღვრავს სტრესთან დაკავშირებული გამონეგეების შესუსტების წარმატებულობას. პირიქით, ნეგატიური დაძლევის არაეფექტურმა მცდელობებმა შეიძლება გააძლიეროს დისტრესის გავლენა ჯანმრთელობაზე, რითაც გაზრდის ავადმყოფობის შესაძლებლობას. შუალედური ფაქტორები, რომელმაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს სტრესისადმი მგრძობელობაზე ან გამძლეობაზე, მოიცავს ასაკს, სოციალურ-ეკონომიკურ სტატუსს, სქესს, სოციალური მხარდაჭერის სტატუსს, პიროვნებას და ცხოვრების წესს, თვითშეფასებას, გენეტიკას, ცხოვრებისეულ მოვლენებს, წარსულ გამოცდილებას და ამჟამინდელ ჯანმრთელობის მდგომარეობას. მტკიცებულებებით სავარაუდოა, რომ ეფექტურმა ჩარევამ შეიძლება გამოიწვიოს სტრესისადმი მდგრადობა და გაუმჯობესებული ფსიქოლოგიური და ფიზიოლოგიური გამოსავლები. მოხუცთა სახლების მცხოვრებლებზე ჩატარებული კვლევებით, სადაც ადამიანები ალბათური პრინციპით განანიღდნენ სოციალური მხარდაჭერის ინტერვენციის ჯგუფსა და საკონტროლო ჯგუფებში, გამოვლინდა ფიზიოლოგიური საზომების და იმუნური ფუნქციის (NK ჯრედის აქტივობა) გაუმჯობესება ექსპერიმენტულ ჯგუფში 6 კვირის განმავლობაში. მკერდის მორეციდივე მეტასტაზური კიბოს მქონე ქალებზე

ჩატარებულ კვლევაში, პაციენტებს ჩაუტარდათ რუტინული დაკვირვება (რუტინული მოვლა) ან ყოველკვირეული სესიები მხარდამჭერ ჯგუფებში. მხარდამჭერი მკურნალობის ჯგუფში გადარჩენა საშუალოდ 19 თვით გაიზარდა რუტინულ ჯგუფთან შედარებით. ეს სავარაუდოს ხდის დამატებითი მხარდაჭერის საჭიროებას ასეთ ქალებში. სერიოზულად დაავადებული პირების სოციალური მხარდაჭერის მნიშვნელობამ ყურადღება გაამახვილა პაციენტების მომვლელ ოჯახის წევრების ჯანმრთელობასა და კეთილდღეობაზე. მნიშვნელოვანი სტრესი გამოხატული დეპრესიის, შფოთვისა და დაღლილობის სახით აღინიშნა კიბოს, ალცჰეიმერის დაავადებისა და დამწვრობითი ტრავმის მქონე ინდივიდების ოჯახებში. ამჟამინდელი კვლევის მიხედვით მეუღლეების ან კანონით განსაზღვრული მომვლელების მნიშვნელოვანი პროცენტი შეიძლება იყოს კლინიკური დეპრესიის რისკის ქვეშ ან უკვე აღენიშნებოდეთ ფსიქოლოგიური ჯანმრთელობის პრობლემები, განსაკუთრებით კონტროლის, სოციალური მხარდაჭერის ან სოციოეკონომური შემოსავლების ნაკლებობის ფონზე. ინდივიდებს და მომვლელებს იმუნური ფუნქციის მრავალფეროვანი ცვლილება გამოეხატათ, სოციალური მხარდაჭერის უკეთესად უზრუნველყოფის ფონზე ფუნქციის გაუმჯობესების ჩათვლით. სქესზე დაფუძნებული დაძლევის უნარში განსხვავებები შეიძლება განისაზღვრებოდეს, ნაწილობრივ, ინდივიდის ჰორმონალური მახასიათებლებით და იმ ფაქტთან რომ ქალებს, უფრო ხშირად სთავაზობენ სოციალურ მხარდაჭერას (ქცევა დაკავშირებული ოქსიტოცინ/ესტროგენთან).

სტრესთან დაკავშირებული ფსიქოლოგიური ან ფიზიკური პრობლემების თავიდან აცილების ან მართვის ინტერვენციები მოიცავს როგორც მოკლე, ასევე გრძელვადიან დაძლევის სტრატეგიებს. სტრესის მართვა შედგება საგანმანათლებლო კომპონენტებისგან, რომელიც სპეციფიკურია ინდივიდის პრობლემებისა და რელაქსაციის ტექნიკისთვის და ის შეიძლება მოიცავდეს მედიტაციას, გამოსახულებას, მასაჟს და ბიოუკუკავშირს. ეს მიდგომები შეიძლება გამოყენებულ იქნას ინდივიდუალურად ან მხარდამჭერი ჯგუფის პირობებში. ამ მიდგომების კლინიკურ ტრენინგში ჩართვა ხელს უწყობს მათ გამოყენებას კლინიკურ ასპარეზზე. კვლევა ფოკუსირებული უნდა იყოს სხვადასხვა პოპულაციებში ასეთი მიდგომების ეფექტურობაზე.

ასაკის მატება და სტრესი: სტრესი-ასაკი სინდრომი

ნეიროჰორმონალური და იმუნური ცვლილებების ერთობლიობა, ისევე როგორც ქსოვილები-სა და უჯრედების ცვლილებები, ზოგჯერ ვითარდება ასაკის მატებასთან ერთად. ეს ცვლილებები, რომელიც ახლახან განისაზღვრა, როგორც სტრესი ასაკის სინდრომი, მოიცავს შემდეგს:

- ლიმფური სისტემისა და ჰიპოთალამუსის სტრუქტურების აგზნებადობის ცვლილებები;
- სისხლში კატექოლამინების, ანტიდიურეზული ჰორმონის (ADH), ACTH და კორტიზოლის კონცენტრაციის გაზრდა;
- ტესტოსტერონის, თიროქსინის და სხვა კონცენტრაციების დაქვეითება;
- ოპიოიდური პეპტიდის კონცენტრაციის ცვლილება;
- იმუნოდეპრესიის და ქრონიკული ანთების ფორმების ცვლილებები;
- ლიპოპროტეინების დონის ცვლილებები;
- სისხლის ჰიპერკოაგულაცია;
- უჯრედების თავისუფალი რადიკალებით დაზიანება.

ზოგიერთი ცვლილება ადაპტაციურია, ზოგი კი პოტენციურად დამაზიანებელია. დაბერების ამ სტრესთან დაკავშირებულმა ცვლილებებმა შეიძლება გავლენა მოახდინოს სტრესული რეაქციების განვითარებაზე და შეამციროს ადაპტაციური რეზერვი და დაძლევის უნარი.

მოკლედ, ცხადია, რომ გონება და სხეული დაკავშირებულია მრავალი რთული ფიზიკური და ემოციური კავშირით. ამ ურთიერთქმედებების სირთულის შეცნობა გამოწვევაა ბევრი მკვლევარისთვის. იმედისმომცემი მიმართულებები მოიცავს სტრესორებთან მიმართებაში დაავადების პოტენციალების გამოკვლევას, ასევე სტრესის მართვის ეფექტური ტექნიკისა და მიდგომების შემუშავებას, რომელიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას მარტივად და ხარჯ-ეფექტურად.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:374–381.
- McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol*. 2008;583(2-3):174–185.
- Powell ND, et al. Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via β -adrenergic induction of myelopoiesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(41):16574–16579.
- Cannon WB, Bringer CAL, Fritz R. Experimental hyperthyroidism. *Am J Physiol*. 1914;36:363.
- Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol*. 1946;6:117–230.
- Hill SR, et al. Studies on adrenocortical and psychological responses to stress in man. *Arch Intern Med*. 1956;97:269.
- Mason JW, Brady JV. Plasma 17-hydroxycortico-steroid changes related to reserpine effects on emotional behaviors. *Science*. 1956;124:983.
- Hetzel BS, et al. Changes in urinary 17-hydroxycorticosteroid excretion during stressful life experiences in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1955;15(9):1057–1068.
- Handlon JH, et al. Psychological factors lowering plasma 17hydroxycorticosteroid concentration. *Psychosom Med*. 1962;24:535–541.
- Wadeson RW, et al. Plasma and urinary 17-OHCS responses to motion pictures. *Arch Gen Psychiatry*. 1963;14:146–156.
- Mason JW. Organization of psychoendocrine mechanisms: a review and reconsideration of research. Greenfield NS, Steinbach RA. *Handbook of psychophysiology*. Holt, Rinehart, & Winston: New York; 1972.
- Herman JP, et al. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitaryadrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol*. 2003;24(3):151–158.
- Seeman T, et al. Socio-economic differentials in peripheral biology: cumulative allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1186:223–239.
- Sorrells SF, et al. The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation (review). *Neuron*. 2009;64(1):33–39.
- McEwen BS, Gray JD, Nasca C. Redefini neuroendocrinology: stress, sex and cognitive and emotiona regulation. *J Endocrinol*. 2015;226(2):T67–T83.
- McEwen BS, et al. Mechanisms of stress in the brain. *Na Neurosci*. 2015;18(10):1353–1363.
- McEwen BS. Sleep deprivation as neurobiologic and physiologic stressor, allostasis and allostatic load. *Metabolism*. 2006;55:S20–S23.
- Kiecolt-Glaser JK, et al. Psychoneuroimmunology: psychological influences on immune function and health. *J Consult Clin Psychol*. 2002;70(3):537–547.
- Bauer-Wu SM. Psychoneuroimmunology. Part I: Physiology. *Clin J Oncol Nurs*. 2002;6(3):167–170.
- Bauer-Wu SM. Psychoneuroimmunology. Part II: M Mind-body interventions. *Clin J Oncol Nurs*. 2002;6(4):243–246.

თავი 12

კიბოს ბიოლოგია

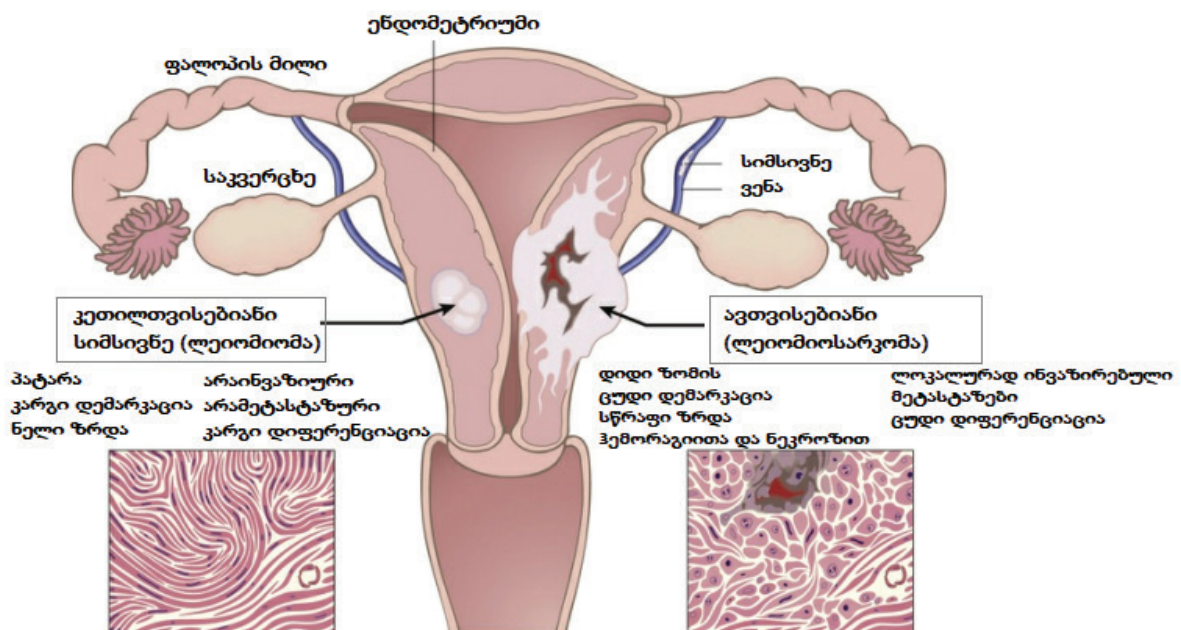
სიმსივნე მთელ მსოფლიოში ავადობისა და სიკვდილობის გამომწვევი ერთ-ერთი ძირითადი მიზეზია. ბოლო 35 წლის ინტენსიურმა კვლევებმა მოგვცა ამ რთული და საშიში დაავადებების ამოცნობის საშუალება. ამჟამად ვიცით, რომ სიმსივნე არის 100-ზე მეტი დაავადების ნაკრები, რომელთაგან თითოეული წარმოადგენს სპეციფიური და ხშირად ასაკ-დამოკიდებული გენეტიკური და ეპიდემიოლოგიური ცვლილებების აკუმულაციას. გარემო, მემკვიდრეობითობა და ქცევა წარმოადგენს სიმსივნის განვითარების რისკს. მკურნალობისა და ზრუნვის სტრატეგიის გაუმჯობესებამ, ხშირად ახალი ავთვისებიანი საბაზისო პათოფიზიოლოგიის მიღწევებით განპირობებულ ინდივიდუალიზებულ თერაპიასთან ერთად, ხელი შეუწყო ეფექტური გამოსავლიანობის ზრდას.

სიმსივნური მახასიათებლები და ტერმინოლოგია

სიმსივნეების შესახებ ნებისმიერი დისკუსია უნდა დაიწყოს მისი განმარტებით: რა არის სიმსივნე და რა არა. ბევრი მკითხველი ინტუიტიურად ხვდება ამ დარღვევებს, მაგრამ ზუსტი ყოვლისმომცველი განმარტების შედგენა უფრო რთული ამოცანაა.

ტერმინი **Cancer** (კიბო) მოდის ბერძნული სიტყვიდან **karkinoma**, რომელსაც ჰიპოკრატე იყენებდა სიმსივნური გამონაზარდების აღსაწერად. ტერმინი **tumor** თავიდან ეხებოდა ნებისმიერ ანთებით გამომწვეულ შეშუპებას. ამჟამად კი გამოიყენება ახალი წარმონაქმნის არაკონტროლირებადი პროლიფერაციისა და არაფიზიოლოგიური მიზნებით განპირობებული სწრაფი ზრდის აღსაწერად. ყველა შეშუპება და ახალწარმონაქმნი არ არის სიმსივნე. კიბო არის ავთვისებიანი სიმსივნე და არა კეთილთვისებიანი წარმონაქმნი, როგორცაა ლიპომა და ორგანოების ჰიპერტროფია. **National Institutes of Health (NIH)**-ის **The National Cancer Institute (NCI)** სიმსივნეს განსაზღვრავს როგორც „დაავადებას, რომლის დროსაც უჯრედების დაყოფა ხდება უკონტროლოდ და რომელიც აზიანებს სხვა ქსოვილებს“. ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი განმარტებები მოცემულია ქვევით ტექსტში და სურათში 12.1.

სურათი 12.1 ერთი და იგივე წარმომავლობის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნის შედარება



სიმსივნეების ნომენკლატურა და კლასიფიკაცია

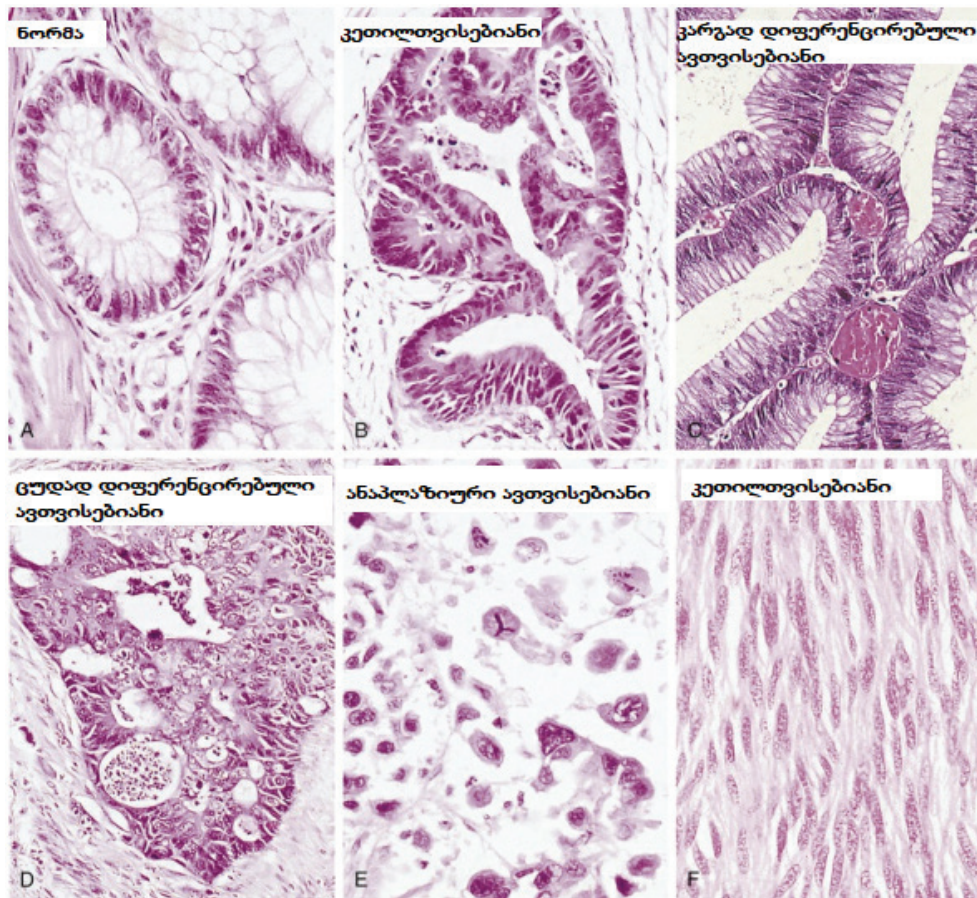
სიმსივნის შესაბამისი იდენტიფიკაცია ბევრი მიზეზითაა მნიშვნელოვანი. სხვადასხვა სიმსივნის წარმოშობა, მახასიათებლები, განვითარება და მკურნალობა განსხვავებულია. კლასიფიკაცია იწყება საწყისი ქსოვილისა და ორგანოს იდენტიფიცირებით, სხვა უბნებზე გავრცელებით და დაზიანებული უბნების მიკროსკოპიული გამოვლინებებით. ასევე მნიშვნელოვანია სიმსივნეში კრიტიკული გენეტიკური ცვლილებების დეტალური აღწერა.

კეთილთვისებიანი სიმსივნე არ განეკუთვნება კიბოს და ჩვეულებრივ კაფსულირებულია შემაერთებული ქსოვილით და შეიცავს მალა-დიფერენცირებულ და კარგად ორგანიზებულ სტრომას (იხ. სურათი 12.1). ისინი ინარჩუნებს ნორმალური ქსოვილის დამახასიათებელ სტრუქტურას, არ იჭრება კაფსულის გარეთ ქსოვილებში და არ ვრცელდება რეგიონალურ ლიმფურ კვანძებსა და ცალკეულ ადგილებში. მიტოზური უჯრედები იშვიათად იძებნება მიკროსკოპული კვლევით. კეთილთვისებიანი სიმსივნეების სახელწოდება იქმნება იმ ქსოვილის სახელწოდებაზე, საიდანაც ის აღმოცენდა, სუფიქს „-ომა“-ს დამატებით. მაგ., საშოს გლუვი კუნთის წარმონაქმნის სახელწოდებაა ლეიომიომა, ხოლო ცხიმოვანი ქსოვილის შემთხვევაში კი ენოდება - ლიპომა. ნაწლავისა და კუჭის მსგავსი წარმონაქმნები გვევლინება პოლიპების და მუქი ფერის ხალებისა და ლაქების სახით. უნდა გავაცნობიეროთ, რომ აღნიშნული კეთილთვისებიანი წარმონაქმნები შესაძლოა იყოს ძალიან დიდი ზომის და ლოკაციიდან გამომდინარე შესაძლოა ინვევდეს ავადობას და ასევე შესაძლოა სიცოცხლისთვის საშიშიც კი იყოს. ამის მიზეზი შეიძლება იყოს ქსოვილის კომპრესია ან ორგანოსთვის სისხლის მიწოდების შეზღუდვა (იშემია), ასევე ნორმალური ქსოვილის ნეკროზული სიკვდილი. მაგ., თავის ქალის ძირში მენინგიომა შესაძლოა იძლეოდეს სიმპტომებს თავის ტვინის ნორმალურ ქსოვილებზე ზენოლით. ენდოკრინული ჯირკვლების შემთხვევაში კი აღნიშნული წარმონაქმნები ახდენდეს ჰორმონების ქარბ წარმოებას.

საწყისად იდენტიფიცირებული კეთილთვისებიანი სიმსივნეები შესაძლოა გადაიზარდოს ავთვისებიანში, რაც ხასიათდება კიდევ უფრო სწრაფი ზრდით და სპეციფიური მიკროსკოპული ცვლილებებით, რაც მოიცავს დიფერენცირების შესაძლებლობის დაკარგვას და ქსოვილის ნორმალური შენების არ არსებობას (იხ. სურათი 12.2). მიკროსკოპული განმასხვავებელი ნიშანია ანაპლაზია, უჯრედული დიფერენციაციის კარგვა. ავთვისებიანი უჯრედები ასევე პლეომორფულია, ზომისა და ფორმის მონიშნული ვარიაბელობით. მათ ხშირად აქვთ მუქი ფერის ბირთვი და ხშირია მიტოზური უჯრედები. ავთვისებიან უჯრედებს ხშირად შესაძლოა ჰქონდეთ სტრომის მნიშვნელოვანი რაოდენობა, მაგრამ ისინი არაორგანიზებულია ქსოვილის ნორმალური სტრუქტურის დაკარგვის ფონზე. ამ ტიპის უჯრედებს არ აქვთ კაფსულა და ისინი იჭრება ახლომდებარე სისხლძარღვებში, ლიმფურ და მიმდებარე სტრუქტურებში. სიკვდილობის განმსაზღვრელი ყველაზე მნიშვნელოვანი მახასიათებელია წარმოშობის ორგანოდან შორს გავრცელების უნარი, რასაც მეტასტაზები ეწოდება.

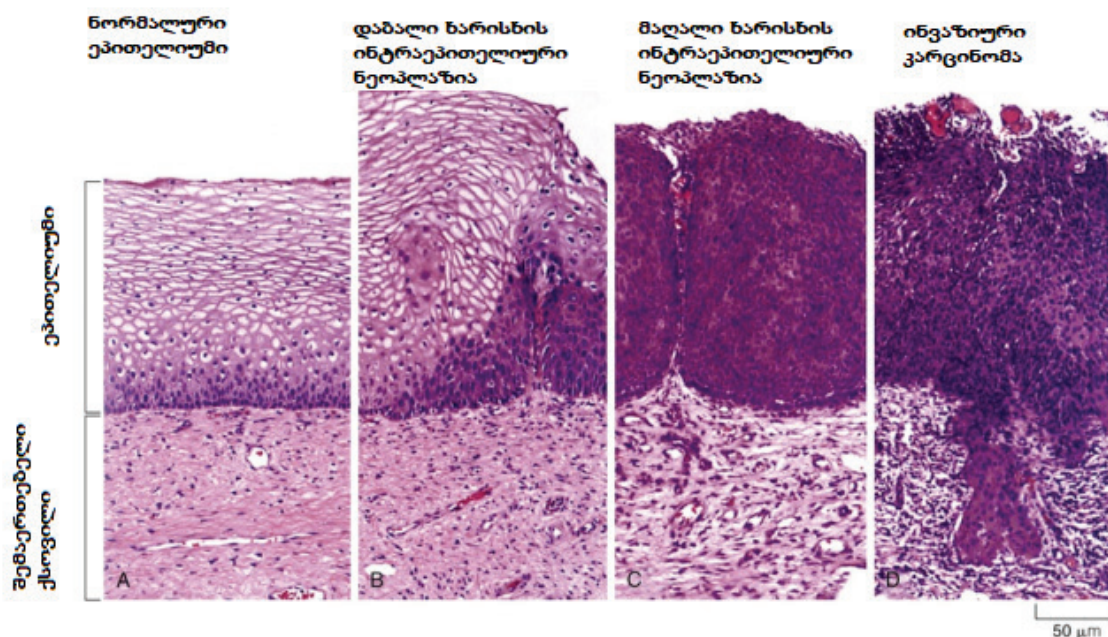
კეთილთვისებიანი წარმონაქმნებისგან განსხვავებით. რომელთა სახელი მომდინარეობს იმ ქსოვილიდან, საიდანაც ისინი აღმოცენდება, კიბოს, როგორც წესი, სახელი ენიჭება იმ უჯრედების შესაბამისად საიდანაც წარმოიქმნება. ეპითელურ ქსოვილებში წარმოშობილ კიბოს კარცინომა ეწოდება და თუკი ისინი აღმოცენდა სადინარიდან ან ჯირკვლოვანი სტრუქტურებიდან სახელი კონკრეტდება, როგორც ადენოკარცინომა. აქედან გამომდინარე სარძევე ჯირკვლის ქსოვილის ავთვისებიან სიმსივნეს ეწოდება სარძევე ჯირკვლის ადენოკარცინომა, ხოლო ამავე სტრუქტურის კეთილთვისებიანი სიმსივნეს კი აღნიშნავენ როგორც ფიბროადენომას. მეზენქიმული ქსოვილის სიმსივნეების შემთხვევაში (შემაერთებული ქსოვილის, კუნთების და ძვლის ჩათვლით) გამოიყენება სუფიქსი სარკომა. მაგ., ჩონჩხის კუნთების ავთვისებიანი სიმსივნეა რაბდომიოსარკომა, ლიმფური ქსოვილის - ლიმფომა, ხოლო სისხლის მაფორმირებელი უჯრედების კი - ლეიკემია. თუმცა, ზოგჯერ დაავადებებს, ჰოჯკინის დაავადება და იუინგის სარკომა, სახელი ეძლევა ისტორიული ფაქტორებიდან გამომდინარე, რაც არ ჯდება შემოდებულ ნომენკლატურაში.

სურათი 12.2 უჯრედებისა და ქსოვილების დიფერენციაცია



კარცინომა *in situ* (CIS) განეკუთვნება ჯირკვლოვან ან ბრტყელუჯრედოვანი წარმოშობის პრეინვაზიურ სიმსივნეებს. კიბო ვითარდება ნელ-ნელა, რადგან ხდება გენეტიკური მუტაციების აკუმულაცია. კიბოს დროს ვლინდება ეპითელიურ ქსოვილებში ატიპიური უჯრედების არანორმალური ზრდა და მომატებული პროლიფერაციის მაჩვენებელი. ეს ადრეული სტადია შემოიფარგლება ეპითელიუმით და არ ხდება ბაზალურ მემბრანაში შეღწევა ან გარშემო სტრომაში. ამ მახასიათებლებიდან გამომდინარე ისინი არ არიან ავთვისებიანი, მაგრამ ხშირად მაინც მოიხსენიებენ როგორც CIS. CIS გვხვდება გარკვეულ ადგილებში, როგორცაა საშვილოსნოს ყელი, კანი, პირის ღრუ, საყლაპავი და ბრონქები. ჯირკვლის ეპითელიუმში *in situ* დაზიანებები გვხვდება კუჭში, ენდომეტრიუმში, ძუძუსა და მსხვილ ნაწლავში. ძუძუს სადინრების კარცინომა *in situ* (DCIS) ავსებს სარძევე სადინრებს, მაგრამ არ იჭრება ლოკალურ ქსოვილში. CIS დაზიანებები შეიძლება ხასიათდებოდეს სამი ფაქტორით: (1) ისინი შეიძლება სტაბილური იყოს ხანგრძლივი დროის განმავლობაში, (2) შეიძლება პროგრესირდეს ინვაზიურ და მეტასტაზურ ფორმაში, (3) შეიძლება რეგრესირდეს და გაქრეს. CIS შეიძლება ვარირდებდეს დაბალი ხარისხის დისპლაზიიდან მაღალი ხარისხის დისპლაზიამდე, მაღალი ხარისხის დაზიანებებით ინვაზიის დიდი ალბათობით. ამ პროცესისთვის საჭირო დრო ჯერ უცნობია. საშვილოსნოს ყელის ზოგიერთი კიბო წლების განმავლობაში ვლინდება როგორც პრეინვაზიური დაზიანება *in situ*, სანამ გადაიზრდება ინვაზიურ და მეტასტაზურ ფორმაში (სურათი 12.3). დაბალი ხარისხის CIS დაზიანებების მკურნალობის სერიოზული გამოწვევაა, რადგან პროპორცია, კიბოდ პროგრესია *vs* არასდროს გამოვლინდება კლინიკური პრობლემები, უცნობია. ამასთან, ბევრ პაციენტს ურჩევენია CIS-ის მოცილება „მოცდის“ მაგივრად, რაც ჯერ კიდევ საკამათო საკითხია.

სურათი 12.3 საშვილოსნოს ყელის პროგრესირება ნორმიდან ნეოპლაზიამდე



კიბოს უჯრედების ბიოლოგია

დ. ჰანაჰანმა და ვ. ვეინბერგმა თავის ორ პუბლიკაციაში აღწერეს კიბოსთვის დამახასიათებელი ნიშნები. ეს განხილვის და დებატების საგანია. თავიდან მოცემული იყო ექვსი ნიშანი, რასაც შემდგომი კვლევების საფუძველზე დაემატა კიდევ ორი ნიშანი და ორი მითითება. ამით აღწერილ იქნა პროცესი თუ რატომ ხდება უჯრედები ავთვისებიანი. ქვევით განხილულია ათივე მიდგომა. ამ ანალიზის საფუძველს წარმოადგენს ორი ფუნდამენტალური კონცეფცია: კიბო არის კომპლექსური გენეტიკური დაავადება და სიმსივნის მიკროგარემო წარმოადგენს უჯრედების ჰეტეროგენულ ნარევს, რომელიც მოიცავს როგორც კანცეროგენულს ასევე კეთილთვისებიანს.

კიბო არის ასაკთან ერთად აკუმულირებული გენეტიკური ცვლილებების შედეგი. ასაკის მატებასთან ერთად ეს ალბათობა დრამატულად მატულობს. გენეტიკური ცვლილებების საფუძველი შესაძლოა იყოს მუტაციებიც და ეპიგენეტიკური მექანიზმებიც. მუტაცია გულისხმობს ცვლილებებს DNA-ში, რაც მოქმედებს გენის ექსპრესიასა და ფუნქციაზე. მუტაცია მოიცავს მცირე ცვლილებებს DNA-ში, რასაც ნერტილოვანი მუტაციები ეწოდება და ზეგავლენას ახდენს ნუკლეოტიდების ერთ ან რამდენიმე წყვილზე. ამ ტიპის მუტაციებს შესაძლოა ღრმა გავლენა ჰქონდეს სამიზნე ცილებზე. ქრომოსომული ტრანსლოკაცია წარმოადგენს ქრომოსომულ სტრუქტურებში დიდ ცვლილებებს, როდესაც ერთი ქრომოსომის ნაწილი გადაიტანება სხვა ქრომოსომაში. გენური ამპლიფიკაცია არის ქრომოსომის უბნის განმეორებადი დუბლიკაცია (ადგილი აქვს ათობით ან ასობით კოპიებს). გენების ექსპრესიაზე შესაძლოა მოქმედებდეს ეპიგენეტიკური ეფექტი, რაც მოიცავს მაგ., DNA-ის მეთილაციას, ჰისტონის აციტილირებას, არაკოდირებადი RNA-ის ექსპრესიის ცვლილებას. ზოგიერთი მუტაცია განიხილება როგორც „ბიძგის მიმცემი (driver)“ მუტაცია, რასაც მოჰყვება კიბოს ჩამოყალიბება. არსებობს 140-ზე მეტი „დრაივერული“ მუტაცია, თუმცა მნიშვნელოვანი მხოლოდ მისი ნაწილია და ასევე მხოლოდ მცირე მათგანი გვხვდება ცალკეულ კიბოს სახეობებში. ყველა მუტაცია კიბოში არ ინვესს მის ავთვისებიანობას. ზოგიერთი მათგანი შემთხვევითი მოვლენაა და მათ სამგზავრო მუტაციებს უწოდებენ. როდესაც ადგილი აქვს „დრაივერული“ მუტაციების კრიტიკულ ოდენობას, მაშინ ხდება უჯრედების კიბოს უჯრედებად გარდაქმნა. კიბოს უჯრედები ხასიათდება შერჩევითი უპირატესობით მომიჯნავე უჯრედებთან შედარებით, მისი შვილეული

ანალოგები გროვდება უფრო სწრაფად არამუტანტურ შთამომავლებთან შედარებით. ეს არის კლონური პროლიფერაცია ანუ კლონური ექსპანსია. მუტაციური კლონის გამრავლებისას, ის შესაძლოა გახდეს სიმსივნური ადრეულ ეტაპზევე, მაგ., კარცინომა *in situ* ან მსხვილი ნაწლავის კეთილთვისებიანი პოლიპი. მზარდი სწრაფი უჯრედული დაყოფა და კიბოს უჯრედების DNA-ის რეპარაციის მექანიზმის დაზიანება აისახება მუტაციების განგრძობით აკუმულაციაში და აგრესიულ მეტასტაზურ გავრცელებაში. ამრიგად, ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია არის პროცესი, რომლის დროსაც ნორმალური უჯრედები გარდაიქმნება კიბოს უჯრედებად და მიმართულია გენეტიკური ცვლილებების დაგროვებისკენ. ეს კი, თავის მხრივ, იწვევს უჯრედების ბაზისური ბუნების ცვლილებას და ავთვისებიანად გარდაქმნას. სიმსივნის განვითარება აიხსნება დარვინის ევოლუციის თეორიით, მემკვიდრეობითი ცვლილების მქონე უჯრედებს ეძლევათ გადარჩენის შესაძლებლობა და ამით ჯობნიან მეზობლებს. ერთ კიბოს უჯრედს შეუძლია ჰქონდეს თავისი მუტაციების კომპლექტი, რაც ჯამდება კიბოს უჯრედების გენურ მრავალფეროვან ნარევეში, სადაც აკუმულირდება უფრო მეტი და მეტი მუტაცია, რითიც იზრდება უჯრედის ავთვისებიანობად გარდაქმნის პოტენციალი. სიმსივნეებს შორის ინტრასიმსივნური მუტაციების ჰეტეროგენულობის ხარისხი ცვალებადია. მაგ., მელანომა ხასიათდება ბევრად უფრო მაღალი ჰომოგენურობით, ვიდრე პანკრეასის კიბო, რომელიც წარმოიქმნება კუჭქვეშა ჯირკვლის ერთმანეთისგან დამოუკიდებელი მუტაციური მოვლენების საფუძველზე. ამრიგად, კიბოს უჯრედები, რომელიც არ ხასიათდება აკუმულაციის კრიტიკული მაჩვენებლით, კარგავს კონკურენტუნარიანობას და საბოლოოდ კვდება.

კიბოს განვითარების პროცესი ძალიან ჰგავს ჭრილობის შეხორცების პროცესს. კიბოს უჯრედების პროლიფერაცია და სიმსივნის ზრდა მოიაზრებს კიბოსა და მიმდებარე კეთილთვისებიანი უჯრედების მიერ პროანთებითი მედიატორების გამომუშავებას. ჭრილობის მოშუშების მსგავსად ამ დროსაც მედიატორები პროცესში რთავს ანთებით/იმუნურ უჯრედებს (პირველადი T ლიმფოციტები, B უჯრედები, მაკროფაგები და ნეიტროფილები) და ქსოვილების აღდგენის პროცესზე პასუხისმგებელ უჯრედებს (ფიბრობლასტები, ადიპოციტები, ენდოთელური უჯრედები, მეზენქიმური ლეროვანი უჯრედები და პერიციტები). ეს უჯრედები ახდენს სტრომის ფორმირებას (სიმსივნის მიკროგარემო) სიმსივნის გარშემო და სიმსივნის ინფილტრაციას. რიგ შემთხვევებში სტრომა შეადგენს სიმსივნის მასის 90%-ს. სტრომასა და კიბოს უჯრედებში მიმდინარე პარაკრინული სიგნალიზაციის პროცესი მოქმედებს ორივე პოპულაციაზე. კიბოს უჯრედები ზრდის პროლიფერაციას და ამ დროს ხდება უფრო ჰეტეროგენური. ხოლო სტრომული უჯრედების სხვადასხვა პოპულაცია ექვემდებარება ისეთ ფენოტიპურ ევოლუციას, რაც ხელს უწყობს კიბოს პროგრესირებას და მეტასტაზურ განვითარებას. მიმდინარე პროლიფერაციისა და მუტაციის გამო კიბო ხდება არაერთგვაროვანი. სიმსივნე-ასოცირებული ენდოთელური უჯრედები, ფიბრობლასტები და ანთებითი უჯრედები წარმოქმნის სხვადასხვა ცალკეული გენის ექსპრესიის პროფილს უნიკალური უჯრედული ზედაპირული მოლეკულებით და გამომუშავებული მოლეკულების შაბლონებით. ამ პროცესის განმავლობაში კიბოს უჯრედების დიდი ნაწილი კვდება, მაგრამ გადარჩენილი უჯრედები ხასიათდება უფრო აგრესიული და მეტასტაზური ფენოტიპით. განგრძობითი სომატური მუტაციების შემთხვევითობის გამო სიმსივნის სხვადასხვა რეგიონის კიბოს უჯრედები შესაძლოა გენეტიკურად განსხვავებული იყოს. ასევე შესაძლოა აღმოცენდეს კიბოს ლეროვანი უჯრედები, რომელთა წარმომავლობაც გაუგებარია. სიმსივნის ბევრი ნიშანი მისი სტრომასთან ურთიერთქმედების გამოვლინებაა.

ზოგიერთი ნიშანი/აქტივატორი უპირველესად წარმოადგენს გენომურ ცვლილებებს, რაც უბიძგებს და მხარს უჭერს კიბოს განვითარებას. ეს მოიცავს სიგნალების მდგრად პროლიფერაციულ გადაცემას, რაც განაპირობებს ზრდის დათრგუნვის, გენეტიკური არასტაბილურობის და რეპლიკაციური მუდმივობის თავიდან აცილებას. დანარჩენი ნიშნები/აქტივატორები წარმოადგენს მეორეული გენეტიკური ცვლილებების უჯრედულ ადაპტაციას და მოიცავს ანგიოგენეზის და რეტროგრადული ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ინდუცირებას. მესამე ჯგუფი, მასპინძლის დამცავი მექანიზმების დესტრუქციული მოქმედებისადმი მდგრადობა, მოიცავს რეზისტენტული აპოპტოზური უჯრედის კვდომას, განაპირობებს სიმსივნურ ანთებას და იმუნური დესტრუქციის თავიდან აცილებას. ბოლო ნიშანი არის წინა ცხრა ნიშნის კულმინაცია: ინვაზიის გააქტიურება და მეტასტაზირება.

გენომური ნიშნები

პროლიფერაციული სიგნალების მდგრადი გადაცემა

კიბოს პირველი და ყველაზე უფრო მნიშვნელოვანი ნიშანია უკონტროლო უჯრედული პროლიფერაცია. ნორმალური უჯრედები, როგორც წესი, პროლიფერაციულ ფაზაში შედის მხოლოდ ზრდის ფაქტორებზე საპასუხოდ, რომელიც უკავშირდება სპეციფიურ რეცეპტორებს (რეცეპტორ თიროზინ კინაზა [RTKs]) უჯრედის ზედაპირზე. რეცეპტორების ციტოპლაზმური კომპონენტები ასოცირებულია სასიგნალო მოლეკულებთან, რომელიც გადის აქტივაციას და რომელთაც მივყავართ DNA-ის სინთეზზე მოქმედი რეგულაციური ფაქტორების ინდუქცია/აქტივაციამდე, უჯრედის ციკლში შესვლამდე და ოპტიმალურ ზრდასთან დაკავშირებული უჯრედული მეტაბოლიზმის სხვა გენების ექსპრესიის ცვლილებამდე. ამის მაგალითია უჯრედული პროლიფერაციის ინიცირება ეპიდერმული ზრდის ფაქტორით (EGF). EGF უჯრედის ზედაპირზე იკავშირებს და ჯვარედინად იბამს EGF რეცეპტორს (EGFRs). თიროზინკინაზა წარმოადგენს რეცეპტორების ციტოპლაზმურ ნაწილს. ის აკავშირებს ფოსფორს მომიჯნავე ცილების თიროზინთან, ერთმანეთის ჩათვლით (აუტოფოსფორილირება). ფოსფორილირება აძლევს რეცეპტორს ცილა-ხიდთან დაკავშირების საშუალებას, რომელიც აერთებს EGF რეცეპტორებს პლაზმურ მემბრანასთან ასოცირებულ არააქტიურ RAS-თან. RAS არის აკრონიმი „ვირთხის სარკომისთვის“, სადაც ის პირველად იქნა აღმოჩენილი. არააქტიური RAS ასოცირდება გუანინ დიფოსფატთან (GDP). EGF რეცეპტორისა და არააქტიური RAS-ის ასოციაცია ცვლის GDP-ის მიერთებას და ნაცვლდება გუანოზინ ტრიფოსფატით (GTP). GTP ააქტივებს RAS-ს და წარმოადგენს GTPase-ს, რაც გარდაქმნის GTP-ს GDP-ად. ამ პროცესის განმავლობაში მას შეუძლია აწარმოოს ისეთი სასიგნალო გზის აქტივაცია, როგორცაა მიტოგენ-აქტივაციური პროტეინ კინაზას (MAPK) გზა და ფოსფატიდილინოზიტილ-3-კინაზას (PI3K) გზა. აღნიშნული სასიგნალო გზები ახდენს სხვა ციტოპლაზმური ცილების ფოსფორილირებას და მოქმედებს MYC-ის (მიელოციტომატოზური ვირუსული ონკოგენის ჰომოლოგი) მსგავსი ტრანსკრიფციის ფაქტორების ბირთვულ ლოკალიზაციასა და აქტივობაზე. MYC არეგულირებს უჯრედული ციკლის რეგულატორების (მაგ., ციკლინების) ტრანსკრიფციას და უჯრედულ პროლიფერაციაში შესვლას. პროლიფერაცია შესაძლოა შეწყდეს ამ გზის გავლით ზრდის ფაქტორების შემცირებისა და სასიგნალო კომპონენტების ინაქტივაციის ხარჯზე.

გენებს, რომელიც აკოდირებს ნორმალური უჯრედული პროლიფერაციის მარეგულირებელ რეცეპტორ-მედიაციური გზის კომპონენტებს, ეწოდებათ პროტო-ონკოგენები. კანცეროგენული უჯრედები სპეციფიურად ახდენს მუტაციური ან ზეექსპრესიული პროტო-ონკოგენების ექსპრესიას, რომელთაც ონკოგენები ეწოდებათ. ონკოგენები დამოუკიდებელია ნორმალური რეგულატორული მექანიზმებიდან; ამრიგად, უჯრედი გადადის პროლიფერაციის სიგნალების არარეგულირებული ჩვეული ექსპრესიისა და უჯრედების უკონტროლო ზრდის მდგომარეობაში. ონკოგენებს შეუძლიათ ზემოქმედება იქონიონ ზრდის ფაქტორის გზის ნებისმიერ ნაწილზე, როგორცაა მაგ., EGF. ზრდის ფაქტორების უმეტესობა აღმოცენდება მეზობელი უჯრედებიდან, მაგრამ ზოგიერთი სახეობის კიბო საჭიროებს მათ სეკრეციას, რითაც სტიმულირდება მისივე ზრდა და ამ პროცესს აუტოკრინული სტიმულაცია ეწოდება. როგორც შემდგომშია აღწერილი არაკიბოსმიერი სტრომული უჯრედები სიმსივნის შიგნით ხშირად მოდიფიცირებულია კიბოს საკეთილდღეოდ. ზოგიერთ შემთხვევაში სტრომული უჯრედები გამოყოფს ჭარბად ზრდის ფაქტორებს, რაც იწვევს კიბოს უჯრედების პროლიფერაციის ხელშეწყობას. ზოგიერთი კიბო ზრდის RTKs ექსპრესიას. მაგ., ძუძუს სიმსივნის შემთხვევაში ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორ 2-ის გამომუშავება (HER2), ასევე ცნობილი როგორც ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის გენი (ERBB-2)], რეგულირდება და ჰიპერრეაქტიულია EGF-ის დაბალი დონის მიმართ. ძუძუს და ფილტვის ზოგიერთი კიბო ეფექტურად იკურნება HER2-ის ინჰიბიტორით და სხვა EGF-ის რეცეპტორების ინჰიბიტორებით, რაც ბლოკავს ამ გზას.

ონკოგენებმა შესაძლოა მიგვიყვანოს უჯრედის ზედაპირული რეცეპტორიდან ბირთვისკენ მიმართული სასიგნალო კასკადის აქტივაციამდე. ყველა კიბოს დაახლოებით მესამედი ხასი-

ათდება გამააქტივებელი მუტაციით RAS გენზე, რაც აისახება განგრძობად უჯრედულ ზრდის სიგნალის მიწოდებაში მაშინაც კი, როდესაც ზრდის ფაქტორები დაკარგულია. რეცეპტორულ გზაში სხვა მუტაციები მოიცავს PI3-კინაზას ჰიპერაქტივაციით გამოწვეულ ქარბ პროლიფერაციულ სიგნალს.

გენეტიკური შემთხვევების რამდენიმე ტიპი შესაძლოა ააქტივებდეს ონკოგენებს. ნერტილოვანი მუტაცია, რაც ხშირად აღინიშნება ფილტვის კიბოს დროს, აისახება EGF რეცეპტორ თიროზინ კინაზას განგრძობით აქტივაციაში. RAS გენის ნერტილოვანი მუტაცია გარდაქმნის მას რეგულირებადი პროტო-ონკოგენიდან არარეგულირებად ონკოგენად. RAS გენში აქტივირებული ნერტილოვანი მუტაცია აღმოჩენილია ბევრ კიბოში, განსაკუთრებით პანკრეასის და ნაწლავის სიმსივნეებში. სპეციალური ტესტები, როგორცაა პირდაპირი DNA სეკვენირება, შესაძლოა გამოყენებულ იქნას კლინიკურ კვლევებში ამგვარი ნერტილოვანი მუტაციების აღმოჩენად.

ტრანსლოკაციამ შესაძლოა გამოიწვიოს ონკოგენების აქტივაცია ორი მექანიზმით. პირველი, ტრანსლოკაციამ შესაძლოა გამოიწვიოს პროლიფერაციული ფაქტორის ქარბი და შეუსაბამო წარმოება. ყველაზე კარგი მაგალითია t(8;14) ტრანსლოკაცია, რომელიც აღმოჩენილია ბურკიტის ლიმფომებში. t(8;14) არის ქრომოსომა, რომელშიც მე-8 ქრომოსომის ნაწილი შერწყმულია მე-14 ქრომოსომის ნაწილთან. ბურკიტის ლიმფომა არის ლიმფოციტების აგრესიული ავთვისებიანი სიმსივნე. Myc-ის პროტო-ონკოგენი, აღმოჩენილი მე-8 ქრომოსომაში, ჩვეულებრივ აქტივირდება პროლიფერაციული ლიმფოციტების დაბალ დონეზე. თუ ადგილი აქვს t(8;14) ტრანსლოკაციას (რეციპროკალური ტრანსლოკაცია [t] ან გენეტიკური მასალის გაცვლა ქრომოსომებს შორის) განკუთვნილი t(8) მე-8 ქრომოსომისთვის და 14-ის - მე-14 ქრომოსომისთვის), გენი შეცდომით გადადის მე-14 ქრომოსომის B უჯრედული იმუნოგლობულინური გენის (IG) კონტროლის ქვეშ. IG გენი ძალიან აქტიურია მომნიშვნელოვან B ლიმფოციტებში. t(8;14) ტრანსლოკაცია ცვლის MYC-ის კონტროლს. მისი დაბალი დონის ექსპრესია გადადის მაღალ მაჩვენებელში IG გენის მითითებით. MYC ცილის ჰიპერნარმოებას მივყავართ პროლიფერაციამდე და დიფერენციაციის პროცესის ბლოკირებამდე.

მეორე, ქრომოსომულ ტრანსლოკაციას მივყავართ ახალი ცილების გამომუშავებამდე და ეს ცილები ხასიათდება ზრდის მასტიმულირებელი თვისებებით. სპეციფიური ქრომოსომული ტრანსლოკაცია ასევე დამახასიათებელია ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემიისთვისაც (CML). ეს t(9;22) ტრანსლოკაცია პირველად იდენტიფიცირდა CML-თან ასოცირებით ფილადელფიაში 1960 წელს და ხშირად მოიხსენიება როგორც ფილადელფიური ქრომოსომა. ტრანსლოკაციისას ხდება ორი ქრომოსომის შერწყმა ორი სხვადასხვა გენის შუაში: Bcr (გახლეჩვის ნერტილის კლასტერის რეგიონის გენი) ქრომოსომ 9-ზე და Abl (Abelson გენი) ქრომოსომ 22-ზე. შედეგად, მიიღება BCR-ABL შერწყმული ცილა, რომელიც მოიცავს პირველ ნაწილს BCR-დან და მეორე ნახევარს ABL-დან (არარეცეპტორული თიროზინ კინაზა). BCR-ABL არის არარეგულირებადი ცილა თიროზინ კინაზა, რომელიც ახდენს მიელოიდური უჯრედების ზრდის პრომოციას. პრეპარატი იმატინიბი, რომლის სპეციფიური სამიზნეა თიროზინ კინაზა, არის პირველი წარმატებული ქიმიოთერაპიული პრეპარატი მიმართული კონკრეტული ონკოგენური მუტაციის პროდუქტის წინააღმდეგ. იმატინიბი და სხვა მსგავსი თიროზინ კინაზას ინჰიბიტორები (TKIs) მაღალეფექტურია CML-ის მკურნალობისას და მათი სპეციფიურობიდან გამომდინარე ხასიათდება სხვა მედიკამენტებისგან განსხვავებით ნაკლები გვერდითი ტოქსიური ეფექტებით. თუმცა ეს პრეპარატი არაეფექტურია იმ კიბოს შემთხვევებში, რომელთაც არ აქვთ t(9;22) ტრანსლოკაცია ან მსგავსი მუტაციები. თანამედროვე პერსონალიზებულ კიბოს თერაპიაში სპეციფიური გენეტიკური ცვლილებების ცოდნა გვეხმარება ოპტიმალური სამკურნალო პრეპარატის სწორად შერჩევაში.

ონკოგენები შესაძლოა გააქტიურდეს გენური ამპლიფიკაციით. გენური ამპლიფიკაცია აისახება ან ონკოგენის ექსპრესიის ზრდაში ან ზოგიერთ შემთხვევაში მედიკამენტის მიმართ რეზისტენტულ გენებში. N-My ონკოგენი Myc-ის ოჯახის წევრი, ვლინდება 25%-ში ბავშვთა ასაკში ნეირობლასტომის სახით და ხასიათდება ცუდი გამოსავლით. HER2 გენი (ERBB2) ამპლიფიცირდება 20%-ში მკერდის კიბოში.

ზრდის სუპრესორების გვერდის ავლა

არაკონტროლირებადი კიბოს უჯრედების პროლიფერაცია ასევე დაკავშირებულია სიმსივნე-სუპრესორული გენის ინაქტივაციაში. სიმსივნე-სუპრესორული გენები ჩვეულებრივ არეგულირებს უჯრედულ ციკლს, აინჰიბირებს პროლიფერაციას, ზრდის სიგნალიდან გამომდინარე, აჩერებს უჯრედულ დაყოფას მაშინ, როცა უჯრედები დაზიანებულია და ახდენს მუტაციის პრევენციას. მათ ასევე ანტი-ონკოგენებს უწოდებენ. როდესაც ონკოგენები აქტიურდება კიბოში, სიმსივნური სუპრესია უნდა ინაქტივირდეს, რათა მოხდეს კიბოს ჩამოყალიბება. ცალკეული გენეტიკური მოვლენა შესაძლოა ინვევდეს ონკოგენის აქტივაციას, რადგან ის უჯრედში შესაძლოა მოქმედებდეს დომინანტური სახით. თუმცა თითოეულ ინდივიდს აქვს თითოეული სიმსივნე-სუპრესიული გენის ორი ასლი, თითო-თითო ცალკეული მშობლიდან. უნდა ინაქტივირდეს ორივე ასლი, ამიტომ საჭიროა ორი მუტაცია.

პროტოტიპული სიმსივნე-სუპრესიული გენი არის რეტინობლასტომის (RB) გენი. ნორმალური უჯრედები იღებს მრავალფეროვან „ზრდის სანინაალმდეგო“ სიგნალს თავისი ნორმალური გარემოდან. სხვა უჯრედებთან, ბაზალურ მემბრანასთან და ზოგიერთ ხსნად ფაქტორებთან კონტაქტი ჩვეულებრივ უჯრედებს აწვდის სიგნალს პროლიფერაციის შესაწყვეტად. სიმსივნე-სუპრესიული გენები, როგორცაა RB, მონიტორინგს უწევს ზრდის სანინაალმდეგო უჯრედულ სიგნალებს და ბლოკავს უჯრედულ ციკლში ზრდა/დაყოფის ფაზის აქტივაციას. ამრიგად RB-ში მუტაციები ინვევს უჯრედების ზრდის მდგრად პროცესს. RB-ს ანტიპროლიფერაციული აქტივობა დამოკიდებულია ცილის ფოსფორილირების ხარისხზე. დაბალი დონე (ჰიპოფოსფორილირება) ინვევს RB-ს დაკავშირებას და იმ ტრანსკრიფციის ფაქტორების დათრგუნვას, რომელიც არეგულირებს უჯრედულ ციკლში პროცესების მაკონტროლებელ გენებს. ზრდის ფაქტორ-რეგულაციური კინაზები ინვევს ფოსფორილირების (ჰიპერფოსფორილირება) მომატებას და RB-ს ინაქტივირებას. კიბოს შემთხვევებში გენური მუტაციების მრავალფეროვნება ასევე ინვევს RB-ს ინაქტივირებას, რაც აისახება არარეგულირებად და განგრძობად უჯრედულ პროლიფერაციაში. RB მუტირებს ბავშვთა ასაკის რეტინობლასტომაში და ასევე ფილტვის, მკერდის და ძვლის კიბოს სახეობებში. RB გენი მოთავსებულია ქრომოსომა 13-ზე, რეგიონში q14 (13q14). RB მუტაციის მქონე ბევრი პაციენტი ხასიათდება ნატიფი მუტაციით, როგორცაა ნერტილოვანი მუტაცია, ერთ ალელში. RB გენი სხვა ქრომოსომაში შესაძლოა ინაქტივირდეს 13q14-ის დაკარგვის ან ეპიგენეტიკური მექანიზმის გზით.

სხვა კლასიკური სიმსივნე-სუპრესიული გენი არის p53 სიმსივნე-სუპრესიული გენი (TP53). p53 ცილას ეწოდა გენომის დამცავი. TP53 მონიტორინგს უწევს უჯრედშიდა სიგნალებს, რომელიც დაკავშირებულია სტრესთან და ააქტივებს მყურებელ გენებს - ანუ გენებს, რომელიც პასუხისმგებელია გენური მთლიანობის შენარჩუნებაზე. უჯრედული სტრესის ბევრი ტიპი (მაგ., ანოქსია, ონკოგენური ექსპრესია, ბირთვული დაზიანება) წარმოშობს p53-ით განსაზღვრებად უჯრედშიდა სიგნალებს (მაგ., გლუკოზისა და ნუკლეოტიდების დონე, ოქსიგენაციის ხარისხი, DNA-ის დაზიანება და უჯრედული არანორმალური მდგომარეობის სხვა მაჩვენებლები). p53 ჩვეულებრივ არის არააქტიურ კომპლექსში ინჰიბიტორ მოლეკულებთან. სტრესი ააქტივებს კინაზას, რაც ახდენს p53-ის ფოსფორილირებას უჯრედული დაყოფის აქტიურ სუპრესორში და მეთვალყურე გენების აქტივატორში. მეთვალყურე გენები აკოდირებს დაზიანებული DNA-ის აღდგენის პროცესში ჩართულ ცილებს. ამ დაზიანებების მაგალითია DNA-ის რეპლიკაციაში შეცდომები, ულტრაიისფერი სხივებით ან იონიზირებული რადიაციით გამოწვეული მუტაციები და მუტაციები გამონვეული ქიმიკატებითა და მედიკამენტებით. p53 ცილა ასევე აკონტროლებს უჯრედულ დაბერებას ან აპოპტოზს და თრგუნავს უჯრედულ დაყოფას, სანამ DNA-ის აღდგენა დასრულდება ან სხვა სტრესული ეფექტი დაკორექტირდება. თუ დაკორექტირება არ მოხდება, უჯრედი შევა დაბერების ან აპოპტოზის სტადიაზე, რითაც მოხდება DNA-ის შემდგომი დაზიანებისა და მუტაციის პრევენცია. TP53-ის ან მეთვალყურე გენების ფუნქციის კარგვას მიყვავართ მუტაციის ხარისხის გაზრდასა და კიბოს განვითარებასთან.

რადგან სიმსივნე-სუპრესიული გენების ინაქტივაცია მოითხოვს მინიმუმ 2 მუტაციას (თითო თითო ალელისთვის), ერთი მუტაცია ჩანასახოვან უჯრედებში (სპერმა ან კვერცხუჯრედი) აისახება კიბო-გამომწვევი გენების ერთი გენერაციიდან მეორის ტრანსმისიაში და

იძლევა ოჯახებს სპეციფიური კიბოს მიმართ მომატებული რისკით. ეს მემკვიდრეობითი მუტაციები კიბოს მიმართ წინასწარი მიდრეკილებით ხშირად გვხვდება გენ-სუპრესიულ სიმსივნეებში, რადგან გენ-სუპრესიული სიმსივნეების სრული ინაქტივაციისთვის საჭიროა ერთი დამატებითი მუტაცია.

მემკვიდრეობითი კიბოს მიმართ მომატებული რისკის მაგალითია რეტინობლასტომის უჯახური ფორმა. ერთ **RB** ალელში მუტაცია გადაეცემა შთამომავლობით, ამდენად ნორმალურ ალელში მხოლოდ ერთი დამატებითი მუტაციაა საკმარისი კიბოს განვითარებისთვის. რეტინობლასტომის დიაგნოზის მქონე ბავშვების ნახევარს ანამნეზში აღენიშნება ოჯახური ფორმა და უმეტეს შემთხვევებში ვითარდება ორივე თვალის სიმსივნე (ბილატერული რეტინობლასტომა). ასევე **Li-Fraumeni** სინდრომი არის ძალიან იშვიათი ფუნქცია-კარგითი მემკვიდრეობითი მუტაცია **TP53**-ში ერთ ალელში, რაც აისახება ადრეულ ასაკში ავთვისებიანობის **25**-ჯერ მომატებულ რისკში (< 50 წელი). ეს ავთვისებიანი დაავადებები შესაძლოა მოიცავდეს ძუძუს კიბოს, ტვინის სიმსივნეს, მწვავე ლეიკემიას, რბილ ქსოვილოვან სარკომას, ძვლის სარკომას, ადრენოკორტიკალურ (თირკმეზედა ჯირკვლის ქერქის) კარცინომას. სხვა ოჯახური სიმსივნეები მემკვიდრეობითი მუტაციებით სიმსივნე-სუპრესიულ გენებში მოიცავს **Wilms** სიმსივნეს, ბავშვებში თირკმლის კიბოს (**WT1** გენი), ნეიროფიბრომატოზს (**NF1** გენი), მსხვილი ნაწლავის ოჯახური პოლიპოზს ან მსხვილი ნაწლავის ადენომას (**APC** გენი). კიბოს გამომწვევი გენებისა და სხვა გენეტიკური ფაქტორების აღწერა გვეხმარება კიბოს განვითარებისკენ მიდრეკილი ინდივიდების გამოვლენასა და სპორადიული ტიპის კიბოების შესწავლის ხელშეწყობაში. სიმსივნე-სუპრესიულ გენებში მუტაციების მატარებელი ინდივიდები ექვემდებარება მიზნობრივ სკრინინგს, რათა მოხდეს დაავადების ადრეული გამოვლენა და მისი ეფექტური მკურნალობა.

გენური არასტაბილურობა

გენური არასტაბილურობა ეხება ორგანიზმის მუტაციებისადმი გაზრდილ მგრძობელობას - უჯრედის სასიცოცხლო ციკლში ჩართულ გენომში ცვლილებებისადმი მიდრეკილებას. შთამომავლობითი და შეძენილი მუტაციები მეთვალყურე გენებში, რომელიც იცავს გენომის მთლიანობასა და **DNA**-ის რეპარაციის პროცესს, ზრდის არასტაბილურობის დონეს და კიბოს ჩამოყალიბების რისკს. შეძენილი მატაციები „გენომის დამცავებში“, როგორცაა **TP53** (იცავს დნმ-ს დაზიანებისგან და ააქტივებს ალდგენის მექანიზმს), აისახება მუტაციების გაზრდილ აკუმულაციაში. **Xeroderma pigmentosum** (პიგმენტური ქსეროდერმა) არის **DNA**-ის პირიმიდინის დიმერის ალდგენის დეფექტი (წარმოიშვება **UV**-ს სხივების ფონზე) და ეს ზრდის კანის კიბოს რისკს. მემკვიდრეობითი არაპოლიპოზური კოლორექტალური კიბო **DNA**-ის ბაზისური წყვილების შეუსაბამობის გასწორებაში არსებული მემკვიდრული დეფექტის შედეგია, რაც თავს იჩენს **DNA**-ის რეპლიკაციისას. ამგვარ პაციენტებში იმატებს **DNA**-ის დელეციისა და მასში მცირე ჩანართების წარმოშობის სიხშირე, რასაც მივყავართ ნაწლავისა და სხვა სიმსივნეების მაღალ მაჩვენებელამდე. ზოგიერთი მემკვიდრული მუტაცია საფრთხეს უქმნის მთელი ქრომოსომის მთლიანობას. **DNA** ჰელიკაზას მუტაციებით გამოწვეული **Bloom** სინდრომი წარმოადგენს სხვადასხვა კიბოს განვითარების გაზრდილ რისკს, ხოლო **Fanconi**-ს აპლასტიური ანემიის მქონე პაციენტებში (რაც გამოწვეულია ორ-ჯაჭვიანი დნმ-ის რღვევების ალდგენის ფუნქციის კარგით) განსაკუთრებით მატულობს მიელოიდური ლეიკემიის განვითარების შესაძლებლობა. აღნიშნული მაგალითები არის აუტოსომურ რეცესიული დარღვევები და პაციენტები ავლენენ ქრომოსომულ არასტაბილურობას.

გენომური არასტაბილურობა ასევე გაზრდილი ეპიგენეტიკური „სიჩუმის“ ან გენების ფუნქციის მოდულაციის შედეგია. ბევრი კიბო ზრდის **DNA**-ის მეთილაციას სიმსივნე-სუპრესორული გენის პრომოტორ უბანში. მათთან ასევე ასოცირდება ქრომატინში ჰისტონების მოდიფიცირების ცვლილებები, რაც ხშირად კორელაციაშია **DNA**-ის მეთილაციის პროცესთან. აღნიშნული ცვლილებები მოქმედებს გენების პრომოტორ რეგიონებზე და მივყავართ მათ „მიჩუმებამდე“ ან გენთა ექსპრესიის ცვლილებამდე.

გენური რეგულაციის ცვლილებები შესაძლოა ხდებოდეს არამხოლოდ ერთ გენზე, არამედ უჯრედშიდა სასიგნალო სისტემის მთელ ქსელზე. გენების ექსპრესიის ქსელები შესაძლოა რეგულირდებოდეს **microRNAs-ის (miRNAs, ან miRs)** და სხვა არაკოდირებადი **RNAs-ის (ncRNAs)** ცვლილებით. **miRs** არეგულირებს მრავალფეროვან სასიგნალო გზებს. **miRs** ასტიმულირებს კიბოს განვითარებას და პროგრესიას და მათ ონკომირები ეწოდებათ. ის ამცირებს სტაბილურობას და სხვა გენების ექსპრესიას **mRNA**-თან დაწყვილების გზით.

BRCA1 და **BRCA2**-ის მუტაციები (ძუძუს სიმსივნე 1 და 2, ადრეული დაწყების გენები შესაბამისად) ძალიან მნიშვნელოვანია კლინიკურად. ორივე სიმსივნე-სუპრესორი და მეთვალყურე გენებია, რომელიც აღადგენს ორ-ჯაჭვიან **DNA**-ის დაზიანებებს. მემკვიდრეობითი მუტაციები ნებისმიერ გენში ზრდის სხვადასხვა სიმსივნის განვითარების შესაძლებლობას, განსაკუთრებით ეს ეხება ქალებსა და მამაკაცებში სარძევე ჯირკვლის კიბოს და ასევე საკვერცხეებისა და პროსტატის კიბოს. ქალების დაახლოებით 12%-ს უვითარდება ძუძუს კიბო სიცოცხლის განმავლობაში. **BRCA1**-ის მუტაციის მაღალი რისკის მქონე ქალების 60%-სა და **BRCA2**-ის მუტაციის მქონეთა 45%-ში კიბო ვითარდება 70 წლის ასაკისთვის. საკვერცხეების კიბო გვხვდება პოპულაციის დაახლოებით 1.4%-ში, მემკვიდრული მუტაციის მქონე ქალების დაახლოებით 39%-ს და მუტაციის მქონე ინდივიდების 15%-ს უყალიბდებათ საკვერცხეების სიმსივნე 70 წლის ასაკისთვის. პრევენციისთვის რისკის ქვეშ მყოფი ქალებისთვის ამჟამად შეთავაზებულია ქირურგიული ჩარევა.

სპეციფიური გენ მუტაციებისა და არანორმალური ეპიგენეტიკური „სიჩუმის“ გარდა, ქრომოსომული არასტაბილურობაც, როგორც ჩანს, მატულობს ავთვისებიან უჯრედებში, რაც აისახება ქრომოსომების კარგვის მაღალ მაჩვენებელში და ასევე ჰეტეროზიგოტური და ქრომოსომული ამპლიფიკაციის უნარის დაკარგვაში. ამ არასტაბილურობის მექანიზმი ჯერ ნათელი არ არის, მაგრამ შესაძლოა გამოწვეული იქნას იმ უჯრედული სისტემის მუშაობის ხარვეზებით, რაც არეგულირებს მიტოზის დროს ქრომოსომულ სეგრეგაციას.

რეპლიკაციის „უკვდავობის“ ჩართვა

კიბოს უჯრედების მახასიათებელია მათი „უკვდავობა“, ისინი ხასიათდება შეუზღუდავი სასიცოცხლო დროითი ინტერვალით და უწყვეტად მრავლდება წლების განმავლობაში შესაბამის ლაბორატორიულ პირობებში. ლაბორატორიულად ყველაზე უფრო ფართოდ გამოყენებული უჯრედული ხაზია **HeLa cells**, რომელიც მიღებულ იქნა საშვილოსნოს ყელის კიბოს სინჯიდან 1951 წელს. ის აგრძელებს დაყოფასა და არსებობას მსოფლიოში წლების განმავლობაში. ნორმალური უჯრედები „უკვდავობით“ არ ხასიათდება და იყოფა შეზღუდული ჯერადობით (ე.წ. **Hayflick** შეზღუდვა) მანამ, სანამ შევა „სიბერეში“ (დაყოფის შეწყვეტა) ან კრიზისში (აპოპტოზი) და მოკვდება. ულიმიტო უჯრედული დაყოფის მთავარი შემაფერხებელია (მაგ., უკვდავობა) სპეციალური სტრუქტურის ზომა, რასაც ტელომერე ეწოდება. ტელომერები არის თითოეულ ქრომოსომაში განმეორებადი ჰექსანუკლეოტიდების (ექვსი ნუკლეოტიდური ნაშთი) დაცვითი ბოლო ნაწილი, ანუ თავსახური და მოთავსებულია და ნარჩუნდება სპეციფიური ფერმენტებით, რომელსაც ტელომერაზები ეწოდება. როგორც მოსალოდნელი იყო ტელომერაზა, ჩვეულებრივ აქტიურია მხოლოდ ჩანასახოვან უჯრედებსა (საკვერცხეებსა და სათესლეებში) და ღეროვან უჯრედებში. ყველა დანარჩენი უჯრედი განიცდის აღნიშნული ფერმენტის აქტივობის ნაკლებობას. როდესაც არაჩანასახოვანი უჯრედები იწყებს არანორმალურად პროლიფერაციას, მათი ტელომერული თავსახურები მოკლდება ყოველი გაყოფის შემდეგ. მოკლე ტელომერები სიგნალია უჯრედების დაყოფის შესაწყვეტად. თუ ეს ზომა კრიტიკულად შემცირდა, ქრომოსომა ხდება არასტაბილური, ფრაგმენტირდება და ბოლოს უჯრედი კვდება.

კიბოს უჯრედები ძალიან ჰეტეროგენულია და ბევრი უჯრედი კვდება კიბოს განვითარებასთან ერთად. როდესაც ისინი მიაღწევენ კრიტიკულ ასაკს, კიბოს უჯრედების უმეტესობა ააქტივებს ტელომერაზას თავისი ტელომერების აღსადგენად და შესანარჩუნებლად, რაც განგრძობით დაყოფის პროცესში ვლინდება. ტელომერაზული აქტივობის რეექსპრესიის გამშვები მექანიზმი უცნობია, მაგრამ როგორც ეტყობა საჭიროებს სპეციფიური ონკოგენების ექსპრესიას, როგორცაა **RAS** ან **Myc**, ასევე საჭიროებს ძირითადი სიმსივნე-სუპრესორული

მოლეკულების, როგორცაა p53 და RB, ფუნქციის კარგვას. ტელომერაზული აქტივობა აღდგენილია კიბოს 90%-ში. დანარჩენი კიბოს ფორმები რეკრუტირდება ან წარმოიშვება ღეროვანი უჯრედებიდან, გარდაიქმნება კიბოს ღეროვან უჯრედებად და ინარჩუნებს სომატური ღეროვანი უჯრედებისთვის დამახასიათებელ ტელომერაზას აქტივობას. ტელომერაზა სპეციფიურად აქტივირდება კიბოს უჯრედებში და პოტენციურად ვითარდება კიბოს ღეროვან უჯრედებში, რის გამოც ის წარმოადგენს საინტერესო ფაქტორს თერაპიული თვალსაზრისით.

უჯრედული ადაპტაცია ანგიოგენეზის ინდუცირება

ჭრილობის შეხორცების მთავარი კომპონენტია ქსოვილებში ახალი სისხლძარღვების ჩამოყალიბება, რომელიც ექვემდებარება აღდგენას (ე.წ. ნეოვასკულარიზაცია ანუ ანგიოგენეზი). სისხლით მომარაგება აუცილებელია კიბოს ზრდისა და გავრცელებისთვის. ჟანგბადისა და საკვები კომპონენტების გარეშე სიმსივნის ზრდა შეზღუდულია მილიმეტრ დიამეტრამდე.

ანგიოგენური ფაქტორები და ანგიოგენური ინჰიბიტორები ჩვეულებრივ აკონტროლებს ახალი სისხლძარღვების წარმოშობას. კიბოსმაგვარ სიმსივნეებში სხვადასხვა მექანიზმი ზრდის და ინარჩუნებს კიბოს უჯრედების მიერ ანგიოგენური ფაქტორების სეკრეციას და ასევე ახდენს ანგიოგენური ინჰიბიტორების გამომუშავების თავიდან აცილებას. ჰიპოქსია გამომწვევი ფაქტორ-1 α (HIF-1 α), ჟანგბად-მგრძობიარე ტრანსკრიფციის ფაქტორი, წარმოადგენს ნორმალურ ქსოვილებში ანგიოგენეზის მთავარ რეგულატორს, HIF-1 α სტაბილიზდება ჰიპოქსიის პირობების ქვეშ და აინდუცირებს პროანგიოგენური ფაქტორების ექსპრესიას, როგორცაა ვასკულარულ ენდოთელური ზრდის ფაქტორი (VEGF) და ძირითადი ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორი (bFGF). სიმსივნე-სუპრესორული გენების (მაგ., p53) ინაქტივაციას ან ონკოგენების (მაგ., HER2) ექსპრესიის მატებას მივყავართ HIF-1 α -რეგულირებადი ანგიოგენური ფაქტორების ექსპრესიისა და ვასკულარიზაციის მატებამდე. HIF-1 α -ის ექსპრესიის ზრდა ასევე დაკავშირებულია ქიმიოთერაპიის მიმართ რეზისტენტობასთან, სიმსივნური უჯრედების მომატებულ გლიკოლიზთან, მეტასტაზირებასთან და მკურნალობისას ცუდ გამოსავალთან. იგივე ეფექტი შეიმჩნევა იმ აუტოკრინული მექანიზმის დროსაც, როდესაც VEGF ააქტივებს სიმსივნე-ასოცირებულ VEGF რეცეპტორებს. მაგ., რბილ ქსოვილოვან სარკომაში აღძრავს ანტი-აპოპტოზური ცილების ექსპრესიას (მაგ., Bcl-2) და უჯრედშიდა გადარჩენის სიგნალის გზის აქტივაციას. ანგიოგენური ინჰიბიტორების გამოყენების სამიზნეა VEGF სიგნალების გადაცემის პროცესი. ეს შესაძლოა ინვევდეს ანგიოგენეზის დათრგუნვას და სიმსივნის ზრდის შემცირებას.

ანგიოგენური ფაქტორის ინდუქციის სხვა გზები მოიცავს კიბოს ონკოგენებში მუტაციებს (მაგ., RAS, Myc), რაც ზრდის კიბოს უჯრედების მიერ VEGF-ის ტრანსკრიპციას. სიმსივნის მიკროგარემოს უმეტესი უჯრედები ასევე გამოყოფს VEGF-ს, მათ რიცხვშია სიმსივნე-ინფილტრაციული მონოციტები, ენდოთელური უჯრედები, ადიპოციტები და კიბო-ასოცირებული ფიბრობლასტები. ანგიოგენეზის ინჰიბიტორები, როგორცაა თრომბოსპონდინი-1 (TSP-1), ჩვეულებრივ უკავშირდება ანთებითი უჯრედების ზედაპირულ რეცეპტორებს და უარყოფითად არეგულირებს ანგიოგენეზს ჭრილობის მოშუშებისას და ქსოვილის რემოდელირებისას. ანგიოგენეზის ინჰიბიტორების ექსპრესია p53-ის კონტროლის ქვეშაა, რომელიც დათრგუნულია კიბოს უჯრედებში. ამით მცირდება სტრომული ანთებითი უჯრედების სეკრეციის კონტროლი ანგიოგენური ფაქტორების მიერ.

კიბოს უჯრედები და სტრომული უჯრედები ზრდის მეტალოპროტეინაზას (MMP-9) გამომუშავებას. MMPs არის თუთია-დამოკიდებული პროტეაზა, რაც გადამუშავდება მიმდებარე უჯრედგარე მატრიქსით (ECM). ECM შეიცავს ზოგიერთი ანგიოგენური ფაქტორის შენახულ ლატენტურ (არააქტიურ) ფორმებს (მაგ., bFGF, გარდაქმნის ზრდის ფაქტორ-ბეტას (TGF- β)), ააქტივებს შენახულ ფორმებს ფუნქციურ ანგიოგენურ ფაქტორებში.

სიმსივნის შიგნით ჩამოყალიბებული სისხლძარღვები განსხვავდება ჯანმრთელი ქსოვილის ანალოგებისგან. ისინი სანეისის იღებს არსებული კაპილარების ენდოთელური გამონაზარდებიდან, არასწორი განშტოებებიდან და ასევე ჯანმრთელი ქსოვილის სწორი განტოტებიდან.

უჯრედების ენდოთელური კავშირები ნაკლებად მჭიდროა, სისხლძარღვები უფრო ფოროვანია, მიდრეკილია სისხლდენისკენ. ისინი ასევე აძლევს კიბოს უჯრედებს მათ სისტემაში თავისუფლად გავლის საშუალებას.

ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის რეპროგრამირება

კიბოს უჯრედები არსებობს ნორმალური უჯრედებისგან განსხვავებულ გარემოში და ხასიათდება არაპროლიფერაციული უჯრედებისაგან განსხვავებული კვებითი მოთხოვნებით. ნარმატიული კიბოს უჯრედები სწრაფად მრავლდება. არაავთვისებიანი უჯრედები საკმარისი ჟანგბადის ფონზე ახდენს ATP-ის გენერაციას მიტოქონდრული ოქსიდაციური ფოსფორილირების (OXPHOS) გზით, თითოეული გლუკოზიდან გროვდება 36 ATP, რომელიც შემდეგ იშლება წყლად და ნახშირორჟანგად. უჟანგბადო არეში (ჰიპოქსია) ნორმალური უჯრედები აწარმოებს გლიკოლიზს (ანაერობული პროცესი) და ამ დროს ერთი მოლეკულა გლუკოზის გარდაქმნით გროვდება მხოლოდ ორი ATP მოლეკულა, გვერდითი პროდუქტებია რძემჟავა და პირუვატი.

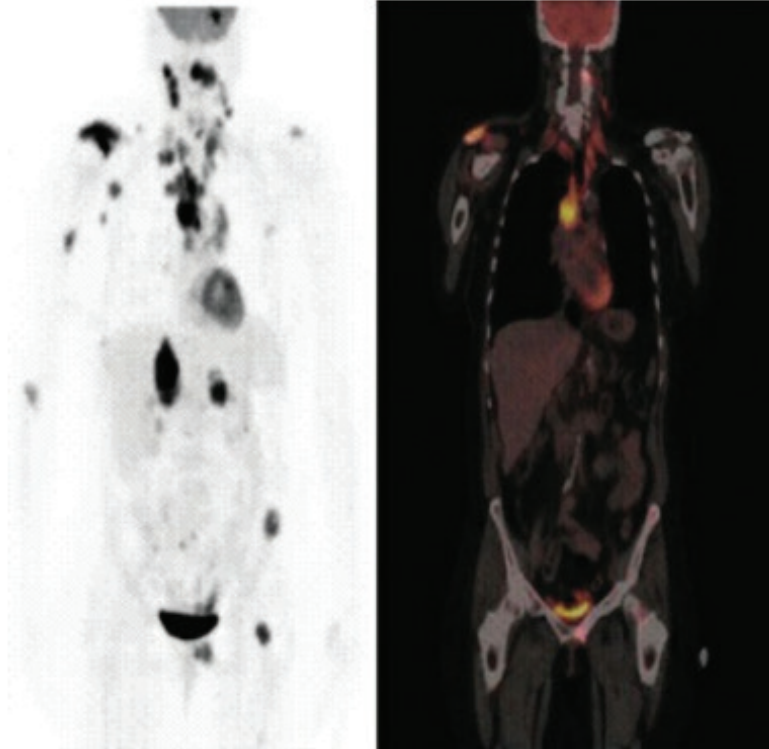
ადეკვატური ჟანგბადის ფონზეც კი კიბოს უჯრედები შეიძლება ვერ იყენებდეს OXPHOS და ამიტომ რეპროგრამირდებიან გლიკოლიზზე (Warburg ეფექტი). Warburg ეფექტი არის გლიკოლიზის პროცესი ჟანგბადის ნორმალურ პირობებში. აქედან მოდის სახელიც აერობული გლიკოლიზი. ფიქრობდნენ, რომ აერობულ გლიკოლიზს ადგილი ჰქონდა სპეციფიური მიტოქონდრიალური დისფუნქციით, მაგრამ ამჟამად ნათელია, რომ აღნიშნული პროცესი არის მაღალრეგულირებადი და ადაპტაციური პროცესი, დამახასიათებელი კიბოს უჯრედებისთვის. OXPHOS-დან გლიკოლიზზე გადართვა იძლევა რძემჟავისა და სხვა გლიკოლიზის პროდუქტების უფრო ეფექტურად გამოყენების საშუალებას ლიპიდების, ნუკლეოზიდების, ამინომჟავების და იმ სხვა მოლეკულების წარმოქმნისთვის, რომელიც საჭიროა უჯრედების სწრაფი ზრდისთვის.

ახალი მოდელი, Warburg-ის უკუეფექტი, გარკვეულ როლს შეიძლება თამაშობდეს გარკვეული კიბოს შემთხვევაში. დიდი ოდენობით ATP-ის დასაგროვებლად კიბოს უჯრედები შესაძლოა აგრძელებდეს OXPHOS-ის გამოყენებას. თუმცა აერობული გლიკოლიზის სანარმოებლად და მეტაბოლიტების სეკრეციისთვის (მაგ., რძემჟავა, პირუვატი), მათ ასევე შეუძლიათ კიბოსთან დაკავშირებული ფიბრობლასტებით (CAFs) მანიპულირებაც (აღბათ რთავენ რა ოქსიდაციურ სტრესს). ამ პროდუქტებს კიბოს უჯრედები იყენებენ ლიმონმჟავას ციკლში (კრებსის ციკლი) OXPHOS-ის „გამოსაკვებად“ და ATP-ის დასაგროვებლად. მეორეული შედეგია CAFs-ში აუტოფაგიის ინდუცირება, რაც აისახება CAFs-ის მოხმარებასა და იმ მასალის რეალიზაციაში, რომელიც საჭიროა კიბოს უჯრედებისთვის ახალი ორგანელების სინთეზისთვის.

აერობული გლიკოლიზის პრომოტორები აქტივირდება ონკოგენებით და მუტაციური სიმსივნე კი - სუპრესორული მოლეკულებით. ონკოგენების (მაგ., RAS, Myc) და მუტანტური სიმსივნე სუპრესორების (მაგ., TP53) კონტროლის ქვეშ GLUT1-ის მომატებული რეგულაცია ზრდის გლუკოზის ტრანსპორტირებას ციტოპლაზმაში. ზემოთ აღნიშნული და სხვა ონკოგენები ან მუტანტური სიმსივნე-სუპრესორული გენები აინჰიბირებს OXPHOS-ს. ამით ხელს უწყობენ აერობული გლიკოლიზური გზის ფუნქციონირებას და შესაბამის მეტაბოლურ გარდაქმნებს, რაც, თავის მხრივ, ხელს უწყობს კიბოს უჯრედების სწრაფ ზრდას.

კიბოს კლინიკურად აღმოსაჩენად შესაძლოა გამოყენებულ იქნას მისი გლუკოზის მაღალი უტილიზაციის უნარი. F-ფლუოროდოქსიგლუკოზა (FDG) უჯრედს შიგნით იქცევა ისე, როგორც გლუკოზა, მხოლოდ ორი საკვანძო განსხვავებული ნიშნით. რადგან მას არ აქვს მნიშვნელოვანი ჰიდროქსილის ჯგუფი, შეუძლებელია მისი დაშლა გლიკოლიზის გზით. ამიტომ FDG აკუმულირდება უჯრედში. რადგან ის მონიშნულია ¹⁸F-ით, შესაძლოა გამოიყენებოდეს პოზიტრონ ემისიური ტომოგრაფიული (PET) სკანირებით. მცირე მეტასტაზური სიმსივნური მასა, რომელიც მოიხმარს დიდი ოდენობით გლუკოზას ადვილად დგინდება აღნიშნული მეთოდით (სურათი 12.4).

სურათი 12.4 პოზიტრონ-ემისიური ტომოგრაფია



დაშლის მიმართ მედეგობა

უჯრედის აპოპტოზური სიკვდილის მიმართ მედეგობა

დაპროგრამებული უჯრედული სიკვდილი (აპოპტოზი) არის მექანიზმი, რომლის საშუალებითაც ცალკეული უჯრედები თვით-ნადგურდება ქსოვილების რემოდელირების პროცესში ან წარმოადგენს უჯრედების არასწორი ზრდისგან დაცვას, რათა არ მოხდეს ავთვისებიანობაში გადაზრდა. ამის გამწვები მექანიზმი შესაძლოა იყოს ორი გზა. შიდა გზა (მიტოქონდრიული გზა) აკონტროლებს უჯრედულ სტრესს. უჯრედული სტრესი მოიაზრებს DNA-ის დაზიანებას, გენომურ არასტაბილურობას, არასწორ პროლიფერაციას, უჯრედგარე მატრიქსის ან მიმდებარე უჯრედებზე ადჰეზიის (მიმაგრების) უნარის კარგვას და სხვა. ამასთან ხასიათდება არანორმალური უჯრედული ფიზიოლოგიით. შიდა გზა აქტივირდება აპოპტოზის უჯრედშიდა აქტივატორებზე (ცნობილია როგორც სიკვდილის რეცეპტორები) პლაზმური მემბრანული რეცეპტორული კომპლექსის მიერთებით.

Bcl-2-ის ოჯახის პროაპოპტოზურ (მაგ., Bcl-2-ასოცირებული X ცილა (BAX) და Bcl-2-ჰომოლოგიური ანტიაგონისტები/მკვლელელები (BAK)) და ანტი-აპოპტოზურ (მაგ., BCL2 (B-უჯრედული ლიმფომა 2) ნევრებს შორის წონასწორობა არეგულირებს აპოპტოზს. ორივე ჯგუფი არეგულირებს პროაპოპტოზური მოლეკულების მიტოქონდრიულ გამოყოფას (მაგ., ციტოქრომი c). როგორც უკვე აღვნიშნეთ, სიმსივნე-სუპრესიული გენის - TP53-ის ექსპრესიაზე მოქმედებს უჯრედშიდა სტრესი, განსაკუთრებით DNA-ის დაზიანება. თუ DNA-ის დაზიანება არააღდგენადია, p53 აქტივირდება ფოსფორილირების გზით და ხელს უწყობს პროაპოპტოზური ფაქტორების ტრანსკრიფციას.

შიდა გზა მიძინებულია მანამ, სანამ აქტივირდება სიკვდილის რეცეპტორები. მნიშვნელოვან რეცეპტორს ეწოდება Fas/CD95 (Fas-ის CD95 ალტერნატიული ნომენკლატურა). Fas-ის ლიგანდის რეცეპტორია (FasL) და ის სიმსივნის ნეკროზ ფაქტორის მოლეკულის მსგავსია (TNF). ციტოტოქსიური T ლიმფოციტები და NK უჯრედები გამოსახავს ზედაპირულ და ხსნად FasL-ს და შესწევთ TNF-ის გამომუშავების უნარი, იწვევს სამიზნე უჯრედების აპოპტოზს. უჯრედშიდა

პროტეინებთან დაკავშირებული Fas რეცეპტორის კომპლექსი (FADD, Fas-ასოცირებული სიკვდილის დომენური სასიგნალო კომპლექსი) არის აპოპტოზის გამშვები მექანიზმი.

ორივე გზა ააქტივებს ინტრაცელულარული ეფექტორი ფერმენტული მოლეკულების სერიას (კასპაზები). პროაპოპტოზური მოლეკულები, გამომუშავებული შიგა გზით მიტოქონდრიების მიერ, ააქტივებს კასპაზ 9-ს და ის კი, თავის მხრივ, ააქტივებს კასპაზ 3-ს. კასპაზ 3 ხლეჩს DNA-ს და სხვა სუბსტრატებს, რაც იწვევს უჯრედის სიკვდილს. შიდა გზის გააქტივება ააქტივებს კასპაზ 8-ს, რაც უშუალოდ მოქმედებს კასპაზ 3-ზე.

აპოპტოზური გზები დარეგულირებულია უმეტესი ფორმის კიბოს შემთხვევაში. TP53 გენში უმეტესი ფუნქციის დამკარგავი მუტაციები იწვევს აპოპტოზის აქტივობის სუპრესიას DNA-ის დაზიანების ფონზე. პრო და ანტი-აპოპტოზურ მოლეკულებს შორის წონასწორობა ან ანტი-აპოპტოზური მოლეკულების შესუსტებული ექსპრესია აისახება მუტაციებში. Bcl-2-ის ქარბი ექსპრესია გვხვდება B-უჯრედული ლიმფომების უმეტესობაში. Bcl-2 ოჯახის სხვა ანტი-აპოპტოზური წევრების ქარბი ექსპრესია ასევე იწვევს ქიმიოთერაპიის მედიკამენტების მიმართ მომატებულ რეზისტენტობას, რომელთა დიდი ნაწილი მოქმედებს აპოპტოზის ინდუქციის გზით. რეზისტენტობის გამომწვევი სხვა მექანიზმები მოიცავს კასპაზის რეგულაციის შემცირებას ან მისი ინჰიბიტორების გამომუშავებას. როგორც არ უნდა იყოს გამოყენებული მექანიზმი ან ამ მექანიზმების კომბინაცია, კიბოს ფორმები წარმატებით ახერხებს აპოპტოზის დათრგუნვას და ზრდის უჯრედების „სიკვდილის“ მიმართ მედეგობას.

სიმსივნის გამომწვევი ანთებები

ისტორიულად მიიჩნეოდა, რომ იმუნური/ანთებითი პასუხი დამლუპველი იყო კიბოსთვის, თუმცა სიმსივნეებმა წარმატებით შეძლეს ამ პროცესების გვერდის ავლა. ახლა გასაგებია, რომ კიბოსა და ანთებით სისტემას შორის ურთიერთქმედება ბევრად უფრო კომპლექსურია. ანთებითმა სისტემამ შესაძლოა ხელი შეუწყოს კიბოს ჩამოყალიბებას. ის შესაძლოა მოგვევლინოს სიმსივნის პროგრესირებისა და გავრცელების ხელშემწყობად.

ქრონიკული ანთება მიიჩნევა კიბოს განვითარების მნიშვნელოვან ფაქტორად ბოლო 150 წლის განმავლობაში. ქრონიკული ანთება ვითარდება ბევრი მიზეზით, მაგ., მზის სხივების ზემოქმედებით, აზბესტის მოქმედებით (მეზოთელიომა), პანკრეატიტის დროს და ინფექციების მოქმედებით. დამატებით, ზოგიერთი ორგანო როგორც ეტყობა სხვაზე მეტად ექვემდებარება ქრონიკული ანთების ონკოგენურ ეფექტს (მაგ., კუჭ-ნაწლავის (GI) სისტემა, პროსტატა, თირონიდული ჯირკვალი). ადამიანები, რომლებსაც აქვთ წყლულოვანი კოლიტი 10 და მეტი წლის განმავლობაში, ნაწლავის კიბოს განვითარების 30-ჯერ მეტი რისკის ქვეშ იმყოფებიან. ქრონიკული ვირუსული ჰეპატიტი (გამონვეული HBV-ით ან HCV-ით) მნიშვნელოვნად ზრდის ლვიძლის კიბოს განვითარების რისკს.

ამის სპეციფიური მაგალითია *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-ის ინფექციით გამოწვეული კუჭის ლორწოვანის ანთებითი პროცესი და კუჭის კიბოს რისკი მსოფლიო პოპულაციის ნახევარზე მეტში. ამ ბაქტერიით გამოწვეული ქრონიკული ინფექცია წყლულოვანი დაავადების ძირითადი მიზეზია და მჭიდრო კავშირშია კუჭის კარცინომასთან, რაც სიკვდილიანობას წამყვანი მიზეზია მთელ მსოფლიოში. ის ასევე ასოცირდება ნაკლებად გავრცელებულ კუჭის ლორწოვან-ასოცირებულ ლიმფოიდურ ქსოვილოვან (MALT) ლიმფომასთან. *H. pylori* ინფექცია ხშირად შექენილია ადრეულ ასაკში-ბავშვობაში და უმეტესად დამახასიათებელია დაბალი სოციალურ-ეკონომიური კლასისთვის. ინფექციების უმეტესობა ასიმპტომურია, გახანგრძლივებულ ქრონიკულ ანთებას შეიძლება მოჰყვეს კუჭის სეკრეციის მომატება, ატროფიული გასტრიტი და თორმეტგოჯას წყლულის განვითარება ან კეთილთვისებიანი უჯრედული პროლიფერაცია, რაც მცირე რაოდენობის ინდივიდებში შეიძლება გადაიზარდოს დისპლაზიურ ცვლილებებში და საბოლოოდ გამოიწვიოს კუჭის ადენოკარცინომის განვითარება. *H. Pylori* ინფექციამ შესაძლოა გამოიწვიოს ინფიცირებული კუჭის უჯრედებში პირდაპირი და არაპირდაპირი გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ცვლილებები, TP53-ის მუტაციის და სპეციფიური გენების მეთილაციის ჩათვლით. პაციენტებში *H. pylori* ინფექციის აღმოფხვრამ დისპლაზიაში გადაზრდამდე, შესაძლოა შეაფერხოს კიბოს ჩამოყალიბება. თუმცა ჯერ კიდევ არ არსებობს საყოველთაო შეთანხმება მოსახლეობის სკრინინგის და მკურნალობის სტრატეგიაზე. MALT ლიმფომა ასოცირებული *H. pylori*-ის ქრონიკულ

ინფექციასთან, შესაძლოა დამოკიდებული იყოს ქრონიკულ ანთებით პროცესსა და ანტიგენურ სტიმულაციაზე. ამ დროს ანტიისხეულებით მკურნალობა შესაძლოა ეფექტური იყოს ადრეული ლიმფომების შემთხვევებში.

ავთვისებიანი ფენოტიპის მქონე უჯრედების განვითარებისას ადგილი აქვს სიმსივნეს, გარემო სტრომასა და იმუნურ/ანთებით სისტემების უჯრედებს შორის კომპლექსურ ურთიერთქმედებას. კიბო არღვევს გარემოს, ინვევს ანთებას და ამ პროცესში ითრევს გარშემო და შორს მდებარე უჯრედებს (მაკროფაგები, ლიმფოციტები და სხვა უჯრედული ანთებითი კომპონენტები). მწვავე ანთებითი პასუხი თავიდან აღიძვრება ინფექციის აღმოსაფხრელად, თუმცა ასევე განაპირობებს შეხორცების პროცესის ინიცირებას და წარმართვას. „წარმატებულ“ სიმსივნეებს შესწევთ ანთებითი უჯრედებით მანიპულაციის უნარი (მოცილების პროცესიდან ფენოტიპზე ზემოქმედებამდე). ეს უჯრედები კავშირშია ჭრილობების შეხორცებასთან და ქსოვილების რეგენერაციასთან. ეს პროცესი გულისხმობს დაზიანებულ ქსოვილებში უჯრედულ პროლიფერაციას, ნეოვასკულარიზაციას და ადგილობრივად იმუნოსუპრესიას. აღნიშნული აქტივობები ხელს უწყობს კიბოს პროგრესიას და ქიმიოთერაპიული აგენტების მიმართ მდგრადობას.

ერთ-ერთი საკვანძო უჯრედი, რაც ხელს უწყობს გადარჩენის პროცესს არის სიმსივნე-ასოცირებული მაკროფაგები, TAM. სიმსივნეები ზოგადად წარმოქმნიან ციტოკინებს და ქემოკინებს, რაც წარმოადგენს ქემოსტატურ ფაქტორებს მონოციტებისა და მაკროფაგებისთვის (მაგ., კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი-1 (CSF1, ასევე ცნობილი როგორც მაკროფაგების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი ანუ M-CSF), ქემოკინ ლიგანდი 2 (CCL2, ცნობილი როგორც მონოციტ ქემოსტატური ცილა 1, ანუ MCP-1)). CCL2-ის დონეები ძუძუს კიბოსა და საყლაპავის კიბოში დაკავშირებულია მაკროფაგების ინფილტრაციასა და სიმსივნის განვითარებასთან. ბევრ სიმსივნეს აქვს TAMs-ის დიდი რაოდენობა, რაც ხშირად ცუდი პროგნოზის მაჩვენებელია. ამრიგად, მონოციტები მიიზიდება სისხლიდან სიმსივნეში, სადაც ისინი მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ. მონოციტებს აქვთ უნარი დიფერენცირდეს სხვადასხვა მაკროფაგულ ფენოტიპად. ეს დამოკიდებულია მიკროგარემოზე. კლასიკური პროანთებითი მაკროფაგები (M1) პირდაპირი მაკროფაგებია მწვავე ანთებით რეაქციაში. ის პასუხისმგებელია ინფექციური აგენტების დაშლისა და მოცილების პროცესზე. შეხორცების პროცესში მეორე ფენოტიპი (M2) გამოიმუშავებს ანთების საწინააღმდეგო მედიატორებს მიმდინარე ანთებითი პროცესის დათრგუნვისთვის და აინდუცირებს უჯრედულ პროლიფერაციას, ანგიოგენეზს და ჭრილობის შეხორცებას. როგორც ჩანს TAMs ახდენს M2-ის ფენოტიპის იმიტაციას.

TAMs აქვს განსხვავებული ციტოტოქსიური პასუხი და გამოიმუშავებს T-ციტოტოქსიური უჯრედების და NK-უჯრედების ბლოკირების უნარს. ის გამოიმუშავებს ციტოკინებს, რაც ხელს უწყობს სიმსივნის ზრდასა და გავრცელებას. TAMs გამოიმუშავებს უჯრედული ზრდის ფაქტორებს (მაგ., TGF-β და ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორი-2 (FGF-2)), რაც ხელს უწყობს სიმსივნური უჯრედის პროლიფერაციას, ანგიოგენეზს და ქსოვილოვან რემოდილირებას, რაც ჭრილობის ფონზე მიმდინარე პროცესების მსგავსია. ისინი ასევე გამოიმუშავებს ანგიოგენეზის ფაქტორებს (მაგ., VEGF), რაც ახდენს ნეოვასკულარიზაციისა და უჯრედშიდა მასალის დეგრადაციის მატრიქსული მეტალოპროტეინაზების (MMPs) ინდუცირებას. საერთო ეფექტი აისახება სიმსივნის ზრდის გაძლიერებაში, სისხლძარღვებში შეჭრაში, ჟანგბადით მომარაგების ზრდასა და ადგილობრივ ქსოვილებში დეგრადირებული მატრიქსის საშუალებით ინვაზიაში.

კიბო-ასოცირებული ფიბრობლასტები (CAFs) ასინთეზირებს უჯრედგარე მატრიქსს, რაც გარს ერტყმის და აღწევს სიმსივნეში. ციტოკინები და ზრდის ფაქტორები ინახება მატრიქსში. CAFs-ის მიერ გამოყოფილი ზრდის ფაქტორები, მეტალოპროტეინაზები, პროტეოგლიკანები და სხვა მოლეკულები ხელს უწყობს კიბოს განვითარებასა და მეტასტაზირებას.

იმუნიტეტის მიერ განადგურების თავიდან აცილება

ბევრი სახის კიბო ახდენს უჯრედის იმ ზედაპირული ანტიგენების ექსპრესიას, რომელიც ჩვეულებრივ იგივე ქსოვილის ნორმალურ უჯრედებში არ ვლინდება. სიმსივნე-ასოცირებული ანტიგენები მოიცავს ონკოგენეზის პროდუქტებს, ონკოგენური ვირუსების ანტიგენებს, ონკოფეტალურ ანტიგენებს (ექსპრესირებული ემბიონულ ქსოვილებში და სიმსივნეებში) და შეცვლილ გლიკოპროტეინებს თუ გლიკოლიპიდებს. ვირუსული და სიმსივნური ანტიგენები მუ-

შავდება სიმსივნის უჯრედების მიერ და უჯრედის ზედაპირზე წარმოდგენილი MHC I კლასის მოლეკულებით. ისინი წარმოადგენს CD8+ T-ციტოტოქსიური უჯრედების სამიზნეს (Tcyto). NK უჯრედები ამოიცნობს შეცვლილ უჯრედულ ზედაპირულ გლიკოპროტეინებსა და გლიკოლიპიდებს. ამ გზით ხდება კიბოს უჯრედების ამოცნობა და განადგურება იმუნური სისტემის მიერ. ლაბორატორიაში T ლიმფოციტები და NK უჯრედები ამოიცნობს და კლავს კიბოს უჯრედებს. კვლევებით გამოიყო ორი კონცეფცია - იმუნური ზედამხედველობა და იმუნოთერაპია. იმუნური ზედამხედველობის ჰიპოთეზის თანახმად უმეტესი განვითარებული ავთვისებიანობა ითრგუნება სიმსივნე-ასოცირებული ანტიგენების მიმართ ეფექტური იმუნური რეაქციით. იმუნოთერაპიის საფუძვლების თანახმად იმუნური სისტემა შესაძლოა გამოყენებულ იქნას სიმსივნე-ასოცირებული ანტიგენებზე ორიენტირებისთვის და სიმსივნეების კლინიკურად გასანადგურებლად. იმუნოთერაპია შესაძლოა წარიმართოს აქტიური, სიმსივნური ანტიგენებით იმუნიზაციის გზით, რათა აღძრას ან გააძლიეროს კონკრეტული კიბოს მიმართ იმუნური პასუხი ან იყოს პასიური პაციენტისთვის სიმსივნური ანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულებისა და ლიმფოციტების ინექციის გზით. თუმცა კიბოსა და იმუნურ სისტემას შორის ურთიერთქმედება უფრო რთულია, ვიდრე თავიდან ეგონათ. ორივე ჰიპოთეზა საკამათოა დღემდე.

რა როლს თამაშობს იმუნური სისტემა კიბოსგან დაცვის თვალსაზრისით? ყველაზე უფრო ნათლად აღწერილი ეფექტური იმუნური პასუხია პროფილაქტიკური და მიმართულია ონკოგენური ვირუსების წინააღმდეგ. რამდენიმე ვირუსი ასოცირდება კიბოსთან. ესენია პაპილომა-ვირუსი (HPV), Epstein-Barr virus ებშტეინ-ბარის ვირუსი (EBV, ასევე ცნობილი როგორც HHV4), კაპოშის სარკომის ჰერპესვირუსი (KSHV, ასევე ცნობილი როგორც HHV8) და ჰეპატიტ B და C ვირუსები. ისინი მსოფლიოში გავრცელებული კიბოს შემთხვევების 15%-ში ვლინდება. საშვილოსნოს ყელის კიბო და ჰეპატოცელულარული კარცინომა ვირუს-ასოცირებული სიმსივნეების 80%-ს შეადგენს.

პრაქტიკულად ყველა საშვილოსნოს ყელის კიბო გამოწვეულია HPV-ს ინფექციით, რაც ინვეს კანის ბაზალური უჯრედების ინფიცირებას და წარმოქმნის მეჭეჭებს. არებობს HPV-ს 120 ტიპი, მაგრამ მხოლოდ 40 აინფიცირებს ადამიანის ლორწოვან გარსს და მხოლოდ რამდენიმე (HPV-16, -18, -31 და -45) ასოცირდება საშვილოსნოს ყელის, ანოგენიტალურ და პენისის კიბოს რისკთან. HPV ინფექციების უმეტესობა ეფექტურად და ფართოდ მუშავდება იმუნური სისტემის მიერ. ამ დროს არ ვითარდება კიბო. კიბო უფრო თავს იჩენს განგრძობითი HPV ინფექციების მქონე ადამიანებში (10 ან მეტი წელი). ამ დროს ვირუსული DNA ინტეგრირდება საშვილოსნოს ყელის ინფიცირებული ბაზალური უჯრედების გენომურ DNA-ში და ხელმძღვანელობს ვირუსული ონკოგენების მუდმივ წარმოებას. ადრეული ონკოგენური HPV ინფექცია დგინდება Papanicolaou (Pap) პაპ-ტესტით, საშვილოსნოს ყელის ეპითელური ნაცხის კვლევის საფუძველზე. Pap ტესტში ატიპიური უჯრედების ადრეული დიაგნოსტიკა მიუთითებს შესაძლო საშვილოსნოს ყელის კარცინომის არსებობაზე, რაც შესაძლოა ეფექტურად იქნას ნამკურნალები. Pap ტესტი ალბათ ყველაზე უფრო ეფექტური კიბოს სკრინინგული ტესტია დღესდღეობით. 30-65 წლის ქალების ჯგუფისთვის დამატებით რეკომენდებულია HPV ტესტირება. ონკოგენური ტიპის HPV-ს საწინააღმდეგო ვაქცინაცია (HPV-16 და HPV-18 (რაც ინვეს საშვილოსნოს ყელის კიბოს 70%-ს) და HPV-6 და HPV-11 (ინვეს გენიტალური მეჭეჭების 90%-ს) დამტკიცებულ იქნა კლინიკური გამოყენებისთვის 2006 წელს. აღნიშნული ვაქცინები გამოიყენება ახალგაზრდა ქალებსა და მამაკაცებში პირველი HPV ინფექციის წინ. ამით შესაძლოა კიბოს პრვენცია.

ქრონიკული B ჰეპატიტის ინფექციები ფართოდაა გავრცელებული აფრიკისა და აზიის ნაწილ ქვეყნებში, რის გამოც 200-ჯერ მომატებულია ღვიძლის კიბოს განვითარების რისკი ამ რეგიონებში. ქრონიკული ჰეპატიტის ინფექციების მატების ტენდენციები აღინიშნება დასავლეთის ქვეყნებში. ღვიძლის კიბოს შემთხვევების 80% მთელ მსოფლიოში გამოწვეულია HBV და HCV ჰეპატიტებით. თავისთავად ეს ჰეპატიტები არ არის კავშირში კიბოსთან, ის მხოლოდ ზრდის მომავალში მისი ჩამოყალიბების რისკს. ღვიძლის ქრონიკული ანთებითი პროცესები განაწყობს ორგანიზმს ჰეპატოცელულური კარცინომის განვითარებისადმი. HBV ვაქცინის ფართოდ გამოყენება იძლევა რწმენას, რომ მკვეთრად შემცირდება ქრონიკული B ჰეპატიტების შემთხვევები და შესაბამისად ჰეპატოცელულარული კარცინომებიც. სამწუხაროდ HCV-ს საწინააღმდეგო ვაქცინა ჯერ არ შემუშავებულა.

სხვა დანარჩენ სიმსივნეებთან ასოცირებული ვირუსების უმეტესობის იმუნოპროფილაქტიკა დღევანდელი მონაცემებით შეუძლებელია. EBV და HHV8 Herpesviridae-ს ოჯახის წევრებია. ზრდასრულთა 90% ინფიცირებულია EBV-ით. ბავშვებში ის ჩვეულებრივ უსიმპტომოდ მიმდინარეობს. მოზარდობის პერიოდში მან შეიძლება გამოიწვიოს ინფექციური მონონუკლეოზი. ვირუსი აზიანებს B ლიმფოციტებს და ასტიმულირებს მათ შეზღუდულ პროლიფერაციას და ლატენტური ხდება ადამიანის სიცოცხლის განმავლობაში. თუ ადამიანი იმუნოდეფიციტით ხასიათდება HIV ინფექციის ან ტრანსპლანტაციის გამო, EBV ინფექციამ შეიძლება გამოიწვიოს B-უჯრედული ლიმფომა. EBV ინფექცია ასევე ასოცირდება ბურკიტის ლიმფომასთან ენდემური მაღარის რეგიონებში და ნაზოფარინგიალურ კარცინომასთან სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიის ჩინურ პოპულაციაში. HHV8 კავშირშია კაპოშის სარკომის განვითარებასთან, რომელიც ადრე ასაკოვან მამაკაცებში შეიმჩნეოდა და ახლა კი მნიშვნელოვნად ვირულენტური ფორმებით თავს იჩენს იმუნოსუპრესიულ პაციენტებში, განსაკუთრებით მათში ვისაც უდასტურდება AIDS. HHV8 ასევე ასოცირდება რამდენიმე იშვიათი სახის ლიმფომასთან. ადამიანის T-უჯრედული ლიმფოტროპული ვირუსი ტიპი 1 (HTLV-1) არის ონკოგენური რეტროვირუსი, რაც დაკავშირებულია ზრდასრულებში T-უჯრედულ ლეიკემიასთან და ლიმფომასთან (ATLL). HTLV-ის გადაცემის გზაა ვერტიკალური გზა (ინფიცირებული მშობლებიდან შვილებზე) და ჰორიზონტალური გზა (მაგ., ძუძუთი კვება, სქესობრივი კავშირი, სისხლის გადასხმა, დაბინძურებული ნემსები). HTLV ინფექცია შესაძლოა იყოს ასიმპტომური და მხოლოდ მცირე რიცხვში ვითარდება ATLL, ხშირად ინფიცირებიდან მრავალი წლის შემდეგ.

ამრიგად იმუნიზაცია კარგ შედეგებს იძლევა ვირუს-ინდუცირებადი კიბოს პრევენციისას. იმუნური გადარჩენის ჰიპოთეზის თანახმად იმუნური კომპონენტები, განსაკუთრებით T უჯრედები, აკონტროლებს ორგანიზმში მიმდინარე პროცესებს და ანადგურებს ახლად წარმოქმნილი სიმსივნეების უმეტეს ნაწილს, თუმცა ეს ეხება არავირუსული წარმომავლობის სიმსივნეებს. თუ ეს თეორია სწორია მაშინ, იმუნოსუპრესიული მედიკამენტების გამოყენება და გენეტიკური ან შეძენილი იმუნოდეფიციტი სავარაუდოდ უნდა ზრდიდეს ყველა ტიპის კიბოს ჩამოყალიბების რისკს. თუმცა პათოლოგიური იმუნური პასუხი ზოგადად ზრდის მხოლოდ ლიმფოიდური კიბოს განვითარების რისკს, რომელთაგანაც ბევრი ვირუს დამოკიდებულია. მაგ., ადამიანები, რომლებიც გადაიან ძლიერი იმუნოსუპრესიული მედიკამენტებით მკურნალობას ქრონიკულად (მაგ., როგორცაა თირკმელებისთვის, გულისთვის, ღვიძლის ტრანსპლანტაციისთვის განკუთვნილი მედიკამენტები) მნიშვნელოვნად ზრდის ვირუს-ასოცირებული კიბოს განვითარების რისკს (EBV-ით გამოწვეული non-Hodgkin (არაჰოჯკინის) ლიმფომას რისკი იზრდება 10-ჯერ და HHV8-ით გამოწვეული კაპოშის სარკომას რისკი მატულობს 1000-ჯერ). იგივე იმუნოდეფიციტურ პაციენტებში მცირედ მატულობს ფილტვისა და ნაწლავის კიბოს განვითარების ალბათობა (ალბათ იმ ადგილებში მომატებული ანთებითი პროცესების გამო) და რაოდენობის მატება არ აღინიშნება ძუძუს და პროსტატის კიბოს შემთხვევებში.

ბევრი სიმსივნისას აღინიშნება სიმსივნე-ინფილტრაციული ლიმფოციტების სიუხვე (TILs). თუმცა იმუნური უჯრედები ხშირად გვხვდება სიმსივნეებში, სადაც ანტისიმსივნური ეფექტი უშედეგოა და პირიქით როგორც ჩანს კიბოს უჯრედები მშვენივრად იყენებს სათავისოდ იმუნურ და სტრომულ კომპონენტებს ქსოვილის რემოდელირებისთვის, ახალი სისხლძარღვების განვითარებისა და მეტასტაზირებისთვის. NK უჯრედები სიმსივნეებში მცირე ოდენობითაა. პრედომინანტური TILs არის T-რეგულატორული (Treg) უჯრედები. Treg უჯრედები არის CD4+ უჯრედები, რაც დიფერენცირდება სპეციფიური ციტოკინების კონტროლის ქვეშ, განსაკუთრებით - TGF- β -ის ქვეშ. Treg უჯრედების როლი ქრილობის შეხორცების პროცესში არის იმუნური პასუხის კონტროლი ან შეზღუდვა, რათა მასპინძლის ქსოვილი დაცული იქნას აუტოიმუნური პროცესებისგან. სიმსივნეების შემთხვევაში მათი როლის მანიპულირება ხდება, რათა მოხდეს პათოლოგიური ანტისიმსივნური იმუნური პასუხის თავიდან არიდება და უზრუნველყოფა ციტოკინებით სიმსივნური უჯრედის პროლიფერაციისა და გავრცელების მიზნით. Treg უჯრედები და TAMs, სხვა სტრომულ უჯრედებთან ერთად, გამოიმუშავენ TGF- β -ს და ინტერლეიკინ 10-ს მაღალი კონცენტრაციით (IL-10). IL-10 არის იმუნოსუპრესიული ციტოკინი, რაც ამცირებს T-ჰელპერ 1 უჯრედების (Th1) და Th2-ის აქტივობებს, თრგუნავს ანტიგენის ამოცნობის უნარს და Th უჯრედების მიერ პროლიფერაციას. ასევე თრგუნავს CD8+ T-ციტოტოქსიური (Tcyto) უჯრედების ამოცნობის, პროლიფერაციისა და სიმსივნური უჯრედების კვლის უნარს. თანამე-

დროვე ქიმიოთერაპიული მკურნალობის მიზანია შექცევადი გახადოს აღნიშნული დამოკიდებულება და ხელი შეუწყოს T-უჯრედულ-მედიაციური სიმსივნური უჯრედების კვდომას.

სიმსივნის მიკროგარემოში იმუნოსუპრესიული ფაქტორების რეალიზაცია იწვევს სიმსივნის ქიმიოთერაპიისა და რადიოთერაპიის მიმართ მედეგობის ზრდას. სისხლსა და ლიმფურ კვანძებში Treg უჯრედების მომატებული დონე და სიმსივნის ინფილტრაცია კორელაციაშია ძუძუსა და კუჭ-ნაწლავის სისტემის სიმსივნეების ცუდ გამოსავალთან. არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს პროგრესიისას Treg და Tcyto უჯრედების მომატებული თანაფარდობა დაკავშირებულია პლატინის პრეპარატებზე დაფუძნებულ ქიმიოთერაპიის ცუდ პასუხთან. იმუნოსუპრესიული ციტოკინები ასევე ამცირებს კიბოს უჯრედების მგრძობელობას იმუნური მედიატორებით გამონვეული კვდომის მიმართ. სიმსივნის შიგნით უჯრედების მომატებული ჰეტეროგენურობით ანტიგენ-უარყოფითი კიბოს უჯრედის ქვევარიანტები შესაძლოა შერჩევითად გადაიზარდოს იმუნო-მგრძობიარე უჯრედებში. ზოგიერთი ვარიანტი შესაძლოა იწვევდეს კონკრეტული ანტიგენების წარმოქმნას ან ანტიგენ-წარმდგენ MHC I კლასის სუპრესიას. სხვა ციტოკინები, როგორც ჩანს, ზრდის კიბოს უჯრედის რეზისტენტობას აპოპტოზის მიმართ. მაგ., Th2 ციტოკინ IL-4 ზრდის თიროიდული კიბოს მედეგობას ქიმიოთერაპიის მიმართ, Th უჯრედების (ადიპოციტები) და ფიბრობლასტების მიერ გამომუშავებული IL-6 ააქტივებს ძუძუს კიბოს შემთხვევაში გადარჩენადობას, რასაც მოსდევს რადიოთერაპიის მიმართ რეზისტენტობის განვითარება. ადიპოციტები ხელს უწყობს ანტი-აპოპტოზური ფაქტორ Bcl-2-ის ტრანსკრიფციას ლეიკოზურ უჯრედებში.

ინვაზიისა და მეტასტაზირების აქტივაცია

კიბოს უჯრედების მეტასტაზები ვრცელდება მათი აღმოცენების ადგილიდან მოშორებულ ადგილებში, სხვა ქსოვილებსა და ორგანოებში. მეტასტაზი კიბოსთვის დამახასიათებელი მოვლენაა და კიბოთი გამონვეული სიკვდილის ძირითად მიზეზს წარმოადგენს. კიბო, რომელიც არ მეტასტაზირებს, ხშირად ინკურნება ქირურგიული ჩარევის, ქიმიოთერაპიისა და დასხივების გზით. იგივე თერაპიული საშუალებები არაეფექტურია მეტასტაზირებული კიბოს შემთხვევებში. მაგ., ქალები საწყისი სტადიის კიბოს შემთხვევაში შესაბამისი მკურნალობისას 5-ზე მეტ წლიანი რემისიით ხასიათდებიან 90%-ში, მაშინ როცა მეტასტაზირებისას ეს 5 წლიანი მაჩვენებელი აღინიშნება მხოლოდ პაციენტთა 30%-ში. ფუნდამენტური და კლინიკური მზარდი კვლევების საფუძველზე კიდევ უფრო ნათელი ხდება მეტასტაზირების ბიოლოგიური პრინციპები, რაც იძლევა იმედს, რომ შემუშავებული იქნება დიაგნოზირებისა და მკურნალობის ახალი ეფექტური მიდგომები.

როგორ იძენენ კიბოს უჯრედები მეტასტაზირების უნარს? მეტასტაზირება ძალიან არაეფექტური პროცესია. კიბოს უჯრედებმა უნდა გადალახონ რამდენიმე ფიზიკური და ფიზიოლოგიური ბარიერი, რათა გადარჩენენ, გამრავლდნენ და პროლიფერირდნენ მოცილებულ ადგილებში. ამასთან, ეს ადგილი კომფორტული უნდა იყოს კიბოს უჯრედების ზრდისთვის. სიმსივნის მიკროგარემოში ცვლილებები ბიძგს აძლევს მეტასტაზირების პროცესს და შესაძლოა მოიცავდეს სტრომის უჯრედულ ადაპტაციას სიმსივნური მასის და სიმსივნის შიდა ჰიპოქსიის ზრდისთვის. სიმსივნის მიკროგარემოში მრავალფეროვნების ზრდის ფონზე ვითარდება ზოგიერთი ბევრი, ახალი უნარის მქონე კიბოს უჯრედები, რაც ხელს უწყობს მეტასტაზირებას. მეტასტაზირებულ ფორმაში გადასვლის მოდელს ეპითელურ-მეზენქიმური გადასვლა ეწოდება.

ეპითელურ-მეზენქიმური გადასვლა ყველაზე უფრო ფართოდ აღწერილია კარცინომებისთვის, რაც იწყება მაღალი დიფერენციაციისა და პოლარიზაციის ეპითელური უჯრედებიდან (რაც ახდენს სტრუქტურირებული ფარის ფორმირებას, რომლის სტაბილიზება ხდება მეზობელ უჯრედებთან და ბაზალურ მემბრანასთან მრავალგვარი ადჰეზიის გზით). ამის მაგალითია უჯრედგარე კოლაგენების ბადე და სხვა შემაერთებელი ქსოვილის ცილები. თუმცა ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის ხარისხი ასახული პირველად კარცინომაში შესაძლოა ადეკვატური იყოს სიმსივნის ადგილობრივი ექსპანსიისთვის. სიმსივნური უჯრედები ინარჩუნებს ეპითელურის მსგავს მახასიათებლებს, რაც ხელს უშლის დისოციაციას და წარმატებულ მეტასტაზირებას დისტალურ ადგილებში. უჯრედული დიფერენციაციის მეტი ხარისხი აუცილებელია იმ ფენოტიპის ჩამოსაყალიბებლად, რომელიც შეძლებს გამოეყოს პირველად სიმსივნეს და აყვავდეს პოტენციურად მტრულ მეორეულ ადგილზე. ეს არის ჯერ კიდევ ნაწილობრივ ეპითელურ-მსგავსი

კარცინომიდან უკვე არადიფერენცირებად მეზენქიმურ-მსგავს ფენოტიპზე დაპროგრამებული გადასვლის შედეგი. მსგავს პროცესს აქვს ადგილი ენდოთელური სანყისის მქონე სიმსივნეებში (ენდოთელურ-მეზენქიმური გარდაქმნა).

EMT, პროცესი, რომელიც, როგორც წესი, გვხვდება ემბრიონის განვითარებისას, ასევე აღინიშნება ქრონიკული შეზოცებისა და ქსოვილების აღდგენისას. ზოგადად, უჯრედებს, რომლებიც გარდაიქმნენ მეზენქიმურ-მსგავს ფენოტიპად, ახასიათებთ პოლარობის კარგვის ხარჯზე ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიის დათრგუნვა, მიგრაციის უნარის გაზრდა და აპოპტოზის მიმართ მომატებული რეზისტენტობა. ასევე ეს უჯრედები უჩვენებენ სხვა ტიპის უჯრედებში რედიფერენცირების უნარს. აღნიშნული ფენოტიპი უმეტეს შემთხვევებში ისაზღვრება ციტოკინებითა და ქემოკინებით, რომელიც გამოიშავდება სიმსივნის მიკროგარემოში. IL-8 განაპირობებს EMT-ში კარცინომის უჯრედების ეფექტურ მოძრაობას.

ინვაზია, ანუ ლოკალური გავრცელება, მეტასტაზირების წინა პირობაა. მის ადრეულ სტადიებზე ლოკალური ინვაზია შესაძლოა გამოვლინდეს სიმსივნის პირდაპირი შეჭრით. საბოლოოდ, უჯრედები მიგრირებენ პირველადი სიმსივნიდან შორს და იჭრებიან გარშემო ქსოვილებში. ინვაზია რამდენიმე საფეხურიანი პროცესია EMT-ის ფარგლებში, რაც მოიცავს უჯრედიდან-უჯრედზე შემცირებულ ადჰეზიას, გარშემო უჯრედგარე მატრიქსის მონელებას და ინდივიდუალური კიბოს უჯრედების მობილობის გაზრდას. TGF- β იწვევს ცვლილებებს E-cadherin-ის (მჭიდრო კავშირის ინტეგრარული კომპონენტი) და β 4-integrin-ის ექსპრესიაში სარძევე ჯირკვლის კიბოს უჯრედებში. E-cadherin-ის კარგვა კერძოდ აძლევს უჯრედებს ექსტრაცელულური მატრიქსიდან მოშორების საშუალებას და ამის შემდეგ ისინი მზად არიან შემდგომი მიგრაციისთვის.

TAMs-ის და სხვა ტიპის უჯრედების ჩართვა ინვაზიის პროცესში ძალიან მნიშვნელოვანია. უჯრედები ჩვეულებრივ უჯრედგარე მატრიქსზეა მიმაგრებული (ECM). TAMs და სხვა სტრომული უჯრედები გამოიშავებს პროტეაზებს და პროტეაზა აქტივატორებს, როგორცაა MMPs და პლაზმინოგენ აქტივატორები, რომელიც ხელს უწყობს შემაერთებული ქსოვილის კაფსულაციის და სხვა სტრუქტურული ბარიერების მონელებას. გარემო ECM-ის დეგრადაცია წარმოადგენს გზას, რომლითაც უჯრედები ახერხებს გადაადგილებას ბიოაქტიური პეპტიდების გამოყოფის ხარჯზე. ეს მომავალში ასტიმულირებს სიმსივნის ზრდასა და მობილობას.

ნორმალური უჯრედები ECM-დან გამოცალკეების შემდეგ გადის ანოიკის, აპოპტოზის ერთ-ერთ ფორმას. სიმსივნის უჯრედები ადაბტირებული ჰიპოქსიურ გარემოსთან რეზისტენტულია აპოპტოზის მიმართაც, რაც ხშირად ხდება ნორმალური უჯრედული სიკვდილისა და ამ უჯრედის კარგვის მიზეზი. EMT-ის პროცესი ხშირად ზრდის აპოპტოზის მიმართ მედეგობას. მაგ., ნეირობლასტომა, პროაპოპტოზური კასპაზ 8 გენის დანაკლისით, ხასიათდება აპოპტოზის გვერდის ავლის (კარგავენ რა ინტეგრინს) და მეტასტაზირების გაძლიერებული უნარით, იგივე კასპაზ 8-ის დაბალი დონის მქონე უჯრედებთან შედარებით. შესაბამისად, ინდივიდები, რომელთაც კასპაზ 8-ის დაბალი მაჩვენებელი აქვთ, ხასიათდებიან ცუდი გამოსავლით.

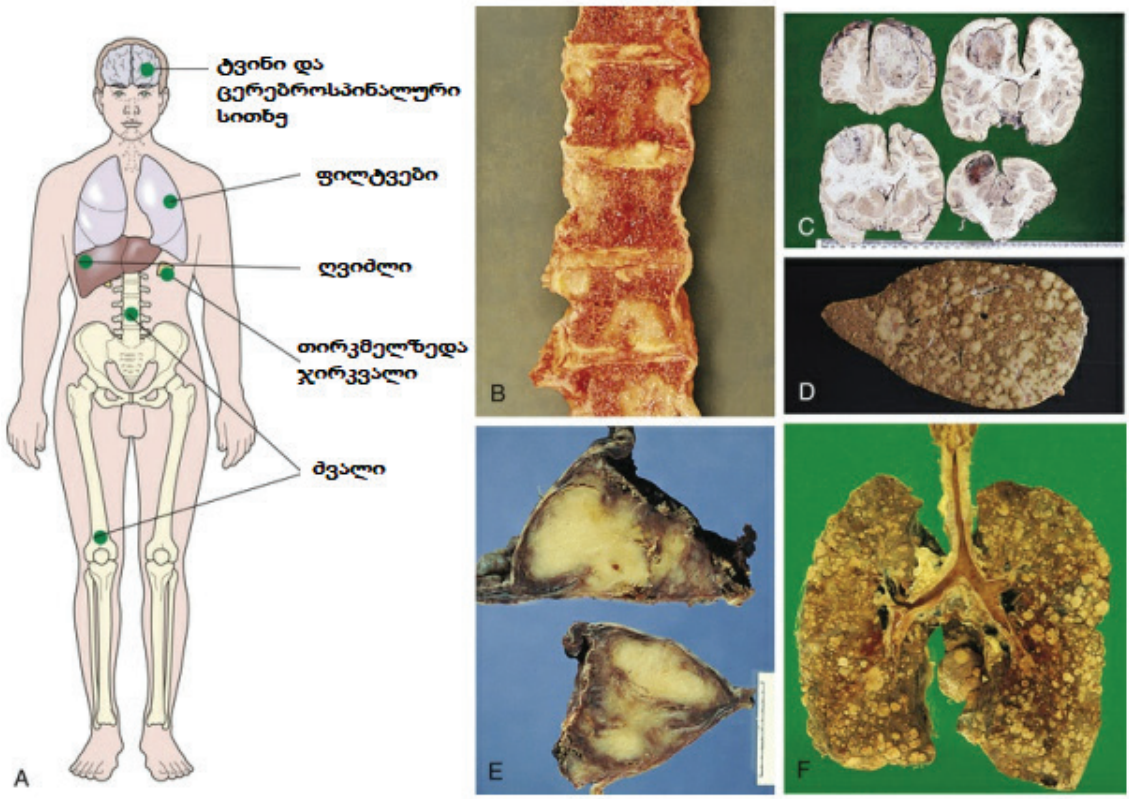
მოშორებულ ადგილებში მეტასტაზირებისთვის კიბოს უჯრედებს უნდა შეეძლოთ სისხლსა და ლიმფაში გადასვლა. ამოცანა მარტივდება ნეოანგიოგენეზისა და ლიმფოანგიოგენეზის VEGF ფაქტორებით სტიმულაციის ფონზე. ECM-დან გამოყოფისა და ბაზალური მემბრანის მონელების შემდეგ, მობილურ კიბოს უჯრედებს უჩნდებათ წვდომა ცირკულაციასთან. ამას, როგორც ჩანს, ხელს უწყობს ახლად წარმოქმნილი არაჰერმეტიული სისხლძარღვები და მათი მიზიდვა ქიმიოატრანტანტების საშუალებით. ცირკულაციისას მეტასტაზურ უჯრედებს უნდა ჰქონდეთ ფიზიოლოგიური სტრესის მიმართ მედეგობა, რაც თავს იჩენს ლიმფურ სადინრებსა თუ სისხლძარღვებში გადაადგილებისას იმუნური კომპონენტების ზემოქმედების გამო. ამ პროცესის ერთ-ერთი განმაპირობებელი მექანიზმია სიმსივნის უჯრედების მიერთება სისხლის თრომბოციტებზე, რის ხარჯზეც ისინი იღებენ არაავთვისებიანი სისხლის უჯრედების დამცავ გარსს, რაც ერთდროულად იცავს სიმსივნურ უჯრედებს და ქმნის მცირე სიმსივნურ ემბოლიას, ანუ თრომბს, რაც ხელს უწყობს კიბოს გადარჩენას მოშორებულ ადგილებში.

კიბოს უჯრედები ვრცელდება ვასკულარული და ლიმფური გზით. კიბოს ნეოვასკულარიზაცია აძლევს ავთვისებიან უჯრედებს პირდაპირ წვდომას ვენურ სისხლსა და ლიმფური სადინრების დრენირებაზე. ვენური და ლიმფური დრენირების ბადე (პირველად სიმსივნესთან ასოცირებული) ხშირად განსაზღვრავს მეტასტაზირების შაბლონს. ამ გზით შესაძლოა მრავლდებოდეს ცალკეული უჯრედები, ჯგუფები და სიმსივნური ფრაგმენტებიც კი. ლიმფური და ვენური სა-

დინრების ანატომიური მოდელი გვეხმარება გავიგოთ, თუ როგორ ხვდება ნაწლავის სიმსივნე ღვიძლში, ღვიძლის კიბო ვრცელდება ფილტვებში კარის ვენის გავლით, ფილტვის კიბო სისტემური ცირკულაციის გავლით აღწევს ტვინში და ძუძუს კიბო კი - ლიმფური გზების გავლით ილ-ლის ლიმფურ კვანძებში (სურათი 12.5). კიბოს ბევრი სახეობა ხშირად ვრცელდება პირველად რეგიონურ ლიმფურ კვანძებში და შემდეგ სისხლის ნაკადით გადადის სხვა ორგანოებში.

სურათი 12.5 მეტასტაზების გავრცელება

- B - მეტასტაზი ხერხემალში
- C - მეტასტაზი ტვინში
- D - მეტასტაზი ღვიძლში
- E - მეტასტაზი თირკმელზედა ჯირკვალში
- F - მეტასტაზი ფილტვებში



სხვადასხვა სიმსივნე სხვადასხვა ადგილის მიმართ აქვთ მიდრეკილება და იქ ვრცელდება ხოლმე. ეს პროცესი ჯერ კიდევ აუხსნელია. მეტასტაზური ძუძუს კიბო ხშირად ვრცელდება სისხლის ნაკადის საშუალებით ძვლებში, იშვიათად თირკმელში ან ელენთაში, მაშინ როცა ლიმფომა ხშირად მეტასტაზირებს ელენთაში და იშვიათად ძვლებში. ერთ-ერთი კვლევისას სხვადასხვა ტიპის კიბოს უჯრედები შეყვანილ იქნა თაგვების საძილე არტერიებში. აღმოჩნდა, რომ კიბოს უჯრედების იდენტური სისხლის ნაკად-მედიაციური გავრცელების მიუხედავად, უჯრედის თითოეული ტიპი ავლენდა კიბოს ტვინის სხვადასხვა ადგილში მეტასტაზირებას. ეს ქსოვილოვანი სელექციურობა როგორც ეტყობა გამონვეულია სპეციფიური ურთიერთქმედებით კიბოს უჯრედებსა და სხვადასხვა ორგანოს პატარა სისხლძარღვების სპეციფიურ რეცეპტორებს შორის. ექსპერიმენტული მეტასტაზური კვლევებით მეცნიერები ცდილობენ თაგვებში ამ ქსოვილოვანი სპეციფიურობის მოლეკულური მიზეზების ახსნას. ამის მაგალითია ფილტვებში ლამინინ-5 რეცეპტორებზე მიერთებულ **α3β1** ინტეგრინისა და ძუძუს კიბოს უჯრედებზე არსებულ **CXCR4** ქემოკინ რეცეპტორის შორის (რაც ხელს უწყობს ფილტვის ქსოვილზე დაბრუნებას ლიგანდ **CXCL12** ექსპრესიით) ურთიერთქმედება.

კიბოს ახალ ლოკაციებზე მეტასტაზირების უნარი მოითხოვს მის ამ უცხო გარემოში გადარჩენას და კომპლექსური და ჰეტეროგენული სიმსივნეების ფორმირებას. ზოგიერთ შემთხვევებში ეს სიმსივნის მაინიცირებელი უჯრედები იშვიათია. ადამიანის სიმსივნეების თავგებში გადატანისას ისინი იზრდება და მეტასტაზირებს. ჩატარდა კვლევები იმის ასახსნელად, თუ როგორ ახერხებს მცირე კიბოს უჯრედები სიმსივნური წარმონაქმნის ფორმირებას. ადამიანის მსხვილი ნაწლავის კიბოს 10000 უჯრედიდან მხოლოდ ერთს შესწევს უნარი ხელახლა წარმოქმნას კომპლექსი და ჰეტეროგენური მსხვილი ნაწლავის კიბო თავგებში, თუმცა ადამიანის მელანომის 4 უჯრედიდან ერთს შუძლია შესაბამის თავგებში კომპლექსური სიმსივნის ინიცირება. ამრიგად, პოტენციურად მეტასტაზური უჯრედები შესაძლოა მკვეთრად განსხვავდებოდეს კონკრეტული კიბოს შესაბამისად.

დიფერენცირების ხარისხი შესაძლოა იცვლებოდეს, მაგრამ EMT-ს დაქვემდებარებულ უჯრედთა უმრავლესობა იძენს ღეროვანი უჯრედების თვისებებს, რაც განაპირობებს ახალ მიკროგარემოში საწყის ზრდას. EMT არ არის სტაბილური გადასვლის პროცესი; მეტასტაზირების ადგილას დაფუძნების შემდეგ სიმსივნე კვლავ იძენს პირველადი სიმსივნისთვის დამახასიათებელ ზოგიერთ თვისებას, რითიც გარკვეულწილად უბრუნდება თავის ეპითელურ საწყისებს. რადგან მეტასტაზირება მოითხოვს ყოველი საფეხურის წარმატებით დასრულებას, შესაძლოა არსებობდეს მისი შეწყვეტის შანსიც.

თუმცა მეტასტაზირებას ყოველთვის როდი მივყავართ პროლიფერაციამდე ახალ ადგილზე. ზოგიერთი კიბოს უჯრედი კი გადარჩება ახალ გარემოში, მაგრამ არ განიცდის პროლიფერაციას მეტასტაზირების წყაროს წარმოქმნით. ეს კიბოს უჯრედები სავარაუდოდ მიძინებულ მდგომარეობაში რჩება. უჯრედული მიძინება არის უჯრედების სტაბილური არაპროლიფერაციული მდგომარეობა, რომელიც შექცევადია. ამ მდგომარეობაში უჯრედები შესაძლოა არსებობდეს წლების განმავლობაში. ორი მესამედი ძუძუს კიბოს შემთხვევებისა ვლინდება ხუთ წლიანი უსიმპტომო წინა პერიოდის შემდეგ. სხვა მდგომარეობაში ცალკეული სიმსივნური უჯრედები შესაძლოა ზოგიერთ პირებში აღმოჩენილ იქნას სისხლში რამდენიმე წლიანი რემისიის შემდეგაც. მეტასტაზების მქონე ბევრ ადამიანს შესაძლოა ეს მეტასტაზები კლინიკურად არც უვლინდებოდეს. კიბოს უჯრედების მიძინება საკმაოდ გავრცელებული მოვლენაა, ანამნეზში კიბოს არარსებობის შემთხვევაშიც კი. კიბოს არ მქონე გარდაცვლილ ადამიანებზე ჩატარებული კვლევებით ამ ადამიანებს აღენიშნებათ კიბოს მიძინებული უჯრედები და მათი ადაპტირება ავთვისებიანი წარმონაქმნების ფორმირებით შესაძლოა არც აღინიშნებოდეს.

დღემდე უცნობია კიბოს უჯრედების მიძინებულ მდგომარეობაში ყოფნისა და მათი ამ მდგომარეობიდან გააქტივების მიზეზები. მიძინება შესაძლოა უჯრედების ან გარემოს თავისებურებებით იყოს განპირობებული. პაციენტები კიბოს კლინიკური გამოვლინებებით, შესაძლოა ძალიან ადრე გამოყოფდეს დისემინირებულ სიმსივნურ უჯრედებს პრემეტასტაზური დაზიანებებიდან. ეს ადრეული უჯრედები შესაძლოა მეტასტაზური ფენოტიპისთვის არაადეკვატური მიმართულებით განვითარდეს და ვერ ჩაითრიოს უჯრედები სტრომაში და ვერ გამოიწვიოს ანგიოგენეზი. კიდევ ერთი თემა უკავშირდება ნიშის წარმოქმნას. არ არის ნათელი, გამოყოფს თუ არა კიბო ფაქტორებს სისხლის ნაკადში და ამზადებს თუ არა ნიშებს მეტასტაზირებისთვის. თუ ეს მიდგომა სწორია, მაშინ ადრე დათესილი კიბოს უჯრედები შესაძლოა შეეჯახოს მოუშვადებელ ნიშებს, რაც განაპირობებს კიდევ მიძინებას. აუცილებელია მიძინების პროცესის ზუსტი გააზრება, რადგან კიბოს მკურნალობის დღეს არსებული მიდგომები ვერ იძლევა სასურველ შედეგებს.

კიბოს კლინიკური გამოვლინება პარანეოპლასტური სინდრომი

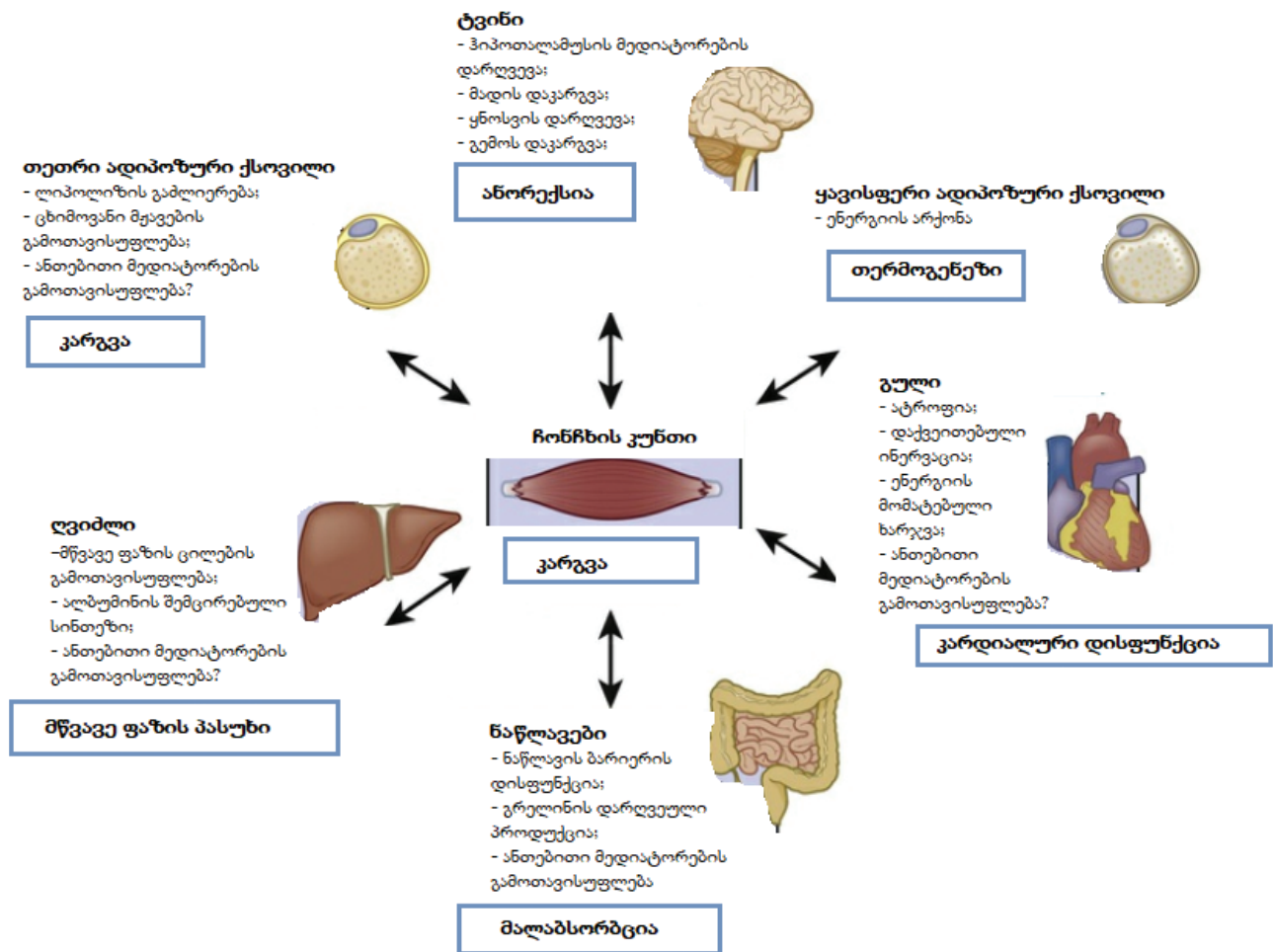
პარანეოპლასტური სინდრომი არის სიმპტომების კომპლექსი, რაც გამოწვეულია სიმსივნით, მაგრამ არა სიმსივნური მასის პირდაპირი ლოკალური ეფექტით. ის უმეტეს წილად სიმსივნის მიერ გამოთქმული ბიოლოგიური ნივთიერებების (მაგ., ჰორმონები) ან სიმსივნის მიერ აღძრული იმუნური პასუხის შედეგია. მაგ., კარცინოიდური სიმსივნეების პატარა ფრაქცია გამოიმუშავებს ჰორმონებს, სეროტონინის ჩართვით, სისხლის ნაკადში და იწვევს შენითლებას, დიარეას, ხიხინსა და გახშირებულ გულისცემას. კიბოს გარკვეული სახეობა ანტისხეულების საშუალებით მოქმედებს იმუნურ პასუხზე, რაც გავლენას ახდენს სისტემაზე სხვადასხვა ნე-

ვროლოგიური დარღვევის გამოვლინების სახით. ეს კი, თავის მხრივ, თვეების განმავლობაში შეიძლება პირველი სიმპტომი იყოს, რაც წინ უსწრებდეს კიბოს სხვა სიმპტომების გამოვლინებას. თუმცა არცთუ ხშირად, მნიშვნელოვნებას იძენს პარანეოპლასტური სინდრომები, რომელიც შეიძლება წარმოადგენდეს უცნობი კიბოს ყველაზე ადრეულ გამოვლინებას და ინდივიდებში შეიძლება იყოს სერიოზული შეუქცევადი და ზოგჯერ სიცოცხლისთვის საშიში პროცესების გამომწვევი.

კახექსიის მოლეკულური მექანიზმი

კახექსია არის მულტიორგანული სინდრომი, რომლის დროსაც ენერჯის მიღება მცირდება და დანახარჯები კი იზრდება (სურათი 12.6). ენერჯის მიღება და ხარჯვა დამოკიდებულია სიმსივნის ტიპსა და მისი განვითარების ფაზაზე. რადგანაც ადამიანები, რომლებიც იმყოფებიან სრულ პარენტალურ კვებაზე, მაინც კარგავენ წონას, მოსვენებულ მდგომარეობაში ენერჯის გაზრდილი ხარჯვა შეიძლება გახდეს კარგვის სინდრომის გამომწვევი მიზეზი. მკვლევარები შეისწავლიან მიტოქონდრიისა და სარკოპლაზმური რეტიკულუმის (SR) როლს კუნთების ფუნქციაში და მის კავშირს კახექსიის პროცესთან. ამ ფუნქციებთან დაკავშირებული ჰიპოთეზა მოიცავს პეროქსისომური პროლიფერატორ-აქტივირებულ რეცეპტორ- γ კო-აქტივატორ-1 α (PGC1 α) რაოდენობის მატებას, რაც ააქტივებს მიტოქონდრიალურ ცილებს (Mitofusin-2 [MFN2]). ეს ცილები ურთიერთქმედებს კუნთოვან SR-სთან და აკონტროლებს ორგანოთაშორის კალციუმის სიგნალის გადაცემის პროცესს (Ca^{++}). ამიტომ ერთ-ერთი ჰიპოთეზის თანახმად PGC1 α -ის ჭარბი წარმოება ააქტივებს MFN2-ის ექსპრესიას, რასაც მიყვავართ Ca^{++} -ის დისრეგულაციამდე და ეს კი მჭიდრო კავშირშია კუნთოვან განლევასთან. კუნთოვანი სისუსტე და დაღლილობა კავშირშია კუნთოვანი უჯრედების მიოფიბრილარული ცილების კარგვასთან. ცილებისა და ამინომჟავების მეტაბოლიზმის ანომალიები აღინიშნება კახექსიური ადამიანის კუნთებში.

სურათი 12.6 კახექსია



კუნთების შემდგომ განლევას ხელს უწყობს აპოპტოზის გაძლიერება და რეგენერაციის უნარის დაქვეითება. ცილის ცვლაში ბევრი სასიგნალო გზაა ჩართული, რასაც მივყავართ განლევის პროცესთან. ეს პროცესი აქტივირდება ანთებითი მედიატორებით: ციტოკინების, მიოსტატინის და სიმსივნური წარმომავლობის ფაქტორების ჩათვლით. ამასთან, miRNAs შესაძლოა ჩართული იყოს ცხიმოვანი ქსოვილის დაშლის სტიმულაციაში. კიბოსთან ასოცირებულ კახექსიაში ჩონჩხური კუნთების გალევის მთავარი მიზანია თეთრი ცხიმოვანი ქსოვილის კარგვა (WAT). ფიქრობენ, რომ WAT-ის კარგვა შესაძლოა კავშირში იყოს (1) მომატებულ ლიპოლიზთან, (2) ლიპოპროტეინ ლიპაზას აქტივობის შემცირებასთან (LPL), (3) ცხიმოვან ქსოვილებში შემცირებულ ახალ ან *de novo* (ხელახალ) ლიპოგენეზის პროცესთან. ახალი მონაცემებით უფრედები გადის „გაყავისფერების *browning*“ პროცესს კახექსიის პერიოდში, რა დროსაც ისინი გარდაიქმნებიან კრემისფერ ე.წ. BAT-მსგავს უფრედებად. „*Browning*“ პროცესი ასოცირდება გაზრდილ თერმოგენეზთან. სიმსივნური კომპონენტები, როგორცაა IL-6 (რომელიც ასევე შესაძლოა გამოიყოს იმუნური უფრედების მიერ) და პარათიროიდული ჰორმონ-დაკავშირებული ცილა (PTHrP), შესაძლოა იყოს თერმოგენეზის წარმართველი.

უჩვეულო და არასასიამოვნო კომპონენტი კიბოს მკურნალობისას არის პიროვნების ადრეული დანაყრება ანუ დაკმაყოფილების ადრეული შეგრძნება რამდენიმე ლუკმის მიღებისთანავე. საკვების მიღების რეგულაციაში ჩართულია ტვინის მედიატორები, რაც მოიცავს მადას, დანაყრებას, გემოსა და სუნის შეგრძნებას. ამასთან, ტვინი მნიშვნელოვანი ორგანოა ანორექსიასა და შეცვლილ ენერგეტიკულ წონასწორობასთან მიმართებით. ღრმა ცვლილებას განიცდის არამარტო ორექსიგენური (მადის სტიმულატორი), არამედ ანორექსიგენური (მადის დამთრგუნველი) თავის ტვინის გამტარი გზები.

დიაგნოზი და კიბოს სტადიები

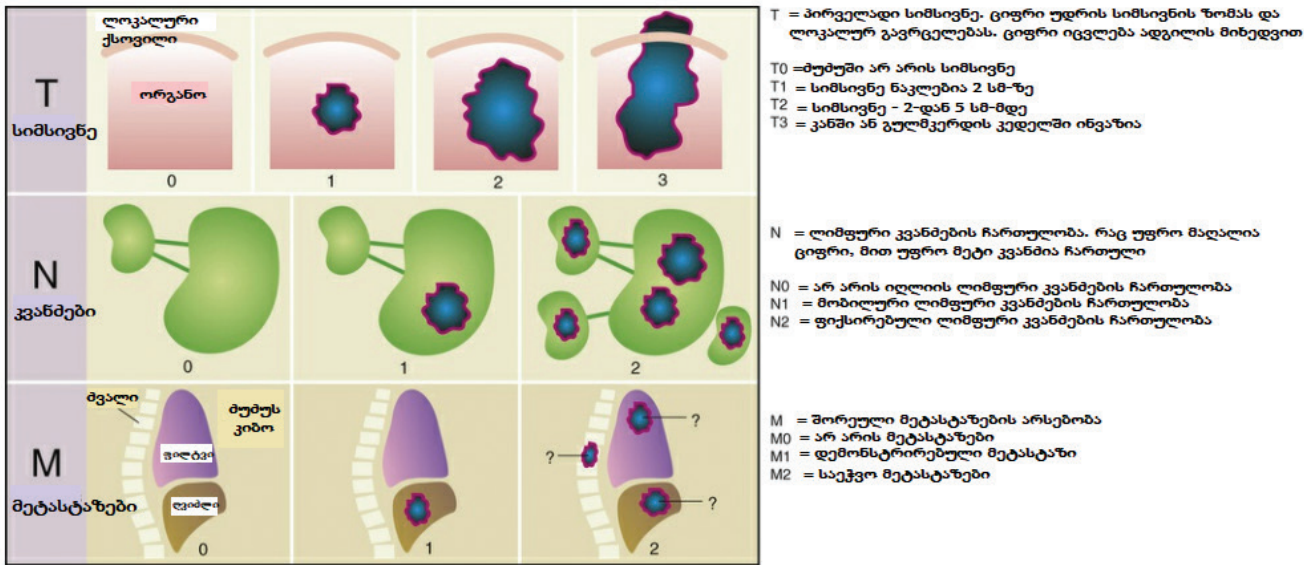
ჰისტოლოგიის ეტაპი

კიბო შესაძლოა აღმოჩენილ იქნას ბევრი გზით: სკრინინგული ტესტით, რუტინული კვლევებით, სიმპტომების შეფასებისას. სიმპტომები იცვლება კიბოს ტიპის მიხედვით. კიბოს ადგილმდებარეობა შესაძლოა დადგინდეს სიმპტომების საფუძველზე: ფიზიკური ზენოლა, ობსტრუქცია და ნორმალური ფუნქციის დაქვეითება ან კიბო შესაძლოა ინვევდეს პრობლემებს ნერვებზე ზენოლით ან ბიოაქტიური კომპონენტების გამომუშავებით სხვა ადგილებში.

როგორც არ უნდა იყოს თავდაპირველი ჩივილი, სიმსივნის დიაგნოზის დასმის შემდეგ, მნიშვნელოვანია ავილოთ სიმსივნური ქსოვილის სინჯი საბოლოო დიაგნოსტიკისთვის და სწორი კლასიფიცირებისთვის.

სიმსივნის დიაგნოზის დასმისას მნიშვნელოვანია დადგინდეს გავრცელებულია თუ არა ის სხვა ადგილებშიც, რასაც კიბოს სტადიის დადგენა ეწოდება. კიბოს სტადია თავიდან მოიაზრება ზომის განსაზღვრას, რის ხარისხზეც დამოკიდებულია მისი ლოკალურობა თუ გავრცელება (მეტასტაზირება) (სურათი 12.7). სპეციფიური მოლეკულური ტესტები სულ უფრო მეტად მნიშვნელოვანი ხდება სტადიის დადგენისას. ზოგადად გამოიყენება ოთხ-სტადიური სისტემა. წარმოშობის ორგანოშივე ლოკალიზებული კიბო არის დაავადების პირველი სტადია. ადგილობრივად ინვაზიური ფორმა არის მეორე სტადია. კიბო გავრცელებული რეგიონალურ სტრუქტურებში, როგორცაა ლიმფური კვანძები, არის მესამე სტადია. ხოლო დაავადება გავრცელებული მოცილებულ ადგილებზე, როგორცაა ღვიძლის კიბო გასული ფილტვებში ან პროსტატის კიბო გავრცელებული ძვლებში, არის მეოთხე სტადია. სტანდარტული სტადიური სქემა TNM შემუშავებულია მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ: T აღნიშნავს სიმსივნის გავრცელებას, N კვანძების ჩართულობას, ხოლო M მეტასტაზების არსებობას. პროგნოზი უარესდება სიმსივნის მზარდი ზომის, ლიმფური კვანძების ჩართულობისა და მეტასტაზების არსებობის ფონზე. სტადიის ცოდნა ასევე მნიშვნელოვანია თერაპიული მიდგომის შერჩევის კუთხით, მეტად ინვაზიური დაავადება მეტად აგრესიულ მკურნალობას საჭიროებს.

სურათი 12.7 TNM სისტემით კიბოს სტადიები (მაგალითი მოყვანილია ძუძუს კიბოზე)



სიმსივნის მარკერები

კიბოს კვლევის ან დიაგნოსტიკის პროცესში, ისევე როგორც მკურნალობისას, გამოიყენება სპეციფიური ბიოქიმიური მარკერები. ეს არის ნივთიერებები, რომელიც გამოიშვება როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი უჯრედების მიერ. ისინი მოიძებნება როგორც სიმსივნურ წარმონაქმნში ასევე სისხლში, ზურგის ტვინის სითხეში ან შარდში. ზოგიერთი მარკერი ცნობილია უკვე ათწლეულებია. სიმსივნის მარკერები მოიცავს: ჰორმონებს, ფერმენტებს, გენებს, ანტიგენებსა და ანტისხეულებს. თირკმელზედა ჯირკვლის მედულა ჩვეულებრივ გამოიშვება კატექოლამინ ეპინეფრინს (ადრენალინს). თირკმელზედა ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნეები (ფეოქრომოციტომა) შესაძლოა იძლეოდეს კატექოლამინებს (მაგ., ადრენალინს) ჭარბად, რასაც მიყვარათ გულისცემის მკვეთრ მატებამდე, სისხლის წნევის მომატებამდე, დიარეამდე (მაგ., ოფლიანობა) და ტრემორამდე. სისხლის წნევის გაზომვა ან შარდში კატექოლამინების დადგენა გვეხმარება დიაგნოზის დაზუსტებასა და მკურნალობაში. სიმსივნის მარკერები შესაძლოა გამოყენებულ იქნას სამი მიზნით: (1) კიბოს მაღალი რისკის ინდივიდებში სკრინინგი და იდენტიფიცირება, (2) კლინიკური გამოხატულების მქონე პაციენტებში (ადრენალური სიმსივნეები ან გადიდებული ღვიძლი ან პროსტატა) სიმსივნის სპეციფიური ტიპის დიაგნოსტიკა, (3) მკურნალობის ხაზის შერჩევა.

დღესდღეობით არცერთი სიმსივნის მარკერი არ აღმოჩნდა სრულყოფილი ჯანმრთელი ადამიანების კიბოზე სკრინინგისთვის. დიდი პოპულაციის ტესტირება ყოველთვის გამოავლენს მცირე რაოდენობით ინდივიდებს ნორმის ზედა ზღვრის შესაბამისი ნორმალური მაჩვენებლით („ცრუ დადებით“ შემთხვევები), რაც მოითხოვს მომდევნო ძვირადღირებული და ინვაზიური ტესტების ჩატარებას, რაც განაპირობებს დამატებით ნერვიულობას. ასევე, დაავადების მქონე ზოგიერთ ინდივიდს შეიძლება აღენიშნებოდეს ნორმალური მაჩვენებელი ტესტირების დროს („ცრუ უარყოფითი“ შემთხვევები). ამასთან უფრო მნიშვნელოვანია გვახსოვდეს, რომ ზოგიერთი არაავთვისებიანი მოვლენები ასევე იძლევა სიმსივნის მარკერებზე პოზიტიურ შედეგებს. ამიტომ, მომატებული სიმსივნური მარკერები შეიძლება მიუთითებდეს გარკვეულ დიაგნოზზე, მაგრამ არასდროს გამოიყენება როგორც ერთადერთი სადიაგნოსტიკო საშუალება. მაგ., პროსტატის სიმსივნეები გამოყოფს პროსტატ სპეციფიურ ანტიგენს (PSA) სისხლში. თუმცა ინტერესი ამ ტესტის მიმართ ჩაქრა. მამაკაცების უმეტესობას (დაახლოებით 75%) მომატებული მაჩვენებლით ბიოფსიის შემდეგ არ დაუდასტურდათ კიბოს დიაგნოზი. კვლევებმა დაადგინა, რომ PSA-ზე განმეორებით ტესტირებულ ყოველ 1000 მამაკაცზე (55-69 წლის ასაკით) შესაძ-

ლებელია მხოლოდ 0-1 ამ კიბოსთან ასოცირებული ლეტალური შემთხვევის თავიდან აცილება; 100-120 მამაკაცს შესაძლოა ჩაუტარდეს არასაჭირო ბიოფსია შესაძლო თანმდევი გართულებებით და 110 მამაკაცს შეიძლება დაესვას პროსტატის კიბოს დიაგნოზი (ხშირად ნელა მზარდი და სიცოცხლისთვის არა-საშიში) და აქედან 50-ს შეიძლება აღენიშნოს მკურნალობასთან დაკავშირებული სერიოზული გართულებები. თუმცა სხივური თერაპიისა და ქიმიური ჩარევის შემდეგ PSA-ის მაჩვენებლის მკვეთრად შემცირება შესაძლოა წარმატებული მკურნალობის მანიშნებელი იყოს, ხოლო მოგვიანებით ამ მარკერის მომატება შესაძლოა მიუთითებდეს დაავადების რეციდივზე. იდეალურად მგრძნობიარე და სპეციფიური სიმსივნის მარკერების იდენტიფიცირება კიბოს ადრეული სტადიებისთვის რჩება უპირველეს ამოცანად, რადგან ამ გზით შესაძლებელი იქნება მკურნალობის ეფექტურობის გაზრდა.

იმუნოჰისტოქიმია და გენეტიკური ანალიზი

კიბოს ცალკეული ტიპების შემთხვევებში უჯრედული და მოლეკულური ცვლილებების შესახებ ცოდნა გავლენას ახდენს მკურნალობის სტრატეგიის შემუშავებაზე. ეს მნიშვნელოვანია ექიმებისთვის კიბოს კლასიფიცირების თვალსაზრისით. კლასიფიკაცია და აქედან გამომდინარე მკურნალობა ეფუძნებოდა თავიდან ვიზუალურ მახასიათებლებსა და სინათლის მიკროსკოპს. ამჟამად ამ კვლევებს ემატება იმუნოჰისტოქიმიური კვლევები. უფრო და უფრო მნიშვნელოვანია სიმსივნეების გენეტიკური კვლევების ჩატარება. გენეტიკური ანალიზის არიალი სწრაფად ფართოვდება. შესაძლოა გამოკვლეულ იქნას ერთი გენი (მაგ., იმის დასადგენად არის თუ არა დამახასიათებელი ქრომოსომული ტრანსლოკაცია ქრონიკული მიელოგენური ლეიკოზის დიაგნოზირებისას (CML)), ან გენების ან ცილების (მაგ., ძუძუს კიბოს დროს) პანელი იმის დასადგენად აღენიშნება თუ არა სიმსივნეს ესტროგენული რეცეპტორები, პროჟესტერონის რეცეპტორი და ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (EGF) რეცეპტორი HER2-, თუ ადგილი აქვს სპეციფიურ გენებში მუტაციებს, რაც საბოლოო ჯამში ცვლის თერაპიულ მიდგომებს. კვლევებისას და განსაკუთრებით კლინიკური თვალთახედვით, გენების გლობალური ექსპრესიის და მუტაციის ანალიზი შესაძლოა გაზომილ იქნას პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით (PCR), მიკროჩიპებით, ან უახლესი DNA სექვენირების მეთოდით. ეს საშუალებები შესაძლოა გამოყენებულ იქნას სიმსივნეების უფრო ზუსტი კლასიფიცირებისთვის და ეფექტური სამკურნალო მიდგომების შემუშავებისთვის. თითოეული სიმსივნის დეტალური ანალიზი პერსონალიზებული მედიცინის სფეროა. ეს მიდგომა გვთავაზობს ბევრად უფრო დეტალური ინფორმაციის საფუძველზე დაფუძნებულ მკურნალობას პაციენტის სპეციფიური კიბოს მახასიათებლების გათვალისწინებით. ეს გაფართოებული მოლეკულური დახასიათება იძლევა სიმსივნის უფრო დეტალური კლასიფიცირების საშუალებას. მაგ., ძუძუს კიბოს ფორმები შესაძლოა დაიყოს 5 ქვეკლასად (სანათური A, სანათური B, ბაზალურის მსგავსი და სხვა) სპეციფიური მარკერების ექსპრესიის გათვალისწინებით, როგორცაა ესტროგენ რეცეპტორი, HER2/Neu და სხვა სპეციფიური გენები თუ ცილები. თითოეული ქვეტიპი ხასიათდება თერაპიაზე განსხვავებული პასუხით და სხვადასხვა პროგნოზით.

სიმსივნის მკურნალობა

გასული საუკუნის გვიან პერიოდამდე კიბოს მკურნალობის ძირითადი მეთოდი იყო ქირურგია, ქიმიოთერაპია და სხივური თერაპია. ეს მიდგომები წარმატებული შედეგებს იძლევა კიბოს ძირითადი ფორმების შემთხვევაში, მაგრამ ახასიათებთ გარკვეული შეზღუდვები. კლინიკური ონკოლოგებისთვის იმუნოთერაპია იყო „წმინდა გრაალი“, რაც ბევრ შემთხვევაში მართლაც წარუმატებელი იყო. ამჟამად, კიბოს მკურნალობის მეთოდები სწრაფ ევოლუციას განიცდის. იმის გაცნობიერებამ, რომ კიბო არის სხვადასხვა დაავადების შედეგი, რომელიც განსხვავდება გარკვეული მახასიათებლებით/შესაძლებლობებით და თითოეული მახასიათებლის განმსაზღვრელი სპეციფიური მექანიზმები შესაძლოა მკვეთრად განსხვავებოდეს კიბოს ტიპიდან გამომდინარე (მაგ., სხვადასხვა კიბოს გამომწვევი ონკოგენების ფართო სპექტრი), თანამედროვე კიბოს მკურნალობის მეთოდები გადაიყვანა ისეთ დონეზე, სადაც ცალკეული კიბოს სრულმა გენეტიკურმა ანალიზმა შესაძლოა განსაზღვროს მკურნალობის ხაზების შესაბამისი კომბინაციები. ამრიგად ეფექტური მკურნალობა შესაძლოა მოიცავდეს რამდენიმე სამიზნე მახასიათებლისა და მუდმივად მოდიფიცირებადი სამიზნე კიბოს უჯრედების შესაბამისი რეაგენტების კომბინაციას.

კლასიკური მიდგომები

ქირურგია

კიბოს მქონე პაციენტების შემთხვევაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ქირურგია. განხილულია მრავალფეროვანი მიდგომები დიაგნოსტიკის მიზნით ქსოვილის ამოსაღებად. ხშირ შემთხვევაში ქირურგიული ჩარევა მკურნალობის აუცილებელი ფორმაა, რაც არ სცდება ამოსაკვეთი ქსოვილის შესაბამისი სივრცის ფარგლებს. თუ დიაგნოსტიკა მელანომა და ის კანზეა ლოკალიზებული, მისი ამოკვეთა იძლევა განკურნებას 98%-ში. პროსტატის, საკვერცხის ან თირორიული კიბოს ადრეული დიაგნოსტიკისას დადებითი გამოსავალი შეადგენს 99%, 95% და 98%-ს შესაბამისად.

ქირურგიული ჩარევა ნაჩვენებია სიმპტომების შესამსუბუქებლადაც, მაგ., თუ გამოხატულია სიმსივნური მასით ობსტრუქცია. მაღალი რისკის მქონე დაავადებების შემთხვევაში, მთავარი როლი ენიჭება პრევენციულ აქტივობებს. მაგ., ოჯახური გენის ჩანასახოვანი მუტაციით გამოწვეული ადენომატოზური პოლიპოზის ანამნეზის მქონე ინდივიდები ხასიათდებიან მსხვილი ნაწლავის კიბოს 100%-იანი რისკით და მათთვის ნაჩვენებია პროფილაქტიკური კოლექტომიის ჩატარება. ასევე, BRCA1/2-ის მუტაციების მქონე ქალებში მომატებულია ძუძუს და საკვერცხეების კიბოს რისკი და ამ დროს ხშირად მიმართავენ პროფილაქტიკურ მასტექტომიას ან ბილატერალურ ზალპინგო-ოოფორექტომიას (საკვერცხისა და ფალოპის მილების ამოღება), ან ორივეს ერთად.

კიბოს ქირურგიის საკვანძო პრინციპები მოიცავს რეზექციისას ადეკვატური ქირურგიული ზღვრების დადგენას (ადგილობრივი რეციდივების თავიდან ასაცილებლად) და ბიოფსიის დროს კარგი ქსოვილოვანი სინჯების ამოღებას, რათა პათოლოგ-ანატომი დარწმუნებული იყოს დაიგნოზში. ამასთან ქირურგია იძლევა სტადიების თაობაზე მნიშვნელოვან ინფორმაციას ადგილობრივი და რეგიონული ლიმფური კვანძების ინსპექტირების, ნიმუშის აღებისა და ნარმონაქმნის მოცილების ხარჯზე.

სხივური თერაპია

სხივური თერაპია გამოიყენება კიბოს უჯრედების გასანადგურებლად ნორმალურ სტრუქტურებზე მათგან გამოწვეული ზიანის შესამცირებლად. მაიონიზირებელი დასხივება მოქმედებს უჯრედებზე მოლეკულური დაზიანებისთვის საკმარისი მოცულობის ენერჯის მიწოდებით (განსაკუთრებით ეს ეხება DNA-ს). დაზიანება შესაძლოა იყოს ლეტალური, რომლის დროსაც უჯრედები კვდებიან სხივების ზემოქმედებით; პოტენციურად ლეტალური, რომლის დროსაც უჯრედები ძლიერ ზიანდებიან, ხოლო გარემო ცვლილებები განაპირობებს მათ სიკვდილს ან სუბლეტალური, რომლის შემდგომაც უჯრედი შესაძლოა აღდგეს. გაცილებით უფრო რადიოსენსიტიურია სწრაფი აღდგენის უნარის მქონე უჯრედები. უჯრედების მოკვლის ეფექტურობა ასევე მოითხოვს ზემოქმედების ადგილზე ჟანგბადის კარგ მომარაგებას, რაც ხშირად არ აღინიშნება ხოლმე დიდი სიმსივნეების შემთხვევაში. სხივური თერაპია ინვესს ნელ ცვლილებებს უმეტესი კიბოს შემთხვევაში და შეუქცევად ცვლილებებს ნორმალურ ქსოვილებში. ამ შეუქცევადი ცვლილებების გამო თითოეულ ქსოვილს ახასიათებს მაქსიმალური ასატანი დასხივების სასიცოცხლო დოზა. სხივური თერაპია ეფექტურად გამოიყენება ქირურგიისთვის ძნელად მისაწვდომი ლოკალიზაციის სიმსივნეების შემთხვევებში, მაგ., ტვინი და მენჯი. სხივების მიწოდების რამდენიმე მეთოდი არსებობს, მათ შორის, ყველაზე გავრცელებულია გარე დასხივება. სხივების წყარო, ისეთი როგორცაა 125I-მონიშნული მცირე კაფსულები (ასევე ეწოდებათ მარცვლები), შესაძლოა დროებით განთავსდეს სხეულის ნაწილებში და ამ მეთოდს ბრაქითერაპია ეწოდება. ბრაქითერაპია სასარგებლოა საშვილოსნოს ყელის, პროსტატის, თავისა და კისრის კიბოს მკურნალობისას.

ქიმიოთერაპია

თანამედროვე ქიმიოთერაპიის ერა იწყება მეორე მსოფლიო ომის შემდეგ, როდესაც დადგინდა, რომ მშუშხავი აირით (იპრიტი) დასხივება თრგუნავდა ძვლის ტვინს. გამოკვლეული იქნა აზოტის იპრიტი და ციკლოფოსფამიდი და მიღებულ იქნა კლინიკური პასუხები ჰემატოლოგიურ

ავთვისებიან წარმონაქმნებთან მიმართებით, ლიმფომების ჩათვლით. მე-20 საუკუნის გვიან 40-იან წლებში (იმის გათვალისწინებით, რომ ვიტამინმა - ფოლიუმის მჟავამ შესაძლოა გამოიწვიოს ლეიკემიის გააქტიურება) შემუშავებულ იქნა ადრეული სტადიის ლეიკემიის რემისიის გამომწვევი ანტიფოლატური მედიკამენტები (საბოლოოდ მივიდნენ მეთოტრექსატამდე).

ყველა ქიმიოთერაპიული აგენტი უტევს პროცესებს, რომლებიც არსებობს სწრაფად დაყოფად ნორმალურ უჯრედებში, მაგრამ კიბოს უჯრედების უტილაზაცია უფრო მეტად ხდება და მათზე ზემოქმედებაც უფრო მრავალფეროვანია. ანტიმეტაბოლიტები, როგორცაა მეთოტრექსატი და L-ასპარაგინაზა, ბლოკავს ყველა უჯრედის ნორმალური ზრდის გზებს. ლეიკემია და სხვა კიბოს უჯრედები კეთილთვისებიანი უჯრედებისგან განსხვავებით განსაკუთრებით მგრძობიარეა ფოლიუმ მჟავით და ასპარაგინით დეპრივაციის მიმართ. ზოგიერთი კიბოს უჯრედი ძალიან მგრძობიარეა DNA-დამაზიანებელი აგენტების ზემოქმედების მიმართ. მათ რიცხვშია ციკლოფოსფამიდი და ანთრაციკლინები. ამის მიზეზია უჯრედული ციკლის ამარქარაბელი ონკოგენური მუტაციები და DNA-ის სინთეზი. უჯრედული საკონტროლო წერტილები იცავს მიკრომილაკებზე ორიენტირებული მედიკამენტებით (ვინკრისიტინი და ტაქსანები) დამუშავებულ ნორმალურ უჯრედებს მიტოზისგან, მაშინ იგივე აგენტებით დამუშავებული კიბოს უჯრედები ამ წერტილების არქონის გამო აგრძელებს მიტოზს და ექვემდებარება მიტოზურ დაყოფას.

ცალკეული ქიმიოთერაპიული აგენტები იწვევს კიბოს შეჭმუხვნას, მაგრამ მარტო ეს პრეპარატები იშვიათად იძლევა სრულ განკურნებას. ამიტომ, ჩვეულებრივ ქიმიოთერაპიული პრეპარატები ინიშნება კომბინაციაში კიბოს სხვადასხვა სუსტ ადგილზე ზემოქმედების მიზნით. კომბინაციით შესაძლებელია პრეპარატების დოზისა და ტოქსიურობის შეზღუდვა. კიბოს ახასიათებს ძალიან დიდი რაოდენობით უჯრედების არსებობა, თუმცა ამ უჯრედების მხოლოდ მცირე ფრაქციაა ხოლმე მდგრადი კონკრეტული მედიკამენტის მიმართ, თუმცა ავლენენ მგრძობიარეობას ქიმიოთერაპიული კოქტილის მეორე ან მესამე მედიკამენტის მიმართ. მედიკამენტოზური მკურნალობის სქემა (გრაფიკი) ძალიან მნიშვნელოვანია. კვლევები უჩვენებს, რომ კიბოს უჯრედები მდგრადობას ავლენს თუ ქიმიოთერაპიული მკურნალობის კურსებს შორის დიდი ინტერვალებია.

ინდუქციური ქიმიოთერაპია მიმართულია სიმსივნის შემცირების ან აღმოფხვრისკენ, მაგრამ წარმატება დიდად დამოკიდებულია სიმსივნის ტიპზე, სტადიასა და დიაგნოსტიკისას პაციენტის ასაკზე. მაგ., ჰოჯკინის ლიმფომის დროს ზოგიერთ შემთხვევებში შესაძლოა გამოყენებულ იქნას მხოლოდ ქიმიოთერაპია. მაგრამ თუ ის გამოიყენება კოქტილის სახით, მაშინ პაციენტების განკურნების მაჩვენებელი 5 წლის განმავლობაში შეადგენს 86%-ს. სხვა შემთხვევებში ქიმიოთერაპია შესაძლოა ამცირებდეს სიმსივნეს ზომაში და იწვევდეს სიმპტომების შემსუბუქებას, თუმცა საბოლოო ჯამში არ იძლეოდეს სრულ განკურნებას. ადიუვანტური ქიმიოთერაპია ინიშნება ქირურგიული ჩარევის შემდეგ მიკრომეტასტაზების მოცილების მიზნით. ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია ინიშნება ლოკალიზებული (ქირურგია ან დასხივება) მკურნალობის წინ. როგორც ინდუქციური ქიმიოთერაპიის დროს, ნეოადიუვანტური თერაპიის ეფექტურობაც ისაზღვრება სიმსივნის ზომის გათვალისწინებით. ეს თერაპია ამცირებს კიბოს და ამრიგად ქირურგიული ჩარევა იძლევა მეტი ნორმალური უჯრედების შენარჩუნების საშუალებას. მაგ., ძვლის ოსტეოგენური სარკომის ნეოადიუვანტური თერაპია ხშირად იწვევს დიდი სიმსივნის ზომაში შემცირებას და ეს ქირურგს აძლევს კიდურების შენარჩუნების საშუალებას.

ზოგიერთი ლეიკემია ეფექტურად იკურნება ქიმიოთერაპიით. მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემია (ALL) ყველაზე ფართოდ გავრცელებული ფორმაა ბავშვებსა და მოზარდებში. ქიმიოთერაპიის 5-წლიანი განკურნება შეადგენს 90%-ს. მწვავე მიოლეგენური ლეიკემია (AML) და ლიმფობლასტური ლეიკემია (CLL) ასევე გვხვდება ბავშვებში, მაგრამ უფრო ხშირია ზრდასრულებში. AML-ის ქიმიოთერაპია იძლევა 5-წლიანი განკურნების 65%-იან შედეგს, მაგრამ ეს ეფექტი არ არის გამომხატული ზრდასრულებში (60 წელზე დაბალ ასაკში ეს არის 40%-მდე, მაგრამ 60-ზე მეტ ასაკში მხოლოდ 10%-მდე). CLL-ს ადგილი აქვს უფრო ხანდაზმულებში (საშუალო ასაკი 71 წელი) და ქიმიოთერაპიის შედეგიანობა არის 5-წლიანი განკურნება 82%-ში.

ქიმიოთერაპიის მთავარი სირთულეებია არაკიბოსმიერი სწრაფად დაყოფადი უჯრედების კვდომა, როგორცაა ძვლის ტვინის უჯრედები. ჰემოპოეზური ზრდის ფაქტორები ასევე გამოიყენება ძვლის ტვინის უჯრედებზე ქიმიოთერაპიის ზემოქმედების საწინააღმდეგოდ: მაგ., ერი-

თროპოეტიკი სისხლის წითელი უჯრედების რიცხვის გასაზრდელად, IL-11 - თრომბოციტების მოსამატებლად და კოლონია-მასტიმულირებელი ფაქტორები - გრანულოციტების (G-CSF) ან გრანულოციტებისა და მონოციტების (GM-CSF) რაოდენობის მოსამატებლად.

იმუნოთერაპია

კიბოს უჯრედებზე ანტიგენების ექსპრესიის უნიკალურობა, რომელიც წარმოადგენს T უჯრედების სამიზნეს, შესაძლოა გამოყენებულ იქნას ან იმუნური პასუხის აღძვრითი ეფექტური თერაპიის საფუძვლად ან იმუნურ პასუხზე სიმსივნის დამახასიათებელი დამცავი მექანიზმის დესტრუქციულ გზად გარდაქმნის საშუალებად. 1950-იანი წლებიდან მოყოლებული ეს ძიება ხასიათდებოდა წარმატებებისა და იმედგაცრუებების მონაცვლეობით.

კიბოს იმუნოთერაპიული მკურნალობის დანერგვისას პირველ მცდელობას წარმოადგენდა სიმსივნის უჯრედული ვაქცინები. ვაქცინები ეფექტურობას ავლენდა ინფექციურ აგენტებთან მიმართებაში. მცდელობები იყო ვაქცინები შეექმნათ პაციენტისვე მკვდარი სიმსივნური უჯრედების ბაზაზე (აუტოლოგური) ან სხვა პაციენტებისგან მიღებული მასალიდან (ალოგენური). ზოგიერთი ალოგენური ვაქცინა (პროტეინურიექსტრაქტის ან ცილების გამოყენებით) დღემდე კვლევის საგანია, თუმცა ვერცერთ შემთხვევაში იქნა მიღწეული ლიცენზირებისთვის საჭირო შედეგები.

sipuleucel-T-ის გამოყენებასთან დაკავშირებული ერთ-ერთი ინოვაციური მიდგომა დამტკიცებულია FDA-ის მიერ მეტასტაზური პროსტატის კიბოს სამკურნალოდ (ის რეზისტენტულია ჩვეულებრივი თერაპიის მიმართ). ეს თერაპია იყენებს პროსტატის კიბოს მქონე პაციენტებისგან მიღებულ დენდრიტულ უჯრედებს, რომელიც ინკუბირდება პროსტატის მჟავა ფოსფატაზას (კიბოს ანტიგენი აღმოჩენილი პროსტატის კიბოს 95%-ში) და გრანულოციტ-მაკროფაგ კოლონია-სტიმულაციური ფაქტორის (GM-CSF, იმუნური უჯრედ-სტიმულაციური ციტოკინები) შერწყმით მიღებულ ცილებთან ერთად. დენდრიტული უჯრედები ამუშავებს და წარმოადგენს ანტიგენს, რომელიც შეიყვანება უკან ადამიანში. კლინიკურ კვლევებში, sipuleucel-T-ით მკურნალობამ ადამიანების სიცოცხლე 4.1 თვით გაახანგრძლივა. ეს არ არის მნიშვნელოვანი შედეგი, მაგრამ ჯგუფი შედგებოდა ძალიან შორსნასული და ლეტალური ფორმის დაავადების მქონე პაციენტებისგან. სხვა მსგავსი ვაქცინური მიდგომები B-უჯრედული ლიმფომას და მელანომას მიმართ იძლევა დამაიმედებელ შედეგებს.

1970-იან წლებში ასევე მცდელობა იყო გამოყენებინათ კიბოს უჯრედების ანტიგენების საწინააღმდეგო ლიმფოციტები პასიური იმუნოთერაპიისთვის (თუმცა შეზღუდული წარმატებით). ბოლო წლებში სიმსივნეზე ორიენტირებული ლიმფოციტების პასიური შეყვანა (მიმღები-ადობტიური უჯრედული თერაპია) დამუშავებული ex vivo ციტოკინებთან ერთად იძლევა დამაიმედებელ შედეგებს. ციტოკინებით ან ადაპტური უჯრედებით თერაპია უშვებს, რომ პაციენტს დარჩენილი აქვს კიბოს სპეციფიური Tc უჯრედები და NK, რაც შესაძლოა არც შეესაბამებოდეს სიმართლეს. ციტოკინები შესაძლოა შეყვანილ იქნას პაციენტებში ინექციის სახით T-უჯრედების ფუნქციონირების გასაძლიერებლად. ციტოკინი IL-2 და ინტერფერონ-ალფა (სამარკო სახელი IFN- α) ზრდის პროლიფერაციას და Tc და NK უჯრედების ციტოტოქსიურ აქტივობას. აღნიშნული პრეპრატები დამტკიცებულია FDA-ის მიერ თირკმლის კიბოს და მელანომას მეტასტაზური ფორმის სამკურნალოდ. ლიმფოციტები, რომლითაც ინფილტრირებულია სიმსივნე (TILs), როგორც ჩანს შეიცავს აქტიურ სიმსივნე სპეციფიურ Tc და NK უჯრედებს. TILs შესაძლოა მიღებულ იქნას ამოკვეთილი სიმსივნური ქსოვილიდან, რაც შემდეგ შეიძლება გააქტიურდეს ლაბორატორიაში. ხელახალი ინექციის წინ TILs-ის დამუშავება IL-2-ით წარმატებული მიდგომა აღმოჩნდა ზოგიერთი პაციენტის შემთხვევაში. ეს მიდგომა გაუმჯობესდა T-უჯრედული რეცეპტორების ინჟინერით (TCRs).

მონოკლონური ანტისხეულების ოჯახი ამჟამად დამტკიცებულია როგორც კიბოს საწინააღმდეგო საშუალება. ერთი ჯგუფი შექმნილია უშუალოდ კიბოს უჯრედებთან დასაკავშირებლად და მათ დასაზიანებლად. დინუტუქსიმაბი მონოკლონური ანტისხეულია GD2 განგლოზიდების წინააღმდეგ. ის რეაქციაში შედის CD2-ექსპრესირებულ სიმსივნურ უჯრედებთან, როგორცაა ავთვისებიანი მელანომა, ნეირობლასტომა, ოსტეოსარკომა, ფილტვების წვრილუჯრედოვანი კარცინომა და ინვეს კომპლემენტი-მედიაციური ციტოტოქსურობის ინდუცირებას ან უზრუნველყოფს ადგილს NK უჯრედებისთვის და სხვა Fc რეცეპტორებისთვის, დასაკავშირებლად და უჯრედებზე ციტოტოქსიური მოქმედების დასაწყებად (ADCC). ბისპეციფიური მონოკლო-

ნური ანტისხეულები, სხვა ანტისხეულებისგან განსხვავებით, შექმნილია ორი ერთსა და იმავე მოლეკულაზე სხვადასხვა ანტიგენთან დასაკავშირებელი ადგილების გამოსახატად, საიდანაც ერთი სპეციფიურია CD19-სთვის და მეორე კი CD3-სთვის. ამრიგად ანტისხეული იკავშირებს CD19-დადებით ALL უჯრედებს და CD3-დადებით T უჯრედებს, უწყობს რა ხელს T-უჯრედებს ლეიკოზური უჯრედების განადგურებაში.

მაღალი ეფექტურობის მქონე მონოკლონური ანტისხეულების ჯგუფს ეწოდება იმუნური საკონტროლო წერტილების ინჰიბიტორები. იმუნური საკონტროლო წერტილები ის ადგილებია, სადაც კოსტიმულაციური მოლეკულების სიგნალები შესაძლოა დაითრგუნოს ან დაშვებულ იქნას T-უჯრედულ მედიაციური ციტოტოქსიურობა, რითაც მოხდება ნორმალური უჯრედების დაცვა. აღნიშნული ანტისხეულები მიმართულია T-უჯრედული იმუნური პასუხის ჩახშობაში ჩართული კოსტიმულაციური მოლეკულების სანინაალმდეგოდ. იპილიმუმაბი იყო პირველი იმუნური საკონტროლო წერტილების ინჰიბიტორი დამტკიცებული FDA-ის მიერ შორს წასული მელანომის სამკურნალოდ. აღნიშნული მონოკლონური ანტისხეულები ბლოკავს ციტოტოქსიური T-ლიმფოციტ-ასოცირებული ცილა-4-ის (CTLA-4) კოსტიმულაციურ მოლეკულებს Tc-უჯრედების ზედაპირზე, რითაც ინარჩუნებს სიმსივნის მოკვლის უნარს. სხვა დამტკიცებული მედიკამენტები ბლოკავს ცილა-1-ს (PD-1) Tc-უჯრედების ზედაპირსა და სიმსივნის უჯრედის ზედაპირზე შესაბამისი ლიგანდების (PD-L1 და PD-L2) მოკვლის უნარს (პემბროლიზუმაბი). ეს ნებადართულია შორს წასული მელანომის, უროთელიალური კარცინომის, მსხვილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს და თირკმლის კარცინომის მკურნალობისას.

კიბოს მიზანმიმართული განადგურება

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, კიბო იყენებს ბევრ მახასიათებელს, რაც ხელს უწყობს ავთვისებიანობის ჩამოყალიბებას. კიბოს მქონე ჯგუფების ბოლო მოლეკულური და გენეტიკური ანალიზი იძლევა კიბოს შესაბამისი მუტაციური სპექტრის საფუძველზე კლასიფიცირების შესაძლებლობას. სამკურნალო მიდგომებიც შემუშავებულია სიმსივნის სპეციფიური კლასებისთვის დამახასიათებელი თვისებების გათვალისწინებით. სიმსივნის ზრდა და პროგრესირება დამოკიდებულია მუტაციების სახეობებზე, რასაც მივყავართ ონკოგენების ექსპრესიამდე, სიმსივნე-სუპრესორული მოლეკულების ინაქტივაციამდე და სიმსივნის მიკროგარემოს ანთებით უჯრედებთან ურთიერთქმედებამდე. ეს იწვევს ანგიოგენეზს, აპოპტოზის და იმუნო-მედიაციური კიბოს უჯრედების მოკვდინების მიმართ მდგარობას, სიმსივნური უჯრედების მეტაბოლიზმის ცვლილებასა და მეტასტაზირებას. ამრიგად, უფრო ეფექტური თერაპიული მიდგომა შესაძლებელია იყოს კიბოს მახასიათებლების მიმართ მაღალ სპეციფიური მედიკამენტების კომბინაცია. კიბოს ნაციონალური ინსტიტუტის მიერ შემუშავებულ ჩამონათვალში შეყვანილია 25-ზე მეტი მედიკამენტი, რაც იწვევს ონკოგენების ინაქტივაციას, ანგიოგენეზის ბლოკირებას და ასევე მოქმედებს კიბოს უჯრედების მეტაბოლიზმზე. მაგ., იმიტინიბ მეზილატი თიროზინკინაზას კონკურენტული ინჰიბიტორია, განსაკუთრებით ეს ეხება BCR-ABL თიროზინ კინაზას. ის ძალიან ეფექტური ფილადელფია ქრომოსომ ექსპრესიული CML-ის და ALL-ს მკურნალობისას, თუმცა პრაქტიკულად არაეფექტურია სხვა კიბოს შემთხვევებში.

ზოგიერთი მონოკლონური ანტისხეული ეფექტურია კიბოს მიზნობრივი მკურნალობისას. არაჰოჯკინის ლიმფომაში ექსპრესირებული CD20 ანტიგენის (რიმაბიტუქსი) და CLL-ზე არსებული CD52-ის (ალემტუზუმაბი) სანინაალმდეგოდ მონოკლონური ანტისხეულები იწვევს კიბოს უჯრედების აპოპტოზს. ასევე წარმატებულია მსხვილი ნაწლავის კიბოს ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (EGF) რეცეპტორის, თავისა და კისრის კიბოს, ძუძუს კიბოს HER2 EGF რეცეპტორების სანინაალმდეგოდ მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენებაც. ბევაციზუმაბი აინჰიბირებს სიმსივნურ ანგიოგენეზს სიმსივნის უჯრედების მიერ სეკრეტირებული VEGF-სა და რეცეპტორებს შორის კავშირებზე ზემოქმედების გზით.

მონოკლონური ანტისხეულები ასევე გამოიყენება რადიოაქტიური მოლეკულების ან ტოქსინების მატარებლებად (იმინოკონიუგატები). მაგ., 90Y-იბრიტუმომაბი, მონოკლონური ანტისხეული, რომლის სამიზნეცაა არა-ჰოჯკინის ლიმფომის უჯრედების CD20 იტრიუმ-90-ის გადასატანად; ადოტრასტუზუმაბ ემტანზინი, რომელსაც გადააქვს DM1 მედიკამენტი (აინჰიბირებს უჯრედების პროლიფერაციას) ძუძუს კიბოს HER2-დადებითი უჯრედებისკენ. აღნიშნული პრე-

პარატები იმდენად მაღალ სპეციფიური და იმდენად მიზანმიმართულად მოქმედებს, რომ ავლენს გაცილებით ნაკლებ ტოქსიურობას ჩვეულებრივ ქიმიოთერაპიულ პრეპარატებთან შედარებით, რომელიც პრაქტიკულად ყველა ტიპის უჯრედზე ზემოქმედებს.

გამოყენებული ლიტერატურა:

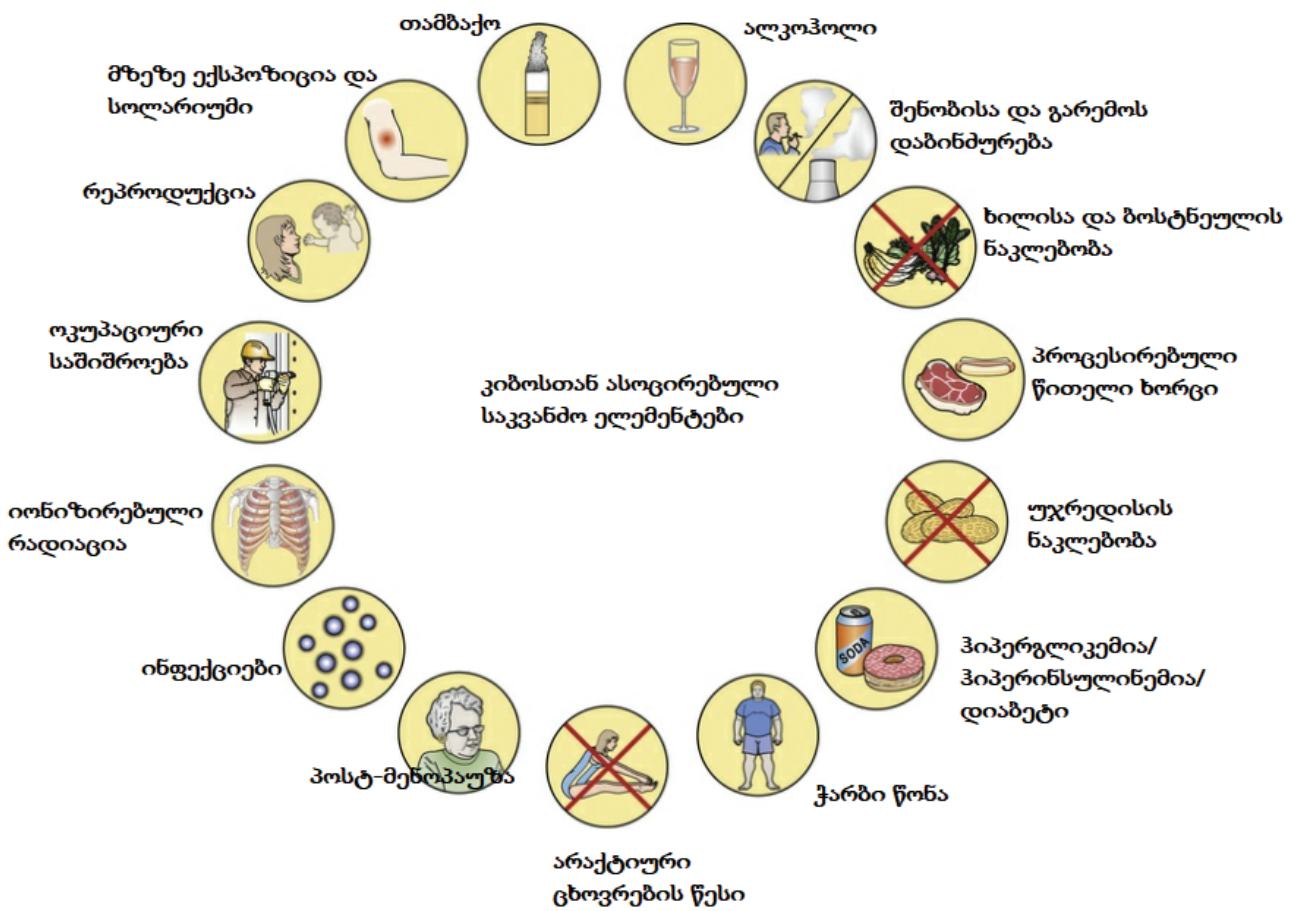
- National Cancer Institute (NCI). Fact sheet: what is cancer?. [Available at] <http://www.cancer.gov/aboutcancer/understanding/what-is-cancer;2015>.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57–70.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–674.
- Bradner JE, Hnisz D, Young RA. Transcriptional addition in cancer. *Cell*. 2017;168(4):629–643.
- McGranahan N, Swanton C. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and the future. *Cell*. 2017;168(4):613–628.
- Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*. 2012;21(3):309–322.
- Hsu JL, Hung M-C. The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2016;35(4):575–588.
- Tubbs A, Nussenzweig A. Endogenous DNA damage as a source of genomic instability in cancer. *Cell*. 2017;168(4):644–656.
- Nielsen FC, van Overeem Hansen T, Sørensen CS. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(9):599–612.
- National Cancer Institute (NCI). Fact sheet: BRCA1 and BRCA2: cancer risk and genetic testing. [Available at] <http://www.cancer.gov/about-cancer/causesprevention/genetics/brca-fact-sheet;2015>.
- Lucey BP, et al. HeLa cells, and cell culture contamination. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(9):1463–1467.
- Arndt GM, MacKenzie KL. New prospects for targeting telomerase beyond the telomere. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(8):508–524.
- Nakazawa MS, Keith B, Simon MC. Oxygen availability and metabolic adaptations. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(10):663–673.
- Jackson HW, et al. TIMPs: versatile extracellular regulators in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(1):38–53.
- Vander Heiden MG, DeBerardinis RJ. Understanding the intersections between metabolism and cancer biology. *Cell*. 2017;168(4):657–669.
- Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(9):583–598.
- Smith AJ, Smith LA. Viral carcinogenesis. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;144:121–168; 10.1016/bs.pmbts.2016.09.007.
- Munn DH, Bronte V. Immune suppressive mechanisms in the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol*. 2016;39(1):1–6.
- Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging biological principles of metastasis. *Cell*. 2017;168(4):870–891.
- Fidler IJ, et al. The biology of melanoma brain metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 1999;18(3):387–400.
- National Cancer Institute (NCI). Fact sheet: prostate-specific antigen (PSA) test. [Available at] www.cancer.gov/types/prostate/psa-fact-sheet;2012.
- Hyman DM, Taylor BS, Baselga J. Implementing genomically driven oncology. *Cell*. 2017;168(4):584–599.

თავი 13

კიბოს აკადემიოლოგია

მიუხედავად იმისა, რომ კიბოს განვითარება განპირობებულია სხვადასხვა ეტიოლოგიური ფაქტორის რთული ურთიერთქმედებით, მისი პრევენცია მაინც შესაძლებელია შესაბამისი რისკის შემცირებისა და კიბოს-გამომწვევი კანცეროგენების მოქმედების თავიდან აცილების გზით (სურათი 13.1). პრევენციას ექვემდებარება მაგ., მწველ-დამოკიდებული ფილტვისა და ოროფარინგიალური კიბოს შემთხვევების 80-90% ან კოლორექტალური და შარდის ბუშტის კიბოს 60%. ცხოვრების წესი, დიეტა და გარემო ფაქტორები (როგორცაა ულტრაიისფერი სხივები და ინფექციები) გავლენას ახდენს კიბოს ჩამოყალიბებასა და მასთან დაკავშირებულ სიკვდილობაზე. ამ თვალსაზრისით შემდეგი ქცევითი ფაქტორები შეიძლება იყოს კიბოს განვითარების ხელშემწყობი: ცხოვრებისეული არჩევანი, როგორცაა თამბაქოს მოხმარება, ალკოჰოლის გამოყენება, საკვების მიღება, ფიზიკური აქტივობის ნაკლებობა და ჭარბი წონა/სიმსუქნე, ინფექცია, სექსუალური ჩვეულებები, გარემო ფაქტორები, ჰაერის დაბინძურება, მზის სინათლე, ბუნებრივი და სამედიცინო გამოსხივება, სამუშაო ადგილზე მოქმედი ფაქტორები და უნებლიე ან გაურკვეველი გენეზის ზემოქმედება; რეცეპტირებული ან აკრძალული მედიკამენტები; სოციალურ-ეკონომიკური ფაქტორები, რაც ახდენს ზეგავლენას და ცვლის მოწყვლადობას; ჰაერში, წყალსა და ნიადაგში არსებული კანცეროგენური ნივთიერებები.

სურათი 13.1 კიბოსთან ასოცირებული საკვანძო ელემენტები



გარემო ფაქტორები და მათთან დაკავშირებული რისკი ცვალებადია. კიბოს კვლევის საერთაშორისო ორგანიზაცია (IARC) საერთაშორისო ჯანდაცვის ორგანიზაციის (WHO) ნაწილია. IARC-ის მთავარი მიზანია მოახდინოს კიბოს მიზეზების იდენტიფიცირება. იდენტიფიცირებულია 900-მდე კაჩნცეროგენი და ისინი გადანაწილებულია შემდეგ ჯგუფებში:

- 1 ჯგუფი: ადამიანის კანცეროგენები;
- ჯგუფი 2: ადამიანის სავარაუდო კანცეროგენები;
- ჯგუფი 3: არ ექვემდებარება კლასიფიცირებას;
- ჯგუფი 4: ადამიანის არასავარაუდო კანცეროგენები. რადგან ძნელია კანცეროგენის ტესტირება, ბევრი მათგანის გაერთიანება მოხდა სავარაუდო, შესაძლო ან გაურკვეველი რისკის ჯგუფებში. 100-მდე ქიმიური ნაერთი, ფიზიკური აგენტი, ბიოლოგიური აგენტი და სხვა (მათ შორის ქმედებაც) კლასიფიცირებულია როგორც ადამიანისთვის კანცეროგენული.

გენეტიკა, ეპიგენეტიკა და ქსოვილები

კიბო შესაძლოა გამოწვეული იყოს გარემო-ცხოვრების სტილთან დაკავშირებული და გენეტიკური ფაქტორებით. კიბოს განვითარებას ბიძგს აძლევს გენეტიკური გარდაქმნები და ცვლილებები ეპიგენეტიკურ რეგულაციაში. კიბოს კრიტიკული გენები მოიცავს ონკოგენებს და სიმსივნე-სუპრესორულ გენებს. ამ გენებზე მოქმედებს გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ცვლილებების კომბინაცია. კრიტიკული გენები ახდენს უჯრედების ზრდის, დაყოფის, დიფერენციაციისა და კვდომის რეგულაციას. სიმსივნე-სუპრესორული გენების ქვეკლასი გვეხმარება გენომის მთლიანობის შენარჩუნებაში. მართალია „გადამტანი“ და „მგზავრი“ გენეტიკური გამონვევები საკვანძოა, მაგრამ კვლევები მოუთითებს ეპიგენეტიკური პროცესების მნიშვნელობაზე, განსაკუთრებით ეს ეხება იმ პროცესებს, რომელიც იწვევს საკვანძო რეგულატორული გენების დათრგუნვას (არა დაშლას, არამედ მიჩუმებას). მუტაციებისა და ეპიგენეტიკური ცვლილებების სხვადასხვა კომბინაცია აღმოჩენილია სხვადასხვა სახის კიბოში. სიმსივნური უჯრედები გადის რამდენიმე ფენოტიპურ მდგომარეობებს შორის გარდამავალ და შექცევად გარდაქმნებს. ეს მოიცავს კიბოში ეპითელიალურ-მეზენქიმურ პლასტიურობასაც. აღნიშნულ პლასტიურობას ადგილი აქვს ეპიგენეტიკური რეგულაციური ცვლილებების გამო. კიბოზე ურთიერთმომქმედ ფაქტორებს განეკუთვნება დეტოქსიური ფაქტორები, DNA-ის რეპარაციის გენები, იმუნო/ანთებითი სისტემები და უჯრედის უშუალო გარემო. უჯრედების გარშემო ბიოლოგიური გარემო მოიცავს მეტაბოლურ და ჰორმონულ ფაქტორებს, მაგ., ესტროგენის ჭარბი წარმოება, ანთება, გლუკოზასა და ცხიმოვან მეტაბოლიზმში დარღვევები. აღნიშნული გარემო მოდიფიცირდება მეტაბოლური მოთხოვნებით, ფიზიკური აქტივობით, ინფექციებით, კვებით, პროფესიული კანცეროგენებით, ჰაერის დაბინძურებით და სხვა. მკვლევარებისთვის გამოწვევას წარმოადგენს გენოტიპის, ფენოტიპის და გარემო-ცხოვრების სტილის ფაქტორებს შორის კომპლექსური ბმების შეცნობა ადამიანში კიბოს განვითარების ალბათობის დადგენის მიზნით.

კიბოს ჩამოყალიბება და განვითარება მოიცავს სტრომის ან ქსოვილის მიკროგარემოს. მიკროგარემო ჩართულია კომპლექსურ სასიგნალო სისტემაში, რომელიც ხელს უწყობს სიმსივნის განვითარებას და მეტასტაზირებას, რადგან სტრომის ქსოვილი მოიცავს სხვადასხვა ანთების გამომწვევ იმუნურ უჯრედს. მნიშვნელოვანი კლინიკური და ექსპერიმენტული მტკიცებულებები უჩვენებს, რომ იმუნური უჯრედის ინფილტრაცია იწვევს ქრონიკულ ანთებებს და ხელს უწყობს მაპროგრესირებელი გარემოს წარმოქმნას. ქრონიკული ანთებითი პროცესი ასევე შეიძლება წინ უსწრებდეს და სავარაუდოდ ინიცირებდეს ავთვისებიან ცვლილებებს, მაგ., როგორც ანთებით-ინდუქციური მსხვილი ნაწლავის კიბოს შემთხვევაში. კარგად დოკუმენტირებულია ის ფაქტიც, რომ ბაქტერიით, ვირუსით, აუტოიმუნური პროცესებით და ტოქსინებით გამოწვეული ქრონიკული ანთება ხელს უწყობს კიბოს ჩამოყალიბებას, მაგ., როგორცაა მსხვილი ნაწლავის, ღვიძლის, ფილტვების კიბო. ანთების მიზეზი ასევე შესაძლოა იყოს სხვადასხვა გარემო ფაქტორი, როგორცაა თამბაქოს მოხმარება, აზბესტის ბოჭკოები, დიზელის ძრავის გამონაბოლქვი ან წარმოების ნარჩენები. ეს ფაქტორები ფილტვებისა და სხვა რესპირატორული სისტემის კიბოს მთავარი გამომწვევი მიზეზებია. ქრონიკული ანთების საფუძვლის მქონე კიბოს ჩამოყალიბების პროცესი გულსხმობს ციტოკინების, ქემოკინების, რეაქტიული ჟანგბადის (ROS), ონკოგენე-

ბის, ციკლოოქსიგენაზა-2-ის (COX-2), 5-ლიპოქსიგენაზას (5-LOX), მატრიცული მეტალოპროტეინაზას (MMPs) და მნიშვნელოვანი ტრანსკრიბციული ფაქტორების (მაგ., ბირთვული ფაქტორი κB (NF-κB)) დროში განახგრძლივებულ არსებობას.

ავადობის და სიკვდილიანობის ტენდენციები

კიბო წარმოადგენს ავადობისა და სიკვდილიანობის ერთ-ერთ მთავარ მიზეზს მთელ მსოფლიოში. GLOBACAN-ის ანგარიშის მიხედვით 2012 წელს მსოფლიოში აღირიცხა 14.1 მლნ კიბოს ახალი შემთხვევა 8.2 მლნ ლეტალური დასასრულით. ამავე პერიოდში 32.6 მლნ ადამიანს აღენიშნებოდა აღნიშნული დაიგნოზი. 2012-ში ყველა სახის კიბოს ასაკ-სტანდარტიზებული მაჩვენებელი მამაკაცებისთვის და ქალებისთვის ჯამურად შეადგენდა 182 შემთხვევა 100000-პოპულაციაზე; პროცენტულად ჭარბობდა მამაკაცები (205 შემთხვევა 100000-ზე), ქალები იყო (165 შემთხვევა 100000-ზე). ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი ორივე სქესთან მიმართებაში აღინიშნებოდა დანიაში (100000-ზე ჯამში 338 ადამიანი). ასაკ-სტანდარტიზებული მაჩვენებელი იყო მინიმუმ 300 ყოველ 100000 პოპულაციაზე 9 ქვეყნაში (დანია, საფრანგეთი, ავსტრალია, ბელგია, ნორვეგია, აშშ, ირლანდია, კორეის რესპუბლიკა და ნიდერლანდები). პირველ ათეულში ამჟამად შედიან ქვეყნები ევროპიდან, ოკეანეთიდან, ჩრდ. ამერიკიდან და აზიიდან.

კიბოს ნაციონალური ინსტიტუტის, ამერიკის კიბოს ასოციაციის, დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრის და ჩრდ. ამერიკის კიბოს ცენტრალური ასოციაციის თანამშრომლობით 2016 წელს გამოქვეყნდა წლიური ანგარიში, სადაც ასახული იყო 2003-2012 წლებში კიბოსთან დაკავშირებული რეალობა რაოდენობასა და სიკვდილიანობასთან მიმართებაში და გამოყოფილი იყო ზოგადი ტენდენციები აშშ-ში. ამ დროიდან მოყოლებული ავადობის ზოგადი მახასიათებლები (აშშ-ში ყოველ 100000 მოსახლეზე ახალი შემთხვევების რაოდენობა) შემცირდა მამაკაცებში, ხოლო ქალებისთვის კი უცვლელი დარჩა. მამაკაცებში ფართოდ გავრცელებული კიბოს 17 სახეობიდან 7-ში შემთხვევების რაოდენობის კლების ტენდენცია აღინიშნება. ამ დაავადების რიგს განეკუთვნება კოლორექტალური, ფილტვებისა და ბრონქების, პროსტატის, კუჭის, ხორხის, შარდის ბუშტისა და თავის ტვინის კიბო. ქალებში ფართოდ გავრცელებული კიბოს სახეობებიდან ექვსში აღინიშნება კლება. ეს მოიცავს კოლორექტარულ, საშვილოსნოს ყელის, ფილტვებისა და ბრონქების, შარდის ბუშტის, საკვერცხის და კუჭის კიბოს. ფილტვის კიბოს შემთხვევებში კლების მნიშვნელოვან მიზეზს წარმოადგენს თამბაქოს მოხმარების შემცირება. ამავე პერიოდში, შეინიშნება შემთხვევების ზრდა 0-19 წლის ასაკის ინდივიდებში. წლიურ ანგარიშში განსაკუთრებული აქცენტი გაკეთდა ღვიძლის კიბოზე. ყველა რასისა და ეროვნების პოპულაციაში მამაკაცებს აღენიშნებათ ღვიძლის კიბოს განვითარების სამჯერ უფრო მაღალი მაჩვენებელი ვიდრე ქალებს. 2012-ში აშშ-ში 28012 ადამიანი დიაგნოსტირდა ღვიძლის კიბოთი (ნევადას გამოკლებით), აქედან 20207 იყო მამაკაცი და 7805 ქალი. ამ დაავადებით განსაკუთრებით ავადდებოდნენ 1945-1965 წლებში დაბადებული ადამიანები, რის მიზეზადაც მიჩნეული იყო C ჰეპატიტის ვირუსით (HCV) ინფიცირება. ამ ადამიანთა შორის ინფიცირების მაღალი მაჩვენებელი შეიმჩნეოდა არაესპანურენოვან თეთრ, არაესპანურენოვან შავ და ესპანურენოვან მოსახლეობას შორის. ღვიძლის ციროზი და ფიბროზი წარმოადგენს კიბოს განვითარების წინაპირობას. ციროზის რისკ-ფაქტორები მოიცავს ანამნეზში ღვიძლის პათოლოგიას, ალკოჰოლის ჭარბ მოხმარებას და ზოგიერთ იშვიათ გენეტიკურ დარღვევას. აშშ-ში, ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება განაპირობებს ღვიძლის კიბოთი გამონვეული სიკვდილობის 8-16%-ს.

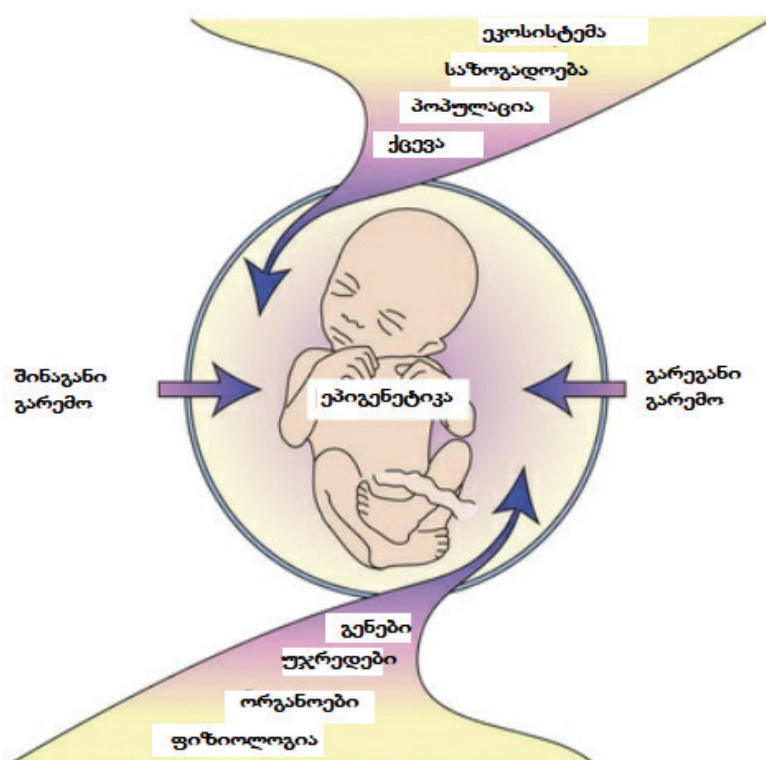
კვლევები ადასტურებს ღვიძლის კიბოთი გამონვეული სიკვდილობის კლების ტენდენციას. თუმცა ღვიძლის კიბოთი გამონვეული სიკვდილობა მატულობს და ყველაზე მაღალია რეპორტირებული ლოკაციები კიბოებს შორის, მისი რაოდენობა მკვეთრად მატულობს. მამაკაცებში ეს მაჩვენებელი თითქმის 2-ჯერ აღემატება ქალებში სიკვდილიანობის მაჩვენებელს (15563 შემთხვევა კაცებში და 7409 - ქალებში).

ნაყოფი და ადრეული ასაკი

ძირითადი სიმსივნეების ეტიოლოგიის შესწავლიდან ჩანს, რომ ხანგრძლივი ლატენტური პერიოდი წინ უძღვის ზრდასრულებში კიბოს გამოვლინებას. დაგროვებული მონაცემების საფუძველზე შეგვიძლია ვთქვათ, რომ სიცოცხლის ადრეულ ეტაპზე გამოვლენილი ეპიზოდები

გავლენას ახდენს შემდგომ გარკვეული ქრონიკული დაავადებებისადმი მონყვლადობაზე (სურათი 13.2). განვითარების პლასტიურობა განაპირობებს ორგანიზმის განვითარების გარემოზე დამოკიდებულების ხარისხს. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია კვებითი და გარემო ფაქტორების ზეგავლენა უჯრედულ პროცესებზე გესტაციის პერიოდში, რაც აძლევს ერთ გენოტიპს საშუალებას განსაზღვროს ზრდასრული ფენოტიპის ფართო სპექტრი. პლასტიურობა მოიაზრებს გენების უნარს დაორგანიზდეს ფიზიოლოგიურად და სტრუქტურულად ნაყოფის განვითარებისას გარემო პირობებზე საპასუხოდ. აღნიშნული ჰიპოთეზის თანახმად მუდმივი ეპიგენეტიკური ადაპტაციები, განვითარების ადრეულ სტადიებზე მშობლების კვებისა და გარემო ფაქტორების გავლენაზე პასუხად, ზრდასრულ ასაკში ასოცირდება კიბოსა და ქრონიკული დაავადებებისადმი მონყვლადობასთან. დედის ორგანიზმში ჩანასახის განვითარებისას დიდ როლს თამაშობს პლაცენტა. ჰიპოთეზა ასევე ამტკიცებს, რომ მუდმივი ეპიგენეტიკური ადაპტაცია, რომელიც ხდება განვითარების ადრეულ ეტაპზე დედისა და მამის კვების და გარემოს საპასუხოდ, ასოცირდება კიბოს და სხვა მოზრდილებში დაწყებული ქრონიკული დაავადებებისადმი მგრძობელობასთან. კვლევა სახელწოდებით „Dutch Famine Birth Cohort“ კარგადაა ცნობილი ადამიანებში პრენატალური კვებითი ეფექტების შესწავლის თვალსაზრისით. მის საფუძველზე დადგინდა კავშირი გულის დაავადებებთან, მეტაბოლურ დარღვევებთან და ათწლეულების შემდეგ ძუძუს კიბოს განვითარების ალბათობასთან. არასრულფასოვანი კვება ორსულობის პირველ ტრიმესტრში (ორსულობის გვიან პერიოდებში ანალოგიური პრობლემებთან შედარებით) განსაკუთრებით მოქმედებს ზრდასრულ ასაკში დაავადებების გამოვლინებაზე. საინტერესო კვლევები ჩატარდა თავგებზე, რამაც უჩვენა, რომ ვიტამინების ჭარბმა დოზებმა ორსულობის განმავლობაში შეცვალა ბენვის ფერი შვილებში. ეს იყო პირველი კვლევა, რომელიც ასახავდა დედის კვების ზეგავლენას შვილის ფენოტიპის ჩამოყალიბებაზე. საკვებმა ნივთიერებებმა (B12, ფოლიუმ მჟავა, ქოლინი და ბეტაინი) ჩაახშო თავგების სიმსუქნესა და ყვითელ შეფერვაზე პასუხისმგებელი გენი და არ შეცვალა DNA-ის თანმიმდევრობა. ჩახშობა, ანუ გენის გამორთვა, დაკავშირებული პრენატალურ კვებასთან, იწვევს ისეთი დაავადებებს როგორცაა დიაბეტი, სიმსუქნე და კიბო. საჭიროა დამატებითი კვლევები, რომ გავიგოთ ორსულთა კვების ზეგავლენა ბავშვის მოგვიანებითი პერიოდის სიცოცხლის ხარისხზე.

სურათი 13.2 გარეგანი და შინაგანი გარემოს ზემოქმედება ნაყოფზე



ადრეულ ასაკში მოვლენებისა და მომავალში განვითარებული კიბოს ნათელი მაგალითია სინთეზური ესტროგენის დიეთილსტილბესტრონის (DES) ქიმიური ზემოქმედება. აღნიშნული მკურნალობა ინიშნებოდა 1938-1971 წლებში ორსულობასთან დაკავშირებული პრობლემების პრევენციის მიზნით, როგორცაა სპონტანური აბორტი, ადრეული მშობიარობა და ანომალური სისხლდენა. 1950-იანი წლებიდან ნათელი გახდა, რომ DES მოქმედებს რეპროდუქციულ სისტემაზე ნაყოფში და სულაც არ უწყობს ხელს სპონტანური აბორტის პრევენციას. უკანასკნელი კვლევებით ჩანს, რომ DES-ასოცირებული ადენოკარცინომის რისკი მატულობს ქალის რეპროდუქციულ პერიოდში. სხვა კვლევების მიხედვით იმ ქალთა მდებარეობით სქესის შვილი, რომლებიც ორსულობის განმავლობაში ღებულობდნენ DES-ს, ხასიათდებიან ძუძუს კიბოს მცირედ მომატებული რისკით 40 წლამდე პერიოდში (მაგ., 40 წლისთვის რისკი გაზრდილია 1.9-ჯერ). ყოველი 1000 ამგვარად ნამკურნალები ქალიდან (45-49 წლის ასაკისთვის) 4-ს დაუდგინდა ძუძუს კიბო.

ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების მიხედვით არსებობს კავშირი DES-სა და იშვიათი ტიპის კიბოებს შორის, როგორცაა სათესლეებისა და პროსტატის კიბო. საშვილოსნოს შიგნით ზემოქმედების თვალსაზრისით, სათესლეების კიბო კავშირშია ესტროგენების პათოლოგიურ დონესთან და საშვილოსნოში ექსპოზიციის თვალსაზრისით სათესლე ჯირკვლის კიბო რისკ-ფაქტორია სათესლე პარკში ჩამოუსვლელი სათესლე ჯირკვლის კიბოს განვითარებისთვის. ზოგიერთი კვლევების მიხედვით ეს კორელაციაშია DES-თან. თუმცა, ადამიანებში ჩატარებული კვლევებით ვერ დაადგინდა DES-სა და აღნიშნულ სიმსივნეებს შორის კავშირი და ამ ხაზით მუშაობა გრძელდება. უახლესი მონაცემებით ენდოკრინული სისტემის დამაზიანებელი ქიმიური კომპონენტების ზემოქმედება EDCs (მათ შორის DES) ადრეულ ასაკში ზრდის Eker-ის ვირთხების მოდელში საშვილოსნოს მიომის სიხშირეს, ზომასა და ჯერადობას.

ეპიდემიოლოგიური და ცხოველებში ჩატარებული კვლევების მიხედვით გარემოში მცირე ცვლილებები შესაძლოა იყოს ფენოტიპური ცვლილებების მიზეზი, რაც აისახება ზრდასრულ ასაკში ინდივიდუალური პასუხის ჩამოყალიბებაში. უჯრედული დიფერენციაციას ქსოვილ სპეციფიურ ექსპრესიაზე პასუხისმგებელია გენების ეპიგენეტიკური მექანიზმები და ისინი განაპირობებს ფენოტიპური განვითარების ცვლილებას. ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების ფენოტიპური ეფექტები განვითარების პერიოდში კიბოს მასგავსად შესაძლოა საჭიროებდეს ხანგრძლივ ლატენტურ პერიოდს, რაც თავს იჩენს შემდგომი ცხოვრების მოგვიანებით ეტაპებზე. ეპიგენეტიკური ეფექტები გვეხმარება ტრანსგენერაციული ეფექტების ახსნაში.

ცხოვრების წესთან დაკავშირებული ჩვევები შესაცვლელია და მათი ცვლილება შესაძლოა გადაითარგმნოს კიბოს რისკის შემცირებასა და პრევენციაში. გარემო ფაქტორების ჩამონათვალი დიდია. კრიტიკული კითხვაა რამდენად ადრე მიმართავენ ადამიანები პროფილაქტიკურ ღონისძიებებს. მაგ., ძალიან ადრეულ და ადრეულ ასაკში მზის რუჯის მიღების გრაფიკის 10 სთ-15 სთ-ის პერიოდით შეზღუდვა, კანის შეძლებისდაგვარად დაფარვა, ფიზიკური ვარჯიშის გაზრდა, მაღალი-რისკის სექსუალური კავშირების ამოგდება კიბოს პრევენციის ეფექტური ინსტრუმენტებია. იმის გააზრება, რომ კიბოს ჩამოყალიბება წლების განმავლობაში ხდება, ადრეულ ასაკში გატარებული დაცვითი ღონისძიებები დაგვეხმარება მომავალში სიმსივნის პრევენციაში.

გარემოსა და ცხოვრების წესთან დაკავშირებული ფაქტორები

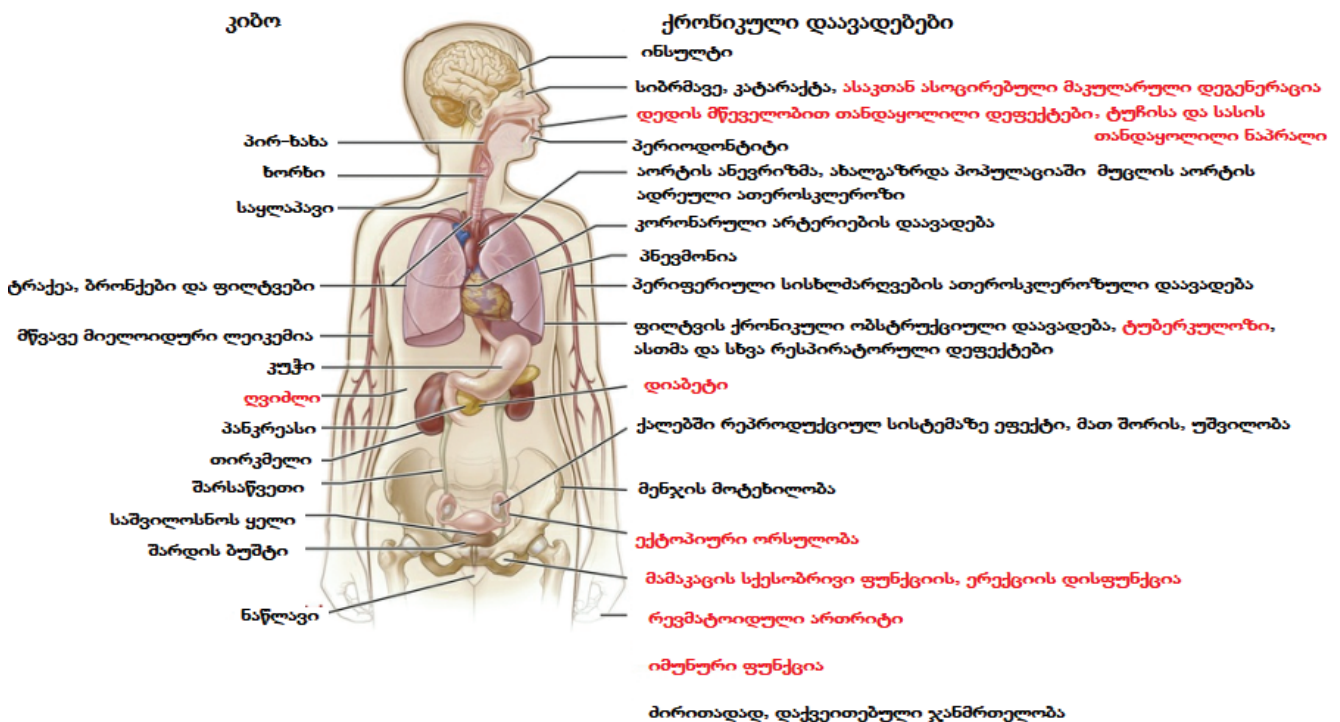
თამბაქოს მოხმარება

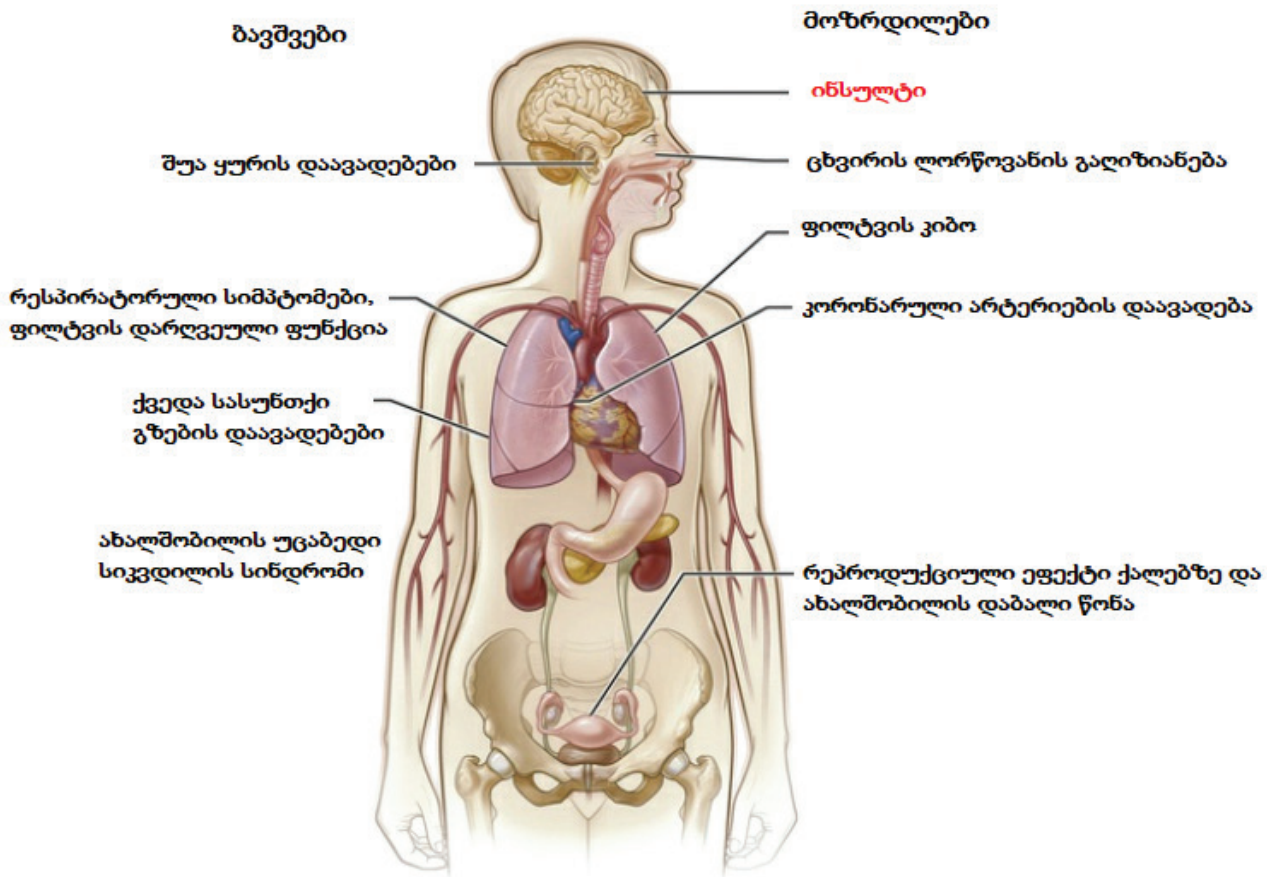
თამბაქოს მოხმარება კანცეროგენულია და წარმოადგენს კიბოთი სიკვდილიანობის ძირითად მიზეზს. აშშ-ში 40 მლნ ზრდასრული ადამიანი და 4.7 მლნ ახალგაზრდა (სკოლისა და კოლეჯის მოსწავლე) ჯერ კიდევ მწეველია (ელექტრონული სიგარეტის ჩათვლით). ყოველწლიურად თამბაქოს მოხმარებაზე მოდის სიკვდილიანობის 480000 შემთხვევა, ანუ ყოველი 5-გარდაცვალებიდან 1. 16 მლნ მეტ ამერიკელს აღენიშნება მწეველობასთან შეჭიდული დაავადება. თამბაქოს მოხმარება წარმოადგენს ავადობისა და ადრეული სიკვდილიანობის პრევენცირებად რისკ-ფაქტორს. 5.4 მლნ ადამიანი კვდება ყოველწლიურად თამბაქოსთან შეჭიდული დაავადებების გამო მთელ მსოფლიოში. რისკი იზრდება თუ მწეველობა იწყება ადრეულ ასაკში და ადამიანი

მწველი რჩება მთელი სიცოცხლის მანძილზე. ეს მავნე ჩვევა შეიძლება აღინიშნოს ნებისმიერ ასაკში, თუმცა განსაკუთრებით მწველობა გამოხატულია 65 წელზე ნაკლებ ასაკ პოპულაციაში. პრევენციული ღონისძიებები მიმართული უნდა იყოს ბავშვთა ასაკში მწველობის აღმოსაფხვრელად. მწველების რიცხვში უფრო ჭარბობს მამაკაცები (16.7%) ქალებთან შედარებით (13.6%). რასისა და ეროვნების მიხედვით მეტი წილი მოდის არაესპანურენოვან ამერიკელებზე-ინდიელებსა/ალასკის აბორიგენებზე (29.2%), არაესპანურენოვან თეთრკანიანებზე (18.2%), არაესპანურენოვან შავკანიანებზე (17.5%), არაესპანურენოვან სხვა რასის წარმომადგენლებზე (17.9%), არაესპანურენოვან აზიელებზე (9.5%). თამბაქოს ნაწარმს შორის სიგარეტი ყველაზე უფრო გავრცელებული ფორმაა. 18-24 წლის ასაკის ახალგაზრდებში გავრცელებულია ახალი ფორმის თამბაქოს საშუალებები, როგორცაა ნყლის მილები/ჩილიმები და ელექტრონული სიგარეტები. სიგარეტის მომხმარებლები უმეტესად არიან განვითარებად ქვეყნებში, რომლებზეც 1.3 მლრდ მომხმარებლის 84% მოდის. ამჟამად, აზია მოიაზრება თამბაქოს ყველაზე დიდ მწარმოებლად და მომხმარებლად მსოფლიოში.

მწველობა მოქმედებს სხეულის ყველა ორგანოზე (სურათი 13.3). მწველობასა და ჯანმრთელობაზე Surgeon General's-ის მიერ გამოცემული პირველი ანგარიშიდან მოყოლებული (1964 წ.) აშშ-ში ამ ფაქტორის ზემოქმედებით 20 მლნ ადამიანი გარდაიცვალა. მათი დიდი წილი იყო ასაკიანი ადამიანი მწველობის დიდი სტაჟით, ხოლო 2.5 მლნ იყო არამწველი (ვინც გარდაიცვალა ფილტვის კიბოთი ან გულის დაავადებით პასიური მწველობის მიზეზით) (იხ. სურათი 13.3). განარჩევენ ორი სახის მეორეული მწველის კვამლს, ე.წ. ეკოლოგიურ თამბაქოს კვამლს (ETS): გვერდითი (სიგარეტის, სიგარას და მილის დამწვარი ბოლოდან) და ძირითადი კვამლი (მწველის ამონასუნთქი). ძირითად კვამლში აღინიშნება 7000-ზე მეტი ქიმიური ნაერთი. მწველების გვერდით მცხოვრები არამწველები ასევე ფილტვის კიბოს და არასიმსივნური დაავადებების განვითარების დიდი რისკის ქვეშ ექცევიან. 100000 ბავშვი დაიღუპა უეცარი სიკვდილის სინდრომის (SIDS) ან დაბადებისას დაბალი წონის გამო, რაც კავშირშია მშობელთა მწველობასთან, განსაკუთრებით ეს ეხებათ დედებს.

სურათი 13.3 თამბაქოს მოხმარების ზემოქმედება ჯანმრთელობაზე. წითელი ფერით მონიშნულია ის დაავადებები, რომელიც ძირითადად უკავშირდება თამბაქოს მოხმარებას





წყარო: U.S. Department of Health and Human Services [USDHHS]: The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General, Atlanta, 2014, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health

თამბაქოს მწველობა ფილტვების, ზედა სასუნთქი სისტემის (პირის ღრუ, ყელი, ხორხი, ცხვირის ღრუ, პარანაზალური სინუსები, საყლაპავი), კუჭის, ქვედა საშარდე გზების, თირკმლის, პანკრეასის, საშვილოსნოს ყელის და საშვილოსნოს კიბოსთანაა კავშირში. ასევე კავშირშია მიელოიდური ლეიკემიის განვითარებასთან (სურათი 13.3). ამ ჩამონათვალს ამჟამად დამატა ღვიძლისა და კოლორექტალური კიბოს რისკი. პასიური მწველობა ზრდის ინსულტის რისკს. ის ზრდის ასევე კიბოს ფატალური გამოსავლის, ასაკობრივი დეგენერაციის, ტუბერკულოზის, საშვილოსნოს გარე ორსულობის, შაქრიანი დიაბეტის, რევმატიოიდული ართრიტის რისკს. ასევე იწვევს ანთებითი პროცესების მატებას და იმუნური სისტემის დაზიანებას. მწველობით გამოწვეული ვასკულარული, რესპირატორული და სხვა დაავადებების სიკვდილიანობა აღემატება კიბოთი გამოწვეულ მაჩვენებელს. მსოფლიო ჯანმრთელობასთან დაკავშირებულ პრობლემებს შორის მწველობას განსაკუთრებული ადგილი უჭირავს და უამრავი ტრაგედიის მიზეზს წარმოადგენს. ეს არის ფაქტორი, რომლის თავიდან აცილებაც შესაძლებელია.

სიგარას ახასიათებს ანალოგიური ტოქსიური და კანცეროგენული კომპონენტები, რაც სიგარეტს. ისინი არ არიან სიგარეტის უსაფრთხო ანალოგები. სიგარაში არის ნიკოტინის უფრო მაღალი კონცენტრაცია (100-200მგ ან მეტი 444მგ), ვიდრე სიგარეტში (დაახლოებით 8 მგ). სიგარეტი მწველს აწვდის 1-2 მგ ნიკოტინს. სრული ზომის სიგარა შესაძლოა შეიცავდეს სიგარეტის მთელი შეკვრის ტოლფას ნიკოტინს. სიგარას რეგულალური მოხმარება ზრდის ფილტვის, ხორხისა და პირის ღრუს (ტუჩები, პირი, ყელი) კიბოს რისკს. მწველობა ასოცირდება ღრძილების დაავადებებთან და კბილების ინტენსიურ კარგვასთან. მძიმე სიგარეტის მოხმარე-

ბა კავშირშია ფილტვების დაავადებებთან, ემფიზემისა და ქრონიკული ბრონქიტის ჩათვლით. ინტენსიური და მისი ღრმა ინჰალაციური მოხმარება ასევე ზრდის გულის კორონარული დაავადებების რისკს.

მწველობისთვის გამოყენებული მილები შეიცავს სპეციალიზებული სხვადასხვა არომატის მქონე თამბაქოს, მაგალითად ვაშლის, პიტნის, ალუბლის, შოკოლადის, ქოქოსის, ძირტკბილას, კაპუჩინოს თუ საზამთროს გემოთი. რისკები ამ შემთხვევებშიც იგივეა, თუმცა მომხმარებელი ფიქრობს ეს ასე არ არის. Hookah-ს სახელები ასევე მოიცავს ნარგილეს, არგილეს, შიშას, ჰაბალ-ბუმტუკებს და გოზას. ცვალებადია ამ მონყობილობის ზომა, ფორმა და ტიპი. ტიპიური წვეის ფორმა არის ჯგუფური, ადამიანიდან ადამიანზე გადაცემით. Hookah-ს გამოყენება იზრდება მსოფლიოს მასშტაბით. ის მოიცავს დიდ ბრიტანეთს, საფრანგეთს, რუსეთს, შუა აზიას და აშშ-ს და ვრცელდება ახალგაზრდებსა და კოლეჯის სტუდენტებს შორის. აშშ-ს მონაცემებით ბოლო წლებში ახალგაზრდების ამ ჯგუფში ყოველი 5 ბიჭიდან 1 (17%) და ყოველი 6 გოგოდან 1 (15%) არის ამ საშუალების მომხმარებელი. სიგარეტისგან (დაახლოებით 20 ჩასუნთქვა) განსხვავებით, ჩილიმის მონევის ერთ საათიანი სესია მოიცავს 200 ჩასუნთქვას. ჩვეულებრივი სესიის დროს ჩასუნთქული კვამლი შეადგენს 90000 მლ-ს, ხოლო სიგარეტის შემთხვევაში ის უტოლდება 500-600 მლ-ს. ჩილიმის მწვევლები არიან ისეთვე დაავადებების რისკის ქვეშ, როგორც სიგარეტის მწვევლები. ეს დაავადებებია პირის ღრუს, ფილტვების, კუჭის, საყლაპავის კიბო. ამ ჩამონათვალში ასევე მოიაზრება ფილტვებისა და რეპროდუქტიული ფუნქციის შემცირება. ჩილიმის შემთხვევაშიც პასიური მწვევლები შეადგენენ რისკ-ჯგუფს.

მილით მწვევლებიც იმყოფებიან ფილტვის, ყელის, ხორხის, საყლაპავის, პანკრეასის და კოლორექტული კიბოთი გარდაცვალების რისკის ქვეშ. ბიდის მონევისას, თამბაქოს მცირე რაოდენობა გახვეული სხვა მცენარის (გამოიყენება სამხრეთ აზიაში) ფურცელში, მწვევლები ერთ გრამ თამბაქოზე გადაანგარიშებით ღებულობენ უფრო მეტ ნიკოტინსა და ზეთს, ვიდრე სიგარეტის მწვევლები. ბიდის მწვევლებს აღენიშნებათ კიბოს იგივე რისკი და სტენოკარდიისა და ქრონიკული ბრონქიტის მომატებული რისკი არამწვევლებთან შედარებით. კრეტეკებს, მიხაკიან სიგარეტებს, ახასიათებს იგივე ჯანმრთელობის რისკები, რაც სიგარეტს.

ელექტრონული სიგარეტები (ე-სიგარეტი) წარმოადგენს ნიკოტინის ელექტრონული გადატანის სიტემას (ENDS). მოიცავს ელექტრონულ კალმებს, მილებს, ჩილიმებს და სიგარეტს. 2015 წლის მონაცემებით მაღალი და საშუალო სკოლების 2 მლნ სტუდენტი არის ე-სიგარეტების მომხმარებელი. დაბალი ოპერატიული ბატარეების მონყობილობები გამოიყურება როგორც სიგარეტი. მოხმარებისას სისტემა მწვევს გადასცემს ნიკოტინის ორთქლს (აეროზოლს), რომატიზატორებსა და ქიმიურ ნაერთებს. ორთქლის ინჰალაცია სიგარეტის კვამლის ანალოგიურია და აბსორბირდება ფილტვებში. შეფერილი „ორთქლ კალმები“ ან „ე-ჩილიმები“ ბაზარზე შემოტანილია ტკბილეულის და ხილის არომატებით. ეს პროდუქტები შეიცავს ნიკოტინს, რომატიზატორებს, პროპილენ გლიკოლს და სხვა ინგრედიენტებს. 2016 წლიდან მოყოლებული კვებისა და მედიკამენტების ადმინისტრაცია (FDA) არეგულირებს მათ წარმოებას, იმპორტს, შეფუთვას, ეტიკეტირებას, რეკლამას, პრომოციას, გაყიდვებსა და დისტრიბუციას საბოლოო მომხმარებლამდე. 2018 წლიდან დანყებული ნებისმიერ თამბაქოს პროდუქტზე მითითებული უნდა იყოს მინიშნება ე.წ. „გაფრთხილება: აღნიშნული პროდუქტი შეიცავს ნიკოტინს. ნიკოტინი არის ნარკოტიკული ნივთიერება“.

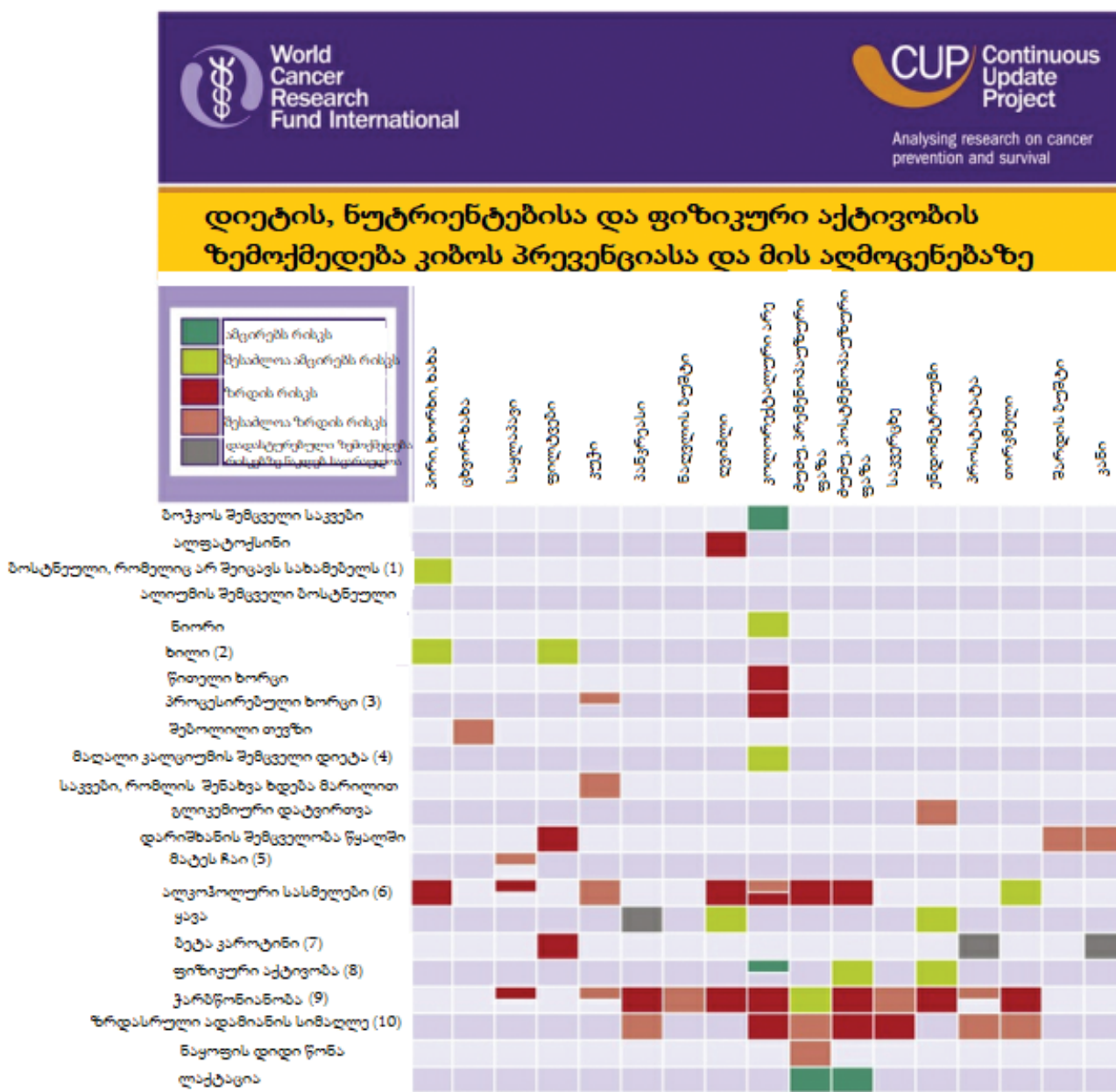
ბოლო გენეტიკური კვლევებით აღმოჩნდა, რომ მწვევლებში უფრო მეტად მომატებულია გენეტიკური მუტაციების რიცხვი, ვიდრე ფილტვების ადენოკარცინომის, ხორხის, ღვიძლისა და თირკმლის კიბოს მქონე არამწვევლებში. გაერთიანებულ სამეფოში ჩატარებული კვლევებით პირველად დადგინდა, რომ მონევის დანყება აისახება ეპიგენეტიკურ ცვლილებებში ან DNA-ის მეთილირებაში, რაც კავშირშია კიბოს განვითარებასთან. მკვლევარები სწავლობენ პასიური მწველობის და მწველობის (ორივე მშობლის შემთხვევაში) გენეტიკურ და ეპიგენეტიკურ ეფექტებს ფენმძიმობისას პრენატალურ განვითარებასა და შემდგომ ქრონიკული დაავადებების განვითარებაზე. მოზარდებში მწველობის პრევენცია ხელს შეუწყობს მომავალში დაავადებების თავიდან აცილებას. საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მიდგომები არის ახალგაზრდებში პრევენციული ღონისძიებების (მწველობის დანყების სანინაალმდეგოდ) დანერგვა და უკვე მწვევლებში მავნე ჩვევაზე თავის განებების ხელშეწყობა.

კვება

კვებითი ფაქტორის როლის გაანალიზება კიბოს რისკთან მიმართებაში რთულია. კვებითი ჩვევების კიბოს განვითარებაზე გავლენის დადგენა, რთულია საკვების მრავალფეროვნების, შემადგენელი კომპონენტების სიმრავლისა და მეტაბოლური თუ მოხმარებითი მოდელების ცვლილებების გამო. ხანდაზმულებში კიბოს რისკი უფრო მეტადაა განპირობებული ახალგაზრდობაში კვებასთან დაკავშირებული საკითხებით, ვიდრე ხანდაზმულ ასაკში კვებითი საკითხებით. ამჟამად, ადამიანებში ჩატარებული კვლევები ასახავს ამ მიმართულებით არსებულ გამონევენებს, რაც უკავშირდება სპეციალურ საკვებ კომპონენტებს, საკვების ტიპსა და დიეტის ტიპებს.

საკვების (დიეტა და კვება), ფიზიკურ აქტივობისა და წონის რისკ-ფაქტორებთან და კიბოს პრევენციასთან დაკავშირებული მსჯელობა მოცემულია სურათზე 13.4-ზე. კვებითი კომპონენტები შესაძლოა უშუალოდ მოქმედებდეს მუტაგენებზე ან ხელს უშლიდეს მუტაგენის ელიმინაციას. მრავალი მტკიცებულებით კვებითი ფაქტორები კავშირშია კიბოს განვითარების რისკთან.

სურათი 13.4



1. მოიცავს იმ საკვებსაც, რომელიც შეიცავს კაროტენოიდს პირისთვის, ხახისა და ხორხისთვის;
2. მოიცავს იმ საკვებსაც, რომელიც შეიცავს კაროტენოიდს პირისთვის, ხახისთვის, ხორხისა და ფილტვებისთვის;
3. კუჭისთვის შესაძლო გაზრდილი რისკი კარდიის გამოკლებით;
4. კოლორექტალური არისთვის რძისგან;
5. შესაძლოა გაიზარდოს რისკი სყალპავის ბრტყელუჯრედის კარცინომისთვის მხოლოდ;
6. შესაძლოა გაიზარდოს რისკი სყალპავის ბრტყელუჯრედის კარცინომისთვის მხოლოდ. კუჭისა და ღვიძლისთვის იმ ადამიანებისთვის, ვინც იღებს 45 გრამ სასმელს ყოველ დღე (დაახლოებით 3 ჭიქა დღეში); კოლორექტალური არისთვის ზრდის რისკს როგორც ქალებში, ასევე კაცებში. თირკმელზე ზემოქმედება შეიძლება მოახდინოს 30 გრამ სასმელმა დღეში;
7. ფილტი - თუ არის მწველი და იღებს დიდი რაოდენობით;
8. ამცირებს რისკს მსხვილი ნაწლავისთვის და არა სწორი ნაწლავისთვის;
9. ზრდის საყალპავის ადენოკარცინომის რისკებს. კუჭზე იზრდება კარდიას კიბოს რისკი. პროსტატა - შესაძლოა გაზარდოს რისკი შორსნასულ კიბოებზე;
10. ზრდასრულ ადამიანზე სიმალლემ შესაძლოა არ გაზარდოს რისკი, თუმცა არის მარკერი გენეტიკური, გარემო პირობის, ჰორმონალური და ნუტრიციული ფაქტორების, რომელიც მოქმედებს ადამიანზე ზრდის პროცესში

მკვლევარები ცდილობენ ახსნან გენომის, ეპიგენომის, ტრანსკრიფციის ფაქტორების (ტრანსკრიპტომიკები), პროტეომიკებისა და მეტაბოლური ფაქტორების (მეტაბოლიკები) კომპლექსურობა და მათგან ერთის ან მეტის მოდიფიცირების ზეგავლენა კიბოს რისკზე. ნუტრიგენომიკა არის კვებითი ეფექტების შესწავლა ადამიანის ფენოტიპურ გამოვლინებაზე გენომური განსხვავებების ბაზაზე.

კვება, სიმსუქნე, ალკოჰოლის მოხმარება, და ფიზიკური აქტივობა: კიბოზე ზემოქმედება

ის თუ რითი იკვებები, როგორია წონა და რამდენად მოძრაობ, კავშირშია კიბოს რისკთან. ჩვენს ყოველდღიურ არჩევანზეა დამოკიდებული კიბოს ჩამოყალიბება ან პრევენცია. ყოვლისმომცველი და ხანგრძლივი კვლევები ადასტურებს, რომ კონკრეტული კიბოს განვითარებასთან მჭიდრო კავშირშია ის თუ რითი იკვებება ადამიანი, როგორია წონა და რამდენად მოძრაობ.

კვება

ეპიდემიოლოგიური და კლინიკური კვლევები უჩვენებს, რომ ცხოვრების რეჟიმი და კვება კავშირშია ძირითადი სახის სიმსივნეების ჩამოყალიბებასთან ან პროგრესირებასთან. აღნიშნული კიბოს სახეს მიეკუთვნება ძუძუს, პროსტატის, კოლორექტალური და სხვა კიბო.

ხმელთაშუა ზღვის დიეტა (MD) ამცირებს ქრონიკული დაავადებების სიკვდილიანობის მაჩვენებელს. ეს მოიცავს კარდიოვასკულარულ და ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებს და ასევე კიბოს. MD-ს შესაბამისობის ორი მეტაანალიზი ასოცირებულია კიბოს შემთხვევებისა და სიკვდილიანობის მნიშვნელოვან კლებასთან. ეს ეხება რამდენიმე სახის კიბოს, როგორც კოლორექტალური, საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის, პანკრეასის, ღვიძლის, თავისა და კისრის კიბო. კიბოთი სიკვდილიანობის მაჩვენებელი 11-ჯერ შემცირდა 11 კოჰორტული კვლევის შესაბამისად, რომელთაგან 6 არ მიუთითებდა მნიშვნელოვან კორელაციას MD-სა და კიბოს რისკს შორის. ჯამში მიღებულ იქნა 13%-იანი სიკვდილიანობის კლება MD-ს უმაღლეს და უმდაბლეს მაჩვენებელთან შედარებისას.

ბევრი ბიოაქტიური კვებითი კომპონენტი ჩართული კიბოს განვითარებაში, როგორც ხელშემწყობი ან დამცავი ფაქტორი. კიბოს პრევენციული პოტენციალი გააჩნია იმ კვებით კომპო-

ნენტებს, რომელიც შეიცავს პოლიფენოლებს, სელენიუმს, მეთილის დონორებს, რეტინოიდებს, იზოთიოციანიტებს, ალილ კომპონენტებს და ამინო- და პოლი-უჯერ ცხიმოვან მჟავებს. უჯრედული პროცესები, რომელზედაც მოქმედებს კვება, არის უჯრედული ციკლი, ნონასწორობა უჯრედის პროლიფერაციასა და სიკვდილს შორის (მაგ., აპოპტოზი), უჯრედული დიფერენცია-ცია, ოქსიდაციური სტრესი და გენები (ონკოგენებისა და სიმსივნე-სუპრესორული გენების ჩათვლით), DNA-ის დაზიანება/აღდგენა, უჯრედული სასიგნალო სისტემა, გენების ექსპრესიაზე მოქმედი უჯრედის მიკროგარემო, ჰორმონალური რეგულაცია, კანცეროგენული მეტაბოლიზმი, ანთეზები და იმუნოგენი. ეპიგენომი ითვლება გენების ექსპრესიისა და ფუნქციის კვებით მიზეზით გამოწვეულ მთავარ სამიზნედ. დაგროვებული მონაცემებით მტკიცდება, რომ ეპიგენეტიკური პროცესები სინერგიაშია იმ გენეტიკურ ცვლილებებთან, რაც ხდება კანცეროგენების დროს და სიმსივნის პროგრესირებისას.

B ვიტამინები, ერთ-ნახშირბადის მეტაბოლიზმში კოენზიმები (ვიტამინი B2, B6, B12), ასევე წარმოადგენს DNA-ის მეთილირების მოდულატორს. მცირე კვლევებია ჩატარებული მეთილის დონორის ზემოქმედების შესასწავლად სპეციფიური გენური სეკვენსების მეთილირებაზე. თუმცა კვლევებმა უჩვენა, რომ ჩასახვამდე დედის მიერ დღეში 400 მკგ ფოლიუმ მჟავას მიღება უკავშირდებოდა შთამომავლობის მეთილირების გაზრდას 17 თვის ასაკამდე. უფრო მაღალი მეთილირების დონე ნაკლებად იქნა გესტაციის ასაკისთვის (SGA) დაფიქსირებული და კავშირში იყო შთამომავლობაში გაზრდილ მეთილირებასთან 17 თვის ასაკში. დაფიქსირდა უფრო მაღალი მეთილაციის დონე მცირე გესტაციური ასაკის შემთხვევაში, შედარებით დედის მიერ ფოლიუმის მჟავის დანამატების მიღების შემთხვევაში შესაბამის გესტაციური ასაკის ჩვილებთან შედარებით (AGA). **Waterland** კვლევაში, ყველა გამოკვლეულ ქსოვილში, მეთილირების ეფექტი მსგავსი აღმოჩნდა. აღნიშნული მექანიზმი შესაძლოა ცვლიდეს ღეროვანი უჯრედების მარკირებას ადრეულ ემბრიოგენეზში ქსოვილოვან დიფერენციამდე და ნარჩუნდებოდეს ზრდასრულ სიცოცხლეშიც. ქოლინის დეფიციტი ორსულობისას აისახება გენომური DNA-ის და IGF2 გენის ჰიპერმეთილირებაში. რამდენიმე კვლევის მიხედვით ფოლატების დეფიციტი (რაც ზრდის ჰეპატოცელულარული კიბოს რისკს) აინდუცირებს p53 სიმსივნე-სუპრესორული გენის ჰიპომეთილაციას. ფოლიუმის მჟავას დეფიციტის მქონე ქალებს 3.6-ჯერ უფრო მეტად უფიქსირდებოდა LINE-1-ის ჰიპომეთილაცია, ვიდრე ნორმალური მაჩვენებლის მქონე ინდივიდებთან შედარებით. კვების რეჟიმი, რომელიც მოიაზრებს ხილის ნაკლებ მოხმარებას და ფოლიუმ მჟავას ნაკლებობას, ასოცირდება LINE-1-ის ჰიპომეთილაციასა და კიბოს რისკთან. **In vitro** კვლევები უჩვენებს სხვადასხვა კვებით კომპონენტებს (ჩაის პოლიფენოლებისა და ბიოფლავონიდების ჩათვლით) აინჰიბირებს DNA მეთილტრანსფერაზა-1-ის (DNMT-1) მედიაციურ DNA-ის მეთილირებას დოზა-დამოკიდებული სახით. აცეტილირება და დეაცეტილირება წარმოებს ფერმენტ ჰისტონებით, ჰისტონ აცეტილ ტრანსფერაზით (HAT) და ჰისტონების დეაცეტილირებით (HDAC). არსებობს მონაცემები ნივრის გოგირდორგანული ნაერთების და ჯვარედინი ბოსტნეულის იზოთიოციანიტების ეპიგენეტიკური ეფექტების თაობაზე. ნივრის ქიმიოთერაპიული ეფექტი ხასიათდება ანთეზის სანინაალმდეგო მოქმედებით, მაგ., დიალილ დისულფიდი (DADS). რესვერატროლის (ანთეზის სანინაალმდეგო, ანტიოქსიდანტური და კიბოს სანინაალმდეგო მოქმედების მქონე პოლიფენოლები) მიმართ ინტერესი მატულობს **in vitro** და ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების საფუძველზე. კვლევები ჩატარდა კარდიოდამცავ, ნეიროდამცავ, ქიმიოდამცავ და დაბერების სანინაალმდეგო თვისებებზე. ცხოველებზე კვლევების ჩატარებისას, ცხოველებს რესვერატროლი მიეცემოდა სეფსისის გამოვლინებისთანავე და აღმოჩნდა, რომ ის აინჰიბირებს თირკმელებში ბირთვული ფაქტორ-κB-ის მიერ აქტივირებულ ენდოპლაზმურ სტრესს. რესვერატროლების შემცველი პროდუქტებია ყურძენი, მინის თხილი, თუთა და კაკაო. მისი ეპიგენეტიკური ფუნქციები მოიცავს DNA მეთილტრანსფერაზას (DNMT) და ჰისტონ დეაცეტილაზას (HDAC) ინჰიბირებას, ასევე mRNA-ის რეგულირებას. არასახამებლური პოლისაქარიდების (ბოჭკო), ნივრის დიალილ დისულფიდის, ხახვის მსგავსი ბოსტნეულის და ჯვარედინი ბოსტნეულის სულფორაფანების ბაქტერიული ფერმენტაციის შედეგად ნაწლავებში წარმოქმნილი ბუტირატი შესაძლოა მოქმედებდეს როგორც ჰისტონ დეაცეტილაზას ინჰიბიტორი, რითაც ინარჩუნებს DNA-ის სტაბილურობას ან ახდენს ტრანსკრიფციის მოდიფიცირებას.

კვებაზე პასუხად **MicroRNA (miRNA)**-ის ექსპრესია შესაძლოა კავშირში იყოს სხვადასხვა კიბოსთან. სხვადასხვა კვებითი ფაქტორია მაგ., მაკროელემენტები (ცხიმები, ცილები და ალ-

კოჰოლი) და მიკროელემენტები (ფოლიუმ მჟავა და ვიტამინი E). ისინი შესაძლოა მოქმედებდეს ცხოველებსა და ადამიანებში miRNAs-ების ექსპრესიაზე. მკვლევარები უჩვენებენ, რომ კვებითი კომპონენტები გარკვეულ წილად მოქმედებს ღეროვანი უჯრედების რეგულაციურ სისტემაზე miRNAs-ის მდგრადი დონის მოდულაციის გზით.

ბიოაქტიურ კომპონენტებს მნიშვნელოვანი ეფექტი აქვთ დიფერენციის პროცესზე. ძირითადი მიმართულებაა კიბოს ღეროვანი უჯრედებია. კიბოს ღეროვანი უჯრედები იზოლირდება და იდენტიფიცირდება ჰემატოპოეტურ და ეპითელიალურ კიბოში ტვინის, ძუძუს, საკვერცხეების, პროსტატის, მსხვილი ნაწლავის და კუჭის კიბოს ჩათვლით. პოხიერი ღეროვანი უჯრედები აღმოჩენილ იქნა ზრდასრული უჯრედების უმეტესობაში, სადაც ისინი იცავენ და აღადგენენ ქსოვილებს. ღეროვან უჯრედებს შესწევთ თვით-განახლებისა და დიფერენციაციის უნარი ფუნქციური ქსოვილის გენერაციისას. თვით-განახლებასა და დიფერენციაციას შორის ნონ-სწორობა მნიშვნელოვანია არამარტო ნორმალური განვითარების, არამედ დარღვევების (რამაც შეიძლება მიგვიყვანოს კიბომდე) ასახსნელადაც. Musashi (ამგვარად წოდებული სამურაის, მიიამოტო მუსასამის გამო), RNA-შემაკავშირებელი ცილების ოჯახი, აღმოჩენილ იქნა თავიდან დროზოფილაში, როგორც საკვანძო სიგნალი, რომელიც იძლევა ღეროვანი უჯრედების დაცვის საშუალებას მთელ ორგანიზმში. ახალი მტკიცებულებებით RNA-შემაკავშირებელი პროტეინები (RBPs) მნიშვნელოვან როლს თამაშობს თვით-განახლების რეგულაციაში ნორმალურ ქსოვილებსა და კიბოში, კოდირებული და არაკოდირებული-RNA-ის მეტაბოლიზმის მხარდაჭერის გზით. აღნიშნული პროცესები კიდევ უფრო ღრმა კვლევებს საჭიროებს. მედიკამენტებისა და საკვები პროდუქტების ბიოაქტიური ნივთიერებების შესახებ მონაცემები მიუთითებს ღეროვანი უჯრედების თვით-განახლების უნარზე, მაგ., რეტინონინის მჟავამ შესაძლოა ხელი შეუწყოს ძუძუს კიბოს ღეროვანი უჯრედების დიფერენციაციას. შესაბამისი საკვები კომპონენტების მიღება (ვიტამინ A და D-ს, გენისტენის, მწვანე ჩაის, ეპიგალოკატეჩინ გალატის (EGCG), სულფორაფანის, თეანინის, კურკუმინის, ქოლინის და შესაძლოა ბევრ სხვათა ჩათვლით) შესაძლოა თრგუნავდეს კიბოს ღეროვანი უჯრედების განახლებას. უკონტროლო თვით-განახლების პროცესი შესაძლოა გამოწვეულ იქნას უჯრედგარე მიკროგარემოდან (ე.წ. „ნიშა“) ნამოსული პათოლოგიური სიგნალებით. თვით-განახლებადი სიგნალების რეგულაციის გაქრობა (Wnt, Notch და Hedgehog გზები) დამახასიათებელია კიბოს ღეროვანი უჯრედებისთვის. ბევრი საკვები ბიოაქტიური კომპონენტი შესაძლოა იწვევდეს სასიგნალო გზების მოდულაციას.

სხვადასხვა საკვები კომპონენტები შესაძლოა მოქმედებდეს DNA-ის აღდგენის პროცესზე. კვლევების მიხედვით miRNAs მნიშვნელოვან როლს თამაშობს DNA-ის დაზიანებასა და ბიოაქტიური კომპონენტებს (როგორიცაა ეპიგალოკატეჩინ-3-გალატი, კურკუმინი, რესვერატროლი და n3-პოლუჯერი ცხიმოვანი მჟავები) შორის ურთიერთობაში. კვლევები უჩვენებს, რომ ზრდასრული ადამიანები, რომლებიც იკვებებიან კვიით, ხილით, მომზადებული სტაფილოთი ან დამატებითი კონეზიმ Q10-ით, იუმჯობესებენ DNA-ის აღდგენის პროცესს.

ადამიანები მუდმივად ექვემდებარებიან სხვადასხვა ნაერთების ზემოქმედებას, რომელთაც ქსენობიოტიკები ეწოდებათ (ბერძნული სიტყვაა და ნიშნავს „უცხო ცხოვრებას“). ისინი მოიცავს ტოქსინებს, მუტაგენურ და კანცეროგენულ ქიმიურ ნაერთებს. ბევრი მათგანი შედის კვებით პროდუქტებში. უმეტესობა გადაიტანება ლიპოპროტეინების საშუალებით და გადის ლიპიდურ მემბრანებში. აღნიშნული ქიმიური ნაერთები რეაქციაში შედის უჯრედულ სტრუქტურებთან და აზიანებს მათ. სხეულს აქვს ორი სახის დამცველობით საშუალება (1) დეტოქსიფიკაციური ფერმენტები და (2) ანტიოქსიდანტური სისტემები. ენზიმები, რომელიც აქტივებს ქსენობიოტიკებს, ცნობილია ფაზა I-ის აქტივაციური ენზიმების სახელით და წარმოდგენილი არის მულტიგენური ციტოქრომული P-450 ოჯახის, ალდეჰიდ ოქსიდაზას, ქსანთინ ოქსიდაზას და პეროქსიდაზას სახით. ფაზა II დეტოქსიკაციურ ფერმენტები შემდეგ ავლენენ რეაქტიული გარდამავალი და არააქტიური ქსენობიოტიკების საწინააღმდეგო ფართო სპექტრის მოქმედებას. აღნიშნული ფერმენტები ლოკალიზებულია უმეტესად ღვიძლში და უზრუნველყოფს ნაერთების სისუფთავეს პორტალურ ცირკულაციაში მათი გავლის გზით, რითიც ზღუდავს პოტენციურად კანცეროგენული ნაერთების კუჭ-ნაწლავის სისტემისა და პორტალური ცირკულაციის საშუალებით ორგანიზმში მოხვედრას. ისინი ასევე გვხვდება კანის ეპითელიუმში და შესაძლოა ინდუცირდეს სხვა არაჰეპატურ ქსოვილებში, როგორიცაა ფილტვები. ისინი წარმოადგენს კანცეროგენული მეტაბოლიზმის პოტენციურ სამიზნეებს. ჯვარედინი ბოსტნეულის იზოთიოციან-

ნიტები აინდუცირებს ფაზა II-ის დეტოქსიფიკაციურ ფერმენტებს. საკვები და კვება ცვლის კანცეროგონულ მეტაბოლიზმს და შესაძლოა მოახდინოს კანცეროგენების მოდიფიცირება. ამის მაგალითია სელენიუმი, ალილ-გოგირდი, სულფორაფენები და იზოფლავონოიდები. ფერმენტი CYP3A4 ჩართულია ბევრი მედიკამენტის მეტაბოლიზმში და მგრძობიარეა საკვების მიმართ. მაგ., ურთიერთკავშირი აღწერილია ყურძნის წვენის, ნითელი ღვინის, ნივრისა და მედიკამენტების შემთხვევაში.

გლუტათიონ--ტრანსფერაზები (GSTs) „ფერმენტ-დიასახლისებია“, რომელიც მონაწილეობს გარემოს კანცეროგენების მეტაბოლიზმსა და ჟანგბადის აქტიურ ფორმებში. ადამიანები, რომელთაც არ აქვთ აღნიშნული ფერმენტები, არიან კიბოს განვითარების მომატებული რისკის ქვეშ, რადგან ხასიათდებიან აქტივირებული კანცეროგენების თავიდან მოცილების დაქვეითებული უნარით. მაგ., სოკო, რომელიც გამოიშუშავებს აფლატოქსინებს, იზრდება ისეთ კულტურებზე, როგორცაა მინის თხილი და მარცვლეული (მაგ., ხორბალი). აფლატოქსინები კანცეროგენებია, რომლებიც აქტივირდებიან ფაზა I ფერმენტების მიერ ღვიძლში და შეუძლიათ DNA-ის დანაშაულის წარმოქმნა. ადამიანები ამ ფერმენტების დეფიციტით ექცევიან მსხვილი ნაწლავის კიბოს რისკის ქვეშ. იზოთიოციანიტებით მდიდარი საკვები (ბოჭკოსშემცველი ბოსტნეული) შესაძლოა ამცირებდეს ამ რისკს.

ნითელი და დამუშავებული ხორციით მდიდარი საკვების მომხმარებელი ადამიანები ხასიათდებიან კოლორექტალური კიბოს განვითარების რისკით. დამუშავებული (მომზადებული) ხორცი ინახება კონსერვანტების დამატებით, იბოლება და/ან მარილდება. IARC-ის კლასიფიკაციით დამუშავებული ხორცი განეკუთვნება კანცეროგენებს, ხოლო ნითელი ხორცი - შესაძლო კანცეროგენებს. კვლევებში ჩართული იყო 478040 ადამიანი 10 ქვეყნიდან. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-ის ანგარიშში მოყვანილი ყველაზე დამაჯერებელი მონაცემები შეეხება ხორციულს (ძებნეული, სოსისები, ჰოთ-დოგები), რომელიც შეიცავს ნიტრატებს, ნიტრიტებს და სხვა კონსერვანტებს. კიბოს გამომწვევ მექანიზმებთან მიმართებაში, დამუშავებული ხორცისა და ნითელი ხორცის ჩართულობით, შემუშავებულია შემდეგი კონცეფციები: (1) ნითელი ხორცი შეიცავს რკინის ჰემურ ფორმას, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს მსხვილი ნაწლავის ლორწოს ცვლილებები; (2) ნითელი ხორცი ასტიმულირებს N-ნიტროკომპონენტების გამომუშავებას, რაც ზრდის აზოტურ ნარჩენებს ნაწლავში და იწვევს DNA-ის დაზიანებას; (3) მაღალ ტემპერატურაზე დამუშავებულ ხორცში (მაგ., გრილი) წარმოიქმნება ორი კიბოს პრომოტერი: ჰეტეროციკლური ამინები (HCAs) და პოლიციკლური არომატული ჰიდროკარბონატები (PAHs). N-აცეტილტრანსფერაზას გენში ზოგიერთი ერთ-ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი ცვლის მაღალ ტემპერატურაზე დამუშავებული ხორცის ჰეტეროციკლური ამინების აქტივაციაში ჩართული ფერმენტების აქტივობას და ამით ზრდის მსხვილი ნაწლავის კიბოს რისკს. კანცეროგენების მეტაბოლიზმის შემცველი და GSTs-ის მაინდუცირებელი სხვა საკვები მოიცავს ბოჭკოვან ბოსტნეულს, განსაკუთრებით ბრუსელისა და ნითელ კომბოსტოს. ნითელი კომბოსტო იწვევს შარდში ხორციდან მიღებული მუტაგენების ცვლილებას. ფლავინოიდები აღმოჩენილია მცენარეებში და შესაძლოა მოქმედებდეს კანცეროგენების მეტაბოლიზმზე.

ქრონიკული ანთებისა და იმუნური სისტემის გამოკვლევა შესაძლოა დაგვეხმაროს კიბოს მექანიზმის ახსნაში. ქრონიკული ანთება ხელს უწყობს კიბოს ინიცირებას, პროგრესსა და გავრცელებას. ადამიანები, რომლებიც არასაკმარისად იკვებებიან ან ცხოვრობენ სიღარიბეში, შეიძლება ხასიათდებოდნენ იმუნიტეტის დაქვეითებით, რაც შესაძლოა გახდეს ინფექციის კიბოდ გარდამქმნელი ფაქტორი, მაგ., ღვიძლისა და საშვილოსნოს ყელის კიბო. საკვების ნაკლებობა შესაძლოა მოიცავდეს ვიტამინ A, რიბოფლავინის, ვიტამინ B12, ფოლიუმ მჟავას, ვიტამინ C, სელენიუმის და თუთიის დეფიციტს. ეს შესაძლოა კავშირში იყოს ქრონიკულ ანთებებთან და დაქვეითებულ იმუნიტეტთან. ციტოკინი, ინტერლეიკინ-6 (IL-6), შესაძლოა მოქმედებდეს როგორც პროანთებითი ან როგორც ანთების საწინააღმდეგო აგენტი. ამრიგად, ის შესაძლოა აუმჯობესებდეს როგორც თანდაყოლილ ასევე ადაპტაციურ იმუნიტეტს, ისევე როგორც ეს ვლინდება სიმსივნის ზრდის სტიმულაციასთან ან დართუვნასთან მიმართებაში.

ეპიდემიოლოგიური და ლაბორატორიული მტკიცებულებებით, კვებას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება კიბოს ჩამოყალიბების პროცესში და შესაძლოა მის პროგრესირებაშიც. ის შესაძლოა კიბოზე მოქმედებდეს სხვადასხვა გზით: უჯრედული ციკლის კონტროლით, დიფერენციაციით, DNA-ის აღდგენით, გენების „მიჩუმებით“, ანთებით, აპოპტოზითა და კანცეროგენული მეტაბო-

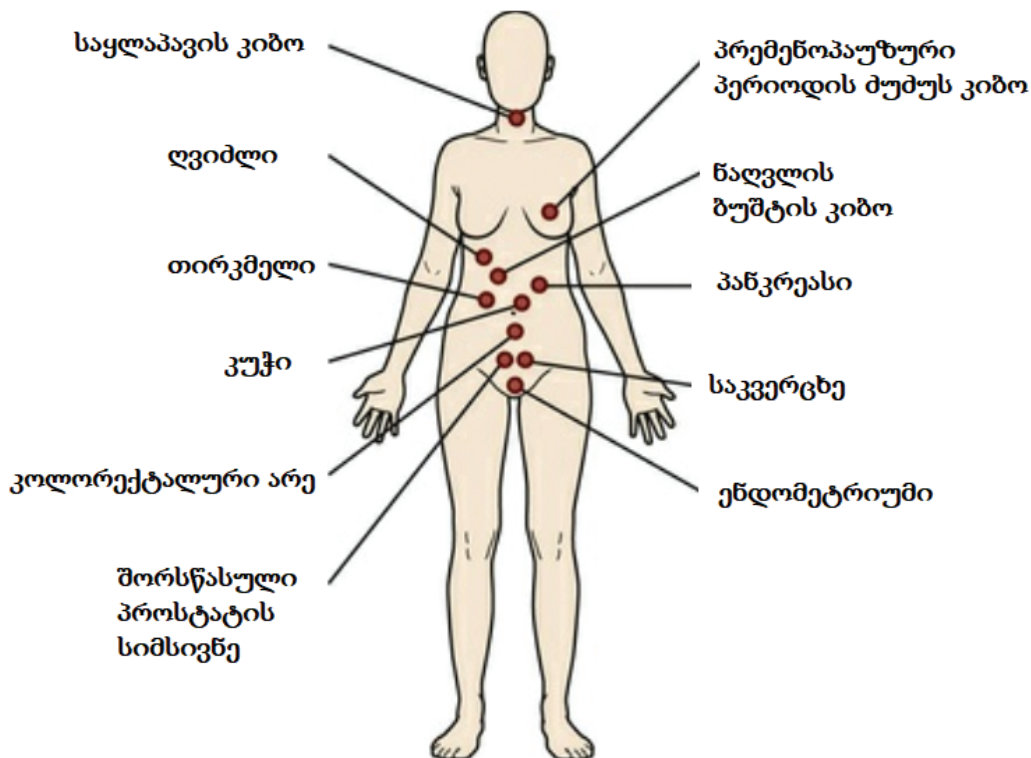
ლიზმით. ამ პროცესების დიდ ნაწილზე მოქმედებს, შესაძლოა არეგულირებს კიდეც, DNA-ის მეთილირება (გენების ფუნქციაზე ეფექტის მქონე ეპიგენეტიკური მექანიზმი). ეპიგენეტიკური მარკერების გამომმუშავებელ გენომზე ბევრი გარემო ფაქტორი მოქმედებდეს, რაც ცვლის კიბოს-გამომწვევი გენების, სიმსივნე-სუპრესორული გენებისა და ონკოგენების ექსპრესიას. მომავალი კვლევების მნიშვნელოვან საგანს შეადგენს კიბოს რისკის ბიომარკერების დადგენა.

სიმსუქნე

სიმსუქნე ბოლო 20 წლის განმავლობაში სულ უფრო მეტ პრობლემას წარმოადგენს, განსაკუთრებით განვითარებულ ქვეყნებში (ასევე ბევრი განვითარებადი ქვეყნის ურბანულ ადგილებში). აშშ-ში სიმსუქნეს ეპიდემიური სახე აქვს და ხელს უშლის ჯანდაცვის სხვა სფეროებშიც სასურველი შედეგების მიღწევას. ბავშვების სიმსუქნე ასევე სერიოზული პრობლემაა და ეს განსაკუთრებით აღსანიშნია დაბალი შემოსავლის ოჯახის ბავშვებზე. სიმსუქნეს უკავშირდება გარკვეული ჯანდაცვის ღონისძიება და ფიზიკური აქტივობები. სიმსუქნესთან დაკავშირებული გარკვეული ზიანი და ხანგრძლივი ადამიანური და სოციალური ფასი ხაზს უსვამს ამ მიმართულებით პრევენციული ღონისძიების საჭიროებას. აღნიშნული მოითხოვს კომპლექსურ მიდგომებს, როგორცაა კვალიფიციურ სამედიცინო პერსონალს, სასკოლო შესაბამის განათლებას, ჯანმრთელ საკვებას და ჯანმრთელ სასმელებზე ხელმისაწვდომობას, ასევე ფიზიკური აქტივობის ხელშეწყობას.

ბოლო დროის ძალისხმევით მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა ჭარბ წონიანობას/სიმსუქნეს, ენერჯის ბალანსსა და კიბოს რისკს, რეციდივსა და გამოსავლიანობას შორის კავშირის გააზრება. ჭარბწონიანობა ან სიმსუქნე, განსაზღვრული სხეულის მასის ინდექსით (BMI), კავშირშია 11 სახეობის კიბოს განვითარების რისკთან. ესენია: ღვიძლის, პროსტატის, საკვერცხეების, შარდის ბუშტის, თირკმელების, საყლაპავის (ადენოკარცინომა), პოსტმენოპაუზური ძუძუს, პანკრეასის, ენდომეტრიუმის, და კუჭის (კარდია) კიბო (სურათი 13.5). IARC-ის იდენტიფიცირებით ამ ჩამონათვალს დაემატა თიროიდული კიბოს და მრავლობითი მელანომის რისკი.

სურათი 13.5 სიმსუქნისა და ჭარბწონიანობის ზემოქმედება კიბოს განვითარების რისკზე



ჭარბწონიანობისა და სიმსუქნის საყოველთაოდ მიღებული კრიტერიუმები ეფუძნება BMI-ს. BMI-ის კრიტერიუმზე დაფუძნებული საყოველთაოდ მიღებული სტანდარტები არის მონოდებუ-
ლი WHO-ს მიერ, რაც გამყარებულია სხვა ჯგუფებისა და ფედერალური სააგენტოების დონეზე.

მსოფლიო მონაცემებით 2 მილიარდი ადამიანი ჭარბწონიანია (BMI \geq 25 29.9კგ/მ²-თვის) და 500 მილიონს აღენიშნება სიმსუქნე (BMI \geq 30კგ/მ²). ჭარბწონიანობისა და სიმსუქნის პრევა-
ლენტობა ყველაზე მეტი იყო WHO-ს ამერიკის რეგიონებში (61% ჭარბწონიანობა ორივე სქესის წა-
რმომადგენლებში და 27% სიმსუქნე) და ყველაზე მცირე იყო სამხრეთ აღმოსავლეთ აზიაში (22%
ჭარბწონიანობა ორივე სქესში და მხოლოდ 5% სიმსუქნე). ამერიკის, ევროპისა და აღმოსავლეთ
ხმელთაშუა ზღვის რეგიონების ქალების 50% ჭარბწონიანია. სამივე ამ რეგიონში ჭარბწონიანი
ქალების ნახევარი მსუქანია (25% ევროპაში, 24% აღმოსავლეთ ხმელთაშუა ზღვის რეგიონში და
30% ამერიკაში). WHO-ს ყველა რეგიონში (აფრიკა, აღმოსავლეთ ხმელთაშუა ზღვა და სამხრეთ
აღმოსავლეთ აზია) სიმსუქნე ორჯერ უფრო მეტად დამახასიათებელია ქალებისთვის მამაკა-
ცებთან შედარებით. 2014-ში 5 წელზე ნაკლები ასაკის 41 მლნ ბავშვი ჭარბწონიანი იყო, რაც
10 მლნ-ით აღემატებოდა ორი ათეული წლის წინანდელ შესაბამის მაჩვენებელს. გლობალურად
1990-2014 წლებში ბავშვებში ჭარბწონიანობა გაიზარდა 4.8%-დან 6.1%-მდე. ეს შემაშფოთებე-
ლი მატება დამახასიათებელია ყველანაირი შემოსავლის მქონე ჯგუფებისთვის და ყველა რეგი-
ონისთვის.

ენერგეტიკულ ბალანსსა და სიმსუქნეს შორის მექანიზმები

მედიცინის ინსტიტუსის (IOM) და კიბოსთან დაკავშირებული პოლიტიკის ნაციონალური
ფორუმი (National Cancer Policy Forum) გაერთიანდა სიმსუქნისა და კიბოს მექანიზმების, კი-
ბოს რეციდივისა და სიკვდილობის, კვლევითი საჭიროებების და მომავლისთვის რეკომენდა-
ციების განსახილველად. გამოყენებულ იქნა ენერჯის ბალანსისა და ხარჯვაზე დაფუძნებული
მარტივი მოდელი. ენერგეტიკული ბალანსი ზომავს მიღებულ-აბსორბირებულ ენერჯიას სხეუ-
ლის მოთხოვნების გათვალისწინებით. ენერგეტიკული დანახარჯები შედგება: (1) მოსვენებულ
მდგომარეობაში მეტაბოლური მაჩვენებლისგან (RMR), ორგანიზმის ნორმალური ფუნქციონი-
რებისთვის საჭირო ენერჯია, რაც გამოსახავს ენერგეტიკული საჭიროებების მნიშვნელოვან ნა-
წილს; (2) საკვების თერმული ეფექტისგან, ანუ საკვების მონელებისა და მეტაბოლიზმისთვის
საჭირო ენერჯია და (3) ფიზიკური აქტივობისგან, ენერგეტიკული დანახარჯების ზომიერი და
მოდერნიზირებული ნაწილი. ეს მოდელი არ მოიაზრებს ორგანიზმის შემადგენელ კომპონენტებს
(მაგ., კუნთოვანი ქსოვილი, ცხიმოვანი ქსოვილი) ან სხეულის დინამიურ მდგომარეობას. რა-
დგან კუნთოვანი მასა განსაზღვრავს მოსვენებულ მდგომარეობაში მეტაბოლიზმის დონეს, გა-
ურკვეველია თვითონ სიმსუქნის ენერგეტიკული ბალანსის კომპონენტები (მაგ., ძალიან ბევრის
მიღება და ძალიან ცოტას მოხმარება). ამიტომ გაურკვეველია რომელი ფაქტორებია უფრო
პერსპექტიული კიბოსთან საბრძოლველად და კიბოს პროფილქტიკისთვის.

სიმსუქნესთან-ასოცირებული კიბოს რისკები ჯერ კიდევ არ არის გარკვეული და ცვალება-
დია სიმსივნის ტიპისა და სხეულის ცხიმის განაწილების მიხედვით. თუმცა იკვებება სამი ძი-
რითადი ფაქტორი: (1) ინსულინ-ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორის ხაზი; (2) სასქესო ჰო-
რმონები და (3) ადიპოკინები ანუ ადიპოციტებიდან მიღებული ციტოკინები. სამივე ფაქტორი
კავშირშია ადიპოზური ქსოვილის მეტაბოლურ დისრეგულაციასთან და ცხიმოვანი ქსოვილის
ენდოკრინულ და პარაკრინულ შეცვლილ სასიგნალო სისტემებთან. ძირითადი ფაქტორები
მოიცავს ინსულინს, ინსულინის მსგავს ზრდის ფაქტორ 1-ს (IGF-1) (IGF-2-თან შედარებით მე-
ტად), ლეპტინს, ადიპონექტინს და IL-6-ს. სიმსუქნის მიერი ადიპოზური ქსოვილის მეტაბოლური
ცვლილებები აისახება გარკვეულ ცვლილებებში და მოიცავს ინსულინ რეზისტენტობას, ჰიპერ-
გლიკემიას, დისლიპიდემიას, ჰიპოქსიას და ქრონიკულ ანთებას.

ბოლო დროს ცხიმოვანი ქსოვილებში ლოკალურად მიმდინარე ანთებითი პროცესების შე-
დეგებზე გაჩნდა ახალი შეხედულებები. სიმსუქნე-ასოცირებული ლიპოლიზი გამოიმუშავებს
ნაჯერ ცხიმოვან მჟავებს, რაც იწვევს მაკროფაგების აქტივაციას და ასტიმულირებს NF- κ B-ს
სიგნალს. აღნიშნული სასიგნალო მექანიზმი აქტივებს პროანთებითი გენების ტრანსკრიფციას
(ციკლოქსიგენაზა-2-ის, IL-6, IL-1 β და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორ-ალფას [TNF- α] ჩათვლით).
პროანთებითი მედიატორების მომატებული დონე იწვევს ადგილობრივ და სისტემურ ეფექტებს.

ძუძუს კიბოს დროს იმატებს, მაგ., არომატების მაკოდირებელი გენის CYP19-ის ტრანსკრიფცია (ესტროგენების სინთეზის გენი). ცხოველებში პანკრეასის სადინარის ადენოკარცინომაზე ჩატარებული კვლევების მიხედვით სიმსუქნე პრო-დისმოპლასტიური (ინსულტს მივყავართ ECM-ის დაზიანებამდე სიმკვრივის, ფიბროზის (ცვლილებებით) მდგომარეობაა. სიმსუქნე იწვევს ადიპოციტურ დისფუნქციას და იმუნური უჯრედების რეკრუტირებას. ეს კი, თავის მხრივ, ციტოკინების წამოქმნის, ანთებისა და ფიბროზის მიზეზია. ამ დროს მცირდება ქიმიოთერაპიაზე რეაქცია. რადგან სიმსივნის ზრდა რეგულირდება სიმსივნურ უჯრედებსა და მათ გარშემო ქსოვილის მიკროგარემოს ან სტრომული კომპარტმენტების (მდიდარი ცხიმოვანი ქსოვილებით) ურთიერთქმედებით, ადიპოციტები მოქმედებს როგორც ენდოკრინული უჯრედები და აფორმირებს სიმსივნის გარშემო მიკროგარემოს. დისფუნქციური ცხიმოვანი ქსოვილი შესაძლოა ახდენდეს სასიგნალო გზების შეცვლას, რაც მოიცავს პროანთებით მედიატორებს, მაკროფაგებს და კიბო-ასოცირებულ ფიბრობლასტებს. ყველა ეს უჯრედი წარმოადგენს სიმსივნე-პრომოტორი უჯრედების ტიპს და ინსულინ რეზისტენტობასა და ჰიპოქსიასთან ერთად შეიძლება მოგვევლინოს კომპენსატორული ანგიოგენეზის გამწვებ მექანიზმად და ინვაზიური კიბოს უჯრედების ენერგეტიკულ რეზერვუარად. კიბო-ასოცირებულ ადიპოციტებში (CAAs) ვლინდება სტრუქტურული და ფუნქციური ცვლილებები კიბოს პროგრესირებისას. ყოველივე ერთობლიობაში კი ქმნის იმგვარ გარემოს, რაც ზრდის კიბოს ინვაზიურობასა და აგრესიას.

ცხიმოვან ქსოვილს დიდი ზეგავლენა აქვს სხვა ქსოვილების ფიზიოლოგიაზე. ცხიმოვანი ქსოვილის მეტაბოლური ფუნქცია ნაწილობრივაა განპირობებული, რადგან გამოყოფს ბევრ ცილას ჯამური სახელით ადიპოკინები. ადიპოკინ ლეპტინი აძლიერებს ანთებითი ფაქტორებისა და TNF- α -ს გამოყოფას. ეს ანთებითი ფაქტორები ასევე მოდულირდება სასქესო ჰორმონების (მაგ., ესტრადიოლი და ტესტოსტერონი) და ზრდის ფაქტორების (განსაკუთრებით ვასკულარული ენდოთელიალური ზრდის ფაქტორი (VEGF)) მიერ. მნიშვნელოვანია, რომ მომატებული ცხიმოვნება კორელაციაშია ადიპონექტინის დაბალ მაჩვენებელთან, რაც ჩვეულებრივ იწვევს აპოპტოზს და ზრდის უჯრედულ პროლიფერაციას. ადიპონექტინის დაბალი მაჩვენებლები ასევე იძლევა ინსულინის მიმართ რეზისტენტობის და კომპენსატორული ჰიპერინსულინემიის მატებას. ადიპოკინები ხასიათდება ანთების საწინააღმდეგო და პროანთებითი აქტივობებით და მათ შორის ბალანსი ხელს უწყობს სიმსუქნე-ინდუცირებული მეტაბოლური ცვლილებების ინიციაციას და პროგრესირებას, რაც შესაძლოა მოქმედებდეს სხვა ორგანოებზე (ტვინის, გულის, სისხლძარღვების, ღვიძლის და კუნთების ჩათვლით). ამით იზრდება კიბოს, კარდიოვასკულარული დაავადებებისა და მეტაბოლური დისფუნქციის რისკი.

კვლევებით დადგინდა კავშირი ცირკულირებულ თავისუფალ ჰორმონებსა (მაგ., ესტრადიოლი) და ჰორმონ-დამოკიდებულ კიბოს შორის. სიმსუქნემ შესაძლოა გაზარდოს არომატაზას ექსპრესია, რაც აისახება ესტრადიოლის მომატებულ მაჩვენებელში, რამაც, თავის მხრივ, შესაძლოა ხელი შეუწყოს ესტროგენ-დამოკიდებული კიბოს განვითარებას (მაგ., ძუძუს და ენდომეტრიუმის კიბო).

კიბო შესაძლოა მოქმედებდეს მეტაბოლიზმზე. ნორმალურ პირობებში ქსოვილი მოიხმარს ოქსიდაციურ ფოსფორილირებას (OXPHOS) გლუკოზის CO₂-ად და ენერჯიად (მაგ., ATP) გარდასაქმნელად. საკმარისი ჟანგბადის პირობებშიც კი კიბოს უჯრედები ვერ იყენებს OXPHOS-ს, მაგრამ რეპროგრამირებული არიან გლიკოლიზზე ან Warburg-ის ეფექტზე.

ბოლო კვლევებით გამოვლინდა გლუკოზის ხელმისაწვდომობასა და ცილოვან აცეტილირებას (ეპიგენეტიკური ცვლილებები) შორის კავშირი. გლუკოზის სტაბილური მაჩვენებლების კონტექსტში, უჯრედებსა და ქსოვილებში მეტაბოლიზმის ინტენსივობა ხასიათდება ცირკადულობით. საკვების მეტაბოლიზმი და ცირკადული ციკლები ურთიერთკავშირშია და საათური რეგულაციის დარღვევა (მაგ., დარღვეული ღამის ძილი და სინათლე; სამუშაოს ნანაცვლება) აისახება მეტაბოლიზმის დისრეგულაციაში. ცირკადული რიტმი აისახება ძუძუმწოვრების ბიოლოგიაზე. ისინი ვლინდება და აისახება ქცევის, ფიზიოლოგიის, უჯრედული და ნეირონული პროცესების დროებით ორგანიზაციაში. ეს უძველესი დროის აღმრიცხველი ურთიერთქმედებს ბევრ უჯრედულ სისტემასთან (სასიგნალო მექანიზმების ჩათვლით) და უჯრედულ ციკლთან, რითიც ზემოქმედებს დაავადებაზე. დგინდება, რომ ცირკადული მექანიზმი კავშირშია უჯრედულ პროლიფერაციასთან და DNA-ის (ეპიგენეტიკური), RNA-ისა და ცილის დონეზე კონტროლთან. ცირკადული დარღვევა აჩქარებს ავთვისებიანობას.

ცირკადული რიტმები საკვები ნივთიერებების მეტაბოლურ რეგულაციაზე დამატებით, როგორც ჩანს, მოქმედებს დეტოქსიკაციის ციკლებზეც. შიდა (ბიოლოგიური) საათის გენებში მუტაციები ცვლის გლუკოზისა და ცხიმების მეტაბოლიზმს და ზემოქმედებს თირკმელების ფუნქციაზე.

გადარჩენადობაზე ლიტერატურის მიმართ ინტერესი მზარდია და მონაცემების მიხედვით გაზრდილი BMI-ის ზრდა უკავშირდება რეციდივის, გადარჩენადობისა და თანამდევი დაავადებების თვალსაზრისით არასახარბიელო გამოსავლებს (მაგ., კარდიოვასკულარული დაავადება, დიაბეტი, ქროლოზების მკურნალობა). კვლევებით დადგინდა, რომ ბავშვობის ასაკში კიბოს მქონე ადამიანების ხანშიშესულ წლებში ვლინდება სიმსუქნე და შაქრიანი დიაბეტი სხვა ენდოკრინული დარღვევებთან ერთად. მნიშვნელოვანია აღნიშნოს, რომ სიმსუქნე აღიარებულია ზოგიერთი სახის კიბოს განვითარების არასასურველ პროგნოზულ მაჩვენებლად.

ალკოჰოლის მოხმარება

კიბოს საერთაშორისო სააგენტოს (IACR) მიერ ალკოჰოლი კლასიფიცირდება როგორც ადამიანის კანცეროგენი. ალკოჰოლი უარყოფით როლს თამაშობს ზოგიერთი სახეობის კიბოს განვითარების კუთხით. უფრო მეტიც, არსებობს სანდო მონაცემები, რომ ალკოჰოლი ზრდის პირის ღრუს, ხახის, ხორხის, საყლაპავის, ღვიძლის და პრე და პოსტმენოპაუზური ძუძუს (ქალებში) და კოლორექტარული (ძირითადად მამაკაცებში, ნაკლებად ქალებშიც) კიბოს რისკებს. არ არსებობს სასმლის „უსაფრთხო დოზისა“ და ალკოჰოლის დასაშვები ტიპის შესახებ მონაცემები. ნაადრევი სიკვდილის მოდიფიცირებადი მიზეზები (70-ზე დაბალი ასაკი) შუა ასაკის პოპულაციაში დასავლეთ ევროპაში მოიცავს მწველობას, ცუდ კვებას, ქარბონიანობას და სიმსუქნეს, ჰიპერტენზიას, ფიზიკურ არააქტივობასა და ალკოჰოლის ჭარბ მიღებას.

სხვადასხვა ფაქტორი ხელს უწყობს ალკოჰოლ-ინდუცირებული კიბოს განვითარებას. ეს ფაქტორები მოიცავს აცეტალდეჰიდს, ოქსიდაციურ სტრესს და კვებით არასრულფასოვნებას (განსკუთრებით ფოლატების, B ვიტამინი). რამდენიმე გენში ვარიაციები ზრდის ალკოჰოლ-ინდუცირებული კანცეროგენების რისკს. ახალი მონაცემებით ADH1B გენის ARG47H ვარიანტი ასოცირდება საყლაპავის კიბოს რისკის შემცირებასთან. DNA-ის მეთილირების ანომალური მუბლონები კანცეროგენების ალკოჰოლ-ინდუცირებული მექანიზმების ნაწილია. სარწმუნოა, რომ ეთანოლის მოლეკულური მოქმედება გულისხმობს ჰისტონების მოდიფიკაციის საიტ-სპეციფიურ და ერთ-ნახშირბადიანი მეტაბოლიზმის შეცვლას, რაც იწვევს ცვლილებებს მეთილირების პროცესში. კვლევების მიხედვით მიკრო-RNA ექსპრესია თავისა და კისრის კიბოს შემთხვევებში უკავშირდება ალკოჰოლის მოხმარებას (მაგ., თავის და კისრის ბრტყელ-უჯრედოვანი კარცინომა (HNSCC)). რისკი შესაძლოა მოდიფიცირდეს ალკოჰოლ დეჰიდროგენაზას გენით. ალკოჰოლი კავშირშია მწველობასთან, რაც ზრდის ავთვისებიანი სიმსივნეების რისკს ფილტვების კიბოს ჩათვლით. მექანიზმი შესაძლოა აიხსნას იმით, რომ შესაძლოა ეთანოლი იყოს გამსხნელი სიგარეტის კანცეროგენული ქიმიური ნაერთებისთვის.

ფიზიკური აქტივობა

კვლევების მიხედვით რეგულარული ფიზიკური ვარჯიში ამცირებს წონის ცვლილების და მოუკიდებლად ძუძუს კიბოს, ნაწლავის კიბოს და ენდომეტრიული კიბოს რისკს. მსოფლიო კიბოს კვლევების ფონდის მიხედვით მსგავსი ეფექტი იგივეა კოლორექტარული სიმსივნეების შემთხვევაში და სავარაუდოა პოსტმენოპაუზური ძუძუს და ენდომეტრიული კიბოსთან მიმართებაში. წლიური სიკვდილიანობა, ფიზიკური აქტივობის არ არსებობისას, შეადგენს 3.2-5.3 მილიონს. კვლევები ადასტურებს რეგულარული ფიზიკური აქტივობის ეფექტურობას ქრონიკული დაავადებების პირველად და მეორეულ პრევენციასთან მიმართებაში. ეს მოიცავს კარდიოვასკულარულ დაავადებებს, ჰიპერტენზიას, დიაბეტს, კიბოს, სიმსუქნეს, დეპრესიას, ოსტრეოპოროზის დაავადებებს და ნაადრევ სიკვდილს.

ბევრი ბიოლოგიური მექანიზმი მოიაზრებს ფიზიკურ აქტივობას, რაც შეიძლება იყოს დამცველობითი ფაქტორი ძუძუს და ენდომეტრიუმის კიბოსთან მიმართებით. ეს შეიძლება აიხსნას ინსულინისა და IGF-ის შემცირებით, წონაში კლებით, ანთებითი მედიატორების ცვლილებით, ონკოგენების შემცირებით, სასქესო და მეტაბოლური ჰორმონების ცირკულაციის კლებით, იმუნური სტატუსის გაძლიერებით და ციტოქრომ P-450-ის აქტივობით (რაც ცვლის კანცერო-

გენების აქტივაციას). ამ მიმართულებით ახალი მიდგომებით ვარჯიშის დროს უნდა გამოიყენებოდეს მიოკინები, ანუ კუმშვადი კუნთების ცილები, რაც აისახება ანტისიმსივრეულ ეფექტში.

რანდომიზებული კვლევები უჩვენებს, რომ პოსტმენოპაუზურ ქალებში 12 თვიანმა ზომიერ-ინტენსიურმა ვარჯიშმა შეამცირა შრატში ესტროგენების დონე. საერთაშორისო და ნაციონალური მკვლევარების ინფორმაციით (კიბოს ნაციონალური ინსტიტუტი [NCI], ჯანდაცვის ნაციონალური ინსტიტუტი [NIH], ამერიკის კიბოს ასოციაცია [ACS]) ფიზიკურ აქტივობას და კიბოს შორის არსებობს გარკვეული კავშირი. აღმოჩნდა, რომ მომატებულმა ფიზიკურმა აქტივობამ შეამცირა 13 სხვადასხვა ტიპის კიბოს განვითარების რისკი. 7 სახეობის კიბოს განვითარების რისკი იყო 20% (ან მეტი), ყველაზე უფრო აქტიურ ინდივიდებში (90%-იანი აქტივობა) უფრო ნაკლებად აქტიურებთან შედარებით (10%-იანი აქტივობა). თავისუფალ დროს ფიზიკური აქტივობა ასოცირდებოდა ნაწლავის, ძუძუს, ენდომეტრიუმის, საყლაპავის (ადენოკარცინომა), ღვიძლისა და თირკმლის კიბოს ნაკლებ რისკთან. ეს ეხება ასევე კუჭის კარდიული ნაწილის კიბოსა და მიოლიდურ ლეიკემიას. აღნიშნული კვლევა ასევე უჩვენებს ფიზიკური აქტივობის ფონზე გულის დაავადების განვითარების და სხვადასხვა მიზეზით გამოწვეული ლეტალური გამოსავლის ალბათობის შემცირებას.

პასუხგაუცემელია ვარჯიშის სიხშირის, ინტენსივობისა და ხანგრძლივობის შესახებ კითხვები. მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის (WHO) რეკომენდაციით სასარგებლოა 600 მეტაბოლური ექვივალენტი წუთი (MET) ჯამური აქტივობა კვირაში, რაც არის 150 წთ/კვირაში სწრაფი სიარულის ან 75 წთ/კვირაში სირბილის ექვივალენტი. თუმცა ბოლო კვლევებმა და დოზა-ასოცირებულმა მეტა ანალიზმა აჩვენა, რომ 3000-4000 წუთი/კვირაში (MET) უკავშირდება ძუძუს კიბოს, მსხვილი ნაწლავის კიბოს, დიაბეტის, გულის იშემიური დაავადების და იშემიური ინსულტის განვითარების დაბალ რისკს. კვლევების მიხედვით კიბოს დიაგნოზის შემდეგ ფიზიკური აქტივობა ასოცირდება კიბოს მკურნალობის უკეთეს გამოსავლებთან და ადრეული სტადიის ძუძუს, პროსტატისა და კოლორექტარული კიბოს ფონზე გადარჩენადობის უკეთეს მაჩვენებელთან. ამ მიმართულებით კვლევები უნდა გაგრძელდეს მომავალშიც.

ჰაერის დაბინძურება

აშშ-ს გარემოს დაცვის სააგენტოსა და სხვა ინსტიტუციების მიერ ჩატარებული კვლევები უჩვენებს სიკვდილიანობისა და ავადობის (კარდიოვასკულარული, რესპირატორული და ფილტვების კიბო) მატებას ჰაერის დაბინძურების ზრდასთან ერთად. 2015 წელს ჩატარებული დაავადებათა, ტრავმებისა და რისკ-ფაქტორების გლობალური კვლევების მიხედვით ჰაერის დაბინძურება წარმოადგენს ძირითადად მიზეზს გარემოს ზემოქმედებით გამოწვეულ დაავადებათა ხაზით და ეს ეხება განსაკუთრებით დაბალი და საშუალო შემოსავლების ქვეყნებს. ჰაერის დაბინძურებით (PM2.5) 2015 წელს გამოწვეული სიკვდილიანობა 4.2 მლნ-ს და ჯანმრთელობის დაზიანება კი 103.1 მლნ-ს შეადგენდა, რაც ამ ფაქტორს გლობალურ რისკ-ფაქტორებს შორის მე-5 ადგილზე აყენებდა, ანუ მასზე მოსული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი იყო 7.6%. დამატებით 254000 ათასი სიკვდილობის შემთხვევა უკავშირდებოდა ოზონს. ამ თვალსაზრისით ყველაზე უფრო დაზარებული ქვეყნებია ჩინეთი (1), ინდოეთი (2), რუსეთი (3), პაკისტანი (4), ბანგლადეში (5), აშშ (6), ინდონეზია (7), იაპონია (8), ბრაზილია (9), ნიგერია (10). 2015-ში მყარი საწვავის მოხმარებით გამოწვეული საყოფაცხოვრებო ჰაერის დაბინძურების მიზეზით სიკვდილიანობა 2.8 მლნ-ს და ჯანმრთელობის სერიოზული ზიანი კი - 85.6 მლნ-ს შეადგენდა.

ჰაერის გარე დაბინძურება წარმოადგენს ბევრი ცნობილი კანცეროგენის ნარევს და ფილტვის კიბოზე მისი ზეგავლენა შეისწავლება ბოლო 50 წელია. გამონაბოლქვის როლი სიკვდილის გამომწვევ მიზეზებს შორის დრამატულად იზრდება. 1993 წელს ჰარვარდში გამოქვეყნდა ექვს ქალაქში ჩატარებული კვლევის შედეგები და ამ კვლევის მიხედვით ჰაერის დაბინძურება პირდაპირ კავშირში იყო ფილტვის კიბოთი გამოწვეულ სიკვდილიანობასა და კარდიოპულმონარული დაავადებების განვითარებასთან. ნაწილაკებით დაბინძურების სახელით ცნობილი მოვლენის მიზეზს წარმოადგენს ძალიან პატარა ზომის ნაწილაკებისა და სითხის წვეთების ნარევი. ძალიან მცირე ზომის ნაწილაკების წარმომავლობის მიზეზი შესაძლოა იყოს მყავები (ნიტრატები და სულფატები), ორგანული ნაერთები, მეტალები, ნიადაგი ან მტვერი. კიბოს კვლევის საერთაშორისო ასოციაცია (IARC) ასკვნის, რომ გარემო ჰაერის დაბინძურება და მასში ადამიანისთვის

კანცეროგენული ნაერთების (PM) არსებობა (IARC Group 1) განაპირობებს ფილტვის კიბოს. კერძოდ, ფილტვის კიბოს რისკ-ფაქტორები დაკავშირებულია PM-ის მნიშვნელოვან კომპონენტებთან (PM_{2.5} ნაწილაკები აეროდინამიური დიამეტრით $\leq 2.5 \mu\text{m}$, ან წვრილ ნაწილაკებთან და PM₁₀-თან $\leq 10 \mu\text{m}$, ან ინჰალაციური ნაწილაკები). PM-ის მთავარი კომპონენტებია გარდამავალი მეტალები, იონები (სულფატები, ნიტრატები), ნახშირბადოვანი რადიკალები, ორგანული კომპონენტები, მინერალები, რეაქტიული გაზები და სხვა ბიოლოგიური წარმომავლობის მასალა. PM-ის უკუცელულარული ეფექტის მექანიზმი მოიცავს (1) ციტოტოქსიურობას ოქსიდაციური სტრესის სახით, (2) ROS-ის გენერაციას, (3) DNA-ის ოქსიდაციური დაზიანებას, (4) მუტაგენურობას, (5) პროანთებითი ფაქტორების სტიმულაციას, (6) დაბერების გამოწვევას.

წვრილი ან ულტრა წვრილი ნაწილაკები ადვილად აბსორბირდება ფილტვების მიერ და ფაგოციტირდება მაკროფაგებისა და ნეიტროფილების მიერ. ამ დროს გამოიწვევა დამაზიანებელი ანთებითი მედიატორები. დიზელური გამონაბოლქვის მწვავე (მცირე ნაწილაკები) ზემოქმედება კავშირშია ფილტვის, ხორხისა და თვალის წვასთან, ასთმურ შეტევებთან და მიოკარდიუმის იშემიასთან. ბოლო სამი დეკადის ეპიდემიოლოგიური კვლევების საფუძველზე დიზელის გამონაბოლქვი IARC-ის მიერ კლასიფიცირდა როგორც კანცეროგენი (2012 წ.). ეს გადაწყვეტილება ეფუძნებოდა ორი მიმართულების კვლევას, რომელიც ჩატარდა დიზელის ძრავების აირების პროფესიულ დაავადებებზე ზემოქმედების შესასწავლად არამადნეული პროფილის სამთოელებსა და სატვირთოების მძღოლებში. WHO-ის მიხედვით აღნიშნული გაზები კანცეროგენულია და იწვევს ფილტვების კიბოს. სიგარეტის მწვევლების შემთხვევების მსგავსად, აქაც დრო დასჭირდა იმის დადგენას, რომ კანცეროგენები იწვევს სხვადასხვა ლოკალიზაციის კიბოს. კვლევის საგანია საწვავის გაზების კავშირი შარდის ბუშტის, ხორხისა და მსხვილი ნაწლავის კიბოს განვითარების რისკთან. კრიტიკულად მნიშვნელოვანია ჰაერში კანცეროგენების კონცენტრაციასა და დიზელის გაზებს შორის კავშირის დადგენა, რათა განისაზღვროს მათი სპეციფიური როლი კარდიოვასკულარული დაავადებების ჩამოყალიბებაში. ვირთაგვებზე ჩატარებული კვლევების საფუძველზე შემუშავებული ძირითადი ჰიპოთეზა გულისხმობს, რომ ნაწილაკ-ინდუცირებადი ფილტვის კიბოს წარმოშობის მექანიზმი კავშირშია არახსნადი ნაწილაკებით გამოწვეულ პულმონალურ ანთებებთან (მაგ., ციტოკინების გამოყოფა, ROS), რაც იწვევს ოქსიდაციურ სტრესს და DNA-ის ჟანგვას, პროლიფერაციულ პასუხს და ქსოვილოვან რემოდელინგს, რასაც მივყავართ ფიბროზამდე და სიმსივნის ჩამოყალიბებამდე.

სპეციფიურ წარმოებებთან ახლო მაცხოვრებლები არიან განსაკუთრებული რისკის ქვეშ. წვრილ ნაწილაკებიანი დაბინძურება ასევე დაკავშირებულია ჯანმრთელობის სხვა პრობლემებთან: (1) ნაადრევი სიკვდილი გულის ან ფილტვების პრობლემების ფონზე, (2) სტენოკარდია, (3) არითმია, (4) მძიმედ მიმდინარე ასთმა, (5) ფილტვების დაქვეითებული ფუნქცია, (6) საჰაერო გზების წვა, ხველა და სუნთქვის უკმარისობა. ეს ეფექტი ასევე ეხება შემცირებულ ხილვადობას (ნისლი); გარემოს დაზიანებას ტბებსა თუ წყაროებზე, ასევე სანაპირო წყლებსა და მდინარეების აუზებზე; ნიადაგის გამოფიტვას და ტყეებსა და მოსავალზე უარყოფით ზეგავლენას.

შენობების დაბინძურება უფრო უარესია, ვიდრე გარემოსი (ნაწილობრივ სიგარეტის ბოლით). თამბაქოს მოხმარება (ETS, პასიური მწვევლობა) შესაძლოა იწვევდეს რეაქტიული ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნას, რაც აზიანებს DNA-ს. IARC-ის კლასიფიკაციით ETS განიხილება, როგორც ადამიანის კანცეროგენი. ჩინეთში ზოგიერთ რეგიონში აღინიშნება ფილტვების კიბოს მაღალი მაჩვენებელი ქალებში, რომლებიც თავისი დროის დიდ ნაწილს ატარებენ დახურულ სივრცეში. გაცხელებისა და საკვების მომზადების (მაგ., ზეთის ორთქლი, აქროლადი ტოქსინები) ზემოქმედება ფილტვების კიბოს რისკის მატებაზე იდენტიფიცირებულია. საყოფაცხოვრებო მიზნებით დამატებით ნახშირის გამოყენება და ETS ზრდის ადამიანებში ფილტვების კიბოს განვითარების რისკს.

შიდა დაბინძურების მეორე მნიშვნელოვანი სახეა რადონის გაზი. რადონი წარმოადგენს ბუნებრივ რადიოაქტიურ გაზს, რომელიც მიიღება ურანის რადიოაქტიური დაშლით, რაც ყველგანაა კლდეშიც და ნიადაგშიც. ის შესაძლოა აღმოჩნდეს სახლშიც და გამოიწვიოს რადიოაქტიური დაშლის პროდუქტების დაგროვება, რაც ასევე კანცეროგენულია ადამიანებისთვის. სახლების უმეტესობა შემონმდა და მოდიფიცირდა რადონით დაბინძურების თავიდან აცილების მიზნით. ზემოქმედების უმეტესი წილი მოდის მიწისქვეშა მალაროებიდან და არა შენობებიდან. რადონით გამოწვეული ფილტვების კიბოს უმეტესი ნაწილი ბრონქოგენურია, თუმცა წვრილუჯრედოვან

ნი კარცინომის რისკი მატულობს მინისქვეშა მალაროელებში მიუხედავად იმისა მოიხმარენ თუ არა ისინი თამბაქოს.

მაიონიზირებული გამოსხივება

მაიონიზირებული გამოსხივების (IR) ადამიანის ჯანმრთელობაზე ზეგავლენის შესახებ განსაკუთრებული ცოდნა დაგროვდა ჰიროსიმასა და ნაგასაკში ატომური ბომბის აფეთქების შემდგომი დაკვირვებების საფუძველზე (განსაკუთრებით სიცოცხლის ხანგრძლივობის კვლევისას). აღნიშნული მონაცემები იძლევა ადამიანის კიბოს რისკის გამოთვლის საშუალებას, როდესაც დოზა ხვდება დაბალი ხაზოვანი გადაცემის გამოსხივების (LET) 20-250 სენტიგრამის (cGy) საზღვრებში (როგორცაა X-სხივები და γ -სხივები). დამატებითი მტკიცებულებები მოპოვებულია სამედიცინო კვლევების ჩამტარებელი პერსონალიდან, მაგ., რადონის გაზის ზემოქმედების შესწავლისას სამთო საქმიანობასთან დაკავშირებულ პირებში და სხვა. იაპონიაში ატომური ბომბის აფეთქებამ ზრდასრულებსა და ბავშვებში გამოიწვია მწვავე ლეიკემია. ასევე მოიმატა ფარისებრის და ძუძუს კიბოს შემთხვევებმაც. ამ ჩამონათვალს ემატება ასევე ფილტვის, კუჭის, ნაწლავის, საყლაპავის და საშარდე ტრაქტის კიბოსა და მიელომური დაავადების შემთხვევებიც. ნაგასაკსა და ხიროსიმაში 15 წელზე ნაკლები ასაკის ბავშვებში ლეიკემიის შემთხვევებმა პიკს მიაღწია აფეთქებიდან 6-7 წლის შემდეგ, ხოლო 1952 წლიდან კლებაზე წავიდა. აფეთქების მომენტში 45 და მეტი ასაკის ადამიანებში ლეიკოზის ჩამოყალიბებამდე ლატენცურმა პერიოდმა შეადგინა 20 წელი.

რადიაცია-ინდუცირებულ კიბოს შემთხვევებში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება დასხივების მომენტში ასაკს. ბოლო დროს კიბოს რისკთან მიმართებაში ეჭვის ქვეშ დადგა არსებული სტანდარტული მოდელები და ასაკის შეფასებები. იაპონიის გამოცდილებამ (გადარჩენილებისა და ბავშვების შესწავლისას) ეპიდემიოლოგიურ კვლევებში უჩვენა, რომ რადიაცია-ინდუცირებული კიბოს შემთხვევების მოჭარბებული შესაბამისი რისკი (ERRs) უფრო დამახასიათებელია საბავშვო ასაკში რადიაცია დაქვემდებარებული პირებისთვის. ეს მონაცემები ასევე გამოქვეყნებულია რადიოლოგიური დაცვის საერთაშორისო კომისიის (ICRP) და იონიზირებული რადიაციის ბიოლოგიური ეფექტების თაობაზე მეცნიერებათა კომიტეტის ნაციონალური აკადემიის (BEIR Committee) მიერ. კითხვის ქვეშ ექცევა რადიაციული დასხივება ERRs ზრდასრულ ასაკში და კიბოს რადიაცია-ინდუცირებული რისკი. იაპონიაში ჩატარებულმა ბოლო დროის კვლევებმა ასევე უჩვენა, რომ ERR-ის როლი კიბოს ინდუცირებაში მცირდება ზემოქმედების მომენტში ასაკის მატებასთან ერთად (ოღონდ ზემოქმედების ასაკი 30-40 წელი). უფრო მეტ ასაკში დასხივებისას ERR აღარ მცირდება და ზოგიერთი ლოკალიზაციის კიბოს (ღვიძლი, მსხვილი ნაწლავი, ფილტვები, კუჭი და შარდის ბუშტი) შემთხვევებში შესაძლოა იმატებდეს კიდევ.

ეს ახალი მონაცემები გამოწვევაა კიბოს წარმოქმნის მექანიზმის კონცეპტუალურ გაანალიზებაში. კიბოს ჩამოყალიბების ყველა ბიოლოგიური მოდელი წინასწარმეტყველებდა ERRs-ის შემცირებას რადიაციული დასხივების ასაკის მატებასთან ერთად. ბოლო შემოთავაზებული მოდელების შესაბამისად კი მოქმედებს როგორც არამარტო პრეავთვისებიანი უჯრედული კლონების გამომწვევი, არამედ როგორც ადრე არსებული კიბოს წინა უჯრედული ცვლილებების პრომოტერი. პრომოტერი აქ გამოიყენება როგორც ტერმინი, რომელიც გულისხმობს პროცესს, რომლის დროსაც ინიცირებული უჯრედი კლონურად ფართოვდება. რადიაციით გამოწვეული პრომოციული პროცესი შესაძლოა აისახოს კიბოს რისკის მოქმედების დროის გახანგრძლივებაში ასაკის მატებასთან ერთად. ამ ახალი მონაცემებიდან მკვლევარები ვარაუდობენ, რომ რადიაცია-ინდუცირებული კიბოს რისკი საშუალო ასაკში დასხივების შემდეგ შესაძლოა ორჯერ აღემატებოდეს ადრინდელ მონაცემებს.

ადამიანების ინფრანითელი დასხივების წყაროს შესაძლოა შეადგენდეს გარემო (მაგ., რადონი), რენტგენის სხივები, კომპიუტერული ტომოგრაფიული კვლევა (CT), რადიოიზოტოპები და სხვა. ჯანმრთელობის რისკი მოიცავს არამარტო ნეოპლასტურ დაავადებებს, არამედ ასევე კარდიოვასკულარულ გართულებებს და ინსულტს მკურნალობისას დიდი დოზების გამოყენებისას და აფეთქებას გადარჩენილებში უფრო დაბალი დოზებით მკურნალობისას (BEIR VII). ატომურ ბომბს გადარჩენილ ადამიანებში გამოვლენილი რადიაციის გვიანი ეფექტი უჩვენებს ანთებითი მარკერების მაჩვენებლებში სტაბილურ მატებას, რაც გულისხმობს იმუნოგენურ ზი-

ანს, რომელიც, თავის მხრივ, შესაძლოა აისახოს კარდიოვასკულარულ ეფექტში. მკვლევარები ჭიპის ვენის ენდოთელური უჯრედების მოდელის პირველადი გამოყენებისას უჩვენებდნენ, რომ რენტგენოლოგიური-სხივების დაბალი დოზა (0.05 Gy) იწვევს DNA-ის დაზიანებას და ენდოთელური უჯრედების აპოპტოზს. აღნიშნული მონაცემები საჭიროებს დამატებით კვლევებს. კარდიალური და სისხლძარღვების დაზიანება შესაძლოა გამოვლინდეს რადიაციული თერაპიის ჩატარებიდან წლების გასვლის შემდეგაც კი.

მაიონიზირებელი რადიაცია იწვევს აპოპტოზს და დაბერებას. ნაკლებად გამოკვლეულია დაბერების ეფექტი. *In vitro* კვლევების მიხედვით ენდოთელური უჯრედების დაბერებამ შესაძლოა მიგვიყვანოს (ვაზოდilatაციურ და ჰემოსტაზურ პროცესებზე ზემოქმედებით, ოქსიდაციური სტრესის და ანთების ინდუცირებით, ანგიოგენეზის ინჰიბირებით) ენდოთელურ დისფუნქციამდე. რადიაცია-ინდუცირებული კარდიოვასკულარული დაავადების ბიოლოგიური საფუძველი ნაკლებადაა აღწერილი. თუმცა, მკვლევარები გვთავაზობენ 5-ლიპოოქსიგენაზას/ლეიკოტრინენურ გზას მკურნალობის რეჟიმების შესარჩევად. ქრონიკული ანთება რთულდება რადიაცია-ინდუცირებული მოგვიანებითი ქსოვილოვანი დაზიანებით. IR-ის სხვა რისკები მოიცავს სომატურ მუტაციებს და ქსოვილოვან დაზიანებებს, რაც ხელს უწყობს სხვა დაავადების ჩამოყალიბებას (მაგ., რესპირატორული დაავადებები, თანდაყოლილი პათოლოგიები და თვალის დაავადებები). ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების თანახმად მემკვიდრულმა მუტაციებმა შესაძლოა გავლენა იქონიოს მომავალ თაობებში დაავადებების ჩამოყალიბებაზე. დაბალი დოზით დასხივება ზემოქმედებს თვალის ბროლზე და ზრდის კატარაქტის განვითარების რისკს. დაბალი დოზებისას სავარაუდოდ იზრდება უკანა სუბკაპილარული კატარაქტის (PSC) და ასევე კორტიკალური კატარაქტის რისკი. ადამიანის ემბრიონი და ნაყოფი განსაკუთრებით მგრძობიარეა იონიზირებული რადიაციის მცირე დოზის მიმართაც კი. შედეგად შესაძლოა მივიღოთ განვითარებაში ჩამორჩენა, მანკი, ტვინის ფუნქციის დარღვევა და კიბო. BEIR VII-ში მნიშვნელოვანი შემაჯამებელი ფაქტორია სამედიცინო მიზნით დასხივების პრობლემა, მაგ., CT. რადიაციული დაცვის და გაზომვის ნაციონალური საბჭოს მიერ გამოქვეყნებული 2006 წლის ანგარიშით ამერიკელები 1980 წელთან შედარებით 7-ჯერ მეტად ექვემდებარებიან სამედიცინო მიზნით დასხივებას. ზრდის მიზეზი შესაძლოა იყოს სხვადასხვა. ეს მოიცავს ტექნოლოგიების გაუმჯობესებას და, შესაბამისად, მათი სამედიცინო მიზნით გახშირებულ გამოყენებას, პაციენტთა მოთხოვნებს, ექიმთა მოთხოვნებს, დაცვით სამედიცინო პრაქტიკას და სამედიცინო გაურკვევლობას. სერიოზულ შემთხვევებს იწვევს განმეორებითი ტესტებისას დაგროვებადი დოზები და ვიზუალიზაციის მეთოდების არასათანადოდ გამოყენება.

ჩვეულებრივ ეპიდემიოლოგიური მტკიცებულებები გვიჩვენებს IR-ით დასხივებასთან კიბოს კავშირს. ეს მოიცავს ცხოველთა მოდელებსა და *in vitro* სწავლებებზე დაფუძნებულ მტკიცებულებებს. ასევე ეფუძნება ატომურ აფეთქებას გადარჩენილთა, სანარმოო შემთხვევების შედეგად დაზარებულთა, ციმბირში მდ. ტეჩას აუზის მაცხოვრებელთა და სამედიცინო სამკურნალო-დიაგნოსტიკურ მონაცემებს. შესწავლილი დასხივებული ჯგუფები საკმარისად დიდია, რომ ეპიდემიოლოგებს მიეცეთ საშუალება დასკვნები გამოიტანონ სხვადასხვა ორგანოს კიბოს გამომწვევი დასხივების დოზების, ხარისხის, ასაკისა და სხვა ფაქტორების თაობაზე. რამდენიმე დეკადიდის განმავლობაში შეგროვებული მტკიცებულებების ბაზაზე შესაძლოა დავასკვნათ, რომ IR წარმოადგენს პოტენციურ კანცეროგენს. ზოგიერთი კიბოს მიმართ ავადობის მაჩვენებლის ზრდა შესაძლოა გამოენვია ასევე პროფესიულ ფაქტორებსაც, როგორცაა მაგ., მალაროქლები და ფილტვის კიბო. გენეტიკურმა და სხვა სამედიცინო ფაქტორებმა შესაძლოა გამოიწვიოს დასხივებით გამოწვეული დაზიანებების მიმართ მგრძობიარეობა ცალკეულ პირებში. ყველაზე კარგად შესწავლილია ატაქსია-ტელანგიექტაზია (AT), იშვიათი (1 შემთხვევა 300000 ადამიანში) მდგომარეობა, როდესაც პაციენტები ძალიან მგრძობიარენი არიან IR-ის მიმართ. ადამიანები BRCA1/BRCA2 გარდაქმნის მუტაციებით ხასიათდებიან მომატებული რადიომგრძობიარეობით, რაც აისახება DNA-ის არასაკმარის აღდგენის უნარსა და უჯრედული ციკლის საკონტროლო მექანიზმების დარღვევაში.

აშშ-ს საჰაერო ძალებისა და NASA-ს მიერ 1963-1969 წლებში ჩატარებული კვლევებით შესწავლილ იქნა სხვადასხვა ტიპის რადიაციული გამოსხივების ზემოქმედების შესაბამისი ბიოლოგიური ეფექტურობა (RBE) რეზუს მაიმუნებსა და თაგვებზე. ამ ხანგრძლივმა კვლევებმა უჩვენა, რომ სოლიდური სიმსივნეებისა და ლეიკემიის, ასევე სიცოცხლის ხანგრძლივობის შემოკლება

დამოკიდებულია დოზაზე და არა პროტონის ენერჯის დონეზე. რადიაციული კანცეროგენეზის ზოგადი მახასიათებლები განისაზღვრა II მსოფლიო ომის შემდეგ ჩატარებული კვლევებით, ძირითადად თავგებასა და ვირთხებზე. თუმცა ადამიანების ეპიდემიოლოგიურ კვლევებთან ერთად, ამ კვლევებით შესაძლებელი გახდა რადიაციული კანცეროგენეზის არსის გამოვლენა. დაბალი სიდიდის რადიაციაზე ფოკუსირებულ BEIR VII ანგარიშში მოცემული იყო, რომ თავგებში რადიაცია-ინდუცირებული სიცოცხლისუნარიანობის შემოკლება აისახება ადამიანებში რადიაცია-ინდუცირებულ სიკვდილიანობაში. აღნიშნული კვლევები ძალიან მნიშვნელოვანია, რადგან უჩვენებს, რომ IR უნივერსალური კანცეროგენული ფაქტორია როგორც ცხოველების შემთხვევაში ასევე ადამიანებში და რადიაციაზე პასუხის მრავალფეროვნება დამოკიდებულია რადიაციის ტიპზე, ორგანოსა და რადიაციის გავრცელებაზე.

რადიაციის უნივერსალური კანცეროგენული ბუნება დაკავშირებულია მის უნართან შეაღწეოს უჯრედში და დააგროვოს ენერჯია ქსოვილებში შემთხვევითობის პრინციპით. 1980-იანებიდან *in vitro* მოდელის გამოყენებით მიღებული IR-ინდუცირებული კანცეროგენეზის ზოგადი მახასიათებლები კარგად იქნა ჩამოყალიბებული. ბოლო ორი დეკადის განმავლობაში ყურადღება შეჩერდა სპეციფიურ უჯრედულ და მოლეკულურ მექანიზმებზე, რაც მოიცავს დოზა-დამოკიდებულ ურთიერთქმედებებს ქრომოსომულ აბერაციებთან, უჯრედულ ტრანსფორმაციასთან, გენების ექსპრესიასთან (გენეტიკური და ეპიგენეტიკური), ალტერნატიულ სამიზნეებთან, სომატურ უჯრედებში მუტაგენეზთან, არადასხვივებულ უჯრედებში ბიოლოგიურ ეფექტებთან (მაგ., არასამიზნე ეფექტი (NTEs)) და გარემო ზემოქმედებასთან მიმართებაში. მე-20 საუკუნეში ძირითადად თვლიდნენ, რომ რადიობიოლოგია იყო შედარებით მარტივი მეცნიერება და ეს მოსაზრება დომინირებდა ფიზიკოსებში. ახლა როდესაც ამ სფეროში ბიოლოგებიც ჩაერთნენ, ნათელი გახდა, რომ ეს არც ისე მარტივი მიმართულებაა და საჭიროებს მეტ ყურადღებას, ვიდრე DNA-ცენტრალური მოდელია, მათ შორის მოიაზრება ალტერნატიული სამიზნეები, როგორცაა მემბრანა, ბიოლოგიური სისტემის აღდგენა და გადარჩენა. რადგან მოდელები და დაშვებები დაუსრულებელი პროცესია, მკვლევარები ინტენსიურად მუშაობენ ინდუცირებული აღდგენის, ადაპტაციური პასუხის, ჰორმონული ბალანსის, დაბალ-დოზიანი ჰიპერმგრძობელობის, არამიზნობრივი ეფექტების, მიკროგარემოს, იმუნური ლანდშაფტის, სასიგნალო სისტემის, ეგზოსომების, გრძელვადიანი რადიაციული დაზიანებისა და კლონური ჰეტეროგენურობის შესწავლაზე.

ონკოგენები და სიმსივნე-სუპრესიული გენები

რადიაცია-ინდუცირებული კიბოს ბიოლოგიური პასუხის ნაწილი ონკოგენების აქტივაციაა. კვლევებით სავარაუდოა, რომ ინდივიდებს შორის რადიაციული პასუხის განსხვავება შეიძლება განპირობებული იყოს განსაკუთრებულ გენებით, IR-ს შეუძლია ონკოგენების გააქტიურება, რაც აისახება უჯრედთა უკონტროლო ზრდაში. სიმსივნე-სუპრესორული გენები ასევე მგრძობიარეა IR-ის მიმართ. მათ შორის რამდენიმე იდენტიფიცირებულია როგორც IR-ით ინაქტივირებული სახით, რაც განპირობებს კანცეროგენეზს. ბოლო კვლევა უჩვენებს, რომ უჯრედები საზღვრავს და პასუხობს ეპიგენეტიკურად და მოქმედებს დაბალი დოზით რადიაციის შემდგომ გენთა ექსპრესიაზე. გენთა ექსპრესია შესაძლოა შეიცვალოს რადიაციის ტიპისა და დოზის მიხედვით.

ქრომოსომული აბერაციები

IR მუტაგენური და კანცეროგენულია. ის აღწევს უჯრედებსა და ქსოვილებში და იწვევს ენერჯის აკუმულაციას იონიზაციური ფორმით შემთხვევითობის პრინციპით (მაგ., სამიზნე ატომიდან ელექტრონების მოცილებით). მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ IR-ის შედეგად წარმოებს ლოკალურად დიდი ოდენობით ენერჯის გამოთავისუფლება, რაც ხლენს ქიმიურ კავშირებს (ელექტრონული ვოლტი (eV) არის ერთ იონიზირებულ შემთხვევაზე ენერჯია). IR-ით მიღებული დაზიანება შესაძლოა უშუალოდ მომდინარეობდეს ბიოლოგიური მაკრომოლეკულებიდან (მაგ., DNA) ან ირიბად იმ არედან, სადაც ორგანოები შენონილია ძირითადად წყალში, ასევე შეუქცევადი იონიზაციიდან, რამაც შესაძლოა შეუტეოს წყალზე-დაფუძნებულ თავისუფალ რადიკალებს (მაგ., H•, OH• (რადიოლიზისი). ელექტრომაგნიტური რადიაცია, როგორცაა რენტგენის-სხი-

ვები და γ-სხივები, აზიანებს რეაქტიულ ნაწილაკებს, რომლებიც წარმოიქმნება უჯრედის სხვა ნაწილების იონიზაციით და ამგვარად გამოიხატება ირიბი მოქმედება. ირიბი ზემოქმედების ბიოლოგიური ეფექტი მოიცავს უჯრედების კვლას (დღეები), მუტაციას (თაობა) და კანცეროგენებს (წლები). IR მოქმედებს ბევრ უჯრედულ პროცესზე. ეს მოიცავს გენურ ექსპრესიას, მიტოქონდრიების ფუნქციის დარღვევას, უჯრედული ციკლის შეჩერებას და უჯრედის სიკვდილს. IR წარმოადგენს პოტენციურ DNA-ის დამაზიანებელ აგენტს, რაც იწვევს ჯვარედინ-კავშირებს, ნუკლეოტიდების დაზიანებას, ერთ და ორ-ჯაჭვიან გახლეჩვებს (SSBs და DSBs შესაბამისად). DNA-ის დაზიანებამ და დარღვეულმა უჯრედულმა რეგულაციამ შესაძლოა მიგვიყვანოს კანცეროგენებამდე. ორ-ჯაჭვიანი გახლეჩვა (DSB) განიხილება მნიშვნელოვან დაზიანებად როგორც ქრომოსომულ ანომალიებში ასევე გენურ მუტაციებში. DSBs შესაძლოა გამოიწვიოს ჟანგვითი მეტაბოლიზმის მდგრადმა დაზიანებებმა დასხივებიდან ხანგრძლივი დროის გასვლის შემდეგ. DSBs-ის ვერ აღდგენა იწვევს შესაძლო მნიშვნელოვან ქრომოსომულ არასტაბილურობას. კიდების არაჰომოლოგიური შეკავშირების გზა (NHEJ) მნიშვნელოვან როლს თამაშობს DSBs-ის აღდგენის პროცესში. მეორე გზაა ჰომოლოგიური რეკომბინაცია (HR), მაგ., BRCA1 და BRCA2 წარმოადგენს სიმსივნე-სუპრესორულ გენებს და მათი ერთ-ერთი ფუნქციაა DNA-ის აღდგენა HR-ით. DSB-ის აღდგენის ეს ორი მექანიზმი მოქმედებს უჯრედული ციკლის სხვადასხვა ფაზაში. ადამიანის დასხივებულ უჯრედებს არ შესწევთ უნარი აწარმოონ NHEJ პროცესი, განსაკუთრებით მგრძობიარენი არიან ფართე ფორმის მუტაციების და ქრომოსომული ანომალიების მიმართ.

უჯრედული გარდაქმნები

უჯრედული გარდაქმნები მოიაზრებს ნორმალური ჰომეოსტატიური კონტროლის კარგვასთან ასოცირებულ ცვლილებებს. უჯრედულ ტრანსფორმაციებზე ჩატარებული *in vitro* კვლევების უმეტესობა დათვლადია და იყენებს მღრღნელებზე დაფუძნებულ მოდელს. ადამიანებზე ჩატარდა რამდენიმე ანალიზი. მაღალი-LET დასხივებას, დაბლი სიდიდისგან განსხვავებით, მივყავართ ტრანსფორმაციების სიხშირის მატებამდე. თუმცა ერთეულ დოზაზე (დაბალი დოზებისა და დაბალის სიმძლავრის დოზების შემთხვევებში) დაბალი რეაქციის ტენდენცია კვლევებისას არ აღინიშნება და უფრო მეტიც, გაძლიერებული ეფექტიც კი შეიმჩნევა.

ადრეული ვარაუდით უჯრედულ ცვლილებებს - მუტაციები და ავთვისებიანი ტრანსფორმაციები - ადგილი აქვს მხოლოდ უშუალოდ დასხივებულ უჯრედებში. ნათელია, რომ ის უჯრედები, რომლებიც უშუალოდ კი არ დაექვემდებარნენ რადიაციის მოქმედებას, არამედ მათთან მიმდებარედ მდებარეობდეს ან ილებდეს დასხივებული უჯრედებიდან სიგნალებს, შესაძლოა მონაწილეობდნენ დაზიანების საპასუხო რეაქციის ფორმირებაში. DNA-ის დაზიანებაზე პასუხი (DDR) წარმოადგენს კოორდინირებული მოვლენების მთელ სერიას, რაც იძლევა დაზიანებული ადგილის განსაზღვრის საშუალებას და უზრუნველყოფს სიგნალს, რომელიც განაპირობებს უჯრედული ციკლის შემონმების აქტივაციას და აღდგენას. დამხმარე და მნიშვნელოვანი მონაცემები მიუთითებს იმაზე, რომ შესაძლოა DDR განხილულ იქნას არამარტო DNA-ის დონეზე, არამედ უჯრედული ბირთვის ქრომატინშიც, სადაც DNA ფარავს ჰისტონურ ცილებსაც. მიკროგარემო ერთეობა რადიაციული პასუხის ფორმირებაში.

ცნობილია, რომ არა უშუალოდ დასხივებული უჯრედები, არამედ ისინი, რომლებიც არიან ადრე - თაობებით წინ დასხივებული უჯრედების შთამომავლები, შესაძლოა ავლენდნენ გენურ მუტაციებს, უჯრედულ ლეტალობას და ქრომოსომულ აბერაციებს. ყველა ეს ეფექტი ერთად წარმოადგენს გენომურ არასტაბილურობას. ამან კი, თავის მხრივ, შესაძლოა გამოიწვიოს კიბო, კიბოს მზარდი პროგრესი და შეცვალოს პროგნოზი. გენომის არასტაბილურობისა და ანტიისი-მსივნური რეაქციების თერაპიული სამიზნე მოიცავს ცხოვრების წესს, დიეტას და კვებას პროლიფერაციული სიგნალის დათრგუნვის, ონკოგენური მეტაბოლიზმის შემცირების და ანთების დაბლოკვის მიზნით. მრავალი, კომპლექსური გენეტიკური გზები, როგორცაა DNA-ის დაზიანების აღდგენა, ოქსიდაციური სტრესი და უჯრედული ციკლის კონტროლი, შესაძლოა ხელს უწყობდეს დასხივება- და ქიმიოთერაპია-დამოკიდებული მეორე პირველადი კიბოს განვითარებას. ეს ხელს უწყობს მკურნალობასთან დაკავშირებული კიბოს მიმართ პოლიგენური მოდელის მგრძობილობას. უშუალოდ დასხივებულ უჯრედებს ასევე შესაძლოა მივყავდეთ ე.წ. „უდანაშაულო“ და „მონმე“ უჯრედებში (ე.წ. მონმის ეფექტი) ეფექტამდე (ისინი უშუალოდ არ დაქვემდე-

ბარებულან პირდაპირ დასხივებას). ზემოთ განხილული ეფექტები ასევე შესაძლოა აღინიშნოს როგორც არამიზნობრივი ეფექტები (NTEs).

„მონმის“ ეფექტების დიდი უმრავლესობა აღწერილ იქნა უჯრედების კულტურალურ სისტემებში. თუმცა მკვლევარებმა, იყენებდნენ რა თავგების *in vivo* მოდელს, აღმოაჩინეს რადიომგრძობიარე Patched-1 (Ptch) ჰეტეროზიგოტულ თავგებში რადიაციული ზემოქმედების შემდგომი მედულობლასტომის განვითარების პროცესის მოულოდნელი გაძლიერება. „მონმის“ ეფექტი ასევე ნაჩვენებია იქნა ადამიანის სამგანზომილებიან ქსოვილებში და სხვა ცხოველურ ორგანიზმებში. მსგავსი უჯრედული კომუნიკაციები მოიცავს ციტოკინებს, ROS, აზოტის ოქსიდს (ოქსიდაციური სტრესი) და ასევე მიკრო-RNA-ებს, რაც შესაძლოა გადაცემულ იქნას უჯრედებს შორის კარიბჭოვანი (gap) შეერთებებს (უჯრედშორისი კომუნიკაცია (GJIC)) ან უჯრედგარე სივრცით. უახლესი პროცესი, რაც კვლევის ამჟამინდელი საგანია, არის ეგზოსომ-მედიაციური მიკრო-RNA-ის გადატანა. რიგი უჯრედშიდა და უჯრედშორისი სასიგნალო გზები ჩართულია „მონმის“ პასუხში და ეს ეფექტები როგორც ჩანს გადაეცემა მათ შთამომავლებს.

მწვავე, ლატენტური და მიკროგარემოსმიერი ეფექტები

IR ინვესს მწვავე და მდგრად მოკლე და გრძელ ვადიან ეფექტებს. IR-ის მწვავე ზემოქმედებამ შესაძლოა გამოიწვიოს სხვადასხვა ორგანული სისტემის, განსაკუთრებით მაღალი პროლიფერაციული უჯრედების შემცველი სისტემების (როგორცაა ჰემატოპოეტური სისტემა, კანი და კუჭ-ნაწლავის სისტემა) დაზიანება. მკვლევარებმა დაადგინეს, რომ რადიაციული კანცეროგენული პოტენციალი ნარჩუნდება, რადგან არამიზნობრივი რედიაციული ეფექტი ცვლის უჯრედების და ქსოვილების მიერ სასიგნალოს სიტემას და ასევე მიკროგარემოს. მტკიცებულებები უჩვენებს, რომ რადიოთერაპიას მივყავართ სიმსივნის მიკროგარემოს ცვლილებამდე, განსაკუთრებით ეს ეხება იმუნურ სისტემას. რადიოთერაპია კიბოს მკურნალობის საშუალებაა და ამიტომ მნიშვნელოვანი ხდება დროში გახანგრძლივებული მეორეული კიბოსა და სხვა დარღვევების (მაგ., ათეროსკლეროზული რისკ ფაქტორები, ინსულტი) რისკის გათვალისწინება.

რადიაცია-ინდუცირებული კიბო ადამიანებში ხასიათდება ლატენტური პერიოდით. ეს შეადგენს ჩვეულებრივ 5-10 წელს, თუმცა რიგ შემთხვევებში შეიძლება იყოს ათწლეულებიც. ბრიტანელმა მკვლევარებმა გამოაქვეყნეს შედეგები: სოლიდური კიბოსთვის, რადიაცია-დამოკიდებული ჭარბი რისკი დაწყებული სხივური ზემოქმედებიდან დაახლოებით 5 წლის შემდეგ (თერაპიულად დასხივებულ ჯგუფებში) და ლეიკემიისთვის, რისი გამოვლენაც ხდება ზემოქმედებიდან 5 წელიწადში. აშშ-ს ეპიდემიოლოგიური ზედამხედველობისა და საბოლოო შედეგების (SEER) მონაცემებით, მეორეული კიბოს მატება, რაც შესაძლოა კავშირში იყოს სხივურ თერაპიასთან, შეადგენს დაახლოებით 8%-ს. დიდი ბრიტანეთის მონაცემებით, როდესაც ჩართეს დიაგნოსტიკური პროცედურები და გამორიცხეს თერაპიული დასხივება, ამ მაჩვენებელმა შეადგინა 15%.

დაბალი დოზა და დოზის სიხშირე

რადიაციის დაბალ დოზებზე ჩატარებულმა ბოლო კვლევებმა უჩვენა პარადიგმის სამი ცვლილება: (1) „მონმე“ ეფექტის არსებობა, რომლის დროსაც შეუხებელი უჯრედები მოქმედებდნენ დაზიანებულების მსგავსად, (2) ძალიან მცირე-დოზებით დასხივებისას რადიაცია-ინდუცირებული ცვლილებები (გენების ექსპრესიაში ცვლიდნენ რა პასუხის გზებს, რომელთაგან ზოგიერთი როგორც ჩანდა მოიცავდა ადაბტაციურ და დაცვით პასუხს) და (3) რადიაცია-ინდუცირებული კიბოს ინიციაციის ფაზაში ადრეული ცვლილებები, როგორც ჩანს გამოწვეული მხოლოდ გენების მუტაციით და ქრომოსომული აბერაციებით. თუმცა ახლა ნათელია, რომ გენომური არასტაბილურობა, რასაც მივყავართ გენეტიკური კონტროლის დაკარგვამდე, მნიშვნელოვანია კიბოს განვითარებისთვის. მუდმივი კამათის საგანია ადამიანების დაბალი-დოზით დასხივებისას, დაბალი-LET იონიზაციური რადიაციის (0-100 mSv ან 0.1 Gy-ზე ნაკლები) ზემოქმედების შემთხვევებში რისკის გამოთვლა. კიდევ უფრო მეტი გაურკვევლობაა განმეორებითი ან დროში გახანგრძლივებული დაბალ-დოზიანი დასხივების (ტიპიური სანარმოო პირობებში, გარემოსთვის და დიაგნოსტიკისთვის) შემდგომი ლეიკემიისა და ლიმფომის განვითარების რისკის შეფასებისას. სიცოცხლის ხანგრძლივობის კვლევებისას (ჰიროსიმასა და ნაგასაკში გადარჩენილების კვლევი-

სას) შეინიშნებოდა მნიშვნელოვანი ზრდა ლეიკემიის განვითარების რისკის შეფასებისას. დროის გასვლასთან ერთად ეს რისკი კლებულობდა. დაბომბვიდან 55 წლის შემდეგაც კი ნარჩუნდებოდა ლეიკემიის, განსაკუთრებით მწვავე მიელოიდური ლეიკემიის, განვითარების რისკი. ნაკლებად იყოს სავარაუდო მამაკაცებში დოზა-დამოკიდებულება არა-ჰოჯკინის ლიმფომების შემთხვევებში. ქალებში ეს ეფექტი არ აღინიშნებოდა. არ არსებობდა რადიაცია-ასოცირებული ქარბი რისკის მონაცემები არც ჰოჯკინის ლიმფომასა და არც მიელომური დაავადების შემთხვევებში. **INWORKS International Cohort Study** კვლევები იძლევა მყარ მტკიცებულებებს მცირე დოზებით ხანგრძლივ დასხივებასა და ლეიკემიას შორის დაადებით კავშირზე. მკვლევარების ანგარიშის მიხედვით არსებობს კავშირი დიდ ბრიტანეთში მინის ფონურ გამოსხივებასა და ბავშვებში მწვავე ლიმფოციტური ლეიკოზის (ALL) განვითარებას შორის. მონაცემებით არსებობს ხაზოვანი დამოკიდებულება ბავშვებში თავის კომპიუტერული ტომოგრაფიის ჩატარებისას ძვლის ტვინზე მოქმედ სავარაუდო დოზასა და ALL-ის განვითარების რისკს შორის. დაბალ დოზებთან მიმართებაში რისკი საკამათოა. გაურკვეველი რჩება „დამკვირვებელ“ უჯრედებში ნეოპლასტური ტრანსფორმაციის რისკი.

ულტრაიისფერი გამოსხივება

ულტრაიისფერი გამოსხივება (UV) მზის გამოსხივების შემადგენელი ნაწილია და ასევე გამოიწვევს სპეციალური მონოკლინობების მიერაც, როგორცაა რუჯის მისაღები ნათურები, შავი ნათურები და ვერცხლისწყლის ლამფები. კანის კიბოს უმეტესი ნაწილი სწორედ იისფერ გამოსხივებაზე მოდის, იქნება ეს ბუნებრივი თუ ხელოვნური წყაროდან მომდინარე. კანის კიბოს განვითარებისადმი განსაკუთრებით მონყვლადები არიან ის ადამიანები, ვინც რუჯის მიღებისას ადვილად იწვება ან ცუდად იფერება, ან ვისი კანიც ქორფლიანია. ულტრაიისფერი სხივები იყოფა სამ ჯგუფად: **UVA**, **UVB**, და **UVC** გამოსხივება. დედამიწაზე ყველაზე უფრო გავრცელებულია **UVA** და ზოგჯერ **UVB**. **UVA** გამოსხივება უფრო სუსტია ვიდრე **UVB**, მაგრამ ხასიათდება უფრო მაღალი შეღწევადობით კანში და უფრო მდგრადია წლის განმავლობაში ამინდის მიუხედავად. **UVB** მოქმედებს კანის გარე ფენაზე. **UVC** გამოსხივება **UVB**-სთან შედარებით არ ზრდის ჯანმრთელობასთან დაკავშირებულ რისკს. თუმცა **UV** გამოსხივება მნიშვნელოვანია ჯანმრთელობისთვის ვიტამინ **D**-ს წარმოქმნის თვალსაზრისით, რაც გვეხმარება სისხლიდან კალციუმისა და ფოსფორის შეწოვაში, ორივე ეს კომპონენტი კი მნიშვნელოვანია ძვლის ფორმირებისთვის. ვიტამინ **D**-ს საკვების წყაროა თევზი, წვენი, რძის პროდუქტები და კვერცხის გული. კანის კიბოს რისკს ზრდის მზეზე დიდი ხნის განმავლობაში ყოფნა. ასევე უარყოფითი ეფექტი აქვს სოლარიუმის გამოსხივებას, რაც შეიძლება გამოვლინდეს კანზე, თვალებსა და იმუნურ სისტემაზე მწვავე და ქრონიკულ ეფექტების სახით. ორგანოების ტრანსპლანტაციის მქონე პირებში, რომლებიც იღებენ იმუნოსუპრესორულ მედიკამენტებს, ასევე გაზრდილია კანის კიბოს ჩამოყალიბების რისკი. განსაკუთრებით ეს ეხება ბრტყელუჯრედოვან კარცინომას (**SCC**). დარიშხანის ზემოქმედება ზრდის კანის **SCC**-ის რისკს.

არსებობს კანის კიბოს სამი ფორმა: (1) კიბო, რომელიც ფორმირდება მელანოციტებში (პიგმენტური უჯრედები), რომელიც იწვევს მელანომას; (2) კანის ეპიდერმისის ქვედა ან გარე ფენაში განვითარებული კიბო, რასაც ბაზალური უჯრედოვანი კარცინომა (**BCC**) ეწოდება და (3) ბრტყელი უჯრედების კიბო, რაც კანის ზედაპირზე ფორმირდება და ეწოდება ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა (**SCC**). **BCC** და **SCC**-ის რისკი ასოცირდება მზესა და გამოსხივებასთან. მელანომა, ყველაზე მეტად ლეტალური კანის კიბოს ფორმა, შესაძლოა ჩამოყალიბდეს ნებისმიერი ტიპის კანზე და ასევე შესაძლოა განვითარდეს ლორწოვან ზედაპირზე, ან სხვა ადგილებში, საიდანაც მიგრირებენ ემბრიონული ჯვარედინი უჯრედები. ეს მოიცავს უვეალურ (ინტრაოკულარული) ტრაქტს. მამაკაცებში ის ხშირად გვხვდება თავზე, ბეჭებს შორის და თეძოებზე. ქალებში ის ყველაზე უფრო დამახასიათებელია ქვედა კიდურებისთვის, ბეჭებს შორის სივრცისა და თეძოებისთვის. ის შედარებით იშვიათია მუქი კანის ადამიანებში. მელანომა გვხვდება ხელისა და ფეხის ფრჩხილებ ქვეშ, ფეხის და ხელის გულზე. როგორც დგინდება, მზეზე ხანგრძლივით ყოფნა მუდმივად იწვევს დამწვრობას, რაც ასოცირდება მელანომას რისკთან. მზის დასხივებით გამოწვეული მელანომა სხვადასხვა ჯგუფს მიეკუთვნება და კლასიფიცირდება სხივების კუმულაციური მაჩვენებლის მიხედვით. ბაზალური უჯრედოვანი კარცინომა ძირითადად გვხვდება თავსა და კისერზე. ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა უფრო მეტად დამახასიათებელია გარეთ

მომუშავე მამაკაცებისთვის. SCC-ს ადგილი აქვს მზით დასხივებულ ადგილებში. ესენია ცხვირი, ყური, ქვედა ტუჩი, ხელის ზედა ნაწილი. SCCs შედეგება კერატინირებული უჯრედებისგან და უფრო აგრესიულია ვიდრე BCC, მაგრამ ნაკლებად გადადის ინვაზიურ SCC-ში. არამელანომური კანის კიბოების პათოგენეზი მოიცავს გენურ მუტაციებს, DNA-ის მეთილირებას და ჰისტონურ მოდიფიცირებას, ასევე ოქსიდაციურ სტრესს, ანთებებს და დაქვეითებულ იმუნურ ზედამხედველობას.

კანის კიბო ავთვისებიან სიმსივნეებს შორის ყველაზე უფრო ხშირად დიაგნოზირებადია აშშ-ში. არამელანომური კანის კიბოების რიცხვის გამოთვლა ძალიან ძნელია, რადგან არ რეგისტრირდება ანგარიშებში. 2016 წელს დაახლოებით მელანომის 76380 შემთხვევა იყო აღმოჩენილი და 10100 მათგანი ლეტალურად დასრულდა. მელანომა კანის კიბოების დაახლოებით 1%-ს შეადგენს, ამიტომ ავადობისა და სიკვდილიანობის გამომწვევი მნიშვნელოვანი ფაქტორია. რადგან სიკვდილიანობის მაჩვენებელი არ იზრდება სწრაფად, არსებობს განსხვავებული მოსაზრებები იმასთან დაკავშირებით, რომ ავადობის მატების მიზეზი ნამდვილად კლინიკურად მნიშვნელოვანი მელანომითაა გამომწვეული თუ გადამეტებული დიაგნოსტიკის შედეგია. აშშ-ს პრევენციული სერვისების სამუშაო ჯგუფი (USPSTF) ასკვნის, რომ არსებული მტკიცებულება არასაკმარისია კანის კიბოს ადრეული გამოვლენისათვის. ამასთან, ექიმის მიერ ჩატარებული სკრინინგისას, ასიმპტომურ პაციენტებში ვიზუალური დათვალიერების სარგებლისა და ზარალის ბალანსი არ იძლევა დასკვნების გაკეთების საშუალებას. ძირითადი ზიანი გამოიხატება ზედმეტად დიაგნოსტიკებასა და ზედმეტ მკურნალობაში.

სიკვდილიანობის მაჩვენებელი იცვლება რასისა და ეროვნების მიხედვით, და ის უფრო მაღალია თეთრკანიან კაცებსა და ქალებში. რისკ ფაქტორები იცვლება კანის კიბოს ტიპის მიხედვით, მაგრამ ზოგადად მოიცავს: კანის უფრო ღია ფერს, ოჯახურ ისტორიას, პირად ანამნეზს, მუშაობისას და თამაშისას მზეზე ყოფნის დროს, მზის დამწვრობის ანამნეზს (განსაკუთრებით ახალგაზრდებში), სოლარიუმის მოხმარებას, ადვილად დამწვრობის მიდრეკილებას, განითვლებას და ჭორფლიან კანს, ცისფერ ან მწვანე თვალებს, ქერა ან ჟღალ თმებს, ხალების განსაკუთრებულ ფორმებს ან მათ დიდი რაოდენობას. აშშ-ში ჩატარებული კვლევების მიხედვით ყავის ჭარბად მოხმარება გარკვეულ წილად ამცირებს მელანომის რისკს.

ელექტრომაგნიტური გამოსხივება

ელექტრომაგნიტური გამოსხივება (EM ან EMR) არის განივი მაგნიტური და ელექტრონული ტალღების ფორმა. EM-თან დაკავშირებული ჯანმრთელობის რისკები ძალიან საკამათოა და ეს დავა მიმდინარეობს 1950-იანი წლებიდან. ადრე ძირითადი წილი უკავშირდებოდა რადარულ და სხვა რადიოს მიკროტალღურ წყაროებს. არაიონიზირებული გამოსხივების ბიოლოგიური ეფექტი ძნელი დასადგენია, რადგან ეს ეხება დროში გახანგრძლივებულ დაბალ-დოზიან დასხივებას. ბოლო დროს განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა დაბალი ინტენსივობის ველის, შუალედური რადიოსიხშირული, ან მაღალი სიხშირის აპარატურის (მაგ., ტელეფონები), ფართო ზღვრების სამაუნწყებლო ანტენების, Wi-Fi, უსაფრთხოების მონიტორების და სხვა საშუალებების ზეგავლენას. ელექტრონული და მაგნიტური ველის ზემოქმედება ფართოდაა გავრცელებული. ელექტრონული ველი ეკრანირდება ან სუსტდება კედლებისა და სხვა ობიექტების მიერ. რასაც ვერ ვიტყვით მაგნიტურ ველზე. ელექტრომაგნიტური ველი (EMFs) არის, მაგ., რადიოსიხშირის წყაროს მიერ დაკავშირებული სხეულთან, ინვესს ქსოვილებში ინდუცირებულ ელექტრონულ და მაგნიტურ ველებს. რადიოსიხშირის ელექტრომაგნიტური გამოსხივების (RF-EMR) ძირითად წყაროს წარმოადგენს ტელეკომუნიკაციის მოწყობილობები ტელეფონების, მობილური ტელეფონების და სმარტ საშუალებების, ლეპტოპების და ე.წ. პადების ჩათვლით. აქვე მოიაზრება სხვა რადიო და სატელევიზიო სიგნალები, რადარები, სატელიტური სადგურები, მაგნიტური რეზონანსული (MRI) ვიზუალიზაციის აპარატები, მიკროტალღური ღუმელები, Wi-Fi. საყოფაცხოვრებო ელექტროტექნიკა ახლო ადამიანთან მდგომი წყაროებია, რომელთა მოქმედება მანძილის ზრდასთან ერთად მცირდება.

ბოლო ხუთი ათწლეულია მიმდინარეობს დებატები ფოკუსირებული EMR-ისა და ჯანმრთელობის ზიანის კორელაციაზე, კიბოს ჩათვლით. კრიტიკული კითხვაა თუ როგორ ინვესს EMR-ის გამოსხივება სიმსივნის ჩამოყალიბებას ან პროგრესირებას, ან ორივეს ერთად. დროთა გან-

მავლობაში გროვდება სამეცნიერო მტკიცებულებები, თუმცა ამ პროცესს აფერხებს ზემოქმედების ზუსტი გაზომვის მეთოდების ნაკლებობა, დოზა-რეაქციის ზუსტი დამოკიდებულების ნაკლებობა და ეფექტების გამოსახვის სირთულე. ასევე კონკურენტული პრიორიტეტების (როგორცაა მოსახერხებლობა, ფინანსური ინტერესი და ჯანმრთელობის აუცილებლობა) გამო EMR-ის ზემოქმედებით გამოწვეულ რისკსა და სარგებლიანობას შორის კონსენსუსი ძნელად მისაღწევია, ხოლო უსაფრთხოების სტანდარტები მკვეთრად განსხვავდება, 1000-ჯერაც კი, ქვეყნების მიხედვით. 1998 წელს ელექტრონული და მაგნიტური ველების გარემო ჯანდაცვის მეცნიერებების ნაციონალური ინსტიტუტის სამუშაო ჯგუფის მიერ რეკომენდებული იყო დაბალი-სიხშირის ელექტრომაგნიტური ველის (EMFs) როგორც შესაძლო კანცეროგენეზის მიზეზად კლასიფიცირება. დაბალი სიხშირის EMF-სა და კიბოს შორის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის შესაძლებლობამ მიგვიყვანა ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის კიბოს კვლევის სააგენტოს (IARC) მიერ EMF-ის როგორც კიბოს გამომწვევი მიზეზის კლასიფიცირებამდე.

გარემოს შესახებ მეცნიერებათა ნაციონალური ინსტიტუტი ატარებს მაშტაბურ კვლევას მღრღნელებზე, რომლებიც არიან რადიოსიხშირული ენერჯის ზემოქმედების ქვეშ (მობილური ტელეფონის ტიპი). 2016 წლის მაისში მიღებული წინასწარი მონაცემები განხილულ იქნა ნაციონალური ტოქსიკოლოგიური პროგრამისა (NTP) და ჯანდაცვის ნაციონალური ინსტიტუტის (NIH) მიერ შერჩეული ექსპერტების მიერ. ეს არის NTP-ს მიერ ოდესმე ჩატარებული ყველაზე უფრო ფართო მაშტაბური და კომპლექსური კვლევები. ვირთხები და თაგვები ექვემდებარებოდნენ იმ-ჟამად აშშ-ში არსებული ფიჭვური კავშირების სიხშირებისა და მოდულაციების ზემოქმედებას. ზემოქმედება გრძელდებოდა 10 წთ, 10 წთ-იანი დასვენებებით, ჯამში პროცესი გრძელდებოდა 9 სთ დღეში დაბადებიდან 2 წლის განმავლობაში. NTP-მ აღმოაჩინა მამრი მღრღნელების (და არა მდედრებში) ტვინში გლიომის და გულის შვანომის დაბალი მაჩვენებელი მდედრ ინდივიდებთან შედარებით. კვლევები გრძელდება. აღნიშნული კვლევები ძალიან მნიშვნელოვანია, მაგრამ ხასიათდება გარკვეული შეზღუდვებით: (1) ისინი მიმდინარეობს ვირთხებზე და არა ადამიანებზე, (2) ვირთხები ექვემდებარებოდნენ ბევრად მაღალი დოზებით დასხივებას, რაც შესაძლოა ადამიანებისგან განსხვავებული დოზაა, (3) ზოგიერთი კიბოს მქონე ვირთხები ცხოვრობდნენ უფრო დიდ ხანს, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის წარმომადგენლები, (4) მონაცემთა სრული ანალიზი ჯერ კიდევ მიმდინარეობს. აღნიშნული კვლევების გამეორება აუცილებელია.

დღესდღეობით ნაკლები მტკიცებულებები არსებობს საბავშვო ასაკში მაგნიტური ველით გამოწვეული ლეიკემიის ჩამოყალიბების თაობაზე. ელექტროგადამცემი ხაზებიდან და ელექტრული საიზოლაციო სისტემებიდან წამოსული მაგნიტური ველის ზემოქმედების კვლევებმა გამოავლინა, რომ მათი ზემოქმედებით ლეიკემიის, თავის ტვინის სიმსივნეებისა და ძუძუს კიბოს წარმოქმნის ალბათობა ნაკლებია.

EMF-ის უმეტესი ზემოქმედება მომდინარეობს ახლო საყოფაცხოვრებო წყაროებიდან, სხეულთან ახლო მყოფი გადამცემებიდან, როგორცაა მობილური ტელეფონის მსგავსი ხელის მოწყობილობები. EMF-სა და კიბოს შორის ასოციაციის ეპიდემიოლოგიური მტკიცებულებების შეგროვება წარმოებს შემთხვევა-კონტროლირებადი, კოჰორტული და დროითი კვლევების საშუალებით. ძირითადად კვლევები მიმდინარეობს მობილური და უკაბელო ტელეფონების მოხმარებაზე, სხვა კვლევები ტარდება პროფესიულ და ზოგადი გარემო წყაროებზე. INTERPHONE კვლევის ჯამური ანალიზი მოიცავს 1708 გლიომის შემთხვევას და 1972 ინდივიდს საკონტროლო ჯგუფში. შანსების თანაფარდობა გამოისახება ORs-ით. ტელეფონთან გატარებულ დროსა (>1640 სთ) და გლიომას რისკს შორის კავშირი უჩვენებდა შედეგს- OR 1.40; 95%-იანი კონფიდენციალური ინტერვალი (CI) 1.03-1.89. არსებობს მოსაზრება მობილურის მოხმარებასა და სიმსივნეების რისკის მატების თაობაზე (იფსილატორული ზემოქმედება), სადაც რადიოსიხშირული (RF) EMF ზემოქმედება ყველაზე მაღალია. გლიომის შემთხვევაში OR-მა მოიმატა RF-ის დოზის მატებასთან ერთად დიაგნოსტირებამდე 7 წლიანი ან უფრო ხანგრძლივი ზემოქმედების ფონზე. შვედეთში გლიომას, აკუსტიკურ ნეირომასა და მენინგიომის გამოვლინებასა და მობილური და უსადენო ტელეფონების გამოყენებას შორის კავშირზე ჩატარებულმა ორმა იდენტურმა კვლევამ უჩვენა, რომ მონაწილეებში, ვინც იყენებდა მობილურს 1 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში გლიომისთვის OR იყო 1.3-ს (95% CI 1.1-1.6). იზრდებოდა პირველი მოხმარებიდან დროის და ზარების ხანგრძლივობის ჯამის მატებასთან ერთად, 3.2 (2.0-5.1) 2000-ზე მეტი საათის განმავლობაში მოხმარებისას. ტელეფონის იფსილატორული გამოყენება ასოცირდება

მომატებულ რისკთან. მსგავსი მონაცემები იქნა მიღებული უსადენო აპარატებისთვისაც. მართალია ზ/ა კვლევები შეფასდა მიკერძოებულად, მაინც სამუშაო ჯგუფი მივიდა დასკვნამდე, რომ მიღებული შედეგების მხედველობაში არ მიღება არ შეიძლება და შესაძლოა რეალურად არსებობს კავშირი ტელეფონებსა და გლიომას შორის. სამუშაო ჯგუფმა განიხილა RF-EMF-ის კანცეროგენულობის მექანიზმებთან დაკავშირებული მრავალი კვლევის საბოლოო შედეგები. მექანიზმები მოიცავს გენოტოქსიურობას, იმუნურ ფუნქციაზე ზემოქმედებას, გენურ და ცილოვან ექსპრესიას, უჯრედულ სასიგნალო სისტემას, ოქსიდაციურ სტრესს და აპოპტოზს. დიდი მაგნიტური ველების კვლევები, 1 mT ან მეტი, უჩვენებს რომ მაგნიტურმა ველმა შესაძლოა შეცვალოს ქიმიური რეაქციების სიჩქარეები და თავისუფალი რადიკალების კონცენტრაციები. ROS, როგორცაა სუპეროქსიდი O₂⁻ და აზოტის რადიკალები (NO), წარმოადგენს სასიგნალო მოლეკულებს და შესაძლოა ზემოქმედებდეს ბაქტერიებზე და სხვა მიკროორგანიზმებზე. NO გამომუშავდება ნეიტროფილების მიერ და ჩართულია მაკროფაგების აქტივაციაში. გარდა ამისა მაგნიტური ველები ზემოქმედებს მოლეკულების დიდ რაოდენობაზე ბევრ ბიოლოგიურ სასიგნალო სისტემებში თავისუფალ რადიკალური მექანიზმებისა და სხვადასხვა ბიოლოგიური პროცესების სტიმულაციის გამო. მკვლევარების აზრით დედამიწის მაგნიტური ველის შემცირება იწვევდა ფიბროსარკომას HT1080 უჯრედების ზრდის ინჰიბირებას. სამუშაო ჰიპოთეზის თანახმად სუსტი მაგნიტური ველები ცვლის რადიკალური წყვილის რეკომბინაციის სიჩქარეს, რაც გენერირებულია უჯრედების მეტაბოლური აქტივობით და ამით იცვლება ისეთი რადიკალების კონცენტრაცია, როგორცაა O₂⁻ და H₂O₂. ზოგადი ეფექტები მოიცავს ანტიოქსიდანტების წარმოშობას და იმუნური სისტემის აქტივაციას; თუმცა დროში გახანგრძლივებულმა მაგნიტური ველებით მომატებულმა დასხივებამ შესაძლოა მიგვიყვანოს რადიკალების კონცენტრაციების მატებამდე, რაც ასოცირდება დაბერებასთან, კიბოსა და ალცჰეიმერის დაავადებასთან. ოქსიდაციური სტრესი შესაძლოა ააქტივებდეს ბევრ ტრანსკრიფციის ფაქტორს, რაც განაპირობებს ხოლმე გენების ექსპრესიას (ზრდის ფაქტორების, ანთებით ციტოკინების, ქემოკინების, უჯრედული ციკლის რეგულატორების და ანთებითი მოლეკულების გენების ჩათვლით). მიუხედავად იმისა, რომ კვლევის შედეგები საკამათოა, მაგნიტური ველების ზემოქმედების დამატებითი მექანიზმები შეიძლება ამცირებდეს მელატონონის გამომუშავებას.

შეშფოთებას იწვევს ბავშვებში შედეგების გაუარესება მათი რადიაციის მიმართ მგრძობელობისა და ასევე მათ მიერ მობილურების ხანგრძლივად გამოყენების გამო. NTP-ს კვლევების პასუხად (ადრე განხილული) აშშ-ს პედიატრიის აკადემიამ გამოაქვეყნა კონკრეტული რეკომენდაციები უსადენო მობილური ტელეფონების ზემოქმედების შემცირების მიზნით. ძალიან მნიშვნელოვანია მუდმივი მიუკერძოებელი კვლევების ჩატარება.

ინფექცია, სექსუალური და რეპროდუქციული ქმედება, ადამიანის პაპილომავირუსი

ვირუსებით, ბაქტერიებითა და პარაზიტებით გამოწვეული ინფექციები კიბოს მნიშვნელოვანი ხელშემწყობი ფაქტორია მსოფლიოში. 2012-ში ახალი 14 მილიონი შემთხვევიდან 2.2 მილიონი გამოწვეული იყო კანცეროგენული ინფექციებით. ინფექცია და კიბოთი ავადობა ფართოდ ვარირებს სახელწიფოებს შორის სოციალ-ეკონომიურ განვითარებზე დამოკიდებულებით; მეტია განვითარება, ნაკლებია ფარდობითი ფრაქცია (attributable fraction AF). თუმცა, ზოგიერთი მაღალგანვითარებული ქვეყანა ატარებს ინფექციით გამოწვეული კიბოს დიდ ტვირთს, ინფექციისა და კიბოს განვითარებას შორის დიდი ინტერვალის გამო. ნაკლებად-განვითარებულ ქვეყნებში ინფექციებზე მოდის კიბოს ყოველი მეოთხე შემთხვევა. ინფექციების AFs ცვალებადობს 5%-დან (აშშ, კანადა, ავსტრალია, ახალი ზელანდია და სხვა) 50%-მდე ინტერვალში (ზოგიერთი სუბსაპარული აფრიკის ქვეყანა). მსოფლიო მასშტაბით ინფექცია-გამოწვეული კიბოს 92% მოდის *Helicobacter pylori*-ზე (*H. pylori* (770000 შემთხვევა)), ადამიანის პაპილომავირუსზე (640000), ჰეპატიტის B ვერუსზე (HBV (420000)), ჰეპატიტის C ვირუსზე (HCV (170000)) და Epstein-Barr virus-ზე (EBV (120000)). *H. pylori* მაღალი და ძალიან მაღალი განვითარების ქვეყნებში წარმოადგენდა ყველაზე მნიშვნელოვან კიბოს გამომწვევ ინფექციას. ღვიძლის კიბოს დამოკიდებულება HBV-სა და HCV-ზე იცვლებოდა ქვეყნებში ადამიანის განვითარების ინდექსის შესაბამისად (HDI). HCV-ზე უფრო მნიშვნელოვანი გამომწვევი ფაქტორი დაბალი და საშუალო განვითარების

ქვეყნებში იყო HBV. სანინააღმდეგო მაჩვენებლები აღინიშნებოდა მაღალი და ძალიან მაღალი HDI-ის ქვეყნებში, ზოგიერთ ამ ქვეყანაში HCV-ს ადრეული გავრცელებისა და HDI ინდექსის მატებასთან ერთად HBV-ს შემთხვევების კლების გამო.

HPV წარმოადგენს ქალებში ინფექცია დამოკიდებული კიბოს შემთხვევების ნახევარზე მეტის გამომწვევ მიზეზს. დაბალი HDI-ის ქვეყნებში, HPV წარმოადგენს ინფექციით გამოწვეული კიბოს შემთხვევების ნახევარს ორივე სქესის წარმომადგენლებში. საშვილოსნოს ყელის კიბოს მომატებული მაჩვენებლები სკრინინგული და კიბოს წინა მკურნალობის ნაკლებობასთან ერთად, HPV-სა და HIV ინფექციების ფართოდ გავრცელების შედეგია. *H. pylori* არის კუჭის კიბოს შემთხვევების მიზეზი 75%-ში. EBV ასოცირდება ჰოჯკინის ლიმფომასთან, დიფუზიურ დიდ B-უჯრედოვან ლიმფომასთან (DLBCL), ბურკიტის ლიმფომასთან, EBV ასოცირებულ ავთვისებიან B-უჯრედოვან ლიმფომასთან, ასაკ-დამოკიდებულ EBV დადებით B-ლიმფოპროლიფერაციულ დაავადებასთან (LPDs) (რაც პათოლოგიურად იცვლება რეაქტიული ჰიპერპლაზიიდან მონომორფულ ლიმფომამდე), EBV-ასოცირებულ T/NK-უჯრედულ LPDs-სთან, ნაზოფარინგი-ალურ კარცინომასთან და კუჭის ადენოკარცინომასთან. ადამიანის მე-8 ტიპის ჰერპეს ვირუსი განაპირობებს (HHV-8) ინფექციასთან-შეჭიდული კიბოს დაახლოებით 2%-ს მთელ მსოფლიოში და ასოცირდება კაპოშის სარკომასთან, ჯანმრთელობის ყველაზე დიდ პრობლემასთან აფრიკაში. ადამიანის T-უჯრედული ლიმფოტროფული 1 ტიპის ვირუსი (HTLV-1) ასოცირებულია ზრდასრულებში T-უჯრედოვან ლეიკემია-ლიმფომასთან (ATL).

HPV ყველაზე უფრო გავრცელებული სასქესო გზით გადადები დაავადებაა აშშ-ში. ის ფართოდაა გავრცელებული მთელ მსოფლიოში. ყოველწლიურად დაახლოებით 14 მილიონი ადამიანი ინფიცირდება ამ ვირუსით. აშშ-ში 79 მილიონი ადამიანია ინფიცირებული ამ ინფექციით. სექსუალურად უფრო აქტიური ქალები და მამაკაცები სოცოცხლის რალაც ეტაპზე ინფიცირდებიან ამ ვირუსით ან ინფიცირდებიან განმეორებით. HPVs წარმოადგენს 200 მონათესავე ვირუსის ჯგუფს, რომელთაგან მინიმუმ 13 ინვესს კიბოს. აღნიშნული ვირუსი სექსუალური გზით გადადებია და გადაცემა ხდება სექსუალური ცხოვრების დაწყებისთანავე. მაღალი რისკის ონკოგენური HPVs საშვილოსნოს ყელის კიბოს და კიბოს წინა დაზიანების მიზეზია შემთხვევების 70%-ში. ის ასევე კავშირშია ანუსის, ვულვის, ვაგინას და პენისის კიბოებთან. დაბალი რისკის HPVs არ ინვესს კიბოს, მაგრამ შეუძლია გამოიწვიოს კანის მეჭეჭები (*condylomata acuminata*). მაღალი რისკის ვირუსის შემთხვევების უმეტესი წილი ასიმპტომურად მიმდინარეობს და შეუძლია გამოიწვიოს ციტოლოგიური ანომალიები ან უჯრედების ცვლილებები, რაც 1-2 წელიწადში ქრება. შესაბამისად, არ ყალიბდება კიბო. თუმცა, ამ ფორმის მდგრადი ინფექციების შემთხვევაში შესაძლოა მივიღოთ საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (CIN), დაზიანებები და ინვაზიური საშვილოსნოს ყელის კიბო. HPV შესაძლოა ინვესს ანუსის კიბოს და შეადგენს HPV-16-ით გამოწვეული კიბოების 85%-ს. HPV ტიპი 16 და 18 ასევე განიხილება როგორც ვაგინის, ვულვისა და პენისის კიბოს ნახევარი შემთხვევების გამომწვევი მიზეზი. კვლევებით დადასტურდა, რომ HPV-16-ით ინფიცირება რამდენიმე წლით უსწრებს ოროფარინგიალური კიბოს (OPC) გამოვლინებას. HPV ასევე აღმოჩნდა ოროფარინგიალური კიბოს გამომწვევი მიზეზი (ძირითადად ენის, ტონზილების და ხორხის). აშშ-ში ოროფარინგიალური კიბოს ნახევარზე მეტი კავშირშია HPV-16-თან. ამგვარი შემთხვევების რიცხვი მკვეთრად გაიზარდა ბოლო 20 წლის განმავლობაში, ეს ეხება განსაკუთრებით მამაკაცებს. ინფექციით გამოწვეულ მუდმივ ანთებით პროცესებს მივყავართ ოროფარინგიალური კანცეროგენეზამდე, რაშიც მიელოიდური წარმომავლობის სუპრესორულმა უჯრედებმა (MDSCs [e.g., VEGF, GM-CSF, IL-1] შესაძლოა მნიშვნელოვანი როლი ითამაშონ, რადგან ინვესს სიმსივნე-ინდუცირებულ იმუნურ სუპრესიას. ზემოთ განხილული პროცესების ხელშემწყობად გვევლინება მწვევლობა, დაქვეითებული იმუნიტეტი, მრავალშვილიანობა (საშვილოსნოს ყელის კიბოს რისკი), ორალურად ხანგრძლივად მოხმარებული კონტრაცეპტივები (საშვილოსნოს ყელის კიბოს რისკი), ცუდი ორალური ჰიგიენა (ოროფარინგიალური კიბოს რისკი) და ქრონიკული ანთებითი პროცესები.

HPVs აინფიცირებს სხეულის შიდა და გარე ეპითელიალურ უჯრედებს, კანის, გენიტალური ტრაქტის, ანუსის და საშვილოსნოს ყელის ჩათვლით. HPV-ს ტიპები ადვილად გადაეცემა სექსუალური გზით. ასევე შესაძლებელია ვერტიკალური გადაცემა საშვილოსნოში და ვაგინალური მშობიარობის დროს. ეპითელიალურ უჯრედებში ერთხელ შესული ვირუსი იწყებს ცილების გამომუშავებას, რამაც შესაძლოა ზეგავლენა იქონიოს უჯრედის ნორმალურ ფუნქციებზე და

მისცეს მას უკონტროლო ზრდის და აპოპტოზის გვერდის ავლის საშუალება. აღნიშნული ინფიცირებული უჯრედები ხშირად ამოიცნობა და ნეიტრალდება იმუნური სისტემის მიერ. თუმცა ზოგჯერ აღნიშნული უჯრედები არ ნადგურდება და ინფექცია იძენს მდგრად ფორმას. რადგან უჯრედები კვლავ იზრდება, მათ შესაძლოა განიცადონ მუტაცია, რამაც შესაძლოა კიდევ უფრო გააძლიეროს ეს პროცესი და შედეგად მიგვიყვანოს მაღალი ხარისხის დაზიანებებამდე და სიმსივნის ჩამოყალიბებამდე. მკვლევარებს სჯერათ, რომ ეს პროცესი შესაძლოა მიმდინარეობდეს ინფიცირებიდან 10-20 წლის განმავლობაში. თუმცა, მაღალი ხარისხის დაზიანებები ყოველთვის არ გარდაიქმნება კიბოდ.

სხვა ვირუსები და მიკროორგანიზმები

კანცეროგენების პროცესში ჩართული სხვა მიკროორგანიზმები მოიცავს პარაზიტებს, როგორცაა *Opisthorchis viverrini* და *Schistosoma haematobium*. ფიქრობენ, რომ კანცეროგენებში მათი სპეციფიური როლი უკავშირდება თანამდევ ფაქტორებს და კანცეროგენებს ან ორივეს ერთად. ზოგიერთი ვირუსი, ბაქტერია და პარაზიტი შესაძლოა ინვევდეს ქრონიკულ ანთებით პროცესებს.

ქიმიკატები და პროფესიული საფრთხეები, როგორც კანცეროგენები

100000 სინთეტიური ქიმიური ნაერთი გამოიყენება სხვადასხვა მიზნისთვის, თუმცა ტოქსიურ თვისებებთან დაკავშირებით ინფორმაცია არსებობს მხოლოდ 7%-თან დაკავშირებით. ყოველწლიურად ემატება კიდევ 1000 ნაერთი. ამიტომ, ამ ქიმიურ ნაერთთა ჩამონათვალი წლიდან წლამდე მატულობს და სამუშაო ადგილებთან დაკავშირებული კიბოს რისკი განისაზღვრება როგორც: ერგონომიული (მჯდომარე), ორგანიზაციული (ცვლაში მუშაობა) და ბიოლოგიური ფაქტორები (მაგ., ინფექციური აგენტები, ენდოკრინული დარღვევები). ქიმიურ ნაერთთა ზემოქმედებას ადგილი აქვს ყოველდღიურად - ჰაერიდან, ნიადაგიდან, საკვებიდან, წყლიდან, ყოფითი საშუალებებიდან, სათამაშოებიდან, პირადი მოხმარების ნივთებიდან, სამუშაო ადგილებიდან და შენობებიდან. ცხოველების კანცეროგენების რიცხვი დიდია. მოსალოდნელია, რომ მათი უმეტესობა ადამიანისთვისაც კანცეროგენული იყოს, თუმცა ამის მყარი მტკიცებულებები ჯერ არ არსებობს.

ქიმიური კანცეროგენები მოიცავს გენტოქსიურ და არაგენტოქსიურ მექანიზმებს. არაგენტოქსიური მექანიზმები მოიაზრებს ანთებას, იმუნოსუპრესიას, ოქსიდაციურ სტრესს (ROS), რეცეპტორების აქტივაციას და ეპიგენეტიკურ მიძინებას. გარემო ჯანდაცვის მეცნიერებების ნაციონალური ინსტიტუტის დირექტორის აზრით „... გენის-შემცვლელი სუბსტანციების ზემოქმედება, კერძოდ დედის ორგანიზმში და მალევე დაბადების შემდეგ, შესაძლოა ინვევდეს დაავადებისადმი მომატებულ მონყვლადობას. არსებობს ამ ფაქტორების მხრიდან უდიდესი ზემოქმედების ალბათობა, ნაწილობრივ თაობებს შორის ცვლილებების მემკვიდრულად გადაცემიდან გამომდინარე.“

აშშ-ში მილიონობით მშრომელი განიცდის ცხოველებზე ჩატარებული კვლევებით განსაზღვრული კანცეროგენული ნივთიერებების ზემოქმედებას. მორიგეობებზე მუშაობა, რომელიც გულისხმობს ცირკადული რიტმების დარღვევას და მჯდომარე საქმიანობას, ბოლო დროს მიიჩნევა სამუშაო-დამოკიდებული კიბოს განვითარების ხელშემწყობ ფაქტორად. ცხოველთა კვლევებით დგინდება, რომ არაიონიზირებული დასხივება შესაძლოა დაკავშირებული იყოს კიბოს რისკთან ადამიანებში. სამუშაო-ასოცირებული სტრესი ასევე არაპირდაპირ აისახება კიბოს განვითარებაზე, რადგან შესაძლოა უკავშირდებოდეს მწველობას, ალკოჰოლის მოხმარებას, ნარკოტიკების მოხმარებას და ჭარბად მაღალი რისკის დიეტების გამოყენებას. ახალი რისკები არამატერიალური სახისაა, ასევე მოიცავს არანახშირბადოვან ნანონანოლაკებს (მაგალითად ნახშირბადის ნანომილაკებს) და ენდოკრინული სისტემის დამრღვევ კომპონენტებს (EDCs). 2013 წლის თებერვალში WHO-მ და გაერთიანებული ერების გარემო პროგრამამ (United Nations Environment Programme UNEP) გამოაქვეყნა EDCs-ის ანგარიში. აქ მოცემულია ახალი მტკიცებულებები EDCs-სა და მომატებულ ზოგიერთი კიბოს მატების ტენდენციას შორის კავშირის (ძუძუს, ენდომეტრიუმის, საკვერცხეების, სათესლეების, პროსტატის

და თიროიდული კიბო) შესახებ. ამგვარი ფორმების რაოდენობა მკვეთრად გაიზარდა ბოლო 40-50 წლის განმავლობაში. პესტიციდების, პოლიქლორირებული ბიფენილების და დარიშხანის პროფესიული ზემოქმედება შესაძლოა იწვევდეს პროსტატის სიმსივნეს. ასევე მოქმედებს სამუშაო ადგილის რისკები რეპროდუქტიულობაზე, რადგან ბევრი ნაერთი რეპროტოქსიურია. კვლევები აუცილებელია მაღალი რისკის მონყვლადი ჯგუფების გამოსავლენად (მაგ., ორსული ქალები, ახალგაზრდა მუშაკები და კანცეროგენების მაღალი ზემოქმედების მყოფი ადამიანები). მოდელური გადაწყვეტილებები მიმართულია ამგვარ ჯგუფებზე ზემოქმედების შემცირებისკენ. მომსახურების სექტორში მომსახურეთა ცნობიერება ამ თვალსაზრისით დაბალია და ისინი საჭიროებენ გარკვეულ ტრენინგებს, სადაც ახსნილი იქნება თავდაცვითი მექანიზმები. მათ ასევე შესაძლოა ჰქონდეთ შეზღუდული წვდომა პრევენციულ სერვისებზე და ასევე ნაკლებად იღებდნენ კონსულტაციებს. მსოფლიო მასშტაბით ყველა კიბოს 3%-6% გამოწვეულია სამუშაო ადგილზე კანცეროგენების ზემოქმედებით.

ზემო რესპირატორული ტრაქტის კიბოს დიდი წილი (ფილტვის, შარდის ბუშტის და პერიტონიუმის) აიხსნება პროფესიული ფაქტორებით, თუმცა არამწვევლებთან მიმართებაში ნაკლები კვლევებია ჩატარებული. ტექსტილური ინდუსტრიის მომუშავეები შეხებაში არიან სპეციფიურ ქიმიურ ნივთიერებებთან (საღებავები, გამხსნელები, ბოჭკოვანი მტვერი და სხვა) ხანგრძლივი დროის განმავლობაში. ამ ნივთიერებებს ახასიათებთ კანცეროგენურობა. ქიმიური და ფიზიკური ფაქტორების ზემოქმედების გამო ეს ინდუსტრია ხასიათდება ისეთი პროფესიული კიბოს განვითარების რისკით, როგორცაა ფილტვების, საშარდე ბუშტის, კოლორექტალური და ძუძუს კიბო. ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორია აზბესტი. ის ზრდის აზბესტოზის, ფილტვის კიბოს და მეზოთელიომის რისკს. აზბესტი გამოიყენებოდა შენობებსა და სახლებში სამშენებლო და სხვა მიზნით 1970-იან წლებამდე, მაგ., ჭერის ფილებად, იატაკის და მილების საფარად. აზბესტი ასევე ათწლეულები გამოიყენებოდა ათასობით კომერციულ პროდუქტში, რაც მოიცავდა ცეცხლჩამქრობ მასალას, საავტომობილო მუხრუჭებს, ტექსტილს, ცემენტს, კედლის მასალას. დასავლეთ ევროპაში მშენებლებსა და სხვა მუშაკებში მეზოთელიომასთან დაკავშირებულმა ეპიდემიამ დასაწყისი აიღო 1940-იან წლებში, მაგრამ გამოვლინდა 1990-იან წლებში ხანგრძლივი ლატენტური პერიოდის გამო. აზბესტის არანაირი ზემოქმედება უსაფრთხო არ არის, თუმცა ქვეყნების დიდი ნაწილი ჯერ კიდევ აწარმოებს აზბესტ შემცველი პროდუქციის იმპორტ-ექსპორტს. ბევრი საცხოვრებელი და კომერციული დაწესებულება დღემდე შეიცავს აზბესტს.

შარდის ბუშტის კარცინომა დაკავშირებულია საღებავების, კაუჩუკის და არომატული ამინების, განსაკუთრებით β-ნაფტილამინისა და ბენზიდინის, წარმოებასთან. ფეხსაცმლის ოსტატებში და რეზინული ცემენტის, ასაფეთქებელი ნივთიერებების და საღებავების ინდუსტრიის თანამშრომლებში ბენზოლის ჩასუნთქვა კავშირშია ლეიკემიის რისკთან. დამატებითი პროფესიული მნიშვნელოვანი ფაქტორებია ასევე მძიმე მეტალები (მაგ., მაღალ-ნიკელური შენადნობი, ქრომის შენაერთი, არაორგანული დარიშხანი), სილიციუმი, პოლიციკლური არომატული ჰიდროკარბონატები, გოგირდმჟავა, ქლორომეთილ ეთერი. დიზელის გამონაბოლქვის პროფესიული ზემოქმედება, განსაკუთრებით მინის ქვეშ მომუშავე მაღაროელებისთვის, შესაძლოა დაკავშირებული იყოს თვალისა და ცხვირის ლორწოვანის გაღიზიანებასთან, თავის ტკივილთან, ლებინებასა და ასთმასთან. NIOSH და EPA მიერ დიზელი კლასიფიცირებულია როგორც შესაძლო კანცეროგენი. IARC-ის მიერ დიზელი კლასიფიცირდება ადამიანებისთვის კანცეროგენულ სუბსტანციად და ამასთან ამტკიცებს, რომ კავშირშია ფილტვის კიბოს რისკის მატებასთან. ფილტვის კიბოსთან, ჰაერის დაბინძურებასთან და პროფესიულ რისკებთან დაკავშირებული გაურკვევლობის დალაგება კომპლექსური მოვლენაა, განსაკუთრებით ეს ეხება აქტიურ და პასიურ მწვევლებს, გარემო ფაქტორებსა და ბევრ ლოკუსში გენეტიკურ პოლიმორფიზმს შორის ურთიერთკავშირს.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Colditz GA, Sutcliffe S. The preventability of cancer; stacking the deck. *JAMA Oncol.* 2016;2(9):1131–1133.
- Coglianò VJ, et al. Preventable exposures associated with cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1–13.
- Institute of Medicine (IOM). *Rebuilding the unity of health and the environment: a new vision of environmental health for the 21st century. Workshop summary.* National Academies Press: Washington, DC; 2001.
- National Toxicology Program. *Report on carcinogens. ed 12.* U.S. Department of Health and Human Services: Washington, DC; 2011.
- Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:1148– 1159.
- Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell.* 2007;128:683–692.
- Alberts B, et al. *Molecular biology of the cell. ed 6.* Taylor & Francis Group: New York; 2015. Garland Science.
- Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging biological principles of metastasis. *Cell.* 2017;168(4):670–691.
- O'Hagan HM, et al. Oxidative damage targets complexes containing DNA methyltransferases, SIRT1, and polycomb members to promoter CpG islands. *Cancer Cell.* 2011;20(5):606–619.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). *Special report: policy—a review of human carcinogens—part C: metals, arsenic, dusts, and fibres.* [Available at] <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/index.php> 2012.
- Straif K, et al. A review of human carcinogens—part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):453–454.
- Ferlay J, et al. *GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11* [Internet]. [Lyon, France; Author; Available at] <http://globocan.iarc.fr>; 2014.
- National Cancer Institute (NCI). *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2012.* [Bethesda, MD] 2016 [National Institutes of Health, National Cancer Institute].
- Gluckman PD, et al. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med.* 2008;359(1):61–73.
- Bateson P, et al. Developmental plasticity and human health. *Nature.* 2004;430:419–421.
- Lee HS. Impact of maternal diet on the epigenome during in utero life and the developmental programming of diseases in childhood and adulthood. *Nutrients.* 2015;7(11):9492–9507.
- Waterland RA, Jirtle RJ. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic disease. *Nutrition.* 2004;20:63–68.
- Koukoura O, et al. DNA methylation in the human placenta and fetal growth. *Mol Med Rep.* 2012;5:883–889.
- Marsit CJ. Placental epigenetics in children's environmental health. *Semin Reprod Med.* 2016;34(1):36–41.
- Painter RC, et al. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:322–327.
- Jang H, Serra C. Nutrition, epigenetics, and diseases. *Clin Nutr Res.* 2014;3(1):1–8.
- Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol.* 2003;23:5293–5300.

- **Rubin MM. Antenatal exposure to DES: lessons learned... future concerns. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62(8):548–555.**
- **Triosi R, Potischman N, Hoover RN. Exploring the underlying hormonal mechanisms of prenatal risk factors for breast cancer: a review and commentary. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(9):1700–1712.**
- **Palmer JR, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(8):1509–1514.**

თავი 14

კიბო ბავშვები

ბავშვებსა და მოზარდებში კიბოს შემთხვევები იშვიათია, მაგრამ ჯერ კიდევ რჩება ავადობით გამონეწეული სიკვდილობის ძირითად მიზეზად. ამ პოპულაციაში კიბოსგან გადარჩენადობის 5 წლიანი მაჩვენებელი გაუმჯობესდა 1970 წლიდან მოყოლებული 59%-დან 85%-მდე. ასეთი გაუმჯობესება მიღწეულია კომბინაციური ქიმიოთერაპიული და მიზნობრივი თერაპიული მიდგომების შემუშავებით, იმუნოთერაპიის ჩათვლით, ასევე კლინიკურ კვლევებში მონაწილეობით.

კიბოს ინციდენტობა და მისი ტიპები

აშშ-ში ყოველწლიურად 155000-ზე მეტ ბავშვსა და მოზარდს ესმება კიბოს დიაგნოზი. მხოლოდ 2000 ლეტალური გამოსავლი ფიქსირდება აღნიშნულ ჯგუფში ყოველწლიურად. ამ პოპულაციაში კიბოთი გამონეწეული სიკვდილობა ძირითადად გამონეწეულია ცენტრალური ნერვული სისტემის სიმსივნეებით (რასაც თან მოსდევს ლეიკემიები).

ბავშვებსა და მოზარდებში ავთვისებიანობის ტიპები მნიშვნელოვნად განსხვავდება მოზრდილობის შესაბამისი პათოლოგიებისგან. მოზრდილებში ყველაზე ხშირი სიმსივნეებია პროსტატის, ძუძუს, ფილტვის და სწორი ნაწლავის სიმსივნეები. კიბოს ბევრი სახეობის განვითარება მოზრდილებში უკავშირდება ცხოვრების სტილს და ბევრი მათგანი შეიძლება თავიდანაც იქნას აცილებული.

14 წლამდე ასაკის ბავშვებში, ლეიკემიები და თავის ტვინის სიმსივნეები შეადგენს ბავშვების კიბოს შემთხვევების 61%-ს; სოლიდური სიმსივნეები, როგორცაა ნეირობლასტომა და რბილი ქსოვილის ან ძვლის სარკომა, ნაკლებად ხშირია ხოლმე. ლიმფომები (ჰოჯკინის და არაჰოჯკინის ჩათვლით) წარმოადგენს მოზარდებში ყველაზე უფრო ხშირად გამოვლენილ კიბოს ტიპს (15-19 წლის პოპულაცია). ლეიკემია, თიროიდული კარცინომა, თავის ტვინის და ლეროვანი უჯრედის სიმსივნეები ასევე ხშირად გვხვდება ხოლმე ამ პოპულაციაში. ამასთან, ძალიან მცირე რაოდენობით გარემო ფაქტორები არის შეჭიდული პედიატრიული და მოზრდილობის ასაკის ავთვისებიან სიმსივნეებთან, უფრო ბევრი მონაცემი მიუთითებს ინტრაუტერული ზემოქმედების (საშვილოსნოში ყოფნის პერიოდში ზემოქმედება) და დედის რძის კომპონენტების მნიშვნელობაზე. ამ სახის ზეგავლენებმა შეიძლება გამოიწვიოს ეპიგენეტიკური ცვლილებები, რაც ზრდის ბავშვობის ასაკში კიბოს განვითარების რისკს.

ბავშვობისა და მოზარდობის ასაკში კიბოს უმეტესი სახეობა სანყისს იღებს მეზოდერმული გერმული შრიდან, რაც დასაბამს აძლევს შემაერთებელი ქსოვილის, ძვლების, ხრტილის, კუნთების, სისხლის, სისხლძარღვების, გონადების, თირკმელებისა და ლიმფური სისტემის ფორმირებას. ამგვარად, ბავშვობის ასაკისთვის დამახასიათებელი კიბო არის ლეიკემიები, სარკომები და ემბრიონული სიმსივნეები. ემბრიონული სიმსივნეები აღმოცენდება საშვილოსნოში ყოფნის დროს. ეს სიმსივნეები მოიცავს პათოლოგიურ უჯრედებს, რომელიც ვლინდება მოუმწიფებელ ემბრიონულ ქსოვილში და მათ არ შესწევთ მომწიფების ან დიფერენციაციის უნარი (სრულად მომწიფებულ უჯრედებად გარდაქმნის უნარი). ემბრიონული სიმსივნეების დიაგნოსტიკა ხდება სიცოცხლის ადრეულ ეტაპზე (როგორც წესი 5 წლის ასაკამდე). ემბრიონული სიმსივნეების დასახელება ხშირად შეიცავს ტერმინს ბლასტური უჯრედი, რაც მიუთითებს უჯრედების მოუმწიფებელ ბუნებაზე. ემბრიონული სიმსივნეებია მაგალითად რეტინობლასტომა, ნეირობლასტომა და ვილმისის სიმსივნე (ნეფრობლასტომა).

ლეიკემია წარმოადგენს ყველაზე ხშირ ავთვისებიან პათოლოგიას ბავშვებში, რომელთა უმეტესობაც ვლინდება 2-5 წლის ასაკში. ლეიკემიის ყველაზე ხშირ ტიპს წარმოადგენს მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემია (ALL), რომელზეც მოდის ბავშვებში მთელი ლეიკემიის შემთხვევების 75% და მოზრდილთა შემთხვევების 67%. მართალია ყველა ტიპის ლეიკემიის სიმპტომები შეიძლება მსგავსი იყოს, მაგრამ სამკურნალო მიდგომები და მკურნალობაზე ბავშვების რეაქცია შეიძლება მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდეს.

ცენტრალური ნერვული სისტემის (CNS) სიმსივნეები ყველაზე ხშირი სოლიდური სიმსივნეებია ბავშვებში და მათზე მოდის კიბოს შემთხვევების 21% (მოზარდთა პოპულაციაში შემთხვევების (10%). თავის ტვინის სიმსივნეებზე ჩატარებული ჰისტოლოგიური კვლევები ყველა შემთხვევაში არ ადასტურებს მათ ავთვისებიან ბუნებას; თუმცა, კეთილთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაშიც კი შეიძლება გამოვლინდეს მათი გამანადგურებელი ეფექტები, მათი ანატომიური ლოკაციიდან გამომდინარე. ტვინის სიმსივნეების მკურნალობა ბავშვებში ხშირად დიდ სირთულეს წარმოადგენს, რადგან სამკურნალო საშუალებებს (მაგალითად რადიაციული თერაპია) განვითარებად ტვინზე ძალიან ცუდი ეფექტი შეიძლება ჰქონდეს, განსაკუთრებით 3 წელზე ნაკლები ასაკის ბავშვებში.

ლიმფომები, ჰოჯკინის და არა-ჰოჯკინის ქვეტიპების ჩათვლით, ვლინდება როგორც ბავშვებსა და მოზარდებში, ასევე მოზრდილებში. ლიმფომის ეს ქვეტიპები და მათი მკურნალობის თვალსაზრისით მიდგომები ხშირად განსხვავებულია სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფისთვის.

ბევრი პედიატრიული სოლიდური სიმსივნეები გამოვლენილი ბავშვებსა და მოზარდებში (თუმცა ძალიან იშვიათი შემთხვევები), როგორც წესი ვლინდება ხოლმე ზრდასრულ ინდივიდებშიც. ასეთი სიმსივნეები როგორიცაა ნეირობლასტომა, ვილმსის სიმსივნე, რაბდომიოსარკომა, რეტინობლასტომა, ოსტეოსარკომა და ევინგის სარკომა, ჰეპატოციტურალური კარცინომა ასევე შეიძლება გამოვლინდეს ბავშვებსა და მოზარდებში.

ბავშვობისა და მოზარდობის ასაკში კიბო ხშირად უკავშირდება ხოლმე ფიზიკური ზრდის სპეციფიურ პიკურ დროს და შეიძლება წარმოადგენდეს განვითარების კონკრეტულ ეტაპზე უჯრედული რეგულაციური მექანიზმების ცვლილებების შედეგს. ემბრიონული სიმსივნეები ყველაზე ხშირად თავს იჩენს 5 წლამდე ასაკში, მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემიები პატარა ბავშვებში და ძვლის სიმსივნეები კი - მოზარდებში. ზოგადად, ბავშვობისა და მოზარდობის ასაკში კიბო ძალიან სწრაფად მზარდია და 80%-ში ვლინდება შორეული მეტასტაზებით დიაგნოსტიკის პერიოდში. მთლიანად, კიბო 10%-25%-ში უფრო ხშირია თეთრკანიან ბავშვებში შავკანიან პოპულაციასთან შედარებით. ბიჭებს კიბოს განვითარების უფრო მეტი ალბათობა აღენიშნებათ, გოგონებთან შედარებით.

ეტიოლოგია

ბავშვებში კიბოს ეტიოლოგია უცნობია. ძალიან მცირე რაოდენობით ფაქტორებია ცნობილი, რომელიც ხელს უწყობს ამ პოპულაციაში კიბოს განვითარებას, მაგრამ ამ ფაქტორების სპეციფიურობა კიბოს სახეობების მიხედვით დადგენილი არ არის. მასპინძელი ორგანიზმის რიგი ფაქტორები, რომელთა შორის ბევრი გენეტიკური რისკ-ფაქტორი ან თანდაყოლილი პათოლოგიაა, გარკვეულ როლს უნდა თამაშობდეს ბავშვებში კიბოს ჩამოყალიბებაზე. სწორედ ამ ფაქტორებს შორის ინტერაქცია უნდა იწვევდეს სავარაუდოდ კიბოს, რაც მიუთითებს მის მულტიფაქტორულ ეტიოლოგიაზე. ამ წინაპირობის გათვალისწინებით, შეიძლება ითქვას, რომ კიბო ვითარდება ადამიანის წინასწარგანწყობის ფაქტორებიდან და ამ ფაქტორების გარემო ფაქტორებთან ურთიერთქმედების საფუძველზე.

მრავალფეროვანი მიზეზობრივი მოდელი გამოიყენება ეპიდემიოლოგიური კვლევების ინტერპრეტაციისთვის. მაგალითად, ლაბორატორიული და ეპიდემიოლოგიური კვლევები შეიძლება მიუთითებდეს გარკვეული ქიმიური სუბსტანციების ან მაიონიზებული რადიაციის მიზეზობრივ კავშირზე ლეიკემიასთან, თუმცა აღსანიშნია, რომ ყველა ბავშვს (ვინც განიცდის ამ ფაქტორების ზემოქმედებას) არ უვითარდება აღნიშნული დაავადება. დამატებითი კვლევები არის საჭირო იმის დასადგენად თუ რა დამატებითი ფაქტორებთან ურთიერთქმედებისას იწვევს ქიმიური სუბსტანციები კიბოს განვითარებას.

გენური ფაქტორები

ონკოგენები და სიმსივნის-დამთრგუნველი გენები განაპირობებს ბავშვებში კიბოს განვითარებას. პროტეინების პროტო-ონკოგენების კოდი ეხმარება ორგანიზმს ნორმალური უჯრედული ზრდის და დიფერენციაციის პროცესის რეგულირებაში. ამ კოდის მუტაციის შემთხვევაში, პროტო-ონკოგენები გარდაიქმნება ონკოგენებად, რომელიც, თავის მხრივ, ხელს უწყობს ნორმალური უჯრედების სიმსივნურ უჯრედებად გარდაქმნას. სპეციფიური ონკოგენების ცვლილებები

ინვეს უჯრედული ციკლის დისრეგულაციას. პედიატრიულ კიბოსთან მიმართებაში იდენტიფიცირებული ონკოგენის მაგალითია MYCN, რომელიც ჩართულია ნეირობლასტომის და გლიობლასტომის ფორმირებაში. სიმსივნის-დამთრგუნველი გენები არის დამცველობითი გენები, რომელიც ჩვეულებრივ თრგუნავს კიბოს უჯრედის პროლიფერაციას. თუმცა შესაძლოა ამ გენებმა დაკარგოს ეს სუპრესიული ფუნქცია. როდესაც სიმსივნის სუპრესორული გენის ორივე ასლში ვლინდება მუტაცია, ნორმალური უჯრედის ფუნქცია იკარგება და კიბო იწყებს განვითარებას. ამ კიბოს გამოვლინება შეიძლება მოხდეს ოსტეოსარკომის, ლეიკემიის, რაბდომიოსარკომის, რეტინობლასტომის და ვილმსის სიმსივნის სახით.

ქრომოსომულ აბერაციაში ჩართული სხვა გენეტიკური ფაქტორები არის როგორც ჩანასახოვანი ასევე შექნილი ანომალიები. ეს ქრომოსომული ანომალიები მოიცავს ანეუპლოიდს, ამპლიფიკაციებს, ნაშლას და ტრანსლოკაციას. ზოგიერთი ქრომოსომული დარღვევა და თანდაყოლილი მალფორმაცია ასოცირდება პედიატრიული კიბოს განვითარებასთან; თუმცა, მექანიზმი ამ ეტაპისთვის უცნობია. ტრისომია 21 (დაუნის სინდრომი) ყველაზე ხშირი გენეტიკური პათოლოგიაა დაკავშირებული მწვავე ლეიკემიის განვითარებასთან. დაუნის სინდრომის მქონე ბავშვებში მწვავე ლიმფობლასტური და მიელოგენური ლეიკემიის განვითარების რისკი 10-20-ჯერ არის მომატებული და ასევე უფრო მაღალია მწვავე მეგაკარიოციტული ლეიკემიის განვითარების რისკიც. რისკი ყველაზე მაღალია 1-4 წლის ასაკში. ლეიკემიის რისკი ასევე მატულობს თანდაყოლილი მალფორმაციის მქონე ბავშვების შემთხვევაშიც (ცირკულაციური სისტემის მალფორმაცია).

ვილმსის სიმსივნე შეიძლება გამოვლინდეს სხვა თანდაყოლილი პათოლოგიებთან კომბინაციაში, მათ შორის არის ანრიდია ანუ თვალის ფერადი გარსის თანდაყოლილი არარსებობა, ორსქესიანი გენიტალიები და ინტელექტუალური უუნარობა (WAGR სინდრომი). WAGR სინდრომი გამოწვეულია ქრომოსომა 11-ის მოკლე მხარში მუტაციებით. ეს რეგიონი მოიცავს ვილმსის სიმსივნის გენს (WT1) და PAX6 გენს, რომელიც ასოცირდება ოკულარულ მოძრაობასთან. ვილმსის სიმსივნე ასევე ასოცირდება ნეიროფიბრომატოზთან და ბეკვის-ვიედემანის სინდრომთან. თუმცა, ვილმსის სიმსივნის შემთხვევების უმეტესობა არ ვლინდება ბავშვებში თანდაყოლილი რომელიმე სინდრომის ფონზე.

პოპულაციაზე-დაფუძნებული კვლევები მიუთითებს, რომ ნერვული თანდაყოლილი მალფორმაციის მქონე ბავშვები კიბოს მომატებული რისკის მატარებელნი არიან, ცენტრალური ნერვული სისტემის კიბოს რისკის ჩათვლით. ამასთან, თანდაყოლილი მალფორმაციების მქონე (ცენტრალური ნერვული სისტემის, თვალის, ყურის, სახის ან კისრის ჩათვლით) ბავშვების დაძმები ასევე იმყოფებიან კიბოს მომატებული რისკის ქვეშ არადაავადებული ბავშვების დედ-მამიშვილებთან შედარებით.

რეტინობლასტომა, თვალის ავთვისებიანი ემბრიონული სიმსივნე, მომდინარეობს ქრომოსომა 13-ის (რომელიც წარმოადგენს RB1 გენის ლოკუსს, ანუ სიმსივნის-დამთრგუნველი გენის) გრძელ მხარში მონაკვეთების ნაშლიდან. ნაშლა შეიძლება იყოს განვითარების ეტაპზე მუტაციის ან შექნილი მუტაციის შედეგი. განვითარების დროს ნაშლა ასოცირდება ოჯახურ რეტინობლასტომასთან, ხოლო შექნილი ნაშლა ამ დაავადების სპორადულ შემთხვევებთან.

ტრანსლოკაცია ანუ ქრომოსომული მასალის გაცვლა არაჰომოლოგიურ ქრომოსომებს შორის, ასევე ასოცირდება ბავშვებისა და მოზარდების კიბოსთან. ყველაზე ცნობილი ქრომოსომული ტრანსლოკაციის სახეა ფილადელფიის ქრომოსომა, რომელიც მოიცავს ქრომოსომა 9 და 22-ს. ფილადელფიის ქრომოსომა იწვევს BCR-Abl შერწყმის პროტეინის პროდუქციას, რომელიც აჩქარებს უჯრედის დაყოფას და თრგუნავს DNA-ის გაჯანსაღებას (შეკეთებას). ეს პროცესი ხშირად ვლინდება ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემიისა და ზოგიერთი მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემიის შემთხვევებში. ქრომოსომული ტრანსლოკაციები ასევე ხშირად აღინიშნება სარკომის შემთხვევაში.

რამდენიმე ერთ-გენიანი პათოლოგია ასოცირდება ბავშობისა და მოზარდობის პერიოდში კიბოს განვითარებასთან. ფანკონის ანემია და ბლუუმის სინდრომი წარმოადგენს აუტოსომულ რეცესიულ მდგომარეობას, რომელიც წარმოადგენს სიცოცხლის მოგვიანებით ეტაპზე კიბოს განვითარების რისკს. ფანკონის ანემია იწვევს DNA-ის აღდგენის ცვლილებას და ამ პათოლოგიის მქონე უმეტეს ადამიანებს უვითარდებათ მწვავე მიელოგენური ლეიკემია. ბლუუმის სინდრო-

მი ინვესტს ქრომოსომულ სისუსტეს, რაც ზრდის მუტაციების რისკს. ეს პათოლოგია ასოცირდება ფართო სპექტრის კიბოს განვითარებასთან ლეიკემიების, ლიმფომების და კარცინომების ჩათვლით.

ლი-ფრაუმენის სინდრომი (LFS) არის აუტოსომულ დომინანტური პათოლოგია, რომელიც მოიცავს სიმსივნურ პროტეინ **p53 (TP53)** გენში მუტაციას, ეს გენი არის სიმსივნის დამორგუნველი გენი ლოკალიზებული ქრომოსომა 27-ის მოკლე მხარზე. **TP53** მუტაციის მატარებელი ადამიანების შემთხვევაში ბავშვობისა და ზრდასრულობის პერიოდში კიბოს განვითარების რისკი გაზრდილია არამატარებელ პოპულაციასთან შედარებით. ბავშვები და მოზრდილები ასეთ ოჯახებში არიან რბილის ქსოვილის სარკომის, ძუძუს კიბოს, ლეიკემიის, ოსტეოსარკომის, მელანომის და სნორი ნაწლავის, პანკრეასის, თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის და ტვინის კიბოს განვითარების რისკის ქვეშ. **LFS**-ის მქონე ინდივიდები ასევე არიან მრავლობითი პირველადი კიბოს მომატებული რისკის ქვეშ.

მომატებული ოჯახური რისკი ასევე ნაწილი იქნა ზოგიერთი პედიატრიული კიბოს შემთხვევაში. თუმცა მათი დიდი უმეტესობა არ ხასიათდება ერთ-გენთან შეჭიდული პათოლოგიის გენეტიკური გადაცემით, მაინც გაზიარებულ გენეტიკურ და გარემო რისკ-ფაქტორებს გარკვეული ნვლილი შეაქვთ ოჯახური რისკის გაზრდაში. ლეიკემიით დაავადებული დედ-მამიშვილის მქონე ბავშვს ლეიკემიის განვითარების **2-4-ჯერ** მეტი რისკი აღენიშნება ჯანმრთელი და-ძმების მყოფ ბავშვებთან შედარებით, ლეიკემიის შემთხვევები მონოზიგოტურ ტყუპებში რისკი არის **25%-მდე**. მიუხედავად იმისა, რომ მგრძობელობის გენის ლოკუსები იდენტიფიცირებულია **ALL**-ზე, მათზე დაყრდნობით შესაძლებელია მხოლოდ და-ძმებს შორის **ALL**-ის განმეორების ოჯახური რისკის შედარებით მცირე ნაწილი. ამასთან, დღეს აღმოუჩენელი გენეტიკური ლოკუსები სავარაუდოდ ასევე უნდა თამაშობდეს გარკვეულ როლს ოჯახური რისკის შექმნაში. მოზრდილთა კიბოს მემკვიდრეობა მთელი ცხოვრების მანძილზე გაზრდილია, როგორც მონოზიგოტურ ასევე დიზიგოტურ ტყუპებში.

ბავშვებსა და მოზარდებში კიბო ასოცირდება ნაკლებ გენეტიკურ მუტაციებთან მოზრდილთა კიბოს შემთხვევებისგან განსხვავებით; თუმცა, პედიატრიულ კონტიგენტში კიბოსთან მიმართებაში წინასწარგანმანწყობელი მუტაციები ამჟამადაც კვლევის საგანია. მიმდინარე კვლევით აღმოჩენილია მეტი მემკვიდრული მუტაციები კიბოს მქონე ბავშვებსა და მოზარდებში, ამ პათოლოგიის არ მქონე ინდივიდებთან შედარებით. მემკვიდრული მუტაციების მქონე ბავშვებისა და მოზარდების ნახევარზე მეტ შემთხვევაში არ ფიქსირდება კიბოს ოჯახური ანამნეზი.

ინდივიდუალურ გენში მუტაციები ასევე შეიძლება იყოს ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციის მიზეზი, რაც, თავის მხრივ, ზრდის ინდივიდების კიბოს მიმართ მონყვლადობას. მაგალითად, ჰისტონის პროტეინების მაკოდირებელ გენებში მუტაციებს შეუძლია სხვა გენების ექსპრესიის დაქვეითება ამ გენების თანმიმდევრობის ცვლილების გარეშე. ამ დაქვეითებულ ექსპრესიას შეუძლია შეცვალოს უჯრედის დიფერენციაცია, რასაც შესაძლოა მოჰყვეს კიბოს განვითარება. ასეთი ეპიგენეტიკური ცვლილებები გამოკვლეული იქნა დიფუზური შინაგანი (პონტინური) გლიომისა (**DIPG**) (ეს არი განუკურნებელი ტვინის სიმსივნე) და სარკომის განვითარებასთან მიმართებაში.

გარემო ფაქტორები

თუკი მოზრდილებში ბევრი სახის კიბოს განვითარება არის დაკავშირებული გარემო აგენტების ზემოქმედებასთან, ბავშვებში ეს ასე ცალსახა არ არის - მცირე რაოდენობით სიმსივნის შემთხვევაში აღინიშნება ასეთი ძლიერი კავშირები. ლატენტური პერიოდის ხანგრძლივობიდან გამომდინარე (რაც საჭიროა ზემოქმედებიდან კიბოს ჩამოყალიბებამდე), სავარაუდოა, რომ კანცეროგენების ადრეული ზემოქმედება არ უნდა ინვესტდეს კიბოს განვითარებას, სანამ ბავშვი არ აღწევს ზრდასრულ ასაკს. დღეისათვის მაღალი დოზებით და მაღალი დოზა სიხშირის მაინიზებული გამოსხივებით ზემოქმედება განიხილება, როგორც ბავშვთა ლეიკემიის განვითარების რისკ-ფაქტორები. სხვა მრავალი შესაძლო გარემო ფაქტორი ასევე იქნა გამოკვლეული. ამ კვლევების შედეგები შერეულია და რაიმე მიზეზობრივი კავშირი ბავშვობის კიბოსთან მიმართებაში ვერ იქნა დადგენილი.

პრენატალური ზემოქმედება

ზოგიერთი მედიკამენტის პრენატალური ზემოქმედება იქნა დაკავშირებული ბავშვობის ასაკში კიბოს განვითარებასთან. ამ კუთხით ყველაზე კარგად აღწერილი მედიკამენტი არის დიეთილსტილბესტროლი (DES), რომელიც ადრე გამოიყენებოდა სპონტანური აბორტების თავიდან აცილების მიზნით (ადრე აბორტების ანამნეზის მქონე ქალებში). 1971 წელს DES შეფასდა როგორც ტრანსპლაცენტური ქიმიური კარცინოგენი, რადგან მცირე რაოდენობით იმ ქალების შვილებს, რომლებიც ამ მედიკამენტს ღებულობდნენ, გამოუვლინდათ ვაგინალური და საშვილოსნოს ყელის ადენოკარცინომა. ამის შემდეგ, სხვა კვლევები განხორციელდა იმ მედიკამენტებთან მიმართებაში, რომლებიც ფეხმძიმე ქალებში გამოიყენება ხოლმე. კვლევების მიზანი იყო ამ ქალების შთამომავლებში კიბოს განვითარების რისკის დადგენა, თუმცა აღნიშნული რისკი არ დაფიქსირდა არცერთ სხვა მედიკამენტთან მიმართებაში. ადრეული კვლევები სავარაუდოს ხდიდა ანტენატალურ პერიოდში რენტგენოლოგიური სხივების ზემოქმედებასა და ბავშვებში კიბოს განვითარებას შორის კავშირის არსებობას, მაგრამ ამჟამინდელი კვლევებით და არსებული ლიტერატურით მოსალოდნელი კავშირი არ დასტურდება. 2006 წელს Office of U.S. Surgeon General-მა გამოთქვა ვარაუდი ბავშვობის ლეიკემიას, ლიმოფმას და ტვინის სიმსივნესა და პრენატალურ ან პოსტნატალურ პერიოდში თამბაქოს ზემოქმედებას შორის შესაძლო კავშირის შესახებ.

ამჟამად, ჩატარებული მეტა-ანალიზით სავარაუდოა, რომ პარენტერალური გზით პესტიციდების და სხვა პოტენციური გარემო ტოქსინების ზემოქმედება ფეხმძიმობამდე ან ფეხმძიმობის პერიოდში უნდა უკავშირდებოდეს ბავშვობის პერიოდში კიბოს განვითარებას. ამჟამინდელი კვლევებით სავარაუდოა, რომ ლეიკემიის და ლიმოფომის რისკი იზრდება პრენატალურ პერიოდში დედაზე პესტიციდების ზემოქმედებისას და ტვინის სიმსივნის განვითარების რისკი იზრდება დაბადებამდე ან მის შემდეგ პატერნისტული ზემოქმედებისას (ოკუპაციური ან საყოფაცხოვრებო მოხმარების ფონზე). თუმცა European Population-Based კვლევის შედეგებით სავარაუდოა არ აღმოჩნდა მსგავსი ასოციაციის არსებობა პესტიციდების პარენტერალურ ზემოქმედებასა და ბავშვებში ტვინის კიბოს განვითარებას შორის. ამის საწინააღმდეგოდ, 1426 შემთხვევის ჩატარებული მეტა-ანალიზით ნეირობლასტომასთან მიმართებაში, ვერ მოხერხდა პესტიციდების პატერნულ ოკუპაციურ ზემოქმედებასა და დაავადების განვითარებას შორის კავშირის დადგენა. იტალიაში ჩატარებული შემთხვევა-კონტროლირებადი კვლევით სავარაუდოა აღმოჩნდა, რომ დედაზე თმის საღებავისა და ოკუპაციური ქიმიკატების ზემოქმედება კავშირში უნდა ყოფილიყო ნეირობლასტომის რისკის მატებასთან.

ბავშვობის ასაკში ზემოქმედება

მაიონიზებული რადიაციის, მედიკამენტებისა და ვირუსების ზემოქმედება ბავშვობის ასაკში ასოცირდება კიბოს განვითარების რისკთან. მიუხედავად იმისა, რომ ეს კავშირი კარგად არის დადგენილი მაღალი დოზით მაიონიზებელ რადიაციასთან მიმართებაში, ნაკლები მტკიცებულებები არსებობს შედარებით მცირე დოზებთან დაკავშირებით. რეტროსპექტული კვლევებით ნაჩვენებია იქნა მნიშვნელოვანი დადებითი კორელაცია რადიოთერაპიის (კიბოს მკურნალობა) და დიაგნოსტიკური საშუალებების რადიაციის ზემოქმედების ფონზე რადიაციით-გამონეულ ავთვისებიან პათოლოგიებსა და ბავშვობის ასაკში კიბოს განვითარებას შორის. შემთხვევა-კონტროლირებადი კვლევის მიხედვით ფინეთში ლეიკემიის მქონე 1000-ზე მეტ ბავშვში (რომელთა ასაკი იყო 15 წელზე ნაკლები) არ ვლინდებოდა კავშირი ბავშვების ლეიკემიასა და ანამნეზში გამა რადიაციას შორის. თუმცა ამ კვლევამ აჩვენა ლეიკემიის რისკის მატება მომატებული დოზებით რადიაციის გამოყენების შემთხვევაში 2-7 წლის ასაკის ბავშვებში. ამასთან, ამ კვლევამ აჩვენა დადებითი ასოციაცია მაღალი ჰიპერდიპლოიდური მახასიათებლების მქონე ლეიკემიასა და რადიაციის დოზას შორის. მსგავსი მომატებული რისკი ასევე აღმოჩენილ იქნა სხვა გენეტიკური მახასიათებლებით ლეიკემიის შემთხვევაშიც. მცირე რაოდენობით კვლევები შეისწავლის ბავშვებს ხანგრძლივი დროის განმავლობაში - რათა ინახოს ნარჩუნდება თუ არა კიბოს რისკი მომდევნო წლებშიც. ასევე საჭიროა უფრო სრულყოფილი მეთოდოლოგიების შემუშავება აღნიშნული რისკის დასადგენად.

მოზრდილებში მედიკამენტებისა და გარემო აგენტების გავლენა კიბოს განვითარებაზე ასევე შეიძლება განხილული იქნას როგორც ბავშვებში კიბოს განვითარების რისკ-ფაქტორი. ბავშვობის პერიოდში არასპეციფიური საყოფაცხოვრებო პესტიციდებისა და ინსექტიციდების ზემოქმედება ასოცირდება ლეიკემიის განვითარებასთან.

ბავშვობაში კიბოს განვითარებასა და რადონის 34-36 ზემოქმედებას და ელექტრომაგნიტურ ველების ზემოქმედებას შორის კავშირის შესწავლა წარმოადგენს ბევრი ეპიდემიოლოგიური კვლევის ამოცანას, თუმცა რაიმე საბოლოო დასკვნა ამ მიმართულებით ჯერ შემუშავებული არ არის. 2007 წელს WHO-ს ექსპერტთა ჯგუფის მიერ მოწოდებული იქნა ანგარიში, რომლის მიხედვით არ დასტურდება რაიმე დამაზიანებელი ეფექტი დაბალი დოზით მაგნიტური ველების ზემოქმედებისას. 1997-2003 წლის კვლევების მიმოხილვა აჩვენებს, რომ მაგნიტური ველის ზემოქმედება მაინც შეიძლება ასოცირდებოდეს ბავშვობის ასაკში ლეიკემიის ინციდენსის ზრდასთან.

მყარი ასოციაცია იქნა ნანახი ვირუსებსა და ბავშვებში კიბოს განვითარებას შორის, კერძოდ ეპშტეინ-ბარის (EBV) ვირუსსა და ბურკიტის ლიმფომის, ნაზოფარინგეული კარცინომისა და ჰოჯკინის დაავადების განვითარებას შორის. შეძენილი იმუნოდეფიციტური სინდრომის (AIDS) მქონე ბავშვები ხასიათდებიან არა-ჰოჯკინის ლიმფომის და კაპოშის სარკომის განვითარების მომატებული რისკით. თუმცა მაღალი აქტივობის ანტირეტროვირუსული თერაპიის გამოყენების (HAART) ფონზე ამჟამად AIDS-სთან შეჭიდული ავთვისებიანობის ინციდენსი მნიშვნელოვნად არის დაქვეითებული, თუმცა ამჟამინდელი მტკიცებულება მიუთითებს, რომ არა-AIDS-შეჭიდული ავთვისებიანი პათოლოგიების მაჩვენებელი, იზრდება HAART-ის მკურნალობაზე მყოფ ბავშვებსა და მოზარდებში. ჰიპოთეტური მექანიზმებია ოქსიდაციური სტრესი და ნაადრევი დაბერება, რომელიც გამოწვეულია შემცირებული ტელომერებით, რაც წარმოადგენს HAART-ის არასასურველ ეფექტს.

პროგნოზი

კიბოს დიაგნოზის მქონე ბავშვებისა და მოზარდების დაახლოებით 85%-ში აღინიშნება გამომჯობინებელი პროგნოზი. სიკვდილობის მაჩვენებელი 1969 წლიდან მოყოლებული შემცირდება 6.5-დან 2.3-მდე ყოველ 100000 მოსახლეზე, რაც მკურნალობაში მიღწევებისა და დიდი რაოდენობით ჩატარებული კლინიკური კვლევების შედეგი უნდა იყოს.

პედიატრიულ ონკოლოგიაში გამოჯანმრთელების გაუმჯობესების განმაპირობებელი ზოგიერთი ფაქტორი არის კომბინირებული ქიმიოთერაპიისა და მულტიმოდალური სამკურნალო მიდგომების გამოყენება სოლიდური სიმსივნის მქონე ბავშვებში. ამასთან, კიბოს მქონე პედიატრიულ პოპულაციაზე მომუშავე კვლევითი ცენტრების არსებობა, სამკურნალო ინსტიტუტებს შორის თანამშრომლობა და კომბინირებული კვლევითი ჯგუფების ჩამოყალიბება იძლევა წარმატებული სამკურნალო რეჟიმების შემუშავების საშუალებას. ამჟამად, მაგალითად Children's Oncology Group (COG)-ს მიერ ტარდება კვლევა აშშ-ს 180-ზე მეტ საავადმყოფოში და ამ კვლევისთვის სახსრებს უზრუნველყოფს National Cancer Institute-I CureSearch for Children's Cancer-ის საშუალებით. კლინიკური კვლევები სულ უფრო მეტად ფოკუსირდება ეფექტურ, მიზანმიმართულ მცირე გვერდითი ეფექტების მქონე მკურნალობის რეჟიმების შემუშავებაზე. მკურნალობის გვერდითი ეფექტები უკეთესად იმართება საექთნო და დამხმარე მოვლის გაუმჯობესების გზით, კიბოს მკურნალობის ფსიქოლოგიური ეფექტების გათვალისწინების გზით და ხანგრძლივი მეთვალყურეობის გზით, რაც იძლევა მკურნალობის გვიანი ეფექტების იდენტიფიცირების საშუალებას. მცირე ასაკის ბავშვები განსაკუთრებით მოწყვლადი არიან მკურნალობის ხანგრძლივი ეფექტების თვალსაზრისით. დამხმარე მოვლაზე გზამკვლევი იძლევა რეკომენდაციებს კიბოს მკურნალობის მწვავე გვერდითი ეფექტების მართვასთან დაკავშირებით. ასევე არის ხელმისაწვდომი კიბოს გადარჩენილი ბავშვებისა და მოზარდების ხანგრძლივი მეთვალყურეობისთვის გზამკვლევიც.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- American Cancer Society (ACS). Cancer facts and figures 2017. Author: Atlanta; 2017.
- Howlader N, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2013. National Cancer Institute: Bethesda, MD; 2016 [Available at] http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/ [based on Nov 2015 SEER data submission].
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30.
- National Cancer Institute (NCI). Adolescents and young adults with cancer. [Available at] <http://www.cancer.gov/cancertopics/aya/types>.
- Ghantous A, et al. Characterizing the epigenome as a key component of the fetal exposome in evaluating in utero exposures and childhood cancer risk. *Mutagenesis.* 2015;30(6):733–742.
- Turner MC, Wigle DT, Krewski D. Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2010;118(1):33–41.
- Plon SE, Malkin D. Childhood cancer and heredity. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. ed 6. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2011:17–37.
- Margolin JF, et al. Acute lymphoblastic leukemia. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. ed 6. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2011:518–565.
- Sun Y, Overvad K, Olsen J. Cancer risks in children with congenital malformations in the nervous and circulatory system—a population-based cohort study. *Cancer Epidemiol.* 2014;38(4):393–400.
- Fernandez C, et al. Renal tumors. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. ed 6. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2011:861–885.
- Sun Y, et al. Cancer risk in siblings of children with congenital malformations. *Cancer Epidemiol.* 2016;44(1):59–64.
- Alvarnez JC, et al. Acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Comp Canc Netw.* 2012;10(7):858–914.
- Mai PL, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute LiFraumeni syndrome cohort. *Cancer.* 2016;122(23):3673–3681.
- Kharazmi E, et al. Familial risks for childhood acute lymphoblastic leukaemia in Sweden and Finland: far exceeding the effects of known germline variants. *Br J Haematol.* 2012;159(5):585–588.
- Mucci LA, et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. *JAMA.* 2016;315(1):68–76.
- Zhang J, et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2336–2346.
- Lewis PW, Allis CD. Poisoning the “histone code” in pediatric gliomagenesis. *Cell Cycle.* 2013;12(20):3241–3242.
- Lu C, et al. Histone H3K36 mutations promote sarcomagenesis through altered histone methylation landscape. *Science.* 2016;352(6287):844–849.
- Hsu WL, et al. The incidence of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950-2001. *Radiat Res.* 2013;179(3):361–382.
- Van Maele-Fabry G, Hoet P, Lison D. Parental occupational exposure to pesticides as risk factor for brain tumors in children and young adults: a systematic review and metaanalysis. *Environ Int.* 2013;56:19–31.

- **Vinson F, et al. Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup Environ Med.* 2011;68(9):694–702.**
- **Febvey O, et al. Risk of central nervous system tumors in children related to parental occupational pesticide exposures in three European case-control studies. *J Occup Environ Med.* 2016;58(10):1046–1052.**
- **Moore A, Enquobahrie DA. Paternal occupational exposure to pesticides and risk of neuroblastoma among children: a metaanalysis. *Cancer Causes Control.* 2011;22(11):1529–1536.**
- **Parodi S, et al. Risk of neuroblastoma, maternal characteristics and perinatal exposures: the SETIL study. *Cancer Epidemiol.* 2014;38(6):686–694.**

თავი 15

ნერვული სისტემის სტრუქტურა და ფუნქცია

ნერვული სისტემა მნიშვნელოვანი სტრუქტურაა, რომელიც პასუხისმგებელია გარემოსთან ურთიერთქმედებაზე და ასევე ორგანიზმის ორგანოებს, კუნთებსა და ჯირკვლებში აქტივობების კონტროლზე. ეს არის რთული სტრუქტურებისგან შემდგარი ქსელი, რომელიც ახდენს ელექტრული და ქიმიური სიგნალების გაცვლას თავის ტვინსა და სხეულის სხვა ორგანოებსა და ქსოვილებს შორის.

ნერვული სისტემის ორგანიზების მიმოხილვა

მიუხედავად იმისა, რომ ნერვული სისტემის კომპონენტები ინდივიდუალურად განიხილება მათი ფუნქციის უკეთ გაგების გაადვილების მიზნით, მნიშვნელოვანია გვესმოდეს, რომ ნერვული სისტემის ეს ცალკეული ნაწილები ფუნქციონირებს როგორც ერთი მთლიანი სისტემა. ზოგადად, ნერვული სისტემა იყოფა ცენტრალურ ნერვულ სისტემადა და პერიფერიულ ნერვულ სისტემადა. ცენტრალური ნერვული სისტემა (CNS) შედგება თავის ტვინისა და ზურგის ტვინისაგან, რომელიც დაცულია თავის ქალასა და ხერხემალში. პერიფერიული ნერვული სისტემა (PNS) შედგება კრანიალური ნერვებისგან, რომელიც გამოდის ტვინიდან და გადის თავის ქალაში არსებულ ხერხელებში და ზურგის ტვინის ნერვებისგან, რომელიც გამოდის ზურგის ტვინიდან და გადის მალთაშუა სივრცეებში. PNS გზები შეიძლება დაიყოს აღმავალ, აფერენტულ გზებად, რომელიც ატარებს სენსორულ ინფორმაციას CNS-ისკენ და დაღმავალ, ეფერენტულ გზებად, რომელიც აინერვირებს ეფექტორულ ორგანოებს, როგორცაა ჩონჩხის კუნთები, გულის კუნთი და გლუვი კუნთები, ასევე ჯირკვლები. უმეტესი პერიფერიული ნერვები შედგება როგორც აფერენტული ასევე ეფერენტული გზებისგან. კრანიალური ნერვები უფრო ზუსტად განიხილება როგორც მოდიფიცირებული ზურგის ტვინის ნერვები. კრანიალური ნერვები აკონტროლებს მოტორულ და სენსორულ ფუნქციების ზურგის ტვინის მსგავსად, მაგრამ ასევე ასრულებს სპეციალურ სენსორულ ამოცანებს როგორცაა გემოს შეგრძნება, ყნოსვა, მხედველობა და სმენა.

ფუნქციურად PNS შეიძლება დაიყოს სომატურ ნერვულ და აუტონომურ ნერვულ სისტემებად. სომატური ნერვული სისტემა შედგება მოტორული და სენსორული გზებისგან, რომელიც არეგულირებს ჩონჩხის კუნთების ნებით მოძრაობას. აუტონომიური ნერვული სისტემა (ANS) ასევე შედგება მოტორული და სენსორული კომპონენტებისგან და ჩართულია ორგანიზმის შიდა გარემოს (ვისცერალურ) რეგულირებაში ორგანოთა სისტემების კონტროლის გზით. ANS შემდგომ იყოფა სიმპათიკურ და პარასიმპათიკურ ნაწილებად. მიუხედავად იმისა, რომ ANS-ის ასპექტების უმეტესობა უნებლიეა, ზოგიერთი აქტივობა შეიძლება კონტროლდებოდეს გონების მეშვეობით ბიოუკუკავშირის ტექნიკის საშუალებით ან მის გარეშე.

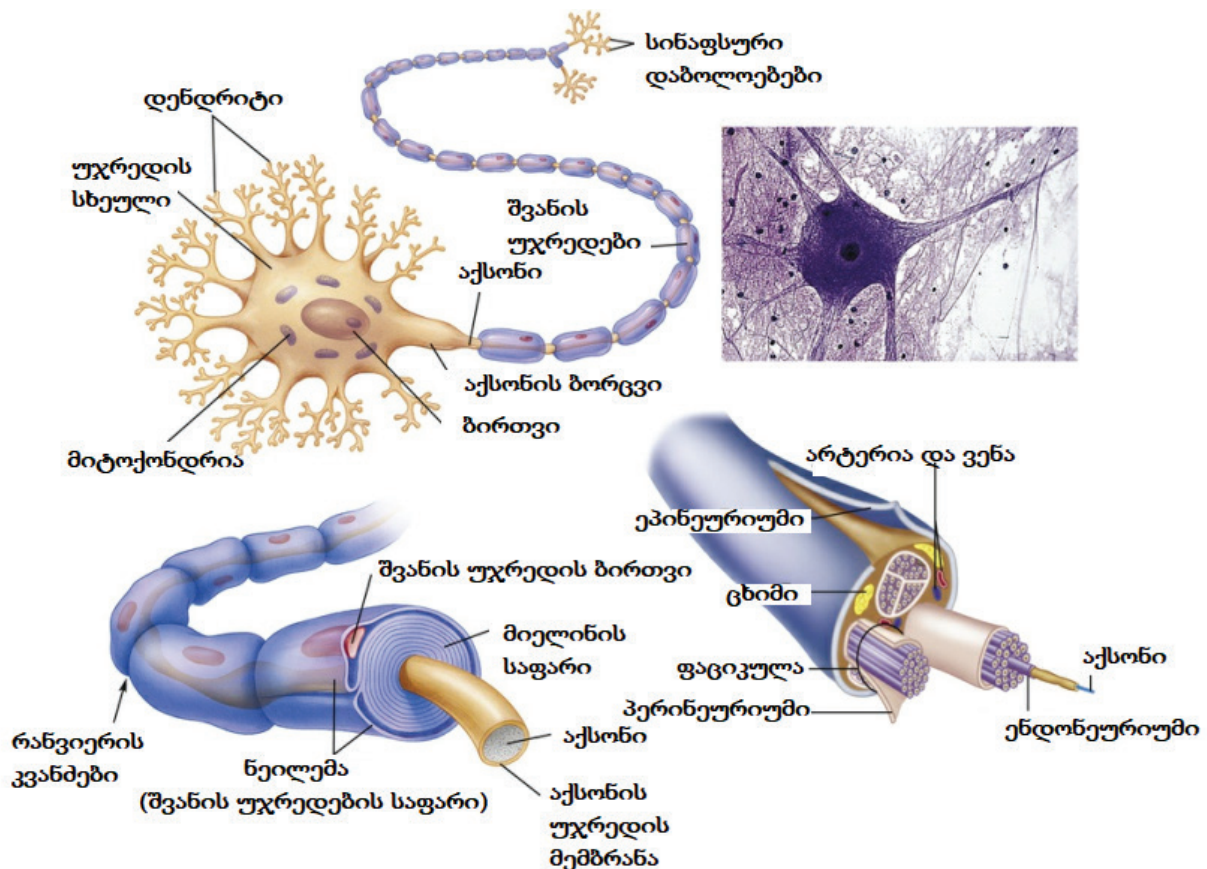
ნერვული სისტემის უჯრედები

ორი ბაზისური ტიპის უჯრედი განირჩევა ნერვულ ქსოვილში: ნეირონები და დამხმარე ნეიროგლია. ნეირონი ეს არის ელექტრულად აქტიური უჯრედი და გადასცემს ელექტრულ ან ქიმიურ ინფორმაციას ნეირონებს შორის ან ნეირონებიდან ეფექტორ ორგანოებზე. ნეიროგლიის უჯრედები წარმოადგენს ნეირონების სტრუქტურულ მხარდაჭერას, დაცვით და კვებით ნაწილს ნეირონებისას და ხელს უწყობს ნეიროტრანსმისიას. ნეიროგლიური უჯრედები მოიცავს ცნს-ში არსებულ ასტროციტებს, მიკროგლიას და ოლიგოდენდროციტებს და PNS-ში არსებულ შვანისა (ნეირილემა) და სატელიტურ უჯრედებს.

ნეირონები

მარტო ან ჯგუფში მოქმედი ნეირონები შეიცნობს გარემო ცვლილებებს და ამგვარად დინამიკაში უზრუნველყოფს ორგანიზმის პასუხს მდგრადი მდგომარეობის შესანარჩუნებლად. ნეირონული სტრუქტურები მნიშვნელოვნად განსხვავდება ერთმანეთისგან და თითოეული ნეირონი ადაპტირებულია სპეციალური ფუნქციის შესანარჩუნებლად. ამასთან ნეირონები განსხვავდება ფუნქციის მიხედვითაც. ნეირონები შედგება (სურათი 15.1) სამი ძირითადი კომპონენტისგან: უჯრედის სხეული (სომა), დენდრიტები (უჯრედის თხელი ბოჭკოვანი ტოტები) და აქსონები. უმეტესი ნეირონების უჯრედის სხეული, იმ ნეირონებისავე კი, რომლებიც გრძელდება პერიფერიული ნერვების სახით, ლოკალიზებულია CNS-ში. ცნს-ში უჯრედული სხეულების მკვრივ ერთობას ბირთვები ეწოდება. PNS-ში, უჯრედის სხეულები შეიძლება აღმოჩენილ იქნას ჯგუფებში, რომელთაც განგლია ანუ პლექსუსები (რელეს ნერვების ჯგუფი) ეწოდება. დენდრიტები არის წანაზარდები, რომელიც ატარებს ნერვულ იმპულსებს უჯრედის სხეულისკენ. დენდრიტული ზონა არის ნეირონის მიმდებარე ნაწილი, რომელიც იღებს სტიმულს და ამასთან ავრცელებს ან ამცირებს მათ გამტარობას. აქსონი არის გრძელი ნაწილი, რომელიც ატარებს ნერვულ იმპულსებს უჯრედის სხეულიდან პერიფერიისკენ. აქსონის უჯრედის სხეულის დატოვებისას, აქსონის ბორცვი გადადის კონუსის ფორმაში. აქსონის ბორცვის პირველ ნაწილს აქვს სტიმულაციის ყველაზე დაბალი ბარიერი, ამიტომ მოქმედების პოტენციალი ხშირად იწყება იქ. დივერგენციის პრინციპი არის აქსონალური ტოტების უნარი ზეგავლენა მოახდინოს სხვადასხვა სახის ნეირონზე. ტერმინი კონვერგენცია გამოიყენება მაშინ, როდესაც სხვადასხვა რაოდენობის ნეირონის ტოტები "ერთდება" და გავლენას ახდენს ერთ ნეირონზე.

სურათი 15.1 ტიპური ნეირონის სტრუქტურა



ნეირონის ტიპური უჯრედული შემადგენლობა მოიცავს მიკრომილაკებს (გადააქვს სუბსტანციები უჯრედის შიგნით), ნეიროფიბრილებს (თხელი მხარდამჭერი ბოჭკოები, რომელიც გამოდის ნეირონებიდან), მიკროფილამენტებს (პროტეინები, რომელიც სავარაუდოდ ჩართული უნდა იყოს უჯრედული პროდუქტების ტრანსპორტირებაში) და ნისლისებურ სხეულებს (ენდოპლაზმური რეტიკულუმი და რიბოსომები). ეს სტრუქტურები ჩართულია პროტეინის სინთეზში. ამასთან, უმეტესი ნეირონები არადაყოფადი უჯრედებია, მხოლოდ მცირე ნაწილი განაგრძობს დაყოფას დაბადების შემდეგ; მაგალითად, ყნოსვითი ნეირონები ცხვირში აგრძელებს დაყოფას მთელი სიცოცხლის განმავლობაში.

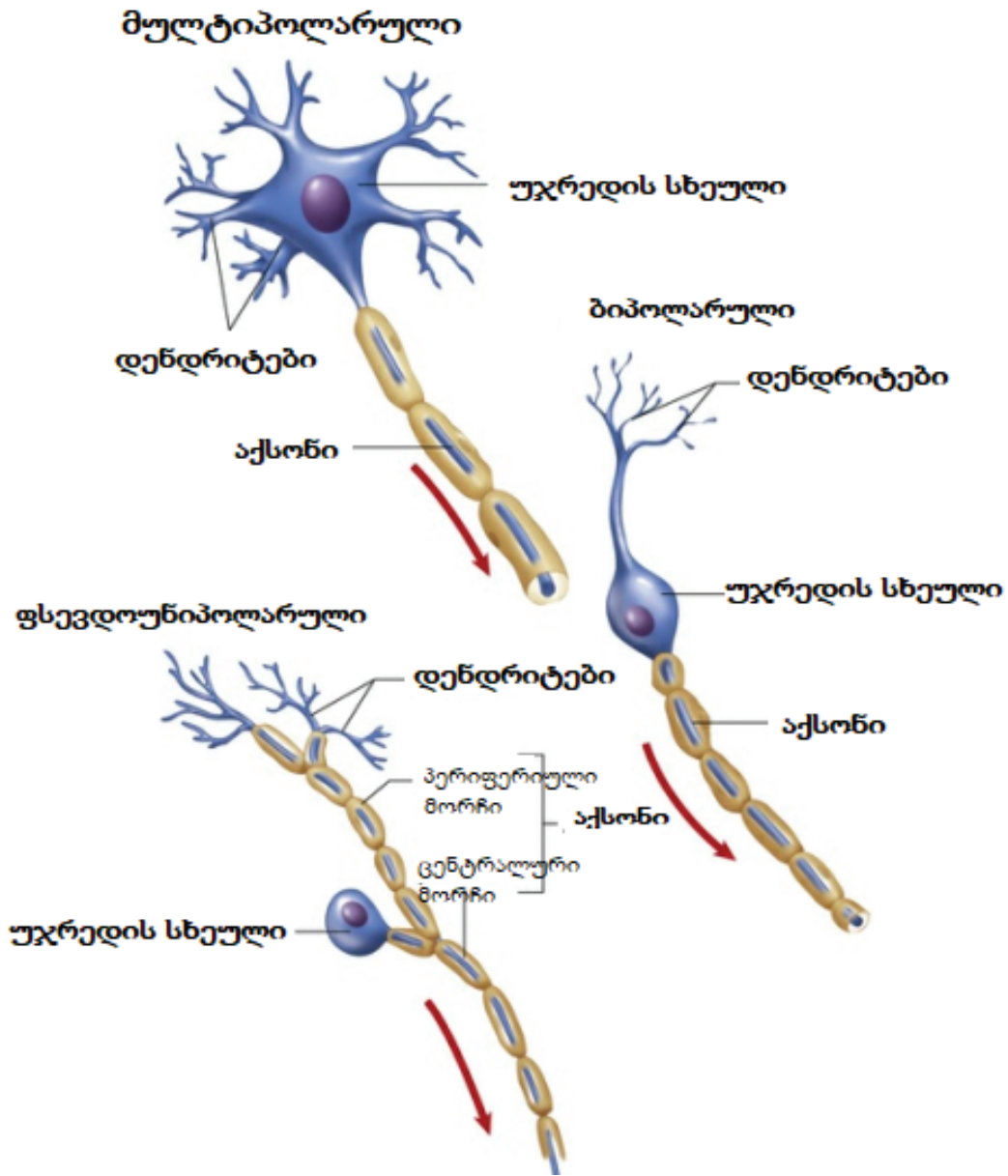
ტიპურ ნეირონს აქვს მხოლოდ ერთი აქსონი, რომელიც შეიძლება მჭიდროდ იყოს გარშემოხვეული ლიპიდური მასალის სემინტირებული შრით ანუ მიელინით, საიზოლაციო ნივთიერებით. თავის ტვინსა და ზურგის ტვინში მიელინი ფორმირებულია ოლიგოდენდროციტებისგან. თავისა და ზურგის ტვინის ზოგიერთი რეგიონები მიელინიზაციის მაღალი ხარისხით ქმნის თეთრ ნივთიერებას, მაშინ როდესაც რეგიონები სადაც მიელინიზაციის ნაკლებობაა (როგორც წესი შექმნილი უჯრედის სხეულებისგან) ქმნის რუხ ნივთიერებას. PNS-ში მოტორული და სენსორული აქსონების მიელინის გარსი იქმნება შვანის უჯრედებით. მიელინის გარსები რეგულარულად წყდება რანვიეს კვანძებით. აქსონები შეიძლება იტოტებოდეს რანვიეს კვანძებში.

საკვები მასალის გაცვლა მიელინის გარსით შეუძლებელია, თუმცა ეს შეიძლება მოხდეს რანვიეს კვანძებში, სადაც აქსონი არ არის იზოლირებული. მიელინი მოქმედებს როგორც გამტარი, რომელიც განაპირობებს რანვიეს კვანძებს შორის მოქმედების პოტენციალის გადაცემას (იმის მაგივრად ის მემბრანის მთელ სიგრძეზე გავრცელდეს), ეს კი ზრდის გამტარობის სიჩქარეს. ამ მექანიზმს უწოდებენ სალტატორულ, ანუ ნახტომისებურ გამტარობას. მიელინის გარსის დარღვევები (მადემიელინიზირებული დაავადებები), როგორცაა გაფანტული სკლეროზი, გილენ-ბარეს სინდრომი და შარკო-მარი-თოთის დაავადება, ადასტურებს მიელინის მნიშვნელოვან როლს ნერვულ გამტარებლობაში. გამტარობის სიჩქარე დამოკიდებულია არა მარტო მიელინის გარსზე, არამედ ასევე აქსონის დიამეტრზე. უფრო დიდი აქსონები იმპულსებს უფრო სწრაფად ატარებს.

ნეირონების სტრუქტურული კლასიფიკაცია ხდება უჯრედის სხეულიდან გამომავალი ნაზარდების რაოდენობის მიხედვით. განარჩევენ უჯრედის კონფიგურაციის ოთხ ძირითად ტიპს: 1) უნიპოლარული, 2) ფსევდოუნიპოლარული, 3) ბიპოლარული და 4) მულტიპოლარული (სურათი 15.2). უნიპოლარულ ნეირონებს მოკლე ტოტების სახით იტოტება უჯრედის სხეულიდან გამოსვლის შემდეგ. ერთი მაგალითი ასეთი ნეირონის აღმოჩენილია ბადურაში. ფსევდოუნიპოლარული ნეირონები (ზოგიერთი ავტორი მათ უნიპოლარულს უწოდებს) ასევე მოიცავს ერთ პროცესს. თითოეული ამ ნეირონის თითოეული დენდრიტული ნაწილი გრძელდება CNS-დან შორს და აქსონური ნაწილი კი პროექტირდება CNS-ში. ასეთი კონფიგურაცია დამახასიათებელია სენსორული ნეირონებისთვის, რომელიც ქმნის როგორც თავის, ასევე ზურგის ტვინის ნერვებს. ბიპოლარულ ნეირონებს აქვს ორი განსაზღვრული მორჩი, რომელიც გამოდის უჯრედის სხეულიდან. ამ ტიპის ნეირონი უკავშირდება ბადურის ღეროსა და კონუსურ უჯრედებს. მულტიპოლარული ნეირონები ყველაზე ხშირია და ინტენსიური დატოტვის უნარი გააჩნიათ. მოტორული ნეირონი არის მულტიპოლარული კონფიგურაციის ტიპური წარმომადგენელი.

ფუნქციონირების მიხედვით არსებობს სამი ტიპის ნეირონი (მათი გადაცემის მიმართულებითა და ტიპური კონფიგურაციით აღნიშნული ფრჩხილებში): 1) სენსორული (აფერენტული, უფრო ფსევდოუნიპოლარული), 2) ასოციაციური (ნეირონებს შორის, მულტიპოლარული) და 3) მოტორული (ეფერენტული, მულტიპოლარული). სენსორული ნეირონები ატარებს იმპულსებს პერიფერიული სენსორული რეცეპტორებიდან CNS-სკენ. ასოციაციური ნეირონები (ინტერნეირონები) ატარებს იმპულსებს ნეირონიდან ნეირონზე და მდებარეობს მხოლოდ CNS-ში. მოტორული ნეირონები ატარებს იმპულსებს CNS-დან ეფექტორულ ორგანოში (მაგ., ჩონჩხის კუნთში ან ორგანოებში). ჩონჩხის კუნთში აქსონის პროცესების ბოლო ქმნის სპეციალიზებულ სტრუქტურას, რომელსაც ნეირომუსკულური კავშირი (შეერთება - junction) ეწოდება.

სურათი 15.2 ნეირონის სტრუქტურული კლასიფიკაცია



ნეიროგლია და შვანის უჯრედები

ნეიროგლია („ნერვის წებო“) არანეირონული უჯრედების ძირითადი სახეა, რომელიც CNS-ში ნეირონების მხარდამჭერ ფუნქციას ატარებს. გამტარობის სიჩქარე დამოკიდებულია არა მხოლოდ რანვიეს მიელინის საფარსა და კვანძებზე, არამედ აქსონის დიამეტრზეც. უფრო დიდი ზომის აქსონები ატარებს იმპულსებს უფრო სწრაფად. ოლიგოდენდროგლია (ოლიგოდენდროციტები) აყალიბებს მიელინის გარსს თავის ტვინსა და ზურგის ტვინში. თავისა და ზურგის ტვინის მაღალი დონის მიელინიზაციის უბნები ქმნის თეთრ ნივთიერებას, ხოლო ნაკლები მიელინიზაციის უბნები (ძირითადად შემდგარი უჯრედის სხეულებისგან) ქმნის რუხ ნივთიერებას. შვანის უჯრედები ქმნის მიელინის გარსს აქსონების გარშემო პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში და წარმართავს აქსონურ ხელახალ ზრდას ფუნქციურ გაჯანსაღებას დაზიანებულ ნეირონებში. არამიელინიზირებული შვანის უჯრედები განაპირობებს მეტაბოლურ მხარდაჭერას. ნეიროგლიისა და შვანის უჯრედების მახასიათებლები შეჯამებულია სურათზე 15.3-ზე.

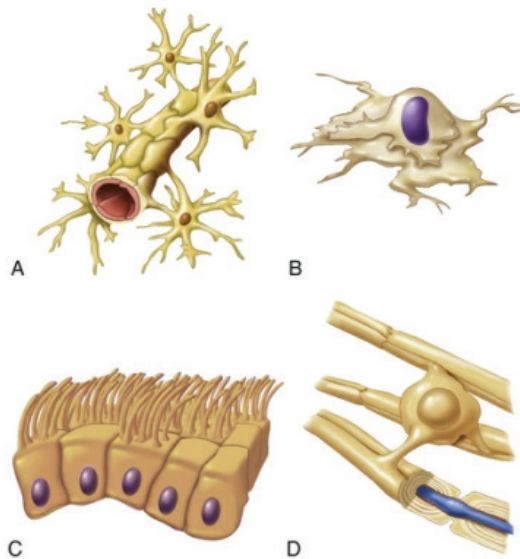
სურათი 15.3 ნეირონის ტიპური უჯრედები

A - ტვინის კაპილარზე მიმაგრებული აკროციტი

B - მიკროგლიის უჯრედები

C - ეპენდიმური უჯრედები

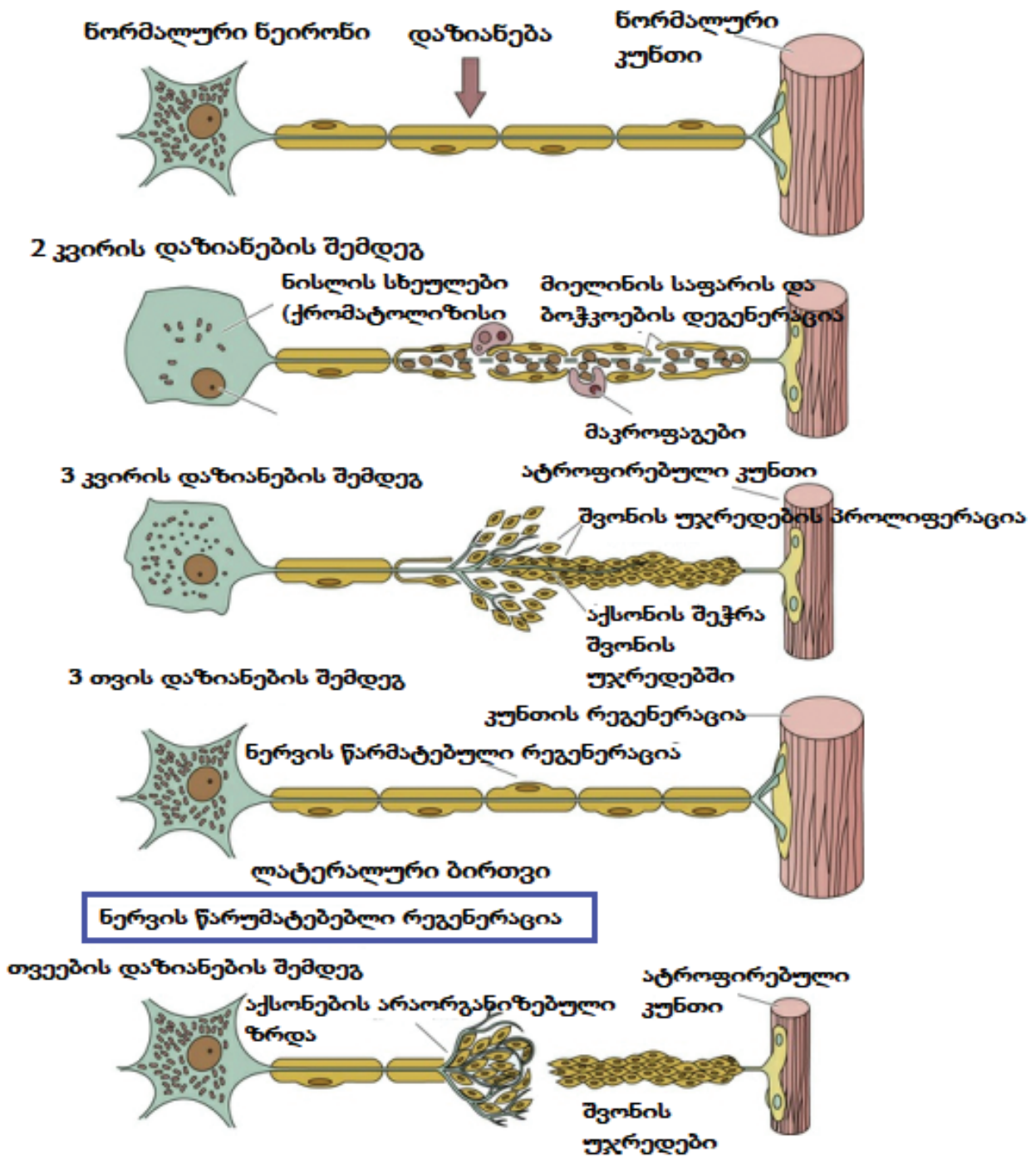
D - ოლიგოდენდროციტები, რომელიც ეკვრის ცნს-ს და ქმნის მიელინს



ნერვის დაზიანება და რეგენერაცია

მომნიფებული ნეირონები არ იყოფა და CNS-ის დაზიანება იწვევს დაზიანებული ნეირონების მუდმივ კარგვას. პერიფერიული ნერვები შეიძლება გამოსწორდეს (გაჯანსაღდეს) ლოკალური, ანტიგრადული და რეტროგრადული ცვლილებების გზით. ეს ცნობილია აქსონალური რეაქციის სახელით. ლოკალური ცვლილებები ვლინდება, როდესაც აქსონი წყდება. მოჭრილი ბოლო განიცდის რეტრაციას და აქსოლემა ფარავს მოჭრილ ნაწილს, ამით ამცირებს აქსოპლაზმის კარგვას. მაკროფაგები და შვანის უჯრედები იწყებს დაზიანებული ქსოვილის ფაგოციტოზს. ხდება უჯრედის სხეულის ქრომატოლიზისი შეშუპებით, ნისლისებური სხეულების კარგვა და უჯრედების ლატერალური მიგრაცია. ანტიგრადული (ვალერიანის) დეგენერაცია ვლინდება დისტალურ აქსონში: 1) აქსონის ბოლოში ვლინდება დამახასიათებელი შეშუპებით და ის ახდენს დეგენერაციას და კარგავს პოსტსინაფსურ მემბრანასთან კავშირს 7 დღის განმავლობაში; 2) მაკროფაგები და შვანის უჯრედები ახდენს ტერმინალური აქსონის ნარჩენების ფაგოციტოზს და 30 შვანის უჯრედის პროლიფერაცია, რომელიც ქმნის შვანის უჯრედების სვეტს ანუ მილს გარშემორტყმულს ენდონევრუმის არსებული ბაზალური ფირფიტით. რეტროგრადული ცვლილებები ვლინდება დაზიანებული აქსონის პროქსიმალურ ბოლოში და მსგავსია ანტიგრადული ცვლილებების, მხოლოდ რანვიეს კვანძში უკანა მხარეს. დაზიანებიდან მიახლოებით 7-14 დღის შემდეგ, ახალი ტერმინალის ტოტები გამოდის პროქსიმალური სეგმენტიდან, რომელთაც წარმართავს შვანის უჯრედები და შედის შვანის უჯრედის სვეტის ან მილების მდგრად სუბსტრატში ხელახალი აქსონალური ზრდისთვის. სურათი 15.4 შეიცავს მეტ დეტალურ ინფორმაციას ამ ფაქტებთან დაკავშირებით. აღნიშნული პროცესი ძალიან ნელია (მიახლოებით 1 მმ დღეში) და მისი ლიმიტირება ხდება PNS-ში მიელინიზირებული ბოჭკოებით. აქსონის რეგენერაცია CNS-ის შემადგენლობაში შეზღუდულია გლიური ნაწიბურის (გლიოზი) ფორმირების მომატებული შემთხვევების გამო და ოლიგოდენდროციტის მიერ წარმოქმნილი მიელინის განსხვავებული ბუნების გამო.

სურათი 15.4 დაზიანების შემდგომ პერიფერიული ნერვის რეგენერაციის პროცესი



ნერვის რეგენერაცია დამოკიდებულია ბევრ ფაქტორზე, როგორც არის დაზიანების ლოკაცია, დაზიანების ტიპი, ანთებითი პასუხის არსებობა და ნაწიბურის ფორმირება. რაც უფრო ახლოს არის დაზიანება ნერვის უჯრედულ სხეულთან, მით მეტია შანსი იმისა, რომ ნერვული უჯრედი მოკვდეს და არ აღდგეს. ზენოლითი დაზიანება აღდგენის მეტ შესაძლებლობას იძლევა, ვიდრე გადაჭრა. ზენოლის შემთხვევაში ნერვები სრულად აღდგება ხოლმე, ხოლო მოჭრილი ნერვები ხშირად ქმნის შემაერთებელი ქსოვილის ნაწიბურებს, რომელიც ბლოკავს ან ანელებს აქსონალური ტოტების რეგენერაციას. ზურგის ტვინთან დაზიანებული პერიფერიული ნერვები ცუდად და ნელა აღდგება უჯრედის სხეულსა და აქსონის პერიფერიულ დაბოლოებას შორის დიდი მანძილის გამო.

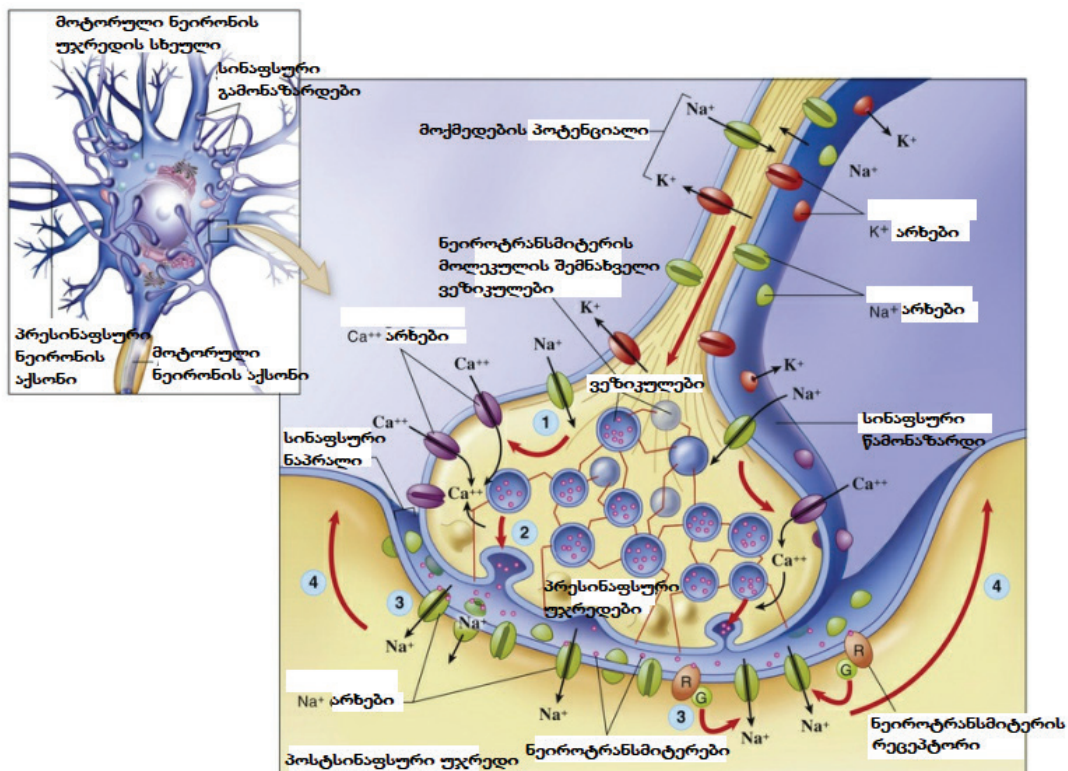
ნერვული იმპულსი

ნეირონები წარმოქმნის და ატარებს ელექტრულ იმპულსებს არჩევითად პლაზმური მემბრანის გამტარობის შეცვლის გზით და გავლენას ახდენს მიმდებარე ნეირონებზე ქიმიური სიგნალების (ნეიროტრანსმიტერების) გამოთავისუფლების გზით. მშვიდ მდგომარეობაში ნეირონი ინარჩუნებს ნეიტრალურ მემბრანულ პოტენციალს. როდესაც მემბრანული პოტენციალი საკმარისად იცვლება, მოქმედების პოტენციალი იქმნება და გადაეცემა ნეირონის სხვა ნაწილებს. მოქმედების პოტენციალი წარმოიქმნება მხოლოდ მაშინ, როდესაც სტიმული საკმარისად ძლიერია; თუ სტიმული სუსტია მემბრანა რჩება მშვიდ მდგომარეობაში. ამ მახასიათებელს ხშირად უწოდებენ ყველაფერი-ან-არაფერი პასუხს.

სინაფსები

ნეირონები ერთმანეთს ფიზიკურად არ აგრძელებს, მაგრამ ქმნის გარკვეული შეხების წერტილებს სპეციალური სტრუქტურების საშუალებით, რომელთაც სინაფსები ეწოდებათ. სინაფსი შედგება პრესინაფსური ნეირონის პატარა გამოზნექილი ბოლოსგან (სინაფსური ბოლქვი), რომელიც გამოყოფილია პოსტინაფსური ნეირონისგან სინაფსური ნაპრალით. იმპულსები გადაეცემა სინაფსების გასწვრივ ელექტრონული და ქიმიური გადაცემის სახით; აქ განვიხილავთ მხოლოდ ქიმიურ გადაცემას. ნერვული იმპულსების გამტარ ნეირონებს სახელებს ანიჭებენ გადაცემული იმპულსების მიმართულების მიხედვით: სინაფსისკენ (პრესინაფსური ნეირონები) თუ სინაფსიდან (პოსტინაფსური ნეირონები). პრე და პოსტ სინაფსურ ნეირონებს შორის საკონტაქტო კავშირების ოთხი ძირითადი ტიპი განირჩევა. ესენია აქსონებს შორის (აქსონ-აქსონური), აქსონიდან უჯრედის სხეულისკენ (აქსონი-სომატური), აქსონიდან დენტრიტისკენ (აქსონი-დენტრიტი) და დენტრიტიდან დენტრიტზე (დენტრო-დენტრიტი). სინაფსის ადგილამდე იმპულსის მოსვლის საპასუხოდ, ვეზიკულები, რომელიც შეიცავს ნეიროტრანსმიტერებს, ახდენს მათი შიგთავსის გამოთავისუფლებას სინაფსის ნაპრალში. ნეიროტრანსმიტერები მიემართება ნაპრალის გასწვრივ (სივრცე ნეირონებს შორის) და უკავშირდება პოსტინაფსური ნეირონების სპეციფიურ რეცეპტორებს, რის შემდეგაც ისინი ახდენს მოქმედების პოტენციალის გენერირებას პოსტინაფსურ ნეირონებში (იხ. სურათი 15.5). თავის ტვინის სინაფსების სიძლიერე და რაოდენობა იცვლება სიცოცხლის განმავლობაში; ეს სინაფსური პლასტიურობის ანუ ნეიროპლასტიურობის სახელით არის ცნობილი.

სურათი 15.5 ნეირონის ტრანსმისია და სინაფსური ნაპრალი



ნეიროტრანსმიტერები

ნეიროტრანსმიტერები სინთეზირდება ნეირონებში და თავსდება პრესინაფსურ ტერმინალებში (სინაფსის გაფართოებულ ნაწილში - Bouton). ნეიროტრანსმიტერები გამოთავისუფლდება სინაფსურ ნაპრალში სინაფსამდე მოსული ელექტრული იმპულსის საპასუხოდ და უკავშირდება დასაკავშირებელი ნეირონის პოსტსინაფსურ მემბრანაზე არსებულ რეცეპტორს ან სხვა ეფექტორს. დაკავშირების შედეგად ნეიროტრანსმიტერი ცვლის პოსტსინაფსური მემბრანის გამტარობას, რაც იმპულსის გავრცელების საშუალებას იძლევა (იხ. სურათი 15.5). სიგნალის ეფექტური დასრულებისთვის საჭიროა ნაპრალში ან პოსტსინაფსური უჯრედის ზედაპირზე ნეიროტრანსმიტერის სწრაფი დაშლა. ნეირონებს შეუძლიათ ერთზე მეტი ნეიროტრანსმიტერის სინთეზი, ხოლო პოსტსინაფსურ მემბრანაზე შეიძლება ერთზე მეტი ტიპის ტრანსმიტერ-სპეციფიური რეცეპტორი არსებობდეს. ხშირი ნეიროტრანსმიტერებია ნორეპინეფრინი (ნორადრენალინი), აცეტილქოლინი, დოპამინი, ჰისტამინი და სეროტონინი.

რადგან ნეიროტრანსმიტერები ჩვეულებრივ ინახება პრესინაფსური ნაწილში, ხოლო რეცეპტორები განლაგებულია პოსტსინაფსურ მხარეს, ქიმიური სინაფსები ფუნქციონირებს მხოლოდ ერთი მიმართულებით. ამიტომ მოქმედების პოტენციალები გადაეცემა მულტინეირონული გზებით მხოლოდ ერთი მიმართულებით. ნეიროტრანსმიტერის რეცეპტორთან დაკავშირებისას იცვლება პოსტსინაფსური მემბრანის გამავლობა და საბოლოოდ ყალიბდება მემბრანის პოტენციალი. ორი ძირითადი სცენარით შეიძლება მოხდეს ეს: 1) პოსტსინაფსური ნეირონი შეიძლება აიგზნოს (მოხდეს დეპოლარიზაცია; აგზნების პოსტსინაფსური პოტენციალი - EPSPs) ან 2) პოსტსინაფსური მემბრანა შეიძლება დაითრგუნოს (ჰიპერპოლარიზაცია; დათრგუნვის პოსტსინაფსური პოტენციალი - IPSPs).

ჩვეულებრივ, პოსტსინაფსური პოტენციალის სიგნალს არ შეუძლია გამოიწვიოს ნეირონის მოქმედების პოტენციალი და ნერვული იმპულსის გავრცელება. მოქმედების პოტენციალი წარმოიქმნება თუ არ არის დამოკიდებული პოსტსინაფსური ნეირონის აღმგზნები და ინჰიბიტორული პოტენციალების რაოდენობასა და სიხშირეზე, რომელიც ცნობილია შეჯამების სახელით. დროებითი შეჯამება შეეხება წარმატებული, სწრაფი იმპულსების ეფექტებს, რომელთაც ერთი ნეირონი ღებულობს იმავე სინაფსიდან. სივრცითი შეჯამება არის დროის ერთ მონაკვეთში ერთი სინაფსზე რამდენიმე ნეირონის იმპულსის კომბინირებული ეფექტი. ხელშეწყობა მიუთითებს მრავლობითი EPSP-ების პლაზმის მემბრანის პოტენციალზე შესაძლო ეფექტზე. პლაზმის მემბრანის ხელშეწყობა ხდება მაშინ, როდესაც შეჯამების დროს ხდება მემბრანის პოტენციალის ზღვრულ მაჩვენებელთან დაახლოება და ამცირებს მოქმედების პოტენციალის გამოწვევისთვის საჭირო იმპულსს. მემბრანის პოტენციალზე ნეიროტრანსმიტერების ეფექტი დამოკიდებულია ამ ეფექტებს შორის წონასწორობაზე. კონვერგენციის (ბევრი ნეირონით ე.წ. გასროლა და ერთი ნეირონით მიღება), დივერგენციის (ერთი ნეირონით ე.წ. გასროლა და მრავალი ნეირონით მიღება), შეჯამების და ხელშეწყობის მექანიზმები წარმოადგენს ნერვულ სისტემაში მიმდინარე პროცესების ინტეგრირებულ ნაწილს.

თავის ტვინის ფიზიოლოგიის კომპლექსურობის აღქმაში ორი ასპექტი შეიძლება დაგვეხმაროს. პირველი, ადრე ნახსენები ნეირომოდულატორები როგორც ჩანს ზრდის ან ამცირებს ნეირონების მემბრანის პოტენციალებს. ქიმიური ნაერთები კი ხელს უწყობს ან თრგუნავს ნეიროტრანსმიტერების ეფექტებს. მეორე, დენდრიტებს შორის რეციპროკული სინაფსები (როგორცაა ნეიროტრანსმიტერების საშუალებით ერთი დენდრიტის მიერ მეორის მემბრანის პოტენციალის დეპოლარიზაცია ან ჰიპერპოლარიზაცია) აჩვენებს, რომ ნეირონებს შორის უერთოერთქმედება გაცილებით უფრო რთული პროცესია, ვიდრე ეს ახსნილია თავის ტვინის მარტივი „ჩართე-გარმორთე“ მოდელით.

ცენტრალური ნერვული სისტემა

ცენტრალური ნერვული სისტემა (CNS) შედგება თავის ტვინისა და ზურგის ტვინისგან. ნეირონები წარმოადგენს მის ცენტრალურ სტრუქტურას.

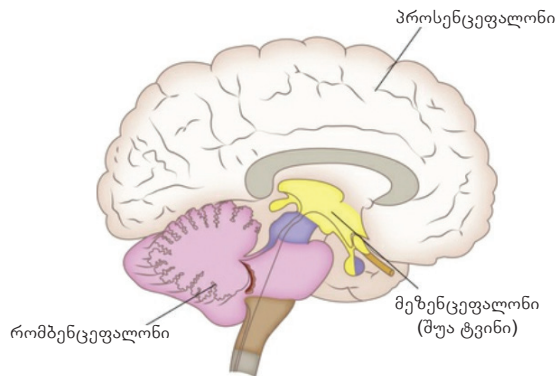
თავის ტვინი

თავის ტვინი წარმოადგენს ფუნქციურად ინტეგრირებული მილიონობით ნეირონების ერთობლიობას განსხვავებული სტრუქტურით, მოლეკულური შემადგენლობით, ქსელითა და კავში-

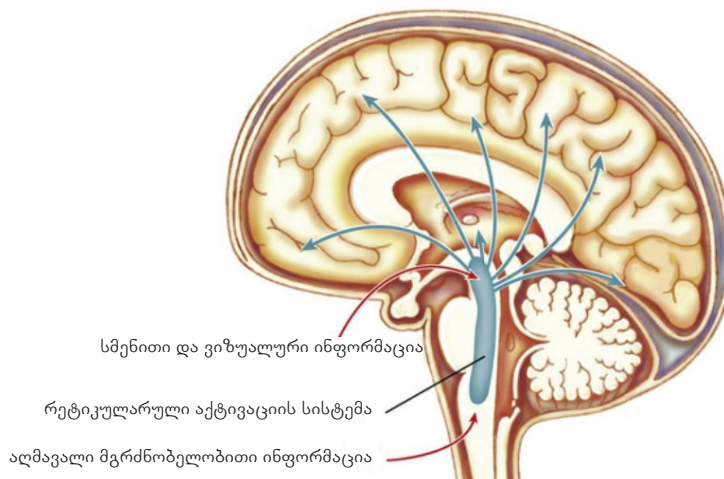
რებით. იგი სულ ინონის მხოლოდ 1,4 კგ-ს, მაგრამ მოიხმარს გულის მთლიანი წუთმოცულობის 15%-20%-ს. თავის ტვინი ადამიანს ფიქრის, ინტელექტუალური აზროვნების, პერსონალური დამოკიდებულებებისა და ხასიათის გამოვლინების და გარემოს აღქმისა და მასთან ინტერაქციის საშუალებას აძლევს.

სამი ძირითადი ნაწილი გამოიყოფა თავის ტვინში (1) წინა ტვინი (prosencephalon), რომელიც მოიცავს ტელენცეფალონსა და დიენცეფალონს; (2) შუა ტვინი (mesencephalon), რომელიც აკავშირებს ხიდს (pons) დიენცეფალონთან და მოიცავს ოთხგორაკს, ტეგმენტუმს და ტვინის ფეხებს; და (3) უკანა ტვინი (rhombencephalon), რომელიც მოიცავს ნათხემს, ხიდს (Pons) და მედულას (სურათი 15.6). შუატვინი, მედულა და ხიდი ქმნის ტვინის ღეროს, რომელიც აერთებს ტვინის ჰემისფერებს, ნათხემსა და ზურგის ტვინს. ტვინის ღეროში ბირთვები ქმნის რეტიკულურ ფორმაციას. რეტიკულური ფორმაცია წარმოადგენს ბირთვების ფართო ქსელს, რომელიც აკავშირებს ტვინის ღეროს ქერქთან და აკონტროლებს სასიცოცხლო რეფლექსებს, როგორცაა კარდიოვასკულური და სუნთქვითი აქტივობები. იგი აუცილებელია სიფხიზლისა და ყურადღების შენარჩუნებისათვის და ამიტომ უწოდებენ რეტიკულური აქტივაციის სისტემას (სურათი 15.7).

სურათი 15.6 ტვინის სტრუქტურული დაყოფა



სურათი 15.7 რეტიკულარული აქტივაციის სისტემა

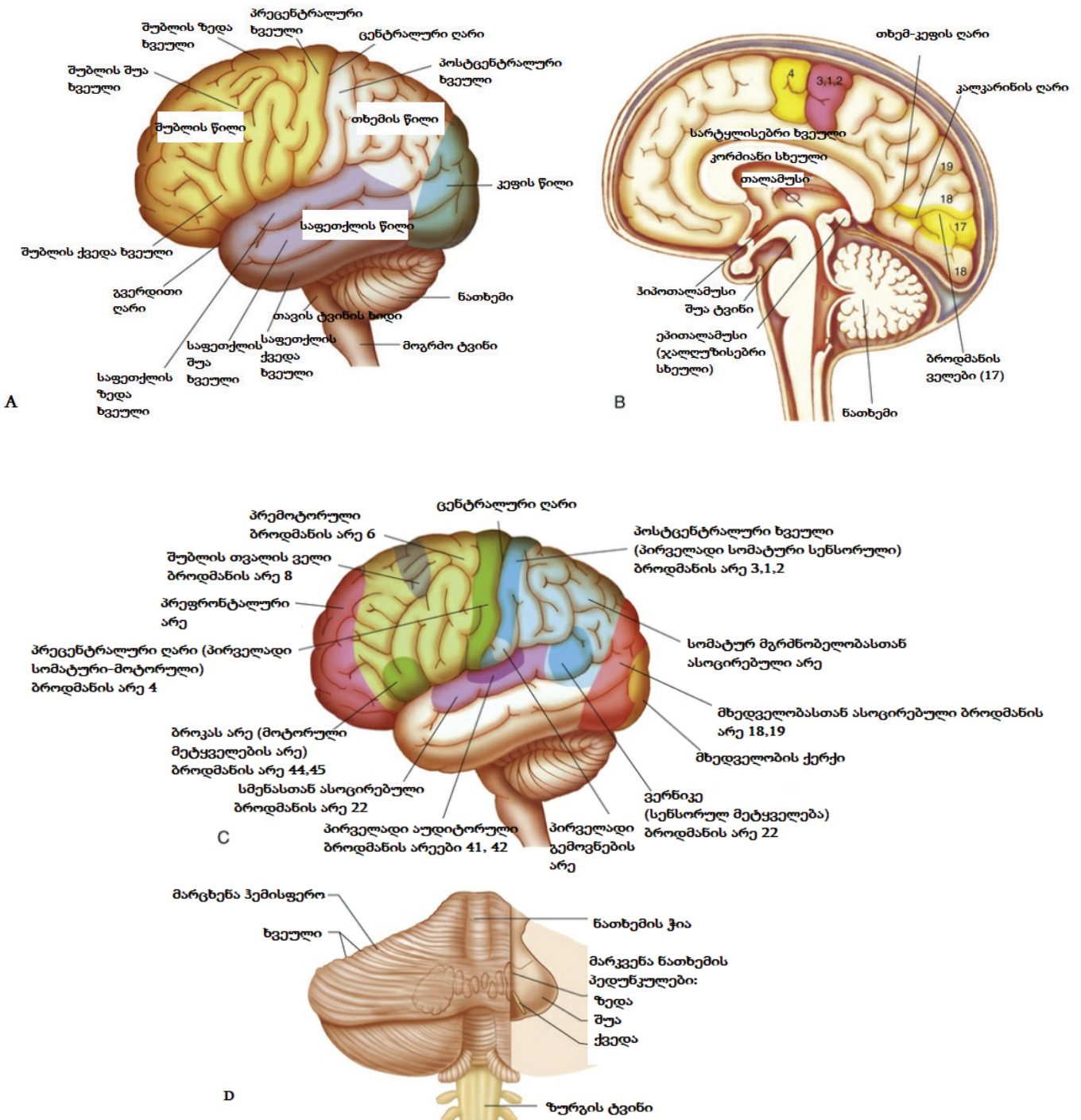


თავის ტვინის დანაყოფები სპეციფიური ფუნქციების მატარებელია. თავის ტვინის უმეტესი ფუნქციების განხორციელება საჭიროებს თავის ტვინის სხვადასხვა ნაწილისგან მრავალფეროვან ინტეგრირებულ ძალისხმევას. თუმცა კლინიკური მსჯელობების დროს, გამოიყენება სპეციფიურ ფუნქციებად დაყოფის პრინციპი პათოლოგიური მდგომარეობის ამა თუ იმ ნაწილისთვის მიკუთვნების მიზნით. **Korbinian Brodmann**, გერმანელი ნეიროანატომი, იყო პირველთაგანი, ვინც თავის ტვინის ანატომიური სტრუქტურა და ფუნქციები დაადგინა. ბროდმანის მიერ გა-

ნსაზღვრული ნაწილები დღემდე გამოიყენება თავის ტვინის ქერქის ბევრ რეგიონებთან ფუნქციური აქტივობების კორელაციის მიზნით. სურათი 15.8, C აჩვენებს რეგიონებს და აღწერს მათ ნაწილებს. ტვინის ქსელების (თავის ტვინის ურთიერთდაკავშირებული უბნების) რუქების დახატვა ფუნქციური MRI (fMRI)-სა და სხვა მოწინავე ვიზუალიზაციური ტექნიკის გამოყენებით მედიკოსებს ეხმარება ამ რთული და ურთიერთდაკავშირებული გზების ფუნქციების შესახებ ახალი ინფორმაციის აღმოჩენაში.

სურათი 15.8 ცერებრალური ჰემისფეროები

- A - ტვინის მარცხენა ჰემისფერო (ლატერალური ხედი)
- B - ტვინის ქერქის ფუნქციური არეები (შუასაგიტალური ხედი)
- C - ტვინის ქერქის ფუნქციები (ლატერალური ხედი)
- D - ნათხემი (უკანა ხედი); ნებისმიერი მოძრაობის კოორდინაცია, ბალანსი და სხეულის მდგომარეობა (პოზა)



წინა ტვინი

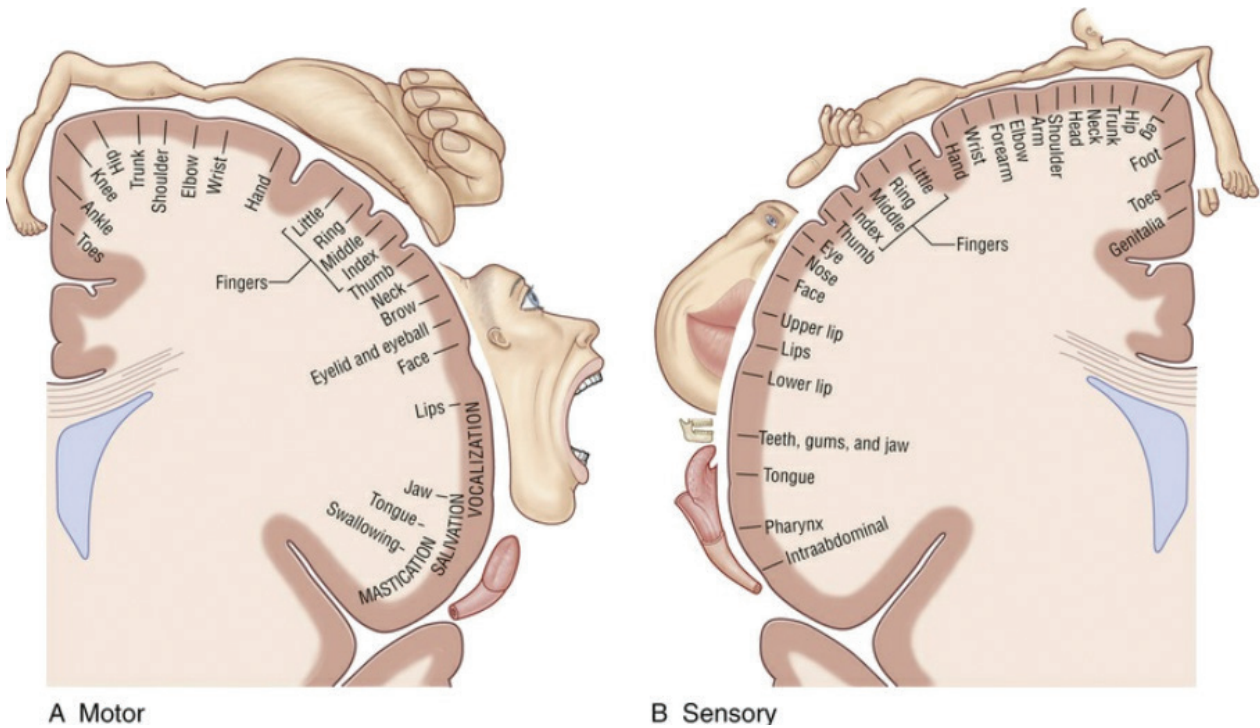
ტელენცეფალონი

ტელენცეფალონი (ცერებრული ჰემისფეროები) შედგება ქერქისგან (თავის ტვინის უდიდესი ნაწილი) და ბაზალური განგლიებისგან (შედგება რამდენიმე ბირთვისგან). ქერქის ზედაპირი დაფარულია ნაკეცებით (იხ. სურათი 15.8, A) რაც კიდევ უფრო ზრდის ქერქის ზედაპირსა და ნეირონების რაოდენობას. ღარები მიმდებარე ნაკეცებს შორის ცნობილია sulci-ის სახელით; უფრო ღრმა ღარებს ნაპრალები ეწოდება (fissures). ტვინის ქერქი შეიცავს ნეირონების უჯრედის სხეულის გარეთა შრეს (რუხი ნივთიერება). რუხი ნივთიერება ორგანიზებულია სვეტებად, რომელიც იმ ზედაპირის ვერტიკალურად არიან განლაგებულნი, რომელიც მიმდებს წარმოადგენს, გადაამუშავებს, ინახავს და გადაცემს ინფორმაციას. თეთრი ნივთიერება მოთავსებულია ქერქის ქვეშ და შედგება მილიონობით ნერვული ბოჭკოებისგან (აქსონები).

ორი ცერებრული ჰემისფერო გაცალკევებულია ღრმა სივრცით, რომელსაც გრძივი ნაპრალი ეწოდება (longitudinal fissure). თითოეული ჰემისფეროს ზედაპირი იყოფა წილებად, რომელთაც სახელი ეწოდება თავის ქალის ძვლების სახელის მიხედვით, რომლის ქვეშაც ეს ნაწილი არის მოთავსებული. ფრონტალური წილის უკანა კიდე წარმოადგენს ცენტრალურ sulcus (რონალდოს ნაპრალი) და იგი ესაზღვრება ლატერალური ღარის (სილვიის ნაპრალი, ლატერალური ნაპრალი) წინა ნაწილს (იხ. სურათი 15.8, A). წინა ფრონტალური ნაწილი პასუხისმგებელია მიზან-მიმართულ ქცევაზე (მაგ., კონცენტრირების უნარი), ხანმოკლე ან ხანგრძლივ მესხიერებაზე და აზროვნებასა და CNS-ის ლიმბური (ემოციური) უბნების დათრგუნვაზე. პრემოტორული სივრცე (ბროდმანის სივრცე 6) (იხ. სურათი 15.8, C) ჩართულია მოტორული მოძრაობების დაპროგრამებაში. აღნიშნული უბანი ასევე შეიცავს უჯრედულ სხეულებს, რომელიც ქმნის ბაზალური განგლიური სისტემის ნაწილს (ექსტრაპირამიდული სისტემა, ეფერენტული გზები მოგრობო ტვინის პირამიდების გარეთ). შუბლის მხედველობის ველები (ბროდმანის უბნის ქვედა ნაწილი 8), რომელიც მონაწილეობს თვალის მოძრაობის კონტროლში, მდებარეობს შუა შუბლის ღარში (gyrus).

პირველადი მოტორული არე (ბროდმანის უბანი 4) მდებარეობს პრეცენტრალური ღარის გასწვრივ, რომელიც ქმნის პირველად ნებაყოფლობით მოტორულ არეალს, რომელიც ხასიათდება სომატოტროპული ორგანიზაციით და ხშირად მოიხსენიებენ, როგორც ჰომუნკულუსს (პატარა კაცი) (სურათი 15.9). ტვინის სპეციფიური უბნის ელექტრული სტიმული ინვევს სხეულის კონკრეტული კუნთების მოძრაობას. მაგალითად, მედიალურ გრძივ ნაპრალში ბროდმანის არე 4 გავლენას ახდენს ქვემო კიდურებისა და ტერფების მოძრაობაზე, მაშინ როდესაც პრეცენტრალური ნაკეცის ზედა ლატერალური ზედაპირი გავლენას ახდენს ტორსისა და მკლავების, ხელების შუა მესამედის და სახის ქვემო მესამედის და პირის/ყელის მოძრაობაზე. აქსონები, რომელიც შიდა, ამ ნაკეცის შიგნით ან გარეთ მიემართება ქმნის ბოჭკოებს (აქსონებს), რომელიც ქმნის პირამიდულ სისტემას. აღნიშნული სისტემა მოიცავს კორტიკობულბარულ ტრაქტს, რომელიც ქმნის სინაფსებს თავის ტვინის ღეროში (უზრუნველყოფს თავისა და კისრის კუნთების ნებით მოძრაობებს) და კორტიკოსპინალურ (პირამიდულ) ტრაქტებს, რომელიც ეშვება ზურგის ტვინში და უზრუნველყოფს მთელს სხეულში კუნთების ნებით მოძრაობას. ცერებრული იმპულსები აკონტროლებს სხეულის მოპირდაპირე მხარეს, რასაც კონტრალატერალური კონტროლი ეწოდება. ბროკას არიალი წინა ფრონტალურ წილში (ბროდმანის არე 44, 45) წარმოადგენს მეტყველებისა და ნათქვამი ტექსტის გადამუშავების მნიშვნელოვან ცენტრს. აღნიშნული უბანი გავრცელებული ქვედა შუბლის ნაკეცის პრემოტორული უბნის ქვედა კიდემდე (ბროდმანის არე 6) ჩვეულებრივ ყველაზე მნიშვნელოვანია მარცხენა ნახევარსფეროში. ამ უბნის დაზიანება ინვევს სიტყვების ჩამოყალიბებასთან დაკავშირებულ სირთულეებს ან საერთოდ უუნარობას (გამოხატვითი აფაზია ანუ დისფაზია).

სურათი 15.9 ქერქის ძირითადი სომატური მოტორული და სენსორული არეები



A Motor

B Sensory

პარიეტალური წილი მოთავსებულია ცენტრალურ, პარიეტოოქციპიტალურ და ლატერალურ ღარებს შორის. აღნიშნული წილი მოიცავს მთავარ ნაწილს სომატურ მგრძობელობითი ძალისხმევითვის და ის განთავსებულია პოსტცენტრალური ხვეულის გასწვრივ (ბროდმანის არე 3, 1, 2) (იხ. სურათი 15.8), რომელიც პრეცენტრალური ხვეულის პირველადი მოტორული სივრცის მიმდებარეა. მოტორულ და სენსორულ ნაწილებს შორის კომუნიკაცია (და ქერქის სხვა რეგიონებს შორის) უზრუნველყოფილია ასოციაციის ბოჭკოებით. ამ რეგიონების უმეტესობა ჩართულია გრძობით ასოციაციებში (სტიმულის შენახვა, ანალიზი და ინტერპრეტაცია). სურათი 15.9 აჩვენებს თავის ტვინის ქერქის პირველად მოტორულ და გრძობით სივრცეებს შორის ფუნქციურ განაწილებას (მიუთითებს პირველადი მოტორული და სენსორული სივრცეების სომატოტოპურ ორგანიზაციაზე).

კეფის წილი განთავსებულია პარიეტოოქციპიტალური ღარის კაუდალურ ნაწილში და ნათხემის ზემოთ. პირველადი ვიზუალური ქერქი (ბროდამნი არე 17) მოთავსებულია ამ რეგიონში და ლებულობს ბადურის ინფორმაციას. ამ წილის დარჩენილი დიდი ნაწილი ჩართულია ვიზუალური ასოციაციების ალქმაში (ბროდმანის უბნები 18, 19). საფეთქლის წილი მდებარეობს ლატერალური ნაპრალის (fissure) წინ და შედგება ზედა, შუა და წინა ტემპორალური ნაკეცისგან (gyri). პირველადი სმენითი ქერქი (ბროდამნის არე 41) და მასთან დაკავშირებული ასოციაციის სივრცე (ბროდმანის არე 42) მოთავსებულია ზემო ტემპორალური ნაპრალის ლატერალური ღრმულის სიღრმეში. ვერნიკეს სივრცე (ბროდმანის არე 22-ის უკანა ნაწილი), პარიეტული წილის მიმდებარე ნაწილთან ერთად, ქმნის მეტყველების მგრძობელობით სივრცეს. აღნიშნული ნაწილი პასუხისმგებელია მეტყველების ალქმასა და ინტერპრეტაციაზე და მისმა დისფუნქციამ შეიძლება გამოიწვიოს აფაზია ანუ დისფაზია. საფეთქლის წილი ასევე ჩართულია მეხსიერების კონსოლიდაციასა და ყნოსვით აქტივობაში.

ინსულა (ინსულარული წილი) დამალულია ლატერალურ ღარში, თითოეული ჰემისფეროს ტემპორალურ და ფრონტალურ წილებს შორის. ინსულა გადაამუშავებს გრძობით და ემოციურ ინფორმაციას და მიმართავს ამ ინფორმაციას თავის ტვინის სხვა უბნებისკენ, გრძივი ნაპრალის პირდაპირ ქვემოთ მდებარეობს, ამიტომ corpus callosum -კორძიანი სხეული (განივი კომისური ბოჭკოები) ქმნის მიელინიზირებული ბოჭკოების შეკვრას, რომელიც აკავშირებს თავის ტვინის

ორ ნახევარსფეროს. **Corpus collosum** იძლევა აქსონებს კონტრალატერალურ პროექციისთვის და აუცილებელია ნახევარსფეროებს შორის აქტივობების კოორდინაციისთვის (იხ. სურათი 15.8, B).

ტვინის სიღრმეში არის რიგი თეთრი ნივთიერების ტრაქტები და რუხი ნივთიერების ბირთვის და განგლიური (ბაზალური ბირთვი) სისტემის მთავარი ცერებრალური ბირთვი. ბაზალური განგლიური სისტემა წარმოადგენს ბირთვების ჯგუფს, რომელიც მოიცავს კუდიან ბირთვს, **lentiform**-ოსპისებურ ბირთვის (**putamen**) გარეთა ნაწილს, რომელსაც ქერქი ეწოდება და **lentiform** ბირთვის შუა ნაწილს მკრთალ ბირთვს (**globus pallidus**). ორივე ეს ნაწილი ერთად ცნობილია **lentiform** -ოსპისებური ბირთვის სახელით. კუდიანი ბირთვი და **Putamen** ერთად ცნობილია სტრიატუმის (ზოლიანი სხეულის) სახელით. ბაზალური განგლიის სხვა სტრუქტურები მოიცავს შავ (**nigra**) სუბსტანციას, აკუმბენის ბირთვს (არ არის ნაჩვენები) და სუბთალამუსის ბირთვს (არ არის ნაჩვენები). ბაზალური განგლიის ბირთვები მნიშვნელოვანია ნეპითი მოძრაობებისა და კოგნიტიური და ემოციური ფუნქციების კოორდინირებისთვის.

შიდა კაფსულა წარმოადგენს თეთრი ნივთიერების ტრაქტს, სადაც აფერენტული (სენსორული) და ეფერენტული (მოტორული) გზები შედის ქერქში და გამოდის ქერქიდან ცერებრული ჰემისფეროების ცენტრსა და კაუდალურ და **lentiform**-ოსპისებურ ბირთვებში გასვლის გზით. ბაზალური განგლია და მისი პირდაპირი და არაპირდაპირ კავშირები თალამუსთან, წინამოტორულ ქერქთან, წითელ ბირთვთან, რეტიკულურ ფორმაციასთან და ზურგის ტვინთან, წარმოადგენს ექსტრაპირამიდული სისტემის ნაწილს. ექსტრაპირამიდული სისტემა არის მოტორული მაკონტროლირებადი სისტემა, რომელიც იწვევს უნებლიე რეფლექსებს და აქვს მოტორულ ფუნქციებზე მასტაბილიზირებადი ეფექტი.

ლიმბური სისტემა წარმოადგენს ურთიერთდაკავშირებული სტრუქტურების ჯგუფს, რომელიც მოთავსებულია ტელენცეფალონსა და დიენცეფალონს შორის და გარს ერტყმის კორძიან სხეულს. იგი შედგება ამიგადალასგან, ჰიპოკამპისგან, ფორნიქსისგან, ჰიპოთალამუსისგან და მასთან დაკავშირებული აუტონომიური ბირთვისგან. ლიმბური სისტემა განაპირობებს ემოციასა და ხანგრძლივ მეხსიერებასთან დაკავშირებულ კავშირებს პრეფრონტალურ ქერქში (ლიმბური ქერქი). აღნიშნულ ეფექტები განსაზღვრავს პრიმიტიულ ქცევით პასუხებს, ემოციაზე ვისცერალურ რეაქციას, მოტივაციას, ხასიათს, კვებით ჩვევებს, ბიოლოგიურ რიტმსა და ყნოსვით შეგრძნებას.

დიენცეფალონი

დიენცეფალონი (შუა ტვინი) გარშემორტყმულია ცერებრუმით და მდებარეობს ტვინის ღეროს თავზე. მას აქვს ოთხი ნაწილი: ეპითალამუსი, თალამუსი, ჰიპოთალამუსი და სუბთალამუსი (იხ. სურათი 15.8, B). ეპითალამუსი ქმნის მესამე პარაკუჭის სახურავს და იკავებს დიენცეფალონის უმეტეს ზემო ნაწილს. დიენცეფალონი აკონტროლებს სასიცოცხლო ფუნქციებს და ვისცერალურ აქტივობებს და მჭიდროდ უკავშირდება ლიმბურ სისტემას.

დიენცეფალონის უდიდესი ნაწილია თალამუსი. იგი ესაზღვრება და გარს ერტყმის მესამე პარაკუჭს და მნიშვნელოვანი ცენტრია აფერენტული (სენსორული) იმპულსების ტვინის ქერქისკენ გასატარებლად. მრავალფეროვანი გრძნობითი ინფორმაცია მიიღება ამ დონეზე, რომელიც შემდგომ ქერქულ გადაამუშავებას საჭიროებს ინტერპრეტაციისთვის. თალამუსი ასევე ცენტრია, სადაც ბაზალური განგლიებიდან და ცერებრულუმიდან ინფორმაცია მიემართება შესაბამისი მოტორული სივრცისკენ.

ჰიპოთალამუსი ქმნის დიენცეფალონის ვენტრალურ ნაწილს და ფუნქციონირებს მუდმივი შიდა გარემოს შესანარჩუნებლად და ქცევის შაბლონების დასანერგად. ინტეგრალური ცენტრი აკონტროლებს აუტონომიურ ნერვული სისტემის ფუნქციონირებას (**ANS**), არეგულირებს ორგანიზმის ტემპერატურას და ენდოკრინულ ფუნქციებს და ახდენს ემოციური გამოხატვის კორეგირებას. ჰიპოთალამუსი მოქმედებს ენდოკრინული ან ნერვული გზების საშუალებით. სუბთალამუსი ესაზღვრება ჰიპოთალამუსს ლატერალურად და მოქმედებს როგორც მოტორული აქტივობისთვის მნიშვნელოვანი ბაზალური განგლია.

შუა ტვინი (მეზენცეფალონი)

შუა ტვინი (მეზენცეფალონი) აკავშირებს წინა ტვინის უკანა ტვინთან და შედგება ტექტუმისგან ოთხგორაკისგან [აყალიბებს შუა ტვინის სახურავს], ტეგმენტუმისგან და თავის ტვინის ფეხებისგან. ტექტუმი მოიცავს ზემო და ქვემო გორაკების ორ წყვილს. ზემო გორაკები ჩართულია ნებით და უნებლიე მხედველობითი მოძრაობაში (მაგ., თავლის გაყოლების უნარი მოძრავ საგანზე მხედველობის არეში). ქვემო გორაკები მსგავსად არეგულირებს სმენით სისტემასთან დაკავშირებულ აქტივობებს (მაგ., თავის ისე დაჭერა, რომ უკეთ გაიგონო). ქვემო გორაკები ასევე წარმოადგენს სმენითი გზების გამტარ მნიშვნელოვან ცენტრს. ტეგმენტუმი (შუა ტვინის ძირი) შედგება წითელი ბირთვისა და შავი ნივთიერებისგან (**nigra**). წითელი ბირთვი იღებს აღმავალ მგრძნობელობით ინფორმაციას ნათხემისგან და მიმართავს მცირე მოტორულ გზას, (რუბროსპინალურ ტრაქტს), ზურგის ტვინის კისრის ნაწილისკენ. შავი ნივთიერება ასინთეზირებს დოპამინს. ამ ადგილას დოპამინერგული ნეირონების ფუნქციის დარღვევა უკავშირდება პარკინსონის დაავადების და შიზოფრენიის განვითარებას. ტვინის ფეხები წინა შუა ტვინში შექმნილია კორტიკოსპინალური, კორტიკოპულბარული და კორტიკოპონტოცერებელური (ტრაქტები, რომელიც აკავშირებს ქერქს ტვინის ღეროსთან) ეფერენტული ბოჭკოებისგან.

ამ რეგიონის სხვა აღსანიშნი სტრუქტურებია მესამე და მეოთხე კრანიალური ნერვების ბირთვები. ცერებრალური სადინარი (სილვიის აკვედუკი), რომელიც ატარებს ცერებროსპინალურ სითხეს (**CSF**) მესამე და მეოთხე პარაკუჭებს შორის, ასევე გადის ამ სტრუქტურას. აღნიშნული სადინარის დახშობა ჰიდროცეფალიის ხშირი გამომწვევი მიზეზია.

უკანა ტვინი

მეტენცეფალონი

მეტენცეფალონის ძირითადი სტრუქტურებია ცერებელუმი ანუ ნათხემი და ხიდი (**Pons**). ცერებელუმი (იხ. სურათი 15.8, A და B) შედგება რუხი და თეთრი ნივთიერების ორი წილისგან და მისი ქერქის ზედაპირი ჩახვეულია ცერებელუმის ზედაპირში. წილები გაყოფილია ცენტრალური ნაპრალით და დაკავშირებულია შუა სტრუქტურით, სახელად ვერმისი (ანუ ნათხემის ქია).

ცერებელუმი პასუხისმგებელია რეფლექსურ, უნებლიე დახვეწილი მოტორული აქტივობის კონტროლზე და წონასწორობისა და სხეულის პოზიციის შენარჩუნებაზე. აღნიშნული ხორციელდება ვრცელი, მედულასთან (ქვედა ტვინის ფეხების მეშვეობით) და შუა ტვინთან (ზედა ტვინის ფეხების მეშვეობით) ასოცირებული ქარბი ნერვული კავშირებით. ორივე ჰემისფერო დაკავშირებულია ხიდთან შუა ტვინის ფეხებით. აღნიშნული კავშირები იძლევა **CNS**-ის სხვა რეგიონებიდან და პერიფერიიდან მიღებული ქარბი მხედველობითი, ვესტიბულური და მოძრაობითი მონაცემებიდან მნიშვნელოვანის შერჩევის საშუალებას. ცერებელუმი (ნათხემი) ახდენს სხეულის იფსილატერალურ (იმავე მხარეს) კონტროლს, განსხვავებით ქერქისგან, რომელიც სანინაალმდეგო (კონტრალატერალური) მხარის კონტროლს ახორციელებს.

ხიდი ადვილად ამოიცნობა მისი ამოზურცული შესახედაობის გამო შუა ტვინის ქვემოთ და მედულას ზემოთ. უპირველეს ყოვლისა, ის გადასცემს ინფორმაციას ნათხემიდან თავის ტვინის ღეროსკენ (ორ ცერებრულ ნახევარსფეროს შორის). მეხუთე-მერვე კრანიალური ნერვების ბირთვები განლაგებულია ხიდში.

მიელოენცეფალონი

მიელოენცეფალონი (მოგრძო ტვინი - **medulla oblongata**) ქმნის ტვინის ღეროს ყველაზე დაბალ ნაწილს. ისეთი რეფლექსური აქტივობები, როგორიცაა გულისცემა, სუნთქვა, სისხლის წნევა, ხველა, ცემინება, ყლაპვა და ღებინება, კონტროლდება მიელოენცეფალონით. IX-XII კრანიალური ნერვების ბირთვები განლაგებულია ამ უბანში.

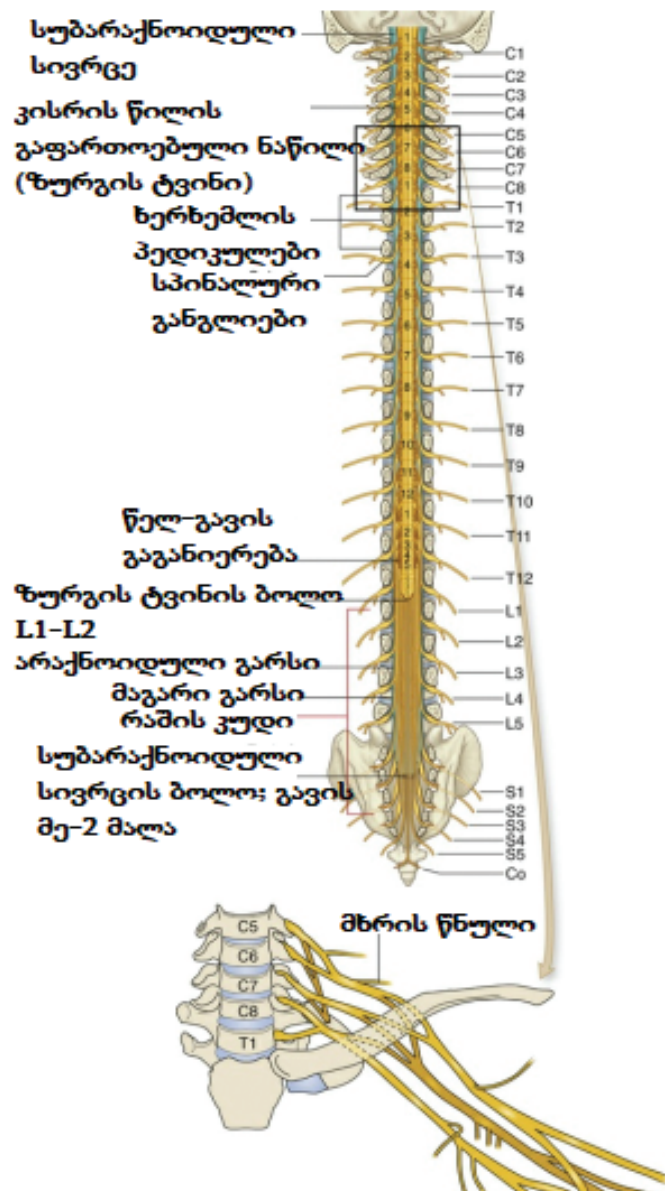
დალმავალი მოტორული გზის დიდი ნაწილი (მაგ., კორტიკოსპინალური ტრაქტი) გადადის სხვა მხარეს, წინა მედულაში გადაკვეთის შემდეგ. აღნიშნული გზები, **CNS**-ის გადაკვეთის სხვა ადგილთან ერთად, ქმნის საპირისპირო მხარის კონტროლის ფენომენს. ძილ-ღვიძილის რიტმი

ასევე იქმნება ტვინის ქვემო ცენტრების ნერვული ზეგავლენით და უკავშირდება სტრუქტურებისა და ფუნქციების კომპლექსურ ჯგუფს რეტიკულარული აქტივაციის სისტემის ჩათვლით.

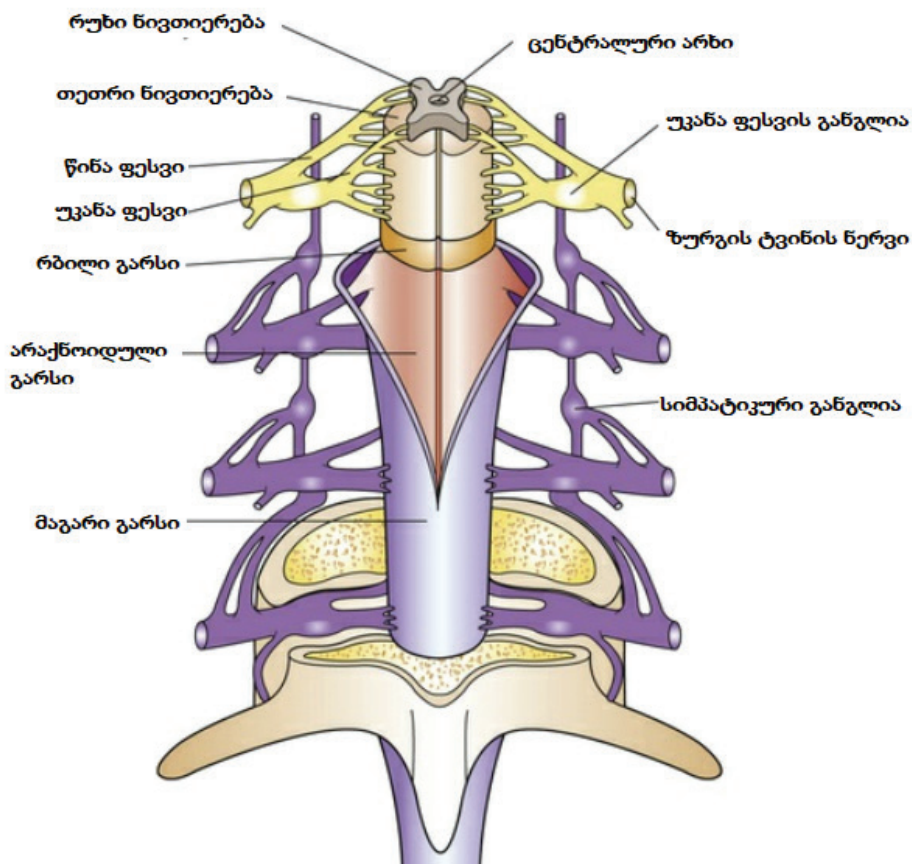
ზურგის ტვინი

ზურგის ტვინი მოთავსებულია ხერხემლის არხში და გარშემორტყმულია და დაცულია ხერხემლის სვეტით. ზურგის ტვინის ერთ-ერთი ძირითადი ფუნქციაა გაატაროს თავის ტვინიდან გამოსული გრძელი მოტორული და სენსორული გზები და დააკავშიროს ისინი ზურგის ტვინის რუხი ნივთიერების უჯრედის სხეულებთან, საწამ მიმართულებს აიღებს სხეულისკენ. დამატებითი მნიშვნელოვანი ფუნქციები მოიცავს სომატურ და ავტონომიურ რეფლექსებს, მოტორული ფორმების კონტროლის ცენტრებს და სენსორულ და მოტორულ მოდულაციას. ზურგის ტვინი გრძელდება მოგრძო ტვინიდან (სურათი 15.10) და მთავრდება *conus medullaris*-ის დონეზე, კონუსის ფორმის სტრუქტურა წელის პირველ და მეორე მალეების დონეზე (სურათი 15.11). სპინალური ნერვები გრძელდება *conus medullaris*-იდან და ქმნის ნერვების ნაკრებს, რომელსაც *cauda equina*-ს უწოდებენ. თხელი ძაფები, *filum terminale*, ვრცელდება კონუს მედულარისიდან და ამაგრებს მას კუდუსუნზე. ზურგის ტვინის გარსები თავის ტვინის სარკისებრი ასახვაა და ნაჩვენებია სურათზე 15.11.

სურათი 15.10 ხერხემლის არხი, ზურგის ტვინი და სპინალური ნერვები



სურათი 15.11 ზურგის ტვინის მფარავი შრეები

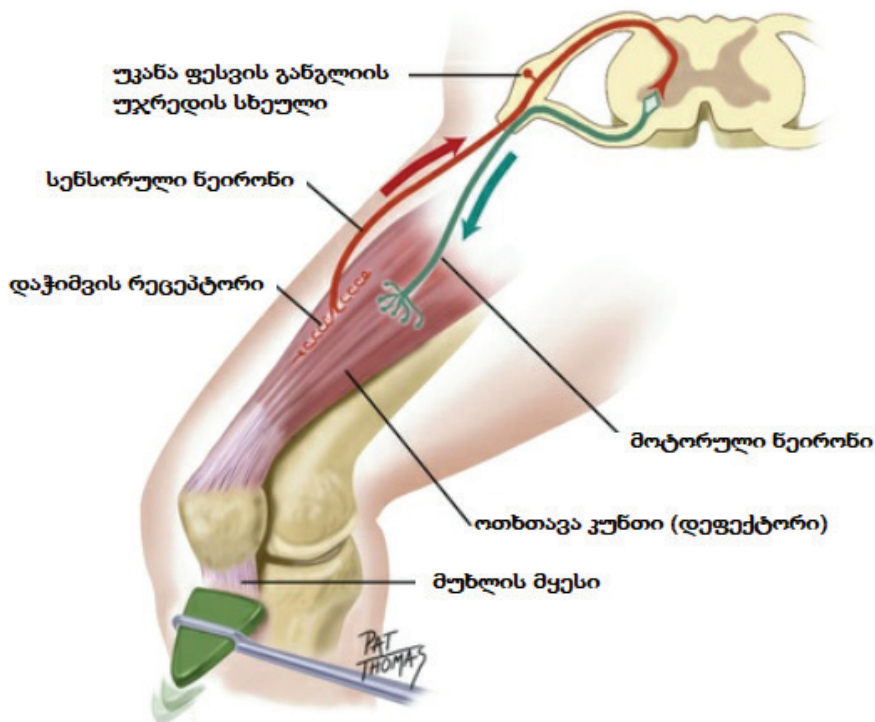


უხეშად ზურგის ტვინი იყოფა სექციებად (8 კისრის, 12 გულ-მკერდის, 5 ნელის, 5 გავის, და 1 კუდუსუნის), რომელსაც შეესაბამება წყვილი ნერვები (იხ. სურათი 15.10). ზურგის ტვინის განივ განაკვეთს (იხ. სურათი 15.11) პეპლის ფორმა აქვს და წარმოდგენილია შიდა რუხი ნივთიერების (შექმნილია ნერვების უჯრედის სხეულებით) გულით, რომელიც გარშემორტყმულია თეთრი ნივთიერებით. ცენტრალური არხი გასდევს მთელ ზურგის ტვინს ქვემოდან მეოთხე პარკუჭამდე. ზურგის ტვინის რუხი ნივთიერება იყოფა სამ რეგიონად და ხასიათდება გარკვეული ფუნქციური მახასიათებლებით. ეს რეგიონები მოიცავს უკანა რქას (დორზალური რქა), შემდგარს უმეტესად ინტერნეირონებითა და სენსორული ნეირონების აქსონებით, რომელთა უჯრედის სხეულები მოთავსებულია უკანა ფესვის განგლიაში. უკანა რქის წვერზე არის ჟელატინისებრი სუბსტანცია, სტრუქტურა, რომელიც ჩართულია ტკივილის გადაცემის პროცესში. ლატერალური რქა შედგება ANS-ში ჩართული უჯრედის სხეულებისგან. წინა რქა (ვენტრალური რქა) მოიცავს ეფერენტული (მოტორული) გზის ნერვული უჯრედის სხეულებს, რომელიც ტოვებს ზურგის ტვინს სპინალური ნერვის საშუალებით. ბევრი ავტორის მიერ გამოიყენება ტერმინი **anterior** და **posterior** ადამიანის ზურგის ტვინის ანატომიის აღსაწერად, ხოლო ტერმინები **dorsal** და **ventral** ხშირად გამოიყენება ვეტერინარიაში ზოოლოგიურ ტერმინებად.

რუხი ნივთიერების გარშემო მოთავსებულია თეთრი ნივთიერება, რომელიც აყალიბებს აღმაჯალ და დაღმაჯალ გზებს (რომელთაც სპინალური ტრაქტი ეწოდებათ) და მოკლე აღმაჯალ და დაღმაჯალ ინტეგრირებულ გზებს. სპინალური ტრაქტების სახელს იყენებენ მათი საწყის და ბოლო ნერტილების აღსანიშნად. მაგალითად, ზურგის ტვინ-თალამური ტრაქტი ატარებს ნერვულ იმპულსებს ზურგის ტვინიდან დიენცეფალონში მოთავსებულ თალამუსში. რიგი სპინალური ტრაქტები ქმნის სვეტებს თეთრ ნივთიერებასთან მათი შესაბამისობის მიხედვით. ეს სვეტები მოიცავს წინა, ლატერალურ და უკანა სვეტებს (**fasciculus gracilis** and **fasciculus cuneatus**). აღმაჯალი ტრაქტი ნანახია ყველა სვეტში, დაღმაჯალი ტრაქტი კი მხოლოდ ლატერალურ და წინა სვეტებში.

აქტიურ მდგომარეობაში ზურგის ტვინის ნერვული ქსელი ავლენს სპეციფიურ მოტორულ პასუხებს. რეფლექსური რკალები ქმნის ბაზისურ ერთეულებს, რომელიც რეაგირებს სტიმულზე და უზრუნველყოფს დამცველობით სქემებს მოტორული ქმედების სახით. რეფლექსური რკალისთვის (მონოსინაფსური რეფლექსი) სავალდებულო სტრუქტურებს წარმოადგენს რეცეპტორი, აფერენტული (სენსორული-მგრძნობელობითი) ნეირონი, ეფერენტული (მოტორული-მოძრაობითი) ნეირონი და ეფექტორული კუნთი ან ჯირკვალი. მარტივი რეფლექსური რკალი (მაგ., მუხლის მოხრის რეფლექსი) მოიცავს მხოლოდ ორ ნეირონს. უმეტეს შემთხვევაში, მარტივი რეფლექსური რკალები მოდულირდება ინტერნეირონებით, რომელიც ქმნის კავშირს მგრძნობელობით და მოტორულ ნეირონებს შორის (სურათზე 15.12 ნაჩვენებია რეფლექსური რკალი). რეფლექსური რკალების მოტორული ეფექტები ზოგადად ვლინდება მანამ, სანამ მოვლენის აღქმა მოხდება თავის ტვინის უმაღლეს სტრუქტურებში. ბევრი შიდა გარემოს რეგულაცია იცვლება რეფლექსური აქტივაციით ANS-ის ჩართულობით (მაგ., გულის კუნთის და გლუვი კუნთის შეკუმშავა/მოდუნება და ჯირკვლების პასუხი).

სურათი 15.12 რეფლექსური რკალი



აფერენტული გზები გადასცემს ინფორმაციას პერიფერიული რეცეპტორებიდან, ისინი ბოლოვდება ცერებრულ და ნათხემის ქერქში ან ორივეში ერთად. ეფერენტული გზა ინფორმაციას გადასცემს ტვინიდან ტვინის ღეროში ან ზურგის ტვინში. ზემო მოტორული ნეირონები (მაგ., კორტიკოსპინალური და კორტიკობულბარული ტრაქტები) მთლიანად მოთავსებულია CNS-ში. მათი მთავარი ფუნქციაა ნატიფი მოტორული მოძრაობების კონტროლი და სპინალური რეფლექსების რკალსა და ქსელზე გავლენა/მათი მოდიფიცირება. ზოგადად, ზემო მოტორული ნეირონები ქმნის სინაფსებს ინტერნეირონებით, რომელიც შემდეგ ქმნის სინაფსებს ქვემო მოტორულ ნეირონებთან, რაც შემდეგ გადადის პერიფერიაში. ქვემო მოტორული ნეირონები პირდაპირ გავლენას ახდენს კუნთებზე, მათი უჯრედის სხეულები მოთავსებულია ტვინის ღეროს რუხ ნივთიერებაში და ზურგის ტვინის წინა რქებში, თუმცა მათი მოქმედება გრძელდება CNS-ის გარეთ და გრძელდება PNS-ში. ზემო მოტორულ ნეირონებში დაზიანება ჩვეულებრივ იწვევს დამბლას, რაც რამდენიმე დღეში ან კვირაში აღდგება ხოლმე. ქვემო მოტორულ ნეირონებში დაზიანება ხშირად იწვევს მუდმივ დამბლას, თუ ნერვის დაზიანებას არ მოჰყვება მისი რეგენერაცია და აღდგენა.

კუნთოვანი აქტივობა (მაგ., სტიმულაცია და შეკუმშვა) რეგულირდება ნერვული იმპულსებით. მოტორული ნეირონები აინერვირებს ერთ ან მეტ კუნთოვან უჯრედს, ქმნის მოტორულ ერთეულს, რომელიც შედგება ერთი მოტორული ნეირონისა და ყველა იმ ჩონჩხის კუნთოვანი ბოჭკოებისგან, რომელთაც ის ასტიმულირებს. მოტორული ნეირონის აქსონსა და კუნთის უჯრედის პლაზმურ მემბრანას შორის შეერთება ცნობილია ნეირომუსკულური (მიონერვული) შეერთების სახელით.

მოტორული გზა (ტრაქტები)

კლინიკურად შესაბამისი მოტორული გზებია კორტიკოსპინალური და კორტიკოპულბარული (ბულბური მიუთითებს ტვინის ღეროზე) პირამიდული ტრაქტები და ექსტრაპირამიდული რეტიკულოსპინალური, ვესტიბულოსპინალური და რუბროსპინალური ტრაქტები. კორტიკოსპინალური და კორტიკოპულბარული ტრაქტები (ქერქიდან შუა ტვინისკენ) შედგება ორი ნეირონული ჯაჭვისგან. უჯრედის სხეული (ზემო მოტორული ნეირონები) საწყისს იღებს პრეცენტრალური ხვეულის მიმდებარე ადგილიდან; გადის ტვინის *corona radiata* (სხივოსანი გვირგვინი)-ში, შიდა კაფსულაში და ტვინის ბაზალური ფეხის, ხიდის და პირამიდის სამ-მეხუთედში და იკვეთება კონტრალატერალურად (*decussate*) ტვინში და ქმნის ზურგის ტვინის ლატერალურ კორტიკოსპინალურ ტრაქტს. ლატერალური კორტიკოსპინალური ტრაქტის აქსონები მიემართება ზურგის ტვინში და ტოვებს თეთრ ნივთიერებას სპეციფიურ ინტერნეირონებთან ან წინა რქაში მოტორულ ნეირონებთან სინაფსური კავშირების შესაქმნელად. ლატერალურ კორტიკოსპინალურ ტრაქტს აქვს იგივე სომატოტროპული ორგანიზება, როგორ ორგანიზმს. კორტიკოპულბარული ტრაქტის აქსონები სინაფსებს ქმნის ტვინის ღეროში მოტორულ კრანიულ ბირთვებზე, რომელიც აკონტროლებს კუნთებს სახეზე, თავსა და კისერზე. ქვემო მოტორული ნეირონები გამოდის ზურგის ტვინის წინა რქიდან და აინერვირებს სპეციფიურ კუნთებს ნერვების სახით.

ექსტრაპირამიდული ტრაქტები ჩართულია ზუსტ მოტორულ მოძრაობებში. რეტიკულოსპინალური ტრაქტი ახდენს მოტორული მოძრაობების მოდულაციას ზურგის ტვინის აქტივობის დათრგუნვის ან გააქტივების გზით. ვესტიბულოსპინალური ტრაქტი საწყისს იღებს ხიდში ვესტიბულური ბირთვიდან და ინვესს სხეულის ექსტენსიური კუნთების სწრაფ შეკუმშვას, რაც ყველაზე მკვეთრად ვლინდება ადამიანის უკან (ზურგზე) დაცემისას. რუბროსპინალური ტრაქტი საწყისს იღებს წითელ ბირთვებში, იკვეთება კოლატერალურად და ბოლოვდება კისრის დონეზე ზურგის ტვინში. ეს მნიშვნელოვანია ზედა კიდურებში კუნთების მოძრაობისა და წვრილი კუნთების კონტროლისთვის.

მგრძნობელობითი გზები

სამი კლინიკური მნიშვნელოვანი სპინალური აფერენტული (მგრძნობელობითი) გზა განისაზღვრება: უკანა სვეტი, წინა სპინოთალამური და ლატერალური სპინოთალამური, უკანა სვეტი (*fasciculus gracilis* და *fasciculus cuneatus*, ანუ ნაზი კონა და სოლისებური კონა) ატარებს ზუსტი შეხების (მათ შორის, ორი ნერტილის გარჩევა), ვიბრაციისა და სხეულის მოძრაობის/მდებარეობის შიდა იმპულსებთან დაკავშირებულ ინფორმაციას (*epicritic information*). უკანა სვეტი იქმნება სამი ნეირონული ჯაჭვით. ჯაჭვის პირველი ნეირონები არის პირველადი აფერენტული ნეირონები. ისინი ასევე არიან რეფლექსური რკალის სენსორული ნეირონები. ზურგის ტვინში შესვლის შემდეგ, პირველადი ნეირონი გზავნის მის აქსონს უკანა სვეტის სპეციფიურ ნაწილში ზურგის ტვინის იფსილატერალურად და ქმნის სინაფსებს მოგრძო ტვინის (*medulla oblongata*) სამი უკანა სვეტის ბირთვიდან ერთ-ერთთან. მეორე რიგის ნეირონების აქსონები კონტრალატერალურად კვეთს მედიალურ მარყუჟს და მიემართება ზემოთ და ქმნის სინაფსს თალამუსის სპეციფიურ ბირთვთან. მესამე რიგის ნეირონები საწყისს იღებს თალამუსიდან და გრძელდება შიდა კაფსულაში, სხივოსან გვირგვინში და პოსტცენტრალურ ნაკეცში (ბროდმანის არე 3,1,2) (იხ. სურათი 15.8, C)

წინა და ლატერალური სპინოთალამური ტრაქტები პასუხისმგებელია ზედაპირული შეხებისა და ტკივილის და ტემპერატურის შეგრძნებაზე. ასეთ აღქმებს უწოდებენ პროტოპათიურს. აღნიშნული ტრაქტები ასევე ქმნის სამნეირონიან ჯაჭვს. თუმცა, მათი პირველადი აფერენტული ნეირონები სინაფსებს ქმნის ზურგის ტვინის უკანა რქაში, არა მხოლოდ მალთაშუა ხვრელში შე-

სვლის ადგილზე, არამედ ამ ადგილის ზემოთ და ქვემოთ ხერხემლის გარკვეულ სეგმენტებში. ეს არის დივერგენციის მაგალითი. მეორეული რიგის ნეირონების აქსონები უკანა რქაში კვეთს ზურგის ტვინს კონტრალატერალურ მხარეს ლატერალურ სვეტში და მიემართება იმავე თალამური ბირთვისკენ უკანა სვეტის გზის სახით და გრძელდება პოსტცენტრალური ნაკეცისაკენ.

დამცველობითი სტრუქტურები

თავის ქალის ძვლები

თავის ქალა იცავს ტვინსა და მასთან ასოცირებულ სტრუქტურებს. თავის ქალის ძვლები შედგება რვა ძვლისგან (ქალას სარქველი). *Galea aponeurotica* არის თხელი ბოჭკოვანი ქსოვილი, რომელიც გადადის თავის ქალიდან შუბლის და კეფის კუნთებზე. აღნიშნული სტრუქტურა დამატებითი დამცველობითი ფუნქციის მატარებელია თავის ქალას ძვლებთან მიმართებაში. სუბგალეული სივრცეს აქვს ვენური კავშირი მაგარი გარსის (*dural*) სინუსებთან და ქალასშიდა წნევის მომატებისას, სისხლი შეიძლება გადანაწილდეს ამ სივრცეებში და ამით შემცირდეს წნევა შიდაკრანიალ სივრცეში. სუბგალეული სივრცე ასევე არის ის ადგილი, სადაც, როგორც წესი, ხდება ხოლმე ქროილობის დრენირება ინტრაკრანიალური ქირურგიული ჩარევის შემდეგ.

თავის ქალის ფუძე არაერთგვაროვანია და მოიცავს ბევრ ხვრელს (გახსნილ სივრცეებს), რომელიც წამოადგენს კრანიალური ნერვების, სისხლძარღვებისა და ზურგის ტვინის გამოსასვლელ სივრცეს. თავის ქალის ძირი (ფუძე) იყოფა სამ ფოსოდ (ჩაღრმავება-*depressions*). შუბლის წილი თავსდება წინა ფოსოში; საფეთქლის წილები და დიენცეფალონის ძირი თავსდება შუა ფოსოში (საფეთქლის ფოსო) და ნათხემი თავსდება უკანა ფოსოში. აღნიშნული ტერმინები ძირითადად გამოიყენება ანატომიური განაწილების აღსაწერად მათი ლოკაციების შესაბამისად.

მენინგეალური გარსი

გარს ერტყმის თავისა და ზურგის ტვინს და წარმოადგენს სამი დაცვითი მემბრანის ერთობლიობას: მაგარი გარსი, ქსელისებრი გარსი და რბილი გარსი. კოლექტურად მათ უწოდებენ მენინგეალურ გარსებს. მაგარი გარსი შედგება ორი შრისგან, რომელთა შორის მოთავსებულია ვენური სინუსები. ყველაზე გარე შრე ქმნის თავის ქალას პერიოსტეუმს (ენდოსტეალურ ფენას). შიდა მაგარი გარსი (მენინგეალური შრე) ქმნის რიგიდულ მემბრანას, რომელიც ამყარებს ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურას და ამასთან აცალკევებს მათ. ამ მემბრანიდან ერთი, *falx cerebri*, ღრმავდება ჰემისფეროებს შორის გრძივი ნაპრალის გასწვრივ. *falx cerebri* (ე.წ. ნამგალი) ემაგრება თავის ტვინის ფუძის წინ ეთმოიდური ძვლის სპეციალურ მორჩს-*rista galli*-ს (ე.წ. მამლის ბიბილოს). *Tentorium cerebelli* ანუ ნათხემის კარავი არის ორიენტირი, გარსი რომელიც გამოყოფს ნათხემს მის ზემოთ ტვინის ცერებრული სტრუქტურებიდან. არაქნოიდული, ანუ ქსელისებური გარსი (*arachnoid mater*) არის ღრუბლისებრი, ქსელური სტრუქტურა მაგარი გარსის ქვეშ, რომელიც თავისუფლად მიჰყვება ცერებრალური სტრუქტურების კონტურებს.

სუბდურული სივრცე მოთავსებულია მაგარ გარსსა და არაქნოიდულ გარსს შორის. ბევრი პატარა ხიდის ვენა, რომელსაც მცირე სტრუქტურული საყრდენი აქვს, გადის სუბდურულ სივრცეში. მათი მთლიანობის დარღვევა იწვევს სუბდურული ჰემატომის განვითარებას. სუბარაქნოიდული სივრცე თავსდება არაქნოიდსა და რბილ გარსსა და თავ-ზურგ-ტვინის სითხეს შორის (*CSF*). მაგარი გარსისგან და არაქნოიდისგან განსხვავებით, დელიკატური რბილი გარსი მჭიდროდ ეკვრის თავისა და ზურგის ტვინის ზედაპირს. ის უზრუნველყოფს თავის ტვინის მკვებავი სისხლძარღვების მხარდაჭერას. ქოროიდული წნულეები წარმოიქმნება რბილი გარსის მემბრანიდან და საჭიროა ცერებროსპინალური სითხის გამომუშავებისთვის (*CSF*). ზურგის ტვინი მიმაგრებულია ხერხემალზე მენინგეალური გარსის გაგრძელებით, რომელსაც ეწოდება დენტოკულური მყესები. მენინგეალური გარსი გრძელდება ზურგის ტვინის დაბოლოების მიღმაც (ხერხემლის მალა L1 და L2) კუდუსუნის ქვემო ნაწილში. *CSF*, რომელიც არის სუბარაქნოიდულ სივრცეში, ასევე ცირკულირებს დიდი ცისტერნის ქვემოთ, რომელიც გრძელდება წელის მეორე მალიდან კუდუსუნის მეორე მალამდე. ცისტერნები წარმოადგენს სუბარაქნოიდული სივრცის გაგრძელებას. ნათხემ-შუა ტვინის ცისტერნა (დიდი ცისტერნა) და ხიდის ცისტერნა არის სხვა მნიშვნელოვანი ცისტერნები.

მენინგეალური გარსები ქმნის პოტენციურ და არსებულ სივრცეებს, რომელიც მნიშვნელოვანია ფუნქციური და პათოლოგიური მექანიზმების აღსაქმელად. მაგალითად, მაგარ გარსსა და თავის ქალას შორის მოთავსებულია პოტენციური სივრცე, სახელად ეპიდურული სივრცე. მენინგეალური გარსის არტერიული სისხლით მომარაგება მოიცავს სისხლძარღვებს, რომელიც თავსდება თავის ქალას ღარებში. თავის ქალის მოტეხილობას შეუძლია დააზიანოს ამ სისხლძარღვებიდან ერთ-ერთი და გამოიწვიოს ეპიდურული სისხლჩაქცევა.

თავ-ზურგ-ტვინის სითხე და პარაკუჭოვანი სისტემა

თავ-ზურგ-ტვინის სითხე (CSF) არის გამჭვირვალე უფერო სითხე სისხლის პლაზმის და ინტერსტიციული სითხის მსგავსი. ინტრაკრანიალური და ზურგის ტვინის სტრუქტურები ცურავს CSF-ში და ამიტომ ნაწილობრივ დაცულია შერხვისა და დარტყმისგან. CSF-ის მცურავი თვისებები ასევე ხელს უშლის ტვინს მენინგეალური გარსების, ნერვულ ფესვებისა და სისხლძარღვების დაჭიმვას. 125-150 მლ CSF ცირკულირებს პარაკუჭებში (პატარა ღრუები) და სუბარაქნოიდულ სივრცეში დროის ნებისმიერ მონაკვეთში. 600 მლ-მდე CSF გამომუშავდება ყოველდღიურად.

ქოროიდული ნსულები ლატერალურ, მესამე და მეოთხე პარაკუჭებში გამოიმუშავებს CSF-ის ძირითად პორციას. აღნიშნული ნსულები ხასიათდება უხვი სისხლმომარაგებით, რომელიც ამარაგებს რბილ გარსს, რაც მოთავსებულია პარაკუჭების ეპენდიმური უჯრედების სიახლოვეს. ქოროიდული სისხლძარღვების მჭიდრო კავშირები იძლევა წინააღობებს CSF-სა და სისხლს შორის, რაც ფუნქციონირებს ჰემატო-ენცეფალური წინააღობების მსგავსად.

CSF ახდენს ზენოლას თავისა და ზურგის ტვინზე. როდესაც ადამიანი ვერტიკალურ მდგომარეობაშია, CSF წნევა არის დაახლოებით 80-180 მმ ვცხ სვ, მაგრამ ეს მაჩვენებელი შეიძლება გაორმაგდეს ჰორიზონტალური პოზიციის მიღებისას. CSF-ის დინებას განაპირობებს წნევის გრადიენტი არტერიულ სისტემასა და CSF-ამოვსებულ ღრუებს შორის. იწყება რა ლატერალურ პარაკუჭებში, CSF მიედინება პარაკუჭთაშუა ხვრელში (მონროს ხვრელი) მესამე პარაკუჭისკენ და შემდეგ გადის თავის ტვინის სადინარში (სილვიის სადინარი), მეოთხე პარაკუჭში. მეოთხე პარაკუჭიდან CSF შეიძლება გავიდეს წყვილ ლატერალურ ხვრელში (ლუშკას ხვრელი) ან შუა ხვრელში (მაგენდის ხვრელი), საწამ დაუკავშირდება თავისა და ზურგის ტვინის სუბარაქნოიდულ სივრცეს. CSF წარმოქმნება მუდმივად, მაგრამ არ გროვდება. ამის ნაცვლად, ხდება მისი უკუშეწოვა ვენურ დინებაში არაქნოიდული ხაოებისა და თავის ტვინის ვენურ სისტემებს შორის წნევის გრადიენტის შესაბამისად. არაქნოიდული ხაოები ჩაზნექილია არაქნოიდული სივრცეში მაგარი გარსის საშუალებით და თავსდება ვენური სინუსის სისხლის დინებაში. ხაოები ფუნქციონირებს, როგორც ერთი მიმართულების სარქველი, რომელიც CSF-ის გადინებას წარმართავს ერთი მიმართულებით სისხლისკენ, მაგრამ იცავს სუბარაქნოიდულ სივრცეს სისხლის შემოდინებისგან. ამგვარად, CSF იქმნება სისხლისგან და CNS-ში ცირკულირების შემდეგ ისევ უკან ბრუნდება სისხლში.

ხერხემალი

ხერხემალი იქმნება 33 მალისგან: 7 კისრის, 12 გულ-მკერდის, 5 წელი, 5 შეზრდილი საკრალური და 4 შეზრდილი კუდუსუნი. თითოეულ მალას შორის (გარდა შეზრდილი საკრალურისა და კუდუსუნისა) მოთავსებულია მალთაშუა დისკი. მალთაშუა დისკი ცენტრში არის ბირთვის პულპა (Pulposus), ელასტიური ბოჭკოებისგან შემდგარი რბილი მასა. მალთაშუა დისკი იღებს დარტყმას და ამით იცავს მალებს დაზიანებისგან. თუკი სტრესი ძალიან ძლიერია ხერხემალზე, დისკის მთლიანობა შეიძლება დაირღვეს და მოხდეს სპინალურ არხში მისი პროტრუზია, რითიც შესაძლოა გამოიწვიოს ზურგის ტვინის ან ნერვის ფესვის კომპრესია. დისკებმა ასევე შეიძლება განიცადოს დეგენერაცია.

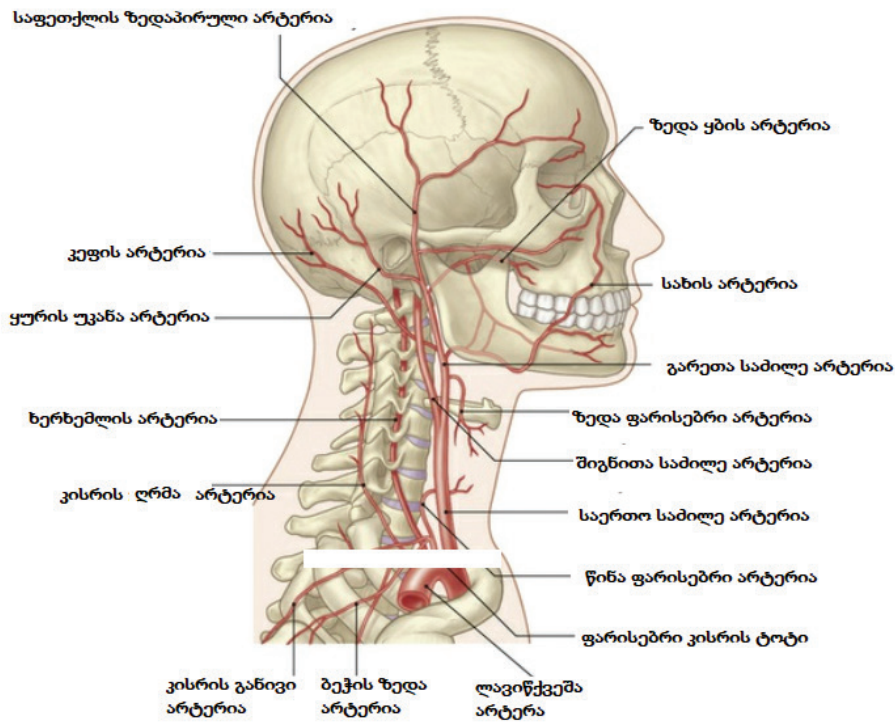
ცენტრალური ნერვული სისტემის სისხლით მომარაგება

თავის ტვინის სისხლის მომარაგება

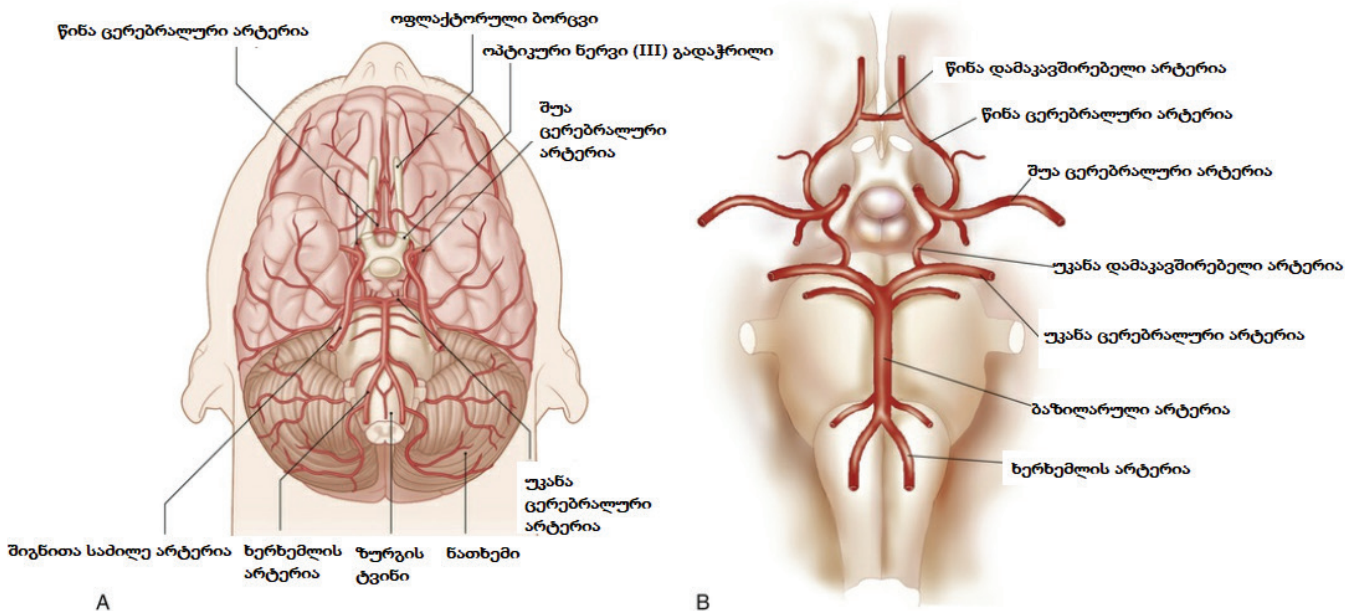
თავის ტვინი ღებულობს გულის წუთმოცულობის 20%-ს, ანუ 800-1000მლ სისხლის მოცულობას წუთში. ნახშირორჟანგი წარმოადგენს სისხლის ნაკადის პირველად მარეგულირებელ ინსტრუმენტს CNS-ში. ეს არის პოტენციური ვაზოდილატატორი და მისი ეფექტები უზრუნველყოფს სისხლის ადეკვატურად მომარაგებას.

თავის ტვინს ამარაგებს არტერიული ორი სისტემა: შიდა კაროტიდული არტერიები (წინა ცირკულაცია) და ვერტებრალური არტერიები (უკანა ცირკულაცია) (სურათი 15.13). შიდა კაროტიდული არტერიებით მომარაგება პროპორციულად უფრო მაღალია. ის საწყის იღებს საერთო კაროტიდული არტერიებიდან, შედის თავის ქალაში ფუძის გავლის გზით და გადის კავერნოზულ სინუსში. თავის ქალაში შესვლის შემდეგ იგი იყოფა წინა და შუა ცერებრულ არტერიებად (სურათი 15.14). ვერტებრალური არტერიები გამოდის ლავინჭვემა არტერიებიდან და გადის განივ ხვრელში კისრის მალის დონეზე, შედის თავის ქალაში დიდი ხვრელით (foramen magnum). ისინი ერთდება ხიდის და მოგრძო ტვინის დონეზე და ქმნის ბაზილარულ არტერიას. ბაზილარული არტერია შუა ტვინის დონეზე იყოფა წყვილ უკანა ცერებრულ არტერიებად.

სურათი 15.13 სახისა და კისრის ძირითადი არტერიები



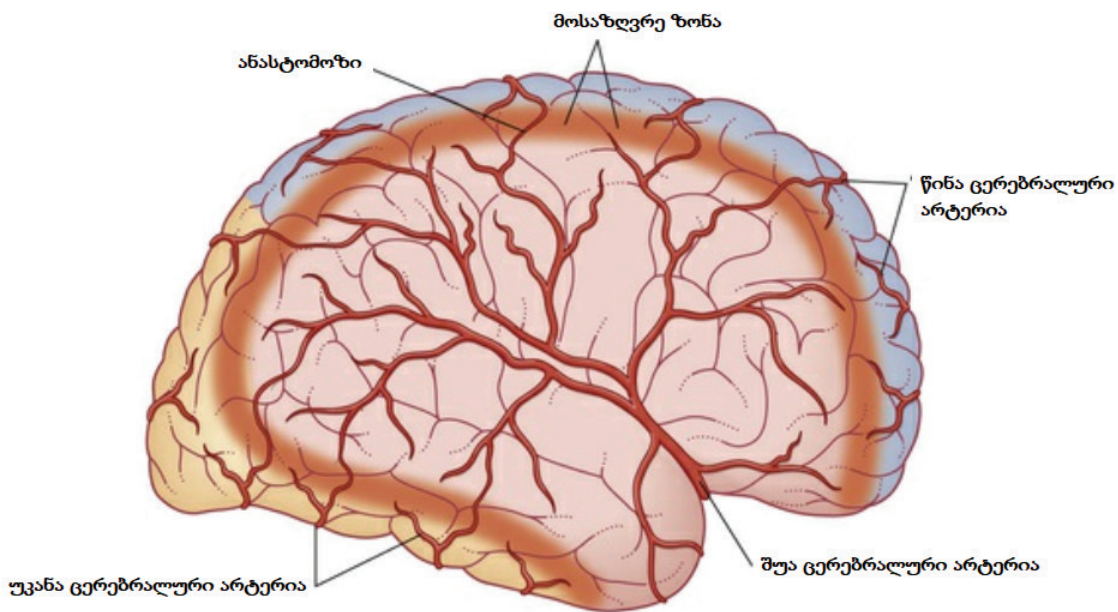
სურათი 15.14 ტვინის ფუძის არტერიები



სამი მთავარი წყვილი არტერია ამარგებს თავის ტვინის ქერქსა (ცერებელუმი) და ტვინის ღეროს: უკანა წინა ცერებრული არტერია, წინა ქვემო ცერებრული არტერია და ზემო ცერებრული არტერია. ისინი საწყისს იღებენ ბაზილარული არტერიიდან. ბაზილარული არტერია ასევე აძლევს დასაბამს პატარა ხიდის არტერიებს. თავის ტვინის ზედაპირზე დიდი ზომის არტერიები და მათი ტოტები ცნობილია ზედაპირული არტერიების სახელით (შემაერთებელი-conducting არტერიები). პატარა ტოტები, რომელიც პროექტირდება (projected) თავის ტვინში ცნობილია მაპროექტირებელი არტერიების (მკვებავი არტერიები) სახელით.

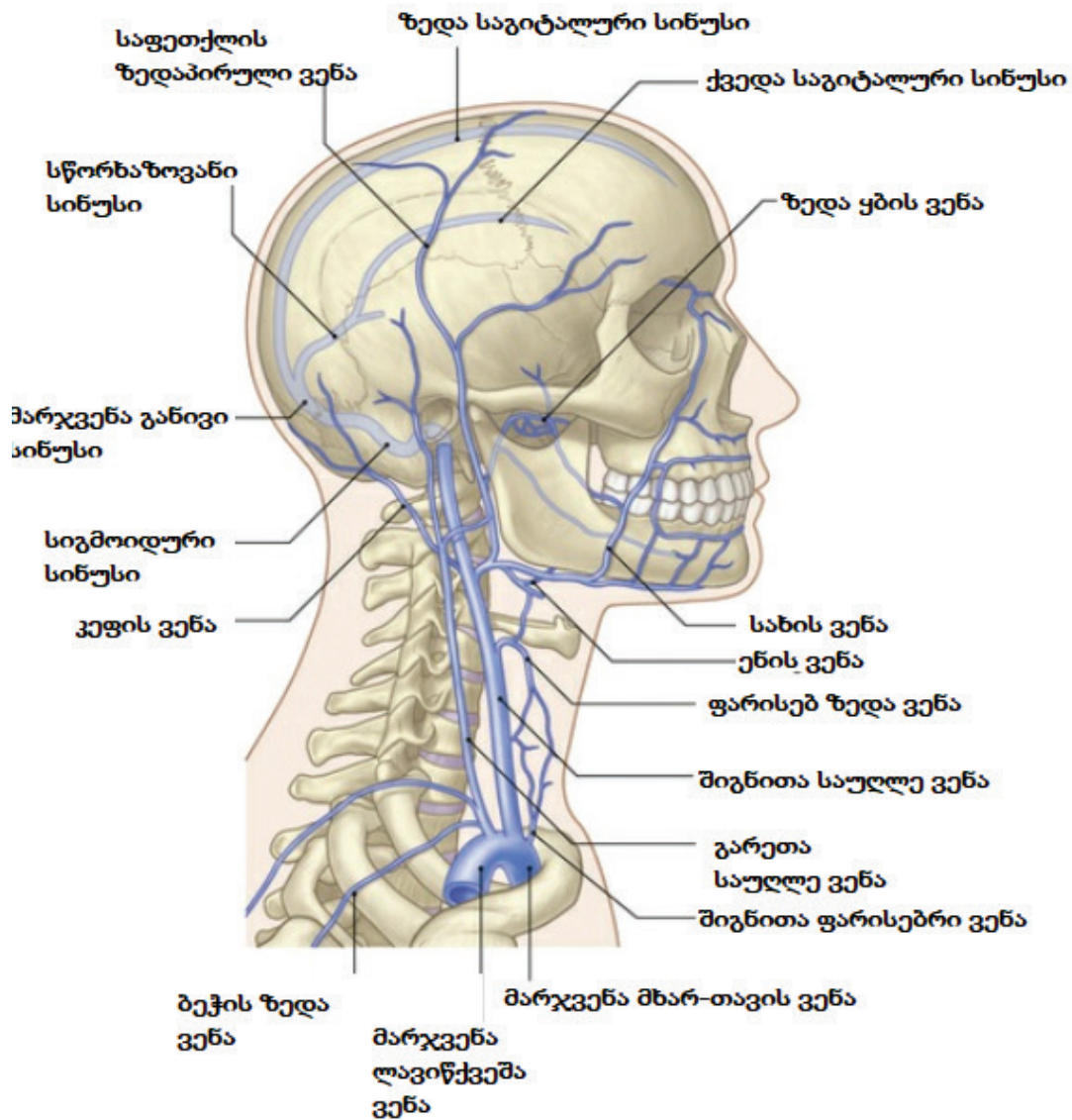
ვილისის წრე (circle of Willis) (იხ. სურათი 15.14) წარმოადგენს სისხლით მომარაგების ალტერნატიულ გზას სხვა არტერიების დაბლოკვის შემთხვევაში (კოლატერალური - შემოვლითი სისხლის ნაკადი). ვილისის წრე იქმნება უკანა ცერებრალური არტერიებით, უკანა შემაერთებელი (communicating) არტერიებით, შიდა კაროტირული არტერიებით და წინა შემაერთებელი (communicating) არტერიით. წინა ცერებრული, შუა ცერებრული და უკანა ცერებრული არტერიების ტოვებს არტერიულ წრეს და მიემართება ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურებისკენ (სურათი 15.15 წარმოაჩენს მოსამარაგებელ სტრუქტურებს, ფუნქციურ კავშირებს და პათოლოგიურ პროცესებს დაკავშირებულს ცერებრული არტერიების ოკლუზიასთან).

სურათი 15.15 წინა, შუა და უკანა ცერებრალური არტერიების ოკლუზიით გამოწვეული დაზიანებები და არეები. წინა ცერებრალური არტერია - ნაცრისფერი არე; შუა ცერებრალური არტერია - ვარდისფერი არე; უკანა ცერებრალური არტერია - სტაფილოსფერი არე. ოკლუზია შეიძლება განვითარდეს კორტიკალურ ან მოსაზღვრე ზონის ღრმა არეებში



ცერებრული ვენური დრენირება არ ხდება არტერიული მომარაგების პარალელური გზით, მაშინ როცა ტვინის ღეროსა და ნათხემში იგი მიყვება არტერიული სისხლით მომარაგების სტრუქტურას. თავის ტვინის ვენები კლასიფიცირდება ზედაპირულ და ღრმა ცერებრულ ვენებად. ვენები დრენირდება ვენურ წნულებსა და მაგარი გარსის სინუსებში (შექმნილია მაგარის გარსის შრეებს შორის) და საბოლოოდ უერთდება შიდა საუღლე ვენას თავის ქალის ფუძის დონეზე (სურათი 15.16). ადეკვატურ ვენურ გამოდინებას შეიძლება მნიშვნელოვანი გავლენა ჰქონდეს ინტრაკრანიალურ წნევაზე. მაგალითად, თავის ტრამვის მქონე ინდივიდებში, თავის მიტრიალება მარჯვნივ ან მარცხნივ იწვევს ვენური უკუდინების ნაწილობრივ ბლოკირებას და ამან შეიძლება გამოიწვიოს ინტრაკრანიალური წნევის მომატება საუღლე ვენებში ნაკადის შემცირების გამო.

სურათი 15.16 თავისა და კისრის ვენები



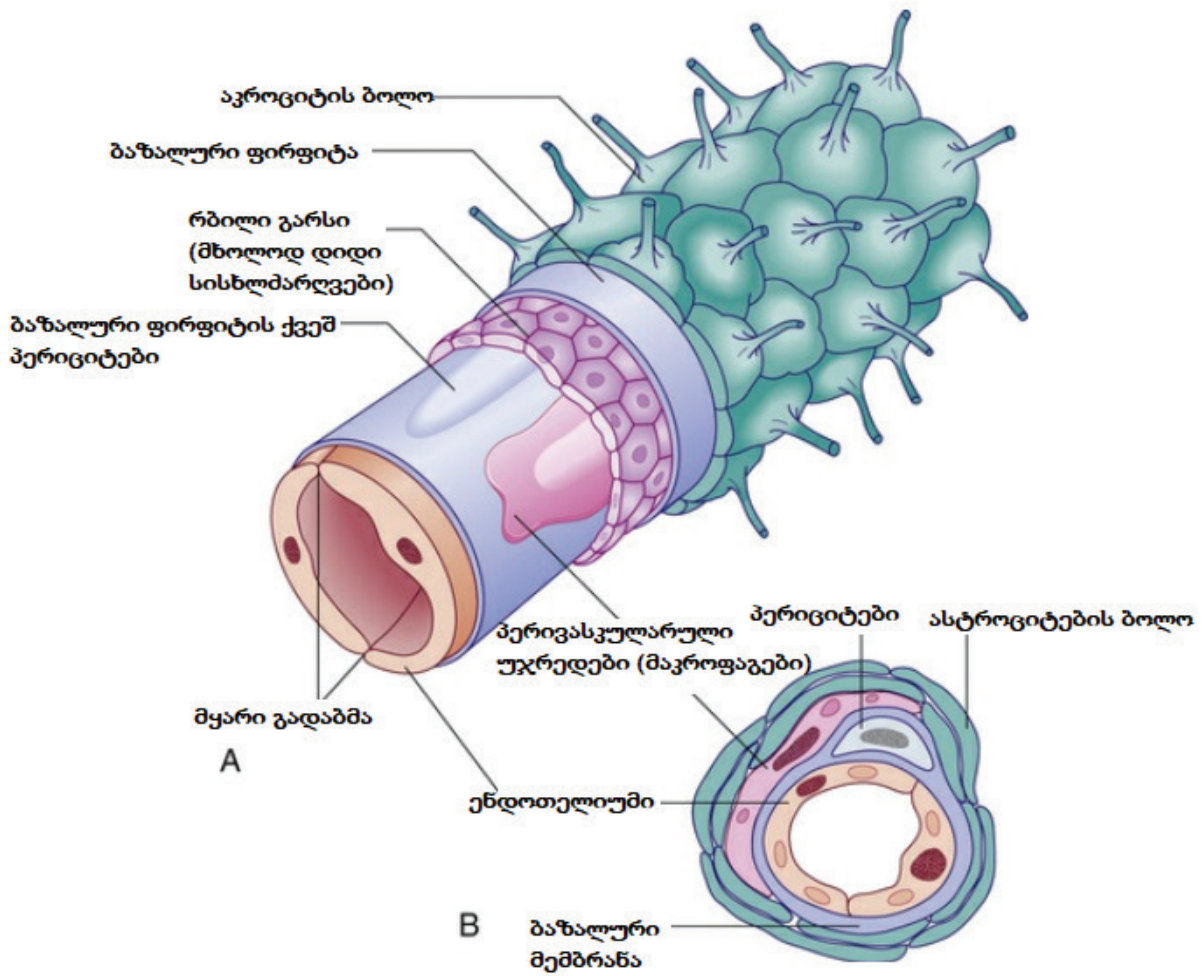
ჰემატო-ენცეფალური ბარიერი

ჰემატო-ენცეფალური ბარიერი (BBB) (ნეიროვასკულური ერთეული) წარმოადგენს უჯრედულ სტრუქტურებს, რომელიც შერჩევითად ხელს უშლის პოტენციურად ზიანის მომტანი გარკვეული სუბსტანციების სისხლიდან თავის ტვინისა და CSF-ის ინტერსტიციულ სივრცეებში გადასვლას, რაც ნეირონებს ნორმალური ფუნქციონირების საშუალებას აძლევს. ტვინის კაპილარებში არსებული ენდოთელური უჯრედები მათი უჯრედშიდა მჭიდრო შეერთებით წარმოადგენს BBB-ს (სურათი 15.17). უჯრედების და მათი ფუნქციური კავშირების მხარდამჭერია ასტროციტები, პერიციტები და მიკროგლია. ამ მექანიზმის ხასიათზე წინააღმდეგობრივი მოსაზრებები არსებობს, თუმცა გამავლობა მაღალია წყლის, ნახშირორჟანგის, ჟანგბადის და ლიპიდების უმეტესობაში ხსნადი ნივთიერებისთვის, ალკოჰოლის ჩათვლით; ზომიერი გამავლობა ახასიათებს ელექტროლიტებს, როგორც არის ნატრიუმი, ქლორი და კალიუმი და საერთოდ არ არის გამავალი პლაზმის პროტეინებისა და უმეტესი არა-ლიპიდები-ხსნადი დიდი ორგანული

მოლეკულებისთვის. აღნიშნულ გამავლობის ხასიათის ცნობა მნიშვნელოვანია მედიკამენტური მკურნალობის შერჩევისას, კერძოდ, ზოგიერთი ანტიბიოტიკი და ქიმიოპრეპარატი ავლენს ჰემატო-ენეცეფალურ ბარიერში მეტი გამავლობის უნარს სხვებთან შედარებით. BBB-ს დისფუნქციის ან გაზრდილი გამავლობის შემთხვევაში (როგორც ეს ჰიპოქსიის დროს აღინიშნება) შეიძლება გახდეს ნეიროანთების, ცერებრული შეშუპებისა და ნეიროდეგენერაციის მიზეზი. ქორიოიდული წნულის ეპითელიუმი და არაქნოიდული მემბრანა ასევე უზრუნველყოფს ბარიერულ ფუნქციებს.

სურათი 15.17 ჰემატოენცეფალური ბარიერი

- A - ტვინის კაპილარის უჯრედოვანი სტრუქტურა
- B - განივი კვეთა



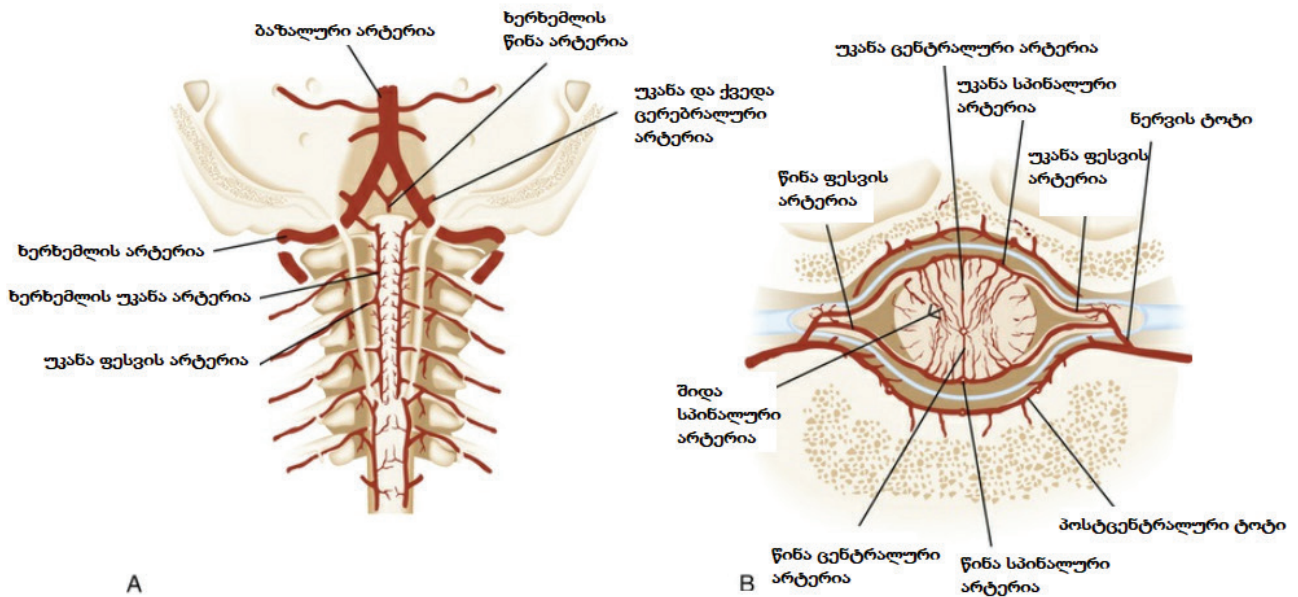
ზურგის ტვინის სისხლით მომარაგება

ზურგის ტვინი სისხლს იღებს ვერტებრული არტერიების ტოტებიდან და დაღმავალი აორტის სხვადასხვა უბნიდან გამომავალი ტოტებისგან (სურათი 15.18). წინა სპინალური არტერიები და უკანა სპინალური არტერიები გამოდის ვერტებრალური არტერიიდან თავის ქალის ფუძის დონეზე და ეშვება ზურგის ტვინის გასწვრივ დაღმავალი მიმართულებით. ზურგის ტვინის გარე სისხლძარღვებიდან არტერიული განტოტებები მიჰყვება ზურგის ტვინის ნერვს მალთაშუა ხვრელის გავლით, გადის დურაში და იყოფა წინა და უკანა რადიკულარულ არტერიებად.

სურათი 15.18 ზურგის ტვინის არტერიები

A - უკანა ხედი

B - ფორიზონტალური განაკვეთი



რადიკულარული არტერიები საბოლოოდ უერთდება სპინალურ არტერიებს. რადიკულარული და სპინალური არტერიები ქმნის წნულებს, რომლის ტოტები შედის ზურგის ტვინში, ამარაგებს სისხლით უფრო ღრმა ქსოვილებს. ვენური დინება თანხვედრილია არტერიულ მომარაგებასთან და უერთდება ვენურ სინუსებს, რომელიც მდებარეობს დურასა და ხერხემლის პერიოსტეუმს შორის.

პერიფერიული ნერვული სისტემა

პერიფერიული ნერვული სისტემა (PNS) მოიცავს ცენტრალური ნერვული სისტემის გარეთ არსებულ ნერვებს. სომატური ნერვული სისტემა წარმოადგენს PNS-ის ნაწილს, რომელიც აკონტროლებს ნებისმიერ კუნთების მოძრაობას (ეფერენტული ნერვები) და სენსორულ ინფორმაციას (აფერენტული ნერვები). კრანიალური და სპინალური ნერვები, მათი ტოტების და განგლიის ჩათვლით, ქმნის PNS-ს. პერიფერიული ნერვი იქმნება ინდივიდუალური აქსონი/დენტრიტისგან, რომელიც უმეტესად გახვეული არის მიელინის გარსში. აღნიშნული ინდივიდუალური ბოჭკოები ქმნის შეკვრას, რომელთაც ფასციკულები ეწოდება. საფარი უზრუნველყოფს სტრუქტურულ მხარდაჭერას, სისხლის მიწოდებას და ინტერსტიციულ კომპარტმენტს, რაც აუცილებელია არსებითი ელექტროლიტების მიწოდებისთვის, ნერვული იმპულსების გამტარობის მხარდასაჭერად.

სპინალური ნერვების 31 წყვილი სახელს იღებს იმ ვერტებრული ნაწილის მიხედვით, საიდანაც ისინი გამოდის. განარჩევენ 8 კისრის, 12 გულ-მკერდის, 5 წელის, 5 გავის წყვილი ნერვებსა და 1 კუდუსუნის ნერვს. პირველი კისრის ნერვი გამოდის კისრის პირველი მალიდან და დანარჩენი სპინალური ნერვები გამოდის შესაბამისი მალეების ქვემოთ. გულ-მკერდის რეგიონიდან (და ქვემოთ) ნერვები შეესაბამება მალის დონეს მათი გამოსვლის ადგილის ზემოთ.

სპინალური ნერვები მოიცავს მგრძობელობით და მოტორულ ნეირონებს და ეწოდებათ შერეული ნერვები. ისინი წარმოიქმნება ფესვების სახით ზურგის ტვინის წინა და უკანა რქის უჯრედების გვერდით. ეს ორი სპინალური ნერვის ფესვი იყრის თავს მალთაშუა ხვრელის მიდამოში და ქმნის სპინალური ნერვის ღეროს. ამის შემდეგ სპინალური ნერვი იყოფა წინა და უკანა ტოტებად. წინა ტოტი (გულ-მკერდის გარდა) თავიდან ქმნის წნულებს (ნერვული ბოჭკოების ქსელს), რომელიც თავის მხრივ შემდეგ იტოტება პერიფერიულ ნერვებად. წნულების წარმოქმ-

ნის სანაცვლოდ, გულ-მკერდის ნერვები გადის ინტერკოსტალურ სივრცეებში და აინერვირებს გულ-მკერდის უბნებს.

ძირითადი სპინალური ნერვული წნულები აინერვირებს კიდურების კანსა და მის ქვეშ კუნთებს. მხრის წნული, მაგალითად შექმნილია ბოლო ოთხი კისრის ნერვისგან (C5-C8) და გულ-მკერდის პირველი ნერვისგან (T1). მხრის წნული გადადის მხრის, მაჯის და ხელის ნერვებში. წელის წნული (L2-L4) და გავის წნული (L5-S5) მოიცავს სხეულის ქვემო ნაწილის წინა და უკანა მხარის მაინერვირებელ ნერვებს.

თითოეული სპინალური ნერვის უკანა ტოტი მრავალ პროცესზე პასუხისმგებელია და განაწილებულია სხეულის სხვადასხვა სპეციფიურ არეში. ამრიგად, სენსორული სიგნალები წარმოიქმნება კონკრეტული ადგილებიდან, რომელიც დაკავშირებულია ზურგის ტვინის სპეციფიკურ სეგმენტთან. ზურგის ტვინის ამ სეგმენტებზე კანის ინერვაციის სპეციფიკურ უბნებს ეწოდება დერმატომები. სხვადასხვა ხერხემლის ნერვების დერმატომები საკმაოდ რეგულარულად არის განაწილებული, თუმცა დერმატომებს შორის უბნები შეიძლება ერთზე მეტი სპინალური ნერვით იყოს ინერვირებული.

სპინალური ნერვების მსგავსად, კრანიალური ნერვები ასევე იყოფა პერიფერიულ ნერვებად. მათი უმეტესობა შერეული ნერვებია (სპინალურის მსგავსად), თუმცა ზოგიერთი არის წმინდა სენსორული ან ზოგი წმინდა მოტორული. მაგალითად, ზოგიერთი კრანიალური ნერვი ატარებს მხოლოდ სპეციალურ სენსორულ ინფორმაციას (მაგ., მხედველობა, სმენა და გემოვნება). კრანიალური ნერვები უერთდება თავის ტვინში ბირთვებს და ტვინის ღეროს.

ავტონომიური ნერვული სისტემა

ავტონომიური ნერვული სისტემა (ANS) ახდენს შინაგანი ორგანოების არანებითი ფუნქციების რეგულირებას. ANS-ის სტრუქტურა და ფუნქციები კომპლექსურია და ჯერ კიდევ არ არის ბოლომდე შესწავლილი. ANS-ის კომპონენტები მოთავსებულია CNS-სა და PNS-ში; თუმცა, ANS განიხილება PNS-ის ეფერენტული განყოფილების ნაწილად, მიუხედავად იმისა, რომ ვისცერული აფერენტული ნეირონები ამ სისტემის მნიშვნელოვანი ნაწილია. ANS-ის ბევრი ნეირონი გრძელდება სპინალური ნეირონებით და გარკვეული კრანიალური ნერვებით. სისტემის მრავალფეროვანი აქტივობები მიუთითებს მისი კომპონენტების მთელ სხეულში გავრცელებაზე. ANS-ის მოტორული კომპონენტი არის ორი ნეირონისგან შემდგარი სისტემა: პრეგანგლიური (მიელინიზებული) ნეირონები და პოსტგანგლიური (არამიელინიზებული) ნეირონები. ეს განლაგება სომატური ნერვული სისტემის სანინაალმდეგოა, რომელშიც ერთი მოტორული ნეირონი მიემართება CNS-დან ინერვირებულ სტრუქტურამდე. ვისცერალური აფერენტული ნეირონების უჯრედული სხეულები აქვთ ზოგიერთ სენსორულ და კრანიალურ განგლიებში და მათი ბოჭკოები მიემართება პერიფერიული ნერვებისკენ.

CNS-ს აქვს ავტონომიური უბნები ზურგის ტვინის შუა ლატერალურ რქებში, რეტიკულურ წარმონაქმნებში გულ-სისხლძარღვთა და რესპირატორული ცენტრებსა და ჰიპოთალამუსში ორივე სიმპათიკურ და პარასიმპათიკური უბნებში. CNS-ის გზები აკავშირებს ამ უბნებს ერთმანეთთან.

ANS ახდენს ვისცერალურ (შიდა) ორგანოებს შორის მყარი კავშირების კოორდინირებასა და შენარჩუნებას (ეს ორგანოებია გულის კუნთი, გლუვი კუნთები და ჯირკვლები). ეს სისტემა განიხილება როგორც არანებითი სისტემა, რადგან ზოგადად მათი ფუნქციონირება არ ექვემდებარება ჩვენს ნებას. ANS სტრუქტურული და ფუნქციური თვალსაზრისით იყოფა ორ ნაწილად: 1) სიმპათიკური ნერვული სისტემა და 2) პარასიმპათიკური ნერვული სისტემა.

სიმპათიკური ნერვული სისტემის ანატომია

სიმპათიკური ნერვული სისტემა ახდენს მარაგებიდან ენერჯის მობილიზებას საჭიროების მიხედვით (მაგ., ბრძოლა-ან-ფრენის პასუხი fight-or-flight). სიმპათიკური განყოფილება ინერვაციას იღებს უჯრედული სხეულებიდან, რომელიც მდებარეობს პირველი გულმკერდის მალის (T1) დონიდან, წელის მეორე მალის (L2) დონის გავლით და ამიტომ უწოდებენ გულმკერდის განყოფილებას. სიმპათიკური ნაწილის პრეგანგლიური აქსონები აყალიბებს სინაფსებს, ზურგის ტვინიდან გასვლისთანავე, სიმპათიკურ (პარავერტებრალურ) განგლიაში. პრეგანგლიური

აქსონები მიემართება რამდენიმე განსხვავებული გზიდან ერთ-ერთით: 1) მათ დონეზე სიმპათიკური ჯაჭვის განგლიაში პოსტგანგლიურ ნეირონებთან ქმნის პირდაპირ სინაფსებს, 2) სიმპათიკური ჯაჭვის განგლიის ზემოთ და ქვემოთ გაივლის, სანამ შექმნის სინაფსებს უფრო მაღალ და დაბალ პოსტგანგლიურ ნეირონებთან (დივერგენცია), ან 3) გადის სიმპათიკური ჯაჭვის განგლიის პოსტგანგლიურ ნეირონებში კოლატერალურ განგლიაში. ზოგიერთი პრეგანგლიური აქსონები ქმნის გზებს სახელად შიგნეულობის ნერვები, რომელიც მიემართება აორტის წინ კოლატერალურ განგლიაში. კოლატერალურ განგლიას სახელი ეწოდება აორტის ტოტების მიხედვით, კერძოდ, ფაშვის, ზედა მეზენტერიული და ქვედა მეზენტერიული განგლია. აღნიშნული პოსტგანგლიური ნეირონები ტოვებს კოლატერალურ განგლიას და ახდენს დიაფრაგმის ქვემოთ ვისცერალური ორგანოების ინერვაციას.

თირკმელზედა ჯირკვლის მედულას მაინერვებელი პრეგანგლიური სიმპათიკური ნეირონები ასევე გადის შიგნეულობის ნერვებში და არ ქმნის სინაფსს ჯირკვლებთან მისვლამდე. თირკმელზედა ჯირკვლის მედულას სეკრეტორული უჯრედები განიხილება როგორც მოდიფიცირებული პოსტგანგლიური ნეირონები. რადგან პრეგანგლიური სიმპათიკური ბოჭკოები მიეღინიზებულია, თირკმელზედა ჯირკვალში მათი მოქმედება სწრაფად ხდება და ინერვაციის ხარჯზე ხდება ადრენილინისა (ეპინეფრინის) და ნორადრენალინის (ნორეპინეფრინის) დაუყოვნებლივ გამოყოფა, რაც განაპირობებს fight-or-flight (უმალლესი სტრესული მობილიზაციის) პასუხს.

პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის ანატომია

პარასიმპათიკური ნერვული სისტემა პასუხისმგებელია ენერჯის დაზოგვასა და აღდგენაზე. ამ ნაწილის ნერვული უჯრედის სხეულები ლოკალიზებულია კრანიალური ნერვების ბირთვებსა და ზურგის ტვინის კუდუსუნის ნაწილში და ამგვარად ქმნის კრანოსაკრალურ ნაწილს. სიმპათიკური ნაწილისგან განსხვავებით, პრეგანგლიური ბოჭკოები პარასიმპათიკურ ნაწილში მიემართება განგლიაში, იმ ორგანოებთან ახლოს, რომელთაც აინერვირებს, სანამ შექმნის სინაფსებს შედარებით მოკლე პოსტგანგლიურ ნეირონებთან. პარასიმპათიკური ნერვები აღმოცენდება ტვინის ღეროს ბირთვიდან და მიდის ვისცერალური ორგანოებისკენ (თავში, გულ-მკერდში და მუცელში) კრანიალური ნერვების შემადგენლობაში - ოკულომოტორული (III), სახის (VII), გლოსოფარინგეული -ენა-სახის(IX) და ვაგუსის-ცდომილი (X) ნერვების ჩათვლით.

კუდუსუნის რეგიონიდან გამოსული პრეგანგლიური პარასიმპათიკური ნერვები მიემართება სპინალურ ნერვებთან ერთად ან მათგან დამოუკიდებლად. პრეგანგლიური აქსონები უკავშირდება ერთმანეთს მენჯის ნერვის ფორმირების მიზნით, რომელიც ახდენს მენჯის ღრუს ვისცერალური ორგანოების ინერვაციას. აღნიშნული პრეგანგლიური აქსონური სინაფსები ტერმინალურ განგლიაში, პოსტგანგლიურ ნეირონებთან ერთად, თავსდება საინერვაციო ორგანოსთან ახლოს.

ნეიროტრანსმიტერები და ნეირორეცეპტორები

სიმპათიკური პრეგანგლიური ბოჭკოები და პარასიმპათიკური პრეგანგლიური და პოსტგანგლიური ბოჭკოები გამოყოფს აცეტილქოლინს - იგივე ნეიროტრანსმიტერს, რომელსაც გამოიმუშავენ სომატური ეფერენტული ნეირონები. აღნიშნული ბოჭკოები უზრუნველყოფს ქოლინერგულ გადაცემას. უმეტესი პოსტგანგლიური სიმპათიკური ბოჭკოები გამოიმუშავენს ნორეპინეფრინს (ნორადრენალინს) და ამგვარად მოქმედებს როგორც ადრენერგული გადამტანები. მცირე პოსტგანგლიური სიმპათიკური ბოჭკოები, როგორცაა ოფლის ჯირკვლების საინერვაციო ბოჭკოები, გამოიმუშავენს აცეტილქოლინს.

კატექოლამინების მოქმედება (ეპინეფრინი, ნორეპინეფრინი, დოპამინი) სხვადასხვაგვარია სტიმულირებული ნეირორეცეპტორის ტიპის შესაბამისად. უნდა გვახსოვდეს, რომ კატექოლამინები ასევე გამოიყოფა თირკმელზედა ჯირკვლის მედულიდან (ტვინოვანი შრე), რომელიც ფიზიოლოგიურად და ბიოქიმიურად მსგავსია სიმპათიკური ნერვული სისტემის. ადრენერგული რეცეპტორების ორი ტიპი არსებობს: α და β . ეფექტორული ორგანოების უჯრედებს შეიძლება ჰქონდეთ მხოლოდ ერთი ან ორივე ტიპის ადრენერგული რეცეპტორი. α -ადრენერგული რეცეპტორები მოქმედების მიხედვით იყოფა ნაწილებად: $\alpha 1$ -ადრენერგული აქტივობა ძირითადად ასოცირდება აგზნებასთან ან სტიმულაციასთან; $\alpha 2$ -ადრენერგული აქტივობა დაკავში-

რებულია რელაქსაციასთან ან ინჰიბირებასთან. ეფექტორულ ორგანოებზე α -ადრენერგული რეცეპტორების უმეტესობა მიეკუთვნება $\alpha 1$ -ადრენერგულ კლასს. β -ადრენერგული რეცეპტორები კლასიფიცირებულია, როგორც $\beta 1$ -ადრენერგული რეცეპტორები (რომელიც ხელს უწყობს გულისცემისა და კუმშვადობის გაზრდას და ინვევს რენინის გამოყოფას თირკმელებიდან) და $\beta 2$ -ადრენერგულ რეცეპტორებად (რომელიც აადვილებს β -ადრენერგულ რეცეპტორებს მიკუთვნებულ ყველა დანარჩენ ეფექტს).

ნორეპინეფრინი (ნორადრენალინი) ასტიმულირებს ყველა α -ადრენერგულ და $\beta 1$ -ადრენერგულ რეცეპტორს და მხოლოდ ზოგიერთ $\beta 2$ -ადრენერგულ რეცეპტორებს. თუმცა, ნორეპინეფრინის ყველაზე მნიშვნელოვანი პასუხი არის $\alpha 1$ -ადრენერგული რეცეპტორების სტიმულირება, რომელიც ინვევს ვაზოკონსტრიქციას. ეპინეფრინი (ადრენალინი) ძლიერად ასტიმულირებს ოთხივე ტიპის რეცეპტორებს და ინვევს ზოგად ვაზოდილაციას კუნთების სისხლძარღვებში β -ადრენერგული რეცეპტორების დომინირების გამო.

დოპამინი არის ნორეპინეფრინისა და ეპინეფრინის წინამორბედი და წარმოადგენს თავის ტვინის ნეიროტრანსმიტერს სინთეზირებულს შავ ნივთიერებაში და თავის ტვინის ვენტრალურ ტეგმენტურ არეში. განარჩევენ დოპამინის რეცეპტორების ხუთ ტიპს გაბნეულს მთელ თავის ტვინში, D1, D2, D3, D4 და D5. მათ მრავალფეროვანი ფუნქცია ეკისრებათ, სიამოვნების, მოტივაციის, შემეცნების, ყურადღების, მეხსიერების, სწავლის, ნატიფი მოძრაობის კონტროლის, ძილის რეგულირების, ჰორმონალური რეგულირების, სიმპათიკური რეგულირების, პენისის ერექციისა და იმუნური ფუნქციის ჩათვლით.

აუტონომიური ნერვული სისტემის ფუნქციები

ორგანიზმის ბევრი ორგანო ინერვირდება სიმპათიკური და პარასიმპათიკური ნერვული სისტემებით. ორი ნაწილი ხშირად ინვევს საპირისპირო პასუხს; მაგალითად, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის სიმპათიკური სტიმულაცია ინვევს პერისტალტიკის შესუსტებას, მაშინ როცა პარასიმპათიკური სტიმულაცია ზრდის პერისტალტიკას. ზოგადად, სიმპათიკური სტიმულაცია განაპირობებს ორგანიზმის დამცველობით ფუნქციებს. მაგალითად, სიმპათიკური ნერვული სისტემა ზრდის სისხლში გლუკოზის დონეს და ტემპერატურასა და არტერიულ წნევას. გადაუდებელ სიტუაციებში ხდება სიმპათიკური სისტემის გენერალიზებული გააქტივება და შიგთავსის ჭარბად გამოთავისუფლება და მას "fight and flight" რეფლექსს ანუ მწვავე სტრესზე პასუხს უწოდებენ. ეს მიიღწევა სიმპათიკური ბოჭკოების განტვირთვის სიხშირის გაზრდით და ჩვეულებრივ ჩუმი სიმპათიკური ბოჭკოების გააქტიურებით (ბოჭკოები ოფლის ჯირკვლების, პილომოტორული კუნთების და თირკმელზედა ჯირკვლის მედულის, ასევე კუნთების ვაზოდილაციური ბოჭკოები). ვაზომოტორული ტონის რეგულირება წარმოადგენს სიმპათიკური ნერვული სისტემის მნიშვნელოვანი ფუნქციას.

გაზრდილი პარასიმპათიკური აქტივობა უზრუნველყოფს მოსვენებასა და სინყნარეს და ხასიათდება გულისცემის სიხშირის შემცირებით და აძლიერებს ვისცერალურ ფუნქციებს დაკავშირებულს მონელებასთან. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ცდომილი ნერვის სტიმულაცია ზრდის პერისტალტიკას და სეკრეციას და სპინქტერების რელაქსაციას. პარასიმპათიკური ბოჭკოების აქტივაცია (რომელიც მიემართება კრანიალურ ნერვებთან III, VII და IX ერთად) ინვევს გუგების კონსტრიქციას, ცრემლის გამომუშავებას და ზრდის ნერწყვის სეკრეციას. კუდუსუნის ნაწილის სტიმულაცია კუმშავს შარდის ბუშტს და ხელს უწყობს გენიტალურ ერექციას.

პარასიმპათიკური სისტემა ამცირებს სიმპათიკური სისტემის პასუხის გავრცელებას და ინტენსივობას. სპეციფიური პარასიმპათიკური ბოჭკოები აქტივირდება კონკრეტული ფუნქციის შესრულების მიზნით. ხშირად პარასიმპათიკური და სიმპათიკური სისტემების მოქმედება ურთიერთსაწინააღმდეგოა. ბროლის ფორმის ცვლილება (ახლო ხედვის დროს) საჭიროებს მხოლოდ ოკულომოტორული პარასიმპათიკური სისტემის აქტივაციას. უმეტესი სისხლძარღვები ჩართულია სისხლის წნევის კონტროლში და მათი ინერვაცია ხდება სიმპათიკური ნერვებით. პერიფერიული სისხლძარღვების წინააღმდეგობა იზრდება და მცირდება პარასიმპათიკური კომპონენტის საწინააღმდეგოდ მოქმედი სიმპათიკური განყოფილების შედარებითი აქტივაციით. ამიტომ წნევის შემცირებისთვის უფრო მნიშვნელოვანია სიმპათიკური სისტემის განგრძობითი აქტივობის დათრგუნვა, ვიდრე პარასიმპათიკურის გააქტივება.

ასაკის მატება და ნერვული სისტემა

დაბერების პროცესში ჩართული CNS-ის მექანიზმები ძალიან კომპლექსურია და ნევროლოგიურ ეფექტებთან დაკავშირებით დასმული ბევრი კითხვა ჯერ კიდევ პასუხგაუცემელია. ასაკის მატებასთან დაკავშირებული იდენტიფიცირებული მექანიზმების ნაწილი პათოლოგიურია. მათ და ნორმალური დაბერების თანამდევ პროცესების მექანიზმებს შორის განსხვავება გარკვეულწილად ორაზროვანია.

ნერვული სისტემის სტრუქტურისა და ფუნქციის გამოკვლევა თავის ქალის და ხერხემლის რენტგენოლოგიური კვლევა

რენტგენოგრაფია (x-ray) თავის ქალის და ხერხემლის გადაღებული უნდა იქნას სხვადასხვა კუთხით. კვლევის მიზანია ძვლების დეფექტის ლოკალიზაციის, ძვლის სიმკვრივის, ეროზიის ან კალფიკაციის უბნების არსებობის შეფასება. ეპიფიზი ასაკოვან ადამიანებში ხდება კალციფიცირებული და გამოყენებადია თავის ტვინის შიდა ორიენტირად. სავარაუდოდ ყველაზე ხშირად გამოყენებადი კვლევა სწორედ რენტგენოლოგიური კვლევაა.

კომპიუტერული ტომოგრაფია

კომპიუტერული ტომოგრაფია (CT) ქმნის ორ-განზომილებიანი რეკონსტრუქციის შესაძლებლობას მრავალი რადიოლოგიური გამოსახულების (x-rays) გამოყენებით და კომპიუტერ-დაფუნქციონირებული ანალიზით. რენტგენის სხივების სხვადასხვა ქსოვილის მიერ განსხვავებულად აბსორბციის საფუძველზე შესაძლებელია სტრუქტურების ფორმის, ზომის და სიმკვრივის შეფასება. CT კვლევა არაინვაზიური პროცედურაა, რომელიც გამოიყენება თავისა და ზურგის ტვინის სტრუქტურების, ჰემორაგიების, სიმსივნეებისა და წარმონაქმნების შესაფასებლად თავის ტვინში. ამ პროცედურასთან ერთად სხვადასხვა კონტრასტული ნივთიერებაც გამოიყენება ხშირად სტრუქტურების კიდევ უფრო დეტალურად შესასწავლად. სპირალურ (ანუ helical-ხვეული) CT-ის საფუძველად უდევს მბრუნავ რგოლზე დამონტაჟებული მულტიდეტექტორული სკანერი, რომელიც წამებში იძლევა გრძელ განგრძობითი ანატომიური სურათის რამდენიმე აქსიალურ გამოსახულებას. სპირალური CT ანგიოგრაფი იყენებს კონტრასტულ საშუალებას ანევრიზმებისა და გამსკდარი ანევრიზმების დასადგენად.

მაგნიტურ რეზონანსული გამოსახულება

მაგნიტურ რეზონანსული კვლევა (MRI) იყენებს სტატიკურ მაგნიტურ ველს X-ray-ის ნაცვლად და ორიენტირებულია ფიზიოლოგიურ ანატომიურ ნაწილებზე. სერიული რადიოსიხშირული იმპულსების გამოყენებით ნაწილაკების აგზნება იძლევა გამოსახულებით მონაცემებს. ქსოვილის სპეციფიური რეაქცია კომპიუტერით ანალიზდება და ამ გზით მიიღება უკეთესი გამოსახულება უკეთესი გარჩევადობით CT-სთან შედარებით. MRI ასევე იძლევა გამოსახულების სწორი კუთხით სამგანზომილებიანი გამოსახულების რეკონსტრუქციას (მაგ., აქსიალური, საგიტალური, კორონარული ჭრილები). MRI არ არის რადიაციული კვლევა და ამიტომ მის ფონზე რადიაციისთვის დამახასიათებელი გვერდითი ეფექტების გამოვლენა არ ხდება. ბირთვულ რეზონანსული სპექტროსკოპია (MRS) შეიძლება ჩატარდეს სტანდარტულ MRI-სთან ერთად, პროტონის (წყალბადი) ან ფოსფორ-დაფუნქციონირებული მოლეკულების ქიმიური შემადგენლობის ანალიზის საფუძველზე და გამოიყენება ტვინის სხვადასხვა რეგიონის ქიმიური შემადგენლობისა და მათი ფუნქციური მახასიათებლების დიფერენცირებისთვის. ფუნქციური MRI (fMRI) ადგენს სისხლის მომარაგებასა და სისხლის ნაკადში ცვლილებებს და შეიძლება გამოყენებულ იქნას მენტალური პროცესის დროს ტვინის სხვადასხვა ნაწილის ფუნქციონირების კარტირებისთვის. დიფუზური დაძაბვის კვლევა (DTI) არის MRI-ის სახე, რომელიც ითვლის თეთრი ნივთიერების ტრაქტის ზომასა და მიმართულებას წყლის მოლეკულების დისფუნქციის სიდიდესა და მიმართულებაში ასიმეტრიულობის გაზომვის გზით. ფერებით კოდირება და ბოჭკოების მიდევნება (ტრაქტოგრაფია) უზრუნველყოფს დამატებით დეტალებს.

მაგნიტურ რეზონანსული ანგიოგრაფია

მაგნიტურ რეზონანსული ანგიოგრაფია (MRA) იყენებს სპეციალურ გამოსახულებით ტექნიკას სისხლძარღვების დეტალური ვიზუალიზაციისთვის. MRA შეიძლება გამოყენებული იქნას ცერებრულ ანგიოგრაფიასთან ერთად ტვინის ცირკულაციურ სისტემაში დაზიანებების დადგენისა და ლოკალიზაციის განსაზღვრისთვის, კერძოდ არტერიულ სისტემაში. ზოგიერთ შემთხვევაში საკონტრასტო ნივთიერებებიც გამოიყენება კვლევის დროს.

პოზიტრონულ-ემისიური ტომოგრაფიული სკანირება

პოზიტრონულ-ემისიური ტომოგრაფია (PET) იყენებს CT-ის გამოსახულებას სისხლში ინექციის ან ინჰალაციის გზით შეყვანილი რადიოაქტიური ნივთიერებების რადიონობრივი კვანძისგან პოზიტრონი ელექტრონების ემისიის დასადგენად. რადიოაქტიური დაშლის გზით რადიოაქტიური ნივთიერებები ასხივებს პოზიტრონს. თუკი მათი განაწილება ხდება ქსოვილებში, ისინი გამოსახავს გარკვეულ ფიზიოლოგიურ და მეტაბოლურ პროცესებთან დაკავშირებულ გარკვეულ ტენდენციებს, (მაგალითად გლუკოზისა და ჟანგბადის ჩაჭერა, ცერებრალური სისხლის დინება, ნერვული და ნეიროტრანსმიტერის ფუნქცია და მედიკამენტების ეფექტები). როგორც კვლევითი ინსტრუმენტი, PET გამოიყენება თავის ტვინის სპეციფიური ადგილების ვიზუალიზაციისთვის, რომელიც ჩართულია თავის ტვინის ფუნქციონირებაში.

ერთჯერადი ფოტონის ემისიის კომპიუტერული ტომოგრაფია

ერთჯერადი ფოტონის ემისიის კომპიუტერული ტომოგრაფია (SPECT) იყენებს რადიოტრეისერებს, რომელსაც აქვთ უფრო ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი PET-თან შედარებით. გამოსახულება იქმნება CT-ით მას შემდეგ, რაც სისხლის ნაკადში ხვდება რადიონუკლიდური ნივთიერებები (technetium [99mTc]). მაგალითად, ქსოვილის მიერ რადიოაქტიური აგენტების ჩაჭერის გამოსახვა უკავშირდება ჰემატო-ენცეფალური ბარიერის გამავლობას (გაზრდილი ჩაჭერა მიუთითებს ბარიერების მთლიანობის დარღვევაზე). აღნიშნული სკანირების ტექნიკით შესაძლებელია სისხლის დინების დინამიკის ანომალიებისა და უჯრედული მეტაბოლური ფუნქციური დარღვევების დადგენა და შეფასება. თავის ტვინის სკანირება განსაკუთრებით გამოყენებადია ნეოპლაზიით, აბსცესითა და ვასკულური დაზიანებების ფონზე პათოლოგიური ვასკულარობის შესაფასებლად.

თავის ტვინის ანგიოგრაფია

თავის ტვინის ანგიოგრაფია არის რადიოლოგიური კვლევა, რომელიც აფასებს ცერებროვასკულურ სისხლის დინებას. აღნიშნულ ტექნიკა ხშირად ტარდება ბარდაყის არტერიაში პატარა კათეტერის ჩაყენებით. კათეტერს შემდეგ წარმართავენ თავის ტვინისკენ აორტის გავლით და შეყავთ კონტრასტული ნივთიერება. სერიული რენტგენის სურათები გადაიღება კვლევის დროს. აღნიშნული სურათები აჩვენებს კონტრასტული ნივთიერების პორციების დინებას ცერებრულ სისხლძარღვოვან ქსელში, რის საფუძველზეც მიიღება ქსელში წინაღობის, ლოკალიზაციისა და ნაკადის დინების შესახებ ინფორმაცია. ცერებრული ანგიოგრაფიის დროს გამოყენებული სხვა ტექნიკაა რეტროგრადალად (შექცევადი დინება) კონტრასტის პორციის შეყვანა მხრის, აქსილარული, სუბკლავიის ან ბარდაყის ვენის კათეტერიზაციის გზით.

ექონცეფალოგრაფია (ულტრაბგერა)

ექონცეფალოგრაფია ანუ ულტრაბგერა არის უსაფრთხო არაინვაზიური პროცედურა, რომელიც იყენებს ბგერით ტალღებს. ამ ტალღების სიჩქარე და მიმართულება დამოკიდებულია ქსოვილის სიმკვრივეზე. ინფორმაცია მუშავდება და გამოისახება ოსცილოსკოპის ეკრანზე. ის პირველ რიგში გამოყენებადი ინტრაკრანიალური სივრცე-მასის დაზიანებების სტრუქტურული მახასიათებლების შესაფასებლად და პარკუჭების ზომების დასადგენად, განსაკუთრებით ახალშობილებში (ახალშობილებში ღია ყიფლიბანდი) კარგი აკუსტიკური ფანჯრის მიღების საშუალებას იძლევა.

ელექტროენცეფალოგრაფია

ელექტროენცეფალოგრაფია (EEG) ახდენს იმ ელექტრული იმპულსების ჩანერას, რომელიც წამოსულია თავის ტვინის კორტიკალური ზედაპირიდან. მათი ჩანერა ხდება თავის კანის ელექტროდებით. ჩანერილი თავის ტვინის ტალღების ფორმები ანალიზდება ცვლილებებისა და ლოკალიზაციის (ან ორივე ერთად) შესაბამისად და მათი გამოვლენა განსხვავებული ელექტრული აქტივობებით ხდება. აღნიშნული კვლევა განსაკუთრებით გამოყენებადია კრუნჩხვითი აქტივობის დროს კეროვანი ცვლილების და ამ კერის ლოკალიზაციის დასადგენად. იგი ასევე გამოიყენება ენცეფალოპათიის (შეცვლილი მენტალური სტატუსი) შეფასებისთვის. ელექტრული აქტივობების საერთოდ არარსებობა აღინიშნება ხოლმე „ტვინის სიკვდილის“ ფონზე.

მაგნიტოენცეფალოგრაფია

მაგნიტოენცეფალოგრაფია (MEG) არის სპეციალური გამოსახულებით ტექნიკა გამოყენებული თავის ტვინში ელექტრული აქტივობებით გამონვეული მაგნიტური ველების შესაფასებლად. ელექტრული აქტივობა ტვინში, როგორც ეს ფიქსირდება EEG-ის გამოყენებისას, იწვევს ორთოგონალურად მიმართულ მაგნიტურ ველებს. MEG იყენებს მრავალ სენსორს, რომელიც იძლევა ვექტორის განსაზღვრის საშუალებას და საბოლოო ჯამში ადგენს ელექტრული აქტივობის წარმოშობის ადგილს. MEG-ს აქვს EEG-სთან გარკვეული უპირატესობაც. იგი გამოიმუშავებს მაგნიტურ ველს, რომელიც მნიშვნელოვნად არ იფანტება თავის ქალაში და რბილ ქსოვილებში გასვლის დროს. MEG-ისა და MRI-ის მონაცემების ერთად ჩანერა იძლევა გულყრის დროს ელექტრული ფოკუსის ზუსტად დადგენის საშუალებას.

გამონვეული პოტენციალები

გამონვეული პოტენციალები (Eps) წარმოადგენს თავის ტვინის აქტივობის დასადგენ მეთოდს. ეს აქტივობა შეიძლება იყოს სხვადასხვა სტიმულის შედეგი, უფრო მეტად სმენითი, მხედველობითი ან პერიფერიული მგრძნობელობითი სტიმულის. ელექტრული აქტივობა მუშავდება კომპიუტერის საშუალებით გარკვეული ცვლილებების ტენდენციების საჩვენებლად. უმეტესად Eps გამოიყენება პერიოპერაციულად სენსორული გზების მთლიანობისა და დაავადება ან მედიკამენტი-დამოკიდებული სენსორული დისფუნქციის დასადგენად.

თავ-ზურგ-ტვინის სითხის ანალიზი (CSF)

CSF ზოგადად მიიღება სუბარაქნოიდული სივრცის ლუმბალური ცისტერნიდან. გამოიყენება ღრუ ნემსი, რომელიც აღწევს ნაკადამდე. ლუმბალური პუნქცია უფრო ხშირად კეთდება L3-L4 მალთაშუა სივრცეში (ზურგის ტვინის დონის ქვემოთ L1-L2). ცისტერნის პუნქცია წარმოებს ნემსის ცერებელომედულურ ცისტერნაში უკან კისრის მხრიდან მიდგომით დიდი ხვრელის (foramen magnum) უბანში. პროცედურის დროს, როგორც წესი, იზომება CSF წნევა. CSF ანალიზი შეიძლება გაკეთდეს ფერთან, სისხლის უჯრედებთან, ელექტროლიტებთან და პროტეინის შემცველობასთან მიმართებით. ასევე შეიძლება მოხდეს სითხის დათესვა მიკროორგანიზმების იდენტიფიკაციის მიზნით.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Gundersen V, Storm-Mathisen J, Bergersen LH. Neuroglial transmission. *Physiol Rev.* 2015;95(3):695–726.
- Jones S, Eisenberg HM, Jia X. Advances and future applications of augmented peripheral nerve regeneration. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9).
- Mustafa AK, Gazi SK. Neurotransmitters: overview. Aminoff MJ, Daroff RB. Reference module in biomedical sciences, encyclopedia of the neurological sciences. ed 2. Elsevier: St Louis; 2014:565–572.

- Kolb B, Whishaw IQ. An introduction to brain and behavior. Worth: New York; 2011.
- Vanderah T, Gould D. Nolte's the human brain: an introduction to its functional anatomy. ed 7. Mosby: St Louis; 2015.
- Craddock RC, Tungaraza RL, Milham MP. Connectomics and new approaches for analyzing human brain functional connectivity. *Gigascience*. 2015;4:13.
- Fornito A, Bullmore ET. Connectomics: a new paradigm for understanding brain disease. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(5):733–748
- Serlin Y, et al. Anatomy and physiology of the blood-brain barrier. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;38:2–6.
- Beaulieu JM, Espinoza S, Gainetdinov RR. Dopamine receptors—IUPHAR review 13. *Br J Pharmacol*. 2015;172(1):1–23.

თავი 16

ტკივილი, ტემპერატურის რეგულაცია, ძილი და მგრძობალობითი ფუნქცია

მგრძობალობითი ფუნქციის შეცვლა შეიძლება შეეხებოდეს ზოგად ან კონკრეტულ გრძობით დისფუნქციას. ზოგადი გრძობითი დისფუნქცია მოიცავს ქრონიკულ ტკივილსა და ტემპერატურის პათოლოგიურ რეგულაციას. სომატოსენსორული ცვლილებები მოიცავს ტაქტილურ, პროპრიცეპტულ და ვესტიბულურ დისფუნქციებს.

ტკივილი წარმოადგენს უნიკალურ გრძობით გამოცდილებას, რომელიც, როგორც წესი, აღინერება როგორც არასასიამოვნო, თუმცა აუცილებელი ინდივიდის გადასარჩენად. ტკივილი ხშირად დამცველობითი რეაქციაა, რადგან ხშირად დაავადების ან დაზიანების სასიგნალო ნიშანს წარმოადგენს. ტკივილისგან განსხვავებით, რომელიც აუცილებელი არ არის ჩვენი ცხოვრების თანამდევნი იყოს, ტემპერატურა ყურადღებით კონტროლდება და რეგულირდება ნორმალური რეგულაციის ფარგლებში. თუმცა ტკივილის მსგავსად, გარკვეული ტემპერატურული რეაქციის გაჩენა შეიძლება დაავადებაზე მიუთითებდეს. ცხელება წარმოადგენს დისფუნქციის ყველაზე ხშირ გამოვლინებას და ხშირად ინფექციის ან ანთების ფონზე გამოვლენილი პირველი სიმპტომია.

ძილი ჩვეულებრივი, ციკლური პროცესია, რომლის საშუალებითაც ხდება ორგანიზმის ენერჯისა და ნორმალური ფუნქციების შენარჩუნება. ძილი იმდენად მნიშვნელოვანია ნორმალური ფიზიოლოგიური და ფსიქოლოგიური ფუნქციონირებისთვის, რომ ძილის დარღვევები იწვევს მრავალფეროვან კლინიკურ გამოვლინებებს. გახანგრძლივებული ძილის დარღვევა ან უძილობა უსიტყვოდ იწვევს ორგანიზმის სერიოზულ დისფუნქციას.

სპეციალური შეგრძნებები დაკავშირებული მხედველობასთან, სმენასთან, შეხებასთან, ყნოსვასთან და გემოსთან არის ის, რითიც ადამიანები იღებენ იმ ინფორმაციას, რაც აუცილებელია გარემოზე რეაგირებისთვის. სპეციალური გრძობითი რეცეპტორები არის დაკავშირებული თავის ტვინის გარკვეულ ადგილებთან პერიფერიული და ცენტრალური ნერვული სისტემის (CNS) აფერენტული გზების საშუალებით. ამრიგად, თითოეული სპეციალური შეგრძნება მოიცავს ორგანოებისა და ქსოვილების ურთიერთდაკავშირებულ სისტემას, რომელიც იღებს სტიმულს და აგზავნის სენსორულ შეტყობინებებს ცენტრალური ნერვული სისტემის უბნებში, სადაც ისინი მუშავდება. გადამამუშავებული ინფორმაციის საფუძველზე ინდივიდი წარმართავს საკუთარ ქცევას. სპეციალური შეგრძნებითი დისფუნქცია შეიძლება შეეხოს მხედველობას, სმენას, გემოვნებასა და ყნოსვას.

ტკივილი

ტკივილი არის ორგანიზმის ძალიან მნიშვნელოვანი ადაპტაციური და დაცვითი მექანიზმი. ის შეიძლება განხილული იქნას როგორც კომპლექსური გამოცდილება, რომელიც მოიცავს დინამიურ ურთიერთქმედებას ფიზიკურ, კოგნიტიურ, სულიერ, ემოციურ და გარემო ფაქტორებს შორის და არ შეიძლება დახასიათდეს როგორც მხოლოდ დაზიანებაზე პასუხი. ტკივილის კვლევის საერთაშორისო ასოციაცია (The International Association for the Study of Pain – IASP) (მიღებულია ამერიკის ტკივილის ასოციაციის [American Pain Society] და მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის [World Health Organization] მიერ) ტკივილს აღწერას როგორც „არასასიამოვნო შეგრძნებას და ემოციური გამოცდილებას დაკავშირებულს ქსოვილის არსებულ ან პოტენციურ დაზიანებასთან“. McCaffery საზღვრავს ტკივილის როგორც „ამ გამოცდილების მქონე ადამიანის მიერ აღწერილ შეგრძნებას, რომელიც აღინიშნება მაშინ, როდესაც მას ეს ადამიანი აფიქსირებს“. Waddell განსაზღვრავს ტკივილის როგორც „სიმპტომს, და არა როგორც კლინიკურ ნიშნავს, დიაგნოზს ან დაავადებას“.

ტკივილის თეორია

ტკივილის თეორია მოიცავს სპეციფიკურობის (specificity) თეორიას, ფორმის (pattern) თეორიას, კარიბჭის (gate) კონტროლის თეორიას და ნეირომატრიქსის თეორიას. სპეციფიკურობის

თეორიის თანახმად ტკივილით და შეხებითი შეგრძნების გადატანა ხდება განსხვავებული გზებით და ეს გზები მიემართება თავის ტვინის სხვადასხვა ადგილისკენ. დაზიანება ააქტიურებს მხოლოდ სპეციფიურ რეცეპტორებს და ბოჭკოებს, რომელიც ასახვას ჰპოვებს თავის ტვინში. ტკივილის ინტენსივობა პირდაპირ კავშირშია დაზიანებული ქსოვილის მოცულობასთან (მაგ., თითში ნემსის შერჭობა იწვევს მინიმალურ ტკივილს, მაშინ როდესაც ხელის გადაჭრა დანით სერიოზული ტკივილის მიზეზი ხდება). თეორია გამოყენებადია სპეციფიური დაზიანებების და მათთან დაკავშირებულ მწვავე ტკივილთან მიმართებაში. იგი არ ეხება ქრონიკულ ტკივილს ან კოგნიტიურ და ემოციურ ელემენტებს, რომელთა ფონზეც ტკივილი კიდევ უფრო კომპლექსურ სახეს ღებულობს.

ნიმუშის თეორიის თანახმად, ნებისმიერი სომატური გრძნობითი ორგანო რეაგირებს ფართოდ ცვალებადი სტიმულის ინტენსობაზე. სხვადასხვა გრძნობით ორგანოს აქვს სტიმულზე რეაგირების განსხვავებული დონე, სხვადასხვა სივრცითი და დროითი პროფილით. იმპულსის ინტენსივობის ფორმები კოდირებულია ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (CNS). ფორმის თეორია შეზღუდულია, რადგან იგი არ შეეხება ყველა სახის ტკივილთან დაკავშირებულ გამოცდილებას.

კარიბჭის კონტროლის თეორია (GCT) ჩართულია სხვა თეორიებში და ემყარება სხვა თეორიების კომპონენტებს, რათა აიხსნას ტკივილის აღქმისა და ტკივილის კონტროლის კომპლექსური მრავალმიმართულებიანი ხასიათი. ტკივილის გადაცემა კონტროლდება ზურგის ტვინში, იმპულსების დაბალანსების გზით, სადაც შელატინისებური ნივთიერების უჯრედები ასრულებს “კარიბჭის” ფუნქციას. ზურგის ტვინის კარიბჭე არეგულირებს ტკივილის გადაცემას CNS-ის უფრო მაღალი ცენტრებისკენ. დიდი მიელინიზებული A-დელტა ბოჭკოები და პატარა არამიელინიზებული C ბოჭკოები რეაგირებს ფართო სპექტრის ტკივილით სტიმულზე (მექანიკური, თერმული და ქიმიური). აღნიშნული ბოჭკოები ბოლოვდება შელატინის ნივთიერების ინტერნეირონებში (ზურგის ტვინის უკანა რქის ლამინა) და ხსნის ზურგის ტვინის კარიბჭეს ტკივილის შეგრძნების გადასაცემად. ზურგის ტვინის კარიბჭის დაკეტვა ან ნაწილობრივი დაკეტვა შეიძლება მოხდეს დიდი A-ბეტა ბოჭკოებით გატარებული არანოციცეპციური სტიმულაციის დროს (მაგ., კანის სენსორებზე შეხება), რაც ამცირებს ტკივილის აღქმას. ამიტომაც, ტკივილის ადგილის დაზღვევით შესაძლოა დისკომფორტის შემცირება. სხვა ეფერენტული CNS-ის გზები მიემართება დაღმავალი გზით ზურგის ტვინში და მათ შეიძლება დახურონ, ნაწილობრივ დახურონ ან გააღონ კარიბჭე ტკივილის შეგრძნების შესაცვლელად. კარიბჭის კონტროლის თეორიამ, რომელიც ემყარება პერიფერიულ და ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ნეირონულ გზებზე გაზრდილ ცოდნას, მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს ტკივილის რაობის აღქმას. თუმცა, რაც არ უნდა კარგი იყოს GCT, არსებობს ფანტომურ ტკივილზე გარკვეული დაკვირვებები, რომელიც ვერ აიხსნება აღნიშნული თეორიით.

ნეირომატრიქსული თეორია წარმოადგენს კარიბჭის კონტროლის თეორიის გაუმჯობესებულ ვარიანტს, რომლის მიხედვითაც თავის ტვინში წარმოიქმნება ნერვული იმპულსების სხვადასხვა ფორმა, რომელიც ყალიბდება სხვადასხვა ფაქტორის ჩართულობით გენეტიკური, გრძნობით-დისკრიმინაციული, აფექტურ-მოტივაციური და შეფასება-კოგნიტიური გამოცდილების ფაქტორების ჩათვლით. ტკივილის ჩათვლით შეგრძნებები, რომელთა აღქმა დამოკიდებულია სხეულის დაზიანებული უბნის არსსა და ლოკაციაზე, შეიძლება აღქმული იქნას სხეულის ნაწილის გარეშე (მაგ., ფანტომური ტკივილი კიდურზე). სხვანაირად რომ ითქვას, სტიმულმა შეიძლება გამოიწვიოს აღქმის გარკვეული ფორმა, თუმცა თვითონ შეგრძნების გენერირება არ მოახდინოს. ნეირომატრიქსული ფორმები ჩვეულებრივ აქტივირდება პერიფერიული სენსორული გავლენით, თუმცა ასევე შეიძლება გამომუშავდეს თავის ტვინში გარეშე ფაქტორების ზემოქმედებით. ტკივილის შეგრძნება მოიცავს თავის ტვინის რეგიონების ფართო ქსელს, რაც შეიძლება შეიცვალოს დროთა განმავლობაში და გადავიდეს ერთი რეგიონიდან მეორეზე. ნეირომატრიქსული თეორია მიუთითებს თავის ტვინის პლასტიურობაზე (ადაპტაციური ცვლილებები სტრუქტურასა და ფუნქციონირებაში). ეს თეორია არ ანაცვლებს ტკივილის შესახებ კარიბჭის თეორიის და პერიფერიული ანთების, სპინალური მოდულაციის და შუა ტვინის დაღმავალი კონტროლის საფუძველზე მიღებულ ცოდნას. ნეირომატრიქსული თეორია აფართოებს კარიბჭის თეორიის მიდგომებს სხეულის თვით-აღქმის საფუძველზე ტკივილის არსის ჰოლისტური, ინტეგრირებული, დინამიური შესწავლის გზით. თუმცა, არსებობს ტკივილის სხვადასხვანაირი სახე

და ერთი კონკრეტული თეორია არ არის საკმარისი ტკივილის კომპლექსური და დინამიური ბუნების ასახსნელად. დამატებითი კვლევები მიმდინარეობს ტკივილის ნევროგენული მექანიზმების უკეთ შესწავლის მიზნით.

ტკივილის ნეიროანატომია

ნერვული სისტემის სამი კომპონენტის ინტეგრაცია განაპირობებს ტკივილის შეგრძნებას, აღქმასა და მასზე რეაქციას

1. აფერენტული გზები, რომელიც იწყება პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში (PNS), მიემართება ზურგის ტვინის კარიბჭისკენ უკანა რქაში და შემდეგ უკვე აღმავალი გზით მიემართება CNS-ის უფრო მაღალ ცენტრებში;
2. ინტერპრეტაციული ცენტრები, რომელიც მდებარეობს თავის ტვინის ღეროში, შუა ტვინში, დიენცეფალონში (თალამუსი, ჰიპოთალამუსი, ეპითალამუსი და სუბთალამუსი) და თავის ტვინის ქერქში;
3. ეფერენტული გზები, რომელიც მიემართება CNS-დან ქვემოთ ზურგის ტვინის უკანა რქაში.

ნორმალურად ფუნქციონირებადი ნერვული სისტემის მხრივ პოტენციურად საშიში (ნოქსიური) სტიმულის შემუშავება ცნობილია ნოციციფციის სახელით. ნოციციტორები არის აფერენტულ პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში არსებული თავისუფალი ნერვული დაბოლოებები, რომელიც შერჩევითად რეაგირებს ქიმიურ, მექანიკურ და თერმულ სტიმულზე. სტიმულაციის შემთხვევაში ეს რეცეპტორები იწვევს ნოციციფციურ ტკივილს. ნოციციტორები არათანაბრად ნაწილდება მთელ სხეულში, ამიტომ ტკივილის მიმართ შედარებითი მგრძობელობა განსხვავდება მათი ორგანიზმში მდებარეობის მიხედვით. მაგალითად, თითის ნერვებში მეტი ნოციციტორი აღინიშნება ზურგის კანთან შედარებით და ზოგადად კანში მეტი ნოციციტორებია შინაგან ორგანოებთან შედარებით. სენსორული ნეირონებისგან განსხვავებით (სპეციალური მხედველობით, ყნოსვითი და გემოვნებითი შეგრძნებები, რომლებიც საჭიროა სტიმულით გამოწვეული შეგრძნების ტიპის აღსაქმელად [მაგ., სინათლე მხედველობითი აღქმისთვის]) პირველადი ნოციციტორი აფერენტები ხასიათდება ფართო სპექტრის სტიმულის დეტექციის კარგად გამოხატული უნარით. ამის უზრუნველსაყოფად, ნოციციტორები მოიცავს გადამცემ არხებს, რომელსაც შეუძლიათ სხვადასხვა ფორმის ნოქსიური სტიმულაციისა და სხვადასხვა ინტენსივობის სტიმულების გატარება. ადრე ჩატარებულ, კარგად შესწავლილ აგზნების პოტენციალებით ოპერირებად კალიუმის, ნატრიუმის და კალციუმის არხების გარდა, არსებობს კიდევ მრავალი ტიპის ტრანსმემბრანული რეცეპტორები (უნოდებენ გარდამავალი რეცეპტორული პოტენციალების [TRP] არხებს), რომელიც განლაგებულია „მიშველი ნერვული დაბოლოებების“ გვერდით და რეაგირებს მრავალმხრივ ფიზიკურ, ქიმიურ და თერმულ გაღიზიანებაზე.

ნოციციტორები (პირველადი რიგის ნეირონები) იყოფა იმ სტიმულების მიხედვით, რაზეც ისინი რეაგირებს და მასთან ასოცირებული აქსონების მახასიათებლების შესაბამისად. A-დელტა (A δ) ბოჭკოები მსუბუქად მიელინიზებული, საშუალო ზომის ბოჭკოებია, რომელიც სტიმულირდება მძიმე მექანიკური დეფორმაციის (მექანორეცეპტორები) ან მექანიკური დეფორმაციის და/ან მკვეთრად შეცვლილი ტემპერატურის (მექანოთერმული რეცეპტორები) ზემოქმედებით. A δ ბოჭკოები სწრაფად გადასცემს მკვეთრ, კარგად ლოკალიზებულ „სწრაფ“ ტკივილით შეგრძნებას. აღნიშნული ბოჭკოები პასუხისმგებელი არიან, ტკივილის შეგრძნებამდე, ზემოქმედების ქვეშ მყოფი სხეულის ნაწილის მოცილების რეფლექსზე. პატარა არამიელინიზებული C ბოჭკოები პოლიმოდულარია და სტიმულირდება მექანიკური, თერმული და ქიმიური ნოციციტორებით. ეს ბოჭკოები ნელა გადასცემს ყრუ ხასიათის ტკივილს, ყრუ ტკივილის ან წვის შეგრძნებებს, რომელიც ცუდად ლოკალიზებულია და უფრო ხანგრძლივიცაა. A-ბეტა (A β) ბოჭკოები უფრო დიდი მიელინიზებული ბოჭკოებია, რომელიც გადასცემს შეხებით და ვიბრაციულ შეგრძნებებს. ისინი, როგორც წესი, არ არის ტკივილით შეგრძნების გადამტანები, მაგრამ შეუძლიათ გარკვეული როლი შეასრულონ ტკივილის მოდულაციაში. ნოციციფცია მოიცავს ოთხ ფაზას: ტრანსდუქცია (ნოციციტორების სტიმულაცია პერიფერიაზე), გადაცემას (ტრანსმისია - აქსონური

გამტარობა), ალქმას (სტიმულის კორტიკალური გადაამუშავება) და მოდულაციას (დაღმავალი გზები და ნეიროტრანსმიტერები, რომელიც ან თრგუნავს ან აძლიერებს ტკივილს).

ტკივილის ტრანსდუქცია იწყება ქსოვილის ქიმიური (მჟავები ან ანთების ქიმიური კომპონენტები, როგორცაა ბრადიკინინი, ჰისტამინი, ლეიკოტრიენები, პროსტაგლანდინები, ინტერლეიკინი [IL]-1, IL-6, IL-7, IL-17), მექანიკური (ზენოლა ან გაჭიმვა) ან თერმული (ექსტრემალური ტემპერატურა) ნოქსიური გაღიზიანების ფონზე დაზიანებით და გადაითარგმნება გარკვეულ ელექტროფიზიოლოგიურ აქტივობაში. ეს ინვევს ნოციცეპტორების აქტივაციას.

ტკივილის გადაცემა არის ტკივილის იმპულსების გადაცემა A δ და C ბოჭკოების (პირველადი რიგის ნეირონები) გზით ზურგის ტვინის უკანა რქაში. აქ ისინი ქმნიან სინაფსებს გამაძლიერებელ ან დამთრგუნველ ინტერნეირონებთან (მეორეული რიგის ნეირონები), რომელთა დატოტვაც შეიძლება მოხდეს აღმავალ ან დაღმავალ კოლატერალურად ზურგის ტვინის ერთი ან ორი სეგმენტისთვის, რომელთაც დორსოლატერალური ტრაქტი ეწოდება. საბოლოოდ კი, ყველა აფერენტული გზა ბოლოვდება ინტერნეირონებზე ზურგის ტვინის ან მარგინალურ შრეში (ლამინა I) ან ჟელატინის ნივთიერებაში (ლამინა II). იმპულსები ამის შემდეგ გადაეცემა საპროექციო ნეირონების (მესამე რიგის ნეირონები) სინაფსებზე, გადის ზურგის ტვინის შუა ხაზზე და მიემართება თავის ტვინისკენ ორი ლატერალური სპინოთალამური ტრაქტის საშუალებით. ნეოსპინოთალამური ტრაქტი (წინა სპინალური თალამური ტრაქტი) გადასცემს სწრაფ იმპულსებს დაკავშირებულს მწვავე ძლიერ ტკივილთან. პალეოსპინოთალამური ტრაქტი (ლატერალური სპინოთალამური ტრაქტი) ატარებს ნელ იმპულსებს დაკავშირებულს ყრუ, გამჭოლ ტკივილთან. აღნიშნული ტრაქტები უკავშირდება რეტიკულურ ფორმაციას, ჰიპოთალამუსს, თალამუსს (გრძნობითი ინფორმაციის მთავარი სადგური) და ლიმბურ სისტემას. იმპულსები შემდეგ პროექტირდება სომატოსენსორულ ქერქში ტკივილის ლოკალიზაციისა და ინტენსივობის შესახებ ინფორმაციის გადასამუშავებლად და ასევე თავის ტვინის სხვა უბნებში ინტეგრირებული პასუხის გამოსამუშავებლად.

ტკივილის ალქმა არის გაცნობიერებული დარწმუნება ტკივილის არსებობაზე და იგი ძირითადად ხდება რეტიკულურ და ლიმბურ სისტემებში და თავის ტვინის ქერქში. სამი სისტემა ურთიერთქმედებს ტკივილის აღსაქმელად და ეს ურთიერთქმედება ასაკის მატებასთან ერთად იცვლება. სენსორულ-დისკრიმინაციული სისტემა დაკავშირებულია სომატოსენსორულ ქერქთან და პასუხისმგებელია ტკივილის არსებობის, ხასიათის, მდებარეობისა და ინტენსიურობის შეცნობაზე. აფექტურ-მოტივაციური სისტემა განსაზღვრავს ადამიანების მდგომარეობის თავიდან აცილებით ქცევას და ემოციურ პასუხს. იგი დაკავშირებულია რეტიკულურ ფორმაციასთან, ლიმბურ სისტემასთან და ტვინის ღეროსთან პრეფრონტალურ ქერქზე პროექტირებით. კოგნიტიურ-შეფასებითი სისტემა განსაზღვრავს ადამიანის სწავლით ქცევას ტკივილის გამოცდილების ფონზე და შეიძლება შეცვალოს ტკივილის ალქმა. იგი დაკავშირებულია თავის ტვინის ქერქთან. ტკივილის ზღურბლი და მისადმი გამძლეობა სუბიექტური ფენომენია, რაც გავლენას ახდენს ინდივიდის მიერ ტკივილის ალქმაზე. ამ ფენომენზე გავლენა შეიძლება ჰქონდეს გენეტიკას, სქესს, კულტურალურ ფაქტორებს, მოლოდინებს, სოციალურ ფაქტორებს, ფიზიკურ და მენტალურ ჯანმრთელობას და ასაკს.

ტკივილის ცვლილება (მოდულაცია)

ტკივილის ცვლილება გულისხმობს ბევრ განსხვავებულ მექანიზმს, რომელიც ზრდის ან ამცირებს ტკივილის სიგნალის გადაცემას ნერვულ სისტემაში. მექანიზმზე დაყრდნობით, ტკივილის ცვლილება შეიძლება მოხდეს ტკივილის ალქმამდე, ალქმის პროცესში ან მის შემდეგ.

ცვლილების გზები

დაღმავალი დამთრგუნველი ანუ ფასილიტატორული გზა, ბირთვი და ნეიროტრანსმიტერები თრგუნავს ან აძლიერებს ტკივილს. აფერენტული სტიმულაცია განსაკუთრებით პერიაკვედუქტალური ნაცრისფერი (PAG: რუხი ნივთიერება რაც გარს არტყავს თავის ტვინის აქვედუქტს) და შუა ტვინის ნაკერის ბირთვი ახდენს ეფერენტული გზების სტიმულაციას, რაც ახდენს აფე-

რენტული ტკივილის სიგნალების დათრგუნვას უკანა რქაში. კოსტროვენტრომედიალური მე-დულა (RVM) ასტიმულირებს ეფერენტულ გზებს, რომელიც ინვესს უკანა რქაში ტკივილის გაძლიერებას ან დათრგუნვას უკანა ლატერალური კონის ხარჯზე. დამთრგუნველი გზები ააქტივირებს ოპიოიდურ რეცეპტორებს და თრგუნავს ამგზნებ ნეიროტრანსმიტერებს, ხელ უწყობს დამთრგუნველი ნეიროტრანსმიტერების გამოთავისუფლებას ან ასტიმულირებს დამთრგუნველ ინტერნეირონებს.

ტკივილის სეგმენტური დათრგუნვა ხდება მაშინ, როდესაც **A β** ბოჭკოები (რომელიც ქმნის სინაფსს უკანა რქაში მათი ნოციციტებიური **A δ** და **C** ბოჭკოების გასწვრივ) სტიმულირდება და იმპულსები აღწევს ზურგის ტვინის იმავე დონეს, რომელსაც აღწევს **A δ** ან **C** ბოჭკოებიდან წამოსული იმპულსები. ესენი ასტიმულირებს დამთრგუნველ ინტერნეირონს და ამცირებს ტკივილის გადაცემას. მაგალითი არის დაზიანებული უბნის დაზეღვა ტკივილის გაყურების მიზნით.

კონდიციური ტკივილის ცვლილება (ადრე ცნობილი იყო დაფუზური მავნე (ნოქსიური) დამთრგუნველი კონტროლის სახელით - **DNIC**) არის ტკივილის დამთრგუნველი სისტემა, რომელიც მოიცავს ზურგის ტვინი-მედულა-ზურგის ტვინის გზას. ტკივილის მოხსნა ხდება ორი ნოქსიური სტიმულის სხვადასხვა უბნიდან ერთდროულად წამოსვლის შემთხვევაში (ტკივილი თრგუნავს ტკივილს). ეს ასევე ცნობილია ჰეტეროსეგმენტური ტკივილის ინჰიბირების სახელით (ერთდროულად ტკივილით სტიმულაცია ინვესს ტკივილის დათრგუნვას) და წარმოადგენს აკუპუნქტურის, ღრმა მასაჟის ან ძალიან ცივი ან ცხელის ფონზე ტკივილის მოხსნის საფუძველს.

მოლოდინთან დაკავშირებული ქერქული აქტივაცია (პლაცებო ეფექტი [დადებითი მოლოდინი] ან ნოციტო ეფექტი [საწინააღმდეგოს მოლოდინი]) შეიძლება აკონტროლებდეს ანალგეზიურ სისტემებს ტკივილის გაძლიერების ან შესუსტების მიზნით. სხვა სიტყვებით, კოგნიტიური მოლოდინები შეიძლება გახდეს ნამდვილი, გაზომვადი ფიზიოლოგიური ეფექტების გამომწვევი მიზეზი, რომელიც დადამავალი მიმართულებით ტკივილის გადაცემისთვის იყენებს ზოგიერთ იმავე გზას, რასაც ტკივილის მოდულატორული სისტემა.

ტკივილის ცვლილების (მოდულაციის) ნეიროტრანსმიტერები

ნეიროტრანსმიტერები ცვლის ტკივილის იმპულსების პერიფერიულ, ზურგის ტვინის ან თავის ტვინის მიმართულებით გადაცემის კონტროლის პროცესს. ამგზნები ნეიროტრანსმიტერების გამოთავისუფლების განმაპირობებელი პერიფერიული გამშვები მექანიზმები მოიცავს ქსოვილის დაზიანებას და ანთებას (პროსტაგლანდინები, ჰისტამინი, ბრადიკინინი, სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორი - ალფა [TNF- α], აზოტის ოქსიდი) და ქრონიკულ ანთებით დაზიანებას (ლიმფოკინები). ნოციციტორების აქტივაცია ან დაზიანება ინვესს პეპტიდების და ნეიროტრანსმიტერების (როგორცაა ტაქიკინინები (მაგ., სუბსტანცია **P** და ნეიროკინინები), კალციტონინის გენ-დაკავშირებული პეპტიდის [CGRP] და ადენოზინ ტრიფოსფატის [ATP] გამოთავისუფლებას. გლუტამინი, ასპარტატი, სუბსტანცია **P** და კალციტონინი წარმოადგენს ხშირ ამგზნებ ნეიროტრანსმიტერებს თავისა და ზურგის ტვინში. აღნიშნული სუბსტანციები ამცირებს აქტივაციის ზღურბლს, რაც ინვესს ნოციციტორების რეაქციის გაძლიერებას.

ინჰიბიტორული ნეიროტრანსმიტერები ზურგის ტვინში მოიცავს გამაამინობუტირის მჟავას (**GABA**) და გლიცინს. ნორეპინეფრინი (ნორადრენალინი) და 5-ჰიდროქსიტრიპტამინი (სეროტონინი) განაპირობებს ტკივილის დათრგუნვას მედულასა და ხიდში, მაგრამ შეიძლება განაპირობოს პერიფერიული ნერვების აგზნებაც.

ენდოგენური ოპიოიდები წარმოადგენს მორფინის მსგავსი ნეიროპეპტიდების ოჯახს, რომელიც თრგუნავს ტკივილის იმპულსების გადაცემას ზურგის ტვინში, თავის ტვინსა და პერიფერიაში. მათი რეცეპტორები ასევე გარკვეულ როლს თამაშობს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში, კუჭ-ნაწლავის, იმუნურ და სხვა ორგანული სისტემების ფუნქციის დარღვევაში. განარჩევენ ოპიოიდური ნეიროპეპტიდების ოთხ ტიპს: 1) ენკეფალინები, 2) ენდორფინები, 3) დინორფინები და 4) ენდომორფინები. აღნიშნული ნეიროჰორმონები მოქმედებს როგორც ნეიროტრანსმიტერები ერთ ან მეტ **G**-პროტეინ-შენწყვილებული ოპიოიდური რეცეპტორებთან

დაკავშირების საფუძველზე. განარჩევენ ნეირონული ოპიოდური რეცეპტორების სამ სპეციფიურ ტიპს: მიუ (μ), კაპა (κ), და დელტა (δ). რეცეპტორის მეოთხე ქვეტიპი არის ნოციცეპტულ-ოპიოიდური პეპტიდი (NOP) და მისი ლიგანდა არის ნოციცეპტინ-ორფანინი FQ.

თითოეული რეცეპტორის ტიპი სხვადასხვანაირად უკავშირდება ოპიოიდების განსხვავებულ ტიპებს. ისინი თრგუნავს იონურ არხებს უკანა რქაში, (ამით იწვევს ამგზნები ნეიროტრანსმიტერების გამოთავისუფლების დათრგუნვას) როგორცაა სუბსტანცია P და გლუტამინი, ან თავის ტვინის სხვა უბნებში, როგორცაა PAG ან როსტრალური ვენტრომედიალური ბირთვი მოგრძო ტვინში. შუა ტვინში ისინი გავლენას ახდენს დაღმავალ მაინჰიბირებელ გზებზე. პერიფერიულ ანთებით ქსოვილში, ოპიოიდები გამომუშავდება და გამოთავისუფლდება ლეიკოციტებიდან და ახდენს ოპიოიდური რეცეპტორების აქტივაციას გრძნობითი ნერვის დაბოლოებებზე. რადგან ლეიკოციტური ოპიოიდები არ გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს, ისინი ვერ ავლენს ცენტრალური ნერვული სისტემის გვერდით ეფექტებს, როგორცაა სუნთქვის დათრგუნვა, სომნოლენცია და ნივთიერებაზე დამოკიდებულება. ოპიოიდური რეცეპტორები გაბნეულია მთელ სხეულში და პასუხისმგებელი არიან კარგად ყოფნის მთავარ შეგრძნებასა და ბევრი ფიზიოლოგიური პროცესის მოდულაციაზე, სუნთქვითი და კარდიოვასკულური, სტრესული და იმუნური პასუხების, კუჭ-ნაწლავის ფუნქციონირების, რეპროდუქციისა და ნეიროენდოკრინული კონტროლის ჩათვლით.

ენკეფალინები წარმოადგენს ყველაზე უფრო ხშირ ნატურალურ ოპიოიდებს და უკავშირდება δ ოპიოიდურ რეცეპტორებს. ისინი კონცენტრირებულია ჰიპოთალამუსში, PAG მატერიაში, მედულას ბირთვი raphe მაგნუსში, და ზურგის ტვინის უკანა რქაში.

ენდორფინები (ენდოგენური მორფინი) გამომუშავდება თავის ტვინში. ყველაზე კარგად შესწავლილი ენდორფინი, β -ენდორფინი, უკავშირდება μ რეცეპტორებს ჰიპოთალამუსში და ჰიპოფიზში ჯირკვალში და სავარაუდოა, რომ იწვევს ალფრთოვანების უდიდეს შეგრძნებას და ბუნებრივი გზით ტკივილის მნიშვნელოვან შესუსტებას.

დინორფინები წარმოადგენს ყველაზე უფრო პოტენციურ ენდოგენურ ოპიოიდებს, რომელიც მჭიდროდ უკავშირდება κ რეცეპტორებს თავის ტვინში ტკივილის სიგნალების ხელის შეშლის მიზნით. ისინი გარკვეულ როლს თამაშობს ხასიათის ცვლილებაში და ნარკოტიკზე დამოკიდებულების ჩამოყალიბებაში და პარადოქსულად იწვევს ქრონიკული ტკივილის სტიმულირებას. ენდომორფინები-1 და -2 უკავშირდება μ რეცეპტორებს თავის ტვინში, ტვინის ღეროსა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში და აქვთ ანალგეზიური და ანთების საწინააღმდეგო ეფექტები.

ნოციცეპტინ/ორფანინ FQ გამოიმუშავებს ანტიოპიოიდური ჰიპერალგეზიურ ეფექტებს სუპრასპინალურ ტკივილის გამტარ გზებში, მაშინ როდესაც იწვევს სპინალური ტკივილის გზებში ანალგეზიურ ეფექტებს. იგი არ მოქმედებს ოპიოიდურ რეცეპტორებთან. ნოციცეპტინ რეცეპტორი (κ ტიპი 3 ოპიოიდური რეცეპტორი) ფართოდ არის გავრცელებული პერიფერიულ და ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში; დაკავშირებულია ანთებასთან, იმუნურ რეგულაციასთან, კვებით ქცევასა და ხასიათის ამალებასთან და აუფერულებს დამოკიდებულებით ქცევას.

ანალგეზიურ ეფექტებთან ერთად, ენდოგენური ოპიოიდები ჩართულები არიან სხვადასხვა ფუნქციის უზრუნველყოფაში მთელ სხეულში, სტრესისა და აგზნების, კვებითი ქცევის, ხველის დათრგუნვის, იმუნური და ანთებითი პასუხების და ალკოჰოლის მიღების მოდულაციის ჩათვლით. აღმოჩენილია, რომ გარკვეული ტიპის ენდოგენური ოპიოიდები უკავშირდება თითქმის ყველა ქსოვილს ორგანიზმში და ამგვარად გავლენას ახდენს რიგ ბიოლოგიურ ფუნქციებზე.

ტკივილის ზღვარი და ტკივილისადმი ტოლერანტობა

ტკივილის ზღვარი არის შეგრძნების ის დონე, რომელზეც სტიმული აღიქმება როგორც ტკივილი და ის ადამიანებში ან თუნდაც ერთ ადამიანში სხვადასხვა დროს მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება. ძლიერი ტკივილი ერთ ლოკაციაზე შეიძლება იწვევდეს ტკივილის ზღურბლის მატებას მეორე ლოკაციაზე. მაგალითად, ერთ მუხლში ძლიერი ტკივილის მქონე ადამიანს დიდი ალბათობით უნდა ჰქონდეს ზურგის ტკივილიც მხოლოდ უფრო ნაკლები ინტენსივობით. აღ-

ნიშნული ფენომენი ცნობილია პერცეპტუალური დომინანტობის პრინციპით. პერცეპტუალური დომინანტობიდან გამომდინარე ტკივილი ერთ ადგილზე შეიძლება ახდენდეს სხვა ტკივილითი ადგილების გადაფარვას.

ტკივილისადმი მდგრადობა (ტოლერანტობა) არის ხანგრძლივობის დრო ან ტკივილის ინტენსივობა რასაც ადამიანი გაუძლებს რეაქციის მიცემამდე და, როგორც წესი, ის მცირდება ტკივილის განმეორებითი ზემოქმედებისას. ტკივილისადმი მდგრადობას განაპირობებს ადამიანის კულტურული აღქმები, მოლოდინები, სიბრაზე, მონყენილობა, შიში და ძილის დარღვევები. ტოლერანტობა შეიძლება გაიზარდოს ალკოჰოლის მიღების, ტკივილგამაყუჩებლების ინტენსიურად მიღების, ჰიპნოზის, სითბოს, ყურადღების გადასატანი აქტივობების და მყარი რწმენისა და ნდობის ფონზე.

ტკივილის კლინიკური აღწერა

ტკივილი შეიძლება აღინეროს სხვადასხვა გზით. ტკივილის კომპლექსური ბუნებიდან გამომდინარე, ბევრი ტერმინი გადაფარავს ერთმანეთს და ხშირად ერთზე მეტი განმარტება გამოიყენება.

მწვავე ტკივილი

მწვავე ტკივილი (ნოციცეპტიური ტკივილი) წარმოადგენს ნორმალურ დამცველობით მექანიზმს, რომელიც ადამიანს ამახვილებინებს ყურადღებას არსებულ მდგომარეობაზე, რომელიც შეიძლება ზიანის მომტანი იყოს ორგანიზმისთვის და ახდენს ინდივიდის მობილიზებას მიმართოს სწრაფ ქმედებას ტკივილის მოსახსნელად. მწვავე ტკივილი არის გარდამავალი, ჩვეულებრივ გრძელდება წუთებიდან დღეებამდე და ზოგჯერ 3 თვემდე. იგი იწყება მოულოდნელად და იხსნება ქიმიური მედიატორებით, რომელიც ახდენს ტკივილის რეცეპტორების სტიმულაციას და ეს იწვევს ტკივილის მოხსნას. ავტონომიური ნერვული სისტემის სტიმულაცია იწვევს სხვადასხვა სახის ზემოქმედებას, გულისცემის სიხშირის ცვლილების, ჰიპერტენზიის, დიაფორეზისა და გუგების გაფართოების სახით. ტკივილის გამოცდილებასთან (იგულისხმება მისი მიზეზი, მკურნალობა და პროგნოზირება) დაკავშირებული შფოთვა ხშირია და არსებობს მოლოდინი ხანგრძლივობის შემცირებასთან დაკავშირებით.

მწვავე ტკივილი წარმოიშვება კანის და ღრმა სომატური ქსოვილებიდან ანუ ვისცერალური ორგანოებიდან და შეიძლება კლასიფიცირდეს როგორც: 1) სომატური, 2) ვისცერალური ან 3) გადაცემითი. სომატური ტკივილი მომდინარეობს კუნთებიდან, ძვლიდან, სახსრიდან და კანიდან. იგი ან მწვავე და კარგად ლოკალიზებულია (მაგალითად სწრაფი ტკივილი, რომელიც ტარდება Aδ ბოჭკოებში) ან ყრუ, მფხაჭნავი, გამჭოლი და ძნელად სალოკალიზაციოა (როგორც ეს ნანახია პოლიმოდალური C ბოჭკოებით ტრანსმისიისას).

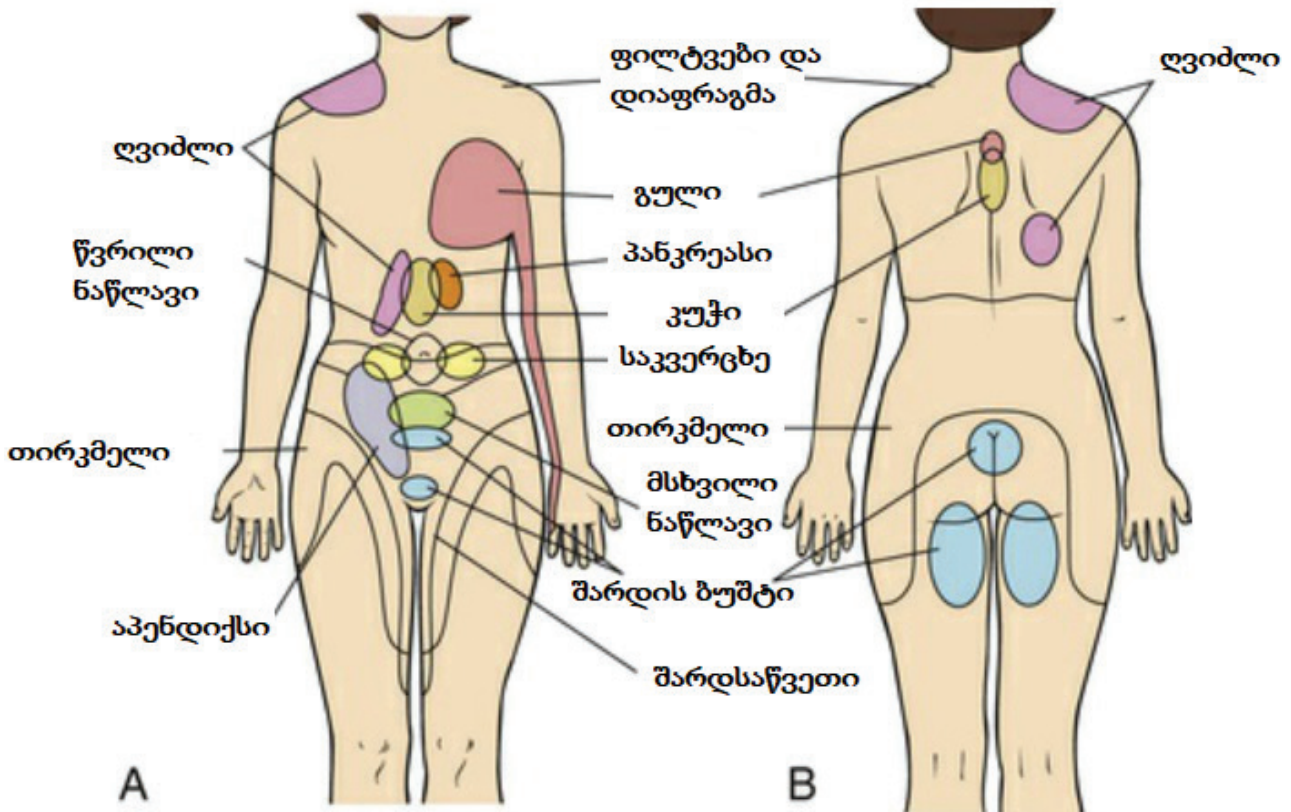
ვისცერალური ტკივილი გადაიცემა C ბოჭკოებით და მიუთითებს ტკივილზე შინაგან ორგანოებსა და სხეულის ღრუებში, აქვს მტკივნეული, მღრღნელი, გამჭოლი ან წყვეტილი კრუნჩხვითი ხასიათი. იგი გადაიცემა სიმპათიკური აფერენტული გზებით და სავარაუდოდ ცუდად ლოკალიზებული უნდა იყოს, ვისცერალურ სტრუქტურებში ნოციცეპტორების ნაკლები რაოდენობის გამო. ვისცერალური ტკივილი უკავშირდება გულისრევასა და ლებინებას, ჰიპოტენზიას, მოუსვენრობას და ზოგჯერ შოკს. ის ხშირად გადაეცემა სხვა ადგილას (ტკივილის სანყისი ადგილიდან გავრცელება).

გადაცემითი (referred) ტკივილი არის ტკივილი აღმოცენების ადგილიდან დაშორებულ უბანზე ან ტკივილის მოხსნის უბანზე. ასეთი გადაცემითი უბანი ინერვირდება იგივე სპინალური სეგმენტიდან, რითიც ინერვირდება თვითონ ტკივილის წყშმარიტი ადგილი. კანისა და ვისცერალური ნეირონებიდან იმპულსები თანხვედრაშია იმავე აღმავალ ნეირონებთან და თავის ტვინს არ შესწევს მათი გარჩევის უნარი. რადგან კანში მეტი რეცეპტორებია, ტკივილის შეგრძნება აღიქმება სხვა უბანზე და არა ტკივილის წარმოშობის ადგილზე. მაგალითად, ანთებითი ნაღვლის ბუშტის ან პანკრეასის ტკივილი შეიძლება გადაეცემოდეს მხარში ან მხრის სარტყელში. გადაცემული ტკივილი შეიძლება იყოს მწვავე ან ქრონიკული. სურათი 16.1 აჩვენებს ტკივილის გადაცემის ყველაზე ხშირ ადგილებს და მათ კავშირს ტკივილის წარმოშობის ადგილებთან.

სურათი 16.1 ტკივილის ლოკაციები

A - წინხედი

B - უკანა ხედი



ქრონიკული ტკივილი

ქრონიკული ანუ მუდმივი ტკივილი ჩვეულებრივ ისაზღვრება 3 – 6 თვის ხანგრძლივობის ტკივილით და იმ პერიოდით, რაც აჭარბებს გამოჯანმრთელებისთვის საჭირო კარგად ცნობილ პერიოდს. ქრონიკული ანუ მუდმივი ტკივილის მიზეზი ხშირად უცნობია, ძნელად გასაგებია და ხშირად თან სდევს შფოთვა და დეპრესია, ამასთან იწვევს ადამიანის ტანჯვას. ხშირად მისი სიძლიერე არ განისაზღვრება დაზიანებული ქსოვილის მოცულობით. იგი შეიძლება იყოს უწყვეტი (მაგ., წელის ტკივილი) და გარდამავალი (მაგ., შაკიკის თავის ტკივილი). ნოციციფეციისა და ტკივილის მოდულაციის პროცესის (პერიფერიული და ცენტრალური სენსიბილიზაცია) დისრეგულაციის განმაპირობებელი ცვლილებები პერიფერიულ და ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში სავარაუდოდ განაპირობებს ქრონიკულ ტკივილს.

ნეიროგამოსახულებითი კვლევები (ფუნქციური, სტრუქტურული და ნეიროქიმიური გამოსახულება) აჩვენებს თავის ტვინში მიმდინარე ცვლილებებს (ნეიროპლასტიურობა) ქრონიკული ტკივილის მქონე ინდივიდებში. ქრონიკულმა ტკივილმა შეიძლება გამოიწვიოს ტკივილის გახანგრძლივება საწყისი ნოციციპეტიური ჩართულობის არსებობის შემთხვევაშიც კი. ქრონიკული ტკივილის აღნიშნული უარყოფითი გამოვლინება სავარაუდოდ ნაწილობრივ გამოწვეული უნდა იყოს განგრძობითი ტკივილის ფონზე, ტკივილთან ბრძოლით გამოწვეული სტრესით და შესაძლოა იყოს შექცევადი ტკივილის გაკონტროლების შემდეგ. რადგან ჯერ შეუძლებელია იმის პროგნოზირება თუ როდის შეიძლება განვითარდეს ქრონიკული ტკივილი, ამიტომ ამ ეტაპზე რეკომენდებულია მწვავე ტკივილის ადრეულ ეტაპზე მკურნალობა.

ნეიროპათიური ტკივილი ქრონიკულია, რომელიც გამოწვეულია ნერვული სისტემის პირველადი დაზიანებით ან ფუნქციის მოშლით. ის განაპირობებს ტკივილის გამტარ სტრუქტურებში

(ნეიროპლასტიურობა) ხანგრძლივ ცვლილებებსა და გრძნობითი ინფორმაციის პათოლოგიურ გადაშეშავებას. ტკივილის გაძლიერება ხდება ტრავმის ან ანთების სტიმულირების გარეშე. ნეიროპათიური ტკივილი ხშირად აღინერება როგორც მწველი, გამჭოლი, შოკის მომგვრელი ან ჩხვლეტივითი. ის ხასიათდება ჰიპერალგეზიით, მომატებული მგრძნობელობით ჩვეულებრივი ტკივილის მიმართ (შეხება, ზეწოლა, ჩხვლეტა, ცივი და ცხელი ტემპერატურის ზემოქმედება) ან ალოდინიით, ტკივილის გამონვევა ჩვეულებრივ ტკივილის არგამომწვევი სტიმულით. ნეიროპათიური ტკივილი კლასიფიცირდება როგორც პერიფერიული და ცენტრალური და უკავშირდება ცენტრალურ და პერიფერიულ მგრძნობელობას.

პერიფერიული ნეიროპათიური ტკივილი გამომწვეულია პერიფერიული ნერვის დაზიანებით და პირველად გრძნობით ნეირონში და უკანა ფესვის განგლიის უჯრედების მგრძნობელობისა და აგზნებადობის მომატებით (პერიფერიული სენსიბილიზაცია). ამის მაგალითებია ნერვის ჩაკეტვა, დიაბეტური ნეიროპათია ან ქრონიკული პანკრეატიტი. ცენტრალური ნეიროპათიური ტკივილი გამომწვეულია თავის ტვინში ან ზურგის ტვინში ნეიროპლასტიური ცვლილებებით ან მათი დაზიანებით. უკანა რქაში ჯგუფი C-ს პროგრესული განმეორებითი სტიმულაცია (ქარიშხალი) იწვევს ტკივილის ცენტრალური სასიგნალო ნეირონების მგრძნობელობის მომატებას (ცენტრალური სენსიბილიზაცია). აღნიშნული განაპირობებს CNS-ში პათოლოგიური ცვლილებებს და შესაბამისად ქრონიკულ ტკივილს. ამის მაგალითებია თავისა და ზურგის ტვინის ტრავმა, სიმსივნე, ვასკულური დაზიანება, გაფანტული სკლეროზი, პარკინსონის დაავადება, ჰერპესის შემდგომი ნევრალგია და კიდურზე ფანტომური ტკივილი.

ნეიროპათიურ ტკივილს შემდეგი მექანიზმები განაპირობებს:

- ნეირონების მგრძნობელობის ცვლილებები - პერიფერიული და ცენტრალური სენსიბილიზაციის დაბალი ზღურბლი;
- რეგენერირებადი პერიფერიული ნერვიდან წამოსული სპონტანური იმპულსები;
- პერიფერიული ნერვის დაზიანების ან ნეიროტრანსმიტერების საპასუხოდ უკანა ფესვის განგლიის ცვლილებები - ნოციციტოციური ნეირონების ამოცნობა (დეაფერენციული ტკივილი);
- ზურგის ტვინში GABA-ერგული ტკივილის დაკარგვა;
- მიკროგლიის აქტივაცია და ნოციციტოციური ქიმიოკინებისა და მათი რეცეპტორების რაოდენობის მატება (up-regulation);
- თავის ტვინის მომუშავე ნეირონულ ქსელში სტრუქტურული და ფუნქციური ცვლილებები.

ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მიმოხილვა

სპეციფიური ზურგის ტკივილი (მაგ., მალთაშუა დისკის დეგენერაცია) და არასპეციფიური ზურგის ტკივილი (მაგ., წელის ტკივილი, რომლის გამომწვევი სპეციფიური მიზეზი დადგენილი არ არის) არის გლობალური, ხშირი, ქრონიკული და აქტივობის შემზღვეველი მდგომარეობა. არასპეციფიური წელის ტკივილის გავრცელება დაახლოებით 23%-ია და მათგან 11%-12%-ში აქტივობა შეზღუდულია. გავრცელების განსაზღვრა და რისკ-ფაქტორების დეფინირება განსხვავებულად ხდება სხვადასხვა კვლევაში თვითონ წელის ტკივილის დეფინიციიდან გამომდინარე. მწვავე ზურგის ტკივილი შედარებით იშვიათია და ყველა ასაკის ადამიანს შეიძლება აღენიშნოს ქრონიკული რეკურენტული ზურგის ტკივილის სახით. ყველაზე ხშირი გამომწვევი მიზეზებია კუნთების დაჭიმვა და სპაზმი (მაგ., ფიბრომიალგია; დეგენერაცია დისკის თიაქრის ჩათვლით, წელის დაჭიმვა და ოსტეოართრიტი და მოტეხილობა ხშირად დაკავშირებული ოსტეოპოროზთან). ორივე კორტიკალური და სპინალური ცვლილებები ტკივილის დამუშავებაში უკავშირდება წელის ტკივილს. მკურნალობა ინდივიდუალურია და ხშირად არაეფექტური და ეს დიდი ტვირთია ადამიანისთვისაც და საზოგადოებისთვისაც.

მიოფასციური ტკივილის სინდრომი (MPS) არის რეგიონული ტკივილის სინდრომი დაკავშირებული კუნთის, ფასციის ან მყესის დაზიანებასთან. იგი მოიცავს მიოზიტს, ფიბროზულ ანთებას, მიოფიბროზულ ანთებას, მიალგიასა და კუნთის დაჭიმვას. აღნიშნული მდგომარეობები შეეხება ჩონჩხის კუნთის დაჭიმულ ზოლში მიოფასციალურ გამომწვევ ნერტილებს. ტკი-

ვილი შეიძლება იყოს აფერენტების დაბალ-ზღურბლოვანი მექანო-მგრძობელობის შედეგი, რაც აისახება უკანა რქის ნეირონების სენსიბილიზაციასა და პერიფერიულ და ცენტრალურ სენსიბილიზაციაში. ნეიროაქსონული დეგენერაცია შეიძლება გამოვლინდეს ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის ცვლილებებთან ერთად (მაგ., ნერვ-კუნთოვან კავშირზე აცეტილქოლინის დამატებითი გაჟონვა ინვევს გამუდმებულ შეკუმშვას). ტრიგერული ნერტილების კომპრესია ინვევს ტკივილის გადაცემას, მოტორულ დისფუნქციას და აუტონომიურ პასუხს. დაზიანების ადრეულ ეტაპზე ტკივილი ლოკალიზებულია, თუმცა დაზიანების პროგრესირებასთან ერთად ის უფრო ღრმა, შემანუხებელი და უფრო გენერალიზებული ხდება. სხვა ქრონიკული მდგომარეობების მსგავსად, ის მომდინარეობს კუნთების ცუდი ტონუსიდან, პასიურობიდან, კუნთის ან მყესის დაჭიმვიდან ან ძლიერი უეცარი დატვირთვიდან და შეიძლება გადაიზარდოს ქრონიკულ ტკივილში.

ქრონიკული პოსტოპერაციული ტკივილი ვლინდება ზოგიერთ ადამიანში და მოიცავს ნერვის დაზიანებას, კომპლექსური რეგიონული ტკივილის სინდრომს, კიდურის ფანტომურ ტკივილს, სტაჟიანი დონორის მხარის ტკივილს, თორაკოტომიის შემდგომ ტკივილის სინდრომს, მასტექტომიის შემდგომ ტკივილის სინდრომს, სახსრის ართროპლასტიურ ტკივილს და პოსტქირურგიული მუცლისა და მენჯის ტკივილს. პლასტიური ცვლილებები პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში (PNS) და CNS-ში განაპირობებს ალოდინიას და მომატებულ მგრძობელობას. მულტიმოდალური ტკივილის გაყუჩება არის საჭირო ტკივილის მართვისთვის პრეოპერაციული ტკივილისა და პოსტოპერაციული მწვავე ტკივილის ადეკვატურად მართვისთვის.

სიმსივნური ტკივილი ხშირად ქრონიკულია და მისი გამომწვევი მიზეზი კი უცნობი. კიბო გამოიმუშავებს და გამოყოფს მედიატორებს, რომელიც ინვევს კიბოს ადგილზე პირველადი აფერენტული ნოციორეცეპტორების მგრძობელობის მატებას და აქტივაციას და მას მოჰყვება ნეირო მედიატორების რეორგანიზაცია ზურგის ტვინში, რაც, თავის მხრივ, ინვევს სპონტანურ აქტივაციას და ტკივილზე რეაქციის გაძლიერებას. სიმსივნური ტკივილი უფრო ძლიერია, ვიდრე ანთებითი ტკივილი და ხასიათდება შემცირებული μ -ოპიოიდური რეცეპტორის ექსპრესიით დორსალური ფესვის განგლიებზე. სიმსივნე ასევე შეიძლება გამოიმუშავებდეს ნეიროტროფულ ფაქტორებს, რომელიც ინვევს ტკივილზე რეაქციის გაძლიერებას. ნერვულ დაბოლოებებზე მზარდი სიმსივნის ზენოლა, ქსოვილის დაშლა, ვისცერალური ზედაპირების დარღვევა, სადინრებისა და ნანლავის ობსტრუქცია, ქიმიოთერაპია, რადიაციული თერაპია და ქირურგიული პროცედურები ასევე ინვევს ტკივილს. თერაპიული მიდგომები სიმსივნური ტკივილის მართვის კუთხით ბოლო წლებში განსაკუთრებით გაუმჯობესდა, განსაკუთრებით პალიატიური და სიცოცხლის ბოლო ეტაპის მართვის პროგრამების ფარგლებში. ტკივილის ხშირი შეფასება, ტკივილის მთელი პერიოდის მართვა და ინდივიდუალური, ინტერდისციპლინური თერაპიული სტრატეგიები (ფარმაკოთერაპიის, ანესთეზიის, ნეიროქირურგიული ჩარევების, ფსიქოლოგიური და რეაბილიტაციური ტექნიკების გამოყენების ჩათვლით მუდმივ შეფასებებთან ერთად) აუცილებელია სიმსივნური ტკივილის ოპტიმალური მართვისთვის.

თავის ტვინის ინსულტის შემდგომი ტკივილი წარმოადგენს ინსულტთან დაკავშირებულ ცენტრალური ტკივილის სახეს, რომელიც ყალიბდება სპინოთალამოკორტიკალური გზის გასწვრივ და განაპირობებს სხეულის ნახევარში მგრძობელობის მკვეთრად მომატებას. შეიძლება დაფიქსირდეს ჰიპერაგზნება დაზიანებულ სენსორულ ტრაქტებში, ცენტრალურ ინჰიბიტორულ გზებში ან ორივეში ერთად. ტკივილი შეიძლება იყოს მუდმივი ან გარდამავალი; მწველი ან მჩხვლეტავი (უფრო ხშირად) ან მჭრელი, ფართოდ გავრცელებული ან ლოკალიზებული. ასევე შეიძლება ვლინდებოდეს ალოდინია. სიმპტომები ჩვეულებრივ ვითარდება კვირების ან თვეების განმავლობაში ინსულტის შემდეგ და შეიძლება რთული იყოს მათი გარჩევა ტკივილის გამომწვევი სხვა მიზეზებისგან.

ფანტომური კიდურის ტკივილი არის ტკივილი, რომელიც აღენიშნებათ ადამიანებს კიდურის ამპუტირების შემდეგ, ამპუტირებულ ადგილზე, როგორც წესი, დისტალურად (ხელი, ფეხი) ტაკვის სრულად ფორმირების შემდეგ (1-3 თვე ამპუტაციის შემდეგ). არატკივილით ფანტომური კიდურის მგრძობელობა ვლინდება თითქმის ყველა შემთხვევაში, თუმცა ეს შეგრძნება იხსნება დროთა განმავლობაში. ეს ტკივილი განსხვავდება ფანტომური კიდურების ტკივილის სინდრომისგან, ქრონიკული ტკივილისგან, რომელიც გვხვდება ამპუტაციის შემთხვევების 60-80%-ში. იგი სავარაუდოდ უფრო ხშირად ვითარდება იმ ადამიანებში, რომელთაც კიდურის ტკი-

ვილი ამპუტაციამდეც აღენიშნებოდათ. ფანტომური კიდურის ტკივილის გამომწვევ მიზეზებზე შემდეგი თეორიები არსებობს: დაზიანებული ან გადაჭრილი პერიფერიული ნერვების რეგენერაცია და ჰიპერაქტივობა; ნაწიბურის ან ნეირონის ჩამოყალიბება გადაჭრილ პერიფერიულ ნერვზე; ზურგის ტვინის დეაფერენტაცია (მგრძნობელობითი ბოჭკოების დაკარგვა); ნერვის დაზიანება, რომელიც იწვევს დორსალური რქის ნეირონების სენსიბილიზაციას გლუტამატისა და ნეიროკინინის გამოთავისუფლებით და თალამუსის და თავის ტვინის ქერქის ცვლილებები. სავარაუდოდ იქნა მიჩნეული, რომ ცენტრალური ნერვული სისტემის ინტეგრაცია, მათ შორის, სომატოსენსორული ქერქის რეორგანიზაცია და პლასტიკური ცვლილებები, იწვევს ტკივილის აღქმას ამპუტირებულ კიდურთან დაკავშირებული რეცეპტორებიდან, მისი არარსებობის ფონზე. სხეულის დაკარგული პერიფერიული ნაწილიდან წამოსული გრძნობითი მაინჰიბირებელი ეფექტების არარსებობა შეიძლება გახდეს უკანა რქის ნეირონების აუტონომიური აქტივობის გაზრდის მიზეზი. მიზეზი სავარაუდოდ მულტიფაქტორულია, რომელიც ქმნის პრევენციულ და ეფექტურ მკურნალობასთან დაკავშირებულ სირთულეებს.

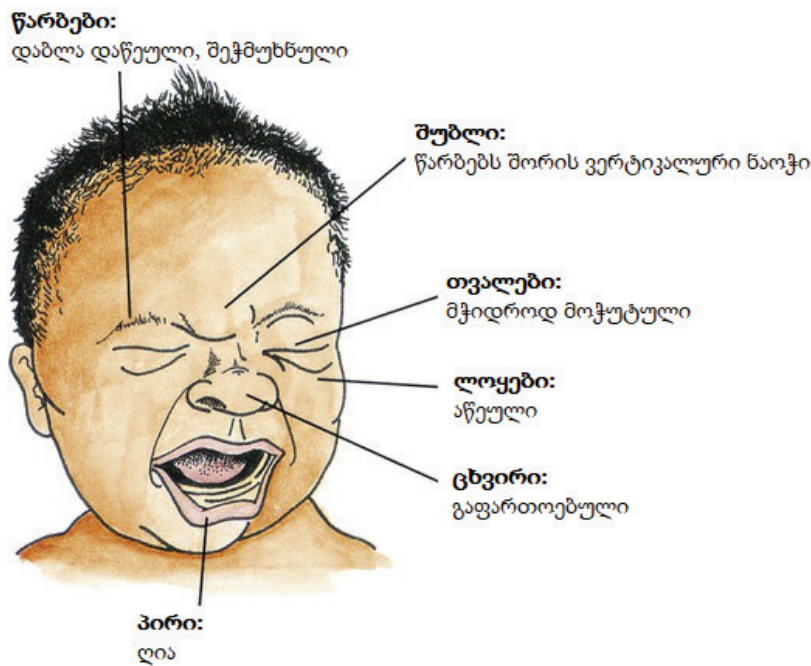
კომპლექსური რეგიონული ტკივილის სინდრომი (CRPS) არის ქრონიკული ნეიროპათური ტკივილი დაკავშირებული კიდურის დაზიანებასთან. ორი ფორმა არის აღწერილი: კომპლექსური რეგიონული ტკივილის სინდრომი-I (CRPS-I) (აღრე უწოდებდნენ რეფლექსურ სიმპათიკურ დისტროფიულ სინდრომს) დაკავშირებული დაზიანებასთან, მაგრამ არა ნერვის დაზიანებასთან; და კომპლექსური რეგიონული ტკივილის სინდრომი -II (CRPS-II) (აღრე უწოდებდნენ კაუზალგიას) დაკავშირებული ნერვის დაზიანებასთან. ორივე ამ ფორმის სიმპტომები მსგავსია. CRPS განსხვავდება ქრონიკული ტკივილის პათოლოგიისგან აუტონომიური და ანთებითი ცვლილებების ნიშნებით (გამომდინარე დაზიანებული ნერვის ლოკაციიდან). განარჩევენ აუტონომიურ სიმპტომებს: კანის ფერის, ტემპერატურის, ოფლის გამოყოფის და თმის და ფრჩხილების ზრდის ცვლილებები დაზიანებულ კიდურზე; მოტორულ სიმპტომებს: ტრემორი ან სისუსტე და გრძნობით სიმპტომებს: ჰიპერმგრძნობელობა და ალოდინია. CRPS შემდგომ ვლინდება „თბილი CRPS“-ის სახით, რაც კავშირშია თბილ, წითელ და შეშუპებულ კიდურთან. მწვავე CRPS უფრო ხშირად უკავშირდება თბილ CRPS-ის გამოვლინებას, მაშინ როცა ქრონიკული CRPS ძირითადად ვლინდება ცივი CRPS-ის სახით. პერიფერიული და ცენტრალური სენსიბილიზაცია განსაზღვრავს ტკივილის სინდრომს, მაგრამ მისი მექანიზმი დადგენილი არ არის. დაზიანებისა და ანთების ციტოკინების და ნეიროპეპტიდების ერთდროულად არსებობამ შეიძლება განაპირობოს პერიფერიული ნოციოცეპტორული მგრძნობელობა და ტკივილის გადაცემასა და ავტონომიურ და მოტორულ სისტემებში ფიზიოლოგიური ცვლილებები.

პედიატრია და ტკივილის აღქმა

ახალშობილებსა და ბავშვებს აქვთ ანატომიური და ფუნქციური განსაკუთრებული უნარი აღიქვან ტკივილი. ტკივილის გზები და კორტიკალური და სუბკორტიკალური ცენტრების ტკივილის აღქმის, ტკივილის გადაცემასთან და მოდულაციასთან დაკავშირებული ნეიროქიმიური სუბსტანციები ფუნქციონირებს დღენაკლულებსა და ჩვილებში. ნოციოცეპტური სისტემა ფუნქციონირებს ნაყოფად ყოფნის პერიოდში და უზრუნველყოფს საჭირო ადეკვატურ ანალგეზიას. განმეორებით, ტკივილით გაღიზიანებამ და ტკივილგამაყუჩებლების ხანგრძლივად მიღებამ დღენაკლულებში შეიძლება შეცვალოს სინაფსებისა და ტკივილის გადამუშავების ნეირონული ქსელის ჩამოყალიბება, რაც, თავის მხრივ, განაპირობოს შეუქცევადი ჰიპერმგრძნობელობის განვითარებას ტკივილის მიმართ შემდგომი დაზიანებით. ცვლილებები ვლინდება როგორც აღმგზნებ, ასევე დამთრგუნველ გზებში ზურგის ტვინისა და ტვინის ლეროდან გამომავალ- დაღმავალ დამთრგუნველ გზებში. განმეორებითი ტკივილის შემცველი პროცედურები საჭიროებს გაზრდილი მოცულობით ანალგეზიას. დღენაკლული ახალშობილები ასეთი განმეორებითი პროცედურების ფონზე განიცდიან სტრესს და ამის ფონზე ასევე აღენიშნებათ პოსტნატალური ზრდის შეფერხება და ნერვული სტრუქტურების ადრეულ ეტაპზე არასკმარისი განვითარება, რის ფონზეც შორეულ ეტაპზე თავს იჩენს კოგნიტიური და მოტორული ფუნქციის ცვლილებები. მეტი კვლევა არის ჩასატარებელი ანალგეზიური და საანესთეზიო საშუალებების შერჩევისა და არაფარმაკოლოგიური თერაპიის მიმართულებით, ახალშობილებში ტკივილის მართვასთან მიმართებაში, თანაც გასათვალისწინებელია შორეულ ეტაპებზე ნერვული სისტემის განვითარებაზე მათი ეფექტებიც.

სახის გამომეტყველება, ტირილი, სხეულის მოძრაობა და ნორმალური მოძრაობების ნაკლებობა ახალშობილებში ტკივილის ყველაზე ხშირი გამოხატვაა. ტკივილი სახეზე ვლინდება ერთად შეყრილი დაშვებული წარბებით; წარბებს შორის შუბლზე ვერტიკალური ნაოჭის არსებობით; გაფართოებული ნესტოებით; მჭიდროდ დახურული დავიწროებული თვალის ნაპრალეებით; კუთხოვანი, ენით ამოვსებული, კვადრატული პირით და ნიკაპის თრთოლვით (სურათი 16.2). ასევე შეიძლება აღინიშნოს თითების დაჭიმვა, ტკაცუნა, ზურგის რკალის ფორმის მიღება და თავის ხმაურიანი მოძრაობა. ფიზიოლოგიური პასუხი შეიძლება გამოიხატოს გულისცემის გახშირებაში, წნევისა და სუნთქვის სიხშირის მატებაში. თუმცა ეს ნიშნები ნაკლებ სენსიტიურობითა და სპეციფიურობით ხასიათდება. შეიძლება აღინიშნებოდეს სინითლე ან სიფერმკრთალე, ოფლიანობა და დაქვეითებული ჟანგბადის სატურაცია. პატარები გამოხატავენ ტკივილს ტირილით, სახის სპეციფიური გამომეტყველებით და სხეულის ენით (დაჭიმული სხეული, დაცვითი პოზა და ხელებით სხეულის დაჭერა). უფრო მეტი ასაკის ბავშვებში, (5-18 წლის ასაკი) ვლინდება ტკივილის უფრო დაბალი ზღურბლი უფროსებთან შედარებით. ბავშვებს უფროსების მსგავსად უვლინდებათ ტკივილზე ინდივიდუალური პასუხი. ტკივილის ნებისმიერი ქცევითი და ფიზიოლოგიური მაჩვენებელი საჭიროებს დაკვირვებით და სიფრთხილით შეფასებას და შემდეგ უკვე ტკივილის ადეკვატურ მართვას ასაკის შესაბამისად.

სურათი 16.2 ახალშობილში ტკივილის გამოვლენა



ასაკის მატება და ტკივილის აღქმა

მოზრდილებში ტკივილის აღქმაზე ჩატარებული კვლევები აჩვენებს ურთიერთსაინანააღმდეგო შედეგებს. ზოგიერთი კვლევის მიხედვით ვლინდება ტკივილის ზღურბლის მატება ასაკის მატებასთან ერთად; სხვა კვლევებით კი ეს ცვლილება არ ფიქსირდება. სხვადასხვა შედეგები სავარაუდოდ წარმოადგენს სენსორულ-დისკრიმინაციულ, მოტივირებულ-აფექტურ და კოგნიტიურ-შეფასებით კომპონენტებში ვარიაბელობის შედეგს. ზოგადად, კვლევები ადასტურებს ზოგიერთ ასაკოვან ადამიანში ტკივილის ზღურბლის მატებას. აღნიშნული ცვლილება შეიძლება გამოწვეული იყოს პერიფერიული ნეიროპათიებით და კანის სისქის ცვლილებით ან კოგნიტიური დარღვევით. ტკივილისადმი მდგრადობის დაქვეითება ასევე ნათელია ზოგიერთ

ასაკოვან ადამიანში და შეიძლება უკავშირდებოდეს დაღმავალი ინჰიბიტორული მოდულაციის დაქვეითებას, ნეიროტრანსმიტერების სინთეზის დაქვეითებას ან ოპიოიდური რეცეპტორის სიმკვრივის დაქვეითებას. ქალები სავარაუდოდ უფრო მგრძობიარენი არიან ტკივილის მიმართ მამაკაცებთან შედარებით. ხანდაზმულ ადამიანებში ტკივილზე ასევე გავლენას ახდენს კოგნიტიური ფუნქცია და ღვიძლის და თირკმლის ფუნქციური მდგომარეობა, მედიკამენტებისა და მეტაბოლიტების მეტაბოლიზმის ცვლილებების ჩათვლით და ასაკთან დაკავშირებული თავის ტვინის ცვლილება. ტკივილი დეტალურად უნდა შეფასდეს კოგნიტურ ფუნქციაზე, თანმდევი დაავადების, მედიკამენტების ურთიერთქმედების, მკურნალობაზე სხვა რეაქციების და ადამიანის მიერ ტკივილის გადმოცემის უნარისა და უსაფრთხოების შენარჩუნების უნარის ქრილში. ცუდად მართული ტკივილი შეიძლება გახდეს დეპრესიის, უმოძრაობის და ყოველდღიური აქტივობების შესრულებასთან დაკავშირებული სირთულეების (უუნარობა) მიზეზი.

ტემპერატურის რეგულაცია

ადამიანის თერმორეგულაცია მიიღწევა გულის მუშაობის, სითბოს შენარჩუნებისა და სითბოს დაკარგვის ბალანსირების საფუძველზე. სხეულის ნორმალური ტემპერატურა არის **36,20-37,70 C (97,20-99,90F)**, თუმცა ცვალებადობს სხეულის ნაწილების მიხედვით. კიდურები შედარებით უფრო გრილია ტანთან შედარებით და სხეული ძირითადი (**core**) ტემპერატურა ზოგადად **0,50C (99,90F)**-ით მაღალია სხეულის ზედაპირის ტემპერატურაზე (გაზომილი პირის ღრუში). შიდა ტემპერატურა ცვალებადობს აქტივობის ხასიათის, გარემო ტემპერატურის და დღური ტემპერატურის ცვალებადობის მიხედვით (ცირკადული რიტმი). ორალური ტემპერატურა ფლუქტუირებს **0,20-0,50C (0,360-0,90F)** ფარგლებში 24 საათის განმავლობაში. ქალებს სავარაუდოდ უფრო აქვთ ეს ფლუქტუაცია გამოხატული, რაც მიჰყვება მენსტრუაციულ ციკლს, ოვულაციის წინ ტემპერატურის მკვეთრი მატებით. დღური ტემპერატურის ცვალებადობა მსგავსია ორივე სქესის წარმომადგენელში. სხეულის ტემპერატურის შენარჩუნება ნორმალურ ფარგლებში აუცილებელია ნორმალური ფუნქციონირებისთვის.

ტემპერატურის კონტროლი

ტემპერატურის რეგულაცია (თერმორეგულაცია) ხდება ძირითადად ჰიპოთალამუსის პრე-ოპტიკური წინა ნაწილით. პერიფერიული თერმორეცეპტორები კანსა და მუცლის ღრუს ორგანოებში (არამიელინიზირებული C ბოჭკოები და თხლად მიელინიზირებული Aδ ბოჭკოები), ზურგის ტვინსა და ტრიგემინულ განგლიაში თერმორეცეპტორები აწვდის ჰიპოთალამუსს ინფორმაციას კანისა და სხეული ძირითად ტემპერატურაზე. აღნიშნულ პერიფერიულ თერმორეცეპტორებს აღენიშნებათ სითბურ-მგრძობიარე იონური არხები (TRP კათიონური არხები), რომელიც აქტივირდება სხვადასხვა ტემპერატურაზე და უზრუნველყოფს ენერჯის თერმოგადაცემას ჰიპოთალამუსის ნერვულ სასიგნალო გზებში. თუკი აღნიშნული ტემპერატურა არის დაბალი ან მაღალი, ჰიპოთალამუსი რეაგირებს სითბოს წარმოქმნის, კონსერვაციის ან სითბოს გაცემის მექანიზმების გააქტივებით.

სხეულის სითბო წარმოიქმნება მეტაბოლიზმის ქიმიური რეაქციებისა და ჩონჩხის კუნთების ტონუსისა და შეკუმშვის საფუძველზე. სითბოს წარმოქმნის მექანიზმი (ქიმიური ანუ შემცივნებითი სითბოს წარმოქმნა) იწყება ჰიპოთალამურ თირეოტროპულ-მასტიმულირებელი ჰორმონის-გამომყოფი ჰორმონით (TSH-RH); იგი ასტიმულირებს წინა ჰიპოფიზს თირეო-მასტიმულირებელი ჰორმონის (TSH) გამოყოფის სახით, რომელიც მოქმედებს ფარისებრ ჯირკვალზე და ასტიმულირებს თიროქსინის გამოყოფას. შემდეგ უკვე თიროქსინი მოქმედებს თირკმელზედა ჯირკვლის მედულაზე, იწვევს ეპინეფრინის (ადრენალინის) სისხლში გამოთავისუფლებას. ეპინეფრინი იწვევს ვაზოკონსტრიქციას, გლიკოლიზის სტიმულირებას და ზრდის მეტაბოლიზმს, შესაბამისად, სხეულის ტემპერატურასაც. ნორეპინეფრინი (ნორადრენალინი) და თიროქსინი ააქტივებს ყავისფერი ცხიმის თერმოგენეზს, რომლის დროსაც ხდება სითბოს გამოთავისუფლება ადენოზინ ტრიფოსფატის (ATP) ნაცვლად. სითბო ნაწილდება ცირკულაციური სისტემით.

ჰიპოთალამუსი ასევე ბიძგს აძლევს სითბოს შენახვას სიმპათიკური ნერვული სტიმულაციის საფუძველზე, რომელიც ასტიმულირებს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქს და იწვევს ჩონჩხის

კუნთების ტონუსის გაზრდას, განაპირობებს შემცირებას (კანკალს) და ვაზოკონტრიქციას. პერიფერიული სისხლძარღვების კონსტრიქციის გზით ხდება ცენტრალურად გამთბარი სისხლის შუნტირება პერიფერიიდან სხეულის შიგნით, სადაც შესაძლებელი ხდება სისხლში მისი აკუმულირება. ეს არანებითი მექანიზმი იყენებს კანის საიზოლაციო ფენებს და კანქვეშა ცხიმს, რათა შეინარჩუნოს სხეულის ტემპერატურა. ჰიპოთალამუსი გადასცემს პასუხს თავის ტვინის ქერქს სიცივის და არანებითი რეაქციის შედეგის შესახებ. როგორც წესი, ინდივიდები იკრიბებიან, აგრძელებენ მოძრაობას ან ქმნიან ჯგუფს. აღნიშნული ნებითი ფიზიკური აქტივობები შესაბამისად უზრუნველყოფენ იზოლაციას, ზრდიან ჩონჩხის კუნთების აქტივობას და ამცირებს კანის ზედაპირის იმ რაოდენობას, რომლითაც ხდება სითბოს კარგვა რადიაციის, კონვექციისა და გამტარობის გზით.

ჰიპოთალამუსი რეაგირებს სხეულის ტემპერატურასა და პერიფერიულ ტემპერატურაზე მსგავსი ოლონდ შებრუნებული მექანიზმით. TSH-RH გზა იკეტება. სიმპათიკური გზა აქტივირდება და ახდენს კანის სისხლძარღვების დილატაციას, ამცირებს კუნთების ტონუსს და ზრდის ოფლის წარმოქმნას. თავის ტვინის ქერქის ჰიპოთალამუსით სტიმულაცია იწვევს ნებით ქცევას სითბოს პროდუქციის შემცირებისა და სითბოს კარგვის სასხით.

სითბოს გამომუშავების მექანიზმები

მეტაბოლიზმის ქიმიური რეაქციები

ქიმიური რეაქციები, რომელიც მიმდინარეობს საკვების მონელებისა და მეტაბოლიზმის დროს და ინარჩუნებს სხეულის ბაზალურ მეტაბოლიზმს მოსვენებულ მდგომარეობაში, საჭიროებს ენერგიასა და სითბოს გამომუშავებას. აღნიშნული პროცესები მიმდინარეობს სხეულში (ძირითადად ღვიძლში) და ნაწილობრივ განაპირობებს სხეულის ძირითადი ტემპერატურის შენარჩუნებას.

ჩონჩხის კუნთების შეკუმშვა

ჩონჩხის კუნთები წარმოქმნიან სითბოს ორი მექანიზმით: 1) კუნთების ტონუსის თანმიმდევრული მატებით და 2) კუნთების სწრაფი ოსცილაციის გამოწვევით (კანკალი, რომელიც არ ხდება ახალშობილებში). ორივე მექანიზმი ზრდის კუნთების ტონუსს და კანკალს და კონტროლდება უკანა ჰიპოთალამუსით და ხდება სიცივეზე საპასუხოდ. პერიფერიული ტემპერატურის დაცემისას კუნთების ტონუსი იზრდება და იწყება კანკალი. კანკალი ცალსახად ეფექტური მეთოდია სითბოს წარმოქმნისთვის, რადგან არ მოითხოვს მუშაობას და ამიტომ წარმოქმნილი ენერგია წარჩუნდება სითბოს სახით.

ქიმიური თერმოგენეზი

ქიმიური თერმოგენულაცია, ცნობილი როგორც კანკალის გარეშე თერმოგენეზი ანუ ადრენერგული თერმოგენეზი, ხდება ეპინეფრინისა და ნორეპინეფრინის გამოთავისუფლების გზით. ეპინეფრინი და ნორეპინეფრინი იწვევს სითბოს წარმოქმნის სწრაფ, გარდამავალ ზრდას სხეულის ბაზალური მეტაბოლიზმის მატებით. ქიმიური თერმოგენეზი სავარაუდოდ განსხვავდება ჰორმონით-გამონვევულისგან (რომელიც ზრდის ბაზალურ მეტაბოლიზმს). ქიმიური თერმოგენეზი იწვევს სწრაფ, ხანმოკლე ბაზალური მეტაბოლიზმის მატებას, მაშინ როდესაც ჰორმონი თიროქსინი ბიძგს აძლევს ნელ, გახანგრძლივებულ მატებას. ქიმიური თერმოგენეზი ვლინდება ყავისფერ და კრემისფერ ცხიმოვან ქსოვილში. ყავისფერი ადიპოზური ქსოვილი მდიდარია მიტოქონდრიით და სისხლძარღვებით და აუცილებელია კანკალის გარეშე თერმოგენეზის უზრუნველსაყოფად. ღია ფერის ადიპოციტები აღმოჩენილია კანქვეშა ადიპოზურ ქსოვილში. თეთრი ადიპოციტები ინახავს ენერგიას და ყავისფერი და კრემისფერი ადიპოციტები წარმოქმნიან სითბოს. კრემისფერი ადიპოციტები გარდაიქმნება თეთრ ადიპოციტებად და აღნიშნული მოქნილობა იძლევა ერთი ტიპის უჯრედის მეორე ტიპად გარდაქმნის საშუალებას. ქრონიკული სიცივის შემოქმედებისას თეთრიდან კრემისფერად გარდაქმნის პროცესი ზრდის თერმოგენეზს.

სითბოს კარგვის მექანიზმები

სითბოს კარგვა მიიღწევა ბევრი მექანიზმით: 1) გამოსხივებით, 2) კონდუქციით, 3) კონვექციით, 4) ვაზოდირაქციით, 5) კუნთების ტონუსის შემცირებით, 6) აორთქლებით, 7) ფილტვების ვენტილაციის გაზრდით, 8) ნებითი საზომებითა და უფრო თბილი კლიმატისადმი ადაპტაციით.

გამოსხივება

გამოსხივება ნიშნავს სითბოს კარგვას ელექტრომაგნიტური ტალღების გზით. აღნიშნული ტალღები წარმოიქმნება კანის ზედაპირიდან, რომლის ტემპერატურაც უფრო მაღალია, ვიდრე გარშემო ჰაერის ტემპერატურა. ამგვარად, თუკი კანის ტემპერატურა უფრო მაღალია, კანი და შესაბამისად სხეული გასცემს სითბოს გარემოში.

კონდუქცია

კონდუქცია მიუთითებს ერთი ზედაპირიდან მეორეზე მოლეკულიდან მოლეკულაზე გადაცემის გზით სითბოს კარგვაზე. კონდუქციის გზით უფრო თბილი ზედაპირი გასცემს სითბოს უფრო გრილ ზედაპირზე. ამგვარად, კარგავს სითბოს უფრო გრილ ჰაერთან, ნყალთან ან სხვა ზედაპირთან შეხებისას. იგივე გზით, სხეულის ძირითადი ტემპერატურა კარგავს სითბოს უფრო გრილ ზედაპირთან შეხებისას.

კონვექცია

კონვექცია არის სითბოს გადაცემა აირებისა და სითხეების გზით. იგი მნიშვნელოვნად უწყობს ხელს სითბოს დაკარგვას გამტარობის გზით, სხეულის ზედაპირის თბილი ჰაერის გარემოში უფრო გრილ ჰაერთან შეხებისას. კონვექცია პასიურად ხდება, რადგან სხეულის ზედაპირზე არსებული თბილი ჰაერი შორდება ზედაპირს და ჩანაცვლდება გრილი ჰაერით. ეს პროცესი შეიძლება დაჩქარდეს ვენტილატორის ან ქარის ფონზე (ქარით კონდუქციისა და კონვექციის კომბინირებული ეფექტი ტრადიციულად იზომება, როგორც ქარიშხლის ფაქტორი).

ვაზოდირაქცია

პერიფერიული ვაზოდირაქცია ზრდის სითბოს კარგვას სხეულის გამთბარი სისხლის სხეულის ზედაპირზე მიდინების გზით. სხეულში გამთბარი სისხლის კანში გავლისას ხდება სითბოს გადაცემა კანის ზედაპირისთვის და შემდეგ კანიდან გარემოში. რადგან სითბოს კარგვა კონდუქციის გზით დამოკიდებულია გარემო ტემპერატურაზე, იგი მინიმალურად ვლინდება თუკი გარემოს ან გარშემო წყლის ტემპერატურა მეტია სხეულის ზედაპირის ტემპერატურაზე.

ვაზოდირაქცია ვლინდება აუტონომიური სტიმულაციის საპასუხოდ ჰიპოთალამუსის კონტროლის ქვეშ. იგი ეფექტურია სხეულის ტემპერატურის ზომიერად მატების შემთხვევაში. ძირითადი ტემპერატურის მატებისას, ვაზოდირაქცია ძლიერდება სანამ მაქსიმალურ ზღვარს არ მიაღწევს. ასეთ დრო სხეულმა რაიმე სხვა გზა უნდა მოძებნოს სითბოს გაცემისთვის.

კუნთების ტონუსის დაქვეითება

სითბოს წარმოქმნის დაქვეითების მიზნით, კუნთების ტონუსი შეიძლება ზომიერად შემცირდეს და შეიზღუდოს კუნთების ნებაყოფლობითი აქტივობა. ეს მექანიზმები ნაწილობრივ ხსნის გამოფიტვის - "გამორეცხვის" შეგრძნებას, რომელიც ასოცირდება მაღალ ტემპერატურასთან და თბილ ამინდთან. კუნთების დაქვეითებულ ტონუსსა და შემცირებულ აქტივობას აქვს შეზღუდული ეფექტი სითბოს წარმოქმნის დაქვეითებასთან მიმართებით, რადგან კუნთების ტონუსი და სითბოს წარმოქმნა ვერ შემცირდება სხეულის ბაზალურ საჭიროებებზე ქვემოთ.

აორთქლება

ორგანიზმის წყლის აორთქლება კანის ზედაპირიდან და ლორწოვანიდან წარმოადგენს სითბოს შემცირების მთავარ წყაროს. შეუმჩნეველი წყლის კარგვა (შესამჩნევი ოფლიანობის არარ-

სებობისას) ხდება დღეში 600მლ წყლის კარგვის სახით. სითბოს კარგვა ხდება ზედაპირზე სითბის აირად გარდაქმნის საფუძველზე. ამგვარად, აორთქლების გზით სითბოს კარგვა იზრდება სხეულის ზედაპირთან მეტი სითბის მოხვედრის შემთხვევაში. აღნიშნული პროცესის სისწრაფე იზრდება საოფლე ჯირკვლებში სითბის აქტიურად სეკრეციის დროს. 2,2ლ-ზე მეტი სითბის კარგვა შეიძლება მოხდეს საათში საოფლე ჯირკვლებით. ელექტროლიტები იკარგება სითბესთან ერთად. ამიტომ ოფლიანობის შედეგად დიდი მოცულობის დაკარგვამ შეიძლება გამოიწვიოს პლაზმის მოცულობის დაქვეითება, არტერიული წნევის დაქვეითება, სისუსტე და გულის წასვლა.

სითბოს შემამცირებელი სხვა მექანიზმების მსგავსად, საოფლე ჯირკვლების სტიმულაცია ხდება სიმპათიკური ნერვული აქტივობის საპასუხოდ და დამოკიდებულია სხეულისა და გარემოს შორის ტემპერატორულ სხვაობაზე. ამასთან, სითბოს კარგვა აორთქლების გზით ირღვევა ჰაერის ფარდობითი ტენიანობის შესაბამისად. თუკი ტენიანობა დაბალია, ოფლი სწრაფად ორთქლდება, მაგრამ მაღალი ტენიანობის შემთხვევაში, ოფლი არ ორთქლდება და პირიქით რჩება კანზე და წვეთავს.

ფილტვების ვენტილაციის გაზრდა

ჰაერის ცვლა გარემოსთან ნორმალური პულმონური ვენტილაციის დროს მცირე რაოდენობით სითბოს კარგვას უზრუნველყოფს. ჰაერის ჩასუნთქვის დროს, ჰაერი სითბოს იღებს ზემო სასუნთქი გზებიდან. ჰაერი ამის შედეგად თბება ალვეოლებში მიკროცირკულაციაში არსებული სისხლით. ეს გამთბარი ჰაერი შემდეგ ამოისუნთქება გარემოში. აღნიშნული ნორმალური პროცესი სწრაფად მიმდინარეობს სხეულის მაღალი ტემპერატურის ფონზე ვენტილირების სიხშირის გაზრდის გზით. ამგვარად ჰიპერვენტილაცია ასოცირებულია ჰიპერთერმიასთან.

ნებითი მექანიზმები

სხეულის მაღალი ტემპერატურის საპასუხოდ, ადამიანები ფიზიკურად ამცირებენ დაფარულ ნაწილებს (იხდიან ტანსაცმელს), ამით ზრდიან სხეულის ზედაპირის ფართობს ხელმისაწვდომ სითბოს კარგვისთვის. ადამიანები ასევე „ანელებენ“ ქმედებებს, ამით კი ამცირებენ ჩონჩხის კუნთების მუშაობას და „იმოსებიან თბილი ამინდის შესაბამისად“ ღია ფერის და ფორებიანი ტანსაცმლით და ამით უზრუნველყოფენ კონვექციას, კონდუქციას და აორთქლებას.

სითბოს ადაპტაცია

გრილიდან უფრო ცხელი კლიმატის პირობებში ადამიანის გადასვლისას, ორგანიზმი ადაპტაციის პერიოდს გადის. ეს პროცესი რამდენიმე დღეს ან კვირას გრძელდება. თავდაპირველად ინდივიდი გრძნობს დაღლილობას, სისუსტეს და გულის წასვლას თუნდაც ზომიერი აქტივობის დროს. სხეულის ტემპერატურა მატულობს ნებისმიერი სამუშაოს შესრულების შემთხვევაში. თუმცა, რამდენიმე დღის განმავლობაში, ინდივიდს ეწყება ადრეული ოფლიანობა, იზრდება გამოყოფილი ოფლის მოცულობა, მცირდება ნატრიუმის შემცველობა და მატულობს კანის სისხლის მიმოქცევა. სითბოს რაოდენობა კლებულობს და სითბური დარტყმა იზრდება ისე, რომ გულის წუთმოცულობა რჩება უცვლელი. უჯრედგარე სითბის მოცულობა იზრდება. აღნიშნული ფიზიოლოგიური ადაპტაცია იწვევს ცხელ ამინდში ფუნქციონირების საშუალებას და ამცირებს სითბოს აუტანლობის სიმპტომებს. ადამიანების მუშაობის შედეგი, გამძლეობა და კოორდინაცია იზრდება და მათი სუბიექტური დისკომფორტის შეგრძნება მცირდება.

სითბოს შენახვის მექანიზმები

ვაზოკონსტრიქცია

პერიფერიული სისხლძარღვების შემკუმშვის გზით ცენტრალურად გამთბარი სისხლი გადანაწილდება პერიფერიიდან (სადაც რადიაცია, კონდუქცია და კონვექცია სითბოს გაცემას ახდენს) ორგანიზმის შიგნით, სადაც სითბო შეიძლება შენარჩუნდეს. ეს მექანიზმი იყენებს კანის საიზოლაციო ფენებს და კანქვეშა ცხიმს, რათა დაიცვას სხეულის ძირითადი ტემპერატურა.

ნებითი მექანიზმები

სხეულის დაბალი ტემპერატურის საპასუხოდ, ინდივიდები, როგორც წესი, იფუთებიან“, „განაგრძობენ მოძრაობას“ ან „ერთ გუნდად იკრიბებიან- თბილად ჩაცმა“. შეფუთვა გულისხმობს რამდენიმეშრიანი ტანსაცმლის ჩაცმას, რაც იძლევა კანსა და ტანსაცმელს შორის ჰაერის შენარჩუნების საშუალებას და ეს უზრუნველყოფს იზოლაციის დამატებით შრეს. მოძრაობის გაგრძელება, ნაბიჯის გადადგმა, ხელებით ტაშის შემოკვრა, სირბილი და სხვა ტიპის ფიზიკური აქტივობები ზრდის ჩონჩხის კუნთების აქტივობას და ამგვარად ინვესს სითბოს გამომუშავებას. თბილად ჩაცმა ამცირებს კანის ზედაპირის იმ რაოდენობას, რომლითაც ხდება სითბოს კარგვა რადიაციის, კონვექციის და კონდუქციის გზით.

პედიატრია და ტემპერატურული რეგულაცია

ახალშობილები და ხანდაზმულები სპეციალურ ყურადღებას საჭიროებენ სხეულის ტემპერატურის შესანარჩუნებლად. ახალშობილები სხეულის სითბოს ძირითადად ყავისფერი ცხიმების მეტაბოლიზმის ხარჯზე წარმოქმნიან, თუმცა ეს შეიძლება არ იყოს საკმარისი პასუხი სიცივით გამონეულ სტრესზე. მათ ასევე არ შესწევთ სითბოს ეფექტურად კონსერვაციის უნარი მათი სხეულის მცირე ზომიდან გამომდინარე (სხეულის ზედაპირის ფართობის ფარდობა სხეულის წონასთან დიდია) და სითბოს კარგვა ხდება კონდუქციისა და კონვექციის გზით. ამასთან, ნაკლებად აქვთ კანკალის უნარი. ახალშობილებს აქვთ თხელი კანქვეშა ცხიმის შრე და ამგვარად არ არიან ისევე დაცულნი როგორც უფროსები. ამიტომ მნიშვნელოვანია ახალშობილების შეფუთვა და თავზე დახურება. ბავშვებსაც ასევე აღენიშნებათ სხეულის ზედაპირის ფართობის სხეულის წონასთან შედარებით მეტი ფარდობა, ნაკლები საოფლე ჯირკვლები, ოფლის გამომუშავების ნაკლები უნარი, სითბოში პერიფერიაში სისხლის მომატებული ნაკადი და სიცივეში უფრო მეტად გამოხატული ვაზოკონსტრიქცია უფროსებთან შედარებით. მათ შეუძლიათ გარემო ტემპერატურის ცვლილებასთან აკლიმატიზაცია, თუმცა ეს უნარი უფრო ნაკლებად აქვთ გამოხატული უფროსებთან შედარებით.

ასაკის მატება და ტემპერატურული რეგულაცია

ასაკოვნებს აქვთ სხეულის უფრო დაბალი ტემპერატურა ახალგაზრებთან შედარებით. გარემო ტემპერატურის ცვლილებაზე რეაგირების ნაკლები უნარი აღენიშნებათ სისხლის მიმოქცევის შენელების, კანის სტრუქტურული და ფუნქციური ცვლილებების და ზოგადად სითბოს წარმოქმნის დაქვეითებული უნარის გამო. მით უმეტეს თანმდევი პათოლოგიების ფონზე (მაგ., გულის უკმარისობა, ფილტვების ქრონიკული დაავადება, შაქრიანი დიაბეტი ან პერიფერიული სისხლძარღვოვანი დაავადება). სიცივით გამონეული სტრესი ასაკოვან ადამიანებში ასევე ამცირებს კორონარულ პერფუზიას. ასაკოვან პაციენტებში სითბურ რეგულაციაზე გავლენის მქონე სხვა ფაქტორებია კანკალის დაქვეითებული უნარი (რეაქციის დაგვიანება და ნაკლები ეფექტურობის რეაქცია), შენელებული მეტაბოლიზმი, უმოძრაო ცხოვრების წესი, დაქვეითებული სისხლძარღვოვანი რეაქცია, დაქვეითებულ ოფლის გამომუშავება ან მისი საერთოდ არარსებობა, ყავისფერი ცხიმის ნაკლებობა, ცირკადული რიტმის დესინქრონიზაცია, კვების ნაკლებობა და სიცივისა და სიცივის აღქმის დაქვეითებული უნარი.

ცხელების პათოგენეზი

ცხელება (ფებრილური პასუხი ანუ პირექსია) არის უფრო მაღალ დონეზე ჰიპოთალამუსის თერმოსტატული დროებითი გადატვირთვა პიროგენული ციტოკინების (ადრე ცნობილი როგორც ენდოგენური პიროგენების) და გარეგანი პიროგენების საპასუხოდ. ცხელების პათოფიზიოლოგიური მექანიზმი იწყება პათოგენების მიერ გარეგანი პიროგენების ან ენდოტოქსინების ზემოქმედებით. ყველაზე ხშირი გარეგანი პიროგენებია გრამ-დადებითი ბაქტერიების ან ვირუსების უჯრედის კედელზე არსებული ლიპოპოლისაქარიდული კომპლექსები, რომელიც თავისუფლდება უჯრედის მთლიანობის დარღვევისას მიკრობის სიკვდილის ფონზე. პიროგენული ციტოკინები, მათ შორის, სიმსივნური TNF- α , IL-1, IL-6 და ინტერფერონ- γ , წარმოიქმნება ფაგოციტური უჯრედების მიერ, მათ მიერ მასპინძელ ორგანიზმში მიკროორგანიზმების განად-

გურების შედეგად. პიროგენებით გამოწვეული ცხელების განვითარების ხშირი ბოლო ეტაპია პროსტაგლანდინების გამომუშავება E2 (PGE2) პერიფერიაზე და თავის ტვინში. PGE2 მოქმედებს როგორც სითბოს მიმართ მგრძობიარე ნეირონი და ის განთავსებულია ჰიპოთალამუსის პრეოპტიკურ არეში. ქცევითი, ენდოკრინული და ავტონომური ნერვული სისტემის რეაქციის ინტეგრირებული პასუხი წარმოიქმნება. ჰიპოთალამუსის და ტვინის ღეროს ცენტრების სიგნალი ინვესს სითბოს გამომუშავებას და სითბოს დაგროვებას სხეულის ტემპერატურის უფრო მაღალ დონეზე რეგულირების მიზნით. პერიფერიული ვაზოკონტრიქცია ვლინდება კანიდან სხეულის შიგნით სისხლის გადანაწილებით. გამოთავისუფლებული ეპინეფრინი (ადრენალინი) ზრდის მეტაბოლიზმის ინტენსივობას და კუნთების ტონუსს. ვაზოპრესინის გამოთავისუფლების დაქვეითება ამცირებს გასათბობი სხეულის სითბის მოცულობას. შეიძლება გამოვლინდეს კანკალიც. ადამიანები უფრო თბილად იცვამენ, ამით ამცირებენ თავისუფალი სხეულის ზედაპირის ფართობს და შეიძლება ლოგინშიც კი წვებოდნენ გასათბობად. სხეულის ტემპერატურა წარჩუნდება ახალ დონეზე.

„მწვავე ფაზის პასუხი“ არის რეაქცია, რომელიც ვლინდება ანთების ან ინფექციის ფონზე პიროგენული ან სხვა ციტოკინების გამოთავისუფლების შედეგად. ცხელების გარდა ვლინდება სხვა სიმპტომებიც ანორექსიის, სისუსტის, დაღლილობის, სომნოლენციის და კონცენტრაციის უნარის კარგვის ჩათვლით. უჯრედულ დონეზე, ანთების პიროგენული ციტოკინები ინვესს კუნთების კატაბოლიზმს და ჰიპერგლიკემიას (გლუკონეოგენეზი, გლიკოგენოლიზი და ინსულინისადმი რეზისტენტობა) ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის და გლუკოკორტიკოიდების გამოთავისუფლების სტიმულირების გზით გლუკოზის მომხმარებელი უჯრედების მხარდაჭერის მიზნით. ღვიძლის მწვავე ფაზის პასუხი მოიცავს პროტეინების სინთეზის გაზრდასა და დაქვეითებას. იზრდება C-რეაქტიული პროტეინის, მანოზას დამაკავშირებელი ცილის, კომპლემენტის ფაქტორების, ფერიტინის, ცერულოპლაზმინის, შრატის ამილოიდი A-ს, ფიბრინოგენის და ჰაპტოგლობინის რაოდენობა. ალბუმინის, ტრანსფერინის (დაკავშირებული რკინა), რეტინოლ-დაკავშირებული პროტეინების და ტრანსთირეტინის (თიროიდის გადამტანი ჰორმონი) რაოდენობა მცირდება. ერითროციტების დალექვის სიჩქარე (ESR) მატულობს ფიბრინოგენის და სხვა პლაზმის პროტეინების მატება ამცირებს შენებებას, რაც აძლევს ერითროციტებს უფრო სწრაფად დალექვის საშუალებას. მწვავე ფაზის პროტეინები და ESR შეიძლება განხილული იქნას როგორც ანთებითი პასუხის მარკერები. გაზრდილი მწვავე ფაზის პროტეინების ძირითადი ფუნქციებია მიკროორგანიზმების და მათი დაშლის პროდუქტების ოფსონიზირება (ფაგოციტოზისადმი მონყვლადობა) და მათი ჩაჭერა, კომპლემენტის გააქტივება, ენზიმების განეიტრალება და მასპინძელი ორგანიზმის იმუნური პასუხის შეცვლა.

ცხელების დროს თავის ტვინიდან გამოთავისუფლდება არგინინის ვაზოპრესინი (AVP), α -მელანოციტების მასტიმულირებელი ჰორმონი (α -MSH) და კორტიკოტროპინის მასტიმულირებელი ფაქტორი და სისტემურ ანტიანთებით ციტოკინებს (მაგ., IL-1 რეცეპტორის აგონისტი და IL-10) შეუძლიათ შიდა კრიოგენების ანუ ანტიპირეტულის მსგავსი მოქმედება ცხელებაზე რეაქციის დაქვეითების და კონტროლის კუთხით დახმარების მიზნით. აღნიშნული ანტიპირეტული ეფექტი წარმოადგენს უარყოფით-უკურეაქციის მარყუჟს. ანტიპირეტული ეფექტით შესაძლებელია ფებრილურ პასუხში ფლუქტუაციის არსებობის ახსნა. როდესაც შემცივნება იხსნება, რეგულაციის მაღალი დონე (set point) უბრუნდება ნორმალურს. ჰიპოთალამუსი გამოიმუშავებს სიგნალს, რომელიც ამცირებს სითბოს წარმოქმნას და ააქტივებს სითბოს შემცივნების მექანიზმებს. ამის შედეგად ხდება კუნთების ტონუსის, პერიფერიული ვაზოდილატაციის, კანის სინითლისა და ოფლიანობის შემცივნება. ადამიანი გამთბარია, თბილ ტანსაცმელს ანაცვლებს გრილით, დამატებით დასაფარებელ საშუალებას იშორებს, თავს გრძობს კომფორტულად და მისი ჰიპოთალამუსი აკორეგირებს თერმორეგულაციურ მექანიზმებს ახლად გამოვლენილი ტემპერატურის შენარჩუნების მიზნით.

ცხელების სარგებელი

ზომიერი ცხელება ინფექციის პროცესზე პასუხს უმატებს რამდენიმე მექანიზმის საშუალებით. სხეულის მომატებული ტემპერატურა კლავს მიკროორგანიზმებს და ხელს უშლის ამ კონკრეტული ან სხვა მიკროორგანიზმის რაოდენობის ზრდასა და მათ რეპლიკაციას. მომატებული სხეულის ტემპერატურა ამცირებს შრატში რკინის, თუთიის და სპილენძის შემცველო-

ბას, ისინი საჭიროებენ ბაქტერიების რეპლიკაციას. სხეული გადაერთვება გლუკოზის წვიდან ლიპოლიზსა და პროტეოლიზზე დაფუძნებულ მეტაბოლიზმის პროცესზე, რითიც ბაქტერიას ართმევს საკვებს. მომატებული ტემპერატურა ასევე იწვევს ლიზოსომურ დაშლასა და უჯრედების თვითდესტრუქციას, რითიც ახდენს ინფიცირებულ უჯრედებში ვისუსის რეპლიკაციის თავიდან აცილებას. მწვავე-ფაზის პროტეინები გამომუშავებული ღვიძლის მიერ ანთების დროს უკავშირდება კათიონებს, რომელიც აუცილებელია ბაქტერიების რეპროდუქციისთვის. სიცხე ზრდის ლიმოციტურ ტრანსფორმაციას და პოლიმოფონუკლუარული ნეიტროფილების მოძრაობას, რითიც ხელს უწყობს იმუნური პასუხის გამომუშავებას. ფაგოციტები ძლიერდება და ხელი ეწყობა ანტივირუსული ინტერფერონის წარმოქმნას.

რადგან ცხელება ინფექციაზე სასარგებლო პასუხია, ცხელების საწინააღმდეგო მედიკამენტებით ცხელების დათრგუნვა უნდა მოხდეს მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ ცხელება ზომაზე მეტად არის გამოხატული და არსებობს სერიოზული გვერდითი ეფექტების გამოვლენის რისკი, როგორცაა ნერვული დაზიანება ან გულყრა. მეტი კვლევებია საჭირო ამ მიმართულებით მეტი რეკომენდაციის შესამუშავებლად.

ინფექცია და ცხელებითი პასუხი ასაკოვან ადამიანებსა და ბავშვებში განსხვავდება სხვა ასაკის პოპულაციის პასუხისაგან. ასაკოვნებს შეიძლება დაქვეითებული ტემპერატურული რეაქცია აღენიშნებოდეთ ან ის საერთოდ არ ჰქონდეთ გამოხატული ინფექციის ფონზე. ცხელების არარსებობა და შესაბამისად მასთან დაკავშირებული სარგებლის არარსებობა ზრდის ავადობასა და სიკვდილობას ძალიან ასაკოვან ადამიანებში. ამის საწინააღმდეგოდ, ბავშვებში მაღალი ტემპერატურული რეაქცია ვლინდება, თუნდაც მცირედ გამოხატულ ინფექციების ფონზე.

ფებრილური კრუნჩხვა (გულყრა) შეიძლება გამოვლინდეს 38°C (100.4°F)-ზე მეტი ტემპერატურის ფონზე, თუმცა ბავშვების უმეტესობას არ უვითარდება ფებრილური კრუნჩხვები, სანამ ტემპერატურა არ აღწევს გაცილებით მაღალ მაჩვენებელს. ფებრილური კრუნჩხვები უფრო მეტად ვლინდება ხუთ წლამდე ასაკის ბიჭებში და მათი მონყვლადობა განპირობებულია გენეტიკური მახასიათებლებით. ფებრილური კრუნჩხვა, როგორც წესი, ხანმოკლეა და თვით-შენწყვეტადი, გრძელდება ხუთ წუთზე ნაკლებ ხანს ბავშვების 40%-ში და 20 წუთზე ნაკლებ ხანს ბავშვების 75%-ში. მიუხედავად იმისა, რომ უმეტეს შემთხვევაში, როგორც ჩანს, ბავშვზე გრძელვადიანი ეფექტი არ უვლინდებათ, ბავშვების მცირე პროცენტს (1%-დან 2%-მდე) მაინც შეიძლება განუვითარდეს ეპილეფსია. გახანგრძლივებული ფებრილური კრუნჩხვა უკავშირდება ტემპორალური წილის ეპილეფსიის განვითარებას ბავშვებში და ის სავარაუდოდ ასოცირებულია ნეირონებსა და ნერვულ ქსელში ფუნქციურ ცვლილებებთან.

გაურკვეველი გენეზის ცხელება (FUO) არის ცხელება, როდესაც სხეულის ტემპერატურა აჭარბებს 38.3°C (101°F)-ს, და ამ მატების მიზეზის დადგენა ვერ ხერხდება 3 დღის განმავლობაში საავადმყოფოს პირობებში ან ორზე მეტი ამბულატორიული ვიზიტის დროს. კლინიკური კატეგორიები FUO-სი არის კლასიკური, ნოზოკომიური, ნეიტროპენიული და HIV ასოცირებული. ანამნეზი და კლინიკური გასინჯვა შეიძლება დაგვეხმაროს სავარაუდო მიზეზის დადგენაში.

ტემპერატურის რეგულირების დარღვევები

სხეულის შიდა ტემპერატურა ნარჩუნდება ვიწრო მაჩვენებლების ფარგლებში. სითბოს პროდუქციის ან სითბოს კარგვის რეგულიციის ცვლილებები შეიძლება სიცოცხლისთვის საშიში იყოს.

ჰიპერთერმია

ჰიპერთერმია არის სხეულის ტემპერატურის მატება ჰიპოთალამუსის აქტივობის დონის (set point) მატების გარეშე. ჰიპერთერმიამ შეიძლება გამოიწვიოს ნერვის დაზიანება, უჯრედების პროტეინების კოაგულაცია და სიკვდილი. 41°C (105.8°F) ტემპერატურაზე, ნერვის დაზიანება განაპირობებს მოზრდილებში კრუნჩხვებს. სიკვდილი შეიძლება დადგეს 43°C (109.4°F) ტემპერატურაზე. ჰიპერთერმია შეიძლება იყოს თერაპიული, შემთხვევითი ან ინსულტთან ან თავის ტრავმასთან ასოცირებული. ინსულტისა და თავის ტრამვის ფონზე მისი პრევენცია განაპირობებს თავის ტვინის დაზიანების შეჩერებას. თერაპიული ჰიპერთერმია შეიძლება გამოვლინდეს ლოკალური, რეგიონული ან მთელი სხეულის მასშტაბით. იგი წარმოადგენს ორგანიზმის მიერ გამოწვეულ ჰიპერთერმიას, რომელიც გამოიყენება პათოლოგიური მიკროორგანიზმების ან სი-

მსივნური უჯრედების დაშლისთვის მასპინძელის ბუნებრივი იმუნური პროცესის ან სიმსივნური სისხლის ნაკადის გაძლიერების გზით.

შემთხვევითი ჰიპერთერმიის ფორმები შემდეგნაირად ისაზღვრება:

1. ცხელებასთან ასოცირებული კრამპები (მტკივნეული სპაზმები) - მძიმე, სპაზმური კრამპი მუცელსა და კიდურებში, რაც მოჰყვება გახანგრძლივებულ ოფლიანობასა და ნატრიუმის კარგვას. იგი ძირითად უვლინდებათ იმ პირებს, რომლებიც ვერ ადაპტირდებიან სიცხეში ან აგრძელებენ მუშაობას ძალიან ცხელი კლიმატის პირობებში. ცხელება, სწრაფი პულსი და გაზრდილი არტერიული წნევა კრამპების თანამდევი ფაქტორებია. მკურნალობა გულისხმობს ხსნარებით შევსებას ორალური ან პარენტერალური გზით;
2. სითბური გამოფიტვა - შეიძლება განპირობებული იყოს სხეულის ძირითადი ან გარემო მაღალი ტემპერატურით. ის იწვევს მნიშვნელოვან ვაზოდილატაციას და პროფუზულ ოფლიანობას, რასაც მოჰყვება დეჰიდრატაცია, პლაზმის მოცულობის შემცირება, ჰიპოტენზია, გულის წუთმოცულობის დაქვეითება და ტაქიკარდია. სიმპტომები მოიცავს სისუსტეს, თავბრუსხვევას, ცნობიერების არევას, გულისრევას და გულის წასვლას. სითბური გამოფიტვის სიმპტომების გამო ადამიანი წყვეტს მუშაობას, წვება და ისვენებს. დაქვეითებული აქტივობა ამცირების კუნთების მუშაობას, შესაბამისად კი სითბოს წარმოქმნას. დაწოლა ახდენს სისხლის გადანაწილებას. ადამიანს ასეთ დროს უნდა ერჩიოს ცივი სითბის მიღება სითბის დანაკარგის შევსების მიზნით;
3. სითბური დაკვრა - პოტენციურად ლეტალური შედეგი გამოწვეული თერმორეგულაციური ცენტრის სტრესული გადატვირთვით. სითბური დაკვრა შეიძლება გამოწვეული იქნას სითბური გამოფიტვით, გარემო სითბური ფაქტორის ჭარბი მოქმედებით ან სითბოს კარგვის ფიზიოლოგიური მექანიზმების დარღვევით. სხეულის ძალიან მაღალი ძირითადი ტემპერატურა ($>40^{\circ}\text{C}$; 104°F), განაპირობებს მარეგულირებელი ცენტრის ფუნქციონირების შეწყვეტას და სხეულის მიერ სითბოს გაცემის მექანიზმის გამოფიტვას. სითბური დარტმის სიმპტომებია სხეულის ძირითადი ტემპერატურის მომატება, ოფლიანობის არარსებობა, სწრაფი პულსი, ცნობიერების არევა, აგზნება და კომა. შესაძლო გართულებებია ცერებრული შეშუპება, CNS-ის დეგენერაცია, დენდრიტების შეშუპება, თირკმელების მილაკოვანი ნეკროზი და ღვიძლის უკმარისობა გამოხატული დელირიუმით, კომით. მკურნალობის არარსებობის ფონზე ყოველივე ამას მოსდევს ლეტალური გამოსავალი;
4. ავთვისებიანი ჰიპერთერმია - პოტენციურად ლეტალური ჰიპერმეტაბოლური გართულება იშვიათი მემკვიდრული კუნთოვანი დარღვევის ფონზე, რაც შეიძლება განპირობებული იყოს საინჰალაციო საანესთეზიო საშუალებებით და მადეპოლარიზებელი კუნთოვანი რელაქსანტებით. სინდრომი მოიცავს ან მიოპლაზმური კალციუმის გამოთავისუფლებას ან კალციუმის ჩაჭერის დაქვეითებას. ამის ხარჯზე ხდება უჯრედმორისი კალციუმის დონის მატება, რაც იწვევს მდგრად არაკოორდინირებულ კუნთის შეკუმშვას; პოხიერი უჯრედების მეტაბოლიზმის გაძლიერებას; კუნთების მუშაობის გაზრდას; ჟანგბადის გაზრდილ მოხმარებას და რძემჟავის წარმოქმნის დონის მატებას. ხდება აციდოზის განვითარება და სხეულის ტემპერატურის მატება (სხეულის ტემპერატურამ შეიძლება მოიმატოს 1°C [1.8°F]-ით ყოველ ხუთ წუთში ერთხელ), რასაც თან შეიძლება სდევდეს ტაქიკარდია და კარდიული რიტმის მოშლა, ჰიპოტენზია, გულის წუთმოცულობის დაქვეითება და გულის გაჩერება. სინდრომი იწვევს რიანოდინის რეცეპტორის დეფექტს. სიმპტომები კომის მსგავსია: უგონო მდგომარეობა, რეფლექსების არარსებობა, ფიქსირებული გუგები, აპნოე და ზოგჯერ ხაზოვანი ელექტროენცეფალოგრამა. ხშირია ოლიგურია და ანურია. ეს ყველაზე ხშირია ბავშვებსა და მოზარდებში. მკურნალობა გულისხმობს გამომწვევი მიზეზის მოცილებას, სხეულის გაციებას და რიანოდინის რეცეპტორის ანტაგონისტი მედიკამენტების გამოყენებას.

ჰიპოთერმია

ჰიპოთერმია (სხეულის ძირითადი ტემპერატურა ნაკლები ვიდრე 35°C [95°F]) იწვევს ცენტრალური ნერვული და სასუნთქი სისტემების დათრგუნვას, ვაზოკონსტრიქციას, მიკროცირკულაციის და კოაგულაციის ცვლილებას და ქსოვილის იშემიურ დაზიანებას. კონტროლირებად

სიტუაციაში, როგორცაა ქირურგიული პროცედურები, უმეტეს ქსოვილებს შეუძლიათ 33°C (91.4°F)-ზე ნაკლები ტემპერატურის ატანა. მძიმე ჰიპოთერმიების დროს (ნაკლები ვიდრე 28°C [82.4°F]), უჯრედების შიგნით ყალიბდება ცინულის მსგავსი კრისტალები, რაც იწვევს უჯრედის მთლიანობის დარღვევას და სიკვდილს. ქსოვილის ჰიპოთერმია ანელებს ქიმიურ რეაქციებს (ქსოვილის მეტაბოლიზმს), ზრდის სისხლის ნებოვნებას, ანელებს სისხლის ნაკადს მიკროცირკულაციაში, არღვევს თრომბოციტების ფუნქციას და სისხლის კოაგულაციას, ასტიმულირებს მნიშვნელოვან ვაზოკონსტრიქციას, თრგუნავს გულის კუმშვადაბობას და იწვევს არითმიებს, ჰიპოთერმია შეიძლება იყოს შემთხვევითი ან მკურნალობასთან ასოცირებული. შემთხვევითი დროს, მაღალ ენერგიული ფოსფატები (მაგ., ATP) მკვეთრად მცირდება და თერაპიასთან ასოცირებული დროს კი ATP-ს მარაგი შენარჩუნებულია.

შემთხვევითი ჰიპოთერმია

შემთხვევითი ჰიპოთერმია უმეტესად წარმოადგენს ცივი წყლის ან ცივ გარემოს გახანგრძლივებული ზემოქმედების შედეგს. ამ მდგომარეობის განვითარების განსაკუთრებული რისკი აღნიშნებათ ახალშობილებსა და ასაკოვან ადამიანებს, რადგან მათი თერმორეგულაციური მექანიზმები მოუმწიფებელია ან დარღვეულია. რისკის ქვეშ იმყოფებიან ის ადამიანებიც, რომელთა სითბოს გენერირების უნარი დარღვეულია. ასეთ მდგომარეობებს მიეკუთვნება ჰიპოთერმოიდიზმი, ჰიპოპითუიტარიზმი, ღვიძლის დაქვეითებული ფუნქცია, მალნუტრიცია, პარკინსონის დაავადება და რევმატოროიული ართრიტი. სხვა რისკ-ფაქტორები მოიცავს ქრონიკულად გაზრდილ ვაზოდილატაციას და დაქვეითებულ თერმორეგულაციას გამონვეულს თავის ტვინის დაზიანებით, კეტოაციდოზით, ურემიითა და მედიკამენტების დოზის გადაჭარბებით. მწვავე ჰიპოთერმიის დროს, პერიფერიული ვაზოკონსტრიქციის ხარჯზე ხდება სისხლის გადასროლა გრილი კანიდან სხეულის შიგნით. ამ გზით ორგანიზმი ცდილობს სითბოს გაცემის შემცირებას. მას შეიძლება თან სდევდეს პერიფერიული ქსოვილის იშემია. კიდურების გარდამავალი რეპერფუზია (Lewis ფენომენი) ეხმარება პერიფერიული ოქსიგენაციის შენარჩუნებაში. გარდამავალი პერიფერიული პრეფუზია გრძელდება, სანამ სხეულის ძირითადი ტემპერატურა ეცემა შესამჩნევად.

ჰიპოთალამური ცენტრი ასტიმულირებს კანკალს სითბოს წარმოქმნის გაზრდის მიზნით. მძიმე კანკალი ვლინდება სხეულის ძირითადი ტემპერატურის 35°C (95°F)-ზე დონეზე დაქვეითებისას და გრძელდება, სანამ ძირითადი ტემპერატურა (გაზომილი საყლაპავიდან) ეცემა 30° - 32°C (86° - 89.6°F)-ის ფარგლებში. გახანგრძლივებული კანკალი შეიძლება გახდეს ღვიძლის გლიკოგენის მარაგის გამოფიტვის მიზეზი. აზროვნება დუნდება და კოორდინაცია მცირდება 34°C (93.2°F) ტემპერატურაზე. ჰიპოთერმია თუ ღრმავდება, შეიძლება გამოვლინდეს ტანსაცმლის პარადოქსული გამოყენება, რადგან ჰიპოთალამური კონტროლი ვაზოკონსტრიქციაზე იკარგება და ვლინდება ვაზოდილატაცია. ამ დროს ადამიანი უცბად შეიგრძნობს სითბოს და იწყებს გახდას.

30°C (86°F) ტემპერატურაზე, ადამიანს ემართება სტუპორი, გულისცემისა და სუნთქვის სიხშირე ეცემა და გულის წუთმოცულობა მცირდება. თავის ტვინის სისხლით მომარაგება ქვეითდება. მეტაბოლიზმი მცირდება, რაც იწვევს სხეულის ტემპერატურის კიდევ უფრო დაქვეითებას. სინუსის კვანძი ითრგუნება შესაბამისად გამტარებლობის შენელებით ატრიოვენტრიკულურ კვანძში. მძიმე ჰიპოთერმიის დროს (სხეულის ძირითადი ტემპერატურა 26° - 28°C [78.8° - 82.4°F]-ის ფარგლებში), შეიძლება ვეღარ იქნას გასინჯული პულსი და სუნთქვა და საჭირო გახდეს რეანიმაციული ღონისძიებები (რესუსიტაცია). აციდოზი შეიძლება იყოს მსუბუქიდან მძიმემდე. კოაგულოპათია, ვენტრიკულური ფიბრილაცია და ასისტოლია ხშირია. ზედაპირის გაცივებამ შეიძლება გამოიწვიოს მოყინვა და ცხიმოვანი ქსოვილის ნეკროზი.

თუ ჰიპოთერმია მსუბუქია, პასიური გათბობა შეიძლება საკმარისი იყოს. სხეულის ძირითადი ტემპერატურის ფონზე მეტი ვიდრე 30°C (86°F), ასევე შეიძლება გახდეს საჭირო აქტიური გათბობა. აქტიური გათბობა ხდება თბილი აბაზანის, თბილი საბნის, გამათბობელი საშუალებების და თბილი სითხეების მიღების გზით, თუკი ადამიანი საღ გონებაზეა. სხეულის გათბობა შეიძლება მოხდეს თბილი სითხეების ინტრავენური გადასხმის, კუჭ-ნაწლავის ლავაჟის, პერიტონელური ლავაჟის, თბილი საინჰალაციო გაზებისა და უკიდურეს შემთხვევაში ჩანაცვლებითი ტრანსფუზიის (ოქსიგენატორის ქსელში სისხლის გათბობა) და მედიასტინული ლავაჟის გზით.

გათბობა, როგორც წესი, არ უნდა წარიმართოს საათში რამდენიმე გრადუსით მომატებაზე მეტი სისწრაფით. ახლო პერიოდის გათბობის გართულებები მოიცავს აციდოზს, გათბობის

შოკსა და არიტმიას. შორეული გართულებებია გულის უკმარისობა, ღვიძლის და თირკმლების უკმარისობა, პათოლოგიური ერითროპოეზი, მიოკარდიუმის ინფარქტი, პანკრეატიტი და ნევროლოგიური ფუნქციის დარღვევა.

თერაპიული ჰიპოთერმია

თერაპიული ჰიპოთერმია გამოიყენება მოტაბოლიზმის შენელების და იშემიური ქსოვილის შემოფარგვალის მიზნით თავის ტვინის ტრავმის ან თავის ტვინზე ქირურგიული ჩარევის დროს, გულის გაჩერების შემთხვევაში და ნეონატალური ჰიპოქსიური ენცეფალოპათიის ფონზე. ჰიპოთერმია იცავს თავის ტვინს მეტაბოლიზმის, ATP-ის მოხმარების, ოქსიდაციური სტრესისა და ჟანგბადის მიწოდების კრიტიკული ზღვრის შემცირების გზით; ექსციტოტოქსიური ნეიროტრანსმიტერების და კალციუმის ანტაგონიზმის მოდულაციის გზით; პროტეინის სინთეზის და ჰემატოენცეფალური ბარიერის შენარჩუნების გზით; შეშუპების შემცირებითა და ანთების პასუხის შეცვლის გზით.

ტრავმა და ტემპერატურული რეგულაცია

სხეულის დიდ ტრავმას მრავალფეროვანი ეფექტი შეიძლება ჰქონდეს ტემპერატურულ რეგულაციაზე ტრავმის ზემოქმედების ქვეშ მყოფი სისტემებიდან გამომდინარე. ტემპერატურული რეგულაციის დარღვევის კუთხით განარჩევენ ხუთ მნიშვნელოვან ტიპს: 1) CNS-ის ტრავმა, 2) შემთხვევითი დაზიანება, 3) ჰემორაგიული შოკი, 4) ფართომასშტაბიანი ქირურგიული ჩარევა და 5) თერმული დამწვრობა.

ცენტრალური ნერვული სისტემის ტრავმა

CNS-ის ტრავმა, რაც იწვევს მის დაზიანებას, ანთებას, ქალასშიდა წნევის მომატებას ან ინტრაკრანიალ სისხლდენას, როგორც წესი, განაპირობებს სხეულის ტემპერატურის მომატებას 39°C (102.2°F)-ზე მეტად. ასეთი ტემპერატურა, ხშირად იწვევს ნეიროგენულ ანუ ცენტრალურ ცხელებას და ვლინდება შედარებითი ბრადიკარდიით ან მის გარეშე და არ არის ინფექციური გენეზის. ტემპერატურა შენარჩუნებულია, არ იწვევს ოფლიანობას და რეზისტენტულია სიცხის დამწვევი საშუალებების მიმართ.

შემთხვევითი დაზიანება

მსუბუქი შემთხვევითი დაზიანება შეიძლება გახდეს სხეულის ტემპერატურის უმნიშვნელოდ მატების მიზეზი. ზომიერი-მძიმე დაზიანებისას შეიძლება მოხდეს პერიფერიული ვაზოკონსტრიქცია ზედაპირის შემცირებით და ძირითადი ტემპერატურის დაქვეითებით. ძირითადი ტემპერატურა შესაძლოა იყოს შეუქცევადი დაზიანების სიმძიმიდან გამომდინარე და მის ფონზე შეიძლება გამოიხატოს ქსოვილების ჟანგბადით მომარაგების დაქვეითება. მძიმე დაზიანებისას, კანკალი არ ვლინდება და ზოგიერთ შემთხვევაში ვლინდება თერმორეგულაციის დარღვევა.

ჰემორაგიული შოკი

ჰემორაგიის გამო სისხლის მოცულობის კარგვა იწვევს პერიფერიულ ვაზოკონსტრიქციას და ჰიპოქსიას, რასაც მიყვავართ ჰიპოთერმიამდე. სხეულის ბაზისური ტემპერატურის შემდგომი დაქვეითება ხდება მაშინ, როდესაც შოკის მკურნალობისას იყენებენ გაუმთბარ სითხეებს, მოცულობის მოსამატებელ ხსნარებს და ქირურგიულ ჩარევებს. მოცულობის შევსება თბილი სითხეებით რეკომენდებულია ჰიპოთერმიის გულის მუშაობაზე, გულის რიტმისა და იმუნური სისტემის უარყოფითი ეფექტების პრევენციის მიზნით.

ფართომასშტაბიანი ქირურგიული ჩარევები

დიდი ოპერაციები ხშირად იწვევს მნიშვნელოვან ჰიპოთერმიას ორგანიზმის ღრუებში შედარებით ცივი საოპერაციო ჰაერის ზემოქმედებისას, სხეულის ღრუების ირიგაციის მიზნით ოთახის ტემპერატურის ხსნარების გამოყენებისას, ოთახის ტემპერატურის სითხეების ინტრა-

ვენური გადასხმისას, თერმორეგულაციის მექანიზმებზე უარყოფითი გავლენის მქონე მედიკამენტების გამოყენებისას და გაუმთბარი საინჰალაციო საანესთეზიო საშუალებების გამოყენებისას. ანესთეზია იწვევს ჰიპოთერმიას, თრგუნავს თრომბოციტების ფუნქციას და არღვევს კოაგულაციურ კასკადს. ამას მიყვავართ გადასხმის აუცილებლობამდე და პოსტოპერაციულ გართულებამდე. გამთბარი საირიგაციო და ინტრავენური ხსნარების გამოყენება და პერიოპერაციულად გამთბარი ჰაერის და კანის გამათბობელი საშუალებების უზრუნველყოფა ამცირებს ინტრაოპერაციულ ჰიპოთერმიას და პოსტოპერაციულ გართულებებს.

თერმული დამწვრობა

დიდ ფართობზე დამწვრობითი დაზიანება იწვევს მნიშვნელოვან ჰიპოთერმიას კანის ბარიერული ფუნქციის კარგვიდან გამომდინარე სითხის აორთქლებისა და კანის მიკროცირკულაციის დარღვევის გამო. მძიმე დამწვრობა ასევე აზიანებს კანისა და კანქვეშა ქსოვილის ნორმალურ იზოლაციურ ფუნქციას.

ძილი

ძილი არის აქტიური, მრავალფაზური პროცესი აუცილებელი ორგანიზმის ფუნქციების აღდგენისა და მეხსიერების კონსოლიდაციისთვის. ჰიპოთალამუსში, თალამუსში, ტვინის ღეროსა და ქერქში კომპლექსური ნერვული კავშირები ინტერაქციაშია ჰორმონებსა და ნეიროტრანსმიტერებთან, რომელიც არეგულირებს ძილ-ღვიძილის ციკლის დროს და ციკლის კოორდინაციას ახდენს ცირკადულ რიტმთან (24-საათიანი რიტმის ციკლი). ნორმალური ძილი ხასიათდება ორი დამოუკიდებელი ფაზის არსებობით, რომელიც შეიძლება დაფიქსირდეს ელექტროენცეფალოგრამის (EEG) საშუალებით: სწრაფი თვალის მოძრაობით (REM) ძილი და არა-REM (NREM) ნელი ტალღით ძილი. NREM და REM ძილი მონაცვლეობს, თითოეული ციკლი 90-100 წუთიანი ხანგრძლივობისაა. NREM ძილი კიდევ იყოფა სამ ეტაპად (N1, N2, N3) მსუბუქი ფორმიდან მძიმე ფორმამდე და ისინი მოჰყვება REM ძილს. ღამით ძილის დროს მოზრდილებში განირჩევა REM და NREM ძილის ოთხიდან ექვს ციკლამდე. პირველი ციკლი ღამით იწყება ეტაპი N1-ით. შემდეგ იგი პროგრესირებს N2, N3 ეტაპებში და REM ძილში გადადის. ახალი ციკლი იწყება ეტაპი N2-ით, რომელსაც მოსდევს Rem ძილი. თითოეული წარმატებული ეტაპის შემდეგ ეტაპ N3-ზე დახარჯული დრო მცირდება და Rem ძილზე დახარჯული დრო იზრდება. ადამიანების გამოლვიძებისას იწყება შემდეგი ახალი ციკლი ეტაპი N1-დან.

ნერვული ქსელის და ნეიროტრანსმიტერების კომპლექსური ინტერაქცია განაპირობებს ღვიძილსა და ძილს. ჰიპოთალამუსი, ტვინის ღერო და ბაზალური წინა ტვინი ჩართულია ღვიძილის უზრუნველყოფაში. ნეიროტრანსმიტერები მოიცავს ტვინის ღეროს და ბაზალური წინა ტვინის სეროტინინს, ნორეპინეფრინს (ნორადრენალინს), დოფამინურ აცეტილქოლინს (ACh) და გლუტამინს. ჰიპოთალამური ღვიძილი უკავშირდება ორქესინსა და ჰისტამინს. აღნიშნული ნეიროტრანსმიტერების წარმოქმნა ქვეითდება ძილის პერიოდში. ნეირონები პრეოპტიკურ სივრცესა და ბაზალურ წინა ტვინში განაპირობებს ძილს. უმეტესი ნეიროტრანსმიტერები არის GABA და გალანინი. ძილის განმაპირობებელი სხვა ფაქტორები, კერძოდ NREM ძილის შემთხვევაში, არის მელანინ-მაკონცენტრირებული ჰორმონი და ადენოზინი, პროსტაგლანდინი D2, აზოტის ოქსიდი და ციტოკინები. ACh, GABA და გლუტამინი ასევე იწვევს REM ძილს. ძილის ფაზებისთვის დამახასიათებელი ცვლილებები ვლინდება EEG-ზე.

გამოლვიძება-ღვიძილი თვალების დახუჭვისას ვლინდება ალფა ტალღების დომინანტობით (8-25Hz). NREM ძილი (უკავია ძილის დროის 75%-80%):

- N1 - მსუბუქი ძილი, ალფა ტალღებით (6 – 8 Hz) ჩანაცვლებული (interspersed) დაბალი სიხშირის თეტა ტალღებით; თვალების ნელი მოძრაობა; ციკლის ხანგრძლივობა 10-12 წუთი (ძილის დროის 3%-8%);
- N2 - EEG-ის შემდგომი შენელება (4-დან 7 Hz) ძილის ე.წ. თითისტარის არსებობით და თვალის ნელი მოძრაობით; ციკლის ხანგრძლივობა 30-60 წუთი (ძილის დროის 45%-55%);

- **N3** - დაბალის სიხშირის (1-3 Hz) მაღალი ამპლიტუდის დელტა ტალღები, პერიოდულად ძილის თითისტარით - ასევე ცნობილი დაბალი ტალღის ძილის სახელით; თვალების მოძრაობის გარეშე) (ძილის დროის 13%-23%)

REM ძილი - უმეტესად სიზმრების პერიოდი (ძილის დროის 20%-25%)

არა-სწრაფი თვალის მოძრაობის ძილი

არა-REM (NREM) ნელი ტალღის ძილი ვლინდება მაშინ, როდესაც დამთრგუნველი სიგნალები გამომუშავდება ჰიპოთალამუსიდან. სიმპატიკური ტონუსი მცირდება და ხდება პარასიმპატიკური აქტივობის გაზრდა NREM ძილის პერიოდში, ყალიბდება შემცირებული აქტივობის მდგომარეობა. ბაზალური მეტაბოლიზმის მაჩვენებელი ეცემა 10%-15%-ით; ტემპერატურა ქვეითდება 0.5° - 1.0°C (0.9° - 1.8°F) ფარგლებში; გულისცემის სიხშირე, სუნთქვა, სისხლის წნევა და კუნთების ტონუსი ქვეითდება და მუხლის რეფლექსი არ განვითარდება. გუგები შევიწროებულია. ეტაპი N1 და N2-ის დროს, სისხლის მიდინება ტვინის ღეროსთან და ნათხემში (cerebellum) მცირდება. ეტაპი N3-ის დროს თავის ტვინის ქერქთან სისხლის მიდინება მცირდება. ზრდის ჰორმონი თავისუფლდება ეტაპი N3-ის დროს და კორტიკოსტეროიდების და კატექოლამინების დონე მცირდება.

სწრაფი თვალის მოძრაობის ძილი

სწრაფი თვალის მოძრაობის (REM) ძილს იწვევს ხიდის და მეზენცეფალონის Rem-on და REM-off ნეირონები. REM-on უჯრედები იყენებს ტრანსმიტერებს გამა-ამინოზუტირის მჟავას (GABA), გლიცინს, აცეტილქოლინს და გლუტამეტს. REM-off უჯრედები იყენებს ტრანსმიტერებს ნორეპინეფრინს (ნორადრენალინს), ეპინეფრინს (ადრენალინს), სეროტონინს, ჰისტამინს და GABA-ს. REM ძილი ხდება ყოველ 90 წუთში ერთხელ NREM ძილის დანაწევრიდან 1-2 საათიდან მოყოლებული. აღნიშნული ძილი ცნობილია პარადოქსული ძილის სახელით, რადგან EEG-ზე დაფიქსირებული ფორმა მსგავსია ნორმალური ღვიძილის ფორმის და ამ დროს თავის ტვინი ძალიან აქტიურია. REM და NOREM ძილი მონაცვლეობს ღამის განმავლობაში, REM ძილის ინტერვალების გახანგრძლივებით და NREM ძილის უფრო მოკლე ღრმა ძილის ინტერვალებით დილისაკენ. REM ძილთან დაკავშირებული ცვლილებებია პარასიმპატიკური აქტივაცია და სიმპატიკური აქტივობის ცვალებადობა დაკავშირებული თვალის სწრაფ მოძრაობასთან; კუნთების ანტიგრავიტაციული რელაქსაცია ანუ ატონია (საჭიროებს GABA და გლიცინის მოტორული ნეირონების ინჰიბირებას; ტემპერატურის რეგულაციის კარგვა; შეცვლილი გულისცემის სიხშირე, წნევა და სუნთქვა; პენისის ერექცია მამაკაცებსა და კლიტორული გაჯირჯვება (engorgement) ქალებში; სტეორიდების გამოყოფა და ბევრი მეხსიერებითი სიზმრები. რესპირატორული კონტროლი მეტაბოლური მოთხოვნილებებისა და ჟანგბადის ცვალებადობისაგან მეტწილად დამოუკიდებელია. კუნთების ნორმალური ნებითი კონტროლის დაკარგვა ენასა და ხახის ზემო ნაწილში შეიძლება სუნთქვის ობსტრუქციის მიზეზი გახდეს. თავის ტვინში სისხლის ნაკადი და თავის ტვინში ჟანგბადის მოხმარება იზრდება.

ჰედიატრია და ძილის ფორმები

ძილის ფორმები ბავშვებში იცვლება ასაკის მატებასთან ერთად. ახალშობილებში ძილი იკავებს დღეში 16-18 საათს თანაც არარეგულარული განრიგით დადგენილი კულტურული და მშობლების და ოჯახური ფაქტორების საფუძველზე. ძილის (REM ძილი) დროის 53% აქტიურია, 23% წყნარი ძილია (NREM ძილი) და დარჩენილი ნაწილი კი განუსაზღვრელი ფაზაა. ახალშობილის ძილის ციკლი დაახლოებით 50-60 წუთის ხანგრძლივობისაა, აქდან 20 წუთი NREM ძილზე მოდის და 10-45 წუთი კი REM ძილზე, ზრდასრულთა ძილის ციკლის საპირისპიროდ. ახალშობილები REM ძილში შედიან დაძინებიდან სწრაფადვე და ხასიათებიდან კარგად განვითარებული ძილ-ღვიძილის ციკლით. 1 წლის ასაკში, ჩვილის საერთო ძილის დროის დაახლოებით 45% მოდის წყნარ ძილზე და 41% კი REM ძილზე. საერთო ძილის დრო უმნიშვნელოდ მცირდება დაბადებიდან 1 წლის განმავლობაში. პატარა ბავშვებში, ძილის ციკლის ხანგრძლივობა 45-60 წუთია, მოზრდილების ეს მაჩვენებელი კი 90-100 წუთია. ბავშვი ძილის ფორმით თანდათან ემსგავსება

უფროსებს 3-5 წლის ასაკში და ამ დროს ძინავს ღამეში 9-10 საათი. ჩვილებისა და ბავშვების ძილი მნიშვნელოვანია მათი ზრდისთვის და ნეიროკოგნიტიური განვითარებისთვის. ძილის დარღვევები ხშირია ბავშვებში და მოიცავს ინსომნიას და დისომნიას. ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სინდრომი (OSAS) ბავშვებში უკავშირდება ანატომიურ ობსტრუქციას, საჭაერო გზების კოლაფსს და ნუშისებრი ჯირკვლების ანთებას. ძილის დარღვევები მოზარდებში უკავშირდება სიმსუქნეს, დეპრესიას, შფოთვით დარღვევებს, ცუდ აკადემიურ მოსწრებას და უსაფრთხოების საკითხებს.

ასაკის მატება და ძილის ფორმები

ძილის ფორმები ასაკოვნებში განსხვავდება ახალგაზრდებისა და ბავშვების ძილის ფორმებისგან და ცვალებადია თვითონ ასაკოვან ადამიანებში. საერთო ძილის დრო მცირდება და მეტი დრო არის საჭირო ჩაძინებისა და ძილის შენარჩუნებისთვის. სავარაუდოდ ასაკოვანი ადამიანები ადრე იძინებენ საღამოს და უფრო ხშირად იღვიძებენ ღამის განმავლობაში და დილით ადრე. REM და NREM ძილი მცირდება და ღამით ღვიძილის დრო იზრდება. NREM ძილის შემცირება უფრო ხშირია 70 წელზე მეტი ასაკის ინდივიდებში. ასაკოვანი ადამიანების ძილის ფორმებში ცვლილებები შეიძლება უკავშირდებოდეს ორქესინის სინთეზს ან მგრძობელობას, ცხოვრების სტილის ცვლილებებს, ქრონიკული დაავადების არსებობას, დღიური რუტინის ნაკლებობას, ცირკადულ რიტმთან დესინქრონიზაციას და მედიკამენტების გამოყენებას. ზრდის ჰორმონი და კორტიზოლის დონე მცირდება ასაკოვნებში და ამცირებს ნელი ტალღის ძილს. ძილის ფორმების ცვლილება, როგორც წესი, ვლინდება 10 წლით უფრო გვიან ქალებში, კაცებთან შედარებით. ასაკოვნები ნაკლებად იტანენ ძილის დარღვევებს (ახალგაზრდებთან შედარებით) და შუა ასაკში კარგი ძილი განაპირობებს უკეთეს კოგნიტიურ ფუნქციებს და მეხსიერებას ასაკის მომატების შემდეგ.

ძილის დარღვევები

ძილის დარღვევების კლასიფიკაცია კომპლექსურია. ამერიკის ძილის მედიცინის აკადემიის მიერ დადგენილ იქნა კლასიფიკაციის სისტემა, რომელიც მოიცავს ოთხ სახეს: 1) დისომნია (ძილის გამოწვევისა და შენარჩუნების დარღვევები და ჭარბი ძილიანობის დარღვევები), 2) პარასომნია (დარღვევები რომელიც არ იწვევს ჩვილებს დაკავშირებულ ინსომნიასთან ან ჭარბ ძილიანობასაც), 3) ძილის დარღვევები დაკავშირებული თერაპიულ/ფსიქიატრიულ დარღვევებთან და 4) სიტუაციურად შექმნილი ძილის დარღვევები.

ხშირი დისომნია

დისომნია არის ძილის დარღვევა დაკავშირებული ჩაძინების ან ძილის შენარჩუნების პრობლემებთან ან ჭარბ ძილიანობასთან. ყველაზე ხშირი დისომნიის სახეა ინსომნია, მოუსვენარი კიდურის (ფეხის) სინდრომი, ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სინდრომი, ცირკადული რიტმის დარღვევა და ჰიპერსომნია.

ინსომნია ეს არის დაძინების ან ძილის შენარჩუნების უუნარობა; მას თან სდევს სიფხიზლის პერიოდში დაღლილობა და შეიძლება იყოს მსუბუქი, ზომიერი და მძიმე ხასიათის. იგი შეიძლება იყოს გარდამავალი, გრძელდებოდეს რამდენიმე დღე ან თვე (პირველადი ინსომნია) და უკავრდებოდეს დროის სარტყლის ცვლილებას ან მწვავე სტრესს. ქრონიკული ინსომნია შეიძლება იყოს იდიოპათიური, დაწყებული ადრეულ ასაკში და დაკავშირებული მედიკამენტის გამოყენებასთან ან ალკოჰოლის მოხმარებასთან, ქრონიკულ ტკივილთან, ქრონიკულ დეპრესიასთან, გარკვეული მედიკამენტების მოხმარებასთან (ამფეტამინი, სტეროიდები, ცენტრალური ადრენერგული ბლოკატორები, ბრონქოდილატატორული საშუალებები და კოფეინი), სიმსუქნესთან, ასაკის მატებასთან, გენეტიკასთან და გარემო ფაქტორებთან და იწვევდეს ჰიპერაგზნებას, შემცირებულ კორტიკალურ GABA-ს, REM ძილის დროს მომატებულ აგზნებას და ძილ-ღვიძილის ციკლების დისრეგულაციას.

მოუსვენარი კიდურის ფეხის სინდრომი (RLS) არის სენსორმოტორული დარღვევა დაკავშირებულ უსიამო შეგრძნებებთან (ჩხვლეტა, თრთოლვა, დაბუჟება) და მოსვენებულ მდგომარეობაში ფეხების გადაადგილების აუტანელ სურვილთან, რომელიც უარესდება საღამოს საათებში

ან ღამით. შეგრძნებები ასევე შეიძლება აღინიშნოს მკვლავებში. სინდრომს შეუძლია ინსომნიამდე მიყვანა და შეიძლება უარყოფითი გავლენა ჰქონდეს სიცოცხლის ხარისხზე. მისი გამოვლენის ასაკია 30-40 წელი და უფრო ხშირია ქალებსა და რკინის დეფიციტის მქონე ინდივიდებში. RLS უჯახური ტენდენციით ხასიათდება და შეიძლება უკავშირდებოდეს რკინის ტრანსპორტირების დღიურ ცვალებადობას ჰემატოენციფალურ ბარიერში და შავ ნივთიერებაში (substantia nigra) დოპამინის კარგვას. რკინა დოპამინის წარმოქმნის კოფაქტორს წარმოადგენს. მკურნალობის მეთოდი შეიძლება მოიცავდეს ალფა-2-დელტა მედიკამენტების გამოყენებას, როგორცაა გაბაპენტინი; დოპამინის აგონისტების გამოყენებას და რკინის ადმინისტრირებას.

ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სინდრომი (OSAS) წარმოადგენს ძილის პერიოდში სუნთქვის დარღვევას, რაც უკავშირდება განმეორებითი ზედა სასუნთქი გზების კოლაფსს (ობსტრუქციას), რომელიც ასოცირდება სისხლში ჟანგბადის სატურაციის შემცირებასთან და ჰიპერკაპნიასთან. OSAS წარმოადგენს ყველაზე უფრო ხშირად დიაგნოსტირებულ ძილის დარღვევას. აპნოეში მაგალითად ბავშვების 1%-5%-ს, ქალების 9%-ს და 65 წელზე ნაკლები ასაკის მამაკაცების 24%-ს აღნიშნება ძილის დროს დიაგნოსტირებული სუნთქვის დარღვევები. ინციდენსი მატულობს 65 წელზე მეტი ასაკის ინდივიდებში. ძირითადი რისკ-ფაქტორებია სიმსუქნე, მამაკაცის სქესი, ხანდაზმული ასაკი და ქალებში პოსტმენოპაუზის მდგომარეობა (ვინც არ არის ჰორმონულ მკურნალობაზე). სიმძიმის მიხედვით აღნიშნული დაავადების კლასიფიკაცია ეფუძნება აპნოე ჰიპოპნეას ინდექსს (AHI). ეს ინდექსი აჩვენებს რა რაოდენობის აპნოეს (სასუნთქი გზის სრული ჩაკეცვა) ან ჰიპოპნოეს (სასუნთქი გზის არასრული ჩაკეცვა) ეპიზოდი ვლინდება ყოველ ღამე - აღნიშნული რიცხვი შემდეგ იყოფა ღამით საერთო ძილის დროზე. ამ ანგარიშით მიიღება აპნოეს ან ჰიპოპნოეს ეპიზოდების რიცხვი საათში. AHI სიმძიმის შკალა შემდეგნაირია:

- ნორმალური: საათში პათოლოგიური ძილის 0 – 5 ეპიზოდი
- მსუბუქი: საათში პათოლოგიური ძილის 5 – 15 ეპიზოდი
- ზომიერი: საათში 15 – 29 პათოლოგიური ეპიზოდი
- მძიმე: საათში 30-ზე მეტი ძილის ეპიზოდი

OSAS განსაკუთრებით ჭარბობს დღეს უკვე სწრაფად მზარდ ასაკოვან პოპულაციაში. პრემენსტრუალურ პერიოდში ქალები შეიძლება დაცულები იყვნენ ძილის დროს სუნთქვის დარღვევებისგან, რადგან ქალის ჰორმონი პროგესტერონი სუნთქვის სტიმულატორია. მამაკაცებში უფრო გრძელი ხახა შეიძლება ზრდიდეს OSAS-ს რისკს. ქალებს მამაკაცებთან შედარებით უფრო მრავალფეროვანი სიმპტომები აღნიშნებათ, როგორცაა ინსომნია, მოუსვენარი კიდური, დეპრესია, ღამის საშინელებები, გულის ფრიალი და ჰალუცინაციები. მამაკაცებს უფრო აღნიშნებათ ხვრინვა და აპნოეს ეპიზოდები. მსუქან ადამიანებს ხშირად აქვთ მოკლე, სქელი კისერი; ხახაში ჰაერის ნაკადის შეზღუდვა; დარღვეული სუნთქვითი მექანიზმი და სუნთქვის კონტროლის შესუსტება, განსაკუთრებით ძილის დროს. სიმსუქნის ფონზე ჰიპოვენტილაციური სინდრომი (სიმსუქნე, დღის ჰიპოვენტილაცია და სხვა მიზეზთან არ-დაკავშირებული ძილის დროს სუნთქვის დარღვევა) შეიძლება უკავშირდებოდეს ლეპტინისადმი მდგრადობას, რადგან ლეპტინი ასევე წარმოადგენს სუნთქვის სტიმულატორს. მნიშვნელოვანია იმის აღნიშვნა, რომ ამჟამინდელი სიმსუქნის პანდემია არ ზოგავს პედიატრიულ პოპულაციასაც და ბავშვებს შორისაც მატულობს OSAS პრევალენსი.

OSAS წარმოადგენს ზემო სასუნთქი გზების ნაწილობრივი ან სრული კოლაფსის შედეგს, რომელიც უკავშირდება ხახის ანატომიურ ფორმას ან ხახის დილატაციური კუნთების ტონუსის დაქვეითებას. ჰაერის ნაკადის ჩაკეცვა განმეორებითად ვლინდება ხოლმე ძილის დროს, რასაც მოჰყვება ხმაურიანი ხვრინვა, სუნთქვის შეკვრა და აპნოეს მრავალი ეპიზოდი, რომელიც გრძელდება 10 წამამდე ან მეტად. პერიოდული სუნთქვა საბოლოოდ იწვევს ალგზნებას, რომელიც წყვეტს ძილის ციკლს, ამცირებს ძილის მთლიან დროს და იწვევს ძილის სტადიის ფრაგმენტაციას REM დეპრივაციით. მასთან ასოცირებული მდგომარეობებია ნახშირორჟანგისადმი და ჟანგბადისადმი დაქვეითებულ მგრძობელობა, ზედა სასუნთქი გზების ობსტრუქცია, მცირე სასუნთქი გზების და ფარინგეალური გამაფართოებელი კუნთების აქტივაციის დაქვეითება. გულ-მკერდში უარყოფითი წნევის დონე ხშირად არის სტიმულატორი, რომელიც სავარაუდოდ უნდა იცვლებოდეს ზემო სასუნთქ გზების მექანორეცეპტორებით. ძილის აპნოე იწვევს ჰიპერკაპნიას და დაბალ ჟანგბადის სატურაციას და საბოლოოდ მიყვავართ პოლიციტემიამდე, პუ-

ლმონურ ჰიპერტენზიამდე, სისტემურ ჰიპერტენზიამდე, ინსულტამდე, მარჯვენამხრივ გულის უკმარისობამდე, არითმიებამდე, ღვიძლში შეგუბებამდე, ციანოზამდე და პერიფერიულ შემუშებამდე. თანდათან სულ უფრო დასტურდება ის მოსაზრებაც რომ OSAS შეიძლება აჩქარებდეს თირკმელების ფუნქციის კარგვას. OSAS ფონზე თირკმელების დაზიანების გამომწვევი მექანიზმები ბოლომდე ცნობილი არ არის, მაგრამ სავარაუდოდ იგი უნდა უკავშირდებოდეს რენინ-ანგიოტენზინის სისტემას.

ლაბორატორიული პოლისომნოგრაფია და სახლში ძილის კვლევა გამოიყენება OSAS დიაგნოსტიკისთვის ანამნეზის შეკრებასა და ფიზიკურ გამოკვლევასთან ერთად. მკურნალობა გულისხმობს დადებით უწყვეტი საჰაერო გზების წნევის (continuous positive airway pressure) გამოყენებას (არჩევს მკურნალობა), დენტალურ საშუალებებს, ზემო სასუნთქი გზების და ყბის ქირურგიას ზოგიერთი პაციენტებისთვის და სიმსუქნის მართვას. ადენოტონზილარული ჰიპერტროფია წარმოადგენს ობსტრუქციული ძილის აპნოეს მიზეზს ბავშვებში და სიმსუქნე კი ზრდის აღნიშნულ რისკს. ადენოტონსილექტომია მკურნალობის არჩევს მეთოდია.

ჰიპერსომნია წარმოადგენს დღის განმავლობაში ჭარბ ძილიანობას და ხშირად უკავშირდება ნებითი ძილის დარღვევებს. მას ასევე შეიძლება ედოს საფუძვლად ძილის დარღვევა OSAS-ისა ან ნარკოლეფსიის სახით. ასეთ დროს ადამიანებს ძილიანობა შეიძლება აღენიშნოთ მანქანის ტარებისას, მუშაობის პერიოდში ან საუბრის ფონზე, რაც შესაძლოა უსაფრთხოების თვალსაზრისით დიდ პრობლემას წარმოადგენდეს. მკურნალობა სიმპტომატურია ძილის კარგი ჩვევების გამუშაობის გაძლიერების სახით.

ნარკოლეფსია არის ჰიპერსომნოლენცია, რომელიც მიეკუთვნება ტიპი 1-ს და ხასიათდება დღისით ჭარბი ძილიანობით, კატაფლექსიით (კუნთების უნებლიე სისუსტის ან დამბლის ხანმოკლე გამოვლინებები) და ჰიპოკრეტინ-1 ნაკლებობით; და მიეკუთვნება ტიპი 2-ს და ხასიათდება კატაფლექსიის არარსებობით და ჰიპოკრეტინ-1-ის ნორმალური დონით. აშლილობა არის REM ძილის დარღვევა, ჰიპოთალამუსის ჰიპოკრეტინის (ორექსინის) დეფიციტით და იმუნიტეტ ცვალებადი T-უჯრედების დესტრუქციით ჰიპოკრეტინის სეკრეტირებადი უჯრედების მიერ. არსებობს გენეტიკური კავშირი HLA DQB1*06:02 ალელთან, ინფექციასთან და ვაქცინაციასთან (H1N1 Pndemrix ვაქცინა). ნარკოლეფსიის მქონე ასაკოვანი ადამიანები ნაკლებად უნდა ასოცირდებოდნენ ძილის დარღვევებთან, როგორცაა OSAS და RLS.

ცირკადული რიტმის ძილის დარღვევები ძირითადად არის ძილ-ღვიძილის განრიგის დარღვევები და ვლინდება დროის სარტყლის სწრაფი ცვლილებისას (ფრენის სინდრომი) და აღენიშნება პერსონალის 5%-10%-ს. აღნიშნება ძილის განრიგის ცვლილება წინასწარ (ძილ-ღვიძილის ფაზის აშლილობა), ჩაძინების გადავადება 3 საათით ან მეტი დროით (ძილ-ღვიძილის დაგვიანებული ფაზა), ყოველდღიურად ძილის რეჟიმის ცვლილება (არა-24 -საათიანი ძილ-ღვიძილის რიტმის დარღვევა [N24SWD], პრობლემა, რომელიც გვხვდება სრულიად ბრმა პირებში) და ძილ-ღვიძილის რიტმის რეგულარულობის დარღვევა (ISWRD). დადგენილ ძილის განრიგში აღნიშნული ცვლილებები აღმოჩენილი იქნა დესინქრონიზებული ცირკადული რიტმის დროს. აღნიშნული ცვლილების ფონზე, ცვლაში მყოფ პერსონალს უვლინდება სიფხიზლის ნაკლებობა, სიზუსტის და სამუშაოს შესრულების უნარის დაქვეითება, აგრეთვე ავარიისადმი მიდრეკილება. ადამიანებს შეიძლება აღენიშნებოდეთ ძილის ხანმოკლე ეპიზოდები, რომლებსაც მიკროძილი ეწოდება, სიფხიზლის დაქვეითების გარეშე. ასეთივე მიზეზის გამო, ფრენის სინდრომის მქონე (jet-lag) ადამიანები ახალი დროის სარტყელთან შესაგუებლად რამდენიმე დღეს საჭიროებენ. დროის სარტყელში მოგზაურობას სჭირდება 2 დღე ძილისა და ღვიძილის განრიგის კორექტირებისთვის, 5 დღე სხეულის ტემპერატურის ციკლის დასარეგულირებლად და 8 დღე კორტიზოლის დონის სეკრეციის დასარეგულირებლად. აღმოსავლეთიდან დასავლეთში მოგზაურობისას საჭიროა ძილის გადავადება, ხოლო დასავლეთიდან აღმოსავლეთისკენ წინასწარი ძილის პრინციპის გამოყენება. კაშკაშა სინათლის ზემოქმედება და ეგზოგენური მელატონინის მიღება გარკვეულ წარმატებულ შედეგს იძლევა სხეულის დროის საათის განახლების ან გადატვირთვის თვალსაზრისით დროის სარტყლის ცვლამდე ან მის შემდეგ.

ძილის დარღვევა შეიძლება იყოს ნეიროფსიქოლოგიური ეფექტის გამოვლინება:

1. ქმედებაზე შესამჩნევი ზეგავლენა კოგნიტიური ფუნქციების შემცირებით და კოგნიტიური ფუნქციის მხარდამჭერი თავის ტვინზე სპეციფიური ეფექტების სახით (სიფხიზლე, ყურადღება, სწავლა, მეხსიერება, გადაწყვეტილების მიღება)

2. მენტალური აზროვნების სიჩქარის შენელება
3. ყურადღების და სიფხიზლის შესუსტება მკაფიო პიროვნული ცვალებადობით
4. პათოლოგიური აქტივაცია პრეფრონტალურ ქერქში, პარიეტალურ წილებში, თალამუსში და ტემპორალურ წილებში, როგორც ეს დადგენილია ფუნქციური ნეიროვიზუალიზაციით
5. დავალების შესრულების უნარის შემცირება, როდესაც ძილის ნაკლებობა გროვდება და „დოზაზე დამოკიდებულ“ სახეს იძენს

ძილის დარღვევები და ძილის ნაკლებობა ასევე დაკავშირებულია გულის დაავადებების, ინსულტის, სიმსუქნის, დიაბეტის, ინფექციების და დეპრესიის გაზრდილ რისკთან. ცუდი ხარისხის და ნაკლები მოცულობით ძილი ამჟამად განიხილება როგორც ცერებრული პათოლოგიების მნიშვნელოვანი ბიომარკერი. ამჟამად, სულ უფრო მეტად თვლიან, რომ მძიმე და პროგრესირებადი ნეიროდეგენერაციული დაავადებები დაკავშირებულია ძილის დარღვევებთან.

ხშირი პარასომნია

პარასომნია არის კომპლექსური ქცევა დაკავშირებული REM ძილისგან გამოღვიძებასთან ან ნაწილობრივი აგზნება NREM ძილის ფონზე და ძილის სტადიების მონაცვლეობის დარღვევები. პარასომნიის სამი ტიპი განისაზღვრება:

1. ალგზნების დარღვევები, როგორცაა დამაბნეველი აგზნება, ძილში სიარული (სომნამბულიზმი), ღამის ტერორი (სიზმრების შფოთვის შეტევები), ავეჯის გადანაცობა, საკვების ჭამა, ძალადობრივი ქცევა, ბრუქსიზმი (კბილების ღრჭიალი) და ძილის ენურეზი;
2. ძილ-ღვიძილის მონაცვლეობის დარღვევები, როგორცაა რიტმული მოძრაობები (თავის მოძრაობა), ძილში ლაპარაკი და ღამის ფეხების კრამპები;
3. REM ძილთან ასოცირებული დარღვევები, როგორცაა ძილის დამბლა და ღამის საშინელებები, ძილის აპნოე და SIDS. პარასომნია უფრო ხშირია ბავშვებში და შეიძლება იყოს ოჯახური ხასიათის.

REM ძილის ქცევითი დარღვევა არის ნორმალური ჩონჩხის კუნთის ატონიის კარგვა REM ძილის დროს და შეიძლება იწვევდეს დაზიანებას სიზმრების ფონზე. ის გამოწვეულია ტვინის ღეროს ცირკულაციაში ცვლილებებით, რომელიც ცვლის REM ძილის ატონიას და უფრო ხშირია შედარებით ასაკოვან ინდივიდებში. იგი წარმოადგენს პარკინსონის დაავადებასთან და სხვა ნეიროდეგენერაციულ დარღვევებთან დაკავშირებული ადრეული სიმპტომს (მაგ., 5 წელი).

სომატოსენსორული ფუნქცია და სპეციალური შეგრძნება

სომატოსენსორული სისტემა მოიცავს პერიფერიულ რეცეპტორებს და ცენტრალური ნერვული სისტემის გამტარ გზებს, რომელიც იჭერს შიდა და გარე ინფორმაციას, რომელიც შემდეგ გადაამუშავდება და ინტერპრეტირდება თავის ტვინში. აღნიშნული სისტემა შეეხება შეხებას, პროპრიოცეფციას (სხეულის მოძრაობა და პოზიცია) და ვესტიბულურ ფუნქციას და სპეციალურ მგრძნობელობას - ხედვა, სმენა, ყნოსვა და გემო.

შეხება

შეხება არ წარმოადგენს უნიფიცირებულ გრძნობით ინფორმაციას. შეხებითი შეგრძნება გულისხმობს რამდენიმე მახასიათებლის შერწყმას, როგორცაა მოდალურობა, ინტენსიურობა, ლოკაცია და გრძნობითი სტიმულის ხანგრძლივობა. შეხებისადმი მგრძნობიარე რეცეპტორები მოთავსებულია კანში. მეისნერის და პაჩინის ნაწილაკები სწრაფად ადაპტირებადი რეცეპტორებია, სადაც მერკელის დისკები და რუფინის დაბოლოებები ახდენს შეხებითი რეცეპტორების ნელ ადაპტაციას. განსაკუთრებით ბევრია ეს რეცეპტორები თითებსა და ტუჩებში, შედარებით ნაკლებია სხეულის კანში. სპეციფიური სენსორული ინფორმაცია გადაეცემა CNS-ს ზურგის ტვინის უკანა არხითა და წინა სპინოთალამური ტრაქტით.

კანისმიერი შეგრძნებების ძირითადი ნაწილი ყალიბდება დაბადებამდე, თუმცა მისი სტრუქტურული განვითარება შედარებით ნელა გრძელდება დაბადების შემდეგაც, ახალგაზრდობის ასაკამდე. შემდეგ უკვე ამ შეგრძნების ნელ-ნელა დაქვეითება ხდება. კვლევები აჩვენებს ხანდაზმულებში ტაქტიკური შეგრძნების კარგვასაც. აღნიშნული ხდება პაჩინის ნაწილაკების ზომის ზრდისა და ნაწილაკების რაოდენობის კლების პარალელურად.

პათოლოგიური ტაქტიკური აღქმა შეიძლება გამოწვეული იყოს ნერვული სისტემის ნებისმიერ დონეზე მიმდინარე ცვლილებებით, რეცეპტორებით დაწყებული და თავის ტვინის ქერქით დამთავრებული. ნებისმიერი ფაქტორი, რაც წყვეტს ან არღვევს შეხებაზე ინფორმაციის მიღებას, გადაცემას, აღქმას ან ინტერპრეტაციას ასევე არღვევს ტაქტილურ შეგრძნებას. ტრავმა, სიმსივნე, ინფექცია, მეტაბოლური ცვლილებები, ვასკულური ცვლილებები და დეგენერაციული დაავადებები შეიძლება გახდეს ტაქტილური დისფუნქციის მიზეზი, რაც შეიძლება გამოიხატოს ტაქტილური აღქმის გაძლიერებაში ან შესუსტებაში.

ამასთან, უმეტესი ტაქტილური მგრძობელობა განაპირობებს საპასუხო რეაქციას, რომლის ხასიათი დამოკიდებულია შეგრძნების ტიპზე (არასასიამოვნო, სასიამოვნო თუ ნეიტრალური). თავის ტვინისა და ჰიპოთალამური ცენტრები გავლენას ახდენს აღნიშნული პასუხის ჩამოყალიბებაზე. სედაციური მედიკამენტები და პრეფრონტალური დაზიანება, რომელიც არღვევს პრეფრონტალურ ქერქსა და სუბკორტიკალურ ცენტრებს შორის კავშირებს, აქვეითებს ტაქტილური შეგრძნებების ინტერპრეტაციის უნარს.

პროპრიოცეფცია

სხეული და მისი ნაწილების პოზიციის და მოძრაობის აღქმა და შეცნობა დამოკიდებულია შიდა ყურიდან, სახსრებიდან და მყესებიდან მომდინარე იმპულსებზე. კუნთების, მყესებისა და კანის რეცეპტორების როლი განსაზღვრული არ არის. შეგრძნებითი მონაცემები გადაეცემა უფრო მაღალ დონეზე ცენტრებს, ძირითადად უკანა სვეტებისა და ზურგის ტვინი-ნათხემის ტრაქტით, ნაწილი ინფორმაციის კი გადის მედიალურ მარყუჟსა და თალამუსში და მიემართება ქერქისკენ. აღნიშნული სტიმული აუცილებელია კოორდინაციული მოძრაობისთვის, კუნთების შეკუმშვის ხასიათის ამოსაცნობად და წონასწორობითი და პოსტურალური კონტროლისთვის.

პროპრიოცეფციის პროგრესული კარგვა ნანახი იქნა ასკოვან ადამიანებში, რაც ამ პოპულაციაში ზრდის დაცემისა და დაზიანების რისკს. პროპრიოცეფციული დისფუნქცია შეიძლება გამოწვეული იყოს ნერვული სისტემის ნებისმიერ დონეზე მიმდინარე ცვლილებებით. ნებისმიერი ფაქტორი, რაც წყვეტს ან არღვევს პროპრიოცეფციული სტიმულის მიღებას, გადაცემას, აღქმას ან ინტერპრეტაციას არღვევს მთელ პროპრიოცეფციულ სისტემას. ორი ძირითადი მიზეზი შეიძლება იყოს ასეთი დისფუნქციის: ვესტიბულური დისფუნქცია და ნეიროპათია.

სპეციფიური ვესტიბულური დისფუნქციის სახეა ვესტიბულური ნისტაგმი და ვერტიგო. ვესტიბულური ნისტაგმი არის თვალის კაკლების მუდმივი, უნებლიე მოძრაობა გამოწვეული სასმენი აპარატის დაზიანებით. აღნიშნული მდგომარეობა ვლინდება ნახევრადწრიული არხის სტიმულით გადატვირთვისას. ვესტიბულური ვერტიგო (თავბრუ) არის ტრიალის შეგრძნება, რომელიც ვლინდება ნახევრადწრიული არხების ანთებისას ან ნახევარწრიული არხების სისტემის ტიკისა და პარაკუჭის ოტოლითების გადაადგილებისას (კეთილთვისებიანი პოზიციური ვერტიგო). ამ დროს ადამიანებს შეიძლება ჰქონდეთ სივრცეში მოძრაობის ან გარემოს ტრიალის შეგრძნება. ვერტიგო ხშირად იწვევს წონასწორობის დაცვის კარგვას და მას შეიძლება თან ახლდეს გულისრევის შეგრძნება. ვერტიგო და ნისტაგმი შეიძლება ვლინდებოდეს სხვადასხვა მდგომარეობის ფონზე, მათ შორის: ლაბირინთის ანთების, ვესტიბულური ნევრიტის, მწვავე ტოქსიური ლაბირინთის ანთების, კეთილთვისებიანი პაროქსიზმული პოზიციური ვერტიგოს, შაკიკის ფონზე, ვერტიგოსა და მენიერის დაავადების ფონზე.

მენიერის დაავადება (**endolymphatic hydrops**-ენდოლიმფური წყალმანკი, ანუ რაოდენობის მატება) წარმოადგენს იდიოპათიურ ეპიზოდურ ვესტიბულურ დარღვევას, რომელიც ნეიროეპითელური დაზიანების ფონზე ვლინდება, რაც შეიძლება გამოიხატოს შუა ყურში ენდოლიმფის რაოდენობის, შემადგენლობის და წნევის მხრივ ცვლილებებით. მენიერის დაავადების მქონე ადამიანები უჩივიან ვერტიგოს, სმენის კარგვას, ტინიტუსს (ზარის რეკვის ან ზუზუნის ხმა) და ყურის სავსეობის შეგრძნებას პროპრიოცეფციულ დისფუნქციასთან და თავის ტკივილთან ერთად. ფეხზე დგომა და სიარული შეიძლება იყოს პრობლემა წონასწორობის დაცვის შეუძლებლობის გამო. მენიერის სინდრომი ანუ მეორეული ენდოლიმფური წყალმანკი (რაოდენობის მატება) წარმოადგენს სხვა მდგომარეობების ფონზე განვითარებულ ცვლილებას, რომლის დროსაც ირღვევა ენდოლიმფის წარმოქმნისა და შენოვის პროცესი.

პერიფერიული ნეიროპათიები ასევე შეიძლება გახდეს პროპრიოცეფციული დისფუნქციის მიზეზი. ნეიროპათიები შეიძლება გამოწვეული იყოს სხვადასხვა მდგომარეობით და მათ შორის

ყველაზე ხშირად ვლინდება თირკმელების დაავადების და შაქრიანი დიაბეტის ფონზე. ამასთან არ არის ცნობილი მოვლენათა ზუსტი თანმიმდევრობა, ნეიროპათიები სავარაუდოდ გამოწვეული უნდა იყოს თვითონ ნეირონების მეტაბოლური დაზიანებით. ყოველივე ამის შედეგია სხეულის პოზიციის ან სხეულის ნაწილების პოზიციის დაქვეითებული აღქმა ან ამ აღქმის საერთოდ არარსებობა. სიარულის მხრივ ცვლილებები აღინიშნება ხშირად.

მხედველობა

თვალი ადამიანის კომპლექსური მხედველობის ორგანოა. დამცავი გარსის შიგნით, თითოეულ თვალს აქვს რეცეპტორები, ლინზების სისტემა რეცეპტორებზე სინათლის ფოკუსირებისთვის და ნერვების სისტემა იმპულსების გასატარებლად რეცეპტორებიდან თავის ტვინში. მხედველობის დარღვევები შეიძლება გამოწვეული იყოს თვალის პათოლოგიური მოძრაობით ან მხედველობის სიმწვავის, რეფრაქციის, ფერების გარჩევის ან აკომოდაციის მხრივ ცვლილებებით. მხედველობითი დისფუნქცია შეიძლება იყოს მეორეული გარკვეული ნევროლოგიური დარღვევების ფონზე.

თვალის გარე სტრუქტურები

თვალის გარე დამცავი სტრუქტურები მოიცავს ქუთუთოებს (*palpebrae*), კონიუნქტივას და საცრემლე აპარატს. ქუთუთოები გამოიყენება თვალთან მისული სინათლის გასაკონტროლებლად, ხოლო კონიუნქტივა ამოფენს ქუთუთოებს. ცრემლი გამოყოფილი საცრემლე აპარატიდან ატენიანებს თვალის ზედაპირს და ამცირებს ხახუნს, ინარჩუნებს ტენიანობას და ახდენს უცხო სხეულისა და სხვა გამაღიზიანებელი ფაქტორების მოცილებას.

ინფექცია და ანთება წარმოადგენს იმ ძირითად მდგომარეობებს, რაც უარყოფით გავლენას ახდენს თვალის სტრუქტურებზე. ბლეფარიტი არის ქუთუთოს ანთება გამოწვეული *Staphylococcus*-ით ან სებორეული დერმატიტით. სინითლე, შეშუპება, ცრემლდენა და ქავილი არის ხშირი სიმპტომები. გარეგანი ჰორდეოლუმი (წინა ბლეფარიტი) არის ქუთუთოების ცხიმოვანი ჯირკვლების ინფექცია, ხოლო შიდა ჰორდეოლუმი არის ქუთუთოს კიდის ინფექცია. ქალაზიონი (უკანა ბლეფარიტი) არის მეიბომური (ზეთოვანი გამომყოფი) ჯირკვლის არაინფექციური ლიპოგრანულომა და შეიძლება ასოცირებული იყოს შიდა ჰორდეოლუმთან. აღნიშნული მდგომარეობების გამოვლინება ხდება სინითლით, შეშუპებით და ტკივილით და მათი მკურნალობა ძირითადად სიმპტომურია. ენტროპიონი არის ქუთუთოების არასწორი პოზიცია, რომლის დროსაც ქუთუთოს კიდე ბრუნავს შიგნით თვალის კაკლისკენ. ექტროპიონის შემთხვევაში, ქუთუთო თვალის კაკლიდან გარეთ არის მიმართული. ტრიქიაზი არის პათოლოგიურად განლაგებული წამწამები, რომელიც თვალისკენ იზრდება. ქუთუთოების საზღვრების გასადავებლად გამოიყენება როგორც ქირურგიული, ასევე არაქირურგიული მკურნალობის მეთოდები.

კონიუნქტივიტი

კონიუნქტივიტი („წითელი თვალი“) წარმოადგენს კონიუნქტივას ანთებას (ლორწოვანი გარსი, რომელიც ფარავს თვალის კაკლის წინა ზედაპირს). კონიუნქტივიტი შეიძლება იყოს ბაქტერიული, ვირუსული, ალერგიული ან ქიმიური. ანთებითი პასუხი შეიძლება გამოვლინდეს ფოტოფობიით, მხედველობის დაბინდვით, სინითლით, შეშუპებით, ტკივილით და ცრემლდენით. მკურნალობა გულისხმობს გამომწვევ მიზეზთან ბრძოლას.

მწვავე ბაქტერიული კონიუნქტივიტი (ვარდისფერი თვალი - *pinkeye*) ძალიან კონტაგიოზურია და ხშირად მისი გამომწვევი გრამ-პოზიტიური მიკროორგანიზმებია (*Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Streptococcus pneumoniae*, და *Moraxella catarrhalis*), თუმცა სხვა ბაქტერიებიც შეიძლება იყოს გამომწვევი. იწყება მწვავედ, ახასიათებს ლორწოვან-ჩირქოვანი გამონადენი ერთი ან ორივე თვალიდან. 6 წელზე ნაკლები ასაკის ბავშვებში, *Haemophilus* ინფექციას ხშირად მოჰყვება შუა ყურის ანთება (კონიუნქტივა-ოტიტის სინდრომი). მიკროორგანიზმების გავრცელების შეფერხება ინტენსიური ხელის ბანითა და ცალკე პირადი ნივთების გამოყენებით. დაავადება ხშირად თვით-განკურნდება 10-14 დღის პერიოდში. ხშირად ეფექტურია ანტიბიოტიკების თვალის წვეთების გამოყენება.

ვირუსული კონიუქტივიტი გამოწვეულია ადენოვირუსებით. ეს ფორმაც ძალიან კონტაგიოზურია და ვლინდება შემდეგი სიმპტომებით: სითხის დენით, სინითლით და ფოტოფობიით. ვირუსების გარკვეული ტიპები იწვევს კონიუქტივიტსა და ფარინგიტს (ფარინგოკონიუქტიული ცხელება) და სხვები კი კერატოკონიუქტივიტს. ორივე ეს დაავადება კონტაგიოზურია და ხასიათდება ზემოთ აღნიშნული სიმპტომების არსებობით. მკურნალობა სიმპტომურია.

ალერგიული კონიუქტივიტი უკავშირდება სხვადასხვა ანტიგენის ზემოქმედებას, მტვრის ჩათვლით. თვალის ქავილი ასოცირებულია ფოტოფობიასთან, წვასთან და თვალში მწარე შეგრძნებებთან. მკურნალობა სიმპტომურია და მოიცავს ანტიჰისტამინურ საშუალებებს, დაბალი დოზით კორტიკოსტეროიდებს, პოხიერი უჯრედების მასტაბილიზირებელ საშუალებებს და ვაზოკონსტრიქტორებს.

ქრონიკული კონიუქტივიტი წარმოადგენს გახანგრძლივებული კონიუქტივიტის შედეგს. ეფექტური მკურნალობა ეფუძნება გამომწვევი მიზეზის დადგენასა და აღმოფხვრას.

ტრაქომას (ქლამიდიური კონიუქტივიტი) გამომწვევია *Chlamydia trachomatis*. ის ხშირად დაკავშირებულია ცუდ ჰიგიენასთან და წარმოადგენს პრევენციურებადი სიბრმავის წამყვან მიზეზს მსოფლიოს მასშტაბით. დაავადების სიმწვავე მრავალფეროვანია და ის შეიძლება გამოვლინდეს კონიუქტივიტისა და ქუთუთოების ნაწიბურებით, რაც იწვევს წამწამების დამახინჯებას რქოვანას დაზიანებით (რქოვანას ნაწიბურების წარმოქმნა) და საბოლოოდ სიბრმავეს. ქლამიდიასთან ბრძოლა შესაძლებელია ადგილობრივი ან სისტემური ანტიბიოტიკების გამოყენებით. მსოფლიოს ჯანდაცვის ორგანიზაცია მოუწოდებს ქვეყნებს მთლიანად აღმოფხვრან ტრაქომა პოპულაციაში და ამისთვის იძლევა **SAFE** (უსაფრთხო) სტრატეგიას: ჩაბრუნებული წამწამების ქირურგიული კორექცია, ანტიბიოტიკოთერაპია, სახის გასუფთავება და გარემოს გაუმჯობესება.

კერატიტი

კერატიტი არის რქოვანას ანთება, რომელიც შეიძლება იყოს არაინფექციური ან ინფექციური გენეზის (ბაქტერია, ვირუსი, სოკო და ამება). ბაქტერიული ინფექციები ხშირად იწვევს რქოვანას დაწყობას და საჭიროებს ინტენსიურ ანტიბიოტიკოთერაპიას. *Staphylococcus aureus* ყველაზე ხშირი ინფექციური გამომწვევია კერატიტის შემთხვევაში. ტიპი 1 *herpes simplex* ვირუსი შეიძლება იყოს რქოვანისა და კონიუქტივის ანთების მიზეზი. ხელშემწყობი ფაქტორებია კონტაქტური თვალის ლინზების გამოყენება, ტრავმა და პენეტრაციული კერატოპლასტიკა (რქოვანას გადანერგვა). *Acanthamoeba* უკავშირდება კონტაქტური ლინზების გამოყენებას და წარმოადგენს მძიმე მხედველობის კუთხით საშიშ რქოვანას ინფექციას. ხშირი სიმპტომები მოიცავს ფოტოფობიას, ტკივილსა და ცრემლდენას. მძიმე დაწყობა შეიძლება განაწიბურებით საჭიროებს რქოვანას გადანერგვას.

თვალი

თვალის კედელი სამი შრისგან შედგება: სკლერა, ქოროიდი და ბადურა. სკლერა არის სქელი თეთრი გარე ფენა. რქოვანას ადგილზე ის ხდება გამჭვირვალე (სკლერის ნაწილი ცენტრალურ ნინა რეგიონში, რომლის საშუალებითაც სინათლე შედის თვალში). ქოროიდი არის ღრმა პიგმენტური შუა შრე, რომელიც იცავს თვალს შიდა სტრუქტურებში სინათლის გაფანტვისგან. ქოროიდის ნაწილია ფერადი გარსი, რომელსაც აქვს მრგვალი ღია გუგა, რომლის საშუალებითაც სინათლე აღწევს თვალში. გლუვი კუნთოვანი ბოჭკოები აკონტროლებს გუგის ზომას ისე, რომ ახლო ხედვისას და კაშკაშა შუქზე გუგა იკუმშება, ხოლო შორს ხედვისას და სუსტ შუქზე გუგა ფართოვდება.

რეტინა არის თვალის ყველაზე შიგნითა ფენა, რომელიც შეცავს მილიონობით ჩხირებსა და კოლბებს, სპეციალურ ფოტორეცეფტორებს, რომელიც გარდაქმნის სინათლის ენერგიას ნერვულ იმპულსებად. ჩხირები პასუხისმგებელია პერიფერიულ და მკრთალ მხედველობაზე და ყველაზე მეტად კონცენტრირებულია პერიფერიაზე. კოლბები, ყველაზე მეტია ბადურის ცენტრში, წარმოადგენს ფერისა და დეტალების რეცეპტორებს. ფოცოტორეცეპტორების კონუსები და ნწულები გავრცელებულია მთელ ბადურაზე, გარდა იმ ადგილისა, სადაც მხედველობის ნერვი გამოდის თვალიდან. მათი ნაკლებობა ამ ადგილას ქმნის მხედველობის დისკს ანუ ბრმა ლაქას. მხედველობის დისკის ორივე მხარეს არის მაკულა, ყვითელი დისკი, რომელიც ახდენს ულტრაი-

ისფერი სინათლის აბსორბციას. **fovea centralis** - არის პატარა ცენტრალური ადგილი მაკულაში, რომელიც შეიცავს მხოლოდ კოლებს და განსაკუთრებით პასუხისმგებელია მხედველობის სიმახვილეზე.

მხედველობის ნერვი (მეორე წყვილი კრანიალური ნერვი) შედგება ბადურის უჯრედების აქსონებისგან. ნერვული იმპულსები გადის მხედველობის ნერვში ბადურის გავლის შემდეგ. მხედველობის ჯვარედინზე (ქიაზმა) ბოჭკოები ბადურის შიდა (ნაზალური) ნახევრიდან გადადის საპირისპირო მხარეს, სადანაც ისინი უერთდება ბადურის გარე (ტემპორალური) ნახევრის ბოჭკოებს და ქმნის მხედველობის ტრაქტს. მხედველობის ტრაქტის ბოჭკოები ქმნის სინაფსებს უკანა ლატერალურ დამუხვლილ ბირთვებზე, საიდანაც **geniculocalcarine** ბოჭკოები გადის მხედველობის გვირგვინში (ანუ **geniculocalcarine** ტრაქტი) და მიემართება თავის ტვინის კეფის ნილის პირველად მხედველობით ქერქში. ზოგიერთი ბოჭკოები ბოლოვდება სუპრაქიაზმულ ბირთვში (მდებარეობს მხედველობის ჯვარედინის ზემოთ) და ერთვება ძილ-ღვიძლის ციკლის რეგულირებაში.

თვალში შესული სინათლე ფოკუსირდება ბადურაზე ბროლის საშუალებით - მოქნილი, ორმხრივ ამოზნექილი, კრისტალის მსგავსი სტრუქტურა. ახალგაზრდობის პერიოდში ბროლი გამჭვირვალეა და აქვს გამყარებული ჟელეს კონსტიტენცია. ბროლის მოქნილობა მიიღწევა წამნამოვანი კუნთების შეკუმშვის გზით მრუდის ცვლილების საშუალებას. ამას აკომოდაციას უწოდებენ და იგი აძლევს თვალს საშუალებას სხვადასხვა მანძილზე მხედველობა უზრუნველყოს. ბროლის წინ არის ფერადი გარსი და სითხოვანი კამერა (**aqueous chamber**), რომელიც ამოვსებულია ნამით. აღნიშნული კამერა ინარჩუნებს თვალის შიგნით საჭირო წნევას და აწვდის საკვებ კომპონენტებს ბროლსა და რქოვანას. მასში სითხის თავისუფალი დინება ხდება (სითხე წარმოიქმნება ცილიარული პროცესის შედეგად) და მისი უკუგანოვა ხდება შლემენის არხში. თუკი დრენირება ფერხდება, თვალის შიგნით წნევა მატულობს (როგორც ეს ხდება გლაუკომის დროს). ბროლის უკან მინისებრი კამერა (**vitreous chamber**), რომელიც ივსება ჟელეს მსგავსი სუბსტანციით, რომელსაც მინისებური სითხე (**vitreous humor**) ეწოდება. მინისებური სხეული თვალის კაკალს იცავს შიგნით ჩავარდნისგან.

ცენტრალური ბადურის არტერია აწვდის სისხლს ბადურის შიდა ზედაპირს. საკვები ინგრედიენტები და ჟანგბადი მიეწოდება ბადურის გარე ზედაპირს ქოროიდის საშუალებით. ის წარმოადგენს ვასკულურ შრეს, რომელიც მოთავსებულია ბადურასა და სკლერას შორის. ექვსი შიდა თვალის კუნთი, მიმაგრებული თვალის გარე ზედაპირთან, იძლევა თვალის მოძრაობის საშუალებას და იძლევა მოძრავ ობიექტებზე თვალის მიდევნების საშუალებას.

ასაკის მატება და მხედველობა

თვალის მხედველობით და მოტორულ კომპონენტებში ცვლილებები ვლინდება ასაკის მატებასთან ერთად, ეს ცვლილებები განსაკუთრებით ვლინდება ბროლში. სტრუქტურული ცვლილებები ქრონიკულ დაავადებებთან ერთად, დემენციის და შაქრიანი დიაბეტის ჩათვლით, იწვევს მხედველობის სიმახვილის და ექსტრაოკულური კუნთების ფუნქციის დაქვეითებას.

მხედველობის დისფუნქცია

თვალის მოძრაობის მხრივ ცვლილებები

თვალის პათოლოგიური მოძრაობები ვლინდება ოკულომოტორული, ტროქლერული დარღვევების ან კრანიალური ნერვის დისფუნქციის ფონზე. თვალის მოძრაობის დარღვევის სამ ტიპს განარჩევენ: 1) სტრაბიზმი, 2) ნისტაგმი და 3) ექსტრაოკულური კუნთების დამბლა.

სტრაბიზმი ერთი თვალის გადახრა მეორისგან როდესაც ადამიანის მზერა ერთი ობიექტისკენ არის მიმართული; იგი არის ორივე თვალის ერთ გამოსახულებაზე ერთდროულად ფოკუსირების უნართან დაკავშირებული პრობლემა და შესაბამისად ბინოკულური მხედველობის დაკარგვა. გადახრა შეიძლება იყოს ზემოთ, ქვემოთ შიგნით ან გარეთ მიმართული, გამონვეული თვალის კუნთის სისუსტიდან ან გაძლიერებიდან გამომდინარე. სტრაბიზმი შეიძლება გამონვეული იყოს ნეირომუსკულური დარღვევით, თავის ტვინის ჰემისფეროს პათოლოგიით ან ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებით.

სტრახიზმის ძირითადი სიმპტომებია დიპლოპია (გაორებული მხედველობა). ბავშვებში სტრახიზმი საჭიროებს ადრეულ ჩარევას ამბლიოპიის (დაზიანებულ თვალში მხედველობის შემცირება ოკულური პათოლოგიის გარეშე და სრული მხედველობითი კორექციით) თავიდან აცილების მიზნით. ქირურგიული მკურნალობა შეიძლება დაეხმაროს როგორც ბავშვებს, ასევე მოზრდილებს.

ნისტაგმი არის თვალის რიტმული უნილატერალური ან ბილატერალური უნებლიე მოძრაობა და შეიძლება გამოვლინდეს როგორც ახალშობილებში (თანდაყოლილი), ასევე მოზრდილებში (შეძენილი). იგი შეიძლება ვლინდებოდეს მოსვენებულ მდგომარეობაში ან თვალის მოძრაობისას. ნისტაგმის ორ ძირითად ფორმას განარჩევენ **Pendular** ნისტაგმი და **jerk** ნისტაგმი. **Pendular** ნისტაგმი ხასიათდება თვალის რეგულარულად ცვლადი წინ და უკან მოძრაობით, რომლის დროსაც მოძრაობის ორივე ფაზა თანაბარი ხანგრძლივობისაა. **Jerk** ნისტაგმის შემთხვევაში თვალის მოძრაობის ერთი ფაზა უფრო მოკლეა მეორესთან შედარებით. ნისტაგმი შეიძლება გამონეწული იქნას შიდა ყურის, ვესტიბულური ბირთვის (დაკავშირებული ვესტიბულურ ნერვთან ვესტიბულოსპინალური ტრაქტით), ნათხემის, მედიალურ მოგრძო კონაში (აკავშირებს მეზენცეფალონს ზურგის ტვინის ზემო ნაწილთან) და ოკულომოტორულ ბირთვის, ტროქლეარულ და გამზიდველ კრანიულ ნერვებს შორის ჩვეულებრივ კოორდინირებულ რეფლექსურ აქტივობაში წონასწორობის დარღვევებით. მედიკამენტები, ბადურის დაავადება და ზურგის ტვინის კისრის ნაწილის პათოლოგია ასევე იწვევს ნისტაგმს. ახალშობილთან ნისტაგმის სინდრომის პათოგენეზი უცნობია. სინდრომი ვლინდება დაბადებიდან პირველი ექვსი თვის განმავლობაში და უფრო ვლინდება მამრობითი სქესის ჩვილებში. მხედველობის მოტორული კონტროლი და წინა მხედველობითი გზის დარღვევები ამჟამად კვლევის საგანია. ერთი დაავადების გამომწვევი გენი იქნა იდენტიფიცირებული **X-შეჭიდული FRMD7**. მასთან შეიძლება დაკავშირებული იყოს სტრახიზმი, ამბლიოპია, ტორტიკოლისი ან მხედველობის დარღვევა. ნისტაგმის არ მკურნალობის შემთხვევაში შეიძლება მოხდეს მხედველობის სიმახვილის დაკარგვა.

ექსტრაოკულური სპეციფიური კუნთების დამბლა შეიძლება გახდეს მრავალი პათოლოგიის განვითარების მიზეზი, შეზღუდული თვალის განზიდვის (**abduction**), ქუთუთოების არასრულად დახურვის, ფტოზის (ქუთუთოს ჩამოვარდნა) და დიპლოპიის ჩათვლით. პათოლოგია ვლინდება იმავე მხარის კუნთების აქტივობის შედეგად. კრანიულ ნერვზე ზენოლა ან მისი ტრავმა შეიძლება გახდეს სპეციფიური ექსტრაოკულური კუნთების დამბლის მიზეზი. შაქრიანი დიაბეტის მსგავსი დაავადება და მიასთენია გრავის ასევე აზიანებს აღნიშნულ კუნთებს.

მხედველობის სიმახვილის მხრივ ცვლილებები

მხედველობის სიმახვილე ეს არის ობიექტების დანახვა დეტალებში. ასაკის მატებასთან ერთად თვალის ბროლი ნაკლებად მოქნილი და ადაპტირებადი ხდება, რაც იწვევს მხედველობის სიმახვილის დაქვეითებას. მხედველობის სიმახვილე ასევე იცვლება ან ქვეითდება სხვა მიზეზების გამოც: 1) ამბლიოპია, 2) სკოტომა, 3) კატარაქტა, 4) დვრილის შემუშება 5) სიბნელისადმი ადაპტაცია, 6) გლაუკომა, 7) ბადურის ჩამოშლა და 8) მაკულური დეგენერაცია.

ამბლიოპია (ზარმაცი თვალი) არის მხედველობის დაქვეითება ან დაბინდვა, რომელიც უკავშირდება მხედველობის ქერქში ცვლილებებს და ის წარმოადგენს ბავშვთა მონოკულარული სიბრმავის ყველაზე გავრცელებულ მიზეზს. მას არ იწვევს რეფრაქციის ცვლილება (მაგ., სინათლის სხივების გადახრა) ან თვალის მხედველობითი ცვლილება. ამბლიოპია ასოცირდება სტრახიზმთან, ანიზომეტროპიასთან (ერთ თვალში განსხვავებული რეფრაქცია ანუ რეფრაქციის ხარვეზია), ამეტროპიასთან (ორივე თვალში მძიმე რეფრაქციის ხარვეზი), სტიმულის შეფერხებასთან (თანდაყოლილი კატარაქტა ან ორბიტალური დაზიანება); ისეთ დაავადებებთან როგორცაა შაქრიანი დიაბეტი, თირკმელების უკმარისობა და მალარია და ტოქსიური სუბტანციების ზემოქმედებასთან, როგორცაა ალკოჰოლი და თამბაქო. მხედველობის აღდგენისთვის პათოლოგიის ადრეული ეტაპზე დაფიქსირებაა საჭირო. მკურნალობა გულისხმობს დაუზიანებელი თვალის ხანგრძლივი დროით აკვრას, რათა უზრუნველყოფილი იქნას დაზიანებული თვალის უფრო მეტად გამოყენება ან ატროპინის წვეთების გამოყენება (გადღაბნილი მხედველობისთვის). ბილატერალური სამკურნალო მიდგომით თავის ტვინის პლასტიურობაზე ჩატარებული კვლევებით, მხედველობის აღქმის სწავლა და ვიდეო თამაში უნდა იყოს იმედის მომცემი

საშუალება ბავშვებსა და მოზარდებში მხედველობის აღდგენის თვალსაზრისით. რეფრაქციული ხარვეზები იკურნება კორელაციური ლინზების გამოყენებით.

სკოტომა არის მხედველობის ცენტრალური ველის შემოფარგლული დეფექტი. იგი შეიძლება გამოწვეული იქნას ცენტრალური ბადური დაზიანებით ან მადემიენიზირებელი მხედველობის ნერვის ანთებით, ეს ანთება ხშირად უკავშირდება ოპტიკო-სპინალურ გაფანტულ სკლეროზს. ასაკთან-დაკავშირებული მაკულური დეგენერაცია ასოცირდება სკოტომასთან. უფრო ნაკლებად მის მიზეზს წარმოადგენს მხედველობის ნერვზე რეტროორბიტული სიმსივნის ზენოლა, ოპტიკური ნეირომიელიტი (აუტოანტისხეულებთან დაკავშირებული მხედველობის ნერვის და ზურგის ტვინის ანთება), პერნიციოზული ანემია და მეტაბოლური პრობლემები დაკავშირებული მეთილის სპირტით მონამვლასა და თამბაქოს გამოყენებასთან. სკოტომის გამომწვევი აღნიშნული მდგომარეობების სარწმუნო მექანიზმები ცნობილი არ არის, თუმცა მათი თანმდევი შედეგები ყოველთვის სერიოზულია და უკავშირდება მხედველობის სიმახვილის დარღვევას.

კატარაქტა არის მხედველობის ბროლის შემღვრეული ან გაუმჭვირვალე უბნის არსებობა, რომელსაც მხედველობის ხაზზე განლაგებისას თან სდევს მხედველობის კარგვა. კატარაქტის სიხშირე მატულობს ასაკის მატებასთან ერთად ბროლის გადიდების გამო. კატარაქტა ვითარდება ბროლში მიმდინარე მეტაბოლური და კვების ინგრედიენტების ტრანსპორტირებაში ცვლილებების გამო. კატარაქტის ყველაზე ხშირი ფორმაა დეგენერაციულ კატარაქტა, რომელიც შეიძლება იყოს თანდაყოლილი ან შექმნილი ინფექციის, რადიაციის, ტრავმის, მედიკამენტებისა და შაქრიანი დიაბეტის ფონზე. კატარაქტა იწვევს მხედველობის სიმახვილის დაქვეითებას, ბუნდოვან მხედველობას, ნათების შეგრძნებას და ფერების აღქმის დაქვეითებას. კატარაქტა იკურნება ბროლის გამოცვლით (ხელოვნური ბროლის გამოყენებით).

სიბნელისადმი ადაპტაცია ასევე აზიანებს მხედველობის სიმახვილეს. დაბალი განათება იწვევს მხედველობის სიმახვილის დაქვეითებას, განსაკუთრებით ხანდაზმულებში. 80 წელს მიტანებულ ადამიანს სჭირდება ორჯერ უფრო მეტი განათება 20 წლის ადამიანთან შედარებით მხედველობის ხარისხის შესანარჩუნებლად. როდოფსინის (ნივთურება, რომელიც გვხვდება ჩხირებში და პასუხისმგებელია დაბალი განათების პირობებში მხედველობაზე) რაოდენობასა და ხარისხში ცვლილებები სავარაუდოდ უნდა წარმოადგენდეს სიბნელისადმი დაქვეითებული ადაპტაციის მიზეზს. ვიტამინი A-ს ნაკლებობა შეიძლება იყოს აღნიშნული ფენომენის მიზეზი ნებისმიერი ასაკის ადამიანებში.

გლაუკომა წარმოადგენს სიბრმავის რიგით მეორე მიზეზს და ხასიათდება თვალის შიგნით წნევის მომატებით 12-20 მმ.ვცხ.სვ-ის ფარგლებში, რომელსაც თან სდევს ბადურის განგლიური უჯრედების და მხედველობის ნერვის აქსონების კვდომა. ოჯახური ანამნეზი გლაუკომის რისკ-ფაქტორია, აღმოჩენილია რამდენიმე გლაუკომასთან ასოცირებული გენი. გლაუკომის უმეტესი ფორმა უკავშირდება სითხის გარეთ გამოდინების დარღვევას. პირველადი ღია კუთხის გლაუკომა ყველაზე ხშირად დაფიქსირებული ფორმაა და უკავშირდება ტრაბეკულური ბადის ცვლილებებს. ქრონიკულად მომატებული თვალისშიდა წნევა იწვევს ბადურის განგლიების კვდომას და მხედველობის ნერვის დეგენერაციულ ცვლილებებს, რასაც თან სდევს პერიფერიული მხედველობის კარგვა, შემდგომ კი ცენტრალური მხედველობის დარღვევა და სიბრმავე. მკვეთრად მომატებულმა წნევამ კი შეიძლება გამოიწვიოს სიბრმავე რამდენიმე საათისა და დღეში. მხედველობის სიმახვილის კარგვა არის მხედველობის ნერვზე ზენოლის შედეგი, რომელიც ითვლება, რომ ბლოკავს ციტოპლაზმის ნაკადს მომდინარეს ბადურის ნეირონების სხეულებიდან ტვინში შემავალი პერიფერიული მხედველობის ნერვის ბოჭკოებისკენ. საკვები ინგრედიენტების ნაკლებობა, იშემია, ოქსიდაციური სტრესი დაკავშირებული მიტოქონდრიულ დარღვევებთან, ანთების ციტოკინები, ჭარბი აპოპტოზი და შეცვლილი იმუნური მექანიზმები შეიძლება გახდეს პროცესში ჩართული ნეირონების კვდომის მიზეზი. თავიდან სიმპტომები არ ვლინდება. წნევის მატებასთან ერთად იწყება ტკივილი, იკარგება პერიფერიული მხედველობა და საბოლოოდ ეს გადაიზრდება მხედველობის კარგვაში. მისი ადრეული აღმოჩენა და მკურნალობა შესაძლებელს ხდის ნეიროპათიისა და მხედველობის დარღვევის პრევენციას. ამიტომ, მნიშვნელოვანია სკრინინგული პროგრამების დანერგვა ფარული შემთხვევების გამოვლენის მიზნით. გლაუკომის მკურნალობისას ხშირად გამოიყენება თვალის სამკურნალო წვეთები სითხის სეკრეციის შესამცირებლად ან უკუშენოვის გასაძლიერებლად. ქირურგიული ჩარევა შეიძლება

გახდეს საჭირო ტრანსპორტებში ღია სივრცის უზრუნველსაყოფად, რის ხარჯზეც შესაძლებელი იქნება წნევის შემცირება. ნეიროპროტექციული მკურნალობა ამჟამად კვლევის საგანია.

ბადურის ჩამოშლა მხედველობის დარღვევის და სიბრმავის ხშირი მიზეზია. მისი რისკ-ფაქტორებია ბადურის ხვრელის და მინისებრი სხეულის-ბადურის მთლიანობის დარღვევა. სითხე (ექსუდაციური, ჰემორაგიული ან მინისებრი სხეული) აცალკევებს ფოტორეცეპტორებს ბადურის პიგმენტური ეპითელიუმისგან. გაცალკევება არღვევს გარე ბადურაში ჟანგბადის მიწოდებას და მის კვებას დიფუზიის მანძილის გაზრდის გამო. ასევე ირღვევა კომუნიკაცია პიგმენტურ ეპითელსა და ფოტორეცეპტორებს შორის. რეგმატოგენული (**Rhegmatogenous**) ბადურის ჩამოშლა (მინისებრი სხეული-ბადურის ტრაქციის გამო ბადურის მთელი სისქე ზიანდება) ბადურის ჩამოშლის ყველაზე ხშირი ფორმაა. მისი გამომწვევი მიზეზია ბროლის ექსტრაქცია, მძიმე მიოპია, ასაკთან შეჭიდული დეგენერაცია, მინისებრი სხეული-ბადურის ტრაქცია და ტრავმა. ფიბროზული გარსის შეკუმშვას შეუძლია ასევე ბადურის შრეების ტრაქციული დაშორება, როგორც ეს ხდება ხოლმე პროლიფერაციული დიაბეტური რეტინოპათიის დროს. მკურნალობა გულისხმობს დაუყოვნებლივ ჩარევას ბადურის ადგილზე დასაბრუნებლად (მისანებებლად).

ასაკობრივი მაკულური დეგენერაცია (**AMD**) არის მძიმე და შეუქცევადი მხედველობის კარგვა და წარმოადგენს ცენტრალური სიბრმავის ძირითად მიზეზს ასაკოვან ადამიანებში. მისი რისკ-ფაქტორებია ხანდაზმული ასაკი, ჰიპერტენზია, თამბაქოს მოხმარება, შაქრიანი დიაბეტი, ადრე კატარაქტაზე ჩატარებული ოპერაცია და **AMD**-ის ოჯახური ანამნეზი. დეგენერაცია, როგორც წესი, ვლინდება **60** წელზე მეტი ასაკის ადამიანებში.

განარჩევნ მის ორ ფორმას: ატროფიული (მშრალი, არაექსუდაციურ-გეოგრაფიული ატროფია) და ნეოვასკულური (სველი, ექსუდაციური) ატროფიული ფორმა უფრო ხშირია და უფრო ნელა პროგრესირებადი ანთებაა და იწვევს ლიპოფუსციინის (ლიზოსომულ პიგმენტური ნარჩენი) და დრუზენის (წყალი ნარმოქნილი ფოტორეცეპტორებიდან) დაგროვებას ბადურაში. მასთან დაკავშირებული სიმპტომებია ღამით ხედვის გაძნელება და კითხვის შეუძლებლობა. ნეოვასკულური ფორმა მოიცავს დრუზენის და ლიპოფუსციინის დაგროვებას, ქოროიდული სისხლძარღვების პათოლოგიურ ზრდას, სისხლის და შრატის გაჟონვას, რეტინის მოცილებას, ფიბროვასკულურ დანაწიბურებას, ფოტორეცეპტორების კარგვას და ცენტრალური მხედველობის უფრო მძიმე და სწრაფ კარგვას. სველი **AMD**-ის მკურნალობა მოიცავს ინტრავასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის (**anti-VEGF**) ინექციებს; ახალი მკურნალობის მეთოდები ეხლა კვლევის საგანია. ორი კაროტინოიდი, ლუტეინი და ზეაქსანტინი, არის ანტიოქსიდანტები, რომელიც შერჩევით გროვდება მაკულაში. ლუტეინისა და ზეაქსანტინის დანამატებმა შეიძლება გააძლიეროს მხედველობა ადრეულ მშრალ **AMD**-ში.

აკომოდაციის მხრივ ცვლილებები

აკომოდაცია არის პროცესი, რომლის დროსაც ბროლის სისქე იცვლება წამწამოვანი კუნთების შეკუმშვის ხარჯზე. აკომოდაცია საჭიროა ნათელი მხედველობისთვის და წარმოებს ოკულომოტორული ნერვის (კრანიული ნერვი III) საშუალებით. წნევა, ანთება და ოკულომოტორული ნერვის დაავადება შეიძლება გახდეს აკომოდაციის მხრივ ცვლილების მიზეზი. სიმპტომები მოიცავს დიპლოპიას, გადღაბნილ მხედველობას და თავის ტკივილს. აკომოდაციის კარგვა იწყება **45-50** წლის ასაკში და ცნობილია პრესბიოპიის სახელით. ეს არის მდგომარეობა, რომლის დროსაც მხედველობის ბროლი დიდდება, უფრო უხეში ხდება და კარგავს ელასტიურობას წამწამოვანი კუნთების შეკუმშვის საპასუხოდ. უმთავრესი ნიშანია ახლო ხედვის დაქვეითება, რაც ადამიანს აიძულებს საკითხავი დაიკავოს მკლავის მანძილზე. პრესბიოპიის კორექცია შესაძლებელია საკითხავი სათვალის შერჩევით ან ბიფოკალური ლინზების გამოყენებით, აკომოდაციური ინტრაოკულური ბროლის გამოყენებით ან ქირურგიული ჩარევით.

რეფრაქციის მხრივ ცვლილებები

რეფრაქციის მხრივ ცვლილებები წარმოადგენს მხედველობის პრობლემების ყველაზე ხშირ მიზეზს. რეფრაქციის კუთხით ხარვეზები გამონვეულია ცვლილებებით რქოვანას გამრუდების, ბროლის ფოკუსირების ძალის და თვალის სიგრძის მხრივ. ძირითადი სიმპტომებია გადღაბნი-

ლი მხედველობა და თავის ტკივილი. განასხვავებენ სამ ძირითად ტიპს: მიოპია, ჰიპეროპია და ასტიგმატიზმი.

მიოპიის დროს (ახლომხედველობა) თვალის კაკალის ღერძი გრძელდება და შორს ობიექტების ყურებისას სინათლის სხივები ეცემა ბადურის წინ, რაც იწვევს გადაბნულ მხედველობას, მიზეზი დაუდგენელია. კორექციისთვის საჭიროა ჩაზნექილი ლინზის გამოყენება. მიოპია საჭიროებს სათვალის ხშირ ცვლას, რადგან თვალის კაკლის ღერძი ბავშვობაში იცვლება. მიოპია არის ბადურის ჩამოშლის, კატარაქტის და გლაუკომის განვითარების რისკ-ფაქტორი.

ჰიპეროპიის დროს (შორსმხედველობა), თვალის კაკალის ღერძი მოკლეა და სინათლის სხივები ეცემა ბადურის უკან, როდესაც ადამიანი ახლომდებარე საგნებს უყურებს. ასტიგმატიზმი გამოწვეულია რქოვანას არაერთგვაროვანი გამრუდებით. ასტიგმატიზმის დროს სინათლის სხივები არათანაბრად იხრება და ბადურაზე სხვადასხვანაირად ეცემა. ასტიგმატიზმი შეიძლება მიოპიასთან, ჰიპეროპიასთან ან პრესბიოპიასთან ერთად აღინიშნებოდეს. ჰიპეროპია კორექტირდება ამონიქილი ლინზით ან ლაზერული რეფრაქციული ქირურგიით.

ფერების გარჩევის კუთხით ცვლილებები

ასაკის მატებასთან ერთად ფერების აღქმა სუსტდება ასაკის მატების დროს ბროლის პროგრესირებადი გაყვითლების გამო. ყველა ფერის ინტენსივობა კლებულობს, თუმცა განსაკუთრებით ეხება ცვლილება მწვანე და ლურჯ ფერს. ფერების ხედვის გაუარესება განსაკუთრებით სწრაფად ვლინდება შაქრიანი დიაბეტის მქონე ინდივიდებში.

ფერების ხედვის პათოლოგია ასევე შეიძლება გამოწვეული იქნას ფერების მიმართ სიბრმავეთ, მემკვიდრეობით მიღებული პათოლოგია. ფერების სიბრმავე ძირითადად არის X-შეჭიდული რეცესიული მახასიათებელი, რომელიც აზიანებს პოპულაციის 6%-8%-ს და მდედრობითი სქესის პოპულაციის 0,5%-ს. თუმცა სხვადასხვა ტიპის ფერების სიბრმავე არსებობს, მაგრამ ყველაზე ხშირია ის შემთხვევები, როდესაც ინდივიდები ვერ არჩევენ წითელს მწვანე ფერისგან. უფრო მძიმე შემთხვევათა უმეტესობაში ინდივიდები განარჩევენ მხოლოს რუხ, შავ და თეთრ ფერს.

მხედველობითი დარღვევების გამომწვევი ნევროლოგიური დარღვევები

სხვადასხვა ნევროლოგიური პათოლოგია შეიძლება იწვევდეს მხედველობის პათოლოგიას. მხედველობა შეიძლება დაირღვეს მხედველობის გზის ნებისმიერ მონაკვეთზე, რაც იწვევს მხედველობის ველის მრავალფეროვან დეფექტებს. მხედველობის ცვლილება ყოველთვის არ იწვევს მხედველობის დეფექტს ან სიბრმავეს მთელ მხედველობით ველში; ჰემიანოპსია არის ტერმინი რომელიც აღწერს მხედველობის ნახევარში მხედველობის დეფექტის არსებობას. მხედველობის ნერვის ანატომიის გამო მხედველობის ნერვის დაზიანება შეიძლება იწვევდეს იფსილატერალურ (იმავე მხარე) სიბრმავეს ნორმალური კონტრალატერალური (მოპირდაპირე მხარე) მხედველობის ველში. მხედველობის ჯვარედინის დაზიანება (X-ის ფორმის მხედველობის ნერვების გადაჯვარედინება) ხშირად გამოწვეულია ათეროსკლეროზული იშემიით ან ტრავმული დაზიანების ან ანევრიზმის გარედან ზეწოლით დაზიანების ლოკაციის შესაბამისად. აღნიშნული დეფექტები მრავალფეროვანია მხედველობის ხიაზმის, ნერვული ბოჭკოები თითოეული ბადურის მედიალური ნახევრიდან ცალკეედება ლატერალური ნახევრისგან და შედის მოპირდაპირე მხედველობის ტრაქტში.

მხედველობის გზის ნორმალური სტრუქტურიდან გამომდინარე, ერთი მხედველობის ტრაქტის დაზიანება იწვევს ჰომონიმურ ჰემიანოფსიას (მხედველობის სრული კარგვა ერთი თვალის შიდა ნახევარში და მეორე თვალის გარე ნახევარში). ამგვარად, თუკი მარცხენა მხედველობის ტრაქტის დაზიანება ხდება, ინდივიდს უვლინდება მარჯვეთა თვალის მედიალურ (შიდა) ველში და მარცხენა თვალის ლატერალურ (გარე) ველში. თუკი მხედველობის ტრაქტზე კომპრესია ასიმპტომურია, წარმოიქმნება შეუსაბამო (ან არათანაბარი) ჰომონიმური დეფექტი. ერთ მხარეს მხედველობის radiation, ანუ განსხივების დაზიანება (მხედველობის გზა შიდა კაფსულაში, ტემპორალურ წილსა და კეფის წილში) ასევე იწვევს ჰომონიმურ (იმავე ველში) დეფექტს. ძირითადი დაზიანება მხედველობის radiation-ში იწვევს ჰომონიმურ ჰემიანოფსიას. მცირე დაზი-

ანებამ შეიძლება გამოიწვიოს ზედა კვადრატის ჰომონიმური დეფექტი. ზოგადად, დეფექტები იგივე ზომისაა ორივე თვალში. როდესაც ჰომონიმური ჰემიანოფსია გამოწვეულია კეფის წილის დაზიანებით, ჰემიანოფსიის არე გაყოფილია. მიუხედავად იმისა, რომ მხედველობის სიმახვილე შეიძლება დარჩეს შეუცვლელი, სიტყვების დაჯგუფების შეუძლებლობის გამო კითხვა გართულებულია.

პაპილედემა არის მხედველობის ნერვის დვრილის შემუპება მისი თვალის კაკალში შესვლის წერტილში. პაპილედემას იწვევს თავის ქალას შიდა წნევის მომატება (მაგ., თავის ტვინის სიმსივნე, ინტრაკრანიალური ჰემორაგია, ჰიდროცეფალია). სუბარაქნოიდული სივრცე თავის ტვინში გრძელდება მხედველობის ნერვის გარსში. ცერებროსპინალური სითხის (CSF) წნევა მატულობს, წნევა გადაეცემა მხედველობის ნერვს და მხედველობის ნერვის გარსი იწვევს ნერვის კომპრესიას და აფერხებს აქსოპლაზმურ გადაცემას. აღნიშნული იწვევს აქსოპლაზმური სუბსტანციების დაგროვებას lamina cribrosa დონეზე (ბადისებრი სტრუქტურა სკლერაში, სადაც ბადურის ნერვები გამოდის თვალიდან და ქმნის მხედველობის ნერვს), რაც იწვევს მხედველობის დისკის დამახასიათებელ შემუპებას. მოჰყვება ფიზიოლოგიური ცენტრის ობლიტერაცია (ნათელი ადგილი, რომელიც ჩვეულებრივ მდებარეობს ოპტიკური დისკის ცენტრში, ნერვის ბოჭკოების გასვლის ადგილას). მოგვიანებით მხედველობის დისკი იზრდება გარშემორტყმული ბადურის დონის ზემოთ და კიდეები იდლაბნება და ძნელდება მათი გარჩევა. მძიმე შემუპების დროს, ჰემორაგია და თეთრი ექსუდაციური ლაქები ერტყმის გარს დისკის კიდეებს. შემუპებული ნერვები აწევა ბადურის მცირე ვენებს, რაც იწვევს ვენურ შეგუბებას და შემუპებას. ხშირად ვლინდება თავის ტკივილი და შესაძლოა მხედველობის მხრივ ცვლილებებიც, გადაღბნილი მხედველობა ან მხედველობის ველის შეზღუდვა.

სმენა

გარეთა სასმენი არხი გარშემორტყმულია თავის ქალას ძვლებით. არხი იხსნება (მეატუსი) პირდაპირ დვრილისებური მორჩის ზემოთ. ჰაერით ამოვსებული სინუსები, რომელთაც დვრილისებური ჰაერის უჯრედები ეწოდებათ, მოთავსებულია დვრილისებურ მორჩში და განაპირობებს ხმოვან კავშირს გარე და შუა ყურს შორის. მასტოიდეური ჰაერის უჯრედები კომუნიკაციაშია შუა ყურის ჰაერის ღრუში მასტოიდეურ კამერაში (antrum).

ყური

ყური სამ ნაწილად იყოფა: 1) გარე ყური, ჩართული მხოლოს მოსმენის პროცესში, 2) შუა ყური ჩართული მხოლოდ მოსმენაში და 3) შიდა ყური ჩართული, როგორც მოსმენის პროცესში ასევე წონასწორობის დაცვაში. გარე ყური შედგება ყურის ნიჟარისგან pinna (auricle), რომელიც ყურის ვიზუალური ნაწილი და გარეთა სასმენი არხისგან, მილი რომელიც მიერმართება შუა ყურისკენ. ბგერის ტალღა შედის გარეთა სასმენ არხში ეჯახება დაფის აპკს (ყურის ბარაბანს) და იწვევს მის რხევას (ვიბრაციას). ტიმპანური მემბრანა გამოყოფს გარე ყურს შიდა ყურისგან.

შუა ყური შედგება ტიმპანური ღრუსგან, პატარა კამერა ტემპორალურ (საფეთაქლის) ძვალში სამი ოსცილა (პატარა ძვალი ცნობილი სახელებით მალეუსი (ჩაქუჩი), ინკუსი (გრდემლი) და სტეპსი (უზანგი)), რომელიც გადასცემს ვიბრაციას ტიმპანური მემბრანიდან შიდა ყურში. როდესაც ტიმპანური მემბრანა მოძრაობს, ჩაქუჩის ძვალი მოძრაობს მასთან ერთად და გადასცემს ვიბრაციას გრდემლის ძვალს, რომელიც თავის მხრივ გადასცემს უზანგის ძვალს. უზანგი იპრესება ოვალური ფანჯრის პირდაპირ (პატარა მემბრანა შიდა ყურის). ოვალური ფანჯრის მოძრაობას მოძრაობაში მოყავს შიდა ყურის სითხე.

ევსტაქის (ფარინგოტიმპანური) მილი აერთებს შუა ყურს ცხვირ-ხახასთან. ჩვეულებრივ, ბრტყელი და დახურული მილი იღება სწრაფად ყლაპვის ან მთქნარების ფონზე და ამით თანაბრდება წნევა შუა ყურსა და ატმოსფეროს შორის. გათანაბრებული წნევა აძლევს ტიმპანურ მემბრანას თავისუფლად ვიბრაციის საშუალებას. ევსტაქის მილის შუა ყურის ლორწოვანი უკავშირდება ცხვირ-ხახის ლორწოვანს.

შიდა ყური წარმოადგენს ლაბირინთის osseous-ების სისტემას (ძვალი, ლაბირინთის მსგავსი კამერები) ივსება სითხით, რომელსაც პერილიმფა ეწოდება. ლაბირინთის ძვლოვანი ნაწილი იყოფა კოხლეარულ, ვესტიბულურ და ნახევრადწრიულ არხებად. პერილიმფაში შენონილია

ენდოლიმფით სავსე მემბრანული ლაბირინთი, რომელიც ძირითადად მიჰყვება ძვლოვანი ლაბირინთის ფორმას.

კოხლეარული ნაწილი შიგნით არის კორტის ორგანო, რომელიც შეიცავს წამწამოვან უჯრედებს (სმენის რეცეპტორები). ბგერით ტალღებს, რომელიც აღწევს ლოკოკინამდე ტიმპანური მემბრანის, სასმენი ძვლების და ოვალური ფანჯრის ვიბრაციის გზით, მოძრაობაში მოყავთ კოხლეარული სითხე. ბაზილარულ მემბრანაზე რეცეპტორული უჯრედები სტიმულირდება მისი წამწამოვანი ნაწილის მოძრაობისას მათი მოხრისა და გაშლის საშუალებით. მოხდება თუ არა სტიმულირება, წამწამოვანი უჯრედები გადასცემს იმპულსებს კოხლეარულ ნერვის გავლით თავის (ვესტიბულოკოხლეარული ნერვის ნაწილი) ტვინის სმენით ნაწილს, ტემპორალურ წილში, სადაც უკვე ხდება სმენითი ინფორმაციის ინტერპრეტირება. სმენის მიმართულება კონტროლდება ბგერის წყაროს მდებარეობის კუთხით ორივე ყურთან მიმართებაში და ნეირონების ჯგუფში გამტარობის აქსონალური დაგვიანებით.

შიდა ყურის ნახევარწრიული არხები და ვესტიბულური აპარატი შეიცავს წონასწორობის რეცეპტორებს. ნახევარწრიულ არხებში დინამიური წონასწორობის რეცეპტორები რეაგირებს მოძრაობის მიმართულებაზე, თითოეულ ამ არხში მდებარეობს *crista ampullaris* (ამპულარული ნაწილის ქედი), რეცეპტორული რეგიონი შემდგარი ჟელატინისებრი გუმბათი, რომელიც დაფარულია წამწამოვანი უჯრედებით. როდესაც ხდება თავის ტრიალი, ენდოლიმფა არხში ჩამორჩება მოძრაობას და იწყებს გადაადგილებას თავის მოძრაობის საწინააღმდეგო მიმართულებით. წამწამოვანი უჯრედები სტიმულირდება და იმპულსები გადაეცემა ვესტიბულური ნერვით (ვესტიბულოკოხლეარული ნერვის ნაწილი) ნათხემს.

შიდა ყურში არსებული ვესტიბულური აპარატი მოიცავს მაკულას, სტატიკური წონასწორობის დაცვისთვის აუცილებელ რეცეპტორებს. თავის მოძრაობისას, ოტოლიტები (კალციუმის მარილების მცირე ჩანართები) მოძრაობს ჟელეს მსგავს მასალაში გრავიტაციული მიზიდულობის ცვლილებების საპასუხოდ. ოტოლიტები მოძრაობს ჟელეში, რომელიც, თავის მხრივ, მოქმედებს მაკულაში არსებულ წამწამოვან უჯრედებზე. ამ უჯრედებში ხდება ნერვული იმპულსების წარმოქმნა და გადაეცემა თავის ტვინს. ამგვარად, ყურს შეუძლია არამარტო ფართო რეგისტრის ბგერების მოსმენა, არამედ ასევე ხელს უწყობს წონასწორობის დაცვას მგრძობიარე წონასწორობითი რეცეპტორების საშუალებით.

ასაკის მატება და სმენა

პრესბიოპია არის სმენის კარგვა ხანდაზმულებში. ასაკის მატებით გამოწვეული სმენითი ცვლილებები ხშირია, მნიშვნელოვანი და კარგად გამოხატული ინდივიდუალური ვარიაციებით. 65 წელზე მეტი ასაკის პოპულაციის 30-40%-ში აღინიშნება სმენის კარგვა, რასაც განაპირობებს გენეტიკური და გარემო ფაქტორები. ცვლილებები შეიძლება გამოვლინდეს პერიფერიული ან ცენტრალური სმენითი სისტემის როგორც სტრუქტურულ, ასევე ფუნქციურ კომპონენტებში. შუა და შიდა ყურში აკუმულირებული დაზიანებები, კერძოდ კი თმის უჯრედებში (სენსორული პრესბიოპია) და კოხლეარულ აპარატში (ნერვული პრესბიოპია), გამოწვეულია ისეთი დამაზიანებელი ფაქტორების ზემოქმედებით როგორცაა ხმაური, ანთება, ტოქსინები, ოქსიდაციური სტრესი და ვასკულური დაზიანება (მაგ., ათეროსკლეროზი და შაქრიანი დიბაეტი).

ოტოტოქსიური მედიკამენტებია ანტიბიოტიკები (სტრეპტომიცინი, ნეომიცინი, გენტამიცინი და ვანკომიცინი), დიურეტიკები (ეტაკრინის მჟავა და ფუროსემიდი), ქიმიური საშუალებები (სალიცილატები, ქინინი, ნახშირბადის მონოქსიდი, აზოტის გვარჯილა, დარიშხანი, ვერცხლისწყალი, ოქრო, თამბაქო და ალკოჰოლი) და კიბოს საწინააღმდეგო პრეპარატები (მაგ., ცისპლატინი). ანტიბიოტიკების ენდოლიმფაში კონცენტრაციის მატების გამო, ეს მედიკამენტები ძირითადად იწვევს კოხლეარული და წამწამოვანი უჯრედების დაზიანებას კორტის ორგანოში. დიურეტიკები გავლენას ახდენს სმენაზე ნატრიუმ-კალიუმის ბალანსის დარღვევის ხარჯზე, რაც იწვევს უჯრედგარე სითხის აკუმულირებას და სეკრეტორული უჯრედების მიკროსტრუქტურულ ცვლილებებს. ქინინი, ვერცხლისწყალი და ტყვია აზიანებს სმენასთან ასოცირებულ ნერვულ გზებს, სპინალური განგლიის ჩათვლით, მერვე კრანიალურ ნერვს და კოხლეარულ ბირთვებს.

მაღალი სიხშირის ბგერის სმენის კარგვა უფრო ხშირია და ხელს უშლის ნალაპარაკების გაგებას, განსაკუთრებით მაღალი სიხშირის თანხმომავანი ბგერების (მაგ., ს, შ, ფ). მოსმენა შეიძლება იქნას დაკარგული ორივე ყურში, თუმცა არა ერთდროულად. ბგერების ლოკალიზაციის

დადგენა ცვალებადია მაღალი და დაბალი სიხშირის შემთხვევაში და ქვეითდება ასაკის მატებასთან ერთად. დაბალი სიხშირის ფარგლებში, ბგერის ლოკალიზაცია ისაზღვრება ორივე ყურამდე მისვლის დროით; მაღალი სიხშირის ბგერების შემთხვევაში დამოკიდებულია თვითონ ბგერის ინტენსივობაზე. რადგან ასაკოვნებში უპირველესად ხდება მაღალი სიხშირის ბგერების აღქმის კარგვა, ამიტომ მათ შეიძლება აღენიშნებოდეთ მაღალი სიხშირის ბგერების ლოკალიზაციის დადგენასთან და მეტყველების გაგებასთან დაკავშირებული სირთულეები. კოგნიტიური დარღვევები და სიცოცხლის ცუდი ხარისხი უკავშირდება პრესბიოპიას.

სმენითი დისფუნქცია

ძირითადი პოპულაციის 5-10%-ს აქვს სმენის დარღვევა. მისი ძირითადი ტიპებია გამტარებლობითი სმენის კარგვა, სენსორულნეირონული სმენის კარგვა, შერეული ტიპის კარგვა და ფუნქციური სმენის კარგვა.

გამტარებლობითი სმენის კარგვა

გამტარებლობითი სმენის კარგვა ვლინდება გარეთა ან შუა ყურში ცვლილებით, რომელიც არღვევს გარედან შიგნით ყურში ბგერის გადაცემას. გამტარებლობითი სმენის კარგვა ვლინდება ჰაერის გატარებაში წინააღმდეგობის არსებობის ფონზე. მდგომარეობა, რაც ძირითადად იწვევს სმენის კარგვის ამ ტიპს, შეიძლება იყოს ყურის გოგირდოვანი საცობი, ყურის არხში მოხვედრილი უცხო სხეულები, შუა ყურის კეთილთვისებიანი სიმსივნეები, გარე სასმენი მილის ან შუა ყურის კარცინომა, ვესტაქის მილის დისფუნქცია, შუა ოტიტი, მწვავე ვირუსული შუა ოტიტი, ქრონიკული ჩირქოვანი შუა ოტიტი, ქოლესტეატომა და ოტოსკლეროზი (სკლეროზული ძვლის არსებობისას ტერფის მობილობის დაქვეითება).

გამტარებლობითი სმენის კარგვის სიმპტომებია სმენის დაქვეითება და რბილი ხმით საუბარი. ბგერა რბილია, რადგან ხშირად ინდივიდს ესმის სხვისი ნალაპარაკები ძვლების გზით გადაცემის გამო როგორც მაღალი ბგერა. ამასთან, რადგან მიზეზი უცნობია, ინდივიდი ხშირად უკეთ გეგულობს ხმაურიან გარემოში დალაპარაკებას და არა წყნარ გარემოში (ამ მდგომარეობას უწოდებენ *paracusia willisiana*-ს, ანუ ვილიზიის პარაკუზიას). მკურნალობა გულისხმობს გამომწვევი მიზეზის მკურნალობას, რაც აუმჯობესებს სმენასაც და ცხოვრების ხარისხსაც.

სენსორონერვული სმენის კარგვა

სენსორონერვული სმენის კარგვა გამოწვეულია კორტის ორგანოს ან მისი ცენტრალური კავშირების დაზიანებით. სმენის კარგვა შეიძლება იყოს თანდათანობითი ან გამოვლინდეს ერთბაშად. მდგომარეობა, რომელიც ხშირად იწვევს ამ სახის სმენის კარგვას, მოიცავს თანდაყოლილ და მემკვიდრეობით ფაქტორებს, ხმაურის ზეგავლენას, ასაკის მატებას, მენიერის დაავადებას, ოტოტოქსიურობას (იხილეთ მედიკამენტები ასოცირებული პრესბიოპიასთან) და სისტემური დაავადებები (სიფილისი, პეჯეტის დაავადება, კოლაგენური დაავადება, შაქრიანი დიაბეტი). თანდაყოლილი და ნეონატალური სენსორონერვული სმენის კარგვა შეიძლება გამოწვეული იყოს დედის მიერ გადატანილი ნითურით, ციტომეგალოვირუსით, ოტოტოქსიური პრეპარატებით, ნაადრევი მშობიარობით, ტრავმული მშობიარობით, ნაყოფის ერთრობლასტოზით და თანდაყოლილი მემკვიდრეობითი დარღვევებით. დიაგნოზი ხშირად ისმება მაშინ, როდესაც აღინიშნება დაგვიანებული მეტყველება. მკურნალობა მოიცავს სმენის კუთხით დახმარებას და კონსულტაციურ იმპლანტების გამოყენებას. გენური თერაპია და ალოტრანსპლანტაცია ღეროვანი უჯრედების კვლევის საგანია.

შერეული სმენის კარგვა

შერეული სმენის კარგვა გამოწვეულია გამტარებლობითი და სენსორონერვული კარგვის კომბინაციით.

ფუნქციური სმენის კარგვა

ფუნქციური სმენის კარგვა ვლინდება არაორგანული მიზეზის გამო. ინდივიდი არ რეაგირებს ხმაზე და ჩანს რომ არ ესმის. ფუნქციური სმენის კარგვა სავარაუდოდ გამოწვეული უნდა იყოს ემოციური და ფიზიოლოგიური ფაქტორებით. ის იშვიათად ვლინდება.

ყურის ინფექციები გარეთა აპარატის ოტიტი

გარეთა ოტიტი არის გარეთა სასმენი არხის ანთება ინფექციის ფონზე ან მის გარეშე და შეიძლება მოიცავდეს გარე ყურის ნაწილებს. ის ხშირად მწვავეა და არა ქრონიკული. რეგულარული ცურვა წარმოადგენს რისკ-ფაქტორს, ჩვეული მუშავა გარემო ცვლილება, გოგირდის გამონადენის ნაკლებობა. და ეპითელის ტრამეული დაზიანება შეიძლება იყოს უფრო ბაქტერიული და ნაკლებად სოკოვანი ანთების მიზეზი. ყველაზე ხშირი გამომწვევებია *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, და *Staphylococcus aureus*. ინფექცია ჩვეულებრივ მოჰყვება ხოლმე სინოტივის გახანგრძლივებულ ზემოქმედებას (მცურავის ყური). ანთების ადრეული ნიშნებია შეშუპება, უსიამოვნო შეგრძნება და ქავილი სუფთა გამონადენით, რაც პროგრესირებს ჩირქოვან გამონადენში და ახდენს მილის ობსტრუქციას. მკურნალობა გულისხმობს ტოპიკურ ანტიბიოტიკებისა და სტეროიდების გამოყენებას.

შუა ყურის ანთება

შუა ყურის ანთება, ინფექციური გენეზის წარმოადგენს ხშირ ინფექციას ჩვილებსა და ბავშვებში. შუა ოტიტი არის ექიმთან ვიზიტების ძირითად მიზეზი, რომელთა 50% უკავშირდება 5 წლამდე ასაკის ბავშვების საჭიროებებს. უმეტეს ბავშვებს სამი წლის ასაკისთვის უვლინდებათ ერთი ასეთი ინფექციის ეპიზოდი. ყველაზე ხშირი პათოგენებია *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, და *Staphylococcus aureus*. სასუნთქი გზების ვირუსები ასევე შეიძლება იყოს შუა ოტიტის გამომწვევი. ამ პათოლოგიის გამოვლინებას ხელს უწყობს ალერგია, სინუსიტი, სასის სუბლორნოვანის ნაპრალი, ადენოიდური ჰიპერტროფია და იმუნიტეტის დეფიციტი. ძუძუთი კვება დამცავი ფაქტორია.

მწვავე შუა ოტიტი (AOM) ასოცირდება ყურის ტკივილთან, ცხელებასთან, ტიმპანური მემბრანის (დაფის აპკის) ანთებასა და შუა ყურში სითხის არსებობასთან. ტიმპანურ მემბრანაში ცვლილება პროგრესირებს ერთეულოვან გაუმჭვირვალე სითხის დაგროვებამდე. AOM-ის მზარდი პრევალენტობა გამოწვეულია მეტიცილინ-რეზისტენტული მიკროორგანიზმებით. შუა ოტიტი გამონადენით (OME) გულისხმობს სითხის დაგროვებას შუა ყურში მწვავე ინფექციის სიმპტომების გარეშე. მკურნალობა გულისხმობს ანტიბიოტიკოთერაპიას AOM-დან გამომდინარე, განსაკუთრებით 2 წლამდე ასაკის ბავშვებსა და ახალგაზრდებში. AOM-ის ინციდენსის შემცირება თან სდევს მცირეწლოვან ბავშვებში ბაქტერიული და ვირუსული ვაქცინების ფართოდ გამოყენებას, მათ შორის, პნევმოკოკური კონიუგატისა და გრიპის ვაქცინების ჩათვლით.

ქრონიკული შუა ოტიტი (COM) არის განგრძობითი ან რეკურენტული შუა ყურის ინფექცია. ქრონიკული ჩირქოვანი OM (CSOM) უკავშირდება დაფის აპკის პერფორაციას და ჩირქოვან გამონადენს. გამტარობითი სმენის კარგვა ვლინდება შუა ყურის პატარა ძვლებში გამონადენის სიჭარბით, რაც ხელს უშლის ამ ძვლებს დაფის აპკიდან ოვალურ ფანჯარაში ხმოვანი ვიბრაციის ეფექტურად გადაცემაში. სენსორონერული სმენის კარგვა ვლინდება ოვალური ფანჯრის შიგნით ყურში ანთებითი მედიატორების პენეტრაციისას (თან ახლავს კოხლეარში წამწამოვანი უჯრედების კარგვა). ტიმპანური მილის ჩანაცვლება განიხილება ბილატერალური გამონადენის არსებობისას სამი თვის განმავლობაში და მნიშვნელოვანი სმენის კარგვის ფონზე. მასტოიდექტომია კომბინირებული ტიმპანოსტომურ ვენტილაციურ მილთან შეიძლება იყოს საჭირო, როდესაც ფიქსირდება ქოლესტეატომა (კანის ზრდა შუა ყურში ასოცირებული დაფის აპკის პერფორაციასთან). შესაძლო გართულებებია მასტოიდიტი, თავის ტვინის აბსცესი, მენინგიტი და ქრონიკული შუა ოტიტი სმენის კარგვით. ლაპარაკი, მეტყველება და კოგნიტიური დარღვევები შეიძლება დაირღვეს გახანგრძლივებული შუა ყურის გამონადენისას. ეოზინოფილური COM უკავშირდება ბრონქიალურ ასთმასა და ყურის ინფექციის გამომწვევი ბაქტერიებისა და სოკოების მიმართ სენსიბილიზაციით.

სუნი და გემო

ყნოსვითი (olfaction) დისფუნქცია და გემოვნების (gustation) დისფუნქცია შეიძლება ცალ-ცალკე გამოვლინდეს ან ერთად. ყნოსვასა და გემოს შორის მყარი კავშირები უზრუნველყოფს

გემოს მრავალფეროვნების შეგრძნებას. თუკი რომელიმე მათგანი დაირღვევა, გემოს აღქმაც შეიცვლება

ყნოსვა არის კრანიალური ნერვი I (olfactory -ყნოსვის)-ს ფუნქცია და ნაწილობრივ კრანიალური ნერვი V(trigeminal-სამწვერა)-ის ფუნქცია. ყნოსვის რეცეპტორული უჯრედები მოთავსებულია ოლფაქტორის ეპითელიუმზე. შვიდი მასტიმულირებელი საშუალება იქნა გამოყოფილი: 1) ქაფურის, (2) მუშკის (აღმოსავლური სურნელი), (3) ყვავილოვანი, (4) პიტნის, (5) ეთერული, (6) მძაფრი და (7) გაფუჭებული (მყრალი). ყნოსვა მნიშვნელოვანია გარემოს საშიშროებების შესაცნობად, სიამოვნების მისაღებად, ადეკვატური კვებისთვის, სექსუალური ცხოვრებისა და ხასიათის შესანარჩუნებლად.

ყნოსვითი დისფუნქცია მოიცავს ჰიპოსმიას, ანოსმიას, ჰალუცინაციას და პარასმიას. ჰიპოსმია არის შეცვლილი ყნოსვა და ანოსმია არის ყნოსვის სრულად დაკარგვა. ორივე მდგომარეობა უკავშირდება ასაკის მატებას, ნეიროდეგენერაციას და ნიაღვრის დარღვევებსა და თავის ტრავმას. როდესაც ჰიპოსმია ან ანოსმია ვლინდება ორმხრივად, იგი ძირითადად რინიტის (ცხვირის ლორწოვანის ანთება), სინუსიტის, ცხვირის პოლიპების ან თამბაქოს ჭარბი მოხმარების შედეგია. ცალმხრივი ჰიპოსმია ან ანოსმია შეიძლება მიუთითებდეს ერთი ყნოსვის ბოლქვის (ყნოსვის ნერვების ბოლქვის მსგავსი ნაწილი) ან ნერვული ტრაქტის (ყნოსვის ნერვის გზა) კომპრესიაზე, შესაძლოა სიმსივნის ან თავის ტრავმის გამო. ყნოსვითი ჰალუცინაციები წარმოიშევა კორტიკალური ნეირონების ჰიპერაქტიულობის ფონზე და მოიცავს ყნოსვით შეგრძნებებს, რომელიც რეალობაში არც კი არსებობს. ისინი უკავშირდება ტემპორალური წილის გულყრებს და იშვიათად უკავშირდება შიზოფრენიას. პარაოსმია არის პათოლოგიური ანუ გაუკუღმართებული ყნოსვითი შეგრძნება, რომელიც ვლინდება მძიმე დეპრესიის ან პარკინსონის და ალცჰეიმერის დაავადების ფონზე.

გემო არის მრავალი ნერვის ფუნქცია განლაგებული ენაზე, რბილ სასაზე, სასის რკალზე (uvula-ნაქზე), ხახაზე და საყლაპავის ზემო ნაწილში. აქვე მოიაზრება კრანიალური VII ნერვი (სახის) და IX ნერვი (ენა-ხახის). გემოვნების კვირტები-რეცეპტორები (სოკოვანი, ფოთლოვანი და ცირკულარული) მგრძნობიარე თითოეული ძირითადი შეგრძნების მიმართ, განლაგებულია ენის კონკრეტულ უბნებზე და განუწყვეტილად ახლდება.

გემოვნების ძირითადი შეგრძნებებია მჟავე, მარილიანი, ტკბილი, მწარე და უმამი (სურნელოვანი). თითოეული ძირითადი შეგრძნების შესაბამისი მგრძნობიარე გემოვნების კვირტები (რეცეპტორები) განლაგებულია ცირკულარულ, სოკოს ფორმისა და ფოთლისებრ პაპილებზე ენის კონკრეტულ უბნებზე. გემოვნების რეცეპტორები ასევე აღმოჩენილია სასუნთქი გზების გლუვ კუნთებში (მწარე) და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში (მწარე და ტკბილი). მათი ფუნქცია გემოვნების აღქმა არ არის. ფილტვებში ისინი ასტიმულირებს ბრონქოდილატაციას, ხოლო კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში მონაწილეობას იღებენ მეტაბოლური და მონელებითი პროცესების რეგულაციაში.

გემოს მხრივ ცვლილებები შეიძლება გამოწვეული იყოს დაზიანებით, მედიკამენტებით, პირის ღრუს ინფექციებით და ასაკის მატებით. ეს ცვლილებები ასევე შეიძლება უკავშირდებოდეს ყნოსვით დარღვევებს ასოცირებულს ჰიპოკამპის ახლოს უბნების დაზიანებასთან.

ჰიპოგეუზია არის გემოს შეგრძნების დაქვეითება და აგეუზია არის გემოს საერთოდ არარსებობა. აგეუზიის დროს ზიანდება მთელი ენა და ეს შეიძლება თან სდევდეს თავის ტრავმას. ჰიპოგეუზია და აგეუზია ვლინდება ვირუსული რესპირატორული და ორალური ინფექციების დროს. აუტოიმუნური დაავადება (მაგ., სისტემური წითელი მგლურა) და კიბოს დროს ქიმიოთერაპია ცვლის გემოვნებით შეგრძნებებს. გლოსოფარინგეული ნერვის დაზიანება (კრანიალური IX ნერვი, რომელიც აინერვირებს ენის უკანა მესამედს) იწვევს სიმწარის აღქმის უნარის კარგვას. აღნიშნული მოვლენა ვლინდება, რადგან სწორედ სიმწარის რეცეპტორები არის განლაგებული ენის ფუძეზე. სახის ნერვის დაზიანება (კრანიალური ნერვი VII, რომელიც აინერვირებს ენის წინა ორ მესამედს) იწვევს მჟავის, ტკბილისა და მარილიანის შეგრძნების უნარის დაკარგვას. მხოლოდ მწარის შეგრძნება რჩება. აღნიშნული მოვლენა უკავშირდება სიმჟავის, ტკბილისა და მარილიანის რეცეპტორების განლაგებას ენის წინა ნაწილში.

ასაკი მატება, ყნოსვა და გემო

სუნისადმი მგრძნობელობა ასაკთან ერთად სტაბილურად იკლებს. სუნის იდენტიფიკაციაზე ჩატარებული კვლევები მიუთითებს ბავშვობიდან მოზარდობამდე უნარის გაძლიერებაზე და 60

წლის შემდეგ მის დაქვეითებაზე. ყნოსვითი შეგრძნება ქვეითდება ყნოსვითი სენსორული ნეირონებისა და ყნოსვითი ბოლქვის უჯრედების კარგვის ფონზე. კარგვის მექანიზმი თვითონ არ არის დადგენილი. ყნოსვითი მგრძობელობის კარგვა და სუნების ამოცნობის შეუძლებლობა შეიძლება გახდეს მადის დაქვეითების და საკვების არჩევის უნარის დარღვევის მიზეზი, რამაც შეიძლება მიგვიყვანოს მალნუტრიციამდე. აღნიშნული მოვლენა შეიძლება პრობლემური იყოს უსაფრთხოებიდან გამომდინარე, რადგან ადამიანმა შეიძლება ვერ ამოიცნოს გაფუჭებული საკვები და მავნე აირები.

პარაგეუზია არის გემოვნების გაუკუღმართება, რომლის დროსაც სხვადასხვა სუბსტანციები იძენს არასასიამოვნო გემოს. პარაგეუზია ხანდახან უმიზეზოდ ვითარდება ხანდაზმულებში, რაც იწვევს ანორექსიას და არასრულფასოვან კვებას. გემოს შეგრძნების დაქვეითება უფრო თანდათანობით ხდება, ვიდრე ყნოსვის და უკავშირდება ამ უკანასკნელის კარგვას. საგემოვნო თვისებების უფრო მაღალი კონცენტრაცია ხდება საჭირო და ხანდაზმულებს უჭირთ კომბინირებული არომატების გარჩევა. გემოს ცვლილებები ასაკის მატებასთან ერთად ასოცირდება ენაზე სოკოს ფორმის პაპილების რაოდენობის შემცირებასთან და გემოს რეცეპტორების ფუნქციის დარღვევასთან. გემო ასევე შეიძლება დაირღვეს სანერწყვე ჯირკვლების სეკრეტორული ფუნქციის დაქვეითების ფონზე. ამილაზა, რომელიც შედის ნერწყვში, განაპირობებს ტკბილი არომატის აღქმას.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- International Association for the Study of Pain. IASP taxonomy. [Available at] http://www.iasppain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Definitions&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID
- McCaffery M. Nursing practice theories related to cognition, bodily pain and nonenvironment interactions. University of California at Los Angeles Students' Store: Los Angeles, Calif; 1968.
- Waddell G. The back pain revolution. ed 2. Churchill Livingstone: London; 2004.
- Moayedi M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. J Neurophysiol. 2013;109(1):5–12.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science. 1965;150:971
- Mendell LM. Constructing and deconstructing the gate theory of pain. Pain. 2014;155(2):210–216.
- Melzak R. Toward a new concept of pain for the new millennium. Waldman SD. Interventional pain management. Ed 2. Saunders: Philadelphia; 2001.
- Iannetti GD, Mouraux A. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). Exp Brain Res. 2010;205(1):1–12.
- Melzack R. Evolution of the neuromatrix theory of pain. Pain Pract. 2005;5(2):85–94.
- Mickle AD, Shepherd AJ, Mohapatra DP. Sensory TRP channels: the key transducers of nociception and pain. Prog Mol Biol Transl Sci. 2015;131:73–118.
- Todd AJ. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. Nat Rev Neurosci. 2010;11(12):823–836.
- Bourne S, Machado AG, Nagel SJ. Basic anatomy and physiology of pain pathways. Neurosurg Clin N Am. 2014;25(4):629–638.
- Marchand S. The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. Rheum Dis Clin North Am. 2008;34:285–309.
- Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. Curr Opin Support Palliat Care. 2014;8(2):143–151.
- Baeumler PI, et al. Acupuncture-induced changes of pressure pain threshold are mediated by segmental inhibition—a randomized controlled trial. Pain. 2015;156(11):2245–5225.
- Colloca L, Grillon C. Understanding placebo and nocebo responses for pain management. Curr Pain Headache Rep. 2014;18(6):419.

- Fields HL, et al. Central nervous system mechanism of pain modulation. McMahon S, Koltzenburg M. Wall and Melzack's textbook of pain. ed 5. Churchill Livingstone: Edinburgh, Scotland; 2005
- Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest.* 2010;120(11):3779–3787.
- Guo D, Hu J. Spinal presynaptic inhibition in pain control. *Neuroscience.* 2014;283:95–106.
- Lau BK, Vaughan CW. Descending modulation of pain: the GABA disinhibition hypothesis of analgesia. *Curr Opin Neurobiol.* 2014;29C:159–164.
- Ninkovic J, Roy S. Role of the mu-opioid receptor in opioid modulation of immune function. *Amino Acids.* 2013;45(1):9–24.
- Bodnar RJ. Endogenous opiates and behavior: 2009. *Peptides.* 2010;31(12):2325–2359.
- Busch-Dienstfertig M, Stein C. Opioid receptors and opioid peptide-producing leukocytes in inflammatory pain—basic and therapeutic aspects. *Brain Behav Immun.* 2010;24(5):683–694.
- Podvin S, Yaksh T, Hook V. The emerging role of spinal dynorphin in chronic pain: a therapeutic perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2016;56:511–533.
- Lazarus LH, Okada Y. Engineering endomorphin drugs: state of the art. *Expert Opin Ther Pat.* 2014;22(1):1–14
- Perlikowska R, Janecka A. Bioavailability of endomorphins and the blood-brain barrier—a review. *Med Chem.* 2014;10(1):2–17.
- Toll L, et al. Nociceptin/orphanin FQ receptor structure, signaling, ligands, functions, and interactions with opioid systems. *Pharmacol Rev.* 2016;68(2):419–457.

თავი 17

ცვლილებები კოგნიტიურ სისტემაში, თავის ტვინის ჰემოდინამიკასა და მოტორულ ფუნქციაში

ადამიანის კოგნიტიური და ქცევითი ქმედების ადექვატურობა მიიღწევა კოგნიტიურ სისტემაში, სენსორულ სისტემაში და მოტორულ სისტემაში მიმდინარე ინტეგრირებული პროცესებით. თითოეული ამ ფუნქციის დაზიანება არღვევს ადექვატურობის სტატუსს. ამ თავის მიზანს წარმოადგენს წარმოდგენილი კონცეფციისა და პროცესების საშუალებით მოხდეს ნევროლოგიური დისფუნქციის გამოვლინების გაცნობიერება. ზოგიერთი დაავადებები ასევე არის წარმოდგენილი (მაგ., პარკინსონის დაავადება, ჰანტინგტონის დაავადება და ამიოტროფიული ლატერალური სკლეროზი).

კოგნიტიური ფუნქციის უზრუნველყოფისთვის აუცილებელია ნერვული სისტემა: 1) ყურადღების მიქცევაზე პასუხისმგებელი სისტემა, რომელიც უზრუნველყოფს დროთა განმავლობაში მეხსიერების გაბნევასა და შენარჩუნებას; 2) მეხსიერებითი და მეტყველებითი სისტემები რომელთა საშუალებითაც ხდება ინფორმაციის კომუნიკაცია და 3) აფექტური ან ემოციური სისტემა რომელიც ცვლის ხასიათს, ემოციას და სურვილს. ეს ფუნდამენტური სისტემები წარმოადგენს აბსტრაქტული აზროვნების და განსჯის საფუძველს. აბსტრაქციის და განსჯის პროდუქტები ორგანიზებულია და ითარგმნება ქმედებაში ზედამხედველობითი ყურადღებითი ქსელის საშუალებით. ნორმალური ფუნქციონირება ამ სისტემების ვლინდება მოტორული სისტემის გზით და ის ითარგმნება ქცევაში, რაც მათი აზრით აუცილებელია ადამიანური აქტივობისთვის და წარმატებულად არსებობისთვის.

ცვლილებები კოგნიტიურ სისტემაში

სრული ცნობიერება არის საკუთარი თავის და გარემოს აღქმის მდგომარეობა და ამ გარემოზე რეაგირების ერთობლიობა. სრულ ცნობიერებაზე დაყრდნობით ადამიანი რეაგირებს გარეგან გამაღიზიანებელზე სხვადასხვაგვარად. აღქმის დაქვეითებული სტატუსი და პასუხის მრავალფეროვნება ამგვარად მიუთითებს დაქვეითებულ ცნობიერებაზე.

ცნობიერებას ორი განსაზღვრული კომპონენტი აქვს: ემოცია (arousal - სიფხიზლის მდგომარეობა) და ცოდნა (აზროვნების შემადგენელი კომპონენტი). ემოცია რეტიკულური აქტივაციური სისტემით იცვლება და ის არეგულირებს ყურადღების და ინფორმაციის გადამუშავების ასპექტებს და ცნობიერების შენარჩუნებას განაპირობებს. კოგნიტიური ცერებრული ფუნქციები საჭიროებს რეტიკულური სისტემის აქტივობას. ცოდნა ყველა კოგნიტიური ფუნქციის თანამდევია და იცვლება ყურადღების, მეხსიერების, მეტყველების და ზედამხედველობითი სისტემების საშუალებით.

ემოციის ცვლილებები

ემოციის ცვლილებების სიმწვავე შეიძლება განისაზღვროს სტრუქტურული, მეტაბოლური და ფსიქოგენური (ფუნქციური) დარღვევებით.

პათოფიზიოლოგია

ემოციის სტრუქტურული ცვლილებები იყოფა პათოფიზიოლოგიური მდგომარეობის საწყისი ლოკაციიდან გამომდინარე: სუპრატენტორული (კეფის ტენტორიუმის ზემოთ); ინფრატენტორიული (სუბტენტორიული, კეფის ტენტორიუმის ქვემოთ); სუბდურული (მაგარი გარსის - dura mater - ქვემოთ); ექსტრაცერებრული (თავის ტვინის გარეთა) და ინტრაცერებრული (თავის ტვინის ქსოვილში). მას ინვევს ინფექცია, ვასკულური ცვლილებები, სიმსივნე, ტრამფული დაზიანება, თანდაყოლილი პათოლოგიები, დეგენერაციული ცვლილებები, პოლიგენური მახასიათებლები და მეტაბოლური დარღვევები.

სუბრატენტორიალური დარღვევები (კეფის ტენტორიუმის ზემოთ) ინვეს ემოციის ცვლილებებს ლოკალური ან დიფუზური დისფუნქციის ფონზე. დიფუზური დისფუნქცია შეიძლება მომდინარეობდეს თავის ტვინზე ან მის ქვეშ არსებულ თეთრ ნივთიარებაზე ზეგავლენის მქონე პათოლოგიური პროცესებიდან (მაგ., ენცეფალიტი). თავის ტვინის გარეთ, თუმცა თავის ქალის შიგნით დარღვევები (ექსტრაცერებრული) ასევე შეიძლება გახდეს დიფუზური დისფუნქციის მიზეზი (მაგ., ნეოპლაზმის, თავის ტვინის დახურული ტრამვის სისხლის დენით, და სუბდურული ემპიემის ფონზე- ჩირქის დაგროვება). თავის ტვინის სუბსტანციის დარღვევები (ინტრაცერებრული) - სისხლდენა, ინფარქტი, ემბოლია და სიმსივნე, ფუნქციონირებენ უპირველესად როგორც მასა. მსგავსი ლოკალური დესტრუქციული პროცესები პირდაპირ არღვევს თალამური ან ჰიპოთალამური აქტივაციის სისტემის ფუნქციას.

ინფრატენტორული დარღვევები (კეფის ტენტორიუმის ქვემოთ) ინვეს ემოციის დაქვეითებას რეტიკულური აქტივაციის სისტემის (RAS) და მათი გზების (მაგ. სისხლის ან ჩირქის დაგროვება, ნეოპლაზმა, და დემიელინოზებული დარღვევები) პირდაპირი დესტრუქციის გამო ან შეიძლება მოხდეს ტვინის ღეროს (შუა ტვინი, ხიდი, ნათხემი) დაზიანება პირდაპირი ინვაზიით ან სისხლმომარაგების არაპირდაპირი ზეგავლენით. პირდაპირი დესტრუქციის ყველაზე ხშირი მიზეზი არის ცერებროვასკულური დაავადება. დემიელინოზაციური დაავადება, ნეოპლაზმა, გრანულომა, აბსცესი და თავის დაზიანება ასევე შეიძლება იყოს ტვინის ღეროს დაზიანების მიზეზი ქსოვილზე ზენოლის გამო. აღნიშნული ზენოლა შეიძლება გამოვლინდეს ხიდზე ან შუა ტვინზე წნევის ზემოქმედებით RAS სისტემაში ნეირონების იშემიისა და შეშუპების სახით; 2) ნათხემის ზემოთ მიმართული თიაქარის წარმოქმნით ტენტორიალური მონაკვეთის საშუალებით, რის გამოც ხდება ზემო შუა ტვინის და დიენცეფალონის კომპრესია; და 3) ქვემოთ მიმართული თიაქარის წარმოქმნა მცირე ტვინში (ცერებელუმი) დიდი ხვრელის გზით, რაც ინვეს მოგრძო ტვინის კომპრესიას და ჩაჭედვას.

მეტაბოლური ცვლილებები ემოციაში ინვეს ემოციის დაქვეითებას ენერგეტიკული სუბსტანციის მინოდებასთან დაკავშირებული პრობლემების გამო რაც უკავშირდება ჰიპოქსიას, ელექტროლიტურ დისბალანსს ან ჰიპოგლიკემიას. მეტაბოლური დარღვევები გამოწვეული ღვიძლის ან თირკმლების უკმრისობით ინვეს ნეირონების აგზნების მხრივ ცვლილებებს მედიკამენტების და ტოქსინების მეტაბოლიზმისა და მოცილების პროცესის ჩავარდნის გამო. ყველა სისტემური დაავადება რაც საბოლოოდ ინვეს ნერვული სისტემის დისფუნქციას სწორედ მეტაბოლური ცვლილებების კატეგორიაში მოიაზრება.

ფსიქოგენური ცვლილებები ემოციაში (რეაქციის არარსებობა), მიუხედავად იმის რომ არ არის ხშირი, შეიძლება წარმოადგენდეს ფსიქიატრიული დარღვევების მიმანიშნებელ ფაქტორს. მიუხედავად ამკარად გამოხატული ცნობიერების დაკარგვისა, ადამიანი ფიზიოლოგიურად აქტიურია და ნევროლოგიური გასინჯვით ნორმალური რეფლექსები ვლინდება.

კლინიკური გამოვლინებები და შეფასება

ნევროლოგიური ფუნქციის ხუთი ფორმა არის მნიშვნელოვანი შეფასების კუთხით: 1) ცნობიერების დონე; 2) სუნთქვის ხასიათი; 3) გუგების რეაქცია; 4) ოკულომოტორული პასუხი და 5) მოტორული პასუხი. კლინიკური გამოვლინების ფორმების საშუალებით შესაძლებელია თავის ტვინის დისფუნქციის მოცულობის და სიმძიმის დადგენა, რაზე დაყრდნობითაც ფასდება CNS-ის ფუნქციური მდგომარეობის მომატება ან დაქვეითება. განასხვავებენ მეტაბოლური და სტრუქტურული ხასიათის გამოვლინებებს.

ცნობიერების დონე

ცნობიერების დონე ნერვული სისტემის ფუნქციის შესაფასებელი ყველაზე მნიშვნელოვანი მაჩვენებელია და მასში ცვლილება შეიძლება მიუთითებდეს ინდივიდის მდგომარეობის გაუმჯობესებაზე ან გაუარასებაზე. ადამიანი ვინც საღ გონებაზეა და ორიენტირებულია დროში, გარემოსა და სივრცეში ითვლება რომ ცნობიერების უმაღლეს დონეზე იმყოფება. ითვლება რომ ასეთ ადამიანს კოგნიტიური შესაძლებლობების სრულად გამოყენება შეუძლია. ამ ნორმალური საღი მდგომარეობიდან ნებისმიერი დაქვეითება საფეხურებრივად აუარესებს ცნობიერებას

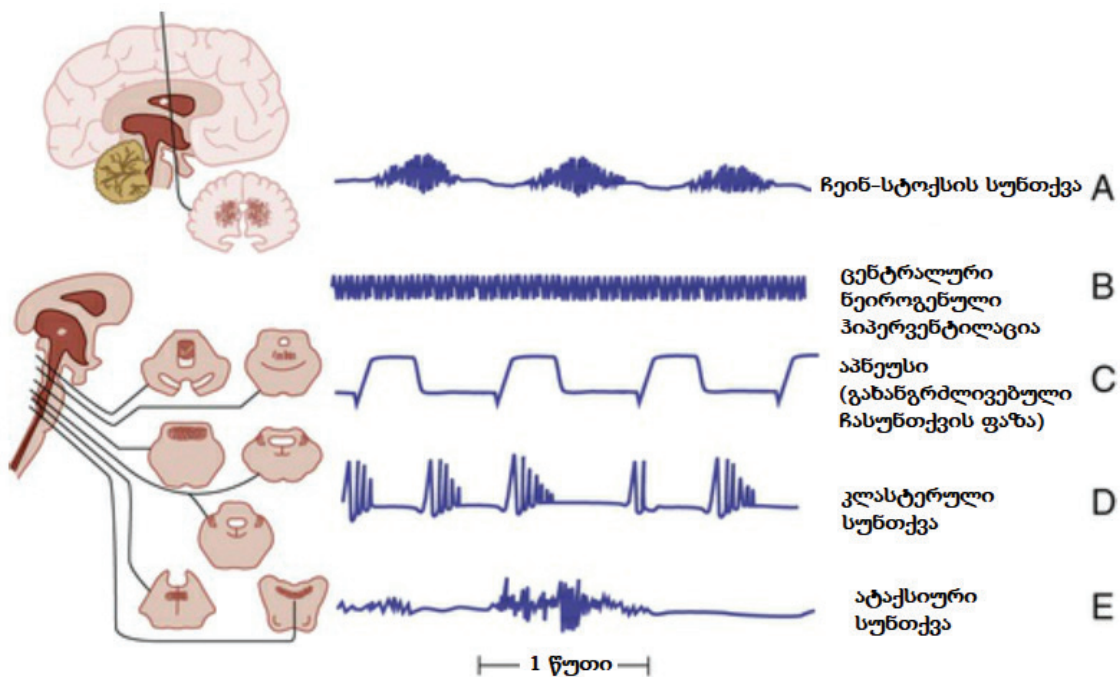
გონების არევიდან და დეზორიენტაციიდან (შეიძლება ორივე ერთად ვლინდებოდეს) კომამდე. თითოეული ეს მდგომარეობა დეფინირებულია.

სუნთქვის ფორმები

სუნთქვის ფორმები იძლევა თავის ტვინის დისფუნქციის დონისა და კომის შეფასების საშუალებას. სუნთქვის ფორმებს შორის განარჩევენ ჰემისფერულ ან ტვინის ღეროს ფორმებს (სურათი 17.1).

სურათი 17.1 დარღვეული სუნთქვის ტიპები

- A - ჩეინ-სტოქსის სუნთქვა შეინიშნება პროენცეფალონის (ნათხემი, თალამუსი, ჰიპოთალამუსი, ჰიპოფიზი, ლიმბური სისტემა, ოფრაქტორული ბოლქვი) და დიენცეფალონის დაზიანებისას.
- B - ცენტრალური ნეიროგენული ჰიპერვენტილაცია უხშირესად გვხვდება მემტაბოლური ენცეფალოპათიების (შუა ტვინი, ხიდი და მოგრძო ტვინი) დაზიანების დროს
- C - აპნეუსი უხშირესად გვხვდება იმ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ ტვინის ხიდის ბილატერალური დაზიანება
- D - კლასტერული სუნთქვა შეინიშნება ტვინის ხიდისა და მოგრძო ტვინის შეერთებისას
- E - ატაქსიური სუნთქვა გვხვდება, როდესაც ზიანდება მოგრძო ტვინის ვენტრალური რესპირატორული ბირთვი



ნორმალურად სუნთქვის დროს წინა ტვინში ნერვული ცენტრი (cerebrum) უზრუნველყოფს სუნთქვის რიტმულობას. როდესაც ცნობიერება უარესდება, უფრო დაბალი ტვინის ღეროს ცენტრები არეგულირებს სუნთქვის ხასიათს, მხოლოდ PaCO_2 დონის ცვლილებაზე დაყრდნობით, რასაც პოსტჰიპერვენტილაციური აპნოე (PHVA) ეწოდება.

ჩეინ-სტოქსის სუნთქვა ეს არის ვენტილაციის პათოლოგიური რიტმი (პერიოდული სუნთქვა) ჰიპერვენტილაციისა და აპნოეს (კრემენდო-დეკრემენდო ფორმა) ეპიზოდების მონაცვლეობით. თავის ტვინის დაზიანების შემთხვევაში PaCO_2 -ის დონის მომატება არის საჭირო ვენტილაციის სტიმულირებისთვის და მისი მატება იწვევს ტაქიპნოეს. PaCO_2 -ის დონე შემდეგ ნორმაზე დაბლა მცირდება და სუნთქვაც ჩერდება (აპნოე), სანამ ნახშირორჟანგი ხელახლა არ დაგროვდება და ისევ არ გამოიწვევს ტაქიპნოეს (იხ. სურათი 17.1). ოპიატების ან სედაციური

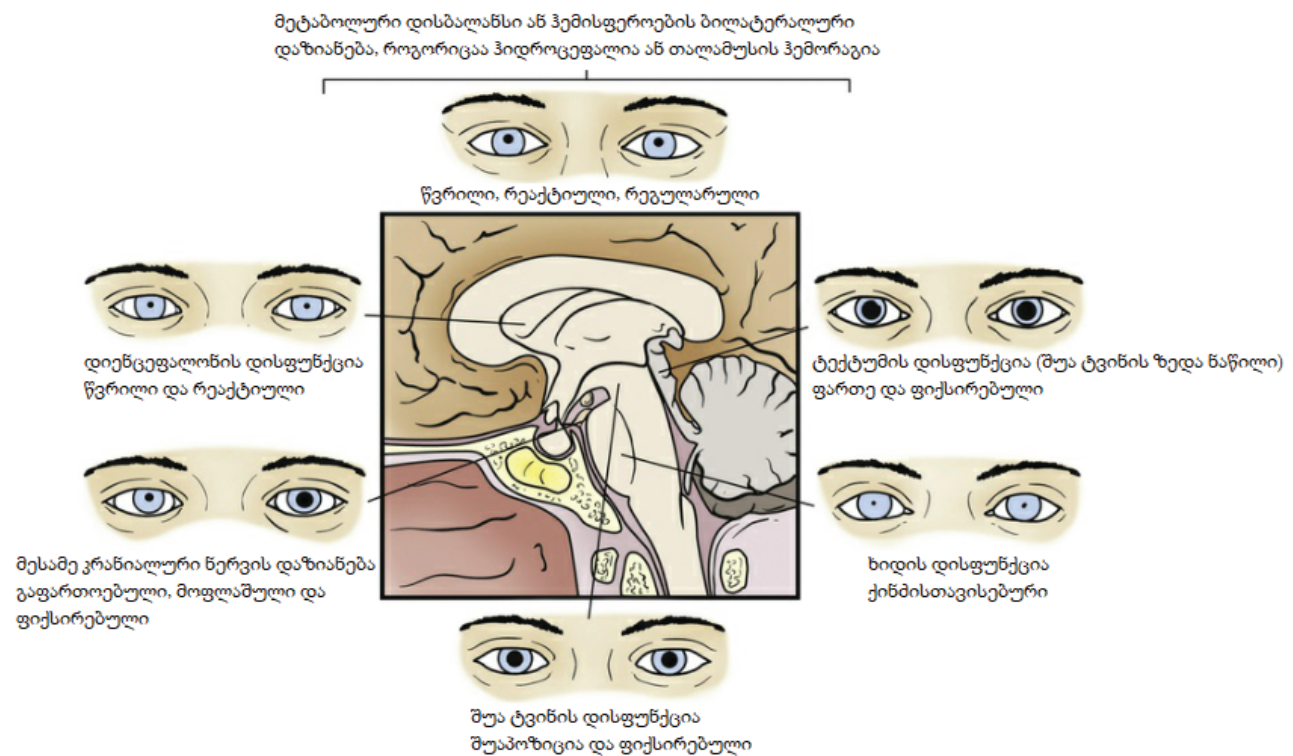
მედიკამენტების დოზის გადაჭარბებისას, სუნთქვის ცენტრი ითრგუნება და სუნთქვითი აქტივობები მცირდება თანდათანობით სანამ სრულად არ გაჩერდება.

ცენტრალური ნეიროგენული ჰიპერვენტილაცია წარმოადგენს სუნთქვის ფორმას გამოწვეულს ცენტრალური ხიდის დაზიანებით. **Apneustic** -აპნეური სუნთქვა ხასიათდება გახანგრძლივებული ჩასუნთქვის და ამოსუნთქვის ფაზებით, გამოწვეული ხიდის ან ზემო შუა ტვინის დაზიანებით. კლასტული რესპირაცია ხასიათდება სუნთქვის სწრაფი პერიოდებით ან თითქმის თანაბარი სიღრმით სუნთქვის კლასტერებით, გამოწვეული შუა ტვინისა ტრამვული დაზიანებით ან კომპრესიით ან ქრონიკული ოპიოიდების მოხმარებით. ატაქსიური რესპირაცია არის არარეგულარული სუნთქვითი აქტივობები აპნოეს გახანგრძლივებული პერიოდებით დაკავშირებული შუა ტვინის დაზიანებასთან (იხ. სურათი 17.1).

გუგის ცვლილებები

ტვინის ღერო რომელიც აკონტროლებს განწყობას დაკავშირებულია გუგების მაკონტროლებელ უბნებთან. ამგვარად გუგების ცვლილებების შეფასება ტვინის ღეროს ფუნქციური მდგომარეობის შეფასების ღირებული საშუალებაა (სურათი 17.2). მაგალითად, მძიმე იშემია და ჰიპოქსია ჩვეულებრივ იწვევს დილატირებულ ფიქსირებულ (ურეაქციო) გუგებს. ჰიპოთერმია განაპირობებს ფიქსირებულ გუგებს.

სურათი 17.2 გუგების მდგომარეობა ცნობიერების სხვადასხვა დონეზე



ზოგიერთი მედიკამენტი უარყოფით გავლენას ახდენს გუგებზე და მათი მონიტორინგი უნდა მოხდეს კომატოზურ მდგომარეობაში მყოფი პაციენტის შეფასებისას. ატროპინის და სკოპოლამინის გაზრდილი დოზები მთლიანად აფართოებს გუგას და აფიქსირებს მათ. კომის გამომწვევის დოზით სედაციური საშუალებები (მაგ. გლუტეთიმიდი) იწვევს გუგების შუა პოზიციაში დაფიქსირებას ან ზომიერ დილატაციას, არათანაბარ ზომას და სინათლის რეფლექსის არარსებობას. ოპიატების ფონზე ვლინდება ნერტილოვანი ფორმის გუგები. მძიმე ბარბიტურატებით ინტოქსიკაციამ შეიძლება გამოიწვიოს გუგების დაფიქსირება.

ოკულომოტორული პასუხები

ოკულომოტორული პასუხები (მოსვენებითი, სპონტანური და რეფლექსური მოძრაობა თვალის) მრავალფეროვნად შეცვლილია თავის ტვინის დისფუნქციის ფონზე კომატოზურ მდგომარეობაში მყოფ ინდივიდებში. მეტაბოლური დარღვევებით გამოწვეული კომის მქონე ინდივიდები, გარდა ბარბიტურატ-ჰიპნოზური და ფენიტოინით (დილანტინი) მონამვლის შემთხვევებისა, ზოგადად ინარჩუნებენ მხედველობის რეფლექსებს, მაშინაც კი, როდესაც წარმოდგენილია ტვინის ღეროს დაზიანების ნიშნები, როგორცაა ცენტრალური ნეიროგენული ჰიპერვენტილაცია.

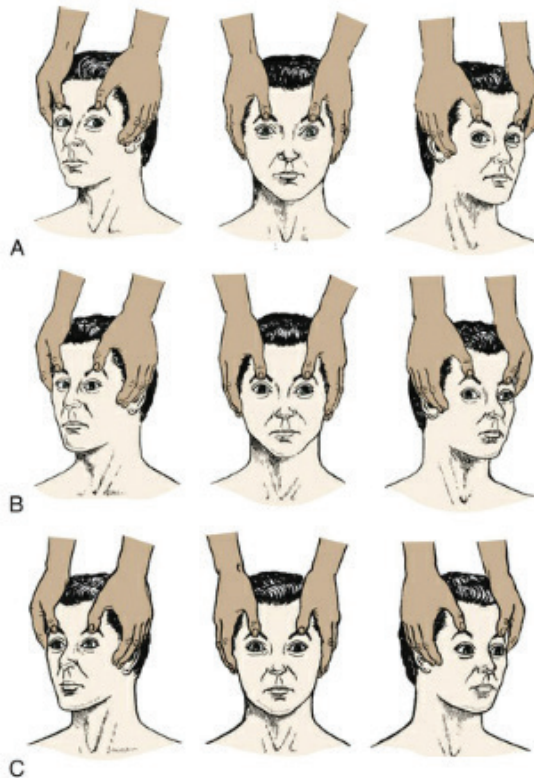
სწრაფი ოკულოცეფალური რეფლექსების არსებობა და თვალის მოძრაობა, ისევე როგორც ნისტაგმის გამონვევა გარე ყურის არხში ცივი ან თბილი წყლის ჩანვეთებით, მიუთითებს ცნობიერების დაქვეითებაზე (კორტიკალური გავლენის დაკარგვაზე), მაგრამ უცვლელი ტვინის ღეროს ფონზე (სურათი 17.3 და 17.4).

სურათი 17.3 ოკულო ცეფალური რეფლექსი

A - ნორმალური პასუხი - თვალები ბრუნავს თავის მიბრუნების საპირისპიროდ

B - პათოლოგიური პასუხი - თვალები არ ბრუნავს ერთი მიმართულებით

C - პასუხის არ არსებობა - თვალი არ ბრუნავს თავის პოზიციის ცვლილებას

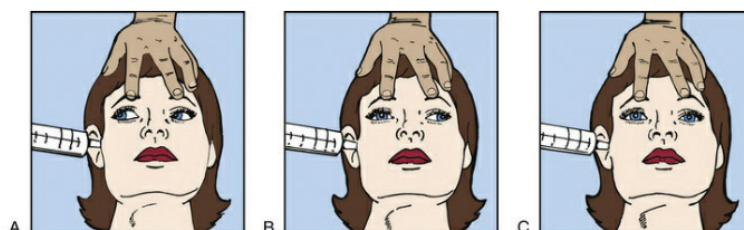


სურათი. 17.4 ოკულოვესტიბულარული რეფლექსი

A - ნორმალური პასუხი - თვალები ბრუნავს წყვილში

B - პათოლოგიური პასუხი - თვალები არ ბრუნავს ასიმეტრიულად

C - პასუხის არ არსებობა - თვალები არ ბრუნავს



ტვინის ღეროში დესტრუქციული ან კომპრესიული დაზიანებები იწვევს ოკულოცეფალური და ოკულოვესტიბულური რეფლექსების სპეციფიურ დარღვევებს. მაგალითად, გვერდზე გახედვისას (**skewed deviation**) ერთი ქვემოთ მიმართული თვალი და მეორე კი ზემოთ მიმართული მიუთითებს ტვინის ღეროს დისფუნქციაზე. დესტრუქციული ან კომპრესიული პათოლოგიური მდგომარეობები რომლებიც შეეხება ოკულომტორულ ბირთვებს ან ნერვს, იწვევს პროცესში ჩართული თვალის ზემოთ მიმართვას და თვალების მოსვენებულ დისკონიუგირებულ ლატერალურ პოზიციას (თითოეული თვალი მიმართულია ლატერალურად). უნილატერალური განზიდვის დამბლა (კრანიალური ნერვი VI დამბლა) იწვევს იფსილატერალური თვალის ზემოთ დევიაციას. ბილატერალური განზიდვის დამბლა, იწვევს თვალების ერთმანეთთან დაახლოებას (კონვერგენციას). თვალების რეფლექსური მოძრაობა შეიძლება დაითრგუნოს მედიკამენტებით, ძირითადად ფენიტოინით, ტრიციკლებით და ბარბიტურატებით. იშვიათად ალკოჰოლს, ფენოთიაზინებს და დიაზეპამს შეუძლია თვალის მოძრაობის დარღვევის გამოწვევა.

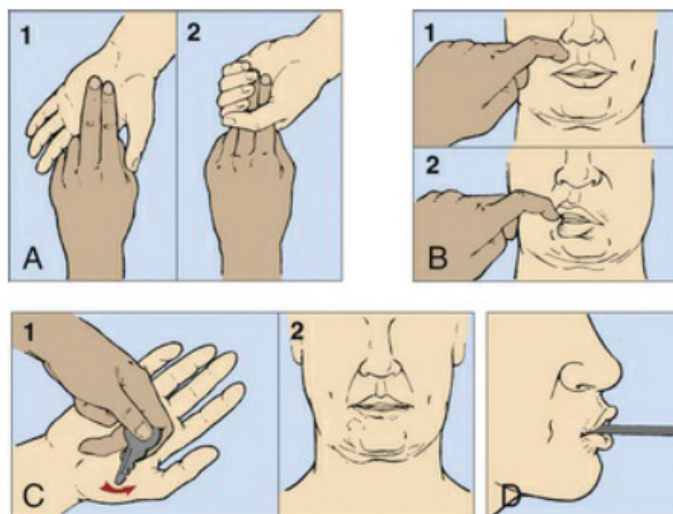
მოტორული პასუხები

მოტორული რეაქციის შეფასება გვეხმარება თავის ტვინის დისფუნქციის დონის და თავის ტვინის დაზიანების მხარეობის შეფასებაში. რეაქციის ფორმები შეიძლება იყოს 1) მიზანმიმართული (არასასურველი გამაღიზიანებლისგან კიდურებით დაცვითი ან მოშორების რეფლექსი); 2) არამიზანმიმართული ანუ არამიზნობრივი (გენერალიზებული მოტორული მოძრაობები, პოზირება, სახის გამომეტყველების მიღება ან კვნესა); ან 3) არ გამოვლენა (რეაქცია არ ვლინდება, არ არის მოტორული პასუხი). მიზანმიმართული მოძრაობა საჭიროებს ინტაქტურ კორტიკოსპინალურ სისტემას. არამიზნობრივი მოძრაობა წარმოადგენს კორტიკოსპინალური სისტემის მძიმე დაზიანების ნიშანს.

მოტორული ნიშნები მიუთითებს კორტიკალური დათრგუნვის არარსებობაზე, რაც ხშირად უკავშირდება დაქვეითებულ ცნობიერებას და მოიცავს პრიმიტიულ რეფლექსებსა და რიგიდულობას (პარატონია) (სურათი 17.5). პრიმიტიული რეფლექსები ეს არის ტაცების რეფლექსი, რეფლექსური ნოვა, ყნოსვის რეფლექსი და პალმომენტალური რეფლექსი, ყველა ის რომელიც ნორმაში ვლინდება ახალშობილებში და მოგვიანებით ჩვილობის პერიოდში უკვე ქრება. პათოლოგიური მოხრის და გაშლის რეფლექსები (**flexor and extensor**) ზემო და ქვემო კიდურებში და გამოსახულია სურათზე 17.6.

სურათი. 17.5 პათოლოგიური რეფლექსები

- A - მოჭიდების რეფლექსი
- B - „დრუნჩის“ რეფლექსი (Snout reflex)
- C - პალმომენტალური რეფლექსი
- D - ნოვის რეფლექსი

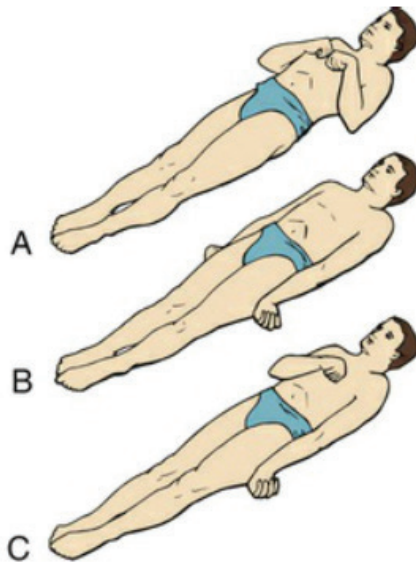


სურათი 17.6 დეკორტიკაცია-დეცერებრაციის პასუხი

A - დეკორტიკაცია

B - დეცერებრაცია

C - მარჯვენამხრივი დეკორტიკაცია და მარცხენამხრივი დეცერებრაცია



ღებინება, მთქნარება და სლოკინი არის რეფლექსის მსგავსი მოტორული პასუხი რაც ნერვული მექანიზმებით ინტეგრირებულია ქვემო ტვინის ღეროში. აღნიშნული პასუხები შეიძლება გამოწვეული იქნას მოგრძო ტვინის ქსოვილის კომპრესიული პათოლოგიით ან დაავადებით (მაგ. ინფექცია, ნეოპლაზმა, ინფარქტი ან სხვა ვაგალური ნერვის კეთილთვისებიანი სტიმული). CNS-ის უმეტესი დარღვევები იწვევს ღებინებას და გულისრევას. ღებინება გულისრევის გარეშე მიუთითებს ცენტრალური ნერვულ მექანიზმზე (ან პილორუსის ობსტრუქციაზე). ღებინება ხშირად თან სდევს CNS-ის დაზიანებებს, რომელიც 1) მოიცავს ვესტიბულურ ბირთვს ან მის მიმდებარე ტერიტორიას, განსაკუთრებით როდესაც გაორებული ხედვა (დიპლოპია) ვლინდება; 2) ავლენს უარყოფით ზეგავლენას მეოთხე პარაკუჭის ძირზე ან 3) წარმოქმნის ტვინის ღეროს კომპრესიას, რომელიც მეორადად ყალბდება თავის ქალის შიდა წნევის მატების ფონზე.

ემოციების ცვლილებების გამოსავლები

ემოციების ცვლილებების გამოსავლები ორ კატეგორიად იყოფა: ინვალიდობის (ავადმყოფობის) ხარისხი და სიკვდილობა. გამოსავლები დამოკიდებულია თავის ტვინის დაზიანების მიზეზსა და მოცულობაზე და კომის ხანგრძლივობაზე. ზოგიერთმა ინდივიდმა შეიძლება აღიდგინოს ცნობიერება და ფუნქციური მდგომარეობის სანყისი დონე, ზოგიერთს კი შეიძლება განგრძობითი ინვალიდობა განუვითარდეთ და ზოგმა კი შეიძლება საერთოდ ვერ გაიუმჯობესოს ცნობიერება და საბოლოოდ დაფიქსირდეს ნევროლოგიური სიკვდილიც. ნევროლოგიური სიკვდილის ორი ფორმა განირჩევა - თავის ტვინის და ქერქის სიკვდილი - რომლებიც გამოწვეულია მძიმე პათოლოგიური მდგომარეობებით და უკავშირდება შეუქცევად კომას. სხვა შესაძლო გამოსავლებია ვეგეტატიური მდგომარეობა, მინიმალური ცნობიერებითი მდგომარეობა ან ჩაკეტილი (locked-in) სინდრომი. ინვალიდობის ინტენსიურობის ოთხ ქვეკატეგორიას განარჩევენ: ცნობიერების აღდგენა, კოგნიტიური ფუნქციის ნარჩენი მოვლენები, ფსიქოლოგიური ფუნქცია და მეტყველება-კომუნიკაციის უნარი.

თავის ტვინის სიკვდილი (მთლიანი ტვინის სიკვდილი) ვლინდება თავის ტვინის ფართო დაზიანებისას რომელიც შეუქცევადია და მის ფონზე ვერ ხერხდება შიდა ჰომეოსტაზის შენარჩუნება. კანონმდებლობით ტვინის სიკვდილი ისაზღვრება როგორც შეუქცევადი დაზიანება, მთელი ტვინის ფუნქციის, ტვინის ღეროს და ქერქის ჩათვლით. სიკვდილის შემდგომი მდგომარეობა

რეობის კვლევის მიხედვით ტვინი აუტოლიზის (თვით-მონელება) პროცესშია ან უკვე აუტოლიზურია. ტვინის სიკვდილი დგინდება მაშინ, როდესაც ტვინის არანაირი ფუნქცია არ ვლინდება ხანგრძლივი დროის განმავლობაში. ტვინის ფუნქციის პათოლოგია უნდა მომდინარეობდეს სტრუქტურული ან მეტაბოლური დაავადებიდან და არ უნდა უკავშირდებოდეს დეპრესანტების მიღებას, ალკოჰოლურ მონამვლას ან ჰიპოთერმიას. იზოელექტრული ანუ სადა ხაზი ელექტროენცეფალოგრამაზე (EEG) (ელექტროცერებრული სიჩუმე) 6-12 საათის განმავლობაში, როდესაც ადამიანი არ იმყოფება ჰიპოთერმიულ მდგომარეობაში ან არ აქვს მიღებული დეპრესანტი, მიუთითებს ტვინის სიკვდილზე. ბავშვებში ტვინის სიკვდილის დასადგენად რეკომენდებულია იგივე კრიტერიუმის გამოყენება მხოლოდ უფრო ხანგრძლივი დაკვირვების ფონზე.

თავის ტვინის სიკვდილის კრიტერიუმი

1. ყველა შესაბამისი დიაგნოსტიკური და თერაპიული პროცედურის დასრულება ტვინის ფუნქციის აღდგენის შუძლებლობის ფონზე
2. ღრმა კომა (არ ვლინდება მოძრაობა ან რეფლექსური აქტივობები)
3. სპონტანური სუნთქვის არარსებობა (აპნოე)
4. ტვინის ღეროს ფუნქციონირების არარსებობა (ოკულური რეაქცია თავის მიტრიალებაზე ან ტემპერატურული სტიმულაცია; დილატირებული, დაფიქსირებული გუგები; არ ინვევა ხახის და რქოვანას რეფლექსი)
5. იზოელექტრული (სადა) EEG (ელექტროცერებრული სიჩუმე)
6. ამ ნიშნების არსებობა შესაბამისი დაკვირვების პერიოდის განმავლობაში

ცერებრული სიკვდილი ანუ შეუქცევადი კომა ეს არის თავის ტვინის ჰემისფეროების სიკვდილი ტვინის ღეროს და ქერქის ჩართულობის გარეშე. ტვინის დაზიანება პერმანენტულია და ადამიანს სამუდამოდ უქრება ქცევითი რეაქცია გარემოზე ნებისმიერი ფორმით. ტვინის ღერო შეიძლება განაგრძობდეს შიდა ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას (მაგ. სხეულის ტემპერატურა, კარდიოვსკულური ფუნქციები, სუნთქვა და მეტაბოლური ფუნქციები). ცერებრული სიკვდილიდან გადარჩენილები კვლავ კომაში რჩებიან ან გადადიან მუდმივ ვეგეტატიურ მდგომარეობაში (VS) ან უვლინდებათ მინიმალური ცნობიერებითი მდგომარეობა (MCS). კომაში, თვალები ჩვეულებრივ დახუჭულია (არ ახელენ). ადამიანი არ რეაგირებს მითითებაზე, ლაპარაკზე ან აქვს უნებლიე მოძრაობები.

განგრძობითი ვეგეტატიური მდგომარეობა (VS) ანუ რეაგირების გარეშე ღვიძილის სინდრომი, ნიშნავს რომ ადამიანი სრულად ვერ აღიქვავს საკუთარ თავს და გარემოს და სრულად დაკარგული აქვს კოგნიტიური ფუნქცია. ადამიანი არ ლაპარაკობს გასაგები სიტყვებით და არ მისდევს მითითებებს. ძილ-ღვიძილის ციკლები წარმოდგენილია, თვალებს სპონტანურად ახელს და სუნთქვას ინარჩუნებს ნებისმიერი ძალდატანების გარეშე. ტვინის ღეროს რეფლექსები (გუგების, ოკულოცეფალური, ლეჭვის, გადაყლაპვის) ინტაქტურია, მაგრამ ცერებრული ფუნქცია დაკარგულია. შეიძლება აღინიშნოს ხელის, კიდურების ან თავის შემთხვევითი მოძრაობები. ვლინდება კუჭის მოქმედების და შარდვის შეუკავებლობა. გამოჯანმრთელება ამ მდგომარეობიდან ნაკლებად სავარაუდოა თუ ეს მდგომარეობა 12 თვის განმავლობაში გრძელდება.

მინიმალური ცნობიერებითი მდგომარეობის (MCS) დროს ინდივიდები ასრულებენ მარტივ მითითებებს; მანიპულირებენ საგნებით; პასუხობენ შესვლით ან დიახ/არა-ს თქმით; აქვთ გასაგები მეტყველება; და აქვთ მოძრაობები, როგორცაა თვალების ხამხამი ან ღიმილი, რომელიც მიზანიმართულად გამოიწვევა სტიმულის მოქმედების საპასუხოდ და არ მიეკუთვნება რეფლექსურ აქტივობას.

ჩაკეტილი სინდრომის (ვენტრალური ხიდის სინდრომი - ventral pontine syndrome) დროს ნებისმიერი კუნთების სრული დამბლა აღინიშნება, რაც არ ვრცელდება თვალის მოძრაობაზე. აზრები და ემოციური დონე უცვლელია მაგრამ ეფერენტული გზები განწყვეტილია (ხიდის დონეზე დაზიანება ინტაქტური რეტიკულური ფორმაციით, ხშირად გამონვეული ბაზილარული არტერიის დახშობით). ინდივიდს არ შეუძლია კომუნიკაცია არც ლაპარაკით და არც სხეულის მოძრაობით, თუმცა ცნობიერება სრულად აქვს შენახული ინტაქტური კოგნიტიური ფუნქციის ფონზე. ზემო

კრანიული ნერვები (I – IV) ხშირად შენახულია, ისე რომ ინდივიდი თვალებს ამოძრავებს ვერტიკალურად და ახამხამებს თვალებს კომუნიკაციაზე მისანიშნებლად.

აკინეტიკური მუტიზმი (AM) არის ნეიროქცევიითი მდგომარეობა მოძრაობაზე მოტივაციის სრული კარგვით ან დამოუკიდებლად მოძრაობითი პასუხის დამოუკიდებლად გამომუშავების უუნარობით ან ორივე ერთად. ეს ასახავს მოტორული ფუნქციების ნებაყოფლობით შესრულების უუნარობას, მათ შორის მეტყველების, ფესტიკულაციის და სახის გამომეტყველების ჩათვლით. ზოგადად აღნიშნული ინდივიდები საღ გონებაზე არიან, მიყვებიან გარეშე გამლიზიანებელს და შეუძლიათ თვალი გააყოლონ გამომკვლევ პირს, თუმცა ვერ ახერხებენ სხვა სახის ნებით აქტივობებს ან მოძრაობებს. ეს არ უკავშირდება სიფხიზლის დაქვეითებას, მოტორულ სისუსტეს ან დამბლას. ამ მდგომარეობის ნეიროპათოლოგია განსხვავებულია სხვა ვეგეტატიური მდგომარეობისგან და ჩაკტილი სინდრომისგან და მოიცავს შუბლის წილის ან ორმხრვ სარტყლისებრი ხვეულის (ლიმბური სისტემის კომპონენტი) დაზიანებას. ხშირია სიფხიზლის, დადგენისა და სამუშაო მეხსიერების კომბინირებული დეფიციტი, რომელსაც თან ახლავს კოგნიტიური სისტემების სხვა დეფიციტი.

გაგების მხრივ ცვლილებები

გაგება (ფიქრების შემადგენლობა) ყველა კოგნიტიური ფუნქციის თანამდევია თვით, გარემო და აფექტური მდგომარეობის (მაგ. ხასიათი) შეცნობის ჩათვლით. გაგება იცვლება ქერქის ყველა ძირითადი კომპონენტით ზედამხედველობითი ყურადღების სტრუქტურის წარმართვის გზით, მათ შორის შერჩევითი ყურადღებისა და მეხსიერების ჩათვლით. აღმასრულებელი ყურადღების ქსელები მოიცავს აბსტრაქტულ მსჯელობას, დაგეგმვას, გადაწყვეტილების მიღებას, განსჯას, შეცდომების გამოსწორებას და თვითკონტროლს. თითოეული ყურადღების ფუნქცია არის ურთიერთდაკავშირებული ტვინის სქემების ფუნქცია და არ არის ლოკალიზებული ტვინის ერთ უბანზე.

არჩევითი ყურადღება (ორიენტაცია) ეს არის არსებული ინფორმაციიდან სპეციფიურის შერჩევის უნარი შემდგომი გადაამუშავების მიზნით, გარემო და შიდა სტიმულებიდან კონკურენტული შერჩევის გზით და შემდგომ ამ სპეციფიურ სტიმულზე ორიენტირება (მაგ. სპეციფიურ ამოცანაზე კონცენტრირება ყურადღების გაბნევის გარეშე). შერჩევითი მხედველობითი (სივრცით) ყურადღება ეს არის უნარი შეარჩიო ობიექტები/მოვლენები მრავალფეროვანი ვიზუალური სტიმულიდან (ვიზუალური ობიექტების ლოკაცია და მოძრაობა) და მიღებული ინფორმაცია გადაამუშაო ამოცანის შესასრულებლად. სელექტიური სმენითი ყურადღება არის უნარი შეარჩიო და გაფილტრო სპეციფიური ბგერები და გადაამუშაო ისინი ამოცანის შესასრულებლად. თავის ტვინის მრავალფეროვანი ნაწილებია ჩართული სელექტიური ყურადღების უზრუნველყოფაში ქერქის გარკვეული ადგილების, თალამური ბირთვის და ლიმბური სისტემის ჩართვით. შუბლის და თხემის რეგიონები მარჯვენა ჰემისფეროში პასუხისმგებელია სელექტიურ ყურადღებაზე. კომპონენტის შერჩევა (ყურადღების სამიზნის დადგენა) ხდება თალამუსის სპეციალური **pulvina** ბირთვებით და არეგულირებს ქერქის სინქრონულ მოქმედებას. გამორთვის მექანიზმი (ყურადღების გადატანა ახალ სამიზნეზე და ახალ სამიზნეზე ყურადღების გამახვილება) განპირობებულია მარჯვენა თხემის წილით. ყურადღების მოტორული შედეგები ისაზღვრება ვიზუალური ორიენტაციისა და სივრცითი ყურადღების უმაღლესი გორაკებით (ოთხგორაკის ნაწილი).

სელექტიური ყურადღების დეფიციტი შეიძლება იყოს დროებითი, პერმანენტული ან პროგრესირებადი. მასთან ასოცირებული დარღვევები მოიცავს კრუნჩხვით აქტივობას, თხემის წილის დაზიანებას, სუბდურულ ჰემატომას, ინსულტს, გლიომას ან მეტასტაზურ სიმსივნეს, ალცჰეიმერის დემენციის გვიან ეტაპს, შუბლ-თხემის დემენციას და ფსიქოზურ დარღვევებს. სელექტიურ ყურადღების დარღვევები დაკავშირებული მხედველობით ორიენტაციულ ქცევა-სთან გამოწვეულია დაავადებით, რომელიც მოიცავს ხიდს და შუა ტვინს. დაავადება რომელიც უარყოფით გავლენას ახდენს ზემო გორაკზე ხასიათდება ორიენტირებული ყურადღების შენელებით. თხემის წილის დაავადება შეიძლება ინვევდეს უნილატერალური უგულუბელყოფის სინდრომს, რაც ვლინდება მხედველობით, სმენით ან ტაქტილურ სტიმულზე (წარმოდგენილია თავის ტვინის დაზიანების კოლატერალურად) რეპორტინგის, პასუხის ან ორიენტაციის ჩავარდნაში. აღნიშნული ჩავარდნა ვერ იხსნება პირველადი სენსორული და მეტოროული დარღვე-

ვებით. მაგალითად, მარჯვენა ჰემისფეროს დაზიანების ფონზე უარყოფის მქონე ადამიანს შეიძლება აღენიშნებოდეს მარცხენა კიდურის ამოცნობასთან, ნიგნის მარცხენა მხრიდან კითხვასთან, თეფშის მარცხენა ნაწილზე არსებული საკვების შემჩნევასთან, საათის მარცხენა ნაწილის კომპონენტების ამოცნობასთან დაკავშირებული სირთულეები ან აღენიშნებათ თავის და თვალის მარჯვენამხრივი პოზიციის პათოლოგია. ინდივიდს შესწევს უნარი ამოიცნოს ინდივიდუალური იფსილატერალური (მხარე დაზიანებული ჰემისფეროს შესაბამისი) მხრიდან მომდინარე გრძნობითი ძალისხმევა, თუმცა ახდენს (მაგ., უგულვებლყოფა, ჩაქრობა) კონტრალატერალური მხარის სტიმულაციისას მომდინარე სენსორული ძალისხმევის იგნორირებას (როდესაც ორივე მხარის სტიმულირება ხდება). ეს ფენომენი ცნობილია ექსტინქციის (*extension-ანუ იგნორირება*) სახელით. სენსორული უყურადღებობის, საკუთარი ორგანიზმის ნაწილების ამოცნობის უნარის კარგვის და ექსტინქციის მთელი კომპლექსი ხანდახან იწვევს უარყოფის სინდრომის ჩამოყალიბებას და ეს ხშირად აღინიშნება ინსულტის ფონზე, განსაკუთრებით კი მარჯვენამხრივი ჰემისფეროს ინსულტის ფონზე.

მეხსიერება ეს არის ინფორმაციის ჩანერა, შენახვა და მოძიება. ხანგრძლივი მეხსიერების ორი ტიპი არსებობს: დეკლარაციული და არადეკლარაციული. დეკლარაციული მეხსიერება მოიცავს ეპიზოდურ მეხსიერებაზე (პერსონალური ისტორია, მოვლენა ან გამოცდილება) და სემანტიკური მეხსიერებაზე (ფაქტი და ინფორმაცია) სწავლას და მახსოვრობას. დეკლარაციული მეხსიერება იმართება დომეინ-სპეციფიური ქერქის შესაბამისი უბნებით. ეს მოიცავს: 1) ტემპორალურ, თხემის და კეფის ნილებს და ამ დროს სავარაუდოდ ხანგრძლივი მეხსიერება შენახულია; და 2) მედიალური ტემპორალური ნილის (ჰიპოკამპუსი), დიენცეფალონის (თალამური სტრუქტურები და ჰიპოთალამუსი) და ბაზალური ნინატვინის (ლოკალიზებული სტრატუმის ვენტრალურად და რომელიც გამოიმუშავებს აცეტილქოლინს) დომეინზე-დამოუკიდებელ ადგილებს, როდესაც მიჩნეულია, რომ გამოცდილების დომეინის სპეციფიკური მახასიათებლები დაკავშირებული ან შეზღუდულია.

არადეკლარაციული მეხსიერება (არაცნობიერებითი), ასევე ცნობილია რეფლექსურის სახელით, პროცედურული ან სრული (*implicit*) მეხსიერება, წარმოადგენს მეხსიერებას ქმედების, ქცევის (ჩვევისთვის), უნარის და გამოსავლის მიმართ. ეს არის არა სიტყვიერი არამედ მოტორული მეხსიერება. არადეკლარაციული მეხსიერება მოიცავს ისეთ მოძრაობით ფორმებს, რომ ქმედება, ქცევა ან უნარი ხდება ავტომატიზებული. ბაზალური განგლიის სტრიატუმი განსაზღვრავს კვლევის საფუძველზე სწავლას (სტიმული-პასუხის ტიპის სწავლა) და სავარაუდოდ კლასიფიკაციის სწავლას, რომელიც გამოსავლის წინასწარმეტყველებას განაპირობებს. ამ მეხსიერების ჯაჭვში უნარები და ქცევა შენარჩუნებულია. ნათხემის მეხსიერება დაკავშირებულია სამუშაო მეხსიერებასთან (მოკლე დროის მეხსიერება), მოტორულ კოორდინაციასთან და არამოტორულ კოგნიტიურ ფუნქციასთან, ემოციასთან და სწავლასთან ერთად. ემოციური მეხსიერება განპირობებულია ამიგდალათი (ნუშისებრი ბირთვი, რომელიც მოთავსებულია ტემპორალური ნილის შიდა ზედაპირზე) და ნევროლოგიური ქსელით. ამიგდალა აკავშირებს პოზიტიურ (მაგ., სიამოვნებას) ან ნეგატიურ (მაგ., შიში) განწყობებს სტიმულებზე, ემოციურ გამოცდილებასთან დაკავშირებული გარემოებების შეგნებულად დაგროვების არარსებობისას.

ამნეზია ეს არის მეხსიერების კარგვა და შეიძლება იყოს როგორც მსუბუქი, ასევე მძიმე. ორი ტიპის ამნეზია განირჩევა, რეტროგრადული და ანტეროგრადული. რეტროგრადული ამნეზიის მქონე ადამიანს აღენიშნება წარსული ისტორიის გახსნებასთან ან წარსულ ფაქტორბრივ მოგონებებთან დაკავშირებული სიძნელეები. ანტეროგრადული ამნეზიის შემთხვევაში, ვერ ხდება ახალი პერსონალური ან ფაქტობრივი მეხსიერების ჩამოყალიბება, თუმცა შორეულ წარსულზე მეხსიერება შენარჩუნებულია და ხდება მისი გამოყენება. აღნიშნული დარღვევები დომეინ-დამოუკიდებელი დეკლარაციული მეხსიერების დარღვევებია და ხშირად უკავშირდება ჰიპოკამპუსს და სხვა ტემპორალური ნილის სტრუქტურებს. აღნიშნული მეხსიერებითი დარღვევები შეიძლება იყოს დროებითი (მაგ. გულყრის ფონზე) ან პერმანენტული (მაგ. თავის მძიმე ტრამვის ან ალცჰეიმერის დაავადების დროს). შეიძლება აღინიშნებოდეს მხოლოდ მეხსიერებასთან დაკავშირებული დარღვევები ან ის შეიძლება ვლინდებოდეს კოგნიტიურ დარღვევებთან კომბინაციაში. გლობალური ამნეზია ეს არის ანტეროგრადული და

რეტროგრადული ამნეზიის კომბინაცია და მოიცავს ჰიპოკამპუსს. გარდამავალი გლობალური ამნეზია უეცარი დაწყებით ხასიათდება და გრძელდება 24 საათზე ნაკლები დროის განმავლობაში. მისი გამომწვევი მექანიზმი უცნობია, მაგრამ ის შეიძლება ასოცირებული იყოს შაკიკის თავის ტკივილთან და ცერებროვასკულურ იშემიასთან. პერმანენტული გლობალური ამნეზია იშვიათია და უკავშირდება ჰიპოკამპუსის დაზიანებას. დომეინ-სპეციფიური დეკლარაციული მეხსიერების კარგვა შეიძლება გამოვლინდეს აგნოზიის სახით.

გამოსახულების გადამუშავება არის მეხსიერებითი ფუნქციონირების უფრო მაღალი დონე და მოიცავს გრძნობითი მონაცემების და მეტყველების კონცეფციების, გარკვეული აზრის მინიჭების და აბსტრაქციის უნარის გამოყენებას. გამოსახულების დამუშავების მხრივ ცვლილებები მოიცავს ცნებებისა და განზოგადებების ჩამოყალიბების ან მსჯელობის უუნარობას. ფიქრი ძალიან კონკრეტულია. აღნიშნული მეხსიერებითი დარღვევები შეიძლება იყოს დროებითი (მაგ. გულყრის ან გულყრის შემდგომი მდგომარეობა) ან მუდმივი (მაგ. მძიმე თავის ტრამვის, ინსულტის ან ალცჰეიმერის დაავადების ფონზე). შეიძლება გამოხატული იყოს მხოლოდ მეხსიერების დარღვევა ან ის შეიძლება შეჭიდული იყოს კოგნიტიურ დარღვევებთან.

პრეფრონტალური ადგილი განსაზღვრავს მნიშვნელოვან კოგნიტიურ ფუნქციებს, რომელთაც ზედამხედველობითი ყურადღების ფუნქციები ეწოდებათ (დაგეგმვა, პრობლემის გადაჭრა, მიზნის დასახვა). სიფხიზლის სისტემა ადამიანში განაპირობებს სიფხიზლის მდგრად მდგომარეობას ან კვლევის ან სკანირებისთვის საჭირო კონცენტრაციის უნარს და მოიცავს მარჯვენა შუბლის ნაწილს და **locus ceruleus (LC)**, ანუ ლურჯი ბირთვი (მოთავსებული ხიდის წინა ნაწილში). LC-დან ნეიროტრანსმიტერული ნორეპინეფრინის საშუალებით, ორიენტირებული ქსელის სისწრაფე (სელექტიური ყურადღება) მატულობს და წინა სარტყლისებური ხვეულის ფუნქციის დადგენა მცირდება.

დადგენა ეს არის ობიექტის იდენტიფიკაციის ამოცნობა და იმის გაცნობიერება, რომ ობიექტი შეესაბამება სასურველ მიზანს (მაგ. შეჯიბრებითობის გზით სამიზნეს ამოცნობა კომპლექსურ კონტიგენტში). ეს არის ინსტრუქციის ცნობიერებითი ზედამხედველობა, რაც იძლევა იმაში დარწმუნების საშუალებას რომ ხდება ინსტრუქციის მიდევნება. წინა სარტყლისებრი ქერქი თრგუნავს აუტომატურ პასუხებს ისე, რომ ნაკლებად რუტინული პასუხის უზრუნველყოფა ხდება. ბაზალური განგლია და სარტყლისებრი ხვეული, ასევე შუბლის ადგილებიც, განსაზღვრავენ ფერის, მოძრაობის და ფორმის შეცნობას.

წინა სარტყლისებრი ხვეულზე დამატებული ვენტროლატერალური და დორსოლატერალური პრეფრონტალური ქერქი ჩართულია სტიმულის გერეშე ინფორმაციის წარმოდგენის პროცესში, როგორცაა მხედველობიდან ამოღებული მოვლენის ვიზუალურ-სივრცითი პოზიცია მეხსიერებაში. სამუშაო მეხსიერება (ხანმოკლე ანუ ამჟამინდელი მეხსიერება) აძლევს ინდივიდს ინფორმაციის დამუშავებაზე კონტროლის საშუალებას. ასეთი დროებითი შენახვის ადგილები, თავის ტვინს, ლიმბირებული რაოდენობით (მაგ., ინფორმაციის შენახვის და დამუშავების საშუალებას აძლევს) ინფორმაციის და სხვა ინფორმაციის (მაგ., ციფრების ხაზები) შენარჩუნების ან განადგურების საშუალებას აძლევს, რაც საჭიროა მიმდინარე ფიქრების შესანარჩუნებლად, ყურადღების გაფანტვის შესაჩერებლად და დაუყოვნებელი ამოცანის შესასრულებლად. როდესაც ხდება ყურადღების გადატანა, ხანგრძლივი მეხსიერება არის საჭირო ამოცანის შესასრულებლად. იზოლირებული (სუფთა) სიფხიზლის დეფიციტი, დეფიციტის დადგენის და მუშაობის მეხსიერების დეფიციტი არ არის იშვიათი და მოიცავს პრეფრონტალური ქერქის ფოკალურ დაზიანებებს. დროებითი თუ მუდმივი ეს კარგვა დამოკიდებულია გამომწვევ მიზეზსა და დაზიანების სიმძიმეზე.

ზედამხედველობითი ყურადღების დეფიციტი მოიცავს ყურადღების შენარჩუნების და მუშაობის მეხსიერების დეფიციტს. მდგრადი ყურადღების დეფიციტი ეს არის დაგეგმვის შეუძლებლობა, მიზნების დასახვისა და ამ მიზნების მიღწევის ამოცნობის შეუძლებლობა. სამუშაო მეხსიერება არის ინდივიდის უუნარობა ყურადღება გაამახვილოს და დაიმახსოვროს ინსტრუქციები და ინფორმაცია, რაც საჭიროა ქცევის წასამართად და კონკრეტული ამოცანის შესასრულებლად. ზედამხედველობითი ყურადღების დეფიციტი შეიძლება იყოს დროებითი, პროგრესული ან მუდმივი.

პათოფიზიოლოგია

ძირითადი პათოფიზიოლოგიური მექანიზმი, რომელიც განსაზღვრავს ემოციურ სიფხიზლეს არის: 1) ჰიპოქსიის და იშემიის პირდაპირი რღვევა ან კომპრესიის გამო არაპირდაპირი რღვევა და 2) ტოქსინების და ქიმიკატების ეფექტი ან მეტაბოლური ცვლილებები, დემენციასთან დაკავშირებული პროცესების ჩათვლით.

შეფასება და მკურნალობა

დაუყოვნებელი სამედიცინო მართვა მიმართულია მიზეზის დიაგნოსტიკასა და შექცევადი ფაქტორების მკურნალობაზე. კოგნიტიური სისტემის დეფიციტის რეაბილიტაციის საზომები ზოგადად არის კომპენსატორული ან აღდგენითი და მნიშვნელოვნად არის გაუმჯობესებული კომპიუტერული ტექნოლოგიისა და სხვა დამხმარე ელექტრონული ასისტირებადი მოწყობილობის გამოყენების ფონზე. ქცევით ტექნიკებზე დაფუძნებული მიდგომები სავარაუდოდ უნდა იყოს კომპენსატორული, ხოლო პროცესზე-ორიენტირებული მიდგომები - აღდგენითი.

სელექტიური და ზედამხედველობითი ყურადღების დეფიციტი სხვა კოგნიტიური დეფიციტის მსგავსია. სხვა კოგნიტიური დეფიციტის დიფერენცირებული დიაგნოზი დაბლოკილია და სწავლის შესაძლებლობებიც ბუნდოვანია გამომდინარე არსებული ყურადღების დეფიციტისგან. ამიტომ ძალიან მნიშვნელოვანია ყურადღების დეფიციტის დროული დიაგნოსტიკა და მკურნალობა.

მონაცემების გადამუშავების დეფიციტი

მონაცემების დამუშავების დეფიციტი არის პრობლემა დაკავშირებული გრძნობითი ინფორმაციის ამოცნობასა და დამუშავებასთან და მოიცავს აგნოზიას, აფაზიას და მწვავედ ცნობიერების არევას.

აგნოზია

აგნოზია არის ამოცნობის დეფიციტი - ეს არის ობიექტის ფორმისა და ბუნების ამოცნობის დეფიციტი. აგნოზია შეიზლება იყოს ტაქტილური, ვიზუალური ან სმენითი, თუმცა მხოლოდ ერთი შეგრძნება არის ხოლმე დაზიანებული. მაგალითად, უსაფრთხოებიდან გამომდინარე ინდივიდებს შესაძლოა არ შეეძლოთ ქინძისთავის შეხებისას ამოცნობა, მაგრამ ამოცნობენ მას შეხედვისას. აგნოზია შეიძლება იყოს მინიმალური როგორცაა თითების აგნოზია (ერთ ხელზე ვერ მოახდინონ თითების იდენტიფიცირება სახელების მიხედვით) ან უფრო ინტენსიური იყოს, მაგალითად ფერების ამოცნობის შეუძლებლობა.

აგნოზიას განაპირობებს პირველადი გრძნობითი არის ან თავის ტვინის ქერქის ინტერპრეტაციული ადგილების (ტემპორალურ-ოქციპიტალური ადგილი) დისფუნქცია.

მიუხედავად იმისა, რომ აგნოზია ყველაზე ხშირად ასოცირდება ცერებროვასკულარულ შემთხვევებთან, ის შეიძლება წარმოიშვას ნებისმიერი პათოლოგიური პროცესის ფონზე, შესაბამისი თავის ტვინის კონკრეტული უბნის დაზიანებით.

აფაზია

აფაზია არის ენის გაგების ან მეტყველების დარღვევა, გამოხატული დაქვეითებული წერილობითი ან სიტყვიერი კომუნიკაციით. ტერმინები აფაზია და დისაფაზია ხშირად ურთიერთჩანაცვლებით გამოიყენება; ტერმინი აფაზია იქნება აქ გამოყენებული. აფაზია წარმოადგენს მარცხენა ცერებრული ჰემისფეროს (მაგ. ბროკას ცენტრი [ქვემო ფრონტალური ხვეული] და ვერნიკეს ცენტრი [ზემო ტემპორალური ხვეული]) და სუბკორტიკული და კორტიკული დამაკავშირებელი ქსელების დისფუნქციის შედეგს. აფაზია ჩვეულებრივ ასოცირდება ცერებროვასკულარ დაზიანებასთან, რომელიც მოიცავს შუა ცერებრულ აუზს ან მის რომელიმე ძირითად ტოტს. მეტყველებითი დარღვევები შეიძლება აღმოცენდეს სხვადასხვა დაზიანებებიდან და დაავადებებიდან: ვასკულური, ნეოპლასტიური, ნეოპლასტიური, ტრამფული, დეგენერაციული,

მეტაბოლური ან ინფექციური მიზეზების ჩათვლით. უმეტესი მეტყველებითი დარღვევები წარმოიქმნება მწვავე პროცესების ან ამ პროცესების ქრონიკული ნარჩენი დეფიციტის ფონზე.

აფაზიის კლასიფიკაცია ხდება ანატომიური (მაგ. ვერნიკეს ან ბროკას სივრცის აფაზია) ან ფუნქციური მახასიათებლებით დარღვევის ხარისხის დასადგენად (ხარისხი და მეტყველების არსი). გამოხატვითი ან მოტორული აფაზია, ასევე ცნობილი როგორც ბროკას აფაზია, მოტორული ანუ მეტყველების აპარატის აფაზია, მოიცავს მეტყველებითი ან წერიითი ურთიერთობის უნარის კარგვას, შენელებული ან გართულებული მეტყველების სახით. სიტყვების აღქმა ჩვეულებრივ შენახულია. გამოხატვითი აფაზია განსხვავდება დიზართრიისგან, რომლის დროსაც სიტყვების გამოთქმა ვერ ხდება ნათლად და რაც წარმოადგენს კრანიული ნერვის დაზიანების ან კუნთების დაზიანების შედეგს. მიმღები (**receptive**) აფაზია, ასევე ცნობილი ვერნიკეს, სენსორული ანუ **fluent** დისფაზიის სახელით, გულისხმობს დაწერილის ან ნალაპარაკების არსის აღქმის დარღვევას. მეტყველება არის თავისუფალი, რომელიც ნორმალური ტემპით ხდება, მაგრამ სიტყვებსა და ფრაზებს მნიშვნელობა არ აქვთ. ანომიური აფაზია არის გრძნობითი აფაზია, რომელიც გამოიხატება სიტყვების და პირების ან ობიექტების სახელების მოძიებასთან დაკავშირებული სირთულეებით. გარკვევა, ანუ საგნის აღწერა ანუ რაღაცის დასახელების მცდელობა, გავრცელებული მოვლენაა ანომიურ აფაზიაში. სმენითი აღქმა შენარჩუნებულია გამტარ აფაზიაში, მაგრამ დარღვეულია სიტყვა-სიტყვითი გამეორების უნარი. სახელის დასახელება ასევე შეიძლება იყოს გაუარესებული. ინდივიდის ამოცნობასთან დაკავშირებულ შეცდომებს ინდივიდი აღიქვავს და ცდილობს გამოასწოროს. მეტყველება არის თავისუფალი მაგრამ სიტყვები და ბგერები შეიძლება იყოს გადანაცვლებული. დაზიანებულია მარცხენა ნახევარსფეროში ქსელები, რომლებიც აკავშირებენ ბროკასა და ვერნიკეს ცენტრებს. ტრანსკორტიკალური აფაზია იშვიათია და შეიძლება იყოს მოტორული, გრძნობითი ან შერეული. ისინი მოიცავს თავის ტვინის უბნებს, რომლებიც აკავშირებს მეტყველების ცენტრებს. გლობალური აფაზია არის ყველაზე უფრო მძიმე აფაზია და მოიცავს ორივეს როგორც გამოხატვით ასევე მიმღებ აფაზიას. ადამიანი ვერ საუბრობს თავისუფლად ან მუნჯია; არ შეუძლია კითხვა და წერა; დაქვეითებული აქვს გაგება, დასახელება, კითხვა და წერა. გლობალური აფაზია ჩვეულებრივ ასოცირდება შუა ცერებრულ არტერიასთან დაკავშირებულ ცერებროვასკულურ შემთხვევებთან. სუფთა აფაზია იშვიათია და ხშირად არის შერეული ტიპის, რაც დიაგნოსტიკებს ართულებს. აფაზიის ყველა ტიპი ჩვეულებრივ უმჯობესდება მეტყველებითი რეაბილიტაციით.

მწვავე ცნობიერების დარღვევები და დელირიუმი

მწვავე ცნობიერების დარღვევები (**ACSs**) (ასევე შეიძლება ცნობილია სახელით მწვავე ორგანული თავის ტვინის სინდრომები) განწყობის გარდამავალი დარღვევაა (**awareness**) და მისი დაწყება შეიძლება იყოს უეცარი ან თანდათანობითი. დელირიუმი შეიძლება განხილული იქნას როგორც მწვავე არეული მდგომარეობის ტიპი, მაგრამ ამ დისკუსიის ფარგლებში მწვავე ცნობიერების დარღვევები და დელირიუმი სინონიმად მოიხსენიება. იგი ძირითადად ვლინდება კრიტიკული მედიცინის დეპარტამენტებში, ქირურგიული ჩარევის შემდეგ ან ცენტრალური ნერვული სისტემის დეპრესანტების (მაგ., ალკოჰოლი ან ნარკოტიკული საშუალებები) მოხსნის ფონზე. ასაკოვან ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებს აღენიშნებათ დელირიუმის ყველაზე მაღალი რისკი.

პათოფიზიოლოგია

მწვავე ცნობიერების დარღვევა წარმოიშობება გავრცობილი ნერვული სისტემის დაზიანებისას, რომელიც მოიცავს ტვინის ზედა ღეროს რეტიკულურ გამააქტიურებელ სისტემას და მის პროექციას თალამუსში, ბაზალურ განგლიასა და ქერქსა და ლიმბურ უბნებთან ასოცირებულ სპეციფიკურ უბნებში. დელირიუმი უკავშირდება აუტონომიური ნერვული სისტემის ჰიპერაქტიურობას და როგორც წესი ვლინდება 2-3 დღის განმავლობაში. ჰიპერაქტიური დელირიუმი (ჰიპერაქტიური ცნობიერების დარღვევა) ასოცირდება მარჯვენა-ზემო შუა-ტემპორალური ხვეულის ან მარცხენა-ტემპორალ-ოქციპიტალური შეერთების დაზიანებასთან. რამდენიმე ნეიროტრანსმიტერი არის ჩართული პროცესში: აცეტილქოლინის და/ან მელატონინის დაქვეითების; დოპამინის, ნორეპინეფრინის და/ან გლუტამინის ჭარბი გამოთავისუფლების; და სეროტონინი, ჰისტამინი და/ან γ -ამინობუტირის მჟავას მრავალფეროვანი ცვლილებების (მაგ. მომატებული ან

დაქვეითებული აქტივობა, დელირიუმის გამოვლინებიდან და მიზეზიდან გამომდინარე) სახით. ანთებითი ციტოკინები, მათ შორის C-რეაქტიული პროტეინი, ინტერლეკინები, ინტერფერონი და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი-ალფა (TNF-α), შეიძლება იყოს დელირიუმის ხელშემწყობი ფაქტორები. ისინი ცვლიან ჰემატოენციფალური ბარიერის გამტარობას, რაც იწვევს ოქსიდაციურ სტრესს, ცერებრალური სისხლის ნაკადის შეცვლას და მიკროგლიის გააქტიურებას, რაც გავლენას ახდენს ნეიროტრანსმისიაზე და შემდგომ ნეიროქცევიითი და კოგნიტური სიმპტომების განვითარებაზე. მეტაბოლური დარღვევების უმეტესობა (მაგ. ჰიპოგლიკემია, ფარისებრი ჯირკვლის დარღვევები, ღვიძლის ან თირკმელების დაავადება), რომლებიც იწვევს დელირიუმს, ხელს უშლის ნეირონულ მეტაბოლიზმს ან სინაფსურ გადაცემას. ბევრი მედიკამენტი და ტოქსინი ასევე ახდენს გავლენას სინაფსის ნეიროტრანსმიტერულ ფუნქციაზე. ჰიპოაქტიური დელირიუმი (ჰიპოაქტიური ცნობიერების დარღვევა) სავარაუდოდ უნდა უკავშირდებოდეს მარჯვენამხრივი ფრონტალურ-ბაზალური განგლიის დონეზე შეფერხებას.

კლინიკური გამოვლინებები

დელირიუმი სანყის ეტაპზე ვლინდება კონცენტრაციის და ყურადღების გამახვილების, მოუსვენრობის, გაღიზიანების, ინსომნიის, კანკალის და მადის გაუარესების სახით. ზოგიერთ ინდივიდს აღენიშნება გულყრები. არასასიამოვნო, ზოგჯერ საშინელი სიზმრები, ჰალუცინაციები ან ბოდვები შეიძლება გამოვლინდეს. სრულად ჩამოყალიბებული დელირიუმის მდგომარეობისას, ადამიანი მთლიანად კარგავს ყურადღების მიქცევის უნარს და მისი აღქმაც უხეშად იცვლება, მნიშვნელოვანი არასწორი აღქმითა და არასწორი ინტერპრეტაციით. ადამიანი დისტრესშია და ხშირად დაბნეული; საუბარი არათანმიმდევრულია. ხშირია ფრანკის ტრემორი და ინტენსიური მოუსვენარი მოძრაობა. შეიძლება გამოვლინდეს ძალადობრივი ქცევა. ადამიანს არ შეუძლია დაძინება, წამოწმობა და მისი გუგები გაფართოებულია, პულსი აჩქარებულია (ტაქიკარდია), ტემპერატურა მომატებულია და აღინიშნება პროფუზული ოფლიანობა (დიაფორეზი).

აგზნებითი დელირიუმის სინდრომი (ExDS) ცნობილი აჟიტირებული დელირიუმის სახელითაც, ჰიპერკინეტული დელირიუმის სახეა რომელსაც შეიძლება თან სდევდეს ლეტალური გამოსავლი. მისი სიმპტომებია შეცვლილი მენტალური სტატუსი, ჩხუბის სურვილი, აგრესიულობა, ტკივილისადმი ტოლერანტობის დაქვეითება, სწრაფი სუნთქვა, ოფლიანობა, ძლიერი აჟიტირება, მომატებული ტემპერატურა, პოლიციის ან სამედიცინო პერსონალის მითითებების აღქმის და გაცნობიერების დაქვეითება, დაღლის შეუძლებლობა, უჩვეულო ან ზეადამიანური ძალა, და კონკრეტული გარემოსთვის შეუსაბამო ტანსაცმლის ჩაცმა. ჰიპოგლიკემია, თიროიდული შტორმი, გულყრების გარკვეული სახე, კოკაინით ან მეტამფეტამინით ინტოქსიკაცია და/ან კატექოლამინ-გამონეული ფატალური არიტმიები უკავშირდება ExDS-ს.

ჰიპოაქტიური დელირიუმი უკავშირდება არაქტიურობას და შეიძლება გამოვლინდეს ცხელების ან მეტაბოლური დარღვევების მქონე ინდივიდებში (მაგ. ქრონიკული ღვიძლის ან თირკმელების უემარისობა) ან ინდივიდებში რომლებიც ლებულობენ ცენტრალური ნერვული სისტემის დეპრესანტებს ან არიან პოსტოპერაციული პაციენტები. ადამიანებს უვლინდებათ მენტალური ფუნქციის დაქვეითება, განსაკუთრებით სიფხიზლის, ყურადღების დიაპაზონის, ზუსტი აღქმის, გარემოს ინტერპრეტაციის და გარემოზე რეაქციის ჩათვლით. დავინყება, დაბნეულობა და აპათია გამორჩეულია, მეტყველება შეიძლება იყოს შენელებული და ინდივიდს ხშირად ძინავს. ჰიპოაქტიური დელირიუმი შეიძლება არეული იქნას დეპრესიასთან ან დემენციასთან.

შერეული დელირიუმი წარმოადგენს ორივე ტიპის დელირიუმის ფლუქტუაციას, ერთი ფორმიდან მეორეში გადასვლით. დელირიუმი უეცრად იხსნება ხოლმე ან თანდათან 2-3 დღის განმავლობაში, თუმცა შეიძლება ეს მდგომარეობა გაგრძელდეს კვირების განმავლობაში.

შეფასება და მკურნალობა

ACS არის მწვავე სამედიცინო პრობლემა. სანყის ეტაპზე ამოცანას წარმოადგენს ინდივიდის ცნობიერების დარღვევის აღმოჩენა, მისი მიზეზის და განმაპირობებელი ფაქტორების განსაზღვრა. ჰიპოკინეტური დელირიუმი განსხვავებული უნდა იქნას დეპრესიისგან ან განმაპირობებელი დემენციისგან. სრული ანამნეზის შეკრება და ფიზიკური გასინჯვა აუცილებელია.

კვლევები მოიცავს ელექტროკარდიოგრამას და სისხლის, შარდის, თავ-ზურგ-ტვინის სითხის (CSF) ანალიზებს და გამოსახვით კვლევებს საჭიროების მიხედვით. რამდენიმე შეფასებითი შკალა იქნა შემუშავებული.

მიზეზის დადგენის შემდეგ, მკურნალობა მიმართულია ამ მიზეზის აღმოსაფხვრელად. მედიკამენტები, რომლებმაც შეიძლება გამოიწვიოს აღნიშნული მდგომარეობა ან ხელი შეუწყოს მის განვითარებას, უნდა შეჩერდეს, თუ პრობლემა არ უკავშირდება წამლის მოხსნას. ორივე არაფარმაკოლოგიური (მაგ. გარშემომყოფებში ორიენტაცია, ტკივილის მართვა, ჰიდრატაცია, კვება, ადრეული მობილიზაცია, ძილის შენარჩუნება) და ფარმაკოლოგიური (მაგ. ანტიფსიქოზური საშუალებები) ჩარევები შეიძლება იქნას გამოყენებული. დელირიუმი თავიდან აცილება-დია ზოგიერთ ინდივიდში რისკ-ფაქტორების მართვის და ადრეული ინტერვენციების ფონზე.

დემენცია

დემენცია ეს არის ბევრი ცერებრული ფუნქციის შექცეული და პროგრესული გაუარესება, რომელიც მოიცავს ინტელექტუალური პროცესების დარღვევას გამომხატულს ორიენტაციის, მეხსიერების, მეტყველების, განსჯის და გადაწყვეტილების მიღების გაუარესების ჩათვლით. რადგან ინტელექტუალური შესაძლებლობის დაქვეითების გამო, ინდივიდებს შეიძლება გამოხატოთ ქცევითი ცვლილებები, როგორცაა აჟიტირება, ხეტიალი და აგრესია.

დემენცია შეიძლება კლასიფიცირდეს ეტიოლოგიური ფაქტორების მიხედვით (მაგ. ტრამვა, სიმსივნე, ვასკულური დარღვევები, ინფექციები) და შეიძლება დაკავშირებული იყოს კლინიკურ და ლაბორატორიულ ნიშნებთან. დემენციის პროცესების დაჯგუფება ხდება როგორც ქერქოვანი, სუბქერქოვანი ან ორივე ერთად. ალცჰეიმერის დაავადება (AD) ყველაზე ხშირი მიზეზია ვასკულური დემენციის, შემდეგ დემენცია უკავშირდება ლევის სხეულებს (მაგ. პარკინსონის დაავადება [იხ. სექცია პარკინსონის დაავადება]) და ფრონტოტემპორალურ დემენციას. 60 წელზე ნაკლები ასაკის ადამიანებში, ფრონტოტემპორალური დემენცია (FTD) სიხშირის თვალსაზრისით კონკურირებს AD-სთან.

პათოფიზიოლოგია

დემენციის განმაპირობებელი მექანიზმები მოიცავს ნეირონის დეგენერაციას, თავის ტვინის ქსოვილზე ზეწოლას, ცერებრული სისხლძარღვების ათეროსკლეროზს და თავის ტვინის ტრამვას. გენეტიკური წინასწარგანწყობის ფაქტორები ასოცირდება ნეიროდენერაციულ დაავადებებთან, ალცჰეიმერის, ჰანტინგტონის დაავადების ჩათვლით. CNS-ის ინფექციები, ადამიანის იმუნოდეფიციტური ვირუსი (HIV) და კრუცფელდ-ჯაკობსის დაავადების პრიონები, ასევე იწვევს ნერვული უჯრედის დეგენერაციას და თავის ტვინის ატროფიას.

შეფასება და მკურნალობა

დემენციის მიზეზის დადგენა შეიძლება ძალიან რთული იყოს, თუმცა კლინიკური მანიფესტაციის მქონე ადამიანები გამოკვლეული უნდა იქნან ლაბორატორიული და ნეიროფსიქოლოგიური ტესტებით, რათა დადგინდეს განმაპირობებელი მდგომარეობები, რომლებიც ექვემდებარება მკურნალობას. სამწუხაროდ, სპეციფიური სამკურნალო საშუალება პროგრესირებადი დემენციის შესაჩერებლად არ არსებობს. თერაპია მიმართულია დარჩენილი შესაძლებლობების შენარჩუნებისა და მაქსიმიზაციისკენ, შეძლებისდაგვარად ფუნქციების აღდგენისკენ და დაკარგულ უნარებთან შეგუებისკენ. ოჯახების ცნობიერება უნდა ამაღლდეს აღნიშნულ მდგომარეობასთან მიმართებაში და ჩაუტარდეთ სწავლება როგორ დაეხმარონ დემენციის მქონე პაციენტის ოჯახის წევრებს.

ალცჰეიმერის დაავადება

ალცჰეიმერის დაავადება (ალცჰეიმერის ტიპის დემენცია [DAT], სენილური დაავადების კომპლექსი) წარმოადგენს ასაკოვანი ადამიანების მძიმე კოგნიტიური დისფუნქციის გამომწვევ ნამყვან მიზეზს. AD-ის სამი ფორმა არის არამემკვიდრული სპორადული ანუ გვიან გამოვლენილი AD (70%-90%), ადრეულად გამოვლენილი ოჯახური AD (FAD) და ადრეულად გამოვლენილი AD

(ძალიან იშვიათი). დაახლოებით 5,3 მილიონ ამერიკელს აღენიშნება AD და ამ ინდივიდების ორი მესამედი ქალია. მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორებია ასაკი და ოჯახური ანამნეზი. სხვა სავარაუდო რისკ ფაქტორებია დიაბეტი, შუა ასაკის ჰიპერტენზია, ჰიპერლიპიდემია, შუა ასაკის სიმსუქნე, სიგარეტის წევა, დეპრესია, კოგნიტიური ინაქტიურობა ან დაბალი განათლების დონე, მდებარეობითი სქესი, ესტროგენული დეფიციტი მენოპაუზის დროს, ქოლესტეროლის დონე, ჟანგვითი სტრესი და ნეიროანთება. შემოთავაზებული დამცავი ფაქტორებია სიცოცხლის ხანგრძლივობა, apoE2-ის და ანტიოქსიდანტური ნივთიერებების არსებობა, ომეგა-3 ცხიმოვანი მჟავები, ესტროგენის ჩანაცვლება ქირურგიული მენოპაუზის დროს, დაბალკალორიული დიეტა და არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების გამოყენება. სტატინები იქნა გამოკვლეული AD-ის პრევენციის კუთხით; ამჟამად ამ ეფექტის დამადასტურებელი მონაცემები არ არის მოპოვებული.

პათოფიზიოლოგია

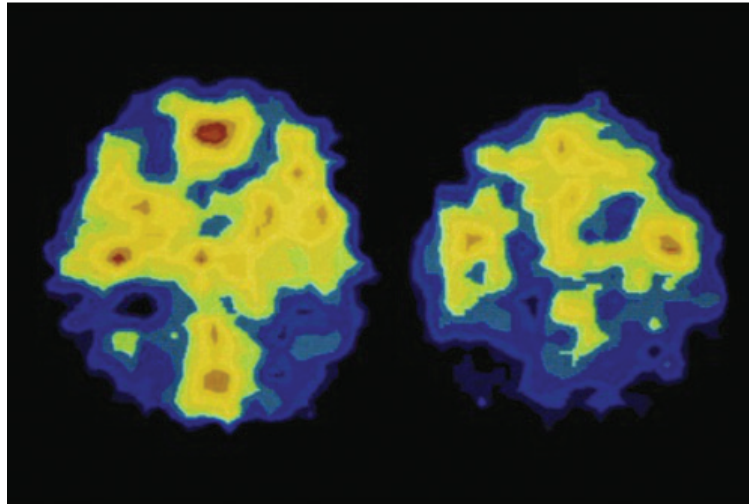
AD-ის ზუსტი მიზეზი უცნობია. ადრეულად განვითარებული FAD არის აუტოსომულ დომინანტური და უკავშირდება სამი გენის მუტაციას ქრომოსომა 21-ზე (პათოლოგიური ამოლიოდური პრეკურსორი პროტეინი 14 [APP14], პათოლოგიური პრესენილინი 1 [PSEN1], და პათოლოგიური პრესენილინი 2 [PSEN2]). გვიანი გამოვლენის AD-ის მთავარი გენეტიკური რისკი უკავშირდება აპოლიპოპროტეინ E გენი-ალელი 4-ს (apoE4) ქრომოსომა 19-ზე, რომელიც ხელს უშლის ტვინიდან ამილოიდის ბეტა კლირენსს და ასევე გადაამუშავება ნეიროტოქსიკურ ფრაგმენტებად, რომლებიც გვხვდება AD-ით დაავადებული ადამიანების ტვინში არსებულ ფოლაქებსა და წარმონაქმნებში. AD-ს გენეტიკური ვარიაციების კლასიფიკაციის მიმართულებით მიმდინარეობს კვლევები; გენომთან-ფართოდ ასოცირებული კვლევები აჩვენებს რიგ ნუკლეოტიდურ ვარიაციებს გვიან გამოვლენილი ალცჰეიმერის დაავადების ფონზე. ეპიგენეტიკური მექანიზმები უკავშირდება ალცჰეიმერის დაავადების პათოლოგიას, მაგრამ მექანიზმები ჯერ კიდევ საჭიროებს შესწავლას.

სპორადული გვიან გამოვლენილი AD არის ყველაზე ხშირი გამოვლინება და არ ხასიათდება გენეტიკასთან სპეციფიური კავშირით; თუმცა, უჯრედული პათოლოგია იგივეა, რაც გენთან ასოცირებული ადრეული და გვიან გამოვლენილი AD-ის შემთხვევაში. პათოლოგიური ცვლილებები თავის ტვინში მოიცავს უჯრედგარე ნერვული ფოლაქების დაგროვებას, რომლებიც შედგება პათოლოგიურად დაკეცილი ამილოიდური ბეტა და ტაუ პროტეინების ბირთვისგან, ინტრანეირონული ნეიროფიბრილარული მასისგან და წინა ტვინის ბაზალური ქოლინერგული ნეირონების დეგენერაციისგან აცეტილქოლინის დაკარგვით. ამილოიდის წინამორბედი ცილის დამუშავებისა და განმენდის შეუძლებლობა იწვევს ამილოიდის ბეტა ცილის ტოქსიკური ფრაგმენტების დაგროვებას, რაც იწვევს დიფუზური ნევრიტული ფირფიტების წარმოქმნას, ნერვული იმპულსების გადაცემის დარღვევას და ნეირონების სიკვდილს. ასაკის მატებამ და რაიმე სახით დაზიანებამ შეიძლება გამოიწვიოს ცვლილებები, რაც ხელს უწყობს ამ დაავადების განვითარებას და პროგრესირებას. არასწორად დაკეცილი და აგრეგირებული ცილები იწვევენ იმუნურ პასუხებს გლიური უჯრედების გააქტიურებით და ციტოკინების გამოთავისუფლებით, რასაც მოჰყვება ნეიროანთება და ოქსიდაციური სტრესი; დაქვეითებულ ჟანგბადის და გლუკოზის ტრანსპორტს; მოლეკულური ცვლილებები სისხლძარღვის გლუვ კუნთში და ჰემატოენციფალურ ბარიერში; და მიტოქონდრიული დეფექტები რაც ცვლის უჯრედის მეტაბოლიზმს და პროტეინების დამუშავებას ამილოიდის (აპოლიპოპროტეინი-4) (apoE4) ჩათვლით, რაც იწვევს უჯრედის სიკვდილს.

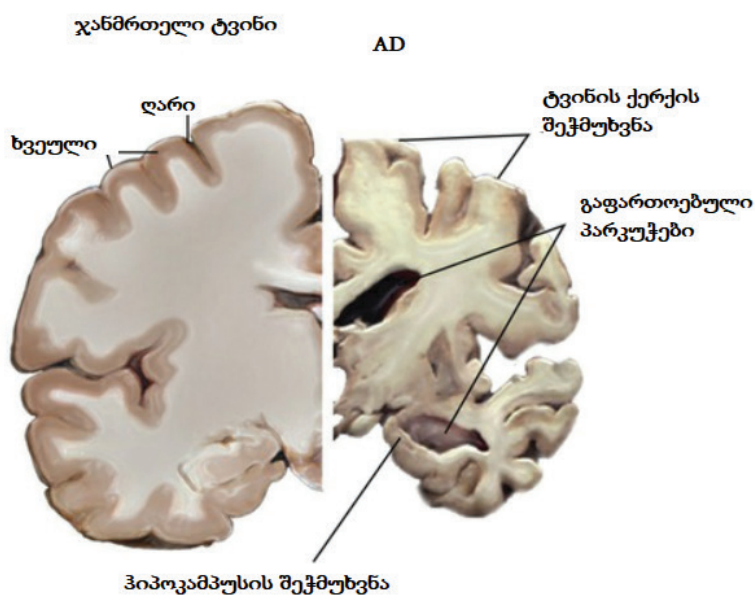
ამილოიდი ასევე დეპონირდება ცერებრალური არტერიების გლუვ კუნთებში, რაც იწვევს ამილოიდურ ანგიოპათიას და სისხლის დინების დარღვევას (სურათი 17.7). ტაუ პროტეინი, მიკროტუბულების დამაკავშირებელი ცილა, ნეირონებში იშლება და აყალიბებს უხსნად ძაფს, რომელსაც ეწოდება ნეიროფიბრილარული მასა, რაც ხელს უწყობს ნეირონების სიკვდილს. ეს მასები არის ალის ფორმის. ნევრიტული ფოლაქი და ნეიროფიბრილარული მასა უფრო მეტად კონცენტრირებულია თავის ტვინის ქერქში და ჰიპოკამპუსში (მნიშვნელოვანია მესხიერებისთვის). ნეირონების კარგვა იწვევს ტვინის ატროფიას მისი მასის და მოცულობის შემცირებით. წარმონაქმნები ფართოვდება და შუბლის წილის ქერქი თხელდება, განსაკუთრებით შუბლის და ტემპორალური წილები, პარაკუჭები კი ფართოვდება გამოთავისუფლებული სივრცის შესა-

ვსებად (სურათი 17.8). სინაფსების, აცეტილქოლინის და სხვა ნეიროტრანსმიტერების კარგვა ინვევს AD-სთან დაკავშირებული მეხსიერების და ყურადღების დაქვეითებას და კოგნიტიური ფუნქციის დაკარგვას.

სურათი 17.7 ალცჰაიმერის დაავადების დროს სისხლის მიმოქცევის დარღვევა



სურათი 17.8 ნორმალური ტვინისა და AD-ის შედარება



კლინიკური გამოვლინება

AD ხასიათდება გრძელი პრეკლინიკური და პროდრომული პერიოდით და პათოფიზიოლოგიური ცვლილებების გამოვლინება შეიძლება დემენციის სინდრომის კლინიკურ გამოვლინებამდე გაცილებით უფრო ადრე მოხდეს. დაავადება პროგრესირებს მსუბუქი ხანმოკლე მეხსიერების დეფიციტიდან მთლიანად კოგნიტიური და ზედამხედველობითი ფუნქციების დაკარგვამდე. სანყისი კლინიკური გამოვლინება შეუმჩნეველად ხდება და ხშირად მიაწერენ გულმავიწყობას, ემოციურ მიზეზებს ან სხვა დაავადებას. პროგრესირების დროს ადამიანი უფრო გულმავიწყი ხდება, განსაკუთრებით უახლოეს მოვლენებთან დაკავშირებით. მეხსიერების დაქვეითება მატულობს აშლილობის პროგრესირებასთან ერთად და ადამიანი ხდება დეზორიენტირებული,

დაბნეული და კარგავს კონცენტრაციის უნარს. აბსტრაქციის, პრობლემის გადაჭრის და განსჯის უნარი თანდათან ქვეითდება და ეს გამოიხატება მათემატიკური ანგარიშის, მეტყველების და ვიზუალური ორიენტაციის უნარის ჩავარდნაში. დისპრაქსია შეიძლება გამოვლინდეს. მენტალური სტატუსის ცვლილებები იწვევს ქცევით ცვლილებებს გაღიზიანების, აჟიტირების და მოუსვენრობის სახით. ხასიათის ცვლილებები ასევე გამომდინარეობს კოგნიტიური დარღვევებიდან. ადამიანი ხდება მოუსვენარი, დეპრესიული, მტრულად განწყობილი, ემოციურად ლაბილური და ცვალებადი განწყობისადმი მიდრეკილი. მოტორული ცვლილებები შეიძლება გამოვლინდეს უკანა ფრონტალური წილის ჩართულობის შემთხვევისას, რაც იწვევს რიგიდულობასა და მოხრილ პოზას (**flexion posturing**). წონის კარგვა შეიძლება იყოს მნიშვნელოვნად გამოხატული (იხ. კვება და დაავადება: დიეტა და ალცჰეიმერის დაავადება). დაწყების დრო, ინტენსივობა და სიმპტომების გამოვლენის თანმიმდევრობა, ლოკაცია და თავის ტვინის დაზიანების მოცულობა ძალიან ვარიაბილურია.

შეფასება და მკურნალობა

AD-ის კლინიკური დიაგნოზი ისმება სხვა მიზეზების გამორიცხვის გზით. შემუშავებული იქნა კრიტერიუმები დიაგნოსტიკაში დასახმარებლად. ცალსახა დიაგნოზი შეიძლება დასმული იქნას მხოლოდ აუტოფსიის საფუძველზე.

კლინიკური ანამნეზი, მენტალ~~XXX~~ზიანებული კოგნიტიური ფუნქციის კომპენსაციაზე მოწყობილობების გამოყენების გზით, როგორცაა მესხიერების დამხმარე საშუალებები; შეუცვლელი კოგნიტიური ფუნქციის შენარჩუნებისაკენ; და ჰიგიენის, კვების და ჯანმრთელობის ზოგადი მდგომარეობის შენარჩუნებისა ან გაუმჯობესებისაკენ. არარსებობს დაავადების მიმდინარეობის შეცვლის თვალსაზრისით სამკურნალო მიდგომები. ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები (**ChE-Is**) გამოიყენება AD-ს მსუბუქი და ზომიერი სიმძიმის შემთხვევებში. **N-მეთილ-D-ასპარტატის (NMDA)** რეცეპტორის ანტაგონისტი ბლოკავს გლუტამატის აქტივობას და შეიძლება შეანელოს დაავადების პროგრესირება საშუალო და მძიმე AD-ზე. ანტი-ამილოიდურ მედიკამენტებზე კვლევები მიმდინარეობს.

ვასკულური დემენცია

ვასკულური დემენცია არის პროგრესირებადი დაავადება გამოწვეული თავის ტვინში სისხლის მიმოქცევის დაქვეითებით და ამ პათოლოგიაზე მოდის დემენციის შემთხვევების **10%-15%**. პათოლოგიის გამოვლინება ვარიაბილურია, მრავლობითი ინფარქტისა და სისხლჩაქცევების ჩათვლით, რომლებიც თავის ტვინის სხვადასხვა ნაწილში ხდება და შეიძლება დაკავშირებული იყოს ინსულტთან და მცირე სისხლძარღვოვან დაავადებასთან. დაავადების AD-სგან კლინიკური დიფერენცირება შეიძლება რთული იყოს და სიმპტომების გამოვლინება კი უფრო მრავალფეროვანი. დაავადებები ხშირად თანაარსებობენ. ზედამხედველობითი ფუნქციების კარგვა, ყურადღების დეფიციტი ან ინფორმაციის დამუშავების უნარის კარგვა ხშირად პირველი გამოვლინებაა. თავის ტვინის გამოსახულებითი კვლევები უფრო სრულყოფილ დიაგნოზებს იძლევა. არ არსებობს სპეციფიური მკურნალობის მეთოდები.

ფრონტოტემპორალური დემენცია

ფრონტოტემპორალური დემენცია (**FTD**), ადრე ცნობილი როგორც პიკის დაავადება, წარმოადგენს დემენციის და დეგენერაციული დაავადების ფორმას აღმოცენებულს ფრონტალურ ნილებში. **60** წელზე ნაკლებ ასაკში გამოვლენისას აღინიშნება ოჯახური კავშირი და შემთხვევით ინციდენსი არის **100000** მოსახლეზე **15** შემთხვევა. შემთხვევათა უმეტესობა უკავშირდება გენურ მუტაციებს რომლებიც ახდენენ ტაუ პროტეინის ან პროგრანულინის კოდირებას. სამი კლინიკური სინდრომი იქნა აღწერილი ატროფიის მდებარეობიდან გამომდინარე: ფრონტოტემპორალური დემენციის ქცევითი სახე, პროგრესირებადი მოტორული აფაზია და სემანტიკური დემენცია. ნეიროგამოსახულებითი კვლევებით ვლინდება ფრონტალურ და ტემპორალურ ნილებში ატროფია. პათოგენეზის სპეციფიური მექანიზმი უცნობია და არ არსებობს არც მკურნალობის სპეციფიური მეთოდები.

გულყრითი პათოლოგიები

გულყრითი დარღვევები დაავადების გამოვლინებას წარმოადგენს და არა თვითონ დაავადებას. იგი უეცრად იწყება და წარმოადგენს თავის ტვინის ელექტრული ფუნქციის გარდამავალ მოშლას, რომელიც ვლინდება ქერქის ნეირონების ქარბი განმუხტვით. ეპილევსია არის „თავის ტვინის დაავადება: 1) მინიმუმ ორი არაპროვოცირებული (ანუ რეფლექსური) გულყრითი ეპიზოდით გამოვლენილი 24 საათზე მეტი ინტერვალით; 2) ერთი არაპროვოცირებადი (ანუ რეფლექსური) გულყრა შემდგომი გულყრითი განტვირთვის ალბათობით, მსგავსი ორი არაპროვოცირებადი გულყრის ფონზე ზოგადი შექცევადობის რისკით (მინიმუმ 60%) მომდევნო ათი წლის განმავლობაში; 3) ეპილევსიის სინდრომის დიაგნოზი. ტერმინი კრუნჩხვა გამოიყენება გულყრასთან მიმართებაში და მიუთითებს ტონურ-კლონურ (უეცარი, შეკუმშვა-მოდუნება) მოძრაობებზე ასოცირებულს ზოგიერთ გულყრას. ეპილევსია უვლინდება აშშ-ში 4,3 მლნ ზრდასრულ ადამიანს და 750000 ბავშვს.

გულყრასთან დაკავშირებული მდგომარეობები

ნებისმიერი დარღვევა, რაც ცვლის ნეირონულ გარემოს შეიძლება გახდეს გულყრის მაპროვოცირებელი. მდგომარეობა რაც შეიძლება განაპირობებდეს გულყრას არის მეტაბოლური დარღვევა, თანდაყოლილი მალფორმაცია, გენეტიკური განწყობა, პერინატალური დაზიანება, პოსტნატალური ტრამვა, მიოკლონური სინდრომი, ინფექცია, თავის ტვინის სიმსივნე, ვასკულური დაავადება და ნარკოტიკების ან ალკოჰოლის ქარბად გამოყენება. გულყრის გამოვლინება შეიძლება მიუთითებდეს პირველადი ნევროლოგიური დაავადების არსებობაზე. გულყრის მიზეზი ხშირად არ არის დადგენილი.

გულყრის ზღურბლი შეიძლება დაქვეითებული იქნას ჰიპოგლიკემიის, შფოთვის ან ძილის ნაკლებობის; ემოციური ან ფიზიკური სტრესის; ცხელების; წყლის დიდი რაოდენობით მიღების (ჰიპონატრემია); შეკრულობის; ანტიფსიქოზური მედიკამენტების (მაგ. ქლორპრომაზინი და კლოზაპინი), განსაკუთრებით ალკოჰოლთან კომბინაციაში; ან ჰიპერვენტილაციის (რესპირატორული ალკალოზი) ფონზე. ზოგიერთი გარემო სტიმული როგორცაა მოციმციმე შუქი, ცუდად მორგებული ტელევიზორის ეკრანი, ხმამაღალი ხმები, გარკვეული ტიპის მუსიკა, გარკვეული ხასიათის სუნი ან უბრალოდ შეშინება იწვევს გულყრას. ქალებს შეიძლება აღენიშნოთ მომატებული გულყრითი აქტივობა მენსტრუაციის წინ ან უშუალოდ მის შემდეგ.

გულყრის ტიპები

გულყრების კლასიფიკაცია ხდება სხვადასხვა გზით: კლინიკური გამოვლინების, კერის მდებარეობის და გავრცელების ხასიათის, EEG მახასიათებლების ან თერაპიაზე რეაქციის შესაბამისად.

პათოფიზიოლოგია

ეპილევსია განიხილება როგორც კომპლექსური გენეტიკური მუტაციების და გარემო ფაქტორების ურთიერთქმედების შედეგი, რაც იწვევს ნორმალური სინაფსური გადაცემის დარღვევას, თავის ტვინში ნეიროტრანსმიტერების წონასწორობის დარღვევას ან პათოლოგიური ნერვული კავშირების დაკარგვას ან დაზიანების ფონზე ნერვების დაკარგვას. ეპილევსიის წინააღმდეგ საერთაშორისო ლიგა (**International Leagues Against Epilepsy**) წარმოაჩენს ეპილევსიის ექვს კატეგორიას; გენეტიკურის, სტრუქტურულის, მეტაბოლურის, იმუნურის, ინფექციურის და უცნობის ეტიოლოგიას. ეს კატეგორიები შეიძლება იყოს ურთიერთდაკავშირებული და საჭიროებდეს დინამიკაში გადახედვას.

ნეირონების ჯგუფს შეიძლება უვლინდებოდეს პაროქსიზმული დეპოლარიზაცია და ამის ფონზე იწყებდეს ფუნქციონირებას როგორც ეპილევტოგენური ფოკუსი. აღნიშნული ნეირონები მომატებული აგზნებით ხასიათდებიან და მათი გააქტიურება ადვილად ხდება ჰიპონატრემიის, ჰიპოქსიის, ჰიპოგლიკემიის, ჰიპერნატრემიის, განმეორებითი მგრძნობელობითი სტიმულაციის და გარკვეული ძილის ფაზების ფონზე. ეპილევტოგენური ნეირონები უფრო ხშირად

აინთება და უფრო მეტი სიძლიერით. როდესაც ინტენსივობა აღწევს ზღვრულ წერტილს, ქერქში ხდება აგზნების გავრცელება. სუბკორტიკული სივრცის, თალამუსის და ტვინის ღეროს ადგილების აგზნება რეაგირებს ტონურ ფაზაზე (კუნთების შეკუმშვა გაზრდილ კუნთოვან ტონუსზე) და უკავშირდება ცნობიერების კარგვას. კლონური ფაზა (შეკუმშვის სანინალმდეგო კუნთების მოდუნება) იწყება ქერქის, წინა თალამუსის და ბაზალური განგლიის დათრგუნვის ნეირონების ქერქის აგზნებაზე რეაგირების დროს. გულყრითი განტვირთვა შეწყვეტილია, იწვევს კუნთების გარდამავალ შეკუმშვას, რაც თანდათან მცირდება და საბოლოოდ წყდება. ხდება ეპილეპტოგენური ნეირონების გამოფიტვა.

გულყრითი აქტივობის დროს ხდება ჟანგბადის გაზრდილი რაოდენობით მოხმარება, მიახლოებით 60%-ით მეტი მოიხმარება ნორმალურ მდგომარეობასთან შედარებით. მიუხედავად იმისა, რომ ცერებრალური სისხლის მიმოქცევა ასევე ძლიერდება, ჟანგბადი გლუკოზასთან ერთად სწრაფად მცირდება და თავის ტვინის ქსოვილში გროვდება ლაქტატი. გულყრითი აქტივობის გახანგრძლივება შესაძლოა გახდეს თავის ტვინის დაზიანების და მასში შეუქცევადი ცვლილებების გამომწვევი მიზეზი. ამასთან, თუკი გულყრა დიდი ხნის განმავლობაში ვლინდება, ეს შეიძლება სარკისებრი ფოკუსის განვითარების მიზეზი გახდეს კონტრალატერალურ ნორმალურ ქსოვილში და გამოიწვიოს გულყრითი აქტივობა, განსაკუთრებით ფოკალური ეპილეფსიის სახით (მაგ., ტემპორალური ან ფრონტალური წილი).

ადამიანი ჯერ კიდევ გულყრის შემდგომ მდგომარეობაშია (მდგომარეობა რომელიც თან სდევს ეპილეფსიურ გულყრას და რის შემდეგაც ადამიანი უბრუნდება საწყის მდგომარეობას) როდესაც შემდეგი გულყრის ეპიზოდი იწყება. ეპილეფსიის სტატუსი უმეტეს შემთხვევაში ვითარდება ანტიეპილეფსიური საშუალებების ადმინისტრირების წყვეტისას, თუმცა ასევე შეიძლება იყოს არანამკურნალები ან არასაკმარისად ნამკურნალები გულყრითი დარღვევების შედეგიც. ამ მდგომარეობას გადაუდებელი მდგომარეობა ეწოდება, რადგან იგი შეიძლება თავის ტვინის ჰიპოქსიის მიზეზი გახდეს. ინტელექტუალური უუნარობა, დემენცია, სხვა თავის ტვინის დაზიანებები და სიკვდილიც კი განიხილება როგორც სიცოცხლისთვის საშიში მდგომარეობა. დიდ რისკს წარმოადგენს ასპირაციის შესაძლებლობაც.

კლინიკური გამოვლინებები

ტონურ-კლონური გულყრის პრეექტურულ ფაზაზე მიუთითებს შემდეგი ორი ტიპის სიმპტომი: პროდორმალური სიმპტომი (ადრეული გამოვლინება [გულყრამდე საათებით ან დღეებით წინ] აგზნების, დეპრესიის ან ნათელი აზროვნების გაუარების) და ფოკალური გულყრა ანუ აურა (უშუალოდ ტონურ-კლონური გულყრის წინ ვლინდება). ორივე ტიპის სიმპტომები კარგად ნაცნობი შეიძლება იყოს განმეორებითი გულყრების მქონე ინდივიდებისთვის, რაც აძლევს ამ ადამიანებს გულყრის ფონზე დაზიანების თავიდან აცილების საშუალებას. იქტუსი არის ეპილეფსიური გულყრის ეპიზოდი ტონურ-კლონური აქტივობით გამოხატული. შეიძლება გამოიხატოს საშარდე და კუჭ-ნაწლავის სისტემის სფინქტერების მოდუნება, რაც იწვევს შარდვასა და კუჭის მოქმედებას. საჭირო არის ყურადღება მიექცეს სასუნთქი გზების გამავლობას. ეს არის მდგომარეობა, რომელიც საჭიროებს სწრაფ დიაგნოსტიკას და მკურნალობას ცერებრალური ჰიპოქსიის თავიდან აცილების მიზნით. შორეული შედეგები შეიძლება მოიცავდეს ნეირონების კვდომას, ნეირონების დაზიანებას და ნეირონული ქსელის ცვლილებას. პოსტიქტალურ მდგომარეობას თან სდევს გულყრას და შეიძლება გამოვლინდეს თავის ტკივილის, არეულობის, აფაზიის, მეხსიერების კარგვის და დამბლის სახით, რაც შეიძლება გაგრძელდეს საათების ან ერთი-ორი დღის განმავლობაში. ასევე ხშირია ღრმად ჩაძინებაც.

გამოკვლევა და მკურნალობა

ჯანმრთელობის შესახებ ანამნეზი ყველაზე მნიშვნელოვანი კომპონენტია დიაგნოსტიკის და გულყრის მიზეზისთვის და დანყების პერიოდის დასადგენ მნიშვნელოვან ინფორმაციას შეიძლება შეიცავდეს. ჯანმრთელობის ანამნეზზე დამატებული ფიზიკალური გამოკვლევა და ლაბორატორიული კვლევები (სისხლის და შარდის: სისხლში გლუკოზა, შრატის კალციუმი, სისხლში შარდოვანა, შარდში ნატრიუმი და კრეატინინის კლირენსი) გამოიყენება ნებისმიერი სისტემური დაავადების იდენტიფიკაციისთვის, რომელიც შეიძლება გულყრის სახით გამოვლი-

ნდეს. თავის ტვინის გამოსახულებითი კვლევა და CSF ანალიზი ასევე გამოიყენება ნევროლოგიური დაავადების დადგენისთვის. EEG-ზე დაყრდნობით შესაძლებელია გულყრის ტიპის და ფოკუსის ლოკალიზაციის დადგენა. EEG-სა და ფუნქციური ბირთვულ მაგნიტური რეზონანსის (fMRI) კომბინაცია გამოიყენება ეპილეფსიურ აქტივობაში ჩართული ნერვული ჯაჭვის დადგენისთვის. გენერალიზებული ეპილეფსიის ფოკალური ეპილეფსიისგან განსხვავება მნიშვნელოვანია მკურნალობის და შემდგომი პროგნოზის დადგენის თვალსაზრისით.

გულყრითი დარღვევის მკურნალობა პირველ რიგში გულისხმობს გამომწვევი მიზეზის კორექციასა და კონტროლს, თუკი ეს შესაძლებელია. თუკი ეს ვერ ხერხდება, მაშინ მთავარი ხდება გულყრის სანინაალმდეგო მედიკამენტების გონივრული გამოყენება. თერაპიული მიზანია გულყრითი აქტივობის სრული დათრგუნვა მედიკამენტების სერიოზული გვერდითი ეფექტების და მედიკამენტისადმი რეზისტენტობის თავიდან აცილების ფონზე. დიეტის კუთხით მკურნალობა (მაგ. კეტოგენური და მოდიფიცირებული ატკინის დიეტა) კარგ შედეგს იძლევა ხოლმე ზოგიერთი პაციენტის შემთხვევაში. ქირურგიული ჩარევა შეიძლება ეფექტური იყოს გულყრის კონტროლის და სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესების მიზნით, მედიკამენტებისადმი რეზისტენტული ეპილეფსიის შემთხვევაში. ცდომილი ნერვის სტიმულაციას შეუძლია გულყრის სისხშირის შემცირება მედიკამენტებისადმი რეზისტენტული ფოკალური გულყრების შემთხვევაში.

თავის ტვინის ჰემოდინამიკური ცვლილებები

დაზიანებული თავის ტვინი რეაგირებს სტრუქტურულ, ქიმიურ და პათოფიზიოლოგიურ ცვლილებებზე. პირველადი თავის ტვინის დაზიანება უკავშირდება ტრამვას, ხოლო მეორადი დაზიანება წარმოადგენს თავის ტვინში სისხლის მიმოქცევის, ინტრაკრანიალური წნევის ან ჟანგბადის მიწოდების მხრივ ცვლილებების შედეგს. თავის ტვინის ჰემოდინამიკის რამდენიმე მახასიათებელი უკავშირდება თავის ტვინის ოქსიგენაციას.

ცერებრალური სისხლის ნაკადის ცვლილებები შეიძლება უკავშირდებოდეს დაზიანების სამ ტიპს: არაადექვატური ცერებრული პერფუზია, ნორმალური ცერებრული პერფუზია მაგრამ მომატებული ინტრაკრანიალური წნევა და ჭარბი ცერებრული სისხლის მოცულობა (CVB). აღნიშნული მდგომარეობების მკურნალობა მიმართულია ცერებრული პერფუზიული წნევის (CPP) გაუმჯობესებისკენ და შენარჩუნებისკენ, ინტრაკრანიალური წნევის კონტროლისთვის.

მომატებული ინტრაკრანიალური წნევა

ინტრაკრანიალური წნევა (ICP) ჩვეულებრივ მერყეობს 5 – 10 მმ მცხ.სვ-ის ფარგლებში (ანუ 60 – 180 მმ H₂O). მომატებული ინტრაკრანიალური წნევა (IICP) შეიძლება მომდინარეობდეს თავის ტვინის მოცულობის მატებიდან (რაც ხდება სიმსივნის ზრდის ფონზე), შეშუპებიდან, ჭარბი CSF-დან ან ჰემორაგიიდან. ეს მოითხოვს სხვა კრანიალური შიგთავსის მოცულობის თანაბარ შემცირებას. ყველაზე ადვილად საკონტროლო მოცულობაა CSF. თუკი ICP რჩება მაღალი CSF-ის კონტროლის ფონზე, მაშინ იცვლება სისხლის მოცულობა და სისხლის ნაკადი.

ინტრაკრანიალური ჰიპერტენზიის 1 სტადიაში ხდება ვაზოკონსტრიქცია და ვენურ სისტემაზე გარეგანი ზეწოლა ICP-ის შემდგომი შემცირების მიზნით. ამგვარად, ICP-ის პირველი სტადიის დროს ICP შიძლება არ შეიცვალოს კომპენსატორული მექანიზმებიდან გამომდინარე და კლინიკურადაც ნაკლები სიმპტომები შეიძლება გამოვლინდეს. თუმცა, მოცულობის მცირე მატება იწვევს წნევის მატებას, ხოლო სანყის დონემდე შემდგომ დაბრუნებას უფრო მეტი დრო სჭირდება. აღნიშნული ეფექტი შეიძლება დადგინდეს ICP მონიტორინგის საფუძველზე.

ინტრაკრანიალური ჰიპერტენზიის მეორე სტადიაზე განგრძობითად ხდება ინტრაკრანიალური წნევის მომატება. მატებამ შეიძლება გადააჭარბოს თავის ტვინის კომპენსატორულ უნარს. ამ დროს ხდება ნეირონების ჟანგბადით მომარაგების დარღვევა და სისტემური არტერიული ვაზოკონსტრიქციის გამოვლენა ICP-ის მატების დაძლევის მიზნით. ამ სტადიის კლინიკური გამოვლინება ჩვეულებრივ გარდამავალი და ნაწილობრივია და ვლინდება ხოლმე ცნობიერების არევიით, მოუსვენრობით, თავბრუს ხვევით და გუგების და სუნთქვის მხრივ უმნიშვნელოვანი ცვლილებებით.

ინტრაკრანიალური ჰიპერტენზიის მესამე სტადიაზე ICP აღწევს არტერიულ წნევას, თავის ტვინში შეიძლება გამოვლინდეს ჰიპოქსია და ჰიპერკაპნია და ადამიანის მდგომარეობა სწრა-

ფად უარესდება. კლინიკური მანიფესტაცია ხდება სიფხიზლის/ცნობიერების დაქვეითების ან ცენტრალური ნეიროგენული ჰიპერვენტილაციის, გაფართოებული პულსური წნევის, ბრადიკარდიის ან დავინროებული და დუნე გუგების სახით.

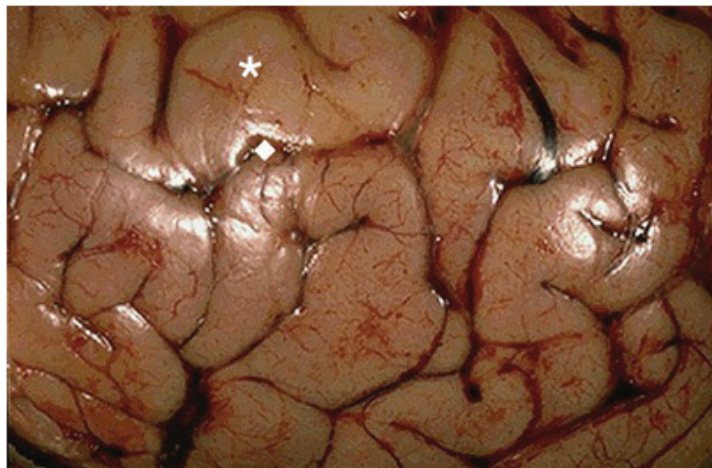
ICP-ის მდგრადი მნიშვნელოვანი მატება არ ვლინდება მანამ სანამ არ ხდება კომპენსატორული მექანიზმების სრული გამოფიტვა. ამის შემდეგ ICP დრამატულად იმატებს. აუტორეგულაცია (ინტრაკრანიალური სისხლძარღვების დიამეტრის კომპენსატორული ცვლილება თავის ტვინის პერფუზიული წნევის ცვლილების ფონზე) ირღვევა ICP-ის პროგრესული მატების ფონზე. ნახშირორჟანგის დაგროვება შეიძლება კვლავ ინვევედეს ვაზოდილატაციას ლოკალურად, თუმცა აუტორეგულაციის გარეშე ეს დილატაცია ინვევეს სისხლის ჰიდროსტატიკური წნევის დაცემას სისხლძარღვებში და სისხლის მოცულობა იზრდება. მომატებულმა წნევამ შეიძლება დაბლოკოს ვენური უკუდინება. თავის ტვინის მოცულობა ამგვარად მატულობს და CIP-ის მატება კვლავ გრძელდება. მოცულობის მცირედი მატება ინვევეს წნევის მნიშვნელოვან მომატებას და წნევის უკუნორმალუბლებს კი უფრო მეტი დრო სჭირდება. როგორც კი ICP იწყებს სისტემურ სისხლის წნევასთან გათანაბრებას, თავის ტვინის პერფუზიული წნევა ეცემა და ცერებრული პერფუზია მნიშვნელოვნად ნელდება. თავის ტვინის ქსოვილებში ვლინდება მძიმე ჰიპოქსია, ჰიპერკაპნია და აციდოზი და ყველაფერი ეს ხელს უწყობს ცერებროვასკულურ ვაზოდილატაციას.

ინტრაკრანიალური ჰიპერტენზიის მეოთხე ეტაპზე, თავის ტვინის ქსოვილი გადანაცვლება მაღალი წნევის ლოკაციიდან ნაკლები წნევის მიმართულებით (ჰერნიაცია) და ICP ინტრაკრანიალურ ნაწილებს შორის არათანაბრად ნაწილდება. თავის ტვინის ქსოვილის ასეთი გადანაცვლებისას ირღვევა ქსოვილის სისხლის მომარაგება, რაც ინვევეს იშემიას და გადანაცვლებული ქსოვილის ჰიპოქსიას. დაბალი წნევის არიალში მატულობს ქსოვილის მოცულობა, რომელიც მთლიანად ავსებს ხელმისაწვდომ სივრცეს და ამით კიდევ უფრო ირღვევა სისხლით მომარაგება. მცირე ზომის ჰემორაგიები ხშირად ვითარდება პროცესში ჩართულ თავის ტვინის ქსოვილის ნაწილში. შეიძლება ჩამოყალიბდეს ობსტრუქციული ჰიდროცეფალია. თიაქარის ჩამოყალიბების პროცესი მკვეთრად და სწრაფად ზრდის IPC-ის. საშუალო სისტოლური არტერიული წნევა სწრაფად უთანაბრდება ICP-ის და ცერებრული სისხლის მიმოქცევა ამ დროს წყდება.

თავის ტვინის შეშუპება

ცერებრული შეშუპება ეს არის ტვინის ქსოვილში სითხის შემცველობის გაზრდა (სურათი 17.9). ამის შედეგი არის უჯრედგარე ან უჯრედშიდა ქსოვილის მოცულობის მომატება. ის ვლინდება ტრამვის, ინფექციის, ინტოქსიკაციის, ჰემორაგიის, სიმსივნის, იშემიის, ინფარქტის ან ჰიპოქსიის ფონზე. დამაზიანებელი ეფექტი გამოწვეულია სისხლძარღვების ცვლილებებით, თავის ტვინის გადანაცვლებით, ICP-ის გაზრდითა და საბოლოოდ კი თავის ტვინის თიაქარის განვითარებით ტვინის ერთი ნაწილიდან მეორეში.

სურათი 17.9 ტვინის შეშუპება



თავის ტვინის შეშუპების სამ ტიპს განარჩევენ 1) ვაზოგენური შეშუპება, 2) ციტოტოქსიური (მეტაბოლური) შეშუპება და 3) ინტერსტიციული შეშუპება. ვაზოგენური შეშუპება კლინიკურად ყველაზე ხშირი ფორმაა. მას იწვევს კაპილარების მომატებული გამავლობა, რაც ქმნის ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს. პლაზმის პროტეინები ჟონავს უჯრედგარე სივრცეში, რაც იწვევს წყლის გადანაცვლებას და ზრდის წყლის შემცველობას თავის ტვინის პარენქიმაში, კერძოდ კი თეთრ ნივთიერებაში. ვაზოგენური შეშუპება იწყება დაზიანებულ უბანში და ვრცელდება სითხის დაგროვებით იფსილატერალური მხარის თეთრ ნივთიერებაში, რადგან პარალელური მიელინოზირებული ბოჭკოები თავისუფლად ცალკეედება. შეშუპება იწვევს მეტ შეშუპებას მომატებული IPC-ით განპირობებული იშემიის გამო.

ვაზოგენური შეშუპების კლინიკური გამოვლინება მოიცავს ფოკალურ ნევროლოგიურ დეფიციტს, ცნობიერების დარღვევებს და IPC-ის მნიშვნელოვან მატებას. ვაზოგენური შეშუპება ქრება ნელი დიფუზიით.

ციტოტოქსიური (მეტაბოლური) შეშუპების დროს ტოქსიური ფაქტორები პირდაპირ მოქმედებს უჯრედულ ელემენტებზე თავის ტვინის პარენქიმაში (ნეირონები, გლია და ენდოთელური უჯრედები), იწვევს სატრანსპორტო სისტემის ფუნქციონირებაში დარღვევას. ყველაზე ხშირი მიზეზი არის იშემია/ჰიპოქსია. ჰემატო-ენცეფალური ბარიერი არ არის დარღვეული. უჯრედები კარგავენ კალიუმს და იძენენ ნატრიუმის დიდ რაოდენობას მემბრანის ტუმბოს ფუნქციის დარღვევის გამო. წყალი მიყვება ოსმოსური წნევის სხვაობის ინგრედიენტს ისე რომ ხდება უჯრედის შეშუპება (უჯრედშიდა შეშუპება). ციტოტოქსიური შეშუპება ვლინდება ძირითადად რუხ ნივთიერებაში და მან შეიძლება გაზარდოს ვაზოგენური შეშუპება ენდოთელური მჭიდრო შეერთებების კარგვის გამო.

ინტერსტიციული შეშუპება ხშირად ნანახია არაკომუნიკაციური ჰიდროცეფალიის დონზე. შეშუპება გამოწვეულია თავის ტვინში CSF-ის ტრანსდერმული მოძრაობით პარაკუჭებიდან უჯრედგარე სივრცეში. თავის ტვინის სითხის მოცულობა მატულობს ძირითადად პარაკუჭების გარშემო. ჰიდროსტატიული წნევა თეთრ ნივთიერებაში იზრდება და მისი მასა მცირდება მიელინური ლიპიდების სწრაფი შემცირების გამო.

ჰიდროცეფალია

ტერმინი ჰიდროცეფალია შეესაბამება სხვადასხვა მდგომარეობებს, რომლებიც ხასიათდებიან სითხის მატებით სუბარაქნოიდული სივრცის ცერებრულ პარაკუჭებში. სითხის პროდუქციის, პარაკუჭოვანი სისტემის ობსტრუქციის ან რეაბსორბციის დარღვევის გამო მომატებული სითხის პროდუქციის ფონზე ვლინდება ჰიდროცეფალია. იშვიათ შემთხვევაში ქოროიდული წნულის სიმსივნე განაპირობებს CSF-ის ჭარბ პროდუქციას. ჰიდროცეფალია შეიძლება განვითარდეს ბავშვობიდან სრულწლოვანებამდე.

ჰიდროცეფალიის ტიპები

არაკომუნიკაციური ჰიდროცეფალია (ობსტრუქციული) (შიდა ან პარაკუჭშიდა ჰიდროცეფალია) გამოწვეულია ობსტრუქციით ვენტრიკულურ სისტემაში და უფრო ხშირად ვლინდება ბავშვებში. სუბარაქნოიდულ სივრცეში CSF-ის აბსორბციის დარღვევა ვლინდება ობსტრუქციის ფონზე როდესაც ხდება CSF-ის დინების შეწყვეტა სუბარაქნოიდულ სივრცეში. თავის ტვინის ამოზნექილ ნაწილამდე სითხის დინება ფერხდება, სადაც მდებარეობს არაქნოიდული გრანულაციები.

კომუნიკაციური ჰიდროცეფალია (არაობსტრუქციული) (პარაკუჭგარე) წარმოადგენს დარღვეული CSF-ის რეაბსორბციის შედეგს პარაკუჭებსა და სუბარაქნოიდულ სივრცეს შორის ობსტრუქციის არარსებობის ფონზე. ყველაზე ხშირი მიზეზი ამ ტიპის ჰიდროცეფალიის არის სუბარაქნოიდული ჰემორაგია, მალფორმაციის ჩამოყალიბება, თავის დაზიანება, ნეოპლაზმა, ანთება (მაგ. მენინგიტი), მაღალი ვენური წნევა საგიტალურ სინუსებში და CSF-ის სეკრეციის გაზრდა ქოროიდულ წნულში. იგი უფრო მეტად ვლინდება მოზრდილებში.

ნორმალური-წნევით ჰიდროცეფალია (პარაკუჭების დილატაცია წნევის მომატების გარეშე) ნელა ვითარდება კომუნიკაციური ჰიდროცეფალიიდან, რაც უფრო შუა ასაკში ვლინდება ხოლმე. პარაკუჭები დიდდება და თავ-ზურგ-ტვინის სითხის წნევა მინიმალურად მატულობს. აღნიშნული

ფორმის ჰიდროცეფალია არის იდიოპათიური, ვლინდება როგორც თავის ტვინის დაზიანების ან სუბარაქნოიდული ჰემორაგიის მეორადი გართულება ან უკავშირდება კეთილთვისებიან გარეგან ჰიდროცეფალიას (ფრონტალური სუბარაქნოიდული სივრცის გადიდება) ახალშობილებში.

მწვავე ჰიდროცეფალია შეიძლება განვითარდეს რამდენიმე საათში იმ ადამიანებში, რომელთაც აღენიშნებათ თავის მძიმე დაზიანება. მწვავე ჰიდროცეფალია განაპირობებს ICP-ის მნიშვნელოვნად მომატებას.

პათოფიზიოლოგია

CSF-ის დინების ობსტრუქცია ჰიდროცეფალიასთან ერთად იწვევს წნევის მატებას და პარაკუჭების ობსტრუქციული ადგილის პროქსიმალურად დილატაციას. მომატებული წნევა და დილატაცია იწვევს თავის ტვინის ქერქის ატროფიას და თეთრი ნივთიერების ტრაქტის დეგენერაციას. ხდება რუხი ნივთიერების შერჩევითი შენარჩუნება. როდესაც CSF ჭარბად ავსებს ატროფიის, ქირურგიულად ქსოვილის ამოკვეთის ან დეგენერაციული ცვლილებების ხარჯზე წარმოქმნილ დეფექტს, მაშინ სითხე არ არის წნევის ქვეშ; ამიტომ ეს პროცესი თვითონ არ იწვევს ატროფიას და დეგენერაციულ ცვლილებებს. ეს მოვლენა ცნობილია ჰიდროცეფალია *ex vacuo*-ს სახელით.

კლინიკური გამოვლინებები

ჰიდროცეფალიის უმეტესი შემთხვევები ვითარდება თანდათან და შეუმჩნეველად. მწვავე ჰიდროცეფალია ვლინდება სწრაფად მომატებული ICP-ის სახით. ადამიანის მდგომარეობა სწრაფად უარესდება და გადადის ღრმა კომაში მკურნალობის დაუყოვნებლად დაწყების გარეშე. არა-წნევითი ჰიდროცეფალია ხანგრძლივი დროის განმავლობაში ვლინდება და ნელა ყალიბდება. სიმპტომების ტრიადა, მათ შორის მეხსიერების დაქვეითება კოგნიტური ფუნქციის დაკარგვით; არასტაბილური, ფართო ნაბიჯებით სიარული; და მოშარდვის გადაუდებელი სურვილი და მისი შეუკავებლობა დეტრუზორის ჭარბი აქტივობის გამო, ხშირია და ართულებს დიაგნოზის პათოლოგიის დიფერენცირებას დემენციის სხვა მიზეზებისგან. დამატებითი კლინიკური გამოვლინებებია აპათია, უყურადღებობა და საკუთარი თავის, ოჯახის და გარემოს მიმართ ინდეფერენტულობა.

გამოკვლევა და მკურნალობა

დიაგნოზი ისმება კლინიკურ ანამნეზზე, ფიზიკურ გამოკვლევაზე, კომპიუტერ ტომოგრაფიულ (CT) კვლევაზე და ბირთვულ-მაგნიტურ კვლევაზე (MRI) დაყრდნობით. რადიოიზოტოპური ცისტერნოგრაფია შეიძლება იქნას გამოყენებული ნორმალური წნევით ჰიდროცეფალიის დიაგნოსტიკის მიზნით. ჰიდროცეფალიის სამკურნალოდ შეიძლება გამოყენებული იქნას ქირურგიული ჩარევა კისტაზე, ნეოპლაზმაზე ან ჰემატომაზე ან ვენტრიკულური შუნტის დადებით, ნორმალურ ინტრაკრანიალურ არხში ან ექსტრაკრანიალურ ნაწილში. ეს არის ყველაზე ხშირად გამოყენებული სამი ქირურგიული პროცედურა. პაპილომის არსებობისას ზოგჯერ საჭიროა ქოროიდეული წნულის ამოკვეთა ან კოაგულაცია. ნორმალური-წნევით ჰიდროცეფალიის დროს, CSF-ის შემცირება მიიღწევა დიურეზის გაძლიერებით ან ვენტრიკულოპერიტონეალური შუნტის დადებით.

ნეირომოტორული ფუნქციის ცვლილებები

მოძრაობა ეს არის ფიზიკური აქტივობის კომპლექსური ფორმა რაც კონტროლდება თავის ტვინის ქერქის, პირამიდული სისტემის, ექსტრაპირამიდული სისტემის და კუნთოვანი მოტორული ერთეულების საშუალებით. რომელიმე ამ სფეროს დისფუნქციამ შეიძლება გამოიწვიოს მოტორული დარღვევა. ზოგადი მოტორული დისფუნქცია უკავშირდება კუნთების ტონუსის ცვლილებას, მოძრაობას და კომპლექსურ მოტორულ ქმედებას.

კუნთების ტონუსის ცვლილებები

ნორმალური კუნთების ტონუსი გულისხმობს მსუბუქ რეზისტენტობას პასიური მოძრაობისას. წინააღმდეგობა აღინიშნება რბილ, მუდმივ და ფართო დიაპაზონის მოძრაობაში.

ჰიპოტონია (კუნთების ჰიპოტონუსი)

ჰიპოტონიის (კუნთების დაქვეითებული ტონუსი) ფონზე კუნთების პასიური მოძრაობა ვლინდება მცირედი რეზისტენტობით ან მის გარეშე. ჰიპოტონია ეს არის ნათხემის და პირამიდული ტრაქტის დაზიანების (იშვიათად) შედეგი. საფიქრებელია რომ ეს მდგომარეობა გამონვეული უნდა იყოს მეორადად, კუნთების ბოჭკოების ფუნქციის დაქვეითების ფონზე, ნეირონების აგზნების დაქვეითებით. ჰიპოტონია განაპირობებს ატაქსიას და მიზანმიმართულ ტრემორს ნათხემის დაზიანებისას და ვლინდება მინიმალური სისუსტის და ნორმალური ან ოდნავ გაძლიერებული რეფლექსების ფონზე. სუფთა პირამიდული ტრაქტის დაზიანება იწვევს ჰიპოტონიას და სისუსტეს. ჰიპოტონია, ხშირად აღწერილი როგორც სისუსტე (მდგომარეობა რომლის დროსაც კუნთები შეიძლება მოქმედებდეს სწრაფად რეზისტენტობის გარეშე), ვლინდება კუნთების ტონუსისთვის აუცილებელი ნერვული იმპულსების გაქრობით (როგორც ვლინდება ზურგის ტვინის დაზიანების ან ცერებროვასკულური დაზიანებების დროს).

ჰიპოტონიის მქონე ინდივიდებს უვლინდებათ ადვილად დაღლა (ასტენია) ან ზოგადი სისუსტე. მათ შეიძლება აღენიშნოთ სიძნელეები დაკავშირებული მჯდომარე პოზიციიდან ჰორიზონტალურ პოზიციაში გადასვლასთან, ხელების დახმარების გარეშე დაჯდომასთან ან კიბეებზე ასვლასთან ან ჩასვლასთან და თითებზე დგომასთან. სისუსტის გამო, გადაადგილებისას და თავის მოვლითი აქტივობების დროს არასასურველი შემთხვევები ხშირია. სახსრები ხდება ჰიპერმოქნილი, ისე რომ ჰიპოტონიის მქონე ადამიანებს შეუძლიათ დაიკავონ პოზიციები რისთვისაც სახსრების მნიშვნელოვანი მობილობაა საჭირო. სახსრები შეიძლება აღმოჩნდეს მყიფე, კუნთების მასის ატროფირდება შეზღუდული მოტორული ძალისხმევის დაქვეითების გამო. კუნთების უჯრედები თანდათანობით ნაცვლდება შემაერთებული და ცხიმოვანი ქსოვილით. კუნთები პალპაციით გაბნეულია და გარეგნულად ბრტყელი. ზოგიერთ შემთხვევაში შეიძლება ვლინდებოდეს ფასციკულაციები.

ჰიპერტონუსი

ჰიპერტონუსის დროს (კუნთების ტონუსის მომატება) ვლინდება კუნთების პასიური მოძრაობა გაჭიმვის მიმართ რეზისტენტობასთან ერთად და გამონვეულია ზემო მოტორული ნეირონების დაზიანებით. ჰიპერტონიის ოთხ ტიპს განარჩევენ - სპასტიურს, პარატონიულს (*gegenhalten*), დისტონიურსა და რიგიდულს.

სპასტიურობა არის გაჭიმვის რეფლექსების ჰიპერაგზნებადობის შედეგი (აღფა მოტორული ნეირონების ზომაზე მეტად აქტივაცია) და უკავშირდება მოტორული, პრემოტორული და დამატებითი მოტორული ადგილების დაზიანებას და ლატერალური კორტიკოსპინალური ტრაქტის დაზიანებას (სურათი 17.10). სპასტიურობას თან სდევს ღრმა მყესოვანი რეფლექსების გაძლიერება (ჰიპერრეფლექსია) და რეფლექსების გავრცობა - კლონუსი (*clonus*).

სურათი 17.10 მარცხენამხრივი სპაზმი



სურათი 17.11 ხელისა და ფეხის დისტონიური პოზიცია



სურათი 17.12 ცერვიკალური დისტონია (სპაზმური კისერმრუდობა)



ტონური რელფექსების აქტივაციით გამოწვეული რიგიდობა უკავშირდება გამა მოტორულ ნეირონებს და შეიძლება იყოს მუდმივი ან გარდამავალი. კუნთები არის მყარი და დაძაბული; პასიური მოძრაობის ფარგლებში კუნთების მოძრაობის ზრდა თანაბარი და ერთგვაროვანია. აღწერენ ოთხი ტიპის რიგიდულობას: პლასტიურს ანუ მეტალის მილის მაგვარს; cogwheel-ს, ანუ დამუხვლილი ბორბლის მაგვარს და გამასა და ალფას.

ჰიპოტონიის მქონე ინდივიდები შეიძლება აღნიშნავდნენ ადვილად დალლას ან სისუსტეს. პასიური მოძრაობა და აქტიური მოძრაობა თანაბრად არის დარღვეული, პარატონიის გარდა. ამ დროს უფრო შესაძლებელია პასიური მოძრაობა. ჰიპერტონიისა და სისუსტის შედეგად ხშირად ვლინდება ტრამვა გადაადგილების და თავის მოვლის დროს.

კუნთები შეიძლება იყოს ატროფიული მათი ნაკლებად გამოყენების გამო. თუმცა, იშვიათად ჰიპერტროფია ვლინდება ხოლმე კუნთების ბოჭკოების ჭარბი სტიმულაციით. ჭარბი სტიმულაცია ვლინდება მაშინ, როდესაც მოტორული ერთეულის რეფლექსური რკალი ინტაქტური და ფუნქციონირებადი რჩება და არ ითრგუნება ზემდგომი ცენტრებით. ინჰიბიციის კარგვა და აგზნების მდგრადობა იწვევს გახანგრძლივებულ კუნთების შეკუმშვას, რასაც მოჰყვება კუნთების მასის გადიდება. კუნთები პალპაციით მყარია (სურათი 17.13).

სურათი 17.13 წვივის კუნთების ფსევდოჰიპერთროპია



კუნთების მოძრაობაში ცვლილებები

მოძრაობა საჭიროებს კუნთების კუმშვადობითი სტატუსის ცვლილებებს. პათოლოგიური მოძრაობა შეიძლება გამოვლინდეს CNS მრავალფეროვანი დისფუნქციის ფონზე კუნთების ინერვაციის დარღვევის ხარჯზე. დოპამინს, ნეიროტრანსმიტერს, გარკვეული როლი აკისრია გარკვეული მოძრაობითი დარღვევების ჩამოყალიბებაში. ზოგიერთი ეს დარღვევა (მაგ. აკინეზია) მომდინარეობს ძალიან დაბალი დოპამინური აქტივობისგან, მაშინ როდესაც სხვა დარღვევები (მაგ. ქორეა, ბალიზმი, მოგვიანებითი დისკინეზია) არის გადაჭარბებული დოპამინური აქტივობის შედეგი. სხვები არ უკავშირდება დოპამინურ ფუნქციას. მოძრაობის დარღვევები აუცილებლად არ არის დაკავშირებული მასასთან, სიძლიერესთან ან ტონუსთან, თუმცა არის ნევროლოგიური დისფუნქცია რაც შეიძლება გამოვლინდეს ნებითი მოძრაობების სიჭარბით ან ნაკლებობით. კუნთების სიძლიერე რაოდენობრივად ფასდება შკალით 0-დან 4+ -მდე ან 0-დან 5-მდე, სადაც 4+ ან 5 ნორმალურია და 0 მიუთითებს მიზიდულობის ძალის სანინაალმდეგო მოძრაობის უუნარობაზე.

ჰიპერკინეზია

ჰიპერკინეზია ეს არის ჭარბი, აზრს მოკლებული მოძრაობა. ამ კატეგორიაში გაერთიანებულია სპეციფიური დისფუნქციები ტრემორის ჩათვლით. ასევე ერთიანდება დისკინეზიები და პათოლოგიური უნებლიე მოძრაობები. ჰანტინგტონის დაავადების სიმპტომები ჰიპერკინეზიისთვის დამახასიათებელი ნიშნებია.

პაროქსიზმული დისკინეზიები არის პათოლოგიური უნებლიე მოძრაობები გამოვლენილი სპაზმის სახით. დისკინეზიის ტიპები მრავალფეროვანია დარღვევების სპეციფიკიდან გამომდინარე.

მოგვიანებითი დისკინეზია (ნელა განვითარებული დისკინეზია) სახის, სხეულის და კიდურების უნებლიე მოძრაობაა. მართალია აღნიშნული მდგომარეობა ზოგჯერ ვლინდება ხოლმე პარკინსონის დაავადების ფონზე, თუმცა ჩვეულებრივ მაინც წარმოადგენს ანტიფსიქოზური მედიკამენტების გვერდით ეფექტს. ანტიფსიქოზური მედიკამენტები იწვევს ჰიპერმგძნობელობის დენერვაციას და ამის გამო ფარავს ჭარბი დოპამინის ეფექტს. ყველაზე ხშირი სიმპტომი მოგვიანებითი დისკინეზია ხასიათდება სწრაფი, განმეორებადი, სტერეოტიპული მოძრაობებით როგორცაა მუდმივი ლეჭვა ენის პერიოდული გამოვარდნით, ტუჩების კვნეხით და სახის გრიმასით. სიმპტომებს ასევე ეწოდებათ ექსტრაპირამიდული სიმპტომები რადგან ეს სისტემა აკონტროლებს უნებლიე რეფლექსებს და მოძრაობების და პოზის კოორდინაციას.

ამ კატეგორიაში გაერთიანებული სხვა მოძრაობითი კატეგორიებია 1) კომპლექსური განმეორებითი მოძრაობები, ავტომატიზმის (არაცნობიერი ქცევა), სერეოტიპულობის (რიტუალური ქცევა როგორცაა ქანაობა), რთული ტიკების, როგორცაა ტურეტის სინდრომი, იძულების, და-

ჟინების და მანევრიზმულობის ჩათვლით; 2) გარკვეულ სტიმულზე ჭარბი რეაქცია; და 3) პაროქსიზმული ჭარბი აქტივობა კატაფლექსიის და ჭარბი შეშინებული რეაქცია.

ჰიპოკინეზია არის დაქვეითებული ამპლიტუდის მოძრაობა, ბრადიკინეზია არის დაქვეითებული სიხშირის მოძრაობა და აკინეზია არის ნებისმიერი მოძრაობების არარსებობა. ყველა ეს ტერმინი ასახავს ნებისმიერი მოძრაობის დეფიციტს. პარკინსონის დაავადების სიმპტომები წარმოადგენს ნებისმიერი მოძრაობის ნაკლებობისთვის დამახასიათებელ სიმპტომებს.

ჰანტინგტონის დაავადება

ჰანტინგტონის დაავადება (HD) ასევე ცნობილი ქორეის სახელით, შედარებით იშვიათი, მემკვიდრეობითი, დეგენერაციულ ჰიპერკინეტიული მოძრაობითი დარღვევაა რომელსაც განაპირობებს ბაზალური განგლიის და თავის ტვინის ქერქის დიფუზური დარღვევები. HD-ის გამოვლინება როგორც წესი ხდება 25-45 წლის ასაკში, და ამ ასაკში არსებობს ამ პათოლოგიის შვილებისთვის გადაცემის რისკი. აღნიშნული დარღვევის პრევალენსი არის მიახლოებით 5-10 შემთხვევა 100000 მოსახლეზე, ვლინდება ყველა რასის პოპულაციაში და მისი სიხშირე განსხვავდება მსოფლიოს სხვადასხვა რეგიონში.

პათოფიზიოლოგია

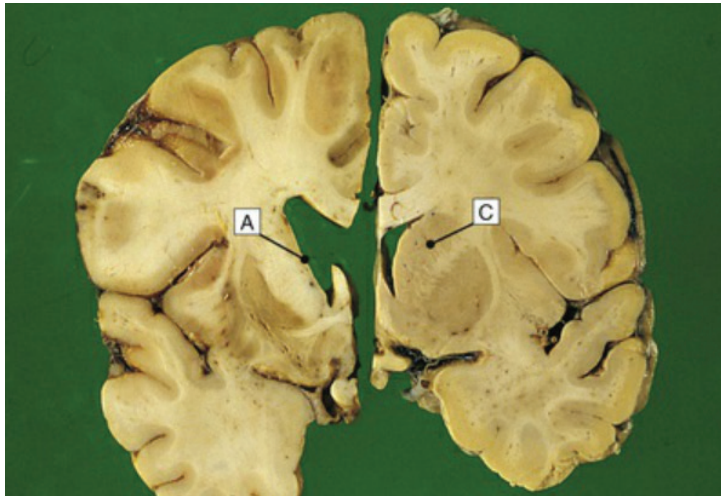
HD-ის მემკვიდრეობით მიღება ხდება ერთი ან ორივე მშობლისგან რომელთაც დაავადების აუტოსომურ დომინანტური ფორმა აღენიშნებათ მაღალი გამოხატულებით. HD-ის გენეტიკური დეფექტი ისაზღვრება ქრომოსომა 4 მოკლე მხარით. ვლინდება პათოლოგიურად გრძელი პოლიგლუტამინის ტრაქტის სიგრძე ჰანტინგტინის (htt) პორტეინში, რაც გამოიხატება პათოლოგიურ დაკეცვაში და რაც ხასიათდება ციტოზინ-ადენინ-გუანინის (CAG) ტრინუკლეოტიდის განმეორებითი გავრცელებით (40-70 განმეორება 9-34-ის ნაცვლად) განპირობებული ნეიროტოქსიურობით. სიმპტომების გამოვლენის ხანგრძლივობა უკავშირდება განმეორებითი მონაკვეთების სიგრძეს და ტოქსიურობის მექანიზმს. განმეორებითი სიგრძე მეტი ვიდრე 60 იწვევს არასრულწლოვანთა დაავადების ფორმირებას. მამას (და არა დედას) ნორმალური ალელებით არ უვითარდება HD პათოლოგია თუმცა აღენიშნება პოტენციურად გამოხატული HD-ის ალელების (≥ 36) მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი (რაც განაპირობებს HD-ის გამოვლინებას შთამომავლებში).

HD-ის პრინციპული პათოლოგიური მექანიზმი უკავშირდება სტრიატუმის მძიმე დეგენერაციას. ბაზალური განგლიის დეგენერაცია განაპირობებს ლატერალური პარკუჭების გადიდებას (სურათი 17.14) და ხასიათდება დეგენერაციული პროცესის ფართო გავრცელებით დაავადების მოგვიანებით ეტაპებზე. ჰანტინგტინის გენის აქტიურობისას წარმოიქმნება პროტეინის ნაკრებები, რომლებიც გროვდება თავის ტვინის უჯრედებში და გლუტამინის ჯაჭვების პათოლოგიურ მოლეკულებზე, რომლებიც ერთმანეთს ეკვრის. ნეირონების სიკვდილის მექანიზმი უცნობია. სტრიატუმის და ქერქის დეგენერაციულ პროცესებთან დაკავშირებული ექსიტოტოქსიური თეორიის თანახმად სავარაუდოა, რომ ჰანტინგტონის პროტეინი წარმოქმნის ექსიტოტოქსიურ გზას გლუტამინის ხარჯზე, რაც ასევე იწვევს თანამდევ დისრეგულაციას დოპამინერგულ სისტემაში. ლიზოსომული აუტოფაგია წყდება, რაც იწვევს დაუკეცავი პროტეინების დაგროვებას. ჰანტინგტონის პროტეინი ასევე ცვლის უჯრედულ ორგანოებს მიტოქონდრიის, აქსონისა და სინაფსების ჩათვლით. აპოპტოზური გზა შეიძლება იქნას გააქტივებული, რამაც მიგვიყვანოს უჯრედის სიკვდილამდე. ნეიროტროფიული ფაქტორები ასევე შეიძლება იქნას ამონურული და ეს გახდეს ნეირონების კარგის მიზეზი.

სურათი 17.14 ჰანტინგტონის დაავადება

A - ატროფია და გადიდებული ლატერალური პარაკუჭი

C - ნორმა



კლინიკური გამოვლინება

ჰანტინგტონის დაავადების სიმპტომები პროგრესირებს ნელა და მოიცავს უნებლიე ფრაგმენტაციულ მოძრაობებს როგორცაა ქორეა, ათეტოზი და ბალიზმი. ქორეა წარმოადგენს ყველაზე ხშირად გამოვლენილ პათოლოგიურ მოძრაობას, რომელიც იწყება სახიდან და ზემოკიდურებიდან და საბოლოოდ მთელ სხეულს მოიცავს. ვლინდება ემოციური ლაბილობა და ინტელექტუალური და ფიქრის ფუნქციის პროგრესული დარღვევა (დემენცია), რაც შეიძლება წინ უსწრებდეს მოტორულ სიმპტომებს. კოგნიტიური დეფიციტი მოიცავს სამუშაო მეხსიერების კარგვას და დაგეგმვის, ორგანიზების და თანმიმდევრულობის უნარის დაქვეითებას. ნებისმიერი ამ ნიშნის გამოვლინება შეიძლება იყოს დაავადების დაწყების მანიშნებელი. მოუსვენრობა, დასვენების შეუძლებლობა და გაღიზიანება ხშირია. ეიფორია ან დეპრესია შეიძლება იყოს გამომხატული.

გამოკვლევა და მკურნალობა

HD-ის დიაგნოზი ეყრდნობა ოჯახურ ანამნეზს, კლინიკურ გამოვლინებას და გენეტიკურ კვლევას. ნეირორადიოლოგიური დარღვევები შეიძლება დაფიქსირდეს კლინიკური სიმპტომების გამოვლინებამდე 15 წლით ადრე. არც ერთი ცნობილი მკურნალობა არ არის ეფექტური სიმპტომების უკუგანვითარების უზრუნველსაყოფად ან პროგრესირების შესაჩერებლად და დაავადება ფატალურია. ინტენსიურად მიმდინარეობს კვლევები იმ ბიომარკერების იდენტიფიცირებისთვის, რომელთა საშუალებითაც მოხდება დაავადების ადრეული დაიგნოსტირება და პროგრესირების მონიტორინგი. ამჟამად ხელმისაწვდომია სიმპტომური მედიკამენტური თერაპია.

ჰიპოკინეზია

ჰიპოკინეზია (დაქვეითებული მოძრაობა) ეს არის ნებისმიერი მოძრაობის კარგვა მიუხედავად შენახული ცნობიერების და პერიფერიული ნერვული და კუნთოვანი ფუნქციისა. ჰიპოკინეზიის ტიპებია აკინეზია, ბრადიკინეზია და შეთანხმებული მოძრაობის კარგვა.

აკინეზია და ბრადიკინეზია

აკინეზია ეს არის ნებითი და შეთანხმებული მოძრაობის დიაქვეითება. იგი უკავშირდება ექსტრაპირამიდული სისტემის დისფუნქციას და გამონეწეულია დოფამინის დეფიციტით ან პოსტ-სინაფსური დოფამინური რეცეპტორების დეფექტით, რაც ვლინდება ხოლმე პარკინსონიზმის დროს. ბრადიკინეზია ეს არის ნებითი მოძრაობის შენელება. ყველა ნებითი მოძრაობა ნელდება, შრომა და მიზანმიმართული ქმედება გაძნელებულია, რაც გამოიხატება 1) მოძრაობის დაწყებაში, 2) შეუფერხებლად მოძრაობის გაგრძელებაში და 3) მოძრაობის სინქრონულობაში (ერთდროულად) და ამოცანის შესრულებაში. ორივე, აკინეზია და ბრადიკინეზია, ხასიათდება მოძრაობის დაწყებისთვის საჭირო დროის გახანგრძლივებით.

შეთანხმებული მოძრაობის კარგვა

ჰიპოკინეზიის შემთხვევაში ნორმალური, ჩვეული შეთანხმებული მოძრაობები, რომლებიც განაპირობებენ ნებითი მოძრაობის უნარს, სინატიფეს და ნონასნორობას, იკარგება. ემოციების მოძრაობითი გამოხატვის უნარის დაქვეითება აისახება სახეზე, ნიღბისებურ პოზაში, მეტყველების ფორმის შეცვლასა და სპონტანური შესტების არარსებობაში. თანმხლები მოძრაობების დაქვეითება იწვევს მკლავისა და მხრების მოძრაობების შემცირებას, ბარძაყის კანკალს და კისრის ბრუნვით მოძრაობას.

პარკინსონის დაავადება

პარკინსონის დაავადება (PD) ნარმოადგენს კომპლექსურ მოტორულ დარღვევას, რომელსაც თანს სდევს სისტემური არამოტორული და ნევროლოგიური სიმპტომები. დაავადების ეტიოლოგიური კლასიფიკაცია განასხვავებს პირველად და მეორად პარკინსონიზმს. პირველადი PD-ის გამოვლინება ხდება 40 წელზე მეტ ასაკში და მისი ინციდენსი მატულობს 60 წელზე მეტი ასაკის პოპულაციაში. დაახლოებით 60000 ახალი შემთხვევის დიაგნოსტიკა ხდება აშშ-ში ყოველწლიურად და მიახლოებით 1000000 ადამიანს მსოფლიოს მასშტაბით უწევს ამ დაავადებასთან ერთად ცხოვრება. მამაკაცებში PD-ის განვითარების ალბათობა 15%-ით მეტია ქალებთან შედარებით. ოჯახური ფორმა შეადგენს PD-ის საერთო რაოდენობის 10%-ს; თუმცა ამ შემთხვევათა უმეტესობა არის სპორადული ან იდიოპათიური. მეორადი პარკინსონიზმი არის პათოლოგია განვითარებული სხვა ნეიროდეგენერაციული დაავადების ან შეძენილი დარღვევების ფონზე. მედიკამენტებით გამოწვეული პარკინსონიზმი მეორადი პარკინსონიზმის ყველაზე ხშირი გამოვლენაა და ხშირად შექცევადია.

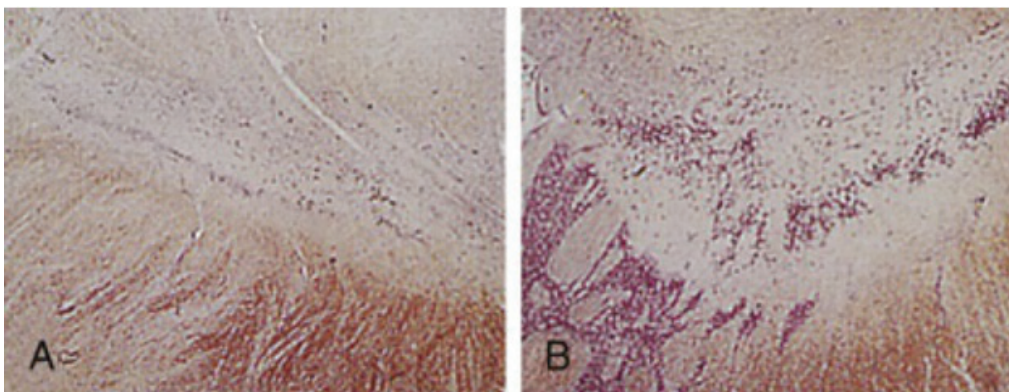
პათოფიზიოლოგია

პირველადი PD-ის პათოგენეზი უცნობია. PD-ის დამახასიათებელი პათოგენომური მახსიათებელია რუხ ნივთიერებაში (SN) დოპამინერგული პიგმენტური ნეირონების კარგვა სტრიატუმის პუტამენის ნაწილში *pars compacta* დოფამინერგული დეფიციტით (სტრიატუმი მოიცავს პუტამენს და კუდიან ბირთვის) (სურათი 17.15). ასევე ვლინდება თავის ტვინის უბნებში დოპამინის კარგვა, ტვინის ღეროს, თალამუსის და ქერქის ჩათვლით. პირველადი პათოლოგიური მექანიზმი გამოიხატება ბაზალური განგლიის დაგენერაციის სახით (სტრიატუმის სხეული, მკრთალი ბირთვი, სუბთალამური ბირთვები და რუხი ნივთიერება) რუხ ნივთიერებასა და უკანა სტრიატუმში ლევის სხეულების ფორმირებასთან ერთად (ფიბრილარული უჯრედშიდა ეოზინოფილური ჩანართები ალფა-სინუკლეინის, უბიკიტინის, ტაუ პროტეინის, ტუბერკულინის და სხვა ცილების მაღალი კონცენტრაციით). აღინიშნება დოპამინური პიგმენტური ნეირონების რუხი ნივთიერების (SN) *pars compacta*-ში კარგვა სტრიატუმის პუტამენის ნაწილში დოპამინერგულ დეფიციტთან ერთად (სტრიატუმი მოიცავს პუტამენს და კუდიან ბირთვის). დოპამინის კარგვა ვლინდება თავის ტვინის სხვა ადგილებში ტვინის ღეროს, თალამუსის და ქერქის ჩათვლით. PD-ის შემთხვევაში ხდება ასევე ნორადგენერგული ნეირონების შემცველი ე.წ. ლურჯი ალფის (ლურჯი ბირთვის(LC) დეგენერაცია. ნეიროდეგენერაციით PD-ის ფონზე მოლეკულური გამოვლინებები მოიცავს მიტოქონდრიულ დისფუნქციას, ჟანგვით სტრესს, ალფა-სინეუკლეინ-

ნის პათოლოგიურ დაკეცვას და დაგროვებას, პათოლოგიურ ფოსფორირებას და უბიქვიტინის პროტეოსომული სისტემის დისფუნქციას (რაც არეგულირებს უჯრედშიდა პროტეინის დამუშავებას). ინჰიბიტორული ნეიროტრანსმიტერის დოპამინის მარაგის დაქვეითება და შედარებით ჭარბი ქოლინერგული (ამგზნები) აქტივობა ვლინდება კუნთების ჰიპერტონუსით (ტრემორი და რიგიდულობა) და აკინეზიით, რაც ქმნის პარკინსონიზმის სახელით ცნობილ პათოლოგიურ მოძრაობას (პარკინსონის სინდრომი, პარკინსონიზმის სინდრომი, **paralysis agitans**). ნეიროვიზუალური გამოსახულებები ავლენს დოპამინური ნეირონების დეგერაციას მოტორული სიმპტომების გამოვლენამდე 3-6 თვით ადრე. დემენცია შეიძლება ვითარდებოდეს წლების განმავლობაში ლევის სხეულების და ფოლაქების ჩამოყალიბების სახით ალცჰეიმერის დაავადების მსგავსად. ქოლინერგული სუბქერქოვანი გავლენის კარგვა ქერქზე ასოცირდება PD-ის არამოტორულ სიმპტომებთან.

სურათი 17.15

- A - შავი ნივთიერების ატროფია
- B - ნორმა



კლინიკური გამოვლინება

პარკინსონის დაავადების კლასიკური გამოვლინებაა მოსვენებითი ტრემორი, რიგიდობა, ბრადიკინეზია/აკინეზია, პოსტურული დარღვევები, დიზართრია და დისფაგია. ეს სიმპტომი შეიძლება გამოვლინდეს დამოუკიდებლად ან ერთამენთთან კომბინაციაში, მაგრამ დაავადების პროგრესირებისას ყველა ერთად ვლინდება ხოლმე. არ ვლინდება ჭეშმარიტი დამბლა. სიმპტომების განვითარება ხდება ჩუმად და ვლინდება პიგმენტირებული რუხი ნეირონების 70%-80%-ის კარგვისას და სტრიატული დოპამინის 60%-50%-ით კარგვისას. სიმპტომები ყოველთვის ორმხრივია მაგრამ ჩვეულებრივ დაავადება ცალმხრივი გამოვლენით იწყება. იმის გამო რომ დაავადება ჩუმად იწყება, ძნელია სიმპტომების გამოვლენა. რეფლექსური მდგომარეობა, სენსორული მდგომარეობა და ფსიქიკური მდგომარეობა დაავადების დასაწყისში როგორც წესი ნორმალურია ხოლმე.

პოსტურული დარღვევები (მოხრა, წინ გადაწევა), მოძრაობის გაძნელება და სისუსტე შეიძლება თან სდევდეს ნეიროდეგენერაციული ცვლილებების პროგრესირებას (სურათი 17.16). ნონასნორობის დარღვევა გამოწვეულია პოსტურალური დარღვევებით. PD-ის მქონე ადამიანი ვერ ახერხებს დახრის ან დაცემის კორეგირებას სხეულის სათანადო პოზის მიღებით და დახრისას ძელივით ეცემა. PD-ის მქონე ადამიანების მოკლე, აჩქარებული ნაბიჯებით სიარული ეს არის ჰორიზონტალური პოზიციის შენარჩუნების მცდელობა სიარულის დროს. ინდივიდები ასევე ვერ ახერხებენ თავის გასწორებას მწოლიარე ან დახრილი პოზიციიდან ვერტიკალურში გადასვლისას. მეტყველება შეიძლება იყოს შენელებული.

სურათი 17.16 პარკინსონის დაავადება



არამოტორული სიმპტომები არ არის ხშირი. ძილის დარღვევები და დღისით მომატებული ძილიანობა ვლინდება ხშირად. გრძნობითი დარღვევები (ტკივილი და ყნოსვის და ხედვის დარღვევა), შარდის შეუკავებლობა, კონცენტრაციის უნარის დაქვეითება, დეპრესია, აპათია და ჰალუცინაციები არის არამოტორული სიმპტომები რაც შეიძლება გამოვლინდეს პარკინსონული დაავადების ფონზე. ყნოსვის კარგვა შეიძლება იყოს პარკინსონის ყველაზე ადრეული არამოტორული სიმპტომი. აუტონომიურ-ნეიროენდოკრინული ცვლილებები ასევე განაპირობებს არამოტორულ სიმპტომებს და მოიცავს არაშესატყვის დიაფორეზს, ორთოსტატიულ ჰიპოტენზიას, ნერწყვდენას, კუჭის დაცლის შენელებას, ყაბზობასა და შარდის შეკავებას.

პროგრესული დემენცია ხშირია 70 წელზე მეტი ასაკის ადამიანებში, როდესაც ვლინდება ზედა მხედველობითი ფუნქციის (კონცეფციის ფორმირება, დაგეგმვა, აბსტრაქცია, გამოთვლები და განსჯა) და მეხსიერების (კომპლექსური აღქმის დისკრიმინაცია და სივრცეში ორიენტაცია) დეფიციტი და სივრცითი დეფიციტები. ლევის სხეულები განანილებულია დიფუზურად ბევრ ნეირონებში და იწვევს ლევის სხეულის დემენციას. მენტალური სტატუსი შეიძლება შემდგომ დაირღვეს სიმპტომების მოსახსნელად გამოყენებული მედიკამენტების გვერდითი ეფექტების გამო.

გამოკვლევა და მკურნალობა

არ არსებობს PD-ის დიაგნოსტიკური მარკერი. დიაგნოზი ეყრდნობა ანამნეზსა და კლინიკურ მახასიათებლებს. პირველ რიგში ხდება მეორადი პარკინსონიზმის გამორიცხვა. სპეციფიური გენური პანელები და გამოსახვითი კვლევები ჩართულია ადრეულ ეტაპზე დიაგნოსტიკაში. ადრეულ ეტაპზე არამოტორული სიმპტომები შეიძლება წინ უსწრებდეს მოტორულ სიმპტომებს და მათი გამოვლენა შეიძლება იყოს ადრეული დიაგნოსტიკისთვის და დაავადება-მოდული-

ცირებული სტრატეგიების წარმართვისთვის მნიშვნელოვანი. PD-ის მკურნალობა სიმპტომურია. გამოიყენება სტრატეგიაში დოპამინის მარაგების დაცვის ან აღდგენის კუთხით და აკინეზიის შემცირების და არამოტორული სიმპტომების მართვის მიმართულებით მედიკამენტური მკურნალობა. თუმცა, პრობლემური გვერდითი ეფექტებისა და ეფექტურობის დაკარგვის გამო, მედიკამენტური მკურნალობა არ უნდა იქნას დაწყებული მანამ, სანამ სიმპტომები არ გახდება ყოველდღიური აქტივობებისათვის ხელისშემშლელი. თანამედროვე კვლევები ნაწლავის მიკრობიომაზე თავებში აჩვენებს, რომ ნაწლავური დისბიოზი წარმოადგენს სინუკლეინოპათიების და ნეირონების მიზეზს, ნატიფი მოტორული და კუჭ-ნაწლავის სიმპტომების ადრეული გამოვლინებით, როგორცაა ყაბზობა. მეტი კვლევა არის საჭირო ადრეული დიაგნოსტიკისა და პრევენციული სტრატეგიების მიმართულებით. თავის ტვინის ღრმა სტრუქტურების სტიმულაცია (მაგ. სუბთალამური ნეიროსტიმულაცია) წარმოადგენს ქირურგიულ ჩარევას რომელიც ანაცვლებს მედიკამენტურ მკურნალობაზე ამ უკანასკნელის უეფექტობის შემთხვევაში. ღეროვანი უჯრედების და ნაყოფის უჯრედების ჩანერგვა, ისევე როგორც გენური თერაპია, განიხილება როგორც მომავლის პერსპექტივა. არამოტორული სიმპტომები და ზოგადი იმობილიზაცია წარმოადგენს სპეციფიურ პრობლემებს, რაც საჭიროებს ინტერდისციპლინურ მიდგომებს ფუნქციური სტატუსის გასაუმჯობესებლად.

ზემო და ქვემო მოტორული ნეირონული სინდრომები

პარეზი და დამბლა წარმოადგენს ზემო და ქვემო მოტორული ნეირონების სინდრომებს. პარეზი (სისუსტე) ეს არის მოტორული ფუნქციის დარღვევა, რომელიც ნაწილობრივი დამბლაა კუნთების სრული ფუნქციის კარგვის გარეშე. დამბლა არის მოტორული ფუნქციის კარგვა, როდესაც კუნთების ჯგუფს არ შეუძლია მოქმედება მიზიდულობის საწინააღმდეგოდ.

ზემო მოტორული ნეირონის სინდრომი

ზემო მოტორული ნეირონის სინდრომი არის დაღმავალი მოტორული გზების დაზიანება ქერქის, ტვინის ღეროს ან ზურგის ტვინის დონეზე. ზემო მოტორული ნეირონები წარმართავენ ქვემო მოტორულ ნეირონებს გარკვეული მოძრაობის შესრულებისას, მაგალითად სიარული ან ლეჭვა. ზემო მოტორული ნეირონული პარეზი/დამბლა ასევე ცნობილია სპასტიური პარეზის/დამბლის სახელით და განსხვავებული ტერმინები გამოიყენება სპეციფიური დარღვევები აღსაწერად.

ზემო მოტორული ნეირონის პარეზი/დამბლა ასოცირდება პირამიდულ მოტორულ სინდრომთან. პირამიდული მოტორული სინდრომი მოიცავს მოტორული დისფუნქციის მთელ ჩამონათვალს რაც პირამიდულ სისტემაში წყვეტით არის განპირობებული. დაზიანება შეიძლება აღინიშნოს თავის ტვინის ქერქში, ქერქქვეშა თეთრ ნივთიერებაში, შიდა კაფსულაში, ტვინის ღეროში ან ზურგის ტვინში. კლინიკური გამოვლინება ასახავს ჰიპერაქტიურობას ჭარბი მოძრაობების ჩათვლით, როგორცაა კლონური მოძრაობები და სპაზმი, რაც ხდება უფრო მაღალი დონის მოტორული კონტროლის კარგვის ფონზე. კლინიკური გამოვლინებები მრავალფეროვანი შეიძლება იყოს დაზიანების ლოკალიზაციის, დაწყების ხასიათის და ინდივიდის ასაკიდან გამომდინარე.

სპინალური შოკი წარმოადგენს ყველა სპინალური ფუნქციის დროებით კარგვას დაზიანებული უბნის ქვემოთ (ხიდის დონის ქვემოთ). იგი ხასიათდება დუნე დამბლით, რეფლექსების არარსებობით და ნაწლავების და ბუშტის ფუნქციის მნიშვნელოვანი დარღვევით. ჰიპოტენზია ვლინდება სიმპათიკური ტონუსის კარგვის გამო ზურგის ტვინის უფრო მაღალ დონეზე დაზიანებისას. მთავარი ფაქტორი სპინალური შოკის დროს არის მოტორული ქერქიდან და ტვინის ღეროდან ეფერენტული გზების უეცარი დესტრუქცია. დესტრუქციის ნელა ჩამოყალიბების ფონზე შოკი შეიძლება არც გამოვლინდეს.

თუკი პირამიდული სისტემა წყდება ხიდის ზემოთ, ხელების და მკლავების კუნთებიც ზიანდება. დამბლა იშვიათად მოიცავს სხეულის ერთ მხარეს არსებულ ყველა კუნთს, მაშინც კი როდესაც ჰემიპლეგია არის შიდა კაფსულის სრულად დაზიანების შედეგი. ბილატერალური მოძრაობები, როგორცაა თვალი, ყბის და ხორხის მოძრაობები, უმნიშვნელო ზეგავლენას განიცდის და ზოგჯერ ეს ზეგავლენა საერთოდაც არ არსებობს. უმეტესად გავლენას განიცდის კიდურები. მათი ბილატერალური კონტროლიდან გამომდინარე, სხეულის კუნთები იშვიათად ზიანდება.

დამბლა ასოცირდება პირამიდულ მოტორულ სინდრომთან რომელიც იშვიათად რჩება დუნე ხანგრძლივი დროის განმავლობაში. რამდენიმე დღის ან კვირის შემდეგ, სპინალური რეფლექსების თანდათანობითი დაბრუნება მიუთითებს სპინალური შოკის დასრულებაზე. რეფლექსები ხდება ჰიპერაქტიული და კუნთის ტონუსი მნიშვნელოვნად მატულობს, განსაკუთრებით გრავიტაციის სანინალმდეგო კუნთების შემთხვევაში. სპასტიურობა ხშირად აღინიშნება, მაშინ როცა რიგიდულობა იშვიათია. უმეტესად, მოძრაობის პასიური სიფართე ვლინდება „დასაკეცი დანის“ ფენომენის სახით, სავარაუდოდ კუნთების ბოჭკოები და გოლჯის მყესის ორგანოს რეცეპტორების დაჭიმვის გააქტივების გამო. პირამიდული მოტორული სინდრომი, ძირითადად მკლავების მომხრელი და ფეხების გამშლელი კუნთების დარღვევით გამოიხატება.

ქვემო მოტორული ნეირონის სინდრომები

ქვემო (ძირითადად, ალფა) მოტორული ნეირონები წარმოადგენენ დიდ მოტორულ ნეირონებს წინა (ვენტრალურ) რქაში ზურგის ტვინის და ტვინის ღეროს მოტორულ ბირთვში. ამ ნერვული უჯრედების სხეულებიდან წამოსული აქსონები გადასცემენ იმპულსებს ზემო მოტორული ნეირონებიდან ჩონჩხის კუნთებისკენ წინა სპინალური ფესვების ან კრანიული ნერვების გზით. დაბალი მოტორული ნეირონის სინდრომები აზიანებს ნებით და უნებლიე მოძრაობებს. დამბლის ან პარეზის ხარისხი პროპორციულია დაზიანებული ქვემო მოტორული ნეირონების რაოდენობისა. თუკი ზოგიერთი მოტორული ერთეულის დაზიანება ხდება, მაშინ ნანილობრივი დამბლა ან პარეზი ვლინდება. თუკი ყველა მოტორული ერთეული ზიანდება, მაშინ სრული დამბლა აღინიშნება. სხვა კლინიკური გამოვლინებები ასევე პროპორციულია დისფუნქციის ხარისხის, მაგრამ ზუსტი გამოვლინებები დამოკიდებულია მოტორული ერთეულის და CNS-ის დისფუნქციის ლოკაციაზე.

პატარა მოტორული (გამა) ნეირონები, რომელთა ფუნქციაცაა შეინარჩუნონ კუნთების ტონუსი და დაიცვან კუნთების დაზიანებისაგან, ასევე აუცილებელია ნორმალური მოტორული მოძრაობების უზრუნველსაყოფად. ისინი დამოკიდებულია კუნთების ბოჭკოების მხრიდან ჩართულობაზე (ზურგის ტვინში შედიან აფერენტული მარყუჟის სახით). ამ მოტორულ სისტემაში დისფუნქცია (გამა მარყუჟი) აზიანებს ტონუსს და მყესოვან რეფლექსებს ამცირებს, იწვევს ჰიპორეფლექსიას. კუნთები ხდება დაზიანებისადმი მონყვლადი დაჭიმულობის მომატების გამო, რადგან კუნთების ბოჭკოების დაზიანების დაცვითი მექანიზმი დარღვეულია. ტონუსის კარგვის და მყესის რეფლექსების კარგვის ხარისხი ამ რეფლექსურ მოტორულ ერთეულებში დისფუნქციის პროპორციულია.

ზოგადად დიდი და პატარა მოტორული ნეირონის სისტემები თანაბრად ზიანდება. ამიტომ კუნთის ტონუსი მცირდება ან საერთოდ არ ვლინდება და ამ ცვლილებას თან სდევს ჰიპორეფლექსია ან არეფლექსია (მყესის რეფლექსების კარგვა) და დუნე პარეზი/დამბლა.

დენერვაციული კუნთები (მაგ. კუნთები რომელთა ინერვაცია შეწყვეტილია) ატროფირდება დროთა განმავლობაში (კვირების და თვეების განმავლობაში), და ვლინდება ფასციკულაციები (კუნთების კანქვეშ კანკალი ან ტალღისებრი მოძრაობები). პერიოდულად ამ კუნთებში ვლინდება კრამპები. ფიბრილაცია უკავშირდება ცალკეული კუნთოვანი ბოჭკოს იზოლირებულად შეკუმშვას დენერვირებულ კუნთში განპირობებული მეტაბოლური ცვლილებებით და კლინიკურად მისი გამოვლინება არ ხდება.

მოტორული ნეირონის დაავადებები

მოტორული ნეირონული დაავადება მომდინარეობს ზურგის ტვინის, ტვინის ღეროს ან ქერქის ზემო ან ქვემო მოტორული ნეირონების პროგრესული დეგერაციიდან. გვერდითი ამიოტროფიული სკლეროზი და პარალიზური პოლიომიელიტი წარმოადგენს ამ ზემოაღნიშნული პათოლოგიის მაგალითებს.

რამდენიმე პათოლოგიური პროცესი შეიძლება განაპირობებდეს მოტორულ ნეირონულ დაავადებებს, რაც შეიძლება იყოს სპორადული ან მემკვიდრული. ვირუსის ან ინფექციის ან ვაქცინაციის შემდგომი ანთებითი პროცესი შეიძლება გახდეს წინ რქის უჯრედები ან კრანიული ნერვული უჯრედის სხეულების დაზიანების და განადგურების მიზეზი. ეს ანთებითი პროცესები მსუბუქია და მას მოჰყვება სწრაფი უჯრედული გაჯანსაღება.

მოტორული ნეირონული დაავადების დროს კუნთების სიძლიერე, კუნთების ტონუსი და კუნთების მასა ირღვევა და ეს ვლინდება დაზიანებული ნერვის საინერვაციო არეში. პარეზი და დამბლა ასოცირებული წინა რქის უჯრედის დაზიანებასთან არის სეგმენტური, მაგრამ გამომდინარე იქიდან რომ თითოეული კუნთის ინერვაციაში ჩართულია ორი ან მეტი ფესვი, სისუსტის სეგმენტური ბუნება ძნელად აღმოსაჩენი შეიძლება იყოს. როდესაც კრანიალური ნერვის მოტორული ბირთვები ზიანდება (მათ არ აქვთ ნერვული ფესვები და აქვთ მხოლოდ პატარა ფესვები ტვინის ღეროს გამოსასვლელთან) მოტორული სისუსტის გავრცელება მიყვება პერიფერიულ ნერვს. სისუსტე შეიძლება ვლინდებოდეს დისტალურ კუნთებში, პროქსიმალურ კუნთებში და შუა ხაზის სტრუქტურების კუნთებში. ჰიპოტონია და ჰიპორეფლექსია ან არეფლექსია შეიძლება აღინიშნებოდეს.

ატროფია ასოცირებული მოტორული ნეირონის დაავადებასთან არის სეგმენტური როდესაც ზიანდება წინა რქის უჯრედები ზურგის ტვინში და მიყვება პერიფერიული ნერვის განაწილებას კრანიალური ნერვის მოტორული ბირთვის დაზიანების დროს. ატროფია შეიძლება იყოს დისტალური, პროქსიმალური ან შუა ხაზის კუნთებში. ფასციკულაციები ნაწილობრივ დაკავშირებულია პირველადი მოტორული ნეირონის დაზიანებასთან და კუნთების კრამპები არის ხშირი. მსუბუქი სისუსტე ხშირი ჩივილია. თუ პათოლოგიური პროცესი შემოიფარგლება პირველადი მოტორული ნეირონით მგრძნობელობის მხრივ ცვლილებები არ ვლინდება.

რადგან დეგენერაციული დარღვევები შეიძლება იწვევდეს ნერვული უჯრედების კარგვას წინა რქაში ან მოტორულ ბირთვში, გადარჩენილი უჯრედები მცირე ზომისაა და შეჭმუხნულია და სავასეა ლიპოფუსცინით. დაკარგული ნეირონები ნაცვლდება ასტორიციტებით. ფესვები ან პატარა ფესვები თხელია და კუნთები კი დენერვირებული და ატროფიული.

ტვინის ღეროს რამდენიმე სინდრომი მოიცავს ერთი ან მეტი კრანიალური ნერვის ბირთვის დაზიანებას. მათ კრანიალური ნერვის დამბლას უწოდებენ და შეიძლება გამოწვეული იქნას ვასკულური ოკულიზით, სიმსივნით, ანევრიზმით, ტუმბერკულოზით ან ჰემორაგიით.

წინა რქის უჯრედები და მოტორული ბირთვის კრანიალური ნერვები შეიძლება მეორადად დაზიანდეს ბევრი მძიმე პათოლოგიური პროცესების ფონზე, რაც პირველად მოიცავს პერიფერიულ ნერვებს. მდგომარეობა შეიძლება გავრცელდეს დაზიანებული ნერვის ფესვის ან პატარა ფესვების პროქსიმალურად და თვითონ მოტორულ ნეირონებზე. ეს პროცესი ხშირად ვლინდება მაგალითად გილენ-ბარეს სინდრომის ფონზე. თუკი მოტორული ნეირონების საკმარისი რაოდენობის განადგურება ხდება, მოტორული ფუნქციის მუდმივი კარგვა ხდება, რადგან დაზიანებული აქსონების რეგენერაცია მოითხოვს ცოცხალ ნეირონული უჯრედის სხეულს.

დეგენერაციული დარღვევების ჯგუფი იწვევს პროგრესული მოტორული უჯრედის ატროფიას. მათგან ერთ-ერთია პროგრესული სპინალური კუნთოვანი ატროფია, რომლის დროსაც ზურგის ტვინის დეგენერაციული წინა რქის უჯრედები არის მოტორული ნეირონები. აღნიშნული დარღვევა ვლინდება მოზრდილებში და ძალიან ჰგავს ოჯახურ პროგრესირებად კუნთოვან ატროფიებს, რომლებიც გვხვდება ჩვილებსა და ბავშვებში და რომლებიც მიეკუთვნება მემკვიდრეობით მეტაბოლურ დარღვევებს. თუ მოტორული ბირთვის კრანიალური ნერვი ზიანდება წინა რქის უჯრედების მაგივრად, დაავადებას ეწოდება პროგრესირებადი ბულბარული დამბლა, (ასე ეწოდა მიელენცეფალონიდან [მედულა და ზედა კრანიალური ნერვები] გამომდინარე, რომელსაც თავდაპირველად ბოლქვი ეწოდებოდა) და დეგენერაციული პროცესი თანადათან სულ უფრო სერიოზულს ხდის არსებულ პროცესს. როდესაც ნებისმიერი ქვემო მოტორული სინდრომი მოიცავს ბოლქვიდან გამოსულ კრანიალურ ნერვებს (მაგ. კრანიალური ნერვები IX, X, და XII), მათ დისფუნქციას როგორც ბოლქვის დამბლას ისე მოიხსენიებენ (ბულბალური დამბლა).

ბულბალური დამბლის კლინიკური გამოვლინება მოიცავს ყბის, სახის, ხორხის ან ენის კუნთოვანი ნაწილის პარეზსა და დამბლას. არტიკულაცია დარღვეულია, განსაკუთრებით ენობრივი (r, n, l), ტუჩისმიერი (b, m, p, f), დენტალური (d, t) და სასისებრი (k, g) თანხმონების არტიკულაცია. მოდულაცია დარღვეულია, ხმა არასასიამოვნო ან ცხვირისმიერი ხდება. სახის რეფლექსები დაქვეითებულია ან საერთოდ არ იწვევა. სასა და ხმოვანი იოგების მოძრაობა ფონაციის დროს დაზიანებულია და შეცვლილია ყლაპვაცა და ლეჭვაც. ქვედა ყბის რეფლექსი დაქვეითებულია. საბოლოოდ ვლინდება ატროფია და ფასციკულაციები. ყველა აღნიშნული გამოვლინება პროგრესირებს, რასაც მოჰყვება ხოლმე ასპირაცია, მალნუტრიცია, დეჰიდრატაცია ან ვერბალური კომუნიკაციის შეუძლებლობა.

ამიოტროფიული ლატერალური სკლეროზი

ამიოტროფიული ლატერალური სკლეროზი (ALS) (სპორადული მოტორული სისტემის დაავადება, სპორადული მოტორული ნეირონის დაავადება, მოტორული ნეირონის დაავადება, Lou Gehrig დაავადება) მსოფლიოში კარგად ნაცნობი დეგენერაციული დარღვევაა ზემო და ქვემო მოტორული ნეირონების კარგვით გამოხატული, რომელსაც თან სდევს პროგრესული კუნთოვანი სისუსტე. ამიოტროფია (კუნთები კვების გარეშე ან პროგრესული კუნთოვანი სისუსტე) უმეტესად შეეხება სინდრომის ქვემო მოტორულ ნეირონულ კომპონენტს. ლატერალური სკლეროზი, კორტიკოსპინალური ტრაქტის ნაწიბური ზურგის ტვინის გვერდით სვეტში, შეეხება სინდრომის ზემო მოტორულ ნეირონულ კომპონენტს.

ALS შეიძლება დაიწყოს სიცოცხლის მეოთხე დეკადაში ნებისმიერ დროს; მისი პიკი ვლინდება 60-69 წლის ასაკში და აშშ-ში აღინიშნება 3,9 შემთხვევაში 100000 მოსახლეზე. პრევალენსი უფრო მაღალია მამაკაცებში. ALS შემთხვევების უმეტესობა სპორადულია. ქვეჯგუფს (დაახლოებით 10%-დან 20%-მდე) აქვს ოჯახური ფორმა გენეტიკური მუტაციებით C9ORF72-ში (ქრომოსომა 9 ლია კითხვის ჩარჩო 72), სუპეროქსიდის დისმუტაზით (SOD1) და შერწყმულია სარკომაში (FUS), რაც განაპირობებს მოტორულ ნეირონებზე ტოქსიკურ ზემოქმედებას. მუტაციური TAR-ი RNA-ის დამაკავშირებელი ცილა 43 (TDP-43) არის ტოქსიკური უბიკვინინირებული ცილის ჩანართების ძირითადი შემადგენელი ნაწილი, რომელიც გვხვდება მოტორულ ნეირონებსა და გლიურ უჯრედებში. იდენტიფიცირებულია 40-ზე მეტი ALS-თან ასოცირებული გენი. გენისა და გარემო ინტერაქცია განიხილება როგორც ALS-ის მიზეზი. გენეტიკური ტესტირება ხელმისაწვდომია.

პათოფიზიოლოგია

ALS-ის მიზეზი უცნობია. აპოპტოზური ფაქტორები, ფილამენტური ერთეულის პათოლოგიური სინთეზი, აქსონური გადაცემის დეფექტი, გლუტამური ექსიტოტოქსიურობა, ჟანგვითი სტრესი, ზრდის ფაქტორები, მიტოქონდრიული დისფუნქცია და ნეიროანთება კვლევის საგანს წარმოადგენს.

ALS-ის პათოლოგიური მახასიათებელი არის ზემო და ქვემო მოტორული ნეირონების დეგენერაცია და კვდომა, ნეიროკუნთოვანი შეერთების ჩათვლით. ზურგის ტვინში, ტვინის ღეროში და თავის ტვინის ქერქში (პრემოტორული და მოტორული სივრცეები) მცირდება დიდი მოტორული ნეირონების შემცველობა დარჩენილ მოტორულ ნეირონებში მიმდინარე დეგენერაციულ ცვლილებებთან ერთად. კრანიალური ნერვების II, IX და VI ბირთვები ჩვეულებრივ არ არის ხოლმე ჩართული პროცესში. მოტორული ნეირონების კვდომა იწვევს აქსონურ დეგენერაციას და მეორად დემიელინიზაციას გლიურ პროლიფერაციასთან და სკლეროზთან ერთად კორტიკოსპინალური ტრაქტის გასწვრივ. პროტეინ უბიკვინინის შემცველი სხეულის ჩანართები ვლინდება გადარჩენილ ნეირონებში. ასევე შეიძლება აღინიშნოს ფართოდ გამოხატული ნერვული დეგენერაციული ცვლილებები არამოტორულ ნეირონებში ზურგის ტვინისა და მოტორულ ქერქში, პრემოტორული, მგრძობელობითი და ტემპორალური ნაწილების ჩათვლით. შეცვლილი ასტროციტები და მიკროგლიური ფუნქციები უნდა ვლინდებოდეს სავარაუდოდ.

დაბალი მოტორული ნეირონული დეგენერაცია ახდენს მოტორული ერთეულების დენერვაციას. მეზობელი, ჯერ კიდევ სიცოცხლისუნარიანი ქვედა მოტორული ნეირონები ცდილობენ გამოვლენილი ცვლილებების კომპენსირებას კუნთოვანი ერთეულების დისტალური ინტრამუსკულური გამრავლებით, რეინერვაციით და სატრანსპორტო ერთეულების გაფართოებით.

კლინიკური გამოვლინება

სიმპტომების გამოვლინება შეიძლება ვარიაბილური იყოს რადგან პროცესში შეიძლება ჩართული იყოს რიგი გენები და სისტემები. დასაწყისში ALS-ის გამოვლენა შეიძლება უმნიშვნელო იყოს, გამოვლენილი კრამპებით ან სისუსტით და ის ვლინდებოდეს კიდურის სისუსტეში, დიკოორდინაციაში, გაუგებარ მეტყველებაში და ყლაპვის გაძნელებაში. ინდივიდების 60%-ს აღინიშნება დაავადების სპინალური ფორმა კუნთების ფოკალური სისუსტით, რომელიც იწყება კიდურებში და მას მოჰყვება კუნთების ატროფია, სპასტიურობა და ხელით მოქნილი მოძრაო-

ბების და ნორმალური სიარულის უნარის კარგვა. მენტალური, სენსორული ან აუტონომიური სიმპტომების გამოვლენა არ ხდება.

კუნ თების სისუსტე შემდეგი მახასიათებლებით ვლინდება:

1. პარეზი ჩვეულებრივ იწყება კუნთების ერთ ჯგუფში,
2. კუნთების ჯგუფები ასიმეტრიულად ზიანდება არათანაბარი განაწილებით.
3. თანდათანობით ერთვება ყველა განივზოლიანი კუნთი, გარდა თვალის და გულის კუნთებისა და დამბლამდე პროგრესირებს რემისიის გარეშე.
4. დუნე და სპასტიური პარეზი შეიძლება თანაარსებობდეს კუნთების ერთ ჯგუფში.
5. დუნე პარეზი შეიძლება ფარავდეს სპასტიკურობას, რომელიც ჩვეულებრივ მსუბუქია.
6. ურეთრის ან ანალური სპინქტერის სისუსტე არ არის ხშირი.

დუნე პარეზის დროს ქვემო მოტორული ნეირონის სინდრომი მოიცავს ინდივიდუალური კუნთების სისუსტეს, პროგრესულ დამბლას ასოცირებულს ჰიპოტონიასთან და პირველადი კუნთების ატროფიასთან (მაგ. ატროფია გამონვეული დენერვაციით). ჰიპოტონუსი ვლინდება შემდეგი ნიშნებით: 1) რეზისტენტობა პასიური მოძრაობისას, 2) ღრმა მყესოვანი რეფლექსების ჰიპოაქტიურობა ან მათი საერთოდ არ არსებობა, 3) მუცლის და კრემასტერის რეფლექსების არარსებობა და 4) ბაბინსკის ნიშნის არარსებობა. პირველადი ატროფიის გამოვლენა ხდება 1) მძიმე, შექცევადი კუნთოვანი გამოფიტვით, 2) ფასციკულაციებითა და ფიბრილაციებით, 3) მეტაბოლური ცვლილებებით კანსა და დანამატებში და 4) სპეციფიური ელექტრომიოგრაფიული (EMG) ცვლილებებით. მეტაბოლური ცვლილებები მოიცავს; 1) კანის გათხელებას, 2) ფრჩხილების გასქელებას, 3) სხეულის თმის საფარველის კარგვასა და 4) დაქვეითებული რესპირაციას.

სპასტიური პარეზის ზემო მოტორული ნეირონული სინდრომი მოიცავს კუნთების სისუსტეს, პროგრესირებად დამბლას ასოცირებულს სპასტიურობასთან და ზოგიერთ შემთხვევაში ატროფიასთან (მეორადი გამოყენებლობის გამო). სპასტიურობა ვლინდება: 1) პასიური მოძრაობის დროს გამოვლენილი "დასაკეცი დანის" ფენომენის სახით, 2) ჰიპერაქტიური ღრმა მყესოვანი რეფლექსებით და კლონუსის მძიმე სპასტიურობით, 3) მუცლის და კრემასტერის რეფლექსების არარსებობით და 4) ბაბინსკის ნიშნის არარსებობით. ფრონტალური დემენციის და ALS-ის ერთდროულად არსებობა იქნა დაფიქსირებული და ეს შეიძლება უკავშირდებოდეს ხშირ გენურ მუტაციებს.

გამოკვლევა და მკურნალობა

ALS-ის დიაგნოზი ემყარება ძირითადად სამედიცინო ანამნეზს და ფიზიკალურ გამოკვლევას ნეიროკუნთოვანი დარღვევების მტკიცებულების გარეშე. ელექტრომიოგრაფია და კუნთების ბიოფსია აჩვენებს ქვემო მოტორული ნეირონის დეგენერაციას და დენერვაციას. გამოსახულებითი კვლევები და ცერებროსპინალური სითხის მარკერები შეიძლება დამხმარე იყოს დიაგნოზის დასმისას. რილუზოლი (Rilutek), ანტიგლუტამატი, წარმოადგენს ერთადერთ მედიკამენტს დამტკიცებულს აშშ-ს საკვებისა და წამლის სააგენტოს მიერ (Food and Drug Administration) ALS-ის სამკურნალოდ. ეს მედიკამენტი ახანგრძლივებს სიცოცხლეს თვეების განმავლობაში. დამხმარე და სარეაბილიტაციო მართვა მიზნად ისახავს სიმპტომების შემსუბუქებას, გართულებების პრევენციას, მაქსიმალური ფუნქციონირების და ცხოვრების ოპტიმალური ხარისხის შენარჩუნებას. სპეციალური პრობლემები, რაც საჭიროებს პრევენციულ და სიმპტომურ მართვას, არის კომუნიკაციური სიძნელეები გამონვეული მეტყველების გაძნელებით და დისფონიით, ნერწყვის წარმოქმნასთან დაკავშირებული პრობლემებით ან სქელი ნერწყვის ან ჭარბი თხელი ნერწყვის (სიალორეა) სახით და დისპნოეთი გამონვეული დიაფრაგმის და ინტერკოსტალური სისუსტით. აქტუალური ხდება სუნთქვითი პრობლემებიც. ინდივიდების და მათი ოჯახების ფიზიოლოგიური მხარდაჭერა უკიდურესად მნიშვნელოვანია ამ პათოლოგიის ფონზე. ALS-ის ლეტალური გამოსავალი ვლინდება რესპირატორული დარღვევის გამო, რომელიც დიაგნოსტიკებიდან 3 წლის ფარგლებში ყალიბდება ხოლმე. პათოლოგიის მქონე ინდივიდების მხოლოდ მცირე ნაწილი ცხოვრობს 5-10 წელზე მეტ ხანს.

კომპლექსური მოტორული ქმედების ცვლილებები

კომპლექსური მოტორული ქმედების ცვლილებები მოიცავს პოსტურულ (პოზიცია) ცვლილებებს, სიარულის დარღვევებს და გამონახატვის პათოლოგიებს.

პოსტურული (პოზიცია) დარღვევები

კუნთების ჯგუფებში ტონის უთანასწორობა ნორმალური პოსტურალური რეფლექსების დაკარგვის გამო იწვევს კიდურების გარკვეულ პოზიას. ბევრი რეფლექსური სისტემა მართავს ტონსა და პოზიციას. ყველაზე უფრო მნიშვნელოვანი ფაქტორი პოსტურული კონტროლის შემთხვევაში არის დაჭიმვის რეფლექსი, სადაც გამშლელი (გრაფიტაციის სანინალმდეგო) კუნთების გაჭიმვა იწვევს გამშლელი ტონუსის მატებას და თრგუნავს მოხრით ტონუსს. ოთხი ტიპის დარღვევებია აღწერილი: 1) დისტონიური პოსტურული დარღვევა, 2) დეცერებრაციული პოსტურული დარღვევა, 3) ბაზალური განგლიით პოსტურული დარღვევა და 4) სენილური პოსტურული დარღვევა. ნონასწორობაც ირღვევა პოსტურული დარღვევების ფონზე.

დისტონია არის პათოლოგიური პოზიციის შენარჩუნება კუნთოვანი შეკუმშვებით. როდესაც კუნთების შეკუმშვა ნარჩუნდება რამდენიმე წამს, მას დისტონიური მოძრაობები ეწოდება. ხოლო როდესაც შეკუმშვები გრძელდება უფრო მეტ ხანს, მათ დისტონიური პოზები ეწოდებათ (როგორცაა ტორტიკოლისი). დისტონიური პოზები შეიძლება გაგრძელდეს კვირების განმავლობაში, რაც იწვევს მუდმივ ფიქსირებულ კონტრაქტურებს. დისტონია ასოცირებულია ბაზალური განგლიების პათოლოგიასთან, მაგრამ მისი ზუსტი პათოფიზიოლოგიური მექანიზმი ცნობილი არ არის. ამ თავში განხილული ერთი დისტონიური პოზა წარმოადგენს დეკორტიკაციულ პოზას (სტრიატული პოზა ანუ ზემო მოტორული ნეირონის დისფუნქციური პოზა), რომელიც შეიძლება იყოს უნილატერალური ან ბილატერალური გამოვლინების.

დეკორტიკაციული პოზა (ანტიგრაფიტაციული პოზა ანუ ჰემიპლეგიური პოზა) ხასიათდება იდაყვიში მოხრილი ზემო კიდურებით (მიტანილი სხეულთან ახლოს) და შიგნით მიმართული და გაჭიმული ქვემო კიდურებით. დეკორტიკაციული პოზა/პასუხი სავარაუდოდ ვლინდება მაშინ, როდესაც ქერქის მოტორული ფუნქციით არ არის დათრგუნული ტვინის ღერო. ზემო მოტორული ნეირონის პოზა ხშირად აღინიშნება როგორც იდაყვიში მოხრილი მტევან ჩამოვარდნილი ზემო კიდური; მუხლში არაადექვატურად მოხრილი ქვემო კიდური, ზედმეტად როტირებული თეძო და დაშვებული ტერფი.

დეცერებრაციული პოზა მიესადაგება გამშლელი კუნთების და სხეულის კუნთების ტონუსის ზრდას, კისრის რეფლექსების ტონუსის აქტივაციით. როდესაც თავი ნეიტრალურ პოზიციაშია, ყველა ოთხი კიდური რიგიდულად გაშლილია. პოსტურული დეცერებრაცია გამოწვეულია თავის ტვინის და ტვინის ღეროს მძიმე დაზიანებით, რასაც მოჰყვება ვერტიკალური პოზიციის და ვესტიბილური რეფლექსების ჭარბი სტიმულაცია.

ბაზალური განგლიონური პოზა წარმოადგენს დახრილ, ჰიპერმოქნილ პოზას ვინრო, მოკლე ნაბიჯებით სიარულს. პოზიციური დარღვევები გამოწვეულია ნორმალური პოსტურული რეფლექსების კარგით და არა პროპრიორეცეპტორების, ლაბირინთის ან ვიზუალური ფუნქციის დეფექტით. დისფუნქციური ნონასწორობა ვლინდება მაშინ, როდესაც ინდივიდი კარგავს სტაბილობას და ვერ ახერხებს პოზის შესაბამისად კორექციას წინ გადახრის ან ნონასწორობის დაკარგვის დროს. დისფუნქციური ვერტიკალური პოზის მიღება არის ინდივიდის მხრიდან საკუთარი თავის ვერტიკალურად გასწორების შეუძლებლობა მწოლიარე ან დახრილი მდგომარეობიდან ფეხზე ადგომის დროს ან მწოლიარედან ლატერალურ ან დახრილ მდგომარეობაში გადასვლისას. დისფუნქციური პოზის ფიქსაცია არის თავისა და კისრის უნებლიე მოხრა, რის გამოც ადამიანს ფეხზე დგომისას ან სიარულის დროს უჭირს ტანის ვერტიკალური პოზიციის შენარჩუნება. ბაზალური განგლიის დისფუნქცია, დოპამინერგული და ქოლინერგული ნეირონების კარგით, განსაზღვრავს აღნიშნულ პოზას.

სიარულის დარღვევები

სიარულის ოთხი პრედომინანტური ტიპი ასოცირდება ნევროლოგიურ დარღვევებთან: 1) ზემო მოტორული ნეირონის დისფუნქციური სიარული, 2) ნათხემის (ატაქსია) სიარული, 3) ბა-

ზალური განგლიური სიარული და 4) შუბლის წილის ატაქსიური სიარული. როგორც პოზირების დროს, ექვილიბრიუმი და წონასწორობა ირღვევა სიარულის დარღვევის ფონზე.

რამდენიმე ზემო მოტორული ნეირონული სიარული ვლინდება. მსუბუქი ფორმის შემთხვევაში, ინდივიდებს შეიძლება აღენიშნოთ ტერფის დაშვება სისუსტესთან ერთად და ბარძაყის და კიდურის არეში ტკივილით. სპასტიური სიარული, რომელიც ასოცირდება უნილატერალურ დაზიანებასთან, მანიფესტირდება წინ გადახრილი, მოკლე ნაბიჯებით სიარულით გაშლილი და დაჭიმული კიდურით, რაც იწვევს იატაკზე კიდურის ძლიერად დარტყმას. ფეხი დაშვებამდე უცნაურად მოძრაობს სხეულის გარშემო სანამ გასწორდება და დაეშვება. ხდება ფეხის წათრევა იატაკზე და ადამიანს უვლინდება დაზიანებულ მხარზე დაცემის რისკი. მაკრატილის მსგავსი სიარული ასოცირდება ორმხრივ დაზიანებასთან და სპასტიკურობასთან. კიდურები მოზიდულია, რის გამოც ისინი ეხებიან ერთმანეთს. სიარულის დროს, კიდურები ისევ ტრიალებს სხეულის გარშემო, შემდეგ კი ერთმანეთის წინ მიზიდვის გამო. მსგავსი სიარულის მიზეზი პირამიდული სისტემის დაზიანებაა (მაგალითად, ინსულტი, ცერებრალური დამბლა, გაფანტული სკლეროზი, ზურგის ტვინის სიმსივნე).

ნათხემისებური სიარული ვლინდება ფართო ნაბიჯებით და ხშირად გარეთ ან შიგნით გადახრით სტაბილობის შესანარჩუნებლად. მენჯი ნარჩუნდება მყარად და სიარულის დროს ადამიანი ქანაობს. ნათხემისეული დისფუნქცია კოორდინაციის კარგვით არის მიზეზი მსგავსი სახის სიარულისა.

ბაზალურ-განგლიური სიარული ეს არის ფართო ნაბიჯებით სიარული, რომლის დროსაც ადამიანი მოძრაობს პატარა ნაბიჯებით და მკლავების დაქვეითებული რხევით. თავი და სხეული მოხრილია და მკლავები ნახევრადმოხრილია და განზიდული, მაშინ როცა ქვემო კიდურები მოხრილია და რიგიდული. ბაზალური განგლიური დისფუნქცია განაპირობებს ამ სახის სიარულს და უკავშირდება PD-ს.

შუბლის წილის ატაქსიური სიარული ასევე არის ფართო ნაბიჯებით მოძრაობა სხეულის მომატებული რხევებით და დაცემით, ტანის მოძრაობის კონტროლის კარგვით, სიარულის ბიჯის უკამრისობით, დანყებისას ჭოჭმანით, არევით და მოძრაობის გაყინვით. სიარული უკავშირდება შუბლის წილის დაზიანებას ან დეგენერაციას. ფორმა შეიძლება შეიცვალოს შუბლის დაავადების პროგრესირების მიხედვით. სიარულის შენელება, ქუსლი-წვივის ნაკლებობა ან ზემო კიდურის ატაქსია, დიზარტრია ან ნისტაგმი განასხვავებს ფართო დგომას (**wide stance**) ნათხემის სიარულს ატაქსიისგან.

გამოხატვის დარღვევები

გამოხატვის დარღვევები მოიცავს კომუნიკაციის მოტორულ ასპექტებს და მოიცავს 1) ჰიპერმიმიურობას, 2) ჰიპომიმიურობას და 3) დისპრაქსიას და აპრაქსიას. ჰიპერმიმიია არის დეზინჰიბირების ფენომენი, რომელიც ყველაზე ხშირად ვლინდება როგორც პათოლოგიური სიცილი ან ტირილი. პათოლოგიური სიცილი ასოცირდება მარჯვენა ჰემისფეროს დაზიანებასთან და პათოლოგიური ტირილი კი მარცხენას დაზიანებასთან. ზუსტი პათოფიზიოლოგიური მექანიზმი ცნობილი არ არის. ჰიპომიმიურობა ვლინდება როგორც აპროზოდია, ანუ ხმის მოდულაციის დაკარგვა (სიმალღე, სიჩქარე, აქცენტი, ემოცია). რეცეფციული აპროზოდია გულისხმობს მეტყველების და სახის გამომეტყველებაში ემოციის აღქმის უუნარობას, ხოლო ექსპრესიული აპროზოდია გულისხმობს ემოციის გამოხატვის უუნარობას მეტყველებაში და სახის გამომეტყველებაში. აპროზოდია ასოცირდება მარჯვენა ჰემისფეროს დაზიანებასთან.

დისპრაქსია არის ნაწილობრივი უუნარობა და აპრაქსია არის სრული უუნარობა დაკავშირებული მიზანმიმართული ან ჩვეული მოტორული აქტივობების შესრულებასთან დამბლის, მგრძნობელობის დაკარგვის, პათოლოგიური პოზისა და ტონუსის, პათოლოგიური უნებლიე მოძრაობის, კოორდინაციის დარღვევის ან უყურადღებობის არარსებობის ფონზე. ეს არის შეძენილი მოძრაობითი უნარების დარღვევები (მაგ. მკლავის და ხელის მოძრაობა [ჭამა], დგომა და მოტრიალება, სანთელის ჩაქრობა). დისპრაქსია და აპრაქსია ასოცირდება მარცხენა ჰემისფეროს ვასკულურ დაზიანებებთან, კერძოდ ინსულტის, ტრამვის, სიმსივნის, დეგენერაციული დარღვევების, ინფექციების და მეტაბოლური დარღვევების ფონზე. ორივე მოტორული და სენსორული ნერვული ქსელები განსაზღვრავს უნარებთან დაკავშირებულ მოძრაობით აქტივობებს.

ჭეშმარიტი დისპრაქსია ვლინდება მარჯვენა და მარცხენა ქერქოვან არეებს შორის დამაკავშირებელი გზების წყვეტის ფონზე, რასაც შეიძლება მოჰყვეს ენობრივ-მოტორული და მოტორული ფუნქციების გათიშვა ნახევარსფეროებს შორის. დისპრაქსია შეიძლება მომდინარეობდეს პათოლოგიური პროცესიდან, რომელიც წყვეტს ქერქის იმ უბნების ფუნქციონირებას რომელიც აუცილებელია რთული მოტორული ქმედების ან კომუნიკაციის გზების კონცეპტუალიზაციისა და ზედამხედველობისთვის (მარცხენა ნახევარსფეროში ან ნახევარსფეროებს შორის).

ექსტრაპირამიდული მოტორული სინდრომები

ვინაიდან ექსტრაპირამიდული სისტემა მოიცავს ყველა მოტორულ გზას, გარდა პირამიდული სისტემისა, მოტორული დისფუნქციის ორი ტიპი ქმნის ექსტრაპირამიდულ მოტორულ სინდრომს; 1) ბაზალური განგლიის მოტორული სინდრომები და 2) ნათხემის მოტორული სინდრომები. პირამიდული მოტორული სინდრომისგან განსხვავებით, ორივე ექსტრაპირამიდული მოტორული სინდრომები იწვევს მოძრაობით და პოზიციურ დარღვევებს მნიშვნელოვანი დამბლის გარეშე, თუმცა სხვა სიმპტომების გამოვლინებით.

ბაზალური განგლიური მოტორული სინდრომები არის მოძრაობითი დარღვევები რომლებიც ვლინდება მოძრაობების შემცირებით ან სიჭარბით. სტრესი და ნერვული დაძაბულობა როგორც წესი აუარესებს სიმპტომებს, ხოლო მოდუნება აუმჯობესებს მოტორულ ქმედებებს. აკინეზია შეიძლება გამოვლინდეს მიუხედავად ნორმალური სიძლიერისა. უნებლიე მოძრაობები, როგორცაა ტრემორი, ქორეა, ბალიზმი, ათეტოზი და დისტონია, ასევე შეიძლება გამოვლინდეს და სავარაუდოდ გამოწვეული უნდა იყოს სტრიატუმის კორპუსის და ბაზალური განგლიის სხვა ნაწილების ნორმალური მოდალური ეფექტების კარგვით. ყველაფერი ეს შეიძლება უკავშირდებოდეს თავის ტვინის ტრამვას, ინსულტს, ინფექციას, მეტაბოლურ დარღვევებს, გაფანტულ სკლეროზს, პროგრესირებად სუპრანუკლეარულ დამბლას, PD-ს და მედიკამენტების გვერდით ეფექტებს,

ბაზალური განგლიის მოტორული სინდრომები ასევე ხასიათდება კუნთების ტონუსის და პოზიციის ცვლილებით. რიგიდულობა დამუხვლილი ბორბალის (cogwheel) ფენომენტან ერთად ვლინდება ყველა ჯგუფის კუნთებში, მაგრამ განსაკუთრებით სხეულის გაშლილ პოზიციაში შემანარჩუნებელ კუნთებში. პოსტურული პათოლოგია მომდინარეობს ნორმალურ პოსტურული რეფლექსების კარგვიდან. დისფუნქციური წონასწორობა წარმოადგენს პოსტურული სტაბილობის კარგვის შედეგს.

ნათხემის მოტორული სინდრომები მოიცავს ნათხემს და შეიძლება გამოიწვიოს 1) კუნთების ტონუსის უეცარი კარგვა, 2) ნებითი მოძრაობის კოორდინაციის გაძნელება (ატაქსია), 3) კუნთების სისუსტის უმნიშვნელო ხარისხი, დაღლილობისკენ მიდრეკილება და შეთანხმებული მოძრაობების დაქვეითება; და 4) წონასწორობასთან, პოზიციის მიღებასთან და სიარულთან დაკავშირებული დარღვევები. ისინი ასოცირდება მემკვიდრულ ატაქსიასთან და ინსულტთან, თავის ტვინის ტრამვასთან, გაფანტულ სკლეროზთან ან სიმსივნესთან; ან სისტემურ პათოლოგიებთან (ტოქსინების ზემოქმედება, ცელიაკია, სითბური დარტყმა); ან შეიძლება იყოს იდიოპათიური. ნათხემის ეფექტები შეიძლება იყოს იფსილატელარული (უპირველესად სხეულის იმავე მხარის დაზიანება), ისე რომ დაზიანება მარჯვენა ნათხემში ზოგადად იწვევს სხეულის მარჯვენა მხარეს სიმპტომების გამოვლინებას. დომინანტური სიმპტომების გამოვლინება დამოკიდებულია ცერებრალური მიდამოში დაზიანების ფართობსა და მასშტაბურობაზე. ოთხი ნათხემის სინდრომი განირჩევა ნათხემის ჭიის როსტრალური, ნათხემის ჭიის გაუდალური, ნათხემის ნახევარსფეროდან მომდინარე და პანცერებელარული, როცა დაზიანება მთელ ნათხემს მოიცავს.

ნათხემის მოტორული სინდრომის დიაგნოზი ეფუძნება სიმპტომების გამოვლინებას, თუმცა მათი გამოვლინება მრავალფეროვანია რადგან ადამიანები ცდილობენ მათ კომპენსირებას. შემდეგ უკვე ნერვული სისტემა კარგად ოპერირებს მიუხედავად ნათხემის ნაწილების დესტრუქციისა. მექანიზმები, რომლებიც პასუხისმგებელია აღნიშნული ფუნქციის შენარჩუნებაზე, სრულად არ არის შესწავლილი.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Nakagawa TA, et al. Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 task force recommendations. *Crit Care Med.* 2011;39(9):2139–2155.
- Bender A, et al. Persistent vegetative state and minimally conscious state: a systematic review and meta-analysis of diagnostic procedures. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(14):235–242.
- Balami JS, Chen RL, Buchan AM. Stroke syndromes and clinical management. *QJM.* 2013;106(7):607–615.
- Shetty AC, Morris J, O'Mahony P. Akinetic mutism—not coma. *Age Ageing.* 2009;38(3):350–351.
- Tengvar C, Johansson B, Sorensen J. Frontal lobe and cingulate cortical metabolic dysfunction in acquired akinetic mutism: a PET study of the interval form of carbon monoxide poisoning. *Brain Inj.* 2004;18(6):615–625.
- Carrasco M. Visual attention: the past 25 years. *Vision Res.* 2011;51(13):1484–1525.
- Saalmann Y, et al. The pulvinar regulates information transmission between cortical areas based on attention demands. *Science.* 2012;337(6095):753–756.
- Krauzlis RJ, Lovejoy LP, Zénon A. Superior colliculus and visual spatial attention. *Annu Rev Neurosci.* 2013;36:165–182.
- de Haan B, Karnath HO, Driver J. Mechanisms and anatomy of unilateral extinction after brain injury. *Neuropsychologia.* 2012;50(6):1045–1053.
- Li K, Malhotra PA. Spatial neglect. *Pract Neurol.* 2015;15(5):333–339.
- Squire LR, Zola-Morgan AJ. Conscious and unconscious memory systems. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(3):a021667.
- Lisman J, Sternberg EJ. Habit and nonhabit systems for unconscious and conscious behavior: implications for multitasking. *J Cogn Neurosci.* 2013;25(2):273–283.
- Luis EO, et al. Successful working memory processes and cerebellum in an elderly sample: a neuropsychological and fMRI study. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0131536.
- Hermans EJ, et al. How the amygdala affects emotional memory by altering brain network properties. *Neurobiol Learn Mem.* 2014;112:2–16.
- Arena JE, Rabinstein AA. Transient global amnesia. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(2):264–272.
- Szabo K. Hippocampal stroke. *Front Neurol Neurosci.* 2014;34:150–156.
- Kirova AM, Bays RB, Lagalwar S. Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Biomed Res Int.* 2015;2015:748212.
- Matthews BR. Memory dysfunction. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2015;21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):613–626.
- Worrall L, et al. Let's call it "aphasia": rationales for eliminating the term "dysphasia". *Int J Stroke.* 2016;11(8):848–851.
- Slooter AJ, Van De Leur RR, Zaal IJ. Delirium in critically ill patients. *Handb Clin Neurol.* 2017;141:449–466.
- Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013;21(12):1190–1222.
- Piva S, McCreadie VA, Latronico N. Neuroinflammation in sepsis: sepsis associated delirium. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2015;15(1):10–18.
- Vilke GM, et al. Excited delirium syndrome (ExDS): treatment options and considerations. *J Forensic Leg Med.* 2012;19(3):117–121.
- Peritogiannis V, et al. Recent insights on prevalence and correlations of hypoactive delirium. *Behav Neurol.* 2015;2015:416792.

- Fong TG, et al. The interface between delirium and dementia in elderly adults. *Lancet Neurol.* 2015;14(8):823–832.
- Roden M, Simmons BB. Delirium superimposed on dementia and mild cognitive impairment. *Postgrad Med.* 2014;126(6):129– 137.
- Devlin JW, et al. Optimising the recognition of delirium in the intensive care unit. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2012;26(3):385–393.

თავი 18

ცენტრალური და პერიფერიული ნერვული სისტემაში და მათი ნეიროკუნთოვანი კავშირების დარღვევები

ცენტრალურ ნერვული სისტემის (CNS) სტრუქტურის და ფუნქციის ცვლილებებს იწვევს ტრამვული დაზიანება, ვასკულური დარღვევები, სიმსივნის ზრდა, ინფექციები და ანთებითი პროცესები, მეტაბოლური დარღვევები (კვებითი დეფიციტიდან და მედიკამენტებიდან/ქიმიკატებიდან გამომდინარე) და დეგენერაციული პროცესები. პერიფერიული ნერვული სისტემის ფუნქციის ცვლილებები მოიცავს ნერვის ფესვს (რადიკულოპათია), ნერვულ წნულებს, ნერვებს თვითონ (ნეიროპათია) ან ნეიროკუნთოვან კავშირს.

ცენტრალური ნერვული სისტემის დარღვევები

თავის ტვინის ტრამვა და ზურგის ტვინის დაზიანება

თავის ტვინის ტრამვული დაზიანება

თავის ტვინის ტრამვული დაზიანება (TBI) ეს არის გარეშე ზემოქმედების გამო თავის ტვინის ფუნქციონირებაში ცვლილება ან თავის ტვინის პათოლოგიის სხვა მტკიცებულების არსებობა. ყველაზე ხშირი მიზეზი ბავშვებში დაცემაა და მოზრდილებში კი ბლაგვი ტრამვა ან ავტოსაგზაო შემთხვევა. მამაკაცებს აღენიშნებათ უფრო მაღალი მაჩვენებელი ყველა ასაკობრივ ჯგუფში. ბოლო წლებში TBI-ის ფონზე გადარჩენადობის მაჩვენებელი გაუმჯობესებულია. აქცენტი კეთდება უსაფრთხოების ზომებზე (მაგ., უსაფრთხოების ქამრები, საჭაერო ბალიშები), მცირდება საავადმყოფოებსა და ტრამვა ცენტრებში დაზიანებულთა ტრანსპორტირების დრო, შემთხვევის ადგილზე უმჯობესდება სამედიცინო დახმარების ხარისხი, უმჯობესდება თავის ტვინის გამოსახულებითი კვლევის საშუალებები, აქცენტი კეთდება მეორადი ტრამვული დაზიანების პრევენციასა და მართვაზე და უკეთ იმართება თავის ტრამვის შორეული გამოსავლები მათი არსის უკეთ აღქმის საფუძველზე.

TBI კლასიფიცირდება როგორც პირველადი და მეორადი. პირველადი ტრამვის მიზეზი არის თავის ტვინზე პირდაპირი ზემოქმედების შედეგი და შეიძლება იყოს ფოკალური (გარკვეული უბნის დაზიანება) ან დიფუზური (დიფუზური აქსონური დაზიანება [DAI]), როდესაც პროცესი მოიცავს თავის ტვინის ერთზე მეტ ლოკაციას. ორივე ტიპის დაზიანება შეიძლება გამონვეული იქნას ერთი და იმავე ტიპის შემთხვევით. ფოკალური დაზიანებაზე და დიფუზურ აქსონურ დაზიანებაზე თანაბარი რაოდენობით შემთხვევები მოდის (ნახევარ-ნახევარი). ფოკალურ ტვინის დაზიანებაზე მოდის თავის ტვინის დაზიანებით გამონვეული სიკვდილობის ორი მესამედი, ხოლო DAI-ზე შემთხვევათა ერთ მესამედზე ნაკლები. მეორადი დაზიანება ეს არის პირველადი დაზიანების არაპირდაპირი ზემოქმედების შედეგი და მოიცავს დაზიანებაზე სისტემურ პასუხს და მოლეკულური და ქიმიური მოვლენების მთელ კასკადს თავის ტვინში. TBI შეიძლება იყოს მსუბუქი, საშუალო სიმძიმის და მძიმე. გლაზგოს კომის შკალა (Glasgow Coma Scale – GCS) ხშირად გამოიყენება დაზიანების ხარისხის შესაფასებლად. შემუშავებულია სხვა შკალებიც: დაზიანების აბრევიატურის შკალა (Abbreviated Injury Scale), დაზიანების სიმძიმის ქულა (Injury Severity Score) და პოსტტრამვატული ამნეზიის ხანგრძლივობა. უმეტესი TBI მსუბუქი ფორმისაა.

გლაზგოს კომის შკალა

ქულა თვალის საუკეთესო რეაქცია ქულა (4)	საუკეთესო სიტყვიერი რეაქცია ქულა (5)	საუკეთესო მოტორული რეაქცია ქულა (6)
1. თვალის გახელა არ ხდება	არ არის სიტყვიერი რეაქცია	არ არის მოტორული რეაქცია
2. თვალის გახელა ტკივილზე	გაგუებარი ბგერები ტკივილზე	განზიდვა
3. თვალის გახელა სიტყვიერ კომუნიკაციისას	გაუგებარი სიტყვები	ტკივილზე მოხრა
4. თვალის გახელა სპონტანურად	არეული ცნობიერება	ტკივილით გამაღიზიანებლის მოშორება
5. NA	ორიენტირებული ტკივილის ლოკალიზაცია	
6. NA	NA	მითითებებზე მიყოლა

გლაზგოს კომის შკალაზე (GCS) ქულა შესაძლოა იყოს 3-დან 15 მდე, სადაც 3 უარესია და 15 საუკეთესო. ის წარმოადგენს სამი პარამეტრის ჯამს: თვალის გახელა, ვერბალური კომუნიკაცია და მოტორული პასუხი. მსუბუქი დაზიანებისას ქულა არის 13 ან მეტი; ტვინის საშუალო დაზიანებისას ქულა არის 9-დან 12-მდე; მძიმე ტვინის დაზიანებისას ქულა არის 8 ან ნაკლები.

მხოლოდ ჯამური ქულა არ იძლევა სრულ ინფორმაციას. ასაკი გავლენას ახდენს GCS-ზე. მოხუცებს, ვისაც აქვთ თავის ტვინის ტრავმული დაზიანება (TBI), აქვთ უკეთესი GCS ქულა, ვიდრე ახალგაზრდებს, ვისაც აქვთ იგივე სიმძიმის დაზიანება (ანუ, მოხუცებს აქვთ მეტი GCS ქულა იგივე ანატომიური ადგილის დაზიანებისას ვიდრე ახალგაზრდებს). (Data from Teasdale G, Jennett B: Lancet 2:81-84, 1974; Salottolo K et al: J Am Med Assoc Surg 149(7):727-734, 2014).

თავის ტვინის პირველადი დაზიანება

ფოკალური დაზიანება

თავის ტვინის ფოკალური დაზიანება შეიძლება გამოწვეული იქნას დახურული (ბლაგვი) ტრამვით ან ღია (პენეტრირებული) ტრამვით. დახურული დაზიანება უფრო ხშირია და ვლინდება თავის ზედაპირზე დარტყმითი ზემოქმედებისას, სწრაფად მოძრავ ობიექტთან შეჯახებისას თავით ან აფეთქების (დარტყმითი) ტალღის ზემოქმედებისას. მაგარი გარსი რჩება ინტაქტური და ტვინის ქსოვილი შეხებაში არ მოდის გარემოსთან. დახურული ტრამვა შეიძლება გამოვლინდეს ფოკალური დაზიანების ან დიფუზური აქსონური დაზიანების სახით და ისინი ერთდროულად შეიძლება არსებობდეს. თავის ქალას ღია დაზიანება მოიცავს თავის ქალას მოტეხილობას და მაგარი გარსის დაზიანების გამო კრანიალური კომპონენტები შეხებაში მოდის გარემოსთან. თავის ქალას მოტეხილობისას განიჩევა შემდეგი სახის დაზიანებები: რთული მოტეხილობა ან პერფორირებული მოტეხილობა და თავის ქალას ხაზოვანი, დაქუცმაცებული და ბაზილარული მოტეხილობა (ქალას სარქველზე ან თავის ქალის ფუძეზე).

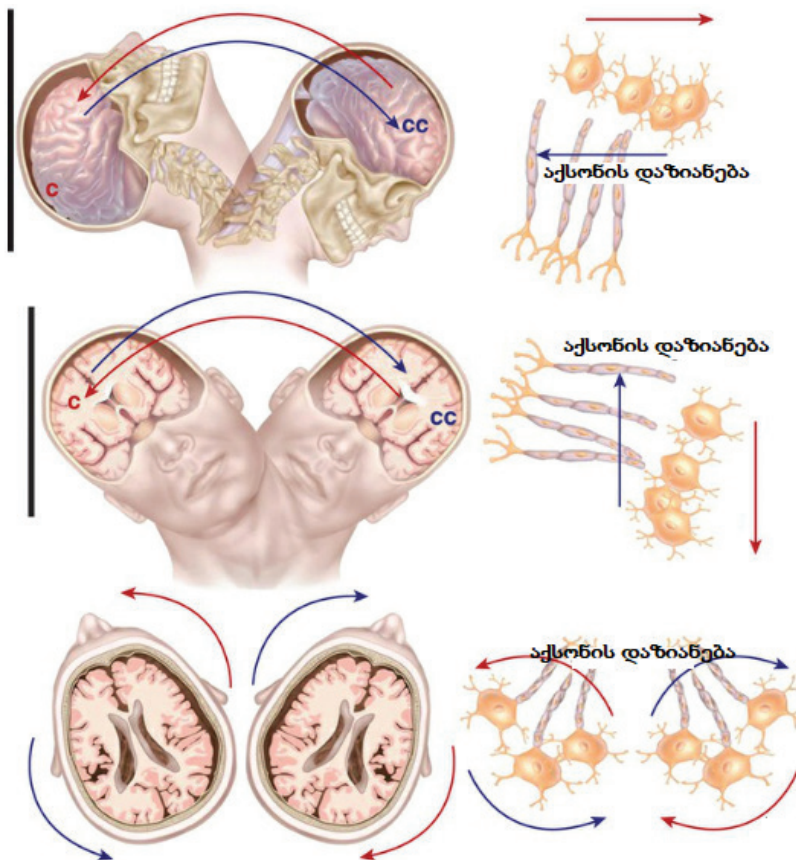
თავის დახურული დაზიანებები არის თავის ქალას და თავის ტვინის სპეციფიკური, ინტენსიურად შესამჩნევი დაზიანებები ზუსტად დაზიანების ადგილას. ბლაგვი ტრამვული დაზიანების 75%-90% მსუბუქი ფორმისაა. ქალას სარქველის, სისხლძარღვების და დამხმარე სტრუქტურების დაზიანება შეიძლება გახდეს მძიმე დაზიანების მიზეზი კონტუზიის და ეპიდურული, სუბდურული, სუბარაქნოიდული და ინტრაცერებრული ჰემატომების ჩათვლით. მაგარი გარსი ინტაქტური რჩება და თავის ტვინის ქსოვილი შეხებაში არ მოდის გარემოსთან. თავის ქალის გარკვეულ ადგილზე კომპრესია იწვევს კონტუზიას ანუ დაზიანებული სისხლძარღვებიდან სისხლის

გაჟონვას სისხლჩაქცევების წარმოქმნით (სურათი 18.1). ტვინის მხრივ დაზიანება შეიძლება გამოვლინდეს ტრამვის მხარეს (coup) ან დაზიანების მოპირდაპირე მხარეს (contrecoup - დაზიანება თავის ტვინის მოპირუნიებით და თავის ქალას მოპირდაპირე მხარეს დარტყმით) ან ორივე ერთად (სურათი 18.2). კონტუზიის ხარისხი მრავალფეროვანია და მისი სიმძიმე განისაზღვრება ტრამვის დროს თავის ქალაზე მოქმედი ენერჯის რაოდენობით. რაც უფრო პატარაა მოქმედების არიალი, მით მძიმეა დაზიანება ძალის კონცენტრაციიდან გამომდინარე. თავის ტვინის შეშუპება ყალიბდება დაზიანებულ ნერვულ ქსოვილსა და მის გარშემო, რაც იწვევს ინტრაკრანიალურ წნევის მომატებას (ICP). მრავლობითი ჰემორაგიები, შეშუპება, ინფარქტი და ნეკროზი შეიძლება გამოვლინდეს დაზიანების ადგილზე. ქსოვილს რბილობის შესახედაობა აქვს. დაზიანების პიკი ვლინდება შემთხვევიდან 18-36 საათის განმავლობაში.

სურათი 18.1 ტვინის შერყევა



სურათი 18.2 ტვინის წინ და უკან სწრაფი გადახდა ბლანტი ტრავმის დროს



კონტუზია ყველაზე ხშირად ვლინდება შუბლის წილში, კერძოდ მის ზედა პოლუსზე და წინა ორბიტალური ზედაპირის გასწვრივ; ტემპორალურ წილში, განსაკუთრებით წინა პოლუსზე და წინა ზედაპირის გასწვრივ და ფრონტოტემპორალური შეკავშირების ადგილზე. აღნიშნული

მოვლენები იწვევს ყურადღების, მეხსიერების, ზედამხედველობითი ფუნქციების დარღვევას, აფექტურ მდგომარეობას და ქცევით ცვლილებებს. ნაკლებად ხშირად კონტუზია ვლინდება თხემის და კეფის წილებში. ფოკალური ცერებრული კონტუზია როგორც წესი ზედაპირულია და მოიცავს მხოლოდ ხვეულებს. ჰემორაგიული კონტუზიები შეიძლება გამოვლინდეს ინტრა-კრანიალურ ჰემატომასთან ერთად.

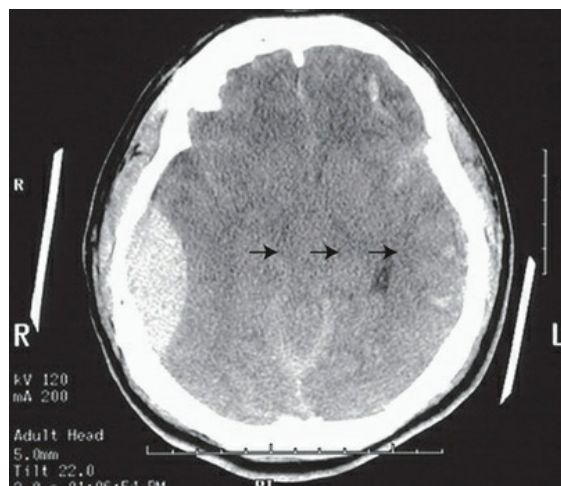
თავის ტვინის დაზარალებული დაზიანება შეიძლება გამოვლინდეს მაშინვე (როგორც წესი არ უნდა გაგძლდეს 5 წუთზე მეტ ხანს) ცნობიერების კარგვით, რეფლექსების კარგვით (ადამიანი ეცემა ძირს), სუნთქვის შეწყვეტის გარდამავალი ეპიზოდით, ბრადიკარდიის ხანმოკლე ეპიზოდით და წნევის დაქვეითებით (30 ნამი-რამდენიმე წუთის ხანგრძლივობით). მომატებულია თავ-ზურგ-ტვინის სითხის (CSF) წნევა და ელექტროკარდიოგრამა (ECG) და ელექტროენცეფალოგრამა (EEG) როგორც წესი უცვლელია. სასიცოცხლო მაჩვენებლების სტაბილიზაცია ხდება რამდენიმე წამში; რეფლექსები საწყის მდგომარეობას უბრუნდება და ადამიანი ცნობიერებას აღიდგენს სრულად რამდენიმე წამის ან დღეების განმავლობაში. ნარჩენი მოვლენები შეიძლება უფრო ხანგრძლივად აღინიშნოს და ზოგიერთ შემთხვევაში შეიძლება ვერც მოხდეს ცნობიერების სრულ დონემდე აღდგენა.

შეფასებისას ყურადღება უნდა მიექცეს ჯანმრთელობის ანამნეზს, შეფასდეს ცნობიერება გლაზგოს კომის შკალის გამოყენებით, ჩატარდეს გამოსახულებითი კვლევები (მაგ., კომპიუტერული ტომოგრაფია [CT], მაგნიტურ რეზონანსული გამოკვლევა [MRI] და პოზიტრონული ემისიური ტომოგრაფია [PET]) და შეფასდეს სასიცოცხლო პარამეტრები (მაგ., ICP და EEG). დიდი ზომის კონტუზიები და ლაცერაციები ჰემორაგიით შეიძლება საჭიროებდეს ქირურგიულ მართვას. სხვა მხრივ მკურნალობისას ხდება ICP-ის კონტროლი, ნეიროპროტექტორების გამოყენება და გამოვლენილი სიმპტომების მართვა.

ეპიდურული (ექსტრადურული) ჰემატომა (სისხლდენა მაგარ გარსსა [dura matter] და თავის ქალას შორის) ვლინდება თავის დიდი ტრამეების 1%-2%-ში და ყველა ასაკობრივ ჯგუფში, თუმცა მაინც უფრო ხშირია 20-40 წლის ასაკის პოპულაციაში. ექსტრადურული ჰემატომები გამოწვეულია ძირითადად საგზაო შემთხვევებით (MVAs) და შემთხვევითი დაცემით ან სპორტული აქტივობებით.

ეპიდურული ჰემატომების 85%-ის წყარო არტერიაა, ხშირად თავის ქალას მოტეხილობის ფონზე; შემთხვევათა 15% კი მენინგეალური ვენის ან მაგარის გარსის სინუსის [dural sinus] დაზიანება (სურათი 18.3). ტემპორალური ფოსო (temporal fossa) ეპიდურული ჰემატომის განვითარების ყველაზე ხშირი ადგილია და მას იწვევს შუა მენინგეალური არტერიის ან ვენის დაზიანება. ტემპორალური წილი ინაცვლებს მედიალურად, იწვევს ე.წ. კავის და ჰიპოკამპალური ხვეულის თიაქარის განვითარებას ტენტორიალურ ჩანაჭდეში (notch). ეპიდურული ჰემორაგიები ზოგჯერ აღმოჩენილი არის ხოლმე სუბფრონტალურ სივრცეში, განსაკუთრებით ახალგაზრდა და ასაკოვან პოპულაციაში, რასაც იწვევს წინა მენინგეალური არტერიის ან ვენური სინუსის დაზიანება და ოქციპიტალურ-სუბოქციპიტალურ სივრცეში, რასაც მოჰყვება უკანა ფოსოს შემადგენელი ნაწილების ჩაჭედვა დიდ ხვრელში.

სურათი 18.3 ეპიდურული ჰემატომა

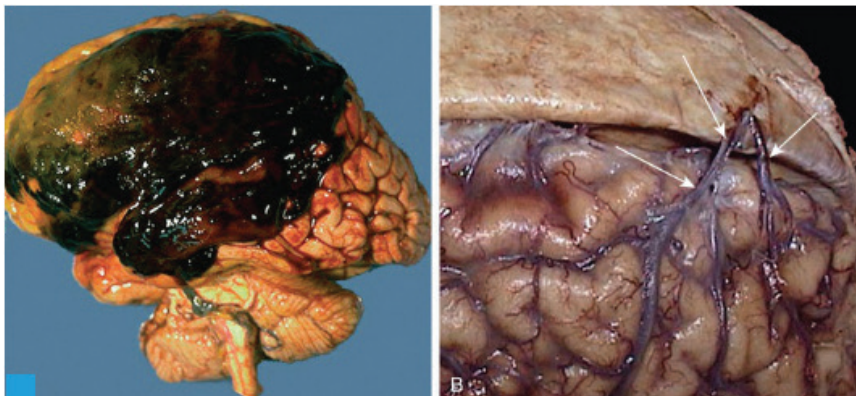


ტემპორალური ეპიდურული ჰემატომების მქონე ინდივიდებს შეიძლება აღენიშნოთ ცნობიერების კარგვა; დაზიანებულთა ერთი მესამედში დაზიანება ნათელი ხდება რამდენიმე წუთში ან დღეში (თუკი სისხლდენის მიზეზი ვენური დაზიანებაა). ჰემატომის განვითარებასთან ერთად მატულობს თავის ტკივილის ინტენსივობაც, შეიძლება გამოვლინდეს ლებინება, თავბრუსხვევა, ცნობიერების არევა, გულყრა და ჰემიპარეზი. ტემპორალური წილის ჩაჭედვის ფონზე კი აღინიშნება ცნობიერების სწრაფი კარგვა იფსილატერალური გუგის დილატაციით და კონტრალატერალური ჰემიპარეზით. CT-ი ან MRI-ი საჭიროა ხოლმე, როგორც წესი, ეპიდურული ჰემატომის დიაგნოსტიკისთვის. პროგნოზი, როგორც წესი, კარგია დროული ჩარევის ფონზე, სანამ გამოვლინდება გუგების ბილატერალური დილატაცია. ეპიდურული ჰემატომები თითქმის ყოველთვის გადაუდებელი სამედიცინო მდგომარეობაა რომელიც საჭიროებს მონიტორინგს, შეფასებას და საჭიროების მიხედვით ჰემატომის ქირურგიულ ევაკუაციას.

სუბდურული ჰემატომები (სისხლდენა მაგარ გარსსა და თავის ტვინს შორის) ვლინდება TBI-ს 10%-20%-ში. მწვავე სუბდურული ჰემატომები ვითარდება სწრაფად, როგორც წესი, საათების განმავლობაში და ლოკალიზდება თავის ქალას მწვერვალზე/ზედა ნაწილში (cerebral convexities). ბილატერალური ჰემატომები ვლინდება შემთხვევათა 15%-20%-ში. სისხლის კოლტების გავრცელება პირდაპირ ზენოლას ახდენს თავის ტვინზე. ICP-ი იმატებს ვენური კომპრესიის გამო. მართალია სისხლდენა თვით-შეჩერებადია, თუმცა თავის ტვინის კომპრესია და გადანაცვლება შეიძლება გახდეს ტემპორალური წილის ჩაჭედვის მიზეზი. კლასიკურად საწყისი სიმპტომებია თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა, მოუსვენრობა ან აჟიტირება, შენელებული კოგნიტიური ფუნქცია და ცნობიერების არევა. აღნიშნული სიმპტომები დროთა განმავლობაში შეიძლება გაუარესდეს და გამოიწვიოს ცნობიერების კარგვა, სუნთქვის მხრივ პრობლემები და გუგების დილატაცია (მაგ., ტემპორალური წილის ჩაჭედვის სიმპტომები). ჰომონიმური ჰემიანოფსია (მხედველობის დეფექტი მარჯვენა ან მარცხენა ველში, შეუღლებული მზერის დარღვევა, და მზერის დამბლაც შეიძლება გამოვლინდეს.

ქვემწვავე სუბდურული ჰემატომები უფრო ნელა ყალიბდება, ხშირად 48 საათიდან 2 კვირამდე პერიოდში. ხიდის ვენების (მომდინარე მაგარი გარსიდან - თავის ტვინის ზედაპირისკენ) მთლიანობის დარღვევა, იწვევს ორივე სახის ჰემატომის, სწრაფის ან ქვემწვავეს ჩამოყალიბებას, თუმცა დაზიანების წყარო შეიძლება იყოს დაზიანებული კორტიკალური ვენები ან ვენური სინუსები და დაზიანებული ქსოვილი (სურათი 18.4). ეს ჰემატომები ყველაზე ხშირად ვლინდება ასაკოვან ადამიანებში და იმ ინდივიდებში, რომლებიც ჭარბად მოიხმარენ ალკოჰოლს (ამ ადამიანებს აღენიშნებათ გარკვეული ხარისხის ტვინის ატროფია, რაც საბოლოოდ იწვევს ექსტრადურული სივრცის მოცულობის მატებას). აღნიშნული სუბდურული ჰემატომები მოქმედებენ როგორც გავრცობადი მასები, რომლებიც ზრდიან CIP-ის და ამ გზით იწვევენ სისხლმდენი სისხლძარღვების კომპრესიას. შეიძლება გამოვლინდეს თავის ტვინის ჩაჭედვა.

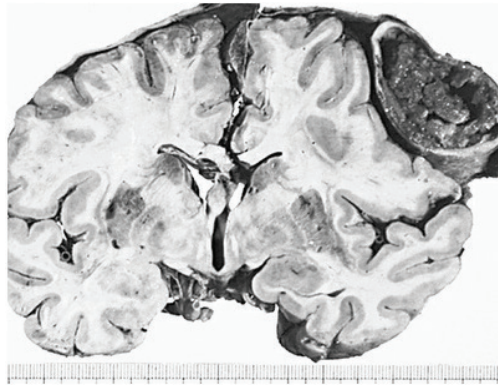
სურათი 18.4 სუბდურული ჰემატომა



ქრონიკული სუბდურული ჰემატომები ვითარდება კვირების და თვეების განმავლობაში. არსებული სუბდურული სივრცე მოიცავს მწვავე სისხლდენის და/ან ვენური გამონაჟონის შედეგად წარმოქმნილ სითხოვან თრომბებს. ვასკულური მემბრანა ჰემატომის გარშემო ყალიბდება მიახლოებით 2 კვირის განმავლობაში (სურათი 18.5). ქრონიკული სუბდურული ჰემატომის მქონე

ინდივიდის 80%-ს აღენიშნება ქრონიკული თავის ტკივილი და ჰემატომის ზემოთ პალპაციისას დაჭიმულობა. მათი ცნობიერება შეიძლება იყოს არეული, ვლინდებოდეს მეხსიერების კარგვა ან კომა, მეტყველების და ყლაპვის გაძნელება და სისუსტე სიარულის გაძნელებით, მგრძნობელობის კარგვა ან გულყრა. ქრონიკული სუბდურული ჰემატომები საჭიროებს კრანოტომიას ჟელატინისებრი მასის ევაკუაციის მიზნით. ამ გზით შესაძლებელია თავის ტვინის ჩაჭედვის თავიდან აცილება. ქრონიკული სუბდურული ჰემატომის კანქვეშა დრენირება ასევე შეიძლება იყოს სარგებლის მომტანი ჩარევა; თუმცა ხელახალი დაგროვება აღინიშნება ხოლმე. სუბარაქნოიდული ჰემორაგია განხილულია სექციაში 'სუბარაქნოიდული ჰემორაგია'.

სურათი 18.5 ქრონიკული სუბდურული ჰემატომა



ინტრაცერებრული ჰემატომები (სისხლდენა თავის ტვინში) ვლინდება თავის დაზიანების 2%-3%-ში, შეიძლება იყოს ერთეული ან მრავლობითი სახის და შეჭიდული არის კონტუზიასთან. ეს ჰემატომები ძირითადად ლოკალიზდება შუბლის და ტემპორალურ წილებში, ასევე შეიძლება აღინიშნოს ჰემისფეროს ღრმა თეთრ მასაშიც. პენეტრაციული დაზიანება ან მჭრელი ზემოქმედება აზიანებს პატარა სისხლძარღვებს. ინტრაცერებრული ჰემატომა შემდეგ ვრცელდება, ზრდის ICP-ის, ახდენს თავის ტვინის ქსოვილზე კომპრესიას და იწვევს შეშუპებას და იშემიას (სურათი 18.6). მოგვიანებითი ინტრაცერებრული ჰემატომები ვლინდება დაზიანებიდან 3-10 დღეში. ინტრაცერებრული ჰემატომები შეიძლება განვითარდეს არატრამეული თავის ტვინის დაზიანების ფონზეც, როგორცაა ჰემორაგიული ინსულტი.

სურათი 18.6 მწვავე ინტრაცერებრალური ჰემატომა



ინტრაცერებრული ჰემატომები იწვევს ცნობიერების დონის დაქვეითებას. კომისა ან ცნობიერების არევის სხვა მიზეზებიდან გამომდინარე, შეიძლება რთული გახდეს ცნობიერების მზარდი ცვლილების გამოვლენა. კონტრლატერალური ჰემიპლეგია ასევე შეიძლება გამოვლინდეს და ICP-ის მატების შემთხვევაში გამოინვიოს ტემპორალური წილის ჩაჭედვა. მოგვიანებითი ინტრაცერებრული ჰემატომის შემთხვევაში, გამოვლენა ისევე ხდება როგორც ჰიპერტენზიული

თავის ტვინის ჰემორაგიის უეცარი სწრაფად პროგრესირებადი ცნობიერების დონის დაქვეითებით და გუგის დილატაციით, სუნთქვის პრობლემებთან ერთად; ჰემიპლეგიით და ბილატერალური დადებითი ბაზინსკის რეფლექსებით.

ანამნეზი და ფიზიკალური გასინჯვა ეხმარება პერსონალს დიაგნოზის დადგენაში და CT/MRI და ცერებრული ანგიოგრაფია კი ადასტურებს სავარაუდო დიაგნოზს. ერთეული ინტრაცერებრული ჰემატომის ევაკუაცია იშვითად არის ნაჩვენები, ძირითადად ნაჩვენებია სუბკორტიკალური თეთრი ნივთიერების ჰემატომის დროს. სხვა მხრივ, მკურნალობა მიმართულია ICP-ის შემცირებისკენ თავის ტვინის პერფუზიული წნევის შესანარჩუნებლად და ჰემატომის ნელი რეაბსორბციის პროცესის ხელშეწყობისკენ. მეორადი თავის ტვინის დაზიანება ხშირია.

ღია თავის ტვინის ტრამვა (ტრამვა მაგარის გარსის პენეტრაციისას) იწვევს ფოკალურ და დიფუზურ დაზიანებებს და მოიცავს თავის ქალის მოტეხილობებს და ცეცხლნასროლ დაზიანებებს (მაგ., ტყვიები, ქვები, ჭურვის ფრაგმენტები, დანები და ბლაგვი ინსტრუმენტები). ღია თავის ტვინის ტრამვის მექანიზმი არის კომპრესიული დაზიანება (crush) (ქსოვილის დაზიანება ჭრილობის ან ზენოლის სახით ცეცხლნასროლი ჭრილობის გამო) და ზედმეტი გაჭიმვითი დაზიანება (stretch) (არაპირდაპირი კონტაქტის გზით სისხლძარღვების ან ნერვების დაზიანება, გაჭიმვის ხარჯზე).

თავის ქალას რთული მოტეხილობა არღვევს დამცავ საშუალებებს კრანიალურ შიგთავსსა და გარემოს შორის და ამიტომ საჭიროებს სკალპის, ტიმპანური გარსის, სინუსის, თვალის ან ლორწოვანი გარსების ჭრილობების დროს შესწავლას. ასეთი მოტეხილობები შეიძლება მოიცავდეს ქალას სარქველს ან თავის ქალის ფუძეს (ბაზილარული მოტეხილობა). ბაზილარული მოტეხილობა შეიძლება შეეხებოდეს საფეთქლის და კეფის ძვლებს. თავის ტვინის დაზიანების სიმძიმე განისაზღვრება მოტეხილობის სიმძიმით. ინფექცია ამ დროს წარმოადგენს სერიოზულ გართულებას. ძვლის ფრაგმენტებმა ან ჭურვების ნამსხვრევებმა შეიძლება გამოიწვიოს ტვინის ქსოვილის კონტუზია ან სისხლძარღვების დაზიანება.

მსხვერპლთა უმეტესობა გონებას კარგავს ღია ტრამვების დროს. კომის სიღრმე და ხანგრძლივობა დამოკიდებულია დაზიანების ლოკაციაზე, გავრცელებასა და სისხლდენის ინტენსივობაზე. თავის ტვინის ღია დაზიანება ხშირად საჭიროებს ტრამვული ქსოვილების მოცილებას (debridement) ინფექციის პრევენციის მიზნით ან სისხლის კოლტების მოცილებას ICP-ის შემცირების მიზნით. ICP ასევე შეიძლება იქნას მართული დეჰიდრატაციული საშუალებების, ოსმოსური დიურეტიკების ან ამ საშუალებების კომბინაციის გამოყენების გზით.

რთული მოტეხილობა შეიძლება დადგინდეს ფიზიკალური გასინჯვით, თავის ქალას რადიოგრაფიული კვლევით ან ორივე მიდგომის გამოყენებით. თავის ქალის ფუძის მოტეხილობა დგინდება კლინიკური ნიშნების საფუძველზე (მაგ. კრანიალური ნერვების ჩართულობის სიმპტომებით, თვალის, ყურების ან ცხვირის გარშემო ექიმოზების, ან ყურიდან ან ცხვირიდან ცერებრო-სპინალური სითხის გამოჟონვის საფუძველზე). თავის ქალის რადიოგრაფია ხშირად ვერ ავლენს თვითონ მოტეხილობას, მაგრამ კვლევისას ნანახი ინტრაკრანიალური ჰაერი ან სინუსებში ჰაერი შეიძლება მიჩნეული იქნას როგორც ფუძის (ბაზილარული) მოტეხილობის არაპირდაპირი ნიშანი. შეიძლება საჭირო გახდეს მოტეხილობის მოცილება და ძვლოვანი ფრაგმენტების გამოყენება. ქირურგიული ჩარევის ფონზე ანტიბიოტიკოთერაპიაა ნაჩვენები. ნოლითი რეჟიმი და მჭიდრო მონიტორინგი მენინგიტის და სხვა გართულებების კუთხით არის ნაჩვენები.

დიფუზური აქსონული დაზიანება

დიფუზური აქსონული დაზიანება (DAI) მოიცავს თავის ტვინის სხვადასხვა ადგილის ნეირონებს და შეიძლება გამოვლინდეს ნებისმიერი სიმძიმის ტრამვის დროს. აჩქარებისა და შენელების მაღალი დონის მექანიკური ზემოქმედება, როგორც არის პირდაპირი დარტყმა და ბრუნვითი ძალების ზემოქმედება, იწვევს თავის ტვინის ქერქისკენ მიმართული წვრილი აქსონალური ბოჭკოების და თეთრი ნივთიერების ტრაქტის დაჭიმვასა და განწყვეტას. ყველაზე უფრო მძიმე აქსონური დაზიანება ლოკალიზებულია ტვინის ღეროს უფრო პერიფერიულად და იწვევს ინტენსიურ კოგნიტიურ და აფექტურ დარღვევებს. აქსონური დაზიანება ამცირებს ინფორმაციის დამუშავების სიჩქარეს და რეაქციას და წყვეტს კოგნიტიურ ფუნქციონირებას.

პათოფიზიოლოგიურად, აქსონული დაზიანება შეიძლება ნანახი იქნას მხოლოდ ელექტრონული მიკროსკოპული კვლევით და მოიცავს გარკვეულ აქსონებს, დამოუკიდებელი სახით ან

ქსოვილის რეალურ გაგლეჯასთან ერთად. მაღალტექნოლოგიური გამოსახულებითი კვლევები (MRI) იძლევა დაზიანების ლოკაციის და გავრცელების დადგენის საშუალებას. იქ სადაც აქსონები ან პატარა სისხლძარღვები ზიანდება, ვითარდება პატარა სისხლჩაქცევები (სურათი 18.7), უმეტესად ლოკალიზებული პარასაგიტალურ თეთრ ნივთიერებაში ქერქთან, კორძიანი სხეულის და ტვინის ღეროს ახლოს და ზემო ნათხემის ფეხში. DIA-ს სიმძიმე კორელაციაშია ზემოქმედების ძალების მოცულობასთან. DAI არ უკავშირდება ინტრაკრანიალ ჰიპერტენზიას დაზიანებისთანავე. თუმცა თავის ტვინის შეშუპება გაზრდილი სისხლძარღვოვანი ნაკადის გამო, ცერებროვასკულური თვითრეგულიაციის მოშლის, ვაზოდილატაციის და მომატებული ცერებრული სისხლის მოცულობის გამო, ხშირად ვლინდება და შეიძლება სიკვდილის მიზეზი გახდეს. DAI-მ შეიძლება გამოიწვიოს ხანგრძლივი ნეიროდეგენერაციული პროცესები, პროგრესულ აქსონალურ პათოლოგიასთან ერთად, რაც შეიძლება ნლების განმავლობაში გაგრძელდეს და შეიძლება გახდეს ქრონიკული ტრამეული ენცეფალოპათიის და ალცჰეიმერის დაავადების მსგავსი პათოლოგიური ცვლილებების განვითარების მიზეზი.

სურათი 18.7 აქსონების დიფუზური დაზიანება



ამ ეტაპისთვის არ არსებობს კონსენსუსი იმ ტერმინოლოგიასთან მიმართებაში თუ როგორ მოხდეს TBI-სთან დაკავშირებული კლინიკური სიმპტომების გრადაცია ან დეფინირება და ამიტომ განარჩევენ რამდენიმე კატეგორიას: მსუბუქი ტვინის შერყევა და კლასიკური ტვინის შერყევა და მსუბუქი, ზომიერი და მძიმე TBI. ტვინის შერყევის ან TBI-ის თანამდევი სიმპტომების გრადაცია მსგავსია. ტვინის შერყევა აღწერილია როგორც სიმპტომების ერთობლიობა ნეიროპათოლოგიურ დაზიანებასთან შეჭიდული ან მის გარეშე და შეიძლება მოიცავდეს ან არ მოიცავდეს ცნობიერების კარგვას TBI-ის ფონზე. თუმცა თანამედროვე გამოსახულებითი ტექნიკები და მოლეკულური მარკერების აღმოჩენა დაკავშირებული მსუბუქ-ზომიერ TBI-სთან, იძლევა იმის ვარაუდის საშუალებას რომ DAI ვლინდება მსუბუქი, ზომიერი და მძიმე TBI-ის ფონზე. TBI-ის სიმძიმის გრადაციის მეთოდები არ არის სტანდარტიზებული, უფრო ხშირად გამოიყენება GCS ნევროლოგიური ფუნქციების კლინიკურ შეფასებასთან ერთად. არსებობს რეკომენდაციები გამოსახულებითი კვლევის გამოყენების შესახებ TBI-ის ფონზე. აქ წარმოდგენილი დისკუსია განიხილავს ტვინის შერყევის ხარისხისა და TBI-ის სიმძიმეს.

მსუბუქი თავის ტვინის ტრამეული დაზიანება (მსუბუქი შერყევა) ხასიათდება დაყოვნებული თუმცა გარდამავალი კლინიკური გამოვლინებით ცნობიერების კარგვის გარეშე ან მომენტალურად ან 30 წუთზე ნაკლები ხანგრძლივობის ცნობიერების კარგვით. უმეტესი ბლაგვი (დახურული) ტრამეული დაზიანება იწვევს მსუბუქ TBI-ს. GCS არის 13-15 ქულის ფარგლებში. ტრამეის შემდგომი ანტიეროგრაფული ამნეზია ასევე შეიძლება გამოვლინდეს და იყოს გარდამავალი (24 საათზე ნაკლებ პერიოდში). ვიზუალური დიაგნოსტიკური კვლევით რაიმე პათოლოგია არ ფიქსირდება. ადამიანს შეიძლება აღენიშნებოდეს თავის ტკივილი, გულისრევა და ღებინება, ცნობიერების არევა, დეზორიენტაცია, ყურადღების დეფიციტი, თავბრუსხვევა და კონცენტრირების უნარის დაქვეითება ტრამვიდან დღეების განმავლობაში. დიფუზური აქსონალური დაზიანება, მეტაბოლური დარღვევა, ნერვული აქტივობის ცვლილებები და ცერებრული

სისხლის ნაკადის დარღვევები შეიძლება დაფიქსირდეს და შეიძლება გახდეს მწვავე სიმპტომატოლოგიის გამოვლინების მიზეზი. დაზიანებები შეიძლება აღმოჩენილი იქნას მაღალტექნოლოგიური კვლევით - MRI. დიაგნოზის დაზუსტების კუთხით ბიომარკერების გამოყენება ამჟამად კვლევის საგანია.

ზომიერი ტრამვული თავის ტვინის დაზიანება (ზომიერი კონტუზია) არის ნებისმიერი გონების კარგვა 30 წუთზე მეტი ხანგრძლივობის, ტრამვის შემდგომ ანტიეროგრაფულ ამნეზიით 24 საათის ან მეტი ხანგრძლივობის. GCS ქულა 8-13-ის ფარგლებში კლასიფიცირდება როგორც ზომიერი TBI. ქალას ფუძის მოტეხილობა შეიძლება თან სდევდეს ზომიერ TBI-ს, მაგრამ არ ვლინდება ტვინის ღეროს დაზიანება. ვლინდება გარდამავალი დეცერებრაცია და დეკორტიკაცია ცნობიერების კარგვით დღეების ან კვირების განმავლობაში. ადამიანი არეულია და უვლინდება ხანგრძლივი ტრამვის შემდგომი ამნეზია. ხშირად ვლინდება სელექტიური ყურადღების, სიფხიზლის გამოვლინების, სამუშაო მეხსიერების, მონაცემთა დამუშავების, ხედვის ან აღქმის, მეტყველების დეფიციტი, ამასთან ერთად შეიძლება მოხდეს ხასიათის და აფექტურობის ზომიერი ან მძიმე ცვლილება.

მძიმე ტრამვული თავის ტვინის დაზიანება (მძიმე კონტუზია) არის დაზიანება GCS ქულით ნაკლები 8-ზე ტვინის ღეროს დაზიანების ნიშნებით (გუგის რეაქცია, კარდიული და რესპირატორული სიმპტომები, პოზიცია) და ინტრაკრანიალური კონტუზიით, ჰემატომით ან ლაცერაციით. ცნობიერების კარგვის ხანგრძლივობა 24 საათზე მეტი ხანგრძლივობისაა. ადამიანს უვლინდება დაუყოვნებელი აუტონომიური დისფუნქცია, რომელიც რამდენიმე კვირის განმავლობაში იხსნება. ICP-ის გაზრდა ვლინდება დაზიანებიდან 4-6 დღის განმავლობაში. პულმონური გართულებები ვლინდება ხშირად, ღრმა სენსომოტორული და კოგნიტიური სისტემის დეფიციტთან ერთად. მძიმედ დაზიანებული კოორდინირებული მოძრაობები და სიტყვიერი და წერილობითი კომუნიკაცია, სწავლის და მსჯელობის უუნარობა და მოდულაციური ქცევის უნარის არარსებობა ვლინდება. მძიმე დაზიანება იწვევს ნევროლოგიურ დეფიციტს (მოზრდილთა 20%) და 14%-ში ვლინდება ვეგეტატიური მდგომარეობა და 20%-40% პაციენტებს აღნიშნებათ ლეტალური გამოსავალი (ტვინის დაზიანების ან მეორადი გართულებების გამო).

მკურნალობის მიზანია თავის ტვინის პერფუზიის და ოქსიგენაციის შენარჩუნება, ნეიროპროტექციის უზრუნველყოფა და გრძელვადიანი ნევროლოგიური დეფიციტის შემსუბუქება. მნიშვნელოვანი თავის დაზიანების შემდეგ კორტიკოსტეროიდით რანდომიზაციული კვლევა (CRASH) აჩვენებს მწვავე TBI-ს ფონზე სიკვდილობის ზრდას კორტიკოსტეროიდების ფონზე; ამის შედეგად აღნიშნული მედიკამენტების გამოყენება შეწყდა. შემუშავებულია სპეციალური გზამკვლევები კვლევებისა და მკურნალობის წარსამართად.

მეორადი თავის ტვინის დაზიანება

მეორადი თავის ტვინის დაზიანება წარმოადგენს პირველადი თავის ტვინის დაზიანების არაპირდაპირ შედეგს, ტრამვის და ინსულტის სინდრომის ჩათვლით. სისტემური და ცერებრული პროცესები განმაპირობებელი ფაქტორებია. სისტემური პროცესები მოიცავს ჰიპოტენზიას, ჰიპოქსიას, ანემიას, ჰიპოგლიკემიას, ჰიპერგლიკემიას და ჰიპერკაპნიას ან ჰიპოკაპნიას. ცერებრული განმაპირობებელი ფაქტორებია ანთება, ჟანგვითი სტრესი, ჰემატო-ენციფალური ბარიერის ცვლილებები, ექსიტოტოქსიურობა, ცერებრული შეშუპება, ინტრაკრანიალური წნევის მატება (IICP), ცერებრული პერფუზიული წნევის დაქვეითება, ცერებრული იშემია და თავის ტვინის ჩაჭედვა. უჯრედული და მოლეკულური თავის ტვინის დაზიანება მომდინარე პირველადი დაზიანების ეფექტებიდან ვლინდება საათების და დღეების შემდეგ. ცერებროვასკულური თვითრეგულაცია (თავის ტვინის პერფუზიული წნევის მატებასთან საპასუხო ვაზოკონტრიქცია ან ვაზოდილატაცია) ირღვევა თავის ტვინის დაზიანების ფონზე და შეიძლება იყოს გარდამავალი ან მუმიდივი CO₂-ის რეაქტიულობის ცვლილებების ფონზე (მაგ. CO₂ ვაზოდილატაცია). ვაზოსპაზმი ხშირად არსებობს, რაც განაპირობებს თავის ტვინის ჰიპოპერფუზიას და გამოწვეულია ვასკულური გლუვი კუნთების ქრონიკული დეპოლარიზაციით, ათავისუფლებს ენდოთელისს (ვაზოკონსტრიქტორი) და აზოტის ოქსიდის ხელმისაწვდომობა მცირდება (ვაზოდილატატორი).

იშემია იწვევს ექსიტოტოქსიურობას ამგზნები ნეიროტრანსმიტერების გამოთავისუფლებით, როგორცაა გლუტამატი, რომელიც გამოდის გაჭიმული და დაზიანებული ნეირონებიდან.

ისინი იწვევენ კალციუმის უჯრედულ შემოდინებას და ასტიმულირებენ ნეირონების ჰიპერაგზნებადობას მემბრანის პოტენციალის დეპოლარიზაციით (ექსიტოტოქსიურობა). ჰიპერმეტაბოლური მდგომარეობა, ცუდი პერფუზია, ანთების მედიატორების უჯრედში შედინება, უჯრედული ნატრიუმის და კალიუმის იონის არხების ფლუტუაცია და მიტოქონდრიული უკმარისობა წარმოადგენს ციტოტოქსიური შეშუპების, აქსონალური შეშუპების და ნეირონული სიკვდილის მიზეზს.

მიტოქონდრიული უკმარისობა, ანაერობული მეტაბოლიზმი, რძემჟავის წარმოქმნა და რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების (ROS), ფოსფოლიპაზების და სხვა ფერმენტების გაზრდილი დონე აზიანებს ცილებს და უჯრედისა და ორგანოების მემბრანების ფოსფოლიპიდურ კომპონენტებს. უჯრედის შეშუპება, ვაკუოლიზაცია და განსაკუთრებით ნეკროზული ან პრგრამირებული უჯრედული სიკვდილი (აპოპტოზი) ვლინდება. აღნიშნულ მოვლენებს მოყვება კაპილარული ჰემატოენცეფალური ბარიერის უკმარისობა და ვაზოგენური შეშუპება. ნატრიუმის და ნყლის შედინება იწვევს უჯრედშიდა ციტოტოქსიურ შეშუპებას ნეირონებში, ასტროციტებში და მიკროგლიაში მიუხედავად ვასკულური ენდოთელური კედლის მთლიანობისა. შეშუპება ზრდის ICP-ს, რაც განაპირობებს ქსოვილის ჰიპოქსიას და ცერებრულ იშემიას. ანთება ვლინდება მაშინვე და გრძელდება კვირების განმავლობაში. ანთება მნიშვნელოვანია ქრილობის შეხორცებისთვის; იმუნური უჯრედების, ნიეტროფილების, მაკროფაგების და T-უჯრედის ლიმფოციტების იწვევს დაზიანებული ქსოვილის ინფილტრაციას, რაც იწვევს ქსოვილის ნანიზურის ჩამოყალიბებას. თუმცა, ზედმეტად აქტიური პასუხი იწვევს მიკროსისხლძარღვთა ოკლუზიას ლეიკოციტებითა და თრომბოციტებით. ანთების ციტოკინების, პროტეაზების, თავისუფალი რადიკალების, პროსტაგლანდინების და კომპლემენტური პროტეინების გამოთავისუფლება ცვლის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს და იწვევს ვაზოკონსტრიქციას, ტვინის შეშუპებას, IICP, ცერებრული პერფუზიის დაქვეითებას და იშემიას (მაგ. სიმსივნური ნეკროზული ფაქტორი-ალფა [TNF- α], ინტერლეიკინები და ინტერფერონები), მეორადი ტვინის დაზიანების აგრავაციას. ასტროციტების და მიკროგლიის აქტივაცია განაპირობებს განგრძობით ნეიროანთებას, ცვლის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს და შეიძლება გახდეს ნეიროდეგენერაციის პროგრესირების მიზეზი ტრამვიდან რამდენიმე კვირის განმავლობაში.

ინტრაკრანიალური ჰემორაგია, ტრამვეული თუ ინსულტის ფონზე, განაპირობებს ტვინის მეორად დაზიანებას. სისხლდენას ხშირად სდევს თან IICP, იშემია, ჟანგვითი დაზიანება და ვაზოგენური და ციტოტოქსიური შეშუპება. ამასთან, ვასკულური დაზიანება შეიძლება გახდეს თრომბოციტების აქტივაციის მიზეზი, რაც თავის მხრივ განაპირობებს ვაზოკონსტრიქციას დიდ არტერიებში და ვაზოდილატაციას პატარა არტერიებში, ქერქში იშემიის გავრცელებით. აქტივირებული თრომბოციტები ასევე ბიძგს აძლევს გრანულოციტებიდან თავისუფალი რადიკალების გამოთავისუფლებას, რაც აძლიერებს ჟანგვით სტრესს. ვასკულური დაზიანება იწვევს კოაგულაციური დარღვევებს ჭარბი ქსოვილოვანი ფაქტორის ენდოთელური უჯრედებიდან გამოთავისუფლების ხარჯზე. ეს ფაქტორები განაპირობებს კოაგულაციური კასკადის გააქტივებას და აჭარბებს კოაგულაციის მაკონტროლებელ ნორმალურ ფაქტორებს. თავისუფალი ჰემი და თავისუფალი რკინა გამოიყოფა სისხლის ნითელი უჯრედებიდან და ორივე იწვევს თავისუფალი რადიკალების ინდუქციას, ლიპიდების პეროქსიდაციას და ნერვების შემდგომ დაზიანებას.

მეორადი თავის ტვინის ტრამვის მართვა მოიცავს ჰემატომის ამოღებას და ჰიპოტენზიის, ჰიპოქსემიის, ანემიის, ICP-ის, სითხის და ელექტროლიტების ნონასნორობის, სხეულის ტემპერატურის, სუნთქვის და კვების მართვას. რიგი აგენტები კვლევის საგანია. ისინი შეიძლება იყოს ნეიროპროტექციული მოქმედების ექსიტოტოქსიურობის, ნეიროანთების, აპოპტოზის, მიტოქონდრიული უკმარისობის, ჰემატოენცეფალური ბარიერის დაზიანების, შეშუპების და სხვა მეორადი დაზიანების მექანიზმების ხარჯზე. პროგრესირების შეფასება შეიძლება იყოს გართულებული პროგნოზირებადი ბიომარკერების ნაკლებობის და ჰემატოენცეფალურ ბარიერში გამავალი მედიკამენტების ნაკლებობის გამო. სითხის და კვების მართვა აღმოჩნდა მნიშვნელოვანი მძიმე თავის ტრამვის მქონე პაციენტების მკურნალობაში. შორეულ პერიოდში გამოჯანმრთლებაზე გავლენა შეიძლება ჰქონდეს სისტემურ გართულებებს, როგორცაა პნევმონია, ცხელება, ინფექციები და იმობილიზაცია.

ტრამვული თავის ტკივილის დაზიანების გართულებები

TBI-სთან ბევრი გართულება ასოცირდება და დამოკიდებულია დაზიანების სიმძიმეზე და დაზიანების ლოკაციაზე. ცნობიერების შეცვლა შეიძლება გამოიხატოს რიგი ცვლილებებით დაწყებული ცნობიერების არევით დამთავრებული ღრმა კომით. კოგნიტიური დეფიციტი, ჰიდროცეფალია და გრძნობით-მოტორული დარღვევები ტკივილის, პარეზის და კოორდინაციის კარგვის ჩათვლით, შეიძლება გამოვლინდეს. ყველაზე ხშირი სამი ტრამვის შემდგომი თავის ტვინის სინდრომი შეჯერებულია მოგვიანებით.

პოსტკონტუზიური სინდრომი ვლინდება მსუბუქი TBI-ის ფონზე სპორტთან დაკავშირებული კონტუზიის ჩათვლით. სიმპტომები არის არასპეციფიური და მოიცავს თავის ტკივილს, თავბრუსხვევას, ნევროზულობას ან შფოთს, გაღიზიანებას, ინსომნიას, ფოტოფობიას, დეპრესიას, კონცენტრაციის უნარის არარსებობას და გულმავიწყობას და შეიძლება გაგრძელდეს კვირებიდან თვეების განმავლობაში. მკურნალობა გულისხმობს ემოციის მონესრიგებას და სიმპტომების შემსუბუქებას, 24 საათის განმავლობაში ყურადღებით დაკვირვებას თავის ტვინში სისხლჩაქცევის ან შეშუპების შემთხვევაში. სიმპტომები საჭიროებს შემდგომ შეფასებას და მკურნალობას თავბრუსხვევის ან ცნობიერების არევის, გულისრევის და ღებინების, მძიმე თავის ტკივილის, მეხსიერების დეფიციტის, გულყრის, ყურიდან ან ცხვირიდან CSF-ის გამოყოფის, კიდურების სისუსტის ან მგრძნობელობის დაკარგვის, გუგების ასიმეტრიულობის და გაორებული მხედველობის ჩათვლით. შემუშავებული და გამოქვეყნებულია გზამკვლევები პედიატრიულ და ზრდასრულ პოპულაციაში TBI-ის მკურნალობის კუთხით. გზამკვლევები ასევე გამოქვეყნებულია სპორტთან დაკავშირებული კონტუზიების სამართავად.

ტრამვის შემდეგ გულყრა (ეპილეფსია) ვლინდება TBI-ის 10%-ში, განსაკუთრებით მაღალი რისკით ღია თავის ტრამვული დაზიანებისას. გულყრები შეიძლება ადრე გამოვლინდეს რამდენიმე დღის განმავლობაში ტრამვიდან ან 2-5 წლის პერიოდში და კიდევ უფრო გვიან. მიზეზობრივი მექანიზმი ცუდად არის შესწავლილი და დაზიანების და აღდგენის უჯრედული და მოლეკულური ცვლილებები თავის ტვინში, როგორცაა ახალი ნეირონების გამრავლება ჰიპერაგზნებადობით და GABA-ული ინჰიბიციის დაქვეითებით, შეიძლება გახდეს ჰიპერაგზნებადობის და შემდეგ უკვე ეპილეპტოგენური მიზეზი. გულყრის პრევენცია მედიკამენტებით, როგორცაა ფენიტონი, გამოიყენება ზომიერი-მძიმე TBI-ის ფონზე. ნეირომოდულაცია იმპლანტირებული მონეობილობების გამოყენებით კვლევის საგანია ამ ეტაპისთვის. კლინიკური კვლევები მიმდინარე პროცესია და იკვლევს მედიკამენტებს ტრამვის შემდგომი გულყრის პრევენციის მიზნით.

ქრონიკული ტრამვული ენცეფალოპათია (CTE) (ადრე ეწოდებოდა *dementia pugilistica*) წარმოადგენს პროგრესირებადი დემენციის გამომწვევ მდგომარეობას, რაც ყალიბდება განმეორებითი თავის ტრამვების ფონზე სპორტული აქტივობების დროს, ჯარისკაცებში აფეთქებითი დაზიანებების ან სამუშაოსთან დაკავშირებული თავის ტრამვების შემთხვევაში. ტაუ ნეიროფიბრილური გროვები ვლინდება თავის ტვინში. CTE ასოცირდება ძალისმიერ ქცევასთან, კონტროლის კარგვასთან, დეპრესიასთან, სუიციდთან, მეხსიერების კარგვასთან და კოგნიტიურ ცვლილებებთან. ნეიროტრამვის და CTE-ს შორის მექანიკური კავშირის აღმოსაჩენად მიმდინარეობს კვლევები. ის ძირითადად დიაგნოსტირდება ანამნეზის და კლინიკური შეფასების საფუძველზე და აუტოფსიის დროს.

ზურგის ტვინის და ხერხემლის დაზიანება

მიახლოებით 282000 ადამიანი ცხოვრობს აშშ-ში ზურიგის ტვინის ტრამვით (SCI), 2016 წელს აღნიშნული ტრამვის 17000 ახალი შემთხვევა იქნა დაფიქსირებული. ამ ადამიანების 80% მამაკაცია და მათი საშუალო ასაკია 42 წელი. 2010 წლიდან მოყოლებული, აღნიშნული შემთხვევების 30% მოდის ავტოსაგზაო შემთხვევებზე, 30% დაცემაზე, 14% ძალადობაზე და 9% სპორტულ აქტივობებზე. შემთხვევათა 45%-ში ფიქსირდება არასრული ქვადრიპლეგია, 14%-ში სრული კვადრიპლეგია, 21% არასრული პარაპლეგია და 20% სრული პარაპლეგია.

პათოფიზიოლოგია

პირველადი ზურგის ტვინის დაზიანება ვლინდება მექანიკური ტრამვის ფონზე და სწრაფადვე გამოიხატება ქსოვილის დაზიანება მთლიანობის დარღვევის, კომპრესიის ან პენეტრაციის გამო. პირველადი ზურგის ტვინის დაზიანება ასევე შეიძლება აღინიშნოს იმ შემთხვევაში თუ ტრამვის ფონზე არ ხდება სწრაფად ხერხემლის ადექვატური იმობილიზაცია. დაზიანება შეიძლება გამოვლინდეს მალეების მოტეხილობის ან დისლოკაციის გარეშე ზურგის ტვინის გრძივი გაჭიმვისას ხერხემლის მოხრის ან გაშლის გარეშე ან მის ფონზე. გაჭიმვა იწვევს აქსონების გადაცემის ფუნქციის ცვლილებას, შეშუპებას, მიეღინის დეგენერაციას და რეტროგრადულ ანუ ვოლერის დეგენერაციას.

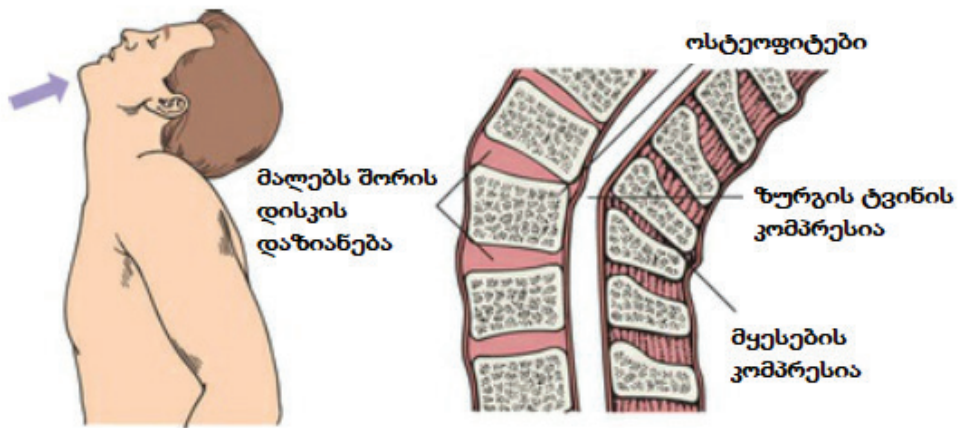
მეორადი ზურგის ტვინის დაზიანება წარმოადგენს ვასკულური, უჯრედული და ბიოქიმიური მოვლენების პათოფიზიოლოგიურ კასკადს, რომელიც იწყება ტრამვიდან რამდენიმე წუთში და გრძელდება კვირეების განმავლობაში. შეშუპება, იშემია, ექსიტოტოქსიურობა (ჭარბი სტიმულაცია ამგზნები ნეიროტრანსმიტერებით, როგორცაა გლუტამატი), ანთება, ოქსიდაციური დაზიანება და ნეკროზული და უჯრედების აპოპტოზური სიკვდილის გააქტიურება წარმოადგენს ისეთსავე სიგნალს როგორც ეს აღწერილი იყო TBI-ის შემთხვევაში.

მეორადი ზურგის ტვინის დაზიანებისას ჩნდება მიკროსკოპული ჰემორაგიები ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში და რბილ და-არაქნოიდულ გარსში, ხდება ზომაში მატება სანამ მთელი რუხი ნივთიერება არ გახდება ჰემორაგიული და ნეკროზული. შეშუპება თეთრ ნივთიერებაში ასევე ვლინდება, რაც არღვევს ზურგის ტვინის მიკროცირკულაციას. ჰემორაგიას და შეშუპებას მოჰყვება თვითრეგულაციის კარგვა და ვასკულური პერფუზიის შემცირება და შესაბამისად იშემიური უბნების ჩამოყალიბება, რომლებიც მაქსიმალურად ვლინდება დაზიანების დონეზე და ზურგის ტვინის ორი სეგმენტით ზემოთ და ქვემოთ. უჯრედული და სუბუჯრედული ცვლილებები მიეღინის მთლიანობის დარღვევით, აქსონური დეგენერაციით და ქსოვილის ნეკროზით ასევე შეიძლება გამოიხატოს. დარღვეული პერფუზია კიდევ უფრო უარესდება სისტემური პასუხით ნეიროგენული ან ჰემორაგიული შოკის და არითმიის სახით. ტვინის შეშუპება ზრდის ინდივიდის დისფუნქციის ხარისხს, რის გამოც რთულდება მუდმივი და დროებით დაკარგული ფუნქციების ერთმანეთისგან დიფერენცირება. კისრის დონეზე, ზურგის ტვინის შეშუპება შეიძლება სიცოცხლისთვის საშიში აღმოჩნდეს. დიაფრაგმის ფუნქცია შეიძლება დაირღვეს, რადგან მისი მაინერვირებელი დიაფრაგმის ნერვი გამოდის C3 და C5 მალეების დონიდან. მოგრძო ტვინის მიერ კარდიოვასკულური და სუნთქვითი ფუნქციების რეგულაციის უნარი შეიძლება ასევე დაირღვეს. ამჟამად მიმდინარეობს კვლევები დაზიანების სიმძიმის შესაფასებლად და მკურნალობის წარსამართად მნიშვნელოვანი ბიომარკერების დასადგენად.

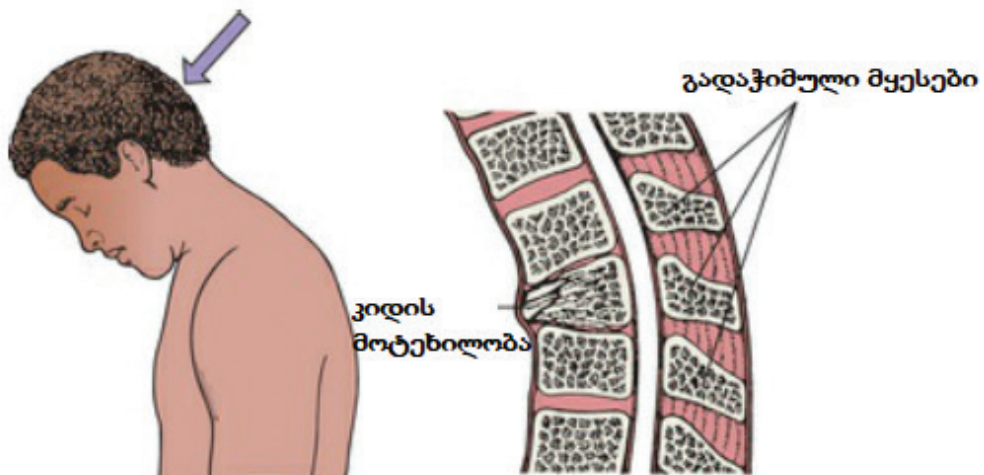
ზურგის ტვინის თეთრი ნივთიერების ტრაქტში ცირკულაცია ნორმალურ მდგომარეობას უბრუნდება 24 საათის განმავლობაში, მაგრამ რუხი ნივთიერების ცირკულაცია ამ დროისთვის კვლავ შეცვლილი რჩება. ფაგოციტოზი ვლინდება დაზიანებიდან 36-48 საათის განმავლობაში და მიკროგლიის პროლიფერაცია შეცვლილ ასტროციტებთან ერთად განაპირობებს ანთებით პასუხს. შემდეგ ხდება ერითროციტების დეზინტეგრაცია და იწყება შეშუპების და ჰემორაგიების განოვა. დეგენერაციული აქსონების შთანთქმა ხდება მაკროფაგებით დაზიანებიდან პირველი 10 დღის განმავლობაში. ტრამვიული ზურგის ტვინის ჩანაცვლება ხდება არაუჯრედული კოლაგენური ქსოვილით, ჩვეულებრივ 3-4 კვირის განმავლობაში. მენინგეალური გარსი სქელდება და ეს არის ნაწიბუროვანი ცვლილებების შემადგენელი ნაწილი.

ხერხემლის დაზიანება გამოიწვევა აჩქარებითი, შენელებითი, როტაციული ან დეფორმაციული ძალების ზემოქმედებით. აღნიშნული ძალები იწვევს ხერხემლის მოტეხილობას, დისლოკაციას და მოტეხილი ძვლის ფრაგმენტებით კომპრესიას ან ქსოვილების მთლიანობის დარღვევას ან ერთმანეთისადმი წანაცვლებას (სურათი 18.8-დან – სურათი 18.11-მდე). ხერხემლის დაზიანება შეიძლება კლასიფიცირდეს: 1) მარტივი მოტეხილობა - ერთეული მოტეხილობა რომელიც გავლენას ახდენს განივ ან სპინალურ პროცესებზე; 2) მალის კომპრესიული (კიდის) მოტეხილობა მის წინა ნაწილში კომპრესიით; 3) დაქუცმაცებული მოტეხილობა - ხერხემლის სხეულის რამდენიმე ფრაგმენტად დამსხვრევა და 4) დისლოკაცია.

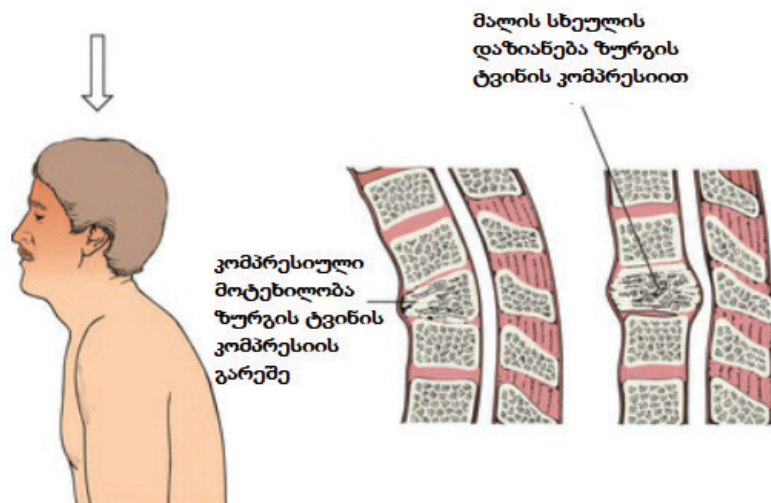
სურათი 18.8 ზურგის დაზიანება ჰიპერექსტენსიის დროს



სურათი 18.9 წინ ძლიერი გადახრით მიღებული ზურგის ტვინის დაზიანება



სურათი 18.10 ზურგის ტვინის აქსისის კომპრესიული დაზიანება



სურათი 18.11 როტაციული დაზიანება



ხერხემლის დაზიანებას ადვილად იწვევს პირდაპირი და არაპირდაპირი ტრავმა. როდესაც დამჭერი მყესი ტრიალდება, ხერხემალი მოძრაობს მყესის გარეთ და ხდება დისლოკაცია. ჰორიზონტალური ძალები გადაანაცვლებს ძალებს წინ; თუ ტრავმის დროს ინდივიდი მოხრილ მდგომარეობაშია, მაშინ ხერხემლი კუთხოვან პოზიციაშია. მოხრითი და გაშლითი დაზიანება (**flexion and extension**) შეიძლება გახდეს დისლოკაციის მიზეზი. ხერხემლის დაზიანება მოზრდილებში ყველაზე ხშირად ვლინდება C1-C2 ალების დონეზე (კისერი), C4-C7 და T10-L2 (გულ-მკერდი-წელი) დონეზე. ეს ადილების არის ხერხემლის ყველაზე უფრო მოძრავი ადგილები. ზურგი ტვინი თითქმის სრულად ავსებს ხერხემლის არხს კისრის და წელის რეგიონებში, ამიტომ ხერხემლის დაზიანების დროს ამ ადგილებში მისი დაზიანება მარტივად არის შესაძლებელი.

კლინიკური გამოვლინება

სპინალური შოკი ვითარდება ტრამვისთანავე თავის ტვინიდან ან ტვინის ღეროდან ტონუსის განმაპირობებელი იმპულსების და სუპრასეგმენტული იმპულსების (გამონვეული ზურგის ტვინის ჰემორაგიით, შეშუპებით ან ანატომიური გადაკვეთის გამო) ინჰიბირების კარგვის გამო. ყველა მოტორული, გრძნობითი, რეფლექსური და ანატომიური ფუნქციები წყდება გადაკვეთილი ადგილის ქვემოთ და ეს ფუნქციები შეიძლება შეწყვედეს შერყევის, შეკუმშვის, კომპრესიის ან იშემიური უბნების ქვემოთ. ვლინდება დუნე დამბლა, მგრძნობელობის კარგვა, შარდის ბუშტის და სწორი ნაწლავის კონტროლის უნარის კარგვა, სისხლის წნევის გარდამავალი დაცემა და ცუდი ვენური ცირკულაცია. ეს მდგომარეობა ასევე იწვევს თერმული კონტროლის დარღვევას სიმპათიკური ნერვული სისტემის დაზიანების გამო. ჰიპოთალამუსს აღარ შესწევს ვაზოკონსტრიქციის და მეტაბოლიზმის გააქტიურების გზით სხეულის სითბოს წარმოქმნის პროცესის რეგულაციის უნარი; ამიტომ ინდივიდი მონყვლადი ხდება გარემო ტემპერატურის მიმართ (ჰიპოკოთერმია). სპინალური შოკი როგორც წესი გრძელდება 7-20 დღე (ფარგლები მერყეობს რამდენიმე დღიდან სამ თვემდე). იგი სრულდება რეფლექსური აქტივობის, ჰიპერრეფლექსიის, სპასტიურობის და შარდის ბუშტის რეფლექსურად დაცლის გამოვლინებით.

ნეიროგენული შოკი, ასევე ცნობილი ვაზოგენური შოკის სახელით, ვლინდება კისრის ან ზურგის ტვინის გულ-მკერდის ზემო ნაწილის დაზიანებით T6-ის ზემოთ და შეიძლება გამოიხატოს სპინალურ შოკის ფონზე. ნეიროგენული შოკი გამოწვეულია სუპრასპინალური კონტროლის დარღვევით სიმპათიკური აქტივაციის კარგვით და ინტაქტური ვაგუსის ნერვით განპირობებული უცვლელი პარასიმპათიკური ტონუსის არსებობით, რაც შეიძლება გაგრძელდეს ტრამვიდან რამდენიმე კვირის განმავლობაში (5 კვირამდე). სიმპტომები მოიცავს ვაზოდილატაციას, ჰიპოტენზიას, ბრადიკარდიას და ჰიპოთერმიას (სხეულის ტემპერატურის რეგულირების კუთხით ჩავარდნა). ნეიროგენული შოკი შეიძლება იყოს ჰიპოვოლემიური ან კარდიოგენული შოკის გართულება, თუკი ფიქსირდება თანამდევი გულის უკმარისობა და სისხლის კარგვა.

მოტორული და გრძნობითი ფუნქციების გახანგრძლივებული კარგვა დამოკიდებულია დაზიანების დონესა და გავრცელებაზე. დამბლა სხეულის ქვემო ნახევრის ორივე ქვემო კიდურის

ჩართულობით ცნობილია პარაპლევგის სახით. ოთხივე კიდურის პროცესში ჩართვა ცნობილია კვადრიპლევგის (ტეტრაპლევგის) სახელით. სრული ტეტრაპლევგის შემთხვევა დაზიანება ვლინდება C6 დონის ზემოთ და ზემო კიდურის ფუნქცია ამ დროს სრულად დაკარგულია. არასრული ტეტრაპლევგის შემთხვევაში, დაზიანება ვლინდება C6-ის დონეზე ან მის ზემოთ, რის გამოც მხრის, მკლავის ზემო ნაწილის და წინამხრის ზოგიერთი ნაწილის კუნთების ინერვაცია შენახულია. აჩქარებითი დაზიანების დროს ძირითადი დარტყმის ძალა მოდის C4-C5 ნაწილზე. შენელებითი (deceleration) ძალის ზემოქმედებისას კი ძირითადი სამიზნე ადგილია C5-C6. საწყისი კლინიკური გამოვლინება უკავშირდება ზურგის ტვინის მწვავე დაზიანებას: 1) დაზიანების დონის ქვემოთ სხეულის ნაწილების ნებითი მოძრაობების სწრაფად კარგვა, 2) ქვემო კიდურებში და შესაძლოა სხეულის ქვემო ნაწილში მგრძნობელობის კარგვა (დამოკიდებულია დაზიანების დონეზე) და 3) სპინალური და აუტონომიური რეფლექსების კარგვა დაზიანების დონის ქვემოთ. ასეთი არეფლექსიის სტატუსის ხანგრძლივობა ძალიან ცვალებადია. უმეტეს შემთხვევაში რეფლექსური აქტივობა საწყისს უბრუნდება 1-2 კვირაში. სპინალური ნეირონების აგზნებადობის გაუმჯობესება თანდათანობით ხდება. დაზიანების ხარისხიდან გამომდინარე, შეიძლება აღინიშნოს შემდეგი: 1) მოტორული, გრძნობითი, რეფლექსური და ავტონომიური ფუნქციების დაბრუნება ნორმალურ მაჩვენებელამდე ან 2) ავტონომიური ნერვული აქტივობის დაბრუნება იზოლირებულად, სეგმენტურად. სპასტიურობა ხშირია ჰიპერრეფლექსიასთან, კლონუსებთან და კუნთების მტკივნეულ სპაზმთან ერთად. ზოგჯერ რამდენიმე თვის შემდეგ ვლინდება ავტონომიური ჰიპერრეფლექსიის ეპიზოდები.

ავტონომიური ჰიპერრეფლექსია (დისრეფლექსია) ეს არის უეცარი, სიცოცხლისთვის საშიში მასიური რეფლექსური სიმპათიკური აქტივობა ასოცირებული ზურგის ტვინის T6-ის ან მის ზემო დონეზე დაზიანებასთან დაღმავალი ინჰიბირების დაბლოკვის ფონზე. ის შეიძლება გამოვლინდეს სპინალური შოკის მოხსნის შემდეგ და შეიძლება იყოს შექცევადი გართულება. მისი მახასიათებლებია პაროქსიზმული ჰიპერტენზია (300 მმ ჰე-ზე მეტი სისტოლა), მკვეთრი თავის ტკივილი, გადღაბნილი მხედველობა, დაზიანების ქვემოთ ოფლიანობა და კანის შენითლება, ცხვირის შეშუპება, გულისრევა, კანის თმის ყალყზე დაადგომა, ე.წ. "ბატის კანი", გამონვეული პილომოტორული სპაზმით და ბრადიკარდია (30-40 დარტყმა/წუთში). სიმპტომი შეიძლება გამოვლინდეს დამოუკიდებლად ან სხვა სიმპტომთან კომბინაციაში. ამ მდგომარეობის ფონზე შეიძლება განვითარდეს სერიოზული გართულებები (ინსულტი, გულყრა, მიოკარდიუმის იშემია და ლეტალური გამოსავლი) და ამიტომ საჭიროებს დაუყოვნებელ მკურნალობას.

ავტონომიური ჰიპერრეფლექსიის დროს ხდება, გრძნობითი რეცეპტორების სტიმულირება ზურგის ტვინის დაზიანების დონის ქვემოთ. ინტაქტური ავტონომიური ნერვული სისტემის რეფლექსურად რეაგირებს არტერიოლების სპაზმზე, რაც ზრდის სისხლის წნევას. ბარორეცეპტორები ცერებრულ სისლხძარღვებში, კაროტიდულ სინუსში და აორტაში, განაპირობებს ჰიპერტენზიას და ახდენს პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის სტიმულირებას. გულისცემის სიხშირე მცირდება, მაგრამ ვისცერალური და პერიფერიული სისძლარღვების დილატაცია არ ხდება აფერენტული იმპულსების ზურგის ტვინში გატარების შეუძლებლობის გამო.

ყველაზე ხშირი მიზეზი არის შეშუპებული შარდის ბუშტი ან სწორი ნაწლავი; თუმცა ნებისმიერი გრძნობითი სტიმულაცია (მაგ. შეხების ან ტკივილის რეცეპტორები) შეიძლება გახდეს ავტონომიური ჰიპერრეფლექსიის გამომწვევი მიზეზი. შარდის ბუშტის და ნაწლავების დაცლა ჩვეულებრივ იწვევს სინდრომის შემსუბუქებას და საწოლის თავი წამოწეული უნდა იქნას. მედიკამენტური თერაპია, ნიფედინის (კალციუმის არხის ბლოკერები) და ნიტრატები (მაგ. ნიტროგლიცერინი) შეიძლება იყოს საჭირო სისხლის წნევის და შესაბამისად გართულებების შესამცირებლად. შარდის ბუშტის, ნაწლავების და კანის მართვა მნიშვნელოვანი პრევენციული სტრატეგიაა. პაციენტების და მათი ოჯახის წევრების სწავლება გამშვებ მექანიზმთან და მწვავე პერიოდის მართვასთან დაკავშირებით მნიშვნელოვანია, რადგან იგი მოიცავს სიტუაციებს როდესაც სამედიცინო განგაშის ატეხვაა ხოლმე საჭირო.

გამოკვლევა და მკურნალობა

ზურგის ტვინის დაზიანების დიაგნოზი დგინდება ფიზიკალური გასინჯვის და გამოსახულებითი კვლევების ჩატარების (მაგ. MRI) საფუძველზე. ნეიროგენული შოკი უნდა დიფერენცირებული იქნას სხვა სახის შოკისგან (მაგ., ჰიპოვლემიური შოკი). სავარაუდო ან დადასტურებული

ხერხემლის მოტეხილობის ან დისლოკაციის შემთხვევაში, მიუხედავად ზურგის ტვინის დაზიანების არსებობისა ან არარსებობისა, საჭირო არის დაუყოვნებელი იმობილიზაცია ხერხემლის შემდგომი დაზიანების თავიდან აცილების მიზნით. დეკომპრესია და ქირურგიული ფიქსაცია უნდა გამოყენებული იქნას ადრეულ ეტაპზე საჭიროებისდა მიხედვით. მაღალი დოზით მეთილპრედნიზოლონით სტეროიდული თერაპია შესაძლებელია გამოყენებული იქნას დაზიანებიდან პირველი 8 საათის განმავლობაში მეორადი დაზიანების პრევენციის მიზნით. ამ ეტაპისთვის არ არის კლინიკური კვლევები რაც ცალსახად დაადასტურებდა მკურნალობის ამ სახის ეფექტურობას, ამ მიმართულებით შემდგომი კვლევების ჩატარება არის საჭირო. ზოგიერთი კვლევით თერაპიული ჰიპოთერმია ($32^{\circ}\text{C} - 34^{\circ}\text{C}$; $89.6^{\circ} - 93.2^{\circ}\text{F}$) შესაძლოა ნაჩვენები იყოს გამოსავლების გაუმჯობესების მიზნით, კერძოდ კისრის დონეზე დაზიანების არსებობისას, თუმცა ესეც შემდგომ დადასტურებას საჭიროებს. კლინიკური კვლევები მიმდინარეობას უჯრედ-დაფუძნებული თერაპიის, იმუნური მოდულატორების, ვასკულური სელექციური მკურნალობის, ფუნქციური ელექტრული სტიმულაციის და ქსოვილების ინჟინერიის (ჰიდროგელი, ნანობოჭკოები და გენური თერაპია) მიმართულებით.

კვება; თირკმლების ფუნქციონირება; კანის მთლიანობა, განსაკუთრებით ნაწოლების პრევენციის კუთხით; და შარდის ბუშტის და ნაწლავების მართვა ასევე უნდა იქნას მხედველობაში მიღებული. რეაბილიტაციის კუთხით გეგმა უნდა შემუშავებული იქნას ადრეულ ეტაპზე. დაზიანებები მუდმივი ხასიათისაა, რადგან ენდოგენური განკურნების პროცესი ვერ უზრუნველყოფს დაზიანებული აქსონალური ქსელის აღდგენას.

ზურგის ტვინის დეგენერაციული დარღვევები

წელის ტკივილი

წელის ტკივილი (LBP) მოიცავს ნეკნების რკალის ქვემოთ და დუნდულო კუნთების შორის ადგილს და ხშირად გადაეცემა თეძოს მიმართულებით. წელის ტკივილი აღენიშნება პოპულაციის 29%-ს და ის უფრო მეტად უვლინდება ასაკოვან ადამიანებს, განსაკუთრებით 60 წელზე მეტი ასაკის ქალებს. ადამიანთა უმეტესობას ცხოვრების მანძილზე ერთხელ მაინც აღენიშნება წელის ტკივილი. LBP წარმოადგენს უუნარობის (ინვალიდობის) ნომერ პირველ მიზეზს მსოფლიოში. ინვალიდობა ტვირთია როგორც პაციენტისთვის ასევე მისი ოჯახის წევრებისთვის ფსიქოლოგიური, ფინანსური, ოკუპაციური და სოციალური ფაქტორებიდან გამომდინარე.

პათოფიზიოლოგია

LBP-ის შემთხვევების უმეტესობა იდიოპათური ან არასპეციფიურია და არ ფიქსირდება ხოლმე წინამორბედი დიაგნოზი. მწვავე LBP ხშირად ასოცირდება კუნთების ან მყესების დაჭიმვასთან და უფრო ხშირია 50 წელზე მეტი ასაკის ახალგაზრდებში (კიბოს ანამნეზის გარეშე). ქრონიკული LBP-ის ხშირი მიზეზია დისკის დეგენერაციული დაავადება და წელის დისკების თიაქარი. გენეტიკური მიზეზი შეიძლება იყოს სპონდილოლისთეზი (მაღლა წინ სრიალებს ან წანაცვლდება ქვემო მაღასთან მიმართებაში), ხერხემლის ოსტეოქონდროზი და სპინალური სტენოზი ასოცირებული აქონდროპლაზიასთან. დაჭიმვის მომცველი სხვა მიზეზებია სიმსივნე ან დისკის პროლაბირება. ბურსიტი, სინოვიტი, ვენური და ქსოვილოვანი წნევის მატება (სახსრების დეგენერაციის ფონზე აღმოჩენილი), ძვლების პათოლოგიური გადატვირთვა, სპინალური იმობილიზაცია, ინფექციის გამონეუული ანთება (მაგ., ოსტეომიელიტი) და ვისცერალურ ან რეტროპერიტონიუმთან დაკავშირებული ტკივილი. LBP-ის სისტემური მიზეზია ძვლების დაავადებები, როგორცაა ოსტეოპოროზი ან ოსტეომალაცია და ჰიპერპარათირეოზი. ანატომიურად, წელის ტკივილი უნდა მომდინარეობდეს ინერვირებული სტრუქტურებიდან, თუმცა ღრმა ტკივილის მიზეზი მრავალფეროვანი შეიძლება იყოს. რბილ ბირთვის არ აქვს შინაგანი ინერვაცია, მაგრამ როდესაც გარეთ არის გამოვარდნილი ან ყალიბდება თიაქარი დისკის პროლაბირების სახით, ის აღიზიანებს ზურგის ნერვის მაგარი გარსის (dural) მემბრანას და იწვევს ტკივილს სეგმენტურ არეში. დისკოგენური ტკივილი ასევე შეიძლება უკავშირდებდეს დისკში ანთებას და რაიმეს ჩაზრდას.

ინტერსპინური ბურსა შეიძლება იყოს ტკივილის წყარო L3, L4, L5 და S1 შორის არეში, მაგრამ ასევე შეიძლება გავლენა იქონიოს L1, L2 და L3 სპინალურ პროცესებზე. ზურგის ტვინის წინა და უკანა გრძივი მყესები და ინტერსპინული და სუპრასპინული მყესები ჭარბად მარაგდება ტკივილის რეცეპტორებით. ყველა ეს ლიგამენტი მოწყვლადი ადგილია ტრამპული გაგლეჯის (დაჭიმვის) და მოტეხილობის თვალსაზრისით.

კლინიკური გამოვლინებები

LBP-ის მქონე მოზრდილთა 1%-ს აღენიშნება ე.წ. იშიაზი, ანუ საჯდომი ნერვის დაზიანება (sciatica) ან წელის ნერვის ფესვის გასწვრივ ტკივილი (რადიკულარული ტკივილი), უფრო ხშირად საჯდომის ნერვის ჩართულობით. რადიკულიტს ხშირად თან სდევს ნეიროსენსორული და მოტორული დეფიციტი, როგორცაა დაბუჟება, ჩხვლეტა და სისუსტე ფეხების და ტერფების გარკვეულ ადგილებში. დიდი ანუ პროგრესული მოტორული ან სენსორული დეფიციტი, რაშის კუდის სინდრომი (ახლად გამოვლენილი ნაწლავების ან შარდის ბუშტის შეუკავებლობა ან შარდის შეკავება, ანალური სფინქტერის ტონუსის დაკარგვა, უნაგირის მაგვარი ანესთეზია), ძვლებში სიმსივნური მეტასტაზების ანამნეზი და სავარაუდო სპინალური ინფექცია შეიძლება უკავშირდებოდეს ქრონიკულ LBP-ს.

გამოკვლევა და მკურნალობა

LBP-ის დიაგნოზი ეფუძნება ანამნეზსა და ფიზიკალურ გასინჯვას. გამოსახულებითი და ნერვული გამტარებლობის კვლევები გამოიყენება მძიმე ნევროლოგიური დეფიციტის ან სერიოზული განმაპირობებელი დაავადებების შემთხვევაში. მწვავე LBP-ის უმეტეს შემთხვევებში შეიძლება კარგი შედეგის მომტანი იყოს არასპეციფიური ხანმოკლე მკურნალობა, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო მედიკამენტების გამოყენებით, ვარჯიშით, ფიზიკური თერაპიით და დაავადებასთან დაკავშირებული განათლებით. ქრონიკული LBP-ის შემთხვევაში (ტკივილის ხანგრძლივობა მეტი 3 თვეზე) მკურნალობა შეიძლება ჩატარდეს ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებით და მიორელაქსანტებით, სპეციალური სავარჯიშო პროგრამებით, მასაჟით, ადგილობრივი სითბური საშუალებებით, სპინალური მანიპულაციებით, აკუპუნქტურით, კოგნიტიურ-ქცევითი თერაპიით და ინტერდისცაპლინური მიდგომებით. მწირია მტკიცებულებები ქრონიკული LBP-ის ფონზე ოპიოიდების ეფექტის შესახებ და ამასთან მაღალია მათზე დამოკიდებულების განვითარების რისკი. ქირურგიული მკურნალობა, გამომწვევი მიზეზი იდენტიფიცირების ჩათვლით, მოიცავს დისკექტომიას და მალეების უძრავად შეერთებას -fusion-ს. რადიოთერაპია გამოიყენება ლოკალური ტკივილის შემთხვევაში დიაგნოსტიკური ნერვის ბლოკადის შემდეგ. მკურნალობის გამოსავლების შეფასება უნდა მოიცავდეს ტკივილის, ფუნქციური მდგომარეობის და სიცოცხლის ხარისხის შეფასებას.

სპონდილოზი

სპონდილოზი ეს არის სტრუქტურული დეფექტი (დეგენერაციული, მოტეხილობითი და განვითარების დეფექტი) ხერხემლის თალის pars interarticularis-ში (აერთებს მალის სხეულს უკანა სტრუქტურასთან). წელის დონეზე L5 ზურგის ტვინი ზიანდება ყველაზე ხშირად. მექანიკური ზეწოლა შეიძლება გახდეს პრობლემური მალის წინ გადანაცვლების მიზეზი (სპონდილოლისთეზი). აღნიშნული დეფექტი ვლინდება ზემო და ქვემო შესახსრების ლამინარულ ნაწილში (ენოდება pars interarticularis). მემკვიდრული ფაქტორი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს და სპონდილოლიზისი ასოცირდება სხვა თანდაყოლილი სპინალური დეფექტების მზარდ ინციდენტთან. დაჭიმვითი და როტაციული სტრესის შედეგად, ყალიბდება „მიკრო მოტეხილობები“ დაზიანებულ მხარეს, რაც საბოლოოდ იწვევს pars interarticularis-ის დაშლას. სიმპტომები მოიცავს წელის და ქვემო კიდურის ტკივილს.

კისრის სპონდილოლიზისი წარმოადგენს შესახსრებების ჰიპერტროფიას და დისკის დეგენერაციას ზურგის ტვინის არხის დავინროებით C5-C6 და C6-C7 დონეზე. იგი შეიძლება გამოვლინდეს კისრის რადიკულოპათიით ან კისრის მიელოპათიით. კისრის რადიკულოპათიის კლინიკური მანიფესტაცია მოიცავს კისრის ან თხემის ტკივილს, ბეჭის ძვლის, მხრის ან მკლავის

მედიალური ნაწილის ტკივილს. მგრძობელობითი სიმპტომები, როგორცაა ჩხვლეტა და დაბუყება, მიყვება დერმატომს (ანუ, აღნიშნული ნერვის საინერვაციო ზონას); სისუსტე მიჰყვება დაზიანებული ნერვის ფესვის ინერვაციის ზონას. თხემის და თხემის ქვემო ნაწილში თავის ტკივილი კიდევ ერთი შესაძლო სიმპტომია. კისრის მიელოპათია შეიძლება ასევე გახდეს სიარულის გაძნელების, ფეხებში მგრძობელობის ცვლილების და სპინქსტერის დარღვევების (მოგვიანებით ეტაპზე) მიზეზი.

სპონდილოლისთეზი

სპონდილოლისთეზი ეს არის ძვლოვანი დეფექტი მალეების შესახსრებების ადგილას, რაც აძლევს მალას წინ ნასრიალების საშუალებას ქვემო მალეებთან მიმართებაში და ეს ხშირად აღინიშნება L5-S1-ის დონეზე. იგი განსაკუთრებით ხშირად აღინიშნება მოზარდ ათლეტებში. 1 და 2 ხარისხის დროს ვლინდება ტკივილი წელის არეში და ღუნდულებზე, წელის და ფეხების არეში კუნთების სპაზმით და გაძლიერებული კიდურის მოზიდვით. მართვა გულისხმობს ვარჯიშს, მოსვენებას და ზურგის გამაგრებას. 3-4 ხარისხის მალეების ნანაცვლება როგორც წესი საჭიროებს ქირურგიულ დეკომპრესიას, სტბილიზაციას ან ორივეს ერთად.

ზურგის ტვინის (ხერხემლის) არხის შევიწროება-სპინალური სტენოზი

სპინალური სტენოზი ეს არის ზურგის ტვინის არხის შევიწროება, რომელიც იწვევს ზენოლას სპინალურ ნერვებზე ან ზურგის ტვინზე და შეიძლება იყოს თანდაყოლილი ან შეძენილი (უფრო ხშირად) დაკავშირებული ტრამვასთან ან ართრიტთან. მისი დაყოფა ხდება ზურგის ტვინის დაზიანებული უბნის შესაბამისად: კისრის, გულ-მკერდის ან წელის. შეძენილი მდგომარეობები მოიცავს დისკის გამოზურცვას, შესახსრების ჰიპერტროფიას ან უკანა გრძივი ლიგამენტის გაძვალებას (ოსიფიცირებას). სიმტომები უკავშირდება დაზიანებული უბნის მდებარეობას და შეიძლება გამოვლინდეს ტკივილით; დაბუყებით და ჩხვლეტით კისრის, მტევნების, მკლავების ან ფეხების არეში სიარულის სისუსტესთან და გაძნელებასთან ერთად. ქირურგიული დეკომპრესია არის რეკომენდებული ქრონიკული სიმპტომების ფონზე და იმ შემთხვევებში როდესაც სხვა სახის მკურნალობაზე პაციენტი არ რეაგირებს.

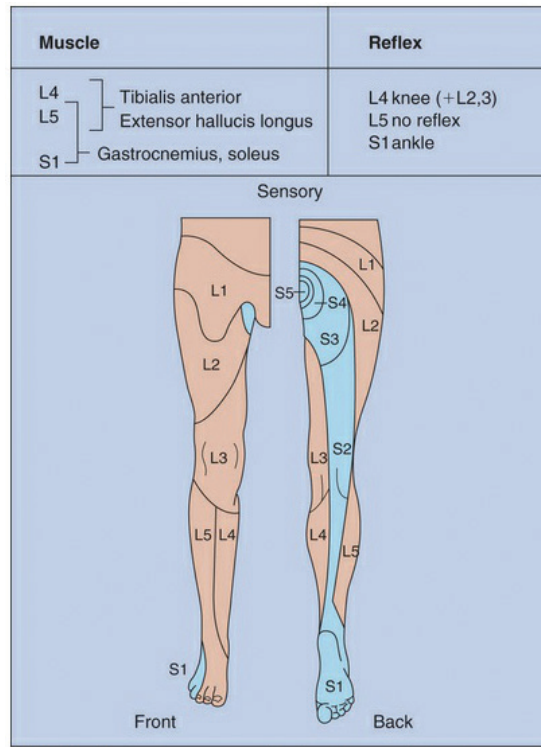
დისკის დეგენერაციული დაავადება

დისკის დეგენერაციული დაავადება (DDD) ხშირია 30 წლის და მეტი ასაკის ადამიანებში. ნაწილობრივ ის ასაკის მატების ნორმალური პროცესის თანამდევია, როგორც ზურგის ტვინის განგრძობითი ვერტიკალური კომპრესიის შედეგი (აქსილარული დატვირთვა). DDD მოიცავს გენეტიკურ კომპონენტს, რომელიც განსაზღვრავს შუალედური შრის პროტეინის ხრტილად გარდაქმნას (CILP). გარემო და გენეტიკური ფაქტორების ურთიერთქმედება განსაზღვრავს ინდივიდების მიდრეკილებას არატრამვული წელის დისკის დაავადებისადმი ნორმალური აგებულების დარღვევის და ხრტილების შენარჩუნების გამო. მიზეზები მოიცავს ბიოქიმიურ (მაგ. ანთებითი მედიატორები) და ბიომექანიკურ ცვლილებებს (მაგ. მექანიკური დატვირთვა ან კომპრესია) მალთაშუა დისკის ქსოვილში. მაგალითად, დისკის პროტეოგლიკანების და კოლაგენის კარგვა დისკის დეჰიდრატაციასთან და ჰიდროსტატიული წნევის კარგვა ცვლის დისკის სტრუქტურას და ფუნქციას. რგოლი შეიძლება დაზიანდეს და დისკი შეიძლება ჩაიჭედოს, დააწვეს გამომავალ ნერვს ან დაჭიმოს ხერხემლის დაზიანებული სეგმენტი. ბოჭკოვანი ხრტილები ანაცვლებს ჟელატინისებრი რბილი ბირთვების ლორწოვან მასალას ხრტილის ასაკობრივი ცვლილებებიდან გამომდინარე. შეიძლება მოხდეს რბილი ბირთვების შეჭმუხვნა, რამაც გამოიწვიოს პროლაფსი ან რგოლის დაკეცვა მიმდებარე მალეების სხეულზე მეორადი ოსტეოფიტების ფორმირებით. პათოლოგიური ცვლილებები DDD-ს შემთხვევაში შეიძლება იყოს დისკის პროტრუზია, სპონდილოლიზისი და/ან სპონდილოლისთეზი, ხერხემლის დეგენერაცია და ზურგის ტვინის არხის სტენოზი. წელის დისკის დაავადება განაპირობებს ყველა სახის ზურგის ტკივილის შემთხვევების ერთ მესამედს და ზრდასრული ადამიანების 70%-90%-ს სიცოცხლის ზოგიერთ ეტაპზე გარკვეულწილად აღნიშნება ამ სახის ტკივილი. თუმცა მხოლოდ მათი მცირე ნაწილი (DDD-ის მქონე) აღნიშნავს ტკივილის გამო გარკვეული სახის ფუნქციურ უუნარობას.

სიმპტომები წარმოადგენს: 1) დისკის ან რგოლის პროტრუზიის ან 2) ზურგის ტვინის არხის ან მალთაშუა ხვრელის ოსტეოფიტების შევიწროების შედეგს. თანდაყოლილი შევიწროება არხის ან თანდაყოლილი მოკლე მორჩებით შეიძლება გამოვლინდეს. უკანა დისკის პროტრუზია კისრის, გულ-მკერდის და წელის არეში განაპირობებს ზურგის ტვინის კომპრესიას, მიელოპათიის განვითარებას (ზურგის ტვინის პათოლოგია). უკანა დისკის პროტრუზია, მალის სხეულის ან აპოფიზური შეერთების ოსტეოფიტების ჩართულობით ან მის გარეშე, იწვევს ნერვის ფესვის კომპრესიას, რასაც თან სდევს რადიკულოპათია (ნერვის ფესვის დაზიანება).

გულ-მკერდის დისკის დაზიანება იშვიათად ვლინდება სიმპტომებით. წელი-კუდუსუნის დისკის დაავადება (წელის სპონდილოზი) მოიცავს წელის ქვემო ორი მალის დეგენერაციას ადამიანების 90%-ში, რაც გამოიხატება ფეხის წინა ზედაპირზე ტკივილში; უკანალატერალური დისკის პროტრუზიაში; ან ცენტრალური დისკის პროტრუზიაში, რაც ვლინდება ტკივილით, ქვემო კიდურების სისუსტით, დარღვეული სფინქტერის ფუნქციით და უნაგირისებრი ანესთეზიით. უკანალატერალური პროტრუზიის კლინიკური გამოვლინება (სურათი 18.12) მოიცავს ზურგის, მენჯბარძაყის სახსრის, დუნდულოს და ბარძაყის ზემო ნაწილში ტკივილს; რადიკულურ ტკივილის გამწვავებას მოძრაობის და დაჭიმვის დროს (მედიალური წვივის მიდამო- L5, ლატერალური წვივი S1 ფესვზე ზენოლა); მგრძობელობით სიმპტომებს რომლებიც ხშირად ვლინდება და სეგმენტური განაწილებისა; ფოკალურ დაჭიმვას ზურგის არეში; მოძრაობის სიფართის შეზღუდვას და პარავერტებრული სპაზმის გამო განვითარებულ სკოლიოზს; გაშლილი ფეხის აწევის შეუძლებლობას (I5 ფესვი ან მის ქვემოთ); ბარძაყის დაჭიმვის პოზიტიურ ტესტს (I2, L3, ან I4-ის ფესვი) და ფოკალურ ნიშნებს გამომდინარე დაზიანებული ფესვის ლოკაციიდან.

სურათი 18.12 მოტორული, სენსორული და რეფლექსური ცვლილებები; ლუმბოსაკრალური ფესვის დაზიანება



მალთაშუა დისკის ჩაჭედვა

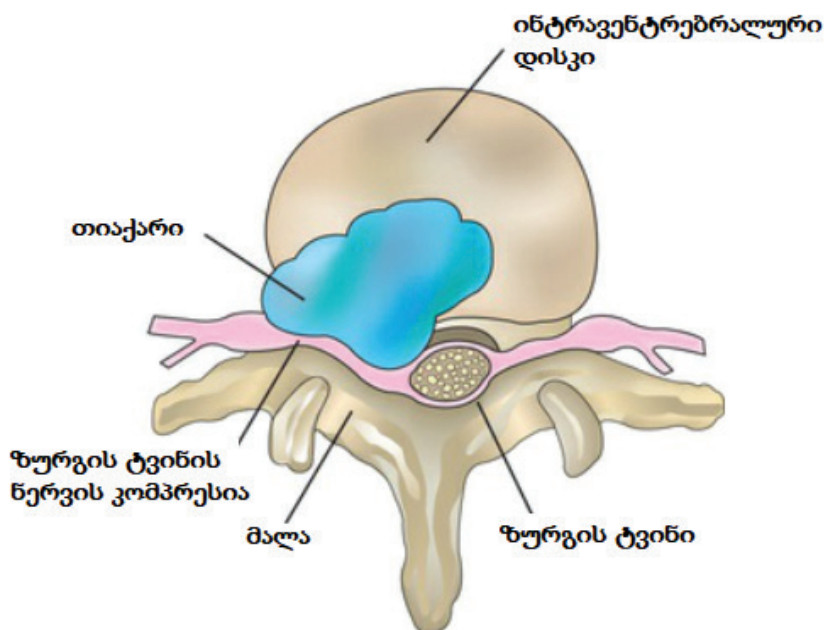
მალთაშუა დისკის ჩაჭედვა წარმოადგენს რბილი ბირთვის ან რგოლის ფიბროზის წანაცვლებას მალთაშუა დისკის სივრცის გარეთ (სურათი 18.13 და 18.14). მალთაშუა დისკის მთლიანობის დარღვევა ძირითადად გამოწვეულია ტრავმით, დისკის დეგენერაციული დაავადებით ან ორივეთი. რისკ ფაქტორები არის სიმძიმის აწევასთან დაკავშირებული სპორტი და გარკვე-

ული სამუშაო აქტივობები. მამაკაცებში უფრო ხშირად აღინიშნება ვიდრე ქალებში და ყველაზე მაღალი ინციდენსი აღინიშნება 30-50 წლის ასაკში. წელის-კუდუსუნის დისკი L4-L5 და L5-S1 უფრო ხშირად ზიანდება. თიაქარი, როგორც წესი, უფრო ხშირად ვითარდება ასაკოვან ადამიანებში. დისკის თიაქარი ზოგჯერ ვითარდება კისრის არეში, ჩვეულებრივ C5-C6 და C6-C7 დონეზე. გულ-მკერდის დონეზე ეს პროცესი ძალიან იშვიათია. თიაქარი შეიძლება მაშინვე განვითარდეს რამდენიმე საათში ან რამდენიმე თვეში ან წელიწადში.

სურათი 18.13 დისკის გამობერილობა (გრძელი ისარი), პროტრუზია (1 საკუთხედი), თიაქარი (2 სამკუთხედი)



სურათი 18.14 თიაქარი



პათოფიზიოლოგია

დისკის თიაქარის შემთხვევაში მყესი და დისკის უკანა კაპსულა როგორც წესი წყდება, რაც იწვევს ჟელატინის მასის (Pulposus ბირთვი) გამოსვლას და ნერვის ფესვზე ზეწოლას. სისხლძარღვოვანი მომარაგება შეიძლება დაირღვეს და იწვევს ანთებით ცვლილებებს ნერვის ფესვში (რადიკულიტი). შემთხვევით, დაზიანებისას შეიძლება დაირღვეს მთელი დისკის მთლიანობა და ამას მოჰყვება დისკის კაფსულის და Pulposus ბირთვის ზეწოლა ნერვის ფესვზე ან ზურგის ტვინზე. მრავალ ნერვულ ფესვზე ზეწოლა შეიძლება გამოვლინდეს L5-S1 დონეზე, სადაც შეიძლება მოხდეს ზეწოლა რაშის კუდზე და შესაბამისი დასახელების სინდრომი ჩამოყალიბდეს.

კლინიკური გამოვლინებები

ზურგის ტვინის არხში თიაქარის ლოკალიზაცია და ზომა, არხზე არსებული სივრცის მოცულობასთან ერთად, განსაზღვრავს დაზიანების მანიფესტაციის ხასიათს. სპინალურ ნერვზე ზეწოლა ან ანთება ან ორივე ერთად, გამონვეული თიაქარით, შეიძლება კანის შესაბამის სეგმენტზე აისახოს და ამას რადიკულოპათია ეწოდება. წელი-კუდუსუნის არეში დისკის თიაქარი ვლინდება ტკივილით რომელიც ირადირდება საჯდომი ნერვის გასწვრივ დუნდულებზე და კანჭისკენ და ტერფისკენ. ტკივილი ვლინდება დაჭიმვისას, ხველებისა და ცემინების ფონზე და ჩვეულებრივ გაშლილი ფეხის აწევის დროს. სხვა კლინიკური გამოვლინება შეიძლება იყოს წელის ნაწილში მოძრაობის სიფართის შეზღუდვა; პალპაციით მგრძობიარე წელის არე და ნერვის საპროექციო არე; ტკივილის, ტემპერატურის და შეხების დაქვეითება L5-S1 ან L4-L5 დონის შესაბამის საპროექციო ადგილებზე კიდურსა და ტერფზე; კოჭისა და ტერფის რეფლექსების დაქვეითება ან არარსებობა და ტერფის უმნიშვნელო სისუსტე. უფრო იშვიათად ვითარდება cauda equina -რაშის კუდის სინდრომი (უზანგის ტიპის ანესთეზია, ქვემო კიდურებზე რეფლექსების დაქვეითება ან არარსებობა და ნეიროგენული ნაწლავის ან შარდის ბუშტის დისფუნქცია).

ქვემო კისრის თიაქარის დროს, პარესთეზია და ტკივილი ვლინდება ზემო მხარში, წინა მხარში და მტევანში დაზიანებული ნერვის ფესვის ინერვაციის შესაბამისად. კისრის მოძრაობა და დაჭიმვა, ხველების ან დაცემინების ფონზე, შეიძლება გახდეს კისრის არეში ტკივილის მიზეზი. კისრის მოძრაობის სიფართე შეზღუდულია. შეიძლება გამოვლინდეს ორთავა ან სამთავა კუნთის სისუსტე და ატროფია, რეფლექსების დაქვეითება. ზოგჯერ ვლინდება კორტიკოსპინალური და სენსორული ტრაქტის დარღვევის ნიშნები. აღნიშნული მოიცავს ქვემო კიდურების მოტორულ სისუსტეს, მგრძობელობის დარღვევას და ბაზინსკის რეფლექსის არსებობას.

გამოკვლევა და მკურნალობა

მალთაშუა დისკის თიაქარის დაიგნოსტირება ხდება ანამნეზის და ფიზიკალური გასინჯვის, რენტგენოლოგიური კვლევის, ელექტრომიოლოგრაფიის, CT-ის, MRI-ის, მიელოგრაფიის, დისკოგრაფიის და ნერვული გამტარებლობის ტესტების გამოყენებით. გამოქვეყნებულია მტკიცებულებებზე დაფუძნებული პრაქტიკული გზამკვლევები, რის საფუძველზეც ხდება მკურნალობის წარმართვა. ყველა ჩაჭედული დისკი სპონტანურად იხსნება დროთა განმავლობაში და არ საჭიროებს ქირურგიულ ჩარევას. ქირურგიული მიდგომა ნაჩვენებია მაშინ როდესაც ვლინდება მძიმე კომპრესიის ნიშნები (მყესის, შარდის ბუშტის ან ნაწლავების რეფლექსების სისუსტე ან დაქვეითება) ან კონსერვატიული მკურნალობის უეფექტობის შემთხვევაში. Cauda equina-რაშის კუდის სინდრომი საჭიროებს გადაუდებელ ქირურგიულ შეფასებას.

ცერებროვასკულური დაავადებები

ცერებროვასკულური დაავადება წარმოადგენს ყველაზე ხშირად გამოვლენილ ნევროლოგიური დარღვევას, რაზეც მოდის პაციენტთა ჰოსპიტალიზაციის შემთხვევათა 50%-მდე. ნეზისმიერი დარღვევა თავის ტვინში გამონვეული სისხლძარღვებში პათოლოგიური პროცესით მიეკუთვნება ცერებროვასკულურ დაავადებათა რიგს. იგი აერთიანებს სისხლძარღვის კედლის დაზიანებას (მაგ. ანევრიზმა ან მალფორმაცია); სისხლძარღვის სანათურის გამტარებლობის ცვლილებას გამონვეულს თრომბით ან ემბოლიით; სისხლძარღვის მთლიანობის დარღვევასა და სისხლის ხარისხის ცვლილებას გამოხატულს სიმკვრივის და შედედების მატებაში.

ცერებროვასკულური დაავადებით გამოწვეული თავის ტვინის ანომალიები შეიძლება იყოს 1) იშემია ინფარქტით ან ინფარქტის გარეშე (თავის ტვინის ქსოვილის სიკვდილი) ან 2) ჰემორაგია. ხშირი კლინიკური გამოვლინებაა ცერებროვასკულური შემთხვევა ანუ ინსულტი. სიმპტომები უეცრად ყალიბდება და როგორც წესი არის ფოკალური (მაგ. გაუგებარი მეტყველება, ყლაპვის გაძნელება. კიდურის სისუსტე ან დამბლა). ხშირად მსუბუქ შემთხვევაში, შემთხვევა იმდენად მინიმალურად ვლინდება რომ ხანდახან არც დიაგნოსტირდება. მძიმე ფორმის შემთხვევებში შეიძლება გამოვლინდეს ჰემიპლეგია, კომა ან სიკვდილი.

ცერებროვასკულური შემთხვევები (ინსულტის სინდრომი)

ცერებროვასკულურ შემთხვევები (CVAs) არის ინვალიდობის წამყვანი მიზეზი, ქალებში სიკვდილობის რიგით მესამე მიზეზი, და მამაკაცებში სიკვდილის რიგით მეხუთე მიზეზი აშშ-ში. CVA-ის 75%-მდე ვლინდება 65 წელზე მეტი ასაკის ადამიანებში. ამჟამად იშემიური ინსულტის შემთხვევების რაოდენობა შემცირებულია თეთრკანიან პოპულაციაში, მაგრამ არა შავკანიან პოპულაციაში. ყოველწლიური ინციდენსი იშემიური ინსულტის არის 795000, აქედან მიახლოებით 185000 რეკურენტულია და განაპირობებს 128932 ლეტალურ გამოასავლს ყოველწლიურად, რაც შემცირდა 2003 წლიდან 2013 წლამდე. ინსულტის მხრივ აღინიშნება ოჯახური განწყობა. ყველა ინსულტის 87% არის იშემიური (თრომბული ან ემბოლური) 10% კი არის ინტრაცერებრული ჰემორაგია და 3% სუბარაქნოიდული ჰემორაგია.

ცერებროვასკულური შემთხვევები (ინსულტის სინდრომი) კლასიფიცირდება პათოფიზიოლოგიური კუთხით როგორც იშემიური, ჰემორაგიული ან კრიპტოგენული. თუკი დიაგნოსტიკური საშუალებებით ვერ ხდება კონკრეტული მიზეზის იდენტიფიცირება, ინსულტის კლასიფიცირდება როგორც „დაუდგენელი“ ან „კრიპტოგენული“. ინსულტის რისკ ფაქტორები მოიცავს შემდეგს:

- ცუდად ან საერთოდ უკონტროლო არტერიული ჰიპერტენზია
- სიგარეტის მოწევა, რაც ზრდის ინსულტის რისკს 50%-ით
- ინსულინისადმი რეზისტენტობა და შაქრიანი დიაბეტი
- პოლიციტემია და თრომბოციტემია
- მომატებული საერთო ქოლესტეროლი ან დაბალი შემცველობის მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი (HDL) ქოლესტეროლი, მომატებული ლიპოპროტეინ-a
- გულის შეუგებებითი დაავადება და პერიფერიული ვასკულური დაავადება
- ჰიპერჰომოცისტეინემია
- წინაგულოვანი ფიბრილაცია
- ფიზიკური აქტივობის ნაკლებობა
- ოჯახური ანამნეზი და გენეტიკური განწყობა
- ძილის აპნოე
- პოსტმენოპაუზის გამო ჰორმონული თერაპია
- ნატრიუმის მომატებული მოხმარება >2300მგ; კალიუმის მცირე რაოდენობით მიღება <4700მგ
- სიმსუქნე
- დეპრესია

იშემიური ინსულტი

იშემიური ინსულტი ვლინდება არტერიული სისხლის ნაკადის ობსტრუქციის დროს თავის ტვინში თრომბების ფორმირების ან ემბოლიის ხარჯზე, დაკავშირებული ათეროსკლეროზთან ან სისხლის დაბალი მოცულობით ან გულის უკმარისობით გამოწვეულ ჰიპოპერფუზიასთან. არაადექვატური სისხლით მომარაგება განაპირობებს იშემიას (არაადექვატური უჯრედული ოქსიგენაცია) და შეიძლება გადაიზარდოს ინფარქტში (ქსოვილის კვდომა).

გარდამავალი იშემიური შეტევა (TIS) არის ნევროლოგიური დისფუნქციის ეპიზოდი რომელიც 1 საათამდე გრძელდება და მომდინარეობს თავის ტვინის ფოკალური იშემიიდან. კლინიკური გამოვლინება შეიძლება იყოს სისუსტე, დაბუყება, ცნობიერების უეცარი არევა, ნონასწორობის დაცვის დარღვევა, მხედველობის მხრივ პრობლემები ან უეცარი ძლიერი თავის ტკივილი გამოწვეული თავის ტვინის ფოკალური იშემიით. TIA-ს მქონე ინდივიდების 3%-17%-ში ამ ეპიზოდიდან 90 დღეში ვლინდება ინსულტი. ადრეული ინსულტის რისკის სტრატეგიკაცია უფრო გაადვილებულია გამოსახულებითი კვლევის რისკის სტრატეგიციების ქულებთან კომბინაციით (მაგ. ABCD[3] და ABCD[3]-I). ეს ქულები ეყრდნობა ასაკს, არტერიულ წნევას, ნევროლოგიურ სიმპტომებს, სიმპტომების ხანგრძლივობას და დიაბეტის არსებობას. სპეციალური გზამკვლევებია შემუშავებული მომავალი ინსულტების პრევენციის მიზნით.

თრომბოზული ინსულტი (ცერებრული თრომბოზი) ვითარდება არტერიების ოკლუზიის ფონზე. ობსტრუქცია ვლინდება თავის ტვინის მომმარაგებელ ან ინტრაკრანიალ დიდ და პატარა არტერიებში თრომბების ჩამოყალიბებით. მდგომარეობა რომელიც ზრდის კოაგულაციას ან არაადექვატურ ცერებრულ პერფუზიას (მაგ. დეჰიდრატაცია, ჰიპოტენზია, გახანგრძლივებული ვაზოკონსტრიქცია ავთვისებიანი ჰიპერტენზიის გამო) ზრდის თრომბების რისკსაც. ცერებრული თრომბები ძირითადად ყალიბდება ათეროსკლეროზის ან ანთებითი დაავადების ფონზე, რაც აზიანებს არტერიის კედელს. აღნიშნული პროცესი შეიძლება გრძელდებოდეს 20-30 წლის განმავლობაში ობსტრუქციის გამოვლინდებამდე (სტენოზი). გლუვი სტენოზური ადგილი შეიძლება დაიშალოს, წარმოიქმნას დაწყლულებული ადგილი და თრომბი, რომელიც თანდათან ავიწროებს არტერიას. თრომბი შეიძლება გადიდდეს სისხლძარღვის დისტალურად ან პროქსიმალურად. თრომბული ინსულტები ვლინდება კოლტის ნაწილის მოცილების, სისხლის ნაკადში გადასვლის და მომდევნო ნაწილში ნაკადის ობსტრუქციის შემთხვევაში, რასაც მოსდევს ქსოვილის მწვავე იშემია.

ემბოლიური ინსულტი მოიცავს თრომბის დაშლის ფრაგმენტებს რომლებიც ყალიბდება თავის ტვინის გარეთ, როგორც წესი გულში, აორტასა ან კაროტიდულ არტერიებში. ემბოლიზმის სხვა წყაროა ცხიმი, ჰაერი, სიმსივნე, ბაქტერიული გროვა და უცხო სხეული. ემბოლია ჩვეულებრივ ჩერდება პატარა სისხლძარღვში და ბლოკავს ბიფურკაციას ან სხვა დავიწროებულ ადგილს, ინვევს იშემიას. ემბოლი შეიძლება ახდენდეს მთელი სადინარის დახშობას და რჩება ადგილზე ან იშლება ფრაგმენტებად და მიყვება სისხლის ნაკადს. ემბოლიური ინსულტის რისკ ფაქტორებია წინაგულების ფიბრილაცია (15%-25% ინსულტების), მარცხენა პარკუჭის ანევრიზმა, მაცხენა წინაგულის თრომბი, მიმდინარე მიოკარდიუმის ინფარქტი, რეგმატოიდული სარქველოვანი დაავადება, მექანიკური ხელოვნური სარქველი. არაბაქტერიული თრომბული ენდოკარდიტი, ბაქტერიული ენდოკარდიტი, ოვალური ხვრელი და პირველადი გულის სიმსივნე. პაციენტებს რომელთაც ემბოლიური ინსულტი აღენიშნებათ, აღენიშნებათ მეორადი ინსულტიც რადგან ემბოლების გადმოსროლა გრძელდება. ემბოლიზაცია ჩვეულებრივ ხდება შუა ცერებრალური არტერიის საირიგაციო არეში (ყველაზე დიდი ცერებრული არტერია). იშემიური ინსულტი ბავშვებში ასოცირდება გულის თანდაყოლილ დაავადებასთან, ცერებრულ არტერიოვენურ მალფორმაციებთან და ნამგლისებურ უჯრედოვან დაავადებასთან.

ლაკუნარული ინსულტი (ლაკუნური ინფარქტები ანუ პატარა სისხლძარღვის დაავადება) როგორც წესი გამოწვეულია პერივასკულური შეშუპებით, გასქელებით და არტერიოლების კედლის ანთებით, რომლებიც ამარაგებს პატარა პენეტრაციულ სუბქერქოვან სისხლძარღვებს (პატარა სისხლძარღვის დაავადება). იშემიური დაზიანება (0,5-15 მმ) ანუ ლაკუნები უმეტესად აღინიშნება ბაზალურ განგლიაში, შიდა კაფსულებში და ხიდში. ისინი ასოცირდება ჰიპერლიპიდემიასთან, სიგარეტის წევასთან, ჰიპერტენზიასთან და შაქრიან დიაბეტთან. აღნიშნული ინსულტები ვლინდება იშემიური ინსულტების 25%-ში და მათი ლოკაციიდან და ინფარქტის მცირე ზომიდან გამომდინარე შეიძლება ვლინდებოდეს მცირედ გამოხატული მოტორული ან სენსორული დეფიციტით.

ჰემოდინამიური ინსულტი (ტვინის ჰიპოპერფუზია) უკავშირდება სისტემურ ჰიპოპერფუზიას გამოწვეულს გულის უკმარისობით, პულმონური ემბოლიზმით ან სისხლდენით, რაც ინვევს თავის ტვინის სისხლით მომარაგების დარღვევას. ინსულტი უფრო იოლად ყალიბდება კაროტიდული არტერიის დახშობის ფონზე. სიმპტომები როგორც წესი ბილატერალური და დიფუზურია.

პათოფიზიოლოგია

ცერებრული ინფარქტები ყალიბდება თავის ტვინის სისხლით მომარაგების არარსებობის გამო სანათურის ოკლუზიით. მიზეზები შეიძლება იყოს 1) სისხლძარღვთა მკვეთრი დახშობა (მაგ. ემბოლია ან თრომბი), 2) სისხლძარღვის თანდათანობითი ოკლუზია (მაგ. ათერომა) და 3) სისხლძარღვების სტენოზი სრული დახშობის გარეშე. ცერებრული თრომბი და ცერებრული ემბოლია როგორც წესი იწვევს ოკლუზიას, და ათეროსკლეროზი და ჰიპერტენზია წარმოადგენს მის განმაპირობებელ პროცესებს.

ინფარქტის უბანში განარჩევენ შეუქცევად იშემიურ და ნეკროზულ ნაწილს. ცენტრალური ნაწილი გარშემორტყმულია მოსაზღვრე იშემიური ქსოვილით, იშემიური პენუმბრა. იშემია პენუმბრაში არ არის მძიმე და ვერ იწვევს სტრუქტურულ დაზიანებას. პერფუზიის სწრაფად აღდგენა პენუმბრაში თრომბოლიზური საშუალებების გამოყენებით იწვევს პერფუზიის აღდგენას და იძლევა ნეკროზის და ნევროლოგიური ფუნქციების კარგვის თავიდან აცილების საშუალებას. პენუმბრას დაცვის შესაძლო ფანჯარაა 3 საათის პერიოდი.

ცერებრული ინფარქტები არის იშემიური ან ჰემორაგიული. იშემიური ინფარქტის დროს უბანი ფერმკრთალდება და რბილდება ოკლუზიიდან 6-12 საათის განმავლობაში (თეთრი ინფარქტი). ნეკროზი, შეშუპებითი ინსულტი და დეზინტეგრაცია ვლინდება 48-72 საათის განმავლობაში ინფარქტიდან. ხდება მაკროფაგებით და ფაგოციტებით ნეკროზული ქსოვილის ინფილტრაცია. ნეკროზის განვითარება ხდება მეორე კვირისთვის, რაც იწვევს გარშემო ღრუს ჩამოყალიბებას და გლიური ნაწიბურის განვითარებას.

ცერებრული არტერიის დახშობის შემდეგ, ანასტომოზებს, რომლებიც აკავშირებენ ცერებრალური არტერიის დისტალურ სეგმენტებს წინა და უკანა ცერებრალური არტერიების დისტალურ ტოტებთან (ცნობილი, როგორც ლეპტომენინგეალური ან პიალური კოლატერალები) შეუძლიათ ნაწილობრივ შეინარჩუნონ სისხლის ნაკადი იშემიურ პენუმბრაში და ამით ზოგჯერ შეანელონ ან თავიდან აიცილონ უჯრედების სიკვდილი. ვასკულური რემოდელირება (ანგიოგენეზი) შეიძლება გამოვლინდეს ახალი არტერიოლების ჩამოყალიბებით პენუმბრის სისხლძარღვებიდან, რის შემდეგაც ხდება იშემიური ცენტრის პენეტრირება კოლატერალური მიმოქცევის შესაქმნელად. გარკვეული ძალისხმევით ხდება კოლატერალური ცირკულაციის უზრუნველყოფა იშემიური ინსულტის ფონზე (მაგ. ინჰალაციური აზოტის ოქსიდი, გარდამავალი სუპრარენალური აორტული ოკლუზია და ელექტრული სტიმულაცია პარასიმპათიკური სფენოპალატური განგლიის).

ჰემორაგიული ინფარქტების დროს, სისხლდენა ხდება ინფარქტის უბანში სისხლძარღვიდან გამონაჟონის ხარჯზე, როდესაც მიმდინარეობს ემბოლიური ფრაგმენტების განვითარება და იწყება რეპერფუზია. ჰემორაგიული ტრანსფორმაცია იშემიური ინფარქტის (წითელი ინფარქტი) შეიძლება გამწვავდეს თრომბოლიზური თერაპიის ფონზე. სამწუხაროდ, რეპერფუზიამ შეიძლება გაართულოს გამოჯანმრთელების პროცესი მეტაბოლური დაზიანების შემთხვევების გამწვავებით, ოქსიდაციური სტრესის ჩათვლით (რეპერფუზიული დაზიანება).

კლინიკური გამოვლინება

თრომბოზული ან ემბოლიური იშემიური ინსულტის კლინიკური გამოვლინებები მრავალფეროვანია და დამოკიდებულია დახშობილი არტერიის ტიპზე. სხვადასხვა ადგილის სისხლძარღვების დახშობა იწვევს განსხვავებული ტიპის ინსულტის სინდრომს. კონტრალატერალური მგრძნობელობითი და მოტორული მანიფესტაცია ვლინდება დაზიანებული თავის ტვინის უბნის სხეულის მოპირდაპირე მხარეს, რადგან ქერქიდან გამოსული მოტორული ტრაქტი როგორც წესი ჯვარედინდება შუა ტვინში. მგრძნობელობითი ტრაქტი სანყისს იღებს პერიფერიაზე და გადის ზურგის ტვინში. იფსილატერალური გამოვლინება ხდება იმავე მხარეს რომელ მხარესაც ფიქსირდება თავის ტვინის დაზიანება (არ ხდება გადაჯვარედინება).

გამოკვლევა და მკურნალობა

გამოსახულებითი კვლევა გამოიყენება იშემიური ინსულტის ქვეტიპის დასადგენად (მაგ. MRI და CT). იშემიური ინსულტის მკურნალობა ორიენტირებულია 1) თავის ტვინის პერფუზიის

აღდგენაზე დროის მოკლე პერიოდში ისე რომ არ იყოს რეპერფუზიული დაზიანების რისკი 2) იშემიური კასკადის გზებთან შენინაალმდეგებაზე 3) ცერებრული მეტაბოლური მოთხოვნების დაქვეითებაზე ისე, რომ დაქვეითდეს თავის ტვინის ქსოვილის მონყვლადაობა დამაზიანებელი პერფუზიისადმი 4) რეკურენტული შემთხვევების თავიდან აცილებაზე და 5) ქსოვილის აღდგენის ხელშეწყობაზე. ინტრავენური თრომბოლიზი (მაგ. რეკომბინანტური ქსოვილის პლაზმინოგენის აქტივატორი [rtPA]) გამოყენებული 3-4,5 საათის პერიოდში სიმპტომების გამოვლენიდან ზრდის დამოუკიდებლად მოძრაობის აღდგენის ალბათობას 6 თვის განმავლობაში (გათვალისწინებული უნდა იქნას უკუჩვენებები). ენდოვასკულური შიდა არტერიული თრომბექტომია შეიძლება იქნას გამოყენებული rtPA-თან ერთად ან დამოუკიდებლად და ის ენდოვასკულური რეპერფუზიის სახეა. ინტრაკრანიალური ჰემორაგია შეიძლება იყოს rTPA-ის გართულება. ინსულტის ასოციაცია (Stroke Association) იძლევა გზამკვლევებს მწვავე იშემიური ინსულტის ადრეული მართვის შესახებ.

მწვავე იშემიური ინსულტი ხშირად ვლინდება ჰიპერტენზიის ფონზე. თუმცა აღსანიშნავია, რომ სისტოლური წნევა არ უნდა იქნას ნამკურნალები თუ წნევის მაჩვენებელი არ არის 150-220 მმ.ვცხ.სვ. ან საშუალო არტერიული წნევა არ აჭარბებს 150 მმ.ვცხ.სვ.-ს. ჰიპერტენზიის აგრესიული მკურნალობა შეიძლება დამაზიანებელი იყოს იშემიური პენუმბრისთვის. როდესაც ინსულტის პათოფიზიოლოგია სტაბილიზდება, ყველა ინდივიდი იწყებს არტერიული წნევის დამაქვეითებელი თერაპიის მიღებას და მკურნალობის სამიზნე მაჩვენებელი განისაზღვრება როგორც 140/90 მმ.ვცხ.სვ. ან 130/90 მმ.ვცხ.სვ., თუკი არ ვლინდება რაიმე სხვა ფაქტორი, როგორცაა დიაბეტი ან თირკმლების ქრონიკული დაავადება (ამ დროს სამიზნე მაჩვენებელი უფრო დაბალია). ჰიპოთერმია გამოიყენება ნეიროპროტექციის მიზნით და ამ მიმართულებით არსებობს გარკვეული იმედის მომცემი მონაცემები, მაგრამ მყარი მტკიცებულებების მისაღებად დამატებითი კვლევებია საჭირო.

ნეიროპროტექტორული საშუალებები ვერ აჩვენებს ცუდი გამოსავლების რისკის შემცირებას, სიკვდილის ჩათვლით. ახალი ნეიროპროტექტორული საშუალებები ამჟამად კვლევის საგანია - ნეიროპროტექტორული, ნეიროპლასტიური და რემოდელირების კუთხით. რისკ ფაქტორების კონტროლის ხარჯზე დაავადების შეჩერება კრიტიკულია ინსულტის პრევენციისთვის და ინვეს ინსულტთან დაკავშირებული სიკვდილობის და მკურნალობის ხარჯების შემცირებას.

ჰემორაგიული ინსულტი

ჰემორაგიული ინსულტი (სპონტანური ინტრაკრანიალური ჰემორაგია - ICH) წარმოადგენს CVA-ის რიგით მეორე მეზებს. ჰემორაგიული ინსულტი შეიძლება განვითარდეს თავის ტვინის ქსოვილში (ინტრაპარენქიმული) ან სუბარაქნოიდულ ან სუბდურულ სივრცეში. ინტრაპარენქიმული ჰემორაგიული ინსულტის პირველადი მიზეზი არის ჰიპერტენზია სხვა მიზეზებთან ერთად: სიმსივნე; კოაგულაციური დარღვევები; ტრავმა ან ნარკოტიკების მოხმარება, კერძოდ კი კოკაინის. ჰემორაგიული ინსულტის გამომწვევი მიზეზი ჰიპერტენზია წლების განმავლობაში ყალიბდება. უმეტესად აზიანებს პატარა არტერიებსა და არტერიოლებს, ინვეს მათი კედლების გასქელებას და ზრდის უჯრედულ გამავლობას. ნეკროზი შეიძლება გამოვლინდეს სისხლძარღვის მთლიანობის დარღვევასთან ერთად. მიკროანევრიზმები პატარა სისხლძარღვების ან არტერიოლების ნეკროზი შეიძლება გახდეს სისხლდენის მიზეზი. ჰიპერტენზიის პრევენცია ან კონტროლი ამცირებს ჰემორაგიული ინსულტების რაოდენობას. სუბარაქნოიდული ჰემორაგია ასოცირდება გამსკდარ ანევრიზმასთან, არტერიოვენურ მალფორმაციებთან ან კავერნოზულ ანგიომებთან ან თავის ტვინის ტრამვასთან. სუბდურული ჰემორაგია (ჰემატომა) ჩვეულებრივ უკავშირდება თავის ტვინის ტრამვას.

პათოფიზიოლოგია

სისხლის მასა ყალიბდება თავის ტვინის ქსოვილში სისხლდენის შედეგად. ტვინის ქსოვილი ამ დროს დეფორმირდება, განიცდის ზენოლას და გადანაცვლდება რაც ინვეს იშემიას, შეშუპებას, IICP-სა და ნეკროზს. სისხლძარღვის გასკდომა ან სისხლის გამოჟონვა პარაკუჭოვან სისტემაში ხშირად აღინიშნება და ამ დროს მატულობს სიკვდილობაც. ჰემორაგია შეიძლება იყოს მასიური, მცირე, გამონაჟონის ან პეტეჩიის სახით. მასიური ჰემორაგია რამდენიმე სანტი-

მეტრი დიამეტრისაა, მცირე ჰემორაგიის დიამეტრია 1-2 სმ, გამონაჟონი ყალიბდება მცირე პენეტრირებული სისხლძარღვებიდან სუბკორტიკულ სივრცეში ნაპრალისებრი ღრუს დატოვებით და პეტექიური ჰემორაგია კი ქინძისთავის ზომისაა. ყველაზე ხშირად ჰემორაგია ვითარდება ბაზალური განგლიის Putamen -ში, თალამუსში, ქერქსა და ქერქვემა სივრცეში, ხიდში, კუდიან ბირთვში და თავის ტვინის ჰემისფეროებში.

რადგან იშემიური ან ინფარქტის ზონის გარშემო ნეირონები იცვლება, არღვევს პლაზმის მემბრანის მთლიანობას, იწვევს უჯრედულ შეშუპებას და შემდგომ უკვე კაპილარებზე ზენოლას. მასიური ინტრაცერებრული ჰემორაგიის დროს (მოცულობა მეტი ვიდრე 150 მლ), თავის ტვინის პერფუზია ეცემა ნულამდე და ცერებრული სისხლის დინება ნყდება, რაც იწვევს სიკვდილს. მასიურზე ნაკლები მოცულობის ჰემორაგიული ინსულტების დროს, მიმდებარე ქსოვილი გადანაცვლდება და განიცდის ზენოლას. თავის ტვინის შეშუპება ვითარდება მაქსიმუმ 72 საათში და მის ჩაცხრომას 2 კვირამდე სჭირდება. ანთებითი რეაქცია მიმდებარე ქსოვილში სწრაფად ვლინდება და პიკს აღწევს რამდენიმე დღეში. ჰემისფერული იშემიური ინსულტების ფონზე გადარჩენილთა უმეტესობას აღენიშნება მასიური ტვინის შეშუპების რისკი, რაც თითქმის ყოველთვის ფატალურია. ცერებრული ჰემორაგია იხსნება რეაბსორბციის გზით; მაკროფაგები და ასტროციტები ასუფთავებენ ჩაქცევის ადგილს სისხლისგან და ყალიბდება მკვრივი გლიით (გლიური ნანიბური) შემოფარგლული ღრუ.

კლინიკური გამოვლინება

ჰემორაგიული ინსულტის კლინიკური გამოვლინება მსგავსია ემბოლიური და თრომბული ინსულტის და დამოკიდებულია ლოკაციასა და სისხლდენის მოცულობაზე. თუკი ამ დროს ადამიანს გამლიზიანებელზე რეაქცია არ უვლინდება, ეს თავიდანვე არასაიმედო პროგნოზული ნიშანია და ადამიანი იშვიათად გადარჩება ხოლმე. მაგრამ თუკი გადარჩა, ფუნქციების აღდგენა შესაძლებელია.

ინდივიდებს, რომელთაც ინტრაკრანიალი ჰემორაგია გამსკდარი ანევრიზმის ან გამონაჟონის გამო აღენიშნებათ, შეიძლება აღენიშნოთ სიმპტომების სამი ჯგუფი: 1) მტანჯველი გენერალიზებული თავის ტკივილი რეაქციების არარსებობის ფონზე; 2) თავის ტკივილი შენახული ცნობიერებით და 3) უეცრად ჩავარდნა უგონო მდგომარეობაში. სუბარაქნოიდულ სივრცეში ჰემორაგიის შემთხვევაში ლოკალური სიმპტომები შეიძლება საერთოდ არ ვლინდებოდეს. თუკი სისხლდენა ვრცელდება თავის ტვინში, ჰემიპარეზი/დამბლა, დიფაზია ან ჰომონიმური ჰემიანოფსია შეიძლება გამოვლინდეს. ანევრიზმის გასკდომაზე შესაძლო მიმანიშნებელი სიმპტომები შეიძლება იყოს თავის ტკივილი, გარდამავალი ცალმხრივი სისუსტე, გარდამავალი დაბუყება და ჩხვლეტები და გარდამავალი მეტყველების დარღვევა. ასეთი გამაფრთხილებელი ნიშნები ხშირად არც ვლინდება ხოლმე.

გამოკვლევა და მკურნალობა

კლინიკური გაზამკვლევეები სპონტანური ინტრაცერებრული ჰემორაგიების მართვასთან დაკავშირებით გამოქვეყნებული იქნა ამერიკის გულის ასოციაციის/ამერიკის ინსულტის ასოციაციის მიერ (American Heart Association/American Stroke Association).

ჰემორაგიული ინსულტის დიაგნოზი მოიაზრებს ჯანმრთელობის ანამნეზს, კლინიკურ გამოვლინებას, ლაბორატორიულ ტესტებს და ნეიროგამოსახულებით კვლევებს (CT და MRI). მკურნალობა დაწყებული უნდა იქნას სიმპტომების გამოვლიდან 3-4 საათში, ამ დროს ტვინის იშემიური პროცესების შექცევადობის ალბათობა მეტია. ყველაზე კარგი შედეგის მომცემი უნდა იყოს მულტიდისციპლინურ ინსულტის განყოფილებაში პაციენტების მკურნალობა, რაც იძლევა შემდგომი ინვალიდობის შემცირების და საავადმყოფოში დაყოვნების შემცირების საშუალებას.

ჰემორაგიული ინსულტის მკურნალობა, მიუხედავად მისი გამომწვევი მიზეზისა, ორიენტირებული უნდა იყოს 1) სისხლდენის შეჩერებაზე ან თუნდაც შემცირებაზე, 2) ცერებრული შეშუპების და IICP-ის კონტროლზე, 3) ხელახალი სისხლდენის თავიდან აცილებაზე, 4) ვაზოსპაზმის პრევენციაზე და 5) ქსოვილის აღდგენის ხელშეწყობასა და გულყრების პრევენციასა და/ან კონტროლზე. არსებული კოაგულოპათია უნდა კორექტირდეს და ორალური ანტიკოაგულანტები მოიხსნას.

ჰიპერტენზიის მართვა საჭიროებს ინდივიდუალურ მიდგომას. მომატებული სისხლის წნევა შეიძლება ჰემატომის ზრდის მიზეზი გახდეს, ხოლო დაბალმა წნევამ შეიძლება იშემია გამოიწვიოს. სისტოლური წნევის შემცირება არაუმეტეს 130 მმ ჰგ-სა უნდა იყოს სარგებლის მომტანი, თუმცა ეს მიდგომა შემდგომ კვლევებით კიდევ უფრო მეტად დადასტურებას საჭიროებს. ინტრაკრანიული ჰემორაგია და იშემიური ინსულტის ჰემორაგიული ტრანსფორმაცია წარმოადგენს გულყრის რისკ-ფაქტორს და ქერქის ჩართულობას უკავშირდება მოგვიანებითი გულყრების განვითარება. რუტინული პროფილაქტიკური მკურნალობა გულყრების საკამათოა და შემდგომ კვლევას საჭიროებს.

ჰემატოენცეფალური ბარიერის მთლიანობის დარღვევა იწვევს ცერებრულ შეშუპებას და IICP-ის. ოსმოსური თერაპია (მაგ. მანიტოლი) გამოიყენება IICP-ის და ცერებრული ჰემორაგიის სამკურნალოდ ჰემორაგიული ინსულტის შემთხვევაში. მედიკამენტური თერაპია ჩაქცეული მასის გავრცელების კონტროლის მიზნით არ აჩვენებს იმედისმომცემ შედეგებს სიკვდილობის შემცირების კუთხით. არის გარკვეული მცდელობები ცერებრული სისხლდენის შემთხვევაში სისხლის დრენირებასთან დაკავშირებით, მაგრამ ამ მიდგომის სარგებელი ჯერ არ არის დოკუმენტირებულად დამტკიცებული. მიკროქირურგიული ჩარევები ამჟამად კვლევის საგანია. ქირურგიული მკურნალობა განიხილება ხოლმე გამსკდარი ანევრიზმის, ვასკულური მალფორმაციების და სუბარაქნოიდული ჰემორაგიების შემთხვევაში. ხელშემწყობი მკურნალობა (დამხმარე) გულისხმობს საჰაერო გზების მართვას, სასუნთქი ფუნქციების შენარჩუნებას, სისხლის წნევის კონტროლს, ცხელების მართვას და სითხის, გლუკოზის, ელექტროლიტების და კვების საჭირო დონეზე შენარჩუნებას.

ინტრაკრანიული ანევრიზმები

ინტრაკრანიული ანევრიზმები (არტერიული კედლის თხელი გამობერილი ნაწილი) შეიძლება იყოს ათეროსკლეროზის, თანდაყოლილი პათოლოგიის, კოკაინის მოხმარების, ტრამვის, ანთების და სისხლძარღვზე გაზრდილი სტრესის შედეგი. ანევრიზმის ზომა შეიძლება მერყეობდეს 2მმ-დან 3სმ-მდე. ანევრიზმა შეიძლება იყოს ერთი, თუმცა ერთზე მეტი ანევრიზმა გვხვდება შემთხვევათა 20%-25%-ში. იგი შეიძლება იყოს უნი ან ბილატერალური. ანევრიზმის გახეთქვის ალბათობა განსაკუთრებით მაღალია 50-59 წლის პოპულაციაში. მენოპაუზის შემდგომი პერიოდის ქალებში ეს რისკი ოდნავ მაღალია მამაკაცებთან შედარებით.

პათოფიზიოლოგია

აღინიშნება რამდენიმე პათოლოგიური მექანიზმი, კერძოდ გენეტიკური, შექნილი (მაგ. ჰიპერტენზია) და თანდაყოლილი ფაქტორების კომბინაცია. სისხლძარღვის კედელში ზიანდება მრავალი შრე. ენდოთელური შრე თხელდება. შიდა ელასტიკური ლამინარული შრე არ ფიქსირდება ან დანანევრებულია და მედიალური ნაწილის კუნთოვანი შრე მთავრდება ანევრიზმაზე. ხდება ანთებითი უჯრედების მობილიზება, რაც იწვევს აპოპტოზს და სისხლძარღვის კედლის მოდელირებას. ათეროსკლეროზული ცვლილებებიც აღმოჩენილია. ანევრიზმა ყალიბდება კედელზე ჰემოდინამიური და კედლის გაჭიმვის სტრესის და დინების ტურბულენტობის გამო, კერძოდ ბირფურკაციების ადგილზე (ასეთი ადგილი Willis - ვილისის წრის მახლობლად, ვერტებრობაზილარულ არტერიებში ან კაროტიდულ არტერიულ სისტემაში). ვლინდება ძირითადი დაავადების სიმპტომები. ჰიპერტენზია და გარკვეული შემაერთებელქსოვილოვანი პათოლოგიები, რაც ვლინდება უჯრედგარე მატრიქსის დარღვევებით, ხელს უწყობს ანევრიზმის ფორმირებას. ანევრიზმის კლასიფიცირება შეიძლება მოხდეს მათი ფორმისა და ტიპის მიხედვით.

ტომრისებრი ანევრიზმა (berry - კენკროვანი ანევრიზმა) ხშირად ვლინდება (დაახლოებით პოპულაციის 2%-ში) და წარმოადგენს არტერიული კედლის მედიაში თანდაყოლილი ცვლილებების შედეგს, რომლის დროსაც იკარგება გლუვი კუნთოვანი უჯრედები, ვლინდება ანთება, ყალიბდება თრომბი და მიმდინარეობს დეგენერაციული ცვლილებები. ტომრისებრი ფორმა ზომაში მატულობს დროთა განმავლობაში. იგი შეიძლება იყოს 1) მრგვალი ფორმის ვიწრო შემაერთებელი ღეროთი დაკავშირებული ძირითად არტერიასთან, 2) ფართო ფეხის მქონე, ღეროს გარეშე ან 3) ცილინდრული ფორმის. ტომრისებრი ანევრიზმები იშვიათია ბავშვთა ასაკში; მათი მთლიანობის დარღვევის ან მათ ფონზე სისხლდენის რისკი მაქსიმალურია 20-25 წლის ასაკში.

თითისტარისებრ (გიგანტური ანევრიზმა) ანევრიზმას, დეფინიციის მიხედვით, მიეკუთვნება ანევრიზმები 25 მმ-ზე მეტი დიამეტრით, რაზეც მოდის ინტრაკრანიალური ანევრიზმების 5%-მდე. ეს ანევრიზმები ვითარდება დიფუზური არტერიოსკლეროზული ცვლილებების ფონზე და უფრო ხშირად ვლინდება ბაზილარულ ან შიდა საძილე არტერიების ტერმინალურ ნაწილებში. ისინი მოქმედებენ როგორც სივრცის შემავსებელი დაზიანებები და ხშირად ვლინდებიან როგორც იშემიური ინსულტი. მიკოზური (mycotic) ანევრიზმები იშვიათია და წარმოადგენს ბაქტერიული, ემბოლური (მაგ. დაკავშირებული ენდოკარდიტთან) გენეზის არტერიიტის შედეგს; ასეთი ანევრიზმები არ არის ხშირი. ტრამფული (დისექციური) ანევრიზმები წარმოადგენენ კედლის გათხელების შედეგს და ყალიბდება მოტეხილობის ხაზით, გამჭოლი მასის ზემოქმედებით ან ნეიროქირურგიული ან ვიზუალიზაციური (მაგ., ანგიოგრაფია) პროცედურების შემდეგ.

რა ინვესს ანევრიზმის გასკდომას უცნობია. ანევრიზმა სკდება თხელ ნაწილში, ხშირად ბიფურკაციის ადგილზე და ინვესს ჰემორაგიას სუბარაქნოიდულ სივრცეში (სუბარაქნოიდული ჰემორაგია) სწრაფი გავრცელებით, ინვესს ლოკალური ცვლილებებს თავის ტვინის ქერქში და ნერვების და არტერიების ფოკალურ გაღიზინებას. კომპრესიის გამო, სისხლდენა წყდება ფიბრინ-თრომბოციტული საცობის წარმოქმნით გამსკდარ ადგილზე. სისხლი განიცდის რეაბსორბციას არაქნოიდული ხაოების საშუალებით 3 კვირის განმავლობაში.

კლინიკური გამოვლინება

ანევრიზმა ხშირად ასიმპტომურია. აუტოფსია ჩატარებული ადამიანების 5%-ს უდგინდება ერთი ან მეტი ინტრაკრანიალური ანევრიზმა. კლინიკური გამოვლინება ხდება კრანიალურ ნერვებზე ზეწოლის შემდეგ, თუმცა სიმპტომები მრავალფეროვანია გამომდინარე ანევრიზმის ლოკაციიდან და ზომიდან. ყველაზე უფრო ხშირად, კრანიალური ნერვების III, IV, V და VI ნერვები ზიანდება. სამწუხაროდ ყველაზე ხშირი გამოვლინება უკავშირდება ანევრიზმის გასკდომას და მწვავე სუბარაქნოიდულ ჰემორაგიას, ინტრაცერებულ ჰემორაგიას ან ორივეს ერთად.

გამოკვლევა და მკურნალობა

სისხლდენამდე დიაგნოზის ვერიფიცირება ხდება არტერიოგრაფიის საშუალებით. ინტრაკრანიალური ანევრიზმები შეიძლება შემთხვევით იქნას აღმოჩენილი სულ სხვა მიზეზით ჩატარებული CT ან MRI კვლევის დროს. სუბარაქნოიდული ან ინტრაცერებრული ჰემორაგიის შემდეგ ანევრიზმის დადგენა ხდება კლინიკური მანიფესტაციის, ანამნეზის ან ვიზუალური კვლევების საშუალებით. ანევრიზმის მოდიფიცირებადი რისკ-ფაქტორებია სიგარეტის წევა, ალკოჰოლის მოხმარება და ჰიპერტენზია. ინტრაკრანიალური ანევრიზმის მკურნალობა მოიაზრებს მედიკამენტურს (მაგ. ჰიპერტენზიის კონტროლი) და ქირურგიულს (მაგ. მიკროვასკულური კლიპირება ან ენდოვასკულური კოილების ჩაყენება). ანევრიზმის გასკდომის 50%-ში აღინიშნება სიკვდილობა, ხოლო გადარჩენილ 50%-ს უვლინდება უუნარობა და ხშირად მძიმე უუნარობა.

ვასკულური მალფორმაციები

ვასკულური მალფორმაციები არის იშვიათი, თანდაყოლილი ვასკულური დაზიანებები რომლებიც ჩვეულებრივ სპორადულად ვლინდება. არტერიოვენური მალფორმაციები (AVM) არის დილატირებული სისხლძარღვოვანი მასა არტერიებსა და ვენურ სისტემებს შორის (არტერიოვენური ფისტულა), რაც ხასიათდება კუნთოვანი შრის ნაკლებობით და ამ სისტემებს შორის კაპილარული ქსელის არარსებობით. მალფორმაციები ინვესს ჰემორაგიულ ინსულტს, ეპილეფსიას, ქრონიკული თავის ტკივილს ან ფოკალურ ნევროლოგიურ დეფიციტს.

ოთხი სახის ვასკულური მალფორმაცია ვლინდება: არტერიოვენური მალფორმაცია, კავერნოზული ანგიომა, კაპილარული ტელეანგიექტაზიები და ვენური ანგიომა. მათი მთლიანობა როგორც წესი ირღვევა სიცოცხლის მეორე და მესამე დეკადაში. კავერნული ანგიომები (მალფორმაციები) წარმოადგენს სისხლძარღვების ხშირ სინუსოიდულ ერთობას გაბნეულს თავის ტვინის ქსოვილში. ისინი იშვიათად რთულდება ჰემორაგიით და განაპირობებს ჰემორაგიული

ინსულტების 2%-4%-ს. კაპილარული ტელანგიექტაზიები არის კაპილარების გაფართოებები გაბნეული აქა-იქ ღრმად ნორმალურ თავის ტვინის ქსოვილში, კერძოდ კი ტვინის ღეროში; ჰემორაგია იშვიათია. აღნიშნული ვასკულური მელფორმაციები ასოცირდება Rendu-Osler-Weber-ის სინდრომთან (AVM სხეულის სხვადასხვა ადგილებში). ვენური ანგიომა, ყველაზე უფრო ხშირი ვასკულური მალფორმაცია დაფიქსირებული აუტოფსიის შემთხვევათა 3%-ში, წარმოადგენს ვენური სისტემის განვითარების ანომალიას წარმოშობილს მეორადად განვითარების შეწყვეტის ფონზე. ამ შეწყვეტის შედეგად ყალიბდება პრიმიტიული ემბრიოგენული ვენები რადიალური ფორმით, რომელიც კვებავს ცენტრალურ ვენას. ჰემორაგიების ამ მალფორმაციების ფონზე იშვიათია.

პათოფიზიოლოგია

AMV არის განვითარების ანომალიები, რომლებიც წარმოადგენს სისხლძარღვების ემბრიონული ფორმების დონეზე გაჩერების შედეგს. სისხლძარღვები არის თხელი და ხასითდება კომპლექსური ზრდითა და რემოდელირებით (სურათი 18.15). მათი ზომა სხვადასხვაგვარია. არტერიული სისხლის პირდაპირი გადასროლა ვენურ ქსელში არტერიული წნევის შემცირების გარეშე, ზრდის გასკდომის რისკს. ერთი ან რამდენიმე არტერია შეიძლება კვებავდეს AVM-ს, და დროთა განმავლობაში, ხდება მათი გადაგვარება ღრუდ და ვლინდება დილატაცია. ზომიერი-დიდი ზომის AVM-ის ფონზე საკმარისი რაოდენობით სისხლის შუნტირება ხდება მალფორმაციაში, რაც აზიანებს მიმდებარე ქსოვილის ადექვატურ პერფუზიას.

სურათი 18.15 სისხლძარღვოვანი მალფორმაცია



კლინიკური გამოვლინება

AVM-ის მქონე ინდივიდების 20% ხასიათდება ქრონიკული, არამკვეთრი თავის ტკივილით და ზოგ შემთხვევაში შაკიკით. ინდივიდების 50%-ს აღენიშნება გულყრა. დანარჩენ 50%-ს უვლინდება ინტრაცერებრული, სუბარაქნოიდული ან სუბდურული ჰემორაგია პროგრესირებად ნევროლოგიურ დეფიციტთან ერთად. AVM-დან სუბარაქნოიდულ სივრცეში სისხლდენა იწვევს ისეთივე კლინიკური სიმპტომატიკის გამოვლინებას, როგორც აღინიშნება გამსკდარი ანევრიზმის შემთხვევაში. თავის ტვინის ქსოვილში სისხლდენის შემთხვევაში, ფოკალური ნიშნები პროგრესირებს დროის მცირე მონაკვეთში. ინდივიდების 10%-ს უვლინდება ჰემიპარეზი ან სხვა ფოკალური სიმპტომატიკა. ჰემიპარეზი ჩვეულებრივ გამოწვეულია კომპრესიით ან მთლიანობის დარღვევით. შემთხვევის გამოვლინებისას არაკომუნიკაციური ჰიდროცეფალია ვითარდება დიდი ზომის AVM-ის ფონზე, რომელიც ვრცელდება პარაკუქოვან სივრცეზეც. AVM-ზე მოდის უეცარი სიკვდილის 1%.

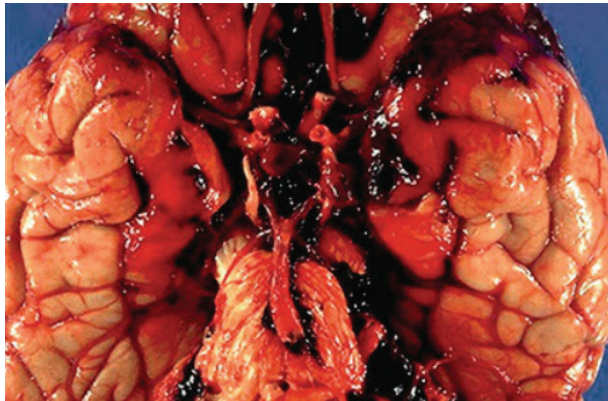
გამოკვლევა და მკურნალობა

საძილე არტერიებზე, კისერზე სისტოლური შუილი, მასტოიდური პროცესი ან (ახალგაზრდა ინდივიდებში) თვალის კაკლის ცვლილებები წარმოადგენს AVM-ის მნიშვნელოვან დიაგნოსტიკურ ნიშნებს. დიაგნოზის დაზუსტება ხდება CT-ის ან MRI-ს საშუალებით, შემდგომ ამ კვლევებს დაემატა ბირთვულ მაგნიტური ანგიოგრაფია (MRA). მკურნალობა მოიცავს ქირურგიულ ჩარევას, ენდოვასკულურ ემბოლიზაციას ან რადიოთერაპიას.

სუბარაქნოიდული ჰემორაგია

სუბარაქნოიდული ჰემორაგია (SAH) ეს არის დაფექტური ან დაზიანებული ვასკულური ქსელიდან სისხლის გამოსვლა სუბარაქნოიდულ სივრცეში (სურათი 18.16). SAH-ის რისკი აღენიშნებათ ინტრაკრანიალური ანევრიზმის, ინტრაკრანიალური არტერიოვენური მალფორმაციის, ჰიპერტენზიის, SAH-ის ოჯახური ანამნეზის და თავის დაზიანების მქონე ინდივიდებს. სუბარაქნოიდული ჰემორაგიები ხშირად განკურნებადია, განსაკუთრებით ინტრაკრანიალური ანევრიზმის ფონზე. სხვა რისკ ფაქტორები მოიცავს ჭარბად ალკოჰოლის მოხმარებას, სიგარეტის წევას, ანტიკოაგულანტების გამოყენებას და ორალური კონტრაცეპტივების მოხმარებას. სიკვდილობა 50%-მდეა და გადარჩენილთა ერთ მესამედს ესაჭიროება მხარდამჭერი მოვლა. SAH ხშირად, განსაკუთრებით ინტრაკრანიალური ანევრიზმის მთლიანობის დარღვევისას ხდება.

სურათი 18.16 სუბარაქნოიდული ჰემორაგია



პათოფიზიოლოგია

სისხლძარღვიდან გამოყოფისას სისხლი გადის სუბარაქნოიდულ სივრცეში. როდესაც სისხლძარღვის მთლიანობა ირღვევა, წნევის ზემოქმედებით სისხლი გაედინება სუბარაქნოიდულ სივრცეში. ამის ხარჯზე იზრდება ინტრაკრანიალური მოცულობა, განსაკუთრებით ღიზიანდება ნევროლოგიური ქსოვილი და მენინგეალური გარსი და ყალიბდება ანთებითი რეაქცია. ამასთან, სისხლის გარსი შემოეხვევა ნერვების ფუძეს, ავსებს არაქნოიდულ გრანულაციებს (ირღვევა CSF რეაქსორბცია). ICP სწრაფად მატულობს დიასტოლურის სიდიდემდე. ICP უბრუნდება სანყის მაჩვენებელს მიახლოებით 10 წუთში. სისხლის დინების თვითრეგულაცია ირღვევა და ხდება სისტოლური წნევის კომპენსატორული მატება. გავრცობადი ჰემატომა მოქმედებს როგორც სივრცის ამომვსები მასა, რაც იწვევს თავის ტვინის ქსოვილზე ზეწოლას და მის გადანაცვლებას IICP-ისთან, დაქვეითებულ ცერებრალური პერფუზიულ წნევასთან, დაქვეითებულ ცერებრალურ სისხლის დინებასთან, ჰემატოცენტრალური ბარიერის დარღვევასთან, თავის ტვინის შეშუპებასთან, ანთებასთან და უჯრედულ კვდომასთან ერთად. მეორადი თავის ტვინის დაზიანება შეიძლება ისევე გამოიხატოს როგორც ეს ხდება TBI-ის შემთხვევაში.

მოგვიანებითი ცერებრული იშემია (DCI), პროგრესული ნევროლოგიური გაუარესების სინდრომი, ასოცირდება ცერებრული არტერიის ვაზოსპაზმთან. სუბარაქნოიდული ჰემორაგიის მქონე ინდივიდების 40%-60%-ს უვლინდება ვაზოსპაზმი ძირითადად მიმდებარე, ზოგჯერ კი

არამიმდებარე სისხლძარღვებში. ვაზოსპაზმი შეიძლება გამოვლინდეს ლეიკოციტ-ენდოთელური უჯრედების ურთიერთქმედების ან ანთების ვაზოაქტიური სუბსტანციების ეფექტების (მაგ. კალციუმი, პროსტაგლანდინები, სეროტონინი, კატექოლამინები, ენდოთელინ-1) სუბარაქნოიდული სივრცის სისხლძარღვებზე ზემოქმედების გამო. შეშუპება, მედიალური ნეკროზი და სისხლძარღვების შიდა შრის პროლიფერაცია იქნა დაფიქსირებული. ვაზოსპაზმი იწვევს ცერებრული სისხლის მიმოქცევის დაქვეითებას, იშემიას და შესაძლოა ინფარქტსაც და შეიძლება მოგვიანებითი იშემიური დაზიანებაც და სიკვდილიც გამოიწვიოს ჰემორაგიის განვითარებიდან 3-14 დღის შემდეგ.

კლინიკური გამოვლინება

ადრეული გამოვლინება უკავშირდება სისხლძარღვებიდან გამოჟონვას და ვლინდება ეპიზოდური სიმპტომებით. ეს სიმპტომები თავის ტკივილი, მენტალური სტატუსის ან ცნობიერების დონის ცვლილება; გულისრევა ან ლებინება; და ფოკალურ ნევროლოგიური დეფიციტი, როგორცაა მხედველობითი ან მეტყველებითი დარღვევები, კრანიალური ნერვის დამბლა ან კისრის რიგიდობა. გამსკდარი სისხლძარღვი განაპირობებს უეცრად განვითარებულ გულისფრიალს, თავის ტკივილს „აფეთქებას“ გულისრევასთან და ლებინებასთან ერთად, მხედველობის დარღვევებს, მოტორულ დეფიციტს და ICP-ის მნიშვნელოვან მატებასთან დაკავშირებულ ცნობიერების კარგვას. ხშირად ვლინდება მენინგეალური გაღიზიანებისა და ანთების ნიშნები, რაც გამოიხატება კისრის რიგიდობაში (nuchal rigidity), ფოტოფობიაში, მხედველობის გაღებობაში, გაღიზიანებადობაში, მოუსვენრობაში და დაბალი ინტენსიობის ცხელებაში. კერნიგის დადებითი ნიშანი (მუხლის და მენჯ-ბარძაყის სახსარში გაშლა და შემდეგ მუხლში მოხრა, რაც იწვევს ტკივილს უკან ზურგის და კისრის არეში) და ბრუდინსკის დადებითი ნიშანი (კისრის პასიური მოხრის ფონზე კისრის ტკივილის გამოვლინება და რიგიდობის გაზრდა) შეიძლება აღინიშნებოდეს. ლოკალური ნიშნები არ ვლინდება თუკი სისხლი სრულად ავსებს სუბარაქნოიდულ სივრცეს. ჰიპონატრემია ხშირია და უკავშირდება თავი ტვინში მარილოვან სიჭარბეს ან არაშესაბამის ანტიურეზული ჰორმონის გამოყოფის სინდრომს. რამდენიმე შკალა იქნა შემუშავებული SAH-ის გრადაციისთვის. ერთ-ერთი ყველაზე ხშირად გამოყენებადია ჰანტი და ჰესის შეფასების სისტემა GCS-სთან კომბინაციაში. ჰანტი და ჰესის შეფასების სისტემა ეფუძნება კლინიკური გამოვლინების აღწერას. ხელახალი სისხლდენის რისკს უკავშირდება გაზრდილი სიკვდილობა (70%-მდე). ყველაზე მაღალი რისკით ხასიათდება SAH-ის განვითარებიდან პირველი 6 საათი, თანაც მაღალი სისტოლური წნევის და ჰანტი და ჰესის შეფასების სისტემით უფრო მაღალი მაჩვენებლის (III-IV), ანევრიზმის უფრო დიდი ზომის (>10 მმ) და უკანა დიდი ჰემატომის ფონზე. ხელახალი სისხლდენის გამოვლინება შეიძლება იყოს უეცრად სისხლის წნევის და ICP-ის მატება, ნევროლოგიური სტატუსის გაუარესებასთან ერთად.

გულყრა ვლინდება SAH-ის შემთხვევების 25%-ში. ყალიბდება გრანულაციური ქსოვილი და მენინგეალური გარსის ნაწიბური, რასაც მოჰყვება CSF-ის უკუშენთვის დარღვევა საბოლოოდ მეორადი ჰიდროცეფალიის განვითარებით შემთხვევათა 20%-ში. ჰიპოთალამური დისფუნქცია გამოვლენილი ჰიპონატრემიით და ECG ცვლილებებით ხშირია.

გამოკვლევა და მკურნალობა

SAH-ის მკურნალობა ეყრდნობა კლინიკურ გამოვლინებას, ვიზუალურ კვლევებს და CSF-ის შეფასებას. მკურნალობა მიმართულია ICP-ის კონტროლის, ცერებრული პერფუზიული წნევის გამოუჯობესების, იშემიის და ნერვული ქსოვილის ჰიპოქსიის პრევენციის და ხელახალი სისხლდენის ეპიზოდების თავიდან აცილებისაკენ. ქირურგიული ჩარევის საჭიროება დგება ხშირად, რაც მოიცავს ანევრიზმის ქირურგიულ კლიპირებას და კოილინგით ანევრიზმის ენდოვასკულურ დახურვას. ნიმოდიპინი (კალციუმის არხის ბლოკერი) გამოიყენება ვაზოსპაზმის პრევენციისთვის, ხოლო მაგნიუმის, ფოსფოდისფორაზა 3 ინჰიბიტორების და თერაპიული ჰიპოთერმიის ეფექტების შეფასება ეხლა მიმდინარეობს. მკურნალობის გზამკვლევები შემუშავებულია მკურნალობის წარსამართად.

თავის ტკივილის პირველადი სინდრომები

თავის ტკივილი ხშირი ნევროლოგიური დარღვევაა და ჩვეულებრივ კეთილთვისებიანია. თუმცა, ის შეიძლება ასოცირდებოდეს სერიოზულ დაავადებასთან, როგორცაა თავის ტვინის სიმსივნე, მენინგიტი, გიგნატურ უჯრედოვანი არტერიიტი და ცერებროვასკულური დაავადება (მეორადი თავის ტკივილი). პირველადი თავის ტკივილის სინდრომებიდან აქ განხილულია ქრონიკული ტკივილი, შექცევადი ტიპის და არ უკავშირდება სტრუქტურულ დარღვევებს ან სისტემურ დაავადებას შაკიკის, კლასტერული თავის ტკივილის, პაროქსიზმული ჰემიკრანიის და დაჭიმული თავის ტკივილის ჩათვლით.

შაკიკი

შაკიკი ეს არის ეპიზოდური ნევროლოგიური დარღვევები რომელიც ვლინდება თავის ტკივილით და მისი ხანგრძლივობა 4-72 საათია. მისი დიაგნოსტიკა ხდება ორ ძირითად მახასიათებელზე დაყრდნობით: უნილატერალური თავის ტკივილი, ტალღისებურად მიმდინარე ტკივილი, აქტივობასთან დაკავშირებით ტკივილის გაუარესება და საშუალო ან მძიმე ინტენსივობის ტკივილი; და შემდეგიდან თუნდაც ერთი მახასიათებლის თანაარსებობისას ზემოაღნიშნულ ტკივილთან: გულისრევა და/ან ღებინება ან ფონოფობია და ფოტოფობია. შაკიკი კლასიფიცირდება როგორც 1) შაკიკი ვიზუალურ, სენსორულ ან მოტორულ აურასთან ერთად და უფრო ხშირად კი 2) შაკიკი აურის გარეშე (ყველაზე უფრო ხშირად) და 3) ქრონიკული შაკიკი.

შაკიკი უვლინდება ქალების 18%-ს, მამაკაცების 6%-ს და ბავშვების 10%-ს აშშ-ში. ხშირად ინდივიდებს აღენიშნებათ შაკიკის ოჯახური ანამნეზი. ქალებში ის უფრო ხშირად ვლინდება მენსტრუაციის წინ ან მენსტრუაციის დროს და მცირდება ფეხმძიმობის და მენოპაუზის შემთხვევაში. ესტროგენების და პროგესტერონის ციკლური ცვალებადობა შეიძლება იყოს შაკიკის შეტევის გამწვავები მექანიზმი.

შაკიკს იწვევს მრავლობითი გენეტიკური და გარემო ფაქტორების კომბინაცია. შაკიკის მქონე ინდივიდებს აღენიშნებათ ეპილეფსიის, დეპრესიის, შფოთვითი სინდრომის, კარდიოვასკულური დაავადების და იმემიური ინსულტის მომატებული რისკი. შაკიკის მქონე ინდივიდებს სავარაუდოდ უნდა ჰქონდეთ გენეტიკურად დეტერმინირებული დაბალი ზღურბლი გამწვავ ფაქტორებთან მიმართებაში. გამწვავი ფაქტორები შეიძლება იყოს ენდოგენური ფაქტორები (მაგ. ძილის დარღვევა [დაღლილობა ძილის დროს ან ჭარბი ძილი], გამოტოვებული კვება, გადატვირთვა, ამინდის ცვლილება, სტრესი ან სტრესისგან დასვენება, ჰორმონული ცვლილებები [როგორცაა მენსტრუალური ციკლი], ჭარბი აფერენტული სტიმულირება [კაშკაშა სინათლე, მკვეთრი სუნნი], და ქიმიკატები [ალკოჰოლი ან ნიტრატები]).

შაკიკის პათოფიზიოლოგიური საფუძველი კომპლექსურია და კარგად იდენტიფიცირებული არ არის. თუმცა მასთან ასოცირდება თავის ტვინის მეტაბოლური და სისხლის ნაკადის ცვლილებები. მიმდინარე თეორიები მიუთითებს ნევროლოგიურ, ვასკულურ, ჰორმონულ და ნეიროტრანსმიტერულ კომპონენტებზე. შაკიკის აურა ასოცირდება კორტიკალურ გავრცელებულ დეპრესიასთან (CSD). CSD არის სპონტანური, გლიური და ნეირონული დეპოლარიზაციის თვითგავრცელების ტალღა, რომელიც იწვევს ჰიპერაქტიულობას რაც იწყება კეფის არეში და ვრცელდება ქერქში. CSD იწვევს თავის ტკივილის ფაზას ნეიროტრანსმიტერების გამოთავისუფლებით, რაც ააქტივებს ტრიგემინულ ვასკულურ სისტემას (კრანიული ნერვი V აფერენტული პროექცია), იწვევს მაგარი გარსის (dural) სისხლძარღვების ვაზოდილატაციის სტიმულირებას, ანთების გააქტიურებას, პერიფერიული და ცენტრალური ტკივილის რეცეპტორების სენსიბილიზაციას (ჰიპერსენსიბილიზირებული ტკივილი) და ტვინის ღეროს და წინა ტვინის (რომელიც ახდენს ტკივილის მოდულირებას) აქტივაციას. ანთებითი მედიატორების გამოთავისუფლება სტერილური მენინგეალურ ანთებასთან და სისხლძარღვების შეშუპებასთან ერთად შეიძლება იყოს შაკიკის ტკივილის მნიშვნელოვანი კომპონენტი. სისხლძარღვების დილატაცია არ არის საკმარისი ფაქტორი შაკიკის ტკივილის გამოსავლენად. კალციტონინ გენ-დამოკიდებული პეპტიდი (CGRP) გამოთავისუფლებული ტრიგემინული ვასკულური სისტემით კავშირშია შაკიკის ტკივილთან. მექანიზმი ნათელი არ არის, თუმცა CGRP ანტაგონისტების საშუალებით შესაძლებელია თავის ტკივილის პრევენცია. გლუტამატის (აგზნებითი ნეიროტრანსმიტერი)

კონცენტრაცია მატულობს და 5-ჰიდროქსიტრიპტამინის (5-HT, სეროტონონი) კონცენტრაცია ქვეითდება. 5-HT იწვევს ვაზოკონსტრიქციას და მოქმედებს CGRP-ის სანინაალმდეგოდ. შედეგად, 5HT(1B/1D) რეცეპტორის აგონისტები (მაგ., ტრიპტანები) და CGRP რეცეპტორები და გლუტამატის რეცეპტორის ანტაგონისტები გამოიყენება მძიმე შაკიკის მწვავე პერიოდების მკურნალობისას.

შაკიკის შეტევის კლინიკური ფაზებია:

1. წინამორბედი ფაზა: ინდივიდების ერთ მესამედს აღნიშნება წინამორბედი სიმპტომები აურამდე ან თავის ტკივილამდე რამდენიმე საათით ან დღით ადრე. აღნიშნული სიმპტომები შეიძლება მოიცავდეს დაღლას, გაღიზიანებადობას, კონცენტრაციის უნარის დაკარგვას, კისრის დაჭიმულობას და საკვებისადმი ლტოლვას.
2. შაკიკის აურა: ინდივიდების ერთ მესამედს უვლინდება აურასთან დაკავშირებული სიმპტომები გარკვეული პერიოდით ადრე და აურის ხანგრძლივობა შეიძლება ერთ საათამდე გაგძელდეს. სიმპტომები შეიძლება უკავშირდებოდეს მხედველობით, მგრძობელობით და მოტორულ მახასიათებლებს. არ ვლინდება ფოკალური ნევროლოგიური სიმპტომები აურის გარეშე შაკიკის დროს.
3. თავის ტკივილის ფაზა: ჩვეულებრივ ტკივილი იწყება ცალ მხარეს და ვრცელდება მთელი თავის არეში. თავის ტკივილს შეიძლება თან ახლდეს სისუსტე, გულისრევა და ღებინება ან თავბრუსხვევა. თავის ნებისმიერი შეხებისას ვლინდება ჰიპერსენსიბილიზაცია. სიმპტომები შეიძლება გაგრძელდეს 4-72 საათის განმავლობაში (ჩვეულებრივ 24 საათი).
4. გაჯანსაღების ფაზა: გაღიზიანებადობა, სისუსტე და დეპრესია შეიძლება გაგრძელდეს შეტევის მოხსნიდან საათების ან დღეების განმავლობაში.

შაკიკის დიაგნოზი ისმება სამედიცინო ანამნეზიდან და ფიზიკალური გასინჯვიდან. დიფერენცირებული დიაგნოზი დასტურდება გამოსახულებითი კვლევითა და EEG-ის საშუალებით. ფუნქციური ნეიროგამოსახულებითი და გენეტიკური კვლევები მნიშვნელოვანია შაკიკის შეტევის მექანიზმების დასადგენად. შაკიკის მართვა მოიცავს გამშვები მექანიზმების თავიდან აცილებას (მაგ., დაბნელებული ოთახი, ყინულის გამოყენება). მწვავე შაკიკის დროს ძილმა შეიძლება გარკვეული შეღავათი მისცეს ადამიანს. მკურნალობის დროს ფარმაკოლოგიური მართვა და შაკიკის პრევენცია უნდა მოხდეს ინდივიდუალურად. ტრანსკუტანეული ელექტრული სტიმულაციის ინსტრუმენტი უზრუნველყოფს ტრიგემინულ ნეიროსტიმულაციას რომელიც დამტკიცებულია Food and Drug Administration-ის მიერ როგორც შაკიკის პრევენციის საშუალება.

ქრონიკული შაკიკი ჩვეულებრივ იწყება როგორც შაკიკის ეპიზოდი რომლის სისშირეც მატულობს დროთა განმავლობაში. ქრონიკული შაკიკი ვლინდება თვეში მინიმუმ 15 დღის განმავლობაში (შეიძლება გამოვლინდეს ყოველ დღე ან თითქმის ყოველ დღე) სამი თვის პერიოდში. ქრონიკული შაკიკი ასოცირდება შაკიკის სამკურნალოდ ანალგეტიკების ჭარბად გამოყენებასთან, სიმსუქნესთან და კოფეინის ინტენსიურად გამოყენებასთან (ზოგჯერ უნოდებენ მოხსნის თავის ტკივილი). მკურნალობა არის ეპიზოდური შაკიკის მკურნალობის მსგავსი. ბოტულინის ტოქსინის A-ს ინექციები დამტკიცებულია როგორც ქრონიკული შაკიკის პრევენციული საშუალება. მედიკამენტური მკურნალობისადმი მდგრადი ქრონიკული შაკიკის მქონე ინდივიდები უნდა შეფასდნენ ინტრაკრანიალ ჰიპერტენზიასთან მიმართებაში (პაპილედემის გარეშე) და სინუსის ვენური სტენოზის ალბათობასთან მიმართებაში.

კლასტერული თავის ტკივილი

კლასტერული თავის ტკივილი წარმოადგენს იშვიათი დარღვევების ჯგუფს მიკუთვნებულს ტრიგემინულ აუტონომიურ ცეფალგიასთან. ის ვლინდება თავის ერთ ნაწილში და უფრო მეტად მამაკაცებში, 20-50 წლის პოპულაციაში. ტკივილი შეიძლება გამოვლინდეს სხვადასხვა ადგილებში და არის მძიმე, მჭრელი და გამჭოლი. ეს იშვიათი ტიპის თავის ტკივილი ვლინდება კლასტერის სახით (დღეში რვა შეტევამდე) და გრძელდება რამდენიმე წუთს ან საათს მთელი დღის განმავლობაში, რასაც მოჰყვება ხოლმე სპონტანური რემისიის ხანგრძლივი პერიოდები. კლასტერულ თავის ტკივილს აქვს ეპიზოდური და ქრონიკული სახე, განსაკუთრებული სიძლიერით და ხანმოკლეობით. თუკი შეტევების კლასტერი უფრო ხშირად ვლინდება მდგრადი რემისიების

გარეშე, ისინი კლასიფიცირდება როგორც ქრონიკული კლასტერული თავის ტკივილი (შემთხვევათა 10%-20%). გამშვები მექანიზმები მსგავსია შაკიკის თავის ტკივილის მიზეზებისა.

ტრიგემინული აქტივაცია ვლინდება, მაგრამ მექანიზმი არ არის ცნობილი. ფუნქციური გამოსახულებით კვლევა მიუთითებს უკანა ჰიპოთალამუსისა და ტკივილის ნეირომატრიქსულ აქტივაციაზე ოპიოიდური სისტემის ჩართულობის ფონზე. ტკივილის პათოგენური მექანიზმი უკავშირდება ვაზოაქტიური პეპტიდის გამოთავისუფლებას და ნეიროგენული ანთების განვითარებას. ავტონომიური დისფუნქცია ხასიათდება სიმპათიკური აქტივობის დაქვეითებით და პარასიმპათიკური მომატებით. თავის ტკივილის შეტევა ჩვეულებრივ იწყება გამაფრთხილებელი ნიშნის გარეშე. ვლინდება უნილატერალური ტრიგემინული გავრცელება მძიმე ტკივილის იფსილატერალურ აუტონომიურ გამოვლინებასთან ერთად, დაზიანებულ მხარეს ცრემლდენის, იფსილატერალურ თვალზე ფტოზის და ცხვირის ლორწოვანის შეშუპების ჩათვლით. ტკივილი ხშირად გადაეცემა სახის შუა ნაწილისკენ და კბილებისკენ. პროფილაქტიკური მედიკამენტების და გამშვების მექანიზმების თავიდან აცილება გამოიყენება კლასტერული თავის ტკივილის მკურნალობისას. მწვავე შეტევა იმართება ჟანგბადით ინჰალაციის ფონზე, სუმატრიპტანის ან ინჰალაციური ერგოტამინის ადმინისტრირების და ნერვის სტიმულაციისას. ახალი მედიკამენტები ამჟამად კვლევის პროცესშია.

ქრონიკული პაროქსიზმული ჰემიკრანია (CPH) წარმოადგენს კლასტერული ტიპის თავის ტკივილს და ხასიათდება უნილატერალური თავის ტკივილით, ასოცირებული ავტონომიურ მახასიათებლებთან (ცრემლდენა ან რინორეა) თუმცა ხანმოკლე დროით (20-120 წუთი). რემისიის ფაზები ხშირად კიდევ უფრო მოკლეა. შეტევა ვლინდება მამაკაცებშიც და ქალებშიც და იწყება 30-40 წლის ასაკში. სიმპტომები კლასტერული თავის ტკივილის მსგავსია. როგორც კლასტერული თავის ტკივილის შემთხვევაშიც, აქაც განარჩევენ ეპიზოდურ და ქრონიკულ ფორმებს. პათოფიზიოლოგია მოიცავს სიმპათიკურ ჰიპერექტივობასთან დაკავშირებულ დარღვევებს, მაგრამ მექანიზმი განსხვავებულია კლასტერული თავის ტკივილის მექანიზმისგან - ტკივილის მოხსნა ეფექტურად ხდება ინდომეტაციით.

დაჭიმული თავის ტკივილი

დაჭიმული თავის ტკივილი (TTH) ყველაზე უფრო ხშირი მაგალითია რეკურენტული თავის ტკივილის. ის არ არის ვასკულური ან შაკიკისებრი ტკივილი, დაწყების საშუალო ასაკი სიცოცხლის მეორე ათწლეულია. როგორც წესი მსუბუქი-საშუალო ინტენსივობის ტკივილის შემთხვევაში ბილატერალური თავის ტკივილი ვლინდება თავის გარშემო მოჭერილობის ან თავზე ზენოლის შეგრძნებით. ტკივილის გამოვლენა ჩვეულებრივ თანდათანობითია. ეპიზოდური დაჭიმული თავის ტკივილი ვლინდება თავის განმავლობაში 15 დღეზე ნაკლებ პერიოდში და შეიძლება გაგრძელდეს რამდენიმე საათიდან რამდენიმე დღემდე. ის არ ძლიერდება ფიზიკური აქტივობის ფონზე და შეიძლება პროვოცირებული იქნას ძილის დარღვევებით (ინსომნია). ქრონიკული დაჭიმულობის თავის ტკივილი აღმოცენდება ეპიზოდური TTH-დან და ვლინდება თვეში მინიმუმ 15 დღე 3 თვის პერიოდში. ბევრ ენდივიდს ერთდროულად აღენიშნება დაჭიმულობის და შაკიკის ტიპის თავის ტკივილები.

ორივე ცენტრალური და პერიფერიული მექანიზმები არის ჩართული დაჭიმული თავის ტკივილის ფორმირებაში. ცენტრალური მექანიზმები სავარაუდოდ მოიცავს ტრიგემინული ნერვიდან ტკივილის ბოჭკოების ჰიპერმგრძობელობას, რაც იწვევს ცენტრალურ სენსიბილიზაციას ტვინის ლეროში დაღმავალი ინჰიბიტორული ტკივილის გზის დეფეციტთან ერთად. მიოფასციური გრძობითი აფერენტული ნაწილის პერიფერიული სენსიბილიზაცია შეიძლება განაპირობებდეს კუნთოვან ჰიპერმგრძობელობას და ქრონიკული TTH-ის განვითარებას. ადამიანებს თავის ტკივილი აღენიშნებათ ლოკალიზებულად და პერიკრანიალური კუნთების დაჭიმულობა.

მსუბუქი თავი ტკივილის მკურნალობისთვის გამოიყენება ყინული და უფრო მძიმე ტკივილის შემთხვევაში გამოიყენება ასპირინი ან სხვა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო მედიკამენტები. ქრონიკული TTH კარგად იმართება ტრიციკლური ანტიდეპრესანტებით და ქცევითი და მოსვენებითი თერაპიით. ზოგიერთი ინდივიდისთვის სარგებლის მომტანი არის ბოტულინის ტოქსინი A-ს ინექციები. ხანგრძლივი გამოყენება ანალგეტიკების და სხვა მედიკამენტების, როგორცაა მიორელაქსანტები, ანტიჰისტამინურები, ტრანქვილიზატორები, კოფეინი და ერგოტის ალკალოიდები, თავიდან უნდა იქნას აცილებული.

ცენტრალური ნერვული სისტემის ანთება და ინფექცია

CNS-ის ინფიცირება შეიძლება მოხდეს ბაქტერიით, ვირუსით, სოკოთი, პარაზიტით და მიკობაქტერიით. ინფექციის გამომწვევი მიკროორგანიზმები შეიძლება მოხდეს ნერვულ სისტემაში 1) არტერიული სისტემით გავრცელების გზით ან 2) ინფექციის სხვა ადგილიდან გავრცელების გზით. ნევროლოგიური ინფექციები იწვევს დაავადებას სხვადასხვა მექანიზმებით: პირდაპირი ნეირონული ან გლიური ინფექცია, მასობრივი დაზიანების ფორმირება, ანთება შემდგომი შეშუპებით, CSF-ის გზების შეწყვეტა, ნერვული ან ვასკულური დაზიანება და ნეიროტოქსინების სეკრეცია. იმუნური პროცესი იწვევს ანთებით რეაქციას.

სინდრომებია მწვავე და ქვემწვავე ბაქტერიული მენინგიტი, ეპიდურული და თავის ტვინის აბსცესი, ენცეფალიტი, პერიფერიული ნეიროპათია ან ნეიროსიფილისი, გამომდინარე ინფექციის გამომწვევი მიკროორგანიზმებიდან. ნიშნები და სიმპტომები ყალიბდება რადგან 1) მიკროორგანიზმი იჭრება და გროვდება ნერვული სისტემის ქსოვილში რითიც ცვლის ფუნქციას ან 2) ინფექციის საპასუხოდ ყალიბდება სხეულის ანთებითი პასუხი. CNS-ის ინფექციის კარდინალური ნიშნებია ცხელება, თავის ან ზურგის ტვივილი და გენერალიზებული ან ფოკალური ნევროლოგიური დისფუნქცია.

მენინგიტი

მენინგიტი ეს არის ანთება თავის ტვინის ან ზურგის ტვინის. ინფექციური მენინგიტი შეიძლება გამოწვეული იქნას ბაქტერიით, ვირუსით, სოკოთი, პარაზიტებით ან ტოქსინებით. ინფექცია შეიძლება იყოს მწვავე, ქვემწვავე ან ქრონიკული და პათოფიზიოლოგია, კლინიკური გამოვლინება და მკურნალობა განსხვავდება თითოეული ტიპის მიკროორგანიზმისთვის.

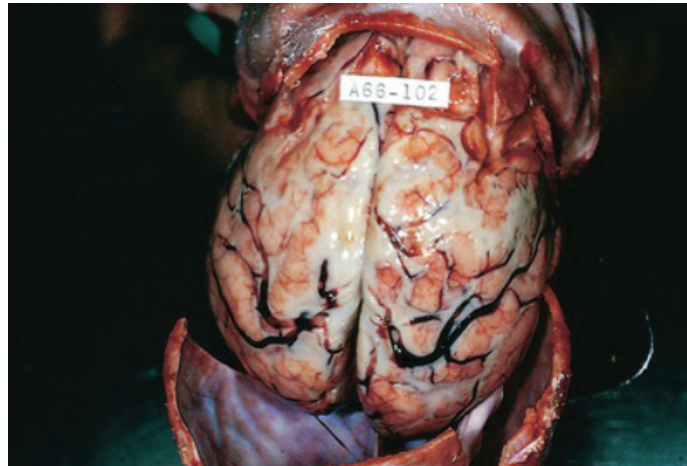
ბაქტერიული მენინგიტი

ბაქტერიული მენინგიტი უფრო მეტად არის რბილი გარსის და არაქნოიდული ხაოების სუბარაქნოიდული სივრცის, ვენტრიკულური სისტემის და CSF-ის ინფექცია. დაახლოებით 5-10 ადამიანს 100000 პოპულაციაზე უვითარდება ბაქტერიული მენინგიტი ყოველწლიურად. მენინგოკოკები (*Neisseria meningitidis*) და პნევმოკოკები (*Streptococcus pneumoniae*) ყველაზე ხშირი პათოგენებია. *S. Pneumoniae* რეზისტენტული შტამების მატება წარმოადგენს სერიოზულ პრობლემას მსოფლიოს მასშტაბით. მენინგოკოკების ექვს ქვეჯგუფს განარჩევენ: A, B, C, W-135, X და Y. შემთხვევების უმეტესობა არის სპორადული და ვლინდება უმეტესად 1 წელზე ნაკლები ასაკის ბავშვებში და მოზარდებში. ლოკალური აფეთქებები შეიძლება აღინიშნოს საერთო საცხოვრებლებში, სამხედრო ნაწილებში. ახალგაზრდა და 40 წელზე მეტი ასაკის ადამიანებში ძირითადად ვლინდება პნევმოკოკური მენინგიტები. წინასწარ განყოფილ ადინიშნული ინფექციისადმი ქმნის ოტიტი ან სინუსიტი (25%), იმუნოკომპრომიზებული სტატუსი (16%) და პნევმონია (12%). დაავადება ვრცელდება ჰაერნვეთოვანი და კონტაქტური გზით ნერწყვისა და სასუნთქი სისტემის ლორწოს საშუალებით (კოცნა, ხველა და ხვრინვა ან გაზიარებული თეთრეული, საკვები და სასმელი). მენინგოკოკური ბაქტერიის მატარებელთ არ უვლინდება მენინგიტი, მაგრამ სხვას გადასცემენ.

ბაქტერიული მენინგოკოკი და პნევმოკოკი შესუნთქვის შემდეგ ეწებება ცხვირხახის ეპითელიურ უჯრედებს სადაც ისინი თავს არიდებენ დამცველობითი იმუნურ სისტემის ზემოქმედებას, კვეთენ ლორწოვან ბარიერს, შედიან სისხლძარღვებში, მიემართებიან ცერებრალური სისხლძარღვებისკენ, კვეთენ ჰემატოენცეფალურ ბარიერს და აინფიცირებენ მენინგეალურ გარსებს. ბაქტერიები მრავლდება სუბარაქნოიდულ სივრცეში და ხდება დიდი რაოდენობით ნეიტროფილების სამიზნე. გამოთავისუფლებული ციტოტოქსიური ანთების აგენტები და ბაქტერიული ენდოტოქსინი ცვლის ჰემატოენცეფალურ ბარიერის გამავლობას, იწვევს ცერებრულ შეშუპებას და თავის ტვინის ქსოვილის დაზიანებას. ანთებითი ექსუდატი ასქელებს CSF-ს და ცვლის ნორმალურ CSF-ის დინებას თავის ტვინში და ზურგის ტვინში, ბლოკავს არაქნოიდულ ხაოებს და ხელს უწყობს ჰიდროცეფალიის განვითარებას. მენინგეალური უჯრედები ხდება შეშუპებული და კომბინირებული ექსუდატი და ედემატოზური უჯრედები ზრდის ICP-ის. გაჭედილ სისხლძარღვებს და თრომბებს შეუძლიათ სისხლის ნაკადის ბლოკირება, რაც კიდევ უფრო ზრდის

დაზიანებას (სურათი 18.17). ქერქის ნეირონები ასევე ავლენს გარკვეულ ცვლილებებს, მიკროგლიის და ასტროციტების რიცხვების გაზრდით. მწვავე ინფექციები ფულმინანტური პურპურა იშვიათი, ჰემორაგიული ინფარქტის სწრაფად პროგრესირებადი სინდრომია კანის და დისემინირებული ინტრავასკულური კოაგულაციის, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ორგანოების უკმარისობა, იშემიური ნეკროზი თითების და კიდურების ამპუტაციის საჭიროებით და სიკვდილი. ის გამოწვეული ბაქტერიული ენდოტოქსინით და ანთებითი ციტოკინებით.

სურათი 18.17 მწვავე ბაქტერიული ლეფტომენინგიტი



ბაქტერიული მენინგიტის კლინიკური გამოვლინება შეიძლება დაჯგუფდეს ინფექციური ნიშნების, მენინგეალური ანთების ნიშნების და ნევროლოგიური სიმპტომების მიხედვით. სისტემური ანთების კლინიკური გამოვლინება მოიცავს ცხელებას, ტაქიკარდიას და შემცივნებას. მენინგეალური გარსის გაღიზიანების კლინიკური გამოვლინება არის ძლიერი თავის ტკივილი, მძიმე ფოტოფობია, კისრის რიგიდობა და დადებითი კერნიგის და ბრუდზინსკის ნიშანი. ნევროლოგიური ნიშნები მოიცავს დაქვეითებულ ცნობიერებას, ფოკალურ ნევროლოგიურ დეფიციტს (როგორცაა ჰემიპარეზი/ჰემიპლეგია და ატაქსია) და გულყრას. გაღიზიანება და დაზიანება, გამოწვეული კრანიალი ნერვების გარსების ანთებით, ვლინდება შემდეგნაირად:

კრანიალი ნერვი II: პაპილედემა, სიბრმავე

კრანიალი ნერვები II, IV და VI: პტოზი, მხედველობის ველის დეფიციტი, დიპლოპია

კრანიალი ნერვი V: ფოტოფობია

კრანიალი ნერვი VII: სახის პარეზი

კრანიალი ნერვი VIII: სიყრუე. ტინიტუსი, ვერტიგო

კისრის რიგიდობა და ტკივილი და სავარაუდოდ თავის უკან გადაგდება, ასახავს სპინალური დამატებითი და კისრის სპინალური ნერვების გაღიზიანებას. ხშირად ლებინების ცენტრი ლიზინდება, ინვევს დაუოკებელ, ძლიერ ლებინებას. ცნობიერების არევა და რეაგირების დაქვეითება მიუთითებს კორტიკალურ ჩართულობაზე. მენინგოკოკური მენინგიტის შემთხვევაში, პეტექიური ან პურპურული გამონაყარი ვლინდება კანზე და ლორწოვან მემბრანებზე. რადგან ICP მატულობს, პაპილედემა შეიძლება განვითარდეს ცნობიერების დონის დაქვეითებასთან ერთად.

სწრაფი დიაგნოსტიკა, ანტიბიოტიკებით მკურნალობა და დამხმარე თერაპია მნიშვნელოვანია ავადობისა და სიკვდილობის გასაუმჯობესებლად ბაქტერიული მენინგიტის ფონზე. დექსამეტაზონით თერაპია იქნა დანერგილი როგორც დამხმარე სამკურნალო მიდგომა მოზრდილ პოპულაციაში პნევმოკოკური მენინგიტის სამართავად. დიაგნოზი ემყარება ფიზიკალურ გამოკვლევას, სისხლის ბაქტერიოლოგიურ კვლევას და ნაზოფარინგეალური ნაცხის და ანტიგენ კვლევის შედეგებს. CSF ანალიზი და კულტურები საჭიროა სოკოვანი მენინგიტის დიაგნოსტიკისთვის. სხვა დამხმარე საზომების შემუშავება შეიძლება იყოს ასევე საჭირო. სერიოზული

გართულებები სეპტიური შოკის, დისემინირებული ინტრავასკულური კოაგულაციის, ფულმინანტური პურპურის, და მრავლობითი ორგანული უკმარისობის ჩათვლით საჭიროებს ინტენსიურ მულტიდისციპლინურ მკურნალობას. ვაქცინაცია ხელმისაწვდომია მენინგოკოკური, პნევმოკოკური და ჰემოფილუს გრიპის მენინგიტის თავიდან ასაცილებლად.

ვირუსული მენინგიტი

ვირუსული მენინგიტი (ასეპტიური მენინგიტი) სავარაუდოდ იფარგლება მენინგეალური გარსით და გამომწვევის აღმოჩენა შეუძლებელი ხდება CSF-ის ტესტირების საფუძველზე. შემთხვევათა გამოვლენისთვის ხელსაყრელი პოპულაციები და წელიწადის დრო განისაზღვრება ვირუსის ტიპითა და ინდივიდის იმუნური სტატუსით. ვირუსული მენინგიტი ინვეს მრავალფეროვან სიმპტომებს და გამომწვევი შეიძლება იყოს მრავალნაირი ვირუსი.

ვირუსული მენინგიტის დროს, ვირუსი CNS-ს აღწევს ჰემატოგენური გზით. ვირუსი შედის თავის ტვინში პირდაპირი ან არაპირდაპირი გზით, ინფიცირებული მიგრირებადი ლეიკოციტების მეშვეობით და შემდეგ აინფიცირებს ვსკულურ ენდოთელურ უჯრედებს. ვირუსი შემდეგ აღწევს სუბარაქნოიდულ სივრცეში, რასაც მოჰყვება მენინგიტის განვითარება. იმუნური პასუხი განაპირობებს ანთებითი ციტოკინების გამოთავისუფლებას ჰემატოენცეფალური ბარიერის გამავლობის გაზრდასთან ერთად და ცირკულირებადი იმუნოგლობულინების შეღწევას მასში, რაც შემდეგ ვირუსთან ბრძოლის წინაპირობას ქმნის.

ვირუსული მენინგიტის კლინიკური გამოვლინება შედარებით მსუბუქია ბაქტერიულ მენინგიტთან შედარებით. მსუბუქი გენერალიზებული თავის ტკივილი, მსუბუქი ფოტოფობია, მსუბუქი კისრის ტკივილი, რიგიდობა, ცხელება და სისუსტე წარმოადგენს ვირუსული მენინგიტის სიმპტომებს. მკურნალობა უპირველასად არის დამხმარე (მხარდამჭერი) მკურნალობა და დაავადება ჩვეულებრივ ინკურნება 7-10 დღეში.

სოკოვანი მენინგიტი

სოკოვანი მენინგიტი არის ქრონიკული მდგომარეობა რაც შედარებით უფრო იშვიათად ვლინდება ბაქტერიულ ან ვირუსულ მენინგიტთან შედარებით. ნერვული სისტემის ყველაზე უფრო ხშირი სოკოვანი ინფექციები არის ჰისტოპლაზმოზი, კრიპტოკოკოზი, კოკციდიოიდომიკოზი, მუკორმიკოზი, კანდიდიასი და ასპერგილოზი. ის ვითარდება შემპარავად, ჩვეულებრივ დღეების ან კვირის განმავლობაში.

სოკო ნერვულ სისტემაში ჩვეულებრივ ინვეს გრანულომატოზურ რეაქციას განულომების ან ჟელატინური მასების ფორმირებით. აღნიშნული ჩვეულებრივ ვითარდება მენინგეალურ გარსში (meninges) თავის ტვინის ფუძეზე. სოკო შეიძლება გავრცელდეს პერივასკულურ ქსელში სუბარაქნოიდულ სივრცეში და თავის ტვინის ქსოვილში, თრომობების შემცველი არტერიტის განვითარებით, ინფარქტითა და კომუნიკაციური ჰიდროცეფალიის ჩამოყალიბებით. მენინგეალური ფიბროზი ვლინდება ანთებითი პროცესის მოგვიანებით ეტაპებზე. კრანიული ნერვული დისფუნქცია, გამომწვეული ზენოლით, ხშირად ვლინდება გრანულომის ან ფიბროზის ფონზე.

პირველი გამოვლინებები ხშირად არის დემენცია ან კომუნიკაციური ჰიდროცეფალია. ინდივიდები აფებრილურებია. კრიპტოკოკული მენინგიტები ვლინდება იმუნოკომპრომისულ მასპინძელ ორგანიზმში, რის მაგალითსაც წარმოადგენს ორგანოთა ტრანსპლანტაციის და HIV/AIDS შემთხვევები. კანდიდა და ასპერგილოზი ნაკლებად ხშირი ინფექციებია. სოკოსაწინააღმდეგო მკურნალობა ორგანო-სპეციფიურია და ეფექტური.

ტუბერკულოზური მენინგიტი

ტუბერკულოზური მენინგიტი ხშირია და წარმოადგენს CNS-ის ტუბერკულოზის სერიოზულ გამოვლინებას, განსაკუთრებით იმუნოკომპრომისულ ინდივიდებში ან შეძენილი იმუნოდეფიციტური სინდრომის ფონზე (AIDS). მიკობაქტერიის მოხვედრა ორგანიზმში ხდება ინჰალაციის გზით. მილიარული ტუბერკულომები ყალიბდება თავის ტვინში და მენინგეალურ (meninges) გარსში. რაღაც მომენტში ტუბერკულომა ანადგურებს რბილ გარსს და მიკობაქტერიები შედიან CSF-ში, რაც ინვეს ჰიპერმგრძობელობით რეაქციას, რასაც მოყვება ჩირქოვანი ექსუდატის

წარმოქმნა, რომელიც მოიცავს ბაზალურ მენინგებს, ცერებრუმს და სპინალურ ნერვებს. ცერებრული იშემია და ინფარქტი ყალიბდება ვასკულიტის ფონზე. სიმპტომები არის არასპეციფიური, რაც აძნელებს ადრეულ დიაგნოსტიკას. სიმპტომები მოიცავს თავის ტკივილს, დაბალი ხარისხის ცხელებას, გულისრევას და ღებინებას, გალიზიანებადობას, ძილის პრობლემებს და სისუსტეს. აღნიშნული ნიშნები და სიმპტომები გადაიზრდება ხოლმე ცნობიერების არევაში, კისრის რიგიდობაში, ქცევით ცვლილებებში და გულყრებში. ჰიდროცეფალია და კრანიალური ნერვების დამბლა ან ცერებრული ინფარქტები შეიძლება ასევე აღინიშნოს. გამოჯანმრთელების მაჩვენებელია 90% ადრეული დიაგნოსტიკის და მკურნალობის ფონზე შესაბამისი ანტიტუბერკულოზური თერაპიის ჩატარებისას. მკურნალობა გართულებულია შეზღუდული რესურსების ქვეყნებში.

თავის ტვინის ან ზურგის ტვინის აბსცესი

აბსცესი წარმოადგენს ჩირქის ლოკალურ დაგროვებას თავის ტვინის ან ზურგის ტვინის პარენქიმაში და იშვიათ დაავადებას წარმოადგენს. იმუნოსუპრესიული ადამიანები განსაკუთრებული რისკის ქვეშ იმყოფებიან.

თავის ტვინის აბსცესი კლასიფიცირდება როგორც ექსტრადურული, სუბდურული ან ინტრაცერებრული. ექსტრადურული თავის ტვინის აბსცესი (ემპიემა) ასოცირდება თავის ქალის ძვლების ოსტეომიელიტთან. სუბდურული აბსცესი (ემპიემა) ყალიბდება სინუსის ინფექციის ფონზე ან ვასკულური წყაროდან მომდინარე ინფექციის ხარჯზე. ინტრაცერებრული თავის ტვინის აბსცესის წყარო სისხლძარღვია. თავის ტვინის აბსცესი პროგრესირებს ლოკალიზებული ანთებიდან ნეკროზულ უბნამდე შემაერთებელი ქსოვილის კაფსულის ფორმირებით, როგორც წესი 14 დღის ფარგლებში ან უფრო გვიან. არსებული აბსცესიც ასევე შეიძლება გავრცელდეს და წარმოქმნას შვილობილი აბსცესები. ეპიდურული სპინალური აბსცესი როგორც წესი საწყისს იღებს ხერხემლის ოსტეომიელიტიდან ან ბაქტერიული მენინგიტიდან; ინფექცია შემდეგ ვრცელდება ეპიდურულ სივრცეში.

პათოფიზიოლოგია

მიკროორგანიზმები შედიან ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში მიმდებარე უბნებიდან პირდაპირი ტრავმის, მასტოიდიტის, სინუსიტის ან სტომატოლოგიური ინფექციის გავრცელების შედეგად. სისხლძარღვები ინფექციური ემბოლიის გადამტანები არიან ისეთი დისტალური უბნებიდან როგორცაა გული, ფილტვები, მენჯის ორგანოები, კანი, ტონზილები, კბილების აბსცესი, ოსტეომიელიტი (კრანიალური ძვლების გამოკლებით) და დაბინძურებული ნემსი (განსაკუთრებით იმუნოკომპრომისულ პირებში). სტრეპტოკოკი, სტაფილოკოკი და ბაქტერიოიდები ხშირად ანაერობებთან კომბინაციაში წარმოადგენენ აბსცესების გამომწვევ აგენტებს; თუმცა სოკოც აღმოჩენილია CNS-ის აბსცესებში. *Toxoplasma gondii* წარმოადგენს აბსცესების მზარდი რაოდენობის გამომწვევ მიზეზს AIDS-ის მქონე პირებში. უმეტესი CNS-ის აბსცესები ლოკალიზებულია შუბლის და ტემპორალურ ნილებში (სურათი 18.18).

სურათი 18.18 ტვინის აბსცესია



თავის ტვინის აბსცესები ყალიბდება ოთხ ეტაპად მიუხედავად გამომწვევი მიკროორგანიზმისა. გამონაკლისია იმუნოკომპრომისული პირები, სადაც პროცესი არასრული შეიძლება იყოს. ჩამოყალიბების ეტაპებია:

1. ადრეული ცერებრიტი (დღე 1-2): ლოკალიზებული ანთებითი პროცესი ყალიბდება სადაც პერიესკულური ინფილტრაციები და ანთებითი უჯრედები (რომლებიც შედგება ნეიტროფილებისგან, პლაზმური უჯრედებისგან და მონონუკლეური უჯრედებისგან) გარს ერტყმის კოაგულაციური ნეკროზის ცენტრალურ ნაწილს; ამ სივრცეს გარს ერტყმის კარგად გამოხატული ცერებრული შეშუპება.
2. გვიანი ცერებრიტი (დღე 4-9): ნეკროზული ცენტრი გარშემორტყმული მაკროფაგების და ფიბრობლასტების ანთებითი ინფილტრატებით; აბსცესის გარშემო იქმნება ახალი სისხლძარღვები; თანდათანობით ყალიბდება ფიბრობლასტებისგან და რეტიკულური ბოჭკოებისგან შემდგარი თხელი კაფსულა; სივრცე ისევ გარშემორტყმულია ცერებრული შეშუპებით.
3. ადრეული კაფსულის ფორმირება (დღე 10-13): ნეკროზული უბნის ზომა მცირდება; ანთებითი ინფილტრატის შემცველობა იცვლება და შეიცავს ფიბრობლასტების და მაკროფაგების გაზრდილ რაოდენობას; მნიფდება კოლაგენი და იქმნება კაფსულა.
4. გვიანი კაფსულის ფორმირება (დღე 14 და მეტი): ყალიბდება კარგად ფორმირებული ნეკროზული ცენტრი გარშემორტყმული ინტენსიური კოლაგენური კაფსულით.

კლინიკური გამოვლინება

კლინიკური გამოვლინება მოიცავს დაბალი ინტენსივობის ცხელებას, თავის ტკივილს (ყველაზე ხშირი სიმპტომი), გულისრევას და ღებინებას, კისრის ტკივილს და რიგიდობას, ცნობიერების არევას, თავბრუსხვევას, მგრძობელობით დეფიციტს და კომუნიკაციურ დეფიციტს. მოგვიანებითი გამოვლინება უკავშირდება მასის გადიდებას და მოიცავს ყურადღების დაქვეითებას, მეხსიერების დეფიციტს, მხედველობის სიმახვილის დაქვეითებას და მხედველობის ველის შემცირებას, პაპილედემას, ოკულარულ დამბლას, ატაქსიას, კოგნიტიურ დეფიციტს და გულყრას. სიმპტომების განვითარება შეიძლება იყოს თანდათანობითი, რაც ართულებს აბსცესის დიაგნოსტიკას.

ექსტრადურული აბსცესები ასოცირდება ლოკალიზებულ თავის ტკივილთან, ჩირქოვან გამონადენთან ცხვირიდან ან სასმენი არხიდან, ცხელებას, ლოკალურ დაჭიმულობას და კისრის რიგიდობას; ზოგიერთ შემთხვევაში ვლინდება ფოკალური გულყრა. კლინიკური გამოვლინებით ზურგის ტვინის აბსცესის მოიცავს ოთხ ეტაპს: 1) სპინალურ ტკივილს, 2) ფესვობრივ ტკივილს, რომელიც როგორც წესი ძლიერია და თან სდევს ზურგის კუთების სპაზმი და ხერხემლის მოძრაობის შეზღუდვა ტკივილიდან და სპაზმიდან გამომდინარე; 3) სისუსტეს გამომწვეულს პროგრესირებადი ზურგის ტვინის კომპრესიით და 4) დამბლას.

გამოკვლევა და მკურნალობა

დიაგნოსტიკა ხდება კლინიკური მახასიათებლების საფუძველზე და დასტურდება MRI-ის ან კონტრასტული CT-ის საშუალებით. სტერეოტაქტიური ქირურგიული ასპირაცია ჩვეულებრივ ნაჩვენებია პათოგენის იდენტიფიკაციის და აბსცესის დეკომპრესიის მიზნით. ანტიბიოტიკები იწყება აბსცესზე კლინიკურად ეჭვის მიტანის შემთხვევაში, ხშირად კორტიკოსტეროიდულ თერაპიასთან ერთად (ცერებრული შეშუპებიდან გამომდინარე). დამატებით, ICP ან ჰიდროცეფალია ან ორივე ერთად საჭიროებს ასევე მართვას. რადგან დეკომპრესია საჭიროა, ზურგის ტვინის აბსცესების მკურნალობისთვის გამოიყენება ქირურგიული მეთოდი ან ასპირაცია. ანტიბიოტიკები და დამხმარე თერაპია წარმოადგენს მკურნალობის შემადგენელ კომპონენტებს.

ენცეფალიტი

ენცეფალიტი არის მწვავე ცხელებითი დაავადება, როგორც წესი ვირუსული გენეზის, ნერვული სისტემის ჩართულობით. ყველაზე ხშირი ფორმები გამომწვეულია კოლოს, ტკიპის ან ბუ-

ზების კბენით. მარტივი ჰერპესი (**herpes simplex**) ტიპი 1 წარმოადგენს ყველაზე ხშირ სპორადულ მიზეზს ენცეფალიტის. მოხსენიებული, როგორც ინფექციური ვირუსული ენცეფალიტები, ენცეფალიტი ასევე შეიძლება განვითარდეს როგორც სისტემური ვირუსული დაავადებების გართულება, როგორცაა პოლიომიელიტი, ცოფი, მონონუკლეოზი, ნითელა ან ნითურა. ენცეფალიტი შეიძლება განვითარდეს ვაქცინაციის ფონზე ცოცხალი ვირუსული ვაქცინის შემთხვევაში თუკი ის შეიცავს ენცეფალიტის კომპონენტს. ასეთი ვაქცინებია ნითელა, ყბაყურა, ნითურა; ჩუტყვავილა; როტავირუსი; და ყვითელი ცხელება. ტიფი, ტრიქინოზი, მალარია და შისტოსომიაზი ასევე ასოცირდება ენცეფალიტთან. ტოქსოპლაზმოზი შეიძლება მკვეთრად ხელახლა გააქტიურდეს იმუნოსუპრესირებულ მასპინძლებში, როდესაც კისტის სახით ერთ დროს მძინარე პარაზიტი თავის ტვინის ქსოვილებში ვრცელდება.

გარდა კალიფორნიის ვირუსული ენცეფალიტისა, რომელიც ენდემურია, ართროპოდებით გამოწვეული ენცეფალიტები ხშირად ეპიდემიის სახით ვლინდება, რომლებიც განსხვავდება გეოგრაფიული და სეზონური სიხშირით. აღმოსავლური ცხენის ენცეფალიტი არის ყველაზე სერიოზული, მაგრამ ყველაზე ნაკლებად გავრცელებული ენცეფალიტი.

პათოფიზიოლოგია

ვირუსი CNS-ში აღწევს სისხლის ნაკადიდან, ცნოსვის ბოლქვიდან ან ქოროიდეული ნსულიდან პერიფერიული ნერვების ინტრანეირონული გზის საშუალებით. მენინგეალური გარსი ყველა შემთხვევაში ჩართულია. ართროპოდებით გამოწვეული ვირუსული ენცეფალიტები იწვევს ნერვული უჯრედების გადაგვარებას. ყალიბდება შეშუპება და ნეკროზული უბანი ჰემორაგიის გარეშე ან ჰემორაგიასთან ერთად. IICP ვითარდება და მას შეიძლება მოყვეს ჩაჭედვა. ფართო დეგენერაციული დაზიანებები აღმოჩენილია აღმოსავლურ ცხენის ენცეფალიტის შემთხვევაში, მაშინ როდესაც ართროპოდულ-წარმოშობილი ვირუსული ენცეფალიტის შემთხვევაში ყალიბდება დაზიანების და დეგენერაციის მიკროსკოპული უბნები. ინფექციური ენცეფალიტი შეიძლება მომდინარეობდეს ვირუსზე პოსტინფექციური აუტოიმუნური პასუხიდან ან ვირუსის პირდაპირ CNS-ში ინვაზიის შედეგად. მარტივი ჰერპესი ტიპი 1 ხასიათდება ტემპორალური და შუბლის წილების ზედაპირის ქვემოქვედალური ზედაპირის ინფიცირებით და იწვევს ჰემორაგიულ ნეკროზს.

კლინიკური გამოვლინებები

სიმპტომები შეიძლება მერყეობდეს მსუბუქი დაავადებიდან სიცოცხლისთვის საშიშ დარღვევებამდე. მძიმე კლინიკური გამოვლინება ენცეფალიტის არის ცხელება (მცირე კრიტერიუმი), შეცვლილი მენტალური სტატუსი, დელირიუმი ან ცნობიერების არევა. ეს სიმპტომები შეიძლება პროგრესირდეს უგონო მდგომარეობაში, გულყრით აქტივობებში, კრანიალური ნერვების დამბლაში, პარეზსა ან დამბლაში, უნებლიე მოძრაობებსა და პათოლოგიურ რეფლექსებში. ICP-ზე მიმანიშნებელი ნიშნებიც შეიძლება გამოვლინდეს.

გამოკვლევა და მკურნალობა

დიაგნოზი ეფუძნება ჯანმრთელობის ანამნეზს და კლინიკურ გამოვლინებას, CSF-ის გამოკვლევას და დათესვას, სეროლოგიურ ანალიზებს, ლეიკოციტების განსაზღვრას, CT-ის და MRI-ის მონაცემებს. ანტივირუსული ან იმუნური თერაპია გამოიყენება ცერებრული შეშუპების, ეპილეფსიური სტატუსის და თრომბოციტოპენიის დროს (მხარდამჭერ) მკურნალობასთან ერთად.

ნევროლოგიური გართულებები შექენილი იმუნოდეფიციტური სინდრომის ფონზე

მიახლოებით AIDS-ის მქონე პირების 40%-60%-ს აღენიშნება ნევროლოგიური გართულებები (იხ. თავი 10 AIDS-ის პათოფიზიოლოგია). სიკვდილის შემდეგ კვლევით დადასტურდა რომ 75%-ს აღნიშნებოდა ნევროლოგიური დაზიანებები. CNS-ის პათოლოგიური ცვლილებები ვითარდება 1) ადამიანის იმუნოდეფიციტური ვირუსის (HIV) ინფექციის გამო, რომელიც აზიანებს CNS-ს მალევე პირველადი ინფექციის ფონზე CD4+T უჯრედების დათრგუნვის დროს; 2) იმუნური რეგულაციის მოშლის გამო ადრეული HIV ინფექციის დროს და გვიანი HIV ინფექციით გამოწვეული იმუნოსუპრესიის პროგრესირების გამო, რასაც მოჰყვება ოპორტუნისტული ინ-

ფექციების, ნეოპლაზმის ან დაავადების სისტემური გამოვლინება; და 3) მკურნალობის გართულებების გამო.

ადამიანი იმუნოდეფიციტური ვირუსი-ასოცირებული ნეიროკოგნიტიური დარღვევები (HANDs)

სხვადასხვა სახელები იყო გამოყენებული ადამიანის იმუნოდეფიციტურ ვირუს-დაკავშირებულ ნევროლოგიურ დარღვევებთან (HANDs) მიმართებაში: HIV-ასოცირებული დემენცია (HAD), HIV-ასოცირებული კოგნიტიური დისფუნქცია, HIV ენცეფალოპათია, ქვემწვავე ენცეფალოპათია, HIV-ასოცირებული დემენციური კომპლექსი ან AIDS-დაკავშირებული დემენცია. მოზრდილებშიც და ბავშვებშიც შეიძლება აღინიშნოს კოგნიტიური დისფუნქცია დაკავშირებული მოტორულ და ქცევით ცვლილებასთან. სინდრომი როგორც წესი ვითარდება მოგვიანებით, მაგრამ შეიძლება აღინიშნოს ადრეული გამოვლინებაც და ერთჯერადი გამოვლინებაც. სინდრომი უფრო მეტად აღინიშნება ნარკოტიკების მომხარებელ პირებში და მათ შორის მათშიც, ვისაც უფიქსირდება მაღალი ინტენსიურობის ანტირეტროვირუსული თერაპიის დაუმორჩილებლობა (HAART). HAART უფრო ეფექტიანია CNS-ის მედიკამენტებით პენეტრაციისას, ამცირებს პრევალენსს და აუმჯობესებს გადარჩენადობას მძიმე HAND-ის ფონზე, თუმცა დაავადების უფრო მსუბუქი ფორმები დროში გახანგრძლივებულია.

ნევროლოგიური სინდრომები ვითარდება ვირუსის მახასიათებლებიდან გამომდინარე, მასპინძელი ორგანიზმის გენეტიკური მახასიათებლების და გარემოსთან ურთიერქმედებიდან გამომდინარე (მკურნალობის ჩათვლით). პირველადი HIV ინფექციის დროს, HIV აინფიცირებს პერივასკულურ მაკროფაგებს, მიკროგიულ უჯრედებს და ასტროციტებს, კერძოდ კი ბაზალურ განგლიას და ღრმა თეთრ ნივთიერებას. დაზიანებული მაკროფაგები, მაკროფაგებიდან მიღებული მრავალბირთვიანი უჯრედები და მიკროგლია იწვევს იმუნური გენეზის დემიელინიზაციის პროცესს თეთრ ნივთიერებაში. ფოკალური და დიფუზური დემიელინიზაცია იწვევს თეთრი ნივთიერების ღრუბლისებრ ცვლილებებს ზურგის ტვინში.

HAND თანდათანობით ვითარდება და შეუძლებელია მისი განვითარების წინასწარმეტყველება. უმეტეს ინდივიდებს აღენიშნებათ მენტალური ფუნქციის მყარი დაქვეითება, რაც ხასიათდება ნიშნების მკვეთრი მატებით რამდენიმე თვიდან 1 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში, თუმცა ზოგიერთს შემთხვევაში ვლინდება მკვეთრი დაწყება და დაჩქარებული განვითარებაც. კლინიკური გამოვლინების ტრიადას წარმოადგენს ნეიროკოგნიტიური დარღვევის, ქცევის ცვლილებების და მოტორული პათოლოგიის ერთობლიობა.

დიაგნოზი ძნელად დასასმელია, განსაკუთრებით ადრეულ ეტაპებზე. ჯანმრთელობის ანამნეზი ფიზიკალურ გამოკვლევებთან ერთად და CSF-ის ანალიზი, CT და MRI კვლევები გვეხმარება დიაგნოსტიკაში, თუმცა თავის ტვინი შეიძლება ინტაქტურიც აღმოჩნდეს დაავადების ადრეულ ეტაპებზე. კვლევები ამჟამად ორიენტირებულია საუკეთესო თერაპიული მიდგომების შესამუშავებაზე.

HIV მიელოპათია

HIV მიელოპათია მოიცავს ზურგის ტვინის დეგენარციულ დიფუზურ ცვლილებებს განვითარებულს HIV-ის ფონზე. ვაკუოლური მიელოპათია სავარაუდოდ უნდა წარმოადგენდეს სწორედ ამ დაავადების პირდაპირ შედეგს. ზიანდება ზურგის ტვინის ლატერალურ და უკანა სვეტები. პროგრესული სპასტიური პარაპარეზი ატაქსიასთან ერთად ყველაზე ხშირი კლინიკური გამოვლინებაა. ფეხების დაბუყება, ზემო მოტორული ნეირონულ ნიშნები, შეუკავებლობა და უკანა სვეტის მგრძობელობის კარგვა შეიძლება აღინიშნოს. დიაგნოზი ისმება ანამნეზის, ფიზიკალური მონაცემების და დიაგნოსტიკური პროცედურების საფუძველზე. ვაკუოლური მიელოპათიის მკურნალობა ეფუძნება დამხმარე (მხარდამჭერ) თერაპიას და ანტირეტროვირუსული საშუალებების გამოყენება არ იძლევა ეფექტს.

HIV-ასოცირებული პერიფერიული ნეიროპათია

ზოგიერთი HIV-ასოცირებული პერიფერიული ნეიროპათია ვლინდება ადრეულ ეტაპზე, შეიძლება ემთხვეოდეს სეროკონვერსიას, არის იმუნური წარმომავლობის და პასუხობს სტა-

ნდარტულ იმუნოთერაპიას. სხვა პერიფერიული ნეიროპათიები ვითარდება შორს წასული HIV ინფექციების და იმუნოკომპრომისული მდგომარეობის ფონზე და გამოწვეულია HIV რეპლიკაციით, ნეიროტოქსიურობით გამოწვეული ანტირეტროვირუსული თერაპიით და ოპორტუნისტული ინფექციების თანარსებობით.

HIV ნეიროპათია შეიძლება გამოვლინდეს ერთი ნიშანით ან ნიშნების კომბინაციით: უფრო მგრძნობელობითი ნეიროპათია, აუტოიმუნური ნეიროპათია, მონონევრიტი, ანთებითი დემილინოზაციური პოლინეიროპათია (მაგ. გიენ-ბარე-ს მსგავსი სინდრომი) და მიოპათია. პერიფერიული ნერვული სისტემა შეიძლება იყოს დაზიანებული HIV-ის ფონზე და გამოვლინდეს პერიფერიული ნეიროპათიის ან რადიკულოპათიის სახით. პროგრესული რადიკულოპათია უმეტესად აზიანებს უკანა ფესვებს წელის და კუდუსუნის ნერვების, ინვესს მძიმე მიელინურ და აქსონურ კარგვას.

HIV-ასოცირებული დისტალური სიმეტრიული პოლინეიროპათია, მგრძნობელობითი ნეიროპათია ვლინდება დაავადების მოგვიანებით ეტაპზე, ყველაზე ხშირად გამოვლინებადი ნეიროპათიაა - ქვემო კიდურებში დაბუყების და პარესთეზიების, წვის შეგრძნების ნელი პროგრესირებით. ასევე შეიძლება ვლინდებოდეს სისუსტე და დისტალური რეფლექსების დაქვეითება ან საერთოდ არარსებობა. ყველაზე ხშირი მიოპათია არის პოლიმიოზიტი; ის შეიძლება გამოვლინდეს დაავადების როგორც ადრეულ ასევე გვიან ეტაპებზე. ანთება ინვესს კუნთების უჯრედის დეგენერაციას და ნეკროზს რასაც მოჰყვება კიდურების სისუსტე მიალგიასთან და მოდუნებასთან ერთად.

HIV მენინგიტი

ზოგიერთ ადამიანს უვითარდება მწვავე ვირუსულ მენინგიტი მიახლოებით სეროკონვერსაციის პერიოდში. ეს შეიძლება იყოს HIV-ით ნერვული სისტემის სანყისი ინფექცია. შეიძლება გამოვლინდეს თავის ტკივილის, ცხელების და მენინგიზმის სახით.

ოპორტუნისტული ინფექციები და HIV

ოპორტუნისტული ინფექციები შეიძლება იყოს ბაქტერიული, სოკოვანი, პარაზიტული ან ვირუსული და ის შეიძლება ინვედეს ნერვული სისტემის დაავადებას. ციტომეგალოვირუსული ენცეფალიტი და ტუბერკულოზური მენინგიტი ხასიათდება მაღალი ინციდენსით აფრიკის ქვეყნებში. ტიპურად ბაქტერიულ ინფექციებს უჩვეულო მიკროორგანიზმები ინვესს. კრიპტოკოკული ინფექციები წარმოადგენს სოკოვანი პათოლოგიის ყველაზე ხშირ სახეს და ყველაზე უფრო ხშირად ინვესს მენინგიტს HIV-ის დროს. *Cryptococcus neoformans*-ის შემთხვევაში, პატარა გრანულომები და ცისტები იქნა აღმოჩენილი თავის ტვინის ქერქში და მოგვიანებით ეტაპზე კი ღრმად თავის ტვინის ქსოვილშიც. გამოვლინება ბუნდოვანია, როგორცაა ცხელება, თავის ტკივილი, ზოგადი სისუსტე და მენინგიზმი. ჰერპესული ენცეფალიტი და ჰერპეს ვარიცელა-ზოსტერ რადიკულტი შეიძლება განვითარდეს. პოლიომარვირუსი (განსაკუთრებით John Cunningham virus [JCV]) იმუნოკომპრომისულ HIV პირებში შეიძლება გახდეს დემიელინოზაციური დარღვევების მიზეზი და ამ დარღვევებს პროგრესული მულტიფოკალური ლეიკონცეფალოპათია (PML) ეწოდება. ვირუსი აღმოჩენილია ჯანმრთელი მოსახლეობის 90%-ში, თუმცა მიძინებულ მდგომარეობაში. ვირუსის რეაქტივაცია ინვესს PML-ს HIV პირების 15%-ში. მგრძნობელობითი და მოტორული დეფიციტი, აფაზია და აპრაქსია წარმოადგენს ხშირ კლინიკურ გამოვლინებებს. დაავადება პროგრესირებადია და არ არსებობს ეფექტური სამკურნალო მიდგომა.

ტოქსოპლაზმოზი (პროტოზოული ინფექცია) ყველაზე ხშირი ოპორტუნისტული ინფექციაა და ვლინდება HIV ინდივიდების ერთ მესამედში. CNS-ის ტოქსოპლაზმოზის ტიპური გამოვლინებაა ფოკალური ენცეფალიტი. *Toxoplasma gondii*-ის (protozoan) რეაქტივაცია სავარაუდოდ უნდა ხდებოდეს ლატენტური დაზიანებით, კარგი დემარკაციის ნეკროზული პროცესის უზრუნველსაყოფად. დაზიანება შეიძლება იყოს მრავლობითი და ვრცელდებოდეს ჰემისფეროებზე. CNS-ის ტოქსოპლაზმოზის კლინიკური გამოვლინება არის ფოკალური მაგრამ ძალიან მრავალფეროვანი და მოიცავს: ჰემიპლეგიას, აფაზიას, გულყრას, ატაქსიას, კოგნიტიურ ცვლილებებს და კონსტიტუციურ სიმპტომებს. ცხელება, თავის ტკივილი და ცნობიერების არევა ხშირი გამოვლინებაა საყნის ეტაპზე. ტოქსოპლაზმოზი ძნელად სადიაგნოსტიკოა თუმცა ეფექტურად სა-

მკურნალო პურიმეტამინის, სულფადიზინის და ლეიკოვორინის (ფოლინის მჯავა) გამოყენების ფონზე (6-8 კვირის განმავლობაში).

HIV-ასოცირებული ცენტრალური ნერვული სისტემის ნეოპლაზმა

HIV-ასოცირებული CNS-ის ნეოპლაზმა მნიშვნელოვნად შემცირდა HAART-ის ფონზე, კერძოდ კი პირველადი CNS-ის ლიმფომა. HIV-თან ასოცირებული სხვა ნეოპლაზმა არის არა-ჰოჯკინის ლიმფომა და მეტასტაზურ კაპოშის სარკომა. მეტასტაზური კაპოშის სარკომის CNS-ის ფორმა არ არის ხშირი.

დემიელინიზაციური დარღვევები

გიენ-ბარეს სინდრომი (GBS) (Landry-Guillain-Barre syndrome, იდიოპათიური პოლინეიროპათია, მწვავე ანთებითი დემიელინიზაციური პოლირადიკულოპათია, მწვავე აუტონომური ნეიროპათია) წარმოადგენს იშვიათ დემიელინიზაციურ პათოლოგიას გამონვეულს ჰუმორული (ანტისხეული) და უჯრედული იმუნოლოგიური რეაქციით პერიფერიულ ნერვებში. GBS ჩვეულებრივ ვლინდება სასუნთქი ან კუჭ-ნაწლავის ინფექციების ფონზე და ასოცირდება ქირურგიულ, იმუნიზაციურ და ვირუსულ ინფექციებთან, ზიკას ვირუსის ჩათვლით. GBS-ის აქსონალური ფორმის შემთხვევაში სავარაუდოა რომ პათოგენ-გამონვეული ანტიგენების მოლეკულური მიმიკრია (მაგ. *Campylobacter jejuni*) იწვევს ჯვარედინ-რეაქციული ანტისხეულების გამომუშავებას, რომელთა სამიზნესაც წარმოადგენს რანვიეს კვანძების განგლიოზიდები, აქტივებს კომპლემენტს და პერიფერიულ მოტორულ ნერვებში იწვევს ნერვული გადაცემის შეწყვეტას.

კლინიკური გამოვლინება მრავაფეროვანია დაწყებული ქვემო კიდურების დუნე პარეზით დამთავრებული კვადრიპლეგიით, სუნთქვითი უკმარისობით და აუტონომიური ნერვული სისტემის არასტაბილობით. დიაგნოსტიკური კრიტერიუმებია პროგრესული სისუსტე ორზე მეტ კიდურში, არეფლექსია და პროგრესირება 4 კვირაზე მეტი ხნის განმავლობაში. ინტრავენური იმუნოგლობულინი ან პლაზმოფერეზი გამოიყენება მწვავე ფაზაში, შემდგომ აგრესიულ რეაბილიტაციურ თერაპიასთან კომბინაციაში. ადამიანის კომპლემენტის მიმართ მონოკლონური ანტისხეულის ეფექტი ამჟამად კვლევის საგანია. გამოჯანმრთელება აღინიშნება რამდენიმე კვირის ან თვის განმავლობაში, იშვიათად ეს პერიოდი 2 წლამდე ხანგრძლივდება. ინდივიდების 30%-ს მიჰყვებათ სუსტი ნარჩენი მოვლენები.

პერიფერიული ნერვული სისტემა და ნეიროკუნთოვანი კავშირების დარღვევები

პერიფერიული ნერვული სისტემის დარღვევები

ნეიროპათიები

ნეიროპათიები არის დაავადება, რომლის დროსაც ზიანდება ტვინის ღეროსა და ზურგის ტვინის ნეირონული უჯრედის სხეულებს შორის მიმართული აქსონები (აღმავალი თუ დაღმავალი). დაზიანება შეიძლება აღინიშნებოდეს კონკრეტულ ანატომიურ უბანზე ან შეიძლება ზიანდებოდეს სპინალური ნერვების ფესვები, წნულებში პერიფერიული ნერვის ფორმირებამდე ან ზიანდებოდეს თვითონ პერიფერიული ნერვები. კრანიალურ ნერვებს ფესვები ან წნულები არ აღინიშნებათ, ამიტომ დაზიანება მათ არ შეეხება. აუტონომიური ნერვული ბოჭკოები შეიძლება დაზიანდეს რადგან ისინი მიყვება გარკვეულ კრანიალურ ნერვებს ან ერწყმის ვენტრალურ ფესვსა და წნულებს და გადადის პერიფერიულ ნერვებში.

ნეიროპათიები შეიძლება კლასიფიცირდეს როგორც: 1) გენერალიზებული სისტემური პოლინეიროპათია, 2) გენერალიზებული ნეიროპათია და 3) ფოკალური ანუ მულტიფოკალური ნეიროპათიები. გენერალიზებული სისტემური პოლინეიროპათია ხასიათდება მგრძნობელობითი, მოტორული ან აუტონომიური ბოჭკოების სისტემური ჩართულობით. კლინიკური ნიშნების გამოვლენა უფრო მეტად დამოკიდებულია დაზიანებული ბოჭკოების ტიპზე. გენერალიზებული

სისტემური პოლინეიროპათია შემდგომ იყოფა დისტალურ აქსონალურ პოლინეიროპათიად და დემიელინიზირებულ პოლინეიროპათიად. დისტალური აქსონალური პოლინეიროპათია აზიანებს პერიფერიული აქსონებს და როგორც წესი ვლინდება გენერალიზებული პერიფერიული ნეიროპათიის სახით. კლინიკური მახასიათებლები დისტალური აქსონალური პოლინეიროპათიის არის სანყის ეტაპზე სხეულის ყველაზე გრძელი ნერვების ჩართულობა პროცესში, რომლებიც მიემართება ტერფებისკენ. სინდრომი ვლინდება ტერფებში მწველი ტკივილით, დაბუყებით და ჩხვლეტით. ზიანდება პატარა ნერვული ბოჭკოები რაც იწვევს ნაკლები ინტენსივობის ტკივილსა და ტემპერატურული მგრძობელობის დაქვეითებას. ასევე ნაკლებია ჩხვლეტები, წვა და დაბუყების შეგრძნება. დიდი ნერვების ბოჭკოების დაზიანების ფონზე აღინიშნება ზედაპირული მგრძობელობის, ვიბრაციული და პოზიციური მგრძობელობის დაქვეითება. ამ მდგომარეობის ორი ძირითადი გამომწვევი ფაქტორია შაქრიანი დიაბეტი და ალკოჰოლის მოხმარება; ზოგჯერ გამომწვევ მიზეზს ნეიროტოქსიური თერაპიული აგენტები წარმოადგენს. დისტალური აქსონალური ნეიროპათიების ჯგუფში მოიაზრება ნეიროპათიების სხვა ჯგუფი სახელად აუტონომიური ნეიროპათია. აღნიშნული ტიპის ნეიროპათია ვირტუალურად შეიძლება მოიცავდეს ნებისმიერ სიმპათიკურ ან პარასიმპათიკურ ნერვულ ბოჭკოს და შეიძლება გამოიხატოს გულსისხლძარღვთა, კუჭნაწლავის, შარდსასქესო, თერმორეგულატორული, სუდომოტორული და გუგების მოტორული აუტონომიური ფუნქციის ცვლილებაში. ავტონომიური ნეიროპათიის პროგრესული მიმდინარეობა აქვს და ჩვეულებრივ შექცევადია. შვანის უჯრედების მიელინიზიანდება, რაც გაცილებით იშვიათად ხდება. სისუსტე არის უპირატესი ნიშანი და გაცილებით ნაკლებად აღინიშნება სენსორული დარღვევა. მწვავე და ქრონიკული ანთებითი დემიელინიზაციური ნეიროპათია ქმნის ზემოაღნიშნულ ჯგუფს, სადაც გიენ-ბარეს სინდრომი ყველაზე ხშირად გამოვლენილი პათოლოგიაა.

გენერალიზებული ნეიროპათიები აზიანებს უჯრედის სხეულს მხოლოდ ერთი ტიპის პერიფერიულ ნერვში. უკანა ფესვის განგლიური უჯრედი ზიანდება მგრძობელობითი ნეიროპათიის შემთხვევაში, რაც იწვევს დაბუყებას ფოკალური ან ასიმეტრიული გავრცელების ან დისტალური სიმეტრიული გავრცელების სახით. მგრძობელობითი ნეიროპათია გვხვდება კეთრის, ზოგიერთი სამრეწველო გამხსნელით მონამვლის, ზოგიერთი მემკვიდრეობითი პათოლოგიის და ქლორამფენიკოლის ტოქსიკურობის დროს. მოტორული ნეიროპათია გამოწვეულია წინა რქის უჯრედის დაზიანებით, რაც შეიძლება აღინიშნოს მაგალითად ამიოტროფიული ლატერალური სკლეროზის ან პარალიზური პოლიმიელიტის ფონზე. ეს არის სიმეტრიულად ან ასიმეტრიულად გამოვლენილი სისუსტე ან დაბლა.

ფოკალური ნეიროპათია (მონონეიროპათია) ან მულტიფოკალური ნეიროპათია აზიანებს გრძობით და მოტორულ ბოჭკოებს (მაგ. ასიმეტრიული კიდურების სისუსტე) ერთ ან მეტ ნერვში როგორც ეს აღინიშნება კომპრესიული ნეიროპათიების დროს: კარპალური არხის სინდრომი (შუა ნერვის კომპრესია), იდაყვის ნერვის კომპრესია (იდაყვის დონეზე). პერონეალური ნერვის კომპრესია ან საჯდომი ნერვის კომპრესია. ფოკალური ნეიროპათიები შეიძლება მოიცავდეს ერთ ან მეტ კრანიული ნერვს. ნწულების დაზიანება და რადიკულოპათიები ასევე ჯდება აღნიშნულ კატეგორიაში.

პათოფიზიოლოგია

ნეიროპათიასთან მიმართებაში დადგენილია გარკვეული პათოფიზიოლოგიური პროცესები, მაგრამ ისინი არ არის დაავადება სპეციფიური და შეიძლება გამოიხატოს ნებისმიერი ნეიროპათიის ფონზე ერთდროულად. პათოლოგიური პროცესებია **Wallerian**-ვოლერის დეგენერაცია, რომლის დროსაც აქსონი და მიელინი აქსონალური წყვეტის ადგილის იქით განიცდის დეგენერაციას (იხ თავი 15). ამ ტიპის დეგენერაცია დამახასიათებელია ტრავმული ნერვის დაზიანებისთვის, როდესაც ნერვი მონყვეტილია. აქსონალური დეგენერაცია გამოწვეულია აქსონის მეტაბოლური უკმარისობით ან ვასკულური იშემიით. აქსონალური დეგენერაციის დროს, პირველად ვლინდება აქსონის დისტალური დეგენერაცია, რასაც მოჰყვება მიელინის ან ლერძული ცილინდრის დეგენერაცია. ეს იწვევს “წინდისა და ხელთათმანის” მსგავს სენსორულ ან მოტორულ სიმპტომებს. დემიელინიზაციური ნეიროპათიის დროს, აქსონი შეიძლება შენახული იყოს და დეგენერაცია მხოლოდ მიელინში ვლინდებოდეს. ელექტრომიოგრაფია და ულტრაბგერითი

კვლევა შეიძლება დაგვეხმაროს აქსონალური და დემიელინოზაციური ნეიროპათიების განსხვავებაში. ბევრი პათოლოგიური პროცესი შეიძლება განაპირობებდეს ნეიროპათიას და პროცესში ერთი ან მეტი ნეირონი იყოს ჩართული.

კლინიკური გამოვლინება

როდესაც აქსონი ზიანდება, კუნთის სიძლიერე, ტონუსი და მასაც ზიანდება. მთელ კუნთებში ან კუნთების ჯგუფში შეიძლება გამოიხატოს პარეზი ან დამბლა. ხშირად ქვემო კიდურების და ტერფების კუნთები ზიანდება პირველად და უფრო მძიმედ. ეს გრძელი დიდი აქსონები სავარაუდოდ 1) უფრო მგრძობიარე უნდა იყოს დაზიანებისადმი მათი ზომიდან და სიგრძიდან გამომდინარე, 2) მეტი შვანის უჯრედების შემცველობა კიდევ უფრო მოწყვლადს უნდა ხდიდეს მათ დაზიანებისადმი და 3) ფენომენის „კვდომა უკან“ (dying back) უნდა იწვევდეს ნერვის უჯრედის სხეულის უნარის დაქვეითებას შეინარჩუნონ აქსონის დისტალური ნაწილი. თუკი არ მოხდება გამოვლენა, პათოლოგიური პროცესი შეიძლება გავრცელდეს ხელებზეც, რადგან ისინიც შეიცავენ გრძელ და დიდ აქსონებს.

ტონუსი და ღრმა მყესონავი რეფლექსები დაზიანებულ კუნთებში ზოგადად ქვეითდება ნეიროპათიის ფონზე. ატროფია ვრცელდება პროცესში ჩართული პერიფერიული ნერვების შესაბამისად. ატროფიის ხარისხი და განაწილება სავარაუდოდ დამოკიდებულია დაზიანების გავრცობადადობაზე. შეიძლება აღინიშნოს ფასციკულაციები, განსაკუთრებით ვენტრალურ ფესვებში ან მოტორულ ნეირონებში ცვლილებების არსებობისას, როგორც ეს ხდება გიენ-ბარეს სინდრომის, დიაბეტური ნეიროპათიის და პერფირიული ნეიროპათიის შემთხვევაში. მსუბუქი დაღლილობა შეიძლება გამოვლინდეს. მცირე დარღვევები, მაგალითად გიენ-ბარეს სინდრომის დროს, იწვევს პარეზსა და დამბლას კიდურებში, ტანსა და კისერზე. პერიფერიული ბიფასციური და სხვა კრანული ნერვის დამბლა შეიძლება დაფიქსირდეს სხვადასხვა დარღვევების ფონზე. ნერვული ღეროების მგრძობელობა და მასთან დაკავშირებული სენსორული ცვლილებები გვეხმარება განვასხვავოთ ნეიროპათია ამიოტროფიისგან. ეს ცვლილებები მოიცავს პარესთეზიას და დიზესთეზიას, ასევე პირველადი მგრძობელობის დაქვეითებას ან საერთოდ არარსებობას (მაგ. ტემპერატურული, შეხებითი, მსუბუქი ტკივილი, პოზიციური ან ვიბრაციული გრძობა). ნათხემის (გატე) ან კიდურის ატაქსია შეიძლება გამოიხატოს პოზიციური ან ვიბრაციული მგრძობელობის კარგვის გამო (მაგ. პროპრიოცეპტორული მგრძობელობის კარგვა) და შეიძლება გაძლიერდეს მოტორული სისუსტის ფონზე.

რეფლექსები შეიძლება იყოს შეცვლილი. რეფლექსით-გამონეული აუტონომიური ნერვული სისტემის ფუნქციები, როგორიცაა ოფლიანობა, გუგების ზომა, შარდის ბუშტის, კუჭის, ნაწლავების და გულსისხლძარღვთა ფუნქციები, შეიძლება შეიცვალოს. ნეიროპათიები ასოცირებული აუტონომიურ დარღვევებთან მოიცავს შაქრიან დიაბეტს, ალკოჰოლიზმსა და კვებასთან დაკავშირებულ ნეიროპათიებს, ამილოიდოზს, პორფირიას, გიენ-ბარეს სინდრომს, რაილი-დაის სინდრომი (Riley-Day syndrome) და ოჯახურ მგრძობელობით ნეიროპათიას. ბევრი ქრონიკული პოლინეიროპათიის შემთხვევაში ტერფები, ხელები და ხერხემალი შეიძლება დეფორმირდეს. მეტაბოლური ცვლილებები შეიძლება გამოვლინდეს მეორადი ნერვული დისფუნქციის ფონზე.

გამოკვლევა და მკურნალობა

ნეიროპათიის მიზეზის დასადგენად ხშირად ფართო სპექტრის დიაგნოსტიკური კვლევები ტარდება. ადრეული დიაგნოსტიკა და მკურნალობა, სანამ ნერვული უჯრედების შეუქცევადი ცვლილებები ჩამოყალიბდება, წარმოადგენს იმედისმომცემ სამკურნალო მიდგომას. რადგან აქსონებს ხელახალი ზრდის და გაჯანსაღების უნარი აქვთ რაც რამდენიმე თვეს საჭიროებს, ბევრი ნეიროპათია შეიძლება შექცევადი აღმოჩნდეს მაგრამ გარკვეული პერიოდის გავლის შემდეგ. თერპიული მართვა მიმართულია პირველ რიგში მიზეზის მოშორებისკენ, თუკი ეს შესაძლებელია. მინიმუმ პირველადი პათოლოგია, როგორიცაა შაქრიანი დიაბეტი, უნდა გაკონტროლდეს. აქსონის შემდგომი დაზიანებაც უნდა იქნას თავიდან აცილებული: 1) ტრამვირებული ნერვის ხელახალი გამოყენების აუცილებლობის პრევენცია, 2) ქსოვილის დამაზიანებელი მოვლენების პრევენცია და 3) ჰიპოქსიის და იშემიის პრევენცია ან არსებითი სუბსტრატების სხვა ნაკლებობის თავიდან აცილება.

რადიკულოპათიები

რადიკულოპათია არის სპინალური ნერვის ფესვების პათოლოგია. რადგან სპინალური ფესვები გამოდის ან შედის ზურგის ტვინის არხში, მათი დაზიანება შეიძლება გამოიწვიოს ზენოლამ, ინფექციამ, ანთებამ, იშემიამ ან პირდაპირმა ტრამვამ (ფესვის გაჭიმვის ან შემოგრების დროს). კისრის და წელის ნერვული ფესვები ყველაზე ხშირად ზიანდება. რადიკულიტი მიუთითებს ანთებითი პროცესის არსებობაზე ზურგის ტვინის ფესვში. პროცესში შეიძლება ჩართული იყოს ერთი ან მეტი ფესვი.

პათოფიზიოლოგია

ბევრი განსხვავებული პათოლოგიური მდგომარეობა შეიძლება გახდეს ნერვის ფესვის მთლიანობის დარღვევის, მასზე ზენოლის ან მისი ანთების მიზეზი. ფესვების მთლიანობა შეიძლება დაირღვეს მასზე ძალისმიერი ზემოქმედებით, რასაც გაგლეჯა/ასხლეტა ეწოდება და ის ხშირად ასოცირდება თავის და მხრების ტრამვასთან. მწვავე მალთაშუა დისკის პროლაფსი (დისკის თიაქარი), დეგენერაციული სპონდილოართროპათიები ან კეთილთვისებიანი სიმსივნე შეიძლება იწვევდეს ფესვის კომპრესიას. მეტასტაზური სიმსივნეები ფილტვების, გულ-მკერდის და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში შეიძლება იყოს კარცინომატოზული მენინგიტების გამომწვევი მიზეზი, იწვევდეს კომპრესიულ და ანთებით ცვლილებებს ნერვების ფესვებში. ანთებითი ცვლილებების სხვა მიზეზები შეიძლება იყოს ქრონიკული მენინგიტი, ნეიროსიფილისი, სარკოიდოზი და ანთებითი არაქნოიდიტი გამონვეული მიელოგრაფიით და ლუმბალური პუნქციით.

კლინიკური გამოვლინებები

ნერვის ფესვით ინერვირებული კუნთების სიძლიერე, ტონუსი და მოცულობა იცვლება. სისუსტისა და ატროფიის ფორმა და განაწილება ამიოტროფიული პათოლოგიების მსგავსია. ტონუსი და ღრმა მყესოვანი რეფლექსები ქვეითდება, თუმცა სრული გაქრობა არ ხდება ხოლმე, რადგან პროცესში ჩართული კუნთები როგორც წესი ორი ან მეტი სპინალური ფესვით ინერვირდება. ფასციკულაციები ხშირია და მსუბუქი დაღლილობაც შეიძლება ვლინდებოდეს. რადგან პათოლოგიური პროცესები ჩვეულებრივ აზიანებს როგორც ვენტრალურ ასევე დორზალურ ფესვებს, მგრძნობელობითი ცვლილებები ხშირია.

დაავადება რომელიც ითრევს სპინალურ ფესვებს როგორც წესი ვლინდება ლოკალური ტკივილით; ტკივილი აღინიშნება ლოკალური პერკუსიით; აღინიშნება ტკივილი და პარესთეზიები ფესვის საინერვაციო ზონაში (ეწოდება რადიკულარული ტკივილი და რადიკულარული პარესთეზია); ხდება მოძრაობის, ფესვის დაჭიმვის და გარკვეული სახის მანევრის დროს ტკივილის გაძლიერება (CSF წნევის მატება); ვლინდება მგრძნობელობის რადიკალური კარგვა და ხერხემლის გარშემო კუნთების სპაზმი (მაგ. პარავერტებრული კუნთების სპაზმი).

გამოკვლევა და მკურნალობა

დიაგნოსტიკური საშუალებებია ფიზიკალური გასინჯვა, სპინალური გამოსახულებითი კვლევები, ნერვული გამტარებლობის კვლევები, ელექტრომიელოგრამა (EMG), ლუმბალური პუნქციით CSF-ის კვლევა, მიელოგრაფია და სიმსივნური მასის ბიოფსია.

მკურნალობა მიმართულია დაზიანების მიზეზისკენ და შეიძლება საჭიროებდეს ქირურგიულ ჩარევას, ანტიბიოტიკების ადმინისტრირებას, დამაზიანებელი აგენტის მოცილებას, კორტიკოსტეროიდების გამოყენებას და რადიაციულ და ქიმიოთერაპიას. დამხმარე (მხარდამჭერი) მართვა გულისხმობს დისკომფორტის კონტროლს, შემდგომი დაზიანებისგან დაცვას, გართულებების პრევენციას და რეაბილიტაციას ჩვენების მიხედვით.

ნერვული წნულების დაზიანებები

ნერვული წნულების დაზიანებები მოიცავს წნულებს მოთავსებულს სპინალური ფესვების დისტალურად მავრამ პერიფერიული ნერვების პროქსიმალურად. აღნიშნული დაზიანებები შეი-

ძლება გამოწვეული იყოს ტრამვით, ზენოლით ან ინფილტრაციით და შეიძლება იყოს იატროგენული (გამოწვეული ქირურგიული ჩარევის დროს გარკვეული პოზის მიღებით ან ინტრამუსკულარული ინექციებით). კლინიკური გამოვლინებები მოიცავს მოტორულ სისუსტეს, კუნთების ატროფიას და მგრძობელობის კარგვას ინერვირებულ უბანში. დამბლა შეიძლება გამოვლინდეს მთელი წნულის დაზიანების შემთხვევაში.

დიაგნოსტიკა ხდება ანამნეზზე და კლინიკურ გამოვლინებაზე დაყრდნობით. თერაპიული მკურნალობა მიმართულია მიზეზის მოხსნაზე, ქირურგიულ მკურნალობაზე და ნერვული ქსოვილის გადარჩენაზე, ნერვის ქირურგიულ გადანაცვლებაზე, ზრდის ფაქტორების გამოყენებაზე, შემდგომი ზიანის თავიდან აცილებაზე, დისკომფორტის მოხსნაზე, გართულებების პრევენციაზე და რეაბილიტაციაზე საჭიროების შემთხვევაში.

ნეიროკუნთოვანი შეერთებების პათოლოგიები

ნერვული იმპულსების ნეიროკუნთოვან შეერთებებზე გადატანა საჭიროებს საკმარისი რაოდენობით ნეიროტრანსმიტერების გამოთავისუფლებას აქსონების პრესინაფსური ტერმინალიდან და მათ ეფექტურ დაკავშირებას კუნთოვანი უჯრედების მემბრანების რეცეპტორებთან.

ბოტულიზმი წარმოადგენს კვებით ინტოქსიკაციას, რომელიც მომდინარეობს ნეიროტოქსინ ბოტულინიდან, რაც თავისუფლდება *Clostridium botulinum*-დან. ტოქსინები ყველაზე კარგად ცნობილი პოტენციური ფაქტორებია, რომლებიც მოქმედებენ ნერვ-კუნთოვან შეერთებებზე, თრგუნავენ აცეტილქოლინის (ACh) გამოთავისუფლებას და იწვევენ მძიმე დუნე დამბლას რესპირატორული დამბლის ჩათვლით და სიკვდილს. სხვა ფორმა მოიცავს *C. Botulinum*-ს, რომელიც აბინძურებს ჭრილობას, ჩვილებისა და მოზრდილების ნაწლავურ ბოტულიზმს გამოთავისუფლებულს სპორებით დაბინძურებული საკვების მიღების დროს და იატროგენულ ბოტულიზმს, რომელიც ბოტულიზმის ტოქსინის დოზის შემთხვევით გადაჭარბებას უკავშირდება. ენდოსპორები მდგრადია სითბოს მიმართაც. ყველა ფორმა სიცოცხლისთვის საშიშია და საჭიროებს სასწრაფო მკურნალობას. მკურნალობა მოიცავს დამხმარე (მხარდამჭერ) მკურნალობას მქანიკური ვენტილაციის ჩათვლით და ანტიტოქსინის გამოყენებას.

ნეიროკუნთოვანი შეერთებების პათოლოგიები (NMJDs), რომელთა პათოგენეზი უკავშირდება აუტოანტისხეულების გამომუშავებას, მოიცავს მიასთენია გრავის და ლამბერტ-იტონის მიასთენიურ სინდრომს. ამასთან, არსებობს თანდაყოლილი მიასთენიური სინდრომები რომლებიც მომდინარეობს იმ საკვანძო პროტეინების მუტაციებიდან, რომლებიც საჭიროა პოსტსინაფსური ნიკოტინ აცეტილქოლინის რეცეპტორების, იონური არხებისა და ნეიროკუნთოვანი შეერთებების ფირფიტის მოტორული დაბოლოებების ფუნქციონირებისთვის.

მიასთენია გრავის

მასთენია გრავის წარმოადგენს ქრონიკულ აუტოიმუნურ დაავადებას გამოწვეულს აცეტილქოლინის რეცეპტორის (AChR) ანტისხეულებით, რომლებიც მოქმედებენ ნეიროკუნთოვან შეერთებებზე. მიახლოებით 20000-70000 ადამიანი აშშ-ში დაავადებულია მიასთენია გრავით. ეს პათოლოგია ასოცირდება სხვა აუტოიმუნური დაავადებების მომატებულ ინციდენტთან (წითელი მგლურას, რევმატოიდული ართრიტის, პოლიმიოზიტის და თირეოტოქსიკოზის ჩათვლით). მიასთენია გრავის ეტიოლოგია ცნობილი არ არის. ზოგიერთ ადამიანს აღენიშნება განეტიკური განყოფილება ზოგიერთი AChR გენების მიმართ, ასევე ჰისტოშეთავსებადობა გენების მიმართ და მათ შეიძლება უვლინდებოდეთ სხვადასხვაგვარი სიმპტომატიკა. პრესინაფსური აუტოიმუნური დაავადებები იშვიათია და მოიცავს ლამბერტ-იტონის მიასთენიურ სინდრომს, რომელის დროსაც აღინიშნება აუტოანტისხეულები პრესინაფსური ნერვული ტერმინალის კალციუმის არხების მიმართ. იგი გამოიხატება კუნთების სისუსტით და როგორც წესი შეჭიდულია წვრილუჯრედოვან ფილტვის კარცინომასთან.

აუტოიმუნური მიასთენია გრავის ქვეტიპებს წარმოადგენს გენერალიზებული AChR, ოკულარული და ახალშობილთა მიასთენია. გენერალიზებული AChR მიასთენია გრავის თავის მხრივ დამატებით იყოფა შემდეგ კატეგორიებად ასაკიდან და თიმუსის პათოლოგიიდან გამომდინარე:

1. ადრეული დანყება: ახალგაზრდა ადამიანებში, ძირითადად ქალებში თიმომასთან ერთად; ძირითადად იწყება ოკულარული სისუსტით რასაც მოჰყვება გენერალიზებული სისუსტე.
2. მოგვიანებითი დანყება: 60 წელზე მეტი ასაკის მამაკაცებში თიმომას გარეშე.
3. ორივე სქესის წარმომადგენლებში თიმომასთან ერთად.

გენერალიზებული AChR მიასთენია მოიცავს მთელი სხეულის პროქსიმალურ კუნთებს და რამდენიმე გზით შეიძლება განვითარდეს: 1) მიმდინარეობა პერიოდული რემისიებით, 2) ნელა პროგრესირებადი მიმდინარეობა, 3) სწრაფად პროგრესირებადი მიმდინარეობა ან 4) უეცარი სწრაფი მიმდინარეობა (ფულმინანტური). სიმძიმის მიხედვით დაავადების კლასიფიკაცია შემდეგია;

კლასი I: თვალის ნებისმიერი კუნთის სისუსტე, შესაძლო პტოზი, სხვა კუნთოვანი სისუსტე გამოხატული არ არის;

კლასი II: ნებისმიერი სიმძიმის თვალის კუნთის სისუსტე, სხვა კუნთების მსუბუქი სისუსტე;

კლასი IIa: უფრო მეტად კიდურების ან ტორსის კუნთების ჩართულობა;

კლასი IIb: უფრო მეტად ბულბარული ან სასუნთქი კუნთების ან ორივეს ერთად ჩართულობა;

კლასი III: ნებისმიერი სიმძიმის თვალის კუნთების სისუსტე, სხვა კუნთების ზომიერი სისუსტე;

კლასი IIIa: უფრო მეტად კიდურების ან ტორსის კუნთების ჩართულობა;

კლასი IIIb: უფრო მეტად ბულბარული ან სასუნთქი კუნთების ან ორივეს ერთად ჩართულობა;

კლასი IV: ნებისმიერი სიმძიმის თვალის კუნთების სისუსტე, სხვა კუნთების მძიმედ გამოხატული სისუსტე;

კლასი IVa: უფრო მეტად კიდურების ან ტორსის კუნთების ჩართულობა;

კლასი IVb: უფრო მეტად ბულბარული ან სასუნთქი კუნთების ან ორივეს ერთად ჩართულობა (ასევე შეიძლება ნაზოგასტრალური მილის გამოყენებას ინტუბაციის გარეშე);

კლასი V: საჭიროებს ინტუბაციას სასუნთქი გზების ფუნქციონირების უზრუნველსაყოფად.

ნეონატალური მიასთენიის შემთხვევაში, მიასთენია გრავის გარდამავალი ნიშნები ვლინდება იმ ახალშობილთა 10-15%-ში რომელთა დედებსაც აღენიშნებათ ეს დაავადება. ნიშნები ვლინდება დაბადებიდან 1-3 დღეში და გრძელდება რამდენიმე დღიდან რამდენიმე კვირის განმავლობაში. მიასთენიური იმუნოგლობულინი გადაეცემა დედიდან ახალშობილს პლაცენტის საშუალებით. ოკულარული მიასთენია, რომელიც უფრო ხშირია მამაკაცებში, მოიცავს თვალის კუნთების და ქუთუთოების სისუსტეს, რაც შეიძლება შეჭიდული იყოს ყლაპვის და მეტყველების გაძნელებასთან.

პათოფიზიოლოგია

მიასთენია გრავის წარმოადგენს ნერვული იმპულსების ნეირო-კუნთოვან შეერთებებზე გადაცემის დეფექტის შედეგს. ძირითადი დეფექტი უკავშირდება T-უჯრედ დამოკიდებულ ანტისხეულების (IgG ანტისხეულები) ფორმირებას ნიკოტინის AChR-ის (90% შემთხვევების), კუნთოვან სპეციფიური კინაზის (MuSK), ლიპოპროტეინ-დაკავშირებული პროტეინ 4-ის (LRP4) ან ნეიროკუნთოვანი შეერთების პოსტსინაფსურ მემბრანაში არსებული არგინის მიმართ. არგინი წარმოადგენს MuSK რეფლექტორის ფუნქციურ კომპონენტს. აუტოანტისხეულები შლის AChR-ს ანტისხეულით-გამონვეული კომპლემენტის აქტივაციის გზით. აღნიშნული სენსიბილიზაციის მიზეზი უცნობია. რეცეპტორების დესტრუქცია ვლინდება, მცირდება პლაზმის მემბრანაზე რეცეპტორების რაოდენობა და ეს იწვევს ნერვული იმპულსების ნეიროკუნთოვან შეერთებაზე გადაცემის შესუსტებას. კუნთების დეპოლარიზაცია არასრულია ან არანარმატებული. მიასთენია გრავის მქონე ინიდივიდების დაახლოებით 1%-15%-ს არ აღენიშნება AChR ანტისხეულები, მაგრამ უვლინდებათ MuSK ანტისხეულები (IgG4). ასეთ შემთხვევებს MuSK ანტისხეულ-ასოცირებული მიასთენია გრავის ქვეტიპს მიაკუთვნებენ.

კლინიკური გამოვლინებები

მიასტენია გრავის ჩუმი დაწყებით ხასიათდება. ACh რეცეპტორების მრავალფეროვანი გავრცელება ან ანტისხეულების იზოფორმების განსხვავებულობა შეიძლება განსაზღვრავდეს რომელი კუნთი როდის ზიანდება პირველად - ჩვეულებრივ ეს შეეხება თვალების, სახის, პირის, ხორხის და კისრის კუნთებს. ექსტრაოკულარული (ტვალი) კუნთები და ქუთუთოს ამწევი კუნთები ზიანდება ყველაზე ხშირად. გამოვლინება შეიძლება მოხდეს დიპლოპიის, პტოზის ან ოკულარული დამბლის სახით. სახის გამომეტყველების, სალექი, ყლაპვის და მეტყველების კუნთების პროცესში ჩათრევა შემდეგი ეტაპია. შედეგად ყალიბდება სახის დაშვება და უმეტყველო სახე; ღეჭვის და ყლაპვის გაძნელება, რაც ითხოვს საკვების ტიპის შეცვლას და ინვეს ნონაში კლებას; ნერწყვდენას; სლოკინის და ასპირაციის ეპიზოდებს და ცხვირისმიერი, დაბალ-ბგერია-ნი მაგრამ ხმამაღალ მონოტონურ მეტყველებას.

კისრის, მხრის სარტყლის და მენჯის მომხრელი კუნთები ნაკლებად ზიანდება, მაგრამ კუნთების სისუსტე ხშირად ვლინდება ვარჯიშის ფონზე და შეიძლება გამოიხატოს პროგრესული სისუსტეც. დიაფრაგმის და გულ-მკერდის სასუნთქი კუნთები ასევე სუსტდება, ირღვევა სუნთქვითი აქტივობები. ღრმად ჩასუნთქვასთან დაკავშირებული პრობლემები და ხველა ზრდის ატელექტაზისა და შეგუბების ალბათობას. ტიპი MG MuSK ანტისხეულები ხშირად განაპირობებს ყლაპვის გაძნელებასთან და სუნთქვასთან დაკავშირებულ პრობლემებს.

კლინიკური გამოვლინება პირველად ხდება ფეხმძიმობის დროს, მშობიარობის შემდგომ პერიოდში ან ანესთეზიის ფონზე. მიასტენია გრავის პროგრესირება სხვადასხვანაირად ხდება, პირველად ვლინდება მსუბუქი შემთხვევა, რომელიც სპონტანურად ქრება რეციდივების და სიმპტომების გარეშე, ეს გამოვლინება გრძელდება კვირებისა და თვეების განმავლობაში. დროთა განმავლობაში, დაავადება შეიძლება პროგრესირებდეს და ყველა კუნთის სისუსტე გამოიხატოს.

მიასტენიური კრიზი ვლინდება მძიმე კუნთოვანი სისუსტის ფონზე, რაც ინვეს მკვეთრ კვადრიპარეზს ან კვადრიპლეგიას, სუნთქვის გაძნელებას გამოვლენილს სუნთქვის უკმარისობით (განსაკუთრებით სასუნთქი მოცულობის და სასიცოცხლო მოცულობის მნიშვნელოვანი შემცირებით) და ყლაპვის გაძნელებით. მიასტენია გრავის მქონე ინდივიდებში არსებობს სუნთქვის გაჩერების საშიშროება.

ქოლინერგული კრიზი ვლინდება ანტიქოლინერგული მედიკამენტების ტოქსიურობის ფონზე და ვლინდება ნაწლავების გაძლიერებული მოძრაობით დიარეისა და ინტენსიური კრამპების ეპიზოდების სახით, ბრადიკარდიით, გუგების შევიწროებით, მომატებული სალივაციით და დიაფორეზით. კლინიკური სურათი წააგავს მიასტენიურ კრიზს, მაგრამ სისუსტე ჩნდება ანტიქოლინერგული მედიკამენტების მიღებიდან 30-60 წუთის შემდეგ. კლინიკური გამოხატვა გამონვეული გლუვი კუნთების ჰიპერაქტიურობით, მეორადად განვითარებულია ნეიროკუნთოვან შეერთებებში აცეტილქოლინის დაგროვების და ქარბი პარასიმპათიკური აქტივობის ხარჯზე. მიასტენიური კრიზის მსგავსად, ამ დროსაც აღინიშნება სუნთქვის გაჩერების საშიშროება.

გამოკვლევა და მკურნალობა

მიასტენია გრავის დიაგნოზი ეყრდნობა ენდროფონიუმის ქლორიდის (ტენსილონი) მიმართ რეაქციას (შედეგები მიღებულია EMG კვლევების საფუძველზე) და AChR და MuSK ანტისხეულების დეტექციას. ამ მედიკამენტით ინტენსიური მკურნალობისას კუნთების სიძლიერე მატულობს და ეს გაუმჯობესება რამდენიმე წუთს გრძელდება. შუასაყრის ტომოგრაფია და MRI კვლევა გვეხმარება თიმომის დადგენაში.

მკურნალობა ინდივიდუალურია. ანტიქოლინესთერაზული მედიკამენტები, კორტიკოსტეროიდები, იმუნოსუპრესიული მედიკამენტები (მაგ. რიტუქსიმაბი, ქიმერიული მონოკლონური ანტისხეულები პროტეინ CD20-ის წინააღმდეგ პირველადად აღმოჩენილი b უჯრედების ზედაპირზე, აზათიოპრინი, ციკლოსპორინი და მიკოფენოლატი მოფეტილი) გამოიყენება მიასტენია გრავის და მიასტენიური კრიზის სამკურნალოდ. პლაზმოფერეზი შეიძლება იყოს სიცოცხლის შემანარჩუნებელი მიასტენიური კრიზის ფონზე, თიმოქტომის წინ ან შემდეგ და იმუნოსუპრესიული თერაპიის დასაწყისში, ქოლინერგული კრიზის მქონე ინდივიდებში, მკურნალობა

გულისხმობს ანტიკოლინერგული პრეპარატების მოხსნას მანამ სანამ სისხლში მათი დონე არ ჩამოცდება ტოქსიურ ზღვარს. ამ დროს საჭიროა ვენტილატორული სუნთქვის მხარდაჭერა და რესპირაციული გართულებების პრევენცია. თიმექტომია წარმოადგენს არჩევის მკურნალობის მეთოდს თიმომის შემთხვევაში. კომპლემენტის დათრგუნვა ამჟამად შესწავლის საგანია. მიასთენია გრავის თანამედროვე მკურნალობის მეთოდები აუმჯობესებს პროგნოზს, იმ პირების ჩათვლით ვისაც ოკულარული მიასთენია აღენიშნება.

ცენტრალური ნერვული სისტემის სიმსივნეები

ცენტრალური ნერვული სისტემის (CNS) სიმსივნეები მოიცავს თავის ტვინის და ზურგის ტვინის სიმსივნეებს. CNS-ის სიმსივნის ინციდენსი მატულობს 70 წელზე მეტი ასაკის პოპულაციაში. CNS სიმსივნეები წარმოადგენს სიხშირით მეორე სიმსივნურ ჯგუფს ბავშვებში. ყველა ინტრაკრანიალური სიმსივნეები მიახლოებით 70%-75% ინფრატენტორიალური ლოკალიზაციისა) და ზრდასრულ ინდივიდებში შემთხვევების 70% ლოკალიზდება სუპრატენტორიალურ სივრცეში. პერიფერიული ნერვული სიმსივნეები იშვიათია ბავშვებში, თუმცა ხშირია მოზრდილებში.

თავის ტვინის სიმსივნეები

თავის ტვინის პირველადი სიმსივნეების (ორივე ავთვისებიანი [32%] და კეთილთვისებიანი) ინციდენსი არის 80000, 17000 ლეტალური გამოსავალით აშშ-ში (2017 წლის მონაცემები). თავის ტვინის სიმსივნეები შეიძლება იყოს პირველადი ან მეტასტაზური. პირველადი (ინტრაცერებრული) თავის ტვინის სიმსივნეები წარმოიქმნება თავის ტვინის სუბსტანციიდან (ნეიროეპითელიუმი) - ნეიროგლიის, ნეირონების, სისხლძარღვების უჯრედების და შემაერთებული ქსოვილის ჩათვლით. ექსტრაცერებრული სიმსივნეები საწყის იღებს თავის ტვინის გარე სუბსტანციებიდან და მოიცავს მენინგიომას, აკუსტიკური ნერვის სიმსივნეებს და ჰიპოფიზს და ეპიფიზის ჯირკვლებს. მეტასტაზური (მეორადი) თავის ტვინის სიმსივნეები წარმოიქმნება თავის ტვინის გარე სისტემებიდან და ვრცელდება თავის ტვინში.

ინტრაკრანიალური თავის ტვინის სიმსივნეები მეტასტაზებს არ იძლევა სხვა ორგანოების სიმსივნეების მსგავსად რადგან თავის ტვინის სუბსტანციაში არ არის ლიმფური სადინრები. თუკი მეტასტაზი აღინიშნება, ის ჩვეულებრივ ვითარდება ცერებრული სისხლის მიმოქცევის სისტემიდან, CSF-დან, კრანიალური ქირურგიის ან ხელოვნური შუნტებიდან.

კრანიალური სიმსივნეები იწვევს ლოკალურ და გენერალიზებულ კლინიკურ მანიფესტაციას. ლოკალური ეფექტები განპირობებულია თვითონ სიმსივნის დესტრუქციული ეფექტებით კონკრეტულ ადგილზე და ამ ადგილის კომპრესიით, რაც ასევე გამოიხატება ცერებრული სისხლის ნაკადის შემცირებაში. ეფექტები მრავალფეროვანია და მოიცავს გულყრას, მხედველობით დაზარალებებს, არასტაბილურ წონასწორობას და კრანიალური ნერვის დისფუნქციას. IICP იწვევს გენერალიზებული ეფექტებს. IICP შეიძლება გამოვლინდეს ვენტრიკულური სისტემის ობსტრუქციის, სიმსივნეში და მის გარშემო ჰემორაგიების გაჩენის, სიმსივნით გამოწვეული ცერებრული შეშუპების ან სიმსივნის გავრცელების ფონზე.

თავის ტვინის (ინტრაცერებრული) პირველადი სიმსივნეები

პირველადი თავის ტვინის სიმსივნეები შეადგენს ყველა სიმსივნის 2%-ს აშშ-ში. გლიომები შეადგენს მოზრდილთა პირველადი ტვინის სიმსივნეების 25%-ს და ავთვისებიანი თავის ტვინის სიმსივნის 74,6%-ს. გლიომა მოიცავს ასტროციტომას, ოლიგოდენდროგლიომას, შერეულ ოლიგოასტროციტომას და გლიობლასტომას. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია (WHO) გლიომასთან მიმართებაში გამოყოფს ოთხ კლასს ჰისტოპათოლოგიურ მახასიათებლებზე დაყრდნობით: უჯრედული სიმკვრივე, ატიპია, მიტოზური აქტივობა, მიკროვასკულური პროლიფერაცია და ნეკროზი. კლასი I და II ზოგადად კეთილთვისებიანი მიმდინარეობისაა და ნელა იზრდება და კარგად-ზომიერად დიფერენცირებულია. კლასი III და IV ავთვისებიანი სიმსივნეებია და თანაც ცუდად დიფერენცირებული. სხვა CNS-ის სიმსივნეები მოიცავს მენინგიომას, ეპენდიომას, ნერვული გარსის სიმსივნეებს (შვანომები) და ნეიროფიბრომას. თავის ტვინის პირველადი სიმსივნის ეტიოლოგია ცნობილია არ არის. იონიზირებული რადიაცია წარმოადგენს ერთადერთ გარე-

მო რისკ-ფაქტორს რომელიც დადგენილია. მობილურ ტელეფონსა და გლიომას ან აკუსტიკურ ნეირომას შორის კავშირი საკამათოა.

გლიომის მოლეკულური მახასიათებლები უკავშირდება იზოციტრატ დეჰიდროგენაზა 1 (IDH1) გენის მუტაციას ან, შედარებით ნაკლებად IDH2 გენის მუტაციას, რომელიც აღმოჩენილია ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) მიერ კლასიფიცირებულ II და III ხარისხის ასტროციტური, ოლიგოდენდროგლიური და ოლიგოასტროციტური გლიომების დიდ უმრავლესობაში. MGMT გენის სიჩუმე (მეთილირებული-დნმ-პროტეინ-ცისტეინ მეთილტრანსფერაზა, დნმ-ის აღდგენის ფერმენტი) ვლინდება ასტროციტომებში. მუტანტური ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის VIII (EGFRVIII) გაძლიერება ვლინდება გლიომების უმეტეს ქვეტიპში. 1p და 19q ქრომოსომის ნაშლა დაკავშირებულია ოლიგოდენდროგლიომებთან, და გლიომები შეიძლება წარმოიშვას კიბო-ინიცირებული ღეროვანი უჯრედებისგან.

თავის ტვინის სიმსივნეების მკურნალობა ქირურგიულია. ასევე შეიძლება იყოს რადიქორირული ან მხოლოდ დეკომპრესიული (იმ შემთხვევაში თუკი ვერ ხერხდება სრულად ამოკვეთა). ქიმიოთერაპია, რადიოთერაპია ან მათი კომბინაცია შეიძლება იქნას ასევე გამოყენებული. ჰემატოენცეფალური ბარიერი წარმოადგენს დაბრკოლებას ქიმოპრეპარატების შეღწევადობისთვის. ამ წინააღმდეგობის გადალახვასთან დაკავშირებული ახალი მეთოდების შემუშავება ამჟამად მიმდინარეობს. ეს მეთოდები უკავშირდება ნანონანილაკების ნამლების მატარებლების და ფოკუსირებულ ულტრაბგერით მიდგომის გამოყენებას მიკრობუშტუკებთან ერთად.

სპეციფიური მკურნალობის მეთოდების დახვეწა ხდება ვაქცინების (მაგ. სიმსივნე-სპეციფიური პეპტიდები), უჯრედული თერაპიის (T უჯრედები და ანტისხეულები), სიმსივნის მიკროგარემოს ხელახალი ფორმირების (მაგ. ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი β [TGF β] ინჰიბიტორი), იმუნური პასუხის გამშვების ინჰიბიტორების და მოდიფიცირებული პოლიო ვირუსის შემთხვევაში.

ასტროციტომა

ასტროციტომა წარმოადგენს ყველაზე ხშირ გლიომას (თავის და ზურგის ტვინის ყველა სიმსივნის 75%). აღნიშნული სიმსივნური უჯრედები ვითარდება ასტროციტებისგან და ამ დროს სავარაუდოდ ნორმალური ზრდის კონტროლი იკარგება რასაც მოჰყვება უკონტროლო ზრდა. ასტროციტომა კლასიფიცირდება ერთიდან ოთხამდე სტადიით. ისინი შეიძლება აღინიშნოს თავის და ზურგის ტვინის ნებისმიერ ადგილას, თუმცა უფრო მეტად ლოკალიზდება თავის ტვინში (cerebrum), ჰიპოთალამუსში ან ხიდში. დაბალი ხარისხის ასტროციტომა მიდრეკილია ლატერალური ან სუპრატენტორიალური ლოკალიზაციისადმი მოზრდილებში და უკანა ფოსოში ლოკალიზაციისადმი ბავშვებში.

თავის ტკივილი და ნატიფი ნეიროქცევითი ცვლილებები შეიძლება იყოს პირველი გამოვლინება, სხვა სიმპტომები ნელა ყალიბდება და IICP-ის გამოვლენა ხდება მოგვიანებით ეტაპებზე. ფოკალური გულყრების განვითარება სიცოცხლის მეორე და მეექვსე დეკადაში უნდა მიუთითებდეს ასტროციტომის არსებობაზე. დაბალი ხარისხის ასტროციტომის მკურნალობა ხდება ქირურგიული გზით ან გარეგანი რადიაციით და ქირურგიის შემდეგ რადიოთერაპიის გამოყენების ფონზე, პირველი ხუთი წლის განმავლობაში პაციენტების გადარჩენადობის 50%-იანი მაჩვენებელი ფიქსირდება.

III და IV ხარისხის ასტროციტომა აღმოჩენილი იქნა უმეტესად შუბლის წილსა და ტვინის ჰემისფეროებში, თუმცა შეიძლება განვითარდეს ტვინის ღეროშიც, თხემშიც და ზურგის ტვინშიც. მამაკაცებს ორჯერ მაღალი აქვთ ასტროციტომის განვითარების რისკი ქალებთან შედარებით; 15-34 წლის ინდივიდებში ის არის სიხშირით მესამე თავის ტვინის სიმსივნე, მაშინ როდესაც 35-45 წლის ასაკის პოპულაციაში სიხშირით მეოთხეა.

IV ხარისხის ასტროციტომა, მულტიფორმული გლიობლასტომა (GBM), ყველაზე უფრო ლეტალური ფორმაა და თავის ტვინის ყველაზე ხშირი პირველადი სიმსივნეა. GBM ინტენსიურად ვასკულარიზებულია და ძალიან არარეგულარული და ინფილტრაციული, რაც ართულებს მათ ქირურგიულ ამოღებას. გლიობლასტომების 50% ბილატერალურია ან სიკვდილის პერიოდისთვის სრულად იკავებს ერთზე მეტ წილს. ტიპური კლინიკური გამოვლინებისას აღინიშნება დიფუზური არასპეციფიური ნიშნები, როგორცაა თავის ტკივილი, გაღიზიანებადობა და პიროვნული

ცვლილება, რაც შემდგომ პროგრესირებს IICP-ის გამოვლინების მიმართულებით, პოზიციური თავის ტკივილის, პაპილედემის, ღებინების ან გულყრების ჩათვლით. სიმპტომები შეიძლება პროგრესირებდეს და აისახებოდეს ფოკალური ნიშნების გამოვლინებაში როგორცაა ჰემიპარეზი, დისფაზია, დისპრაქსია, კრანიული ნერვის დამბლა და მხედველობის ველის დეფიციტი. ახლად დიაგნოსტირებული GBM-ის მკურნალობა ხდება რადიოთერაპიის საშუალებით თემოზოლომიდის (მაალკილებელი აგენტი) გამოყენებასთან ერთად, რაც თან ერთვის მაქსიმალურ ქირურგიულ ჩარევას. ადიუვანტური იმუნოთერაპია შეიძლება იყოს სარგებლის მომტანი. ხარისხი III და IV ასტროციტომების ფონზე 5 წლის გადარჩენადობის მაჩვენებელი 5%-10%-ია.

ოლიგოდენდროგლიომა

ოლიგოდენდროგლიომაზე მოდის თავის ტვინის პირველადი სიმსივნეების 2% და ყველა გლიომის 10%-15%. ისინი როგორც წესი ნელა მზარდი სიმსივნეებია; უმეტესი ოლიგოდენდროგლიომებისა მაკროსკოპულად ვერ განიჩნევა სხვა გლიომებისგან და შეიძლება წარმოადგენდეს ოლიგოდენდროგლიომისა და ასტროციტომი ნარევს (ოლიგოასტროციტომა). უმეტესობა აღმოჩენილია შუბლის და ტემპორალურ ნილებში, საკმაოდ ხშირად ნანახია ღრმა თეთრ ნივთიერებაში, თუმცა აღმოჩენილია თავის და ზურგის ტვინის სხვა ნაწილებში. ბევრი აღმოჩენილია ახალგაზრდა ასაკის ტემპორალური ნილის ეპილეფსიის მქონე ინიდივიდებში. ავთვისებიანი დეგენერაცია ვლინდება ოლიგოდენდროგლიომის (ხარისხი II სიმსივნე) ერთ მესამედ შემთხვევაში რის შემდეგაც სიმსივნეებს უწოდებენ ანაპლასტურ ოლიგოდენდროგლიომას (III ხარისხის სიმსივნე).

ინდივიდების 50%-ს აღენიშნება ფოკალური ან გენერალიზებული გულყრა როგორც პირველი კლინიკური სიმპტომი. დიაგნოსტირებისას და ქირურგიული ჩარევისას მხოლოდ ნახევარს აღენიშნება IICP და მხოლოდ ერთი მესამედს ვლინდება ფოკალური სიმპტომები. 1p19q კოდელეციის მქონე პირებისთვის სარგებლის მომტანი არის ქიმიოთერაპია და რადიაციული თერაპია.

ეპენდიმომა

ეპენდიმომა არის არაკაფსულირებული გლიომა, რომელიც ვითარდება ეპენდიმური უჯრედებიდან რომელიც აყალიბებს პარაკუჭების კედლებს ან ზურგის ტვინის არხს. ახალგაზრდებში იშვიათად ვლინდება, ძირითადად აღინიშნება ზურგის ტვინში. ის შეადგენს მოზრდილების თავის ტვინის პირველადი სიმსივნეების 6%-ს და ბავშვებში და მოზარდებში 10%-ს, ძირითადად ინტრაკრანიული ლოკალიზაციით. დაახლოებით 70% ამ სიმსივნეების ვლინდება მეოთხე პარაკუჭში, ხოლო დანარჩენები ლატერალურ და მესამე პარაკუჭებში და ზურგის ტვინის კუდის ნაწილში. ინფრატენტორიალური ეპენდიმომას დაახლოებით 40% ვლინდება 10 წელზე ნაკლები ასაკის ბავშვებში. ცერებრული (სუპრატენტორიალური) ეპენდიმომა ვლინდება ყველა ასაკში.

მეოთხე პარაკუჭის ეპენდიმომა იძლევა ნონასნორობის დაცვასთან დაკავშირებულ პრობლემებს, არასტაბილურ სიარულს, კუნთების არაკოორდინირებულ მუშაობას და დახვეწილი მოტორული აქტივობის დარღვევას. ლატერალური და მესამე პარაკუჭის ეპენდიომის კლინიკური გამოვლინება ხდება (რომელიც მოიცავს ცერებრულ ჰემისფეროებს) გულყრებით, მხედველობის ცვლილებებით და ჰემიპარეზით. CSF-ის გზის ბლოკირება იწვევს ჰიდროცეფალიას და იძლევა თავის ტკივილს, ღებინებას და გულისრევას.

ეპენდიომის მკურნალობა ხდება ქირურგიული გზით და ადიუვანტური რადიო და ქიმიოთერაპიით. ინდივიდების გადარჩენადობა პირველ ხუთ წელიწადში დაახლოებით 20%-50%-ია. ზოგიერთ შემთხვევაში სარგებლის მომტანია შუნტირება (როდესაც ეპენდიმომა გამონეულია არაკომუნიკაციური ჰიდროცეფალიით).

პირველადი ექსტრაცერებრული სიმსივნეები

მენინგიომა

მენინგიომაზე მოდის პირველადი თავის ტვინის სიმსივნეების დაახლოებით 36% და განსაკუთრებით ხშირია ქალებში. განმაპირობებელი ფაქტორებია ნეიროფიბრომატოზი (NF) ტიპი

2 და იონიზირებული რადიაცია ლატენტური პერიოდის რამდენიმე დეკადის შემდეგ. კეთილთვისებიანი მენინგიომების ფორმირება დაკავშირებულია NF2 გენის მუტაციასთან და 22q12-2 ქრომოსომის დაკარგვასთან 18 ქრომოსომაზე DAL-1 კარგვასთან ერთად. ატიპური და ანაპლასტიური მენინგიომები უკავშირდება დამატებით სხვა ქრომოსომების გენურ ცვლილებებს. ეს სიმსივნეები ძნელად ექვემდებარება მკურნალობას.

მენინგიომა მკვეთრად ფორმირებულია და ლებულობს იმ სივრცის ფორმას სადაც ვითარდება. ის შეიძლება ვრცელდებოდეს მაგარი გარსის (dura) ზედაპირისკენ და აზიანებდეს თავის ქალას ძვლებს ან განაპირობებდეს ოსტეობლასტურ რეაქციას. მენინგიომების მცირე ნაწილია ავთვისებიანი, ინვაზიური ხასიათის.

მენინგიომა ნელა მზარდია და მისი კლინიკური გამოვლინება ხდება მაშინ, როცა უკვე აღწევს გარკვეულ ზომას და იწყებს ტვინის პარენქიმის გადანაცვლებას. ფოკალური გულყრები ხშირად პირველი გამოვლენილი სიმპტომია. გლიომისგან განსხვავებით ნაკლებად ხასიათდება IICP-ით. სხვა სიმპტომები უკავშირდება სიმსივნის ლოკალიზაციას:

1. საფეთქლის ფრთა: ოფთალმოპლეგია, მსუბუქი პროპტოზი და ტრიგემინული ნერვის თვალის ნაწილის ჩართულობა
2. ყნოსვითი ღარი (groove): ანოსმია, პიროვნული ცვლილება და მხედველობის დარღვევა
3. პარასაგიტალური: ფოკალური გულყრა ფოკალურ ან სენსორულ დეფიციტთან ერთად
4. თურქული კეხის მიდებარე: ხიაზმის ზენოლის გამოვლინება; შარდის შეუკავებლობა; თანდათანობითი პარაპარეზი, ჰორმონული დარღვევა; ოპტიკური ატროფია, ბიტემპორალური ჰემიანოპსია
5. გვერდითი თალები (lateral convexity): ცვალებადია გამომდინარე დაზიანებული სტრუქტურის ხასიათიდან, ნელი ჰემიპარეზის და მეტყველების ანომალიის ჩათვლით.

ძალიან ნელი ზრდის გამო უმეტესი მენინგიომების დროს IICP ნაკლებად ვლინდება, გლიომებისგან განსხვავებით. დიაგნოსტიკისას გამოიყენება CT, MRI ან ორივე ერთად (კონტრასტით). მკურნალობა ქირურგიულია. სტერეოტაქტიკური რადიოთერაპია გამოიყენება სრულ ან არასრულ ქირურგიულ ჩარევასთან კომბინაციაში (20% სიხშირე).

ნერვის გარსის სიმსივნე

ნერვის გარსზე სიმსივნე შეიძლება იყოს ნეიროფიბრომა ან შვანომა (ნეირომა, ნეიროლემმა). ნეიროფიბრომა (კეთილთვისებიანი ნერვული გარსის სიმსივნეები) წარმოადგენს ნერვული სისტემის აუტოსომულ დომინანტურ პათოლოგიას. ისინი მოიცავს ნეიროფიბრომატოზს ტიპი 1 (NF1, ადრე ცნობილი როგორც რელიკლინჰაუზენის დაავადება) და ნეიროფიბრომატოზს ტიპი 2 (NF2); NF1 და NF2 ასევე ცნობილია როგორც პერიფერიული და ცენტრალური ნეიროფიბრომატოზი შესაბამისად.

ნეიროფიბრომატოზი ტიპი 1 წარმოადგენს ყველაზე უფრო ხშირ ფორმას (ინციდენსი 1 შემთხვევა 3500 პოპულაციაზე) და იწვევს მრავლობით კანის ნეიროფიბრომას; კანის მაკულარულ დაზიანებას ((café-au-lait, ანუ რძიანი ყავის ლაქები და ჭორფლები); და ნაკლებად ხშირად ძვლების და რბილი ქსოვილის სიმსივნეებს. NF1 გენის ინაქტივაცია (ქრომოსომა 17q11.2) იწვევს ნეიროფიბრომინის ფუნქციის კარგვას შვანის უჯრედებში და განაპირობებს ტუმოროგენეზს (ნეიროფიბრომა). სწავლასთან დაკავშირებული პრობლემები აღინიშნება დაზიანებული ინდივიდების 50%-ში.

ნეიროფიბრომატოზი ტიპი 2 იშვიათია და ვლინდება 1 შემთხვევა 60000 პოპულაციაზე, NF2 გენური (ქრომოსომა 22 q12-2) პროდუქტია ნეიროფიბრომინ 2 (მერლინი), სიმსივნე-სუპრესორული პროტეინი. მუტაციები იწვევს ცენტრალური ნერვული სისტემის სიმსივნეების განვითარებას, კერძოდ შვანომის, ასევე შეიძლება გამოვლინდეს სხვა ტიპის სიმსივნეებიც (მენინგიომა, ეპენდიმომა, ასტროციტომა და ნეიროფიბრომა). ვესტიბულური ნერვების კეთილთვისებიანი ბილატერალური შვანომა ვლინდება სმენის პროგრესული კარგვით (სიყრუის ჩათვლით), თავბრუსხვევით და წონასწორობის დაცვის გაძნელებით, ტინიტუსით და სახის ნერვის დამბლით. სხვა სიმპტომები შეიძლება იყოს ბალანსის კარგვა და თავბრუსხვევა. შვანომა ასევე შეიძლება განვითარდეს სხვა კრანიალურ, სპინალურ და პერიფერიულ ნერვებზე. კანის ნიშნები ნაკლებადაა გამოხატული. ინტრაკრანიალური მენინგიომა შეიძლება მოიცავდეს ოპტიკურ ნერვს მხედველო-

ბის სიმწვავის დაკარგვასთან ერთად და კატარაქტას ან შეიძლება იყოს ინტრასპინული, ეპენდი-
მომას ფორმირების სახით.

გენეტიკური ტესტირება ხელმისაწვდომია **NF**-ისადმი მონყვლადი ოჯახების შემთხვევაში და
მათი გამოყენება შესაძლებელია პრენატალურ ეტაპზე დიაგნოსტიკისთვის. დიაგნოზი ეფუძ-
ნება კლინიკურ გამოვლინებას და ნეიროგამოსახულებით კვლევებს.

ქირურგიული ჩარევა მკურნალობის ძირითადი მეთოდია. **NF2**-ის მქონე ინდივიდებს მაღალი
სიკვდილობის რისკი და ნაკლები სიცოცხლის ხანგრძლივობა აღენიშნებათ, განსაკუთრებით
ადრე ასაკში გამოვლინებისას. მიზნობრივი მოლეკულური თერაპიები (მაგ. ანგიოგენეზი და
ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის ინჰიბიტორები) სავარაუდოდ იძლევა ინდივიდუალიზებული
მკურნალობის საშუალებას ყველა ამ მონყვლად შემთხვევაში.

თავის ტვინის მეტასტაზური სიმსივნეები

მეტასტაზური თავის ტვინის სიმსივნეები (სისტემურიდან გამომდინარე) **10**-ჯერ უფრო
ხშირად ვლინდება ვიდრე პირველადი თავის ტვინის სიმსივნეები. სიმსივნის მქონე ინდივიდ-
ების **10%-20%**-ს აღენიშნება მეტასტაზები თავის ტვინში. ფილტვის (**40%-50%**) და ძუძუს კიბო
(**15%-20%**) ყველაზე ხშირად იძლევა მეტასტაზებს თავის ტვინში დიაგნოსტიკებიდან **1-3** წლის
განმავლობაში. ამას მოჰყვება ავთვისებიანი მელანომა, თირკმლის კარცინომა და ნაკლებად კუ-
ჭ-ნაწლავის და რეპროდუქციური ტრაქტის სიმსივნეები. მეტასტაზები თავის ტვინში სავარაუ-
დოდ ვითარდება ჰემატოლოგიური გავრცელების გზით.

თავის ტვინის მეტასტაზური პროცესი მოითხოვს თანმიმდევრული მოვლენების მთელ კა-
სკადის განვითარებას. პერიფერიული სიმსივნური უჯრედები ახდენს ექსტრაცელულური მა-
ტრიქსის დეგრადაციას, იჭრებიან სისხლძარღვებსა და ლიმფურ ჯირკვლებში, მიგრირებენ,
იჭრებიან და გროვდებიან ახალ ლოკაციებზე მეტასტაზური ჩანართების სახით. სიმსივნური
უჯრედები აღწევენ თავის ტვინს სისხლის ნაკადით და ენებებიან თავის ტვინის მიკროსისხლ-
ძარღვების ენდოთელურ უჯრედებს ჰემატოენცეფალურ ბარიერში, ენზიმების გამოყენებით,
ისინი არღვევენ ეპითელური ბაზისური მემბრანის მთლიანობას და ხდება მათი ტვინის პარენქი-
მაში ექსტრავაზაცია. მათ შეუძლიათ მიიწიონ თრომბოციტები, რითიც იცავენ თავს იმუნური
დამცველობითი მექანიზმებისგან. ლოკალურად თავის ტვინში შეჭრა საჭიროებს უჯრედების
მოძრაობას, მიწებებას, გადარჩენას და პროლიფერაციას. ისინი იწვევენ სისხლძარღვების ჩა-
მოყლიბებას (ანგიოგენეზი) და მრავლდებიან ზრდის ფაქტორის, ციტოკინების და ქემოკინების
საპასუხოდ.

თავის ტვინის სიმსივნის მეტასტაზები იწვევს გლიობლასტომის მსგავს სიმპტომებს, თუმცა
გარკვეული დამახასიათებელი სინდრომებიც ყალიბდება. კარცინომატოზული (მეტასტაზური
სიმსივნე) ენცეფალოპათია იწვევს თავის ტკივილის, ნევროზულობას, დეპრესიას, კანკალს, და-
ბნეულობას, დავიწყებას და სიარულის დარღვევას. ნათხემის კარცინომატოზის შემთხვევაში
ვლინდება თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა და ატაქსია. კრანოსპინალური მენინგეალური გა-
რსის კარცინომატოზი (**meninges**) (ასევე ცნობილი კარცინომატოზული მენინგიტის სახელით)
ვლინდება თავის ტკივილით, ცნობიერების არევით და კრანიული ან სპინალური ნერვული ფე-
სეების დისფუნქციის შესაბამისი სიმპტომებით.

კონტრასტული **CT** და **MRI** კვლევა ყველაზე უფრო მგრძობიარე კვლევებია თავის ტვინის
მეტასტაზები დიაგნოსტიკისთვის. მკურნალობა წარმართება პირველადი სიმსივნის ხასიათის
შესაბამისად; თავის ტვინში მეტასტაზების რაოდენობის, ზომის და ლოკაციის შესაბამისად; და
სიმსივნის გამო წინამორბედი მკურნალობიდან გამომდინარე. კორტიკოსტეროიდები და ანტი-
ეპილეფსიური მედიკამენტები შეიძლება გამოყენებული იქნას სიმპტომების მოსახსნელად.
ოთხიდან ერთ დაზიანებას მკურნალობენ სტერეოტაქტიკური რადიოქირურგიით. ქიმიოთერა-
პიის განხილვა ხდება იმ შემთხვევაში როდესაც ქირურგიული ან რადიაციული თერაპია ეფექტს
არ იძლევა. ახალი ქიმიოპრეპარატები, რომელთაც შესწევთ ჰემატოენცეფალურ ბარიერში გა-
სვლის უნარი, იმედისმომცემია მეტასტაზებთან ბრძოლის კუთხით. მკურნალობის ფონზე გადა-
რჩენადობა მიახლოებით ერთი წელიწადია.

ზურგის ტვინის სიმსივნეები

პირველადი ზურგის ტვინის სიმსივნეები იშვიათია და წარმოადგენს CNS-ის სიმსივნეების 2%-ს. ჰისტოლოგიური თვალსაზრისით მათი კლასიფიცირებისას განარჩევენ ექსტრადურულ, ინტრადურულ, ექსტრამედულარულ ან ინტრადურალურ ინტრამედულარულ ფორმას. ექსტრამედულური სიმსივნეები გამომდინარეობს ზურგის ტვინის გარეთა ქსოვილებიდან. ექსტრამედულური სიმსივნეები შეიძლება იყოს პერიფერიული ნერვის გარსის სიმსივნეები (ნეიროფიბრომა ან შვანომა) ან მენინგიომა. ნეიროფიბრომა ზოგადად აღმოჩენილია გულ-მკერდის და წელის რეგიონებში, მაშინ როცა მენინგიომები ძირითადად ვრცელდება ხერხემლის გასწვრივ. ამ სიმსივნეების სრული ამოღებით შესაძლებელია განკურნების მიღწევა. სხვა ექსტრამედულური სიმსივნეებია სარკომა, ვასკულური სიმსივნეები, ქორდომა და ეპიდერმოიდული სიმსივნეები.

ინტრამედულური სიმსივნეები ნაკლებად ხშირია (5%-10% ყველა სპინალური სიმსივნის შემთხვევაში) და სანყის იღებს ზურგის ტვინის ნერვული ქსოვილიდან. ინტრამედულური სიმსივნეები არის პირველადი გლიომები (ასტროციტომა, ეპენდიმომა, ჰემანგიობლასტომა). გლიომა სრულად რთული ამოსაღებია და საჭიროა ხოლმე რადიოთერაპიის გამოყენებაც. სპინალური ეპენდიმომა შეიძლება სრულად იქნას ამოღებული და ის უფრო ხშირია მოზრდილებში.

მეტასტაზური ზურგის ტვინის სიმსივნეები ჩვეულებრივ არის კარცინომები (მაგ. მომდინარე ძუძუს, ფილტვის ან პროსტატის სიმსივნეებიდან), ლიმფომები ან მიელომები. მათი მდებარეობა ხშირად ექსტრადურულია, ისინი მრავლდებიან ხერხემლის სტრუქტურების სიმსივნეების პირდაპირი გავრცელებით ან ექსტრასპინალური წყაროებიდან, რომლებიც ვრცელდება პარაკუჭთაშუა ხვრელში ან სისხლის ნაკადში. ისინი 3-4-ჯერ უფრო ხშირად ვლინდება ვიდრე პირველადი ზურგის ტვინის სიმსივნეები.

პათოფიზიოლოგია

ექსტრაპირამიდული ზურგის ტვინის სიმსივნეები იწვევენ მიმდებარე ქსოვილზე ზეწოლის გზით მათ დისფუნქციას, არა პირდაპირი ინვაზიით. ზურგის ტვინი კომპრესიულ მდგომარეობაშია და შეიძლება აღინიშნოს თეთრი ნივთიერების ტრაქტის დესტრუქცია. ზურგის ტვინის არხის ტვინის გარშემო სივრცე ივსება სიმსივნით.

ინტრამედულური ზურგის ტვინის სიმსივნეები იწვევს დისფუნქციას პირდაპირი ინვაზიით და კომპრესიით. ზურგის ტვინი (cord) მოაცულობაში მატულობს სიმსივნის ხარჯზე, რომელიც შიგნით ზურგის ტვინისკენ იზრდება. დამატებით, შეიძლება აღინიშნოს მიმდებარე თეთრი ნივთიერების ტრაქტის მთლიანობის დარღვევა. მეტასტაზები ზურგის ტვინის სიმსივნეებიდან ვლინდება CSF-ის გზით მოთესვის ხარჯზე; მედულობლასტომა და ეპენდიმომა ამ გზით ქმნიან შორეულ ჩანართებს.

კლინიკური გამოვლინებები

კლინიკური გამოვლინებები დამოკიდებულია ზრდის სიჩქარეზე, ლოკაციაზე და გავრცობაზე. მწვავე მიმდინარეობა სავარაუდოს ხდის ზურგის ტვინის მომმარაგებელი სისხლძარღვების ოკლუზიას, მაშინ როცა თანდათანობითი პროგრესირება სიმპტომების სავარაუდოდ მიუთითებს კომპრესიაზე, მაგარი გარსის (dura) მთლიანობის დარღვევებით და მისი გაღიზიანებით. ტკივილი ჩვეულებრივ ვლინდება ხოლმე. კომპრესიული სინდრომი (სენსორიუმორული სინდრომი) მოიცავს როგორც წინა ასევე უკანა სპინალურ ტრაქტს და ნერვის ფოსოებს. ზიანდება მოტორული და სენსორული ფუნქციები სიმსივნის ზრდის ხარჯზე. ვლინდება სისუსტე, სპასტიურობა, მოუქნელობა და ქვეითდება ტემპერატურული და ტკივილის მგრძობელობა.

ირიტაციული სინდრომი (რადიკულარული სინდრომი) აერთიანებს ზურგის ტვინის კომპრესიის კლინიკურ გამოვლინებას რადიკულარულ ტკივილთან, რაც მიუთითებს ფესვის გაღიზიანებაზე. სეგმენტური გამოვლინებები მოიცავს სეგმენტურ მგრძობელობით ცვლილებებს,

როგორცაა პარესთეზიები და ტკივილის და შეხების აღქმის მხრივ ცვლილებები; მოტორულ დარღვევებს კრამპების, ატროფიის, ფასციკულაციების და ღრმა მყესოვანი რეფლექსების დაქვეითების ან საერთოდ არარსებობის და განგრძობითი სპინალური ტკივილის სახით.

გამოკვლევა და მკურნალობა

ზურგის ტვინის სიმსივნის დიაგნოსტიკა ემყარება MRI-ს, ძვლების სკანირებას, PET-ს, CT-ნარმართულ ნემსით ბიოფსიას ან ლია ბიოფსიას. დგინდება ზურგის ტვინის დაზიანებული სეგმენტების ლოკალიზაცია. ნებისმიერი მეტასტაზის გამოვლენა ხდება. სპინალური სიმსივნეების სტადიის დადგენა არ ხდება მაგრამ შეიძლება კლასიფიცირდეს როგორც ზრდადი (დაბალი ხარისხის) ან სწრაფად მზარდი (მაღალი ხარისხის) სიმსივნე. მკურნალობა მრავალფეროვანია სიმსივნის ხასიათიდან გამომდინარე და პაციენტის კლინიკური სტატუსის შესაბამისად, მაგრამ ქირურგიული ჩარევა აუცილებელია ზურგის ტვინის ნებისმიერი სახის სიმსივნის დროს. რადიოთერაპიის, ქიმიოთერაპიის, ჰორმონული თერაპიის და ტკივილის მართვის პროტოკოლები შეიძლება იქნას გამოყენებული.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Centers for Disease Control and Prevention. TBI: get the facts. [Available at:] http://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/get_the_facts.html.
- McGinn MJ, Povlishock JT. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27(4):397–407.
- Tagliaferri F, et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(3):255–268.
- Zakaria Z, et al. Extradural haematoma—to evacuate or not Revisiting treatment guidelines. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(8):1201–1205.
- Johnson VE, et al. Axonal pathology in traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2013;246:35–43.
- Su E, Bell M. Diffuse axonal injury. Laskowitz D, Grant G. *Translational research in traumatic brain injury*. CRC Press/Taylor and Francis Group: Boca Raton, FL; 2016.
- Sharp DJ, Scott G, Leech R. Network dysfunction after traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(3):156–166.
- Echemendia RJ, Giza CC, Kutcher JS. Developing guideline for return to play: consensus and evidence-based approaches. *Brain Inj*. 2015;29(2):185–194.
- Giza CC, et al. Summary of evidence-based guideline update: evaluation and management of concussion in sports: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;80(24):2250–2257.
- Harmon KG, et al. American Medical Society for Sport Medicine position statement: concussion in sport. *Br J Sports Med*. 2013;47(1):15–26.
- Malec JF, et al. The Mayo classification system for traumatic brain injury severity. *J Neurotrauma*. 2007;24(9):1417–1424.
- McCrory P, et al. Consensus statement on concussion in sport: the 4th International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2012. *Br J Sports Med*. 2013;47(5):250–258.
- Sharp DJ, Jenkins PO. Concussion is confusing us all. *Pract Neurol*. 2015;15(3):172–186.
- Currie S, et al. Imaging assessment of traumatic brain injury. *Postgrad Med J*. 2016;92(1083):41–50.
- Koerte IK, et al. Advanced neuroimaging of mild traumatic brain injury. Laskowitz D, Grant G. *Translational research in traumatic brain injury*. CRC Press/Taylor and Francis Group: Boca Raton, FL; 2016.

- Shan R, et al. A new panel of blood biomarkers for the diagnosis of mild traumatic brain injury/ concussion in adults. *J Neurotrauma*. 2016;33(1):49–57.
- Wintermark M, et al. Imaging evidence and recommendations for traumatic brain injury: conventional neuroimaging techniques. *J Am Coll Radiol*. 2015;12(2):e1–e14.
- Levin HS, Diaz-Arrastia RR. Diagnosis, prognosis, and clinical management of mild traumatic brain injury. *Lancet Neurol*. 2015;14(5):506–517.
- Jagoda AS. Mild traumatic brain injury: key decisions in acute management. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33(4):797–806
- Reis C, et al. What's new in traumatic brain injury: update on tracking, monitoring and treatment. *Int J Mol Sci*. 2015;16(6):11903–11965.
- National Institute for Health and Care Excellence. Triage, assessment, investigation and early management of head injury in children, young people and adults. [June; Available at:] www.nice.org.uk/guidance/CG176; 2017.
- Quillinan N, Herson PS, Traystman RJ. Neuropathophysiology of brain injury. *Anesthesiol Clin*. 2016;34(3):453–464.
- Hiebert JB, et al. Traumatic brain injury and mitochondria dysfunction. *Am J Med Sci*. 2015;350(2):132–138.
- Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol*. 2015;72(3):355–362.
- Karve IP, Taylor JM, Crack PJ. The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury. *Br J Pharmacol*. 2016;173(4):692–702.
- Wan H, AlHarbi BM, Macdonald RL. Mechanisms, treatment and prevention of cellular injury and death from delayed events after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(2):231–243

თავი 19

შიზოფრენია, ხასიათის დარღვევა, უფოთვითი აშლილობა და ოზსასიურ-კომპულსიური აშლილობა

მენტალური დაავადება ხშირი პათოლოგიაა აღმოჩენილი სხვადასხვა კულტურალურ საზოგადოებაში და განსხვავებულ სოციო-ეკონომიკურ ფენებში. არანამკურნალები ასეთი პათოლოგიები საბოლოოდ შეიძლება დამანგრეველი იყოს პიროვნებისთვის. აღნიშნული თავი შესავალია შიზოფრენიის, ხასიათის დარღვევებისა და ზოგიერთი უფოთვითი აშლილობის ნეირობიოლოგიაში. აღნიშნული მენტალური დაავადებების ეტიოლოგია და პათოფიზიოლოგია მრავალფეროვანი და კომპლექსურია. დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების განახლება და გადახედვა ხდება მუდმივად უფრო ზუსტი დიაგნოსტიკებისა და ეფექტური მკურნალობის ინსტრუმენტების შემუშავების მიზნით. თითოეული მენტალური დარღვევების გამოვლენა ხდება განსხვავებული სიმწვავის სიმპტომების მთელი ჯგუფით. სიმპტომების მრავალფეროვნება სავარაუდოდ უნდა ასახავდეს ინდივიდების თავის ტვინის სტრუქტურებსა და ფუნქციურ სტატუსში არსებულ განსხვავებებს. რისკ-ფაქტორები, როგორცაა არაკონტროლირებადი ფსიქო-სოციალური სტრესი, შეიძლება მონაწილეობდეს მენტალური დარღვევების განვითარებაში და ამიტომ მნიშვნელოვანია იმის შესწავლა როგორ ახდენს გენებსა და გარემო ფაქტორებს შორის ურთიერთქმედება გავლენას დაავადების ჩამოყალიბებაზე.

ვიზუალური და რაოდენობრივი სტრუქტურული და ფუნქციური ნეიროვიზუალიზაციური საშუალებების შემუშავება იძლევა მენტალური დარღვევების პათოფიზიოლოგიური არსის შესწავლის საშუალებას. შიზოფრენიის შემთხვევაში, ამ დაავადებასთან დაკავშირებული ნეიროანატომიური, ფუნქციური და ნეიროქიმიური ცვლილებების ფონზე აღმოჩენილ იქნა პათოლოგიური თავის ტვინის რეგიონები და მასთან შეჭიდული რისკის მატარებელი გენები. ამის მსგავსად, ხასიათის დარღვევების და უფოთვითი აშლილობის დროსაც, სკანირებით ვლინდება თავის ტვინის სტრუქტურული და ფუნქციური დარღვევები. აღსანიშნია, რომ თავის ტვინის მრავალი რეგიონი, რომელიც ჩართულია ნორმალურ კოგნიტიურ და ემოციურ ფუნქციონირებაში, ვლინდება შიზოფრენიის, განწყობისა და უფოთვითი აშლილობის დროს. მომავალში მნიშვნელოვანია იმის შესწავლა თუ როგორ რა გავლენას ახდენს ნეიროტრანსმიტერები, ნეიროპეპტიდები და ჰორმონები თავის ტვინის ფუნქციონირებაზე როგორც ნორმალური ასევე მენტალური სტატუსის დროს.

კონკრეტული მენტალური დაავადების პათოფიზიოლოგიის ცოდნამ ბიძგი მისცა მცირე გვერდითი ეფექტების მქონე ახალი ფსიქოფარმაკოლოგიური მედიკამენტების შემუშავებას. თუმცა, ზოგიერთი ინდივიდის შემთხვევაში ამ მედიკამენტების ეფექტები არ ვლინდება ან მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ მკვეთრად სუსტდება. მხოლოდ ფსიქოთერაპიის გამოყენება ან ფარმაკოთერაპიასთან კომბინაციაში მისი გამოყენება შეიძლება იყოს ეფექტის მომცემი ზოგიერთი დარღვევის მკურნალობისას. ამ გზით იზრდება ადამიანის ცნობიერება სტრესის გამომწვევ პოტენციურ გარემო ფაქტორებთან და დაავადების განვითარების მექანიზმებთან მიმართებაში. ამ გამომწვევებთან გამკლავების შესაძლებლობების გამოკვლევა ფსიქიკური სიმპტომების შემსუბუქების ან პათოფიზიოლოგიური ფუნქციების გაუმჯობესების იმედს იძლევა.

შიზოფრენია

შიზოფრენია წარმოადგენს სერიოზულ ფსიქიატრიულ დაავადებას, რომელიც ვლინდება მსოფლიო პოპულაციის 1%-ში. დაავადება თანაბრად აღნიშნება მამაკაცებსა და ქალებში და უფრო მეტად ვლინდება 20 წლამდე და 20 წელზე ოდნავ მეტი ასაკის ინდივიდებში. მამაკაცებში შედარებით უფრო პატარა ასაკში ვლინდება ქალებთან შედარებით. შიზოფრენია ტერმინი მოდის Eugen Bleuler-სგან (1911 წელი), რომელიც ცდილობდა იმ დაავადებების აღწერას, რომელიც უკავშირდებოდა ე.წ. ფიქრის დარღვევებს. ეს დარღვევები ასახავდა რეალობის აღქმის პათოლოგიას ან პიროვნულ კოგნიტიურ დანაწევრებას. შიზოფრენიის მქონე ინდივიდები შეიძლება ავლენდნენ ბედნიერების შეგრძნებას საშინელი მოვლენების გახსენებისას ან ემო-

ციურ ინდიფერენტულობას სასიამოვნო მოვლენების აღწერისას. დღეს, შიზოფრენიის დროს დეზორგანიზაციული ფიქრები ხასიათდება დადებითი და უარყოფითი სიმპტომებით, რომელიც მოიცავს სმენით ჰალუცინაციებს, პარანოიდულ ბოდვებს და კოგნიტიურ დეფიციტს. ამ სიმპტომებს დამანგრეველი მოქმედება აქვს ინდივიდებზე და მათ ოჯახებზე.

ეტიოლოგია და პათოფიზიოლოგია გენეტიკური წინასწარ განწყობა

შიზოფრენია არის მემკვიდრული დაავადება. ჰომოზიგოტურ ტყუპებში, თანხვედრის მაჩვენებელი მერყეობს 30-50%-ში. ამ მაჩვენებლის აღნიშნული გაბნევა შეიძლება გამოწვეული იყოს სხვადასხვა დიაგნოსტიკური კრიტერიუმით და კვლევების მეთოდოლოგიის მრავალფეროვნებით. დიზიგოტური ტყუპების და დედ-მამიშვილების შემთხვევაში თანხვედრის მაჩვენებელი მცირდება 12%-მდე, თუმცა ეს მაჩვენებელი მაინც შედარებით მაღალი რჩება ზოგად პოპულაციურ მაჩვენებელთან შედარებით (1%).

მიუხედავად ამისა, შიზოფრენია არ წარმოადგენს მარტივ გენეტიკურ დარღვევას, რომლის დროსაც მემკვიდრეობით მიღებული დაავადებების მატარებელი ალელები ყოველთვის იწვევს დაავადების განვითარებას. შიზოფრენია სავარაუდოდ მოიცავს რამდენიმე გენურ ლოკაციას სხვადასხვა ქრომოსომზე და განსხვავდება მენდელის დამემკვიდრებისგან, რომლის დროსაც გენები სრულად პენეტრირებულია და ამოცნობილია როგორც დაავადების პირველადი მიზეზი (მაგ., ჰანტინგტონის დაავადების გამომწვევი გენები). როგორც აჩვენებს მონოზიგოტურ ტყუპებში 50%-იანი თანხვედრა, შიზოფრენიის გენები ავლენს შემცირებულ პენეტრაციას, რის გამოც ამ გენების მატარებელ ინდივიდებში დაავადების გამოვლენა შეიძლება არც ხდებოდეს. კიდევ უფრო ართულებს შიზოფრენიის რისკს განმსაზღვრელი გენების ძიებას, დაავადების მქონე ინდივიდებში ბიოლოგიური და ფენოტიპური ნიშან-თვისებების ცვალებადობა. პროტეინული ინტერაქციის შემსწავლელი მიმდინარე კვლევები შეიძლება აღმოჩნდეს მნიშვნელოვანი ახალი გენური ასოციაციების გამოვლენის მიზნით.

პრენატალური და პერინატალური დაუცველობის (Vulnerability) ფაქტორები

რადგან ჰომოზიგოტურ წყვილებში შიზოფრენიის თანხვედრის მაჩვენებელი არასდროს არის 100% (როგორც ეს აღინიშნება მენდელის დარღვევების შემთხვევაში), სავარაუდოდ გარემო ფაქტორები უნდა ასრულებდეს მნიშვნელოვან როლს დაავადების ჩამოყალიბების თვალსაზრისით. წამყვანი ჰიპოთეზის თანახმად, ადრეული გარემო ფაქტორები ურთიერთქმედებს გენეტიკურად პროგრამირებული ნერვული განვითარების დარღვევებთან, რასაც მოჰყვება თავის ტვინის ნორმალური სტრუქტურების და ფუნქციური სტატუსის კომპრომეტირება. თავის ტვინის დაზიანება საწყის ეტაპზე შეიძლება ფარული იყოს და არ ცვლიდეს ინდივიდს, მაგრამ სანამ საჭირო არ გახდება თავის ტვინის სტრუქტურების ადაპტაციური გამოყენება. თავის ტვინის ცვლილების და შიზოფრენიის განვითარების მომატებული რისკის განმაპირობებელი რამდენიმე ჰიპოთეტური ადრეული გარემო ფაქტორი მოიცავს პრენატალურ ინფექციას, პრენატალურ ნუტრიციულ ნაკლებობას, პერინატალურ გართულებებს (როგორიცაა მშობიარობის დარღვევა და ნეონატალური ჰიპოქსია) და ურბანულ გარემოში ჩამოყალიბება.

ნეიროანატომიური და ფუნქციური ანომალიები ნეიროანატომიური ცვლილებები

უახლესი ნეიროგამოსახულებითი საშუალებები აჩვენებს თავის ტვინის სტრუქტურულ ანომალიებს შიზოფრენიის ფონზე. აღმოჩენილია ლატერალური და მესამე პარაკუჭების გაგანიერება და ფრონტოკორტიკალური ნაპრალებისა და ღარების გაფართოება. გადიდებული პარაკუჭების მქონე შიზოფრენიით დაავადებული ინდივიდები ავლენენ კოგნიტიურ დარღვევებს და ნეგატიურ სიმპტომებს და ცუდად ექვემდებარებიან მკურნალობას. სხვა კვლევები აჩვენებს თალამუსის და შუბლის ნილის ზომაში შემცირებას (მაგ., ამიგდალა, ჰიპოკამპი და პარაჰიპო-

კამპული ხვეული). თალამუსის ზომის შემცირებამ შეიძლება გამოიწვიოს ნეიროტრანსმისერული ფუნქციის შეწყვეტა შუბლის ქერქსა და პირველად გრძნობით და მოტორულ ნაწილებს შორის. ჰიპოკამპური მოცულობის კარგვა დაავადების პირველ წელს წარმოადგენს მეორე მნიშვნელოვან აღმოჩენას და ჰიპოკამპური მოცულობის შემცირება ამწვავებს შიზოფრენიას 50 წელზე მეტ ასაკში. ჰიპოკამპური ატროფია მნიშვნელოვნად ასოცირდება გლობალურ კოგნიტიური და სოციო-ოკუპაციური ფუნქციის დარღვევებთან. ეს შეიძლება ვლინდებოდეს ფრონტო-ჰიპოკამპური კავშირების დარღვევებით სოციო-კოგნიტიური ფუნქციონირებისას.

ამიგდალა თამაშობს ცენტრალურ როლს თავის ტვინის სოციალურ ემოციური ფუნქციონირების ქსელში. ამიგდალას პათოლოგიური კავშირები ნაწახია შიზოფრენიის ფონზე და ჰიპოთეტურად უნდა წარმოადგენდეს შიზოფრენიის მქონე ინდივიდებში გამოკვეთილი სირთულეების განმაპირობებელ მიზეზს. აღნიშნული სირთულეები უკავშირდება შესაფერი სოციალური განსჯის მხრივ პრობლემებს, რაც გამოიხატება სახის ამოცნობის ტესტებში, ზემოქმედების ამოცნობასა და ემოციური ინფორმაციის გადამუშავებაში (**Processing**). რეპორტირებული ამიგდალას დარღვევები შიზოფრენიის ფონზე მოიცავს მოცულობის შემცირებას და ფუნქციური აქტივაციის ფორმების დარღვევას სოციალური და ემოციური აქტივობის დროს. ამიგდალის პათოლოგიური პროექციის ინდუქცია ტვინის რეგიონებში, როგორცაა ჰიპოკამპი გვიან მოზარდობისა და ახალგაზრდობის პერიოდში, შეიძლება დაკავშირებული იყოს შიზოფრენიის დაწყებასთან.

თავის ტვინის გამოსახულებითი კვლევები ადრეულ ეტაპზე გამოვლენილი შიზოფრენიის მქონე მოზარდობაში აჩვენებს ქერქის რუხი ნივთიერების კარგვას ტემპორალურ ნილებში, სომატოსენსორულ და მოტორულ ქერქის ნაწილებში და დორზოლატერალურ ქერქში. კლინიკური გაუარესება უკავშირდება კორტიკალური ქსოვილის კარგვას, რაც აშკარა ხდება ინდივიდების მიერ მკურნალობის დაწყებისას და გრძელდება დაავადების მთელი პერიოდის განმავლობაში მიუხედავად გამოყენებული ანტიფსიქოზური საშუალებებისა. შუბლის წილის მოცულობის პროგრესულ კარგვას თან სდევს ნეგატიური სიმპტომების სიმძიმის მატება და შემდგომ უკვე კოგნიტიური ფუნქციონირების შესუსტება. აღნიშნული შედეგები ხაზს უსვამს თანამედროვე მედიკამენტების უეფექტობას შუბლის წილის ქსოვილის კარგვის შეჩერების ან ამ ცვლილებების შექცევადობის თვალსაზრისით.

შიზოფრენიის დროს თავის ტვინის ანომალიები სავარაუდოდ მომდინარეობს პრენატალურ პერიოდში უჯრედის პროლიფერაციის და მიგრაციის პერიოდიდან. რელინი, უჯრედგარე მატრიქსის ცილა, რომელიც მონაწილეობს განვითარების დროს ნეირონების მიგრაციაში და სინაფსების ფუნქციონირებაში ზრდასრულ ასაკში, მცირდება შიზოფრენიით დაავადებული პირების პრეფრონტალურ ქერქსა და ჰიპოკამპში. რელინი კონცენტრირებულია ინტერნეირონებში, რომელიც შეიცავს გამა-ამინობუტირულ მჟავას (**GABA**), ყველაზე ფართოდ გავრცელებულ ინჰიბიტორ ნეიროტრანსმიტერს. გარდა ამისა, შიზოფრენიული ტვინის დორსალურ პრეფრონტალურ ქერქში გლუტამინის მჟავა დეკარბოქსილზას დონე, **GABA** ბიოსინთეზის მთავარი ფერმენტი, მცირდება, რაც, სავარაუდოდ, აზიანებს ნორმალურ კოგნიტურ/ემოციურ ფუნქციებს.

დორსალურ პრეფრონტალურ ქერქში პათოფიზიოლოგიური ცვლილებები სავარაუდოდ უნდა განაპირობებდეს უარყოფითი სიმპტომების პროდუქციას შიზოფრენიის დროს. კერძოდ, დორსოლატერალური პრეფრონტალური ქერქი (**DLPFC**) (ბროდმანის სივრცეები 9, 10, 46, 47) ჩართული არის მიზან-მიმართული აქტივობების წარმოებასა და შენარჩუნებაში და სამუშაო მეხსიერებასთან დაკავშირებული კოგნიტიური პრობლემების გადაჭრაში. სამუშაო მეხსიერება მოიცავს ინფორმაციის ხანმოკლე მარაგს და მის გამოყენებას კოგნიტიური ამოცანების შესრულების მიზნით (ენის გაგება, სწავლა და მსჯელობა). სისხლის დინება და მეტაბოლიზმი ჩვეულებრივ იზრდება **DLPFC**-ის შემთხვევაში სამუშაო მეხსიერების გამოყენებისას და არა შიზოფრენიის მქონე ინდივიდებში (ამ ინდივიდებში ასევე ვლინდება სამუშაო მეხსიერების გამოყენების მხრივ პრობლემები). ამგვარად, დორსოლატერალური პრეფრონტალური ქერქი სავარაუდოდ უნდა იყოს ნაკლებად აქტიური შიზოფრენიის ფონზე.

ნეიროტრანსმიტერული ცვლილებები

თავდაპირველად ვარაუდობდნენ, რომ შიზოფრენიის დაწყება გამოწვეული იყო ტვინის ნეიროტრანსმიტერის დოფამინის არანორმალურად მაღალი კონცენტრაციით. შიზოფრენიის აღნიშნული დოპამინური ჰიპოთეზა შემოთავაზებული იქნა ფარმაკოლოგიური კვლევების სა-

ფუძველზე. ეს კვლევები აჩვენებდა რომ ანტიფსიქოზური მედიკამენტები წარმოადგენდა თავის ტვინის დოპამინური რეცეპტორების ბლოკატორებს. ძლიერი დადებითი კორელაცია იქნა აღმოჩენილი პირველი თაობის ანტიფსიქოზური მედიკამენტების (მაგ., ქლორპრომაზინი, ფლუფენაზინი და ჰალოპერიდოლი) კლინიკურ პოტენციალსა და D2 დოპამინური რეცეპტორებისადმის მგრძობელობას შორის. ამასთან ერთად, დოპამინური გადაცემის (როგორცაა ლევოდოპა [l-dopa], კოკაინი და ამფეტამინი) მატების განმაპირობებელი მედიკამენტების მაღალი დოზები იწვევდა შიზოფრენიის მსგავს ფსიქოზს, რომელთა უკუგანვითარება ხდებოდა დოპამინის ბლოკატორების გამოყენების ფონზე.

თანამედროვე ხედვით თავის ტვინის დოპამინური გზების ცვლილებება ხდება სხვადასხვა გზით. მაგალითად, ნეგატიური სიმპტომები და კოგნიტიური დარღვევები შიზოფრენიის დროს სავარაუდოდ უნდა მომდინარეობდეს დოპამინური ნეიროტრანსმისის შემცირებით მეზოკორტიკალურ დოპამინურ გზებში. აღნიშნული ჰიპოდოპამინერგული ტრანსმისია პრეფრონტალურ ქერქში წინააღმდეგობაშია მეზოლიმბურ თავის ტვინის ნაწილებში ჰიპერდოპამინერგული სეკრეციის ჰიპოთეზასთან (ამ ცვლილებების ფონზე შეიძლება მოხდეს პოზიტიური შიზოფრენიული სიმპტომების გამოვლინება). მეზოლიმბური დოპამინური გზა აინერვირებს ტემპორალური წილის სტრუქტურებს ჰიპოკამპური ფორმაციისა და ამიგდალას, ბირთვის *accumbens* და წინა სარტყლისებრი ქერქის ჩათვლით.

სხვა ნეიროტრანსმიტერული სისტემა, რომელიც შეიძლება საფუძველად ედოს შიზოფრენიას, არის ამგზნები ნეიროტრანსმიტერი გლუტამატი და მისი მოქმედება N-მეთილ-D-ასპარტატის (NMDA) რეცეპტორის ქვეტიპზე. შიზოფრენიის გლუტამატური ჰიპოთეზა ვარაუდობს, რომ გლუტამატის რეცეპტორების ქვეაქტივაცია იწვევს შიზოფრენიას. შიზოფრენიის დროს, გლუტამატის კონცენტრაციები თავ-ზურგ-ტვინის სითხეში (CSF) შემცირებულია კორტიკალური გლუტამატის სინთეზის შემცირების ფონზე. ამასთან, ეფექტის არმქონე ინდივიდებში გლუტამატ NMDA რეცეპტორების ანტაგონისტებით ბლოკირება (როგორცაა ფენციკლიდინი [PCP] და კეტამინი) ხელს უწყობს შიზოფრენიის დადებითი და უარყოფითი სიმპტომების გამოვლინებას. PCP-ის მომხმარებლები აღნიშნავენ სმენით ჰალუცინაციებს და დეზორიენტაციას და ისინი შეიძლება ამ ჰალუცინაციების ძალადობრივი ზეგავლენის მსხვერპლიც გახდნენ. მაიმუნებში ქრონიკული PCP მკურნალობა არღვევს კოგნიტიური შესრულების ტესტს, რომელიც უკავშირდება პრეფრონტალურ კორტიკალურ დაზიანებას.

კლინიკური გამოვლინება

შიზოფრენიის სიმპტომები ამჟამად იყოფა სამ ძირითად კატეგორიად: პოზიტიური, ნეგატიური და კოგნიტიური სიმპტომები. პოზიტიური სიმპტომები ხშირად ვლინდება ფსიქოზური ეპიზოდების ფონზე, რომლის დროსაც ინდივიდები კარგავენ ბმას რეალობასთან და განიცდიან ისეთ თემებს, რაც რეალობაში არ არსებობს (მაგ., ჰალუცინაციები). უარყოფითი სიმპტომები ხასიათდება ნორმალური ემოციური მდგომარეობის და ემოციის გამოხატვის დარღვევით. კოგნიტიური სიმპტომები საკმაოდ გავრცელებულია და პრობლემები უკავშირდება აზროვნების პროცესს. ამ დროს ზიანდება ყოველდღიური ამოცანების შესრულების უნარი, რაც უკავშირდება ყურადღების გამახვილების, დაგეგმვასა და სოციალურ უნარ-ჩვევებს. მენტალური დარღვევების დიაგნოსტიკური და სტატისტიკური სახელმძღვანელოს (DSM-5) მეხუთე გამოცემის თანახმად შიზოფრენიის დიაგნოზი იწყება სხვა მენტალური დარღვევების და იმ სიმპტომების გამორიცხვით, რაც არ უკავშირდება ნარკოტიკების მოხმარებას, მედიკამენტებსა და სხვა სამედიცინო მდგომარეობებს. ამის შემდეგ შეიძლება ადამიანს დაესვას შიზოფრენიის დიაგნოზი, თუკი მინიმუმ ორი შემდეგი სიმპტომი აღინიშნება: 1) ბოღვა, 2) ჰალუცინაცია, 3) დეზორგანიზაციული მეტყველება, 4) დეზორგანიზებული ან კატატონიური ქცევა და 5) უარყოფითი სიმპტომები უმეტესი დროის განმავლობაში მინიმუმ 1 თვის პერიოდში (გარკვეული დარღვევებით 6 თვის განმავლობაში). ამასთან, ერთ-ერთი სიმპტომი უნდა იყოს ბოღვა, ჰალუცინაცია ან არაორგანიზებული მეტყველება.

ფსიქოზური განზომილება

ფსიქოზური განზომილება შეესაბამება ჰალუცინაციებს და ბოღვებს და ასახავს ინდივიდის ცნობიერების არევას ან გარემოსთან ბმის დაკარგვას. ჰალუცინაციები და ბოღვები კლა-

სიფიცირდება როგორც დადებითი სიმპტომები და ყველაზე უფრო ხშირად ვლინდება შიზოფრენიის ფონზე.

ჰალუცინაციები

ჰალუცინაცია არის გრძნობითი ორგანოებიდან მომდინარე (გარე სტიმულის გარეშე) აღქმა. გრძნობითი ჰალუცინაციები შეიძლება იყოს სმენითი, გრძნობითი, მხედველობითი, გემოთი და ყნოსვითი. მაგალითად, შიზოფრენიის მქონე ინდივიდებს შეიძლება ესმოდეთ ხმები, გრძნობდნენ შეხებას ან ელექტრულ მგრძნობელობას, აღნიშნავდნენ მოძრავი ან უმოძრაო ობიექტების არსებობას ან უჩიოდნენ გემოს და სუნის მხრივ არასასიამოვნო შეგრძნებებს, მათი არ არსებობის დროს. შეიძლება ვლინდებოდეს ერთი ან რამდენიმე ტიპის ჰალუცინაცია.

ბოდვები

ბოდვა არის მუდმივი რწმენა, რომელიც ეწინააღმდეგება ინდივიდის განათლებასა და კულტურულ ფონს. ბოდვები შეიძლება იყოს გრანდიოზული, ნიჰილისტური, დევნის, სომატური, სექსუალური და რელიგიური. პარანოიდული მდგომარეობები ხშირია და შეიძლება ვლინდებოდეს ჯაშუშობის, შეთქმულების, დევნისა და დაცინვის სახით. ბოდვები ასევე შეიძლება იყოს რეფერენციული და მის ფონზე სტიმული ან მოვლენა შეიძლება იყოს ძალიან პერსონალიზებული, მაგალითად ადამიანს სჯერა ხოლმე, რომ ტელეგადაცემაში მონოდებული ინფორმაცია სპეციალურად მასზეა მიმართული.

დეზორგანიზებული ქცევა

დეზორგანიზებული (არაორგანიზებული) ქცევა მოიცავს დეზორგანიზებულ მეტყველებას და დეზორგანიზებულ ან უცნაურ ქცევას. აფექტის შეუსაბამობა არაორგანიზებული ქცევის კიდევ ერთი განზომილებაა.

არაორგანიზებული მეტყველება

არაორგანიზებული მეტყველების ხშირი ფორმაა ფორმალური აზროვნების დარღვევა, რომელიც მოიცავს მუდმივ ლაპარაკს და ეს ლაპარაკი რთულად გასაგებია. საუბრისას ხშირად ხდება ერთი თემიდან მეორეზე მოულოდნელად და ალოგიკურად გადასვლა (ასოციაციის კარგვა), რაც აბნევს ადამიანს.

ასეთი მეტყველების სხვა ფორმაა შინაარსით ღარიბი საუბარი. ამ დროს მიუხედავად საუბრის დროს ბევრი სიტყვის გამოყენებისა, ვლინდება ლექსიკური სიღარიბე. მაგალითად, ერთი ფრაზა გამოიყენება ხოლმე მთელი საუბრის პერიოდში.

არაორგანიზებული ქცევა

არაორგანიზებული (ანუ უცნაური) ქცევა კონცეპტუალურად მსგავსია არაორგანიზებული მეტყველების. ინდივიდებს აღენიშნებათ მიზანმიმართული ქმედებების კუთხით პრობლემები. განმეორებადი (სტერეოტიპული) ან უმიზნო ქცევა და ცუდი პიროვნული ჰიგიენა ვლინდება ხოლმე. კიდევ ერთი მახასიათებელია აფექტის შეუსაბამობა ანუ სიტუაციის შეუსაბამო აფექტის გამოვლინება, რაც შეიძლება გამოიხატოს პროვოკაციის გარეშე მტრული განწყობით ან ბავშვის მსგავსი სულელური ქცევით ფხიზელ მდგომარეობაში.

უარყოფითი საზომები

უარყოფითი საზომები ასახავს ნორმალურ ფუნქციონირების ნაკლებობას და ხასიათდება აფექტის გასადავებით, ანჰედონიით, ალოგიით (სიტყვის სიღარიბე) და ავოლიციით. აფექტის გასადავება წარმოადგენს ემოციური ან გამომეტყველებითი გამოხატვის ნაკლებობას საუბრის პროცესში ან განსხვავებულ სიტუაციებში. ანჰედონიის შემთხვევაში ინდივიდებს არ შეუძლიათ ემოციის გამოხატვა (ტკივილი ან სიამოვნება) და ისინი გარემოსაგან განცალკევებულები არი-

ან. ალოგია არის სპონტანური მეტყველების წარმოების არარსებობა კითხვებზე პასუხის გაცემის ან საკუთარი აზრის გამოხატვის მიზნით. ავოლიცია არის სპონტანური ან მიზანმიმართული ქცევის დეფიციტი, როგორცაა მარტივი ყოველდღიური ამოცანების შესრულება.

მკურნალობა

მეოცე საუკუნის შუაში ქლორპრომაზინის გამოყენება მნიშვნელოვნად ცვლის შიზოფრენიის მკურნალობის თვალსაზრისით მიდგომებს, რომელიც ადრე საჭიროებდა ხანგრძლივად ჰოსპიტალიზაციას. მედიკამენტი განსაკუთრებით ეფექტური იყო პოზიტიური სიმპტომების შემცირების თვალსაზრისით, როგორცაა ჰალუცინაციები და ბოდვა, აზროვნების დარღვევები და ჰიპერაქტიურობა. ქლორპრომაზინის და მსგავსი პირველი თაობის ანტიფსიქოზური მედიკამენტების (როგორცაა ჰალოპერიდოლი) სარგებელი პოზიტიურ სიმპტომებთან მიმართებაში სავარაუდოდ უნდა მომდინარეობდეს მათი უნარიდან მოახდინონ დოპამინის D2 რეცეპტორების ბლოკირება, განსაკუთრებით ზედმეტად აქტიურ მეზოლიმბურ დოფამინურ გზებში.

თუმცა, D2-რეცეპტორის ბლოკადა, როგორც ეს ხდება სტრიატუმში, წარმოქმნის პარკინსონის დაავადების მსგავს მნიშვნელოვან ნევროლოგიურ გვერდით ეფექტს - პათოლოგია დაკავშირებული დოპამინური უჯრედების სხეულების დეგენერაციასთან რუს ნივთიერებაში, რაც პროექტირდება სტრიატუმში. ჩვეულებრივი ანტიფსიქოზურ საშუალებებთან დაკავშირებული გვერდითი ეფექტი, რომელიც ვითარდება შიზოფრენიით დაავადებულთა 15-20%-ში რამდენიმე წლის მკურნალობის ფონზე, წარმოადგენს მდგომარეობას, რომელსაც ეწოდება გვიანი დისკინეზია. აღნიშნული მდგომარეობა ხასიათდება ტიკების მსგავსი აჩქარებული მოძრაობებით, როგორცაა ტუჩების კვნევა ან ენის ტრიალი, არასტაბილური სიარული ან წინ და უკან რხევა მჯდომარე მდგომარეობაში. სხვა გვერდითი ეფექტები შეიძლება იყოს სედაცია, ჰიპოტენზია, აკათიზია (მოტორული მოუსვენრობა), ყაბზობა, წონის მატება, ამენორეა და ნაკლებად ჰეპატოტოქსიური და ელექტროკარდიოგრაფიული ცვლილებები.

ამასთან შიზოფრენიის მქონე ინდივიდების უმრავლესობა გრძნობს პირველი თაობის ან კონვენციური ანტიფსიქოზური საშუალებებით გამოწვეული დადებითი სიმპტომების შემსუბუქებას, მათ დაახლოებით 20%-ს უვლინდება D2 ბლოკატორი მედიკამენტებზე პასუხის ჩავარდნა, განსაკუთრებით მათ, ვისაც გამოხატული აქვს აპათიის, დეზორიენტაციისა და სოციალური გარიყვის ნიშნები. თუმცა, ამ მკურნალობისადმი რეზისტენტული პირებიდან ზოგიერთი რეაგირებდა მეორე თაობის მედიკამენტზე, (ცნობილი როგორც ატიპიური ანტიფსიქოზური საშუალებები). ატიპიურმა ანტიფსიქოზურმა საშუალებებმა ასევე აჩვენა მაღალი ეფექტურობა არა მხოლოდ დადებითი, არამედ უარყოფითი სიმპტომების შემცირების თვალსაზრისით, ჩვეულებრივ ანტიფსიქოზურ საშუალებებთან შედარებით. მაგალითად, კლოზაპინი აუმჯობესებს ზოგიერთ კოგნიტიურ ფუნქციებს (როგორცაა ვერბალური მეტყველება, ვერბალური სწავლება ან მესხიერება) და ზოგიერთ ფიზიკურ ფუნქციებს (როგორცაა ფსიქომოტორული სისწრაფე). ამასთან, აღსანიშნია რომ ნევროლოგიური გვერდითი ეფექტები, რაც თან ახლავს კონვენციური ანტიფსიქოზური საშუალებების გამოყენებას, ასევე მცირდება.

კონვენციური ანტიფსიქოზური საშუალებებისგან განსხვავებით, ატიპიური მედიკამენტები სავარაუდოდ უნდა მოქმედებდეს რიგი ნეიროტრანსმიტერული რეცეპტორების ბლოკირების გზით. მაგალითად, კლოზაპინი აბლოკირებს არამარტო D2 რეცეპტორებს, არამედ D1, D3, D4 და D5 რეცეპტორებს და სეროტონინს (5-ჰიდროქსიტრიპტამინი, მაგ., HT2, 5-HT6, 5-HT7); ნორეპინეფრინს და ქოლინერგულ და ჰისტამინის რეცეპტორებს. რისპერიდონი და ზიპრაზიდონი ავლენს უფრო მაღალ მგრძნობელობას 5-HT2 ბლოკირების კუთხით და არა D2 რეცეპტორების ბლოკირების კუთხით. უფრო მაღალი 5-HT2/D2-რეცეპტორ-შეჭიდული ფარდობა ატიპიური ანტიფსიქოზური საშუალებების შემთხვევაში (კონვენციურ ნამლებთან შედარებით) შეიძლება ასახავდეს სეროტონინ-დოპამინის ინტერაქციის ნორმალიზაციას, რაც განაპირობებს კლინიკურ ეფექტურობას, რაც მხოლოდ D2 რეცეპტორების ბლოკირებაში არ გამოიხატება.

ატიპიურ ანტიფსიქოზურ საშუალებებს უვლინდება გვერდითი ეფექტები, უმეტესად მეტაბოლური პათოლოგიების სახით გლუკოზისა და ლიპიდების დონის რეგულირებისა და წონის მატების ჩათვლით. მაგალითად, ხანგრძლივი დროით კლოზაპინით ან ოლანზაპინით მკურნალობა განაპირობებს წონის მატებას, რაც თავისთავად წარმოადგენს დიაბეტისა და კარდიოვა-

სკულური დაავადებების განვითარების რისკს. შიზოფრენიის მქონე ინდივიდების კლოზაპინით მკურნალობისას ასევე არიან აგრანულოციტოზის განვითარების რისკის ქვეშ, რაც სისხლის პოტენციურად ლეტალური პათოლოგიაა, რომელიც შეეხება ლეიკოციტებს და არღვევს იმუნურ სისტემას.

ანტიფსიქოზურ მედიკამენტებთან ერთად ფსიქო-სოციალური თერაპია შეიძლება სარგებლის მომტანი იყოს შიზოფრენიის მკურნალობის საქმეში. ფსიქო-სოციალური დამოკიდებულებები ხელს უწყობს პრობლემების გადალახვის სტრატეგიების შემუშავებას და სტრესორების და რეციდიული სიმპტომების გამოვლინებას. კოგნიტიურ-ქცევითი თერაპია (CBT) (საუბრებით თერაპია, რომელიც ბიძგს აძლევს კოგნიტიურ და ქცევით ცვლილებას პიროვნების მცდარი რწმენის ინდივიდუალური გადაფასების საფუძველზე) წარმოადგენს ეფექტური მკურნალობის მეთოდს ანტიფსიქოზურ მედიკამენტურ სტაბილიზაციასთან ერთად. ფსიქოსოციალური და ოჯახური მხარდაჭერა მნიშვნელოვანია ანტიფსიქოზური მედიკამენტების მიღების წახალისებისთვის, რაც საჭიროებს გარკვეულ დროს კლინიკური ეფექტურობის გამოსავლენად.

ხასიათის დარღვევები: დეპრესია და ბიპოლარული აშლილობა

ხასიათი წარმოადგენს მდგრად ემოციურ მდგომარეობას (ხანმოკლე ემოციური გრძნობებისგან განსხვავებით), რომელიც ცნობილია აფექტური მდგომარეობის სახელით. ჯანმრთელ ადამიანებს, ჩვეულებრივ, შეიძლება გამოეხატოს სხვადასხვა ემოციური მდგომარეობა, მათ შორის ეიფორია, სიხარული, გაკვირვება, შიში, სევდა, შფოთვა და დეპრესია. როდესაც ემოციური მდგომარეობა, როგორცაა მწუხარება, ხდება ქრონიკული და არაკონტროლირებადი, ინდივიდებს შეიძლება დაესვათ ხასიათის დარღვევის დიაგნოზი სახელად დეპრესია. ხასიათის დარღვევის ორი ძირითადი კლასიფიკაცია არის 1) უნიპოლარული ანუ დიდი დეპრესიული დარღვევა, ასევე ცნობილი კლინიკური დეპრესიის სახელით და 2) ბიპოლარული დარღვევა, რომელიც შემდგომ კლასიფიცირდება როგორც ბიპოლარული I და ბიპოლარული II. დიდი (უნიპოლარული) დეპრესიული დარღვევა მოიცავს დეპრესიულ ხასიათს, ინტერესის/სიამოვნების მიღების უნარის კარგვას, აქტივობასთან დაკავშირებულ ცვლილებებს, დანაშაულის/უღირსობის შეგრძნებას, სიკვდილის სურვილს/სუიციდს, შფოთვას/ენერჯის გამოცლას, კონცენტრაციის უნარის დაქვეითებას და ძილის, მადის და წონის მხრივ დარღვევებს. გარდა ამისა, DSM-5-ში დამატებული იქნა ორი ახალი კრიტერიუმი. შერეული სიმპტომების მქონე ერთი სპეციფიკატორი მანიაკალური სიმპტომების როგორც დიაგნოზის ნაწილის განხილვის საშუალებას დეპრესიულ ინდივიდებში, რომლებიც ვერ აკმაყოფილებენ მანიაკალური ეპიზოდის კრიტერიუმებს. მეორე სპეციფიკატორი შფოთვით დარღვევას დაემატა, რადგან შფოთვა შეიძლება გავლენას ახდენდეს დიდი დეპრესიის დროს მკურნალობის არჩევანზე. მანიაკალური ეპიზოდი შედგება როგორც ამალეული, ექსპანსიური და გაღიზიანებული განწყობისგან, ასევე ენერჯისა და აქტივობის დონის ცვლილებებისგან. ბიპოლარული I დარღვევის დროს, ინდივიდს უვლინდება მინიმუმ ერთი მანიაკალური ეპიზოდი, რომელიც შეიძლება გაგრძელდეს ან რომელსაც შესაძლოა მოჰყვეს ჰიპომანიაკალური ანუ დიდი დეპრესიის ეპიზოდები. მანიის სიმპტომები შეიძლება მნიშვნელოვნად ცვლიდეს ადამიანს, ინვევდეს ფსიქოზს და საჭიროებდეს ჰოსპიტალიზაციას. ბიპოლარული II დარღვევის დროს, ინდივიდს უვლინდება ერთი დიდი დეპრესიის ეპიზოდი მინიმუმ 2 კვირაში და მინიმუმ ერთი ჰიპომანიაკალური ეპიზოდი 4 დღეში.

დეპრესიის და მანიის დიდი სიმპტომები

დეპრესიის სიმპტომები:

- დეპრესია ან გაღიზიანებული ხასიათი
- ინტერესებისა და სიამოვნების შეგრძნების დაკარგვა
- მნიშვნელოვანი (>5%) წონის მატება ან კარგვა თვის განმავლობაში
- ინსომნია ან ჰიპერსომნია
- ფსიქომოტორული აჟიტირება ან ჩამორჩენა
- სისუსტე ან ენერჯის კარგვა

- უღირსობის ან გადაჭარბებული დანაშაულის გრძნობა
- ცუდი კონცენტრაცია ან გაურკვეველობა
- სიკვდილზე და სუიციდზე ფიქრები

მანიაკალური ეპიზოდების სიმპტომები:

- ანეული განწყობა
- გაღიზიანებული ხასიათი
- გაზვიადებული თვითშეფასება
- ძილის ნაკლები საჭიროება
- ჭარბი საუბარი
- სწრაფი/გადატვირთული ფიქრები
- გაფანტული ყურადღება
- მიზანმიმართული აქტივობის მატება
- ჭარბი რისკის შემცველი აქტივობები

დიდი (უნიპოლარული) დეპრესია წარმოადგენს ყველაზე უფრო ხასიათის ხშირ დარღვევას და უუნარობის წამყვან მიზეზს აშშ-ში და სავარაუდოდ მთელ მსოფლიოშიც. უნიპოლარული დეპრესია ვლინდება ყველა ასაკობრივ ჯგუფში, ბავშვების ჩათვლით. აშშ-ში, სიცოცხლის განმავლობაში მოსახლეობაში პრევალენტობის მაჩვენებელი 16.2%-ია. მისი რისკი ზრდასრულ ქალებში ორჯერ უფრო მეტია მამაკაცებთან შედარებით. ბავშვებსა და მოზარდებში დეპრესიის მაჩვენებელი 2% და 6%-ია შესაბამისად. ზოგადად, პოპულაციაში ბიპოლარული დარღვევის პრევალენტობა მერყეობს 3%-5% ფარგლებში. ბიპოლარული I დარღვევა ვლინდება თანაბრად მამაკაცებსა და ქალებში, განსხვავებით ბიპოლარული II დარღვევისგან, რომელიც უფრო მეტად აზიანებს ქალებს. თუკი არ ხდება ამ პათოლოგიის მკურნალობა, დეპრესიისა და ბიპოლარული დარღვევების მქონე ინდივიდებს უვლინდებათ სხვადასხვა კლინიკური დაავადებების განვითარების რისკი, კარდიოვასკულური დაავადების, სიმსუქნის, დიაბეტისა და თიროიდული დაავადებების ჩათვლით.

ეტიოლოგია და პათოფიზიოლოგია გენეტიკური წინასწარ განწყობა და გარემო ზეგავლენა

ოჯახებსა და ტყუპებზე ჩატარებული კვლევები აჩვენებს ხასიათის დარღვევების მყარ საფუძველს. ბიპოლარული დარღვევის თანხვედრის მაჩვენებელი არის 62% და 42% მონოზიგოტური და დიზიგოტური ტყუპების შემთხვევაში, შესაბამისად. უნიპოლარული დარღვევის ფონზე თანხვედრის მაჩვენებელი არის 62% და 28% მონოზიგოტური და დიზიგოტური ტყუპებისთვის, შესაბამისად. გუნება-განწყობის აშლილობის ბიოლოგიური ოჯახური ანამნეზის მქონე ინდივიდების შვილად აყვანის დროსაც კი მძიმე დეპრესიის ან მანიაკალურ-დეპრესიული დაავადების განვითარების სიხშირე უფრო მაღალია, საკონტროლო შვილად აყვანის შემთხვევებთან შედარებით. ხასიათს დარღვევების მყარი ტენდენცია გახდა ბიძგი გენეტიკურ პათოლოგიებზე კვლევების ჩატარებისთვის. საინტერესოა, რომ ლოკუსები 18 და 22 ქრომოსომებზე დაკავშირებულია როგორც ბიპოლარულ აშლილობასთან, ასევე შიზოფრენიასთან. შიზოფრენიისადმი მიდრეკილების განმაპირობებელი 22 ქრომოსომაზე მდებარე გენეტიკურ ლოკუსებთან დაკავშირებული რელინის ექსპრესიის დეფიციტი უვლინდება ფსიქოზური ქცევის მქონე ბიპოლარულ ინდივიდებს, თუმცა, კლინიკური სიმპტომების ვარიაბილობიდან გამომდინარე, განწყობის დარღვევების ეტიოლოგიის თვალსაზრისით, განვითარებისა და გარემო ფაქტორების მნიშვნელოვნება ისეთივე უნდა იყოს როგორც გენეტიკური ფაქტორების.

ნეიროქიმიური დისრეგულაცია

განწყობის დარღვევების თანამედროვე თეორიები დაიწყო იმ აღმოჩენიდან, რომ ისეთმა მედიკამენტებმა როგორცაა იმიპრამინი (რომელიც ზრდის ნორეპინეფრინის დონეს სინაფსებში)

შეამცირა დეპრესია, მაშინ როდესაც ისეთმა წამლებმა, რომელიც იწვევს მონოამინის გამოფიტვას (მაგ., რეზერპინი) გაზარდა დეპრესია. აღნიშნულ კვლევებს მივყავართ დეპრესიის მონოამინურ დომინანტურ ჰიპოთეზამდე, რომლის თანახმადაც თავის ტვინში ნორეპინეფრინის, დოპამინის და/ან სეროტონინის კონცენტრაციის დეფიციტი წარმოადგენს დეპრესიის გამომწვევ მიზეზს, განსხვავებით მანიაკალური მდგომარეობისგან (მას იწვევს მონოამინების კონცენტრაციის მომატება). სამი ძირითადი კლასი ანტიდეპრესანტების იქნა თავიდანვე შემუშავებული, რომელიც მოიცავდა მონოამინის ოქსიდაზის ინჰიბიტორებს (MAOIs), ტრიციკლურ ანტიდეპრესანტებს (TCAs) და სელექტიური სეროტონინის უკუჩაქერის ინჰიბიტორებს (SSRIs). აღნიშნული ანტიდეპრესანტული საშუალებები იზიარებს საერთო მახასიათებელს (თუმცა განსხვავებული მექანიზმებით), რომლის მიხედვითაც ხდება მონოამინის ნეიროტრანსმიტერის დონის გაზრდა სინაფსში და ეს წარმოადგენს მათი ანტიდეპრესიული ეფექტების საფუძველს.

დეპრესიის მონოამინური ჰიპოთეზის დამატებითი მხარდაჭერითი ფაქტორი წამოვიდა იმ კვლევებიდან, რომელიც აჩვენებს მონოამინური მეტაბოლიტების შემცირებას დეპრესიის მქონე ინდივიდების თავ-ზურგ-ტვინის (CSF) სითხეში. სხვა ნაშრომები მიუთითებს, რომ ტრიპტოფანის კვებითი ნაკლებობა (სეროტონინის სინთეზის პრეკურსორი) ან ალფა-მეთილპარათიროზინი (AMPT), მედიკამენტი რომელიც თრგუნავს დოპამინისა და ნორეპინეფრინის სინთეზს, იწვევს დეპრესიის სწრაფ შექცევადობას იმ ინდივიდებში რომელთაც წარმატებით ჰქონდათ ჩატარებული ანტიდეპრესიული მკურნალობა.

ნეიროენდოკრინული დისრეგულაცია

სტრესი და ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზურ-თირკმელზედა სისტემის დისრეგულაცია

ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის (HPA) სისტემა მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სტრესთან გამკლავებაში. თუმცა, HPA სისტემის ქრონიკული სტრესით განპირობებული გააქტიურება და გლუკოკორტიკოიდების სეკრეციის გაძლიერება დაფიქსირებული იქნა დიდი დეპრესიის მქონე ინდივიდების უმეტესობაში (30%-70%). ეს სავარაუდოს ხდის იმას, რომ HPA ჰორმონების სეკრეციის გაძლიერების მექანიზმები განსაზღვრავს დეპრესიის პათოფიზიოლოგიას. აღსანიშნია, რომ HPA სისტემის ნორმალისების კუთხით ანტიდეპრესიული მედიკამენტების ეფექტი გამოიხატება კარგ კლინიკურ პასუხში, ხოლო გახანგრძლივებული HPA სისტემის დისრეგულაცია განაპირობებს დეპრესიის განგრძობითობას და რეციდივს. ფსიქო-სოციალური სტრესით გამოწვეული იმუნური სისტემის აქტივაცია ზრდის პროანთებითი ციტოკინების სეკრეციას, როგორცაა ინტერლეიკინ-1 α (IL-1 α) და IL- β , სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი-ალფა (TNF- α) და IL-6, რომელიც ახდენს სასიგნალო გზების მოდულაციას პერიფერიასა და თავის ტვინში და ზრდის HPA ჰორმონების შემდგომ სეკრეციას და მონოამინის მეტაბოლიზმს. როგორც მტკიცებულებები მიუთითებს, ანთება წარმოადგენს დეპრესიის გამომწვევ ერთ-ერთ რისკ-ფაქტორს. მაგალითად, 73131 დანიელზე ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ ამ ინდივიდებს აღენიშნებოდათ C-რეაქტიული ცილის მომატებული დონე (ეს არის ანთებითი პათოლოგიების ძირითადი მარკერი) და ეს უკავშირდებოდა ფსიქოლოგიური დისტრესისა და დეპრესიის მომატებულ რისკს. სხვა კვლევა აჩვენებდა, რომ დეპრესიის გამო ანტიდეპრესანტებით ნამკურნალებ ადამიანებში, ანტიდეპრესანტების და ფსიქოთერაპიის კომბინირებული გამოყენების ან თუნდაც მხოლოდ ფსიქოთერაპიის შემთხვევაში სანყის ეტაპზე ფიქსირდება ციტოკინების მომატებული დონე, რომელიც უბრუნდება ნორმალურ მაჩვენებელს დეპრესიისგან გამოჯანმრთელების შემდეგ. აღნიშნული კვლევები მიუთითებს იმ ფაქტზე, რომ ციტოკინები ჩართულია დეპრესიის პათოფიზიოლოგიაში.

ცხოველებზე ჩატარებული მოდელირებით სტრეს-გამოწვეული დეპრესია აჩვენებს, რომ დეპრესიის მსგავს ქცევას თან სდევს ჰიპოკამპუსის ნეირონების ატროფია, ჰიპოკამპუსის ახალი ნეირონების წარმოქმნის (მაგ., ნეიროგენეზი) შემცირება და ჰიპოკამპალური თავის ტვინიდან მიღებული ნეიროტროფიული ფაქტორის (BDNF) დონის დეფიციტის შექმნა. ცხოველებზე კვლევების მსგავსად, ადამიანების სიკვდილის შემდგომ ჩატარებული კვლევები აჩვენებს დეპრესიის ფონზე ჰიპოკამპალური BDNF-ის დონის დაქვეითებას. რადგან ზრდის ფაქტორი BDNF ხელს უწყობს ნეირონების გადარჩენადობას და განაპირობებს ჰიპოკამპალური ლეროვანი უჯრე-

დებიდან ნეიროგენეზს, მონოდებული იქნა დეპრესიის ნეიროტროფიული ჰიპოთეზა როგორც მონოამინო ჰიპოთეზის გაგრძელება, დეპრესიის პათოფიოზოლოგიის უფრო ფართოდ წარმოსადგენად. სტრეს-გამონევი დეპრესია და მისი თანამდევი მონოამინების დონის შემცირება გამონევილია ნეიროგენეზისა და BDNF-ის დონის შემცირებით. ცხოველებში ანტიდეპრესანტივის შეყვანა იწვევს დეპრესიის მსგავსი მდგომარეობის უკუშექცევას და ზრდის ნეიროგენეზისა და BDNF-ის დონის ცვლის დეპრესიის მსგავს მდგომარეობას და ზრდის ნეიროგენეზის ჩამოყალიბების გაძლიერებას და BDNF დონის გაზრდას.

ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზ-თიროიდული სისტემის დისრეგულაცია

კავშირი თიროიდული ფუნქციის ცვლილებასა და მენტალურ დაავადებას შორის, კერძოდ კი დიდი დეპრესია და შფოთვითი აშლილობა, დიდი ხანია ცნობილია. ჰიპოთიროიდიზმის მქონე ადამიანებს ხშირად უვლინდებათ დისფორია, შფოთვა, გაღიზიანება, ემოციური ლაბილობა და კოგნიტიური დარღვევები. მეორეს მხრივ, მძიმე ჰიპოთიროიდიზმის მქონე ადამიანებს აღენიშნებათ დიდი დეპრესია, აპათია, ფსიქომოტორული შენელება და დემენცია. თუმცა აღსანიშნია, რომ თიროიდული დისფუნქციის ფონზე ადამიანებს შეიძლება გამოუვლინდეთ დეპრესიის და შფოთვის სიმპტომები. პირველადი დეპრესიის მქონე ადამიანებს ზოგადად აღენიშნებათ ნორმალური თიროიდული ფუნქცია. ფარისებრი ჯირკვლის სეკრეციისა და დეპრესიის გამომწვევი მექანიზმები ჯერ კიდევ საჭიროებს შესწავლას.

ნეიროანატომიური და ფუნქციური ანომალიები

დორზალური და შუა ნაკერის ბირთვები, ლოკალიზებული ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში კუდის მეზენცეფალონსა და როსტრალურ ხიდში, მოიცავს სეროტონინ-მასინთეზირებელი ნეირონების დიდ ჯგუფს, რაც პროექტირდება ჭარბად ქერქის, ბაზალური განგლიის, ლიმბური სისტემის, ჰიპოთალამუსის, ნათხემის და ტვინის ღეროს ყველა რეგიონზე. დეპრესიის მქონე ინდივიდების სიკვდილის შემდგომ შესწავლამ და/ან თავის ტვინის გამოსახულებითმა შესწავლამ გამოავლინა სეროტონინის 5-HT1-ის რეცეპტორების ქვეტიპის მნიშვნელოვანი შემცირება ფრონტალურ, ტემპორალურ და ლიმბურ ქერქში და ცერებრალურ ქერქში სეროტონინის ტრანსპორტერების და ჰიპოკამპში მისი დაკავშირების დაქვეითება. ხასიათის დარღვევები ზოგიერთ ადამიანში შეიძლება უკავშირდებოდეს ნაკერის ბირთვის სეროტონინის სისტემის დისფუნქციას, რომელიც როგორც წესი ახდენს ჰომეოსტაზის, ემოციურობისა და ტოლერანტობის მოდულირებას.

ნორეპინეფრინის შემცველი უჯრედების ჯგუფი ლოკალიზებული როსტრალური ხიდის *ceruleus*, ანუ ლურჯ ბირთვში პროექტირდება წინა ტვინის, ტვინის ღეროს და ზურგის ტვინის რიგ ადგილებში. ცერულუს-ნორეპინეფრინის სისტემის ლოკუსი ჩართულია ახალი, ავერსიული ან მუქარით სტიმულაციაზე საპასუხო ყურადღებასთან, სიფხიზლესა და ორიენტაციასთან დაკავშირებულ გლობალურ ფსიქოლოგიურ პროცესებში. ამ სისტემის ლოკუსის აქტივაცია ასევე განაპირობებს *raphe*-სეროტონინის სისტემის ინჰიბირების შესაძლებლობას, რაც მიუთითებს მოდულირებადი სეროტონინის ფუნქციების არაპირდაპირ როლზე. ნორეპინეფრინის რეპტორის ცვლილებები (მაგ., α - და β -ადრენერგული რეცეპტორების ქვეტიპები) აღმოჩენილ იქნა დიდი დეპრესიის მქონე სუიციდის ზოგიერთი მსხვერპლის შუბლის ქერქში. ნორეპინეფრინის სისტემების ცვლილებები შეიძლება უკავშირდებოდეს დეპრესიის დროს ყურადღებასთან ან კონცენტრირებასთან დაკავშირებულ სიძნელეებს და ასევე ძილისა და ღვიძლის დარღვევებს.

ხასიათის პათოლოგიის დროს ფუნქციური დარღვევები აღმოჩენილ იქნა შუბლისა და ლიმბურ ნაწილში, როგორცაა ამიგდალა. სიკვდილის შემდგომ შესწავლით ნაჩვენებია იქნა გლიური უჯრედების რაოდენობის შემცირება უნიპოლარული და ბიპოლარული დარღვევის მქონე ადამიანებში. ასევე არის გარკვეული მონაცემები დეპრესიულ ადამიანებში შუბლის წილის მოცულობის შემცირების და ბიპოლარული დაავადების და დეპრესიის მქონე ინდივიდების ტემპორალური წილის მოცულობის შემცირების ან ასიმეტრიულობის შესახებ.

ფუნქციური ნეიროვიზუალიზაციური კვლევები აჩვენებს ცერებრული სისხლის ნაკადის და გლუკოზის მეტაბოლიზმის დაქვეითებას დორსოლატერალურ და დორსომედიალურ პრეფრონტალურ ქერქში იმ ადამიანებში, რომელთაც დიდი დეპრესია ან ბიპოლარული დარღვევა

აღნიშნებათ. დორსოლატერალური პრეფრონტალური დარღვევები დეპრესიის ფონზე შეიძლება იყოს კოგნიტიური აზროვნების შენელების და მეტყველების დეფიციტის მიზეზი როგორც ეს დაფიქსირებულია შიზოფრენიის შემთხვევაში. დორსომედიალური ფრონტალური დისფუნქცია შეიძლება უკავშირდებოდეს მეხსიერებისა და ყურადღების დარღვევებს, რაც თან სდევს ხასიათის პათოლოგიას. სხვა ფრონტოკორტიკალური რეგიონები, ვენტროლატერალური, ვენტრომედიალური და ორბიტალური ადგილების ჩათვლით, აჩვენებს სისხლის ნაკადისა და მეტაბოლიზმის გაძლიერებას უნიპოლარული დეპრესიის ფონზე. აღნიშნული ფრონტალური თავის ტვინის ნაწილი ავლენს კავშირებს ამიგდალასთან და ხასიათდება გაძლიერებული სისხლის დინებით და მეტაბოლიზმით, განსაკუთრებით მარჯვენა ამიგდალაში, რაც დადებით გავლენას ახდენს დეპრესიული ინდივიდების უარყოფით ეფექტებზე. აღნიშნული ფუნქციური ცვლილებები თავის ტვინის აქტივობაში ნორმალიზდება წარმატებული ანტიდეპრესიული მკურნალობის ფონზე.

ჰიპოკამპუსის მოცულობის შემცირება დიდი დეპრესიის ფონზე ფართოდ არის აღნიშნული განსაკუთრებით იმ პირებში რომელთაც რეკურენტული დიდი დეპრესია აღნიშნებათ. ჰიპოკამპუსის მსგავსად ამიგდალაც მცირდება მოცულობაში დიდი დეპრესიის შეტევის რამდენიმე ეპიზოდის შემდეგ და დეპრესიის ოჯახური ანამნეზის ფონზე, თუნდაც გახანგრძლივებული დიდი დეპრესიის ეპიზოდის შემთხვევაში. სტრესის კუმულაციური ეფექტები შეიძლება განაპირობებდეს ჰიპოკამპუსის და ამიგდალას მოცულობის შემცირებას. MRI კვლევები აჩვენებს ამიგდალას მოცულობის მატებას ბიპოლარული დაავადების ფონზე და უფრო დიდ ლატერალურ პარაკუჭებს მრავლობითი ბიპოლარული ეპიზოდების მქონე ინდივიდებში (შედარება ხდება ერთი ეპიზოდის მქონე ან ჯანმრთელ საკონტროლო ინდივიდებთან). პარაკუჭების გადიდება სავარაუდოს ხდის თავის ტვინის ქსოვილის პროგრესულ კარგვას მრავლობითი ბიპოლარული ეპიზოდების ფონზე.

გლუტამინის სისტემა (glutamate)

თანამედროვე ანტიდეპრესანტების მოგვიანებითი ეფექტებისა და ცუდი რემისიის მაჩვენებლიდან გამომდინარე, მკვლევარები მუდმივად ცდილობენ აღმოაჩინონ ინოვაციური მექანიზმებით მოქმედი ახალი მედიკამენტები. ახალი მტკიცებულება ვარაუდობს, რომ გლუტამატის მომატებული კორტიკალური დონე, მთავარი ამგზნები ნეიროტრანსმიტერი ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში, შეიძლება იყოს ჩართული ძირითადი დეპრესიის პათოფიზიოლოგიაში. პოტენციური პერსპექტიული სამიზნეა გლუტამატის N-მეთილ-D-ასპარტატის (NMDA) რეცეპტორი. არატოქსიური დოზებით გლუტამატის რეცეპტორის ანტაგონისტი კეტამინი ცხოველების მოდელურებში აჩვენებდა სინაფსებში სწრაფად მზარდ სიმჭიდროვეს და ქერქის ნეირონებისადმი სიგნალების მიწოდებას. რამდენიმე კვლევამ აჩვენა კეტამინის გამოყენებისას სწრაფი, მაგრამ გარდამავალი ანტიდეპრესანტული ეფექტი მკურნალობისადმი რეზისტენტული დეპრესიის მქონე ინდივიდებში. სანამ კეტამინი მოწოდებული იქნება დეპრესიის სანინაალმდეგო ინოვაციურ ალტერნატიულ მედიკამენტად, საჭიროა კეტამინის მოქმედების მექანიზმების დეტალური შესწავლა და მისი ეფექტურობის გამოკვლევა.

კლინიკური გამოვლინებები

დეპრესია

დიდი დეპრესია ხასიათდება სევდისა და სასონარკვეთის მუდმივი შეგრძნებით. დისფორიული ხასიათი ან ინტენსიური ტკივილის შეგრძნება ხშირად თანხვედრილია ინსომნიასთან, მადის დაკარგვასა და სხეულის წონის დაქვეითებასთან და სიამოვნების შემცველი აქტივობების და ადამიანებთან ურთიერთობების მიმართ ინტერესის დაკარგვასთან. ძილის დარღვევები შეიძლება ვლინდებოდეს ჩაძინებასთან დაკავშირებულ სირთულეებში და შუალამისას გამოღვიძების ეპიზოდებთან, დანოლიდან რამდენიმე საათის განმავლობაში სიფხიზლესთან და ჩაძინების გართულებასთან. ადამიანებს შეიძლება უვლინდებოდეს დაქვეითებული მოტორული აქტივობა და შემანუხებელი სისუსტე. სხვა ჩივილებია მოუსვენრობა და აჟიტირება. უღირსობისა და დანაშაულის გრძნობა ხშირია და პესიმისტური განწყობა ან უარყოფითი შედეგების მოლოდინი

აღინიშნება რუტინულ სიტუაციებშიც კი. ფუნქციონირების უნარი (მაგ., მუშაობა) და კონცეპტრაციის უნარი მნიშვნელოვნად დარღვეულია. დეპრესიული ეპიზოდები შეიძლება გამოვლინდეს ერთხელ და შემდეგ უკვე უეცრად ან თანდათან ხელახლა გამოვლინდეს და ეს ეპიზოდები გაგრძელდეს კვირების ან თვეების განმავლობაში. ამ ინდივიდების 20%-ში შეიძლება ჩამოყალიბდეს დეპრესიის ქრონიკული ფორმა.

სუიციდის რისკი მატულობს დეპრესიის ფონზე. ისეთი ფაქტორები როგორცაა მარტო ცხოვრება ან მეუღლესთან განშორება, ანამნეზში ნარკოტიკების მოხმარება ან სუიციდის მცდელობები ან შუა ან ხანდაზმულ ასაკში დეპრესიის გამოვლინება, განაპირობებს სუიციდს დეპრესიის მქონე ინდივიდების 10%-15%-ში.

ბიპოლარული აშლილობა: მანია

მანიაკალური მდგომარეობის მქონე ინდივიდებს აღენიშნებათ ეიფორიისა და თვით-შეფასების მომატებული დონე და გრანდიოზულობის შეგრძნება. ღამის საათებში მცირე ხნით ხდება ენერჯის მკვეთრი მატება მიუხედავად ძილისა. ასეთი მოზღვავებული ენერჯია არ განაპირობებს ორგანიზებულ აზროვნებას და ცხოვრების დაგეგმარებას. ადამიანებს შეიძლება გამოუვლინდეთ ფულის ხარჯვასთან დაკავშირებით შეუსაბამო მსჯელობა, შეიძლება აღენიშნოთ ჰიპერსექსუალობა ან არ შესწევდეთ საქმიანი გადაწყვეტილებების მიღების უნარი. მანიის სხვა დამახასიათებელი ნიშნებია გადაჭარბებული, სწრაფი, ხმამაღალი და დაძაბული მეტყველება. მანიაკალურ მდგომარეობაში მყოფი ადამიანი ხშირად გადადის ერთი თემიდან მეორეზე საუბრის დროს და გარკვეული ამოცანების შესრულებისას. მანიაკალური ადამიანების 50%-ს უვითარდება ფსიქოზური სიმპტომები, როგორცაა ბოდვა და ჰალუცინაციები, რაც საჭიროებს ჰოსპიტალიზაციას. მანიაკალური სიმპტომების გამოვლინდება და დასრულება ხშირად უეცრად ხდება და შეიძლება გრძელდებოდეს რამდენიმე დღიდან რამდენიმე თვის განმავლობაში. ბიპოლარული დარღვევების ეპიზოდის შექცევადად გამოვლინების რისკი მაღალია, განსაკუთრებით შესაბამისი მკურნალობის არარსებობისას.

მკურნალობა დეპრესია

დეპრესიული ადამიანების 80% რეაგირებს ანტიდეპრესიული მედიკამენტებით მკურნალობაზე MAOIs, TCAs და SSRIs-ის გამოყენების ფონზე; ფსიქოთერაპიაზე ან ამ მკურნალობის ორი ტიპის კომბინირებაზე. SSRIs წარმოადგენს პირველი არჩევის მედიკამენტს დიდი დეპრესიის ფონზე. პირველ ეტაპზე ანტიდეპრესანტების შერჩევისას უნდა მოხდეს ინდივიდის სიმპტომების შეფასება და პაციენტის ასაკის, მედიკამენტების გვერდითი ეფექტების, უსაფრთხოების, ღირებულებისა და გამონერვილი მედიკამენტების ხელმისაწვდომობის გათვალისწინება. მაგალითად, მედიკამენტი, რომელიც იწვევს სედაციას შეიძლება გამოყენებულ იქნას ძილის დარღვევების სამკურნალოდ. დეპრესიული ინდივიდების დაახლოებით 50% შეიძლება არც ავლენდეს სასურველ პასუხს ანტიდეპრესანტების მკურნალობაზე და მათ 10%-20%-ს შეიძლება უგრძელდებოდეთ სიმპტომები ორი წლის შემდეგაც. ადამიანების ანტიდეპრესანტებით ორთვიანი მკურნალობის ფონზეც რეაქციის არქონის შემთხვევაში შეიძლება განხილული იქნას მედიკამენტის შეცვლის საჭიროება. ატიპიურ ანტიდეპრესანტებს, როგორცაა ნეფაზოდონი, ტრაზოდონი და მირტაპაზინი, სავარაუდოდ ეფექტები უვლინდებათ სპეციფიკური რეცეპტორების (მაგ., 5-HT_{2A}) ბლოკირების ხარჯზე. ახალი თაობის ანტიდეპრესანტები, რომლებიც სელექტიურად აბლოკირებს სეროტონინის და ნორეპინეფრინის უკუჩაქერას ხელმისაწვდომია აშშ-ში (მაგ., ვენლფაზინი) და ევროპაში (მაგ., მილნაცპრანი, რებოქსეტინი). ამჟამად არ არსებობს კრიტერიუმები იმის განსასაზღვრად როდის იქნება ანტიდეპრესანტის შეცვლა სასურველი ეფექტის მომცემი. ბავშვებსა და მოზარდებში მხოლოდ ფლუოქსეტინის გამოყენება შეიძლება იქნას განხილული (U.S. Food and Drug Administration [FDA] რეკომენდაცია).

ბიპოლარული დეპრესიის ფონზე ანტიდეპრესანტების გამოყენებამ შეიძლება მოახდინოს ციკლის აჩქარება ან გამოიწვიოს მანიაკალური მდგომარეობა. თუმცა SSRI და ბუპროპიონი შესაძლოა უფრო ნაკლებად იწვევდეს ამ ეფექტებს MAOI-სთან ან TCA-სთან შედარებით.

MAOI, TCA და SSRI-ის ფონზე ვლინდება რიგი გვერდითი ეფექტები. MAOI-ის ხშირი გვერდითი ეფექტებია სედაცია ან აჟიტირება, ინსომნია, მშრალი პირი, იმპოტენცია და წონის მომატება. MAOI-მ შეიძლება გამოიწვიოს სისხლის წნევის მწვავე და თანაც შემაშფოთებელ დონემდე მომატება (მაგ., ჰიპერტონული კრიზი) თირამინით-გამდიდრებული საკვების მიღების ფონზე (როგორცაა ყველი, არაჟანი, ლობიოს მარცვლები, მწნილი ქაშაყი, ღვიძლი, ლელვის დაკონსერვებული ქიშმიში და ავოკადო). ამასთან, MAOI-ის ინტერაქცია TCA-სთან, SSRI-სთან, სტიმულანტებთან და ურეცეპტოდ გაცემული გრიპის საწინააღმდეგო მედიკამენტებთან შეიძლება საშიში იყოს და თავიდან უნდა იქნას აცილებული. აღნიშნული გვერდითი ეფექტებიდან გამომდინარე, MAOI სხვა ანტიდეპრესანტებთან შედარებით უფრო იშვიათად გამოიყენება.

TCA-ს შეიძლება თან ახლდეს სედაცია, ინსომნია, ორთოსტატიული ჰიპოტენზია, გულყრა და წონის მატება. ზოგიერთი TCA ხასიათდება ზომიერი ანტიქოლინერგული გვერდითი ეფექტებით, ყაბზობის, შარდთან დაკავშირებული ყოყმანის ან შარდის შეკავების, მშრალი პირის, დაბინდული მხედველობის და მეხსიერების დარღვევის ჩათვლით. აღნიშნული გვერდითი ეფექტები შეიძლება სერიოზული პრობლემა იყოს ხანდაზმული ადამიანების TCA-ით მკურნალობის შემთხვევაში. ამიტომ, შესაძლოა უპირატესობა მიენიჭოს დესიპრამინსა და ნორტრიპტილინს, მათი ნაკლები ანტიქოლინერგული, კარდიოვასკულური და სედაციური ეფექტების გამო.

SSRI-ს ფონზე ხშირი გვერდითი ეფექტებია ძილის დარღვევები (მაგ., ინსომნია) და გულისრევა. თუმცა, აჟიტირება, კანის ალერგიული რეაქცია, მშრალი პირი, შფოთვა, შეცვლილი მადა და სექსუალური დისფუნქცია ასევე შეიძლება გამოვლინდეს. MAOI-სა და TCA-ისგან განსხვავებით, SSRI არ ხასიათდება კარდიოვასკულური ან ქოლინერგული ეფექტებით. SSRI წარმოადგენს ციტოქრომ P-450 იზოენზიმის პოტენციურ ინჰიბიტორს, რომელიც ჩართულია მედიკამენტების მეტაბოლიზმში. ამიტომ, SSRI-ის ფსიქიატრიულ მედიკამენტებთან ერთდროულად გამოყენებამ შეიძლება გამოიწვიოს სისხლში კონცენტრაციის საფრთხის შემცველ დონემდე მომატება. SSRI არ უნდა იქნას გამოყენებული MAOI-ის ფონზე ან MAOI-ის მკურნალობის შეწყვეტისთანავე. სეროტონინის სინდრომის ფონზე შეიძლება განვითარდეს აგზნება ან ავტონომიური ჰიპერაქტიურობა, მუცლის ტკივილი, რიგიდულობა და ჰიპერთერმია, ამან შეიძლება გამოიწვიოს კომა ან სიკვდილი.

ატიპიური ანტიდეპრესანტების გვერდითი ეფექტები შეიძლება მოიცავდეს სედაციას, მშრალ პირს, წონის მომატებასა და ყაბზობას. ნეფაზოდონი და ტრაზოდონი ხასიათდება ჰეპატოტოქსიურობით. ვენლაფაქსინი და რებოქსეტინის ნაკლებობა შეიძლება იყოს TCA-სთან დაკავშირებული სერიოზული გვერდითი ეფექტი; თუმცა ოფლიანობა, მშრალი პირი და გარკვეული სედაციური ეფექტი ასევე შეიძლება აღინიშნოს. ელექტროკონვულსიური თერაპია (ECT) შეიძლება გამოყენებული იქნას ანტიდეპრესანტების უეფექტობის შემთხვევაში ან შექცევადი დეპრესიული ეპიზოდების, ფეხმძიმობის, სუიციდის მცდელობის და ფსიქოზური მდგომარეობის ფონზე. ECT ამსუბუქებს დეპრესიის სიმპტომებს 50%-80% შემთხვევებში. ამჟამინდელი კვლევებით სავარაუდოა ECT-ის ფონზე ჰიპოკამპუსის და ამიგდალას მოცულობის მატება, თავის ტვინის იმ სტრუქტურების, რომელიც უკავშირდება ემოციურ, ხასიათობრივ და კოგნიტიურ ფუნქციონირებას. შედარებით პატარა ჰიპოკამპუსის მოცულობის დეპრესიულ ადამიანებს ECT-ის ფონზე სავარაუდოდ აღენიშნებათ ჰიპოკამპუსის მოცულობის გაზრდა და კლინიკური სურათის გაუმჯობესება. ნეიროტროფული პროცესები აქტივირდება ECT-ის ფონზე (ნეიროგენეზის ჩათვლით), შეიძლება ეფუძნებოდეს ამ სტრუქტურულ ცვლილებებს და კლინიკურ სარგებელს.

თავის ტვინის ღრმა სტიმულაცია (DBS) წარმოადგენს მკურნალობის სხვა მეთოდს, რომელიც საკმაოდ იმედის მომცემია ანტიდეპრესანტების, ECT-სა და ფსიქოთერაპიისადმი რეზისტენტული დეპრესიული ადამიანების სამკურნალოდ. მკურნალობა გულისხმობს თავის ტვინში (ისეთ უბნებში, როგორცაა სუბკალოზური *cingulate gyrus* [ბროდმანის სივრცე 25 და ნაწილი 24 და 32] და ბირთვი *accumbens*) ქირურგიული ჩარევის ფონზე ელექტროდების ჩანერგვას. SCG-ის ეს რეგიონი გახდა სამიზნე ანომალური აქტივობიდან გამომდინარე, რაც სავარაუდოდ უნდა წარმოადგენდეს დიდი დეპრესიის პათოფიზიოლოგიურ მიზეზს, რომელიც შექცევადი ხდება ეფექტური ანტიდეპრესანტებით მკურნალობის ფონზე. მკურნალობისადმი რეზისტენტული დეპრესიის მქონე 20 ინდივიდის (SCG-ში DBS-ით მკურნალობის შემთხვევაში) 3-6 წლიანი მეთვალყურეობის ფონზე აღმოჩენილ იქნა, რომ მათი ნახევარი, გარკვეული

პერიოდის შემდეგ, უბრუნდება სამუშაოს და იუმჯობესებს ცხოვრების ხარისხს. DBS-სთან დაკავშირებული წინასწარი სამუშაო **nucleus accumbens**-ში (რეგიონი, რომელიც ჩართულია ნამახალისებელ გამოცდილებაში) აჩვენებს ფარმაკოთერაპიისადმი, ფსიქოთერაპიისადმი და ECT-სადმი რეზისტენტული დეპრესიის შექცევადობას. პათოფიზიოლოგია **nucleus accumbens**-ის შეიძლება იყოს დაკავშირებულია ნამახალისებელი მოქმედების დარღვევასთან და საფუძვლად უდევს დეპრესიის ანჰედონურ სიმპტომებს. პრეკლინიკური კვლევით სავარაუდოა, რომ დეპრესიის ანჰედონური მდგომარეობის შექცევადობის განმაპირობებელი მექანიზმი განპირობებულია მონოამინის გამოთავისუფლების სწრაფი ზრდით პრეფრონტალურ ქერქში, რაც თან სდევს **nucleus accumbens**-ში DBS სტიმულაციას.

მკურნალობისადმი რეზისტენტული დეპრესიის მართვის სხვა საშუალებაა ტრანსკრანიალური მაგნიტური სტიმულაცია (TMS). მკურნალობის ეს მეთოდი დამტკიცებულია FDA-ის მიერ, როგორც არაინვაზიური ფოკალური თავის ტვინის სტიმულირების (მისგან განსხვავებით DBS საჭიროებს ნეიროქირურგიულ ჩარევას) ან ECT გულყრის ინდუქციის საშუალება. პროცედურის დროს ხდება ელექტრომაგნიტური კოილის გამოყენება მაგნიტური ველის შექმნის მიზნით, რომელიც გადის თავის კანიდან თავის ტვინში, სადაც ელექტრული დენის ნაკადით ახდენს ნეირონების სტიმულაციას. ყოველდღიური განმეორებითი მარცხენა პრეფრონტალური TMS სავარაუდოდ იწვევდა მწვავე ანტიდეპრესანტულ ეფექტებს მცირე გვერდითი ეფექტებით და დეპრესიული ადამიანების რემისიის დადგომას 30%-40%-ში.

ბევრი ანტიდეპრესანტებით მკურნალობის სისუსტე არის ის, რომ იმ პირებშიც კი, რომლებიც ლეზულობენ ანტიდეპრესანტებით ფარმაკოთერაპიასა და ფსიქოთერაპიას (ოქროს სტანდარტი) ერთად და ამის ფონზე აღენიშნებათ გამოჯანმრთელება დეპრესიის პირველი ეპიზოდის შემდეგ, 50%-ში მაინც აღენიშნებათ ერთი ან მეტი განმეორებითი დეპრესიული ეპიზოდი. დეპრესიის შექცევადობა 80%-მდე მატულობს იმ პირებში, რომელთაც ანამნეზში დეპრესიის ორი ეპიზოდი უფიქსირდებათ. რეციდივის ერთ-ერთი ხელშემწყობი ფაქტორია ადამიანების მკურნალობის წარუმატებლობა დაკავშირებული თერაპიის სესიებისა და მედიკამენტების მიღების შეწყვეტასთან. სხვა განმაპირობებელი ფაქტორია ასევე დაბალი სოციალური მხარდაჭერა და მარტოობის შეგრძნება. კვლევა აჩვენებს, რომ დაბალი სოციალური მხარდაჭერა განაპირობებს დეპრესიის მკურნალობაზე ცუდ პასუხს, მკურნალობის შეწყვეტას და რეციდივის გაზრდილ რისკს. ინტერვენციები სოციალური მხარდაჭერის გაუმჯობესების მიზნით აჩვენებს დეპრესიის სიმპტომებისა და რეციდივების შემცირებას.

ბიპოლარული დარღვევა

FDA-ის დამტკიცებული აქვს ბიპოლარული დარღვევების სამკურნალო საშუალებები. ბიპოლარული I დარღვევის მქონე ინდივიდებს პირველ რიგში მკურნალობენ ლითიუმით, რომელიც წარმოადგენს მანიისა და სწრაფი ციკლის სამკურნალო პირველი არჩევის საშუალებას და ამცირებს სუიციდის რისკს. ზოგიერთ შემთხვევაში SSRI-სთან ლითიუმის კომბინაცია გამოიყენება ბიპოლარული დარღვევების მკურნალობის მიზნით. ლითიუმთან ერთად გამოიყენება ზოგიერთი სხვა მედიკამენტი, როგორცაა ანტიკონვულსანტები (მაგ., კარბამაპეზინი, ვალპროატი, გაბაპენტინი, ლამოტრიჯინი ან ტოპირამატი) ან ატიპიური ანტიფსიქოზური საშუალებები (მაგ., კლოზაპინი, რისპრიდონი, ზიპრასიდონი, კვეტიპინი ან ოლანზაპინის SSRI ფლუოქსეტინთან კომბინაცია). ზოგიერთი ბიპოლარული ინდივიდებისთვის სარგებლის მომტანია თიროიდული აუგმენტაცია (ლევოთიროქსინი). დეპრესიის მსგავსად, ECT გამოიყენება მანიაკალური მდგომარეობის მქონე ინდივიდებში, რომელთა მედიკამენტური თერაპია უეფექტოა, ფეხმძიმეებში ან კარდიოვასკულური პათოლოგიის მქონე ინდივიდებში.

ლითიუმით მკურნალობის ხშირი გვერდითი ეფექტებია წყურვილის შეგრძნება, ტრემორი, დიარეა და წონის მომატება, რისი ინტენსივობაც დროთა განმავლობაში კლებულობს. პოტენციური სერიოზული გვერდითი ეფექტია ლითიუმის ტოქსიურობა. ჩვეულებრივ, ლითიუმი გამოიყოფა თირკმელებით; თუმცა როდესაც აღინიშნება ნატრიუმის ნკლებობა, თირკმელები ნატრიუმის რეაბსორბციას ახდენს ლითიუმთან ერთად. იმ პირებს, რომელთაც უტარდებათ ლითიუმით მკურნალობა, ეძლევათ რეკომენდაცია შეზღუდონ ფიზიკური აქტივობა, რადგან ამას შეიძლება მოჰყვეს ორგანიზმის დეჰიდრატაცია და ამასთან ერთად ყურადღება მიაქციონ ცხელებას, რადგან მედიკამენტის მიღებას შეიძლება მოჰყვეს ჭარბი ოფლიანობა. ანტიკონვულ-

სიურმა თერაპიამ შეიძლება გამოიწვიოს არასტაბილური მდგომარეობა, თავბრუსხვევა, ტრემორი, გულისრევა და მხედველობის დაბინდვა.

ფარმაკოთერაპიაზე დამატებით, ფსიქოთერაპია შეიძლება სარგებლის მომტანი იყოს იმ პირებისთვის, რომელთაც აღენიშნებათ ფსიქო-სოციალური სტრესი გამონვეული თვითშეფასების ცვლილებით, სამართლებრივი პრობლემებით, განმეორებითი სტრესის შიშით და ინტერპერსონალური კონფლიქტებით. მკურნალობა ეფექტურია მაშინ, როდესაც ინდივიდმა იცის ბიპოლარული დარღვევების შესახებ, ებრძვის ფსიქო-სოციალურ სტრესორებს, დანიშნულ მედიკამენტებს ლეზულობს და ახდენს შექცევადი სიმპტომების მონიტორინგს.

ბიპოლარული I დარღვევის ფონზე მანიაკალური მდგომარეობის მკურნალობისგან განსხვავებით, ბიპოლარული II დარღვევის მკურნალობა (ნაკლებად მძიმე მანიაკალური მდგომარეობა) ორიენტირებულია დეპრესიის რეკურენტულ სიმპტომებზე. აქ წარმოდგენილი ანტიდეპრესანტები მონოთერაპიის სახითაც ავლენს ეფექტურობას ბიპოლარული II დარღვევის მკურნალობისას (მაგ., ესციტალოპრამი, გლუოქსეტინი, ვენლაფაქსინი).

ბავშვებში ბიპოლარული II-ის მკურნალობა იწვევს გარკვეულ შემფოთებას შესაძლო გართულებებიდან გამომდინარე. მაგალითად, ბიპოლარული II და ყურადღების-დეფიციტი/ჰიპერაქტიული დარღვევა (ADHD) ერთნაირად ავლენს ქცევითი აქტივობის დონის მატებას, ჭარბ საუბარს, მოუსვენრობას და ქმედებაში ნყვეტას. ბიპოლარული II დარღვევის შეცდომით ADHD-ის სახით დიაგნოსტირება აუარესებს მკურნალობის გამოსავლებს სტიმულაციური საშუალებების, რიტალინის და ადერალის, გამოყენების გამო (ხშირად გამოიყენება ADHD-ის სამკურნალოდ). ბიპოლარული II-ის პათოლოგიის მქონე ბავშვებში ამ საშუალებებმა შეიძლება გაამწვავოს სიმპტომები. მეორე მხრივ, ADHD-ის როგორც ბიპოლარული II-ის დიაგნოსტირებისას, ბავშვთან შეიძლება დანყებულ იქნას არაეფექტური მკურნალობის რეჟიმი. ADHD-ის დიაგნოსტირებაში შეცდომებს აქვს მკურნალობაზე უარყოფითი გავლენა სტიმულაციური მედიკამენტების რიტალინის და ადერალის გამოყენების გამო (ეს მედიკამენტები ხშირად გამოიყენება ADHD-ის სამკურნალოდ). ეს მედიკამენტები ხშირად იწვევს ბიპოლარული II სინდრომის მქონე ბავშვებში სიმპტომების გამწვავებას. დიაგნოზი გამოყენებული იქნება პატარა ბავშვებში (6-10 წლის ასაკის), რომლებიც ავლენენ ბიპოლარული II-ის მხოლოდ ზოგიერთ ნიშანს, როგორიცაა მომატებული ტემპერამენტი, გაღიზიანება და ცუდი განწყობა. ეს კატეგორია იძლევა ბავშვებში ბიპოლარული დარღვევის დიაგნოსტირების თავიდან აცილების საშუალებას და ამცირებს ძლიერი მედიკამენტების გამოყენების ალბათობას.

შფოთვითი დარღვევები

შიში და შფოთი ნორმალურად ვლინდება საშიშროების ან ზიანის შემცველ სიტუაციებში. სიმპტომები შეიძლება მოიცავდეს ალგზნებას, დაძაბულობასა და გაზრდილ ავტონომიურ აქტივობას, როგორცაა გულისცემა, არტერიული წნევა და გახშირებული სუნთქვა. გარდა ამისა, ინდივიდები ხშირად ერთვებიან დამცავ ქცევით რეაქციებში, რაც მაგალითად უკავშირდება ფრენას ან აქტივობების თავის არიდებას (avoidance). აღნიშნული ფიზიოლოგიური და ქცევითი პასუხები ადამიანებს საშუალებს აძლევს ადაპტირდნენ და ებრძოლონ სხვადასხვა სიტუაციებს. თუმცა, როდესაც შიში და შფოთი ინტენსიური ხდება და ხელს უშლის ყოველდღიური აქტივობების შესრულებას, ადამიანს შეიძლება განუვითარდეს შფოთვითი აშლილობა. შფოთვითი აშლილობა ყველაზე უფრო პრევალენტური ფსიქიატრიული დაავადებაა, რომელიც ვლინდება ზოგადი პოპულაციის 10%-30%-ში. აღსანიშნია, რომ შფოთვითი აშლილობის მქონე ბევრ ადამიანს უვითარდება დიდი დეპრესია და ამ ორი პათოლოგიის კომორბიდულობის მაღალი მაჩვენებელი სავარაუდოს ხდის ორი მენტალური დაავადების ნერვულ პათოფიზიოლოგიურ საწყისს. ეს სექცია იძლევა სხვადასხვა შფოთვითი აშლილობის მიმოხილვას, პანიკური აშლილობის, სოციალური შფოთვითი აშლილობის, გენერალიზებული შფოთვითი აშლილობისა და პოსტტრავმული სტრესული აშლილობის ჩათვლით.

პანიკური აშლილობა

პანიკური აშლილობა შედგება მრავლობითი შეწყვეტადი პანიკური შეტევებისგან და ხასიათდება სხვადასხვა სიმპტომით გამოვლენილი ინტენსიური ავტონომიური აგზნებით, რაც მოიცავს

თავბრუსხვევას, აჩქარებულ გულისცემას (ტაქიკარდია), სუნთქვის გაძნელებას, გულმკერდის არემი დისკომფორტს, გენერალიზებულ ოფლიანობას, ზოგად სისუსტეს, კანკალს, მუცლის დისტრესს და შემცივნების ან ცხელების მონაცვლეობას. პანიკურ შეტევებს შორის ინდივიდები ხშირად წუხან მომავალ შესაძლო შეტევებზე და კონტროლის კარგვასა და სიკვდილზე. თავიდან სიმპტომები სპონტანურად ჩნდება და გრძელდება რამდენიმე წუთიდან საათამდე.

ალსანიშნია პანიკური აშლილობის გართულებები როგორცაა აგორაფობია ანუ ადგილები-სა და სიტუაციების ფობიური შიში, რომლის მოცილებაც ან რომლის დროსაც სწრაფად დახმარება ხელმიუწვდომელია. აგორაფობიის დროს ინდივიდები ცდილობენ არ მოშორდნენ სახლს, არ დადგნენ რიგში ან ხალხმრავალ ადგილებში ან არ იმოგზაურონ მატარებლით, თვითმფრინავით ან ავტომობილით. აგორაფობიის ზოგიერთ შემთხვევაში ადამიანები სახლზე მიჯაჭვულები ხდებიან ხოლმე.

ეტიოლოგია და პათოფიზიოლოგია

გენეტიკური ფაქტორები თამაშობს მნიშვნელოვან როლს პანიკური აშლილობის განვითარებაში. პირველი რიგის ნათესავებში რისკი თითქმის 20%-ია. ხოლო ამ პათოლოგიის ოჯახური ანამნეზის არქონის შემთხვევაში მამაკაცებში ამ პათოლოგიის პრევალენტობა დაახლოებით 1.5%-ია, ხოლო ქალებში 3 %. ზოგიერთი კვლევით სავარაუდოა, რომ ქოლეცისტოკინინი (CCK) რეცეპტორული გენი ქრომოსომა 11p-ზე შეიძლება უკავშირდებოდეს პანიკურ აშლილობას.

პანიკური აშლილობის ეტიოლოგია უცნობია, მაგრამ პანიკური შეტევის ფიზიკური სიმპტომების გამოვლენა ქიმიკატების ფონზე, (სახელად პანიკოგენები), იძლევა პათოფიზიოლოგიაში ჩახედვის საშუალებას. პანიკისადმი მიდრეკილი პირები რეაგირებენ ისეთ პანიკოგენებზე, როგორცაა ნახშირორჟანგი, კოფეინი, ქოლეცისტოკინინი, ნატრიუმის ლაქტატი და ადრენერგული რეცეპტორების აგონისტები, როგორცაა იოჰიმბინი. ნახშირორჟანგი და ნატრიუმის ლაქტატი, ორი კარგად შესწავლილი პანიკოგენი, ცვლის თავის ტვინის pH ბალანსს, რაც ვლინდება პანიკური აშლილობის მქონე პირებში. თავის ტვინის pH ქემოსენსორები ლოკალიზებულია ტვინის ღეროს მედულასა და ხიდში, შუა ტვინის სეროტონული ნაკერის ბირთვის ნეირონებში, ჰიპოთალამუსსა და ამიგდალაში. ამიგდალაში გაზრდილ pH მგრძობელობას შესაძლოა გადაწყვეტი როლი ჰქონდეს შიშის ფორმირებასა და ცერებრალური ქერქის და ნერვული სქემების გააქტიურებაში ტემპორალურ ნილსა და ტვინის ღეროში, რაც კიდევ უფრო აადვილებს პანიკის სიმპტომების გამოვლინებას. ფიზიოლოგიური და ქცევითი აღზნების გადაჭარბებულმა გააქტიურებამ, რომელიც წარმოიქმნება ნორადრენერგული ლოკუს ცერულეუსის ნეირონებიდან, ასევე შეიძლება გააძლიეროს პანიკის სიმპტომები. ამგვარად, პანიკისადმი მიდრეკილი ადამიანები განსაკუთრებით მგრძობიარენი არიან თავის ტვინის იმ ნაწილებში pH-ის ცვლილებისადმი, რომლებიც შეჭიდულია შიშსა და აგზნებასთან.

პანიკური აშლილობა ასევე მოიცავდეს GABA-ბენზოდიამინის (BZ) რეცეპტორულ სისტემას. BZ ზრდის GABA-ზე GABAA იონური არხების პასუხს. ეს იწვევს ქლორიდის იონების შემოდინების გაზრდას და ნეირონული ინჰიბიტორული ეფექტის წარმოქმნას. თავის ტვინის გამოსახულებითი კვლევა აჩვენებს BZ რეცეპტორების კავშირების შემცირებას ჰიპოკამპუსში, ინსულარულ და პრეფრონტალურ ქერქში. ბენზოდიამინის რეცეპტორების მახლოკირებებელი მედიკამენტები იწვევს პანიკურ შფოთვას და შფოთვის შეგრძნებას, რაც სავარაუდოს ხდის პანიკური შფოთვის წარმოქმნაში ინჰიბიტორული ნეირომოდულაციის როლს.

მკურნალობა

პანიკური აშლილობის მქონე ინდივიდების 80% რეაგირებს CBT-სა და ანტიდეპრესანტებზე (მონოთერაპიის ან კომბინაციის სახით). CBT-ს შემთხვევაში ინდივიდები სწავლობენ, რომ ფიზიკური სიმპტომები არ არის ფატალური და ცდილობენ გადალახონ შფოთი და პანიკა. მაგალითად, ჰიპერვენტილაციის კონტროლის მიზნით სუნთქვითი ვარჯიშები მიზნად ისახავს პანიკის ინტენსიური ფიზიოლოგიური სიმპტომების შემცირებას, როგორცაა გულისა და სუნთქვის სიხშირის მომატება. CBT-ის სხვა სარგებელი არის მედიკამენტების გვერდითი ეფექტების ცოდნა. მსუბუქი ფორმის აგორაფობიის მქონე ინდივიდებში შეიძლება მარტო CBT-იც იყოს ეფექტის მომცემი.

SSRI-ის მსგავსი ანტიდეპრესანტები წარმოადგენს პანიკური შეტევის სამკურნალო პირველი ხაზის მედიკამენტებს. SSRI-ს შორის, პაროქსეტინი და სერტრალინი იქნა დამტკიცებული FDA-ის მიერ როგორც პანიკური აშლილობის სამკურნალო საშუალებები. ვენლაფაქსინი, სეოტონინ-ნორეპინეფრინის უკუჩაჭერის ბლოკატორი, ასევე შეიძლება იყოს ეფექტური.

BZ, როგორცაა ალპრაზოლამი და კლონაზეპამი, წარმოადგენს პანიკური აშლილობის სამკურნალო მედიკამენტებს. ეს წამლები ასევე წარმოადგენს როგორც დამხმარე ან გამაძლიერებელ თერაპიას იმ პირებისთვის, რომლებიც სრულად არ რეაგირებენ SSRI-ებზე. BZ-ის ხანმოკლე ეფექტებია სედაცია, ატაქსია და კოგნიტური დარღვევები. BZ ხანგრძლივმა მკურნალობამ შეიძლება გამოიწვიოს ფიზიოლოგიური და ფსიქოლოგიური დამოკიდებულება მედიკამენტზე. BZ-ს უეცარი მოხსნა იწვევს შფოთვის, უძილობის, ფოტოფობიის და დიარეის განმეორებით გამოვლინებას (მოხსნის სინდრომი). BZ-ის თანდათანობითი შემცირებით ან დამხმარე CBT-ით შეიძლება BZ-ის მოხსნის სიმპტომების შესუსტება.

სოციალური შფოთვისითი აშლილობა

სოციალური შფოთვისითი აშლილობა (SAD), ასევე ცნობილი როგორც სოციალური ფობია, წარმოადგენს სოციალური სიტუაციებისადმი შიშსა და ამ სიტუაციების თავიდან აცილებას. მაგალითად, შფოთვაში მყოფი ადამიანი შეიძლება დისკომფორტს გრძნობდეს სხვებთან კომუნიკაციასა და ინტერაქციისას და თვლიდნენ, რომ სხვების მხრიდან დაკვირვების ქვეშ იმყოფებიან და არიან მათ მხრიდან დამცირებისა და უარყოფის ობიექტები. SAD-ის დიაგნოზის მქონე ინდივიდი განიცდის მნიშვნელოვან დისტრესს ან ზიანს, რაც უკავშირდება ყოველდღიურ სოციალურ რუტინას სამუშაო ადგილსა თუ სკოლაში. ეპიდემიოლოგიკური კვლევები აჩვენებს, რომ SAD წარმოადგენს ყველაზე ხშირ ფსიქიატრიულ დარღვევას 12 თვის პერიოდში და სიცოცხლის განმავლობაში 6.8% და 12.1% პრევალენტობის მაჩვენებლით. SAD-ის გამოვლენა ხშირად ხდება მოზრდილობის პერიოდში. როგორც ზრდასრულებში, ასევე SAD-ის მქონე ბავშვებში ვლინდება საზოგადოებაში საუბრის, კითხვის და ჭამის შიში; ნვეულებების შიში და სოციალური ინტერაქციაში ჩართულობის ნაკლები სურვილი.

ეტიოლოგია და პათოფიზიოლოგია

SAD-ის მქონე პირებზე ჩატარებული გამოსახულებითი კვლევები აჩვენებს ლიმბურ და ფრონტალურ ქერქის ნაწილებში მომატებულ აქტივობას. საფრთხის არსებობისას SAD-ის მიმართ მოწყვლადი ადამიანები მას აღიქვამენ როგორც უკიდურესი სიძულვილის, უარყოფისა და კრიტიკის გამოვლინებას და ეს ხშირად უნდა უკავშირდებოდეს ამიგდალასა და ტვინის სხვა რეგიონებთან SAD-ის კავშირს. SAD-ს შემთხვევაში მომატებული შფოთვა შეიძლება იყოს პრეფრონტალური ქერქოვანი ნაწილიდან ამიგდალაზე ინჰიბიტორული გავლენის დეფიციტის შედეგი, რაც იწვევს ამიგდალას აქტივაციის გაზრდას და საშიშროებასთან დაკავშირებული ინფორმაციის გადამუშავებაში ხარვეზს გამოვლენილ შიშის სახით. პათოლოგიური სიგნალების შემსწავლელი ნაშრომები მიუთითებს თეთრი ნივთიერების კავშირების შემცირებას ამიგდალასა და ორბიტოფრონტალურ ქერქს შორის.

ნეიროგამოსახულებითი კვლევები ასევე მოიცავს ნეიროტრანსმიტერულ სისტემებს. SAD-ის მქონე ადამიანებზე ჩატარებული კვლევა ავლენს სეროტონული ნეიროტრანსმიტის ცვლილებას, რომელიც შეიძლება გამოიწვევოს იყოს სეროტონინ 5-HT_{1A}-შეჭიდული პროტეინის დაქვეითებით ამიგდალაში, ნინა სარტყლისებრ ხვეულში და ინსულაში (ანუ კუნძულში). სხვა კვლევით ნანახი იქნა GABA-ს შემცირება თალამუსში. დარღვეული GABA ფუნქცია შეიძლება განაპირობებდეს SAD-ისთვის დამახასიათებელ ამიგდალას ჰიპერაქტივობას.

ნეიროპეპტიდული ოქსიტოცინი (OXT) თანდათან სულ უფრო იქცევა ყურადღებას. XOT გამოიშავდება ჰიპოთალამურ პარავენტრიკულურ და სუპრაოპტიკურ ბირთვში და გამოიშავდება უკანა ჰიპოზის ჯირკვლით. კარგადაა ცნობილი, რომ OXT გამოიშავდება მშობიარობისა და ლაქტაციის პერიოდში. ამასთან, ორგანიზმის გაზრდილი დატვირთვა მიუთითებს, რომ OXT სეკრეციას აქვს შფოთვის საწინააღმდეგო ეფექტი HPA აქტივაციის შემცირების; სოციალური, მიჯაჭულობისა და დედობრივი ქცევის ხელშეწყობისა და გაზრდილი ემპათიისა და ნდობის ხარჯზე.

რაც შეეხება SAD-ს, OXT პლაზმის დონე მცირდება SAD ადამიანებში ნდობითი თამაშების დაწყებამდე და მის შემდეგ, რაც ჩვეულებრივ ზრდის OXT დონეს და ხელს უწყობს თანამშრომლობას და ურთიერთგაგებას საკონტროლო ჯგუფებში. OXT შემცირება შეიძლება ინვესტის ამიგდალას ჰიპერაქტიულობას, რასაც თან სდევს SAD-ის შემთხვევაში მკვეთრი სოციალური განმარტოება და შიში. ინტრანაზალური OXT-ის გამოყენება აჩვენებს ამიგდალას რეაქტიულობის შესუსტებას საფრთხის შემცველ სიტუაციაში, სავარაუდოდ, ამიგდალაში GABA ინჰიბიციის გამო. ინტრანაზალური OXT პლაცებოსთან შედარებით ასევე აუმჯობესებს თვით-რეპორტირებადი მეტყველების უნარს. ოქსიტოცინის სისტემა შემდგომში ჩართულია SAD-ში გენეტიკურ დონეზე. აღმოჩნდა, რომ OXT რეცეპტორის ცალსახა ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმი დაკავშირებულია უარყოფით ემოციურობასა და მორალურ განსჯასთან. ამ კვლევების საფუძველზე, SAD-ს და სოციალურ დისფუნქციასთან დაკავშირებული დარღვევების (მაგ., აუტიზმი) სამკურნალო მეთოდოლოგიების შემუშავებისას სამიზნეს წარმოადგენს ოქსიტოცინის სისტემა.

მკურნალობა

ანტიდეპრესანტი SSRI, რომელიც მოიცავს ფლუოქსეტინს, პარაქსეტინს, სერტრალინს და ფლუოქსამინს სეროტონინის ნორეპინეფრინის უკუჩაჭერის ინჰიბიტორთან (SNRI) ვენლაფაქსინთან ერთად, განიხილება როგორც SAD-ის სამკურნალო პირველი რიგის საშუალება. ამ მედიკამენტებს ახასიათებთ მსგავსი პროფილი და ისინი დამტკიცებულია FDA-ის მიერ. თუმცა, მედიკამენტებთან დაკავშირებული გვერდითი ეფექტები, როგორცაა აჟიტირება და სექსუალური დისფუნქცია, შეიძლება სტრესული იყოს SAD-ის მქონე ზოგიერთი ინდივიდისთვის. ასევე, მედიკამენტების შეწყვეტა ზრდის რეციდივის რისკს. ერთ-ერთი კვლევა აჩვენებს რომ SAD-ის მქონე ინდივიდების 60%-ს აღენიშნება რეციდივი სერტრალინით მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ.

SSRI და SNRI სამკურნალო ალტერნატივები შეიძლება მოიცავდეს ფსიქოლოგიურ ან კოგნიტიურ და ჯგუფურ ქცევით თერაპიებს. SAD-ის მქონე ადამიანები მიუთითებენ CBT-ის ფონზე კარგ ეფექტს პლაცებოსთან შედარებით. ფარმაკოთერაპიასა და CBT-ს შორის არჩევანი შეიძლება ემყარებოდეს ადამიანის პრეფერენციებსა და მკურნალობაზე წვდომას. აღსანიშნავია, რომ მწვავე პერიოდის მედიკამენტური მკურნალობის ბოლოს ფსიქოლოგიური ინტერვენციების დამატება სარგებლის მომტანია SAD-ის სიმპტომების შემსუბუქების კუთხით და შეიძლება შეამციროს ხანგრძლივი მკურნალობისთვის დამახასიათებელი წამლის გვერდითი ეფექტები.

გენერალიზებული შფოთვითი სინდრომი

გადაჭარბებული და მუდმივი შფოთვა არის გენერალიზებული შფოთვითი აშლილობის (GAD) დამახასიათებელი ნიშანი. ადამიანები წუხან ისეთ ცხოვრებისეულ მოვლენებზე როგორცაა ქორწინებაში ურთიერთობები, სამუშაოს შესრულება, ჯანმრთელობა, ფული ან სოციალური სტატუსი. სიცოცხლის განმავლობაში პრევალენტობის მაჩვენებლის GAD ვარიანტებს 4,1%-დან 6,6%-მდე და ქალებში უმნიშვნელოდ უფრო მეტია მამაკაცებთან შედარებით. GAD ჩვეულებრივ ვლინდება 20 წლის ასაკიდან, თუმცა შეიძლება აღინიშნოს ბავშვობაშიც. ექვსი დიდი სიმპტომი GAD-ის იქნა გამოვლენილი: მოუსვენრობა, კუნთების დაჭიმულობა, გაღიზიანებადობა, ადვილად დაღლა, კონცენტრირების გაძნელება და ძილის მხრივ პრობლემები. ინდივიდს ადვილად და ხშირად უვლინდება დეპრესია და პანიკის შეტევები. სიმპტომების სიმძიმე ცვალებადია და შეიძლება უკავშირდებოდეს სტრესის ბუნების ცვლილებას. ამასთან, GAD მიდრეკილია გაქრონიკულებისადმი, სიმპტომები შეიძლება შემცირდეს ასაკის მატებასთან ერთად. GAD-ის ხშირი გართულებები არის სუბსტანციის ჭარბად მოხმარება, რაც შეიძლება გამოვლინდეს ალკოჰოლის ან ნარკოტიკების ფონზე თვით მკურნალობისას შფოთვის სიმპტომების მოხსნის მიზნით.

ეტიოლოგია და პათოფიზიოლოგია

ტყუპ ქალებზე კვლევები აჩვენებს კონკორდანტობის 30%-იან მაჩვენებლს, მაგრამ დაავადების გენები, ჯერ არ არის გამოვლენილი. GAD-ის ფონზე რეპორტირებული იქნა ნორეპინეფრინისა და სეროტონინის სისტემების მხრივ დარღვევები. მაგალითად, აღინიშნება $\alpha 2$ -ადრენე-

რგული რეცეპტორების კავშირების შემცირება, CSF-ში სეროტონინის დონის დაქვეითება და პაროქსეტინთან (SSRI) თრომბოციტების კავშირის შესუსტება. GAD-ის ფონზე სხვა ცვლილებები უკავშირდება BZ კავშირების შემცირებას მარცხენა ტემპორალურ ჰემისფეროში.

მაგნიტურ რეზონანსულ გამოსახულებით კვლევაზე ჩატარებული ორი კვლევით ნაჩვენებია იქნა GAD-ის მქონე მოზარდებსა და ზრდასრული ადამიანების თავის ტვინის სპეციფიურ უბნებში ცვლილებები. GAD-ის მქონე ზრდასრულ ადამიანებზე ჩატარებულმა ერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ გაზრდილი მოსალოდნელი შფოთვა ასოცირებული იყო ცინგულატური ქერქის მომატებულ აქტივობასთან და როგორც გაძლიერებული შფოთვა, ასევე ცინგულარული ქერქის აქტივაცია შემცირდა ვენლაფაქსინით, სეროტონინისა და ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორით მკურნალობის 8 კვირიანი პერიოდის შემდეგ. აღნიშნული კვლევით სავარაუდოა, რომ ცინგულატური ქერქის აქტივაციის პათოფიზიოლოგიის შემცირება წარმოადგენს GAD-ის მკურნალობის ეფექტიანობის პრედიქტორს. GAD-ის მქონე ბავშვებსა და მოზარდებში ნიღბიანი გაბრაზებული სახეების ხანმოკლე ექსპოზიციამ გამოიწვია მარჯვენა ამიგდალის გააქტიურება, რაც პოზიტიურ კორელაციაში იყო შფოთვის სიმძიმესთან. ეს კვლევა ხაზს უსვამს ამიგდალას პათოლოგიური აქტივობის როლს ყურადღების მიქცევას ან საფრთხეებისადმი სიფხიზლის უზრუნველყოფაში GAD-ის ფონზე.

მკურნალობა

GAD-ის დიაგნოზის დასმა ხდება მაშინ, როდესაც ადამიანს ჭარბი ნუხილი აღენიშნება 6 თვის განმავლობაში და უვლინდება მინიმუმ სამი მოწოდებული ექვსი დიდი სიმპტომიდან. 5-HT/ნორეპინეფრინის (NE) უკუჩაჭერის ინჰიბიტორები, როგორცაა ვენლაფაქსინი ან SSRI პარაქსეტინი და ესციტალოპრამი, წარმოადგენს პირველი არჩევის საშუალებას GAD-ის მართვის კუთხით. ამ მედიკამენტების ფონზე შეიძლება მოხდეს GAD-ის სიმპტომების შემსუბუქება 1 კვირის მკურნალობის შემდეგ და ისინი შეიძლება ეფექტური იყოს დეპრესიის თანმდევი სიმპტომების მკურნალობისთვისაც. სეროტონინის რეცეპტორების ((5-HT_{1A}) შესატყვისი ბუსპირონი წარმოადგენს კიდევ ერთ სამკურნალო საშუალებას და ამ მედიკამენტით მკურნალობისას ეფექტის გამოსავლენად შეიძლება ორკვირიანი მკურნალობა იყოს საჭირო. ბუსპირონის პირველადი გვერდითი ეფექტები, რაც დროთა განმავლობაში მცირდება, შეიძლება იყოს თავბრუსხვევა, თავის ტკივილი, გულისრევა და მსუბუქი ნევროზულობა. GAD-ის შემთხვევები, რომელიც ნაკლებად რეაგირებს 5-HT/NE უკუჩაჭერის ინჰიბიტორებზე ან ბუსპირონზე, შეიძლება ნამკურნალები იქნას BZ-ით. რადგან GAD-ს ახასიათებს გაქრონიკულების ტენდენცია და თანაარსებობს დეპრესიასთან და სხვა შფოთვით დარღვევებთან, BZ ეფექტს ავლენს გაურთულებელი GAD-ის შემთხვევების ფონზე. მედიკამენტურ თერაპიაზე დამატებით, ქცევითი თერაპია გამოიყენება რელაქსაციური ტექნიკის გამომუშავებისთვის შფოთვის კონტროლის მიზნით.

პოსტტრავმული სტრესული დარღვევები

საშინელი ან სიცოცხლისთვის საშიში შემთხვევების ფონზე შეიძლება განვითარდეს პოსტტრავმული სტრესული აშლილობა (PTSD). მიუხედავად იმისა, რომ აშლილობა თავდაპირველად აღწერილი იყო საბრძოლო სიტუაციებში და უწოდეს “ჭურვის შოკი”, “ომის ნევროზი” ან “ტრავმული ნევროზი”, აღმოჩნდა რომ PTSD არ ვითარდება მხოლოდ ბრძოლის ველზე. PTSD შეიძლება განვითარდეს სიკვდილის, სერიოზული დაზიანების ან სექსუალური ძალადობის საშიშროების ფონზეც. ეს მდგომარეობა შეიძლება ჩამოყალიბდეს ტრავმული გამოცდილების მიღებიდან რამდენიმე საათში ან რამდენიმე თვისა და წლის შემდეგაც. DMS-5 კრიტერიუმში PTSD-ის განარჩევს ოთხ დიაგნოსტიკურ კლასტერს: ხელახალი გამოცდილება, თავიდან აცილება, ნეგატიური შემეცნება და განწყობა და აღზნება. ხელახალი გამოცდილება მიუთითებს ტრავმულ შემთხვევებზე ინფორმაციის სპონტანურ შეგროვებას, შექცევად ღამის კოშმარებს, flashback-ს (ცოცხალი არასასიამოვნო მოგონებები) ან სხვა ინტენსიურ ან ქრონიკულ ფსიქოლოგიურ დისტრესს. თავიდან აცილება მიუთითებს მეხსიერების, გრძნობის ან ტრავმული მოვლენის არარსებობისას შემახსენებელ ფაქტორებთან დაკავშირებულ დისტრესზე. ნეგატიური შემეცნება და განწყობა შეიძლება გამოვლინდეს საკუთარი თავის ან სხვების დადანაშაულებასთან დაკავშირებული მუდმივი და დამანგრეველი შეგრძნების, სხვებისგან გაუცხოების ან

აქტივობების მიმართ დაქვეითებული ინტერესის ან შემთხვევის საკვანძო ასპექტების გახსენების შეუძლებლობის ფონზე. აგზნება ვლინდება აგრესიული, უგუნური და თვით-დამანგრეველი ქცევით, ძილის დარღვევით, მომატებული სიფხიზლით ან მასთან დაკავშირებული პრობლემებით. „ფრენა“ ან „ბრძოლა“ ტიპის ქცევითი ასპექტები ასევე უკავშირდება PTSD-ის განმსაზღვრელ ბუნებრივ მახასიათებლებს.

სიცოცხლის განმავლობაში PTSD-ის პრევალენტობის მაჩვენებელი არის 7-8%. მამაკაცებში, PTSD ჩვეულებრივ ვლინდება ვეტერანებში, ხოლო ქალების შემთხვევაში გაუპატიურებისა და თავდასხმის ფონზე. ძალადობის მსხვერპლ ბავშვებში შეიძლება ჩამოყალიბდეს PTSD. ფსიქიატრიული დაავადების ანამნეზის მქონე ინდივიდები (დიდი დეპრესია, პანიკური აშლილობა) ან ძლიერი სოციალური მხარდაჭერის არმოქმე ინდივიდები უფრო მგრძობიარენი არიან ტრავმული სტრესის მიმართ.

ეტიოლოგია და პათოფიზიოლოგია

PTSD-ის პირველადი ეტიოლოგია უკავშირდება საშინელ ცხოვრებისეულ მოვლენას და სავარაუდოდ იწვევს სტრესით პროვოცირებულ ცვლილებებს რამდენიმე ნერვულ სტრუქტურასა და ნეიროტრანსმიტერულ სისტემაში. ამიგდალა და პრეფრონტალური ქერქი აქტიურად არის ჩართული PTSD-ის პათოფიზიოლოგიაში, რადგან თავის ტვინის ეს სტრუქტურები ჩვეულებრივ მნიშვნელოვან როლს ასრულებს საშინელი მოვლენების შენახვაში, აღქმასა და გაქრობაში. PTSD-ის მქონე ინდივიდებში, რომლებზეც ხდება ტრავმასთან დაკავშირებული სტიმულის ზემოქმედება, ავლენენ ამიგდალაში გაზრდილ აქტივობას და პრეფრონტალური ქერქის ნაწილში აქტივობის დაქვეითებას. შიშთან დაკავშირებული ამ სისტემის მუდმივი დისრეგულაცია საფუძვლად უდევს ქრონიკული PTSD-ის განვითარებას - ანუ, შიშის პრეფრონტალური კორტიკალური დათრგუნვის წარუმატებლობა ამიგდალათი გამონვეული აქტივაციის კონტროლის მიზნით განსაზღვრავს შიშთან დაკავშირებული მეხსიერების ხანგრძლივობას. თავის ტვინის ვიზუალური სტრუქტურული კვლევები აჩვენებს, რომ PTSD მსხვერპლებს ასევე აქვთ უფრო პატარა ჰიპოკამპი, ტვინის სტრუქტურა, რომელიც მონაწილეობს ენდოკრინულ ფუნქციებში და მეხსიერების ფორმირებაში. პედიატრიული PTSD კვლევები აჩვენებს ტრავმის უფრო განზოგადებულ ეფექტს ტვინის მთლიანი მოცულობის შემცირებაზე. თავის ტვინის სხვა ადგილები, რომლებიც ასევე ავლენს PTSD-ში გაზრდილ აქტივობას, არის დორსალური წინა ცინგულაციური ქერქი და ინსულა, თუმცა მსგავსი აღმოჩენები დაფიქსირდა სხვა შფოთვითი აშლილობების დროსაც (მაგ., CAD, ობსესიურ-კომპულსიური აშლილობა).

პანიკური აშლილობის მსგავსად, BZ შეკავშირება იცვლება PTSD-ის შემთხვევაში, რაზეც მიუთითებს BZ რეცეპტორების შებოჭვის შემცირებული განაწილება პრეფრონტალურ ქერქში ჯანმრთელ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. პრეფრონტალური BZ რეცეპტორების განაწილების ეს შემცირება არ იქნა აღმოჩენილი ტვინის სხვა რეგიონებში.

მკურნალობა

ქრონიკული PTSD შეიძლება აღინიშნოს დიაგნოსტირებული ინდივიდების 30%-ში. პაროქსეტინი და სერტრალინი განიხილება როგორც ქრონიკული PTSD-ის სამკურნალო პირველი ხაზის SSRI საშუალებებად, რადგან მათ შესწევთ უნარი შეამცირონ შექცევადი ღამის კოშმარები და flashbacks, ანუ ცოცხალი მოგონებები და შეუძლიათ დეპრესიის მაღალი პრევალენტობის დაქვეითება და სუბსტანციის ქარბად მოხმარების ფონზე კარგი ეფექტის მოცემა. სხვა ანტიდეპრესანტები, როგორცაა TCA (ამიტრიპტილინი და იმიპრამინი), იძლევა ზომიერ ეფექტებს და წარმოადგენს მეორე რიგის მედიკამენტებს; პრეპარატები როგორცაა ნეფაზოდონი და ბუპრიოპონი, შეიძლება იძლეოდეს გარკვეულ სარგებელს. BZs შეიძლება გამოყენებულ იქნას ტრავმული მოვლენის შემდეგ ჰიპერაგზნების სიმპტომების გასაკონტროლებლად, როგორცაა გალიფანება, უძილობა და კუნთების დაძაბულობა. თუმცა არ არსებობს BZ-ის კლინიკური ეფექტების განმსაზღვრელი ცალსახა მტკიცებულება ან ქრონიკული PTSD-ის პროფილაქტიკური ეფექტის მტკიცებულება და ამიტომ BZ ფრთხილად უნდა იქნას გამოყენებული ნარკოტიკების მომხმარებელ პირებში.

ობსესიურ-კომპულსიური დარღვევები

ობსესიურ-კომპულსიური დარღვევა (OCD) არის ქრონიკული დაავადება, რომელსაც ახასიათებს ორი ძირითადი ნიშანი: აკვიატებები და იძულებები. აკვიატებები არის შექცევადი, ინტერუზიული აზრები ან იმპულსები, რომელიც პროვოცირებს ძლიერ შფოთვას, რომელიც აიძულებს ინდივიდს შეასრულოს იძულებითი განმეორებითი ქცევითი მოქმედებები, რათა შეამსუბუქოს ობსესიებით გააქტიურებული შფოთვა. მიუხედავად იმისა, რომ DSM-5 აღარ განიხილავს OCD-ის როგორც შფოთვით აშლილობას, აკვიატება მაინც უკავშირდება მნიშვნელოვან დისტრესს და იძულებას, რომელიც შეგნებულად ხორციელდება ობსესიასთან დაკავშირებული შფოთვის შესამცირებლად. OCD არის დროსთან შეჭიდული დაავადება, რომელიც მნიშვნელოვნად აზიანებს ყოველდღიურ ფუნქციებს, მაგალითად დაკავშირებულს სოციალური ურთიერთობებთან, სამუშაოს შესრულებასთან და აკადემიურ წარმატებასთან.

აკვიატებების მაგალითები შეიძლება მოიცავდეს დაბინძურებით რეოკუპაციას, ეჭვებს, რელიგიურ და სექსუალურ თემებს ან რწმენას, რომ უარყოფითი გამოსავალი დადგება უმოქმედობის შემთხვევაში. იძულება არის რიტუალიზებული მოქმედებები, როგორცაა დაბანა, განმენდა, შემონმება, დათვლა, ორგანიზება და კონკრეტული აზრების ან ლოცვების გამეორება. რიტუალების მიდევნება შეიძლება ინვევდეს შფოთვის დროებით შესუსტებას, მაგრამ ამასთან აძლიერებს დისფუნქციურ აზრებს და ნერვულ სქემებს, რომელიც საფუძვლად უდევს კომპულსიური შფოთვის გამომწვევ უარყოფით აკვიატებებს.

სოცოცხლის პერიოდში OCD-ის პრევალენტური მაჩვენებელი ვარიანტს 2-3%-ში. შედარებით მეტად ვლინდება მამაკაცებში ბავშვობისა და მოზარდობის პერიოდში. ბევრ შემთხვევაში, OCD-ის ფონზე ასევე ისმება დიდი დეპრესიის, პანიკური აშლილობის ან GAD-ის დიაგნოზი. OCD-ის მქონე ბავშვებში, ხშირად ვლინდება ისეთი თანმდევი დარღვევები, როგორცაა ტორეტის სინდრომი, აზრს მოკლებული განმეორებითი მოქმედებები, ყურადღების დეფიციტი/ჰიპერაქტიური დარღვევა ან დეპრესია. 30%-50% მოზარდილებს OCD უვლინდებათ ბავშვობის ასაკში.

ეტიოლოგია და პათოფიზიოლოგია

ოჯახებსა და ტყუპებზე ჩატარებული კვლევები აჩვენებს, რომ OCD მოიცავს პოლიგენეტიკურ და გარემო რისკ-ფაქტორებს. ტორეტის სინდრომის შემთხვევაში, ამ პათოლოგიის მქონე ინდივიდების პირველი რიგის ნათესავები იმყოფებიან დაავადების მომატებული რისკის ქვეშ (4.6%) და ასევე აღენიშნებათ ტიკების გაზრდილი რისკიც (91%). ამგვარად, OCD და ტორეტის სინდრომი შეიძლება ინანილებდნენ საერთო გენებსა და პათოფიზიოლოგიას.

თავის ტვინის გამოსახულებითმა კვლევებმა გამოავლინა ტვინის პათოლოგიური წრე, რომელიც წარმოადგენილია გაზრდილი მეტაბოლიზმით წინა თალამუსში, ორბიტოფრონტალურ ქერქში, დორსალური წინა ცინგულარული ქერქში და განსაკუთრებით კუდისა და პუტამენის ქვერეგიონების ბაზალურ განგლიებში. OCD-ში კაუდალური მოცულობის ცვლილებები ასევე ვლინდება სტრუქტურული ნეიროვიზუალიზაციის ტექნიკის გამოყენებითაც. ეს ნერვული წრე აქტივირდება OCD-ის მქონე ადამიანებში სიმპტომების პროვოკაციით და ქვეითდება ეფექტური ფარმაკოთერაპიის ან ფსიქოთერაპიის ფონზე. გენეტიკური კვლევები მიუთითებს, რომ სეროტონული, დოპამინური და გლუტამატის სისტემის დამაზიანებელი გენები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს OCD-ის ნერვული წრის პათოფიზიოლოგიური საფუძვლის ჩამოყალიბებაში.

OCD-ის ნერვულ წრეში ერთ-ერთი განსაკუთრებულ ანომალიას წარმოადგენს დორსალური წინა ცინგულარული ქერქი (dACC). რამდენიმე ფუნქციურმა ნეიროვიზუალაციურმა კვლევამ აჩვენა dACC-ის ჰიპერაქტიურობა OCD ადამიანებში საკონტროლო გჯუფთან შედარებით. გარდა ამისა, ელექტროფიზიოლოგიურმა კვლევებმა აჩვენა კოგნიტური კონტროლის შეცვლილი ბიომარკერები dACC-ში. dACC ვარაუდობს, რომ არსებობს ძირითადი ცენტრი, რომელიც იღებს უარყოფით ემოციურ და ძლიერი ინტენსივობის ინფორმაციას და გარდაქმნის ამ ინფორმაციას პირდაპირ მოტივირებულ ქცევაში.

მკურნალობა

SSRI, ციტალოპრამის, გლუვოქსამინის, პაროქსეტინის და სერტრალინის ჩათვლით, წარმოადგენს პირველი რიგის არჩევანს OCD-ის სამკურნალოდ. OCD-ის შემთხვევების დაახლოებით 70-80% ვლინდება ნაწილობრივი პასუხი, რაც მოგვიანებით შეიძლება გაუმჯობესდეს სხვა მედიკამენტების გამოყენებით. მაგალითად, კლონაზეპამი (BZ) აჩვენებს გლუვოქსეტინის და კლომიპრამინის თერაპიის ეფექტების გაუმჯობესებას. ტრიციკლური ანტიდეპრესანტი კლომიპრამინი ასევე გამოიყენება SSRI-ის უეფექტობის შემთხვევაში ან მათი აუტანლობის შემთხვევაში OCD-ის მქონე პირებში. SSRI-ის და კლომიპრამინის თერაპიული ეფექტები შეიძლება იყოს სეროტონინის უკუჩაჭერის ბლოკირების შედეგი და შეიძლება ზრდიდეს სეროტონინის ხელმისაწვდომობას OCD ადამიანების თავის ტვინში დისფუნქციური სეროტონინის ნეირონების პოსტსინაფსური რეცეპტორებისთვის სეროტონული ნეიროტრანსმისის სტიმულირების მიზნით.

ანტიფსიქოზური მედიკამენტები (მაგ., ჰალოპერიდოლი, რისპერიდონი, ოლანზაპინი ან კვეტიპინი) SSRI-სთან კომბინაციაში ასევე ეფექტური საშუალებაა, განსაკუთრებით OCD-სა და ტიკების დარღვევის თანაარსებობისას. OCD-ის მქონე ადამიანებში თავის ტვინში სეროტონინის და დოპამინის სისტემის დისფუნქციის ნორმალიზაცია შეიძლება საფუძვლად დაედოს SSRI-სა და დოპამინურ რეცეპტორებთან-დაკავშირებული მედიკამენტების თერაპიულ ეფექტებს.

ფსიქოთერაპია მოიცავს ვერბალურ ინტერაქციას თერაპევტსა და ინდივიდებს შორის მეტალური დარღვევების მონესრიგების მიზნით. ფსიქოთერაპიის რამდენიმე ტიპი არსებობს, მაგრამ CBT და საპასუხო პრევენციული თერაპია არის ეფექტური OCD-ის მკურნალობისთვის. CBT არის არანორმალური შექნილი აკვიატებებისა და იძულებითი მოქმედებების პრობლემაზე-ორიენტირებული, მიზანმიმართული და დროში შეზღუდული მკურნალობა. საპასუხო პრევენციული თერაპია მოიცავს დისტრესის გამომწვევი სიგნალების ზემოქმედებას, რასაც თან სდევს ინდივიდებისთვის იძულებით რიტუალებში ჩართვის აკრძალვა მინიმუმ ერთი საათის განმავლობაში ან შფოთვის ჩაცხრომამდე. CBT, რომელიც იყენებს საპასუხო პრევენციულ თერაპიას, იწვევს სიმპტომების გრძელვადიან რემისიას.

OCD-ის ქრონიკული ბუნებიდან გამომდინარე, მოზრდილი პაციენტების მკურნალობაში შეიძლება გამოყენებულ იქნას ფარმაკოთერაპია, ფსიქოთერაპია, მათი კომბინაცია, თავის ტვინის მოდულაცია ან თავის ტვინის ინვაზიური მეთოდები. ამერიკის ბავშვთა და მოზარდთა ფსიქიატრიული აკადემია (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry – AACAP) იძლევა რეკომენდაციას SSRI-სა და CBT-ის კომბინაციაში გამოყენებასთან მიმართებაში ზომიერი და მძიმე OCD შემთხვევების დროს. თუმცა, ბოლო მეტა-ანალიზის კვლევებმა არ აღმოაჩინა ძლიერი მტკიცებულება SSRI და CBT კომბინირებული მკურნალობის უპირატესობის შესახებ, მარტო CBT-ით მკურნალობასთან შედარებით, OCD-ით დაავადებულ ბავშვებში.

მძიმე OCD-ის მქონე ადამიანებში, რომლებიც რეზისტენტული არიან ფარმაკო- ან ფსიქოთერაპიის მიმართ, ელექტროკონვულსიური თერაპია და ტრანსკრანიალური მაგნიტური სტიმულაცია შეიძლება გამოყენებულ იქნას OCD-ის სიმპტომების შესამსუბუქებლად. OCD-ის ალტერნატიული, პერსპექტიული მკურნალობა არის ტვინის ღრმა სტიმულაცია, რომელიც ასევე გამოიყენება რთულად სამკურნალო დეპრესიის ფონზე. ტვინის ღრმა სტიმულაცია შიდა კაფსულის წინა კიდურში, ზოლიანი/ვენტრალური კაფსულაში, აკუმბენსის ბირთვში, სუბთალამუსის ბირთვში და ქვედა თალამუსის პედუნკულში ეფექტურია OCD-ის ზოგიერთი სიმპტომის შესამსუბუქებლად. ტვინის ამ რეგიონების სტიმულირებამ შესაძლოა შეამციროს პათოლოგიური ნეირონების იმპულსების გასროლა OCD-სთან დაკავშირებულ ნეირონატომიური წრეში. ტვინის ღრმა სტიმულაციის გრძელვადიანი მკურნალობის ეფექტი ჯერ კიდევ კვლევის საგანია.

მძიმე მკურნალობისადმი რეზისტენტული OCD-ის სამკურნალო სხვა ინვაზიური მეთოდია ნეიროქირურგია. ნეიროქირურგიული ჩარევის ერთ-ერთი აქცენტი კეთდება ბაზალური გაანგლიების გათიშვაზე შუბლის ქერქიდან. დორსალური წინა ცინგულოტომია ასევე გამოიყენება რეფრაქტერული OCD-ის სამკურნალოდ. ნეიროქირურგიული ჩარევა იძლევა სიმპტომების შემსუბუქებას მკურნალობისადმი რეზისტენტული OCD-ის მქონე ინდივიდების 50%-ში.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Ganapathiraju MK, et al. Schizophrenia interactome with 504 novel protein-protein interactions. *NPJ Schizophr*. 2016;2:16012.
- Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci*. 2002;25:409–432.
- Marenco S, Weinberger DR. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev Psychopathol*. 2000;12(3):501–527.
- Réthelyi JM, Benkovits J, Bitter I. Genes and environments in schizophrenia: the different pieces of a manifold puzzle. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37:2424–2437.
- Berman KF, Meyer-Lindenberg A. Functional brain imaging studies in schizophrenia. Charney DS, Nestler EJ. *Neurobiology of mental illness*. ed 2. Oxford: New York; 2004.
- Shenton LD, et al. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;49(1-2):1–52.
- Ross CA, et al. Neurobiology of schizophrenia. *Neuron* 2006;52(1):139–153.
- Pujol N, et al. Hippocampal abnormalities and age in chronic schizophrenia: morphometric study across the adult lifespan. *Br J Psychiatry*. 2014;250:369–375.
- Bickart KC, Dickerson BC, Barrett LF. The amygdala as a hub in brain networks that support social life. *Neuropsychologia*. 2014;63:235–248.
- Mukherjee P, et al. Altered amygdala connectivity within the social brain in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2014;40:152–160.
- Aleman A, Kahn RS. Strange feelings: do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia? *Prog Neurobiol*. 2005;77:283–298.
- Ho BC, et al. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:585–594.
- Costa E, et al. Dendritic spine hypoplasticity and downregulation of reelin and GABAergic tone in schizophrenia vulnerability. *Neurobiol Dis*. 2001;8(5):723–742.
- Fatemi SH, Earle JA, McMenomy T. Reduction in reelin immunoreactivity in hippocampus of subjects with schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Mol Psychiatry*. 2000;5(6):654–663.
- Duncan GE, Sheitman BB, Lieberman JA. An integrated view of pathophysiological models of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*. 1999;29(2-3):250–264.
- Coyle JT, Tsai G, Goff D. Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1003:318–327.
- Jentsch JD, et al. Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. *Science*. 1997;277:953–955.
- American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. ed 5. Author: Washington DC; 2013.
- Tamminga CA. Principles of the pharmacotherapy of schizophrenia. Charney DS, Nestler EJ. *Neurobiology of mental illness*. ed 2. Oxford: New York; 2004.
- Tai S, Turkington D. The evolution of cognitive behavior therapy for schizophrenia: current practice and recent developments. *Schizophr Bull*. 2009;35(5):865–873.
- World Health Organization (WHO). *Depression*. Author: Geneva; 2017.
- Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry*. 2004;16:260–283.
- Heninger GR, et al. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry*. 1996;29(1):2–11.

- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23:477.
- Wium-Andersen MK, et al. Elevated C-reactive protein levels psychological distress, and depression in 73131 individuals. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:176–184.
- Dahl J, et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;45:77–86.
- Masi G, Brovedani P. The hippocampus, neurotrophic factors and depression. Possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs*. 2012;25(11):913– 93

ნევროლოგიური ფუნქციური ცვლილებები ბავშვებში

ნევროლოგიური დარღვევები ბავშვებში შეიძლება გამოვლინდეს ნებისმიერ დროს დაწყებული დაბადებამდე პერიოდიდან მოზრდილობის პერიოდის ჩათვლით. ის მოიცავს თანდაყოლილ მალფორმაციებს, მეტაბოლიზმის გენეტიკურ დეფექტებს, თავის ტვინის დაზიანებებს, ინფექციებს, სიმსივნეებს და სხვა დარღვევებს, რაც არღვევს სტრუქტურულ და ფუნქციურ ნერვულ ერთეულებს. სიმპტომები, დიაგნოზი და მართვა აღნიშნული ნევროლოგიური დარღვევების ბავშვებში ხშირად განსხვავდება ზრდასრულების მიდგომებისგან, მსგავსი დარღვევების შემთხვევებშიც კი.

ბავშვებში ნერვული სისტემის ჩამოყალიბება

ორივე გენეტიკური და გარემო ფაქტორები გავლენას ახდენს ნერვული სისტემის ფორმირებაზე. რადგან თავის ტვინის ჩამოყალიბება იწყება ემბრიონული განვითარების პირველი დღეებიდანვე, დედის ფაქტორები (ცხოვრების სტილი, კვებითი სტატუსი, ტოქსინების ან ინფექციის ზემოქმედება და ჯანმრთელობის ზოგადი სტატუსი) გავლენას ახდენს ნერვული სისტემის ჩამოყალიბებაზე.

ნერვული სისტემის განვითარება ემბრიონული ექტოდერმიდან ხდება კომპლექსური თანმიმდევრული პროცესის სახით, რომელიც მოიცავს:

1. ნერვული მილის ფორმირებას (გესტაციის 3-4 კვირა);
2. ნერვული მილიდან წინა ტვინის ჩამოყალიბება (გესტაციის 2-3 თვე);
3. ნეირონული პროლიფერაცია და მიგრაცია (გესტაციის 3-5 თვე);
4. კავშირების და სინაფსების ქსელის ფორმირება (გესტაციის 5 თვე და ბევრი წელი პოსტნატალურ პერიოდში);
5. მიელინიზაცია (დაბადების პერიოდი და პოსტნატალურ პერიოდში მრავალი წელი).

ნერვული მილის ფორმირება იწყება გესტაციის 3-4 კვირის პერიოდში და ფორმირდება დაკეცილი ნერვული ფირფირიტის სახით, რაც შემდგომ იღებს ნერვული ღარებისა და ნაკეცების სახეს. ნერვული ღარი ღრმავდება და იხურება დორსალურად ნერვული მილის ფორმირებით, რაც შემდგომ დასაბამს აძლევს მთელ ცენტრალურ ნერვულ სისტემას (CNS). ნერვული მილი იხურება პირველად კისრის რეგიონში და შემდეგ ვრცელდება ორი მიმართულებით კრანიალური და კაუდალური მიმართულებით.

ნერვული მილის კუდის (კაუდალური) ნაწილი აყალიბებს ზურგის ტვინს და მისი დარჩენილი ნაწილიდან ყალიბდება თავის ტვინი. არხის ნერვული მილი გარდაიქმნება თავის ტვინის პარაკუჭებად და ზურგის ტვინის ცენტრალურ არხად. ზოგიერთი ნეიროექტოდერმული უჯრედები გამოიყოფა ნერვული მილიდან, თუმცა რჩება და მილსა და ზედაპირულ ექტოდერმს შორის, ქმნის ნერვულ ქედს. ეს უჯრედული სალტე ყალიბდება როგორც პერიფერიული ნერვული სისტემა. ნერვული მილის შიდა ზედაპირის ორივე მხარეს არის გრძივი ღარი (sulcus limitans). ამ რეგიონის წინა ნაწილში (ბაზალური ფირფიტა) რუხი ნივთიერება დიფერენცირდება ქვემო მოტორული ნეირონების ბირთვებად. sulcus (alar plate) უკანა რეგიონი დიფერენცირდება ზურგის ტვინის სენსორულ ბირთვებად.

თავის ტვინის ზრდა და ჩამოყალიბება ხდება სწრაფად გესტაციის 3-4 თვეში და შემდეგ უკვე გესტაციის მეხუთე თვიდან დაბადების პირველი წლის ბოლომდე. იგი აისახება ნეირონების და გლიური უჯრედების პროლიფერაციაში. ინდივიდების თითქმის ყველა ნეირონი წარმოდგენილია დაბადების მომენტშივე, რომელიც პასუხისმგებელია უნარ-ჩვევების ჩამოყალიბებაზე (მაგ., სიარული, საუბარი და აზროვნება), ამ პროცესის ეფექტურობა დამოკიდებულია რამდენად სწორად აკავშირებს ნეირონებს ერთმანეთთან და რამდენად კარგად ხდება მიელინიზაცია აქსონების ამ კავშირების ჩამოსაყალიბებლად. თავი ჩვილობის პერიოდში სხეულის ყველაზე სწრაფად მზარდი ნაწილია. პოსტნატალური თავის ტვინის ზრდის პირველი ნახევარი მიიღწე-

ვა დაბადებიდან პირველსავე წელს და 6 წლის ასაკისთვის სრულდება მისი ფორმირების 90%. მომნიშვნელოვანთან ერთად ქერქი სქელდება და თავის ტვინის ზედაპირის სწრაფი გაფართოების შედეგად ღრმულები ღრმავდება. ცერებრული სისხლის ნაკადი და ჟანგბადის მოხმარება ამ წლების განმავლობაში ორჯერ აღემატება მოზრდილებში შესაბამის მაჩვენებელს. მეზოდერმიდან აღმოცენებული სტრუქტურები (somite) მოიცავს სიხლდარღვევს, მიკროგლიურ უჯრედებს, მაგარ გარსსა და არაქნოიდულ ფენებს მენინგეალურ გარსში, ზოგიერთი პერიფერიული გრძნობითი ნერვული დაბოლოების კაფსულას და პერიფერიულ ნერვულ საფარს.

ჩვილის თავის ქალას ძვლები გამოყოფილია ნაკერების ხაზებით და ქმნის ორ სივრცეს ანუ ე.წ. ყიფლიბანდს: ერთი რომბისებური ფორმის წინა სივრცე და ერთი სამკუთხა ფორმის უკანა სივრცე. დაუხურავი ნაკერები სწრაფად მზარდ თავის ტვინს აძლევს გაზრდის საშუალებას. უკანა ყიფლიბანდი შეიძლება ღია იყოს 2-დან 3 თვის განმავლობაში; ჩვეულებრივ, წინა ყიფლიბანდი სრულად არ იხურება 18 თვის ასაკის მიღწევამდე. თავის ზომაში მატება თითქმის ყოველთვის ასახავს თავის ტვინის ზომაში მატების პროცესს. ყიფლიბანდებზე თვალყურის დევნება და მათი ყურადღებით გაზომვა თავის გარშემოწერილობის სტანდარტული ზრდის ცხრილის გამოყენებით პედიატრიული შეფასების აუცილებელი აქტივობაა.

დაბადებისას ადამიანის წინა ტვინის დიდი ნაწილის მოუმწიფებლობის გამო, ჩვილის ნევროლოგიური გამოკვლევა ავლენს ცოცხალ ზურგის ტვინსა და ტვინის ღეროსთან დაკავშირებულ რეფლექსებს. რეფლექსების ზოგიერთი ეს ტიპი ინჰიბირებულია ცერებრალური ქერქის ფუნქციის მომნიშვნელობის ფონზე; ეს ტიპები ქრება ჩვილობის პერიოდში წინასწარ განსაზღვრულ დროს.

სავარაუდო რეფლექსების არარსებობა განვითარების შესაბამის პერიოდში მიუთითებს ცენტრალური ან პერიფერიული მოტორული ფუნქციის ზოგადად დათრგუნვაზე. ასიმეტრიული პასუხები შეიძლება მიუთითებდეს დაზიანებებზე მოტორულ ქერქში თავის ტვინის კონტრალატერალურ მხარეს ან შეიძლება გამოვლინდეს ტრავმული მშობიარობის ან პოსტნატალური დაზიანების შემდეგ ძვლების მოტეხილობის სახით. ჩვილის მომნიშვნელობის დროს პრიმიტიული რეფლექსები ქრება პროგნოზირებადი თანმიმდევრობით და ხდება ნებაყოფლობითი მოტორული ფუნქციებით მათი ჩანაცვლება. აღნიშნული რეფლექსების პათოლოგიურად გახანგრძლივება ვლინდება განვითარებაში ჩამორჩენილ ბავშვებში ან ცენტრალური ნერვული სისტემის დაზიანების ფონზე.

სტრუქტურული მალფორმაციები

CNS მალფორმაციები ავადობისა და სიკვდილობის ხშირი მიზეზია სიცოცხლის პირველ წელს. მალფორმაციები მოიცავს ნერვული მილის დახურვის (ანენცეფალია, spina bifida, მიელიომენინგოცელე), თავის ქალის და გარშემომრტყმელ სტრუქტურების ფორმირების (კრანიოსინოსტოზი), ნეირონული მიგრაციის (ლისენცეფალია, მიკროცეფალია) მხრივ დარღვევებს და CSF-ის ნაკადის (ჰიდროცეფალია) დეფექტებს.

ნერვული მილის დახურვის დეფექტები

ნერვული მილის დეფექტები (NTD) წარმოადგენს CNS-ის ყველაზე ხშირ ანომალიებს. აშშ-ში ის ვლინდება ყოველწლიურად 3000-მდე ფეხმძიმის შემთხვევაში და ეს მაჩვენებელი განსხვავებულია რეგიონების მიხედვით. დედის ფოლიუმის დეფიციტი დაკავშირებული იყო NTD-ის გამოხატულ რისკთან. აღნიშნული დეფექტები საწყის იღებს ემბრიონული განვითარების პირველ თვეში, როდესაც არ ხდება ნერვული მილის სრულად დახურვა. ნაყოფის სიკვდილობა ხშირად ვლინდება უფრო მძიმე შემთხვევებში, რაც ამცირებს დაბადების მომენტში ნერვული დეფექტების რეალურ პრევალენსს. აშშ-ში 1996 წელს სავალდებულო გახდა საკვებში ფოლიუმის დამატება და იმ პერიოდიდან მოყოლებული ნერვული მილის დეფექტები შემცირდება 20%-30%-ით. შემუშავებულია გზამკვლევები ფოლიუმის მუჯის დანამატების გამოყენებასთან მიმართებაში მაღალი რისკის ფეხმძიმეებში.

ნერვული მილის დახურვის დეფექტები ორ კატეგორიად იყოფა: წინა შუა ხაზის დეფექტები (ვენტრალური ინდუქცია) და უკანა დეფექტები (უკანა ინდუქცია). წინა შუა ხაზის დეფექტებმა შეიძლება გამოიწვიოს თავის ტვინის და სახის ანომალიები ჰოლოპროენცეფალიის სპექტრში,

რომლის უკიდურესი ფორმაა ციკლოპია - ამ დროს ბავშვს აღენიშნება ერთი შუა ხაზის ორბიტა და თვალის ორბიტის ზემოთ ცხვირის მსგავსი სტრუქტურა. უკანა დეფექტები, რის მიზეზსაც წარმოადგენს ნერვული მილის დახურვაში ჩავარდნა, განაპირობებს მრავალი სახის მიელოდისპლაზიას ჩავარდნის დონიდან გამომდინარე. მიუხედავად იმისა, რომ მიელოდისპლაზია განისაზღვრება, როგორც ზურგის ტვინის ფორმირების დეფექტი, ტერმინი გამოიყენება როგორც ხერხემლის, ასევე ზურგის ტვინის ანომალიების აღსანიშნავად. **Spina bifida** (გაყოფილი ხერხემალი) წარმოადგენს ნერვული მილის დეფექტის ყველაზე ხშირ გამოვლინებას და მოიცავს ანენცეფალიას, ენცეფალოცელეს, მენინგოცელეს და მიელომენინგოცელეს.

ანენცეფალია (an „გარეშე“; **enkephalos** „თავის ტვინი“) წარმოადგენს ანომალიას, რომლის დროსაც თავის ქალის და თავის ტვინის ნაწილების რბილი, ძვლოვანი კომპონენტები დაკარგულია. ეს შედარებით ხშირი პათოლოგიაა, რომელიც ყოველწლიურად ვლინდება აშშ-ში ყოველ 4859 ცოცხლად მშობიარობიდან ერთ შემთხვევაში. ეს ჩვილები მკვდრად იბადებიან ან ილუპებიან დაბადებიდან რამდენიმე დღეში. აღნიშნული პათოლოგიური მექანიზმი უცნობია. დიაგნოზი ხშირად ისმება პრენატალურ პერიოდში ულტრაბგერის გამოყენების ან დედის შრატში **α1-ფეტოპროტეინის (AFP)** განსაზღვრის გზით.

ენცეფალოცელე არის თავის ტვინის და მენინგეალური გარსების სხვადასხვა მოცულობით ჩაჭედვა ან პროტრუზია თავის ქალის დეფექტებში, რაც იწვევს მათთვის ტომრისებრი (**saclike**) სტრუქტურის სახის მიცემას (სურათი 20.1). ამ პათოლოგიის ყოველწლიური ინციდენტობა აშშ-ში არის მიახლოებით 1 ყოველ 10000 ცოცხლად მშობიარობაზე. ენცეფალოცელე ვლინდება ფეხმძიმობის პირველ კვირებში. როდესაც დეფექტი შეეხება მხოლოდ მემინგეალურ გარსს, იგი ვლინდება კრანიალური მენინგოცელეს სახით. უმეტესი ენცეფალოცელე, რომელიც მოიცავს მენინგეალურ გარსსაც და ნერვულ ქსოვილსაც, ყალიბდება კეფის არეში, დარჩენილი ნაწილი კი გვხვდება შუბლის, პარიეტალურ ან ნაზოფარინგეალურ რეგიონებში. თუკი დეფექტი ლოკალიზებულია ნაზოფარინგეულ არეში, გარეგანი ხილული პათოლოგია არ ვლინდება, თუმცა ბავშვს შეიძლება აღენიშნებოდეს ცხვირის საჭაერო გზის ობსტრუქცია. ცხვირის სარკით გასინჯვისას ცხვირის გასასვლელებში ფიქსირდება გლუვი, მრგვალი მასა. შუბლისმიერი ენცეფალოცელე შეიძლება ვრცელდებოდეს თვალის ორბიტისკენ და იწვევდეს პროპტოზს დაზიანებულ მხარეს. კეფის ენცეფალოცელე შეიძლება ვლინდებოდეს სიბრმავითა და კოგნიტიური დარღვევებით. ზომა, ლოკაცია და ენცეფალოცელე ეხმარება სპეციალისტებს ბავშვის განვითარების და ინტელექტუალური გამოსავლების განსაზღვრაში.

სურათი 20.1 მენინგოენცეფალოცელე - კეფის რეგიონი

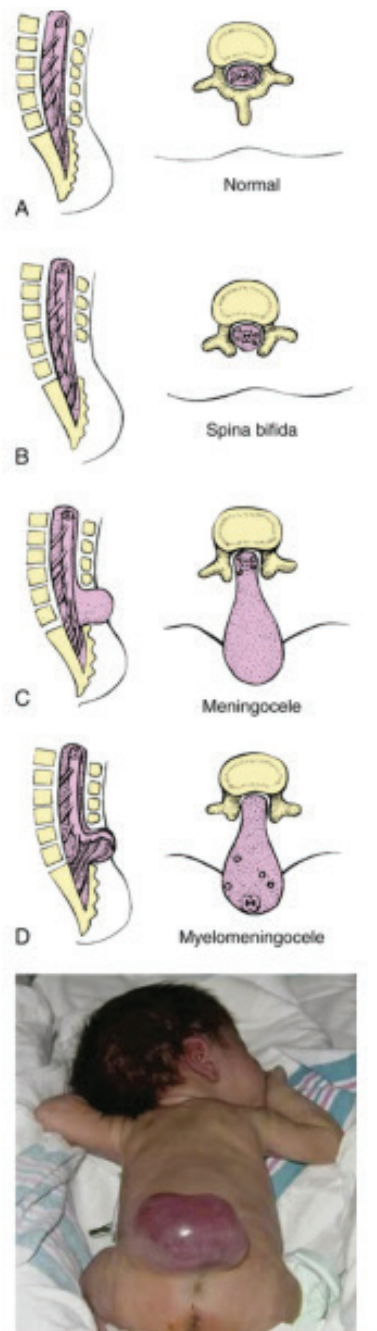


მენინგოცელე არის მენინგეალური გარსის ტომრისმაგვარი ცისტა, რომელიც ამოვსებულია ზურგის ტვინის სითხით და წარმოადგენს **spina bifida**-ს მსუბუქ ფორმას. იგი ყალიბდება ფეხმძიმობის პირველ 4 კვირის განმავლობაში, როდესაც აღინიშნება ნერვული მილის სრულად დახურვის ჩავარდნა. ცისტის დილატაციისას იგი განიცდის პროტრუზიას ხერხემლის უკანა რკა-

ლის დეფექტში. ხერხემლის დეფექტი არ შეეხება ზურგის ტვინს ან ნერვულ ფესვებს და ამიტომ არ ვლინდება ნევროლოგიური დეფიციტი ან სიმპტომები. მენინგოცელე ვლინდება თანაბარი სიხშირით ხერხემლის კისრის, გულ-მკერდის და წელის ნაწილებში. თავის ტვინის მენინგოცელე საჭიროებს ქირურგიულ ჩარევას და, როგორც წესი, დადებითი პროგნოზით ხასიათდება იმ ბავშვებში, რომელთაც ინტელექტუალური და მოტორული ფუნქციები შენახულია.

მიელომენინგოცელე (მენინგომიელოცელე; *spina bifida cystica*) წარმოადგენს ტომრისებრი ცისტის (მოიცავს მენინგეალურ გარსს, ზურგის ტვინის სითხეს და ზურგის ტვინის ნაწილს ნერვებით) თიაქარისმაგვარ პროტრუზიას ხერხემლის უკანა რკალის დეფექტში (სურათი 20.2). მიელომენინგოცელე არის ერთ-ერთი ხშირად გამოვლენილი განვითარების ანომალია ნერვული სისტემის და მისი ინციდენსი ვარირებს 0.5-1.0 ფარგლებში ყოველ 1000 ფეხმძიმეზე. მიელომენინგოცელეს რვა პროცენტი ლოკალიზებულია წელის და წელი-გავის რეგიონში, ბოლო ნაწილი, სადაც ხდება ნერვული მილის დახურვა.

სურათი 20.2



მენინგოცელე და მიელომენინგოცელე ჩანს დაბადების დროს როგორც გამობერილი კანის დეფექტი ახალშობილის ზურგზე. დეფექტის გვერდითი საზღვარზე შესაძლებელია დაუკავშირებელი ნერვული თაღების ძვლოვანი გამონაკვეთების პალპაცია. დეფექტი, როგორც წესი, დაფარულია გამჭვირვალე მემბრანით, რომლის შიდა ზედაპირთან შეიძლება იყოს დაკავშირებული ნერვული ქსოვილი. აღნიშნული მემბრანა შეიძლება ინტაქტური იყოს დაბადების მომენტში ან მასში შეიძლება აღინიშნებოდეს ცერებროსპინალური სითხის (CSF) გამონაჟონი, რაც ზრდის ინფექციისა და ნერვული დაზიანების რისკს.

ზურგის ტვინისა და ნერვული ფესვების მალფორმაცია ყალიბდება დაზიანების დონის ქვემოთ, რაც იწვევს მოტორული, სენსორული, რეფლექსური და აუტონომიური ფუნქციების კარგვას. ნაწილობრივი ნევროლოგიურ გასინჯვა კონცენტრირებული ფეხების მოტორული ფუნქციების, რეფლექსების და სფინქტერის ტონუსის შეფასებაზე, როგორც წესი, საკმარისია იმ დონის დასადგენად, რომლის ზემოთაც ზურგის ტვინის და ნერვული ფესვების ფუნქციები შენახულია. ამ მონაცემებზე დაყრდნობით შესაძლებელია იმის წინასწარ განსაზღვრა როგორი მობილობის უნარი ექნება ბავშვს, საჭირო იქნება თუ არა შარდის ბუშტის კათეტერიზაცია ან სკოლიოზის რა სახის რისკის მატარებელი იქნება.

ჰიდროცეფალია ვლინდება მიელომენინგოცელეს მქონე ახალშობილების 85%-ში. გულყრა ვლინდება მიელოდისპლაზიის მქონე პაციენტების 30%-ში. მხედველობითი და აღქმითი პრობლემები, ოკულური დამბლის, ასტიგმატიზმის და მხედველობით-აღქმითი დეფიციტის ჩათვლით, ხშირია. მოტორული და სენსორული ფუნქციები დაზიანების დონის ქვემოთ შეცვლილია. ხშირად აღნიშნული პრობლემები უარესდება, რადგან ბავშვი იზრდება და ზურგის ტვინი იჭიმება ხერხემლის არხში, პირველადი ნაწიბუროვანი ქსოვილისკენ მიდრეკილებით და ხერხემლის ზემოქმედებით.

მიელომენინგოცელე თითქმის ყოველთვის უკავშირდება ტიპი II არნოლდ-ჩიარის მალფორმაციის სახელით ცნობილ თავის ტვინის მალფორმაციებს. ეს არის ტვინის ღეროში და ნათხემში არსებული კომპლექსური მალფორმაცია, სადაც ნათხემის ჰემისფეროების გადანაცვლდება ხდება ხერხემლის არხის კისრის ნაწილის მიმართულებით, ზემო მედულა და ქვემო ხიდი წაგრძელებული ხდება და თხელდება და მედულა ასევე გადაინაცვლებს ქვემოთ და ზოგჯერ აქვს შემოგრებისადმი მიდრეკილება. ჩიარის II მალფორმაცია ასოცირებული ჰიდროცეფალიასთან ხასიათდება წნევის მატებით, რომელიც ბლოკავს ცერებროსპინალური სითხის ნაკადს და წარმოიქმნება სირინგომიელია (პათოლოგია, რომელიც იწვევს ცისტების ფორმირებას ხერხემლის არხის მრავალ დონეზე). კოგნიტიური და მოტორული დეფიციტი ხშირია. სიმპტომური ჩიარი II მალფორმაციები საჭიროებს ქირურგიულ დეკომპრესიას ან ცერებროსპინალური შუნტების ჩაყენებას ან ორივეს ერთად. ტიპი I ჩიარი მალფორმაცია არ მოიცავს ტვინის ღეროს და შეიძლება იყოს ასიმპტომურიც. ტიპი III-ს შემთხვევაში ტვინის ღერო ან ცერებელუმი გრძელდება მაღალ დონეზე კისრის მიელომენინგოცელეში. ტიპი IV ხასიათდება ცერებელარული განვითარების დეფიციტით.

მენინგოცელეს და მიელომენინგოცელეს უმეტესი შემთხვევები დიაგნოსტირდება პრენატალურ ეტაპზე დედის სეროლოგიური ტესტირების (α-ფეტოპროტეინი) და პრენატალური ულტრაბგერითი კვლევის საფუძველზე. ამ შემთხვევებში, მშობიარობა ხდება საკეისრო კვეთის გზით მშობიარობის ტრავმების რისკის მინიმუმამდე დაყვანის მიზნით. ქირურგიული მკურნალობა აუცილებელია და ოპერაცია შეიძლება ჩატარდეს საშვილოსნოს შიგნით ფეტალური ქირურგიის სახით ან დაბადებიდან სიცოცხლის პირველ 72 საათში.

შესაძლებელია დეფექტი ისე არსებობდეს, რომ არ ხდებოდეს მისი ვიზუალური გამოვლინება. აღნიშნული დეფექტი, ცნობილი ფარული *spina bifida*-ის სახელით, ხშირია და ამა თუ იმ ხარისხით ვლინდება ახალშობილთა 10%-20%-ში. ფარული *Spina bifida* ჩვეულებრივ არ იწვევს რაიმე ნევროლოგიურ დისფუნქციას, რადგან ზურგის ტვინი და სპინალური ნერვები, როგორც წესი, არ ზიანდება. ქირურგიული მკურნალობა ჩვეულებრივ მიმართულია ასოცირებული ინტრასპინალური ანომალიებისკენ, რომლებიც ვლინდება ბავშვის ზრდის პარალელურად (მიჭყლეტილი ზურგის ტვინი, კუდუსუნის ლიპომა ან დერმოიდული კისტა). მიჭყლეტილი ზურგის ტვინის სინდრომი შეიძლება ჩამოყალიბდეს მიელომენინგოცელეს კორექციის მიზნით ჩატარებული ქირურგიული ჩარევის ფონზე. ასეთ შემთხვევებში, ზურგის ტვინი პათოლოგიურად მიმაგრებულია ნაწიბუროვანი ქსოვილის არსებობის გამო (ტვინის ზრდის გამო ცდება ხერხემლის

არხს). ტრაქცია იწვევს სისხლის დინების შემცირებას და ოქსიდაციური მეტაბოლიზმის დარღვევას. ამ დარღვევის კორექცია შესაძლებელია ქირურგიული გზით.

კრანოსინოსტოზი

თავის ქალის მალფორმაციები მრავალფეროვანია დაწყებული მცირე უმნიშვნელო დეფექტებით დამთავრებული დიდი სიცოცხლესთან შეუთავსებელი დეფექტებით. კრანოსინოსტოზი (კრანოსტენოზი) გამოწვეულია ერთი ან მეტი კრანიალური ნაკერის (საგიტალური, გვირგვინოვანი, ლამბდისებური, მეტოპიური) ნაადრევი დახურვით ახალშობილობის სიცოცხლის პირველ 18-20 თვის განმავლობაში. კრანოსინოსტოზის ინციდენსია არის 1 ყოველ 2000-2500 ცოცხლად შობადობაზე. მამრობითი სქესის შემთხვევაში სიხშირე ორჯერ მეტია. კრანიალური ნაკერის შერწყმა ხელს უშლის თავის ქალის ნაკერის ხაზის პერპენდიკულარულ ზრდას, რაც იწვევს თავის ქალას ასიმეტრიულ ფორმას. ზოგადი ტერმინი პლაგიოცეფალია, ნიშნავს „არაფორმირებულ თავის ქალას“, გამოიყენება იმ დეფორმაციების აღსაწერად, რაც ყალიბდება კრანოსინოსტოზიდან ან თავის ასიმეტრიული ფორმიდან (პოზიციური) გამომდინარე. როდესაც ერთი გვირგვინოვანი ნაკერი იხურება დროზე ადრე, თავი ბრტყელდება იმავე მხარეს წინა ნაწილში. როდესაც საგიტალური ნაკერი იხურება დროზე ადრე, თავი გრძელდება წინა-უკანა მიმართულებით და ამას სკაფოცეფალია ეწოდება. კრანოსინოსტოზის დიაგნოზი ისმება ფიზიკალური გასინჯვის, თავის გარშემონერილობის და რადიოლოგიური გამოკვლევების საფუძველზე. ერთ-ნაკერიანი კრანოსინოსტოზი ჩვეულებრივ მხოლოდ კოსმეტიკური პრობლემაა. იშვიათად, როდესაც რამდენიმე ნაკერი იხურება დროზე ადრე, ფერხდება თავის ტვინის ზრდა და ასეთ დროს ქირურგიული ჩარევა იძლევა ნევროლოგიური დისფუნქციის თავიდან აცილების შესაძლებლობას. სინდრომული კრანოსინოსტოზია მოიცავს სხვა სისტემების მხრივ დეფორმაციებს (მაგ., გული, კიდურები და ცენტრალური ნერვული სისტემა).

თავის ტვინის განვითარების მალფორმაციები

თავის ტვინის სტრუქტურული მალფორმაციები მრავალფეროვანია და გამოწვეულია ნეირონული მიგრაციის პათოლოგიით, პათოლოგიური ნეირონული ან გლიური პროლიფერაციით. შესუსტებული პროლიფერაცია ან გაძლიერებული აპოპტოზი იწვევს თანდაყოლილ მიკროცეფალიას (პატარა ტვინი) და გაძლიერებულ პროლიფერაციას, რაც იწვევს მეგალენცეფალიას (პათოლოგიურად დიდი ტვინი). მალფორმაცია შეიძლება გამოვლინდეს ნებისმიერ დროს ნაყოფის ჩამოყალიბების ან დაბადების შემდეგ. ზოგიერთ აღნიშნულ დარღვევებს განაპირობებს სპეციფიური გენეტიკური დეფექტები; სხვები მულტიფაქტორული ან შექმნილია (მაგ. საშვილოსნოსშიდა ტრამვა ან ინფექცია). უმეტესი თავის ტვინის მალფორმაციები ზრდის გულყრის, განვითარებაში ჩამორჩენის და მოტორული დისფუნქციის რისკს. დიაგნოზი ისმება კლინიკურ ანამნეზზე, ოჯახურ ანამნეზზე და მაგნიტურ რეზონანსულ კვლევაზე დაყრდნობით. გენეტიკური ტესტებით შესაძლებელია ოჯახის წევრებს შორის პათოლოგიის გამოვლინების რისკის შეფასებითვის და მკურნალობის ტაქტიკის შესამუშავებლად.

მიკროცეფალია არის თავის ტვინის როგორც ერთი მთლიანის ზრდის დეფექტი. კრანიალური ზომა მნიშვნელოვნად ჩამორჩება საშუალო მაჩვენებელს ახალშობილების ასაკის, სქესის, რასისა და გესტაციის ვადის შესაბამისად. თავის ქალის მცირე ზომა ნიშნავს მცირე ზომის თავის ტვინს (მიკროენცეფალია, თავის გარშემონერილობა ორი სტანდარტული დევიაციით ნაკლებია საშუალოსთან შედარებით ასაკისა და სქესის გათვალისწინებით). პირველადი მიკროცეფალია გამოწვეულია 16 ან უფრო მეტი განსხვავებული გენიდან ერთ-ერთის აუტოსომულ რეცესიული გენეტიკური დეფექტით. მეორეული (შექმნილი) მიკროცეფალია შეიძლება გამოწვეული იყოს სხვადასხვა პათოლოგიით, მათ შორის: ინფექციით, ტრავმით, მეტაბოლური დარღვევებით, ტოქსიური ან რადიაციული ზემოქმედებით, დედის ანორექსიით ფეხმძიმობის მესამე ტრიმესტრში და სხვა გენეტიკური სინდრომის არსებობით. დედის Zika ვირუსით გამოწვეული ინფექცია იწვევს მიკროცეფალიას და სხვა გენეტიკური მალფორმაციებს, რომელიც ცნობილია შექმნილი Zika სინდრომის სახელით. თანამედროვე თეორიის თანახმად ვირუსი გადის დედის პლაცენტარულ და ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს და იწვევს ნერვული უჯრედების კვდომას და აფერხებს თავის ტვინის ქსოვილის განვითარებას.

მიკროენცეფალის მიზეზები

თავის ტვინის ჩამოყალიბების დეფექტები:

- თანდაყოლილი (რეცესიული) მიკროენცეფალია
- დაუნის სინდრომი და სხვა ტრისომული სინდრომები
- ფეტალური მაიონიზირებელი რადიაციის ზემოქმედება
- დედის ფენილკეტონურია
- სეკელის სინდრომი
- კორნელია დე ლანგის სინდრომი
- რუბინშტეინ ტაიბის სინდრომი
- სმით ლემლი ოპიტზის სინდრომი
- ფეტალური ალკოჰოლის სინდრომი

საშვილოსნოსშიდა ინფექციები

- თანდაყოლილი წითურა
- ციტომეგალოვირუსული ინფექცია
- თანდაყოლილი ტოქსოპლაზმოზი
- თანდაყოლილი სიფილისი
- თანდაყოლილი Zika ვირუსი

პერინატალური და პოსტნატალური დარღვევები

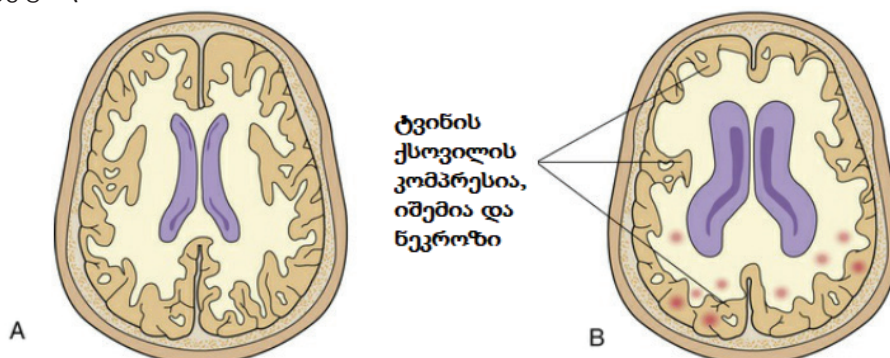
- საშვილოსნოსშიდა ან ნეონატალური ანოქსია
- მძიმე მალნუტრიცია ადრეულ ჩვილობის ეტაპზე
- ნეონატალურ ჰერპესვირუსული ინფექცია

ქერქოვანი დისპლაზიები არის პათოლოგიების ჰეტეროგენული ჯგუფი გამოწვეული თავის ტვინის განვითარების დეფექტებით. აღნიშნული დარღვევები შეიძლება მოიცავდეს პათოლოგიური ქსოვილების მცირე არიალს (მაგ., ჰეტეროტოპია, რომელიც წარმოადგენს რუხი ნივთიერების ნაწილს, რომელიც არ თავსდება ქერქის ნორმალურ პოზიციაში) და მთელ ტვინს, რომელიც არის გლუვი ნორმალური ხვეულებისა და ღარების გარეშე (ლისენცეფალია) (სურათი 20.3). სპეციფიური გენეტიკური დეფექტები აღმოჩენილია მხოლოდ ზოგიერთი ამ დარღვევების ფონზე; სხვები მულტიფაქტორულია ან შეძენილი (მაგ., საშვილოსნოსშიდა ტრავმა ან ინფექცია). ქერქოვანი დისპლაზია ზრდის გულყრის რისკს, რაც რთულად კონტროლირებადია და იწვევს განვითარების დარღვევას და მოტორულ დისფუნქციას. გენეტიკური ტესტირება გამოიყენება დიაგნოზის დასამისთვის, ოჯახის სხვა წევრების რისკის შესაფასებლად და მკურნალობის წარსამართად.

სურათი 20.3

A - ნორმა

B - ჰიდროენცეფალია



თანდაყოლილი ჰიდროცეფალია ვლინდება დაბადებისას და ხასიათდება CSF-ის წნევის მომატებით. ის შეიძლება გამოწვეული იქნას პარაკუჭოვანი სისტემის ობსტრუქციით, გამომუშავების ბალანსის დარღვევით ან CSF-ის რეაბსორბციის დარღვევით. ობსტრუქციული ჰიდროცეფალია ყველაზე ხშირად გამოწვეულია თანდაყოლილი წყალსადენის სტენოზით. ცერებრული წყალსადენი (აქვედუკი), რომელიც აკავშირებს მესამე პარაკუჭს მეოთხე პარაკუჭთან, ვინროვდება ან ნაცვლდება მრავლობითი არხით, რომელიც ყრუდ ბოლოვდება. ბავშვების მცირე რაოდენობას სტენოზი გადაეცემა როგორც X-შეჭიდული რეცესიული ფორმა მემკვიდრეობის, რომელიც აფერხებს თავის ტვინის ზრდას და განვითარებას ან გადაეცემა როგორც არასინდრომული აუტოსომული რეცესიული ჰიდროცეფალია. პარაკუჭების სისტემაში წნევის მომატება აფართოებს პარაკუჭებს და აწვება თავის ტვინის ქსოვილს თავის ქალისკენ. კრანიული ნაკერების დახურვამდე კრანიული ჰიდროცეფალიის განვითარებისას, თავის ქალას აქვს ზომაში მატების უნარი ზრდისთვის საჭირო დამატებით სივრცეზე მოთხოვნის დაკმაყოფილების ხარჯზე - იზრდება სივრცის მოცულობა - (პროგრესული მაკროცეფალია). ეს აუცილებელია ნეირონული ფუნქციის შესანარჩუნებლად. საერთო ინციდენსი ჰიდროცეფალიის არის დაახლოებით 1-3 ყოველ 1000 ცოცხლად შობადობაზე. ჰიდროცეფალიის ინციდენსი, რომელიც არ არის დაკავშირებული მიელომენინგოცელესთან, არის მიახლოებით 0.5-1 ყოველ 100 ცოცხლად შობადობაზე. წყალსადენის (აქვედუქტის) სტენოზი წარმოადგენს ამ შემთხვევების გამომწვევ მიზეზს ერთი მესამედ შემთხვევაში.

თანდაყოლილი ჰიდროცეფალია შეიძლება იწვევდეს საშვილოსნოში ნაყოფის სიკვდილს ან თავის გარშემოწერილობის მატება შეიძლება საჭიროებდეს საკეისრო კვეთის ჩატარებას. სიმპტომები პირდაპირ დამოკიდებულია მიზეზზე და პროგრესირების სისწრაფეზე. როდესაც ხდება თავის ქალის ნაკერების განცალკევება, თავის ქალაზე დაჭერისას ვლინდება გარკვეული ხმიანობა და ამას უწოდებენ Macewen-ის ნიშანს ანუ „გაბზარული ქოთნის“ ხმიანობა. ჩვეულებრივ თავის ქალას ნაწილებს შორის სივრცე იზრდება და ივსება, რის გამოც ღებულობს ამობურცულ ფორმას. თვალემა შეიძლება მიიღოს გაშეშებული მზერა. რქოვანას ზემოთ სკლერები ხილული ხდება და ეს ნიშანი ცნობილია მზის ჩასვლის სინდრომის სახელწოდებით. თანდაყოლილი დარღვევები ჰიდროცეფალიის მქონე ბავშვებში ხშირად უკავშირდება თავის ტვინის მალფორმაციებს, შუნტების ფუნქციონირების დარღვევას ან ინფექციას. გაურთულებელი თანდაყოლილი ჰიდროცეფალიის მქონე ბავშვების დაახლოებით 30%-40% ამთავრებს სკოლას და იწყებს მუშაობასაც თუკი ხდება მათი წარმატებული მკურნალობა შუნტების ან ენდოსკოპიურად მესამე პარაკუჭის ვენტრიკულოსტომიის და ქოროიდიული წნულის კაუტერიზაციის სახით.

პარაკუჭოვან სისტემაში CSF-ის ობსტრუქციით განპირობებული ჰიდროცეფალია შეიძლება გამოწვეული იყოს დენდი-ვოლკერ მალფორმაციის (DWM) ტიპის თავის ტვინის სიმსივნით, ცისტებით, ტრამვით, არტერიოვენური მალფორმაციებით, სისხლის კოლტებით, ინფექციებით და ჩიარის მალფორმაციებით. DWM არის თანდაყოლილი დეფექტი ცერებელუმში, რომელიც ხასიათდება მეოთხე პარაკუჭთან დაკავშირებული უკანა ფოსოს დიდი ცისტის არსებობით და ატროფიული, ზემოთ მობრუნებული, ნათხემის ქიით. DWM ხშირად ასოცირებულია ჰიდროცეფალიასთან გამომწვეული სილვიის წყალსადენილის კომპრესიით.

ფუნქციის ცვლილებები ენცეფალოპათიები

ენცეფალოპათია, რაც ნიშნავს მთელი თავის ტვინის ფუნქციურ დარღვევებს, წარმოადგენს ზოგად კატეგორიას რომელიც მოიცავს სინდრომებისა და დაავადებების დიდ ჩამონათვალს. აღნიშნული დარღვევები შეიძლება იყოს მწვავე ან ქრონიკული, სტატიური ან პროგრესული.

სტატიკური ენცეფალოპათიები

სტატიკური ანუ არაპროგრესული ენცეფალოპათია აღწერს ფიქსირებული დაზიანების შესაბამის ნევროლოგიურ მდგომარეობას, რაც ვლინდება აქტიური და მიმდინარე დაავადებების არარსებობის პირობებში. მიზეზები მოიცავს თავის ტვინის მალფორმაციებს ან თავის ტვინის დაზიანებას, რაც შეიძლება აღინიშნოს გესტაციის ან დაბადების პერიოდში ან ბავშვობის ნე-

ბისმიერ ასაკში. ნევროლოგიური დაზიანების ხარისხი პირდაპირ არის დამოკიდებული დაზიანების ან მალფორმაციის გავრცელებაზე. ანოქსია, ტრავმა და ინფექციები წარმოადგენს პერინატალურ პერიოდში განვითარებული ნერვული სისტემის დაზიანების ყველაზე ხშირ ფაქტორებს. ინფექციები, მეტაბოლური დარღვევები (შეძენილი ან გენეტიკური), ტრავმა, ტოქსინები და ვასკულური დაავადება შეიძლება აზიანებდეს ნერვულ სისტემას პოსტნატალურ პერიოდში. სტატიკური ენცეფალოპათიის კლინიკური გამოვლინება დამოკიდებულია დაზიანების მხარეობასა და გავრცელებაზე, ასევე ბავშვის ასაკსა და განვითარების დონეზე დაზიანების მომენტში.

ცერებრული დამბლა (CP) არის მოძრაობის, კუნთების ტონუსის ან პოზიციის დაჭერის მხრივ დარღვევები, რომელიც გამონვეულია მოუმნიფებელ თავის ტვინის დაზიანებით ან მისი განვითარების პათოლოგიით (ეს ცვლილებები აღინიშნება დაბადების მომენტში ან დაბადებიდან 1 წლის განმავლობაში). CP წარმოადგენს ბავშვობის პერიოდის ყველაზე ხშირ პათოლოგიას, რომელიც აშშ-ში დღეს აღინიშნება მიახლოებით 50000-მდე ბავშვს. თუმცა ინციდენტობის ზუსტი მაჩვენებელი უცნობია, კვლევებით სავარაუდოა, რომ პრევალენსი არის 1 ყოველ 323 ბავშვზე (აშშ-ს მონაცემები). რისკ-ფაქტორები მოიცავს პრენატალურ ან პერინატალურ ცერებრულ ჰიპოქსიას, ჰემორაგიას, ინფექციას, გენეტიკურ დარღვევებს და დაბადებისას დაბალ წონას. CP-ის სიმძიმე დამოკიდებულია გესტაციის ასაკზე დაზიანების მომენტში და დაზიანების ტიპსა და ხარისზე. CP შეიძლება კლასიფიცირდეს ნევროლოგიური ნიშნების და მოტორული სიმპტომების საფუძველზე. უმთავრესი ტიპები მოიცავს სპასტიურობას (მომატებული ტონუსი), დისტონიას, ატაქსიას ან ამ სიმპტომების კომბინაციას (მიქსი). დიპლეგია, ჰემიპლეგია ან ტეტრაპლეგია შეიძლება ასევე ვლინდებოდეს.

პირამიდული/სპასტიური ცერებრული დამბლა წარმოადგენს კორტიკოსპინალური გზის დაზიანების შედეგს (ზემო მოტორული ნეირონები) და უკავშირდება კუნთების მომატებულ ტონუსს, განგრძობით პრიმიტიულ რეფლექსებს, ჰიპერაქტიულ ღრმა მყესოვან რეფლექსებს, კლონუსს, კიდურების რიგიდობას, სკოლიოზს და კონტრაქტურებს. მასზე მოდის ცერებრალური დამბლის შემთხვევების 70%-80%. ექსტრაპირამიდულ/არასპასტიური ცერებრული დამბლა გამონვეულია ბაზალური განგლიის, თალამუსის ან ცერებელუმის უჯრედების დაზიანებით და მოიცავს ორ ქვეტიპს: დისკინეზიურს და ატაქსიურს. დისკინეზიური (დისტონია და ათეტოიდი) ცერებრალური დამბლა იწვევს მოძრაობებს, რომელიც არის ხისტი, არაკონტროლირებადი, წყვეტილი და შეიძლება განმეორებითად იწვევდეს კიდურებით დახვენილი მოტორული კოორდინაციის სირთულეებს და მიზანმიმართული მოძრაობების გაძნელებას. დისკინეზიურ CP-ზე მოდის შემთხვევების 10%-20%. ატაქსიური ცერებრული დამბლა მანიფესტირდება წონასწორობის დარღვევებთან ერთად და მიუთითებს ნათხემის ჩართულობაზე. ამ ფორმის CP-ით ახალშობილებს შეიძლება უვლინდებოდეთ ჰიპოტონია დაბადების მომენტში, მაგრამ ტანის კუნთების სიხისტე ვლინდება მოგვიანებით ეტაპზე. მომატებული ტონუსის პერსისტენტობა ტორსის კუნთებში უარყოფით გავლენას ახდენს ბავშვის წონასწორობის დაცვაზე და ბალანსის შენარჩუნებაზე. ატაქსიური CP-ზე მოდის შემთხვევების 5%-10%. ბავშვებს შეიძლება გამოუვლინდეთ ნებისმიერი სახის ცერებრული დამბლის სიმპტომი, რომელსაც მიყვავართ შერეულ დარღვევებამდე. მათზე მოდის შემთხვევების 13%.

CP-ის მქონე ბავშვები ხშირად ასოცირდება ნევროლოგიურ დარღვევებთან, როგორცაა გულყრა (მიახლოებით 50%) და ფართო სპექტრის ინტელექტუალური დარღვევები (მსუბუქიდან მძიმემდე - 67%). სხვა გართულებები მოიცავს მხედველობის დარღვევას, კომუნიკაციურ დარღვევებს, ყლაპვის გაძნელებას, სუნთქვის პრობლემებს, ნაწლავებისა და შარდის ბუშტის პრობლემებს, მალნუტრიციას და ორთოპედიულ დარღვევებს. CP-ის მქონე ბავშვების მართვა განსხვავებულია ასაკის, ტიპის, ჩართულობის სიმძიმისა და ასოცირებული დარღვევების მიხედვით. ამგვარად, მკურნალობა მოიცავს მედიკამენტებით მკურნალობას, სოციალურ და განათლებით ინტერვენციებს და ოჯახზე ორიენტირებულ მულტიდისციპლინურ გუნდურ მიდგომას.

ცენტრალური ნერვული სისტემის თანდაყოლილი მეტაბოლური დარღვევები

რიგი თანდაყოლილი მეტაბოლური დარღვევები იწვევს დიფუზურ თავის ტვინის დისფუნქციას. მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი შეცდომები გვხვდება დაბადებისთანავე, მათ შორის ამინომჟავების და ლიპიდების და, უფრო იშვიათად, ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დეფექტებს. უმეტესობა იწვევს ნერვული სისტემის დარღვევებს, თუმცა ისინი შეიძლება არ გამოვლინდეს ბავშვობის ან ზრდასრულ ასაკამდე. ნევროლოგიური პრობლემების მქონე ჩვილის გადარჩენისას სასიცოცხლოა მისი დროული დიაგნოსტიკა და მკურნალობა. ახალშობილის სკრინინგი რეკომენდებულია 35 სხვადასხვა გენეტიკურ და მეტაბოლურ დარღვევებზე და მის საფუძველზე შესაძლებელია რისკის მქონე ბავშვების იდენტიფიცირება სიმპტომების განვითარების წინ.

ამინომჟავების მეტაბოლიზმის დეფექტები

ამინომჟავების მეტაბოლიზმის ბიოქიმიური დეფექტები მოიცავს 1) იმ შემთხვევებს, როდესაც ზიანდება ამინომჟავების ტრანსპორტირების პროცესი; 2) იმ შემთხვევებს, როდესაც აღინიშნება ენზიმების ან კოფაქტორების დეფიციტი და 3) იმ შემთხვევებს რაც თან თავს იჩენს გარკვეული ქიმიური კომპონენტების ზემოქმედებისას, მათ შორის, მოიაზრება დატოტვილი ჯაჭვის ან გოგირდის შემცველი ამინომჟავები. უმეტესი დარღვევები გამოწვეულია გენეტიკური დეფექტებით, რაც იწვევს ნორმალური პროტეინის ნაკლებობას და ენზიმური აქტივობის არარსებობას.

ფენილკეტონურია (PKU), ამინომჟავების მეტაბოლიზმში თანდაყოლილი ხარვეზი, ხასიათდება ფენილალანინის ჰიდროქსილაზას დეფიციტით, ამ დროს ორგანიზმს არ შესწევს აუცილებელი ამინომჟავის ფენილალანინის თიროზინად გარდაქმნის უნარი. PKU არის აუტოსომულ რეცესიული დარღვევა, რომელიც ხასიათდება ფენილალანინის ჰიდროქსილაზის (PAH) გენის მუტაციით. PKU-ს ინციდენსია 1 ყოველ 10000-15000 ცოცხლადშობადობაზე (აშშ-ს მონაცემები). სტატისტიკური პრევალენსია ცვალებადია გეოგრაფიული არიალიდან და ეთნიკური განსხვავებებიდან გამომდინარე.

უმეტესი ბუნებრივი კვებითი პროტეინები მოიცავს მიახლოებით 15% ფენილალანინს, შეუცვლელ ამინომჟავას. ფენილალანინის ჰიდროქსილაზა აკონტროლებს ღვიძლში აუცილებელი ამინომჟავის თიროზინად გარდაქმნას. თიროზინი აუცილებელია პროტეინების, მელანინის, თიროქსინის და თავის ტვინში და თირკმელზედას ტვინოვან ნაწილში კატექოლამინების ნეიროტრანსმიტერების ბიოსინთეზისთვის. ფენილალანინის ჰიდროქსილაზის დეფიციტი იწვევს შრატში ფენილალანინის აკუმულირებას. შრატში ფენილალანინის დონის მომატებას მოჰყვება განვითარების პათოლოგიები ცერებრულ ქერქოვან შერეებში, მიელინოზაციის დეფექტები და რუხი და თეთრი ნივთიერების დეგენერაციული ცისტები. სამწუხაროდ, თავის ტვინის დაზიანება ვლინდება მანამ, სანამ მეტაბოლიტები გამოიყოფა შარდში და დაზიანება გრძელდება მანამ, სანამ ფენილალანინის დონე მაღალია. მკურნალობა, რაც გულისხმობს კვებითი ფენილალანინის შეზღუდვას (PKU დიეტა), არის ეფექტური და იძლევა ნორმალური განვითარების უზრუნველყოფის შესაძლებლობას. მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს მთელი ცხოვრება და დიეტის მკაცრი დაცვა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია PKU-ს მქონე ორსული ქალებისთვის, რათა არ მოხდეს ნაყოფის პრენატალურ პერიოდში დაზიანება.

PAH გენის მუტაციები ყველაზე უფრო ხშირი მიზეზია PKU-ის. ერთ-ერთ ასეთ ვარიანტში, ხდება კოფაქტორის სინთეზის დარღვევა (მაგ., ტეტრაჰიდრობიოპტერინი [BH4]), რომელიც იწვევს ფენილალანინის დონის მომატებას. BH4 სინთეზის დარღვევის მქონე ინდივიდებში აღინიშნება დადებითი ეფექტი მკურნალობაში საპროპტერინის ჩართვის ფონზე (სინთეზური ტეტრაჰიდრობიოპტერინი). თიროზინის ნაკლებობის და მისი მელანინის ბიოსინთეზთან კავშირის გამო, არანამკურნალებ PKU-ს მქონე ბავშვებში ვლინდება გარკვეული ფენოტიპი, რომელიც მოიცავს ქერა თმას, ლურჯი ფერის თვალებს და ღია კანს. გენეტიკურად მუქი ფერის მქონე ბავშვები შეიძლება იყვნენ წითური ან ქერა, შავგვრემანი მშობლებისგან განსხვავებით.

მარაგების (storage) დაავადება

ლიპიდური მეტაბოლიზმის დარღვევები ცნობილია სახელით ლიზოსომური მარაგების დაავადება, რადგან ამ ჯგუფის თითოეული პათოლოგია შეიძლება ლიზოსომური ენზიმის კარგვის თანამდევი იყოს. ლიზოსომური მარაგების დარღვევები მოიცავს 50-მდე გენეტიკურ პათოლოგიას, სპინგოლიპიდოზის (მაგ., გაუჩერის დაავადება, ფაბრის დაავადება, ტაი-სახსის დაავადება), მუკოპოლისაქარიდოზის (გლიკოსამინოგლიკანების დამშლელი ენზიმების ნაკლებობა) და ოლიგოსაქარიდოზის (გლიკოპროტეინების დაშლის ენზიმების ნაკლებობა) ჩათვლით. ეს პათოლოგიები ვლინდება 7.7 შემთხვევაში ყოველ 100000 ცოცხლადშობილბავზე.

ლიპიდები მოიცავს ზეთებს, ცხიმოვან მჟავებს, ცვილს (waxes), სტეროიდებს (როგორცაა ქოლესტეროლი და ესტროგენი) და სხვა მათთან დაკავშირებულ კომპონენტებს. აღნიშნული კომპონენტები გარკვეულწილად აკუმულირდება უჯრედებში, მათ ჭარბი რაოდენობა იშლება ლიზოსომებში. გენეტიკური დეფექტი, რაც იწვევს ენზიმების კარგვას და მათ დეფექტებს, მაგალითად ლიზოსომული ჰიდროლაზა, იწვევს ენზიმების სუბსტრატების ჭარბი რაოდენობით დაგროვებას, რაც ცვლის უჯრედის ფუნქციონირებას. აღნიშნული დარღვევები იწვევს უჯრედის გარკვეული სუბსტანციების დაგროვებას და ეს ვლინდება თავის ტვინში, ღვიძლში, ელენთაში ძვლებსა და ფილტვებში, რაც მიუთითებს პროცესის მულტიორგანულ ბუნებაზე. ზოგადად, აღნიშნული დარღვევები არ არის ჩართული ახალშობილების სკრინინგში, თუმცა ამის საჭიროების დამადასტურებელი მტკიცებულებების შეგროვება უწყვეტად მიმდინარეობს. ამ დარღვევებიდან ზოგიერთი შეიძლება ნამკურნალები იქნას ენზიმებით ჩანაცვლებითი თერაპიის გზით, რაც ეფექტურია პერიფერიულ ორგანოებთან მიმართებაში, მაგრამ უეფექტოა ჰემატოენციფალური ბარიერის გასვლის თვალსაზრისით და არ შეუძლია ნეიროდეგენერაციული ცვლილებების პრევენცია.

ლიზოსომური დაგროვების დარღვევებიდან ყველაზე ცნობილია ტეი-საქსის დაავადება (GM2 განგლიოზიდოზი), აუტოსომური რეცესიული დაავადება (HexA გენი მე-15 ქრომოსომაზე) გამონვეული ლიზოსომური ფერმენტის ჰექსოსამინიდაზა A-ს (HexA) დეფიციტით, ფერმენტი, რომელიც ანადგურებს G2-ს (ცხიმოვანი მჟავა) ნერვული უჯრედის ლიზოსომებში. განგლიოზიდების (განგლიოზიდოზი) დაგროვებას აქვს ნეიროტოქსიური მოქმედება, კერძოდ CNS-სთან მიმართებაში. დამფუძნებელი ეფექტის გამო, დიაგნოსტიკური პირების დაახლოებით 80% არის ებრაული წარმოშობის, თუმცა სპორადული შემთხვევები ჩნდება არაებრაულ პოპულაციაში. აღნიშნული დაავადება გამოვლინდება ჩვეულებრივ ახალშობილის 4-6 თვის ასაკში. ტაი-საქსი სიმპტომები მოიცავს გაძლიერებულ ემოციებს, კრუნჩხვებს, განვითარების რეგრესიას, დემენციას და სიბრმავეს. ამ დაავადებით გამონვეული სიკვდილობა თითქმის უნივერსალურია და დგება 5 წლის ასაკისთვის. გენური დეფექტის მატარებლობის სკრინინგი გენეტიკურ კონსულტირებასთან ერთად წარმოადგენს დაავადების პრევენციის ეფექტურ გზას.

მწვავე ენციფალოპათია

ცენტრალური ნერვული სისტემის ინტოქსიკაცია

მედიკამენტებით გამონვეული ენციფალოპათიები ყოველთვის უნდა იქნას განხილული ბავშვებში აუხსნელი ნევროლოგიური დარღვევების შესწავლისას. მსგავსი ენციფალოპათიები შეიძლება ამ სუბსტანციების შემთხვევითი მიღების, თერაპიული დოზის გადაჭარბების, მიზანმიმართულად დოზის გადაჭარბების ან გარემო ტოქსინების მიღების შედეგი იყოს. 6 წელზე ნაკლები ასაკის დაახლოებით 42,6 ბავშვი ყოველი 1000 ინდივიდიდან განიცდის ტოქსინის ზემოქმედებას და მათგან 1,1%-ში აღინიშნება ლეტალური გამოსავლი (2014 წლის აშშ-ს მონაცემები).

ტყვიით მონამვლა იწვევს სისხლში მისი შემცველობის მატებას. სისხლში ტყვიის არანაირი დოზა არ არის უსაფრთხო. თუკი ტყვიით მონამვლის მკურნალობა არ ხდება, ყალიბდება ენციფალოპათია, რაც განაპირობებს შეუქცევად სერიოზულ ნევროლოგიურ დარღვევებს. ყველაზე დიდი რისკის ქვეშ არიან 72 თვეზე ნაკლები ასაკის ბავშვები, პიკას მქონე ბავშვები ან ტყვიით დაბინძურებულ გარემოში მცხოვრები პირები. ეს არის გლობალური პრობლემა ბავშვებში. პიკა (Pica) არის ჩვეული, მიზანმიმართული და იძულებითი მიღება არასაკვები ნივთიერებების, როგორცაა თიხა, მტვერი ან შეღებილი ჩიფსები. ტყვიით ინტოქსიკაცია ასევე შეიძლება მოხდეს

დნობის საწარმოებთან ხანგრძლივი კონტაქტის, ტყვიის შემცველი გამხსნელების შესუნთქვის, ტყვიის შემცველი საღებავის ზემოქმედების და ჰაერის ტყვიით დაბინძურების ან დაბინძურებული საკვებისა და წყლის მიღების ფონზე.

აშშ-ში დაახლოებით 535000 ბავშვს (2.6%) აღენიშნება სისხლში ტყვიის ქარბი შემცველობა (>5 µg/dL) 2010 წლის მონაცემებით. ქარბი რაოდენობა იწვევს სხვადასხვა სახის ინტელექტუალურ უუნარობას ტყვიის ზემოქმედების დონისა და ხანგრძლივობიდან გამომდინარე. პატარა ბავშვები უფრო განიცდიან ტყვიის შემცველი საშუალებების ზემოქმედებას მოზრდილ ბავშვებთან შედარებით მათი ქცევიდან გამომდინარე. ამასთან მათ ორგანიზმში ტყვიის შენოვა უფრო ადვილად ხდება მოზარდებთან და მოზრდილებთან შედარებით. ესპანური წარმომავლობის, მექსიკელ ამერიკელი და არაესპანური თეთრკანიანი პოპულაციის ბავშვებში ყველაზე უფრო მაღალია ტყვიის შემცველობა. ნევროლოგიური ეფექტები მოიცავს განვითარებაში ჩამორჩენას და ენცეფალოპათიას ატაქსიასთან ერთად, სტუპორს, კომას, გულყრას და ლეტალურ გამოსავალს. შემუშავებულია გზამკვლევები ბავშვებში ტყვიით მონამვლის მკურნალობის კუთხით და მოიცავს დეკონტამინაციას და ქელაციურ, ანუ შებოჭვით თერაპიას.

ცენტრალური ნერვული სისტემის ინფექციები

მენინგიტი არის მენინგეალური გარსების და თავის და ზურგის ტვინის სუბარაქნოიდული სივრცის ინფექცია, ხოლო ენცეფალიტი არის თვითონ ტვინის ანთება. ბევრი ინფექციის შემთხვევაში ორივე ეს ანთება ერთად არის წარმოდგენილი და მის აღსანიშნად ტერმინ მენინგო-ენცეფალიტს იყენებენ. ასეთი ანთება და მწვავე ენცეფალოპათია შეიძლება გამოწვეული იყოს ბაქტერიით, ვირუსებით ან სხვა მიკროორგანიზმებით. ასეპტიური მენინგიტის გამომწვევი ბაქტერია არ ჩანს, მაგრამ შეიძლება უკავშირდებოდეს ვირუსულ ინფექციას, სისტემურ დაავადებას ან მედიკამენტს.

ბაქტერიული მენინგიტი

მწვავე ბაქტერიული მენინგიტი წარმოადგენს ერთ-ერთ ყველაზე უფრო სერიოზულ ინფექციას, რომლის მიმართაც ახალშობილები და ბავშვები ძალიან მოწყვლადები არიან. აშშ-ში ყოველწლიურად ვლინდება მიახლოებით 4100 ბაქტერიული მენინგიტის შემთხვევა 92003-2007 წლები) და აქედან 500 შემთხვევაში ფიქსირდება ლეტალური გამოსავალი. ამ შემთხვევების თითქმის ნახევარი ვლინდება 18 წელზე ნაკლები ასაკის ბავშვებში.

Haemophilus influenzae ტიპის B, *Streptococcus pneumoniae* და *Neisseria meningitidis* (მენინგოკოკი) წინააღმდეგ კონიუგატური ვაქცინების დანერგვამ მნიშვნელოვნად შეამცირა ბაქტერიული მენინგიტის სიხშირე. *H. influenzae*-სა და *S. pneumoniae*-ს ვაქცინები ხელმისაწვდომია მცირეწლოვანი ბავშვებისთვის, ხოლო სეროჯგუფის B *N. meningitidis*-ის ვაქცინა ხელმისაწვდომია 10-დან 25 წლამდე ასაკის პირებისთვის. მენინგიტი კვლავ დიდი პრობლემაა იმ ქვეყნებში, რომელთაც არ აქვთ წვდომა აღნიშნულ ვაქცინებზე (გასათვალისწინებელია, რომ მიუხედავად იმისა, რომ ბევრი ოჯახი წუხს ვაქცინაციის პოტენციურ გვერდით მოვლენებზე ჩვილებში, ამ ვაქცინების დანერგვამ გამოიწვია რიგი სერიოზული დაავადებების მკვეთრად შემცირება; ბაქტერიული მენინგიტი ამ ეფექტის მხოლოდ ერთი მაგალითია).

B ჯგუფის სტრეპტოკოკები ახალშობილებში იწვევს ლეტალურ მენინგიტს და სეფსისს და გადაეცემა ბავშვს სამშობიარო არხებიდან. *S. pneumoniae* არის მენინგიტის ყველაზე გავრცელებული მიზეზი 1-დან 23 თვის ასაკის ბავშვებში. სტაფილოკოკური ან სტრეპტოკოკური მენინგიტი შეიძლება განვითარდეს ნებისმიერი ასაკის ბავშვებში, მაგრამ განსაკუთრებული პრობლემაა ნეიროქირურგიული პროცედურების, თავის ქალას მოტეხილობის ან სისტემური ბაქტერიული ინფექციის ფონზე. ინფექციები, რომელიც მომდინარეობს შუა ყურიდან, სინუსებიდან ან მასტოიდიური უჯრედებიდან შეიძლება იყოს *S. Pneumoniae*-ით გამოწვეული. ბავშვებს, რომლებსაც აქვთ ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება ან ჩაუტარდათ სპლენექტომია, აღენიშნებათ პნევმოკოკური ინფექციის განსაკუთრებული რისკი. *Escherichia coli* და B ჯგუფის სტრეპტოკოკები ახალშობილებში მენინგიტის ყველაზე გავრცელებული გამომწვევებია. ბაქტერიული მენინგიტის გამომწვევი მეორე ყველაზე გავრცელებული მიკროორგანიზმი, განსაკუთრებით 4 წლამდე ასაკის ბავშვებში, არის *Neisseria meningitidis* (მენინგოკოკი) და ის ეპიდემი-

ის სახით გამოვლენის რისკით ხასიათდება, განსაკუთრებით მოზარდებსა და ახალგაზრდებში, რომლებიც უფრო მეტად არიან **N. meningitidis**-ის მატარებელნი.

პათოფიზიოლოგია

პათოგენები ნერვულ სისტემაში აღწევს პირდაპირ დაბინძურებული არეალიდან გავრცელების (მაგ., პარნაზალური სიუნსები ან მასტოიდური უჯრედები) ან, უფრო ხშირად, ჰემატოგენური გავრცელების (მაგ., ინფექციური ენდოკარიტი, პნევმონია, ნეიროქირურგიულ პროცედურები, მძიმე დამწვრობა) გზით. ამ მიკროორგანიზმებიდან ბევრმა შეძლო გამოემუშავებინა ორგანიზმის დამცველობითი ფუნქციების შემოვლის წარმატებული მექანიზმები. ჰემატოგენურ ფალური ბარიერის გავლით პათოგენები აღწევს თავ-ზურგ-ტვინის სითხეში და იქ მრავლდება. ბაქტერიული ტოქსინების შემცველობა მატულობს, რაც იწვევს სისხლის დინების ცვლილებას და შეშუპებას. მომატებული ქალასშიდა წნევა (ICP) შეიძლება გახდეს შემდეგ CSF-ის ცირკულაციის ბლოკირების მიზეზი. თავის ტვინის ღეროს ჩაჭედვა იწვევს სიკვდილს.

კლინიკური გამოვლინებები

მწვავე ბაქტერიული მენინგიტი ხშირად თან სდევს მანამდე არსებულ სასუნთქი სისტემის ან კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ინფექციებს. ანთებას მივყავართ ზოგადი სიმპტომების გამოვლინებამდე როგორცაა ცხელება, თავის ტკივილი, ღებინება და გაღიზიანებადობა. სპეციფიურ სიმპტომები კი შეიძლება იყოს ფოტოფობია, კისრის და სპინალური რიგიდობა, ცნობიერების დაქვეითებული დონე და გულყრები. მენინგეალური გარსებისა და სპინალური ფესვების გაღიზიანება იწვევს ტკივილსა და კისრის კუნთების რიგიდულობას (**nuchal** რიგიდობა), კერნიგის დადებით ნიშანს (მწოლიარე მდგომარეობაში მენჯ-ბარძაყში და მუხლებში მოხრილი მწოლიარე მდგომარეობაში კიდურების გაშლის დროს წინააღმდეგობა) და ბრუძინსკის დადებით ნიშანს (მუხლების და მენჯ-ბარძაყის მოხრა კისრის სწრაფად გულ-მკერდთან მიტანისას). მძიმე ფორმის მენინგეალური გაღიზიანება ბავშვებში შეიძლება გახდეს ოპისტოტონიური პოზის გამოვლინების მიზეზი (ზურგის თაღისებრი ფორმა უკან გადაწეული თავით). წლამდე ბავშვებს შესაძლოა აღენიშნოთ გამობერილი და დაჭიმული ყიფლიბანდი. მენინგოკოკული მენინგიტი შეიძლება გახდეს დამახასიათებელი პურპურული გამონაყარის გამოვლენის მიზეზი, განსაკუთრებით სეფსისის ფონზე.

შეფასება და მკურნალობა

CSF-ის ანალიზის საფუძველზე და სისხლის კულტურის გამოკვლევით შესაძლებელია დიაგნოზის ცალსახად დასმა. მკურნალობის პრინციპები ბავშვებში მსგავსია მოზრდილების მკურნალობის და ემყარება კულტურის გამოკვლევის შედეგებს (გამომწვევის მიკროორგანიზმების იდენტიფიცირება). ემპირიული ანტიბიოტიკოთერაპია უნდა იქნას დაწყებული და შემდეგ გაგრძელდეს CSF-ის კულტურალური ანალიზის შედეგების საფუძველზე მანამ, სანამ არ მოხდება სტერილური პასუხის მიღება კულტურებთან მიმართებაში (იმ შემთხვევაში როდესაც ემპირიული თერაპია არ არის სწორად წარმოებული CSF-ის ანალიზით დაფიქსირებულ მიკროორგანიზმთან მიმართებაში). ანტიბიოტიკებით ბაქტერიული ლიზისი იწვევს სუბარაქნოიდულ ანთებას; მისი სიმძიმე შეიძლება შესუსტდეს კორტოკოსტეროიდების გამოყენებით. ფაქტორები, რომლებიც განსაზღვრავს გამოსავალს არის ბავშვის ასაკი (სიკვდილობა გაცილებით მაღალია 1 წლამდე ასაკის ჩვილების შემთხვევაში), ინფექციის გამომწვევი მიკროორგანიზმის ტიპი (ყველაზე დაბალი სიკვდილობა ახასიათებს მენინგოკოკულ მენინგიტს და ყველაზე მაღალია გრამ-ნეგატიური ნაწლავური მიკროორგანიზმების შემთხვევაში) და მკურნალობამდე ანთებით პროცესის ხანგრძლივობა და მისი გავრცელების არეალი. **H. Influenzae** მენინგიტის მქონე ბავშვების 8% იღუპება; გადარჩენილთა 35%-ში ვლინდება სერიოზული და პერმანენტული სენსორული ან მოტორული დისფუნქცია, რასაც იწვევს პერიფერიულ ნერვებზე ზეწოლა დაავადების ადრეულ სტადიებზე. მენინგიტისგან გადარჩენილი ბავშვების 5%-ში აღინიშნება სმენის დეფიციტი; 15%-30%-ში ცერებრული დაზიანება, ჰიდროცეფალია, მოტორული დეფიციტი ან სენსორული დარღვევები.

ვირუსული მენინგიტი

ვირუსული მენინგიტი შეიძლება განვითარდეს პირდაპირ ვირუსის ზემოქმედებით ან შეიძლება განვითარდეს მეორეულად ისეთი დაავადებების ფონზე, როგორცაა ნითელა, ყბაყურა, ჰერპესი ან ლეიქემია. ვირუსული მენინგიტის დამახასიათებელი ნიშანია მონონუკლეარული პლეოციტოზი CSF-ში და სისხლში გლუკოზის ნორმალური დონის არსებობა.

კლინიკური გამოვლინებები მსგავსია ბაქტერიული მენინგიტის სიმპტომების, თუმცა, როგორც წესი, უფრო მსუბუქია. სპეციფიური ვირუსის იდენტიფიცირება რთულია. გამონაკლისს წარმოადგენს მარტივი ჰერპეს სიმპლექს ვირუსი, რომელიც ვლინდება სამშობიარო არხებში ახალშობილებში ჰერპეს ვირუსი ტიპი 2-ის ზემოქმედების შედეგად ან სპორადულ შემთხვევებში ჰერპეს ვირუსი ტიპი 1-ის ზემოქმედებით (ინვევს გაციებას). შესაძლებელია ჰერპეს ვირუსებზე ტესტირება და სხვა ვირუსებისგან განსხვავებით არსებობს სპეციფიური ანტივირუსული მედიკამენტებიც (აციკლოვირი). როდესაც ბავშვებს აღენიშნებათ ვირუსული ან ბაქტერიული მენინგოენცეფალიტის სიმპტომები, გამომწვევის იდენტიფიცირებამდე ხდება ანტიბიოტიკოთერაპიის ან ანტივირუსული თერაპიის ემპირიულად დაწყება.

ადამიანის იმუნოდეფიციტური ვირუსით გამოწვეული ენცეფალიტი

ადამიანის იმუნოდეფიციტური ვირუსი ტიპი 1 (HIV-1) ინვევს სინდრომს სახელად HIV-1 ენცეფალიტი,

პათოფიზიოლოგია

CNS წარმოადგენს HIV-1-ის რეზერვუარს, თუმცა ბავშვებში HIV ენცეფალიტის პათოგენეზი ბოლომდე გარკვეული არ არის. HIV-1 იჭრება CNS-ში ინფექციის ადრეულ ეტაპზე, რომელიც პირველ რიგში ახდენს მონოციტების/მაკროფაგების და CD4+ T ლიმფოციტების ინფიცირებას. ვირუსული პროდუქტების და ანთების მედიატორების წარმოქმნა განაპირობებს ნეიროტოქსიურობას, რასაც შესაძლოა თან სდევდეს ნერვული დაზიანება და ლეტალური გამოსავალი, განსაკუთრებით მოუმწიფებელ თავის ტვინში.

კლინიკური გამოვლინებები

1994 წელს გადახედილი CDC-ის კლასიფიკაციის მიხედვით საჭირო არის შემდეგი პროგრესული სიმპტომების გამოვლინება მინიმუმ ორი თვის განმავლობაში (იმ სხვა კონკურენტული დაავადებების არარსებობის შემთხვევაში, რაც ახსნიდა გამოვლენილ სიმპტომებს):

1. განვითარების ეტაპების წარუმატებლობა ან ამოვარდნა, ან ინტელექტუალური შესაძლებლობების დაკარგვა, დამონშებული განვითარების სტანდარტული სკალით ან ნეიროფსიქოლოგიური ტესტებით;
2. თავის ტვინის ზრდის დარღვევა ან შექცენილი მიკროცეფალია გამოვლენილი თავის გარშემონერილობის გაზომვით ან CT ან MRI თავის ტვინის ატროფიით, სერიული კვლევით 2 წელზე ნაკლები ასაკის ბავშვებში;
3. შექცენილი სიმეტრიული მოტორული დეფიციტის გამოვლინება ორი ან მეტი კომპონენტით: პარეზი, პათოლოგიური რეფლექსები, ატაქსია ან ნონასწორობის დარღვევები.

პროგრესული ენცეფალოპათიის დაფიქსირება შეიძლება განხილული იქნას როგორც ცუდი გამოსავლის პროგნოზული ინდიკატორი და შეიძლება რთული იყოს პრენატალური და პერინატალური ზემოქმედებისას HIV ინფექციის CNS-ზე ზემოქმედების ეფექტების სრულად დიფერენცირება.

შეფასება და მკურნალობა

HIV დიაგნოზის დეფინირება ხდება პაციენტის ანამნეზზე, ვირუსულ კულტურასა და კლინიკურ გამოვლინებაზე დაყრდნობით. CD8+ T ლიმფოციტების და მონოციტების, CD4+ T ლიმფოციტების დამატებით, საფუძველზე შესაძლებელია ენცეფალოპათიის განვითარების რისკის

წინასწარმეტყველება. CD8+ T ლიმფოციტების შემცირება ასუსტებს ვირუსული ინფექციისადმი მდგრადობას და ხელს უწყობს ინფიცირებული მონოციტების გასვლას ჰემატოენციფალურ ბარიერში. ზოგადად, მკურნალობა ორიენტირდება იმუნური სისტემის შენახვასა და შენარჩუნებაზე, ოპორტუნისტულ ინფექციებზე აგრესიულ პასუხზე და მაღალი აქტივობის ანტივირუსული თერაპიის (HAART) ადმინისტრირებით სიმპტომური გამოვლინების შესუსტებაზე. პროგრესირებადი HIV ენციფალოპათია არის HIV ინფექციის იშვიათი და შექცევადი გართულება, რადგან დაავადება რეაგირებს HAART მკურნალობაზე.

ცერებროვასკულური დაავადება ბავშვებში პერინატალური ინსულტი

პერინატალური ინსულტი სავარაუდოდ ვლინდება 1-2 შემთხვევაში ყოველ 5000 ცოცხლადშობადობაზე. ინსულტები შეიძლება იყოს იშემიური ან ჰემორაგიული. ნეონატალური იშემიური ინსულტი ვლინდება ნაყოფის განვითარების 20 კვირასა და პოსტნატალური 28-ე დღეს შორის და დასტურდება ნეიროვიზუალიზაციური ან ნეიროპათოლოგიური კვლევების გამოყენებით. ყველაზე ხშირ მიზეზს წარმოადგენს არტერიული და ცერებრალური ვენური თრომბოზები ან ემბოლიები. ინტრავენტრიკულური ჰემორაგიები (IVH) წარმოადგენს დენაკლულოზის ხშირ გართულებას და დაკავშირებულია დენაკლულოზის დროს მოუმწიფებელი სისხლძარღვების სიმციფესთან და ჰემოდინამიკურ და რესპირატორულ არასტაბილურობასთან. პერინატალური გლუკოკორტიკოიდები წარმოადგენს IVH-ის პრევენციის ყველაზე უფრო ეფექტურ საშუალებას. IVH-ის მქონე მოუმწიფებელი ახალშობილების 50%-75%-ში ვითარდება ჰიდროცეფალია, ცერებრული დამბლა და/ან ინტელექტუალური უუნარობა.

პერინატალური ინსულტი ბავშვებში შეიძლება ვერ დიაგნოსტირდეს ჩვილებისა და ბავშვობის ადრეულ ეტაპებამდე და ის ვლინდება ბავშვების მოძრაობაში ჩამორჩენილობით. ადრეული ნიშნები შეიძლება იყოს ბავშვებში რომელიმე ხელის დომინანტურობა აღნიშნული ოჯახის წევრების მიერ (რაც როგორც წესი არ ვლინდება 16-18 თვის ასაკამდე) ან ერთი რომელი ფეხის ათრევა სიარულის დროს. MRI ხშირად გამოიყენება დიაგნოსტიკის მიზნით და იძლევა შუა ცერებრულ არტერიასთან დაკავშირებული ინსულტის უფრო სარწმუნო მტკიცებულებებს. კლინიკური ფორმები, რაც, როგორც წესი, წარმოადგენს ამ ტიპის ინსულტის გამოვლინებას არის კონტრალატერალური ჰემიპლეგია, ხელის უფრო მეტად გამოხატული დაზიანებით ფეხთან შედარებით. პერინატალური ინსულტის გამო (CP ჰემიპლეგია) ჰემიპლეგიით ბავშვები უფრო მიდრეკილნი არიან გულყრებისკენ, თუმცა მათი კოგნიტიური განვითარება შენახულია. პერინატალური ინსულტით ბავშვების ტესტირება ხდება სისხლის შემადებებელი მექანიზმების კვლევის მიზნით: ანტირომბინის ენზიმის აქტივობა, პროტეინი C და პროტეინი S-ის ნაკლებობა ან ლეიდენის V ფაქტორის პათოლოგია. მიუხედავად იმისა, რომ ხშირად მაჩვენებლები ნორმალურია, შედეგების ამ მექანიზმების შეფასება მაინც რუტინულად უნდა მოხდეს, რადგან მათ საფუძველზე შეგვიძლია სისხლძარღვოვანი შემთხვევების განვითარების რისკის შეფასება.

ბავშვთა ასაკის ინსულტი

ბავშვობის ინსულტი ვლინდება 1-13 შემთხვევაში ყოველ 100000 ცოცხლადშობადობაზე.

იშემიური ინსულტი

იშემიური ინსულტი იშვიათად ბავშვებში და შეიძლება წარმოადგენდეს ემბოლიის, არტერიოპათიის ან იშვიათად სინოვენური თრომბოზის შედეგს (ამ პათოლოგიებს თან სდევს სისხლის ნაკადის და ჟანგბადის მიწოდების შემცირება). არტერიული იშემიური ინსულტის მქონე ბავშვებს არ უვლინდებათ მოზრდილებისთვის დამახასიათებელი რისკ-ფაქტორები, როგორცაა ათეროსკლეროზი და ჰიპერტენზია. იშემიური ინსულტის მქონე ბავშვების დაახლოებით 40%-შია მხოლოდ განმაპირობებელი რისკ-ფაქტორების დადგენა. ნამგალუჯრედოვანი დაავადება, ცერებრული არტერიოპათია, გულის ანომალიები და თავის ტვინის ინფექციები წარმოადგენს იმ ხშირ დარღვევებს, რომელთაც თან სდევს არტერიული იშემიური ინსულტი.

ჰემორაგიული ინსულტი

თანდაყოლილი ცერებრული არტერიოვენური მალფორმაციები წარმოადგენს ინტრაკრანიალური სისხლდენის და ჰემორაგიული ინსულტის განმარტებელ ყველაზე ხშირ მიზეზებს ბავშვებში. ჰემორაგიული ინსულტი შეიძლება მომდინარეობდეს ვასკულური ანომალიებიდან (რაც წარმოადგენს ანევრიზმის გასკდომის შედეგს) ან თანდაყოლილი არტერიოვენური მალფორმაციებიდან (რბილი გარსის არტერიოვენური მალფორმაციები, გალენის ვენის მალფორმაციები და არტერიოვენური ფისტულა). ცერებრალური ანევრიზმის გასკდომა არის იშვიათი 19 წელზე პატარა ასაკის ბავშვებში. ნაადრევ მშობიარობასთან ასოცირებული ინტრავენტრიკულური ჰემორაგია უკავშირდება მოუმწიფებელ სისხლძარღვებს და არასტაბილური სისხლის წნევას. არსებობს პოსტჰემორაგიული ჰიდროცეფალიის განვითარების მაღალი რისკი.

მოიამოია დაავადება (Moyamoya)

მოიამოია დაავადება არის იშვიათი, ქრონიკული პროგრესული სტენოზი წინა ცირკულაციის, როგორცაა შიდა კაროტიდული არტერიები და შუა ცერებრალური არტერიული ქსელი. მოიამოია სახელი მომდინარეობს იაპონურიდან, რაც ნიშნავს „კვამლის გაფრქვევას“ (puff of smoke). ეს სახელი აღწერს ანგიოგრამაზე ამ ცერებრალური პათოლოგიის გამოვლინებას. დაავადება უფრო ხშირია აღმოსავლეთ აზიის პოპულაციაში. მოიამოია წარმოიშობება დიდი ცერებრული სისხლძარღვების არტერიული კედლის შიდა გარსის ფირბოუჯრედული გასქელებისგან. არტერიული ნაკადის ობსტრუქცია თავის ტვინში ხდება ნელა და მას თან სდევს ნეოვასკულარიზაცია და კოლატერალური ნაკადის მატება იშემიურ უბანში. მოიამოია ვასკულოპათია შეიძლება იყოს იდიოპათიური, ასოცირებული გარკვეულ გენეტიკურ ან მეტაბოლურ სინდრომებთან ან შეიძლება ვლინდებოდეს კრანიალური რადიაციული თერაპიის ფონზე. გართულებებს წარმოადგენს განვითარებაში ჩამორჩენა/ინტელექტუალური უუნარობა, შექცევადი იშემიური ინსულტი და ცერებრალური ჰემორაგია. მკურნალობა გულისხმობს იშემიურ რეგიონებში ქირურგიული შუნტების დადებას. იშემიური ან ჰემორაგიული ინსულტის სიმპტომები შეიძლება იყოს სხვადასხვა ხარისხის ჰემიპლეგია (დუნე ან სპასტიური), სისუსტე, თავბრუსხვევა, თავის ტკივილი, მაღალი ტემპერატურა, კისრის რიგიდობა, ჰემიანოფსია, მგრძობელობითი ცვლილებები, სახის ნერვის დამბლა და დროებითი აფაზია.

ცერებროვასკულური დაავადების დიაგნოსტიკა ხდება სერიული კვლევების საშუალებით, როგორცაა ვიზუალიზაციური კვლევები, კერძოდ კი MRI. ყველაზე უფრო მნიშვნელოვანი ფაქტორი დიაგნოსტიკისას არის იმის აღქმა, რომ ბავშვსაც შეიძლება აღენიშნებოდეს ინსულტი, რაც ყოველთვის სწორად აღქმული არ არის. გამოვლენილ ნევროლოგიურ სიმპტომებზე ინფორმაცია და ამ სიმპტომების (გულყრა, შეცვლილი მენტალური სტატუსი, სისუსტე, დაბუჟება სხეულის ან სახის ნაწილებში, ექსპრესიული ან სენსორული აფაზია) 12 საათზე ნაკლები ხანგრძლივობა კლინიკური ანამნეზთან ერთად მნიშვნელოვანია ინსულტის ეტიოლოგიის სწრაფი განსაზღვრისასთვის, რადგან ხშირად მიზეზობრივი ფაქტორების დადგენა ვერ ხერხდება ხოლმე. არ არსებობს პედაგოგიული ინსულტის მტკიცებულებებზე დაფუძნებული მკურნალობა. პროფილაქტიკური მედიკამენტები შეიძლება გამოყენებული იქნას იმ ბავშვებში, რომელთაც აღენიშნებათ იშემიური ინსულტი (მაგ., ასპირინი, თუმცა მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული Reye-სინდრომის არსებობის ალბათობა). არტერიოვენური მალფორმაციები, რასაც შეიძლება თან სდევდეს გამონაჟონი ან ჰემორაგიული ინსულტი განსხვავებულია ზომის, ლოკაციის და თანამდევი სიმპტომებით (ეს ფაქტორები განსაზღვრავს მკურნალობის ტაქტიკას). მალფორმაციის დადგენის შემთხვევაში მკურნალობა მოიცავს ენდოვასკულურ, ქირურგიულ და რადიოქირურგიულ მეთოდებს ემბოლიური ოკლუზიის ან მალფორმაციის რეზექციის მიზნით. ბავშვების ტვინისთვის დამახასიათებელი კარგად გამოხატული კოლატერალური ცირკულაცია მოტორული ფუნქციების სწრაფი გამოჯანმრთელების წინაპირობას წარმოადგენს. თუმცა, საბოლოო ჩამოყალიბებამდე ტვინმა შეიძლება განიცადოს უფრო გლობალური, გრძელვადიანი ზეგავლენა, რაც იწვევს ინტელექტუალური დონის დაქვეითებას, ქცევის დარღვევას და გულყრებს.

ეპილეფსია და გულყრითი პათოლოგიები ბავშვებში

ეპილეფსია დგინდება 24 საათზე მეტი ინტერვალით მინიმუმ ორი არაპროვოცირებული გულყრის არსებობის შემთხვევაში. ეპილეფიის ინციდენტობის მაჩვენებელი მრავალფეროვანია და დამოკიდებულია ასაკზე, გეოგრაფიულ ლოკაციასა და კვლევის დიზაინზე. ყველაზე მაღალი ინციდენტი ვლინდება 2 წელზე ნაკლები ასაკის ბავშვებში და 65 წელზე მეტი ასაკის ხანდაზმულებში. აშშ-ში ხდება ყოველწლიურად 150000-მდე ახალი შემთხვევების დიაგნოსტიკა. ამ თავში აქცენტი კეთდება პედიატრიულ პოპულაციაზე.

გულყრები წარმოადგენს თავის ტვინში პათოლოგიური ავტონომიური ელექტრული აქტივობის შედეგს (ეპილეპტოგენური ფოკუსი). როდესაც საკმაოდ რაოდენობით ნეირონები ჭარბად აღიგზნება, ხდება მათი ანომალურად განტვირთვა, რაც ზოგჯერ კლინიკურად მანიფესტირდება (გულყრები) მოტორული ფუნქციების, მგრძობელობის, ავტონომიური ფუნქციების ქცევისა და ცნობიერების ცვლილებით. ვარაუდობენ, რომ ინჰიბიტორული GABA ნეიროტრანსმისიის დისრეგულაცია გლუტამატერგული აგზნების მექანიზმების დისბალანსით არის ადრეული ბავშვობის ეტაპებზე გულყრის მიზეზი. სხვა ტიპის ვოლტაჟით და ლიგანდით ოპერირებადი იონური არხების (მაგ., ნატრიუმის, კალციუმის, კალიუმის და ქლორიდის) დისრეგულაცია ასოცირდება გენეტიკურად განსაზღვრულ ეპილეფსიურ სინდრომებთან. გულყრის განვითარების შემთხვევაში, სპეციფიური ფიზიკური აქტივობა დამოკიდებულია ელექტრული აქტივობის წარმომავლობაზე და თავის ტვინში მის გავრცელებაზე. თუკი ბავშვს აღენიშნება ერთზე მეტი არაპროვოცირებული გულყრა, ითვლება, რომ მას აქვს ეპილეფსია, თუმცა არსებობს მცირედი გამონაკლისები (ერთი მაგალითია ფებრილური გულყრა. გულყრა შეიძლება ვლინდებოდეს გარკვეული პათოლოგიის ფონზე (მაგ. მენინგიტი ან თავის ტვინის სიმსივნე) ან გულყრა თავისთავად შეიძლება იყოს პირველადი პათოლოგია; ამ უკანასკნელს შეიძლება ჰქონდეს გენეტიკური ან ოჯახური მიდრეკილება (მაგალითად, ბავშვობაში არარსებული ეპილეფსია და არასრულწლოვანთა მიოკლონური ეპილეფსია). ბავშვების ეპილეფსიის თითქმის ნახევარ შემთხვევაში ეტიოლოგია უცნობია.

გულყრები და მათი ფორმები შეიძლება იცვლებოდეს ბავშვის ზრდისა და განვითარების ფონზე. მომნიშვნელოვან და მოუმნიშვნელოვან ნერვულ სისტემებს შორის სხვაობის დადგენა შეიძლება დაგვეხმაროს ასაკობრივი ჯგუფებისთვის დამახასიათებელი კლინიკური გულყრების ცვლილებების ფორმების ახსნაში. მაგალითად, ფებრილური გულყრა მანიფესტირდება 6 თვიდან 3 წლამდე ბავშვებში და არასრულწლოვანთა მიოკლონური ეპილეფსია პირველად ვლინდება მოზრდილობის პერიოდში. მოუმნიშვნელოვანი ნერვული სისტემა ხასიათდება მდგრადი კარგად ორგანიზებული გულყრების განვითარების ნაკლები უნარით და ამიტომ ჩვილები მიდრეკილები არიან ორგანიზმის მცირე ნაწილებში გულყრებისკენ (განსხვავებით გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრებისგან, რაც აღინიშნება უფრო მოზრდილ ბავშვებში). ამის მიზეზი არის ბავშვებში ცუდად ჩამოყალიბებული ინტრაკორტიკალური კავშირები და ქერქში იმპულსების გავრცელების შეზღუდულობა. უჯრედულ დონეზე, ნეირონებს ნაკლებად შესწევთ განმეორებადი მაღალი სიხშირის აგზნების დროს განმუხტვის უნარი. გულყრის ფოკუსის განმუხტვითი გამოსავალი (excitatory output) მცირდება, რადგან ზემოქმედების ქვეშ მყოფი ნეირონები აღარ მოქმედებს სინქრონულად. გარდა ამისა, ნეიროტრანსმიტერების შეცვლა, უჯრედების მოუმნიშვნელობა და მშობიარობის შემდგომი ფაქტორები გავლენას ახდენს ბავშვებში გულყრით განტვირთვებზე.

ახალშობილობის პერიოდში, ასფიქსია, ინტრაკრანიალური ჰემორაგია, CNS-ის ინფექცია, დაზიანება, ელექტროლიტური დისბალანსი და მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევები შეიძლება იყოს გულყრების მიზეზი. მიუხედავად გამომწვევი მიზეზების ინტენსიური კვლევისა, ეტიოლოგია კვლავ უცნობი რჩება. ჩვილებსა და ბავშვებს შეიძლება აღენიშნებოდეთ გულყრები ადრე არსებული თავის ტვინის დაზიანების ფონზე (მაგ., ცერებრული დამბლა) ან მისი გამოვლენა შეიძლება მოხდეს სპეციფიური ეპილეფსიური სინდრომის სახით (ბავშვობის არარსებული ეპილეფსია, ლენოქს-გასტაუტის სინდრომი). მოზარდებს შეიძლება გულყრები გამოუვლინდეთ არასრულწლოვანთა მიოკლონური ეპილეფსიის ან მისი განმაპირობებელი პათოლოგიის გამო. არსებობს კავშირი აუტისტიური სპექტრის აშლილობასა და გულყრებს შორის; თუმცა მექანიზმები გაურკვეველია.

გულყრის კლინიკური გამოვლინება განსხვავებულია გამომდინარე პირველადი მიზეზისგან და ნეირონულ ქსოვილში არანორმალური ელექტრული იმპულსების მასშტაბიდან და ნერვული ქსოვილის ჩართულობიდან. გულყრების მრავალფეროვნებისა და კომპლექსურობის გამო, მიღებულ იქნა საერთაშორისო კლასიფიკაციის სისტემა. ეს კლასიფიკაცია აფგუფებს გულყრებს მსგავსი კლინიკური გამოვლინების მიხედვით. ძირითადი მიზანი არის კლინიციისტიების მხარდაჭერა საჭიროებების შეფასებასთან მიმართებაში, შესაბამისი მკურნალობის და მკურნალობაზე პასუხის დადგენის მიზნით.

ფოკალური გულყრები ხასიათდება გულყრითი აქტივობით, რომელიც იწყება და შემოიფარგლება მარცხენა ან მარჯვენა ჰემისფეროს ერთი ნაწილით და შეიძლება მიმდინარეობდეს გონების კარგვით ან მის გარეშე. გამოვლენილი კლინიკური აქტივობა დამოკიდებულია ქერქის კონკრეტულ ნაწილზე, სადაც ფორმირდება გულყრები. მაგალითად, ფოკალურ გულყრებს შეიძლება თან სდევდეს მოტორული აქტივობა, როგორცაა კანკალი და ტონუსის დაკარგვა ან სენსორული ცვლილებები, როგორცაა დაბუჟება ან ჩხვლეტა.

ფოკალური გულყრები შეიძლება ჩამოყალიბდეს გენერალიზებულ ტონურ, კლონურ ან ატონიურ გულყრებად. ფოკალური გულყრები სავარაუდოდ გამონვეული უნდა იყოს თავის ტვინის სპეციფიური ნაწილის პათოლოგიით და ამიტომ გულყრების ლოკალიზების ფონზე ბავშვებში ტარდება თავის ტვინის ვიზუალიზაციური კვლევა, მაშინაც კი, თუ გულყრები განიცდის გენერალიზაციას. ამ გზით ხდება ისეთი პათოლოგიის დიაგნოსტიკა როგორცაა თავის ტვინის სიმსივნე, თავის ტვინის პატარა ლოკალიზებული დაზიანება და სხვა მიზეზი.

გენერალიზებული გულყრები არის ის გულყრები, რომელთა დროსაც გულყრით აქტივობა იწყება და ვრცელდება ორივე ცერებრულ ჰემისფეროში. რადგან ორივე ჰემოსფერო არის ჩართული პროცესში, კლინიკური გამოვლინება, როგორც წესი, ორმხრივია. ცნობიერება შეიძლება შეცვლილი იყოს. კლინიკური გამოვლინება შეიძლება მოიცავდეს კონვულსიურ აქტივობას (ტონურ-კლონური, ტონური, კლონური, მიოკლონური, მიოკლონურ-ატონიური ან ეპილეფსიური სპაზმი) ან არარსებული გულყრებს - **absence** (არაკონვულსიური აქტივობა, ე.წ. აბსენსი). გენერალიზებული გულყრები უფრო სავარაუდოა მოიცავდეს გენეტიკურ კომპონენტს განსხვავებით ფოკალური გულყრებისგან; ამასთან დადგენილი იქნა ზოგიერთი ეპილეფსიური სინდრომის გენეტიკური საფუძველი, ზოგ შემთხვევაში მიჩნეული იქნა მულტიფაქტორული გენეტიკური ეტიოლოგიაც.

ბავშვობის არარსებული - **absence** - ეპილეფსია (ასევე ცნობილი **petit mal seizures** ანუ არაკონვულსიური ეპილეფსია) წარმოადგენს გენერალიზებული ეპილეფსიის ტიპს. მისი გამოვლინება ხდება ძირითადად 4-10 წლის ასაკში. გენეტიკური მიზეზი დადგენილი არ არის და სავარაუდოდ უნდა იყოს მულტიფაქტორული; ის ასევე შეიძლება იყოს სპორადიული. მაინჰიბირებელი გამაამინობუტირის მაჟავა **A (GABAA)** რეცეპტორის ქვეერთეულის გენებისა და იონური არხის გენების მუტაციები უკავშირდება არარსებულ გულყრებს. გულყრა აღმოცენდება ქერქის ნაწილში და ვრცელდება ქერქის სხვა ნაწილებსა და თალამუსში. ელექტროენცეფალოგრამა (**EEG**) აჩვენებს დამახასიათებელი ორმხრივი 3-3ც სიხშირის ტალღის განმუხტვას. არარსებული გულყრის მახასიათებელი არის უეცარი დაწყება და უეცარი დასრულება, ცნობიერების დარღვევის ან მის გარეშე. ის ჩვეულებრივ გრძელდება 10 წმ-ზე ნაკლები დროის განმავლობაში და წყდება ნარჩენი მოვლენების გარეშე. ხდება მიმდინარე ნებითი აქტივობის შეწყვეტა, რასაც თან ახლავს მიშტერებული მზერა, ქუთუთოების ზომიერი კანკალი და მიოკლონური უეცარი მოძრაობები (**jerk**). აურა არ ახასიათებს. ხშირად ვლინდება სიფერმკრთაღე. გულყრები შეიძლება გამონვეული იქნას 3 წუთამდე ხანგრძლივობის ჰიპერვენტილაციით. ასობით გულყრები შეიძლება დაფიქსირდეს დღის განმავლობაში, რაც ხელს უშლის ბავშვის სწავლების პროცესსა და სოციალიზაციას. ქცევითი, კოგნიტიური და ლინგვისტური დარღვევები ხშირია. ანტიეპილეფსიური მედიკამენტებით შესაძლებელია ეფექტურად მკურნალობა.

ეპილეფსიური სინდრომები

ეპილეფსიური სინდრომები წარმოადგენს განტვირთვით დარღვევებს, რომლებიც ვლინდება სიმტომებისა და ნიშნების ჯგუფით, ვლინდება გარკვეული ფორმით. რამდენიმე სინდრომი უკავშირდება ჩვილებსა და ბავშვებში გამოვლენილ ეპილეფსიას: ნეონატალური გულყრა, ფებრი-

ლური გულყრა, ინფანტილური სპაზმი, ლენოქს-გასტაუტის სინდრომი და არასრულწლოვანი მიოკლონური ეპილეფსია.

ნეონატალურ გულყრები ვლინდება აქტივობით, რომელიც მოიცავს რიტმულ თვალის მოძრაობას, ლეჭვას და ცურვის მსგავს მოძრაობებს. აღნიშნული გულყრები უფრო ხშირად უკავშირდება ჰიპოქსიურ-იშემიურ ენცეფალოპათიას, გარდამავალ მეტაბოლურ დარღვევებს, ინფექციას, ინსულტს ან ინტრაკრანიალურ ჰემორაგიას. ამგვარად, განსხვავებულია ახალშობილებში დაწყებულ ეპილეფსიისგან, რომელიც შეიძლება გამოწვეული იყოს მანკით, წინამორბედი ტრავმით ან გენეტიკური მიზეზებით. მოუმწიფებელი თავის ტვინი ჰიპერაგზნებადია და მოწყვლადია გულყრითი აქტივობების მიმართ. დიაგნოსტიკისთვის საჭიროა ზედმინევნითი ძალისხმევა და არ არსებობს მკურნალობის სტანდარტიზებული მითითებები. ზოგიერთი გულყრები თვით-ლიმიტირებადია.

ფებრილური გულყრები არის გულყრები გამოვლენილი ცხელების ფონზე ცენტრალური ნერვული სისტემის ინფექციის არარსებობისას. ისინი იყოფა ორ ტიპად: მარტივი ფებრილური გულყრები და კომპლექსური ფებრილური გულყრები. მარტივი ფებრილური გულყრები აღინიშნება ბავშვების 2%-5%-ში. ეს გულყრები კეთილთვისებიანია და უფრო ხშირად ბავშვობის ასაკისთვის არის დამახასიათებელი.

მარტივი ფებრილური გულყრების პათოგენეზი უცნობია. ოჯახური ინციდენსი მიუთითებს გენეტიკურ განწყობაზე. ფაქტორები, რომელიც განაპირობებს მგრძობელობას, მოიცავს ასაკს, გულყრის ხარისხსა და ტემპერატურის მომატების მაჩვენებელს და გარკვეულწილად ცხელების გამომწვევი დაავადების ბუნებას. ცხელების გამომწვევმა ნებისმიერმა პათოლოგიამ შეიძლება განაპირობოს კეთილთვისებიანი ფებრილური გულყრის გამომწვევა მოწყვლად ბავშვებში.

შემდეგი დამახასიათებელი ნიშნები განასხვავებს მარტივ ფებრილურ გულყრას ცხელებით გამოწვეული რთული გულყრისაგან:

1. მარტივი ფებრილური გულყრა ჩვეულებრივ ვლინდება 3 თვიდან 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში;
2. კონვულსიები ვლინდება 39°C (102.2°F)-მდე ტემპერატური მომატების ფონზე;
3. სუნთქვითი სისტემისა და ყურის მწვავე ინფექცია ფიქსირდება, როგორც წესი, CNS-ის ინფექციის არარსებობის ფონზე;
4. გულყრების უმეტესობა ვლინდება დაავადების დაწყებიდან პირველ 24 საათში;
5. კონვულსიები არის ხანმოკლე (15 წუთი და ნაკლები), გენერალიზებული და უფრო მეტად ტონური;
6. გულყრებს შორის პერიოდი EEG-ზე ნორმალურია;
7. გულყრები ჩვეულებრივ არ მეორდება იმავე ინფექციის ფონზე;
8. არ ვლინდება მწვავე სისტემური მეტაბოლური დარღვევები.

კომპლექსური ფებრილური გულყრა ხასიათდება მარტივი ფებრილური გულყრების მსგავსი გარკვეული ასპექტებით, გარდა იმისა რომ: 1) უფრო მეტად ხანგრძლივია, ვიდრე კეთილთვისებიანი ფებრილური გულყრა, ჩვეულებრივ გრძელდება 15 წუთზე მეტ ხანს; 2) ხასიათდება ფოკალური მახასიათებლებით, შემოიფარგლება ბავშვის ორგანიზმის ერთი მხარით და 3) წესი ვლინდება ერთზე მეტჯერ 24 საათის განმავლობაში. კავშირი კომპლექსურ ფებრილურ გულყრებსა და ეპილეფსიის განვითარებას შორის საჭიროებს შემდგომ კვლევას.

ფებრილური გულყრების შემთხვევაში, ბავშვის ცხელების მიზეზი უნდა დადგინდეს და მენინგიტთან მიმართებაში უნდა ჩატარდეს დიფერენცირებული დიაგნოზი. მარტივი ფებრილური გულყრების პრევენციისთვის მედიკამენტები იშვიათად გამოიყენება, რადგან შესაძლო გვერდითი ეფექტები წონის შესაძლო სარგებელს.

ინფანტილური სპაზმები (ასევე ცნობილი ვესტ სინდრომის სახელით) წარმოადგენს ეპილეფსიის მძიმე ფორმას, რომელიც ხასიათდება მრავალფეროვანი კლინიკური გამოვლინებით. ინფანტილური სპაზმების მქონე ბავშვებს უვლინდებათ კისრის, ტანის და კიდურების უეცარი მოხრა ან გაშლა. ინფანტილური სპაზმი ზოგიერთ ბავშვში გამოწვეულია განმეპირო-

ბებელი თავის ტვინის ანომალიებით, როგორცაა საშვილოსნოსშიდა ინსულტი ან ტუბეროზული სკლეროზი, ხოლო სხვა შემთხვევები შეიძლება გამონვეულ იქნას რამდენიმე გენიდან ერთ-ერთის მუტაციით. კლინიკური გამოვლენები შეიძლება მერყეობდეს თავის ქნევითი მოძრაობიდან სხეულის ძალისმიერ კონტრაქტურამდე. ინფანტილური სპაზმის განვითარება ჩვეულებრივ ხდება 4-8 თვის ასაკში და შეიძლება იყოს იდიოპათიური ან უკავშირდებოდეს CNS-ის პათოლოგიას (ნებისმიერი მიმე დაზიანება). EEG-ზე ვლინდება კლასიკური იქსარი-თმული ფორმები ნელ დეზორგანიზებულ ფონზე. ინფანტილური სპაზმის დაწყების შემდეგ მისი გაგრძელება ხდება ტიპიური კლინიკური მიმდინარეობით. სპაზმები როგორც წესი ვლინდება კლასტერულად და ხდება 5-150-ჯერ დღეში. ისინი, როგორც წესი, უარესდება მაშინ, როდესაც ახალშობილი იძინებს ან იღვიძებს. დაიწყება თუ არა, გულყრითი აქტივობის ინტენსივობა და სიმძიმე დროთა განმავლობაში მატულობს. ჩამოყალიბების ეტაპებთან მიმართებაში გაურკვეველობა და ინვალიდობა ასოცირდება ამ სინდრომთან. ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის ან პრედნიზოლონის მოკლევადიანი კურსი ეფექტურია ინფანტილური სპაზმის შემთხვევათა უმრავლესობაში.

ინფანტილური სპაზმები უვლინდება ტუბეროზული სკლეროზის კომპლექსის (TSC) მქონე ბავშვების 30%-ს. TSC ვითარდება აუტოსომული დომინანტური მუტაციებიდან ჰამარტინში (TSC1) აღმოჩენილი 9q34 ქრომოსომაზე ან ტუბერინ (TSC2) გენში აღმოჩენილი 16q13 ქრომოსომაზე. ტუბერები წარმოადგენს კორტიკალური განვითარების მალფორმაციებს თავის ტვინში; ისინი ასევე ფორმირდება ორგანოებში (მაგ., კანი, გული, ფილტვები, თირკმელები). TSC-სთან დაკავშირებული ეპილეფსიის მკურნალობა ხშირად ძვირია. სტეროიდები ან ვიგაბარტინი, რომელიც შეიძლება ინვევდეს მხედველობის პრობლემებს, წარმოადგენს არჩევის მედიკამენტებს ტუბეროზულ სკლეროზთან შეჭიდული ინფანტილური სპაზმების მქონე ბავშვების მკურნალობისას მათი გარკვეული დადებითი ეფექტებიდან გამომდინარე. ეპილეფსიური ქირურგია (თავის ტვინის ქსოვილის ეპილეპტოგენური ზონის რეზექცია ან კორპუს კალოზიუმის განყვეტა უკონტროლო გენერალიზებული ეპილეფსიის შემთხვევაში) ასევე შეიძლება იყოს ეფექტური.

ლენოქს-გასტაუტის სინდრომის ფონზე, ეპილეფსიური სინდრომის შემთხვევაში, გულყრები ვლინდება ბავშვობის ადრეულ ეტაპებზე; იგი მამრობით სქესში უფრო მეტად ვლინდება, ვიდრე მდედრობითში და იწყება 1-8 წლის ასაკში. აღნიშნული სინდრომი მოიცავს მრავალნაირ გენერალიზებულ გულყრას - უფრო ტონურ-კლონურს, ანოვიურს (ძირს დავარდნის შეტევები), აკინეტიკურს, აბსენსსა და მიოკლონურ აქტივობებს და სპეციფიურ ფორმებს EEG-ზე (ნელი მკვეთრად მომატებული და ტალღისებური - ე.წ. პიკები). გულყრები ასოცირებული ამ სინდრომთან, როგორც წესი, ძნელად სამკურნალოა. ბავშვებში ხდება ბევრი მედიკამენტისა და ალტერნატიული თერაპიული მიდგომების გამოყენება, როგორცაა კეტოგენური დიეტა, ცდომილი ნერვის სტიმულაცია ან ეპილეფსიური ქირურგია. გულყრების განვითარება ხდება ბავშვის ჩამოყალიბების პერიოდში, ამიტომ ის გავლენას ახდენს ბავშვების გონებრივ განვითარებაზე და ხშირად ვლინდება ხოლმე მოგვიანებითი ინტელექტუალური უუნარობა.

არასრულწლოვანთა მიოკლონური ეპილეფსია (JME) არის პირველადი, გენერალიზებადი ეპილეფსია, რომელიც ჩვეულებრივ გავლენას ახდენს მოზარდებსა და ახალგაზრდებზე. გენეტიკური ფაქტორები კომპლექსურია და მათი შესწავლა დღემდე მიმდინარეობს. JME შედარებით კეთილთვისებიანი ფორმაა ეპილეფსიის და მოიცავს მიოკლონურ განზიდვებს კისრის, მხრების და ხელების ტონურ-კლონურ გულყრებთან ერთად. მიოკლონური განზიდვები ტიპიურად ვლინდება გამოღვიძებისას. გულყრები შეიძლება იყოს ერთჯერადი ან განმეორებითი. ეპილეფსიის ეს ფორმა ხშირად ასოცირებულია ნევროლოგიური გასინჯვის ნორმალურ შედეგებთან, ნორმალურ ინტელექტთან და გულყრების ოჯახურ ანამნეზთან. რადგან კლინიკური მახასიათებლები შეიძლება იყოს ნაკლებად გამოვლენილი, ამიტომ JME-ის დიაგნოსტიკაც ყოველთვის ვერ ხდება ხოლმე. ბავშვები ამ სინდრომით ჩვეულებრივ საჭიროებენ მედიკამენტების მიღებას მთელი ცხოვრების მანძილზე, მაგრამ შესაბამისი მკურნალობის ფონზე გულყრები კარგად კონტროლირებადია.

ბავშვების სიმსივნეები თავის ტვინის სიმსივნეები

თავის ტვინის სიმსივნეები ყველაზე უფრო ხშირი სოლიდური სიმსივნეა და იწვევს სიკვდილობას ბავშვებში. თავის ტვინის სიმსივნის მქონე ბავშვების 45%-ში სიმსივნე კეთილთვისებიანია. საერთო ჯამში, პირველადი ტვინის სიმსივნეები შეადგენს ბავშვთა სიმსივნეების თითქმის 26%-ს, წლიური სიხშირით 5,37 შემთხვევა პირველად ავთვისებიან და არავთვისებიან სიმსივნეთა ყოველ 100000 შემთხვევაზე (აშშ-ს მონაცემებით). ბევრი კეთილთვისებიანი თავის ტვინის CNS სიმსივნეები არ არის ჰისტოლოგიურად დადასტურებული და ამიტომ რეპორტირებული შემთხვევების რაოდენობა ვერ ასახავს ხოლმე რეალობას. 5 წლის განმავლობაში გადარჩენადობის მაჩვენებელი პირველადი ავთვისებიანი თავის ტვინის სიმსივნის შემთხვევაში 0-19 წლის ასაკში არის 73,9 % და ეს მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად განსხვავდება სიმსივნის ტიპის მიხედვით.

პირველადი თავის ტვინის სიმსივნე წარმოიქმნება თავის ტვინის ქსოვილიდან და არ მეტასტაზირდება თავის ტვინის გარეთ. გამომწვევი მიზეზი პრინციპში უცნობია, თუმცა გენეტიკური, გარემო და იმუნური ფაქტორები შემდგომი კვლევის საგანია. იონიზირებული რადიაციის ზეგავლენა იყო მხოლოდ გარემო ფაქტორი, რომლის კავშირიც თავის ტვინის სიმსივნეების განვითარებასთან იქნა დადასტურებული.

პათოფიზიოლოგია

თავის ტვინის სიმსივნეები შეიძლება აღმოცენდეს CNS-ის ნებისმიერი უჯრედიდან. სიმსივნეები კლასიფიცირდება უჯრედების ტიპის შესაბამისად. მედულობლასტომა, ეპენდიმომა, ასტროციტომა, ტვინის ღეროს გლიომა, კრანოფარინგიომა და ოპტიკური ნერვის გლიომა პასუხისმგებელია პედიატრიული თავის ტვინის სიმსივნეების 75%-80%-ზე. გერმული უჯრედების სიმსივნე იშვიათია. ბავშვებში თავის ტვინის სიმსივნეების ორი მესამედი ლოკალიზდება უკანა ფოსოში. თავის ტვინის სიმსივნეების გავრცელება ხდება პირდაპირი ინვაზიით ან CSF-ის გზით უჯრედების მოთესვით.

თავის ტვინის სიმსივნეები, მათი მდებარეობის მიხედვით, ხასიათდება უნიკალური მახასიათებლებით, რაც განასხვავებს მათ ორგანიზმის სხვა ნაწილებში არსებული სიმსივნეებისგან. ბავშვებში თავის ტვინის სიმსივნეები შეიძლება იყოს ჰისტოლოგიურად კეთილთვისებიანი ბუნებით, თუმცა კლინიკურად ავთვისებიანი და სიცოცხლისთვის საშიშიც კი მათი ლოკაციიდან გამომდინარე. მაგალითად, ტვინის ღეროში მიკროსკოპული კვლევით დადგენილი სიმსივნის ლოკაცია შეიძლება იყოს კეთილთვისებიანი, მაგრამ კლინიკურად საშიში ფორმით ვლინდებოდეს და იწვევდეს ტვინის ღეროსთან დაკავშირებული სასიცოცხლო მაჩვენებლების დარღვევას.

კლინიკური გამოვლინებები

თავის ტვინის სიმსივნეების ლოკაცია, უჯრედის ტიპი და ზრდის სისწრაფე განაპირობებს ნიშნების და სიმპტომების გამოვლენას. თავის ტვინის და ინტრაკრანიალური ღრუების უნარი დააკომპენსიროს სიმსივნის ზრდა პირდაპირ უკავშირდება მისი ზრდის სისწრაფეს. აღნიშნული კომპენსატორული მექანიზმი აძლევს ინტრაკრანიალური სივრცის კომპონენტებს (სისხლის, ტვინი და CSF) ინტრაკრანიალური წნევის ნელა მიმდინარე ცვლილებებთან (გაზრდასთან) დროებით ადაპტირების საშუალებას. ამიტომ ნელა მზარდი სიმსივნე შეიძლება გაიზარდოს უზარმაზარ ზომამდე, სანამ ნიშნები და სიმპტომები გამოჩნდება. სწრაფად მზარდი სიმსივნეების შემთხვევაში ასეთი ადაპტაციური დრო მცირეა და კლინიკური სიმპტომები სწრაფად ვლინდება. კლინიკური სიმპტომები შეიძლება მრავალფეროვანი იყოს პიროვნების ცვლილებებიდან დაწყებული დამთავრებული დამბლით, გამომდინარე სიმსივნის ლოკაციიდან.

ბავშვებში თავის ტვინის სიმსივნეების ნიშნები და სიმპტომები განსხვავდება (გენერალიზებულიდან ბუნდოვანებამდე) გამომდინარე მათი ლოკალიზაციიდან და დაზიანების მოცულობიდან. თუკი სიმსივნე ლოკალიზებულია უკანა ფოსოში, მეოთხე პარაკუჭი შეიძლება დაიბლოკოს, რაც იწვევს ობსტრუქციულ ჰიდროცეფალიას ან მომატებული ICP-ის ნიშნებს. მომატებული

ICP-ის სიმპტომები მოიცავს თავის ტკივილს, ღებინებას, ლეთარგიას და გაღიზიანებადობას. თუკი პატარა ბავშვი ჩივის განმეორებით და გაუარესებულ თავის ტკივილზე, საჭირო ხდება კვლევების ჩატარება მიზეზის დასადგენად. ამ ასაკში თავის ტკივილი არ არის ჩვეული მოვლენა. გაზრდილი ICP-ით გამოწვეული თავის ტკივილი, როგორც წესი, უარესია დილის საათებში და თანდათანობით უმჯობესდება ფეხზე დგომისას და ვენური დრენირების ფონზე. თავის ტკივილის სიხშირე და სხვა სიმპტომების გამოვლენა მატულობს სიმსივნის ზრდის გამო. გაღიზიანებადობა და შესაძლო აპათია და მომატებული სომნოლენცია ასევე შეიძლება გამოწვეული იყოს ICP-ის მატებით. თავის ტკივილის მსგავსად, გულისრევაც ძირითადად დილის საათებში ვლინდება. მას, როგორც წესი, არ უსწრებს ღებინების შეგრძნება და განსხვავდება ბავშვების გასტროინტესტინური დარღვევებისგან. ღებინების შემდეგ მაშინვე მათ შეუძლიათ საკვების მიღება. სხვა ნიშნები და სიმპტომები, რაც შეიძლება თან სდევდეს გაზრდილ ICP-ის, მოიცავს თავის გაზრდილ გარშემონერილობას გამობერილი ყიფლიბანდით 2 წელზე ნაკლები ასაკის ბავშვებში, კრანიული ნერვების დამბლით და პაპილედედით.

ლოკალური სიმპტომები განისაზღვრება სიმსივნის ლოკალიზაციის ადგილში ფიზიოლოგიური ფუნქციის დარღვევის ხარისხით. ინფრატენტორიალური სიმსივნის მქონე ბავშვებს უვლინდებათ კოორდინაციისა და წონასწორობის დარღვევა ატაქსიის, წონასწორობის დაცვის გაძნელების, ტორსის ატაქსიის და წონასწორობის კარგვის ჩათვლით. მედულობლასტომა და ეპენდიმომა ემბრიონული სიმსივნეებია, მედულობლასტომა წარმოადგენს ყველაზე უფრო ხშირ ნათხემის ქიაში განვითარებულ სიმსივნეს, რომელიც შეიძლება ვრცელდებოდეს მეოთხე პარაკუჭისკენ. ანგიოგენეზი პროგრესირებადი მედულობლასტომის დამახასიათებელია ნიშანია. ჰისტოპათოლოგიასა და გენომზე დაყრდნობით ქვეკლასიფიკაცია განაპირობებს მიზნობრივ თერაპიას. ეპენდიმომა ვითარდება მეთხე პარაკუჭში და აღმოცენდება ეპენდიმული უჯრედებიდან, რომელიც განლაგებულია პარაკუჭოვან სისტემაში. რადგან ორივე სიმსივნე ლოკალიზებულია უკანა ფოსოს შუა ხაზზე, ამიტომ გამოვლენილი სიმპტომები მსგავსია. ამის საპირისპიროდ, ნათხემის ასტროციტომა ლოკალიზებულია მარჯვენა ან მარცხენა ცერებრალური ჰემისფეროს ზედაპირზე და იწვევს უნილატერალურ სიმპტომებს (ვლინდება სიმსივნის მხარეს), როგორცაა თავის დახრა, კიდურების ატაქსია და ნისტაგმი, როდესაც თვალების წარმართვა ხდება სიმსივნის მხარის მიმართულებით.

ტვინის ღეროს გლიომა ხშირად იწვევს კრანიული ნერვის პროცესში ჩართულობას (სახის სისუსტე, ჰორიზონტალურად თვალის მოძრაობის შეზღუდვა), ატაქსიას, და კორტიკოსპინალური ტრაქტის დისფუნქციას. ხშირი კლინიკური გამოვლინება არის უნილატერალური დამბლა კრანიული ნერვების კონტრალატერალურ დამბლასთან ერთად ხელსა და ფეხში, ჰიპერრეფლექსია და გაშლითი (extensor) პლანტალური პასუხი. ICP-ის მომატება ვლინდება პროცესის ხიდზე გავრცელების შემთხვევაში.

თურქული კეხის არეში, სტრუქტურა, რომელიც მოიცავს ჰიპოფიზის ჯირკვალს, ხშირად აღინიშნება ბავშვთა თავის ტვინის სიმსივნეები. ყველაზე ხშირად ვლინდება ხოლმე კრანოფარინგიომის ჯგუფის სიმსივნეები. აღნიშნული სიმსივნე საწყისს იღებს ჰიპოფიზის ჯირკვლიდან ან ჰიპოთალამუსიდან. ჩვეულებრივ ნელა მზარდმა ამ სიმსივნემ შეიძლება საკმაოდ დიდ ზომას მიაღწიოს და დიაგნოსტიკა ხდება ხოლმე ჰიპოფიზზე ან ჰიპოთალამუსზე ზეწოლის და ინტრაკრანიული წნევის მომატების გამო. სიმპტომები მოიცავს თავის ტკივილს, გულყრას, უშაქრო დიაბეტს, პუბერტული პერიოდის ადრეულად დაწყებასა და ზრდაში ჩამორჩენას. ამ ადგილას ლოკალიზებულ სხვა სიმსივნეს წარმოადგენს ოპტიკური გლიომა. ოპტიკური ნერვის გლიომა ასოცირდება ნეიროფიბრომატოზი ტიპი 1-თან, ნეიროკუტანეულ მდგომარეობასთან, რომელიც ხასიათდება კანზე რძიანი ყავის მაგვარი მაკულების და კანის კეთილთვისებიანი სიმსივნეების არსებობით. სიმსივნეები, რომელიც მოიცავს ოპტიკურ ტრაქტს შეიძლება თან სდევდეს უნილატერალური სრული სიბრმავე ან ჰემიანოპსია მეორე თვალზე. ოპტიკური ატროფია წარმოადგენს კიდევ ერთ ხშირ ნიშანს.

სუპრატენტორიალური სიმსივნეები ტვინის ჰემისფეროებში ხშირია ნეონატოლოგიურ და მოზარდ პოპულაციაში. პილოციტური ასტროციტომები წარმოადგენს ყველაზე ხშირ სუპრატენტორიალურ სიმსივნეებს. ეს არის ლოკალიზებული (ხარისხი I) ნელა ზრდადი, ცისტებით ამოვსებული გლიომები, რომელთა სრულად ამოღება შესაძლებელია ქირურგიული ჩარევის ფონზე და რაც გადარჩენადობის კარგი მაჩვენებლით ხასიათდება. სიმსივნეები ლოკალიზებული ქერ-

ქში შეიძლება ინვევდეს ფოკალურ ტვინის დისფუნქციას, სისუსტეს, ჰემიპარეზს, გულყრასა და მხედველობის მხრივ დარღვევებს. გარკვეული წილების პროცესში ჩართვა შეიძლება იყოს უფრო სპეციფიური ლოკალური სიმპტომების გამოვლენის მიზეზი. მაგალითად, შუბლის წილში ლოკალიზებისას შეიძლება გამოიწვიოს ქცევის ცვლილებები და კეფის წილში ლოკალიზაციისას კი კორტიკალური სიმბრმავე ან მხედველობის ველის ნახევარში სიმბრმავე.

შეფასება და მკურნალობა

თავის ტვინის სიმსივნის ნიშნების მქონე ბავშვები საჭიროებენ სრულ გამოკვლევას ნევროლოგიური, განვითარებითი და ოფთალმოლოგიური გამოკვლევის ჩათვლით. CT კონსტრასტით სიმსივნური მასის პირდაპირი ვიზუალიზაციის საშუალებას იძლევა. MRI იძლევა უფრო მაღალტექნოლოგიური, მაღალი გარჩევადობის კვლევის ჩატარების შესაძლებლობას თავის ტვინსა და ნეოპლაზმაზე. პატარა დაბალი-გრადაციის (low-grade) სიმსივნეები, რომელიც არ ჩანს CT-ზე შეიძლება დიაგნოსტირებული იქნას MRI-ით. მაგნიტურ რეზონანსული ანგიოგრაფია (MRA) კარგი საშუალებაა სიმსივნის ვასკულარიზაციის და მაგისტრალურ სისხლძარღვებთან მათი კავშირის დასადგენად. ზურგის ტვინის MRI შეიძლება გამოყენებული იქნას სიმსივნის ხერხემლის არხში დისემინაციის შესასწავლად. ლუმბალური პუნქციით CSF-ის გამოკვლევა სიმსივნის უჯრედების შემცველობაზე ასევე შეიძლება იქნას წარმოებული. სიმსივნური ქსოვილის ჰისტოქიმიური და მოლეკულურ გენეტიკური ანალიზი იძლევა სიმსივნეების კლასიფიკაციის შესაძლებლობას.

ყველაზე კარგი სამკურნალო მიდგომა თავის ტვინის სიმსივნეების შემთხვევაში ქირურგიული ჩარევაა. ამ გზით შესაძლებელია დიაგნოზის დასმა, სიმსივნის ზომის შემცირება და სიმსივნის მხრიდან ზენოლისა და ობსტრუქციული ჰიდროცეფალიის მოხსნა, როდესაც ასეთი ფიქსირდება. ზოგიერთი თავის ტვინის სიმსივნე, როგორცაა დაბალი გრადაციის ცერებლარული ასტროციტომები, შეიძლება სრულად იქნას განკურნებული მხოლოდ ქირურგიული ჩარევით. ქირურგიული ჩარევის უკუჩვენებას წარმოადგენს სიმსივნეები, როდესაც მათი ამოღება ან ბიოფსია სიკვდილობის და სერიოზული ავადობის კუთხით მაღალი რისკის შემცველია (ტვინის ღეროს გლიომები). ასეთ შემთხვევებში, დიაგნოსტიკა ხდება რადიოლოგიური კვლევის და კლინიკური გამოვლინების საფუძველზე.

თავის ტვინის სიმსივნეების უმეტესობა საჭიროებს დამატებით რადიო ან ქიმიოთერაპიას. მიუხედავად იმისა, რომ მკურნალობის ეს მიდგომები აუცილებელია სიმსივნის სრული ერადიკაციისთვის, რადიაცია პატარა ბავშვებში ასოცირდება მნიშვნელოვან ავადობასთან თავისი მწვავე და შორეული შედეგებით. პროგნოზს განსაზღვრავს სიმსივნის ტიპი, ლოკალიზაცია თავის ტვინში და ბავშვის ასაკი. გადარჩენადობის მაჩვენებელი დაბალია; თუმცა მაინც არის გარკვეული ნაბიჯები წინ გადადგმული ქირურგიული, რადიაციული და ქიმიოთერაპიული მიდგომების კომბინაციაში გამოყენების მიმართულებით. მაღალი დოზით ქიმიოთერაპია აუტოლოგიურ ღეროვანი უჯრედების გამოყენებით იქნა შემუშავებული რეზისტენტული სიმსივნეების მკურნალობის მიზნით. მნიშვნელოვანი წინსვლაა მიღწეული იმუნოთერაპიისა და მიზნობრივი მოლეკულური თერაპიის მიმართულებითაც. სრულყოფილი მკურნალობა და მართვა ამ ბავშვებისა და მათი ოჯახის წევრების მხარდაჭერა კრიტიკულად მნიშვნელოვანია. მულტიდისციპლინური გუნდური მუშაობა აუცილებელია ასეთი ბავშვების მკურნალობის განგრძობითობისა და მდგრადობის უზრუნველსაყოფად.

ნეობლასტომა

ნეობლასტომა არის ემბრიონული სიმსივნე აღმოცენებული ნერვული ქედის უჯრედებიდან, რომელიც ქმნის თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვან (medulla) ნაწილსა და სიმპათიკურ ნერვულ სისტემას. ნეობლასტომა მოიცავს ემბრიონული ქსოვილის დეფექტს და წარმოადგენს ყველაზე ხშირ ექსტრაკრანიალ სოლიდურ სიმსივნეს 1 წელზე ნაკლები ასაკის ჩვილებში. ნეობლასტომების 75% ვლინდება ბავშვის 5 წლის ასაკამდე. 10 წლის ასაკის შემდეგ მათი გამოვლენა იშვიათია. ზოგჯერ ამ სიმსივნეების დიაგნოსტიკა ხდება დაბადების მომენტში პლაცენტაში მეტასტაზების აღმოჩენის გზით. ინციდენსი არის მიახლოებით 10.54 ყოველ მილიონ ბავშვზე ყოველწლიურად (15 წელზე ნაკლები ასაკის ბავშვები). შავკანიანი ბავშვები დაავადებისა და

ფატალური გამოსავლის უფრო მაღალი რისკით ხასიათდებიან. ნეირობლასტომიანი ბავშვების დაახლოებით 70%-ს დიაგნოსტიკის მომენტში უფიქსირდებათ მეტასტაზები. ნეირობლასტომები მრავალგვარია და შეიძლება სპოტანურად განიცდიდეს რეგრესიას ან ავლენდეს ინტენსიურ მეტასტაზირებას დაბალი, შუალედური და მაღალი რისკის რეკურენტულობით. პროგნოზი გაცილებით უარესია 2 წელზე მეტი ასაკის დაავადების დისემინირებული ფორმის მქონე ბავშვების შემთხვევაში. ნეირობლასტომა არის სპორადული უმეტეს შემთხვევაში. ნეირობლასტომის ოჯახური შემთხვევების (1%-2% შემთხვევების) სავარაუდოდ უნდა ხასიათდებოდეს აუტოსომულ დომინანტური ფორმის მემკვიდრეობით.

განგლიონეირობლასტომები ლოკალიზებული სიმსივნეებია უჯრედული დიფერენციაციის შუალედური დონით და შედგება მომნიშვნელოვანი განგლიისა და მიელინური გარსისგან. ყველაზე უფრო დიფერენცირებული სიმსივნეა განგლიონეირომა, რომელიც განიხილება როგორც კეთილთვისებიანი სიმსივნე და არ იძლევა მეტასტაზებს. როგორც წესი, მათი ამოღება შესაძლებელია ქირურგიული ჩარევის გზით.

პათოფიზიოლოგია

ნეირობლასტომები აღმოცენდება ნერვული ქედის ქსოვილისგან და აღმოცენების მექანიზმი არ არის კარგად ცნობილი. ორივე გენეტიკური და ეპიგენეტიკური შემთხვევები განიხილება. ყველაზე უფრო ხშირი ლოკალიზაცია ნეირობლასტომის არის რეტროპერიტონეალური რეგიონი (შემთხვევაში 65%-ში), ყველაზე უფრო ხშირად თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი ნაწილი (medulla). სიმსივნე ვლინდება, როგორც მუცლის წარმონაქმნი და შეიძლება ინვევდეს ანორექსიას, ნაწლავებისა და შარდის ბუშტის მხრივ ცვლილებებს და ზოგჯერ ზურგის ტვინის კომპრესიას. მეორე ყველაზე ხშირი ლოკალიზაცია ნეირობლასტომის არის შუასაყარი (შემთხვევათა 15%-ში), რის გამოც სიმსივნემ შეიძლება გამოიწვიოს დისპნოე ან ინფექცია დაკავშირებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციასთან. ნაკლებად დამახასიათებელია, სიმსივნის განვითარება კისრის სიმპათიკურ განგლიაში (შემთხვევათა 3%-4%-ში). კისრის ნეირობლასტომა ხშირად ინვევს ჰორნერის სინდრომს, რომელიც გულისხმობს მიოზს (გუგების შევიწროება), პტოზს (ქუთუთოს დაშვება), ენოფთალმს (თვალის კაკლის უკან ჩანევა) და ანჰიდოზს (ოფლის -გამოყოფის შეწყვეტა). ნეირობლასტომა წარმოდგენილი ნევროლოგიური სინდრომით ცნობილია ოფსოკლონურ-მიოკლონური სინდრომის სახელით (კიდურების უნებლიე განზიდვა, ატაქსია და თვალის ქაოტური მოძრაობა ყველა მიმართულებით).

კლინიკური გამოვლინება

რიგი სისტემური ნიშნები და სიმპტომები არის დამახასიათებელი ნეირობლასტომისთვის წონის კარგვის, გაღიზიანებადობის, სისუსტის და ცხელების ჩათვლით. შეუჩერებელი დიარეა ვლინდება ბავშვების 7%-9%-ში და გამოწვეულია სიმსივნის მიერ ე.წ. ვაზოაქტიური ნაწლავური პოლიპეპტიდის (VIP) ჰორმონის სეკრეციით. ნეირობლასტომის მქონე ბავშვების 90%-ში აღინიშნება კატექოლამინების მომატებული რაოდენობა და მასთან დაკავშირებული მეტაბოლიზმის პროდუქტების შარდში შემცველობის გაზრდა. შარდის კატექოლამინებისა და შრატის ფერიტინის მაღალი დონე მიუთითებს ცუდ პროგნოზზე.

შეფასება და მკურნალობა

საწყისი დიაგნოსტიკა განისაზღვრება სიმსივნის ლოკაციით. დიაგნოსტიკა იწყება სრული ფიზიკალური და ნევროლოგიური გასინჯვით. ლაბორატორიული კვლევები მოიცავს შარდში კატექოლამინების, პლაზმაში ფერიტინის, შრატში ნეირონ-სპეციფიკური ენოლაზის (NSE-ენზიმი გამომუშავებული ნეირონული ქსოვილით) და განგლიოზიდების განსაზღვრას (ლიპიდური მოლეკულები რომელიც შეიძლება გარს ერტყას სიმსივნის უჯრედების ზედაპირს) და ძვლის ტვინის ბიოფსიას. გამოსახულებითი კვლევები ხელს უწყობს ლოკალიზაციის დადგენას. ნეირობლასტომის დიაგნოზის დადგენა ხდება ქირურგიული ბიოფსიისა და ჰისტოპათოლოგიური კვლევის შედეგად. ანტინატალური ულტრაბერითი კვლევით შესაძლებელია სიმსივნის ანტინატალურ პერიოდში დეტექცია.

მკურნალობა ისაზღვრება დაავადების გავრცელებისა და პროგნოზული მარკერების გათვალისწინებით, როგორცაა ასაკი MYCN კოპირების რიცხვი (პროტო-ონკოგენი), ქრომოსომის 11q სტატუსი, DNA ლიდის და შრატში ფერიტინის მაღალი შემცველობა ან NSE დონე. დაბალი რისკის დაავადების მკურნალობა ქირურგიული მეთოდით ხდება. ქიმიოთერაპია გამოიყენება მაშინ, როდესაც დაავადება რეკურენტულია. გარდამავალი რისკის სიმსივნეების მკურნალობა ხდება ქირურგიული მეთოდითა და ქიმიოთერაპიით. მაღალი რისკის ნეირობლასტომების მკურნალობა წარმოებს მაღალდოზიანი ქიმიოთერაპიითა და რადიოთერაპიით, რასაც თან მოჰყვება აუტოლოგიური ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია. მონოკლონური ანტისხეულ-დაფუძნებული იმუნოთერაპია ეფექტური უნდა იყოს მაღალი რისკის სიმსივნეების შემთხვევაში. მაღალი რისკის დაავადების მქონე ბავშვების დაახლოებით 50%-ში ფიქსირდება ლეტალური გამოსავლი მიუხედავად ჩატარებული ინტენსიური თერაპიისა, თუმცა დღესდღეობით აღინიშნება ამ მაჩვენებლის გაუმჯობესების ტენდენცია.

რეტინობლასტომა

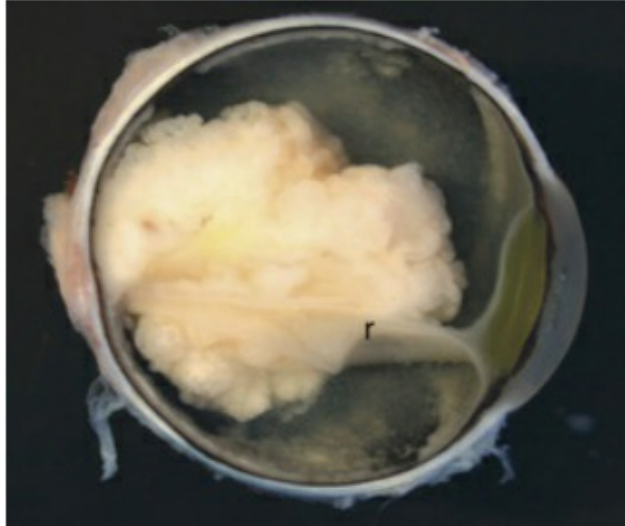
რეტინობლასტომა იშვიათი თანდაყოლილი თვალის სიმსივნეა გამოვლენილი პატარა ბავშვებში, რომელიც სანყისს იღებს ერთი ან ორივე თვალის ბადურიდან. რეტინობლასტომა შეიძლება იყოს თანდაყოლილი ან შეძენილი. თანდაყოლილი ფორმა, როგორც წესი, დიაგნოსტირება სიცოცხლის პირველ წელს. შეძენილი დაავადება ყველაზე უფრო ხშირად დიაგნოსტირდება 2-3 წლის ბავშვებში და ვლინდება უნილატერალური დაავადების სახით. რეტინობლასტომების დაახლოებით 40% თანდაყოლილი აუტოსომულ დომინანტური ფორმის არასრული პენეტრაციით. დარჩენილი 60% შეძენილია. აშშ-ში ყოველწლიურად დიაგნოსტირება 200-300 ასეთი შემთხვევა, 4 ასეთი შემთხვევიდან 1-ში ფიქსირდება ორივე თვალის ჩართულობა.

პათოფიზიოლოგია

ადრეულ 70-ებში კნუდსონმა წარმოადგინა „ორმაგი დარტყმის“ თეორია ამ დაავადების მემკვიდრული და შეძენილი ფორმების არსებობის ასახსნელად. ამ ჰიპოთეზის თანახმად ორი ცალკეული გარდამქნელი შემთხვევა ანუ „დარტყმა“ უნდა ვლინდებოდეს ნორმალურ რეტინობლასტურ უჯრედში რათა მოხდეს სიმსივნის ჩამოყალიბება. მან ივარაუდა, რომ მემკვიდრეობითი ფორმის დროს, პირველი დარტყმა ან მუტაცია ხდება ჩანასახოვან უჯრედში (მემკვიდრეობით რომელიმე მშობლისგან), და მუტაცია მოიცავს ბავშვის ორგანიზმის ყველა უჯრედს. თუმცა საჭირო არის მეორე, შემთხვევითი მუტაცია რეტინობლასტურ უჯრედში მის სიმსივნურ უჯრედად გადაქცევისთვის. მრავალგვარი სიმსივნეები იქნა დაფიქსირებული მემკვიდრულ ფორმებში, რადგან ეს მეორე მუტაციები სავარაუდოდ ვლინდება 1-2 მილიონი რეტინობლასტური უჯრედიდან რამდენიმეში. ამის საპირისპიროდ, რეტინობლასტომის შეძენილი ფორმა საჭიროებს ორ დამოუკიდებელ დარტყმას ანუ მუტაციას იმისთვის, რომ სომატურ უჯრედში გამოვლინდეს (კვერცხუჯრედის განაყოფიერების შემდეგ) სიმსივნური გადაგვარება. აღნიშნული რამ ნაკლებად მოსალოდნელია.

სიმსივნის ფორმირება ჩვეულებრივ იწყება რეტინობლასტური სიმსივნის დამთრგუნველი გენის RB1-ის ორივე ალელის მუტაციით (ეს გენი აკოდირებს რეტინობლასტომის პროტეინს). რეტინობლასტომა იზრდება რეტინაში ერთი ან მეტი სიმსივნის სახით და ვრცელდება მინისებრ ნივთიერებაში. თავისუფლად ფლოტირებადი, პატარა სიმსივნეები ბროლის ნივთიერებაში შეიძლება მიემაგროს ბადურის ზედაპირს რამდენიმე ადგილას და გამოიწვიოს ბადურის ჩამოშლა (სურათი 20.4). სიმსივნე ასევე შეიძლება შეიჭრას ოპტიკურ ნერვში ეთმოიდური ძვლის კრიბრი-ფორმული ფირფიტის ინფილტრაციის გზით ან ნერვის გარშემო გარსში გავრცელდეს. ორივე შემთხვევაში სიმსივნეს შეიძლება გაუჩნდეს ნვდომა სუბარაქნოიდულ სივრცესა და CNS-სთან. სიმსივნე ვრცელდება ქოროიდაში რეტინობლასტომის მქონე ბავშვების 25%-ში. რადგან ქოროიდი ინტენსიურად ვასკულიზებულია, შესაძლოა მოხდეს ჰემატოგენური გზით მეტასტაზირება. მეტასტაზები შეიძლება აღინიშნოს ძვლის ტვინში, გრძელ ძვლებში, ლიმფურ კვანძებსა და ღვიძლში. თუკი სიმსივნე იჭრება ორბიტაში, ლიმფური გავრცელება ხდება შესაძლებელი. სპონტანური რეგრესია შეიძლება აღინიშნებოდეს, თუმცა იშვიათად. ეს შეიძლება მოხდეს სიმსივნის ინტენსიურ ზრდასა და სისხლის მიწოდებას შორის დისბალანსის წარმოქმნით.

სურათი 20.4 რეტინობლასტომა



კლინიკური გამოვლინებები

რეტინობლასტომის პირველი ნიშანია ლეიკოქორია, თეთრი გუგის რეფლექსი (თეთრი რეფლექსი) ასევე ცნობილი კატის თვალის რეფლექსის სახელით, რასაც იწვევს ლინზის უკან სიმსივნური მასის არსებობა (იხ. სურათი 20.5). ეს მარტივად აღმოსაჩენი ნიშანი შეიძლება ვერც იქნას შემჩნეული. სხვა ნიშანი შეიძლება იყოს სტრაბიზმი; წითელი მტკივნეული თვალი და შეზღუდული მხედველობა.

სურათი 20.5 რეტინობლასტომა



შეფასება და მკურნალობა

რადგან რეტინობლასტომა განკურნებადი სიმსივნეა, ამიტომ პრიორიტეტად ისაზღვრება ბავშვის სიცოცხლის გადარჩენა, თვალის შენარჩუნება და მხედველობის აღდგენა. დიაგნოსტიკური შეფასება მოიცავს ოჯახური ანამნეზის შეფასებას, სრულყოფილ ოფთალმოლოგიურ გამოკვლევას და მეტასტაზების გამოკვლევას (ძვლის ტვინის ასპირატის გამოკვლევას, ზურგის ტვინის პუნქციით მიღებული სითხის ანალიზს, ძვლის სკანირებასა და MRI კვლევას). მემკვიდრული ხასიათიდან გამომდინარე 4 წელზე ნაკლები ასაკის ყველა და-ძმას უნდა ჩაუტარდეს ოფთალმოლოგიური კვლევა. მკურნალობა ისაზღვრება სიმსივნის სტადიით, სიმსივნური ჩანარების რაოდენობით და მხარეობის მიხედვით - უნილატერალური (შემთხვევათა 75%, 10%-ში RB1 გენის მატარებელი) თუ ბილატერალური (RB1 გენის მატარებელი), არის თუ არა მინისებური სხეულის მოთესვა ბავშვის ასაკის მიხედვით. ენუკლეაციის საჭიროება მნიშვნელოვნად შემცირდა ინტრაარტერიული ქიმიოთერაპიის გამოყენების ფონზე. რეტინობლასტომის მქონე

ბავშვების გამოსავალი, როგორც ნესი, კარგია, 90%-ზე მეტი შორეული გადარჩენადობით. ბილატერალური ან მეტასტაზური ფორმის მქონე ბავშვები ცუდი პროგნოზით ხასიათდებიან. ბავშვების 75%-ში დაზიანებულ თვალში არსებული მხედველობის დონე გამოყენებადია (ხედავს გარკვეულწილად შესაძლებელია). ბავშვები ბილატერალური გამოვლინებით საჭიროებენ სხვა სიმსივნეების თვალსაზრისით მონიტორირებას.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities. Folic acid: reducing folic acid-preventable neural tube defects. [Updated April 2; Available at:] www.cdc.gov/ncbddd/aboutus/birthdefects-folicacid.html;2012.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Facts about anencephaly. [Updated March 26; Available at:] www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/anencephaly.html; 2013.
- De Marco P, et al. Human neural tube defects: genetic causes and prevention. *Biofactors*. 2011;37(4):261–268.
- Williams J, et al. Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic acid fortification—United States, 1995-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(1):1–5.
- US Preventive Service Task Force. Folic acid to prevent neural tube defects: preventive medication. [released May 2009, current as of July; Available at:] <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSuacid-to-prevent-neural-tube-defects-preventive-medication>;2015.
- Krantz DA, Hallahan TW, Sherwin JE. Screening for open neural tube defects. *Clin Lab Med*. 2010;30(3):721–725.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Facts about encephalocele. [Updated February 25; Available at:] www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/encephalocele.html; 2011.
- Shaer CM, Chescheir N, Schulkin J. Myelomeningocele: a review of the epidemiology, genetics, risk factors for conception, prenatal diagnosis, and prognosis for affected individuals. *Obstet Gynecol Surv*. 2007;62(7):471–479.
- Tamburrini G, et al. Myelomeningocele: the management of the associated hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*. 2013;29(9):1569–1579.
- Salman MS. Posterior fossa decompression and the cerebellum in Chiari type II malformation: a preliminary MRI study. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(3):457–462.
- Keller BA, Farmer DL. Fetal surgery for myelomeningocele: history, research, clinical trials, and future directions. *Minervr Pediatr*. 2015;67(4):341–356.
- Mehta VA, et al. Spinal cord tethering following myelomeningocele repair. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;6(5):498–505.
- Di Rocco F, Arnaud E, Renier D. Evolution in the frequency of nonsyndromic craniosynostosis. *J Neurosurg Pediatr*. 2009;4(1):21–25.
- Governale LS. Craniosynostosis. *Pediatr Neurol*. 2015;53(5):394–401.
- Desikan RS, Barkovich AJ. Malformations of cortical development. *Ann Neurol*. 2016;80(6):797–810.
- Alvarado MG, Schwartz DA. Zika virus infection i pregnancy, microcephaly, and maternal and fetal health: wha we think, what we know, and what we think we know. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(1):26–32
- Crino PB. Focal cortical dysplasia. *Semin Neurol*. 2015;35(3):201–208.
- Kahle KT, et al. Hydrocephalus in children. *Lancet*. 2016;387(10020):788–799.
- Garton HJ, Platt JH Jr. Hydrocephalus. *Pediatr Clin North Am* 2004;51(2):305–325.

