

616.1/9

8-97

ბ. ბურკაძე
ბ. ტურაშვილი

ზოგადი პათოლოგიის
საფუძვლები
მოკლე კურსი

616.1/9

ბ-97

**ბ. ბურკაძე
ბ. ტურაშვილი**

სსიპ „გაბრიელის შრომა დასახელების
სახელმწიფო უნივერსიტეტი“
ბიბლიოთეკა
№ 53730

**ზოგადი პათოლოგიის
საფუძვლები
მოკლე კურსი**

რედაქტორი: მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი ზაზა ავალიანი
მეორე გამოსცემის რედაქტორი: პროფესორი რამაზ ჩიხლაძე

II გამოსცემა
თბილისი, 2010

სახელმძღვანელოში გადმოცემულია თანამედროვე შეხედულებები პათოლოგიური პროცესების შესახებ, მათი განვითარების მიზეზები, პათომორფოგენეზი, კლინიკური გამოვლინებები, ჰისტოლოგიური, ციტოლოგიური და მოლეკულური საფუძვლები. სახელმძღვანელო შედგენილია თანამედროვე მოდულური ტიპის სწავლების სისტემის შესაბამისად და განკუთვნილია სამედიცინო უნივერსიტეტის სტუდენტებისათვის, რეზიდენტებისათვის, დოქტორანტებისა და ექიმ-სტომატოლოგთა ფართო წრისათვის.

რეცენზენტები:

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი რიმა ბერიაშვილი
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი დინარა კასრაძე

გამომცემლობა შპს „ზეკარი“

G. Burkadze
G. Turashvili

**THE BASIS OF
GENERAL PATHOLOGY
FOR DENTISTS**

Editor: Doctor of Medical Sciences Zaza Avaliani

რელაქტორისაბან

თანამედროვე სამედიცინო განათლების უპირველესი მიზანია ზედმიწევნით გამოხატული მოტივაცია და მკაფიო ორიენტაცია საბოლოო შედეგზე. ამასთან, მედიცინისა და ბიოლოგიის დარგების ბოლოდროინდელმა სამეცნიერო მიღწევებმა მნიშვნელოვნად შეცვალა უმაღლეს სამედიცინო განათლებაში არსებითი მინიმალური მოთხოვნების მოცულობა, ინფრასტრუქტურა და შინაარსი. გენური ინჟინერიისა და გენური თერაპიის, მოლეკულური ბიოლოგიის, ნანოტექნოლოგიების საუკუნეში პათოლოგიის სუბსტრატის კვლევას, დაავადებათა არსზე სწორ წარმოდგენებს განსაკუთრებული მნიშვნელობა მიენიჭა. მუდმივად განახლებადი საინფორმაციო-სასწავლო ბაზის პირობებში გადამწვევტი მნიშვნელობა შეიძინა უახლესი სამეცნიერო და საგანმანათლებლო ტექნოლოგიების სწავლების მეთოდოლოგიის საკითხებმა. ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, შეუძლებელი გახდა ცალკე აღებული, თუნდაც ყველაზე გამორჩეული, სახელგანთქმული საგანმანათლებლო ინსტიტუტების მიერ ორიგინალური სასწავლო სახელმძღვანელოების და ტექნოლოგიების დამოუკიდებლად შექმნა და გამოყენება.

საერთაშორისო საგანმანათლებლო სტანდარტი, ერთიანი საგანმანათლებლო პროგრამების და არსებითი მოთხოვნების გარდა, ამ მოთხოვნათა შესატყვისი სასწავლო სახელმძღვანელოების შექმნასაც მოიაზრებს. ამასთან, საერთაშორისო გამოცდილებას ყოველ მოცემულ სასწავლო დისციპლინაში აუცილებლად თან უნდა ერთვოდეს ეროვნული დარგობრივი სამეცნიერო-პრაქტიკული სკოლების მიღწევები, ყოველივე საუკეთესო, რაც წლების მანძილზე დაგროვდა კლინიკური, სამეცნიერო და სასწავლო ტექნოლოგიების განვითარების შედეგად.

ყოველი კონკრეტული დარგის განვითარების ძირითადი ტენდენციები, რასაკვირველია, ასახვას პპოვებს შესაბამის სახელმძღვანელოებში. პათოლოგიურ ანატომიაში იმთავითვე იყო შალალი რანგის სახელმძღვანელოების არსებობის ტრადიცია. ამგვარი ნაშრომები, საბედნიეროდ, საქართველოშიც შექმნილა და ისინი ყოველთვის ასახავდა პათოლოგიური ანატომიის განვითარების შესაბამის ეტაპებს. სახელმძღვანელო „Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease“ დიდი ხანია იქცა პათოლოგიაში თანამედროვე წარმოდგენების ასახვის სრულმასშტაბიან ეპიცენტრად, ორიენტირად, რომელიც აბსოლუტურად ზუსტად მიუნიშნებს როგორც პრაქტიკოს ექიმებს, ასევე, სტუდენტ-მედიკოსებს, თუ როგორ გააკეთონ სათანადო აქცენტები, რა აიღონ კლინიკური აზროვნების ლაიტმოტივად, როგორ ნასწვდნენ პათოლოგიური პროცესის არსს, მისი განვითარების მექანიზმს, დინამიკას, წარმოიდგინონ საბოლოო შედეგი. სწორედ ამ პრიორიტეტებითაა შედგენილი წინამდებარე სახელმძღვანელო, რომელიც ემყარება მკვიდრ ფუნდამენტს და წარმოდგენს ზემოთ აღნიშნულ დიდ საერთაშორისო და სამამულო გამოცდილებაზე დაფუძნებულ გზამკვლევს, რასაც ამყარებს მოვლენების ავტორისეული ინოვაციური ხედვა. სახელმძღვანელო ულტრათანამედროვე ტექნოლოგიების და მძლავრი ინტელექტის, ევროპული, ამერიკული და არანაკლებ სახელოვანი ქართული პათოლოგიური ანატომიის სკოლათა ნააზრევის ღირსეული ნაზავია. მისი თითოეული თავის ინფორმაციული სივრცე, მიკროფოტოგრაფია, სქემა, დიაგრამა სრულ შესატყვისობაშია თანამედროვე საერთაშორისო სასწავლო პროგრამების ერთიან მოთხოვნებთან, კლინიკური კვლევის, დიაგნოსტიკის უახლეს მეთოდებთან და ტექნოლოგიებთან.

მოცემულ სახელმძღვანელოში პათოლოგიური პროცესები განხილულია ინტეგრირებული მულტიდისციპლინური მიდგომის საფუძველზე, რაც მკითხველს საშუალებას აძლევს, დაინახოს და გაიაზროს ავადმყოფობის მოლეკულური საფუძვლები და მორფოლოგიური თავისებურებები. თითოეული თავი ჭარბადაა ილუსტრირებული ამა თუ იმ პათოლოგიური პროცესების შესაბამისი საერთაშორისოდ აღიარებული სქემებით, რაც უადვილებს მკითხველს დიდი ინფორმაციული სივრცის სწორად აღქმას. სახელმძღვანელოს ცალკეული თავები სცდება ვიწრო მორფოლოგიური ინტერესების სფეროს და სამაგიდო სახელმძღვანელოდ გამოდგება არა მხოლოდ სტუდენტებისა და რეზიდენტებისათვის, არამედ მედიცინის ყველა დარგის სპეციალისტებისათვის.

დღეს, როდესაც საქართველოში ფართომასშტაბიანი საგანმანათლებლო რეფორმა მიმდინარეობს, ხოლო 2005 წლის მასისში ბერკეტში ქართული საგანმანათლებლო სისტემა ოფიციალურად

დღეს, როდესაც საქართველოში ფართომასშტაბიანი საგანმანათლებლო რეფორმა მიმდინარეობს, ხოლო 2005 წლის მაისში ბერგენში ქართული საგანმანათლებლო სისტემა ოფიციალურად შეუერთდა ევროპულ სისტემას ბოლონის პროცესში ინტეგრაციის ფორმით, ხაზგასმით უნდა აღინიშნოს, რომ ამ უმნიშვნელოვანეს ცვლილებათა არსი სწორედ სასწავლო პროცესის, კურიკულუმების, სასწავლო სახელმძღვანელოების, სილაბუსების საერთაშორისო სტანდარტებთან შესაბამისობაში მოყვანას გულისხმობს. დასახელებული რეფორმის ერთ რეალურ, კონკრეტულ გამოხატულებას წარმოადგენს მოცემული სახელმძღვანელო, სადაც წარმოდგენილია შესანიშნავი პერსპექტივა სწავლების მოდულური სისტემის დანერგვისათვის, რაც გულისხმობს მულტიდისციპლინურ, მოტივაციურ მიდგომებს გამთლიანებული კლინიკური აზროვნების ჩამოყალიბებისათვის. წინამდებარე სახელმძღვანელო ღირსეული წვლილია საქართველოში უმაღლესი სამედიცინო განათლების უპირველესი კერის - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის, მთლიანად ქართული სამედიცინო სამეცნიერო აზროვნების შემდგომში განვითარებისა და წინსვლის რთულ, საპასუხისმგებლო, ამავდროულად, მეტად მნიშვნელოვან და საშურ საქმეში.

ზაზა ავალიანი
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი

ავტორებისაზან

წინამდებარე სახელმძღვანელოს შექმნა ნაკარნახევია სტომატოლოგიური ფაკულტეტის ქართულენოვან სტუდენტთა და ექიმ-სტომატოლოგთა მიერ პათოლოგიური პროცესების შესახებ თანამედროვე შეხედულებების შექმნის სურვილით. წიგნს საფუძვლად უდევს „Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease“ მე-7 გამოცემის ინფორმაციული სივრცე. ზემოხსენებული წყარო წარმოადგენს ძირითად სახელმძღვანელოს USMLE (United States Medical Licensing Examination) I ეტაპის გამოცდებისათვის და რეკომენდებულია როგორც ევროპელ, ისე ამერიკელ პათოლოგთა სასერტიფიკაციო საბჭოს მიერ პათოლოგთა სალიცენზიო გამოცდის თეორიული ნაწილისათვის. ამავდროულად, გათვალისწინებულია პათოლოგიის სწავლების რეფორმასთან დაკავშირებული საკითხები. სახელმძღვანელოს თითოეულ თავში კომპაქტურადაა მოცემული პათოლოგიურ პროცესთა პათოგენეზის და მორფოგენეზის თანამედროვე მოლეკულური საფუძვლები, კლინიკური კორელაციები, სპეციფიკური მორფოლოგიური ცვლილებები.

წიგნის ენის გამარტივებისათვის მის შექმნაში მონაწილეობდა სხვადასხვა ფაკულტეტის და კურსის სტუდენტები: ქეთი ღულუნიშვილი, მერი როგავა, ანა მაისურაძე, ნატა ტეტელოშვილი. მრავალრიცხოვანი სქემებისა და დიაგრამების დამუშავებაში აქტიურად გვეხმარებოდა თსსუ ცენტრალური კლინიკის პათოლოგიის დეპარტამენტის უმცროსი ექიმი გიორგი ოქრუაშვილი. მათ უღრმეს მადლობას ვუხდით და ვფიქრობთ, რომ მათმა მონაწილეობამ სახელმძღვანელო უფრო გასაგები და ადვილად აღქმადი გახადა.

წინასწარ მადლობას ვუხდით ყველა მკითხველს წინამდებარე სახელმძღვანელოს მიმართ საქმიანი შენიშვნებისა და სურვილებისათვის.

პატივისცემით
პროფ. გ. ბურკაძე
გ. ტურაშვილი

ს ა რ ჩ ე ვ ი

შესავალი - - - - -	1
I თავი. მორფოლოგიური მასალის სახეები და გამოკვლევის მეთოდები - - - - -	2
II თავი. უჯრედის ადაპტაციური რეაქციები, დაზიანება, სიკვდილი - - - - -	20
III თავი. ქსოვილის რეპარაცია: რეგენერაცია, შესორცება, ფიბროზი - - - - -	43
IV თავი. ჰემოდინამიკის დარღვევები - - - - -	54
V თავი. ანთეზა - - - - -	70
VI თავი. იმუნოპათოლოგია - - - - -	90
VII თავი. ბენეტიკური დაავადებები - - - - -	102
VIII თავი. სიმსივნეები - - - - -	114
IX თავი. ინფექციური პროცესები - - - - -	128
ბამოყენებული ლიტერატურა - - - - -	140
შემოკლებები - - - - -	142

შსსაქალი

პათოლოგია არის მეცნიერება, რომელიც შეისწავლის ავადმყოფობისათვის დამახასიათებელ სტრუქტურულ და ფუნქციურ ცვლილებებს (ბერძნ. pathos - ტკივილი, განცდა, ტანჯვა, logos - შესწავლა). აგებულებისა და ფუნქციის ერთიანობის კონცეპციიდან გამომდინარე, ქსოვილის აგებულება და ფუნქცია ყოველთვის ვლინდება სპეციფიკური ფორმით, რის გამოც პათოლოგიის სინონიმად შეიძლება გამოყენებული იქნეს პათომორფოლოგია (ბერძნ. morphis - ფორმა). ცოცხალი სისტემის ანატომიური ორგანიზაციის დონეებიდან გამომდინარე, არსებობს სხვა სინონიმური ცნებებიც: ციტოპათოლოგია, პისტოპათოლოგია, მოლეკულური პათოლოგია (სურ. 1).

პათოლოგია პირობითად დაყოფილია ზოგად და სპეციალურ, ანუ სისტემურ პათოლოგიად. ზოგადი პათოლოგია შეისწავლის ავადმყოფობისათვის დამახასიათებელი ზოგადი მოლეკულური, სტრუქტურული და ფუნქციური ცვლილებების მექანიზმებს. სისტემური პათო-

ლოგია შეისწავლის ზოგადი პათოლოგიური პროცესების გამოვლენის თავისებურებებს სხვადასხვა ორგანოთა სისტემაში.

დაავადება (ავადმყოფობა, სნეულება) არის ორგანიზმის ნაწილის, სისტემის ან ორგანოს დაზიანება, რომელიც ხასიათდება სხვადასხვა კლინიკური გამოვლინებით. დაავადების განვითარებაში მნიშვნელოვანია ოთხი ასპექტი:

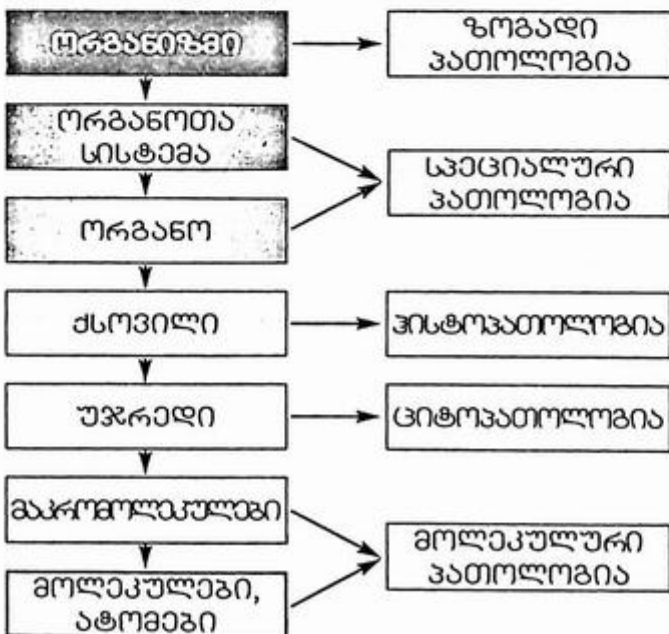
1. ეტიოლოგია, ანუ ავადმყოფობის მიზეზი (ბერძნ. aitia - მიზეზი). ეტიოლოგიური ფაქტორები იყოფა ორ დიდ ჯგუფად: შინაგანი, ანუ გენეტიკური და შექნილი, ანუ გარემო ფაქტორები (მაგალითად, ინფექციური, საკვებისმიერი, ქიმიური, ფიზიკური). გენეტიკური ფაქტორები გავლენას ახდენს გარემო ფაქტორებით გამოწვეული, ანუ შექნილი დაავადებების განვითარებაზე და პირიქით. ავადმყოფობის პირველადი მიზეზის დადგენა მეტად მნიშვნელოვანია, რადგან მას ემყარება შემდგომი მკურნალობა.

2. პათოგენეზი, ანუ ავადმყოფობის განვითარების მექანიზმი (ბერძნ. genesis - განვითარება). პათოგენეზი არის ეტიოლოგიური ფაქტორის საპასუხოდ ორგანიზმში განვითარებული ცვლილებების თანმიმდევრობა, საწყისი დაზიანებიდან დაავადების სრულ გამოვლენამდე. მაშინაც კი, როდესაც ეტიოლოგიური ფაქტორი ცნობილია, ავადმყოფობის გამოვლენისათვის საჭიროა მრავალი შინაგანი თუ გარეგანი ფაქტორის ურთიერთქმედება.

3. მორფოგენეზი, ანუ პათოგენეზის პროცესში განვითარებული სტრუქტურული ცვლილებები. ორგანოს დაზიანების ყველა ფორმა იწყება უჯრედების მოლეკულური და/ან მორფოლოგიური ცვლილებებით - ეს კონცეპცია XX საუკუნეში შექმნა Rudolf Virchow-მა.

4. კლინიკური მნიშვნელობა, ანუ სტრუქტურული ცვლილებების ფუნქციური გამოვლინება. ავადმყოფობის განვითარების პროცესში მორფოლოგიურ ცვლილებებს თან სდევს ფუნქციური ცვლილებებიც, რაც გავლენას ახდენს უჯრედების, ქსოვილების და ორგანოების ნორმალურ ფუნქციაზე და განსაზღვრავს ავადმყოფობის კლინიკურ ნიშნებს, მიმდინარეობას და პროგნოზს.

სურ. 1. ცოცხალი სისტემის აგებულების დონეები, შესაბამისი მეცნიერებანი.



მორფოლოგიური მასალის სახეები და გამოკვლევის მეთოდები

ჰისტოლოგიური მასალის სახეები	პოლიმერაზის ჯაჭვური რეაქცია (PCR)
ჰისტოლოგიური მასალის გამოკვლევის მეთოდები	In situ ჰიბრიდიზაცია
ჰისტოლოგიური შედეგების მეთოდები	ციტოგენეტიკა
სპეციალური შედეგების მეთოდები	შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაცია (CGH)
ციტოლოგიური მასალის სახეები და გამოკვლევის მეთოდები	თანმიმდევრობის განსაზღვრა
მოლეკულური პათოლოგიის მეთოდები	ბლოტინგი
იმუნოჰისტოქიმია	Microarray (მიკრომატრიცული ანალიზი)
	გამდინარე ციტომეტრია
	მიკროსკოპიის სახეები

მორფოლოგიური მასალა შეიძლება დაიყოს ორ დიდ ჯგუფად: ჰისტოლოგიური და ციტოლოგიური მასალა. ჰისტოლოგიურ მასალას მიეკუთვნება ორგანო, ორგანოს ნაწილი ან ქსოვილი, ხოლო ციტოლოგიური მასალა წარმოადგენს განცალკევებულ უჯრედებს ან უჯრედთა ჯგუფებს. აღნიშნული მასალის ტიპებს განსაზღვრავს მასალის ალების ტექნიკა.

ჰისტოლოგიური მასალის სახეები

ჰისტოლოგიურ მასალას მიეკუთვნება: ოპერაციული, ბიოპსიური და აუტოპსიური მასალა.

ოპერაციული მასალა არის ნებისმიერი სახის ქირურგიული ჩარევის შემდეგ ორგანიზმიდან ამოკვეთილი ორგანო ან ორგანოს ნაწილი. ოპერაციული მასალის გამოკვლევა ხდება ინტრაოპერაციული და პოსტოპერაციული დიაგნოსტიკისათვის. **ინტრაოპერაციული დიაგნოსტიკა** წარმოებს ოპერაციის მსვლელობაში რეზექციის კიდეებში სიმსივნური უჯრედების გამოვლენის მიზნით, ანუ უზრუნველყოფს ქირურგიული ჩარევის საზღვრების შეფასებას. ინტრაოპერაციული დიაგნოსტიკა არარეკომენდებულია პათოლოგიის ტიპის დადგენის მიზნით, რადგან მისი მგრძობელობა 40%-ს, ხოლო სპეციფიკურობა 25%-ს შეადგენს. ინტრაოპერაციული დიაგნოსტიკისათვის გამოიყენება გაყინული ანათლები (ასევე, ციტოლოგიური ანაბეჭდები). **პოსტოპერაციული დიაგნოსტიკა** წარმოებს ოპერაციისნინა დიაგნოზის დადასტურების, საბოლოო დიაგნოზის დადგენის და

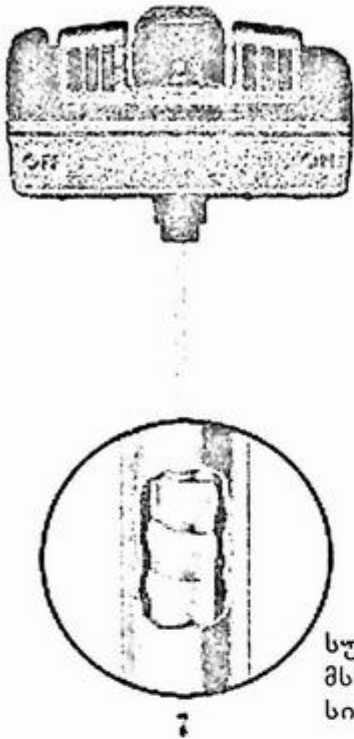
პოსტოპერაციული მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევის მიზნით.

ბიოპსიური მასალა (ანუ ბიოპტატი) გულსხმობს ორგანოდან მცირე ზომის ქსოვილის მიღებას, პათოლოგიური პროცესის ტიპის დადგენის (დიაგნოსტიკის) მიზნით (ბერძნ. bio - ცოცხალი, opsis - დანახვა). ბიოპტატის ალების ტექნიკის მიხედვით, არჩევენ ბიოპსიის შემდეგ სახეებს: კონიზაციური ბიოპსია, ანუ კონიზაცია (კონუსის ფორმის ქსოვილის ალება, მაგალითად, საშვილოსნოს ყელიდან), მსხვილი ნემსით ბიოპსია, CNB - Core Needle Biopsy (მსხვილი ნემსით ცილინდრის ფორმის ქსოვილის მიღება, მაგალითად, სარძევე ჯირკვლიდან) (სურ. 1-1), ენდოსკოპიური ბიოპსია (ენდოსკოპიის დროს მცირე ზომის ქსოვილის ალება, მაგალითად, კუჭიდან), ქირურგიული ბიოპსია (ექსციზიური, როდესაც ხდება დაზიანების უბნის მთლიანად ამოკვეთა; ინციზიური, როდესაც დაზიანების უბნის მხოლოდ ნაწილი ამოიკვეთება, მაგალითად, საშოდან ან საშვილოსნოს ყელიდან).

აუტოპსიური მასალა, ანუ ნეკროპსიული მასალა გულსხმობს გვამის გაკვეთის (აუტოპსიის, ნეკროპსიის) დროს ორგანოთა ნაწილების მიღებას, სიცოცხლისდროინდელი დიაგნოზის დადასტურების, საბოლოო დიაგნოსტიკის და/ან სიკვდილის მიზეზის დადგენის მიზნით.

ჰისტოლოგიური მასალის გამოკვლევის მეთოდები

ჰისტოლოგიური მასალის გამოკვლევის ეტაპები: 1. მაკროსკოპული გამოკვლევა; 2. მიკროსკოპული გამოკვლევა.



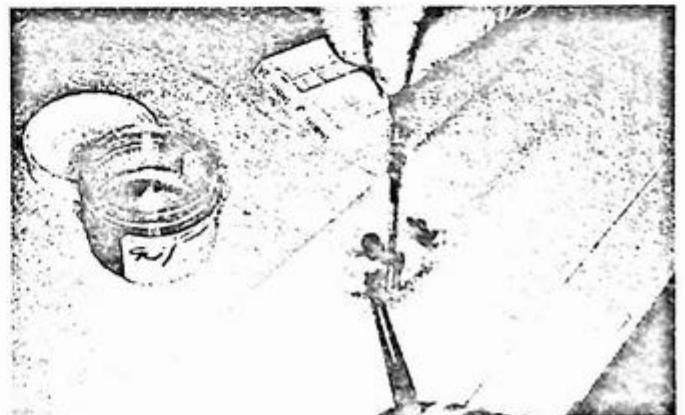
სურ. 1-1. პისტოლეტი მსხვილი ნემსით ბიოპსიისათვის.

ჰისტოლოგიური მასალის მაროსკოპული გამომკვლევა იწყება ჰისტოპათოლოგიურ ლაბორატორიაში მისი მიღებისთანავე (როგორც ნესი, მაკროსკოპული გამოკვლევა ტარდება რეზიდენტის მიერ). მაკროსკოპული გამოკვლევის აუცილებელი ეტაპებია: 1. მასალისათვის საიდენტიფიკაციო ნომერის მინიჭება; 2. მაკროსკოპული აღწერა, რაც მოიცავს მასალის რაოდენობის, ფერის, ზომის, სტრუქტურის (ერთგვაროვანი, არაერთგვაროვანი), წონის შესახებ მონაცემებს; 3. მასალის დაჭრა და მისი შემდგომი მაკროსკოპული გამოკვლევა (სურ. 1-2), ქსოვილის მცირე ზომის ნაჭრების აღება საეჭვო უბნებიდან („ამოჭრა“) და მათი მოთავსება სპეციალურ კასეტებში (ზომით 2 სმ X 2 სმ X 0.5 სმ) (სურ. 1-3); 4. კასეტების მოთავსება ფიქსატორში. ჰისტოლოგიური მასალის მაკროსკოპული გამოკვლევა ძალიან მნიშვნელოვანია, რადგან ის განსაზღვრავს საეჭვო უბნის სწორად შერჩევას შემდგომი მიკროსკოპული გამოკვლევისათვის და წინასწარ წარმოდგენას იძლევა არსებული პათოლოგიის შესახებ. საჭიროების შემთხვევაში შესაძლებელია მასალის (სიმსივნეების) კიდების საღებავით (indian ink) მონიშვნა, ასევე, ფოტოდოკუმენტაცია.

ჰისტოლოგიური მასალის მიკროსკოპული გამომკვლევა მოიცავს შემდეგ ეტაპებს: ფიქსაცია, ქსოვილის პროცესინგი (ჩაყალიბება),

ფიქსაცია უზრუნველყოფს ქსოვილის სტრუქტურის მაქსიმალურ შენარჩუნებას, აფერხებს აუტოლიზს და ბაქტერიულ ლიზისს. ფიქსაცია უნდა მოხდეს ქსოვილის ორგანიზმიდან მოცილებისთანავე, ე.წ. საფიქსაციო ხსნარში (ფიქსატორი) მოთავსებით. მოქმედების მიხედვით, არჩევენ ფიქსატორების 5 ძირითად ჯგუფს: ალდეჰიდები (ფორმალდეჰიდი და გლუტარალდეჰიდი), ვერცხლისწყლის ნაერთები, სპირტები, დამჟანგავი აგენტები, პიკრატები. ფიქსაციის პროცესზე გავლენას ახდენს შემდეგი ფაქტორები: 1. ბუფერულობა (ფიქსაცია უმჯობესია ნეიტრალურ pH-ზე, რასაც უზრუნველყოფს საფიქსაციო ხსნარის ბუფერული უნარი); 2. შეღწევადობა (დამოკიდებულია ქსოვილის სისქესა და ფიქსატორის დიფუზიის უნარზე); 3. მოცულობა (ოპტიმალურია ფიქსატორსა და ქსოვილს შორის 10:1 შეფარდება); 4. ტემპერატურა (ფიქსაციის სიჩქარე იზრდება ფიქსატორის ტემპერატურის გაზრდისას); 5. ფიქსატორის კონცენტრაცია (ფორმალინისათვის ოპტიმალური კონცენტრაციაა 10%, გლუტარალდეჰიდისათვის კი 0.25%-დან 4%-მდე; 6. დრო (რეკომენდებულია მასალის მაქსიმალურად სწრაფი მოთავსება ფიქსატორში).

ქსოვილის პროცესინგი („გატარება ჩაყალიბება“) ქსოვილის ფიქსაციის შემდეგ საჭიროა მისი დამუშავება ისე, რომ შესაძლებელი გახდეს თხელი ანათლების დამზადება მიკროსკოპული გამოკვლევისათვის. ამ მიზნით ხდება ქსოვილის ჩაყალიბება სპეციალურ ჩასაყალიბებელ გარემოში. არსებობს ორგანულ გამხსნელებში (პარაფინი, ცელოიდინი) და წყალში (ყელატინი, პოლიეთილენგლიკოლი, პოლიეთერები, მეტაკრილატები) ხსნადი ჩასაყალიბებელი გარემოები.



სურ. 1-2. მასალის მაკროსკოპული გამოკვლევა.

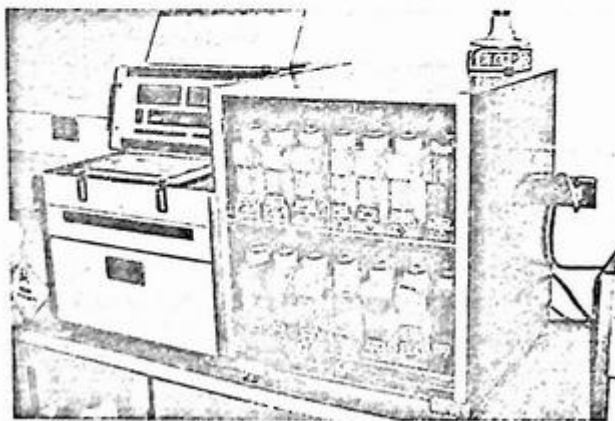


სურ. 1-3. კასეტები ლია (მარცხნივ) და დახურულ (მარჯვნივ) მდგომარეობაში.

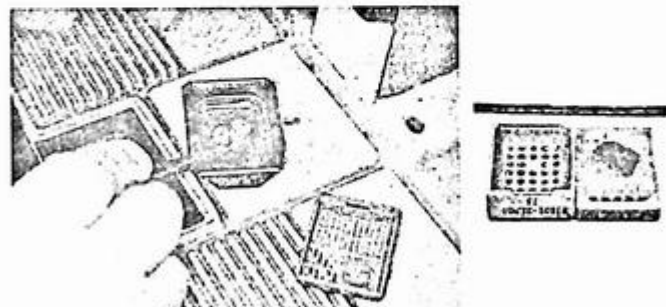
პარაფინში ჩაყალიბება გამოიყენება რუტინული (ყოველდღიური) ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევებისათვის. მასალის პროცესინგი და პარაფინში ჩაყალიბება შესაძლებელია მანუალურად და ავტომატურად აუტოპროცესორის საშუალებით (სურ. 1-4). პარაფინის ღლიობის ტემპერატურაა 56°C. კომერციულად მისაწვდომი პარაფინის სახელწოდებებია: პარაპლასტი, პარაპლასტი, ჰისტოპლასტინი და სხვა. ქსოვილის პარაფინში ჩაყალიბების პროცესი (პროცესინგი) მოიცავს შემდეგ ეტაპებს: 1. დეჰიდრატაცია. ქსოვილის პირდაპირი გაუღენტვა პარაფინით შეუძლებელია. ამიტომ თავდაპირველად ხდება ქსოვილიდან წყლის მოცილება, ანუ დეჰიდრატაცია. დეჰიდრატაცია მიიღწევა სპირტების აღმავალი (70%, 95%, 100%) კონცენტრაციის გამოყენებით; 2. გამჭვირვალების პროცესი მოიცავს სპირტის მოცილებას ქსოვილიდან ისეთი ნივთიერების საშუალებით, რომელშიც იხსნება ჩასაყალიბებელი გარემო (პარაფინი). გამჭვირვალების მიზნით გამოიყენება ქსილოლი ან ტოლუოლი. ქსილოლი იხს-

ნება სპირტში, მაგრამ არა წყალში. წარსულში გამჭვირვალებისათვის გამოიყენებოდა ქლოროფორმი, მაგრამ ის ნელა მოქმედებს და მავნე ეფექტით ხასიათდება; 3. პარაფინით გაუღენტვა ემყარება პარაფინის ქსილოლი გახსნის უნარს. შედეგად მიიღება პარაფინში ჩაყალიბებული ქსოვილის ბლოკი, რომელიც მზადაა თხელ ანათლებად დაჭრისათვის (სურ. 1-5); 4. პარაფინის ბლოკის დაჭრა ხდება სპეციალური ინსტრუმენტის, როტაციული მიკროტომის, საშუალებით. მიკროტომის ძირითადი კომპონენტია დანა, რომელიც დაჭრის პროცესში მოძრაობს ქსოვილის მიმართულებით (სურ. 1-6). დანა შეიძლება იყოს ცვლადი (ერთჯერადი) ან სტანდარტული (არაცვლადი). თანამედროვე ლაბორატორიებში გამოიყენება ცვლადი დანები. როგორც წესი, რუტინული გამოკვლევებისათვის ხდება 3-10 მიკრონი სისქის ანათლების დაჭრა. პარაფინის ანათლები თავსდება წყლის აბაზანაში ნაოჭების გაშლის მიზნით, რის შემდეგაც ხდება მათი მოთავსება სასაგნე მინაზე (სურ. 1-7). ანათლებიანი სასაგნე მინები თავსდება თერმოსტატში ან ე.წ. პარაფინის უთოზე დაახლოებით 15-30 წუთის განმავლობაში, ანათლების მინაზე მაქსიმალური ადჰეზიის მიზნით.

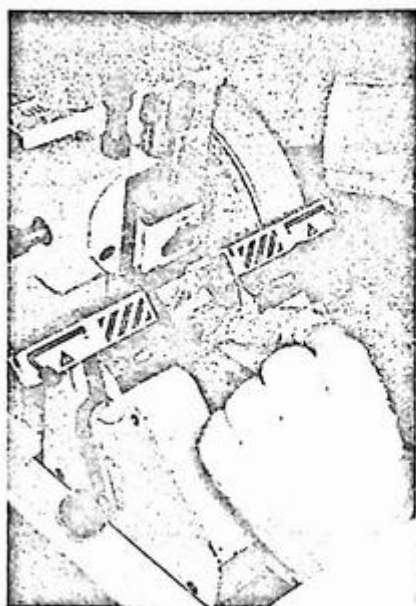
გაყინული ანათლების ჰისტოლოგიური გამოკვლევა ხდება ოპერაციის დროს რეზექციის კიდეში სიმსივნური უჯრედების არსებობის შესაფასებლად (ინტრაოპერაციული დიაგნოსტიკა). გაყინული ანათლების ჰისტოლოგიური გამოკვლევის დროს ქსოვილის გაყინვა ხდება -20-70°C-ზე, ხოლო გაყინული ანათლების დაჭრა კი -20-30°C-ზე, სპეციალური ხელსაწყოთა, კრიოსტატის, საშუალებით. ინტრაოპერაციულად ქსოვილის კიდეების მონიშვნა ხდება სპეციალური საღებავებით (Indian ink).



სურ. 1-4. ქსოვილის ავტომატური პროცესორი.



სურ. 1-5. ქსოვილის პარაფინში ჩაყალიბება (მარცხნივ), პარაფინის ბლოკი (მარჯვნივ).



სურ. 1-6. პარაფინის ბლოკის დაჭრა მიკროტომის საშუალებით.



სურ. 1-7. სასაგნე მინაზე პარაფინის ანათლების მოთავსება წყლის აბაზანაში.

ჰისტოლოგიური შეღებვის მეთოდები

პარაფინის ანათლების (სურ. 1-8) შეღებვისას საჭიროა პარაფინის გამორეცხვა ქსოვილიდან, რათა მოხდეს წყალში ხსნადი საღებავების შეღწევა ქსოვილში. ამიტომ შეღებვამდე ხდება დეპარაფინიზაცია ანათლების მოთავსებით ჯერ ქსილოლში, შემდეგ სპირტებში და ბოლოს წყალში. შეღებვა შესაძლებელია მანუალურად და ავტომატურად, ე.წ. აუტოსტიინერის საშუალებით.

ზოგადი ჰისტოლოგიური რუტინული შეღებვის მეთოდია ჰემატოქსილინ-ეოზინის მეთოდი. ყველა სხვა შეღებვის მეთოდს სპეციალური შეღებვის მეთოდები ეწოდება, რადგან ისინი გამოიყენება კონკრეტულ შემთხვევებში, კონკრეტული დიაგნოსტიკური საჭიროების დროს.

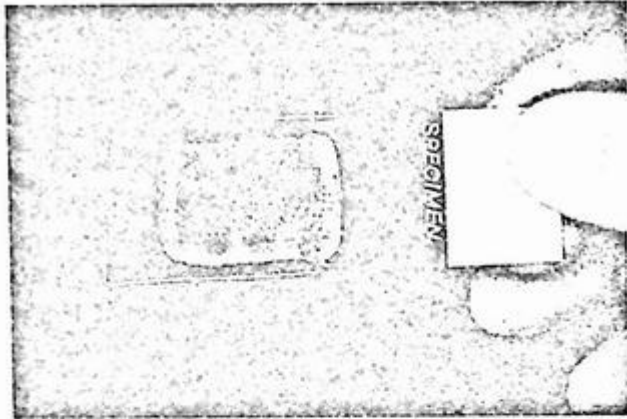
ჰემატოქსილინი წარმოადგენს ფუძე საღებავს, შესაბამისად, ლებავს მჟავე სტრუქტურებს. სტრუქტურებს, რომლებიც ჰემატოქსილინით იღებება, ეწოდება ბაზოფილური ან ციანოფილური (ლურჯია). ჰემატოქსილინი ლებავს უჯრედის შემდეგ სტრუქტურებს: ბირთვში ქრომატინს (დნმ), ბირთვაკებს (რნმ), ციტოპლაზმაში რიბოსომებს (რნმ), ასევე, უჯრედგარე მატრიქსის სულფატირებულ გლიკოზამინოგლიკანებს. ჰემატოქსილინით იღებება დნმ-თან ასოცირებული ცილები. რადგან ამ ცილების რაოდენობა სტაბილურია უჯრედებში, ამიტომ შეღებვის ხარისხი სრულად ასახავს დნმ-ის რაოდენობას (ცოცხალ დაუზიანებელ უჯრედში).

ეოზინი წარმოადგენს მჟავე საღებავს, შესაბამისად, ლებავს ფუძე სტრუქტურებს. სტრუქტურებს,

რომლებიც ეოზინით იღებება, ეწოდება ეოზინოფილური (ვარდისფერია) ან აციდოფილური. არსებობს მრავალი სახის სხვადასხვა ელფერის ეოზინი. ეოზინი ლებავს შემდეგ სტრუქტურებს: ციტოპლაზმურ ცილებს (მიოფიბრილების მიოზინი და აქტინი, მიტოქონდრიული ენზიმები), უჯრედგარე კომპონენტებიდან კოლაგენურ ბოჭკოებს. ეოზინით იღებება, ასევე, ბირთვაკი და რიბოსომულ რნმ-თან ასოცირებული ცილები. ბირთვაკის ბაზოფილია უმრავლეს შემთხვევაში არტეფაქტს წარმოადგენს.

ანათლების შეღებვის შემდეგ ისევ ხდება დეჰიდრატაცია აღმავალი კონცენტრაციის სპირტებში მოთავსებით, გამჭვირვალება ქსილოლით, შემდეგ კი ეწვეთება პერმანენტული გარემო (მაგალითად, კანადის ბალზამი) და იფარება საფარი მინით, რაც იცავს ანათლებს დაზიანებისაგან, უზრუნველყოფს უკეთეს ოპტიკურ ხარისხს მიკროსკოპული გამოკვლევისას და ანათალს ინახავს წლების განმავლობაში.

დეკალციფიკაცია. ზოგიერთი ქსოვილი (ძვლოვანი) შეიცავს კალციუმის დეპოზიტებს, რის გამოც პარაფინის ბლოკის დაჭრა ძნელია. ამიტომ პარაფინში ჩაყალიბებამდე უნდა მოხდეს ქსოვილიდან კალციუმის მოცილება, რასაც დეკალციფიკაცია ეწოდება. დეკალციფიკაციისათვის გამოიყენება მინერალური მჟავეები (აზოტის და ქლორწყალბადმჟავე), ორგანული მჟავეები (ძმარმჟავე, ჭიანჭველმჟავე), EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid - ეთილენდიაამინოტეტრამარმჟავე). მინერალური მჟავეები ძლიერი ზემოქმედებით ხასიათდება და, დეკალციფიკაციასთან ერთად, იწვევს ქსოვილების დაზიანებას, ამიტომ მათი გამოყენება არარეკომენდებულია ძვლის ტვინის დეკალციფიკაციისათვის. ამ მიზნით გამოიყენება ორგანული მჟავეები. 10% ჭი-



სურ. 1-8. შეუღებავი პარაფინის ანათალი სასაგნე მინაზე.

ანჭველმჭავა საუკეთესო დეკალციფიკატორია. არსებობს კომერციული ხსნარები, რომლებშიც კომბინირებულია ჭიანჭველმჭავა და ფორმალინი. მათ მიერ ხდება ქსოვილის ერთდროული ფიქსაცია და დეკალციფიკაცია.

სპეციალური შეღებვის მეთოდები

ცილების, ცხიმების, ნახშირწყლების, ნუკლეინის მჟავების და მინერალური ნივთიერებების გამოვლენ მეთოდებს პისტოქიმიურ მეთოდებს უწოდებენ.

შეღებვა მუცინის გამოსავლენად. არსებობს მუცინზე შეღებვის სხვადასხვა მეთოდი, რომლებიც ემყარება მუკოპოლისაქარიდების გამოვლენას ქსოვილში. არჩევენ შემდეგ მუკოპოლისაქარიდებს: 1. ნეიტრალური მუკოპოლისაქარიდები ვლინდება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ჯირკვლებში და პროსტატაში. ისინი იღებება PAS (periodic acid, Schiff reagent) რეაქციით, რომელიც ემყარება იოდის მჟავით და Schiff-ის რეაქტივით (შეიცავს ფუჟე ფუქსინს) ნახშირწყლების გამოვლენას უჯრედებში; 2. მჟავე მუკოპოლისაქარიდები (მარტივი, ანუ არასულფატირებული) ეპითელური უჯრედების ტიპური მუცინებია, რომლებიც შეიცავს სიალის მჟავას. ისინი იღებება PAS რეაქციით, ალციანის ლურჯით pH 2.5-ზე, კოლოიდური რკინით, მეტაქრომაზიული საღებავებით და ჰიალურონიდაზასადმი მდგრადია; 3. მჟავე მუკოპოლისაქარიდები (მარტივი, მეზენქიმური) შეიცავს ჰიალურონის მჟავას, ვლინდება სტრომაში, არ იღებება PAS რეაქციით, მაგრამ იღებება ალციანის ლურჯით pH 2.5-ზე, კოლოიდური რკინით და მეტაქრომაზიული საღებავებით. ისინი ჰიალურონიდაზას შემოქმედებით იშლება. ეს

მუკოპოლისაქარიდები ვლინდება სარკომების დროს; 4. მჟავე მუკოპოლისაქარიდები (რთული, ანუ სულფატირებული, ეპითელური) ვლინდება ადენოკარცინომების დროს. ისინი იღებება PAS რეაქციით, ალციანის ლურჯით pH 1.0-ზე, კოლოიდური რკინით, მუციკარმინით, მეტაქრომაზიული საღებავებით და ჰიალურონიდაზასადმი მდგრადია; 5. მჟავე მუკოპოლისაქარიდები (რთული, შემაერთებული ქსოვილის) ვლინდება სტრომაში, ხრტილში, ძვალში. მათ მიეკუთვნება ქონდროიტინსულფატი და კერატანსულფატი. ისინი არ იღებება PAS რეაქციით, მაგრამ იღებება ალციანის ლურჯით pH 0.5-ზე. მეთილენის და ტოლუიდიანის ლურჯით შეღებვისას მუცინები ხასიათდება ე.წ. მეტაქრომაზიით, რაც ნიშნავს მათ შეღებვას საღებავისაგან განსხვავებულ ფერში (იღებება წითლად და არა ლურჯად).

შეღებვა ბიოგენური ამინების გამოსავლენად. უჯრედები, რომლებიც წარმოქმნის პოლიპეპტიდურ ჰორმონებს, აქტიურ ამინებს ან ამინების წინამორბედებს (ადრენალინი, ნორადრენალინი), შეიძლება გამოვლინდეს განცალკევებული (Kulchitsky-ის უჯრედები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში) ან ჯგუფების სახით (თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრე). ვერცხლის ამონიუმის ნიტრატით ამ უჯრედთა შეღებვისას აღნიშნული ნაერთი აღდგება მეტალური ვერცხლის წარმოქმნით (შავი დეპოზიტები ანათალში), რასაც ემყარება შეღებვის კლასიფიკაცია: ქრომაფინური, არგენტაფინური, არგიროფილური (ამ უკანასკნელის დროს საჭიროა წინასწარი აღდგენის ეტაპი). ქრომაფინურსა და არგენტაფინურს შორის განსხვავება ხელოვნურია, რადგან დამოკიდებულია გამოყენებული ფიქსატორის ტიპზე. „ქრომაფინური“ უჯრედები შეიცავს ციტოპლაზმურ გრანულებს, რომლებიც დიქრომატის ხსნარში დაფიქსირებისას ყავისფერია. „არგენტაფინური“ უჯრედები აღადგენს ვერცხლის ხსნარს მეტალურ ვერცხლად ფორმალინში ფიქსაციის შემდეგ. როგორც ნესი, ქრომაფინური რეაქცია აღინიშნება თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვან შრეში ან პარაგანგლიურ ქსოვილებში (მაგალითად, ფოქრომოციტომის დროს), ხოლო არგენტაფინური რეაქცია აღინიშნება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის კარცინოიდულ სიმსივნეებში. წინასწარი აღდგენის ეტაპის შემდეგ შესაძლებელია უფრო მეტი უჯრედის შეღებვა, მაგრამ ამ შემთხვევაში უჯრედებს „არგიროფილური“ ეწოდება.

შეღებვა ნუკლეინის მჟავების გამოსავლენად. რნმ-ის და დნმ-ის შეღებვისათვის გამოიყენება Feulgen-ის და მეთილის მწვანე-პირონიის მეთოდები.

დები. ბირთვების გამოვლენა შესაძლებელია სპეციფიკური AgNOR მეთოდით, რომელიც ემყარება ვერცხლის ნიტრატით ბირთვთან ასოცირებული არაპისტონური მყავე ცილების შეღებვას.

შეღებვა მელანინის გამოსავლენად. ნორმაში მელანინს შეიცავს კანი, თვალი და თავის ტვინის შავი სუბსტანცია. მელანინის გამოვლენა შესაძლებელია შემდეგი მეთოდებით: 1. Fontana-Masson-ის მეთოდი ემყარება მელანინის გრანულების მიერ ვერცხლის ამონიუმის ნიტრატის ალდგენის უნარს, მაგრამ ამ დროს არგენტაფინური, ქრომაფინური და ზოგიერთი ლიპოქრომული პიგმენტიც შავად იღებება; 2. Schmorl-ის მეთოდი ემყარება მელანინის ალდგენის უნარს, გრანულები იღებება მოლურჯო-მწვანედ; 3. DOPA-ოქსიდაზას მეთოდი ყველაზე სპეციფიკური მეთოდია. საუკეთესო შედეგების მისაღებად რეკომენდებულია გაყინული ანათლების გამოყენება, თუმცა, პარაფინის ანათლების (იდეალური ფიქსაციით) გამოყენებაც შეიძლება. შეღებვა ემყარება მელანინის მასინთეზებელ უჯრედებში სუბსტრატ 3,4-დიჰიდროქსი-L-ფენილალანინზე (DOPA-3,4-dihydroxy-L-phenylalanine) ენზიმ DOPA-ოქსიდაზას ზემოქმედებას, რის შედეგადაც წარმოიქმნება მოყავისფრო-შავი დეპოზიტი; 4. არსებობს ქსოვილიდან მელანინის მოცილების მეთოდები, რომლებიც ემყარება ძლიერი დამუხანგავი აგენტების (კალიუმის პერმანგანატი, ნყალბადის ზეჟანგი) ზემოქმედებას; 5. ფორმალდეჰიდით გამოწვეული ფლუორესცენცია შესაძლოა გამოყენებული იქნეს ბიოგენური ამინების (ქრომაფინური, არგენტაფინური) და მელანინის გამოვლენისათვის ქსოვილში. ფორმალინით ფიქსაცია განაპირობებს ძლიერ ყვითელ აუტოფლუორესცენციას ამ ნივთიერებების შემცველ შეუღებავ ქსოვილში.

შეღებვა ლიპოქრომის (ლიპოფუსცინი) გამოსავლენად. უჯრედში ლიპიდების და ლიპოპროტეინების დაჟანგვის პროცესში წარმოიქმნება მათი დაშლის პროდუქტი ლიპოქრომი (ლიპოფუსცინი). ეს არის ე.წ. ცვეთის პიგმენტი, რომელიც ვლინდება გულში, ლვიძლში, ცნს-ში, თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან შრეში (რეტიკულური შრე). ლიპოქრომის ნაკლებად დაჟანგული ფორმა პიგმენტი ცეროიდი, რომელიც ვლინდება სათესლის ინტერსტიციუმში და სათესლე ბუშტუკებში. ლიპოქრომის შეღებვა შესაძლებელია B სუდანის შავით და Schmorl-ის მეთოდებით. გარდა ამისა, ლიპოქრომი ხასიათდება ძლიერი ნარინჯისფერი აუტოფლუორესცენციით ფორმალინში დაფიქსირებულ, შეუღებავ პარაფინის ანათლებში.

შეღებვა რკინის (ჰემოსიდერინის) გამოსავლენად. ჰემოსიდერინი რკინის შემცველი მოყვითალო-ყავისფერი პიგმენტი, რომელიც წარმოიქმნება ჰემოგლობინისაგან. იგი შეიძლება გამოვლინდეს თავისუფალი სახით ძველი ჰემორაგიის უბანში ან ქსოვილებში, ორგანიზმში რკინის სიჭარბისას (ჰემოსიდეროზი, ჰემოქრომატოზი), გარდა ამისა, მას შეიცავს მაკროფაგები. ქსოვილებში რკინის გამოვლენისათვის გამოიყენება Perl-ის მეთოდი. ამ დროს ანათლის დამუხანგება ხდება განზავებული ქლორწყალბადმუხანგით, ცილებიდან რკინის იონების გამოთავისუფლების მიზნით. შემდეგ ეს იონები ურთიერთქმედებს კალიუმის ფეროციანიდთან უხსნადი ლურჯი ფერის პიგმენტის წარმოქმნით (ლაჟვარდის ლურჯის რეაქცია).

შეღებვა კალციუმის გამოსავლენად. კალციუმი ქმნის მოლურჯო-შავ ნაერთს ჰემატოქსილინთან, რაც განაპირობებს მკვეთრი კონტურების მქონე ლურჯი ფერის სტრუქტურების არსებობას ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებილ ანათლებში. კალციუმის გამოსავლენად გამოიყენება von Kossa-ის მეთოდი. ეს არის ვერცხლის ალდგენის მეთოდი, რომლითაც ვლინდება კალციუმთან დაკავშირებული ფოსფატები და კარბონატები. შეღებვის ეს მეთოდი ეფექტურია ამ მარილების დიდი რაოდენობით არსებობისას, მაგალითად, ძვალში. ქსოვილში კალციუმის მცირე რაოდენობით არსებობისას რეკომენდებულია ალიზარინის ნითელი S-ით შეღებვა, რომელიც კალციუმთან ქმნის ნარინჯისფერ-ნითელ ნაერთს pH 4.2-ზე.

შეღებვა ურატების გამოსავლენად. ქსოვილში ურატები (შარდმუხანგის მარილები) წარმოდგენილია უპირატესად ნატრიუმის ურატის სახით. ისინი ხსნადია ნყალხსნარებში და სუსტად იხსნება სუსტ სპირტხსნარებში. ამიტომ ქსოვილი უნდა დაფიქსირდეს 95% ან აბსოლუტური (100%) სპირტით, ურატების გამორეცხვის თავიდან აცილების მიზნით. მეთენამინის ვერცხლით ურატები იღებება შავად. ნატრიუმის ურატის კრისტალები პოლარიზაციისას განიცდის ორმაგ შუქგარდატეხას.

შეღებვა ეგზოგენური პიგმენტების და მინერალების გამოსავლენად. ეგზოგენური პიგმენტები და მინერალები ორგანიზმში ხვდება ჩასუნთქვით, საკვებით ან პირდაპირი კონტაქტით. ნახშირი ინვეს ფილტვის ანთრაქოზს. მისი მელანინისაგან დიფერენციაცია შესაძლებელია მელანინის დაჟანგვით და გაუფერულებით ქსოვილებში.

აზბესტი წარმოადგენს კვარცის კრისტალის სპეციალურ ტიპს, რომელიც ქსოვილში მოხვედრისას ხასიათდება ძლიერი დამაზიანებელი

და ფიბროგენული (ინვეეს ფიბროზს) მოქმედებით. კრისტალები იფარება ცილა-რკინა-კალციუმის მატრიქსით, რასაც „რკინის სხეულები“ ეწოდება. კვარცი შედის მრავალ მინერალში, მისი ძირითადი ფორმები ინერტულია. მათი შეღებვა შეუძლებელია, მაგრამ პოლარიზაციულ მიკროსკოპში განიცდის ორმაგ შუქგარდატეხას. ყველაზე ხშირად კვარცი გვხვდება ფილტვებში, ასევე, ლიმფურ კვანძებში. ნარკოტიკები ინექციის დროს ხშირად განზავებულია მინერალების (კვარცის ან ტალკის) შემცველ ნაერთებში. ამ მინერალების კრისტალები შეიძლება გამოვლინდეს მთელ ორგანიზმში, განსაკუთრებით, რეტრიკულურ ქსოვილში. ტატურიების პიგმენტი შავი ფერისაა, ინერტული და არაპოლარიზებადი. წითელი პიგმენტი ხშირად შეიცავს ვერცხლისწყლის სულფიდს. მინერალები კარგად ვლინდება მიკროკრემაციის ტექნიკით ან მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპით, ენერჯის დისპერსიული ანალიზის ტექნიკის გამოყენებით.

შეღებვა ცხიმების გამოსავლენად. ნეიტრალური ცხიმების და ცხიმოვანი მჟავების გამოსავლენად როგორც ჰისტოლოგიურ, ისე ციტოლოგიურ მასალაში გამოიყენება ზეთოვანი O წითელით, სუდან V და სუდან V-ით შეღებვა. ამ მეთოდების გამოყენებისათვის საჭიროა გაყინული ანათლები, რადგან სპირტების შემცველი ფიქსატორების და დეჰიდრატაციის დროს სპირტის გამოყენებისას ცხიმები გამოირეცხება ქსოვილიდან. არსებობს ზეთოვანი O წითელით შეღებვის მოდიფიკაცია პარაფინის ანათლებისათვის.

შეღებვა შემაერთებული ქსოვილის გამოსავლენად. Van Gieson-ის მეთოდი მოიცავს მიკროფუქსინით შეღებვას van Gieson-ის მიხედვით. იგი გამოიყენება კოლაგენური ბოჭკოების გამოსავლენად. ტრიქრომით შეღებვის მეთოდი გამოიყენება როგორც სტრომის, ისე პარენქიმის ერთდროულად გამოსავლენად ყველა ორგანოში, ასევე, შემაერთებელქსოვილოვანი კაპსულის, საკუთარი შრის (კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, ფილტვის ბრონქოალვეოლურ სტრუქტურებში) გამოსავლენად. არსებობს ტრიქრომით შეღებვის Masson, Gomori, Mallory-ის მოდიფიკაციები.

შეღებვა რეტრიკულინის გამოსავლენად. რეტრიკულური ბოჭკოები არგიროფილურია, შესაბამისად, მათი გამოვლენა შეიძლება ვერცხლის ნიტრატით.

შეღებვა ელასტიკური ბოჭკოების გამოსავლენად. ელასტიკური ბოჭკოები შედის კუნთოვანი არტერიების ელასტიკურ ფირფიტაში, აორტის შუა შრეში. მათი გამოვლენა შეიძლება Verhoff-ის მეთოდით.

შეღებვა ამილოიდის გამოსავლენად. ამილოიდი ვლინდება კონგო წითელით, ასევე, პოლარიზაციული მიკროსკოპით ახასიათებს ორმაგი შუქგარდატეხა.

მიკროორგანიზმების გამოვლენის მეთოდები. ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებვისას ბაქტერიები ვლინდება ბაზოფილური (ლურჯი) ჩხირების ან კოკების სახით. ანათლების გრამის მეთოდით შეღებვა განსხვავდება მიკრობიოლოგიაში გამოყენებული გრამის მეთოდისაგან იმით, რომ საფრანხის ნაცვლად გამოიყენება ნეიტრალური წითელი. გრამ-დადებითი მიკროორგანიზმები იღებება მოლურჯო-იისფრად, გრამ-უარყოფითი მიკროორგანიზმები კი წითლად. ყველაზე ხშირად გამოიყენება Brown და Brenn-ის (ან Brown და Hopps-ის მოდიფიკაცია) მეთოდი. სოკოები ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებვისას იღებება ბაზოფილურად, PAS რეაქციით კი წითლად. სოკოების გამოსავლენი ყველაზე მგრძობიარე მეთოდია მეთენამინის ვერცხლით შეღებვა. სპიროქეტები ძნელად იღებება. მათი შეღებვის საუკეთესო მეთოდია Warthin-Starry-ის მეთოდი. ლეიშმანიოზის დროს Donovan-ის სხეულები ვლინდება Giemsa-ის მეთოდით. მჟავაგამძლე ბაქტერიების გამოვლენის მეთოდი მოიცავს კარბოლ-ფუქსინის მიერ მჟავაგამძლე მიკროორგანიზმების (M. tuberculosis) ლიპიდების შემცველი უჯრედული კედლის შეღებვას. ყველაზე ხშირად გამოიყენება Ziehl-Neelsen-ის მეთოდი. მისი მოდიფიკაცია ცნობილია Fite-ის მეთოდის სახელწოდებით და გამოიყენება უფრო მცირე ზომის M. leprae-ის შესაღებად. ქსოვილის დამუშავებისას ბაქტერიის უჯრედული კედლიდან ლიპიდების ნაწილი იკარგება, ამიტომ ხშირად ამ მეთოდის გამოყენება დაკავშირებულია ცრუ ნეგატიურობასთან. მიკობაქტერიების გამოსავლენი ყველაზე მგრძობიარე მეთოდია აურამინით შეღებვა (ვიზუალიზაციისთვის საჭიროა ფლუორესცენტული მიკროსკოპი). Gomori-ის მეთენამინის ვერცხლით შეღებვა გამოიყენება სოკოების და Pneumocysta carinii-ის გამოსავლენად. მეთენამინის ვერცხლით იღებება მხოლოდ მიკროორგანიზმების უჯრედული კედელი, ამიტომ შეღებვის შემდეგ ჩანს მხოლოდ მათი ყავისფერი ან შავი კონტურები. ნარეცხი (ანუ ლავაჟი) ციტოლოგიური მასალის მიღება ლორწოვანი ან სეროზული გარსებიდან ენდოსკოპიის დროს ნარმოადგენს ექსფოლიაციური და აბრაზიული ციტოლოგიის კომბინაციას, რადგან ამ დროს მასალაში ხვდება როგორც სპონტანურად ჩამოფცქვნილი, ისე მექანიკურად „ახვეტილი“ უჯრედები. ციტობრაშით მიღებული მასალა პირდაპირ თავსდება სასაგნე მინაზე და დაუყოვნებლივ ფიქსირდება 95% ეთანოლში.

ციტოლოგიური მასალის სახეები და გამოკვლევის მეთოდები

ციტოლოგიური გამოკვლევა გულისხმობს სხეულის სხვადასხვა რეგიონიდან მიღებული უჯრედების (ანუ ციტოლოგიური მასალის) შესწავლას. დღეისათვის ციტოლოგიური გამოკვლევა პაპანიკოლაუს მეთოდით (George Papanicolaou, 1928) ფართოდ გამოიყენება და მიჩნეულია ყველაზე სარწმუნო სკრინინგულ მეთოდად სასიმსივნისწინარე და სიმსივნური პროცესების გამოვლენისათვის.

ექსფოლიაციური ციტოლოგია ნიშნავს ორგანიზმის ბიოლოგიურ სითხეებში ან სეკრეტებში სპონტანურად ჩამოფცქვნილი უჯრედების გამოკვლევას. მაგალითად, ნახველი, ცერებროსპინალური სითხე, შარდი, გამონაჟონი პლევრის, პერიკარდიუმის, პერიტონეუმის ღრუში. უჯრედთა რაოდენობა ასეთ ციტოლოგიურ მასალაში, როგორც წესი, საკმარისი არ არის დიაგნოსტიკისათვის. ამიტომ ციტოლოგიურ ლაბორატორიებში მასალის სასაგნე მინაზე განთავსებამდე გამოიყენება სხვადასხვა ტექნოლოგია უჯრედთა კონცენტრირების მიზნით, როგორცაა ცენტრიფუგირება, ფილტრაცია, უჯრედული ბლოკის ტექნოლოგია. ამის შემდეგ ხდება ნაცხის დამზადება და შეღებვა.

აბრაზიული ციტოლოგია ნიშნავს სხვადასხვა ზედაპირიდან (კანი, ლორწოვანი გარსები, სეროზული გარსები) უჯრედთა „ახვეტას“. კლასიკური მაგალითია საშვილოსნოს ყელის ნაცხების დამზადება სპეციალური შპადელის ან ციტობრაშის გამოყენებით, ასევე, კუჭ-ნაწლავის, სასუნთქი სისტემის, საშარდე სისტემის, პირის ღრუს ლორწოვანი გარსებიდან უჯრედთა ციტობრაშით „ახვეტა“. ამონარეცხი (ანუ ლავაჟი) ციტოლოგიური მასალის მიღება ლორწოვანი ან სეროზული გარსებიდან ენდოსკოპიის დროს წარმოადგენს ექსფოლიაციური და აბრაზიული ციტოლოგიის კომბინაციას, რადგან ამ დროს მასალაში ხდება როგორც სპონტანურად ჩამოფცქვნილი, ისე მექანიკურად „ახვეტილი“ უჯრედები. ციტობრაშით მიღებული მასალა პირდაპირ თავსდება სასაგნე მინაზე და დაუყოვნებლივ ფიქსირდება 95% ეთანოლში.

წვრილნემსიანი ასპირაციული ციტოლოგია (Fine-Needle Aspiration Cytology - FNA) ნიშნავს ციტოლოგიური მასალის მიღებას ასპირაციით, წვრილი ნემსის გამოყენებით, უარყოფითი წნევის შექმნის პირობებში. წვრილნემსიანი ასპირაციით ციტოლოგიური მასალის მიღება შესაძლებელია პრაქტიკულად ყველა ორგანოდან ან ქსოვილიდან. მანიპულაცია უფრო ადვილია

ზედაპირულად განლაგებულ ორგანოებზე (მაგალითად, ფარისებრი ჯირკვალი, სარძევე ჯირკვალი, ლიმფური კვანძები, პროსტატა, კანი, რბილი ქსოვილები). ღრმად მდებარე ორგანოების (ფილტვი, შუასაყარი, ღვიძლი, პანკრეასი, თირკმელი, თირკმელზედა ჯირკვალი, რეტროპერიტონეუმი) ასპირაცია ხდება რენტგენოსკოპიის, კომპიუტერული ტომოგრაფიის ან ულტრასონოგრაფის კონტროლით.

ციტოლოგიური მეთოდების უპირატესობანია:

1. ნაკლებად ტრავმულია ბიოპსიასთან შედარებით. გართულებებიც ნაკლებია.
2. გამოსაკვლევი ზედაპირი უფრო ფართოა.
3. ზოგიერთი სიმსივნიდან (მენინგეომა, ფილტვის პერიფერიული სიმსივნე) ბიოპსიის მიღება უფრო ძნელია, ვიდრე ციტოლოგიური მასალის.
4. დიაგნოსტიკა დროში სწრაფად ხდება (ერთი საათი ან ნაკლები).
5. ტექნიკურად უფრო მარტივია, ვიდრე ბიოპსია.
6. შესაძლებელია ადრეულ ეტაპზე ავთვისებიანი პროცესების გამოვლენა.
7. მაღალი ხარჯთეფექტურობა.

ციტოლოგიური მეთოდების შეზღუდვებია:

1. სიმსივნის ტიპის დადგენა, როგორც წესი, უფრო ძნელია, ვიდრე ბიოპტატებში, რადგან ციტოლოგიური ინტერპრეტაცია ემყარება ცალკეული უჯრედის მორფოლოგიურ ცვლილებებს. მაგალითად, ფარისებრი ჯირკვლის მაღალდიფერენცირებული ფოლიკულური კარცინომის და ფოლიკულური ადენომის დიფერენციაცია შეუძლებელია.
2. მასალაში დიაგნოსტიკური მნიშვნელობის სიმსივნური უჯრედების რაოდენობა შეიძლება მცირე იყოს, რაც ართულებს სიმსივნის ტიპის ზუსტ დადგენას. მაგალითად, ქალის სასქესო სისტემის ავთვისებიანი შერეული მეზოდერმული სიმსივნე ხშირად დიაგნოსტირდება, როგორც ადენოკარცინომა.
3. ინვაზიის სიღრმის შეფასება შეუძლებელია. მაგალითად, საშვილოსნოს ყელის მიკროინვაზიური და ინვაზიური ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის დიფერენციაცია ხშირად ვერ ხერხდება.

ციტოლოგიური შეღებვის მეთოდები. ციტოლოგიური მასალის შეღებვა შესაძლებელია პაპანიკოლაუს მეთოდით (Pap მეთოდი) და May-Grunwald-Giemsa-ის მეთოდით (MGG მეთოდი). MGG მეთოდით შეღებვისას უკეთესად ვლინდება მიკროფლორა, გარდა ამისა, იგი გამოიყენება ჰემოპოეზური ორგანოების (ლიმფური კვანძი, ელენთა) ციტოლოგიური მასალის შესაღებად. პაპანიკოლაუს მეთოდის უპირატესობანია: „მრავალფერიანობა“, ბირთვის ნატიფი შეღებვა, ციტოპლაზმის გამჭვირვალეობა, უჯრედთა ტიპების გარჩევის შესაძლებლობა, დროში შეღებვის სტაბილურობა, შედეგების გამეორე-

ბადობა, ერთი და იმავე პრეპარატის განმეორებითი შეღებვა, უჯრედების მაღალი ხარისხით გარჩევადობა უჯრედულ ჯგუფებსა და სამგანზომილებიან პლასტებში.

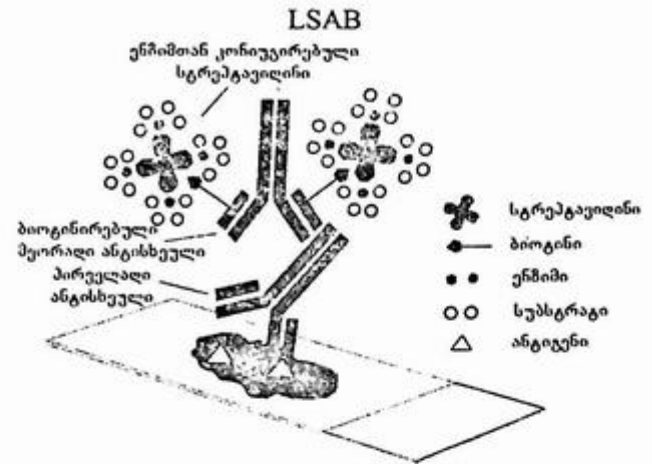
მოლეკულური პათოლოგიის მეთოდები

იმუნოჰისტოქიმია

იმუნოჰისტოქიმის საშუალებით ქსოვილებსა და უჯრედებში შესაძლებელია ანტიგენური ბუნების ცილოვანი ნივთიერებების გამოვლენა (ექსპრესია), რაც ემყარება ორ ძირითად პრინციპს: 1. ანტიგენისა და ანტისხეულის მაღალსპეციფიკური და მაღალმგრძობიარე ურთიერთქმედება, რისთვისაც გამოიყენება მონოკლონური და პოლიკლონური ანტისხეულები; 2. ამ ურთიერთქმედების პროდუქტის ვიზუალიზაცია.

ვიზუალიზაციის სისტემები დამყარებულია სამ ძირითად პრინციპზე: 1. რადიოაქტიური ნივთიერებებით მონიშვნა, ანუ იმუნორადიოავტოგრაფია; 2. ფლუორესცირებადი ნივთიერებებით მონიშვნა, ანუ იმუნოფლუორესცენცია; 3. ენზიმებით (პეროქსიდაზა, ტუტე ფოსფატაზა და სხვა) მონიშვნა, ანუ იმუნოენზიმოჰისტოქიმია. ბოლო ხანებში ტერმინოლოგიური გამარტივების მიზნით სამივე ამ მეთოდებს იმუნოჰისტოქიმის ან იმუნოციტოქიმის სახელწოდებით მოიხსენებენ. ყველაზე გავრცელებული ვიზუალიზაციის სისტემაა ე.წ. მონიშნული სტრეპტავიდინ-ბიოტინური კომპლექსი, ანუ LSAB (Labelled Streptavidin-Biotin) მეთოდი, რომელშიც ანტიგენ-ანტისხეულის სპეციფიკურ კავშირს ემატება ავიდინ-ბიოტინური ურთიერთქმედების მაღალი სპეციფიკურობა. მეორადი ანტისხეულები მონიშნულია ბიოტინით, ხოლო ენზიმი კონიუგირებულია ავიდინთან (სურ. 1-9). დღეისათვის მონოდებულია, ასევე, თანამედროვე ვიზუალიზაციის სხვა სისტემები: ე.წ. კატალიზური სიგნალის ამპლიფიკაცია (CSA - catalyzed signal amplification) და EnVision.

იმუნოჰისტო(ციტო)ქიმური ტექნოლოგიების გამოყენება შესაძლებელია შემდეგი სამეცნიერო-პრაქტიკული მიზნებით: 1. უჯრედების და ქსოვილების იდენტიფიკაცია, მათ შორის, სიმსივნის ფენოტიპის დადგენა; 2. უჯრედთა პროლიფერაციული აქტივობის განსაზღვრა შემდეგი მარკერების საშუალებით: PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) - მოპროლიფერაციე უჯრედის ბირთვული ანტიგენია, ვლინდება ყველა მოპროლიფერაციე უჯრედში; Ki-67 - ვლინდ-



სურ. 1-9. იმუნოჰისტოქიმური მეთოდის სქემატური გამოსახულება.

ბა უჯრედული ციკლის G1-M ფაზებში; BrdU (Bromodeoxyuridine - ბრომოდეოქსიურიდინი) - S ფაზაში; ციკლინი A ვლინდება S/G2 გადასვლისას; ციკლინი B1 - G2/M, ციკლინები D1-D3 - G1 ფაზაში, ციკლინი E - G1/S გადასვლისას; 3. ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი სიმსივნეების დიფერენცია. მაგალითად, Bcl-2 (B-cell lymphoma) გამოიყენება, როგორც სხვადასხვა ორგანოს ადენომის მარკერი, ასევე, ლიმფური კვანძის რეაქციული ჰიპერპლაზიისა და ფოლიკულური ლიმფომების დიფერენციულ დიაგნოსტიკაში, რადგან წარმოადგენს ფოლიკულური ლიმფომის მარკერს; ავთვისებიან სიმსივნეებში ვლინდება კარცინოემბრიონული ანტიგენი (CEA - carcinoembryonic antigen), α -ფეტოპროტეინი (α -AFP), Rb ცილა (რეტინობლასტომის ცილა), MDM2 ცილა, ონკოპროტეინი p53 და ა.შ.; 4. სიმსივნეთა ინვაზიის ხარისხის და მეტასტაზირების უნარის განსაზღვრა, V ტიპის კოლაგენის, ლამინინის, მატრიქსის მეტალოპროტეინაზების, ადპეზიის მოლეკულების (E-კადჰერინი, სელექტინები, ინტეგრინები, CD44) ექსპრესიის საფუძველზე; 5. სიმსივნური პროცესის მიმდინარეობის პროგნოზისა და მკურნალობის ტაქტიკის განსაზღვრა, მაგალითად, C-erbB-2 (HER2/neu) ცილის ექსპრესია სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების დროს, ერთის მხრივ, წარმოადგენს ცუდ პროგნოზულ ფაქტორს, მეორეს მხრივ, მისი ექსპრესიის დროს ქიმიოთერაპიის ნაცვლად გამოიყენება იმუნოთერაპია, ანუ მონოკლონური ანტისხეულებით თერაპია (პერცეპტინი, ანუ ტრასტუზუმაბი); 6. სიმსივნური მეტასტაზების დიფერენციული დიაგნოსტიკა, რაც მოიცავს ლიმფურ კვანძებში მიკრომეტასტაზის

გამოვლენას და სიმსივნის ჰისტოგენეზის დადგენას, პანციტოკერატინის (MNF-116), ეპითელიური მემბრანული ანტიგენი (EMA - epithelial membrane antigen) გამოყენებით. მეორადი სიმსივნეების ჰისტოგენეზის დასადგენად გამოიყენება ქსოვილსპეციფიკური მარკერები, როგორცაა თირეოგლობულინი, კალციტონინი, პეპტოციტებისადმი სპეციფიკური ანტიგენი, ნეიროსპეციფიკური ენოლაზა, S100 ცილა, პროსტატასპეციფიკური ანტიგენი (PSA - prostate specific antigen) და სხვ.; 7. ინფექციური აგენტების გამოვლენა.

პოლიმერაზის ჯაჭვური რეაქცია (PCR)

პოლიმერაზის ჯაჭვური რეაქცია (PCR - polymerase chain reaction) მოიცავს გენის ასლების დიდი რაოდენობით შექმნას, რაც აუცილებელია სამიზნე გენის თანმიმდევრობის განსაზღვრისათვის. რეაქციის დასაწყისში ერთმანეთს ემატება: 1. მატრიცული დნმ (გამოსაკვლევი მასალა); 2. ორი მოკლე (18-25 წყვილი ფუძე) სინთეზური პრაიმერი (დნმ-ის 3' და 5' ბოლოსათვის); 3. ოთხივე ნუკლეოტიდი: ადენინი, ციტოზინი, გუანინი, თიმინი; 4. დნმ-პოლიმერაზა, რომელიც ტემპერატურისადმი რეზისტენტულია (ყველაზე ხშირად გამოიყენება Taq ენზიმი, რომელიც მიღებულია ბაქტერია *Thermus aquaticus*-გან); 5. მაგნიუმის ქლორიდი (საჭიროა დნმ-პოლიმერაზის მოქმედებისათვის); 6. X10 ბუფერი (საჭიროა დნმ-პოლიმერაზას აქტივობისათვის).

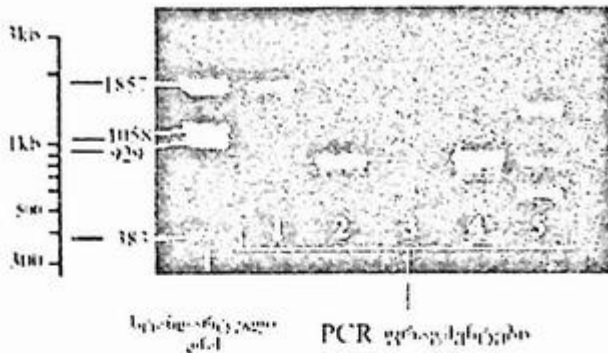
PCR-ის სახეობა: 1. სტანდარტული PCR; 2. RT-PCR (უკუტრანსკრიპციაზე დამყარებული PCR); 3. RTQ-PCR (რაოდენობრივი PCR რეალურ დროში).

სტანდარტული PCR. სტანდარტული PCR-თვის გამოსაკვლევი მასალა არის დნმ. PCR-ის პროცედურაში გამოიყოფა სამი ძირითადი ეტაპი, რომლებიც მოიცავს 30-40 ციკლს და მიმდინარეობს ავტომატურ თერმოციკლერში: 1. **დნმ-ის დენატურაცია 94-96°C-ზე:** მაღალ ტემპერატურაზე დნმ-ის ძაფებს შორის არსებული წყალბადური ბმები იშლება (დენატურაცია), რის შედეგადაც წარმოიქმნება ორი ერთძაფიანი დნმ (1-2 წუთი); 2. **პრაიმერის და მატრიცის ჰიბრიდიზაცია:** ტემპერატურის დაქვეითება უზრუნველყოფს პრაიმერების დაკავშირებას (ადპეზიას) ერთძაფიან დნმ-თან (ჰიბრიდიზაცია). ამ ეტაპზე ტემპერატურა დამოკიდებულია პრაიმერის ტიპზე, როგორც წესი, ის პრაიმერის დაშლის ტემპერატურაზე 5°C-ით დაბალია და შე-

ადგენს 45-60°C-ს (1-2 წუთი). 3. **ელონგაცია:** ენზიმი დნმ-პოლიმერაზა იწყებს დნმ-ის ახალი ძაფის სინთეზს ერთძაფიან დნმ-თან დაკავშირებული პრაიმერების 5' ბოლოდან. ტემპერატურა დამოკიდებულია დნმ-პოლიმერაზის ტიპზე (საშუალოდ 72°C), დრო კი გამოსაკვლევი დნმ-ის ფრაგმენტზე (როგორც წესი, 1000 წყვილი ფუძის ამპლიფიკაცია გრძელდება 1 წუთი).

PCR-ის შედეგების ვიზუალიზაცია ხდება გელში ელექტროფორეზით, რომლის დროსაც დნმ-ის სხვადასხვა ზომის მოლეკულები განცალკევდება ელექტრული ველის საშუალებით (სტანდარტული ელექტროფორეზით შესაძლებელია 50-მდე წყვილი ფუძის შემცველი დნმ-ის მოლეკულების განცალკევება). ელექტროფორეზისათვის გამოიყენება აგაროზის (დნმ-ის გრძელი მოლეკულებისათვის) ან პოლიაკრილამიდის (დნმ-ის მოკლე მოლეკულებისათვის) გელი და დადებითად და უარყოფითად დამუხტული ელექტროდები. გამოსაკვლევი დნმ შეერევა ეთიდიუმის ბრომიდს (ლურჯი ფერის საღებავი) და თავსდება გელში უარყოფითად დამუხტული ელექტროდის მხარეს. გელში თავსდება, ასევე, ცნობილი ზომის დნმ-ის შემცველი სტანდარტული ხსნარი (PCR-ის პროდუქტის ზომა ისაზღვრება მასთან შედარების საფუძველზე), რის შემდეგაც ირთვება ელექტრული ველი. დნმ-ის ნეგატიურად დამუხტული მოლეკულები იწყებენ მოძრაობას გელში პოზიტიური ელექტროდის მიმართულებით, ამასთან, მოკლე ძაფები მოძრაობს უფრო სწრაფად, ვიდრე გრძელი ძაფები. შედეგად ხდება სხვადასხვა ზომის მოლეკულების განცალკევება, რომელთა ვიზუალიზაცია ხდება ტრანსილუმინატორში. ულტრაიისფერი სხივების მოხვედრისას ეთიდიუმის ბრომიდი ფლუორესცირებს და გამოსახულება მიიღება დნმ-ის ზონრების სახით, რომლებიც შეესაბამება სხვადასხვა სიგრძის დნმ-ის ფრაგმენტებს (სურ. 1-10).

RT-PCR (Reverse transcription PCR - უკუტრანსკრიპციაზე დამყარებული PCR). სტანდარტული RT-PCR-თვის საკვლევი მასალაა რნმ. RT-PCR-ის პირველ ეტაპზე გამოსაკვლევ რნმ-ს ემატება რნმ-დამოკიდებული დნმ-პოლიმერაზა, ე.წ. უკუტრანსკრიპტაზა. ეს ენზიმი რნმ-გან ასინთეზებს დნმ-ის კომპლემენტურ ძაფს, რასაც უკუტრანსკრიპცია ეწოდება. შემდეგ სინთეზდება დნმ-ის მეორე ძაფი დეზოქსიოლიგონუკლეოტიდური პრაიმერის და დნმ-დამოკიდებული დნმ-პოლიმერაზის საშუალებით. შემდეგ ხდება კომპლემენტური დნმ-ის და მისი ასლის ამპლიფიკაცია პოლიმერაზის ჯაჭვური რეაქციის (PCR) საშუალებით. RT-PCR-ით ამპლიფი-



სურ. 1-10. PCR პროდუქტის გამოვლენა აგაროზის გელში.

კაციით შესაძლებელია ძალიან მცირე რაოდენობით რნმ-ის გამოვლენა. სტანდარტული PCR-ის მსგავსად, ვიზუალიზაცია ხდება გელში ელექტროფორეზით. რნმ-ის რაოდენობაზე მსჯელობა შეიძლება წარმოქმნილი ზონრების ზომის მიხედვით, ამიტომ RT-PCR ნახევრადრაოდენობრივი მეთოდია.

RTQ-PCR. სტანდარტული და RT-PCR-გან განსხვავებით, RTQ-PCR იძლევა რაოდენობრივ შედეგებს, ამიტომ ეწოდება რაოდენობრივი PCR რეალურ დროში (RTQ-PCR - Real-Time Quantitative PCR). RTQ-PCR მოიცავს დნმ-ის ამპლიფიკაციას PCR-ით, ამავე დროს, ამპლიფიკაციის თითოეული ციკლის დროს ხდება დნმ-ის რაოდენობის განსაზღვრა. RTQ-PCR-თვის საკვლევ მასალად შეიძლება გამოყენებული იყოს დნმ ან რნმ (კომბინირებულია RT-PCR-თან). RTQ-PCR საჭიროებს სპეციალურ ტექნიკურ აღჭურვილობას: RTQ-PCR მანქანას. ვიზუალიზაციისათვის გამოიყენება ფლუორესცენტული საღებავი SYBR მწვანე, რომელიც უკავშირდება მხოლოდ ორძაფიან დნმ-ს. RTQ-PCR მანქანა შეიცავს მგრძობიარე კამერას, რომლის საშუალებითაც პროცედურის მსვლელობაში კომპიუტერში გრაფიკულად აისახება დნმ-ის სინთეზი და დნმ-ის ძაფების მდგომარეობა პროცედურის ყველა ეტაპზე.

PCR-ის გამოყენება. პრაქტიკაში PCR გამოიყენება შემდეგი მიზნებით: 1. პიროვნების იდენტიფიკაცია შესაძლებელია საექვო დნმ-თან (მაგალითად, სისხლი, თმა, ნერწყვი) მისი დნმ-ის შედარების საფუძველზე. თეორიულად, აღმოჩენილ მასალაში საკმარისია დნმ-ის მხოლოდ ერთი ძაფის არსებობა, რომლის ამპლიფიკაცია ხდება PCR-ით, შემდეგ კი ტარდება გელში ელექტროფორეზი. დნმ-ის ფრაგმენტების სპეციფიკურ განანიღებას ეწოდება დნმ-ის ანაბეჭ-

დი; 2. მამობის დადგენა ხდება ანალოგიური პრინციპით, მამისა და შვილისათვის საერთო დნმ-ის ანაბეჭდის დადგენის საფუძველზე; 3. მემკვიდრული დაავადებების დიაგნოსტიკა PCR-ით (შესაბამისი პრაიმერის გამოყენებით) მოიცავს სასურველი გენის ამპლიფიკაციას, შემდეგ კი მისი თანმიმდევრობის განსაზღვრას; 4. ვირუსული ინფექციების დიაგნოსტიკა ემყარება ვირუსული დნმ-ის ამპლიფიკაციას PCR-ით; 5. გენის კლონირება არის ერთი ორგანიზმიდან გენის გამოყოფა და მისი შეყვანა მეორე ორგანიზმში (ე.წ. გენეტიკურად მოდიფიცირებული ორგანიზმი). PCR გამოიყენება ამ გენის ამპლიფიკაციისათვის; 6. PCR-ის საშუალებით მუტაციის გამოვლენა შესაძლებელია ორი გზით: ე.წ. ლოკალიზაციისადმი მიმართული მუტაგენეზის დროს მუტაციის გამოვლენა ხდება დნმ-ის ძაფის სპეციფიკურ უბანში (სასურველი მუტაციისათვის დამახასიათებელი თანმიმდევრობა შედის PCR-თვის გამოყენებულ პრაიმერებში), ხოლო რანდომული (შემთხვევითი) მუტაგენეზი ემყარება PCR-ის პროცესში სპეციალური (ტენდენციით შეცდომებისაკენ) პოლიმერაზების გამოყენებას. ამ უკანასკნელის დროს მუტაციის ლოკალიზაციის და ბუნების დადგენა შეუძლებელია; 7. PCR-ის საშუალებით შესაძლებელია რამდენიმე ათასი წლის დნმ-ის (მაგალითად, მუმიები) ანალიზი; 8. PCR იძლევა სპეციფიკური მუტაციების გენოტიპირების შესაძლებლობას. ე.წ. ალელისადმი სპეციფიკური PCR-ის გამოყენებით შესაძლებელია, განისაზღვროს, გენის რომელი ალელი განიცდის მუტაციას ან პოლიმორფიზმს. ამ მიზნით გამოიყენება ალელ-სპეციფიკური პრაიმერები, რომელთა საშუალებით ხდება ერთადერთი ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმის განსაზღვრა (SNP - single nucleotide polymorphism); 9. RT-PCR-ის საშუალებით შესაძლებელია გენების ექსპრესიის შედარება.

IN SITU ჰიბრიდიზაცია

In situ ჰიბრიდიზაცია წარმოადგენს სპეციფიკურ გენეტიკურ მეთოდს, რომელიც იძლევა ნებისმიერ უჯრედში დნმ-ის და რნმ-ის სასურველი თანმიმდევრობის ლოკალიზაციის განსაზღვრის შესაძლებლობას. ამ მიზნით გამოიყენება ე.წ. დნმ- ან რნმ-ზონდები (ორძაფიანი დნმ, ერთძაფიანი დნმ, ერთძაფიანი კომპლემენტური რნმ, სინთეზური ოლიგონუკლეოტიდები). ზონდები შეიძლება მონიშნული იყოს: რადიოაქტიური ნივთიერებით (3H, 32P, 35S) (რადიოაქტიური in situ ჰიბრიდიზაცია), ფლუორესცენტული ნივთიერებით (ფლუორესცენტული in

situ ჰიბრიდიზაცია, ანუ FISH - fluorescent in situ hybridization), ენზიმებით: პეროქსიდაზით ან ტუ-ტე ფოსფატაზით (ქრომოგენური in situ ჰიბრიდიზაცია, ანუ CISH - chromogenic in situ hybridization). ამ მეთოდის პირველ ეტაპზე ხდება გამოსაკვლევ მასალაში დნმ-ის დენატურაცია, შემდეგ ემატება მონიშნული ზონდები, რომლებიც ჰიბრიდიზაციას განიცდის გამოსაკვლევ ქსოვილში არსებულ დნმ-თან ან რნმ-თან. ვიზუალიზაციის პრინციპები იმუნოჰისტოქიმიის მსგავსია (სურ. 1-11).

In situ ჰიბრიდიზაციის საშუალებით შესაძლებელია გენის ასლების რაოდენობის განსაზღვრა. შესაბამისად, იგი იძლევა ინფორმაციას გენის ამპლიფიკაციის ან დელეციის, ასევე, ქრომოსომების რეორგანიზაციის შესახებ. მაგალითად, HER-2/neu გენის ამპლიფიკაცია სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების დროს, მე-5 ქრომოსომის დელეცია ე.წ. კატის კნავილის სინდრომის (Cri-du-Chat) დროს და ა.შ.

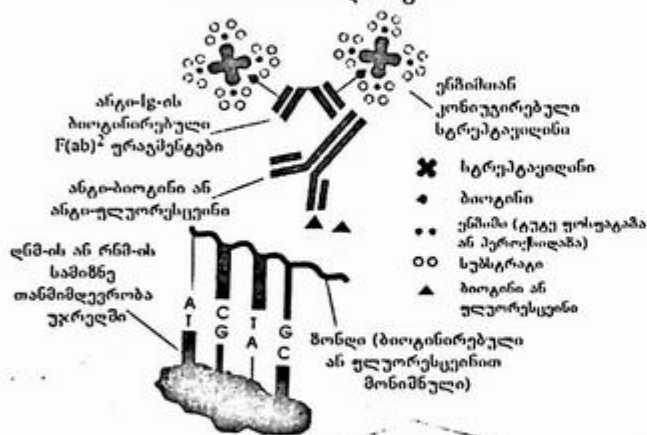
ციტოგენეტიკა

ციტოგენეტიკური გამოკვლევა მოიცავს მეტაფაზური ქრომოსომების ანალიზს და შესაძლებელს ხდის მათი სტრუქტურული და რაოდენობრივი ცვლილებების გამოვლენას. ქრომოსომების გამოვლენისათვის გამოიყენება ე.წ. G-banding, ანუ Giemsa-Banding (Giemsa გულისხმობს საღებავების ნაკრებს, რომელიც ლებავს დნმ-ის ფოსფატურ ჯგუფებს, შესაბამისად, ქრომოსომებს). შედეგად მიიღება თითოეული ქრომო-

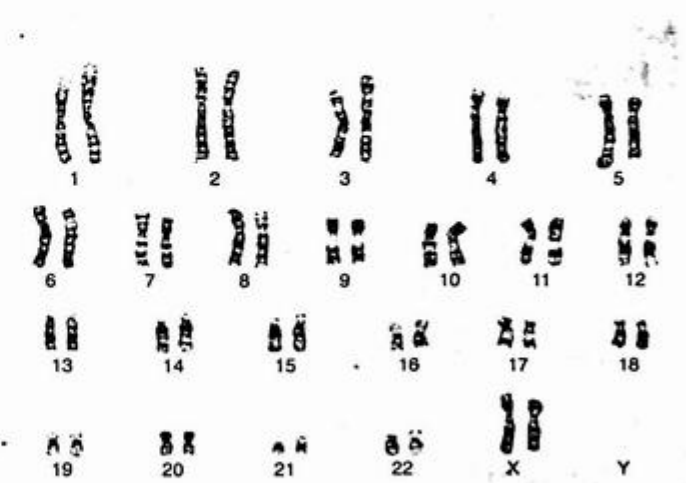
სომის უნიკალური სტრუქტურის გამოსახულება (კარიოტიპი). ნორმალური კარიოტიპია 46X ან 46XX (შესაბამისად, მამრობითი და მდედრობითი სქესისათვის). თითოეული წყვილი ქრომოსომა განლაგებულია ზომის, banding (ქრომოსომაში ზოლების განაწილება) ტიპის და ცენტრომერის ლოკალიზაციის მიხედვით (სურ. 1-12).

ციტოგენეტიკური გამოკვლევით ვლინდება ქრომოსომების რაოდენობრივი და სტრუქტურული ცვლილებები. რაოდენობრივი ცვლილებები გულისხმობს მთელი ქრომოსომის ან ქრომოსომების დაკარგვას ან შექენას. მათ მიეკუთვნება: *მონოსომია* არის უჯრედის მიერ ქრომოსომის დაკარგვა (მაგალითად, 45X მონოსომია, ანუ Turner-ის სინდრომი); *ტრისომია* არის უჯრედის მიერ ქრომოსომის შექენა (მაგალითად, 21-ტრისომია ანუ Down-ის სინდრომი). მონოსომია და ტრისომია შეიძლება განვითარდეს როგორც აუტოსომურ, ისე სასქესო ქრომოსომებში. აუტოსომური უჯრედების მონოსომია, ასევე, ტრისომიების უმრავლესობა სიცოცხლესთან შეუთავსებადია; *ტრიპლოიდია* არის ყოველი ქრომოსომის დამატებითი ასლის არსებობა (სულ 69); *მოზაიციზმი* არის ნორმალური და ანომალური უჯრედების თანარსებობა, რასაც თან ახლავს ქრომოსომების მრავლობითი რაოდენობრივი ანომალიები. სტრუქტურული ცვლილებებია: *დელეცია* მოიცავს ერთი ქრომოსომის ნაწილის დაკარგვას; *ინვერსია* მოიცავს ქრომოსომის განწყვეტას ორ უბანში, მიღებული ფრაგმენტის შებრუნებას და ხელმეორედ მიმაგრებას, შედეგად ახალი სტრუქტურის მქონე ქრომოსომის მიღებით; *ტრანსლოკაცია* მოიცავს ორ ქრომოსომას შორის ფრაგმენტების გაცვლას. მაგალითად, მე-9 და მე-11 ქრომოსომებს შორის მწვავე მიელოიდუ-

In situ ჰიბრიდიზაცია



სურ. 1-11. In situ ჰიბრიდიზაციის სქემატური გამოსახულება.



სურ. 1-12. ნორმალური კარიოტიპი.

რი ლეიკემიის დროს. სტანდარტული ციტოგენეტიკური ტექნიკით უჯრედთა მომზადების შემდეგ შესაძლებელია ფლუორესცენტული *in situ* ჰიბრიდიზაციის გამოყენება.

შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაცია (CGH)

შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაცია (CGH - comparative genomic hybridization) წარმოადგენს მოლეკულურ ციტოგენეტიკურ მეთოდს სიმსივნურ უჯრედებში დნმ-ის ცვლილებების განსაზღვრისათვის. იგი ემყარება ფლუორესცენტული საღებავით მონიშნული სიმსივნური და ნორმალური დნმ-ის ჰიბრიდიზაციას ადამიანის ნორმალურ მეტაფაზურ ქრომოსომებთან. ფლუორესცენტული მიკროსკოპიით და კომპიუტერული რაოდენობრივი ანალიზის სისტემით ფასდება რეგიონული განსხვავებები სიმსივნური და ნორმალური დნმ-ის ფლუორესცენციას შორის, შესაბამისად, გამოიყენება სიმსივნური უჯრედების გენომში ანომალური რეგიონების გამოსავლენად. CGH-ის დროს სიმსივნური და ნორმალური ქსოვილის დნმ მონიშნულია სხვადასხვა ფერის ფლუორესცენტული საღებავით. სიმსივნური და ნორმალური დნმ-ის შერევის შემდეგ ხდება ნარევის ჰიბრიდიზაცია ნორმალურ მეტაფაზურ ქრომოსომებთან (არსებობს CGH-ის ვარიანტები array და matrix-CGH, რომელთა დროს ჰიბრიდიზაცია ხდება ასეულობით ან ათასეულობით დნმ-ის ცნობილი ზონების შემცველ მინაზე). ფლუორესცენტული ფერების შეფარდება ქრომოსომაში გამოიყენება დნმ-ის შექმნის ან დაკარგვის შეფასებისათვის სიმსივნურ უჯრედებში.

თანმიმდევრობის განსაზღვრა

თანმიმდევრობის განსაზღვრა (sequencing) ნიშნავს ბიოპოლიმერების (ცილები, რნმ, დნმ) პირველადი სტრუქტურის (ან პირველადი თანმიმდევრობის) განსაზღვრას. ნუკლეოტიდების თანმიმდევრობის განსაზღვრა დნმ-ის ან რნმ-ის ძაფში ხდება ე.წ. ჯაჭვის ტერმინაციის მეთოდით, რომელიც შეიქმნა Frederick Sanger-ის მიერ. თანმიმდევრობის განსაზღვრა მოიცავს N-ბოლოს ამინომჟაუური ნაშთის დაშლას (Edman-ის დაშლა), შემდეგ იონიზაციას და მასის მიხედვით განაწილებას (ე.წ. მასური სპექტროფოტომეტრია), ბოლოს კი მასისა და ამინომჟაუური თანმიმდევრობის კომპიუტერულ ანალიზს, მონაცემთა ბაზაში არსებულ ცნობილ თანმიმდევრობებთან შედარების საფუძველზე. დნმ-ის ნუკლეოტიდუ-

რი თანმიმდევრობის განსაზღვრა იძლევა ნებისმიერი გენის სპეციფიკური სტრუქტურის დადგენის საშუალებას.

ბლოტინგი

ბლოტინგი ნიშნავს მოლეკულების გადატანას გელიდან მემბრანაზე, რომელზეც ხდება მათი შემდგომი გამოვლენა. არსებობს ბლოტინგის შემდეგი სახეები:

Western ბლოტინგის (იმუნობლოტინგი) დროს ხდება ცილების გამოვლენა სპეციფიკური ანტისხეულების საშუალებით. იგი იძლევა ინფორმაციას ამ ცილების რაოდენობის შესახებ. სახელწოდება Western დაკავშირებულია Southern ბლოტინგთან, როგორც საპირისპირო მნიშვნელობის ტერმინი. Western ბლოტინგის პირველი საფეხურია ცილების ელექტროფორეზი. პოლიაკრილამიდის გელში, რის შემდეგაც ისინი გადაიტანება ნიტროცელულოზის მემბრანაზე ელექტრული ველის საშუალებით (ბლოტინგი), ემატება ჯერ პირველადი ანტისხეული, შემდეგ ენზიმით, ფლუორესცენტული ან რადიოაქტიური ნივთიერებით მონიშნული მეორადი ანტისხეული. სუბსტრატის დამატების შემდეგ წარმოქმნილი ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსის ვიზუალიზაცია ხდება სპეციალურ ინსტრუმენტში რენტგენის სხივებით (რადიოაქტიური ნივთიერებით მონიშნული მეორადი ანტისხეულის გამოყენებისას), ქემილუმინესცენციით (ენზიმით მონიშნული მეორადი ანტისხეულის გამოყენებისას), ქემიფლუორესცენციით (ფლუორესცენტული ნივთიერებით მონიშნული მეორადი ანტისხეულის გამოყენებისას) და მიღებული გამოსახულება ამოიბეჭდება.

Southern ბლოტინგის საშუალებით ხდება აგაროზის გელში დნმ-ელექტროფორეზის შედეგად მიღებული შედეგების გაძლიერება, დნმ-ის სპეციფიკური თანმიმდევრობების მონიშვნის გზით. მისი სახელწოდება დაკავშირებულია Edwin Southern-თან, რომელმაც ის შექმნა და პირველად გამოიყენა. Southern ბლოტინგის პროცედურის დროს ხდება დნმ-ელექტროფორეზის გელის დამუშავება ტუტე ხსნარით (როგორც ნესი, შეიცავს ნატრიუმის ჰიდროქსიდს), ორძაფიანი დნმ-ის დენატურაციის მიზნით. დნმ-ის ძაფების განცალკევების შემდეგ ელექტრული ველის საშუალებით ისინი გადაიტანება ნიტროცელულოზის მემბრანაზე. ამ უკანასკნელს ემატება ენზიმით, ფლუორესცენტული ან რადიოაქტიური ნივთიერებით მონიშნული ჰიბრიდიზაციის ზონდი (იზოლირებული დნმ-ის ან რნმ-ის მოლეკულა სპეციფიკური თანმიმდევრო-

ბით, რომელიც ამოიცნობს სასურველ თანმიმდევრობას). პიბრიდიზაციის შემდეგ ვიზუალიზაციის პრინციპები Western ბლოტინგის ანალოგიურია.

Northern ბლოტინგის პრინციპები იგივეა, რაც Southern ბლოტინგის დროს. განსხვავება ისაა, რომ დნმ-ის ნაცვლად, საკვლევ მასალად გამოიყენება რნმ. სახელწოდება Northern, Western-ის მსგავსად, დაკავშირებულია Southern ბლოტინგთან, როგორც საპირისპირო მნიშვნელობის ტერმინი.

MICROARRAY
(მიკრომატრიცული ანალიზი)

Microarray (მიკრომატრიცული ანალიზი) ნიშნავს ნუკლეინის მჟავების, ცილების, მცირე მოლეკულების მონესრიგებულ წყობას, რომელიც იძლევა რთული ბიოლოგიური მასალის პარალელური ანალიზის საშუალებას. შესაბამისად, დნმ მიკრომატრიცა არის სოლიდურ ზედაპირთან (მინა, პლასტიკატის ან სილიკონის „ჩიპი“) დაკავშირებული ოლიგონუკლეოტიდების მოკლე (25 ან ნაკლები ფუძე) ნაკრები (ლაქების მსგავსად), რომლებიც მზადდება რობოტის მიერ, ფოტოლითოგრაფიის და სხვა ტექნიკების გამოყენებით. თითოეული ლაქა შეესაბამება თითოეულ გენს. დნმ მიკრომატრიცა იძლევა ნებისმიერ სასურველ უჯრედში ან ქსოვილში ყველა ცნობილი გენის ექსპრესიის დონის ერთად განსაზღვრის საშუალებას. გენის ექსპრესიის დონეს განსაზღვრავს უჯრედში მესენჯერი რნმ-ის (მ-რნმ) რაოდენობა, ამიტომ საკვლევ მასალად გამოიყენება მ-რნმ.

დნმ მიკრომატრიცული ანალიზისათვის მ-რნმ შეიძლება მიღებული იქნეს როგორც პისტოლოგიური, ისე ციტოლოგიური მასალიდან, მათ შორის, უჯრედული კულტურებიდან, ასევე, ბიოლოგიური სითხეებიდან და სხვა. ქსოვილიდან სასურველი უჯრედების შერჩევითი მიღება შესაძლებელია გაყინულ ანათლებზე (გაყინული ანათლების გამოყენება აუცილებელია რნმ-ის შენარჩუნების მიზნით) ლაზერის სხივის საშუალებით, ე.წ. ლაზერული მიკროდისექცია (უჯრედთა ლაზერული მიკროამოჭრა). გენების ექსპრესიის პროფილის განსაზღვრისათვის გამოიყენება საკვლევ (პათოლოგიური ქსოვილი) და საკონტროლო (ნორმალური ქსოვილი) მასალა. ორივე მასალიდან ხდება მ-რნმის გამოყოფა (იზოლაცია, ექსტრაქცია), მისი ამპლიფიკაცია და უკუტრანსკრიპცია RT-PCR-ის საშუალებით, რის შემდეგაც წარმოიქმნება ორი (საკვლევ და საკონტროლო) დნმ. შემდეგ ხდება სხვადასხვა ფერის ფლუორესცენტულ საღებ-

ბავებთან (Cy3 და Cy5, ანუ როდამინი და ფლუორესცინი, შესაბამისად, წითელი და მწვანე ფერის) დაკავშირებული ნუკლეოტიდების დამატება, რომლებიც უკავშირდება დნმ-ს (როგორც წესი, საკვლევ დნმ-ს ნიშნავენ წითელი, საკონტროლოს კი მწვანე ფერით), შემდეგ მიიღება ე.წ. დნმ-ზონდი. შემდეგ საკვლევ და საკონტროლო მასალა შეერევა ერთმანეთს და თავსდება „ჩიპზე“. თუ დნმ-ზონდების ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობა „ჩიპის“ ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობის კომპლემენტურია, მაშინ დნმ-ზონდი განიცდის პიბრიდიზაციას „ჩიპის“ ლაქაში არსებულ შესაბამის ნუკლეოტიდურ თანმიმდევრობასთან. მიღებული პროდუქტის ვიზუალიზაცია ხდება კონტაქტური ლაზერული სკანერის საშუალებით. ფლუორესცენტულ საღებავებზე ლაზერის სხივის მოხვედრისას მიიღება წითელი და მწვანე ფლუორესცენცია, რომლის ინტენსივობაც აისახება ორ 16 ბიტთან ფაილში. საბოლოოდ მიღებულ გამოსახულებაზე ჩანს შემდეგი ფერის ლაქები: 1. მწვანე ფერი ასახავს საკონტროლო დნმ-ში გენების ექსპრესიას; 2. წითელი ფერი ასახავს საკვლევ დნმ-ში გენების ექსპრესიას; 3. ყვითელი ფერი ასახავს საკონტროლო და საკვლევ დნმ-ში ერთი და იმავე გენების ექსპრესიას; 4. შავი ფერი ასახავს „ჩიპის“ იმ გენებს, რომელსაც არც საკვლევ, არც საკონტროლო დნმ არ დაუკავშირდა. თითოეული ნერტილი „ჩიპზე“ ასახავს კონკრეტულ გენს, თითოეული ფერი საბოლოო გამოსახულებაზე ასახავს საკონტროლო ან საკვლევ დნმ-ს. ფლუორესცენციის ინტენსივობის გაზრდა მიუთითებს რნმ-ის ტრანსკრიპციის გაძლიერებაზე, ხოლო შემცირება ტრანსკრიპციის შეწყვეტაზე. ფლუორესცენციის ინტენსივობა კონკრეტული მ-რნმ-ის ასლების რაოდენობის პირდაპირპროპორციულია, შესაბამისად, მიუთითებს შესაბამისი გენის აქტივობაზე, ანუ ექსპრესიის დონეზე. საბოლოოდ, მიკრომატრიცის ანალიზით (microarray) ხდება იმ გენების ექსპრესიის პროფილის განსაზღვრა, რომლებიც აქტიურია კონკრეტული უჯრედის გენომში კონკრეტული ფიზიოლოგიური თუ პათოლოგიური მდგომარეობის დროს.

დნმ მიკრომატრიცული ანალიზის გამოყენება: 1. სიმსივნური და ნორმალური უჯრედების გენების ექსპრესიის პროფილის შედარება; 2. ინდივიდუალური და პოპულაციური გენეტიკური ვარიაციების გამოვლენა; 3. ნებისმიერ ქსოვილში გენების ექსპრესიის პროფილის განსაზღვრა სხვადასხვა ნორმალური თუ პათოლოგიური მდგომარეობის დროს; 4. სპეციფიკური გენების გამოვლენის საფუძველზე ახალი მედიკამენტების აღმოჩენა; გენების ნუკლეოტიდური

თანმიმდევრობის, ასევე, ერთადერთი ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმის (SNP) გამოვლენა (გენეტიკური დაავადებების დროს); სომატური მუტაციების გამოვლენა სიმსივნეების დროს, როგორცაა ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა (LOH - loss of heterozygosity); 5. გენის ამპლიფიკაციის და დელეციის გამოვლენა (თუმცა, დელისათვის ისინი ვლინდება შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაციის საშუალებით).

ცილების მიკრომატრიცული ანალიზი. ცილების მიკრომატრიცა წარმოადგენს მინას, რომელზეც ცილის სხვადასხვა მოლეკულა განლაგებულია მონესრიგებული სახით. ისინი გამოიყენება ცილათაშორისი ურთიერთქმედებების, პროტეინკინაზების სუბსტრატების, ბიოლოგიურად აქტიური მცირე მოლეკულების სამიზნეების გამოვლენისათვის.

ქსოვილის მიკრომატრიცული ანალიზი. ქსოვილის მიკრომატრიცა წარმოადგენს პარაფინის ბლოკს, რომელიც შეიცავს 1000-მდე მცირე ზომის (0.6 მმ დიამეტრის) ქსოვილს მონესრიგებული სახით, ერთდროული ჰისტოლოგიური ანალიზისათვის. მისი გამოყენების თანამედროვე ტექნიკა მოიცავს შემდეგ ეტაპებს: ბიოპტატების ან ოპერაციული მასალის პარაფინის ბლოკებიდან სპეციალური ნემსის საშუალებით ხდება 0.6 მმ დიამეტრის ქსოვილის ფრაგმენტების მიღება, რომლებიც თავსდება რეციპიენტის პარაფინის ბლოკში მონესრიგებული სახით. შემდეგ ხდება ამ ბლოკის დაჭრა, პარაფინის ანათლების მიღება და შეღებვა ნებისმიერი სტანდარტული ჰისტოლოგიური მეთოდით, ასევე, იმუნოჰისტოქიმიით და *in situ* ჰიბრიდიზაციით. თითოეული მიკრომატრიცული ბლოკისაგან შესაძლებელია 100-500 ანათლის მიღება. ქსოვილის მიკრომატრიცა განსაკუთრებით ფართოდ გამოიყენება სიმსივნური ქსოვილებისათვის.

გამდინარე ციტომეტრია

გამდინარე ციტომეტრია (flow cytometry) წარმოადგენს ტექნოლოგიას, რომლის საშუალებით შესაძლებელია უჯრედთა მახასიათებლების განსაზღვრა სითხეში მათი დინების მიხედვით. გამდინარე ციტომეტრს ზოგჯერ უწოდებენ ფლუორესცენციით გააქტივებულ უჯრედთა სორტერს (FACS - Fluorescence Activated Cell Sorter). ეს ინსტრუმენტი შედგება შემდეგი კომპონენტებისაგან: 1. სინათლის წყარო, როგორც წესი, ლაზერი, რომელიც გამოასხივებს სპეციფიკური ტალღის სიგრძის სინათლის სხივს; 2. სითხის დინება, რომლის საშუალებითაც უჯრედები გადაადგილდება ლაზერის მიმართულებით;

3. დეტექტორი, რომლის საშუალებითაც ხდება ლაზერული სხივის ნაკადში უჯრედთა გავლისას წარმოქმნილი სინათლის სხივების გაზომვა.

გამდინარე ციტომეტრში ცალკეული უჯრედები მოძრაობს სინათლის წყაროს მიმართულებით. სინათლე უჯრედებში გავლის შემდეგ გაიბნევა ან შთაინთქმება, შემდეგ კი თავიდან გამოსხივდება (ფლუორესცენცია). სინათლის გაბნევა დამოკიდებულია უჯრედთა ზომასა და ფორმაზე, რაც იძლევა უჯრედთა შედარებითი მახასიათებლების შეფასების საშუალებას. ფლუორესცენცია მიიღწევა უჯრედების ფლუორესცენტული საღებავებით (ტეხასის წითელი, ფლუორესცენინიზოთიოცინანატი, ფიკოერითრინი) მონიშვნის გზით. დეტექტორის მიერ ხდება ამ გაბნეული ან თავიდან გამოსხივებული სინათლის შეგროვება, რაც გამოისახება ნერტილთა ჯგუფების ან ჰისტოგრამების სახით.

გამდინარე ციტომეტრია გამოიყენება შემდეგი მიზნებით: 1. დნმ-ის შემცველობის განსაზღვრა; 2. უჯრედის ფენოტიპური მარკერების გამოვლენა. შესაძლებელია რამდენიმე ფლუორესცენტული საღებავით ერთ უჯრედზე ერთზე მეტი მარკერის ერთდროულად გამოვლენა; 3. უჯრედთა სორტირება (დახარისხება), ანუ უჯრედთა პოპულაციიდან სასურველი უჯრედების შერჩევითი გამოყოფა, რაც ხდება ძალიან მაღალი სიზუსტით (90%-ზე მეტი) და მოიცავს 15 ათას უჯრედს ნაშში.

მიკროსკოპიის სხვაობი

სინათლური მიკროსკოპია. ტიპური სინათლური მიკროსკოპი წარმოადგენს ხელსაწყოს მცირე ზომის ობიექტების გადიდების ან ფოტოგრაფიული გამოსახულების მიღებისათვის. ის ასრულებს შემდეგ ამოცანებს: 1. ადიდებს საკვლევ ობიექტს. 2. მიკროსკოპულ გამოსახულებაში დეტალები გამოკვეთილია. 3. ეს დეტალები ადამიანის თვალის ან კამერისათვის ხილვადია.

მიკროსკოპის კომპონენტებია: ილუმინატორი, კონდენსორი, სასაგნე მაგიდა, ობიექტივი, ტუბუსი ოკულარით. ილუმინატორი შედგება სინათლის წყაროსა და შემკრები ლინზისაგან. სინათლის წყაროდ გამოიყენება ჰალოგენური ნათურა. იგი იძლევა ჰომოგენურ თეთრ შუქს, რომლის კონცენტრირება ხდება შემკრები ლინზით. სინათლის წყაროდან სინათლე მიემართება კონდენსორში. კონდენსორის ძირითადი ფუნქციაა სინათლის შეკრება, მისი კონცენტრირება სინათლის კონუსის სახით და ფოკუსირება საკვლევ ობიექტის სიბრტყეში, მთელი

მხედველობის ველში ერთნაირი ინტენსივობით. ოპტიმალური განათებისას რაც მეტი სინათლე ეცემა საკვლევ ობიექტს, მით მკვეთრი გამოსახულება მიიღება. კონდენსორის შემადგენელი ნაწილია ცვლადი ლინზა. არსებობს შემდეგი სახის ლინზები: 1. აპლანატური ლინზა, რომელიც ახდენს სფერული აბერაციების (გამოსახულება გამრუდებულია) კორექციას; 2. აქრომატული ლინზა (იძლევა ნაკლებ სფერულ აბერაციას); 3. პლანაქრომატული ლინზა (აპლანატური და აქრომატული ლინზების კომბინაციაა, იძლევა მინიმალურ სფერულ აბერაციას); 4. აპოქრომატული ლინზა, რომელიც ახდენს როგორც სფერული, ისე ქრომატული (გამოსახულება შეიცავს ფერად რგოლებს, ლინზის დიფრაქციის გამო) აბერაციების კორექციას; 5. პლანაპოქრომატული ლინზა (ახდენს როგორც სფერული, ისე ქრომატული აბერაციების კორექციას და იძლევა ბრტყელ მხედველობის ველს).

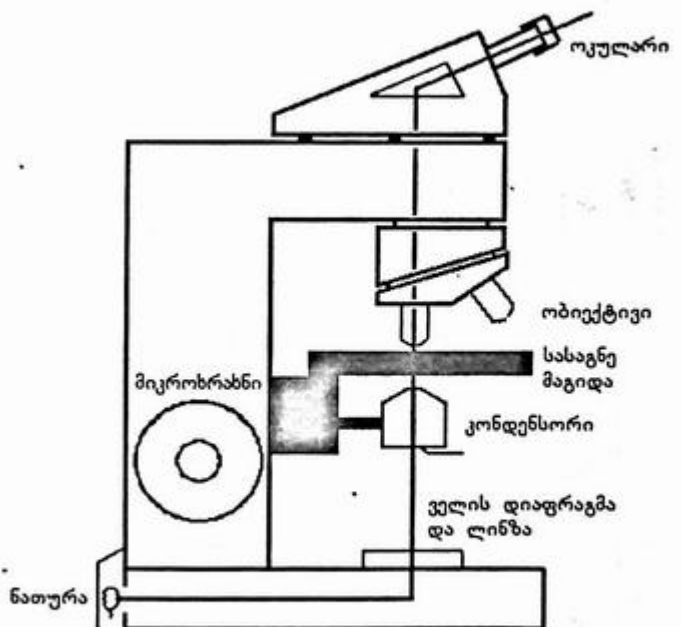
კონდენსორის ზევით მოთავსებულია სასაგნე მაგიდა, რომელზეც თავსდება სასაგნე მინა. ობიექტივის საშუალებით ხდება სინათლის სხივების შეკრება საკვლევ ობიექტში გავლის შემდეგ, რის შედეგადაც მიიღება გადიდებული და ნამდვილი გამოსახულება ე.წ. შუალედური გამოსახულების სიბრტყეში. ეს სიბრტყე მდებარეობს ტუბუსის ზედა სიბრტყიდან 10 მმ-ით ქვემოთ. არსებობს სხვადასხვა გადიდების მქონე ობიექტივები: 1:1-დან 1:100-მდე. ობიექტივის სახეებია: 1. აქრომატული ობიექტივი, რომელიც ადაპტირებულია წითელი და ლურჯი სინათლისათვის; 2. ფლუორიტული ობიექტივი, რომელიც ახდენს მრავალი ფერის კორექციას; 3. აპოქრომატული ობიექტივი, რომელიც ყველაზე მაღალი კორექციის უნარით ხასიათდება. მათ მიერ ხდება სამი ფერის (წითელი, მწვანე, ლურჯი) კორექცია და როგორც სფერული, ისე ქრომატული აბერაციების მოცილება; 4. პლანაპოქრომატული ობიექტივი, რომლის გამოყენებისას მხედველობის ველი სრულიად ბრტყელია და ფოკუსური სიბრტყე ცენტრში და პერიფერიაზე ერთნაირია. ობიექტივს გააჩნია ე.წ. რიცხვითი აპერტურა (N.A. - Numerical Aperture), რომელზეც დამოკიდებულია მიკროსკოპის გადიდების უნარი. რაც მეტია რიცხვითი აპერტურა, მით მეტია შეკრებილი სინათლის ინტენსივობა, შესაბამისად, ობიექტივის გადიდების უნარი.

სასაგნე მაგიდის ზევით მოთავსებულია ტუბუსი. არსებობს მონოკულარული, ბინოკულარული და ტრინოკულარული ტუბუსები. ბინოკულარულ ტუბუსს აქვს ხრახნი თვალთაშორისი მანძილის რეგულაციისთვის. ტრინოკულარული ტუბუსის საშუალებით შესაძლებელია

მიკროფოტოგრაფია. ოკულარის ფუნქციაა ობიექტივის მიერ ტუბუსში მიღებული გამოსახულების გადიდება და ვირტუალური გამოსახულების წარმოქმნა. ოკულარების გადიდებაა 5x-დან 30x-მდე. მიკროსკოპის საბოლოო გადიდება წარმოადგენს ობიექტივის და ოკულარის გადიდების ნამრავლს (სურ. 1-13).

პოლარიზაციული მიკროსკოპია. ზოგიერთი ნივთიერება ხასიათდება ორმაგი შუქგარდატეხის თვისებით, რაც ნიშნავს სინათლის სხივის გატარების უნარს გარკვეულ სიბრტყეში. ასეთ ნივთიერებებს მიეკუთვნება კრისტალები ან ბოჭკოები და მათ ანიზოტროპული ნივთიერებები ეწოდება. საზოგადოდ, ნივთიერებათა უმრავლესობა იზოტროპულია, რადგან მათზე დაცემისას სინათლე გაიფანტება სხვადასხვა მიმარ თულებით. თუმცა, პოლარიზაციული სინათლის ქვეშ ანიზოტროპული ნივთიერებები ჩანს ღია ფერში ერთ სიბრტყეში (ორმაგი შუქგარდატეხა), ამ სიბრტყის 90°-ით შემბრუნებისას ისინი აღარ ჩანს. პოლარიზაციული სხივის ქვეშ ორმაგი შუქგარდატეხა შეიძლება დაიყოს პოზიტიურ და ნეგატიურ შუქგარდატეხად. პოზიტიური შუქგარდატეხის დროს სხივები გაივლის კრისტალის პარალელურად, ნეგატიურის დროს კი აირეკლება.

პოლარიზაციული სინათლის მიკროსკოპიისათვის აუცილებელია მინის ან პლასტიკატის



სურ. 1-13. სინათლური მიკროსკოპის სქემატური გამოსახულება.

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის
სახელმწიფო უნივერსიტეტი
ბ ი ბ ლ ი ო ტ ე ქ ა
№: _____

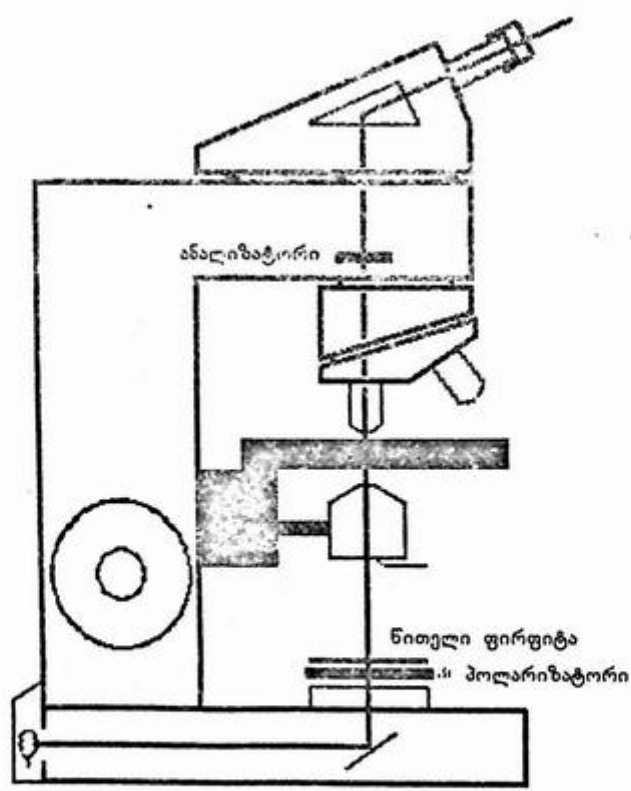
ორი პოლარიზაციული ფილტრი, რომლებიც სინათლეს ატარებს მხოლოდ ერთ სიბრტყეში. ერთი ფილტრი („ანალიზატორი“) მოთავსებულია გამოსაკვლევი ობიექტის ზევით, მეორე ფილტრი („პოლარიზატორი“) კი სინათლის წყაროს ზევით და სასაგნე მინის ქვევით. პოზიტიური ან ნეგატიური ორმაგი შუქგარდატეხის შეფასებისათვის საჭიროა კიდევ ერთი ფილტრი, ე.წ. „კომპენსატორი“, რომელიც თავსდება პოლარიზატორის ზევით ან კონდენსორში. კომპენსატორი შედგება კვარცის ან სელენიტისაგან, რომლებიც ინვევს ინტერფერენციას ნითელი ფონით. ამიტომ მას ხშირად ნითელ ფირფიტას უწოდებენ. სტრუქტურა ითვლება პოზიტიურად შუქგარდამტეხად, როდესაც ნითელ ფირფიტაზე მოჩანს ლურჯ ფერში (თუ მისი ღერძი მიმართულია კომპენსატორის სიგრძივი ღერძის პარალელურად) და ნეგატიურად შუქგარდამტეხად, როდესაც მოჩანს ყვითელ ფერში. ფონი მუქი ვარდისფერი ან ნითელია (სურ. 1-14).

პოლარიზაციული მიკროსკოპია გამოიყენება შემდეგი მიზნებისათვის: 1. ეგზოგენური კრისტალური სტრუქტურების გამოვლენა, მაგალი-

თად, ინტრავენურ ნარკომანებში ვლინდება ტალკის კრისტალები კანქვეშა ინექციის უბნებში, ფილტვებში და ყველა ორგანოში, რომლებიც შეიცავს მონონუკლეური ფაგოციტებს; 2. ენდოგენური კრისტალური სტრუქტურები, მაგალითად, ნატრიუმის ურატის კრისტალები ნიკრისის ქარის დროს; 3. კოლაგენი: კოლაგენის ბოჭკოები ბუნებრივად ანიზოტროპულია და ახასიათებს მოყვითალო-თეთრი პოლარიზაცია; 4. ფორმალინ-პემის პიგმენტი სინათლური მიკროსკოპიით ვლინდება შავი დეპოზიტების სახით, პოლარიზაციული სინათლის სხივი კი იძლევა თეთრ ორმაგ შუქგარდატეხას; 5. ამილოიდი კონგო ნითელით შეღებვისას იძლევა მწვანე ორმაგ შუქგარდატეხას.

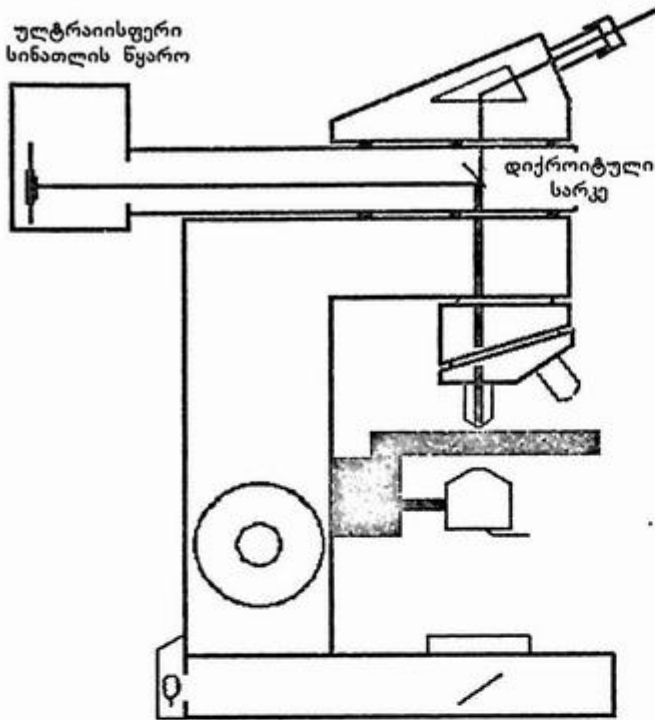
ფლუორესცენტული მიკროსკოპია. ფლუორესცენცია ნიშნავს სხვადასხვა სტრუქტურის უნარს, მოახდინოს მოკლე ტალღის სიგრძის მქონე (ულტრაიისფერი) სინათლის სხივების აბსორბცია და უფრო გრძელი (ხილვადი) ტალღების გამოსხივება. ზოგიერთ სტრუქტურას ახასიათებს აუტოფლუორესცენციის უნარი, ყველა დანარჩენი სტრუქტურა უნდა შეიღებოს ფლუორესცირებადი საღებავით. ფლუორესცირებადი სინათლის წყაროებს მიეკუთვნება პალოგენური, ვერცხლისწყლის და ქსენონის ნათურები. თანამედროვე ფლუორესცენტულ მიკროსკოპებში გამოიყენება ე.წ. ეპიფლუორესცენცია, რაც ნიშნავს ფლუორესცენტული სინათლის მიმართვას გამოსაკვლევი ობიექტისაკენ, რომელიც გამოასხივებს ხილვად სინათლეს. ეპიფლუორესცენციას უზრუნველყოფს დიქროიტიული სარკე (დიქროიზმი არის სხვადასხვა ფერის სხივის გამოსხივების უნარი) (სურ. 1-15).

სხვადასხვა ტალღის სიგრძის სხივების ოპტიმალური გატარებისათვის შესაძლებელია სარკის და ბარიერული ფილტრის შერჩევა. ეს მნიშვნელოვანია, რადგან ყველა ფლუორესცენტული საღებავი არ გამოასხივებს ერთი და იმავე სიგრძის ტალღებს სინათლის ულტრაიისფერ სპექტრში. ყველაზე გავრცელებულია სარკე, რომელიც აირეკლავს ულტრაიისფერი სინათლის ლურჯი სპექტრის სხივებს. ეს სხივები ფლუორესცენტული საღებავის მიერ ინვევს მწვანე ფერის სინათლის გამოსხივებას, მაგალითად, საღებავი ფლუორესცენინიზოციანატი (FITC - fluorescein isothiocyanate) და აურამინი. საღებავები: მეთილის მწვანე პირონინი და როდამინი იძლევა მწვანე, ხოლო თიოფლავინები და კატექოლამინები მოლურჯო-იისფერ და იისფერ სინათლეს.



სურ. 1-22. პოლარიზაციული მიკროსკოპის სქემატური გამოსახულება.

საქართველოს მედიკალური უნივერსიტეტი
 ცენტრალური ბიბლიოთეკა
 № 11



სურ. 1-23. ფლუორესცენტული მიკროსკოპის სქემატური გამოსახულება.

ელექტრონული მიკროსკოპია. სინათლის მიკროსკოპიის საშუალებით უჯრედშიდა სტრუქტურების (2 მიკრონზე მცირე ზომის) შეფასება შეუძლებელია. მათი ვიზუალიზაცია შესაძლებელია მხოლოდ ელექტრონების ნაკადის გამოყენებისას, რაც საფუძვლად უდევს ელექტრონულ მიკროსკოპიას. სტანდარტული ელექტრონული მიკროსკოპი შედგება გრძელი მი-

ლის (შეიცავს ელექტრონების წყაროს) და ვაკუუმში მოთავსებული მაფოკუსირებელი აპარატისაგან. გამოსაკვლევ ობიექტზე ელექტრონების ნაკადის ფოკუსირება ხდება მაგნიტური რგოლის საშუალებით, რომელიც მოქმედებს სინათლური მიკროსკოპის კონდენსორის მსგავსად. კოლექტორის მაგნიტური რგოლი გამოსაკვლევ ობიექტის ქვევით აგროვებს ელექტრონებს, რომელთა აბსორბცია არ მოხდა ობიექტში გავლისას და მას მიმართავს ე.წ. პროექციული რგოლისაკენ, რომელიც ადიდებს გამოსახულებას (სინათლური მიკროსკოპის ოკულარის ანალოგიურია).

ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპია. სტანდარტული ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპის გადიდების ზღვარია 15-30 ანგსტრემი. გამოსახულება დიდდება 1000-დან 50 000-მდე. ფოტოფირფიტის საშუალებით შესაძლებელია შემდგომი გადიდება 150 000-დან 1 000 000-მდე.

მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპია. ამ დროს ელექტრონები აირეკლება გამოსაკვლევ ობიექტის ზედაპირიდან და მასში არ გაივლის. მისი უპირატესობაა ველის დიდი სიღრმე (ობიექტის დიდი ნაწილია ფოკუსში) და მარტივი ტექნიკა. ველის დიდი სიღრმე იძლევა გამოსაკვლევ ობიექტის ზედაპირის დეტალების ვიზუალიზაციის საშუალებას. ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპიის მსგავსად, ელექტრონების ფოკუსირებისა და შეგროვებისათვის გამოიყენება მაგნიტური რგოლები. თუმცა, მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპიის დროს ელექტრონები შეკრების შემდეგ მიემართება კათოდის მილისაკენ, რომელიც იძლევა ობიექტის ზედაპირის სურათს.

უჯრედის ადაპტაციური რეაქცია, დაზიანება, სიკვდილი

უჯრედის რეაქცია დაზიანებაზე
 უჯრედის ადაპტაციური რეაქციები
 უჯრედის დაზიანება
 იშემიური დაზიანება
 უჯრედის ქიმიური დაზიანება
 თავისუფალი რადიკალებით გამოწვეული დაზიანება
 ვირუსული დაზიანება
 უჯრედის დაზიანების მორფოლოგია

უჯრედის სიკვდილი
 სუბუჯრედული ცვლილებები
 უჯრედშიდა დაბროვება
 ლიპიდების დაგროვება
 ცილების დაგროვება
 ნახშირწყლების დაგროვება
 პიგმენტების დაგროვება
 კალციფიკაცია

უჯრედის რეაქცია დაზიანებაზე

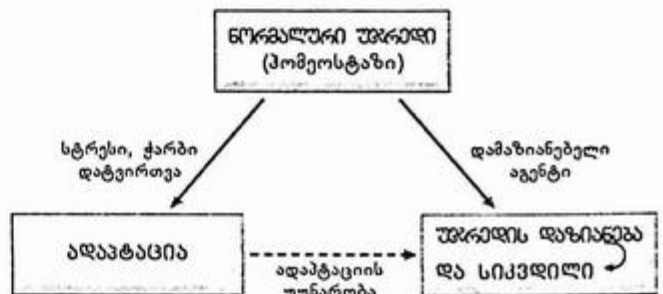
ყველა ტიპის ნორმალური უჯრედი ხასიათდება სპეციფიკური სტრუქტურით და ფუნქციით, რაც განპირობებულია მისი მეტაბოლიზმის, დიფერენციაციის და სპეციალიზაციის გენეტიკური პროგრამით. უჯრედების და ორგანიზმის უნარს, შეინარჩუნოს ოპტიმალური სტრუქტურული და ფუნქციური მახასიათებლები, ჰომეოსტაზი (ბერძნ. homeo – იგივე, stasis – მდგომარეობა) ეწოდება. ჰომეოსტაზი გარკვეულ ფარგლებში მუდმივად ცვლილებას განიცდის, ამიტომ მას ჰომეოკინეზსაც უწოდებენ (ბერძნ. kinesis – მოძრაობა).

სხვადასხვა დამაზიანებელი ფაქტორის ზემოქმედებისას უჯრედში შეიძლება განვითარდეს შემდეგი საპასუხო რეაქციები: 1. ადაპტაციური რეაქცია; 2. უჯრედის დაზიანება; 3. უჯრედის სიკვდილი (ნეკროზი ან აპოპტოზი) (სურ. 2-1); 4. სუბუჯრედული პასუხი დაზიანებაზე; 5. უჯრედშიდა დაგროვებები (ცხრილი 2-1).

უჯრედის ადაპტაციური რეაქციები

უჯრედის ადაპტაციური რეაქცია წარმოადგენს შუალედურ მდგომარეობას ნორმასა და დაზიანებას შორის. უჯრედის ადაპტაციურ რეაქციებს მიეკუთვნება: ჰიპერპლაზია, ჰიპერტროფია, ატროფია, მეტაპლაზია.

ჰიპერპლაზია არის მაკრომოლეკულების, უჯრედშიდა ორგანელების, უჯრედების რაოდენობის გაზრდა ორგანოში ან ქსოვილში,



სურ. 2-1. უჯრედის რეაქცია დამაზიანებელ აგენტზე. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

რომელიც იწვევს ორგანოს ან ქსოვილის მოცულობის გაზრდას. პირობითად ჰიპერპლაზია შეიძლება დაიყოს ფიზიოლოგიურ და პათოლოგიურ ჰიპერპლაზიად.

ფიზიოლოგიური ჰიპერპლაზია მოიცავს შემდეგ სახეებს: 1. ჰორმონული ჰიპერპლაზია ქსოვილის ფუნქციის გაზრდით. მაგალითად, ქალის მიომეტრიუმის კუნთოვანი უჯრედების ჰიპერპლაზია ორსულობის დროს (სურ. 2-2); 2. კომპენსაციური ჰიპერპლაზია მოიცავს ქსოვილის მოცულობის აღდგენას (რეგენერაციას) დაზიანების ან რეზექციის შემდეგ. მაგალითად, მეორე თირკმლის ჰიპერპლაზია ცალმხრივი ნეფრექტომიის დროს.

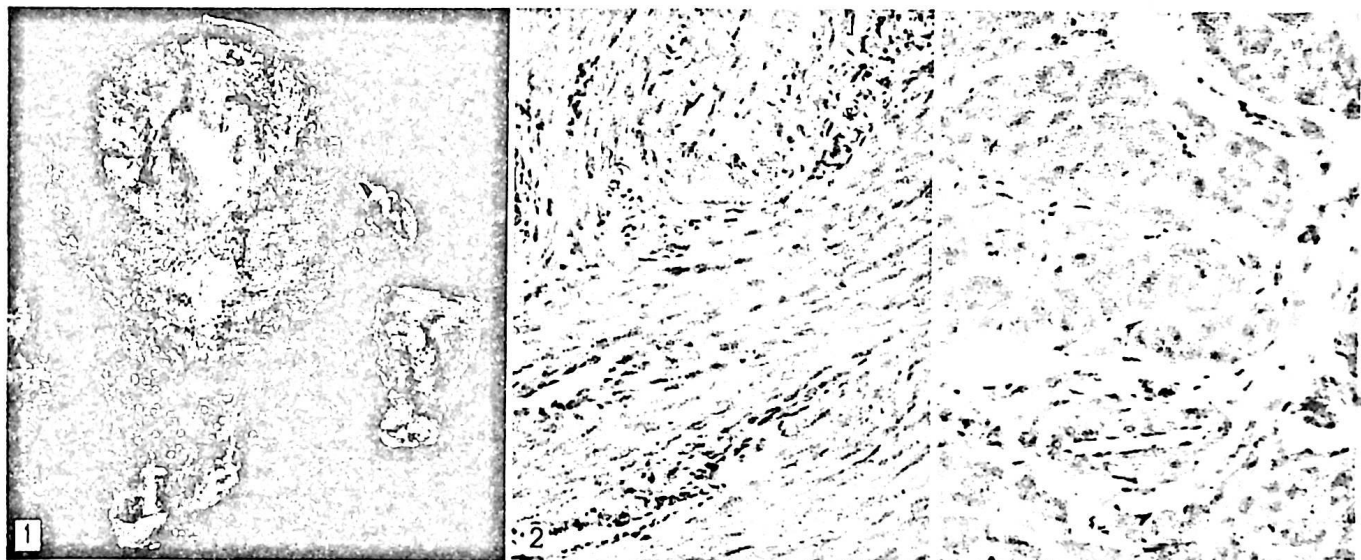
პათოლოგიური ჰიპერპლაზია მოიცავს შემდეგ სახეებს: 1. ჭარბი ჰორმონული სტიმულაციით გამოწვეული პათოლოგიური ჰიპერპლაზია. მაგალითად, ესტროგენების და პროგეს-

ცხრილი 2-1. უჯრედის პასუხი დაზიანებაზე

დამაზიანებელი ფაქტორის ტიპი და სიმძიმე	უჯრედის პასუხი
შეცვლილი ფიზიოლოგიური ფაქტორები:	უჯრედის ადაპტაცია
• გაზრდილი მოთხოვნილება, გაზრდილი ტროფიკული სტიმულაცია (ზრდის ფაქტორები, ჰორმონები)	• ჰიპერპლაზია, ჰიპერტროფია
• დაქვეითებული კვება, სტიმულაცია	• ატროფია
• ქრონიკული გადაზიანება (ქიმიური ან ფიზიკური)	• მეტაპლაზია
ჯანგბადის მომარაგების შემცირება, ქიმიური დაზიანება, ინფექციები	უჯრედის დაზიანება
• მწვავე, მსუბუქი მიმდინარეობით	• მწვავე შექცევადი დაზიანება
• პროგრესირებადი და მძიმე (დნმ-ს დაზიანების ნათელი)	• შეუქცევადი დაზიანება → უჯრედის სიკვდილი
	ნეკროზი
	აპოპტოზი
• მსუბუქი ქრონიკული დაზიანება	• სუსტჯერდელი ცვლევები სხვადასხვა ორგანოში
მეტაბოლური ცვლილებები, გენეტიკური ან შექმნილი დაგროვებადი სუბლეტალური დაზიანებანი	უჯრედშიდა დაგროვებანი, კალციფიკაცია

ტერონის დონის მომატება ციკლის ფაზისაგან დამოუკიდებლად იწვევს ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიას და ანომალურ სისხლდენას. პათოლოგიური ჰიპერპლაზიის დროს იზრდება ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარების რისკი; 2. ზრდის ფაქტორების ჭარბი ზემოქმედების შე-

დეგად განვითარებული პათოლოგიური ჰიპერპლაზია, მაგალითად, ვირუსული ინფექციების დროს, როგორცაა ადამიანის პაპილომავირუსით გამოწვეული კონდილომა. უჯრედის ჰიპერპლაზიაში მონაწილე ზრდის ფაქტორებიდან ყველაზე მნიშვნელოვანია: ტრანსფორმაციული ზრდის



სურ. 2-2. საშვილოსნოს ფიზიოლოგიური ჰიპერპლაზია ორსულობის დროს. 1. ნორმალური (მარჯვნივ) და ორსული (მარცხნივ) საშვილოსნოს მაკროსკოპული სურათი; 2. თითისტარა ფორმის გლუვიკუნთოვანი უჯრედები ნორმალური საშვილოსნოდან (მარცხნივ) და დიდი ზომის უჯრედები ორსული საშვილოსნოდან (მარჯვნივ). (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

ფაქტორი α (TGF- α - transforming growth factor α) და ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორი (HGF - hepatocyte growth factor). ზრდის ფაქტორების მოქმედებას არეგულირებს სპეციფიკური ზრდის ინჰიბიტორები, მაგალითად, TGF- β .

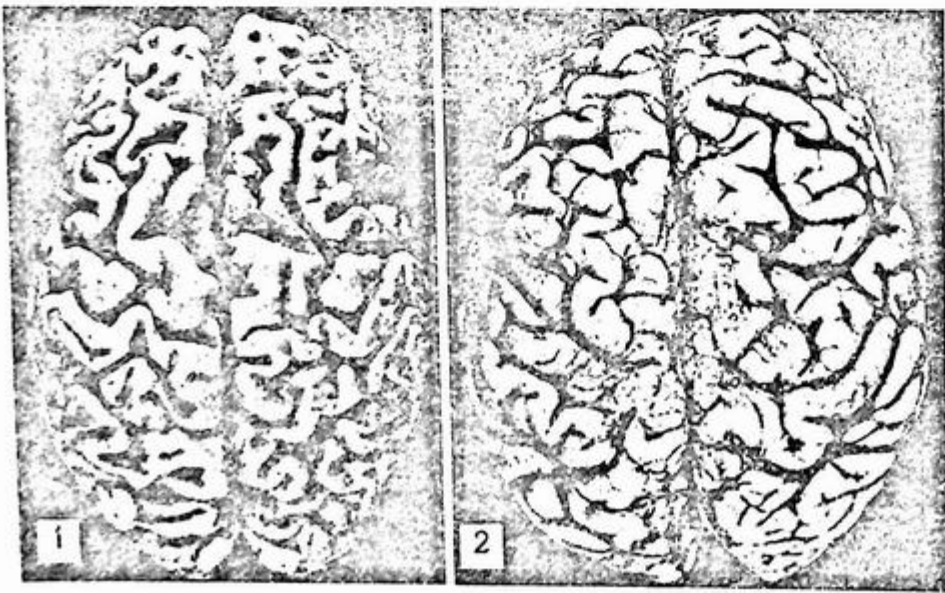
ჰიპერტროფია არის უჯრედის მოცულობის გაზრდა, რასაც თან ახლავს ორგანოს მოცულობის გაზრდაც. უჯრედის მოცულობის გაზრდა გამოწვეულია მისი სტრუქტურული კომპონენტების რაოდენობის გაზრდით. პირობითად ჰიპერტროფია შეიძლება დაიყოს ორ ტიპად: 1. ფიზიოლოგიური ჰიპერტროფია გამოწვეულია ორგანოს ფუნქციის გაძლიერებით ან ჰორმონული სტიმულაციით. მაგალითად, კუნთის ჰიპერტროფია ძლიერი ფიზიკური დატვირთვის დროს; 2. პათოლოგიური ჰიპერტროფია, ასევე, გამოწვეულია ორგანოს ფუნქციის გაძლიერებით ან ჰორმონული სტიმულაციით. მაგალითად, მიოკარდიუმის ჰიპერტროფია ჰიპერტენზიის ან სარტვლების ნაკლოვანების დროს.

ჰიპერტროფია და ჰიპერპლაზია მჭიდროდ ურთიერთდაკავშირებული პროცესებია. უჯრედთა ჰიპერპლაზია იწვევს ორგანოს ჰიპერტროფიას, უჯრედის ჰიპერტროფია კი გამოწვეულია უჯრედშიდა ორგანოების ჰიპერპლაზიით. მაგალითად, ენდომეტრიული უჯრედების ჰიპერპლაზია, რაც იწვევს ენდომეტრიუმის სისქის გაზრდას, ანუ მის ჰიპერტროფიას.

ატროფია არის უჯრედის ან ორგანოს მოცულობის შემცირება, მათი ფუნქციის დაქვეითებით. იგი პირობითად შეიძლება დაიყოს ფიზიოლოგიურ და პათოლოგიურ ატროფიად.

ფიზიოლოგიური ატროფიის მაგალითებია: ენდომეტრიუმის ატროფია მენოპაუზაში, ემბრიონული სტრუქტურების ატროფია დაბადებამდე (მაგალითად, ფარისებრ ჯირკვალსა და ენას შორის არსებული სადინარი).

პათოლოგიური ატროფია შეიძლება იყოს ზოგადი და ადგილობრივი და მოიცავს შემდეგ სახეებს: 1. **ფიზიკური დატვირთვის შემცირებით გამოწვეული ატროფია**, მაგალითად, კუნთების ატროფია მოტეხილობის დროს; 2. **დენერვაციით გამოწვეული ატროფია**, მაგალითად, პერიფერიული ნერვების დაზიანება იწვევს შესაბამისი ჩონჩხის კუნთების ატროფიას; 3. **სისხლმომარაგების შემცირებით (იშემიით) გამოწვეული ატროფია**, რომელიც განპირობებულია უჯრედთა პროგრესული დაზიანებით. მაგალითად, სიბერეში თავის ტვინი განიცდის პროგრესულ ატროფიას (სურ. 2-3); 4. **არაადექვატური კვებით გამოწვეული ატროფია**. მაგალითად, ცილებით ღარიბი საკვების მიღება იწვევს ორგანიზმის გენერალიზებულ ატროფიას (მარაზმი), რომელიც ხასიათდება ჩონჩხის კუნთების ატროფიით (კახექსია); 4. **სიბერით გამოწვეული ატროფია (სენილური ატროფია)**. სიბერეში აღინიშნება უჯრედთა რაოდენობის პროგრესული შემცირება, რაც გამოწვეულია უჯრედთა განახლებასა და აპოპტოზს შორის დისბალანსით; 5. **ზენოლით გამოწვეული ატროფია**, მაგალითად, სიმსივნის მიერ სისხლმილების კომპრესია იწვევს გარემომცველი ქსოვილების ქრონიკულ იშემიას და ატროფიას.



სურ. 2-3. 1. თავის ტვინის ატროფია ათეროსკლეროზის დროს; 2. ნორმალური თავის ტვინი. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

მეტაპლაზია არის ქსოვილის გადაკეთების სახე, რომლის დროსაც ერთი ტიპის უჯრედი (ეპითელიური ან მეზენქიმური) იცვლება მეორე ტიპის უჯრედით. მეტაპლაზიის სახეებია: 1. **ცილინდრული ეპითელიუმის ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია**, მაგალითად, სანერწყვე ჯირკვლების, პანკრეასის გამომტან სადინრებში ან ნაღვლის სადინრებში ქვების არსებობისას შეიძლება განვითარდეს ნორმალური სეკრეტორული ცილინდრული ეპითელიუმის ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია. ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის განვითარებას ხელს უწყობს A ვიტამინის (რეტინოლის მჟავა) დეფიციტი. ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის დროს იზრდება სიმსივნის განვითარების რისკი (სურ. 2-4); 2. **ბრტყელი ეპითელიუმის ცილინდრული მეტაპლაზია**, მაგალითად, სალაპავში (Barrett-ის ეზოფაგიტი); 3. **შემაერთებელი ქსოვილის მეტაპლაზია** მოიცავს ხრტილოვანი, ძვლოვანი ან ცხიმოვანი ქსოვილის წარმოქმნას იმ ქსოვილებში, რომლებიც ნორმაში მათ არ შეიცავს. მაგალითად, ძვლის წარმოქმნა კუნთებში ხშირია მოტეხილობის შემდეგ და მათი ფიცირებული მიოზიტი ეწოდება.

უჯრედის დაზიანება

უჯრედის დაზიანება ვითარდება მაშინ, როდესაც ადაპტაციური რეაქციების განვითარება შეუძლებელია. უჯრედის დაზიანების მიზეზებია: 1. **ჰიპოქსია**, ანუ ქსოვილში ჟანგბადის დეფიციტი უჯრედის დაზიანებას იწვევს აერობული სუნთქვის დარღვევის გზით. ტერმინი ჰიპოქსია უნდა გავარჩიოთ იშემიისაგან, რომელიც ნიშნავს ქსოვილის სისხლმომარაგების შეწყვეტას. იშემია იწვევს ქსოვილში არა მარტო ჟანგბადის, არამედ საკვები ნივთიერებების დე-

ფიციტსაც, ამიტომ იშემიის დროს ქსოვილი უფრო ადვილად ზიანდება, ვიდრე ჰიპოქსიის დროს. ჰიპოქსიის სიმძიმის მიხედვით უჯრედში შეიძლება განვითარდეს ადაპტაციური რეაქცია, დაზიანება ან სიკვდილი; 2. **ფიზიკური ფაქტორები**, როგორცაა მექანიკური ტრავმა, მაღალი და დაბალი ტემპერატურა (მოყინვა და დამწვრობა), ატმოსფერული წნევის უეცარი ცვლებადობა, გამოსხივება და ელექტრული შოკი; 3. **ქიმიური ფაქტორები და მედიკამენტები**, მაგალითად, სუფრის მარილის ჰიპერტონული ხსნარი, ალკოჰოლი, ნარკოტიკები, ტოქსიური ნივთიერებები (დარიშხანი, ციანიდი, ვერცხლისწყლის მარილები) და სხვ.; 4. **ინფექციური აგენტები**: ვირუსები, რიკეტსიები, ბაქტერიები, სოკოები და პარაზიტები; 5. **იმუნოპათოლოგიური პროცესები**, მაგალითად, ანაფილაქსიური რეაქცია უცხო ცილის ან მედიკამენტის წინააღმდეგ; 6. **გენეტიკური დაზიანებები**, როგორცაა განვითარების თანდაყოლილი ანომალიები, მეტაბოლიზმის დარღვევები ენზიმების თანდაყოლილი დეფიციტის დროს და სხვ.; 7. **კვების დარღვევა**, მაგალითად, ცილების და ვიტამინების დეფიციტი.

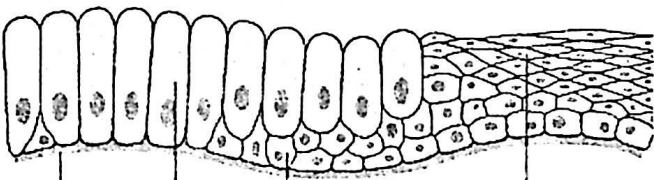
არჩევნ უჯრედის დაზიანების შემდეგ ძირითად ფორმებს: 1. **იშემიური დაზიანება**; 2. **თავისუფალი რადიკალებით გამოწვეული დაზიანება**; 3. **ქიმიური დაზიანება**; 4. **ვირუსული დაზიანება**.

იშემიური დაზიანება

უჯრედის იშემიური დაზიანების დროს მნიშვნელოვანია ჰიპოქსიის ხანგრძლივობა. ჰეპატოციტების შეუქცევადი დაზიანებისათვის აუცილებელია 1-2 სთ ხანგრძლივობის იშემია, მიოკარდიოციტებისათვის 45 წთ, თავის ტვინის ნეირონების შეუქცევადი დაზიანებისათვის კი საკმარისია 3-5 წთ, რაც დამოკიდებულია ამ უჯრედებში გლიკოგენის შემცველობაზე.

იშემიის დროს განვითარებული ჰიპოქსიის შედეგად უჯრედში ჟანგბადის შემცველობის დაქვეითება იწვევს მიტოქონდრიებში ჟანგვითი ფოსფორილირების პროცესის დარღვევას. შედეგად მცირდება ან წყდება ადენოზინტრიფოსფატის (ATP - adenosine triphosphate) წარმოქმნა. უჯრედის ყველა შემდგომი ცვლილება გამოწვეულია ATP-ის რაოდენობის შემცირებით (სურ. 2-5):

1. **პლაზმურ მემბრანაში** არსებული ATP-ზე დამოკიდებული ნატრიუმის ტუმბოს (Na⁺, K⁺-ATP-აზა) მოქმედება ირღევა, შედეგად ნატრიუმი გროვდება უჯრედის შივნიტ, კალიუმი კი



ბაზალური ნორმალური რეფერული მემბრანა ცილინდრული უჯრედები ეპითელიუმი ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია

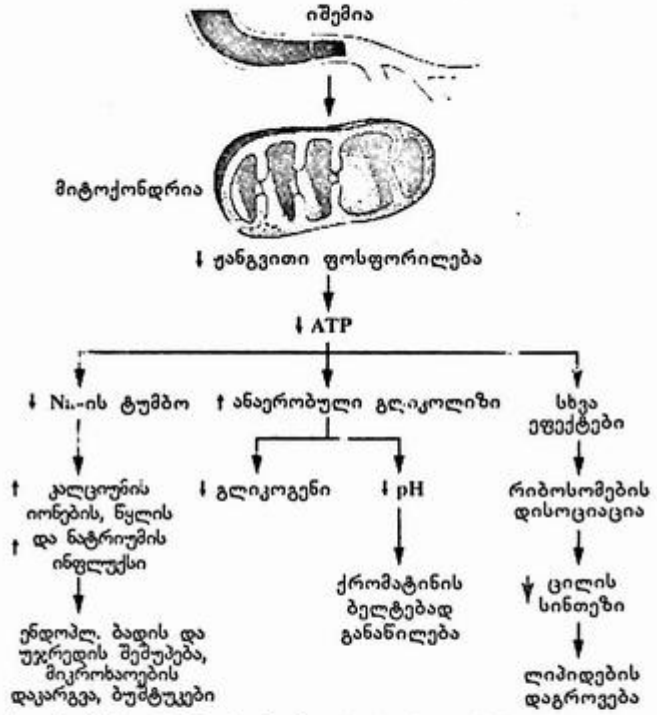
სურ. 2-4. ცილინდრული ეპითელიუმის ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის სქემატური გამოსახულება. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

გადადის უჯრედგარე სივრცეში. ნატრიუმი უჯრედში აკავებს წყალს, რის შედეგადაც ვიძარდება უჯრედის შეშუპება, ენდოპლაზმური ბადის დილატაციით.

2. უჯრედის მეტაბოლიზმი იცვლება, რაც გამოიხატება აერობული სუნთქვის (ჟანგვითი ფოსფორილირების) ანაერობული გლიკოლიზით შეცვლაში. ATP-ის რაოდენობის შემცირება და ადენოზინმონოფოსფატის (AMP - adenosine monophosphate) დაგროვება (AMP წარმოიქმნება ATP-ის სინთეზის შეფერხების გამო) იწვევს ენზიმების: ფოსფოფრუქტოკინაზის და ფოსფორილაზის აქტივობის გაზრდას. შედეგად იწყება გლიკოგენის ანაერობული დაშლა (გლიკოლიზი) და გლუკოზის წარმოქმნა. გლიკოლიზი იწვევს რძემჟავას დაგროვებას, რაც განაპირობებს pH-ის დაქვეითებას და მრავალი ენზიმის აქტივობის შემცირებას.

3. კალციუმის ტუმბოს მოქმედება წყდება. ნორმაში ციტოზოლში თავისუფალი კალციუმის რაოდენობაა 0.1 მკმოლი, იგი უპირატესად სეკვესტრირებულია მიტოქონდრიაში და ენდოპლაზმურ ბადეში. კალციუმის ასეთი ბალანსი განპირობებულია ATP-ზე დამოკიდებული Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP-აზას, ანუ კალციუმის ტუმბოს მოქმედებით. ATP-ის შემცირება იწვევს კალციუმის ტუმბოს ფუნქციის დარღვევას, შედეგად ხდება კალციუმის იონების ინფლუქსი პლაზმური მემბრანის გასწვრივ, ასევე, მიტოქონდრიაშიდან და ენდოპლაზმური ბადიდან კალციუმის იონები გადადის ციტოზოლში. შედეგად ხდება ციტოზოლური კალციუმის კონცენტრაციის და პლაზმური მემბრანის განვლადობის არასპეციფიკური გაზრდა. გართა ამისა, კალციუმი ააქტივებს ენზიმებს: ATP-აზებს, რომლებიც შლის ATP-ს და კიდევ უფრო ამცირებს მის რაოდენობას; ფოსფოლიპაზებს, რომლებიც შლის მემბრანულ ფოსფოლიპიდებს (ფოსფოლიპიდების დაშლის შედეგად წარმოიქმნება არაეთერიფიცირებული თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები, აცილკარნიტინი, რომლებიც აზიანებს პლაზმური მემბრანის ლიპიდურ ბიშრეს); პროტეაზებს, რომლებიც შლის მემბრანულ და ციტოზოლურ ცილებს; ენდონუკლეაზებს, რომლებიც იწვევს დნმ-ის და ქრომატინის ფრაგმენტაციას (სურ. 2-6).

4. უჯრედის შეშუპების კიდევ ერთი მექანიზმია უჯრედშიდა ოსმოსური წნეის გაზრდა, რაც განპირობებულია კატაბოლიტების (არა-



სურ. 2-5. ATP-ის შემცირების ფუნქციური და მორფოლოგიური შედეგები უჯრედის დაზიანების დროს. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

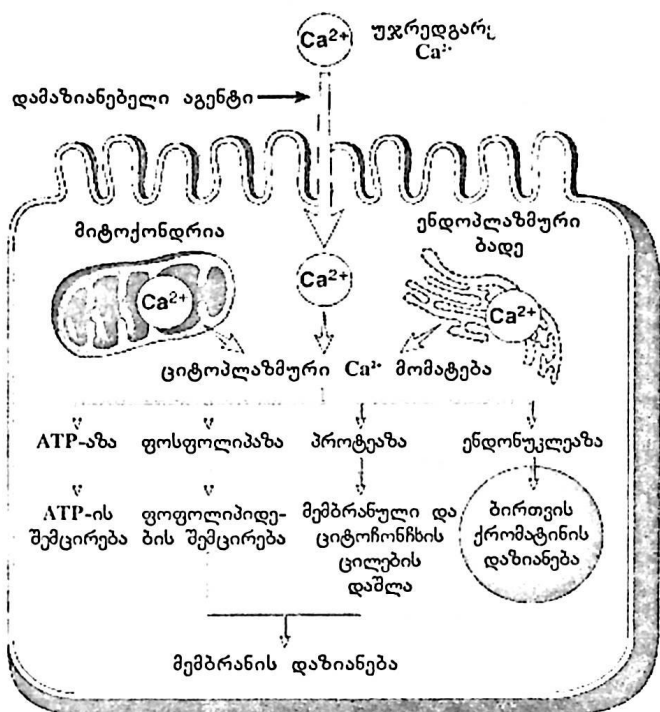
ორგანული ფოსფატების, ლაქტატის და პური-
ნიკული ნუკლეოზიდების) დაგროვებით.

5. ციტოპლაზმაში და უჯრედთა შორის ვლინდება ენ. „მიელინის ფიგურები“, რომლებიც შეიცავს მემბრანული ლიპოპროტეინებისგან წარმოქმნილ ფოსფატურ ჯგუფებს.

6. ნორმაში რიბოსომების დაკავშირება მარცვლიდან ენდოპლაზმურ ბადესთან ენერგიაზე დამოკიდებული პროცესია. ATP-ის რაოდენობის შემცირებისას რიბოსომები ჩამოშორდება მარცვლოვან ენდოპლაზმურ ბადეს, პოლისომები განაცდის დისოციაციას მონოსომებად, შედეგად როგორც ულად მცირდება ცილის სინთეზის ინტენსივობა. ეს ცვლილებები ოქსიგენაციის ალკაგენის შემთხვევაში უკუგანვითარებას განიცდის.

7. ჟანგბადის ან გლუკოზის არარსებობისას ხდება ცილების მესამეული სტრუქტურის წარმოქმნის პროცესის დარღვევა ენდოპლაზმურ ბადესა და გოლჯის კომპლექსში. შედეგად ვითარდება ენ. მესამეული სტრუქტურის არმქონე ცილების მიერ გამოწვეული პასუხი.

უჯრედის ქიმიური დაზიანება



სურ. 2-6. ციტოზოლში კალციუმის კონცენტრაციის გაზრდის მიზეზები და შედეგები უჯრედის დაზიანების დროს. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

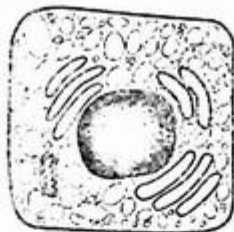
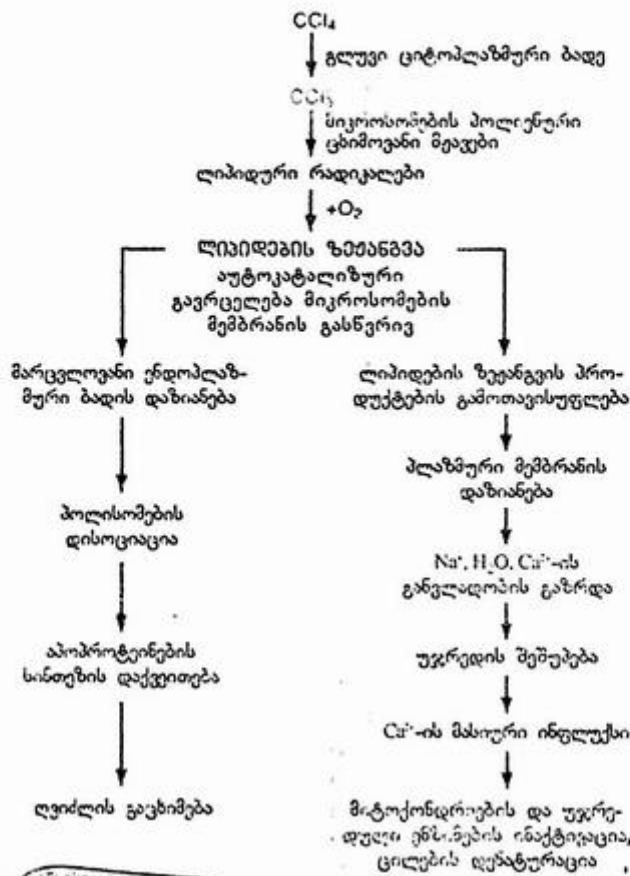
8. უჯრედის დაზიანების საბოლოო ეტაპზე უჯრედში ხდება კალციუმის ინფლუქსი უჯრედგარე სივრციდან, რომელიც გროვდება უჯრედშიდა ორგანელებში. კალციუმი იწვევს მიტოქონდრიების ფუნქციის სრულ შეწყვეტას, ენზიმების ინჰიბიციას, ცილების დენატურაციას. ასევე, ამ სტადიაზე ზიანდება ლიზოსომების მემბრანა, რის შემდეგაც ენზიმები (რნმ-აზები, დნმ-აზები, პროტეაზები, ფოსფატაზები, გლიკოზილაზები და კატეპსინები) გამოთავისუფლდება ციტოპლაზმაში და შლის უჯრედულ კომპონენტებს. საბოლოოდ ვითარდება კოაგულაციური ნეკროზი.

იშემიის შემდეგ სისხლმომარაგების აღდგენისას ვითარდება ე.წ. რეპერფუზიული დაზიანება. ამ დროს წარმოიქმნება დიდი რაოდენობით ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები, რომლებიც განაპირობებს უჯრედთა მემბრანის დაზიანებას. არსებობს მოსაზრება, რომ ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები ძირითადად წარმოიქმნება ნეიტროფილურ ლეიკოციტებში, რომლებიც აღინიშნება იშემიის უბანში რეპერფუზიის დროს.

ქიმიური ნივთიერებები უჯრედის დაზიანებას იწვევს ორი ძირითადი მექანიზმით: 1. ქიმიური ნაერთების ნაწილი. ძირითადად ნყალში ხსნადი ნივთიერებები ანტისიმსივნი ქიმიოთერაპიული მედიკამენტები, ანტიბიოტიკები პირდაპირ მოქმედებს უჯრედულ ორგანელებზე; 2. ზოგიერთი ქიმიური ნივთიერება (წყალში ხსნადი ტოქსინები) ბიოლოგიურად აქტიური არ არის, მაგრამ სამიზნე უჯრედზე მოქმედებისას გარდაიქმნება რეაქტიულ მეტაბოლიტად. ტოქსინების მეტაბოლიზმში მნიშვნელოვანი ენზიმური სისტემაა P-450 ოქსიდაზა, რომელსაც შეიცავს ღვიძლის და სხვა ორგანოების ენდოპლაზმური ბადე. იგი მონაწილეობს ნახშირბადის ტეტრაქლორიდით და აცეტამინოფენით ქიმიური დაზიანების პათოგენეზში.

ნახშირბადის ტეტრაქლორიდი (CCl₄ - carbon tetrachloride) ფართოდ გამოიყენება ქიმიურ ენზიმში P-450-ის მოქმედებით, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ტოქსიური თავისუფალი რადიკალი CCl₃. იგი იწვევს მემბრანულ ფოსფოლიპიდებში შემავალი პოლიენური ცხიმოვანი მუყაების თვითდაჟანგვას, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ორგანული პეროქსიდები (ლიპიდების ზეჟანგვა). ეს რეაქცია აუტოკატალიზურია, ანუ ზეჟანგის რადიკალებისაგან წარმოიქმნება ახალი რადიკალები. საბოლოოდ ზიანდება ენდოპლაზმური ბადე, უჯრედი კარგავს ლიპიდპროტეინების სინთეზის უნარს, რის გამოც გროვდება ლიპიდები და ვითარდება ღვიძლის გაცხიმოვნება. ასევე, ზიანდება მიტოქონდრიები, პლაზმური მემბრანა და ვითარდება უჯრედის პროგრესული შემუშება. შემდეგ ხდება კალციუმის მასიური ინფლუქსი და უჯრედი კვდება (სურ. 2-7).

აცეტამინოფენი (ტაილენოლი) ანალგეზიური საშუალებაა, რომელიც დეტოქსიკაციას განიცდის ღვიძლში. მისი მცირე ნაწილი ციტოქრომ-P-450-ის მოქმედებით გარდაიქმნება ძლიერ ტოქსიურ მეტაბოლიტად, რომელიც ინაქტივაციას განიცდის აღდგენილი გლუტათიონის საშუალებით. ამ მედიკამენტის დიდი დოზით მიღებისას ტოქსიური მეტაბოლიტები გროვდება უჯრედში, კოვალენტურად უკავშირდება ცილებს და ნუკლეინის მუყაებს, გლუტათიონის კონცენტრაცია მცირდება, რაც ზრდის მედიკამენტის ტოქსიურობას და იწვევს ღვიძლის უჯრედების მასიურ ნეკროზს.



სურ. 2-7 ნახშირბადის ტეტრაქლორიდით (CCl₄) გამონვეული ქიმიური დაზიანება. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

თავისუფალი რადიკალებით გამონვეული დაზიანება

ნორმალური ორგანიზმის მეტაბოლიზმი მიმდინარეობს თავისუფალი რადიკალების მონაწილეობით. მათი სიჭარბე იწვევს უჯრედების და ქსოვილების დაზიანებას. თავისუფალ რადიკალებს გარეთა ორბიტაზე აქვს ერთი გაუსყვილებელი ელექტრონი, რის გამოც ისინი ძალიან რეაქტიული, არამდგრადია, რეაქციაში შედის და ჟანგავს ცილებს, ცხიმებს, ნახშირწყლებს და ნუკლეინის მჟავებს. ამ პროცესს ჟანგვითი სტრესი ეწოდება. უჯრედში ჭარბი რაოდენობით თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნა ხდება: 1. გამოსხივების (მაგალითად, ულტრაიისფერი, რენტგენის) ზემოქმედებით; 2. ნორმალური მეტაბოლური პროცესების დროს მიმდინარე ჟანგვითი რეაქციების გაძლიერებით; 3. ეგზოგენური ქიმიური ნივთიერებების ან მედიკამენტების მეტაბოლიზმის პროცესში; 4. ანთებითი პროცესის დროს; 5. იშემიის შემდგომ სისხლმომარაგების აღდგენისას, ე.წ. რეპერფუზიული დაზიანების დროს.

ყველაზე მნიშვნელოვანია ჟანგბადის და აზოტის თავისუფალი რადიკალები. აქ განვიხილავთ ჟანგბადის თავისუფალ რადიკალებს, აზოტის ოქსიდს და მისგან წარმოქმნილი თავისუფალი რადიკალები კი განვიხილავთ V თავში.

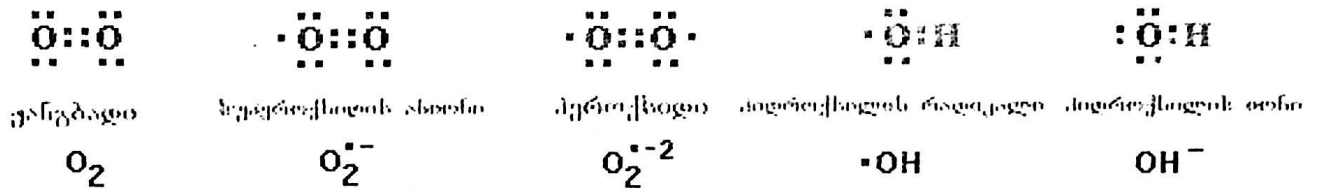
ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალებია: სუპეროქსიდის (ზეჟანგის) ანიონი (O₂⁻), წყალბადის ზეჟანგი (H₂O₂) და ჰიდროქსილის რადიკალები (-OH) (სურ. 2-8).

სუპეროქსიდი წარმოიქმნება თვითდაჟანგვის პროცესში მიტოქონდრიუმში ან ციტოპლაზმური ენზიმების (NADPH ოქსიდაზა, ქსანთინოქსიდაზა, ციტოქრომ-P-450 და სხვ.) ზემოქმედებით. იგი ინაქტივაციას განიცდის სპონტანურად ან ენზიმ სუპეროქსიდდისმუტაზას (SOD - superoxide dismutase) საშუალებით, რის შედეგადაც წარმოიქმნება H₂O₂. H₂O₂ შეიძლება წარმოიქმნეს, ასევე, პეროქსისომული ოქსიდაზების ზემოქმედებით (პეროქსისომები კატალაზას შემცველი უჯრედშიდა ორგანოებია). ჰიდროქსილის რადიკალები წარმოიქმნება წყლის ჰიდროლიზით მაიონიზებული რადიაციის და წყალბადის ზეჟანგის ლითონებთან (რკინა, სპილენძი) ურთიერთქმედების საშუალებით.

თავისუფალი რადიკალები უჯრედში იწვევს შემდეგი სახის ცვლილებებს: 1. მემბრანული ლიპიდების ზეზანება, რაც გულისხმობს უხსნად ცხიმოვან მჟავებში ნახშირბადის ატომებს შორის ორმაგი ბმების დაჟანგვას; 2. ცილების ჟანგვითი მოდიფიკაცია, ანუ ლაბილური ამინომჟავების (მეთიონინი, პისტიდინი, ცისტეინი, ლიზინი) გვერდითი ჯაჭვების დაჟანგვა, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ცილათაშორისი ჯვარედინი ბმები და ცილის პოლიმეტიდური ჯაჭვები ფრაგმენტაციას განიცდის; 3. დნმ-ის დაზიანება მოიცავს როგორც ბირთვული, ისე მიტოქონდრიული დნმ-ის ძაფების განწყვეტას.

ანტიოქსიდანტური სისტემა. სისხლის პლაზმა, ორგანიზმის სითხეები და უჯრედები ხასიათდება ანტიოქსიდანტური მოქმედებით, ანუ მათი საშუალებით ხდება თავისუფალი რადიკალების ინაქტივაცია. ეს ანტიოქსიდანტებია: 1. პირველადი ანტიოქსიდანტური სისტემა, რომელსაც მიეკუთვნება: შრატის ცილა ცერულო-

ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები (• აქტიურად რეაქტიური ელექტრონები)



სურ. 2-8. ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები.

პლაზმინი (ანუ ფეროქსიდაზა), რომელიც უკავშირდება რკინისა და სპილენძის იონებს, რის შემდეგაც ისინი ვეღარ მონაწილეობენ თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნაში; ენზიმი სუპეროქსიდდისმუტაზა (SOD - superoxide dismutase) შეიცავს სპილენძს, თუთიას და იწვევს O_2^- -ის ინაქტივაციას; ენზიმები: კატალაზა და გლუტათიონპეროქსიდაზა იწვევენ H_2O_2 -ის ინაქტივაციას; 2. მეორადი ანტიოქსიდანტური სისტემა მოიცავს ნივთიერებებს, რომლებიც აინჰიბირებს წარმოქმნილი თავისუფალი რადიკალების სხვადასხვა მოლეკულასთან ურთიერთქმედებას. ეს ნივთიერებებია: ვიტამინი E, ვიტამინი C, ბეტაკაროტინი, შარდის მჟავა, ბილირუბინი, ალბუმინი; 3. მესამეული ანტიოქსიდანტური სისტემა მოიცავს მოლეკულებს, რომელთა საშუალებითაც ხდება თავისუფალი რადიკალების მიერ დაზიანებული მოლეკულების რეპარაცია. ესენია დნმ-ის რეპარაციაში მონაწილე ენზიმები.

ვირუსული დაზიანება

მოქმედების მექანიზმის მიხედვით, ვირუსული ინფექციები შეიძლება დაიყოს ციტოციდურ (ციტოტოქსიურ), პერსისტირებად და ონკოგენურ ინფექციებად.

ციტოციდური ვირუსული ინფექციები. ციტოციდური ვირუსების მიერ გამოწვეული ინფექციები ხასიათდება შემდეგი ცვლილებებით:

მორფოლოგიური ცვლილებები. ვირუსის დაინფიცირების შედეგად უჯრედის მორფოლოგიური ცვლილებებს ვირუსის ციტოპათიური ეფექტი ეწოდება, რომელიც მოიცავს: 1. უჯრედის კონტურების მომრგვალება აღინიშნება მრავალი ვირუსული ინფექციის დროს; 2. ჩანართი სხეულების წარმოქმნა ციტოპლაზმაში (პერპესული

ინფექციის, წითელას დროს) ან ბირთვში (ადენოვირუსული და პერპესული ინფექციების დროს); 3. სინციტიუმის (პოლიკარიოციტების, გიგანტური მრავალბირთვიანი უჯრედების) წარმოქმნა. სინციტიუმი შეიცავს დიდი ზომის ციტოპლაზმას და დიდი რაოდენობით ბირთვებს (ბერძნ. poly - მრავალი, karyon - ბირთვი). იგი წარმოიქმნება დაინფიცირებული უჯრედების შერწყმის შედეგად. სავარაუდოა, რომ უჯრედთა შერწყმა განაპირობებს, ასევე, ვირუსის გავრცელებას ერთი უჯრედიდან მეორეში. გიგანტური მრავალბირთვიანი უჯრედები აღინიშნება, მაგალითად, მარტივი პერპესის ვირუსით გამოწვეული ინფექციის დროს; 4. ციტოლიზი, რომელიც გამოიხატება უჯრედის ან მისი კომპონენტების დაშლაში. მაგალითად, ადამიანის პაპილომავირუსით გამოწვეული ინფექციის დროს ბრტყელ ეპითელიოციტებში ბირთვის ირგვლივ ვლინდება ციტოპლაზმის ლიზისის ზონა, ე.წ. პერინუკლეური სიცარიელე, რის გამოც ვირუსით დაინფიცირებულ უჯრედებს კოილოციტები (ბერძნ. koilos - ღრუ) ეწოდება და მათ გამოვლენას ემყარება პაპილომავირუსული ინფექციის დიაგნოსტიკა ციტოლოგიურ მასალაში.

ფუნქციური ცვლილებები: 1. ფუნქციის დარღვევა. ვირუსის დაკავშირება უჯრედის მემბრანასთან, მისი რეპლიკაცია ბირთვში და ვირუსული ცილების სინთეზი იწვევს დაინფიცირებული უჯრედის ფიზიოლოგიური ფუნქციის შეცვლას; 2. ბიოქიმიური ცვლილებები. მრავალი ვირუსი აინჰიბირებს უჯრედში მაკრომოლეკულების (დნმ, რნმ, ცილების) სინთეზს, ტრანსკრიპციულ აქტივობას, ცილათაშორის ურთიერთქმედებას; 3. გენოტოქსიური ეფექტები. ვირუსით დაინფიცირებულ უჯრედში აღინიშნება ქრომოსომების განწყვეტა, ფრაგმენტაცია, რეორგანიზაცია, რაოდენობრივი ცვლილებები; 4. ბიოლოგიური ეფექტები. ვირუსის სპე-

ციფიკური ცილები იწვევენ უჯრედის ანტიგენური თვისებების, ფორმის, არდის იკავსებურებების შეცვლას.

პერსისტირებად ვირუსული ინფექციები. ზოგიერთი ვირუსი აპეციფიკურ უჯრედებში რჩება დიდი ხნის განმავლობაში. მათ მიეკუთვნება შემდეგი ინფექციები: 1. ლატენტური ინფექცია გარკვეული დროის განმავლობაში ხასიათდება ვირუსის გენომის სინთეზის ექსპრესიით, შემდეგ განიცდის რეაქტივაციას და იწვევს მწვავე ვირუსულ დაზიანებას. მაგალითად, ციტომეგალოვირუსი, მარტივი ჰერპესის ვირუსი, ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი; 2. ქრონიკული ინფექციის დროს უჯრედული ცვლილებები იგივეა, რაც მწვავე ციტოციდური ინფექციების დროს, იმ განსხვავებით, რომ ვირუსის რეპლიკაცია ნელა მიმდინარეობს. მაგალითად, რეტროვირუსები, ჰერპესის ვირუსი და სხვა; 3. ნელი ინფექციების დროს ინკუბაციური პერიოდი გახანგრძლივებულია, დაინფიცირებული უჯრედები არ ხასიათდება მნიშვნელოვანი მორფოლოგიური ან ფუნქციური ცვლილებებით. იგი შეიძლება გაგრძელდეს წლების განმავლობაში და საბოლოოდ იწვევს ქსოვილის ვრცელ დაზიანებას და დაავადების განვითარებას, მაგალითად, პოლიომავირუსები.

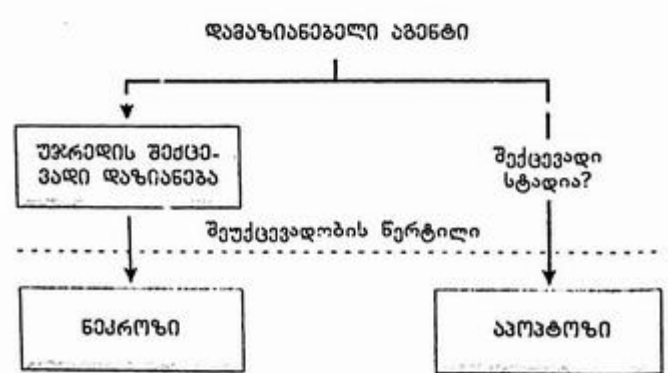
ონკოგენული ვირუსული ინფექციები. როგორც დნმ-, ისე რნმ-ვირუსებმა შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედის ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია. დნმ-შემცველი ონკოგენური ვირუსები ხშირად ციტოციდური ეფექტიანად ხასიათდება. უჯრედის ტრანსფორმაცია მოიცავს ორ ეტაპს: თავდაპირველად უჯრედი იძენს უონტროლო გაყოფის უნარს (იმორტალიზაცია), შემდეგ კი მასში ვითარდება გენეტიკური ცვლილებები, რაც განაპირობებს სიმსივნის განვითარებას. უჯრედის ონკოგენური ტრანსფორმაცია ხდება ორი გზით: 1. უჯრედში წარმოიქმნება და ვლინდება ენ. ონკოგენები (ანუ სიმსივნის გამომწვევი გენები); 2. ონკოგენური ვირუსი ცვლის უჯრედული გენების ექსპრესიას და ან ნუკლეოტიდურ თანმიმდევრობას. ავთვისებიან უჯრედში ზოგჯერ ვირუსული გენომის სეგმენტები (ან სეგმენტები) შენარჩუნებული არ არის.

უჯრედის დაზიანების მორფოლოგია

უჯრედის დაზიანება პირობითად შეიძლება დაიყოს შექცევად და შეუქცევად დაზიანებად. შექცევადი დაზიანება. დასაწყისში დაზიანება მოიცავს ისეთ ფუნქციურ და მორფოლოგიურ ცვლილებებს, რომლებიც დამაზიანებელი ფაქტორის მოცილების შემდეგ უკუგანვითარებას განიცდის, ანუ დაზიანება შექცევადია (სურ. 2-9). წარსულში არალეტალური დაზიანებით გამოწვეულ მორფოლოგიურ ცვლილებებს დეგენერაცია ეწოდებოდა, დღეისათვის კი ის აღინიშნება შექცევადი დაზიანების საბუნოდებით. შექცევადი დაზიანების დროს სინათლური მიკროსკოპით ვლინდება ორი ძირითადი ცვლილება:

1. უჯრედის შემუქება უჯრედის დაზიანების თიქქის ყველა ფორმის პირველი გამოვლინებაა. მისი შეფასება სინათლური მიკროსკოპით ძნელია. იგი შეიძლება უფრო გამოხატული იყოს მაკროსკოპულად, როდესაც ორგანოს მოცულობა გაზრდილია. ელექტრონული მიკროსკოპით ციტოპლაზმაში ვლინდება შემდეგი ულტრასტრუქტურული ცვლილებები: ა) პლაზმური მემბრანის დაზიანება გამოიხატება ბუშტუკების არსებობით, მიკროხაოების გაქრობით, მიელინის ფიგურების წარმოქმნით, უჯრედშორისი კავშირების დარღვევით; ბ) მიტოქონდრიების ცვლილებები: შემუქება, კრიპტების გაიშვითება, ფოსფოლიპიდების შემცველი ამორფული წარმონაქმნების გაჩენა; გ) ენდოპლაზმური ბადის დილატაცია რიბოსომების მოცილებით და დეზაგრეგაციით, ასევე, მცირე ზომის ნათელი ვაკუოლები, რომლებიც წარმოადგენს ენდოპლაზმური ბადის გაბერილ და შემოსაზღვრულ ან სეკვესტრირებულ სეგმენტებს. ამ სურათს ზოგჯერ პიდროპულ ცვლილებებს, ანუ ვაკუოლურ დეგენერაციას უწოდებენ; დ) ბირთვის ცვლილებები გამოიხატება მარცვლოვანი და ფიბრილური ელემენტების დეზაგრეგაციაში.

2. გაცხიმოვნება ვლინდება ციტოპლაზმაში მცირე ან დიდი ზომის ლიპიდური ვაკუოლების გაჩენით და გვხვდება პიპოქსიური და ტოქსიური დაზიანების სხვადასხვა ფორმის



სურ. 2-9. უჯრედის დაზიანება და სიკვდილი. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

დროს. იგი ძირითადად ვითარდება იმ უჯრედებში, რომლებშიც მიმდინარეობს ცხიმების მეტაბოლიზმი (ჰეპატოციტები და მიოკარდიოციტები).

შეუქცევადი დაზიანება. დამაზიანებელი ფაქტორის პერსისტენციისას შექცევადი დაზიანება თანდათან ხდება შეუქცევადი, რაც ნიშნავს უჯრედთა ისეთ მორფოფუნქციურ ცვლილებებს, რომელთა უკუგანვითარება შეუძლებელია და უჯრედი კვდება (განიცდის ნეკროზს). არსებობს მოსაზრება, რომ შეუქცევადობას განსაზღვრავს უჯრედგარე სიერციდან ციტოზოლში კალციუმის ინფლუქსი. ბიოქიმიური ცვლილებები, რომლებიც განსაზღვრავს შეუქცევადი ცვლილებების განვითარებას, სრულად ცნობილი არ არის (სურ. 2-10).

უჯრედის სიკვდილი

უჯრედის სიკვდილი შესაძლებელია ორი გზით: ნეკროზი და აპოპტოზი.

ნეკროზი ვითარდება უჯრედის შეუქცევადი დაზიანების შედეგად. *მორფოლოგიურად* ნეკროზული უჯრედები ხასიათდება ეოზინოფილით. უჯრედს შეიძლება ჰქონდეს მინისებური, პომოგენური სტრუქტურა, რაც ძირითადად განპირობებულია გლიკოგენის დაკარგვით. ენზიმების მიერ ციტოპლაზმური ორგანოების დაშლისას ციტოპლაზმა ვაკუოლიზებულია. შეიძლება მოხდეს მკვდარი უჯრედის კალციფიკაცია. ელექტრონული მიკროსკოპიით ნეკროზულ უჯრედს ახასიათებს ციტოპლაზმური ორგანოების ნეკროზის მთლიანობის დარღვევა, მიტოქონდრიების ძლიერი დილატაცია, რომლებიც შეიცავს დიდი ზომის ამორფულ ნარმოწაქმნებს, ინტრაციტოპლაზმური მიელინის ფიგურები, ამორფული დეტრიტი, რაც ნარმოადგენს დენატურირებულ ცილებს.

ბირთვის ცვლილებები ვლინდება სამი სახით: 1. კარიოპიკნოზი ნიშნავს ბირთვის შეჭმუხვნას და ბაზოფილიის გაზრდას, დნმ განიცდის კონდენსაციას სოლიდური, შეჭმუხნული ბაზოფილური მასის ნარმოქმნით; 2. კარიორექსისის დროს პიკნოზური ან ნაწილობრივ პიკნოზური ბირთვი განიცდის ფრაგმენტაციას; 3. კარიოლიზისი (ბირთვის გაღობა) ნიშნავს ქრომატინის ბაზოფილიის გაქრობას დნმ-აზური აქტივობის შედეგად.

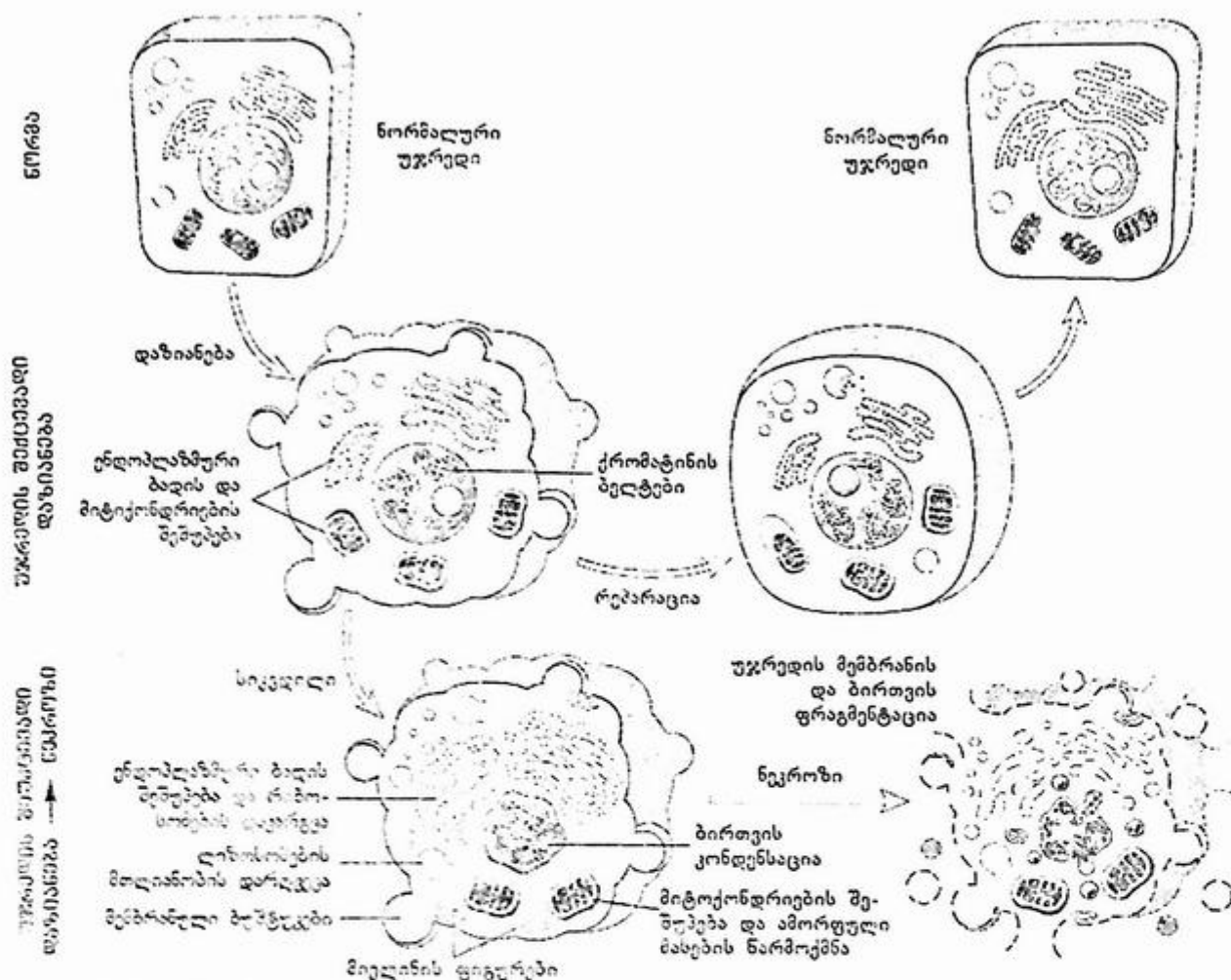
არჩევნ ნეკროზის ორ ძირითად ტიპს: 1. კოაგულაციური ნეკროზი (ანუ მშრალი ნეკროზი) ვითარდება ცილების დენატურაციის შედეგად. კოაგულაციური ნეკროზის დროს უჯრედშიდა აღიდობის შემდგომი გაზრდა იწვევს არა მარტო სტრუქტურულ ცილების, არ მედ ენზი-

მური ცილების დენატურაციასაც, რაც აფერხებს უჯრედის ლიზისს. კოაგულაციური ნეკროზი ვითარდება იშემიის შედეგად ყველა ქსოვილში, თავის ტვინის გარდა. კოაგულაციური ნეკროზის სპეციფიკური სახეებია: ა) ტერმინი განგრენული ნეკროზი ძირითადად გამოიყენება ქირურგიულ კლინიკურ პრაქტიკაში, ქვემო კიდურების იშემიური (კოაგულაციური) ნეკროზის აღსანიშნავად; ბ) კაზეოზური ნეკროზი ვითარდება ტუბერკულოზური ინფექციის დროს ე.წ. ტუბერკულოზური გრანულომის ცენტრში. ტერმინი „კაზეოზური“ დაკავშირებულია ნეკროზის უბნის მაკროსკოპულ სურათთან (თეთრი და ხაჭოსებრი); 2. კოლიკვაციური ნეკროზი (ანუ სველი ნეკროზი) წარმოადგენს ენზიმების საშუალებით უჯრედის დაშლის შედეგს. ენზიმები გამოთავისუფლდება მკვდარი უჯრედების ლიზოსომებიდან (ე.წ. აუტოლიზი) ან სისხლში-ლებიდან ემიგრირებული ლეიკოციტების ლიზოსომებიდან (ე.წ. ჰეტეროლიზი). კოლიკვაციური ნეკროზი ძირითადად დამახასიათებელია ბაქტერიული ინფექციებისათვის. თავის ტვინის იშემიის შედეგად ვითარდება კოლიკვაციური (და არა კოაგულაციური) ნეკროზი, თავის ტვინის ქსოვილში წყლის მაღალი შემცველობის გამო (სურ. 2-11).

ცხიმოვანი ნეკროზი წარმოადგენს ნეკროზის სპეციფიკურ სახეს და ვითარდება ცხიმოვანი ქსოვილის ლოკალური დესტრუქციის შედეგად, მაგალითად, ე.წ. პანკრეასის მწვავე ნეკროზის დროს, როდესაც პანკრეასის გააქტივებული ენზიმები შლის ცხიმოვან უჯრედებს. ჰისტოლოგიურად ცხიმოვანი ნეკროზი ვლინდება ნეკროზული ცხიმოვანი უჯრედების კერების სახით, რომელთაც აქვს ნაშლილი კონტურები, ასევე, აღინიშნება ანთებითი რეაქციით გარემოცული კალციუმის ბაზოფილური დეპოზიტები.

ნეკროზული უჯრედები და მათი დეტრიტი განიცდის ენზიმურ დაშლას და ფრაგმენტაციას ლეიკოციტების საშუალებით. თუ ნეკროზული უჯრედები და უჯრედული დეტრიტი არ განიცდის სრულ დაშლას და რეაბსორბციას, მათში ილექება კალციუმის მარილები და სხვა მინერალები, რასაც ეწოდება დისტროფიული კალციფიკაცია (იხ. ქვევით).

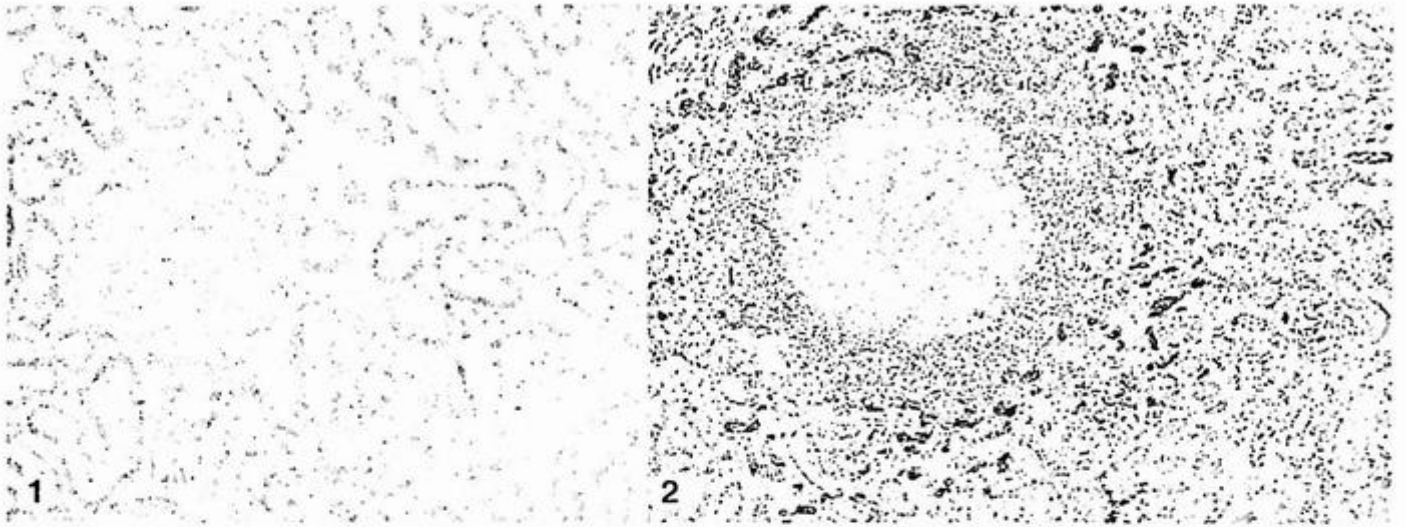
აპოპტოზი (ბერძნ. apoptosis - ფოთოლცვენა) არის უჯრედის გენეტიკურად პროგრამირებული სიკვდილი. აპოპტოზი ვლინდება როგორც ფიზიოლოგიური, ისე პათოლოგიური პროცესების დროს: 1. უჯრედთა პროგრამირებული სიკვდილი ემბრიოგენეზში: იმპლანტაციის, ორგანოგენეზის, ინვოლუციის და მეტამორფოზის პროცესში. ემბრიოგენეზში აპოპტოზის მექანიზმი უცნობია; 2. პორმონებზე დამოკიდებუ-



სურ. 2-10. ნორმალური უჯრედის, შექცევადი და შეუქცევადი დაზიანების სქემატური გამოსახულება. (Robbins and Couran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

და ინვოლუცია მოზრდილებში, მაგალითად, ენდომეტრიუმის ჩამოფცქვანა მენსტრუაციის ფაზაში, საკვერცხის ფოლიკულების ატრეზია მენოპაუზაში, მოლაქტაცია სარძევე ჯირკვლის რეგრესია ბავშვის ძუძუთი კვების შეწყვეტის შემდეგ, პროსტატის ატროფია კასტრაციის შემდეგ; 3. უჯრედთა რაოდენობის შემცირება მოპროლიფერაციე უჯრედთა პოპულაციაში, მაგალითად, ნაწლავის კრიპტების ეპითელიუმში, რის საფუძველზეც ხდება მათი მუდმივი რაოდენობის შენარჩუნება; 4. აუტორეგულირებადი ლიმფოციტების ელიმინაცია პერიფერიული სისხლიდან (Fas რეცეპტორებით გაშუალებული აპოპტოზი. იხ. ქვევით); 5. სიმსივნური და ვირუსით დაინფიცირებული უჯრედების სიკვდილი ციტოტოქსიური T ლიმფოციტების მიერ; 6. სხვადასხვა დამაზიანებელი ფაქტორის (გამოსხივე-

ბა, მაღალი ტემპერატურა, პიპოქსია) დაბალი დოზით ზემოქმედებისას ვითარდება აპოპტოზი, ხოლო იმავე ფაქტორების ძლიერი ზემოქმედება იწვევს ნეკროზს. მნიშვნელოვანია ენდოპლამური ბადის დაზიანება, რის შედეგადაც მესამეული სტრუქტურის არმქონე ცილების დაგროვება იწვევს აპოპტოზის დაწყებას; 7. უჯრედთა დაზიანება ვირუსული ინფექციების დროს, მაგალითად, ვირუსული ჰეპატიტის დროს ინფიცირებული უჯრედების სიკვდილი ხდება უპირატესად აპოპტოზის საშუალებით. აპოპტოზური უჯრედების ფრაგმენტები ღვიძლში ცნობილია Councilman-ის სხეულების სახელწოდებით; 8. პარენქიმული ორგანოების პათოლოგიური ატროფია სადინრების ობსტრუქციის შემდეგ, მაგალითად, პანკრეასში, ყბაყურა ჯირკვალში და თირკმლებში; 9. სიმ-



სურ. 2-11. კოაგულაციური და კოლიკვაციური ნეკროზი. 1. თირკმლის ინფარქტი, კოაგულაციური ნეკროზი, უჯრედები დაშლილია, მაგრამ გორგლების და მილაკების ძირითადი კონტურები შენარჩუნებულია; 2. კოლიკვაციური ნეკროზის უბანი თირკმელში, რომელიც გამოწვეულია სოკოვანი ინფექციით. ნეკროზის უბანი შეიცავს ლეიკოციტებს და უჯრედულ დეტრიტს, რაც ქმნის თირკმლის აბსცესს და იწვევს ნორმალური სტრუქტურის დარღვევას. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

სივნიური უჯრედების სიკვდილი როგორც სიმსივნის რეგრესიის დროს, ისე აქტიურად მზარდ სიმსივნეებში.

ბიოქიმიური ცვლილებები აპოპტოზის დროს გამოიხატება შემდეგში: 1. ცილების დაშლა. მოიცავს სპეციფიკური ენზიმების, ცისტეინპროტეაზების, აქტივაციას, რომლებსაც კასპაზები ეწოდება; 2. დნმ-ის დაშლა სპეციფიკურია და მოიცავს 5000-30000 წყვილი ფუძის შემცველი ფრაგმენტების წარმოქმნას, რის შემდეგაც კალციუმზე და მაგნიუმზე დამოკიდებული ენდონუკლეაზების საშუალებით ხდება დნმ-ის ნუკლეოსომათაშორისი დაშლა ოლიგონუკლეოსომების წარმოქმნით (180-200 წყვილი ფუძის შემცველობით). დნმ-ის ფრაგმენტაცია იწვევს ქრომატინის კონდენსაციას; 3. აპოპტოზური სხეულების ფაგოციტოზი. ნორმაში უჯრედულ მემბრანას ახასითებს ფოსფოლიპიდების ასიმეტრია: მემბრანის შიგნითა მხარეს არის ანიონური ფოსფოლიპიდები: ფოსფატიდილსერინი და ფოსფატიდილეთანოლამინი, მემბრანის გარეთ კი ფოსფატიდილქოლინი. ნორმალურ უჯრედებში ასიმეტრიას ინარჩუნებს ენზიმი ATP-დამოკიდებული ტრანსლოკაზა. აპოპტოზის დროს ამ ენზიმის ინაქტივაცია იწვევს ფოსფატიდილსერინის ტრანსლოკაციას უჯრედის ზედაპირზე, რომელსაც უკავშირდება მაკროფაგები

აპოპტოზის მექანიზმი ძირითადად შესწავლილია ნემატოდა *Caenorhabditis elegans*-ზე, რო-

მელშიც მოხდა აპოპტოზში მონაწილე სპეციფიკური გენების, ე.წ. *ced* გენების (*cell death* – უჯრედის სიკვდილი) იდენტიფიკაცია. შემდეგ კი დადგინდა ძუძუმწოვრებში მათი ჰომოლოგიური გენების არსებობა. აპოპტოზის პროცესი შეიძლება დაიწყოს სანჯის (ინიციაციის) და შესრულების ფაზებად. ინიციაციის ფაზაში აქტივდება სპეციფიკური ენზიმები, კასპაზები, ხოლო შესრულების ფაზაში ეს ენზიმები იწვევს უჯრედის სიკვდილს.

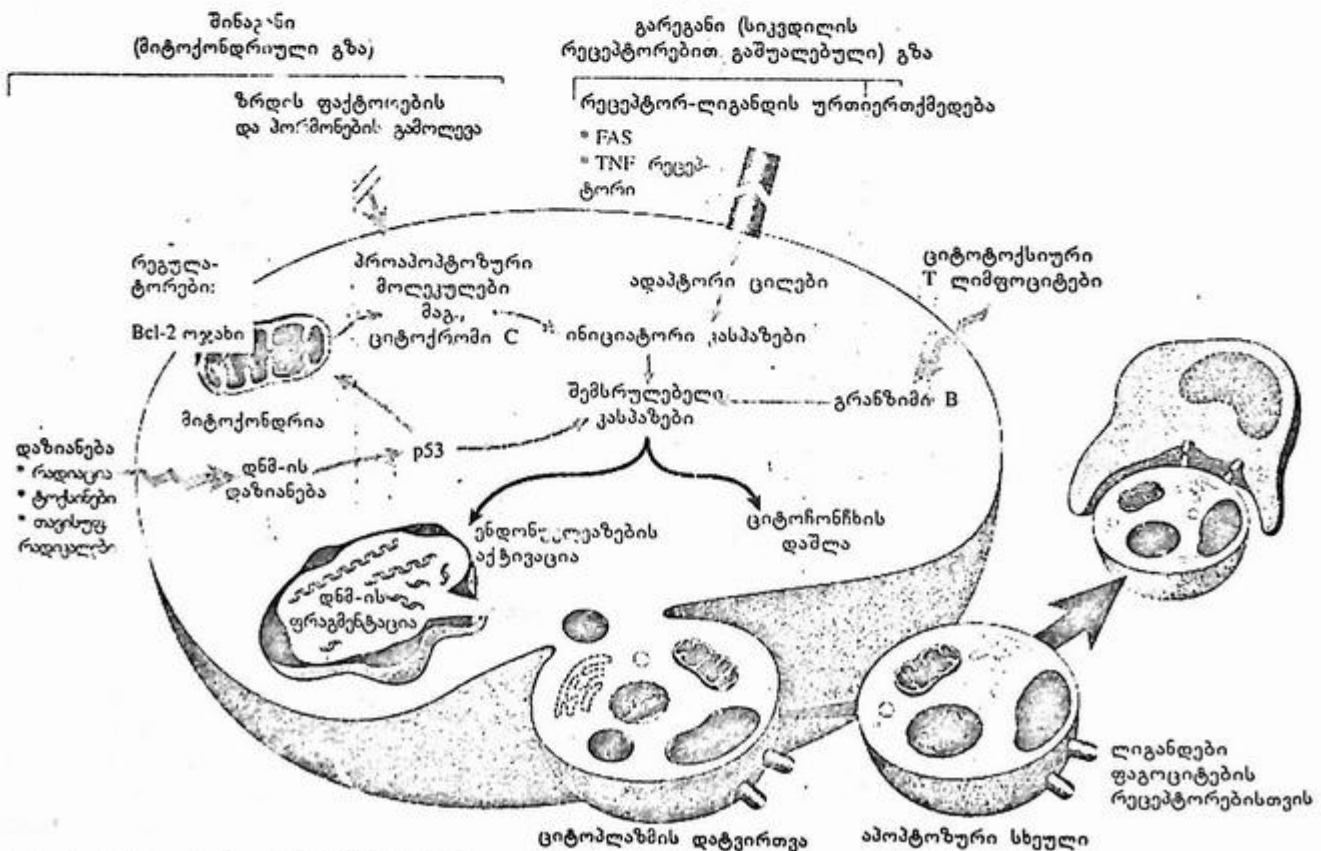
ინიციაციის ფაზა. აპოპტოზის ინიციაცია ხდება გარეგანი, ანუ რეცეპტორებით გაშუალებული და შინაგანი, ანუ მიტოქონდრიული გზის საშუალებით. ორივე გზის აქტივაციის საბოლოო შედეგია კასპაზების აქტივაცია.

აპოპტოზის გარეგანი, ანუ სიკვდილის რეცეპტორებით გაშუალებული გზა აქტივდება უჯრედის ზედაპირზე არსებული რეცეპტორების საშუალებით. სიკვდილის რეცეპტორები შედის სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის (TNF - tumor necrosis factor) რეცეპტორების ოჯახში, რომლებიც შეიცავს ცილათაშორის ურთიერთქმედებაში მონაწილე ინტრაციტოპლაზმურ დომენს, ე.წ. სიკვდილის დომენს (DD - death domain). სიკვდილის რეცეპტორებიდან ყველაზე უკეთ შესწავლილია I ტიპის TNF რეცეპტორი (TNFR1 - type I TNF receptor) და Fas რეცეპტორი (CD95). Fas რეცეპტორთან Fas ლიგანდის (FasL - Fas ligand) დაკავშირებისას Fas რეცეპტორის სამი ან მეტი

მოლეკულა უახლოვდება ერთმანეთს, მათი ციტოპლაზმური სიკვდილის დომენები წარმოქმნის დამაკავშირებელ უბნებს ციტოპლაზმაში არსებული ადაპტორი ცილისათვის, რომელიც, ასევე, შეიცავს სიკვდილის დომენს და ეწოდება Fas-თან ასოცირებული სიკვდილის დომენის (FADD - Fas-associated death domain) შემცველი ცილა. სიკვდილის რეცეპტორებთან დაკავშირებული FADD სიკვდილის დომენის საშუალებით უკავშირდება კასპაზა-8-ის (ადამიანებში კასპაზა-10-ის) არააქტიურ ფორმას. კასპაზა-8-ის მოლეკულები უახლოვდება და შლის ერთმანეთს გააქტივებული კასპაზა-8-ის წარმოქმნით. შემდეგ ეს ენზიმი რთავს კასპაზების კასკადს (სურ. 2-12).

TNF უკავშირდება TNFR1-ს და იწვევს მის დაკავშირებას ადაპტორ ცილასთან, ანუ ე.წ. TNF რეცეპტორთან ასოცირებული სიკვდილის დომენის შემცველ ცილასთან (TRADD - TNF receptor-associated death domain containing protein). შემდეგ TRADD უკავშირდება FADD-ს და აპოპტოზს იწვევს კასპაზების აქტივაციის გზით, Fas-FasL გზის შესაბამისად. TRADD-ის გარდა,

TNFR1 შეიძლება დაუკავშირდეს სხვა ადაპტორ ცილებს, ე.წ. TNF რეცეპტორებთან ასოცირებულ ფაქტორებს (TRAFs - TNF receptor associated factors), რაც იწვევს მნიშვნელოვანი ტრანსკრიპციის ფაქტორის, ბირთვული ფაქტორი κB-ის (NF-κB - nuclear factor-κB) აქტივაციას. NF-κB-ის აქტივაცია განპირობებულია TRAFs-ის მიერ NF-κB-ის ინჰიბიტორის (IκB - inhibitor of NF-κB) დაშლით. ამრიგად, TNF-ს უჯრედზე გააჩნია ორი საპირისპირო ეფექტი: იწვევს მის აპოპტოზს ან სიცოცხლისუნარიანობის შენარჩუნებას (დნმ-ის ტრანსკრიპციის გაძლიერების გამო). რა განსაზღვრავს TNFR1-ის დაკავშირებას TRADD-თან ან TRAF-თან, უცნობია. აპოპტოზის ამ გზის ინჰიბიტორი შეიძლება მოხდეს FLIP (FLICE inhibitory protein) ცილის საშუალებით, რომელიც უკავშირდება კასპაზა-8-ს, მაგრამ მის დაშლას ვერ იწვევს, რადგან ენზიმური მოქმედება არ გააჩნია. ზოგიერთი ვირუსი და ნორმალური უჯრედები წარმოქმნიან FLIP ცილას, რაც განაპირობებს მათ რეზისტენტობას Fas-ით გაშუალებული აპოპტოზისადმი.



სურ. 2-12 აპოპტოზის მექანიზმები. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

აპოპტოზის შინაგანი, ანუ ციტოქონდრიული გზა აქტივდება მითოქონდრიების განვლადობის გაზრდის და ციტოპლაზმაში პროაპოპტოზური მოლეკულების გამოთავისუფლების შედეგად, სიკვდილის რეცეპტორების მოწვევების გარეშე. აპოპტოზის მითოქონდრიულ გზაში მონაწილეობს მითოქონდრიების მემბრანაში არსებული Bcl-2 ცილების ოჯახი (Bcl-2 ცილა C. elegans-ის Ced-9-ის ჰომოლოგიურია). ეს ოჯახი შეიცავს 20-მდე წევრს, რომელთა ნაწილი ხასიათდება პროაპოპტოზური, ნაწილი კი ანტიაპოპტოზური მოქმედებით. ანტიაპოპტოზური ცილებს შორის ყველაზე მნიშვნელოვანია Bcl-2 და Bcl-x, ხოლო პროაპოპტოზურ ცილებს შორის Bak, Bax, Bim. ანტიაპოპტოზური ცილები ნორმაში შედის მითოქონდრიულ მემბრანებში და ციტოპლაზმაში. ზრდის ფაქტორების მოქმედების შეწყვეტის ან უჯრედზე დამაზიანებელი ფაქტორების ზემოქმედებისას, Bcl-2 და/ან Bcl-x ჩამოშორდება მითოქონდრიულ მემბრანას და იცვლება Bak, Bax და Bim-ით. Bcl-2 და/ან Bcl-x-ის დონის გაზრდისას მითოქონდრიების მემბრანის განვლადობა იზრდება და მითოქონდრიიდან ციტოპლაზმაში გადადის შემდეგი ცილები: 1. ციტოქრომი C, რომელიც ციტოზოლში უკავშირდება ენ. აპოპტოზის გამააქტივებელ ფაქტორ 1-ს (Apaf-1 - apoptosis activating factor-1, C. elegans-ის Ced-4-ის ჰომოლოგიურია, და წარმოქმნილი კომპლექსი აქტივებს კასპაზა-9-ს. (Bcl-2 და Bcl-x-ს შეუძლია Apaf-1-ის პირდაპირი აქტივაცია); 2. აპოპტოზის გამომწვევი ფაქტორი (AIF - apoptosis inducing factor) ციტოპლაზმაში უკავშირდება აპოპტოზის ინჰიბიტორებს, რომლებიც ნორმაში აინჰიბირებს კასპაზებს. საბოლოოდ იწყება კასპაზების კასკადის აქტივაცია. აპოპტოზის შინაგან გზაში მნიშვნელოვანია წონასწორობა პროაპოპტოზურ და ანტიაპოპტოზურ მოლეკულებს შორის, რაც არეგულირებს მითოქონდრიების მემბრანის განვლადობას (სურ. 2-12).

შესრულების ფაზა. აპოპტოზის უკანასკნელი ფაზა გაშუალებულია პროტეოლიზური კასკადით. პროტეაზები (კასპაზები) წარმოადგენს C. elegans-ის Ced-3-ის ჰომოლოგიურ მოლეკულებს. ტერმინი კასპაზა (caspase) ემყარება ამ ოჯახის ენზიმების ორ თვისებას: „c“ აღნიშნავს ცისტეინპროტეაზას (ე.ი. ენზიმის აქტიური უბანი შეიცავს ცისტეინს), ხოლო „aspase“ აღნიშნავს ამ ენზიმების უნიკალურ თვისებას, დაიშალოს ასპარტატის ნაშთების უბანში. დღეისათვის კასპაზების ოჯახში შედის 10-ზე მეტი წევრი, რომლებიც ფუნქციის მიხედვით იყოფა ინიციატორ და შემსრულებელ კასპაზებად. ინიციატორი კასპაზებია: კასპაზა-8 და კასპაზა-9. შემსრულებელი კასპაზებია კასპაზა-3, კასპაზა-6 და სხვ.

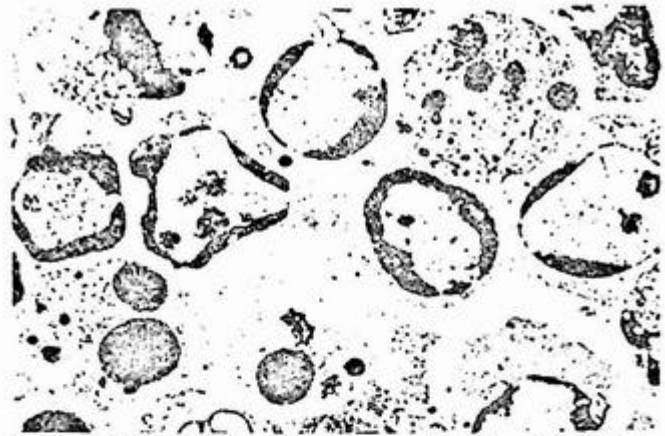
კასპაზები უჯრედში არსებობს არააქტიური პროენზიმების, ანუ ზიმოგენების სახით. აპოპტოზში მონაწილეობისათვის მათ უნდა განიცადონ აქტივაცია. კასპაზები შეიცავს დაშლის უბნებს, რომლებიც განიცდის ჰიდროლიზს არა მხოლოდ სხვა კასპაზების მიერ, არამედ აუტოკატალიზურადაც. ინიციატორი კასპაზების დაშლისას წარმოიქმნება მათი აქტიური ფორმები, რომლებიც სწრაფად იწვევს სხვა კასპაზების აქტივაციას. შემსრულებელი კასპაზები იწვევს შემდეგ ცვლილებებს: შლის ციტოქონჩის და ბირთვის მატრიქსის ცილებს (ტრანსკრიპციის ფაქტორებს, დნმ-ის რეგულიაციასა და რეპარაციაში მონაწილე ცილებს), შედეგად ხდება ციტოქონჩის და ბირთვის დაშლა. გააქტივებული კასპაზა-3 იწვევს დნმ-ის ფრაგმენტაციის ფაქტორის (DFF - DNA fragmentation factor), ანუ კასპაზებით გააქტივებული დეზოქსირიბონუკლეაზას ინჰიბიტორის (ICAD - inhibitor of caspase-activated deoxyribonuclease) დაშლას, შედეგად აქტივდება კასპაზებით გააქტივებული დეზოქსირიბონუკლეაზა (CAD - caspase-activated deoxyribonuclease), რომელიც ტრანსლოკაციას განიცდის ბირთვში და იწვევს დნმ-ის ნუკლეოსომათაშორის დაშლას.

აპოპტოზის გამომწვევი სიგნალებია: 1. აპოპტოზი ზრდის ფაქტორების ან ჰორმონების გამოლევის შედეგად. აპოპტოზის ეს ტიპი ვითარდება ჰორმონებისადმი მგრძობიარე უჯრედებში ამ ჰორმონების გამოლევისას; ლიმფოციტებში ანტიგენებით ან ციტოკინებით აქტივაციის არარსებობისას; ნეირონებში ნერვული ზრდის ფაქტორების გამოლევისას. ყველა შემთხვევაში აპოპტოზი მიმდინარეობს მითოქონდრიული გზით და Bcl-2 ცილის აქტივაციით; 2. სიკვდილის რეცეპტორების აქტივაციის შედეგად განვითარებული აპოპტოზის დროს უჯრედის ზედაპირზე არსებული სიკვდილის რეცეპტორების აქტივაცია გამომწვეულია მათთან ლიგანდების დაკავშირებით, მაგალითად, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი და მისი რეცეპტორები (TNF-TNFR1 გზა), Fas ლიგანდი და Fas რეცეპტორები (FasL-Fas გზა); 3. დნმ-ის დაზიანებით გამოწვეული აპოპტოზი ვითარდება გამოსხივების ან ქიმიოთერაპეუტიკების ზემოქმედებისას. დნმ-ის რეპარაციისათვის სიმსივნის სუპრესორი ცილა p53 უჯრედულ ციკლს აჩერებს G₁ ფაზაში. თუ დნმ-ის რეპარაცია დასრულდება, უჯრედი აგრძელებს გაყოფას. თუ დნმ-ის რეპარაცია ვერ ხდება, ცილა p53 იწვევს აპოპტოზის დაწყებას Bcl-2 ოჯახის პროაპოპტოზური ცილების (Bax, Bak), ასევე, Apaf-ის შესაბამისი გენების ტრანსკრიპციის სტიმულაციის გზით. ეს ცილები ააქტივებს კასპაზებს და ვითარდება აპოპტოზი;

4. ციტოტოქსიური T ლიმფოციტებით გაშუალებული აპოპტოზის დროს ციტოტოქსიური T ლიმფოციტები ვირუსით დაინფიცირებული უჯრედის ზედაპირზე გამოყოფს ცილა პეფორინს, რომელიც წარმოქმნის ტრანსმემბრანულ ფორებს. შედეგად ლიმფოციტების გრანულუმში შემავალი ენზიმი, სერინპროტეაზა გრანზიმ B, აღწევს სამიზნე უჯრედში და ააქტივებს კასპაზებს, ანუ იგი პირდაპირ იწვევს აპოპტოზის მეორე ფაზის განვითარებას.

აპოპტოზის მორფოლოგია. ელექტრონული მიკროსკოპიით ვლინდება შემდეგი ულტრასტრუქტურული ცვლილებები: 1. უჯრედის შეჭმუხვნა. უჯრედის მოცულობა მცირდება, ციტოპლაზმა მკვრივია, ორგანელების სტრუქტურა ნორმალურია, მაგრამ განლაგებულია მჭიდროდ; 2. ქრომატინის კონდენსაცია აპოპტოზის ყველაზე სპეციფიკური ნიშანია. ქრომატინი განიცდის აგრეგაციას ბირთვის პერიფერიაზე, ბირთვის მემბრანის ქვეშ, სხვადასხვა ზომის და ფორმის კარგად შემოსაზღვრული მკვრივი ბელტების სახით. ბირთვი შეიძლება დაიშალოს და წარმოიქმნეს ორი ან მეტი ფრაგმენტი; 3. ციტოპლაზმური ფრაგმენტების და აპოპტოზური სხეულების წარმოქმნა. აპოპტოზური უჯრედი თავდაპირველად ხასიათდება ზედაპირის შებუშტუკებით, შემდეგ კი განიცდის ფრაგმენტაციას მემბრანასთან დაკავშირებულ აპოპტოზურ სხეულებად, რომლებიც შეიცავს ციტოპლაზმას და მჭიდროდ განლაგებულ ორგანელებს, ბირთვის ფრაგმენტებით ან მათ გარეშე; 4. აპოპტოზური უჯრედების ან სხეულების ფაგოციტოზი მაკროფაგების მიერ. აპოპტოზური სხეულები სწრაფად განიცდის ფაგოციტოზს და იშლება მაკროფაგების ლიზოსომებში (სურ. 2-13).

სინათლური მიკროსკოპიით, პემატოქსილინოზინით შეღებვისას აპოპტოზი მოიცავს ერთეულ უჯრედებს ან უჯრედთა მცირე ჯგუფებს. აპოპტოზური უჯრედი წარმოადგენს ინტენსიური ეოზინოფილური ციტოპლაზმის მრგვალ ან ოვალურ მასას ქრომატინის მკვრივი ფრაგმენტებით. თუმცა, დიდი რაოდენობით რიბოსომების შემცველი უჯრედებისაგან წარმოქმნილი აპოპტოზური სხეულები ხასიათდება ბაზოფილით, მაგალითად, პანკრეასის აცინური უჯრედები. აპოპტოზური სხეულების ზომა ცვალებადია, ამიტომ მათი გამოვლენა სინათლური მიკროსკოპიით ძნელია, თუ არ შეიცავს ერთ ბაზოფილურ ბირთვულ ფრაგმენტს მაინც. ნეკროზისაგან განსხვავებით, აპოპტოზური უჯრედების ირგვლივ ანთებითი ინფილტრაცია არ აღინიშნება (სურ. 2-14).

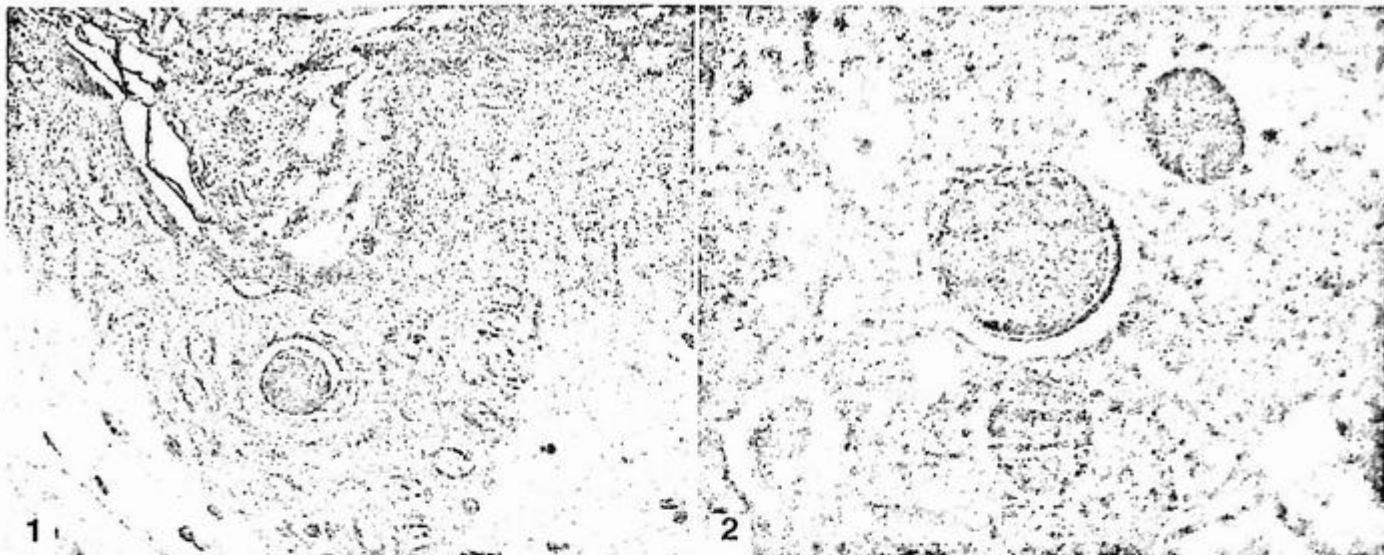


სურ. 2-13. აპოპტოზის ულტრასტრუქტურული ნიშნები. (Kerr JFR, Harmon BV, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991.)

აპოპტოზური სხეულები გამოვლენილია ნორმალური და პათოლოგიური მდგომარეობების დროს და სხვადასხვა ქსოვილში აღინიშნება სხვადასხვა სახელწოდებით. ეს არის Councilman-ის სხეულები ღვიძლში, კარიოლიზური სხეულები ნაწლავის კრიპტებში, „ღებვადი სხეულები“ ლიმფური კვანძის ჩანასახოვანი ცენტრის მაკროფაგებში და კანში, Civatte-ის სხეულები ბრტყელი ლიქენის დროს და ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედების შემდეგ უჯრედებში.

აპოპტოზის პათოლოგია მოიცავს მის დეფიციტს და ჭარბად გამოხატულ აპოპტოზს. აპოპტოზის დეფექტები აღინიშნება: 1. სიმსივნეების დროს, განსაკუთრებით, ონკოპროტეინი p53-ის მუტაციისას; 2. აუტოიმუნური დაავადებების დროს, როდესაც არ ხდება პერიფერიული სისხლიდან აუტორეაქტიული ლიმფოციტების ელიმინაცია. ჭარბად გამოხატული აპოპტოზი და უჯრედის სიკვდილის გაძლიერება აღინიშნება: 1. ნეიროდეგენერაციული ავადმყოფობების დროს, მაგალითად, კუნთების ატროფიასურგის ტვინის დაზიანების დროს; 2. იშემიური დაზიანებისას, მაგალითად, მიოკარდიუმში; 3. ვირუსით დაინფიცირებული უჯრედების სიკვდილი მრავალი ვირუსული ინფექციის დროს.

აპოპტოზი ან ნეკროზი. ერთსა და იმავე უჯრედში არსებობს როგორც ნეკროზის, ასევე, აპოპტოზის გზები (სურ. 2-15). აპოპტოზი განვითარდება თუ ნეკროზი, დამოკიდებულია შემდეგ ფაქტორებზე: 1. უჯრედში ATP-ის დონე. ATP-ის რაოდენობის დაქვეითების ან არარსებობისას ვითარდება უჯრედის ნეკროზი, ხოლო აპოპტოზი ენერგიაზე დამოკიდებული პროცესია; 2. შიპოქსია იწვევს როგორც ნეკროზს, ისე აპოპტოზს, რაც დამოკიდებულია შიპოქსი-



სურ. 2-14. ეპიდერმული უჯრედების აპოპტოზი იმუნური დაზიანების დროს. ეპიდერმისში აღინიშნება აპოპტოზური უჯრედები ეოზინოფილური ციტოპლაზმით და მცირე ზომის პიკნოზური ბირთვით. (Dr. Scott Granter, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.); 2. აპოპტოზური უჯრედი ლვიძლის იმუნური დაზიანების დროს. (Dr. Dhanpat Jain, Yale University, New Haven, CT.)

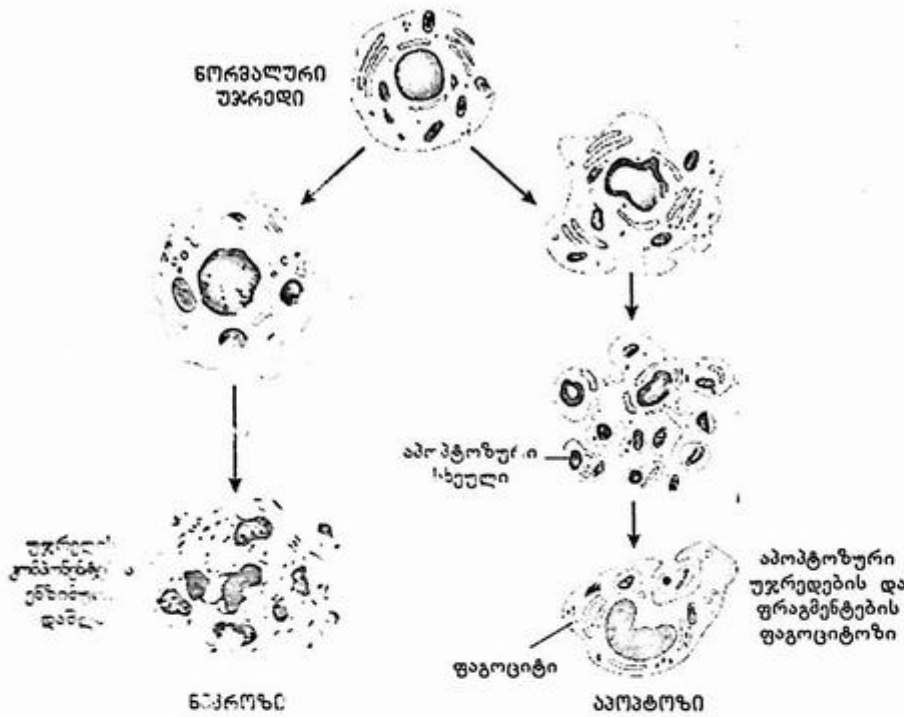
ის ხარისხზე (მძიმე ხარისხის ჰიპოქსია იწვევს ნეკროზს, მსუბუქი ჰიპოქსიის დროს ნარმოქმნილი თავისუფალი რადიკალები კი ასტიმულირებს აპოპტოზის განვითარებას); 3. მიტოქონდრიების დისფუნქციამ შეიძლება გამოიწვიოს როგორც აპოპტოზი (ინჰიბიტორი კასპაზების გააქტივებისას), ისე ნეკროზი (ეფექტორი კასპაზების პირდაპირი გააქტივებისას). ნეკროზი ვითარდება კასპაზების ინჰიბიციისას, ხოლო აპოპტოზის საბოლოო ეტაპზე ყოველთვის აღინიშნება კასპაზების აქტივაცია; 4. ერთი და იგივე მოლეკულა შეიძლება იწვევდეს როგორც ნეკროზს, ასევე აპოპტოზს. მაგალითად, Fas ლიგანდი იწვევს აპოპტოზს FADD მოლეკულის, ხოლო ნეკროზს ე.წ. რეცეპტორთან მოქმედი ცილის (RIP - receptor-interacting protein) საშუალებით (ეს უკანასკნელი მონაწილეობს TNF და TRAIL მოლეკულებით გამოწვეულ ნეკროზშიც) (ცხრილი 2-2).

სუბუჯრედული ცვლილებები

უჯრედშიდა ორგანელების ცვლილებები (სუბუჯრედული ცვლილებები) ვითარდება როგორც დაზიანების, ისე ადაპტაციური რეაქციების დროს. ლიზოსომები შეიცავს ჰიდროლიზურ ენზიმებს: მუავე ფოსფატაზას, გლუკურონიდაზას, სულფატაზას, რიბონუკლეაზას, კოლაგენაზას და ა.შ. ეს ენზიმები სინთეზდება მარცვლოვან ენდოპლაზმურ ბადეზე, შემდეგ კი შეიფუთება

გოლჯის კომპლექსის ბუშტუკებში. ამ სტადიაზე მათ ენოდება პირველადი ლიზოსომები. პირველადი ლიზოსომები ერწყმის მემბრანასთან დაკავშირებულ ვაკუოლებს, რომლებიც შეიცავს შთანთქმულ ნივთიერებებს (ე.წ. ფაგოსომა), შედეგად წარმოიქმნება მეორადი ლიზოსომები, ანუ ფაგოლიზოსომები. ლიზოსომები დაფაგოციტებული ნივთიერებების დაშლაში მონაწილეობს ორი გზით: 1. პეტეროფაგიის დროს გარემოდან სხვადასხვა ნივთიერება შთაინთქმება ენდოციტოზის საშუალებით. მყარი ნაწილაკების შთანთქმას ეწოდება ფაგოციტოზი, ხსნადი მაკრომოლეკულების შთანთქმას კი პინოციტოზი. პეტეროფაგიას იყენებს ე.წ. „პროფესიონალი“ ფაგოციტები (ნეიტროფილური ლეიკოციტები და მაკროფაგები); 2. აუტოფაგიის პროცესში უჯრედშიდა ორგანელები და ციტოზოლის ცილები განიცდის სეკვესტრაციას მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადის რიზოსომებისაგან წარმოქმნილ აუტოფაგურ ვაკუოლებში, რომლებიც ერწყმის პირველად ლიზოსომებს ან გოლჯის კომპლექსს და წარმოიქმნება აუტოფაგოლიზოსომა. აუტოფაგიის საშუალებით ხდება უჯრედშიდა ორგანელების მოცილება უჯრედის დაზიანების და ატროფიის დროს (სურ. 2-16).

ლიზოსომური ენზიმები შლის ცილებს და ნახშირწყლებს, მაგრამ არა ყველა ლიპიდს. ლიზოსომები მოუწელებელი დეტრიტიტით ხანგრძლივად შეიძლება არსებობდეს უჯრედში წარ-



სურ. 2-15. ულტრასტრუქტურული ცვლილებები ნეკროზის (მარცხნივ) და ამოპტოზის (მარჯვნივ) დროს. (Walker NI, et al. Methods Archiv Exp Pathol 13:18-32, 1988.)

ჩენი სხეულების სახით. მაგალითად, პიგმენტ ლიპოფუსცინის გრანულები, ტაქტიურებისას შეცვნილი პიგმენტი. ლიზოსომური ენზიმების გენეტიკური დეფიციტიც არის ირდევია სხვადასხვა ნივთიერების მისობის უბში, რის შედეგადაც ეს ნივთიერებები ან მათი დაშლის შუალედური პროდუქტები გროვდება ლიზოსომებში და იწვევს ე.წ. „ლიზოსომური დაგროვების ავადმყოფობას“ (იხ. VII თავი). ზოგიერთი მედიკამენტი, მაგალითად, ანტიარითმიული საშუალება ამიოდარილი უკავშირდება ლიზოსომებში შემავალი ლიპოფუსცინებს, რის შედეგადაც ისინი დაშლის რეგულაციური ხდება, რასაც შექმნილი ახალი იატროგენული დაგროვების ავადმყოფობა იწოდება.

გლუვი ენდოპლაზმური ადფ. ცნობილია, რომ ადამიანის მიერ ბარბიტურატების გამოყენება იწვევს ტიპურ რაიტიკოსის გაზრდას, განმეორებითი დოზების კი პროგრესულად ამცირებს ძილის ხანგრძლივობას, ანუ პაციენტი განიცდის „ადაპტაციას“ მკურნალობისადმი. ეს ადაპტაცია განპირობებულია პეპტოციტების გლუვი ენდოპლაზმური ბადის მოცულობის გაზრდით (პიპერტროფია). ბარბიტურატების დეტოქსიკაცია ხდება ღვიძლში უანგვითი დემეთილირების საშუალებით, რომელშიც მონაწილეობს გლუვი ენდოპლაზმურ ბადეში არსებული P-450 ოქსი-

დაზური სისტემა. ბარბიტურატები ზრდის ენზიმების და გლუვი ენდოპლაზმური ბადის სინთეზის ინტენსივობას, რის შედეგადაც ძლიერდება უჯრედის მიერ მედიკამენტების დეტოქსიკაციის უნარი. გლუვი ენდოპლაზმური ბადის ოქსიდაზური სისტემა მონაწილეობს, ასევე, სხვა ეგზოგენური ნაერთების: კანცეროგენული ნახშირწყლების, სტეროიდების, ნახშირბადის ტეტრაქლორიდის, ალკოჰოლის,* ინსექციდების და სხვათა სინთეზში. აღსანიშნავია, რომ ერთი მედიკამენტის მიმართ ადაპტაციის განვითარებისას უჯრედის მიერ სხვა მედიკამენტების დეტოქსიკაციის უნარიც ძლიერდება, რაც გაშუალებულია სისტემური ან ენდოგენური მეტაბოლური პროდუქტებით: ბილირუბინით და ნალელის მეთავებით.

მიტოქონდრიების დისფუნქცია აღინიშნება უჯრედის მწვავე დაზიანების დროს. სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესის დროს ხდება მიტოქონდრიების რაოდენობის, ფორმის და ზომის ცვლილებები. მაგალითად, უჯრედის პიპერტროფიის დროს იზრდება, ატროფიის დროს კი მცირდება მიტოქონდრიების რაოდენობა. მიტოქონდრიებმა შეიძლება მიაღწიოს ძალიან დიდ და ანომალურ ზომებს (მეგამიოქონდრიები). ისინი ვლინდება ღვიძლში ალკო-

ცხრილი 2-2. აპოპტოზისა და ნეკროზის დიფერენცია

განსხვავება	ნეკროზი	აპოპტოზი
განსაკუთრებული ქსოვილში	უჯრედთა ჯგუფები	ცალკეული უჯრედები
ქსოვილის რეაქცია	უჯრედის ღიზისი, გარემომცველი ქსოვილების ანთებითი რეაქციით	მემბრანული ბუშტუკების ფაგოციტოზი, ანთებითი რეაქცია არ აღინიშნება ან უმნიშვნელოა
მორფოლოგია		
უჯრედი	შესიება	შეკუმუხება, მესოციელ უჯრედებთან კონტაქტის დაკარგვა
პლაზმური მემბრანა	მთლიანობის დაკარგვა, განვლადობის გაზრდა	აპოპტოზური სხეულების წარმოქმნა, მემბრანა ინტაქტურია
ორგანელები	დაზიანებულია	ფრაგმენტირებულია
ბირთვი	მთლიანობა დარღვეულია	ინტაქტურია
ღიზისომები	მთლიანობა დარღვეულია	შესიება ან გასკდომა, გამოთავისუფლდება
მიტოქონდრიები	დაზიანებულია, ATP-ის დონე დაბალია, შესიება ან გასკდომა	ციტოქრომი C
ბიოქიმია		
დნმ	არასპეციფიკური დაზიანება	დნმ-ის ნუკლეოსომათაშორისი დაზიანება, კასპაზების აქტივაცია
ცილები	არასპეციფიკური დაზიანება	სპეციფიკური სუბსტრატების დაზიანება
სუბსტრატები	არასპეციფიკური პიდროლიზი	Bcl-2 ოჯახი, IAPs, FLIPs, კასპაზების ინჰიბიტორები და სხვა
„სიკვდილის საწინააღმდეგო“ მოლეკულები	არ მონაწილეობს	მონაწილეობს
ATP-ის საჭიროება	არა	კი

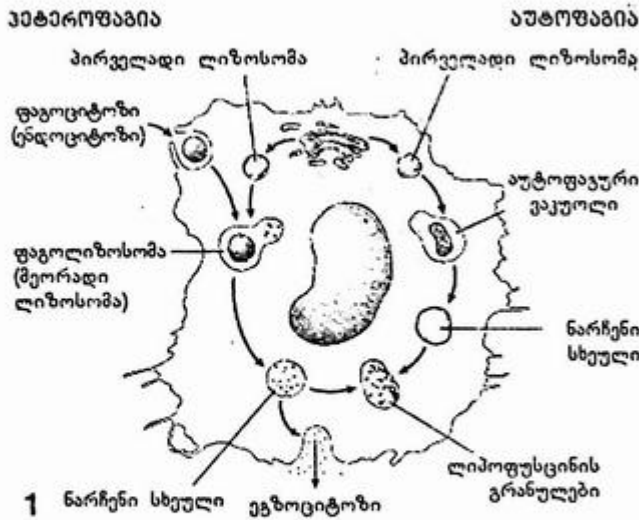
პოლური ავადმყოფობის და ზოგიერთი კვებისმიერი დეფიციტის დროს. ჩონჩხის კუნთების ზოგიერთი მემკვიდრული მეტაბოლური ავადმყოფობის დროს (მიტოქონდრიული მიოპათიები) მიტოქონდრიული მეტაბოლიზმის დეფექტები ასოცირებულია მათი რაოდენობის გაზრდასთან, უჩვეულოდ დიდ ზომასთან, ანომალური კრისტების და კრისტალოიდების შემცველობასთან. გარდა ამისა, ზოგიერთი სიმსივნის (სანერწყვე, ფარისებრი, ფარისებრახლო ჯირკვლების და თირკმლების), ე.წ. ონკოციტომების დროს ვლინდება უჯრედები, რომლებიც შეიცავს დიდი რაოდენობით უზარმაზარი ზომის მიტოქონდრიებს, რის გამოც ციტოპლაზმა დიდი ზომის და მკვეთრად ეოზინოფილურია.

ციტოქრომჩხის ანომალიები საღუძვლად უდევს სხვადასხვა პათოლოგიურ მდგომარეობას. ციტოქრომჩხი შეიცავს: მიკრომილაკებს (20-25 ნმ დიამეტრით), წვრილი აქტინის ფილამენტებს (6-8 ნმ), მსხვილი მიოზინის ფილამენტებს (15

ნმ), შუალედურ ფილამენტებს (10 ნმ), ასევე, კუმშვადი ცილების სხვა არაპოლიმერიზებულ და არაფილამენტურ ფორმებს. ციტოქრომჩხის ანომალიები გამოიხატება: 1. უჯრედის ფუნქციის, მაგალითად, უჯრედის და უჯრედშიდა ორგანელების მოძრაობის დეფექტებით; 2. ფიბრილური მასის დაგროვებით უჯრედში.

ფილამენტების (აქტინი, მიოზინი და მათი რეგულატორული ცილები) ნორმალური ფუნქცია მნიშვნელოვანია დაზიანების უბანში ლეიოციტების მიგრაციასა და მათ მიერ სხვადასხვა ნივთიერების ფაგოციტოზში. აქტინის ფილამენტები შეიძლება დაზიანდეს მედიკამენტების და ტოქსინების ზემოქმედებით. მაგალითად, B ციტოქალაზინი, ასევე, სოკო *Amanita phalloides*-ის მიერ გამოყოფილი ტოქსინი ფალოიდინი აინჰიბირებს აქტინის ფილამენტების პოლიმერიზაციას.

მიკრომილაკების დეფექტები იწვევს სპერმატოზოიდების მოძრაობის დარღვევას და მამაკაცთა სტერილურობას, ასევე, სასუნთქი ეპი-



სურ. 2-16. 1. პეტეროფაგიის (მარცხნივ) და აუტოფაგიის (მარჯვნივ) სქემატური გამოსახულება; 2. აუტოფაგოლიზოსომის ელექტრონული მიკროფოტოგრაფია, რომელიც შეიცავს დეგენერაციულ მიტოქონდრიებს და ამორფულ მასას. (Fawcett DW, 11th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986.)

თელიუმის ნამნამების უმოდრაობას, რის შედეგადაც ვერ ხდება ჩასუნთქული ბაქტერიების განადგურება და ვითარდება ბრონქოექტაზია (Kartagener-ის სინდრომი, ანუ უმოდრაო ნამნამების სინდრომი). მიკრომილაკები მნიშვნელოვანია, ასევე, ლეიკოციტების მიგრაციასა და ფაგოციტოზში. მაგალითად, მიკრომილაკების პოლიმერიზაციის დეფექტი Chediak-Higashi-ის სინდრომის დროს იწვევს ბაქტერიების ფაგოციტოზის დარღვევას.

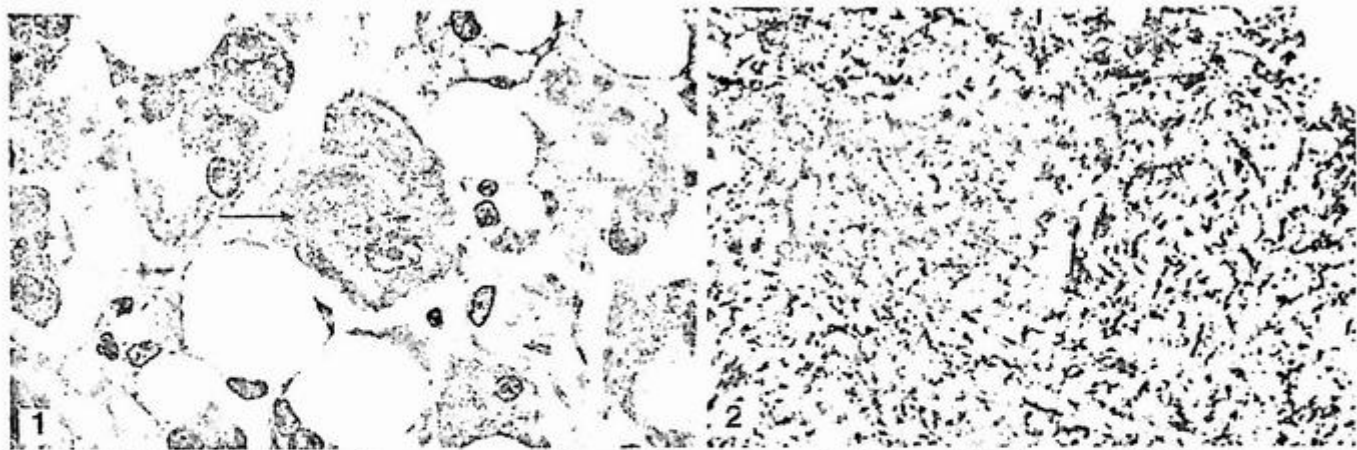
შუალედური ფილამენტები ქმნიან ერთგვარ უჯრედშიდა საყრდენს, რომელიც უზრუნველყოფს ციტოპლაზმის ორგანიზაციას. შუალედური ფილამენტები იყოფა 5 კლასად: კერატინის ფილამენტები (ეპითელურ უჯრედებში), ნეიროფილამენტები (ნეირონებში), დესმინის ფილამენტები (კუნთოვან უჯრედებში), ვიმენტინის ფილამენტები (შემაერთებელქსოვილოვან უჯრედებში), გლიური ფილამენტები (ასტროციტებში). როგორც წესი, კერატინის და ნეიროფილამენტების დაგროვება ხდება განსაზღვრული ტიპის უჯრედებში. მაგალითად, ლვიძლის ალკოპოლური დაზიანების დროს პეპატოციტებში ვლინდება Mallory-ის სხეულები, ანუ „ალკოპოლური ჰიალინი“, რომელიც წარმოადგენს ეოზინოფილურ ინტრაციტოპლაზმურ ჩანართებს და შედგება უპირატესად კერატინის შუალედური ფილამენტებისაგან (სურ. 2-17).

უჯრედშიდა დაბროვება

უჯრედში სხვადასხვა ნივთიერების ანომალური რაოდენობით დაგროვება წარმოადგენს მეტაბოლური დარღვევების ერთ-ერთ გამოვლინებას. ამ ნივთიერებების დაგროვება შეიძლება იყოს შექცევადი ან შეუქცევადი. ზოგჯერ ისინი არ იწვევენ უჯრედის ფუნქციის შეცვლას, ზოგჯერ კი ძლიერ ტოქსიურია. ნივთიერებები შეიძლება დაგროვდეს ციტოპლაზმაში (ხშირად ლიზოსომებში) ან ბირთვში. უჯრედში შეიძლება დაგროვდეს შემდეგი ნივთიერებები: 1. უჯრედის ნორმალური კომპონენტები (წყალი, ლიპიდები, ცილები და ნახშირწყლები); 2. ნორმალური ან ანომალური ენდოგენური ნივთიერებები; 3. ანომალური ეგზოგენური ნივთიერებები (სურ. 2-18).

ლიპიდების დაგროვება

უჯრედში შეიძლება დაგროვდეს ყველა სახის ლიპიდი: ტრიგლიცერიდები, ქოლესტეროლი და მისი ეთერები, ფოსფოლიპიდები. სტეატოზი. ტერმინები: სტეატოზი და ცხიმოვანი ცვლილება აღნიშნავს ტრიგლიცერიდების ანომალურ დაგროვებას პარენქიმულ უჯრედებში. ცხიმოვანი ცვლილება ყველაზე ხშირად ვლინდება ლვიძლში, ასევე, გულში, კუნთებში და თირკმელში. სტეატოზის მიზეზებია: ტოქსინები, ცილებით ღარიბი საკვები, შაქრიანი დიაბეტი, სიმსუქნე.



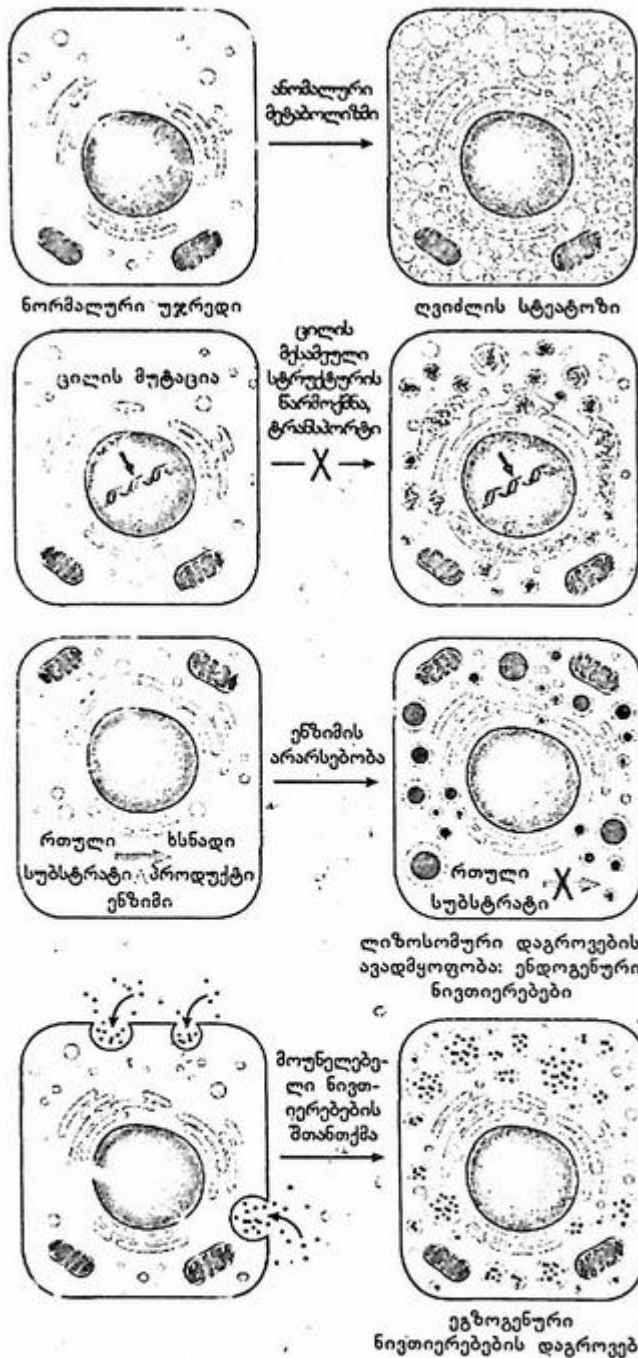
სურ. 2-17. ლვიძლი ქრონიკული ალკოპოლიზმის დროს. პეპატოციტებში აღინიშნება ჰიალინის ჩანარები (ისარი); 2. ალკოპოლური ჰიალინის ელექტრონული მიკროტოფოგრაფია. აღინიშნება შუალედური (პრეკერატინის) ფილამენტები და ამორფული მატრიქსი. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005).

ლვიძლის სტეატოზის (გაცხიმოვნება) ყველაზე ხშირი მიზეზია ალკოპოლის მიღება. ნორმაში ლიპიდები ლვიძლში ხვდება ცხიმოვანი ქსოვილიდან და საკვებიდან. ცხიმოვანი ქსოვილიდან ლიპიდები გამოთავისუფლდება და ტრანსპორტირდება მხოლოდ თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სახით, საკვებიდან კი ქილომიკრონების და თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სახით. ეს უკანასკნელი აღწევს ლვიძლის უჯრედებში, სადაც მათი დიდი ნაწილი განიცდის ეთერიფიკაციას ტრიგლიცერიდების წარმოქმნით, ნაწილი გარდაიქმნება ქოლესტეროლად, რომელიც შედის ფოსფოლიპიდებში ან იჟანგება მიტოქონდრიებში კეტონურ სხეულებად. ცხიმოვანი მჟავების დიდი ნაწილი სინთეზდება ლვიძლში აცეტატისაგან. ლვიძლიდან გამოყოფისათვის უჯრედშიდა ტრიგლიცერიდები ქმნის კომპლექსს სპეციფიკური აპოპროტეინის მოლეკულებთან, ე.წ. „ლიპიდების აქცეპტორ ცილებთან“, რის შედეგადაც მიიღება ლიპოპროტეინები. ლვიძლში ტრიგლიცერიდების ჭარბი დაგროვება შეიძლება მოხდეს ზემოაღწერილი გზის ნებისმიერი საფეხურის დეფექტის შედეგად. ასეთი დეფექტები ყველაზე ხშირად ვითარდება ალკოპოლის ზემოქმედებით, ასევე, სხვადასხვა ტოქსიური ნივთიერებების ზემოქმედებების, პიპოქსინის, ვირუსული ინფექციების დროს და სხვა.

მორფოლოგია. ცხიმოვანი ცვლილება ყველა ორგანოში ვლინდება პარენქიმულ უჯრედებში ნათელი ვაკუოლების გაჩენით. ნათელი ვაკუოლები შეიძლება წარმოიქმნეს, ასევე, წყლის ან პოლისაქარიდების (მაგალითად, გლიკოგენის) უჯრედშიდა დაგროვების შედეგად. ამიტომ

მათი დიფერენციაციისათვის აუცილებელია სპეციალური შეღების მეთოდების გამოყენება. ლიპიდების გამოსავლენად გამოიყენება სუდან IV-ით ან ზეთოვანი O ნითელით შეღებვა (ლიპიდები იღებება ნარინჯისფერ-წითლად), გლიკოგენის გამოსავლენად გამოიყენება PAS რეაქცია. როდესაც ნათელ ვაკუოლებში არ ვლინდება არც პოლისაქარიდები და არც ცხიმები, ეს მიუთითებს მათში წყლის ან მცირე რაოდენობით ცილის შემცველი სითხის არსებობაზე.

ქოლესტეროლის და მისი ეთერების დაგროვება. ქოლესტეროლის უჯრედული მეტაბოლიზმის რეგულაცია გულისხმობს, რომ უჯრედთა დიდი ნაწილი ქოლესტეროლს იყენებს უჯრედული ზემბრანების სინთეზისათვის, ქოლესტეროლის ან მისი ეთერების უჯრედში დაგროვების გარეშე. ქოლესტეროლის და მისი ეთერების დაგროვება აღინიშნება შემდეგი პათოლოგიური პროცესების დროს: 1. ათეროსკლეროზი. ათეროსკლეროზულ ფოლაქებში შემავალი გლუკუპნთოვანი უჯრედები და მაკროფაგები შეიცავს ლიპიდურ ვაკუოლებს, რომელთა უმრავლესობა შედგება ქოლესტეროლის და მისი ეთერებისაგან (ე.წ. ქაფიანი უჯრედები); 2. ქსანთომა ვითარდება პიპერლიპიდოური მდგომარეობების დროს და მოიცავს ქაფიანი უჯრედების დაგროვებას ეპიდერმისის ქვეშეშებარე შემაერთებელ ქსოვილში და მყესებში; 3. ანთება და ნეკროზი. ქაფიანი მაკროფაგები ვლინდება უჯრედის დაზიანების და ანთების უბნებში, რაც განპირობებულია დაზიანებული უჯრედების (პარენქიმული უჯრედები, ლეიკოცი-



სურ. 2-19. უჯრედშიდა დაგროვებების მექანიზმები. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

ტები და ერითროციტები) მეტაბოლიზმიდან წარმოქმნილი ქოლესტეროლის აგროციტოზით; 4. ქოლესტეროლიზი ნიშნავს ქოლესტეროლის შემცველი მაკროფაგების ადგილობრივ დაგროვებას ნაღვის ბუშტის საკუთარ ფირფიტაში

(სურ. 2-19); 5. Niemann-Pick-ის დაავადების C ტიპი წარმოადგენს ლიზოსომური დაგროვების ავადმყოფობას, რომელიც გამოწვეულია ქოლესტეროლის ტრანსპორტის დარღვევის შედეგად ქოლესტეროლის დაგროვებით.

ცილების დაგროვება

უჯრედში ცილების დაგროვება უფრო იშვიათია, ვიდრე ლიპიდების დაგროვება. როგორც წესი, ცილოვანი ჩანართები ვლინდება მრგვალი ფორმის ეოზინოფილური წვეთების, ვაკუოლების ან მასების სახით. ცილების უჯრედშიდა დაგროვების სახეებია: 1. ცილების რეაბსორბცია თირკმლის პროქსიმალურ მილაკებში ხდება თირკმლის გორგლების განვლადობის გაძლიერების შედეგად შარდში ცილების გადასვლისას (პროტეინურია). მილაკების უჯრედების ციტოპლაზმაში ცილები ვლინდება ვარდისფერი ჰიალინური წვეთების სახით; 2. იმუნოგლობულინების ჭარბი სინთეზი პლაზმურ უჯრედებში იწვევს ჰომოგენური ეოზინოფილური ჩანართების, ე.წ. Russell-ის სხეულების წარმოქმნას; 3. ცილების მესამეული სტრუქტურის წარმოქმნის დეფექტი მოიცავს ცილის α სპირალური ან β დაკეცილი სტრუქტურის წარმოქმნის პროცესის დარღვევას გოლჯის კომპლექსში. მაგალითად, ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის დროს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების რეცეპტორები ხასიათდება ანომალური მესამეული სტრუქტურით.

ჰიალინური ცვლილება. ტერმინი ჰიალინური ცვლილება (ჰიალინოზი) აღნიშნავს უჯრედის ან უჯრედგარე სივრცის სპეციფიკურ ცვლილებას, რომელიც პემატოქსილინ-ეოზინით შეღებილ ანათლებში ვლინდება ჰომოგენური, მინისებური ვარდისფერი (ეოზინოფილური) სტრუქტურების სახით. სახელწოდება ჰიალინოზი განპირობებულია ჰიალინურ ხრტილთან მსგავსებით. ჰიალინური ცვლილება ასოცირებულია სხვადასხვა დაზიანებასთან და ნივთიერებათა დაგროვების სპეციფიკურ სახეს არ წარმოადგენს.

ნახშირწყლების დაგროვება

ნახშირწყლებიდან ყველაზე ხშირია გლიკოგენის უჯრედშიდა დაგროვება. გლიკოგენის ჭარბი უჯრედშიდა დეპოზიტები აღინიშნება გლუკოზის ან გლიკოგენის მეტაბოლიზმის დარღვევისას. გლიკოგენი ვლინდება ციტოპლაზმაში ნათელი ვაკუოლების სახით. PAS რეაქციით გლიკოგენი იღებება მოვარდისფრო-იისფრად.



სურ. 2-19. ქოლესტეროლიზი. ქოლესტეროლის შემცველი მაკროფაგები (ქაფიანი უჯრედები) ნალვლის ბუშტში. (Dr. Matthew Yeh, University of Washington, Seattle, WA.)

გლუკოზის მეტაბოლიზმის დარღვევა აღინიშნება, მაგალითად, შაქრიანი დიაბეტის დროს, როდესაც გლიკოგენი ვლინდება თირკმლის პროქსიმალური მილაკების დისტალური ნაწილის ეპითელურ უჯრედებში, ზოგჯერ Henle-ის დაღმავალ მარყუჟში, ასევე, პეპატოციტებში, Langerhans-ის კუნძულების ქ უჯრედებში და კარდიომიოციტებში.

გლიკოგენის დაგროვება უჯრედებში აღინიშნება გენეტიკური ავადმყოფობების, ე.წ. გლიკოგენის დაგროვების ავადმყოფობების, ანუ გლიკოგენოზების დროს. ისინი ხასიათდება გლიკოგენის მეტაბოლიზმში მონაწილე ენზიმების დეფექტით, მეტაბოლიტების დაგროვებით უჯრედებში, რაც იწვევს მეორად დაზიანებას და უჯრედის სიკვდილს.

პიგმენტების დაგროვება

პიგმენტები წარმოადგენს შეფერილ ნივთიერებებს. მათი ნაწილი უჯრედის ნორმალური კომპონენტებია (მაგალითად, მელანინი), ნაწილი კი წარმოიქმნება მხოლოდ დაზიანების დროს (მაგალითად, პემოსიდერიინი). პიგმენტები შეიძლება იყოს ეგზოგენური, რომლებიც ორგანიზმში ხვდება გარემოდან და ენდოგენური, რომლებიც ორგანიზმში სინთეზდება.

ეგზოგენური პიგმენტები. ყველაზე გავრცელებული ეგზოგენური პიგმენტია ნახშირბადი ან ქვანახშირის მტვერი, რომელიც დიდი რაოდენობითაა ჰაერში. ჩასუნთქვისას იგი შთანთქმება ფილტვის ალვეოლური მაკროფაგების მიერ, შემდეგ კი ლიმფოგენური გზით ხვდება

ტრაქეობრონქულ ლიმფურ კვანძებში. ამ პიგმენტის დაგროვების გამო ფილტვის ქსოვილი იძენს შავ ფერს (ანთრაკოზი). ქვანახშირის და ნახშირბადის მტვერის აგრეგატებმა შეიძლება გამოიწვიოს ფიბრობლასტების პროლიფერაცია, შედეგად ფიბროზის განვითარებით, ან ემფიზემა, ე.წ. ქვანახშირის მუშათა პნევმოკონიოზი. ტატუირება არის კანის ადგილობრივი ეგზოგენური პიგმენტაცია. ხელოვნურად შეყვანილი პიგმენტების ფაგოციტოზი ხდება დერმის მაკროფაგების მიერ, სადაც პიგმენტი რჩება მთელი სიცოცხლის განმავლობაში. ეს პიგმენტები ანთებით რეაქციას არ იწვევს.

ენდოგენურ პიგმენტებს მიეკუთვნება: ლიმოფუსცინი, მელანინი და პემოგლობინის მეტაბოლიტები.

ლიმოფუსცინი, ანუ ლიმოქრომი უბუნადი პიგმენტია. იგი „ცვეთის“ და დაშლის, ანუ დაბერების პიგმენტს წარმოადგენს, ასევე, წარმოიქმნება თავისუფალი რადიკალებით გამოწვეული დაზიანების და ლიპიდების ზეჟანგვის დროს. ტერმინი ლათინური წარმოშობისაა (fuscus - ყავისფერი) და ემყარება პიგმენტის ფერს. პემატოქსილინ-ეოზინით შეღებილ ანათლებში ლიმოფუსცინი ვლინდება მოყვითალო-ყავისფერი, მარცვლოვანი ინტრაციტოპლაზმური პიგმენტის სახით, ხშირად ბირთვის ირგვლივ. ლიმოფუსცინი გვხვდება უჯრედებში, რომლებიც განიცდის ნელ რეგრესიულ ცვლილებებს, უპირატესად მოხუცებულობის ასაკში, ღვიძლში და გულში, ასევე, ცუდი კვებისას და სიმსივნური კახექსიის მქონე პაციენტებში. როგორც წესი, მას თან ახლავს ორგანოს შეჭმუხვნა (ყავისფერი ატროფია).

მელანინი (ბერძნ. melas - შავი) არაპემოგლობინური, მოყავისფრო-შავი ფერის პიგმენტია, რომელიც წარმოიქმნება მელანოციტებში თიროზინის დაჟანგვისას, ენზიმ თიროზინაზას მოქმედებით, რის შედეგადაც მიიღება დიჰიდროქსიფენილალანინი. მელანინი ნორმაში არსებული ერთადერთი ენდოგენური მოყავისფრო-შავი პიგმენტია.

პომოგენტიზინის მუავა შავი ფერის პიგმენტს წარმოადგენს. იგი ვლინდება ალკაპტონურიით (იხ. VII თავი) დაავადებულებში. ეს პიგმენტი გროვდება კანში, შემაერთებელ ქსოვილში და ხრტილებში, რასაც ოქრონოზი ეწოდება.

პემოსიდერიინი პემოგლობინისაგან წარმოქმნილი ოქროსფერი-ყვითელი პიგმენტია, რომელიც შეიცავს რკინას. უჯრედში რკინა დაკავშირებულია ცილა აპოფერიტინთან და ქმნის კომპლექსს ფერიტინის მიცელაების სახით. რკინის ადგილობრივი ან სისტემური სიჭარბის დროს

ფერიტინის მიცელები შეჯგუფდება და წარმოქმნის პემოსიდერინის მარცვლებს, რომლებიც ადვილად ვლინდება სინათლური მიკროსკოპით. პემოსიდერინის დაგროვება შეიძლება იყოს ადგილობრივი (პემორაგიის დროს) ან ზოგადი (ე.წ. პემოსიდეროზი). მიკროსკოპულად უჯრედთა ციტოპლაზმაში ვლინდება ოქროსფერი პიგმენტის მსხვილი მარცვლები.

პემოქრომატოზი ხასიათდება სისხლში რკინის კონცენტრაციის სისტემური მომატებით და სხვადასხვა ორგანოში მისი დაგროვებით. არჩევენ პირველად და მეორად პემოქრომატოზს. პირველადი პემოქრომატოზი გენეტიკური დაავადებაა და გამოწვეულია HLA-II (მე-ნ ქრომოსომაშია) გენის მუტაციით. სისხლში რკინის მომატების მექანიზმი უცნობია. მეორადი პემოქრომატოზი ვითარდება ისეთი მდგომარეობების დროს, როგორცაა თალასემია, სიდერობლასტური ანემია, დიდი რაოდენობით სისხლის გადასხმა.

ბილირუბინი ნაღვლის შემადგენელი ნორმალური პიგმენტია. იგი წარმოიქმნება პემოგლობინის დაშლის შედეგად, რკინას არ შეიცავს. ბილირუბინის წარბი დაგროვება იწვევს სიყვითლეს. პიგმენტი უჯრედებსა და ქსოვილებში მორფოლოგიურად ვლინდება მხოლოდ მაშინ, როდესაც პაციენტს სიყვითლე კლინიკურად გამოხატული აქვს გარკვეული დროის განმავლობაში. არჩევენ სიყვითლის სამ ფორმას: ღვიძლზედა (პემოლიზური), ღვიძლისმიერი (პეპატიტი, ციროზი) და ღვიძლქვედა (მექანიკური, ობსტრუქციული). პემოლიზური და ღვიძლისმიერი სიყვითლის დროს ბილირუბინი გროვდება ყველა ორგანოში, თავის ტვინის გარდა. მექანიკური სიყვითლის დროს, მაგალითად, ნაღვლის საერთო სადინრის და პანკრეასის თავის ავთვისებიანი სიმსივნის მქონე პაციენტებში, ბილირუბინი ვლინდება ნაღვლის სინუსოიდებში, Kupffer-ის უჯრედებში და პეპატოციტებში. მას აქვს მომწვანო-ყავისფერი ან მოშავო, ამორფული, მრგვალი ფორმის დეპოზიტების სახე. ობსტრუქციული სიყვითლის დროს პიგმენტის აგრეგატები დიდი ზომისაა და შეიძლება გამოიწვიოს პეპატოციტების ნეკროზი.

კალციფიკაცია

კალციფიკაცია არის კალციუმის მარილების ანორმალური დაგროვება ქსოვილში, რკინის, მაგნიუმის და სხვა მინერალურ მარილებთან ერთად. არჩევენ დისტროფიულ და პათოლოგიურ კალციფიკაციას.

დისტროფიული კალციფიკაცია აღინიშნება ნეკროზის (კოაგულაციური, კაზეოზური, კოლიკვაციური, ცხიმოვანი) უბნებში. კალციფიკაცია ხშირია ათერომებში ათეროსკლეროზის გვიან სტადიაზე, ასევე, დაბერების პროცესში და გულის სარქველების დაზიანებისას. მაკროსკოპულად კალციუმის მარილები ვლინდება თეთრი ფერის მარცვლების, ხშირად მყარი დეპოზიტების სახით. პემატოქსილინ-ეოზინით შეღებვისას კალციფიკატებს აქვს ბაზოფილური, ამორფული, მარცვლოვანი, ზოგჯერ ბელტების სახე უჯრედში და ან უჯრედთა შორის. იშვი ათად ცალკეული ნეკროზული უჯრედი წარმოქმნის მარცვლოვან კრისტალებს, რომლებიც იფარება მინერალური დეპოზიტებით. მისი პროგრესული მინერალიზაციის შედეგად შეიძლება წარმოიქმნას შრეობრივი კონფიგურაციები, რომლებსაც პსამომური სხეულები ეწოდება (ქვიშის მარცვლებთან მსგავსების გამო). პსამომური სხეულები დამახასიათებელია პაპილური კარცინომებისათვის (მაგალითად, ფარისებრი ჯირკვლის).

მეტასტაზური კალციფიკაცია ვითარდება ნორმალურ ქსოვილებში პიპერკალცემიის დროს. პიპერკალცემიის მიზეზებია: 1. პარათირეოიდული პორმონის სეკრეციის გაზრდა, შედეგად ძვლის რეზორბციით, მაგალითად, პიპერპარათირეოიდიზმი ფარისებრახლო ჯირკვლის სიმსივნეების დროს, პარათირეოიდული პორმონის ექტოპიური სეკრეცია ავთვისებიანი სიმსივნეების მიერ; 2. ძვლოვანი ქსოვილის დესტრუქცია, მაგალითად, ძვლის ტვინის პირველადი სიმსივნეების (მრავლობითი მიელომა, ლეიკემია) დროს, ძვალში მეტასტაზური სიმსივნეების (სარძევე ჯირკვლის კარცინომის) არსებობისას, ძვლების იმობილიზაციის დროს; 3. D ვიტამინთან დაკავშირებული დარღვევების დროს; 4. თირკმლის უკმარისობა, რომელიც იწვევს ფოსფატების შეკავებას და მეორად პიპერპარათირეოიდიზმს. მეტასტაზური კალციფიკაცია შეიძლება განვითარდეს მრავალ ორგანოში, უპირატესად სისხლშილებში, თირკმლებში, ფილტვის ინტერსტიციულ ქსოვილში და კუჭის ლორწოვან გარსში. კალციუმის მარილები მორფოლოგიურად დისტროფიული კალციფიკაციის მსგავსია. მეტასტაზური კალციფიკაცია ყველა ორგანოში იწყება მიტოქონდრიებში, თირკმლის მილაკების გარდა, სადაც ის იწყება ბაზალურ მემბრანებში.

ქსოვილის რეპარაცია: რეგენერაცია, შეხორცება, ფიბროზი

უჯრედის პროლიფერაციული აქტივობა ნორმაში
 ღეროვანი უჯრედები
 ზრდის ფაქტორები
 უჯრედგარე მატრიქსი და უჯრედისა და

მატრიქსის ურთიერთქმედებანი
 რეგენერაცია
 ჭრილობის შეხორცება
 ფიბროზი

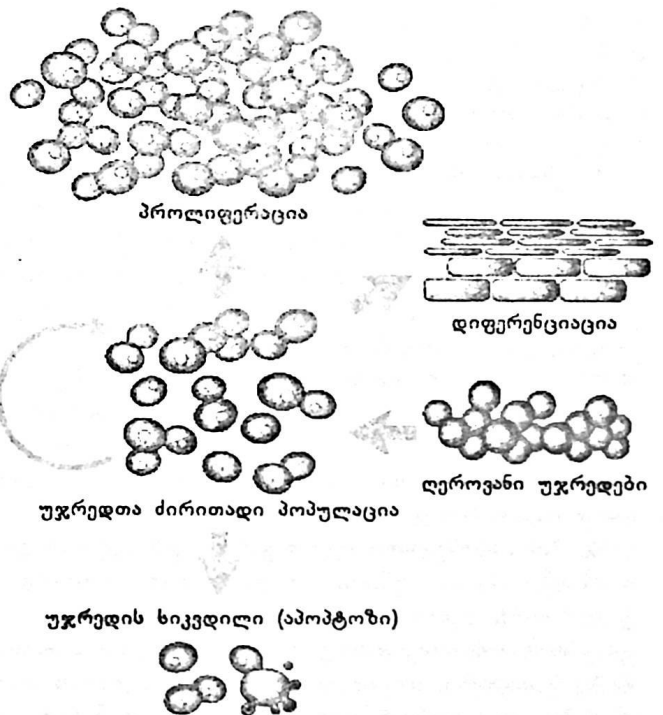
უჯრედების დაზიანების ან სიკვდილის შემდეგ იწყება ქსოვილის აღდგენა, ანუ რეპარაცია, რომელიც მოიცავს ორ პროცესს: 1. რეგენერაცია, ანუ დაზიანებული უჯრედების შეცვლა იმავე ტიპის უჯრედებით; 2. დაზიანებული უჯრედების ჩანაცვლება შემაერთებული ქსოვილით, ანუ შეხორცება, რომელიც მთავრდება ნაწიბურის წარმოქმნით (ფიბროზი). რეგენერაციისათვის საჭიროა ინტაქტური შემაერთებელ-ქსოვილოვანი სტრომა, შეხორცება კი მიმდინარეობს უჯრედგარე მატრიქსის დაზიანებისას.

როგორც რეგენერაციის, ისე შეხორცების პროცესში მნიშვნელოვანია: 1. უჯრედის პროლიფერაციული აქტივობა; 2. ღეროვანი უჯრედები; 3. ზრდის ფაქტორები; 4. უჯრედგარე მატრიქსი, უჯრედისა და მატრიქსის ურთიერთქმედებანი.

უჯრედის პროლიფერაციული აქტივობა ნორმაში

ზრდასრულ ორგანიზმში, დიფერენცირებულ ქსოვილებში უჯრედული პოპულაციის მოცულობას (თითოეული ტიპის უჯრედის რაოდენობა) განსაზღვრავს უჯრედთა პროლიფერაციისა და დიფერენციაციის ინტენსივობა და აპოპტოზი. უჯრედთა რაოდენობა შეიძლება გაიზარდოს პროლიფერაციის გაძლიერების ან აპოპტოზის შემცირების შედეგად (სურ. 3-1). უჯრედთა პროლიფერაციული აქტივობა დამოკიდებულია ზრდასრულ ორგანიზმში მათი მიტოზური გაყოფის უნარზე. პროლიფერაციის უნარის მიხედვით, ქსოვილები შეიძლება დაიყოს სამ ჯგუფად: 1. მუდმივად გაყოფადი ქსოვილები (ანუ ლაბილური ქსოვილები) ხასიათდება უჯრედთა პროლიფერაციით მთელი სიცოცხლის განმავლობაში. ეს ქსოვილებია: ბრტყელი ეპითელიუმი (კანის, პირის ღრუს, საშოსა

და საშვილოსნოს ყელის), ჯირკვლების გამომტანი სადინრების ამომფენი ეპითელიუმი (სანერწყვე ჯირკვლების, პანკრეასის, სანაღვლე გზების), კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ცილინდრული ეპითელიუმი და სხვ. ამ ქსოვილთა უმრავლესობაში ახალი უჯრედები წარმოიქმნება ღეროვანი უჯრედებისაგან; 2. მოსვენების მდგომარეობაში მყოფი (ანუ სტაბილური) ქსოვილები ნორმაში ხასიათდება რეპლიკაციის დაბალი დონით. ამ ქსოვილებში უჯრედები იმ-



სურ. 3-1. უჯრედული პოპულაციის სარეგულაციო მექანიზმები. (McCarthy NJ et al. Cancer Metastasis Rev 11:157, 1992.)

ყოფება C₆ ფაზაში, მაგრამ შესაბამისი სტიმულის არსებობისას სწრაფად გადადის C₁ ფაზაში. სტაბილური უჯრედებია: ღვიძლის, თირკმლები, პანკრეასის პარენქიმული უჯრედები, მეზენქიმური უჯრედები (ფიბრობლასტები და გლუვკუნთოვანი უჯრედები), სისხლმილების ენდოთელური უჯრედები, ლიმფოციტები და სხვ.; 3. არაგაყოფადი (პერმანენტული) ქსოვილები ზეიცავს უჯრედებს, რომლებიც პოსტნატალურ პერიოდში მიტოზურ გაყოფას არ განიცდის. ამ ჯგუფს მიეკუთვნება ნეირონები, ჩონჩხის და გულის კუნთოვანი უჯრედები. მაგალითად, კარდიომიოციტების დაზიანების და სიკვდილის შემდეგ ვითარდება შემაერთებელქსოვილოვანი ნაწიბური.

ლეროვანი უჯრედები

ლეროვანი უჯრედები ხასიათდება გახანგრძლივებული თვითგანახლების უნარით და ასიმეტრიული რეპლიკაციით. ასიმეტრიული რეპლიკაცია აღნიშნავს ლეროვანი უჯრედების სპეციფიკურ თვისებას: უჯრედთა ყოველი გაყოფის დროს ერთი მათგანი ინარჩუნებს თვითგანახლების უნარს, დანარჩენები კი დიფერენციაციას განიცდის და გაყოფის უნარი არ გააჩნია. ამ კონცეპციამ მცირე მოდიფიკაცია განიცადა, რაც გულისხმობს ასიმეტრიის არსებობას არა თითოეული ლეროვანი უჯრედის გაყოფისას, არამედ მათ პოპულაციაში. არჩევნ ლეროვანი უჯრედების ორ ტიპს:

1. ემბრიონული ლეროვანი უჯრედები. თავდაპირველად ლეროვანი უჯრედები გამოვლინდა, როგორც ემბრიონის პოლიპოტენტური უჯრედები, რომლისგანაც ვითარდება ყველა ქსოვილი. მათ ემბრიონული ლეროვანი უჯრედები ეწოდა. დღეისათვის არსებობს მოსაზრება, რომ ემბრიონული ლეროვანი უჯრედების საშუალებით მომავალში შესაძლებელი გახდება დაზიანებული ორგანოების აღდგენა. ამჟამად ლეროვანი უჯრედებისაგან ექსპერიმენტულად მიღებულია პანკრეასის β უჯრედები და ნეირონები.

2. ზრდასრულთა ლეროვანი უჯრედების დიფერენციაციის უნარი შედარებით შეზღუდულია. ისინი გასწავებულია თითოეული ქსოვილისათვის სპეციფიკურ უბანში, რომელსაც ნიშნა ეწოდება. მაგალითად, კუჭ-ნაწლავის სისტემაში კუჭის ჯირკვლების ყელი და ნაწლავის კრიპტების ფუძე, კანში ამის ფოლიკულების ფართო ნაწილი, თვალში რქოვანას და სკლერის შეერთების უბანი (სურ. 3-2).

ზრდის ფაქტორები

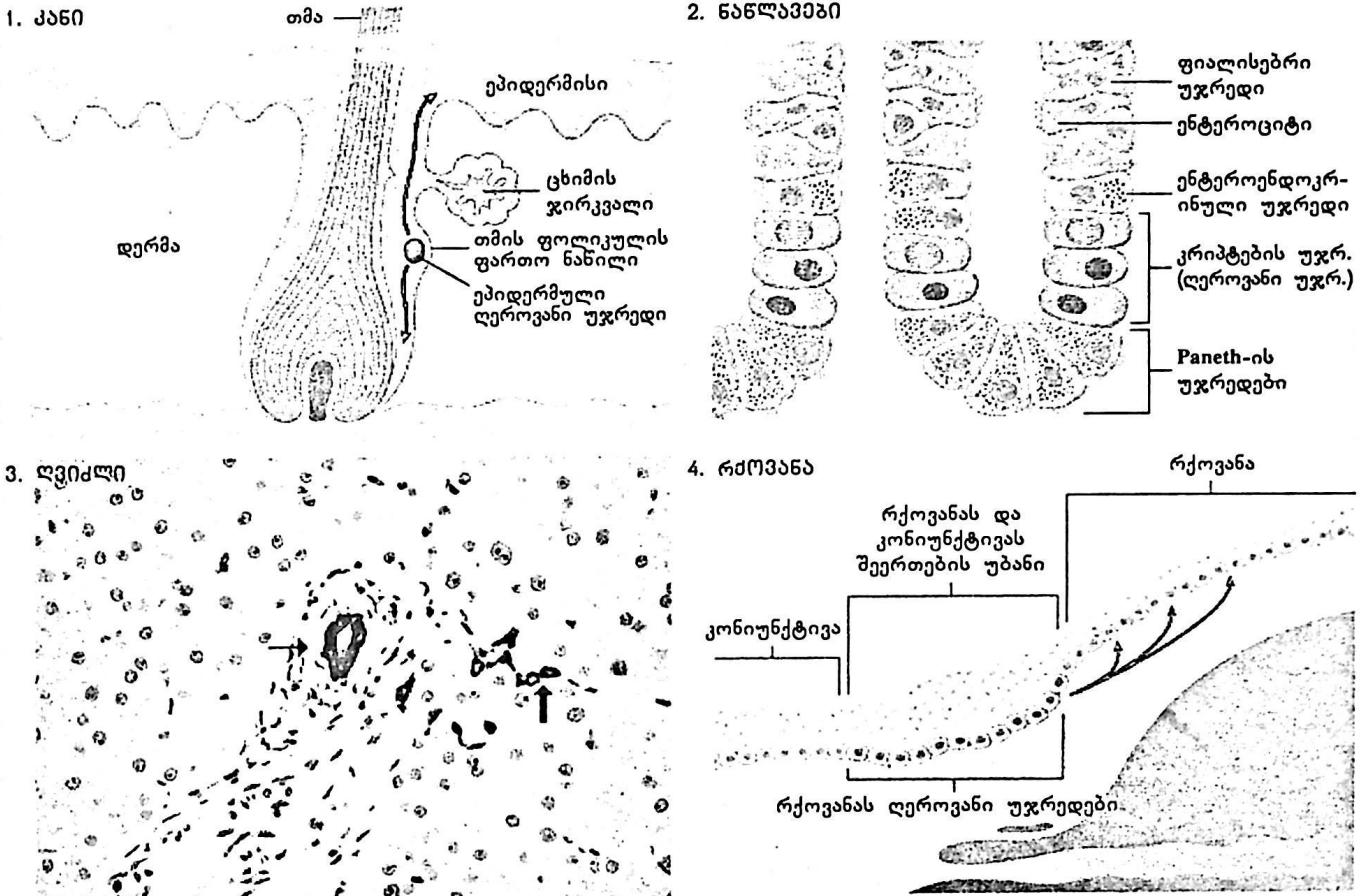
უჯრედის პროლიფერაციაზე გავლენას ახდენს პოლიპეტიდური ზრდის ფაქტორები. განვიხილავთ ყველაზე მნიშვნელოვან ზრდის ფაქტორებს.

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი (EGF - epidermal growth factor) და ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი α (TGF-α - transforming growth factor-α) მიეკუთვნება EGF ოჯახს და აქვს საერთო რეცეპტორი. EGF ხასიათდება მიტოგენური მოქმედებით ეპითელურ უჯრედებზე, ჰეპატოციტებზე, ფიბრობლასტებზე. იგი შედის ორგანიზმის სეკრეტებში (ოფლი, ნერწყვი, შარდი, კუჭ-ნაწლავის შიგთავსი). TGF-α მონაწილეობს ემბრიონში ეპითელური უჯრედების პროლიფერაციაში, ზრდასრულ ორგანიზმში კი მისი ჭარბი რაოდენობა იწვევს ნორმალური უჯრედების ავთვისებიან ტრანსფორმაციას. TGF-α უკავშირდება EGFR-ს და ხასიათდება EGF-ის მსგავსი ეფექტებით. მათი საერთო რეცეპტორია (EGFR - epidermal growth factor receptor), რომელსაც გააჩნია თიროზინკინაზური მოქმედება. არსებობს EGFR-ის ორი სახე: EGFR1 (ანუ ERB-B1) და EGFR2 (ანუ HER-2/Neu).

ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორი (HGF - hepatocyte growth factor) ხასიათდება მიტოგენური ეფექტით ეპითელურ უჯრედებზე, მონაწილეობს ემბრიოგენეზში და განაპირობებს უჯრედთა გავრცელებას და მიგრაციას. ეს ფაქტორი წარმოიქმნება ფიბრობლასტების, ენდოთელური უჯრედების და ღვიძლის არაპარენქიმული უჯრედების მიერ. HGF-ის რეცეპტორი წარმოადგენს პროტოონკოგენ c-MET-ის ცილოვან პროდუქტს.

სისხლმილების ენდოთელური ზრდის ფაქტორი (VEGF - vascular endothelial growth factor) წარმოადგენს პეპტიდების ოჯახს, რომელშიც შედის VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D და პლაცენტის ზრდის ფაქტორი (PGF - placental growth factor). VEGF ასტიმულირებს სისხლმილების წარმოქმნას ემბრიოგენეზის ადრეულ ეტაპზე (ვასკულოგენეზი), მონაწილეობს ზრდასრულ ორგანიზმში ახალი სისხლმილების წარმოქმნაში (ანგიოგენეზი) (ცხრილი 3-1). VEGF ოჯახის წევრების მიერ სიგნალის გადაცემა ხდება სამი თიროზინკინაზური რეცეპტორის (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) საშუალებით.

თრომბოციტებში წარმოქმნილი ზრდის ფაქტორი (PDGF - platelet-derived growth factor) წარმოადგენს ცილების ოჯახს, რომელიც შედგება ორი A და B ჯაჭვისაგან. PDGF-ის სამივე იზოფორმა (AA, AB, BB) ბიოლოგიურად აქტიურია. დღეისათვის გამოვლენილია ორი ახალი იზოფორმა: PDGF-C და PDGF-D. მათი რეცეპ-



სურ. 3-2. ღეროვანი უჯრედების ნიშა სხვადასხვა ქსოვილში. 1. ეპიდერმისის ღეროვანი უჯრედები თმის ფოლიკულის ფართო ნაწილში; 2. ნაწლავის ღეროვანი უჯრედები კრიბტების ფუძეში; 3. ღვიძლის ღეროვანი უჯრედები Hering-ის არხებში (ისარი) (Tania Roskams, M.D., University of Leuven.); 4. რქოვანას ღეროვანი უჯრედები კონიუნქტივის და რქოვანას შერთების უბანში (T-T Sun, New York University, New York, NY.)

ტორებია: PDGFR- α და PDGFR- β . PDGFR შედის თრომბოციტების α გრანულაში და გამოთავისუფლდება თრომბოციტების გააქტივებისას. ის წარმოიქმნება, ასევე, გააქტივებული მაკროფაგების, ენდოთელური, გლუვკუნთოვანი უჯრედების და სიმსივნური უჯრედების მიერ.

ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორები (FGF - fibroblast growth factor) შეადგენს ზრდის ფაქტორების ოჯახს, რომელშიც შედის 10-ზე მეტი წევრი. მათგან ყველაზე უკეთ შესწავლილია მჟავე FGF (aFGF - acid FGF, ანუ FGF-1) და ფუძე FGF (bFGF - basic FGF, ანუ FGF-2). FGF-1 და FGF-ს უკავშირდება მემბრანული რეცეპტორების ოჯახი, რომელსაც გააჩნია შინაგანი თიროზინკინაზური მოქმედება. FGF-ის ფუნქციებია: 1. ახალი სისხლძარღვების წარმოქმნა (ანგიოგენეზი); 2. დაზიანებულ ქსოვილში მაკროფაგების,

ფიბრობლასტების, ენდოთელური უჯრედების მიგრაცია და რეპროდუქცია; 3. ჩონჩხის კუნთების განვითარება და ფილტვის მომწიფება.

TGF- β და მსგავსი ზრდის ფაქტორები მიეკუთვნება ჰომოლოგიური პოლიპეპტიდების ოჯახს, რომელშიც შედის TGF- β -ის სამი იზოფორმა (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3), ძვლის მორფოგენეზური ცილები (BMPs - bone morphogenetic proteins), აქტივინები, ინჰიბინები, Muller-ის მაინჰიბირებელი ნივთიერება. TGF- β 1 (ანუ TGF- β) წარმოიქმნება თრომბოციტების, ენდოთელური უჯრედების, მაკროფაგების, ლიმფოციტების მიერ. აქტიური TGF- β უკავშირდება ორი სახის რეცეპტორს (I და II ტიპი), რომლებიც ხასიათდება სერინ/ტრეონინკინაზური მოქმედებით. TGF- β -ს აქვს მრავალი, ხშირად საპირისპირო ეფექტი, რის გამოც პლეოტროპული ფაქტორი ეწოდება.

ცხრილი 3-1. სისხლმილების ენდოთელური ზრდის ფაქტორი (VEGF)

ცილები	VEGF ოჯახის წევრები: VEGF (VEGF-A), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D დიმერული გლიკოპროტეინი მრავალი იზოფორმით VEGF-ის მუტაცია იწვევს დეფექტურ ვასკულოგენეზს და ანგიოგენეზს
წარმოქმნა	მაბადი ექსპრესია ზრდასრულ ორგანიზმში და მაბადი ექსპრესია თირკმლის გორგლებსა და კარდიომიოციტებში
გამომწვევი აგენტები	ჰიპოქსია TGF-β PDGF TGF-α
რეცეპტორები	VEGFR-1 VEGFR-2 (ენდოთელური უჯრედები) VEGFR-3 (ლიმფური მილების ენდოთელური უჯრედები) VEGF რეცეპტორების მუტაცია იწვევს იწვევს ვასკულოგენეზის დეფექტს
ფუნქციები	ანგიოგენეზის სტიმულაცია სისხლმილების განვლადობის გაზრდა ენდოთელური უჯრედების მიგრაციის სტიმულაცია ენდოთელური უჯრედების პროლიფერაციის სტიმულაცია ლიმფური მილების შერწყმითი ჰიპერპლაზია VEGF-C-ის მიერ ენდოთელურ უჯრედებზე პლაზმინოგენის აქტივატორის, პლაზმინოგენის აქტივატორის ინაიბიტორი 1-ის, ქსოვილოვანი ფაქტორის და ნაწლავების კლაგენაზის ექსპრესიის გაზრდა

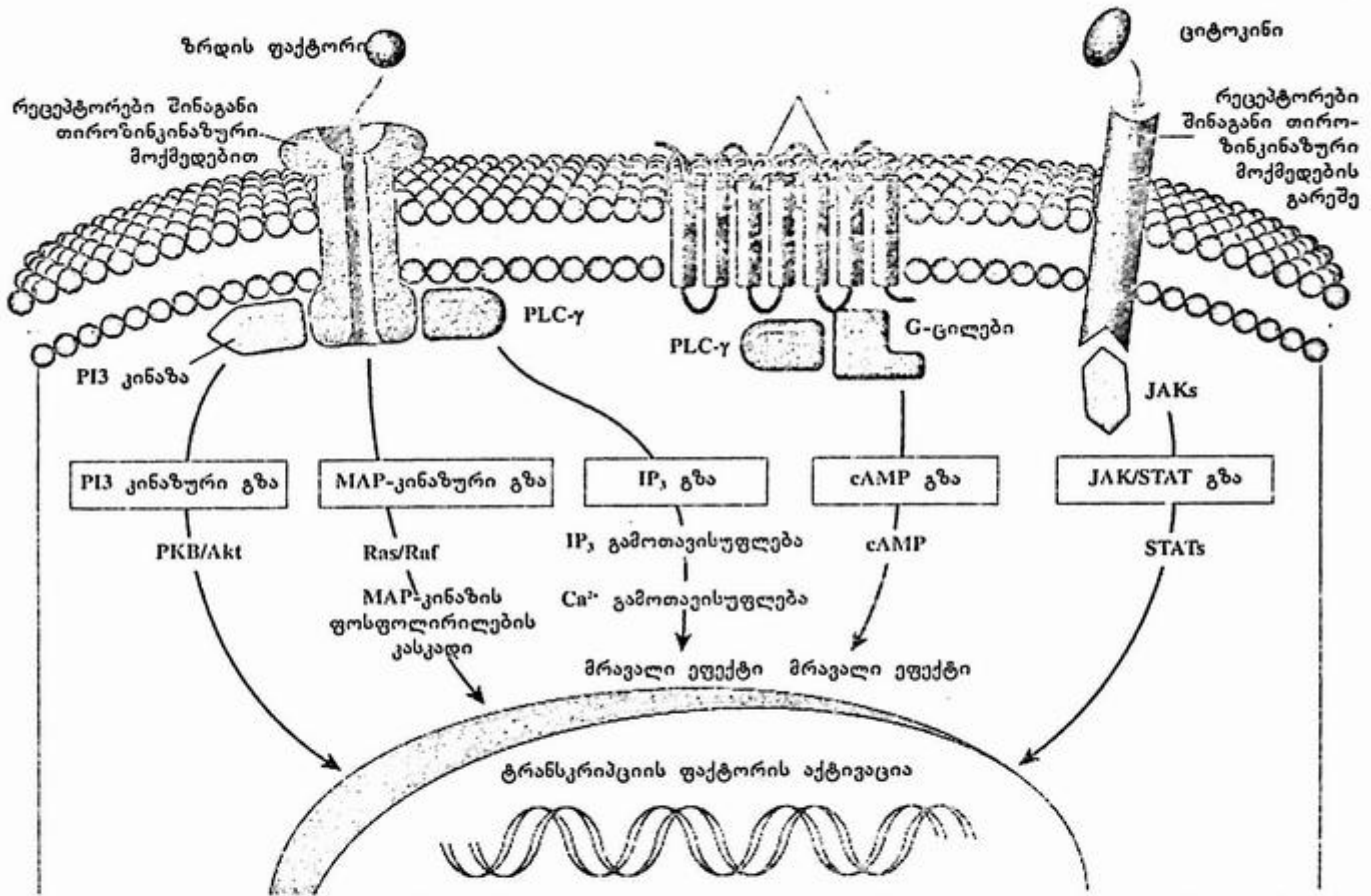
ციტოკინების უმრავლესობა წარმოადგენს ზრდის ფაქტორს. მაგალითად, ინტერლეიკინ-1 (IL-1) და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი (TNF) ხასიათდება მიტოგენური და ქემოტაქსიური მოქმედებით ფიბრობლასტებისადმი და ასტიმულირებს როგორც კოლაგენის, ისე კოლაგენაზას სინთეზს ფიბრობლასტების მიერ. ისინი ცნობილია ფიბროგენული ციტოკინების სახელწოდებით.

უჯრედის ზრდის მექანიზმი. უჯრედის პროლიფერაციის პირველი ეტაპია რეცეპტორის და მისი ლიგანდის (ლიგანდი არის მოლეკულა, რომლის დაკავშირება რეცეპტორთან იწვევს უჯრედში სიგნალის გადაცემას) ურთიერთდაკავშირება (სურ. 3-3). არჩევენ უჯრედში სიგნალის გადაცემის შემდეგ გზებს: 1. აუტოკრინული სიგნალის გადაცემის დროს უჯრედები პასუხობენ იმ მოლეკულებს, რომლებსაც თვითონ გამოიმუშავენ, მაგალითად, TGF-α-ის აუტოკრინული მოქმედება ჰეპატოციტებზე; 2. პარაკრინული სიგნალის გადაცემის დროს ერთი უჯრედის მიერ წარმოქმნილი ლიგანდი ურთიერთქმედებს ახლომდებარე უჯრედის ზედაპირზე არსებულ შესაბამის რეცეპტორთან. მაგალითად, ჰეპატოციტების პარაკრინული სტიმულაცია ღვიძლის არაპარენქიმული უჯრედების

მიერ წარმოქმნილი TNF-ის და IL-6-ის მიერ. პარაკრინული სტიმულაციის სპეციფიკური ტიპია იუქსტაკრინული სტიმულაცია, რომლის დროსაც ერთი უჯრედის მემბრანაში არსებული ლიგანდი უკავშირდება მეორე უჯრედის მემბრანულ რეცეპტორს; 2. ენდოკრინული სიგნალის გადაცემა გაშუალებულია ჰორმონებით, რომლებიც წარმოიქმნება ენდოკრინულ ორგანოებში, ნეიროენდოკრინულ უჯრედებში და სამიზნე უჯრედებს აღწევს სისხლის საშუალებით. ზოგიერთი ზრდის ფაქტორი (HGF) სისხლში ცირკულირებს და ზემოქმედებს სხვადასხვა უჯრედზე (სურ. 3-4).

უჯრედბარე მატრიქსი და უჯრედისა და მატრიქსის ურთიერთქმედებანი

უჯრედის ზრდისა და დიფერენციაციის პროცესში მნიშვნელოვანია უჯრედგარე მატრიქსი, რომლის ფუნქციებია: მატრიქსის ცილების მიერ წყლის სეკვესტრაცია, ზრდის ფაქტორების შემცველობა, უჯრედთაშორისი ურთიერთქმედება სხვადასხვა ნორმალური თუ პათოლოგიური პროცესის დროს.



სურ. 3-3. სიგნალის გადაცემის გზები, რომლებიც საჭიროებს უჯრედის ზედაპირულ რეცეპტორებს. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

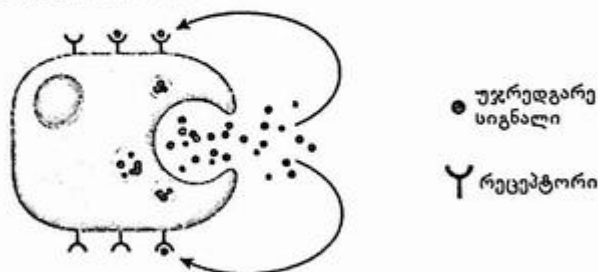
უჯრედგარე მატრიქსში შედის შემდეგი მაკრომოლეკულები: 1. სტრუქტურული ცილები: კოლაგენი და ელასტინი; 2. ადჰეზიური გლიკოპროტეინები: სელექტინები (L, P, E), იმუნოგლობულინების მსგავსი ადჰეზიის რეცეპტორების სუპეროჯახი (ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1 - უჯრედშორისი ადჰეზიის მოლეკულა 1, VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1 - სისხლძარღვების უჯრედული ადჰეზიის მოლეკულა 1 და სხვა), α და β ინტეგრინები, მუცინის მსგავსი გლიკოპროტეინები (CD44, კადერინები); 3. პროტეოგლიკანები და ჰიალურონის მჟავა. ეს მაკრომოლეკულები ქმნიან ორ ძირითად სტრუქტურას: ინტერსტიციულ მატრიქსს და ბაზალურ მემბრანას. ინტერსტიციული მატრიქსი წარმოადგენს სივრცეს ეპითელურ, ენდოთელურ და გლუკუნთოვან უჯრედებს შორის, ასევე, შემავრთებელ ქსოვილში. იგი შეიცავს ფიბრილურ და არაფიბრილურ კოლაგენს, ელასტინს, ფიბრონექტინს, პროტეოგლიკანებს, ჰიალურონატს და სხვა. ბაზალური მემბრანა წარმოიქმნება

ეპითელური და მეზენქიმური უჯრედების მიერ და მჭიდროდაა დაკავშირებული უჯრედთა ზედაპირთან. იგი შეიცავს ამორფულ არაფიბრილურ კოლაგენს (ძირითადად IV ტიპს), ლამინინს, პეპარანსულატს, პროტეოგლიკანებს, სხვა გლიკოპროტეინებს (სურ. 3-5).

რემენერაცია

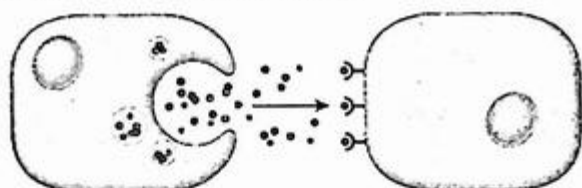
რემენერაციას განვიხილავთ ღვიძლის მაგალითზე. ადამიანის ღვიძლს გააჩნია რემენერაციის მნიშვნელოვანი უნარი. ნაწილობრივი რეზექციის შემდეგ ხდება ღვიძლის მასის აღდგენა, რაც ე.წ. კომპენსაციური ზრდის შედეგია. ღვიძლის რემენერაციის დროს რეპლიკაციას განიცდის თითქმის ყველა პეპატოციტი. ნორმაში პეპატოციტები იმყოფება მოსვენების მდგომარეობაში (ანუ G0 ფაზაში), ამიტომ უჯრედული ციკლის დაწყებას სჭირდება რამდენიმე საათი. პეპატოციტების რეპლიკაციას მოჰყვება ღვიძლის არაპერენქიმული უჯრედების:

აუტოკრინული სიგნალის გადაცემა



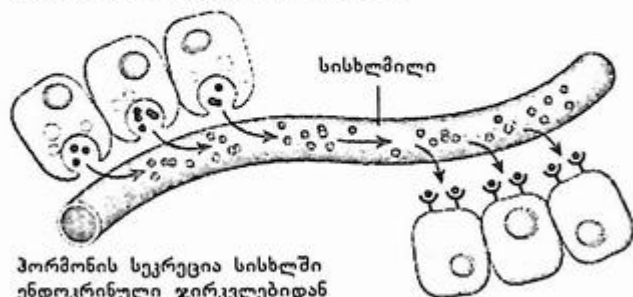
სამიზნე უბნები ერთ უჯრედზე

პარაკრინული სიგნალის გადაცემა



სეკრეტორული უჯრედი ახლოს მდებარე სამიზნე უჯრედი

ენდოკრინული სიგნალის გადაცემა



ჰორმონის სეკრეცია სისხლში ენდოკრინული ჯირკვლებიდან

შორსმდებარე სამიზნე უჯრედები

სურ. 3-4. სიგნალის გადაცემის გზები.

Kupffer-ის უჯრედების, ენდოთელური უჯრედების, ვარსკვლავისებრი უჯრედების (ლიპოციტები, ანუ Ito-ის უჯრედები, რომლებიც წარმოადგენს ცხიმის შემცველ პერისინუსოიდურ უჯრედებს) რეპლიკაცია.

დადგენილია, რომ მორეგენერაციე ლვიძლში ჰეპატოციტების პროლიფერაცია იწყება ციტოკინების და პოლიპეტიდური ზრდის ფაქტორების ზემოქმედებით. ჰეპატოციტების აუტოკრინული სტიმულაცია ხდება TGF- α -ით, პარაკრინული სტიმულაცია კი არაპარენქიმული უჯრედების მიერ წარმოქმნილი ზრდის ფაქტორებით და ციტოკინებით. ჰეპატოციტების რეპლიკაციაში მნიშვნელოვანია უჯრედული ციკლის G0 ფაზის G₁ ფაზაში გადასვლა და G₁ ფაზის S ფაზაში გადასვლა. G0 ფაზის G₁ ფაზაში გადასვლისას აქტივდება 70-ზე მეტი გენი.

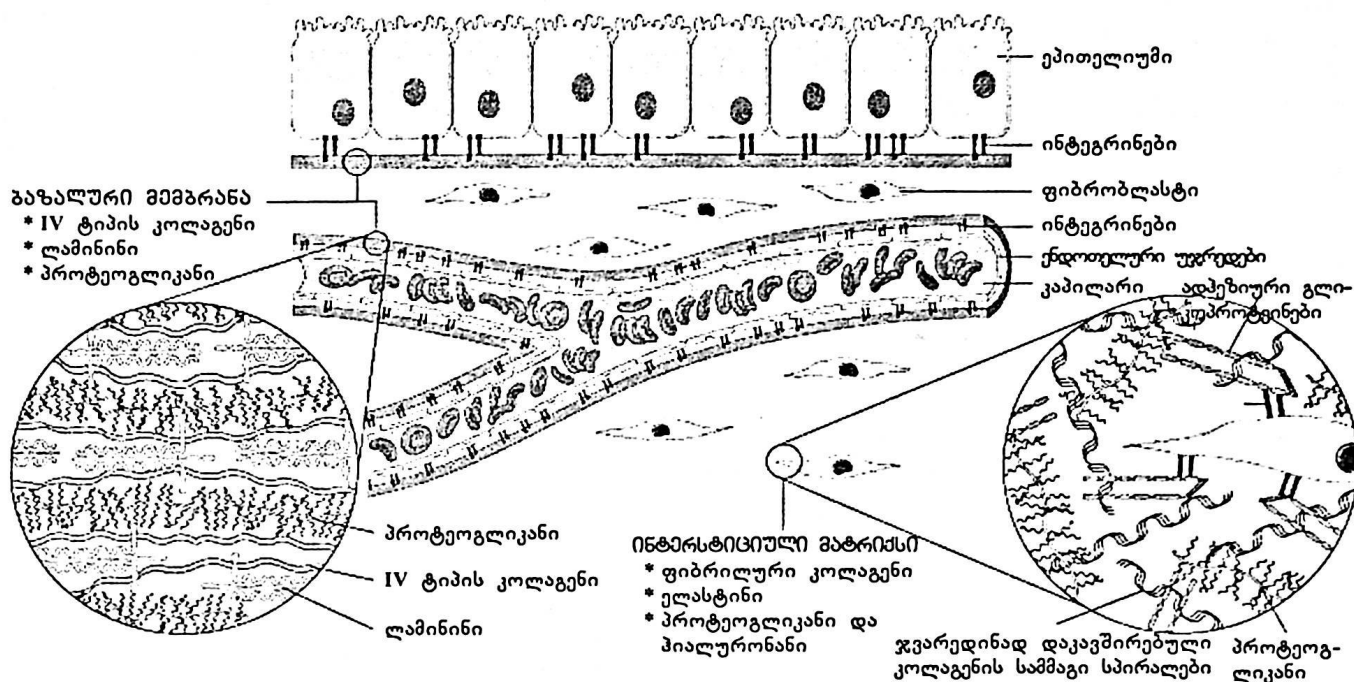
G0 ფაზის G₁ ფაზაში გადასვლისას მნიშვნელოვანია ციტოკინები: TNF და IL-6, ხოლო G₁ ფაზის S ფაზაში გადასვლისას ზრდის ფაქტორები: HGF და TGF- α . ჰეპატოციტები რეპლიკაციას განიცდის ერთხელ ან ორჯერ, შემდეგ კი ისევ მოსვენების მდომარეობაში გადადის, რისი მექანიზმიც უცნობია. შესაძლოა, ამ პროცესში მონაწილეობს ზრდის ინჰიბიტორები, როგორცაა TGF- β და აქტივინები. ჰეპატოციტების რეპლიკაციის მიუხედავად, ლვიძლის მორფოფუნქციური ერთეულის, წილაკის, აღდგენა შეუძლებელია. წარმოიქმნება ე.წ. ცრუ წილაკები, რომლებიც არ შეიცავენ ცენტრალურ ვენას, პორტულ ტრიადებს, ჰეპატოციტები არ არის განლაგებული ხარისების სახით. საბოლოოდ, არაადექვატური სისხლმომარაგების შედეგად ჰეპატოციტები განიცდის დეგენერაციას და ნეკროზს, რომლებიც ჩანაცვლდება ფიბროზული შემადგენელი ქსოვილით. აღწერილ ცვლილებებს ლვიძლის ციროზი ეწოდება (ბერძნ. kirkhios - ნითურა).

ჭრილობის შეხორცება

შეხორცების პროცესი აღინიშნება შემდეგი მდგომარეობების დროს: 1. იმ ქსოვილების ნეკროზის დროს, რომელთაც რეგენერაციის უნარი არ გააჩნია. მაგალითად, მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს ნეკროზული უბანი ყოველთვის ჩანაცვლდება შემადგენელქსოვილოვანი ნაწიბურით; 2. შინაგანი ორგანოების და სეროზული გარსების ანთებითი დაზიანების დროს. პლევრის, პერიკარდიუმის, პერიტონეუმის ანთება იწვევს შემადგენელქსოვილოვანი ნაწიბურის წარმოქმნას, რის შედეგადაც ვითარდება ამ სეროზული გარსების შინაგან ორგანოებთან ადჰეზია. ანთების უბნის შემადგენელი ქსოვილით ჩანაცვლებას ორგანიზაცია ეწოდება; 3. ჭრილობის უბანში (უპირატესად კანში). კანის მსუბუქი დაზიანების დროს ხდება რეპიტილიზაცია, ანუ დაზიანებული უჯრედების რეგენერაცია ხდება ეპითელური უჯრედებით. ღრმა ჭრილობის რეპიტილიზაცია შეუძლებელია, რის გამოც ვითარდება შემადგენელქსოვილოვანი ნაწიბური.

ჭრილობის შეხორცება წარმოადგენს ფიბროპროლიფერაციულ რეაქციას, რომელიც მოიცავს ახალი სისხლძილების (ანგიოგენეზი) და გრანულაციური ქსოვილის განვითარებას, ნაწიბურის წარმოქმნას და სიმტკიცის აღდგენას.

ანგიოგენეზი. სისხლძილების წარმოქმნის პროცესს ზრდასრულ ორგანიზმში ანგიოგენეზი, ანუ ნეოვასკულარიზაცია ეწოდება. ანგიოგენე-



სურ. 3-5. უჯრედგარე მატრიქსის ძირითადი კომპონენტები. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

ნები მნიშვნელოვანია ქრონიკულ ანთებასა და ფიბროზში, სიმსივნის ზრდისას, ასევე, იშემიური ქსოვილის ვასკულარიზაციის დროს. აღწერილია ანგიოგენეზის ორი ტიპი: 1. ანგიოგენეზი ძვლის ტვინში არსებული ენდოთელური წინამორბედი უჯრედების (EPCs - endothelial progenitor cells) აქტივაციის შედეგად; 2. ანგიოგენეზი არსებული სისხლმილებისაგან.

ზრდის ფაქტორების და რეცეპტორების მონაწილეობა ანგიოგენეზში. ანგიოგენური მოქმედებით ხასიათდება VEGF და ანგიოპოეტინები. VEGF გამოიყოფა მრავალი მეზენქიმური და სტრომული უჯრედის მიერ. ანგიოგენეზში ყველაზე მნიშვნელოვანია VEGFR-2 რეცეპტორი. VEGF-ის დაკავშირება რეცეპტორთან ასტიმულირებს ენდოთელური წინამორბედი უჯრედების მობილიზაციას ძვლის ტვინიდან, ასევე, აძლიერებს ამ უჯრედთა პროლიფერაციას და დიფერენციაციას ანგიოგენეზის უბანში. VEGF ასტიმულირებს ენდოთელური უჯრედების პროლიფერაციას და მოძრაობას, რაც განაპირობებს ახალი კაპილარების დატოტვას. ახალნარმოქმნილი კაპილარების მომწიფების პროცესი მოიცავს პერიციტების და გლუკუნთოვანი უჯრედების აქტივაციას და უჯრედგარე მატრიქსის ცილების დაგროვებას.

საბოლოოდ ენდოთელური უჯრედების და ფიბრობლასტების პროლიფერაციის შედეგად წარმოიქმნება სპეციალიზებული ქსოვილი, რომელსაც გრანულაციური ქსოვილი (ახალგაზრდა შემადგენელი ქსოვილი) ეწოდება. ეს სახელწოდება დაკავშირებულია მის ვარდისფერ, რბილ, გრანულურ გარეგნობასთან. გრანულაციური ქსოვილის ჰისტოლოგიური ნიშნებია: ახალი წვრილი სისხლმილების წარმოქმნა (ანგიოგენეზი) და ფიბრობლასტების პროლიფერაცია.

ნაწიბურის წარმოქმნა. დაზიანების უბანში გამოთავისუფლებული ზრდის ფაქტორები და ციტოკინები იწვევს ფიბრობლასტების მიგრაციას და პროლიფერაციას გრანულაციური ქსოვილის ახალ სისხლმილებში და ფაშარ უჯრედგარე მატრიქსში. ნაწიბურის წარმოქმნა მოიცავს სამ ეტაპს: 1. **ფიბრობლასტების მიგრაცია და პროლიფერაცია.** გრანულაციური ქსოვილი შეიცავს დიდი რაოდენობით ახალნარმოქმნილ სისხლმილებს, რომელთა განვლადობა მაღალია, ამიტომ ახალნარმოქმნილ ნაწიბურთან ქსოვილში, როგორც წესი, აღინიშნება შემუშუბება. ფიბრობლასტების მიგრაციას და პროლიფერაციას იწვევს ზრდის ფაქტორები: TGF- β , PDGF, EGF, FGF და ციტოკინები: IL-1, TNF, რომლებიც წარმოიქმნება თრომბოციტებში, ანთების უჯრედებში (უპირატესად მაკროფაგებში),

გააქტივებულ ენდოთელურ უჯრედებში (ცხრილი 3-2); 2. უჯრედგარე მატრიქსის და ნანიბურის წარმოქმნა. მოპროლიფერაციე ენდოთელური უჯრედების და ფიბრობლასტების რაოდენობა თანდათან მცირდება და უჯრედგარე მატრიქსის რაოდენობა იზრდება. ძირითადად ვლინდება ფიბრილური კოლაგენები. კოლაგენის სინთეზს ასტიმულირებს ზრდის ფაქტორები (PDGF, FGF, TGF-β) და ციტოკინები (IL-1, IL-13), რომლებიც გამოიყოფა ლეიკოციტების და ფიბრობლასტების მიერ. საბოლოოდ ძლიერ ვასკულარიზებული გრანულაციური ქსოვილი გარდაიქმნება ავასკულურ ნანიბურად, რომელიც შედგება თითისტარა ფორმის ფიბრობლასტების, მკვრივი კოლაგენის, ელასტიკური ქსოვილის ფრაგმენტების და უჯრედგარე მატრიქსის სხვა კომპონენტებისაგან; 3. ქსოვილის რემოდელირება. გრანულაციური ქსოვილის ნანიბურად გარდაქმნის პროცესში უჯრედგარე მატრიქსის შემადგენლობა იცვლება, რაც გულისხმობს მისი კომპონენტების დაშლას სპეციფიკური ენზიმების, მატრიქსის მეტალოპროტეინაზების (MMPs - matrix metalloproteinases) მიერ. უჯრედგარე მატრიქსის სინთეზსა და დაშლას შორის ნონასნორობა იწვევს შემაერთებელი ქსოვილის რემოდელირებას, რომელიც როგორც ქრონიკული ანთების, ისე ქრილობის შეხორცების მნიშვნელოვანი დამახასიათებელი ნიშანია.

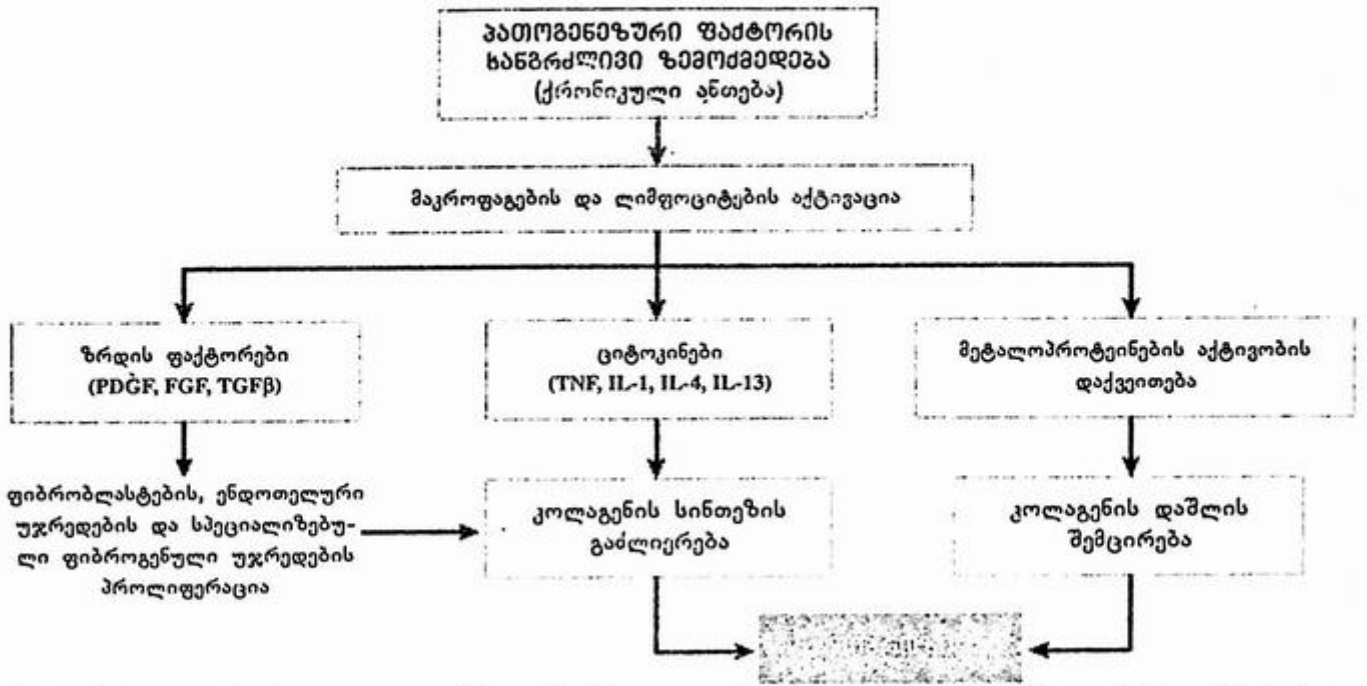
კანის ქრილობის შეხორცება. ქრილობის შეხორცებას განვიხილავთ კანის მაგალითზე. კანის ქრილობის შეხორცება შეიძლება დაიყოს სამ ფაზად 1. ანთება (ადრეული და გვიანი); 2. გრანულაციური ქსოვილის წარმოქმნა და რეეპითელიზაცია; 3. ქრილობის შეკუმშვა, უჯრედგარე

მატრიქსის წარმოქმნა, რემოდელირება. არჩევნ კანის ქრილობის შეხორცების ორ ტიპს: შეხორცება პირველადი და მეორადი დაჭიმვით. შეხორცების ტიპი დამოკიდებულია ქრილობის ხასიათზე და არა თვით შეხორცების პროცესზე. ქრილობის შეხორცება პირველადი დაჭიმვით ამ სახის შეხორცების მაგალითია ქირურგიული ქრილობა, რომლის კიდეები მიახლოებულია ნაკერების საშუალებით. ამ დროს შეხორცება მოიცავს შემდეგ ეტაპებს: 1. ქრილობა მაშინვე ივსება შედედებული სისხლით, რომელიც შეიცავს ფიბრინს და ერიტროციტებს. მისი ზედაპირის დეპიდრატაცია იწვევს ფუფხის წარმოქმნას, რომელიც ფარავს ქრილობას; 2. 24 საათში ქრილობის კიდეში ვლინდება ნეიტროფილური ლეიკოციტები, რომლებიც მოძრაობს ფიბრინის მიმართულებით. 24-48 საათში ეპითელური უჯრედები მოძრაობს ქრილობის კიდეებიდან დერმის განაკვეთის კიდეების გასწვრივ, ამ დროს ისინი წარმოქმნიან ბაზალური მემბრანის კომპონენტებს. შემდეგ ეპითელური უჯრედები ერწყმის ქრილობის შუახაზს ზედაპირული ფუფხის ქვეშ და წარმოქმნიან თხელ ეპითელურ შრეს, რომელიც ხურავს ქრილობას; 3. მე-3 დღეზე ნეიტროფილური ლეიკოციტები იცვლება მაკროფაგებით. წარმოიქმნება გრანულაციური ქსოვილი, კოლაგენური ბოჭკოები ორიენტირებულია ვერტიკალურად და ქრილობას ვერ ხურავს. ეპითელური უჯრედების პროლიფერაციის შედეგად ეპიდერმისის შრე სქელდება; 4. მე-5 დღეზე ქრილობა ივსება გრანულაციური ქსოვილით. ნეოვასკულარიზაცია მაქსიმალურია. კოლაგენური ბოჭკოების რაოდენობა იზრდება, რომელთა საშუალებითაც იწყება ქრილობის კიდეების დახურვა. ეპიდერმისის სისქე აღდგენილია, აღინიშნება მისი ზედაპირის კერატინიზაცია; 5. მეორე კვირაში გრძელდება კოლაგენის დაგროვება და ფიბრობლასტების პროლიფერაცია. სისხლმილების რაოდენობა მცირდება, ლეიკოციტური ინფილტრაცია და შეშუპება აღარ აღინიშნება, კოლაგენის დაგროვება გრძელდება; 6. პირველი თვის ბოლოს აღინიშნება შემაერთებელქსოვილოვანი ნანიბური, რომელიც არ შეიცავს ანთებით ინფილტრატს და დაფარულია ინტაქტური ეპიდერმისით. ეპიდერმისის დანამატების რეგენერაცია არ ხდება. შემდეგ თანდათან იზრდება ქრილობის სიმტკიცე და მაქსიმალური სიმტკიცის მიღწევას შეიძლება თვეები დასჭირდეს.

შეხორცება მეორადი დაჭიმვით. კანის ვრცელი დეფექტის დროს ქრილობის შეხორცება ხდება მეორადი დაჭიმვით. პარენქიმული უჯრედების რეგენერაცია სრულად ვერ აღადგენს სან-

ცხრილი 3-2. ზრდის ფაქტორები და ციტოკინები ქრილობის შეხორცების დროს

მონოცტების ქემოტაქსისი	PDGF, FGF, TGF-β
ფიბრობლასტების მიგრაცია	PDGF, EGF, FGF, TGF-β, TNF, IL-1
ფიბრობლასტების პროლიფერაცია	PDGF, EGF, FGF, TNF
ანგიოგენეზი	VEGF, Ang, FGF
კოლაგენის სინთეზი	TGF-β, PDGF
კოლაგენაზის სეკრეცია	PDGF, FGF, EGF, TNF ასტიმულირებს; TGF-β აიჰიბირებს



სურ. 3-6. ფიბროზის განვითარება ქრონიკული ანთების დროს. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

ყის სტრუქტურას, ამიტომ ქრილობის კიდევებს შორის წარმოიქმნება ჭარბი რაოდენობით გრანულაციური ქსოვილი. მეორადი დაჭიმვით შეხორცება პირველადი დაჭიმვისაგან განსხვავდება შემდეგი ნიშნებით: 1. ქსოვილის დიდი დეფექტის არსებობის გამო ფიბრინის მასა და ნეკროზული დეტრიტი უფრო გამოხატულია, ანთებითი რეაქციაც უფრო ინტენსიურია; 2. გრანულაციური ქსოვილი უფრო მეტადაა გამოხატული; 3. მეორადი დაჭიმვის ყველაზე დამახასიათებელი ნიშანია ქრილობის შეკუმშვა, რომელიც ვითარდება დიდი ზომის ზედაპირული ქრილობების დროს; 4. ნანიბურის წარმოქმნა და ეპიდემისის გათხელება.

ქრილობის სიმტკიცე. პირველი კვირის ბოლოს ქრილობის სიმტკიცე შეადგენს ჯანმრთელი კანის 10%-ს, შემდეგ სიმტკიცე თანდათან იზრდება და მესამე თვეზე აღწევს 70-80%-ს, რაც შეიძლება მთელი სიცოცხლე გაგრძელდეს. სიმტკიცის აღდგენა დაკავშირებულია კოლაგენის სინთეზთან და მის სტრუქტურულ მოდიფიკაციასთან.

ფაქტორები, რომლებიც გავლენას ახდენს ქრილობის შეხორცებაზე, შეიძლება იყოს ადგილობრივი და სისტემური (ცხრილი 3-3).

სისტემური ფაქტორები: 1. კვება. ცილების და C ვიტამინის დეფიციტი აფერხებს კოლა-

გენის სინთეზს და აყოვნებს ქრილობის შეხორცებას; 2. მეტაბოლიზმის მდგომარეობა. შაქრიანი დიაბეტის დროს ქრილობის შეხორცება დაყოვნებულია, რაც გამოწვეულია მიკროანგიოპათიით; 3. ცირკულაციის მდგომარეობა. არაადექვატური სისხლმიმარაგება (მაგალითად, ათეროსკლეროზის, ვენების ვარიკოზის დროს) აფერხებს ქრილობის შეხორცებას; 4. პორმონები, მაგალითად, გლუკოკორტიკოიდები აინჰიბირებს კოლაგენის სინთეზს.

ადგილობრივი ფაქტორები: 1. ინფექცია. ქრილობის დაინფიცირება იწვევს ანთებას და შეხორცების პროცესის დაყოვნებას; 2. მექანიკური ფაქტორები. სისხლმილების კომპრესია და ქრილობის კიდების დაშორება აყოვნებს შეხორცებას; 3. უცხო სხეულები. მინის ნამსხვრევები, ძვლის მცირე ფრაგმენტები, მეტალის ნანილაკები აფერხებს შეხორცებას; 4. ქრილობის ზომა, მდებარეობა და ტიპი. სხეულის ძლიერ ვასკულარიზებულ რეგიონებში (მაგალითად, სახე) ქრილობა უფრო სწრაფად ხორცდება, ვიდრე ნაკლები ვასკულარიზაციის მქონე ქსოვილებში (მაგალითად, ქვემო კიდურები). მცირე ზომის ქრილობები უფრო სწრაფად ხორცდება, ვიდრე დიდი ზომის ან უხეში ქრილობები.

ცხრილი 3-3. ფაქტორები, რომლებიც აფერხებს ქრილობის შესორცხვას

ადგილობრივი ფაქტორები	
სისხლმომარაგება	მექანიკური ხტრესი
დენერვაცია	ნეკროზული ქსოვილი
ადგილობრივი ინფექცია	ჭრილობის შეხვევა
უცხო სხეული	ქირურგიული იარაღები
პემატომა	ქსოვილის ტიპი
სისტემური ფაქტორები	
ასაკი	არასრულფასოვანი კვება
ანემია	სიმსუქნე
მედიკამენტები (სტეროიდები, ციტოტოქსიკები, ანტიბიოტიკები)	სისტემური ინფექციები ტემპერატურა ტრავმა, მიპოქსია, მიპოვოლემია
გენეტიკური დარღვევები (არასრული ოსტეოგენეზი, Ehlers-Danlos-ის სინდრომი, Marfan-ის სინდრომი)	ურემია ვიტამინების (C ვიტამინი) დეფიციტი
ჰორმონები	მეტალების დეფიციტი (თუთია, სპილენძი)
შაქრიანი დიაბეტი	
სიმსივნეები	

კანის ქრილობის შესორცხვის გართულებები: 1. ნანიბურის ნარმოქმნის დეფიციტი მოიცავს ორი ტიპის გართულებას: ქრილობის გახსნა და დაწყლულება. ქრილობის გახსნა ხშირია მუცლის ღრუს ოპერაციების შემდეგ და განპირობებულია მუცლის ღრუში წნევის მომატებით. ქრილობის დაწყლულება ხდება შესორცხვის დროს არაადექვატური ვასკულარიზაციის შედეგად. მაგალითად, ათეროსკლეროზის დროს ქვემო კიდურებზე ქრილობები, როგორც წესი, დაწყლულებას განიცდის; 2. ნანიბურის ქარბი ნარმოქმნა მოიცავს შემდეგ სახეებს: ა) პიპერტროფიული ნანიბური, რომლის დროსაც ნანიბუროვანი ქსოვილი გამოხატულია ქარბად, მაგრამ ქრილობის კიდეებს არ სცილდება და თანდათან განიცდის რეგრესიას; ბ) კელოიდი, რომლის დროსაც ნანიბუროვანი ქსოვილი სცილდება ქრილობის კიდეებს და რეგრესიას არ განიცდის; გ) ქარბი გრანულაცია, რომლის დროსაც აღინიშნება ქარბი რაოდენობით გრანულაციური ქსოვილი, რეპითელიზაციის გარეშე; დ) დესმოიდი, ანუ აგრესიული ფიბრომატოზი, რომლის დროსაც აღინიშნება ფიბრობლასტების ქარბი პროლიფერაცია და ნარმოადგენს შუალედურ მდგომარეობას კეთილთვისებიან პროლიფერაციას და ავთვისებიან სიმსივნეს შორის; 3. შეკუმშვა, ანუ კონტრაქცია ნორმალური შესორცხვის პროცესის სა-

ბოლო ეტაპია. ქარბად გამოხატულ შეკუმშვას კონტრაქტურა ეწოდება და იწვევს ქრილობის და მისი გარემომცველი ქსოვილების დეფორმაციას. კონტრაქტურა ხშირია ვრცელი დამწვრობის დროს.

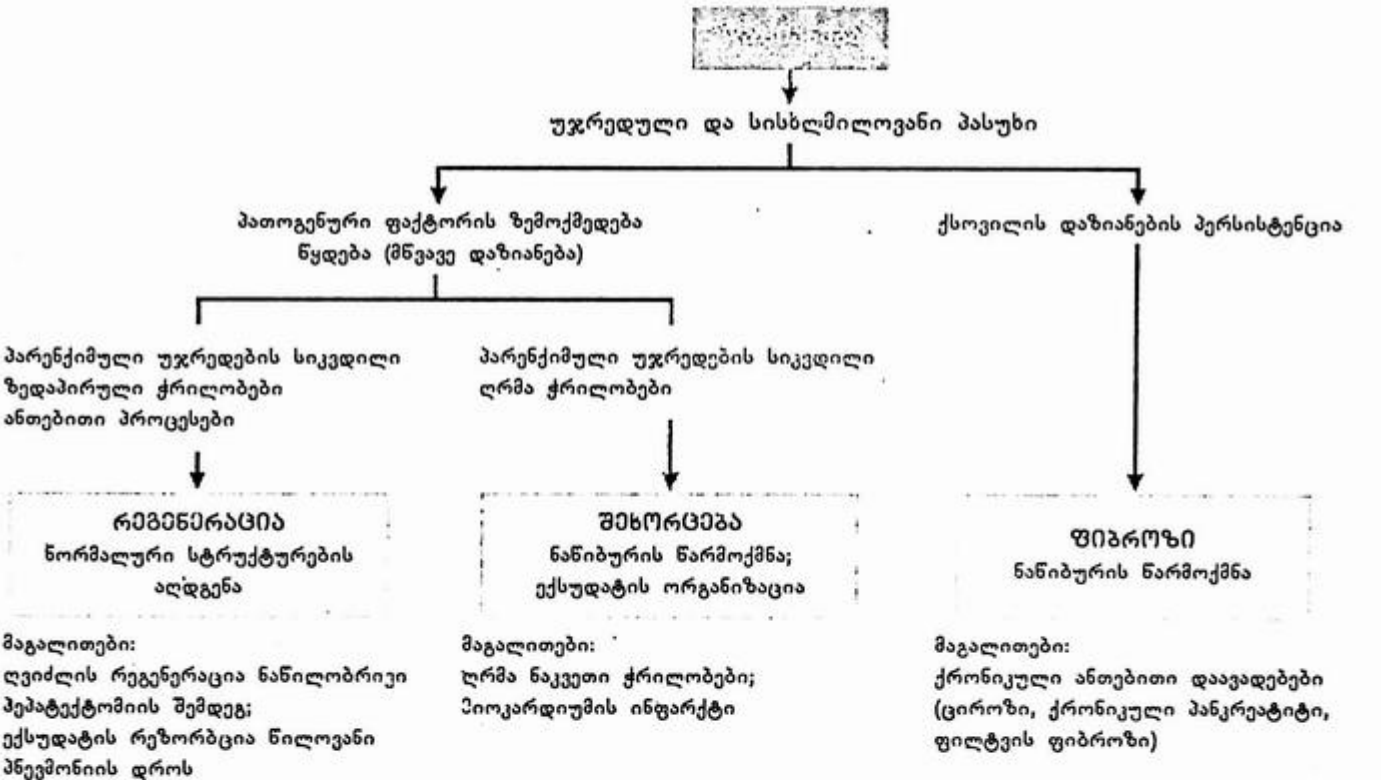
ფიბროზი

ფიბროზი ვითარდება ქრონიკული დაავადებების დროს, როგორცაა რევმატიოიდული ართრიტი, ფილტვის ფიბროზი, ღვიძლის ციროზი. ფიბროზის დროს უჯრედთა პროლიფერაციის, უჯრედთაშორისი და უჯრედებსა და მატრიქსს შორის ურთიერთქმედების, უჯრედგარე მატრიქსის ნარმოქმნის მექანიზმები ქრილობის შესორცხვის ანალოგიურია (სურ. 3-6). თუმცა, ქრილობის შესორცხვისაგან განსხვავებით, ფიბროზის დროს დამაზიანებელი და ფიბროგენული ფაქტორები განიცდის პერსისტენტციას, რის შედეგადაც ვითარდება იმუნური და/ან აუტოიმუნური რეაქცია. ამ დროს ლიმფოციტებსა და მონოციტებს შორის ურთიერთქმედების შედეგად გახანგრძლივებულია ზრდის ფაქტორების, ფიბროგენული ციტოკინების, პროტეოლიზური ენზიმების და სხვა ბიოლოგიურად აქტიური მოლეკულების სინთეზი. მაგალითად, რევმატიოიდული ართრიტის დროს კოლაგენის დაშლა კოლაგენაზების მიერ, რაც

აუცილებელია ქსოვილის რემოდელირებისათვის, იწვევს სახსრების დესტრუქციას. ქრონიკული აღკვეთის ან B ჰეპატიტის ფონზე განვითარებული ღვიძლის ციროზის დროს აქტივდება ღვიძლის ვარსკვლავისებრი უჯრედები და წარმოქმნის კოლაგენს, რომლის დაგროვებაც პარენქიმაში იწვევს ციროზის განვითარებას. ფიბროზი ინტენსიურადაა გამოხატული ფილტვის ქრონიკული ინტერსტიციული დაავადების, პნევმოკონიოზის დროს, რომელიც გამოწვეულია მინერალური ნივთიერებების (ნახშირის, აზბესტის ან სილიციუმის) ჩასუნთქვით. ამ დროს ფიბროგენებში მნიშვნელოვანია მაკროფაგები, რომელიც აღნიშნული ნივთიერებების შთანთქმის შემდეგ აქტივდება და გამოყოფს ფიბროგენულ ციტოკინებსა და ზრდის ფაქტორებს. შინაგან ორგანოებში ფიბროზის ხშირი მიზეზია მაიონიზებული გამოსხივება, რომელიც გამოიყენება სიმსივნეების მკურნალობისათვის. ქრონიკული პანკრეატიტის დროს ანთებითი პროცესი ასტიმულირებს პანკრეასის აცინური უჯრედების ჩანაცვლებას ფიბროზული ქსოვილით. პარენქიმის ფიბროზული შემადგენელი ქსოვილით ჩანაცვლების შემდეგ ორგანო განიცდის გამკვრივებას, რასაც სკლეროზი ეწოდება (სურ. 3-7).

ნელოვანია მაკროფაგები, რომელიც აღნიშნული ნივთიერებების შთანთქმის შემდეგ აქტივდება და გამოყოფს ფიბროგენულ ციტოკინებსა და ზრდის ფაქტორებს. შინაგან ორგანოებში ფიბროზის ხშირი მიზეზია მაიონიზებული გამოსხივება, რომელიც გამოიყენება სიმსივნეების მკურნალობისათვის. ქრონიკული პანკრეატიტის დროს ანთებითი პროცესი ასტიმულირებს პანკრეასის აცინური უჯრედების ჩანაცვლებას ფიბროზული ქსოვილით. პარენქიმის ფიბროზული შემადგენელი ქსოვილით ჩანაცვლების შემდეგ ორგანო განიცდის გამკვრივებას, რასაც სკლეროზი ეწოდება (სურ. 3-7).

სურ. 3-7. რეპარაცია დაზიანების და ანთების შემდეგ. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)



კომუნალური დარღვევები

შეშუპება
არტერიული ჰიპერემია და ვენური
შეშუპება
ჰემორაგია
ჰემოსტაზი და თრომბოზი
 სისხლძარღვების ენდოთელიუმი და
 სუბენდოთელური შემაერთებელი ქსოვილი
 თრომბოციტები

სისხლის შედედების სისტემა
 ნორმალური ჰემოსტაზი
 თრომბოზი
 დისემინირებული სისხლძარღვოვანი შედედების
 სინდრომი
 ემბოლია
 ინფარქტი
 შოკი

ორგანიზმში უჯრედების და ქსოვილების სიცოცხლისუნარიანობა დამოკიდებულია არტერიულ სისხლში ჟანგბადის და ცირკულაციურ სისტემაში ნორმალური რაოდენობით სისხლის არსებობაზე. გულის კუნთის შეკუმშვისას წარმოქმნილი სისხლძარღვოვანი ნაწილის და ცირკულაციაში გადასროლილი სისხლის ნაკადის ერთიანობას კომუნალური ენოდედა. ადამიანის სხეულის წონის დაახლოებით 60%-ს შეადგენს წყალი, რომლის 2/3 განთავსებულია უჯრედების შიგნით, დანარჩენი კი ინტერსტიციულ სივრცეში (პლაზმა შეიცავს მთელ ორგანიზმში არსებული წყლის მხოლოდ 5%-ს). სითხის პომეოსტაზი მოიცავს სისხლძარღვის კედლის მთლიანობის, სისხლძარღვში არსებული ნაწილის და ოსმოსურობის შენარჩუნებას ფიზიოლოგიურ საზღვრებში (ჰომეოსტაზი).

კომუნალური დარღვევები: შეშუპება, არტერიული ჰიპერემია, ვენური შეშუპება, ჰემორაგია, თრომბოზი, ემბოლია, ინფარქტი და შოკი.

შეშუპება

შეშუპება არის სითხის შემცველობის გაზრდა უჯრედთაშორის (ინტერსტიციულ) სივრცეში. არჩევნ ორი სახის შეშუპებას: 1. ანთებითი (იხ. V თავი); 2. არაანთებითი. ანთებითი შეშუპების დროს დაგროვილ სითხეს ექსუდატი, არაანთებითი შეშუპების დროს დაგროვილ სითხეს კი ტრანსუდატი ეწოდება. **ექსუდატი** არის ანთებითი ექსტრავასკულური სითხე ცილის მაღალი კონცენტრაციით, უჯრედული დეტრიტის შემცველობით და 1020-ზე მაღალი ხვედრითი წონით. **ტრანსუდატი** არის სითხე ცილის (უპირატესად ალბუმინის) დაბალი შემცველობით და 1012-ზე დაბალი ხვედრითი წონით (შეგუბებითი სითხე).

შეშუპება შეიძლება იყოს ზოგადი ან ადგილობრივი. გენერალიზებულ შეშუპებას ანასარკა ეწოდება. შეშუპებითი სითხის დაგროვება სხეულის სეროზულ ღრუებში აღინიშნება შემდეგი სახელწოდებებით: პლევრის ღრუში პიდროთორაქსი, პერიკარდიუმის ღრუში პიდროპერიკარდიუმი და მუცლის ღრუში პიდროპერიტონეუმი (ანუ ასციტი).

ნორმაში როგორც კაპილარებში, ისე ქსოვილში (ინტერსტიციუმში) არის ორი სახის ნევა: სითხით შექმნილი, ანუ პიდროსტატიკური ნევა და ცილებით შექმნილი, ანუ ოსმოსური (ონკოზური) კოლოიდური ნევა. პიდროსტატიკური ნევა შეადგენს დაახლოებით 32 მმ.ვწყ.სვ.-ს კაპილარების არტერიულ ბოლოში და 12 მმ.ვწყ.სვ.-ს ვენურ ბოლოში. საშუალო კოლოიდური (ანუ ონკოზური) ოსმოსური ნევა (ცილებით შექმნილი ნევა) ქსოვილებში შეადგენს დაახლოებით 25 მმ.ვწყ.სვ., რომელიც კაპილარების საშუალო ნევის ტოლია. სითხის გარკვეული ნაკადი ტოვებს პრეკაპილარულ არტერიოლებს, მაგრამ იგივე რაოდენობა ბრუნდება პოსტკაპილარული ვენულებით და საბოლოო ნაკადი შიგნით ან გარეთ ნულის ტოლია (Starling-ის კანონი).

შეშუპება შეიძლება განვითარდეს შემდეგი მექანიზმებით (ცხრილი 4-1): 1. **სისხლძარღვოვანი პიდროსტატიკური ნევის გაზრდა** ლოკალურად იწვევს ვენური უკუდინების შესუსტებას. მაგალითად, ქვემო კიდურების ღრმა ვენების თრომბოზის დროს შეშუპება ვითარდება მხოლოდ დაზიანებულ კიდურში. ვენური ნევის ზოგადმა მომატებამ შეიძლება გამოიწვიოს სისტემური შეშუპება, რაც ხშირია გულის მარჯვენაბინივი შეგუბებითი უკმარისობისას; 2. **პლაზმის კოლოიდური ოსმოსური ნევის შემცირება** გამოწვეულია პლაზმაში ცილების რაოდენობის შემცირებით.

ცხრილი 4-1. შეშუპების მექანიზმი და ტიპები

გაზრდილი ჰიდროსტატიკური წნევა
ქსოვილიდან ვენური სისხლის დრენაჟის შეფერხება გულის შეგუბებითი უკმარისობა შეგუბებითი პერიკარდიტი ასციტი (მაგალითად, ღვიძლის ციროზის დროს) ვენების ობსტრუქცია ან კომპრესია თრომბოზი გარეგანი ზეწოლა (მაგალითად, სიმძიმის) ქვემო კიდურების ხანგრძლივი არააქტიური მდგომარეობა არტერიოლების დილატაცია სითბო ნეიროჰუმორული რეგულაციის დარღვევა
შემცირებული ოსმოსური წნევა (ჰიპოპროტეინემია)
ცილების დაკარგვა გლომერონეფრიტის დროს (ნეფროზული სინდრომი) ღვიძლის ციროზი (მაგალითად, ასციტის დროს) ცუდი კვება ცილების დაკარგვა გასტროენტეროპათიების დროს
ლიმფური მილების ობსტრუქცია
ანთებითი სიმსივნური პოსტოპერაციული დასხივების შემდგომი
ნატრიუმის დაგროვება
მარილების ჭარბი მიღება თირკმლის უკმარისობის დროს ნატრიუმის რეაბსორბციის გაძლიერება თირკმლის მილაკებში თირკმლის ჰიპოპერფუზია რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სეკრეციის გაძლიერება
ანთება
მწვავე ანთება ქრონიკული ანთება

დენობის დაქვეითებით, ანუ ჰიპოპროტეინემიით; 3. **ლიმფური მილების ობსტრუქციის** შედეგად ვითარდება ე.წ. ლიმფური შეშუპება. მაგალითად, პარაზიტული ინფექცია ფილარიოზი იწვევს გარეთა სასქესო ორგანოების და ქვემო კიდურების შეშუპებას, რასაც ეწოდება გასპილოზნება (elephantiasis). სარძევე ჯირკვლის სიმსივნების დროს ილღის ლიმფური კვანძების ამოკვეთა ხშირად იწვევს ზემო კიდურების შეშუპებას; 4. **ნატრიუმისა და წყლის შეკავება** წარმოადგენს მეორად ცვლილებას ზემოთ განხილული შეშუპებების დროს.

შეშუპების დროს მორფოლოგიური ცვლილებები უფრო გამოხატულია მაკროსკოპულად, ვიდრე მიკროსკოპულად. შეშუპება ყველაზე ხშირად ვითარდება კანქვეშა ქსოვილებში (როგორც წესი, ქვემო კიდურებში), ფილტვებში და თავის ტვინში, თუმცა ის შეიძლება შეგვხვდეს ნებისმიერ ორგანოსა და ქსოვილში.

არტერიული ჰიპერემია და ვენური შეშუპება

ტერმინები: ჰიპერემია და შეგუბება გამოხატავს სისხლის მოცულობის გაზრდას ამა თუ იმ ქსოვილში. ჰიპერემია ვითარდება კაპილარებში სისხლის მოცულობის გაზრდის და არააქტიური კაპილარების გახსნის შედეგად, რაც გამოწვეულია არტერიების და არტერიოლების დილატაციით. შეგუბება ვითარდება ვენებში სისხლის მიმოქცევის შეფერხების შედეგად. ამიტომ ჰიპერემიას ეწოდება არტერიული, ან აქტიური ჰიპერემია, ხოლო ვენურ შეგუბებას კი პასიური ჰიპერემია.

არტერიული ჰიპერემია აქტიური პროცესია და გამოწვეულია არტერიების ან არტერიოლების დილატაციის შედეგად ქსოვილში სისხლის დინების გაზრდით. არტერიების და არტერიოლების დილატაციას განაპირობებს სიმპათიკური ნეიროგენული მექანიზმები ან ვაზოაქტიური ნივთიერებები. კანის არტერიულ ჰიპერემიას თან ახლავს სხეულის ტემპერატურის მომატება, მაგალითად, ფიზიკური დატვირთვის და ფებრილური მდგომარეობების დროს.

ვენური შეგუბება პასიური პროცესია, გამოწვეულია ქსოვილიდან ვენური სისხლის გადინების შეფერხებით და ხასიათდება ინტენსიური მოლურჯო-წითელი შეფერილობით. ის შეიძლება იყოს სისტემური და ადგილობრივი. მოლურჯო ფერი ინტენსიურია, როდესაც შეგუბება დაკავშირებულია კარბოქსიჰემოგლობინის რაოდენობის მომატებასთან სისხლში, რასაც ციანოზი ეწოდება. არჩევნ სისტემურ და ადგილობრივ ციანოზს. სისტემური ვენური შეგუბება ვითარდება გულის როგორც მარჯვენამხრივი, ისე მარცხენამხრივი შეგუბებითი უკმარისობის დროს. ადგილობრივად გამოხატული ვენური შეგუბება ვითარდება კიდურებიდან ვენური სისხლის დინების შეფერხების ან კარის ვენაში ცირკულაციის შეფერხებისას.

ჰემორაგია

ჰემორაგია, ანუ სისხლდენა ვითარდება სისხლმილის დაზიანების შედეგად. მსხვილი არტერიის ან ვენის დაზიანებას თითქმის ყოველთ-

ვის იწვევს ტრავმა, ათეროსკლეროზი და სისხლმილის კედლის ანოზიოტი სიმსივნური პათოლოგია. პემორაგია ხშირია ე.წ. პემორაგული დიათეზის (ავადმყოფობათა ჯგუფი სისხლდენისადმი გაძლიერებული ტენდენციით) დროს.

სისხლმილის კედლის დაზიანების ტიპის მიხედვით, არჩევენ სისხლდენის შემდეგ სახეებს: სისხლმილის გაჭრის (haemorrhagia per resin), გაგლეჯის (haemorrhagia per rhexin), გაღრღნის (haemorrhagia per diabrosin), სისხლმილის კედლის განვლადობის გაზრდის (haemorrhagia per diapedesin) შედეგად, რომლის დროსაც სისხლმილი მაკრომორფოლოგიურად დაზიანებული არ არის.

ფერის, ზომის, ხარისხის და ლოკალიზაციის მიხედვით, შეიძლება გამოიყოს პემორაგიის შემდეგი სახეები: 1. *პემატომა* არის სისხლის ჩაღვრა ქსოვილში. პემატომა შეიძლება იყოს უმნიშვნელო (მაგალითად, ტრავმის დროს) ან ლეტალური (მაგალითად, რეტროპერიტონეული პემატომა აორტის ანევრიზმის გასკდომის შედეგად); 2. *პეტეჩია* არის 1-2 მმ ზომის პემორაგია, რომელიც ვითარდება კანზე, ლორწოვან გარსებზე, სეროზულ ზედაპირებზე და გამოწვეულია სისხლმილში დაწვევის ადგილობრივი მომატებით, რომელიც ხოციტოპენიით, თრომბოციტების ფუნქციის დეპრესიით, შედეგების ფაქტორების დეფიციტით (სურ. 4-1); 3. *პურპურა* არის 2 მმ ზომის პემორაგია. იგი დაკავშირებულია ტრავმის, თან, ვასკულიტებთან, სისხლმილების დაზიანებასთან; 4. *ეკიმოზი* არის 1-2 სმ ზომის კანზე პემატომა, რომელიც ვითარდება, მაგალითად, ტრავმის შედეგად; 5. *სისხლის დაგროვება სეროზულ ღრუებში* (ე.წ. შინაგანი სისხლდენა) აღინიშნება სპეციფიკური სახელწოდებებით: პემოტორაქსი (პლევრის ღრუში),

პემოპერიკარდიუმი (პერიკარდიუმის ღრუში), პემოპერიტონეუმი (მუცლის ღრუში), პემარტოროზი (სასხრებში); 6. *ე.წ. გარეგანი სისხლდენა*: სისხლიანი ნახველი - haemoptoe, სისხლდენა ცხვირიდან - epistaxis, სისხლიანი ლებინება - haemotenesis, სისხლიანი განავალი - melena, სისხლდენა საშვილოსნოდან - metrorrhagia.

პემატომის უბანში ერთროციტები იშლება, მათი დაშლის პროდუქტი პემოგლობინი (მონიტალო-ლურჯი ფერისაა) ფაგოციტოზს განიცდის მაკროფაგების მიერ, რის შემდეგაც ენზიმების საშუალებით გარდაიქმნება ბილირუბინად (მოლურჯო-მწვანე ფერისაა) და პემოსიდერინად (მოყავისფრო-ოქროსფერია). ეს განაპირობებს პემორაგიის უბნის ანალოგიურ შეფერილობას მაკროსკოპულად და პემოსიდერინის შემცველი მაკროფაგების ქარბი რაოდენობით არსებობას მიკროსკოპულად. პემოსიდერინის გამოვლენა საფუძვლად უდევს გვამური ლაქისა და პემატომის დიფერენციულ დიაგნოსტიკას.

პემორაგიის კლინიკური მნიშვნელობა დამოკიდებულია დაკარგული სისხლის მოცულობაზე, სისხლის დაკარგვის სიჩქარესა და პემორაგიის ლოკალიზაციაზე. სისხლის მთელი მოცულობის 20%-ის უეცარ დაკარგვას ან უფრო მეტი მოცულობის თანდათან დაკარგვას, როგორც წესი, ჯანმრთელ პირებში მცირე კლინიკური მნიშვნელობა აქვს. უფრო დიდი რაოდენობით ან უფრო სწრაფად სისხლის დაკარგვა იწვევს პემორაგიული (პიპოვოლემიური) შოკის განვითარებას. მნიშვნელოვანია პემორაგიის ლოკალიზაცია. ტვინის ღეროში ლოკალიზაციის შემთხვევაში მან შეიძლება გამოიწვიოს სიკვდილი. განმეორებითი პემორაგიების დროს (მა-



სურ. 4-1. 1. ნერტილოვანი პეტეჩიები მსხვილი ნაწლავის ლორწოვან გარსში; 2. თავის ტვინის პემორაგია. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

გალითად, კანში, კუჭ-ნაწლავის ან ქალის სასქესო სისტემაში) სისხლთან ერთად იკარგება რკინაც, რაც იწვევს რკინადეფიციტური ანემიის განვითარებას.

ჰემოსტაზი და თრომბოზი

სისხლმილის კედლის მთლიანობის დარღვევისას ვითარდება სისხლდენა, რომლის შეჩერებას უზრუნველყოფს სისხლის შედედების ნორმალური პროცესი, ანუ *ნორმალური ჰემოსტაზი*. *თრომბოზი* პათოლოგიური პროცესია და ნიშნავს სისხლის შედედებას დაუზიანებელ (კედლის მთლიანობის დარღვევის გარეშე) სისხლმილებში. როგორც ჰემოსტაზი, ისე თრომბოზი დამოკიდებულია სამ ფაქტორზე: 1. სისხლმილების ენდოთელიუმი და სუბენდოთელური შემაერთებელი ქსოვილი; 2. თრომბოციტები; 3. სისხლის შედედების (კოაგულაციის) სისტემა, რომელიც მოიცავს პლაზმაში არსებული ცილების კასკადს.

სისხლმილების ენდოთელიუმი და სუბენდოთელური შემაერთებელი ქსოვილი

ენდოთელური უჯრედები ხასიათდება ანტირომბოციტული, ანტიკოაგულაციური და ანტიფიბრინოლიზური თვისებებით.

ენდოთელიუმის ანტირომბოციტული თვისებები. ინტაქტური ენდოთელიუმი და სისხლმილების ბაზალური მემბრანა აფერხებს თრომბოციტების და შედედების ფაქტორების კონტაქტს თრომბოგენული თვისების მქონე სუბენდოთელური უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტებთან, ძირითადად, კოლაგენთან. ამიტომ ნორმაში სისხლში მოციკრულაციე თრომბოციტები ენდოთელიუმთან ადჰეზიას არ განიცდის. თრომბოციტების აგრეგაციას აინჰიბირებს დაუზიანებელი ენდოთელური უჯრედების მიერ გამოყოფილი პროსტაციკლინი I₂ (PGI₂) და აზოტის ოქსიდი (NO) (სურ. 4-2).

ენდოთელიუმის ანტიკოაგულაციური თვისებები გაშუალებულია მემბრანასთან ასოცირებული ჰეპარინის მსგავსი მოლეკულებით და თრომბომოდულინით, რომელიც თრომბინის სპეციფიკურ რეცეპტორს წარმოადგენს. ჰეპარინის მსგავსი მოლეკულები მოქმედებს, როგორც ბუნებრივი ანტიკოაგულანტი, ანტირომბინ III-ის, კოფაქტორები და იწვევს თრომბინის, Xa ფაქტორის და შედედების სხვა ფაქტორების ინჰიბიციას. თრომბომოდულინი უკავშირდება თრომბინს და იწვევს მის მიერ C ცილის (ძლიერი ბუნებრივი ანტიკოაგულანტი) აქტივაციას. გააქტივებული C ცილა აინჰიბირებს თრომბის წარ-

მოქმნას Va და VIIIa ფაქტორების პროტეოლიზური დაშლის გზით. C ცილის მოქმედებისათვის აუცილებელია S ცილა, რომელიც სინთეზდება ენდოთელური უჯრედების მიერ და წარმოადგენს კოფაქტორს C ცილის ანტიკოაგულაციური მოქმედებისათვის. ენდოთელიუმში წარმოიქმნება ე.წ. ქსოვილოვანი ფაქტორის გზის ინჰიბიტორი, რომელიც აინჰიბირებს გააქტივებულ ქსოვილოვან ფაქტორს, VIIa და Xa ფაქტორებს.

ფიბრინოლიზური თვისებები. ენდოთელური უჯრედები ასინთეზებს ქსოვილოვანი ტიპის პლაზმინოგენის აქტივატორს (t-PA - tissue-type plasminogen activator), რომელიც ასტიმულირებს ფიბრინოლიზის პროცესს, რაც განაპირობებს ენდოთელიუმის ზედაპირიდან ფიბრინის დეპოზიტების ელიმინაციას.

ენდოთელიუმის პროთრომბოზული მოქმედება. ენდოთელური უჯრედები დაზიანების დროს მონაწილეობს თრომბოზის პროცესში, ანუ ხასიათდება შემდეგი პროთრომბოზული თვისებებით: 1. *თრომბოციტული ეფექტი*: ენდოთელიუმის დაზიანებისას თრომბოციტები ადჰეზიას განიცდის უჯრედგარე მატრიქსის კოლაგენზე von Willebrand-ის ფაქტორის (vWF) საშუალებით. vWF წარმოიქმნება ნორმალურ ენდოთელურ უჯრედებში; 2. *პროკოაგულაციური ეფექტი*: ბაქტერიული ენდოტოქსინი და ციტოკინები (TNF, IL-1) ასტიმულირებენ ენდოთელურ უჯრედებს, რის შემდეგაც ამ უჯრედებში წარმოიქმნება ქსოვილოვანი ფაქტორი და ამგვარად ხდება თრომბის წარმოქმნის სტიმულაცი; 3. *ანტი-ფიბრინოლიზური ეფექტი*: ენდოთელური უჯრედების მიერ გამოიყოფა პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორები (PAIs - inhibitors of plasminogen activator), რომლებიც აფერხებენ ფიბრინოლიზს.

თრომბოციტები

თრომბოციტები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ნორმალურ ჰემოსტაზსა და თრომბოზში. ისინი უბირთვო, 2 მკმ დიამეტრის მქონე სტრუქტურებია. მათი პლაზმური მემბრანა შეიცავს რეცეპტორებს ინტეგრინებისათვის. თრომბოციტების ციტოპლაზმაში გამოვლენილია ორი სახის სპეციფიკური გრანულები. α გრანულების მემბრანა შეიცავს P-სელექტინს, გრანულებში ვლინდება ფიბრინოგენი, ფიბრონექტინი, V და VIII ფაქტორები, ზრდის ფაქტორებს, როგორცაა თრომბოციტებში წარმოქმნილი ზრდის ფაქტორი (PDGF - platelet-derived growth factor) და ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი β (TGF-β - transforming growth factor β). δ გრანულები შე-

იცავს ADP-ს და ATP-ს, კალციუმის იონებს, პისტამინს, სეროტონინს და ეპინეფრინს.

სისხლმილის დაზიანების შემდეგ შესაძლებელი ხდება თრომბოციტების კონტაქტი სისხლმილის კედლის უჯრედგარე მატრიქსის კოლაგენთან, ასევე, პროტეოგლიკანებთან, ფიბრონექტინთან და სხვა ადჰეზიურ გლიკოპროტეინებთან. ამ კონტაქტის შედეგად თრომბოციტებში ვითარდება სამი მნიშვნელოვანი ცვლილება: 1. ადჰეზია ნიშნავს თრომბოციტების მიმაგრებას სისხლმილის კედლის უჯრედგარე მატრიქსთან და გაშუალებულია ენდოთელური უჯრედების ზედაპირზე არსებული vWF-ით და თრომბოციტებზე არსებული Ib გლიკოპროტეინით (GPIb - glycoprotein Ib); 2. თრომბოციტების გრანულების შიგთავსის სეკრეცია მოიცავს კალციუმის და ADP-ის გამოთავისუფლებას; 3. თრომბოციტების აგრეგაცია (მათი ურთიერთადჰეზია, შეჯგუფება) დამოკიდებულია სამ ფაქტორზე: ADP, თრომბოქსან-A2 (TxA2) და თრომბინი. ADP და TxA2 იწვევს თრომბოციტების აგრეგაციას, რასაც დროებითი, ანუ პირველადი ჰემოსტაზი ეწოდება. კოაგულაციის კასკადის აქტივაციის შემდეგ წარმოიქმნება თრომბინი, რომელიც თრომბოციტებს უკავშირდება სპეციფიკური ზედაპირული რეცეპტორების, ე.წ. პროტეაზით გააქტივებული რეცეპტორების (PARs - protease-activated receptors) საშუალებით და იწვევს მათ შემდგომ აგრეგაციას. შემდეგ ხდება თრომბოციტების კონტრაქცია და წარმოიქმნება თრომბოციტების შეუქცევადი აგრეგატი, რომელიც წარმოადგენს საბოლოო, ანუ მეორად ჰემოსტაზურ საცობს. ამავე დროს, თრომბინი იწვევს ფიბრინოგენის გარდაქმნას ფიბრინად თრომბოციტების აგრეგატში და მის ირგვლივ.

სისხლის შედედების სისტემა

სისხლის შედედების სისტემა მოიცავს პლაზმაში არსებულ ფაქტორებს, რომელთა კასკადური აქტივაცია განაპირობებს მეორად ჰემოსტაზს (ცხრილი 4-2). სისხლის შედედების პროცესში გამოყოფენ გარეგან და შინაგან გზებს (სურ. 4-3), რომლებიც ერთიანდება X ფაქტორის აქტივაციისას. შინაგანი გზა აქტივდება in vitro Hageman-ის ფაქტორის (XII ფაქტორი) საშუალებით, ხოლო გარეგანი გზა ე.წ. ქსოვილოვანი ფაქტორით, რომელიც უჯრედულ ლიპოპროტეინს წარმოადგენს. თუმცა, ასეთი დაყოფა ხელოვნურია და ემყარება მხოლოდ in vitro მონაცემებს.

შედედების სისტემის რეგულაცია ხდება ენზიმური ანტიკოაგულანტებით. ისინი იყოფა სამ ძირითად ჯგუფად: 1. ანტითრომბინები (მა-

გალითად, ანტითრომბინი III), რომლებიც ხასიათდება თრომბინის და შედედების სხვა ფაქტორების (IXa, Xa, XIa და XIIa) ინჰიბიციის უნარით; 2. C და S ცილები წარმოადგენს K ვიტამინზე დამოკიდებულ ცილებს და ხასიათდება Va და VIIIa კოფაქტორების ინაქტივაციის უნარით; 3. ფიბრინოლიზის (პლაზმინოგენ-პლაზმინის) სისტემა შლის ფიბრინს და აფერხებს ფიბრინის პოლიმერიზაციას. პლაზმინოგენის პროტეოლიზური გარდაქმნა აქტიურ ფორმად, პლაზმინად, ხდება პლაზმინოგენის აქტივატორების (PA - plasminogen activator) საშუალებით (სურ. 4-4). არჩევენ პლაზმინოგენის აქტივატორების ორ ჯგუფს: უროკინაზას მსგავსი PA (u-PA - urokinase plasminogen activator) გვხვდება პლაზმაში და სხვადასხვა ქსოვილში. იგი ააქტივებს პლაზმინოგენს სითხეებში; ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორი (t-PA - tissue plasminogen activator) სინთეზდება ძირითადად ენდოთელური უჯრედების მიერ, აქტიურია ფიბრინთან დაკავშირებისას. პლაზმინი შლის ფიბრინს და აფერხებს მის პოლიმერიზაციას. შედეგად წარმოიქმნება ფიბრინის დაშლის პროდუქტები (FSPs - fibrin split products), რომლებიც სუსტი ანტიკოაგულანტებიან; 4. ქსოვილოვანი ფაქტორის გზის ინჰიბიტორი (TFPI - tissue factor pathway inhibitor) წარმოიქმნება ენდოთელური უჯრედში, იწვევს Xa და VIIa ფაქტორების და ქსოვილოვანი ფაქტორის ინაქტივაციას.

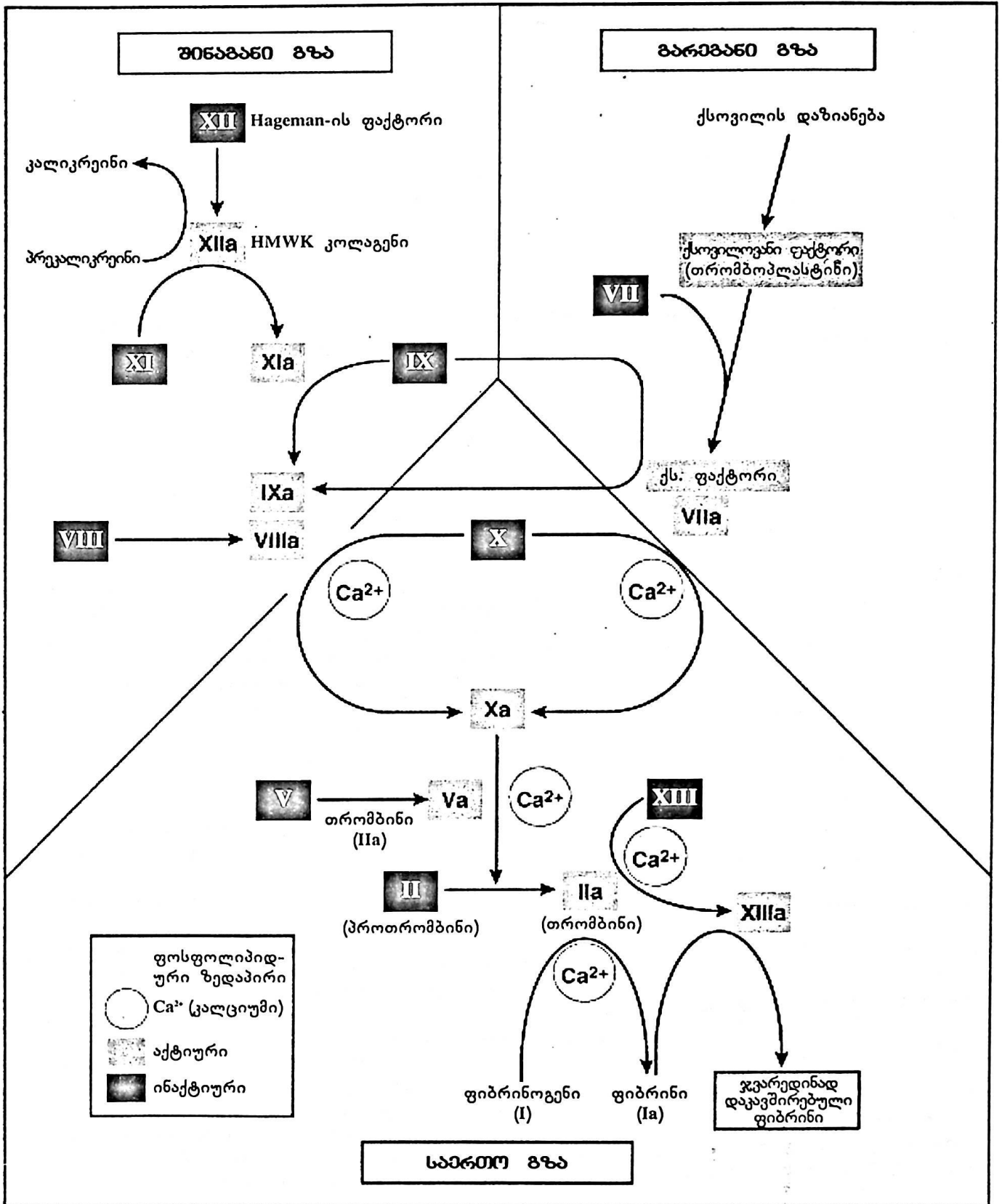
ნორმალური ჰემოსტაზი

ნორმალური ჰემოსტაზის ფუნქციებიან: 1. სისხლმილებში სისხლის თხევად მდგომარეობაში შენარჩუნება; 2. სისხლმილის დაზიანებისას ჰემოსტაზური საცობის სწრაფი წარმოქმნა (სურ. 4-5).

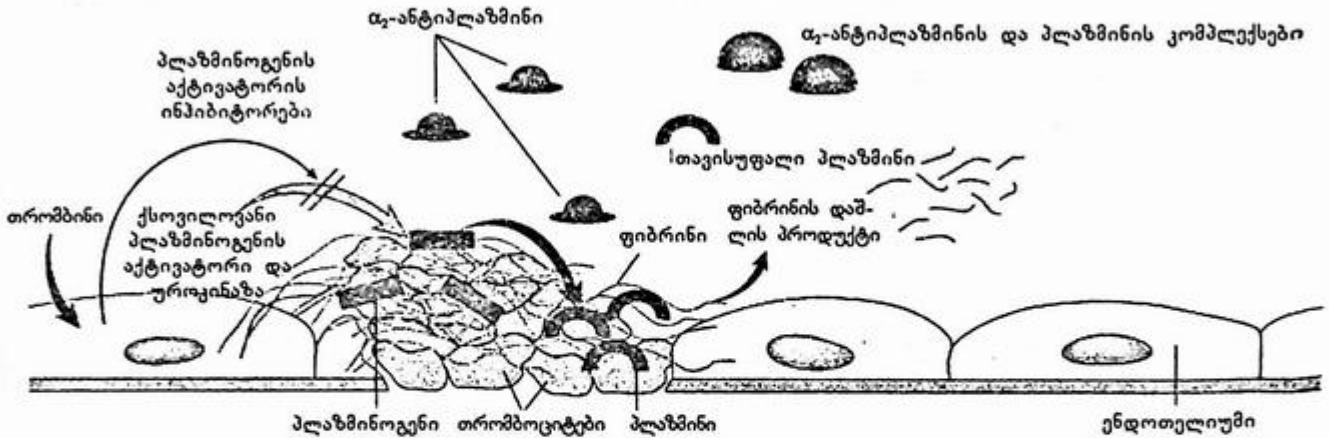
ნორმალური ჰემოსტაზის ეტაპებიან: 1. თავდაპირველად აღინიშნება ხანმოკლე ვაზოკონსტრიქცია, რომელიც გამოწვეულია რეფლექსური ნეიროგენული მექანიზმით, ასევე, ენდოთელიუმში წარმოქმნილი ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორით, ენდოთელინით. ვაზოკონსტრიქცია ყველაზე უკეთ გამოხატულია კარგად განვითარებული კუნთოვანი შრის მქონე სისხლმილებში; 2. ენდოთელური უჯრედების დაზიანებისას აღნიშნულ მატრიქსში შემავალ კოლაგენზე vWF-ის საშუალებით ხდება თრომბოციტების ადჰეზია და აქტივაცია. თრომბოციტების აქტივაცია გულსხმობს ინტრაციტოპლაზმური გრანულებიდან ვაზოაქტიური ნივთიერებების: ADP-ის, თრომბოქსან-A2-ის და სეროტონინის გამოთავისუფლებას. შედეგად ხდება კიდევ უფრო მეტი თრომბოციტის მოზიდვა და შეჯგუფება (აგრეგაცია), რასაც მოჰყვება ჰემოსტაზური საცობის წარმოქმნა (პირვე-

ცხრილი 4-2. სისხლის შედედების ფაქტორები

შედედების ფაქტორები	
სახელწოდება	ფუნქცია
I (ფიბრინოგენი)	წარმოქმნის ფიბრინს
II (პროთრომინი)	მისი აქტიური ფორმა (IIa) ააქტიუებს I, V, VII, XIII ფაქტორებს, პროტეინ C-1a-თრომბოციტებს
ქსოვილოვანი ფაქტორი	VIIa ფაქტორის კოფაქტორი (ძველი სახელწოდებაა III ფაქტორი)
კალციუმი	საჭიროა შედედების ფაქტორების ფოსფოლიპიდებთან დაკავშირებისათვის (ძველი სახელწოდებაა IV ფაქტორი)
V (პროაქსელერინი, ლაბილური ფაქტორი)	X ფაქტორის კოფაქტორი, რომელთანაც ის ქმნის პროთრომინაზას კომპლექსს
VI	ძველი სახელწოდებაა Va ფაქტორი
VI (სტაბილური ფაქტორი)	ააქტიუებს IX და X ფაქტორებს
VIII (ანტიჰემოფილური ფაქტორი)	IX ფაქტორის კოფაქტორი, რომელთანაც ის ქმნის ტენაზას კომპლექსს
IX (Christmas-ის ფაქტორი)	ააქტიუებს X ფაქტორს: წარმოქმნის ტენაზას კომპლექსს VIII ფაქტორთან
X (Stuart-Prower-ის ფაქტორი)	ააქტიუებს II ფაქტორს: წარმოქმნის პროთრომინაზას კომპლექსს V ფაქტორთან
XI (პლაზმის თრომბოპლასტინის წინამორბედი)	აქტიუებს XII, IX ფაქტორებს და პრეკალიკრეინს
XII (Hageman-ის ფაქტორი)	ააქტიუებს პრეკალიკრეინს და ფიბრინოლიზს
XIII (ფიბრინის მასტაბილიზებული ფაქტორი)	ჯვარედინად უკავშირდება ფიბრინს
von Willebrand-ის ფაქტორი	უკავშირდება VIII ფაქტორს, განაპირობებს თრომბოციტების ადჰეზიას ენდოთელეუმზე
პრეკალიკრეინი	ააქტიუებს XII ფაქტორს და პრეკალიკრეინს, შლის HMWK-ს
მალალი მოლეკულური წონის კინინოგენი (HMWK)	ასტიმულირებს XII და XI ფაქტორების, პრეკალიკრეინის რეციპროკულ აქტივაციას
ფიბრონექტინი	მონაწილეობს უჯრეტთა ადჰეზიაში
ანტითრომბინი III	აინჰიბირებს IIa და Xa ფაქტორებს, სხვა პროტეაზებს
პეპარინის კოფაქტორი II	აინჰიბირებს IIa ფაქტორს, პეპარინის და დერმატანსულფატის კოფაქტორს
პროტეინი C	იწვევს Va და VIIIa ფაქტორების ინაქტივაციას
პროტეინი S	წარმოადგენს გააქტივებული C პროტეინის კოფაქტორს
პროტეინი Z	იწვევს თრომბინის ადჰეზიას ფოსფოლიპიდებთან და ასტიმულირებს X ფაქტორის დაშლას ZPI-ის საშუალებით
პროტეინ Z-ის მსგავსი პროტეაზული ინჰიბიტორი (protein Z-related protease inhibitor - ZPI)	შლის X ფაქტორს (პროტეინ Z-ის არსებობისას) და XI ფაქტორს (დამოუკიდებლად)
პლაზმინოგენი	გარდაიქმნება პლაზმინად, შლის ფიბრინს და სხვა ცილებს
α -2-ანტიპლაზმინი	აინჰიბირებს პლაზმინს
ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორი (tPA)	ააქტიუებს პლაზმინოგენს
უროკინაზა	ააქტიუებს პლაზმინოგენს
პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორი 1 (PAI1)	იწვევს tPA და უროკინაზას (ენდოთელური PAI) ინაქტივაციას
პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორი 2 (PAI2)	იწვევს tPA და უროკინაზას (პლაკენტის PAI) ინაქტივაციას



სურ. 4-3. სისხლის შედედების შინაგანი და გარეგანი გზები. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)



სურ. 4-4. ფიბრინოლიზური სისტემა. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

ლადი პემოსტაზი); 3. თრომბოციტების აგრეგაციის შემდეგ აქტივდება ქსოვილოვანი ფაქტორი, რაც იწვევს პლაზმის შედედების სისტემის აქტივაციას, თრომბინის წარმოქმნას, შემდეგ კი ფიბრინოგენის ფიბრინად გარდაქმნას. გარდა ამისა, თრომბინი განაპირობებს თრომბოციტების შემდგომ აქტივაციას და დეგრანულაციას (მეორადი პემოსტაზი); 4. წარმოქმნილი ფიბრინი და თრომბოციტების აგრეგატი ქმნის მუდმივ საცობს, რომელიც აფერხებს პემორაგის განვითარებას დაზიანების უბანში.

თრომბოზი

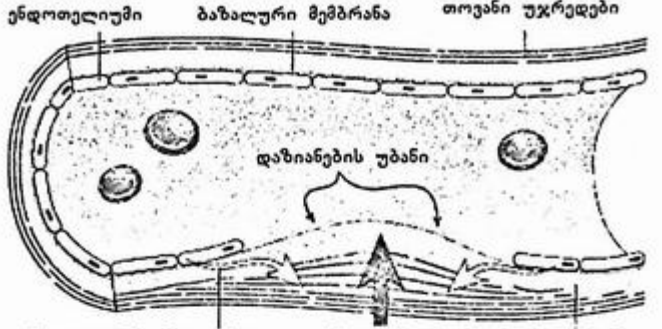
პათოგენეზი. სამ ძირითად ფაქტორს, რომლებიც განაპირობებს თრომბის წარმოქმნას, Virchow-ის ტრიადა ეწოდება და მოიცავს: 1. ენდოთელიუმის დაზიანება. 2. ნორმალური სისხლის დინების დარღვევა: 3. სისხლის შედედების უნარის გაძლიერება (ჰიპერკოაგულაცია) (სურ. 4-6).

1. ენდოთელიუმის დაზიანება თრომბოზის ყველაზე მნიშვნელოვანი და ხშირი მიზეზია. იგი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია გულში და არტერიებში თრომბის წარმოქმნისას; 2. ნორმალური სისხლის დინების დარღვევა გულისხმობს ტურბულენტურ დინებას (სითხის ქაოსური დინება), რომელიც ხელს უწყობს არტერიოლებში და გულში თრომბოზის განვითარებას. ნორმაში სისხლის დინება ლამინარულია, რაც ნიშნავს, რომ თრომბოციტები სისხლმილის ცენტრში მიედინება და ენდოთელიუმისაგან გამოყოფილია მოძრავი პლაზმის ზონით. ტურბულენტური დინების დროს შესაძლებელი ხდება თრომბოციტების კონტაქტი ენდოთელიუმთან; 3. ჰიპერკოაგულაცია შეიძლება განისაზღვროს, როგორც სისხლის შედედების სისტემის ნებისმიერი ცვლილე-

ბა, რომელიც ხელს უწყობს თრომბოზის განვითარებას. ჰიპერკოაგულაცია შეიძლება იყოს პირველადი (გენეტიკური), რომელიც განპირობებულია შედედებაში მონაწილე ერთი ან რამდენიმე ცილის გენეტიკური დეფექტით და მეორადი (შექნილი), რომელიც ვითარდება სხვადასხვა კლინიკური მდგომარეობის დროს (ცხრილი 4-3). მეორადი ჰიპერკოაგულაციური მდგომარეობების დროს შედედებისადმი მიდრეკილების გაზრდას თრომბოზული დიათეზი ეწოდება.

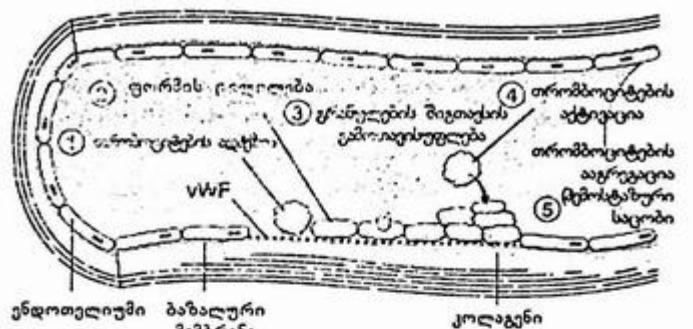
თრომბის მორფოლოგია. თრომბი შეიძლება განვითარდეს გულ-სისხლმილთა სისტემის ნებისმიერ უბანში: გულის საკნებში, არტერიებში, ვენებში, კაპილარებში. მათი ზომა და ფორმა ცვალებადია. არტერიული და გულის საკნებში განვითარებული თრომბები ვითარდება ყოველთვის ენდოთელიუმის დაზიანების უბანში (მაგალითად, ათეროსკლეროზული ფოლაქი) ან ტურბულენტური დინების უბანში (სისხლმილების ბიფურკაცია); ვენური თრომბები ვითარდება სტაზის უბნებში. ორივე სახის თრომბი მიმაგრებულია სისხლმილის ან გულის საკნის კედელზე არტერიულ თრომბს ახასიათებს მიმაგრების ადგილიდან რეტროგრადული (სისხლის დინების სანინაალმდეგო) ზრდა, ხოლო ვენური თრომბი იზრდება სისხლის დინების მიმართულებით (ე.ი. გულისაკენ). თრომბის კუდი ხშირად სისხლმილის კედელზე კარგად არ არის მიმაგრებული, განსაკუთრებით, ვენებში. ეს შესაძლებელს ხდის სისხლმილის კედლიდან მის მოცილებას და თრომბოემბოლიის განვითარებას. არტერიული თრომბი მონაცრისფრო-თეთრი ფერისაა და შედგება თრომბოციტების, ფიბრინის, ერითროციტების და დაშლილი ლეიკოციტებისაგან. თეთრი ფერი განპირობებულია ერითროციტების მცირე შემცველობით, რის გამოც მათ თეთრ

1. მავნოკონსტრიქცია



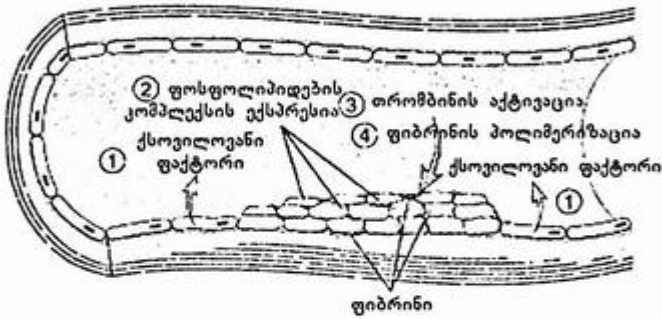
ენდოთელიუმის გამოთავისუფლება იწვევს ვაზოკონსტრიქციას რეფლექსური ვაზოკონსტრიქცია უჯრედგარე მატრიქსი (კოლაგენი)

2. პირველადი პემოსტაზი

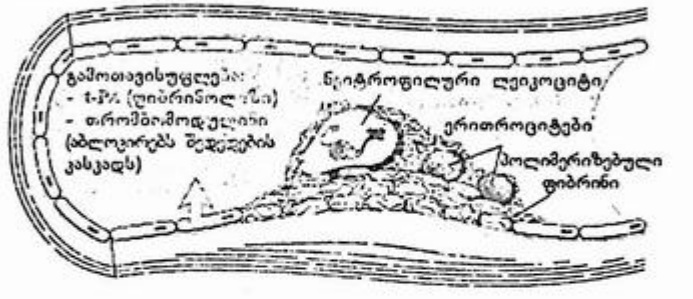


ენდოთელიუმი ბაზალური მემბრანა კოლაგენი

3. მეორეადი პემოსტაზი



4. თრომბის წარმოქმნა და ანთირომბოზული ფაქტორები



სურ. 4-5. ნორმალური პემოსტაზი. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

თრომბებსაც უწოდებენ. ვენური თრომბები შეიცავს უფრო დიდი რაოდენობით ერიტროციტებს, რაც განაპირობებს მათ წითელ ფერს, ამიტომ ისინი ცნობილია წითელი ან სტაზური თრომბების სახელწოდებით. შემთხვევათა 90%-ში ფლემბოთრომბოზი ვითარდება ქვემო კიდურების ვენებში.

თრომბოზის გამოსავალი: 1. ლეტალური გამოსავალი დამოკიდებულია დაზიანებული სისხლმილის ტიპზე. მაგალითად, კორონარული არტერიების თრომბოზი იწვევს მიოკარდიუმის ინფარქტს, ზოგჯერ სიკვდილს, ჯორჯლის ვენების თრომბოზი იწვევს ნაწლავების ინფარქტს, ზოგჯერ სიკვდილს; 2. თრომბის პროგრესია. თრომბზე, რომელიც სისხლმილის სანათურს არ ახშობს, შეიძლება დაგროვდეს უფრო მეტი რაოდენობით თრომბოციტები და ფიბრინი, რაც იწვევს სისხლმილის ობსტრუქციას; 3. თრომბოემბოლია. თრომბი შეიძლება მოწყდეს სისხლმილის კედელს, გადაადგილდეს ცირკულაციაში და რომელიმე ორგანოში გამოიწვიოს სისხლმილის ობსტრუქცია. თრომბოემბოლია ვითარდება უპირატესად ვენური თრომბოზის დროს. მაგალითად, ფილტვის თრომბოემბოლია ქვემო

კიდურების თრომბოზის ფონზე; 4. თრომბის ლიზისი. ფიბრინოლიზური აქტივობის შედეგად თრომბი შეიძლება დაიშალოს; 5. თრომბის ორგანიზაცია და რეკანალიზაცია. თრომბი შეიძლება ჩანაცვლდეს შექმარებული ქსოვილით (ორგანიზაცია), ასევე, შეიძლება მოხდეს მისი რეკანალიზაცია, რასაც მოჰყვება სისხლის დინების აღდგენა.

დისემინირებული სისხლმილშიდა შედეგების სინდრომი

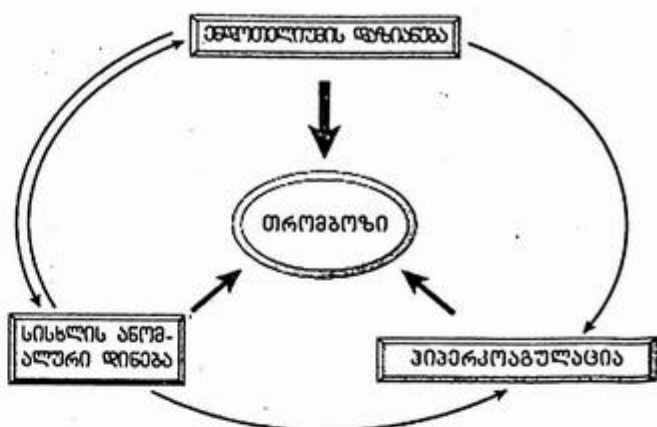
დისემინირებული სისხლმილშიდა შედეგება (DIC – disseminated intravascular coagulation) არის მწვავე, ქვემწვავე ან ქრონიკული თრომბოპემორაგიული დაავადება, რომელიც ვითარდება მეორადი გართულების სახით მრავალი დაავადების დროს. იგი ხასიათდება შედეგებაში მონაწილე ფაქტორების დეფიციტით, რის გამოც ზოგჯერ მოხმარების კოაგულოპათიას უწოდებენ.

DIC შეიძლება განვითარდეს ორი ძირითადი მექანიზმით: 1. ქსოვილოვანი ფაქტორის ან თრომბოპლასტური ნივთიერებების გამოთავისუფლება ცირკულაციაში. თრომბოპლასტური ნივ-

ცხრილი 4-3. პიპერკოაგულაციური მდგომარეობები.

პირველადი (გენეტიკური)
ხშირია:
X ფაქტორის გენის მუტაცია (ლეიდენის მუტაცია) პროთრომბინის გენის მუტაცია მეთილტეტრაჰიდროფოლიატის გენის მუტაცია
იშვიათია:
ანტირომბინ III-ის დეფიციტი პროტეინ C-ის დეფიციტი პროტეინ S-ის დეფიციტი
ძალიან იშვიათია:
ფიბრინოლიზის დეფექტები
მეორადი (შეპნალი)
თრომბოზის მაღალი რისკით:
გახანგრძლივებული წოდითი რეჟიმი ან უმძიმარობა მიოკარდიუმის ინფარქტი წინაგულების ფიბრილაცია ქოლელის დასიანება (საქრატა, მარჯვენა და მარცხენა) სიმსივნეები გულის სარქველების პროთეზები დისემინირებული სისხლმდშიდა შედეგება ჰეპარინით გამოწვეული თრომბოციტოპენია ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების სინდრომი (მგლურას ანტიკოაგულაციური სინდრომი)
თრომბოზის დაბალი რისკი
კარდიალთაქსია ნეფროსული სინდრომი პიპერკეტოგენული მდგომარეობები (ორსულობა) ორადური კონტრაცეპტივების გამოყენება ნაშგლისებრუჯრედოვანი ანემია თამბაქოს მოწვევა

თიერებები შეიძლება წარმოიქმნეს, მაგალითად, პლაცენტაში სამეანო გართულებების დროს, ლეიკემიური უჯრედების გრანულეზში მწვავე პრომიელოციტური ლეიკემიის დროს. გარდა ამისა, ადენოკარცინომების დროს გამოთავისუფლებული ლორწო შეიძლება ასრულებდეს თრომბოპლასტური ნივთიერების როლს, რადგან პირდაპირ ააქტივებს X ფაქტორს; 2. ენდოთელიუმის ვრცელი დაზიანებისას გამოთავისუფლება ქსოვილოვანი ფაქტორი, რომელიც იწვევს თრომბოციტების აგრეგაციას და შედეგების შინაგანი გზის აქტივაციას. სეპტიური შოკის დროს ენდოთელური უჯრედების დაზიანების მნიშვნელოვანი მედიატორია TNF, რომელიც იწვევს ადპეზიის მოლეკულების ექსპრესიის გაძლიერებას



სურათი 4-6. Virchow-ის ტრიადა თრომბოზის დროს. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

ენდოთელურ უჯრედებზე. შედეგად ხდება მათზე ლეიკოციტების ადპეზია და ლეიკოციტების მიერ გამოთავისუფლებული უანგბადის თავისუფალი რადიკალებით ენდოთელიუმის დაზიანება. ენდოთელიუმის დაზიანებას იწვევს, ასევე, ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსები (სისტემური წითელი მგლურა), მაღალი ტემპერატურა (დამწვრობა), ინფექციები (მენინგოკოკები, რიკეტსიები). გრამ-უარყოფითი ბაქტერიებით გამოწვეული სეფსისის დროს ბაქტერიული ენდოტოქსინები ააქტივებს შედეგების როგორც შინაგან, ისე გარეგან გზებს, აზიანებს ენდოთელიუმს და განაპირობებს თრომბოპლასტინების გამოთავისუფლებას ანთებითი უჯრედების მიერ. გარდა ამისა, ენდოტოქსინები აინჰიბირებენ პროტეინ C-ის ანტიკოაგულაციურ მოქმედებას, ენდოთელური უჯრედების მიერ თრომბოპლასტინის ექსპრესიის ინჰიბიციის გზით. ენდოთელური უჯრედების დაზიანება შეიძლება გამოიწვიოს, ასევე, მენინგოკოკებმა, რიკეტსიებმა, ვირუსებმა. ინფექციების დროს წარმოქმნილი ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსები ააქტივებს კომპლემენტის კლასიკურ გზას, რომლის ფრაგმენტები მეორადად ააქტივებს თრომბოციტებს და გრანულოციტებს. ენდოტოქსინები, ასევე, სხვა ბაქტერიული პროდუქტები, პირდაპირ ააქტივებს XII ფაქტორს. მასიური ტრავმის დროს, ქირურგიული ჩარევების და ძლიერი დამწვრობის დროს გამოთავისუფლება ქსოვილოვანი თრომბოპლასტინები. სამეანო გართულებების დროს თრომბოპლასტინები წარმოიქმნება პლაცენტაში, მკვდარ ნაყოფში, ამნიონურ სითხეში. პიპოქსია, აციდოზი და შოკი, რომლებიც ხშირია ქირურგიული ჩარევის და სამეანო გართულებების დროს.

ბების დროს, ასევე, იწვევს ენდოთელიუმის ვრცელ დაზიანებას. სიმსივნეებიდან მწვავე პრომიელოციტური ლეიკემია, ფილტვის, პანკრეასის, ნაწლავის და კუჭის კარცინომები ხშირად ასოცირებულია DIC-ის განვითარებასთან (ცხრილი 4-4).

DIC ხასიათდება ორი ძირითადი ნიშნით: 1. ფიბრინის დაგროვება მიკროცირკულაციაში, რაც იწვევს სხვადასხვა ორგანოს იშემიას და პემოლიზურ ანემიას, ერითროციტების დაშლის შედეგად (მიკროანგიოპათიური პემოლიზური ანემია). 2. პემორაგიული დიათეზი ვითარდება თრომბოციტების და შედედების ფაქტორების შემცირების, ასევე, პლაზმინოგენის აქტივაციის შედეგად. ფიბრინოლიზი იწვევს ფიბრინის დაშლის პროდუქტების წარმოქმნას, რომლებიც აინჰიბირებს თრომბოციტების აგრეგაციას და ფიბრინის პოლიმერიზაციას, გარდა ამისა, აქვს ანტითრომბინული აქტივობა (სურ. 4-7).

მორფოლოგია. თრომბები ვლინდება შემდეგი დაღმავალი სიხშირით: თავის ტვინში, გულში, ფილტვებში, თირკმლებში, თირკმელზედა ჯირკვლებში, ელენთაში, ღვიძლში. ზოგჯერ თრომბები ვლინდება ერთ ან რამდენიმე ორგანოში, დანარჩენი ორგანოები კი ინტაქტურია. მაგალითად, გიგანტური პემანგიომების დროს თრომ-

ბები ვითარდება სიმსივნის რეგიონში. რესპირატორული დისტრესის სინდრომის დროს მრავლობითი ფიბრინული თრომბები შეიძლება გამოვლინდეს ალვეოლების კაპილარებში, რაც ზოგჯერ ასოცირებულია ფილტვის შეშუპებასთან და ფიბრინის ექსუდაციასთან (ე.წ. შიდა-ფიბრინული მემბრანები). ცნს-ში ფიბრინის თრომბები იწვევს მიკროინფარქტების განვითარებას, ზოგჯერ გართულების სახით ვითარდება პემორაგია. მენინგოკოკემიის დროს ფიბრინის თრომბები თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში იწვევს მასიური პემორაგიების განვითარებას (Waterhouse-Friderichsen-ის სინდრომი). სამეანო გართულებების დროს განვითარებული DIC ხასიათდება პიპოფიზის ნეკროზით (Sheehan-ის სინდრომი). ორსულთა ტოქსემიის დროს პლაცენტაში ვლინდება მრავლობითი მიკროთრომბები, რაც იწვევს ციტოტროფობლასტის და სინციტიოტროფობლასტის ნადრევე ატროფიას.

კლინიკური მიმდინარეობა. DIC-ის შემთხვევათა 50% ვითარდება სამეანო გართულებების ფონზე. ამ დროს დაავადება შეიძლება იყოს შექცევადი. შემთხვევათა 33%-ს შეადგენს კარცინომები, ხოლო 17%-ს ყველა დანარჩენი პათოლოგია. ძირითადი კლინიკური გამოვლინებები: მიკროანგიოპათიური პემოლიზური ანემია, სუნთქვის უკმარისობა, ციანოზი, კრუნჩხვები, კომა, ოლიგურია, თირკმლის მწვავე უკმარისობა, შოკი. საზოგადოდ, სამეანო გართულებების ან ტრავმის დროს მწვავედ განვითარებული DIC ხასიათდება უპირატესად სისხლდენით, ხოლო ქრონიკულად მიმდინარე DIC, მაგალითად, სიმსივნით დაავადებულებში, უპირატესად მოიცავს თრომბოზულ გართულებებს. პროგნოზი ძლიერ ცვალებადია და დამოკიდებულია პირველად დაავადებაზე.

ცხრილი 4-4. DIC-თან ასოცირებული დაავადებები

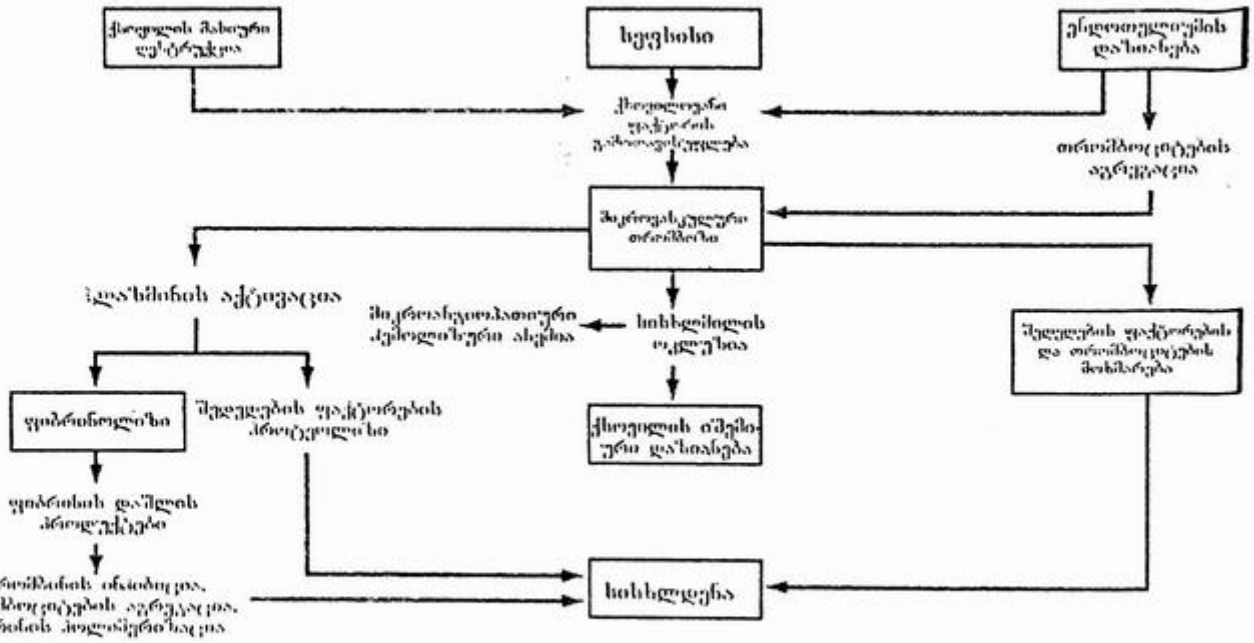
სამეანო გართულებები
პლაცენტის აკლა ნაყოფის სიკვდილი სეპტიური აბორტი ამნიონური სითხის ემბოლია ტოქსემია
ინფექციები
გრამ-უარყოფითი სეფსისი მენინგოკოკემია პისტოპლაზმოზი ასპერგილოზი მაღარია
სიმსივნეები
პანკრეასის, პროსტატის, ფილტვის, კუჭის სიმსივნეები მწვავე პრომიელოციტური ლეიკემია
ქსოვილის მასიური დაზიანება
ტრავმული დამწვრობა ქირურგიული ჩარევა
სხვადასხვა
მწვავე სისხლმძლვინა პემილიზი, გველის ნაკბენი, გიგანტური პემანგიომა, შოკი, ვასკულიტები, აორტის ანევრიზმა, ღვიძლის დაავადებები

ეპილოია

ემბოლი არის სისხლმძლვინა მყარი, თხევადი ან აირადი მასა, რომელიც სისხლის ნაკადით გადაიტანება წარმოშობის ადგილიდან მოშორებით. ემბოლი იწვევს სისხლმძლვინის ნაწილობრივ ან სრულ ოკლუზიას, რის შედეგადაც ვითარდება ქსოვილის იშემიური ნეკროზი, ანუ ინფარქტი. ემბოლიის სახეებია: 1. თრომბოემბოლია; 2. ცხიმოვანი ემბოლია; 3. აიროვანი ემბოლია; 4. სანაყოფე სითხის ემბოლია; 5. სიმსივნური უჯრედების ემბოლია.

თრომბოემბოლია შეადგენს ემბოლიის შემთხვევათა 99%-ს. ამიტომ ხშირად ემბოლია თრომბოემბოლიის სინონიმად გამოიყენება.

ფილტვის თრომბოემბოლია ვითარდება ყოველი პოსპიტალიზებული 100 000 პაციენტიდან 20-25 შემთხვევაში, რომელთა 95%-ზე მეტში აღინიშნება ქვემო კიდურების ღრმა ვენების თრომ-



სურ. 4-7. დისემინირებულ სისხლში და შედეგების მექანიზმი

ბოზი. ზომის მიხედვით, თრომბოზი შეიძლება გამოიწვიოს ფილტვის ძირითადი არტერიის ოკლუზია ბიფურკაციის უბანში (უნაგირის მსგავსი ემბოლია) ან მოხვდეს არტერიოლებში. ზოგჯერ ვითარდება მრავლობითი ემბოლები, ზოგჯერ კი თრომბოზის ერთი დიდი მასა. საზოგადოდ, ფილტვის ერთი ემბოლის მქონე პაციენტებში უფრო მეტი ემბოლის განვითარების რისკი მაღალია. იშვიათად ემბოლი გაივლის წინაგულთაშორის ან პარკუჭთაშორის დეფექტში და მოხვდება სისტემურ სისხლის მიმოქცევაში, ე.წ. პარადოქსული ემბოლია. ფილტვის თრომბოემბოლიის შესაძლო შედეგებია: 1. ფილტვის ემბოლიის შემთხვევათა 60-80%, ემბოლის მცირე ზომის გამო, კლინიკურად არ ვლინდება და დროთა განმავლობაში განიცდის ორგანიზაციას; 2. ფილტვის ცირკულაციის 60%-ის ან მეტის ობსტრუქციის შემთხვევაში ფილტვის ემბოლია იწვევს უეცარ სიკვდილს, გულის მარჯვენამხრივ უკმარისობას (ფილტვისმიერი გული - cor pulmonale) ან კოლაფსს; 3. საშუალო დიამეტრის არტერიების დახშობა ემბოლით იწვევს ფილტვის ჰემორაგიულ ინფარქტს, რადგან ფილტვი ხასიათდება ორმაგი ცირკულაციით (ბრონქული არტერიებიდან). მსგავსი ემბოლები გულის მარცხენამხრივ უკმარისობის დროს (ანუ სუსტი ბრონქული სისხლმომარაგებისას) იწვევს ინფარქტს; 4. წვრილი არტერიების თრომბოემბოლით დახშობა, როგორც წესი, ინფარქტს არ იწვევს; 5. მრავლობითმა თრომბოემბოლიებმა შეიძლება გამოიწვიოს ფილტვის პიპერტენ-

ზიის და გულის მარჯვენამხრივი უკმარისობის განვითარება. **სისტემური თრომბოემბოლია** მოიცავს არტერიულ ემბოლებს. მათი უმრავლესობა (80%) ვითარდება გულის ინტრამურული თრომბოემბოების მოწყვეტის შედეგად, რომლის ორი მესამედი ასოცირებულია მარცხენა პარკუჭის კედლის ინფარქტთან. შემთხვევათა ერთი მეოთხედი აღინიშნება მარცხენა წინაგულის დილატაციის და ფიბრილაციის, აორტის ანევრიზმის, დაწყულულ ათეროსკლეროზულ ფოლაკებზე წარმოქმნილი თრომბოემბოების, სარქველების ვეგეტაციების ფრაგმენტირების დროს. შემთხვევათა 10-15%-ში მიზეზი ვერ დგინდება. ვენური თრომბოემბოისაგან განსხვავებით, არტერიული თრომბოემბოლი შეიძლება მოხვდეს სხეულის სხვადასხვა უბანში. მისი შეჩერების ადგილი დამოკიდებულია თრომბოის წარმოშობის უბანზე და მოცირკულაციე სისხლის მოცულობაზე. **ცხიმოვანი ემბოლია.** მიკროსკოპული ცხიმის ნვეთები ცირკულაციაში შეიძლება გამოვლინდეს ძვლის მოტეხილობისას, უფრო იშვიათად რბილი ქსოვილების ტრავმის ან დამწვრობისას. ტრავმული ცხიმოვანი ემბოლია ვითარდება ჩონჩხის მძიმე დაზიანების შემთხვევათა 90%-ში (სურ. 4-8). კლინიკური გამოვლინებები აღინიშნება პაციენტთა 10%-ზე ნაკლებში. შემთხვევათა 20-50%-ში ვლინდება პეტეჩიური გამოწყვარა, რასაც დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა აქვს. ცხიმოვანი ემბოლია სიკვდილს იწვევს შემთხვევაში 10%-ში.



სურ. 4-8. ძვლის ტვინის ემბოლი ფილტვის ცირკულაციაში. ვაკუოლები წარმოადგენს ცხიმს. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

აიროვანი ემბოლია. ცირკულაციაში მოხვედრისას აირის ბუშტუკები იწვევს სისხლმილეთის მექანიკურ ობსტრუქციას და დისტალურ იშემიურ დაზიანებას. აირი ცირკულაციაში შეიძლება მოხვდეს: 1. სამეანო პროცედურების დროს, როდესაც ჰაერი საშვილოსნოს ძლიერი შეკუმშვების შედეგად ხვდება დაზიანებულ ვენებში; 2. პნევმოთორაქსის დროს, მსხვილი არტერიის ან ვენის დაზიანებისას. საზოგადოდ, კლინიკური ეფექტის გამოსაწვევად საჭიროა 100 სმ³ ან მეტი აირი. აიროვანი ემბოლიის განსაკუთრებულ ფორმას წარმოადგენს კესონის, ანუ დეკომპრესიული ავადმყოფობა, რომელიც ვითარდება მაღალი ატმოსფერული წნევის ზეგავლენით, მაგალითად, მყვინთავებში, წყალქვეშ მომუშავეებში, ასევე, თვითმფრინავის სწრაფად აფრენისას. მაღალი ატმოსფერული წნევის ქვეშ იზრდება აირების ხსნადობის უნარი სისხლში. მაღალი წნევის არედან სწრაფი ამოსვლისას აირები, უპირატესად, აზოტი წარმოქმნის აიროვან ბუშტუკებს და იწვევს აიროვან ემბოლიას სისხლსა და ქსოვილებში.

ამნიონური სითხის ემბოლია (ინფუზია) მშობიარობის და მშობიარობის შემდგომი პერიოდის მძიმე გართულებაა, რომელიც წარმოადგენს დედათა სიკვდილიანობის მნიშვნელოვან მიზეზს. სანაყოფე სითხის ემბოლია იშვიათია, მაგრამ სიკვდილიანობის მაჩვენებელი 20-40%-ს შეადგენს. კლინიკური სურათი ვითარდება უეცრად, პროდრომული პერიოდის გარეშე, აღინიშნება სუნთქვის გაძნელება, მკვეთრი ციანოზი და კარდიოვასკულური შოკი, შემდეგ კლონური და ტონური კრუნჩხვები, კომა, რაც ხშირად ლეტალური გამოსავლით მთავრდება. რამდენიმე საათში ვითარდება ფილტვის შეშუპება, შემთხვევათა 50%-ში აღინიშნება სისხლდე-

ნა საშვილოსნოდან და სამშობიარო გზებიდან. შემდეგ ვითარდება DIC, სანაყოფე სითხეში თრომბოპლასტური ნივთიერების გადასვლის შედეგად. სანაყოფე სითხის ინფუზია დედის ცირკულაციაში იწვევს სანაყოფე გარსების, საშვილოსნოს ტანის და/ან საშვილოსნოს ყელის ვენების დაზიანებას.

ინფარქტი

ინფარქტი არის იშემიური ნეკროზი, რომელიც ვითარდება სისხლმილის ოკლუზიის შედეგად. შემთხვევათა 99%-ში ინფარქტი გამოწვეულია თრომბოემბოლით და თითქმის ყველა შემთხვევა არტერიის ოკლუზიის შედეგია.

მორფოლოგია. ინფარქტის კლასიფიკაცია ემყარება ფერს და ინფექციის არსებობას ან არარსებობას, რის მიხედვითაც ინფარქტი შეიძლება იყოს წითელი (ჰემორაგიული) ან თეთრი (ანემიური) და სეპტიური ან არასეპტიური.

წითელი, ანუ ჰემორაგიული ინფარქტი ვითარდება: 1. ვენების ოკლუზიის დროს (მაგალითად, საკვერცხის გადაგრეხისას); 2. ფაშარ ქსოვილებში (მაგალითად, ფილტვში), სადაც ინფარქტის უბანში სისხლის დაგროვება ადვილია; 3. ორმაგი ცირკულაციის მქონე ქსოვილებში (მაგალითად, ფილტვებში და ღვიძლში), რომლებშიც დაუზიანებელი სისხლმილიდან სისხლი ჩაიღვრება ნეკროზის უბანში; 4. ქსოვილებში, რომლებშიც ინფარქტის განვითარებამდე აღინიშნებოდა ვენური შეგუბება; 5. არტერიების ოკლუზიის და ნეკროზის უბანში სისხლმომარაგების აღდგენისას (მაგალითად, თრომბოემბოლის ლიზისის შემდეგ).

თეთრი, ანუ ანემიური ინფარქტი ვითარდება არტერიების ოკლუზიის დროს სხვადასხვა ორგანოში. არტერიული ცირკულაციის დარღვევისას ინფარქტი შეიძლება იყოს დროებით ჰემორაგიული, მაგრამ იგი სწრაფად უფერულდება. სისხლმილის ოკლუზიის დროს სისხლი ანასტომოზური პერიფერიული სისხლმილებიდან მიედინება დაზიანების უბანში, რაც იწვევს ჰემორაგიის განვითარებას. შემდეგ ერითროციტები სწრაფად იშლება და წარმოიქმნება ჰემოსიდერინი. თეთრი ინფარქტი ვითარდება გულში, ელენთაში და თირკმლებში.

ინფარქტი ხშირად სოლისებრი ფორმისაა, რომლის მწვერვალში მდებარეობს ოკლუზიური სისხლმილები, ხოლო ფუძეს ქმნის ორგანოს პერიფერიული ნაწილი. განვითარებიდან რამდენიმე საათის განმავლობაში ორივე სახის ინფარქტი შემოსაზღვრულია ცუდად. გარდა ამისა, გარემომცველ ნორმალურ ქსოვილებთან შედარებით, ხასიათდება უფრო მუქი ფერით და მკვრივი კონსისტენციით. შემდეგი 24 საათის განმავლობაში დემარკაცია ძლიერდება და ფე-

რიც უფრო ინტენსიური ხდება. რამდენიმე დღეში თეთრი ინფარქტი ლებულობს მოყვითალო-თეთრ ფერს და მკვეთრად შემოსაზღვრულია. ორივე ტიპის ინფარქტის კიდევები შემოსაზღვრება ჰიპერემიული ვინრო არშით, რაც გამოწვეულია ანთებითი რეაქციით. ორგანოს ზედაპირი, როგორც წესი, დაფარულია ფიბრინული ექსუდატით. ერთროციტების დაშლის შედეგად გამოთავისუფლებული ჰემოგლობინი გარდაიქმნება ჰემოსიდერინად, რაც განაპირობებს ჰემოსიდერინის შემცველი მაკროფაგების არსებობას. აღნიშნული მკროფაგები შესაძლოა გამოყენებული იქნეს მიკროსკოპულად ძველი ინფარქტის შეფასებისათვის, მაგრამ მკროსკოპულად ქსოვილის ფერი უცვლელია.

ორივე სახის ინფარქტისათვის დამახასიათებელია (გამონაკლისია თავის ტვინი) იშემიური კოაგულაციური ნეკროზი. თუ სისხლმილის ოკლუზია მოხდა პაციენტის სიკვდილამდე მხოლოდ რამდენიმე საათის წინ, პისტოლოგიური ცვლილებები შეიძლება არ გამოვლინდეს. თუ პაციენტი ცოცხლობს დაახლოებით 12-18 სთ, ვლინდება მხოლოდ ჰემორაგია. ანთებითი რეაქცია იწყება ინფარქტის განვითარებიდან რამდენიმე საათში და გამოწვეულია ნეკროზული ქსოვილით. მკროფაგების და ნეიტროფილური ლეიკოციტების მიერ ხდება ნეკროზული უჯრედების ფაგოციტოზი. ანთებით რეაქციას მოჰყვება რეპარაცია. რეგენერაციის უნარის მქონე ორგანოებში (მაგალითად, ფილტვი) ინფარქტის კიდევებში ხდება პარენქიმის რეგენერაცია, ხოლო რეგენერაციის უუნარო ორგანოებში (მაგალითად, მიოკარდიუმში) ინფარქტის უბანი ჩანაცვლდება შემაერთებული ქსოვილით, რასაც დანაწიბურება ეწოდება. თავის ტვინი წარმოადგენს გამონაკლისს, რადგან იშემიური დაზიანება იწვევს ე.წ. კოლიკვაციური ნეკროზის განვითარებას.

სეპტიური ინფარქტი შეიძლება განვითარდეს გულის სარქველების ბაქტერიული ვეგეტაციებიდან განვითარებული ემბოლიზაციის შედეგად. ამ დროს ხშირად ინფარქტი გარდაიქმნება აბსცესად (შემოსაზღვრული ჩირქოვანი ანთება).

შოკი

შოკი, ანუ კარდიოვასკულური კოლაფსი, ვითარდება ორგანიზმის პომეოსტაზის ნებისმიერი სერიოზული დარღვევისას, მაგალითად, პროფუზული სისხლდენის, ძლიერი ტრავმის, ვრცელი დამწვრობის, დიდი ზომის მიოკარდიუმის ინფარქტის, ფილტვის მასიური ემბოლიის ან სეფსისის დროს. გამომწვევი მიზეზის მიუხედავად, შოკის დროს აღინიშნება სისტემური ჰიპოპერფუზია, გულის ნუთმოცულობის და

მოცირკულაციე სისხლის მოცულობის შემცირებით, რისი საბოლოო შედეგაცაა ჰიპოტენზია, ქსოვილის პერფუზიის დარღვევა და ჰიპოქსია. შოკი პირობითად შეიძლება დაიყოს სამ ტიპად: 1. კარდიოგენული შოკი; 2. ჰიპოვოლემიური შოკი; 3. სეპტიური შოკი.

კარდიოგენული შოკი განპირობებულია მიოკარდიუმის მიერ სისხლის გადატუმბვის ფუნქციის დარღვევით, რაც შეიძლება გამოწვეული იყოს მიოკარდიუმის დაზიანებით (ინფარქტი), პარუჭოვანი არითმიით, გარეგანი ზნოლით (გულის ტამპონადა) ან სისხლის გადინების შეფერხებით (მაგალითად, ფილტვის ემბოლია).

ჰიპოვოლემიური შოკი ვითარდება სისხლის ან პლაზმის დიდი რაოდენობით დაკარგვის შედეგად. მაგალითად, ძლიერი დამწვრობის, ტრავმის, ინფექციური პროცესების დროს.

სეპტიური შოკი გამოწვეულია სისტემური ინფექციებით. სიკვდილიანობა შეადგენს 25-50%-ს. შემთხვევათა უმრავლესობა (70%) გამოწვეულია გრამ-უარყოფითი ჩხირების (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Bacteroides*) მიერ ენდოტოქსინის წარმოქმნით (ენ. ენდოტოქსიური შოკი). ენდოტოქსინები წარმოადგენს ლიპოპოლისაქარიდებს (LPS - lipopolysaccharide), რომლებიც გამოთავისუფლდება ბაქტერიის უჯრედული კედლის დაშლის შემდეგ. LPS მოქმედებს ორი მექანიზმით: უჯრედთა პირდაპირი დაზიანებით ან არაპირდაპირ, პლაზმიდან ან უჯრედებიდან მედიატორების (IL-1, TNF, IL-6, IL-8, კომპლემენტის კომპონენტები და სხვ.) სინთეზის, გამოთავისუფლების და გააქტივების გზით. ეს მედიატორები გავლენას ახდენს სხვადასხვა ორგანოთა სისტემაზე: 1. გულზე, შედეგად მიოკარდიუმის ფუნქციის დარღვევით; 2. სისხლმილებზე, შედეგად ვაზოდილატაციით და ჰიპოტენზიით; 3. ენდოთელურ უჯრედებზე, შედეგად მათი დაზიანებით და აქტივაციით, ასევე, ლეიკოციტების ადჰეზიით; 4. შედეგების სისტემაზე, შედეგად DIC-ის განვითარებით; 5. ფილტვებზე, შედეგად სუნთქვის მწვავე უკმარისობით; 6. ღვიძლზე, შედეგად ღვიძლის უკმარისობით; 7. თირკმლებზე, შედეგად თირკმლის უკმარისობით; 8. ცნს-ზე, შედეგად კომის განვითარებით.

შოკის იშვიათი სახეებია: 1. ნეიროგენული შოკი, რომელიც ვითარდება ანესთეზიის ან ზურგის ტვინის დაზიანების შედეგად და ახასიათებს მასიური პერიფერიული ვაზოდილატაცია; 2. ანაფილაქსიური შოკი, რომელსაც საფუძვლად უდევს I ტიპის ზემგრძობელობის რეაქცია (იმუნოპათოლოგიური პროცესი) და გაშუალებულია IgE ანტისხეულებით. იგი ხასიათდება სისტემური ვაზოდილატაციით, სისხლმილების განვლადობის გაზრდით, ჰიპოტენზიით, ჰიპოქსიით, ფილტვის შეშუპებით (ცხრილი 4-5).

ცხრილი 4-5. შოკის ტიპები

შოკის ტიპი	კლინიკური მაგალითი	პირითადი მექანიზმები
კარდიოგენული		
	მიოკარდიუმის ინფარქტი	მიოკარდიუმის მიერ სისხლის გადატუმბვის ფუნქციის დარღვევა
	პარკუჭების გასკდომა	
	არითმია	
	გულის ტამპონადა	
	ფილტვის ემბოლია	
ჰიპოვოლემიური		
	ჰემორაგია	სისხლის ან პლაზმის მოცულობის შემცირება
	სითხის დაკარგვა, მაგალითად, ღებინების, დიარეის, დამწვრობის, ტრავმის დროს	
სეპტიური		
	ინფექციები	პერიფერიული სისხლძილების გაფართოება; ენდოთელიუმის აქტივაცია/დაზიანება; ლეიკოციტებით გამოწვეული დაზიანება; DIC; ციტოკინების კასკადის აქტივაცია
	ენდოტოქსიური შოკი	
	გრამ-დადებითი სეპტიცემია	
	სოკოვანი სეფსისი	
	სუპერანტიგენები	

შოკის სტადიები. შოკი პროგრესირებადი დაავადებაა, რომელიც მკურნალობის გარეშე განაპირობებს ლეტალურ გამოსავალს. ზოგჯერ (მაგალითად, აორტის ანევრიზმის გასკდომისას) ის სწრაფად იწვევს სიკვდილს, დანარჩენ შემთხვევებში კი მოიცავს 3 ფაზას, რომელიც საერთოა შოკის ყველა ტიპისათვის: 1. სანყისი არაპროგრესირებადი ფაზა, რომლის დროსაც აქტივდება კომპენსაციური მექანიზმები და სასიცოცხლო ორგანოების პერფუზია შენარჩუნებულია; 2. პროგრესირებადი ფაზა ხასიათდება ქსოვილების ჰიპოპერფუზიით, ძლიერი ჰიპოქსიით, ცირკულაციური და მეტაბოლური დარღვევებით, მათ შორის, აციდოზით; 3. შეუქცევადი ფაზა ხასიათდება შეუქცევადი უჯრედული ცვლილებების განვითარებით, რაც გამოწვეულია ლიზოსომური ენზიმების გამოთავისუფლებით.

შოკის დროს ჰისტოლოგიური ცვლილებები თითქმის იგივეა, რაც ჰიპოქსიის დროს. შოკი

ხასიათდება მრავალი ორგანოს სისტემური უკმარისობით. მორფოლოგიური ცვლილებები განსაკუთრებით გამოხატულია თავის ტვინში (იშემიური ენცეფალოპათია), გულში (კოაგულაციური ნეკროზი, სუბენდოკარდიული ჰემორაგია), ფილტვებში (ალვეოლების დაზიანება, ე.წ. შოკური ფილტვი), თირკმლებში (მილაკების მწვავე ნეკროზი), თირკმელზედა ჯირკვალის (ქერქის უჯრედებში ლიპიდების რაოდენობის შემცირება), კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში (ჰემორაგიული ენტეროპათია), ღვიძლში (სტეატოზი, ცენტრალური ჰემორაგიული ნეკროზი).

პროგნოზი დამოკიდებულია შოკის მიზეზსა და ხანგრძლივობაზე. ახალგაზრდა, ჯანმრთელი პაციენტების 80-90%-ში ჰიპოვოლემიური შოკი განკურნებადია. თუმცა, მიოკარდიუმის ინფარქტთან დაკავშირებული კარდიოგენული შოკის დროს სიკვდილიანობა 75%-ია, მკურნალობის შემთხვევაშიც კი.

ანთოზა

მწვავე ანთოზა

სისხლმილოვანი რეაქცია

უჯრედული რეაქცია

ანთოზის მედიკამენტოზა

ვაზოაქტიური ამინები

არაქიდონის მუჟის მეტაბოლიტები

კომპლემენტის სისტემა

კინინების სისტემა

სისხლის შედედების სისტემა

ციტოკინები და ქემოკინები

ტირმინოლოგია

მწვავე ანთოზის მორფოლოგიური სურათი

მწვავე ანთოზის გამოსავალი

ქრონიკული ანთოზა

ლიმფური მილეზი ანთოზის დროს

ანთოზის სისტემური ეფექტები

განსაზღვრება. ანთეზა (ლათ. inflammatio, inflammare) წარმოადგენს ორგანიზმის კომპლექსურ რეაქციას პათოგენური (დამაზიანებელი) აგენტის მიმართ, რომელიც მოიცავს სისხლმილოვან რეაქციას, სითხის და ლეიკოციტების დაგროვებას ინტერსტიციულ ქსოვილებში, ხშირად სისტემურ რეაქციებს.

ანთეზა იწყება, როგორც პათოგენური აგენტის მიმართ ორგანიზმის თანდაყოლილი (ბუნებრივი) იმუნიტეტის ნორმალური საპასუხო რეაქციის გამოვლინება. თუმცა, ამ რეაქციის სხვადასხვა ეტაპზე შესაძლოა განვითარდეს ქსოვილის, ორგანოს დაზიანება, რისი მიზეზებიცაა პათოგენური აგენტის ძლიერი ზემოქმედება ან ორგანიზმის საპასუხო რეაქციის სხვადასხვა რგოლის დეფიციტი. შესაბამისად, შესაძლოა გავარჩიოთ ანთეზის ორი ტიპი: 1. ანთეზა წარმოადგენს თანდაყოლილი იმუნიტეტის ნორმალური რეაქციის გამოვლინებას (ძველი ტერმინოლოგიით ნორმერგული ანთეზა); 2. ანთეზა მიმდინარეობს იმუნური რეაქციის პათოლოგიით და შეიძლება წარმოადგენდეს მრავალი ქრონიკული და მწვავე დაავადების საფუძველს (ძველი ტერმინოლოგიით ჰიპერ- და ჰიპოერგული ანთეზა).

ისტორიული ცნობები. 1793 წელს John Hunter-მა შენიშნა, რომ ანთეზა წარმოადგენს არა დაავადებას, არამედ გააჩნია სასარგებლო ეფექტიც, რადგან იწვევს დამაზიანებელი აგენტების ელიმინაციას. Julius Cohnheim-მა (1839-1884) პირველად აღწერა ანთეზის ჰისტოლოგიური სურათი. 1892 წელს Ilija Metchnikoff-მა შექმნა ფაგოციტოზის თეორია (იმუნიტეტის უჯრედული თეორია). 1908 წელს Metchnikoff-მა და Paul Ehrlich-მა (იმუნიტეტის ჰუმორული თეორიის ფუძემდებელი) მიიღეს ნობელის პრემია. Sir Thomas

Lewis-მა განავითარა კონცეპცია, რომ ანთეზის დროს სისხლმილოვანი ცვლილებები გაშუალებულია ლოკალურად წარმოქმნილი ქიმიური ნივთიერებებით.

ანთეზის კლინიკური ნიშნები აღწერილია ჯერ კიდევ ქრ.შ-მდე 3000 წლის წინ ეგვიპტის პაპირუსებში. თუმცა, მისი ოთხი კარდინალური ნიშანი ქრ.შ-დან I საუკუნეში დაახასიათა რომაელმა მწერალმა Celsius-მა. ანთეზის კლინიკური ნიშნებია: 1. Rubor - სინითლე; 2. Tumor - შეშუპება; 3. Calor - ტემპერატურის მომატება; 4. Dolor - ტკივილი; Functio laesa - დარღვეული ფუნქცია (დაემატა Rudolf Virchow-ის მიერ).

ანთეზითი რეაქციის სახეები. კლასიკურად, დროში მიმდინარეობის მიხედვით, ანთეზითი რეაქცია იყოფა მწვავე და ქრონიკულ ანთეზად (მწვავე და ქრონიკული ანთეზის მორფოლოგიური სურათიც განსხვავებულია). კლასიკური განმარტებით, მწვავე ანთეზა არის ორგანიზმის სწრაფი, სტერეოტიპული რეაქცია პათოგენური აგენტის მიმართ, დაზიანების უბანში პლაზმის ცილებისა და მედიატორების სწრაფი გადათავსებით. მწვავე ანთეზა გრძელდება რამდენიმე წამიდან რამდენიმე დღემდე, მისი კარდინალური ნიშანია ექსუდაცია (სითხის, ცილების, უჯრედების გადასვლა სისხლმილებიდან ინტერსტიციულ ქსოვილში ან ორგანიზმის ღრუებში) და ქსოვილის ნეიტროფილური ლეიკოციტებით ინფილტრაცია. ქრონიკული ანთეზა ვითარდება პათოგენური აგენტის გახანგრძლივებული ზემოქმედებისას და გრძელდება რამდენიმე დღის ან წლების განმავლობაში. მისი კარდინალური ნიშანია ქსოვილის ნეკროზი, ლიმფოციტური და მაკროფაგული ინფილტრაცია, სისხლმილების პროლიფერაცია, ფიბროზი.

კლასიკური განმარტებებიდან გამომდინარე, ანთებითი რეაქცია დამაზიანებელი აგენტის ორგანიზმში მოხვედრისთანავე იწყება, როგორც პათოლოგიური პროცესი და მიმდინარეობს სწრაფად (მწვავე ანთება) ან ხანგრძლივად (ქრონიკული ანთება). თუმცა, სხვადასხვა (პოტენციურად პათოგენურ) აგენტის მიმართ ორგანიზმში ვითარდება თანდაყოლილი იმუნიტეტის საპასუხო რეაქცია და აუცილებლად არ გულისხმობს პათოლოგიური პროცესის განვითარებას. ამიტომ კლასიკური მწვავე ანთება შეიძლება განვიხილოთ, როგორც თანდაყოლილი, პირველადი იმუნური რეაქცია ორგანიზმში გარემოდან მოხვედრილ (ეგზოგენურ) აგენტებზე ან საკუთარ (ენდოგენურ) დაზიანებულ ან ნეკროზულ უჯრედებზე.

მწვავე ანთება

მწვავე ანთების ეტიოლოგია. მწვავე ანთების გამომწვევი მიზეზებია: 1. ინფექციური აგენტები (ბაქტერიები, ვირუსები, სოკოები, პარაზიტები) და მათი ტოქსინები; 2. მექანიკური აგენტები (ტრავმა); 3. ფიზიკური აგენტები (მაგალითად, თერმული დაზიანება, რადიაცია); 4. ქიმიური აგენტები (მაგალითად, ტუტე, მჟავა); 5. ქსოვილის ნეკროზი (ნებისმიერი ეტიოლოგიის, მათ შორის, სიმსივნური); 6. უცხო სხეულები (მაგალითად, ძაფი ჩრილობაში); 7. იმუნოპათოლოგიური პროცესები (მაგალითად, ზემოგრძობელობის რეაქციები).

დამაზიანებელი აგენტების მიმართ განვითარებული მწვავე ანთებითი რეაქცია მოიცავს: 1. სისხლმილოვანი რეაქცია, რაც გულისხმობს სისხლმილების დიამეტრის და სტრუქტურის ცვლილებებს, შედეგად სისხლის ნაკადის გაზრდით, პლაზმის ცილების და ლეიკოციტების გადასვლით. მიკროცირკულაციიდან ქსოვილებში; 2. უჯრედული რეაქცია, რაც გულისხმობს სისხლის უჯრედების (უპირატესად ლეიკოციტების) აქტივაციას და ემიგრაციას მიკროცირკულაციიდან ქსოვილებში; 3. ანთების მედიატორები წარმოადგენს ანთების პროცესში გამოთავისუფლებულ ან *de novo* დასინთეზებულ ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებებს, რომლებიც უზრუნველყოფს ანთებითი რეაქციის დინამიკას.

სისხლმილოვანი რეაქცია

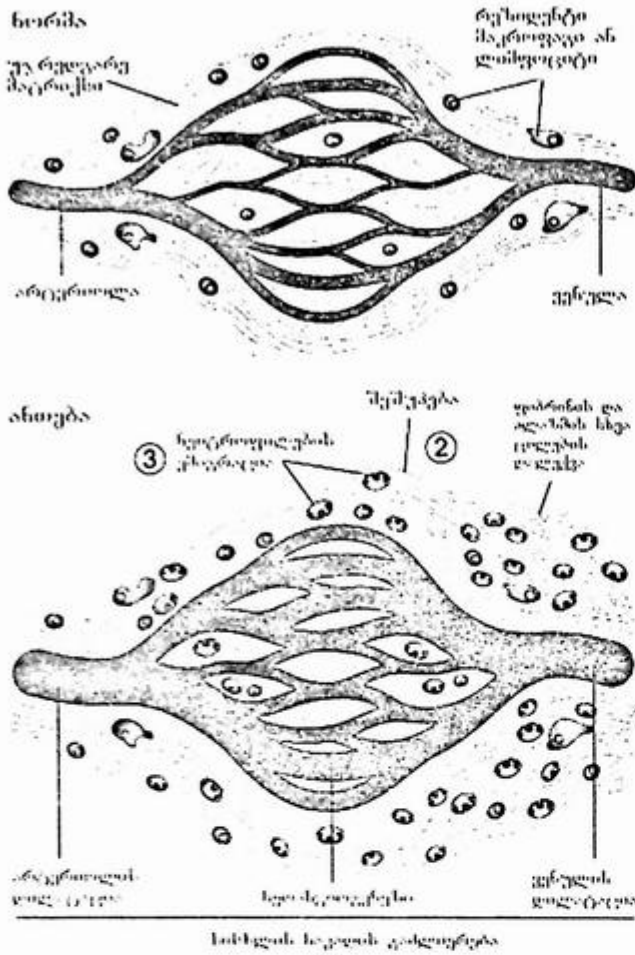
სისხლმილოვანი რეაქცია მოიცავს შემდეგ თანმიმდევრულ ეტაპებს: 1. სისხლმილის დიამეტრის ცვლილებები; 2. სისხლმილების განვლადობის გაზრდა; 3. სტაზი.

სისხლმილების დიამეტრის ცვლილებები. დამაზიანებელი აგენტის ზემოქმედებისას თავდაპირველად ხდება არტერიოლების გარდამავალი შევიწროვება, რომელიც გრძელდება რამდენიმე წამიდან (შეინიშნება კანის მსუბუქი გაკანკრისას) რამდენიმე წუთამდე (დამწვრობის შემდეგ სინითლის განვითარებამდე რამდენიმე წუთია საჭირო). შემდეგ ხდება არტერიოლების დილატაცია, შედეგად იზრდება სისხლის ნაკადი (ჰიპერემია), რაც განაპირობებს ტემპერატურის მომატებას და სინითლეს. ვაზოდილატაცია ვითარდება ანთების მედიატორების (ჰისტამინის და აზოტის ოქსიდის) ზემოქმედებით სისხლმილების გლუვ კუნთებზე არსებულ შესაბამის რეცეპტორებთან. ჰიპერემიის შედეგად იზრდება წნევა კაპილარებში, რაც განაპირობებს სითხის ტრანსუდაციას ქსოვილში (ჩვეულებრივ, ტრანსუდატი ეხოდება არაანთებით, შეგუბებით სითხეს, ტრანსუდაცია კი ამ სითხის გადასვლის პროცესს სისხლმილიდან ქსოვილში). ამრიგად, ექსუდაციამდე ადგილი აქვს ტრანსუდაციის ფენომენს.

სისხლმილების განვლადობის გაზრდა. ვაზოდილატაციის შემდეგ იზრდება წვრილი სისხლმილების (უპირატესად 20-60 მკმ დიამეტრის მქონე ვენულების, ასევე, კაპილარების) განვლადობა პლაზმის ცილებისათვის (სურ. 5-1). რაც უფრო მძიმეა დაზიანება, მით უფრო დიდი ცილის მოლექულა ბედება ინტერსტიციულ ქსოვილში. როგორც წესი, ფიბრინოგენის გადასვლა ქსოვილში მძიმე დაზიანებაზე მიუთითებს. ცნობილია სისხლმილის განვლადობის გაზრდის შემდეგი მექანიზმები:

ვენულების ვენოთაქსიციტებს შორის ნაპრალების წარმოქმნა შეიძლება მოხდეს ორი გზით: 1. ანთების მედიატორების (ჰისტამინი, ბრადიკინინი, ლეიკოტრინენები და სხვა) ზემოქმედებით, შექცევადი პროცესია და გრძელდება 15-30 წუთი, რის გამოც დაუყოვნებელი გარდამავალი პასუხი ეწოდება. ნაპრალები წარმოიქმნება მხოლოდ 20-60 მკმ დიამეტრის ვენულებში, კაპილარების და არტერიოლების ცვლილების გარეშე; 2. ციტოკინების: ინტერლეიკინ-1 (IL-1), სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი (TNF - tumor necrosis factor), γ -ინტერფერონის ზემოქმედებით. ციტოკინებით გამოწვეული ეფექტი დაყოვნებულია (ვითარდება 4-6 საათის შემდეგ) და გრძელდება 24 საათი ან მეტი.

ენდოთელიუმის პირდაპირი დაზიანება და ნეკროზი ვითარდება პათოგენური ფაქტორების (მაგალითად, ძლიერი დამწვრობა, ბაქტერიული ინფექციები) პირდაპირი ზემოქმედებით, ე.წ. დაუყოვნებელი გახანგრძლივებული პასუხი. განვლადობა იზრდება მიკროცირკულაციის ყველა დონეზე: ვენულებში, კაპილარებში, არტერი-



სურ. 5-1. ადგილობრივი ცვლილებები მწვავე ანთების დროს. 1. სისხლმილების დილატაცია და სისხლის ნაკადის გაზრდა (ინვევს ერთემას და ტემპერატურის მომატებას); 2. პლაზმის სითხის და ცილების ექსტრავაზაცია (შეშუპება); 3. ლეიკოციტების ემიგრაცია და დაგროვება დაზიანების უბანში. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

ოლებში. სისხლილების განვლადობის გაზრდის ამ ტიპის დროს ადგილი აქვს პათოგენური აგენტის ძლიერ ზემოქმედებას, რომელიც სწრაფად ინვევს ქსოვილის ან ორგანოს ვრცელ დაზიანებას, შესაბამისად, ორგანიზმის ნორმალური, საპასუხო იმუნური რეაქცია ვერ ვითარდება.

სისხლმილების განვლადობის დაყოვნებული, გახანგრძლივებული გაზრდა იწყება პათოგენური აგენტის ზემოქმედებიდან 2-12 საათის შემდეგ, გრძელდება რამდენიმე საათი ან დღე და მოიცავს როგორც ვენულებს, ისე კაპილარებს. გამომწვევი მიზეზებია: მსუბუქი ან ზომიერი თერმული დაზიანება, რენტგენის, ინფრა-

წითელი ან ულტრაიისფერი გამოსხივება, ბაქტერიული ტოქსინები. განვლადობის გაზრდის მექანიზმი უცნობია.

ენდოთელიოციტების ლეიკოციტებით გაშუალებული დაზიანება. ლეიკოციტებმა ემიგრაციის პროცესში შეიძლება გამოიწვიოს სისხლმილების ენდოთელიუმის პირდაპირი დაზიანება, ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების და პროტეოლიზური ენზიმების გამოთავისუფლების გზით.

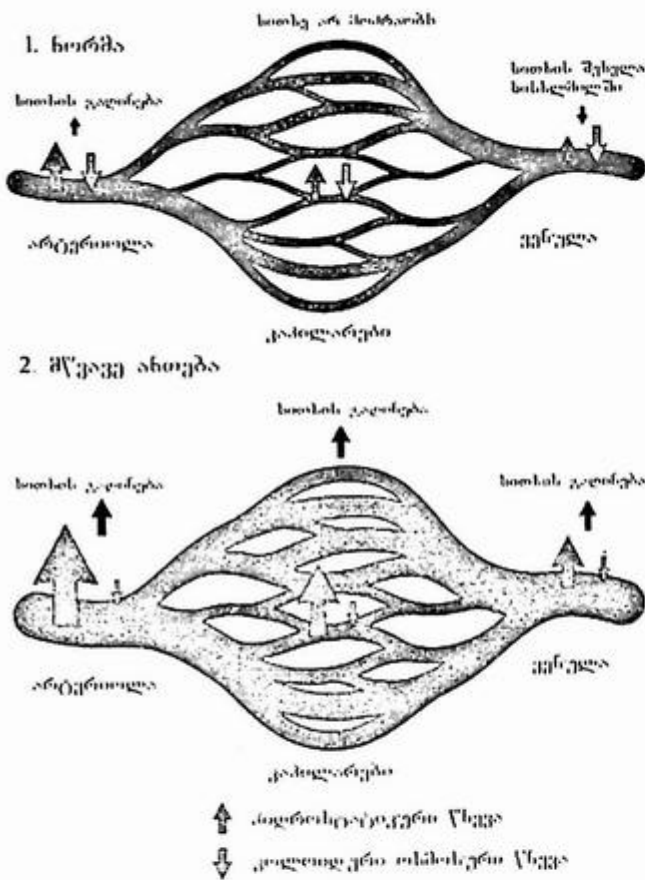
ტრანსციტოზის გაძლიერება ენდოთელიური უჯრედების ციტოპლაზმაში. ზოგიერთი ფაქტორი, მაგალითად, სისხლმილების ენდოთელიური ზრდის ფაქტორი (VEGF - vascular endothelial growth factor), ასევე, ჰისტამინი და სხვა მედიატორები იწვევს ვეზიკულურ-ვაკუოლური ორგანელების რაოდენობის და შესაძლოა ზომის გაზრდას, რითაც ასტიმულირებს ლეიკოციტების ტრანსენდოთელიურ მიგრაციას, ანუ ტრანსციტოზს.

ნეოანგიოგენეზი წარმოადგენს დაზიანებული სისხლმილების აღდგენის მიზნით ახალი სისხლმილების წარმოქმნის პროცესს. ნეოანგიოგენეზი მიმდინარეობს რეპარაციის დროს, რომელიც იწყება მწვავე ანთების დამთავრებისას ან ქრონიკული ანთების მიმდინარეობისას. ახალი სისხლმილების განვლადობა მაღალია, რითაც აიხსნება რეპარაციის და შეშუპების თანაარსებობა.

სისხლმილების განვლადობის გაზრდა იწვევს სითხის და უჯრედების გადასვლას, ანუ ექსტრავაზაციას (ექსუდაციას) ცირკულაციიდან ქსოვილებში, შესაბამისად, შეშუპების და უჯრედული (ანთებითი) ინფილტრაციის განვითარებით.

შეშუპება არის სითხის დაგროვება ინტერსტიციულ ქსოვილში. შეშუპების მექანიზმი შემდეგია: მწვავე ანთების დროს არტერიოლების წნევა 50 მმ.ვწყ.სვ-ია, საშუალო კაპილარული წნევა გაზრდილია არტერიოლების დილატაციის გამო. ვენური წნევა გაზრდილია და შეადგენს 30 მმ.ვწყ.სვ. ოსმოსური წნევა შემცირებულია (20 მმ ვწყ.სვ) ცილების ვენულებიდან გადინების გამო (სურ. 5-2). საბოლოო შედეგია სითხის ექსტრავაზაცია, რომელიც აღინიშნება როგორც დაუყოვნებელი გარდამავალი, ასევე, დაყოვნებული და გახანგრძლივებული პასუხების დროსაც.

ექსუდატი არის ანთებითი ექსტრავასკულური სითხე ცილის მაღალი კონცენტრაციით, უჯრედული დეტრიტის შემცველობით და 1020-ზე მაღალი ხვედრითი წონით. ექსუდატისაგან განსხვავებით, ტრანსუდატი არის სითხე ცილის (უპირატესად ალბუმინის) დაბალი შემცველობით და 1012-ზე ნაკლები ხვედრითი წონით (შეგუბებითი სითხე).



სურ. 5-2. ჰიდროსტატიკური და კოლოიდური ოსმოსური წნევა მიკროციტულაციაში ნორმისა და ანთების დროს. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

სტაზი არის სისხლის ნაკადის შენელება, რომელიც გამოწვეულია სისხლში სისხლძარღვების გაზრდის შედეგად ქსოვილებში სითხის გადასვლით, სისხლში სითხის ერიტროციტების კონცენტრაციის და სისხლის სიბლანტის გაზრდით. სტაზი აადვილებს უჯრედთა ექსტრავაზაციას.

უჯრედული რეაქცია

უჯრედული რეაქცია იწყება სისხლის უჯრედების ექსტრავაზაციით და მთავრდება ქსოვილებიდან დამაზიანებელი აგენტის ელიმინაციით. ამ პროცესში მონაწილეობს პოლიმორფული ბირთვიანი გრანულოციტები (ნეიტროფილური, ეოზინოფილური, ბაზოფილური ლეიკოციტები), ლიმფოციტები, სისხლის მონოციტები, თრომბოციტები, ლაბროციტები, ქსოვილებში არსებული (რეზიდენტი) მაკროფაგები, ასევე, შემაერთებელ-ქსოვილოვანი ფიბრობლასტები.

მწვავე ანთების დროს უჯრედული რეაქცია მოიცავს შემდეგ ეტაპებს:

1. ლეიკოციტების მარგინაცია სისხლში სანათურში. ნორმაში სისხლის ნაკადში ერიტროციტებს უკავია ცენტრალური ღერძული, ლეიკოციტებს კი კიდურა მდებარეობა. სტაზის შედეგად მცირდება სისხლის დინების სიჩქარე, იზრდება სისხლის ზეწოლა სისხლძარღვში, ასევე, სითხის ექსტრავაზაციის შემდეგ იზრდება ლეიკოციტების კონცენტრაცია და ისინი სისხლში იკავებს კიდურ უფრო კიდურა მდებარეობას, რასაც მარგინაცია ეწოდება. შემდეგ ლეიკოციტები იწყებენ მოძრაობას, ერთგვარ გადაგორებას ენდოთელიუმის გასწვრივ და განიცდის მასთან ადჰეზიას ჯერ გარდამავალი სახით, შემდეგ კი მჭიდროდ. გარკვეულ ეტაპზე ენდოთელიუმი მთლიანად დაფარულია ლეიკოციტებით, რასაც „მოკირწყვლა“ (ქვაფენილის ფენომენი) ეწოდება. შემდეგ ლეიკოციტები ფსევდოპოდიების საშუალებით ხვდება ენდოთელიურ უჯრედებს შორის არსებულ უჯრედთაშორის კავშირებში და გადადის ექსტრავასკულურ სივრცეში. ითვლება, რომ ნეიტროფილური, ეოზინოფილური, ბაზოფილური ლეიკოციტები, მონოციტები, ლიმფოციტები იწყებენ მიგრაციის ერთსა და იმავე გზას.

2. ლეიკოციტების ადჰეზია ენდოთელიუმზე. ლეიკოციტების ადჰეზიას განაპირობებს ლეიკოციტების და ენდოთელიური უჯრედების ადჰეზიის მოლეკულები და მედიატორები (ცხრილი 5-1). ადჰეზიის მოლეკულებია: სელექტინები, იმუნოგლობულინის მსგავსი ადჰეზიის რეცეპტორების სუპეროჯახი, ინტეგრინები, მუცინის მსგავსი გლიკოპროტეინები.

სელექტინები. P-სელექტინი ვლინდება ენდოთელიური უჯრედების და თრომბოციტების ინტრაციტოპლაზმურ სეკრეტორულ გრანულებში, ე.წ. Weibel-Palade-ის სხეულებში. ენდოთელიური უჯრედების აქტივაციისას P-სელექტინი სწრაფად განიცდის ტრანსლოკაციას Weibel-Palade-ის სხეულებიდან უჯრედის ზედაპირზე, სადაც ის წარმოადგენს ლიგანდს ნეიტროფილურ ლეიკოციტებზე, ლიმფოციტებზე, მონოციტებზე არსებული რეცეპტორის, CD162-თვის. L-სელექტინის საშუალებით ნეიტროფილური ლეიკოციტები უკავშირდება ციტოკინებით გააქტივებულ ენდოთელიურ უჯრედებს ანთების უბანში. ლეიკოციტების L-სელექტინი უკავშირდება ოლიგოსაქარიდების სიალის მჟავასთან დაკავშირებულ ფორმებს (მაგალითად, Lewis X), რომლებიც კოვალენტურადაა დაკავშირებული სხვადასხვა სახის მუცინის მსგავს გლიკოპროტეინებთან (GlyCAM-1, PSGL-1, ESL-1 და CD34) ენდოთელიური უჯრედების ზედაპირზე. E-სელექტი-

ცხრილი 5-1. ენდოთელური და ლეიკოციტური ადჰეზიის მოლეკულები

ენდოთელური მოლეკულა	ექსპრესირებულია	ლიგანდი
P-სელექტინი	თრომბოციტები, ენდოთელური უჯრედები	სიალის მჟავასთან დაკავშირებული Lewis X, PSGL-1 (ნეიტროფილური ლეიკოციტები, მონოციტები, ლიმფოციტები)
L-სელექტინი	ენდოთელური უჯრედები	CD11/CD18 (ინტეგრინები), (LFA-1, Mac-1) (ყველა ლეიკოციტი)
E-სელექტინი	ლეიკოციტები	სიალის მჟავასთან დაკავშირებული Lewis X (ნეიტროფილური ლეიკოციტები, მონოციტები, T ლიმფოციტები)
PSGL-1 - P-selectin glycoprotein ligand 1 (P-სელექტინის გლიკოპროტეინის ლიგანდი 1)		

ნი ვლინდება ციტოკინებით გააქტივებულ ენდოთელურ უჯრედებზე. იგი უკავშირდება Lewis X ან Lewis A ოჯახის მოლეკულების სიალის მჟავასთან დაკავშირებულ ნახშირწყლოვან ჯგუფებს, რომლებიც ვლინდება გრანულოციტების, მონოციტების, ეფექტორი და მესხიერების T ლიმფოციტების ზედაპირზე. E-სელექტინი მნიშვნელოვანია ეფექტორი და მესხიერების T ლიმფოციტების ემიგრაციაში ანთების უბანში, განსაკუთრებით კანში. ენდოთელურ უჯრედებზე E-სელექტინის ექსპრესია წარმოადგენს ციტოკინებით გაშუალებული მწვავე ანთების კარდინალურ ნიშანს.

იმუნოგლობულინების მსგავსი ადჰეზიის რეცეპტორები. ICAM-1 ვლინდება ვენების ენდოთელურ უჯრედებზე. მის ექსპრესიას იწვევს ციტოკინები: ინტერფერონი, TNF- α , TNF- γ , ინტერლეიკინ-1. ICAM-1 წარმოადგენს ლიგანდს β_2 ლეიკოციტების ზედაპირზე არსებული ინტეგრინების: cFA-1 (CD11a/CD18) და Mac-1-თვის (CD11b/CD18). VCAM-1 ვლინდება ენდოთელურ უჯრედებზე და მაკროფაგებზე. მის ექსპრესიას იწვევს მრავალი ციტოკინი. იგი წარმოადგენს ლიგანდს მონოციტების და ლიმფოციტების ზედაპირზე არსებული VLA-4-თვის. PECAM-1 (CD31) ვლინდება მოსვენების მდგომარეობაში მყოფ ენდოთელურ უჯრედებზე და ყველა ლეიკოციტზე. იგი განაპირობებს ამ უჯრედთა ჰომოტიპურ ადჰეზიას PECAM-ის შემცველ სხვა უჯრედებთან. IAP ვლინდება ფიბრობლასტებზე, თრომბოციტებზე, ერითროციტებზე, ენდოთელურ უჯრედებზე, ლეიკოციტებზე. PECAM და IAP მონაწილეობს ანთების დროს ლეიკოციტების ტრანსენდოთელურ მიგრაციაში, ანუ ტრანსციტოზში.

ინტეგრინები. β_1 ინტეგრინებიდან VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$) ვლინდება მხოლოდ ლეიკოციტებზე და განაპი-

რობებს მათ ადჰეზიას ენდოთელური უჯრედების ზედაპირზე არსებულ ICAM-1-თან. VLA-4 მონაწილეობს ლიმფოციტების ემიგრაციაში ანთების უბანში, რადგან უკავშირდება სისხლძარღვების ენდოთელიუმზე არსებულ VCAM-ს.

β_2 ინტეგრინებიდან LFA-1 (CD11aCD18) მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ლიმფოციტების და სხვა ლეიკოციტების ადჰეზიაში ანტიგენის წარმდგენელ უჯრედებთან და სისხლძარღვების ენდოთელურ უჯრედებთან. მისი ლიგანდია ICAM-1. CD11bCD18 და CD11cCD18 განაპირობებს ლეიკოციტების ადჰეზიას ენდოთელურ უჯრედებთან და მათ შემდგომ ექსტრავაზაციას. გარდა ამისა, CD11bCD18 მოქმედებს, როგორც ფიბრინოგენის და კომპლემენტის რეცეპტორი ფაგოციტურ უჯრედებზე, იწვევს დაფაგოციტებული ნაწილაკების ოპსონიზაციას კომპლემენტის არააქტიური C3b (iC3b) ფრაგმენტის საშუალებით.

მუცინის მსგავსი გლიკოპროტეინები. ადჰეზიის მოლეკულა CD44 ვლინდება T და B ლიმფოციტებზე, მონოციტებზე, ნეიტროფილურ ლეიკოციტებზე. CD44-ის დისტალური უჯრედგარე დომენი უკავშირდება მუცინის მსგავს გლიკოპროტეინებს (ფიბრონექტინი, ჰეპარანსულფატი, ქონდროიტინსულფატი, ჰიალურონის მჟავა), რომლებსაც შეიცავს უჯრედგარე მატრიქსი და ენდოთელური უჯრედები. შესაბამისად, CD44 განაპირობებს უჯრედებსა და უჯრედგარე მატრიქსს შორის ურთიერთქმედებას სისხლის უჯრედების ქსოვილში ემიგრაციის დროს.

მოცირკულაციე ლეიკოციტების ენდოთელიუმზე ადჰეზიის მექანიზმებია: 1. ქიმიური მედიატორებით გაშუალებული ადჰეზია. ქიმიური მედიატორები (ჰისტამინი, თრომბინი, თრომბოციტების გამააქტივებელი ფაქტორი (PAF - platelet activating factor) ასტიმულირებს ენდოთელურ უჯრედებსა და თრომბოციტებში P-სელექტინის გადათავსებას უჯრედშიდა გრა-

ნულებიდან, ანუ Weibel-Palade-ის სხეულებიდან (სადაც ისინი ნორმაში მდებარეობს) უჯრედის ზედაპირზე, რაც განაპირობებს ნეიტროფილური ლეიკოციტების, ლიმფოციტების, მონოციტების დაკავშირებას ენდოთელური უჯრედების CD162-თან; 2. ციტოკინებით გაშუალებული ადჰეზია. რეზიდენტი მაკროფაგები, ლაბროციტები, ენდოთელური უჯრედები დაზიანების საპასუხოდ გამოყოფს ციტოკინებს: სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორს (TNF - tumor necrosis factor), IL-1, ქემოკინებს (ქემოატრაქტანტი ციტოკინები). TNF და IL-1 მოქმედებს პოსტკაპილარული ვენულების ენდოთელურ უჯრედებზე და იწვევს ადჰეზიის მოლეკულების ექსპრესიას.

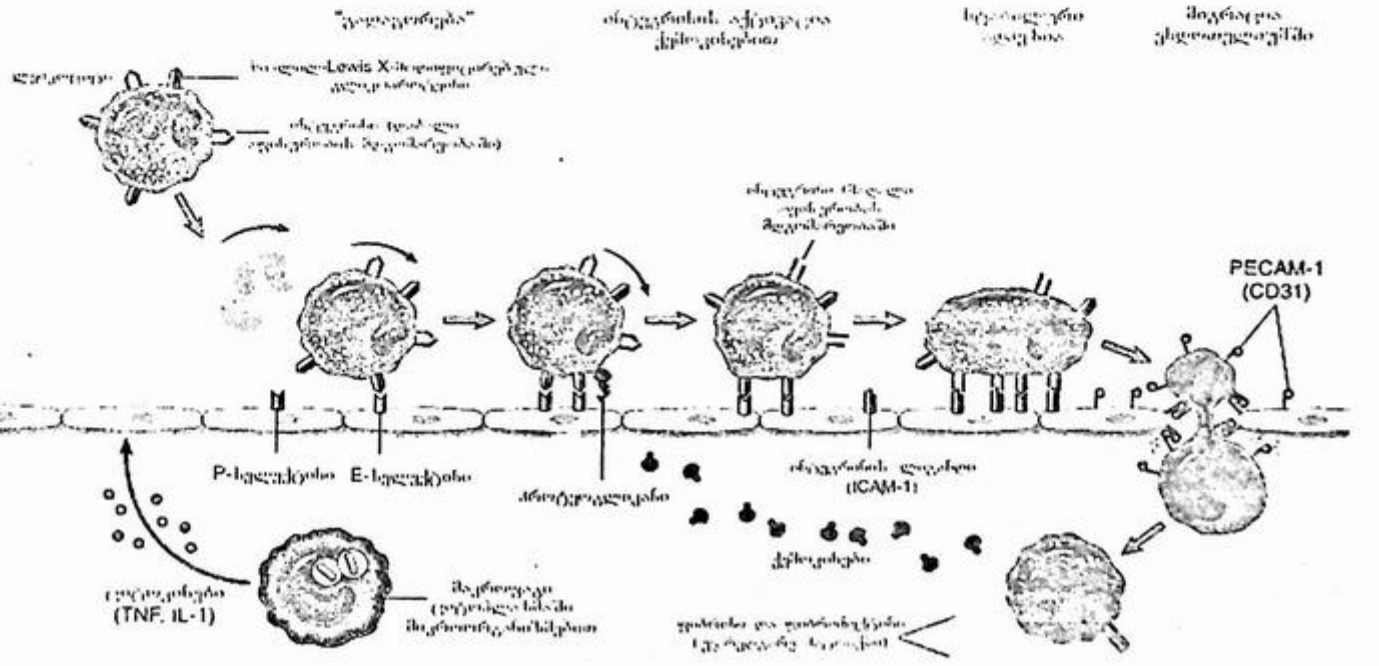
3. უჯრედთა ტრანსმიგრაცია, ანუ დიაპედეზი აღნიშნავს უჯრედთა მიგრაციას ენდოთელურ უჯრედებს შორის (სურ. 5-3). ლეიკოციტების მიგრაციას ლეიკოდიამედეზი, ერითროციტების მიგრაციას ერითროდიამედეზი, ხოლო ლიმფოციტების მიგრაციას ლიმფოდიამედეზი ეწოდება. ლეიკოციტების დიაპედეზი ხდება უპირატესად ვენულებში (ფილტვის გარდა, სადაც დიაპედეზი კაპილარებშიც მიმდინარეობს). სავარაუდოა, რომ ენდოთელურ უჯრედებს შორის გავლის შემდეგ ლეიკოციტები გამოყოფს კოლაგენაზებს ბაზალური მემბრანის დაშლისათვის, რის შემდეგაც ისინი სვდება დაზიანების უბანში და ადჰეზიას განიცდის უჯრედგარე მატ-

რიქსთან. ტრანსციტოზი არის უჯრედის ან მოლეკულის გავლა სხვა უჯრედის ციტოპლაზმაში. ითვლება, რომ ანთების დროს ტრანსციტოზის გზით ქსოვილში ემიგრაციას განიცდის უპირატესად ლიმფოციტები. ზუსტი მექანიზმი უცნობია, თუმცა, ცნობილია, რომ ლეიკოციტების ტრანსენდოთელური მიგრაცია გაშუალებულია იმუნოგლობულინის მსგავსი ადჰეზიის რეცეპტორებით: PECAM და IAP-ით.

ცირკულაციიდან ქსოვილებში ემიგრირებული ლეიკოციტების ტიპი დამოკიდებულია ანთებითი პროცესის ხანგრძლივობაზე და პათოგენური ფაქტორის ტიპზე. მწვავე ანთების უმრავლესი ტიპის დროს ანთებით ინფილტრატში პირველი 6-24 საათის განმავლობაში ჭარბობს ნეიტროფილური ლეიკოციტები, რომლებიც 24-48 საათის შემდეგ იცვლება მონოციტებით.

4. ქემოტაქსისი გულისხმობს ექსტრავაზაციის შემდეგ ლეიკოციტების გადაადგილებას ქსოვილში (სურ. 5-4). ქემოატრაქტანტები შეიძლება იყოს როგორც ენდოგენური (კომპლემენტის სისტემის კომპონენტები, განსაკუთრებით C5a, ლიპოგენაზური გზის პროდუქტები, ძირითადად ლეიკოტრიენ B₄ ციტოკინები, ძირითადად ქემოკინების ოჯახი), ისე ეგზოგენური (ბაქტერიული პროდუქტები) ნივთიერებები. ქემოტაქსისის შემდეგ ხდება უჯრედთა აქტივაცია, რასაც მოჰყვება მათი მჭიდრო ადჰეზია ენდოთელიუმზე.

სურ. 5-3. ლეიკოციტების ემიგრაცია სისხლმილიდან ინტერსტიციულ ქსოვილში. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)





სურ. 5-4. მოძრავი ლეიკოციტი ფსევდოპოდით (ზევით და მარცხნივ) და კუდით. მასკანირებული ელექტრონული მიკროფოტოგრაფია (Dr. Morris J. Karnovsky, Harvard Medical School, Boston, MA.)

5. ფაგოციტოზი არის დამაზიანებელი აგენტის შთანთქმის და გაუვნებელყოფის პროცესი. ფაგოციტოზის ეტაპებია (სურ. 5-5): 1. დასაფაგოციტებული ნაწილაკის ამოცნობა და დაკავშირება, რაც გაშუალებულია ფაგოციტებზე არსებული მანოზის და ე.წ. მენაგვე რეცეპტორებით; 2. ნაწილაკების შთანთქმა და ფაგოციტური ვაკუოლის წარმოქმნა (სურ. 5-6). ფაგოციტური ვაკუოლის შემომსახვრავი მემბრანა ერწყმის ლიზოსომური გრანულების შემომსახვრავ მემბრანას, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ფაგოლიზოსომა; 3. შთანთქმული ნაწილაკის მონელება ჟანგბადზე დამოკიდებული და დამოუკიდებელი მექანიზმებით. ჟანგბადზე დამოკიდებული მექანიზმები მოიცავს ჟანგბადის და აზოტის თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნას. ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები უპირატესად წარმოიქმნება ფაგოსომაში NADPH-ოქსიდაზას ზემოქმედებით (განხილულია II თავში). აზოტის ოქსიდი (NO - nitric oxide) და მისი მეტაბოლიტები მნიშვნელოვან ზემოქმედებას ახდენს ანთების სისხლმილოვან და უჯრედულ კომ-

პონენტებზე. NO ძლიერი ვაზოდილატატორია, სისხლმილების გლუვ კუნთებზე მოქმედების უნარის გამო. იგი იწვევს თრომბოციტების აგრეგაციას და ადჰეზიას ენდოთელიუმზე, აქვს ბაქტერიოციდული მოქმედება. ჟანგბადზე დამოუკიდებელი მექანიზმში გაშუალებულია ლეიკოციტების მცირე ზომის სპეციფიკურ (მეორად) გრანულებში შემაჯავლი ენზიმებით (ლიზოციმი, კოლაგენაზა, ჟელატინაზა, ლაქტოფერინი, პლაზმინოგენის აქტივატორი, ჰისტამინაზა, ტუტე ფოსფატაზა; დიდი ზომის აზუროფილურ (პირველად) გრანულებში შემაჯავლი მიელოპეროქსიდაზა, ლიზოციმი, დეფენსინები, მუავე ჰიდროლაზები, ნეიტრალური პროტეაზები (ელასტაზა, კატეპსინი G, არასპეციფიკური კოლაგენაზები, პროტეინაზა 3).

ანთების მედიატორები

ანთების მედიატორები წარმოადგენს ანთების პროცესში გამოთავისუფლებულ ან de novo დასინთეზებულ ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებებს, რომლებიც უზრუნველყოფს ანთებითი რეაქციის დინამიკას (სურ. 5-7). ლოკალიზაციის მიხედვით, ანთების მედიატორები შეიძლება დაიყოს უჯრედულ და პლაზმურ მედიატორებად. პირობითად უჯრედულ მედიატორებს მიეკუთვნება: ვაზოაქტიური ამინები, არაქიდონის მჟავის მეტაბოლიტები, თრომბოციტების გამააქტივებელი ფაქტორი (PAF - platelet activating factor). პირობითად პლაზმურ მედიატორებს მიეკუთვნება: კომპლემენტის სისტემა, კინინების სისტემა, შედედების სისტემა (ცხრილი 5-2).

ვაზოაქტიური ამინები

ვაზოაქტიური ამინებიდან განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ჰისტამინი და სეროტონინი. ისინი წინასწარ წარმოქმნილი სახით სეკვესტირებულია უჯრედებში და საჭიროებს მხოლოდ სეკრეციას, ამიტომ დამაზიანებელი აგენტის ორგანიზმში მოხვედრისას გამოთავისუფლებული ერთ-ერთი პირველი მედიატორებია.

ჰისტამინი ყველაზე დიდი რაოდენობით შედის ლაბროციტებში, ასევე, სისხლის ბაზოფილურ ლეიკოციტებსა და თრომბოციტებში. ამ უჯრედებიდან ჰისტამინი გამოთავისუფლდება შემდეგი ფიზიკური დაზიანებისას (ტრავმა, მაღალი და დაბალი ტემპერატურა), იმუნური რეაქციების დროს, კომპლემენტის ფრაგმენტების, ე.წ. ანაფილატოქსინების (C3a და C5a), ნეიროპეპტიდების (სუბსტანცია P) და ციტოკინების (IL-1, IL-8) ზემოქმედებით. ადამიანებში ჰისტამინი

ცხრილი 5-2. მწვავე ანთების მედიატორები

მედიატორი	წყარო	მოქმედება		
		სისხლშილის განვლადობის გაზრდა	ქემოტაქსისი	სხვა
ჰისტამინი და სეროტონინი	ლაბროციტები, თრომბოციტები	+	-	
ბრადიკინინი	პლაზმის სუბსტრატი	+	-	ტკივილი
C3a	პლაზმის ცილა ღვეილის გაულით	+	-	ოპსონინის ფრაგმენტი (C3b)
C5a	მაკროფაგები	+	+	ლეიკოციტების ადჰეზია, აქტივაცია
პროსტაგლანდინები	ლაბროციტები, მემბრანული ფოსფოლიპიდებისაგან	ასტიმულირებს სხვა მედიატორებს	-	ვაზოდილატაცია, ტკივილი, ცხელება
ლეიკოტრიენი B ₄	ლეიკოციტები	-	+	ლეიკოციტების ადჰეზია, აქტივაცია
ლეიკოტრიენები C ₄ , D ₄ , E ₄	ლეიკოციტები, ლაბროციტები	+	-	ბრონქოკონსტრიქცია, ვაზოკონსტრიქცია
ჟანგბადის მეტაბოლიტები	ლეიკოციტები	+	-	ენდოთელიუმის და ქსოვილის დაზიანება
PAF	ლეიკოციტები, ლაბროციტები	+	+	ბრონქოკონსტრიქცია, ლეიკოციტების აქტივაცია
IL-1 და TNF	მაკროფაგები და სხვა	-	+	მწვავე ფაზის რეაქციები, ენდოთელიუმის აქტივაცია
ქემოკინები	ლეიკოციტები და სხვა	-	+	ლეიკოციტების აქტივაცია
NO	მაკროფაგები, ენდოთელიური უჯრედები	+	+	ვაზოდილატაცია, ციტოტოქსიურობა

ინვეს არტერიოლების დილატაციას და ვენულების განვლადობის გაზრდას (თუმცა, ინვეს მსხვილი არტერიების შევიწროვებას). ჰისტამინის ეფექტი გაშუალებულია ენდოთელიური უჯრედებზე არსებული H₁ რეცეპტორებით.

სეროტონინი (5-ჰიდროქსიტრიპტამინი) წარმოადგენს წინასწარ წარმოქმნილ ვაზოაქტიურ მედიატორს, რომლის მოქმედება ჰისტამინის მსგავსია. იგი ვლინდება თრომბოციტებში და ენტეროქრომაფინურ უჯრედებში. თრომბოციტებიდან სეროტონინის (და ჰისტამინის) გამოთავისუფლება სტიმულირდება კოლაგენთან, თრომბინთან, ADP-თან, ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსებთან თრომბოციტების კონტაქტის და აგრეგაციის შემდეგ. თრომბოციტების აგრეგაციას და ამ უჯრედებიდან ვაზოაქ-

ტიური ამინების გამოთავისუფლებას ასტიმულირებს თრომბოციტების გამააქტივებელი ფაქტორი (PAF - platelet activating factor), რომელიც წარმოიქმნება ლაბროციტებში IgE-ით გაშუალებული იმუნური რეაქციების დროს.

არაქიდონის მჟავის მეტაბოლიტები

არაქიდონის მჟავა წარმოადგენს 20 ნახშირბადის შემცველ ნახევრად ხსნად ცხიმოვან მჟავას (5,8,11,14-ეიკოზატეტრაენოის მჟავა), რომელიც ორგანიზმში ხვდება საკვებით ან ძირითადი ცხიმოვანი მჟავის, ლინოლენის მჟავის, გარდაქმნით. არაქიდონის მჟავა უჯრედებში წარმოიქმნება არა თავისუფალი სახით, არამედ მემბრანული ფოსფოლიპიდების ეთერიფიკაციის გზით.



სურ. 5-6. ფაგოციტი ბაქტერიის შთანთქმის პროცესში. ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროფოტოგრაფია.

თრომბოციტების გამააქტივებელი ფაქტორი (PAF - platelet-activating factor) წარმოადგენს ფოსფოლიპიდებისაგან წარმოქმნილ ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებას. ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით, PAF ფოსფოლიპიდია. თრომბოციტები, ბაზოფილური ლეიკოციტები, ლაბროციტები, ნეიტროფილური ლეიკოციტები, მონონოციტ-მაკროფაგები, ენდოთელიური უჯრედები გამოიმუშავენ PAF-ს როგორც სეკრეტირებული, ისე უჯრედთან დაკავშირებული ფორმით. PAF მონაწილეობს ანთების ძირითადი ნიშნების განვითარებაში, კერძოდ, იწვევს თრომბოციტების სტიმულაციას, ვაზოკონსტრიქციას, ბრონქოკონსტრიქციას, ძალიან დაბალი კონცენტრაციით განაპირობებს ვაზოდილატაციას და ვენულების განვლადობის გაზრდას 100-1000-ჯერ მეტად, ვიდრე ჰისტამინი. PAF იწვევს, ასევე, ენდოთელიუმზე ლეიკოციტების ადჰეზიის, ქემოტაქსისის, დეგრანულაციის და უანგვითი რეაქციების გაძლიერებას, ასტიმულირებს სხვა მედიატორების (ეიკოზანოიდების) სინთეზს ლეიკოციტებში.

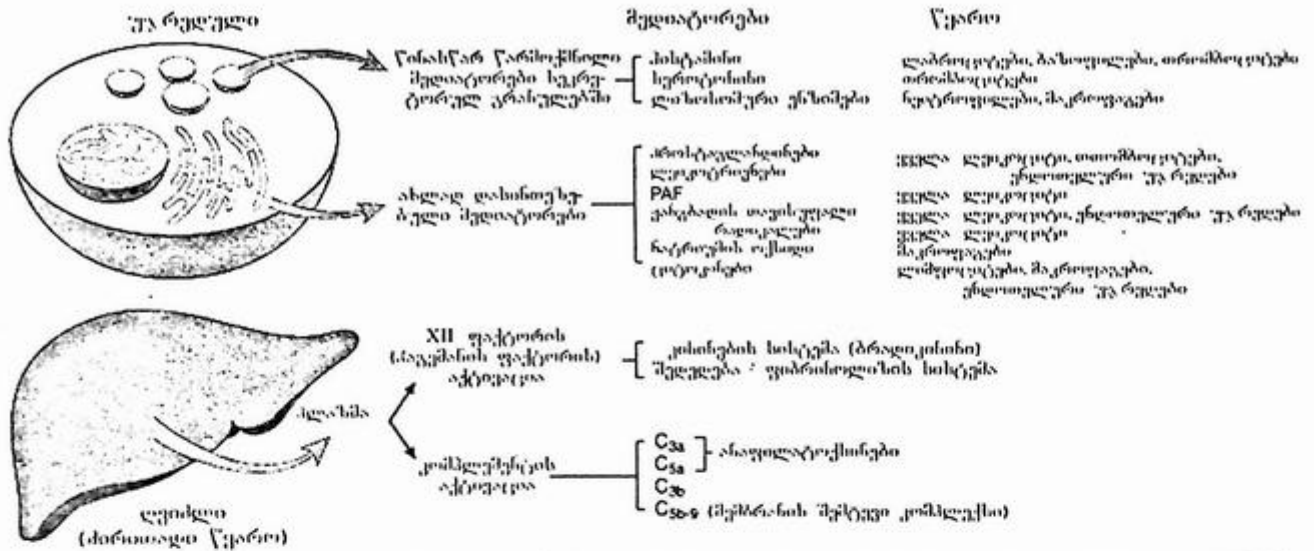
კომპლემენტის სისტემა

კომპლემენტის სისტემა წარმოადგენს სისხლის პლაზმაში არსებული ცილების კომპლექსს, რომელთაც ახასიათებს კასკადური აქტივაცია. ამ ჯაჭვურ რეაქციაში თითოეული ენზიმი მოქმედებს, როგორც შემდეგის კატალიზატორი. არსებობს კომპლემენტის სისტემის აქტივაციის სამი გზა: 1. კომპლემენტის აქტივაციის კლასიკური გზა გაშუალებულია ანტისხეულებით. კომპლემენტის სისტემის პირველი კომპონენტია C1, რომელიც აქტივდება ანტისხეულთან დაკავშირებისას, ააქტივებს C4-ს, ეს უკანასკნელი კი ააქტივებს C3b-ს. შემდეგ კი ხდება კომპლემენტის კომპონენტების კასკადური აქტივაცია; 2. **ლექტინური გზა** კლასიკური გზის სახესხვაობაა, რომლის დროსაც კომპლემენტის აქტივაცია გაშუალებულია არა ანტისხეულებით, არამედ ბაქტერიების ზედაპირზე არსებული ლექტინებით; 3. **ალტერნაციული გზა** კლასიკური გზისაგან განსხვავდება იმით, რომ ანტისხეულებით გაშუალებული არ არის, ხოლო ლექტინური გზისაგან იმით, რომ ბაქტერიების ზედაპირზე უკავშირდება არა ლექტინებს, არამედ კომპლემენტის C3b კომპონენტის რეცეპტორებს.

კომპლემენტის სისტემის აქტივაციის სამივე გზის საბოლოო შედეგია ე.წ. მემბრანის შემტევი კომპლექსის (MAC - membrana attack complex) წარმოქმნა, რაც C5-ის ენზიმური დაშლის შედეგია. კლასიკური გზის C5 კონვერტაზა წარმოადგენს C4b2a3b კომპლექსს, ალტერნაციული გზის

კოციტების ქემოტაქსისის და ენდოთელიუმთან ადჰეზიის ინიზიაცია.

ეიკოზანოიდების ბიოსინთეზის გზები გამოყენებულია ანთების საწინააღმდეგო მკურნალობისათვის: 1. ციკლოოქსიგენაზის ინიზიბიტორები. არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო მედიკამენტები, როგორიცაა ასპირინი, ინდომეტაცინი და სხვა, მიეკუთვნება ციკლოოქსიგენაზა 1-ის (COX-1) ინიზიბიტორებს. COX-2 ინიზიბიტორები ამ ჯგუფის მედიკამენტების ახალი კლასია, რომლებიც, COX-1 ინიზიბიტორებისაგან განსხვავებით, ხასიათდება შედარებით დაბალი ტოქსიურობით. მათ მიეკუთვნება ცელებრექსი, ბექსტრა, ვიოქსი და სხვა; 2. **ლიპოქსიგენაზის ინიზიბიტორები:** ზილეუტონი, ლოვასტატინი და სხვა. ისინი გამოიყენება ბრონქული ასთმის მკურნალობაში; 3. **ფართო სპექტრის ინიზიბიტორები (გლუკოკორტიკოიდები)** ძლიერი ანთების საწინააღმდეგო აგენტებია.



სურ. 5-7. ანთების ქიმიური მედიატორები. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

C5 კონვერტაზა კი C3bBb3 კომპლექსს. C5-ის დაშლის შედეგად გამოთავისუფლდება მცირე პეპტიდური ფრაგმენტი C5a, რომელიც ძლიერი ანაფილატოქსინია. MAC-ის წარმოქმნის დანარჩენი ეტაპი არაენზიმურია. C5b-ს უკავშირდება C6, შედეგად წარმოიქმნება C5b6, რომელსაც შემდეგ უკავშირდება C7, შედეგად C5b67 კომპლექსის წარმოქმნით. C7-ის დაკავშირება იწვევს კომპლექსის პიდროფილურიდან პიდროფობურ მდგომარეობაში რის შემდეგაც განთავსდება ლიპიდურ ბიშრეში. შემდეგ ამ კომპლექსს უკავშირდება C8, შემდეგ კი ემატება 14-ზე მეტი C9 მონომერი, საბოლოოდ მიიღება C5b6789, ანუ MAC, რომელიც მემბრანაში წარმოქმნის ნაპრალეს (ფორებს), ირღვევა იონური ბალანსი და უჯრედი კვდება.

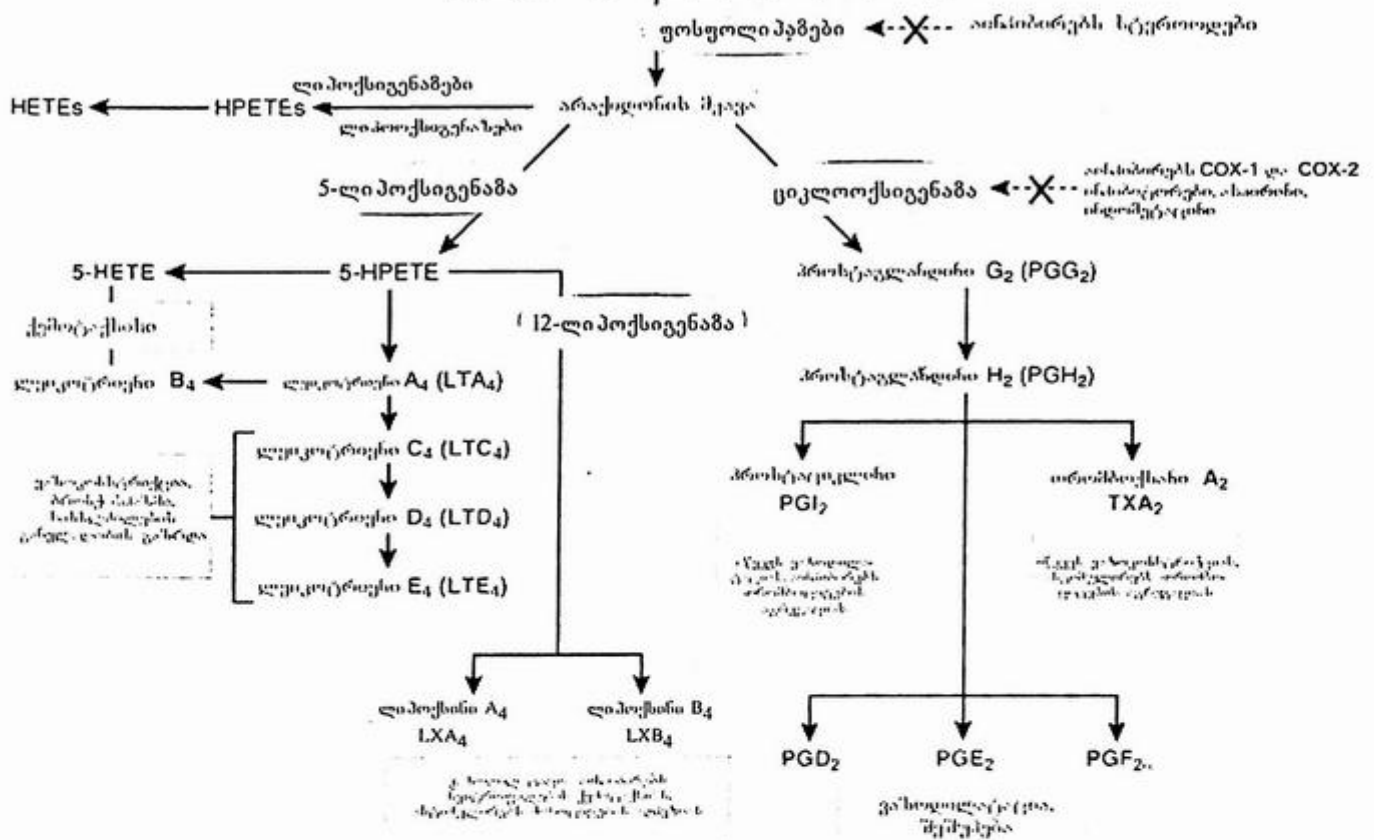
კომპლემენტის კომპონენტების ეფექტები ანთების დროს (სურ. 5-9): 1. სისხლმილოვანი ფენომენი. C3a, C5a, შედარებით ნაკლებად C4a; ასტიმულირებს ჰისტამინის გამოთავისუფლებას

ლაბროციტებიდან, შედეგად სისხლმილების განვლადობის გაძლიერებით და ვაზოდილატაციით. მათ ეწოდება ანაფილატოქსინები, რადგან იწვევს ანაფილაქსიის რეაქციების დროს მოქმედი ლაბროციტების მედიატორების მსგავს ეფექტებს. გარდა ამისა, C5a ააქტივებს არაქიდონის მუავის მეტაბოლიზმის ლიპოქსიგენაზურ გზას ნეიტროფილურ ლეიკოციტებში, მონოციტებში და იწვევს ანთებითი ციტოკინების გამოთავისუფლებას; 2. ლეიკოციტების ადჰეზია, ქემოტაქსისი და აქტივაცია. C5a წარმოადგენს ძლიერ ქემოტაქსიურ აგენტს ნეიტროფილური, ეოზინოფილური, ბაზოფილური ლეიკოციტებისათვის, მონოციტებისათვის; 3. ფაგოციტოზი. C3a და მისი დაშლის პროდუქტი: არააქტიური C3b (iC3b - inactive C3b) ბაქტერიების უჯრედულ კედელთან დაკავშირებისას მოქმედებს, როგორც ოპსონინები და ასტიმულირებს ნეიტროფილური ლეიკოციტების და მაკროფაგების ფაგოციტურ მოქმედებას, რომლებსაც გააჩნია რეცეპტორები კომპლემენტის ამ ფრაგმენტებისათვის.

ცხრილი 5-3. ეიკოზანოიდების ეფექტები ანთების დროს

ეფექტი	მეტაბოლიტი
ვაზოკონსტრიქცია	თრომბოქსანი A ₂ , ლეიკოტრინები C ₄ , D ₄ , E ₄
ვაზოდილატაცია	PGI ₂ , PGE ₁ , PGE ₂ , PGD ₂
სისხლმილების განვლადობის გაზრდა	ლეიკოტრინები C ₄ , D ₄ , E ₄
ქემოტაქსისის სტიმულაცია, ლეიკოციტების ადჰეზია	ლეიკოტრინი B ₄ , HETE, ლიპოქსინები

უჯრედის მემბრანული ფოსფოლიპიდები



სურ. 5-8. არაქიდონის მჟავის მეტაბოლიტების წამოქმნა და მათი როლი ანთების დროს. COX - ციკლოქსიგენაზა; HETE - ჰიდროქსიციკლოქსიგენაზის მჟავა; HPETE - ჰიდროპეროქსიციკლოქსიგენაზის მჟავა. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

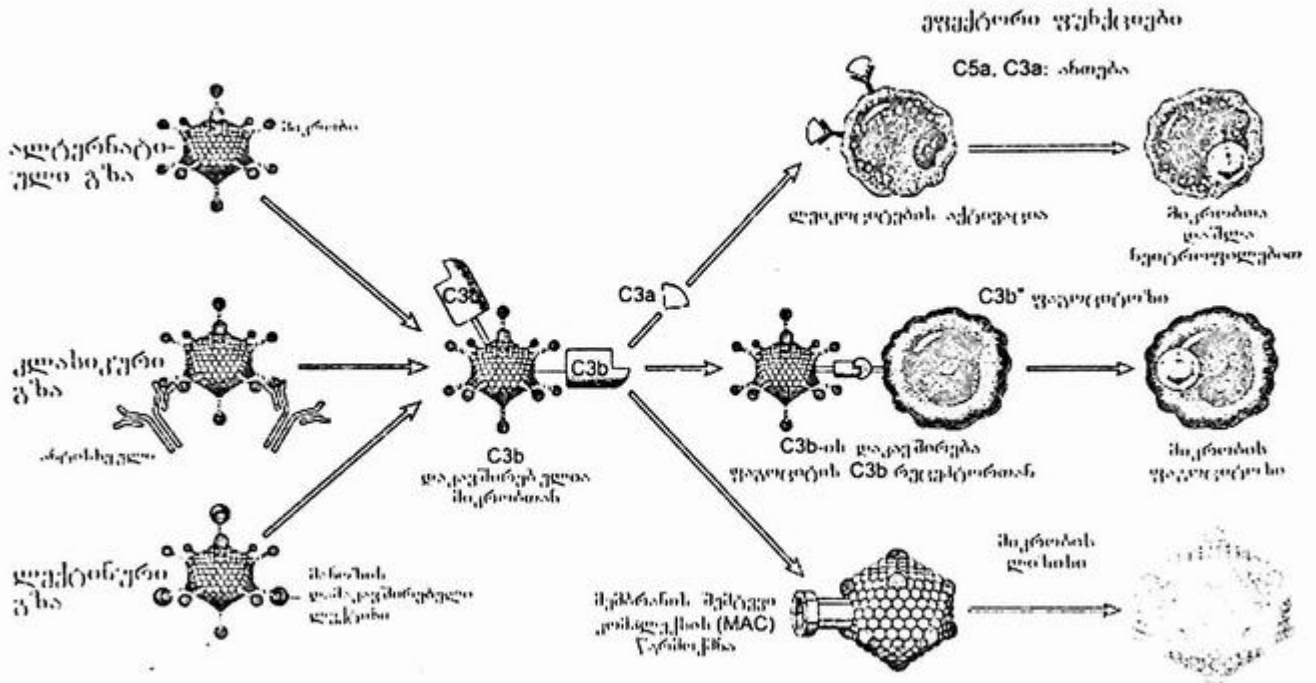
კინინების სისტემა

პლაზმის ცილებზე, ე.წ. კინინოგენებზე, სპეციფიკური პროტეაზების, კალიკრეინების, ზემოქმედებით წარმოიქმნება ვაზოაქტიური პეპტიდები. აღნიშნულ ცილებს კინინების სისტემა ეწოდება. კინინების სისტემის აქტივაცია იწვევს ვაზოაქტიური ნონაპეპტიდის, ბრადიკინინის, გამოთავისუფლებას. ბრადიკინინი ზრდის სისხლძარღვების განვლადობას და იწვევს გლუვი კუნთების შეკუმშვას, ასევე, ტკივილს კანში ინეცის დროს. ეს ეფექტები ჰისტამინის მსგავსია. კინინების სისტემის აქტივაცია იწვევს Hageman-ის ფაქტორის (შედეგების შინაგანი გზის XII ფაქტორი) აქტივაციით (სურ. 5-10). Hageman-ის ფაქტორი აქტივდება უარყოფითად დამუხტულ ზედაპირებთან (კოლაგენი და ბაზალური მემბრანები) კონტაქტისას. შედეგად წარმოიქმნება XII ფაქტორის ფრაგმენტი (პრეკალიკრეინის აქტივატორი, ანუ ფაქტორი XIIa), რომელიც

პლაზმის პრეკალიკრეინს გარდაქმნის აქტიურ პროტეოლიზურ ფორმად, ენზიმ კალიკრეინად. ეს უკანასკნელი შლის მაღალი მოლეკულური წონის კინინოგენს და წარმოიქმნება ბრადიკინინი. თავის მხრივ, კინინოგენი მოქმედებს, როგორც კოფაქტორი ან კატალიზატორი Hageman-ის ფაქტორის აქტივაციისათვის. ბრადიკინინის მოქმედება ხანმოკლეა, რადგან ის სწრაფად განიცდის ინაქტივაციას ენზიმ კინინაზას საშუალებით.

სისხლის შედეგების სისტემა

შედეგების სისტემა და ანთება მჭიდროდ ურთიერთდაკავშირებული პროცესებია. მწვავე ანთების დროს ენდოთელიუმის აქტივაცია ან დაზიანება განაპირობებს შედეგების სტიმულაციას და თრომბის წარმოქმნას, და პირიქით, კოაგულაციის კასკადმა შეიძლება გამოიწვიოს ანთება, უპირატესად თრომბინის მოქმედებით (იხ. IV თავი).



სურ. 5-9. კომპლემენტის სისტემის აქტივაცია და ფუნქცია. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

ანთების დროს სისხლში ენდოთელიუმის დაზიანების უბანში შესაძლებელია Hageman-ის ფაქტორის (შედედების XII ფაქტორი) კონტაქტი უჯრედგარე მატრიქსის კოლაგენთან, რის შემდეგაც ის გარდაიქმნება XIIa ფაქტორად. XIIa ფაქტორი აქტივებს ანთების პროცესში მონაწილე ოთხ სისტემას: 1. კინინების სისტემას, რომელიც წარმოქმნის ვაზოაქტიურ ამინებს; 2. შედედების სისტემას, რომელიც იწვევს ანთების სტიმულაციის უნარის მქონე ნივთიერებებს: თრომბინს, ფიბრინოგენს, X ფაქტორის წარმოქმნას; 3. ფიბრინოლიზურ სისტემას, რომლის აქტივაციის შედეგად წარმოიქმნება პლაზმინი და იშლება ფიბრინი; 4. კომპლემენტის სისტემას, რომელიც წარმოქმნის ანაფილატოქსინებს.

პროტეაზა თრომბინი წარმოადგენს ძირითად დამაკავშირებელ მოლეკულას შედედების სისტემასა და ანთებას შორის. შედედების სისტემის აქტივაცია იწვევს თრომბინის (ფაქტორი IIa) წარმოქმნას მისი წინამორბედი პროთრომბინისაგან (ფაქტორი II). თრომბინი უკავშირდება სპეციფიკურ რეცეპტორებს: პროტეაზით გააქტივებულ რეცეპტორებს (PARs - protease-activated receptors) თრომბოციტების, ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედების ზედაპირზე, რაც განაპირობებს შემდეგ საპასუხო რეაქცი-

ებს: P-სელექტინის მობილიზაცია; ქემოკინების წარმოქმნა, ლეიკოციტური ინტეგრინებისათვის ენდოთელური ადჰეზიის მოლეკულების ექსპრესია; ციკლოოქსიგენაზა-2-ის აქტივაცია და პროსტაგლანდინების წარმოქმნა; PAF-ის და აზოტის ოქსიდის წარმოქმნა.

ანთების პროცესში ენდოთელური უჯრედიდან და ლეიკოციტებიდან გამოთავისუფლება პლაზმინოგენის აქტივატორი, რომელიც აქტივებს პლაზმინოგენს. პლაზმინოგენი უკავშირდება ფიბრინს და წარმოქმნის პლაზმინს. პლაზმინის ფუნქციებია: 1. კომპლემენტის C3 კომპონენტის დაშლა, მისი ფრაგმენტების წარმოქმნით; 2. ფიბრინის დაშლა მისი დაშლის პროდუქტების წარმოქმნით, რომლებიც ხასიათდება სისხლში გახსნის განვლადობის გაზრდის უნარით; 3. Hageman-ის ფაქტორის აქტივაცია, რომელიც ასტიმულირებს შედედების შემდგომ კასკადს.

ციტოკინები და ქემოკინები

ციტოკინები ხსნადი მედიატორებია, რომლებიც წარმოიქმნება მრავალი ტიპის უჯრედის მიერ და ხანმოკლედ ზემოქმედებს ახლოს მდებარე უჯრედებზე. განვიხილავთ მწვავე ანთებითი რეაქციის განვითარებაში მონაწილე მნიშვნელოვან ციტოკინებს.

ტირმინოლოგია

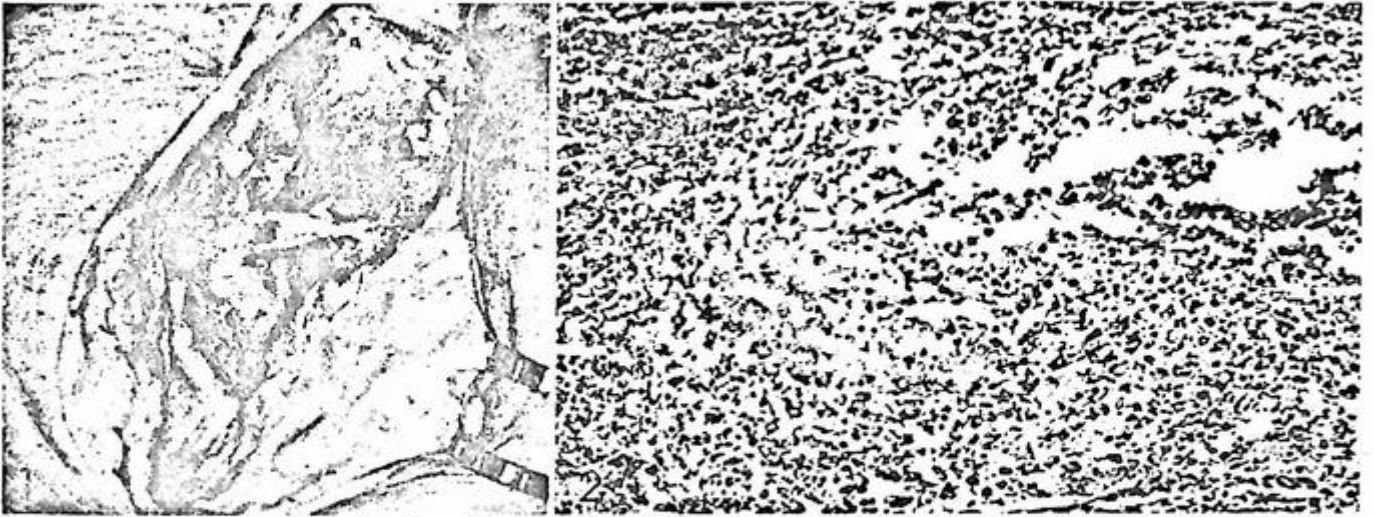
სხვადასხვა ორგანოს ანთებითი დაზიანების აღსანიშნავად ორგანოს სახელწოდებას ემატება ბერძნული სუფიქსი „itis“ („იტი“). მაგალითად, ბრონქიტი ნიშნავს ბრონქების ანთებას, პეპტიტი - ღვიძლის ანთებას, ცერვიციტი - საშვილოსნოს ყელის ანთებას, სალპინგიტი - საშვილოსნოს მილის ანთებას და ა.შ. არსებობს გამონაკლისები: პნევმონია (ფილტვის ანთება), ფურუნკული (თმის ბოლქვის ჩირქოვანი ანთება), ემპიემა (პლევრის ღრუს ჩირქოვანი ანთება), ანგინა (ხახის ანთება).

მწვავე ანთების მორფოლოგიური სურათი

დამაზიანებელი აგენტის მიმართ მწვავე რეაქცია (მწვავე ანთება) ხასიათდება სისხლმთვლიანი ცვლილებებით და ლეიკოციტური ინფილტრაციით. მორფოლოგიურ სურათზე გავლენას ახდენს რეაქციის სიძლიერე, მისი გამომწვევი მიზეზი და დაზიანებული ქსოვილის ტიპი. ექსუდატის ტიპის მიხედვით, გამოყოფენ მწვავე ანთების სხვადასხვა კლინიკურ-მორფოლოგიურ ვარიანტს. უნდა აღინიშნოს, რომ თანამედროვე პათოლოგების უმრავლესობის მოსაზრებით, ანთების პროცესში ექსუდაციის ეტაპი მნიშვნელოვანია, მაგრამ ექსუდატის სხვადასხვა ტიპად დაყოფა გაუმართლებელია (რადგან ექსუდაცია ერთი მთლიანი დინამიკური პროცესია და მისი დაყოფა ხელოვნურია). შესაბამისად, ისინი აღნიშნულ კლასიფიკაციას პირობითს, მოძველებულს და ზოგჯერ არქაულსაც უწოდებენ.

თუმცა, პრაქტიკაში ამ ტერმინების ხშირი გამოყენებიდან გამომდინარე, მიზანშეწონილად მივიჩნით მათი განმარტება და მოკლე დახასიათებათ: 1. სეროზული ანთების დროს ექსუდატი წარმოდგენილია უპირატესად ცილის შემცველი სითხით და შეიცავს მხოლოდ მცირე რაოდენობით უჯრედებს. სეროზული ანთება ხშირად ვითარდება პერიტონეუმის, პლევრის და პერიკარდიუმის ღრუში (შესაბამისად, პერიტონიტი, პლევრიტი, პერიკარდიტი); 2. კატარული ანთება არის ლორწოვანი გარსის ანთებას, რომელიც ხასიათდება ლორწოს გაძლიერებული სეკრეციით. მაგალითად, ზემო სასუნთქი გზების კატარული ანთება; 3. ფიბრინული ანთება. ძლიერი დაზიანების და სისხლმილების განვლადობის ძლიერი გაზრდის დროს სისხლმთვლიანი ბარიერს გაივლის უფრო დიდი ზომის მოლეკუ-

ლები, როგორცაა ფიბრინოგენი. შედეგად უჯრედგარე სივრცეში წარმოიქმნება და გროვდება ფიბრინი. ფიბრინული ექსუდატი ვლინდება სხეულის ღრუებში, მაგალითად, თავის ტვინის გარსებში, პერიკარდიუმში, პლევრაში განვითარებული ანთების დროს. ფიბრინული ექსუდატის მოცილება შეიძლება მოხდეს ფიბრინოლიზით, დანარჩენი დეტრიტის კი მაკროფაგებით. ფიბრინის არასრული მოცილების შემთხვევაში ხდება ფიბრობლასტების და სისხლმილების ზრდის სტიმულაცია და ნაწიბურის განვითარება (ორგანიზაცია); 4. ფსევდომემბრანული ანთება ვითარდება, როდესაც ლორწოვანი გარსის ზედაპირული ნაწილი განიცდის ნეკროზს და დაფარულია ჭარბი რაოდენობით ფიბრინით. იგი აღინიშნება ზემო სასუნთქი გზების დიფტერიის, ასევე, ანტიბიოტიკებით გამოწვეული ფსევდომემბრანული კოლიტის დროს; 5. პემორაგიული ანთების დროს ექსუდატი ხასიათდება დიდი რაოდენობით ერითროციტების შემცველობით, რაც გამოწვეულია სისხლმილების ძლიერი დაზიანებით და ერითროდიაპედეზით. პემორაგიული ანთება ხშირად ასოცირებულია მანევროზებელ ანთებით რეაქციებთან. მაგალითად, პემორაგიული პერიკარდიტი გამოწვეულია ტუბერკულოზით ან სიმსივნური მეტასტაზით, ასევე, განსაკუთრებით საშიში ინფექციები, როგორცაა შავი ჭირი, ჯილეხი და სხვა; 6. ჩირქოვანი ანთება ხასიათდება დიდი რაოდენობით ჩირქის წარმოქმნით. ჩირქი (ანუ ჩირქოვანი ექსუდატი) არის ნეიტროფილური ლეიკოციტებით, მკვდარი უჯრედების დეტრიტით, შემუშებითი სითხით და ხშირად მიკრობებით მდიდარი ანთებითი ექსუდატი (სურ. 5-11). ზოგიერთი ბაქტერია (მაგალითად, სტაფილოკოკები) ინვესს ლოკალურ ჩირქოვან ანთებას, რის გამოც მათ პიოგენური (ჩირქის წარმოქმნელი) ბაქტერიები ეწოდება. მწვავე ჩირქოვანი ანთების მაგალითია ჩირქოვანი აპენდიციტი; 7. აბსცესი არის შემაერთებელქსოვილოვანი კაპსულით შემოსაზღვრული ჩირქოვანი ანთების კერა, რომელიც გამოწვეულია პიოგენური ბაქტერიების ღრმა გავრცელებით; 8. ფლემონა არის დიფუზურად გავრცელებადი ჩირქოვანი ანთება, შემაერთებელქსოვილოვანი კაპსულის გარეშე; 9. განგრენა არის ორგანოს ან ქსოვილის ნეკროზი სისხლმომარაგების შეწყვეტის შედეგად. იგი წარმოადგენს ინფექციური ან არაინფექციური ანთებითი პროცესების, ასევე, ქრონიკული დაავადებების (მაქრიანი დიაბეტი) გართულებას. არჩევნად ორი სახის განგრენას: მშრალი განგრენა

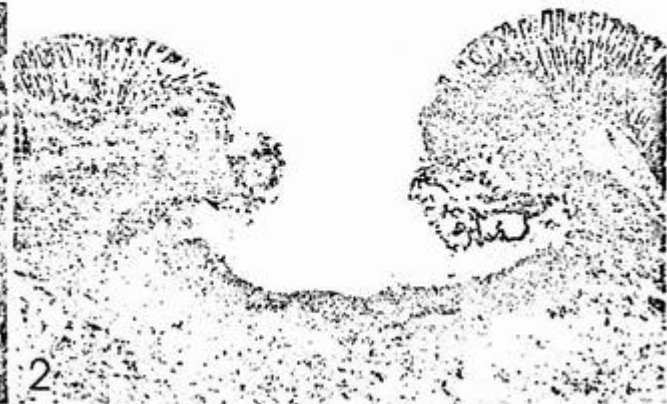
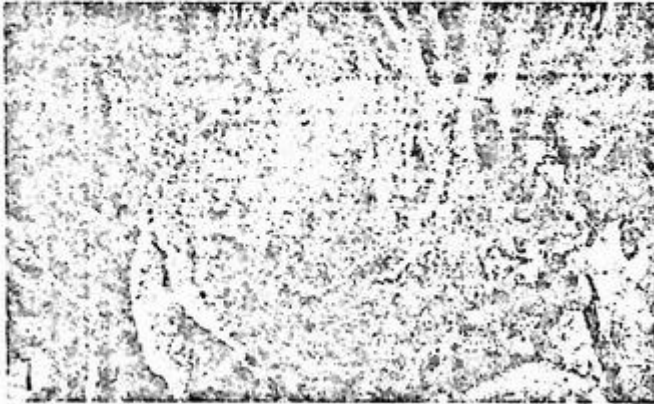


სურ. 5-11. ჩირქოვანი ანთება. 1. კანქვეშა აბსცესის მაკროსკოპული სურათი. 2. აბსცესი შეიცავს ნეიტროფილურ ლეიკოციტებს, შეშუპებით სითხეს, უჯრედულ დეტრიტს. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

მიმდინარეობს ბაქტერიული ინფექციის გარეშე, ხშირია შაქრიანი დიაბეტის დროს და გამოწვეულია ანგიოპათიით; სველი განგრენა მიმდინარეობს ბაქტერიული ინფექციის ფონზე და ხშირად გამოწვეულია ანაერობული ბაქტერიებით, კლოსტრიდიებით, სტაფილოკოკებით ან სტრეპტოკოკებით. აღნიშნული ბაქტერიების ზრდა ხდება მხოლოდ უჟანგბადო გარემოში, მათი ზრდის დროს წარმოიქმნება აირი, ამიტომ ხშირად მას აიროვან განგრენას ან მიონეკროზს უწოდებენ; 10. წყლული არის ლოკალური დეფექტი ან ჩალრმავება ორგანოს ან ქსოვილის ზედაპირზე, რომელიც წარმოიქმნება ანთებითი, ნეკროზული ქსოვილის მოცილების შედეგად. დაწყდება ყველაზე ხშირად გვხვდება: ა) პირის ღრუს, კუჭის, ნაწლავების, შარდ-სასქესო სისტემის ლორწოვანი გარსის ანთებითი დაზიანების დროს; ბ) ქვედა კიდურების ვენების ვარიკოზის დროს ხანში შესულ პირებში. ზოგჯერ, მაგალითად, კუჭის ან თორმეტგოჯა ნაწლავის პეპტიური წყლულის დროს (სურ. 5-12), აღინიშნება მწვავე და ქრონიკული ანთების თანაარსებობა. მწვავე სტადიაზე ელინდება პოლიმორფულბირთვიანი ლეიკოციტები; ინტენსიური ინფილტრაცია და სისხლმილების დილატაცია დეფექტის კიდეში. ქრონიკულ სტადიაზე წყლულის კიდეებსა და ფსკერში ვითარდება ფიბრობლასტების პროლიფერაცია, დანაბურება, ლიმფოციტების, მაკროფაგების, პლაზმური უჯრედების დაგროვება.

მწვავე ანთების გამოსავალი

მწვავე ანთებას შეიძლება ჰქონდეს სამი ძირითადი გამოსავალი: 1. სრული გამოჯანმრთელება, ანუ დაზიანების უბანი შეიძლება დაუბრუნდეს ნორმალურ მდგომარეობას. ეს გამოსავალი, როგორც წესი, ვითარდება: მცირე ინტენსივობის, ხანმოკლე ან მსუბუქი დაზიანებისას, პარენქიმული უჯრედების რეგენერაციისას; 2. შემერთებელი ქსოვილით ჩანაცვლება (ფიბროზი) ვითარდება ქსოვილით ჩანაცვლება (ფიბროზი) ვითარდება ქსოვილის რეგენერაციის უუნარო ქსოვილების დესტრუქციის ან ფიბრინის ქარბი ექსუდაციის დროს. თუ ქსოვილებიდან და სეროზული ღრუებიდან (პლევრა, პერიტონეუმი) ფიბრინული ექსუდატის საკმარისი ელიმინაცია ვერ ხდება, იწყება შემერთებელი ქსოვილის ზრდა ექსუდატის უბანში, რასაც ორგანიზაცია ეწოდება; 3. მწვავე ანთების ქრონიზაცია ხდება მაშინ, როდესაც მისი სრული უკუგანვითარება შეუძლებელია (პათოგენური აგენტის პერსისტენციის ან რეგენერაციის რაიმე მიზეზით შეფერხების დროს). მაგალითად, ფილტვის ბაქტერიული ინფექციები შეიძლება დაინწყოს, როგორც მწვავე ანთება (პნევმონია), მაგრამ მისი უკუგანვითარების დეფექტი იწვევს ქსოვილის ვრცელ დაზიანებას და ღრუს წარმოქმნას, რომელშიც ანთებითი პროცესი კვლავ გრძელდება ფილტვის ქრონიკული აბსცესის ჩამოყალიბებით.



სურ. 5-12. ნეკროლის მორფოლოგიური სურათი. 1. თორმეტგოჯა ნაწლავის ქრონიკული ნეკროლი. 2. თორმეტგოჯა ნაწლავის ნეკროლის კრატერი მწვავე ანთებითი ექსუდატით ფსკერზე. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

ქრონიკული ანთიზა

განსაზღვრება. კლასიკური განმარტებით, ქრონიკული ანთიზა წარმოადგენს გახანგრძლივებულად (კვირების ან თვეების განმავლობაში) ნიმდინარე ანთებით პროცესს, რომელიც მოიცავს ექსუდაციას, ქსოვილის დესტრუქციას და რეპარაციას. ქრონიკული ანთიზა შეიძლება განვითარდეს, როგორც მწვავე ანთიზის გამოსავალი. თუმცა, ხშირად ის თავიდანვე იწყება, როგორც დამოუკიდებელი პათოლოგიური პროცესი.

ქრონიკული ანთიზის მიზეზები: 1. ინფექციების პერსისტენცია, როგორიცაა ტუბერკულოზის ჩხირი, *Treponema pallidum*, ზოგიერთი ვირუსი, სოკოები, პარაზიტები. ამ ინფექციების დროს ვითარდება ე.წ. დაყოვნებული ტიპის ზემოქმედების რეაქცია; 2. ენდოგენური და ეგზოგენური ფაქტორების გახანგრძლივებული ზემოქმედება. მაგალითად, სილიციუმის ხანგრძლივად ინჰალაციის შემთხვევაში ვითარდება ფილტვის ანთებითი დაავადება, სილიკოზი; 3. აუტომუნური რეაქციები. იმუნური რეაქციები ორგანიზმის საკუთარი ანტიგენების მიმართ ცნობილია აუტომუნური დაავადებების სახელწოდებით. ამ დროს აღინიშნება ქსოვილის ქრონიკული დაზიანება და ანთებითი რეაქცია. აუტომუნური რეაქციები მნიშვნელოვანია ისეთი ქრონიკული ანთებითი დაავადებების პათოგენეზში, როგორიცაა რევმატოიდული ართრიტი, სისტემური წითელი მგლურა და ა.შ.

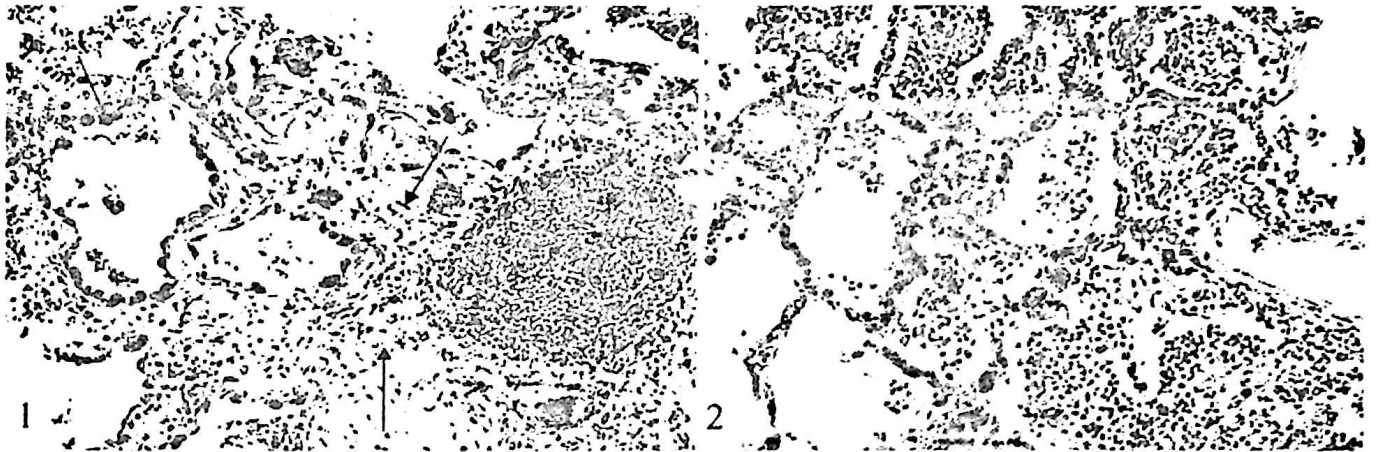
მორფოლოგიური სურათი. მწვავე ანთიზისაგან განსხვავებით, ქრონიკული ანთიზა ხასიათდება შემდეგი მორფოლოგიური ცვლილებებით: 1. მონონუკლეურუჯრედოვანი ინფილტრატის არსებობა ქსოვილში წარმოადგენს ქრონიკული

ანთიზის სპეციფიკურ დამახასიათებელ ნიშანს. მონონუკლეურუჯრედოვანი ინფილტრაცია გულისხმობს მაკროფაგების, ლიმფოციტების, პლაზმური უჯრედების შემცველობას ქსოვილში. ინფილტრატში შემავალი უჯრედების სიჭარბის მიხედვით, გამოიყენება ტერმინები: ლიმფოციტური, მაკროფაგული, ლიმფომაკროფაგული, ლიმფოპლაზმოციტური ინფილტრატი; 2. ქსოვილის დესტრუქცია, რომელიც ვითარდება ანთიზაში მონაწილე უჯრედების მიერ გამოყოფილი რეაქტიული მეტაბოლიტების ზემოქმედებით; 3. დაზიანებული უბნის შემაერთებელი ქსოვილით ჩანაცვლების მცდელობა (რეპარაცია) (სურ. 5-13).

გრანულომური ანთიზა

გრანულომური ანთიზა არის ქრონიკული ანთიზის სპეციფიკური სახე, რომელიც ხასიათდება გააქტივებული ეპითელიოიდური (ეპითელურის მსგავსი) მაკროფაგების კეროვანი დაგროვებით. იგი ვითარდება იმუნოპათოლოგიური მექანიზმით მიმდინარე ინფექციური და ზოგიერთი არაინფექციური დაავადების დროს. მისი კლასიკური მაგალითია ტუბერკულოზი, ასევე, სარკოიდოზი, კატის ნაფხაჭნის დაავადება, საზარდულის ლიმფოგრანულომა, კეთრი, ბრუცელოზი, სიფილისი, ზოგიერთი სოკოვანი ინფექცია, ბერილიოზი.

გრანულომა არის ქრონიკული ანთიზის კერა, რომელიც შედგება ეპითელიოიდური მაკროფაგების ცენტრისა და მისი გარემომცველი მონონუკლეური ლეიკოციტებისაგან, უპირატესად ლიმფოციტების, შედარებით იშვიათად პლაზმური უჯრედებისაგან. ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებილ ანათლებში ეპითელიოიდურ უჯ-



სურ. 5-13. ფილტვის ქრონიკული ანთება სამი დამახასიათებელი ჰისტოლოგიური ნიშნით: 1. ქრონიკული ინფილტრაცია; 2. პარენქიმის დესტრუქცია (ნორმალური ალვეოლები ჩანაცვლებულია კუბოიდური ეპითელიუმით ამოფენილი სივრცეებით (ისრები)); 3. ფიბროზი (ისრები). 4. ფილტვის მწვავე ანთება (მწვავე ბრონქოპნევმონია), ალვეოლებში და სისხლძარღვებში აღინიშნება ნეიტროფილური ლეიკოციტები. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

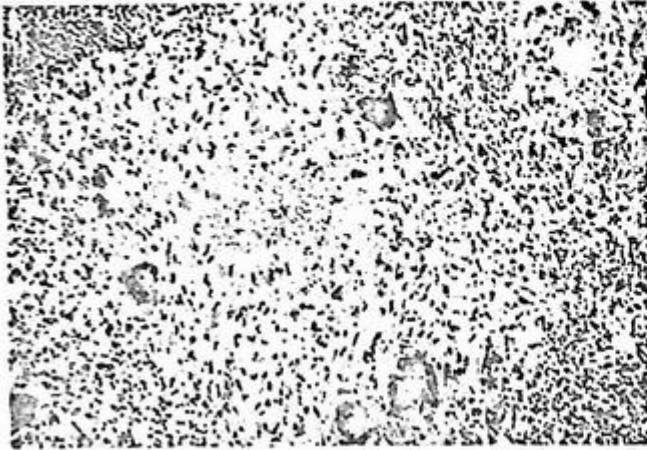
რედებს აქვს ღია ვარდისფერი (ეოზინოფილური) გრანულური ციტოპლაზმა, ნაშლილი უჯრედული კონტურები (უჯრედები თითქოს ერთმანეთს უერთდება). ბირთვი ნაკლებად მკვრივია, ლიმფოციტებთან შედარებით, ხშირად ოვალური ან წაგრძელებულია, ზოგჯერ ბირთვის მემბრანის დანაოჭებით. ხანდაზმული გრანულომები შეიცავს ფიბრობლასტებს და კოლაგენური ბოჭკოების შრეს. ხშირად ეპითელიოიდური უჯრედები ერწყმის ერთმანეთს და ქმნის გიგანტურ უჯრედებს გრანულომის პერიფერიაზე, ზოგჯერ კი ცენტრში. ამ გიგანტური უჯრედების დიამეტრია 40-50 მკმ, ციტოპლაზმა დიდი ზომისაა და შეიცავს 20 ან მეტ მცირე ზომის ბირთვს, რომლებიც განლაგებულია პერიფერიულად (Langhans-ის გიგანტური უჯრედი) (სურ. 5-14) ან გაბნეულია უწესრიგოდ (უცხო სხეულის ტიპის გიგანტური უჯრედი).

არსებობს განსხვავებული პათოგენეზის მქონე ორი ტიპის გრანულომა: 1. უცხო სხეულის გრანულომა ვითარდება უცხო სხეულის ქსოვილში მოხვედრის საპასუხოდ. ტიპიურ შემთხვევებში უცხო სხეულის გრანულომა ისეთი ნივთიერებების წინააღმდეგ, როგორცაა ტალკი (ასოცირებულია ინტრავენურ ნარკომანიასთან), ნაკერები ან სხვა, მოიცავს მხოლოდ ფაგოციტოზს მაკროფაგების მიერ და არ ხასიათდება სპეციფიკური იმუნური პასუხით. ეპითელიოიდური უჯრედები და გიგანტური უჯრედები გარს ერტყმის უცხო სხეულს, ამიტომ ეს უკანასკნელი მდებარეობს, როგორც წესი, გრანულომის ცენტრში (სურ. 5-15) და განსაკუთრებით კარგად

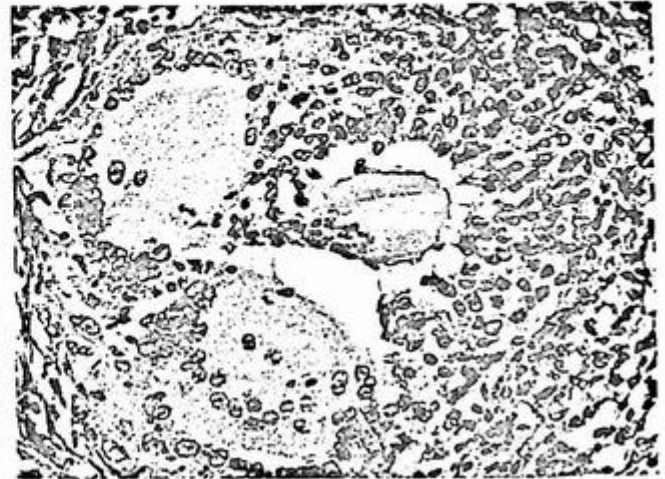
ვლინდება პოლარიზაცი-ული მიკროსკოპით; 2. იმუნური გრანულომები მიეკუთვნება ზემოქმედებლობის რეაქციების IV ტიპს, ანუ კლასიკურ იმუნოპათოლოგიურ პროცესს წარმოადგენს. მათი განვითარება დაკავშირებულია მაკროფაგებში მიკრობების ან სხვა ნაწილაკების, ასევე, იმუნური კომპლექსების პერსისტენციასთან. იმუნური გრანულომები ვითარდება შემდეგი ავადმყოფობების დროს: კეთრი (ლეპრა), ტუბერკულოზი; შისტოსომიაზი, სარკოიდოზი, კრონის ავადმყოფობა. არჩევენ იმუნური გრანულომის სამ ტიპს: ტუბერკულოიდური, ლეპრომატოზული და გარდამავალი. ტუბერკულოიდური ტიპის დროს კანზე ვითარდება კარგად შემოსაზღვრული ჰიმპოპროტოზული ლაქები, რომლებიც შეიცავს ლიმფოციტურ და ეპითელიოიდურ უჯრედოვან ინფილტრატებს და არ შეიცავს მიკრობებს. ლეპრომატოზული ტიპის დროს ვლინდება ლეპრის მიკობაქტერიები, „ვაკუოლიზებული“ მაკროფაგები, მცირე რაოდენობით ლიმფოციტები. გარდამავალი ტიპის დროს აღინიშნება გარდამავალი სურათი. შეიძლება დაზიანდეს პერიფერიული ნერვები, ამ დროს შვანის უჯრედები შეიცავს ლეპრის მიკობაქტერიებს.

ლიმფური მილები ანთიქსის დროს

მონონუკლეური ფაგოციტების სისტემასთან ერთად, ლიმფური მილები და ლიმფური კვანძები წარმოადგენს ორგანიზმის დაცვის მეორად ხაზს დამაზიანებელი აგენტების წინააღმდეგ. ლიმფური მილების გამოვლენა ანათლებში გაძნე-



სურ. 5-14. ტიპური ტუბერკულოზური გრანულომა ცენტრალური ნეკროზით, ეპითელიოიდური უჯრედებით, Langhans-ის გიგანტური უჯრედებით, ლიმფოციტებით. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)



სურ. 5-15. უცხო სხეულის გრანულომა, ე.წ. უცხო სხეულის ტიპის გიგანტური უჯრედებით. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

ლებულია, რადგან ისინი ადვილად განიცდის კოლაფსს. ლიმფური მილები ამოფენილია თხელი უწყვეტი ენდოთელიუმით, თხელი ბაზალური მემბრანით, კუნთოვანი შრის გარეშე (დიდი ზომის სადინრების გარდა). ანთების დროს ლიმფის ნაკადი იზრდება და ემსახურება ქსოვილებიდან შესუბებითი სითხის, ასევე, ლეიკოციტების და უჯრედული დეტრიტის დრენაჟს. ლიმფური მილები შეიცავს სარქველებს, რაც იძლევა ლიმფის მხოლოდ პროქსიმალურად დინების საშუალებას. ზოგჯერ ლიმფის ნაკადში ხვდება პათოგენური აგენტი, რის შედეგადაც ვითარდება მეორადი ანთება ლიმფურ მილებში (ლიმფანგიტი) ან ლიმფურ კვანძებში (ლიმფადენიტი). ლიმფური კვანძების გადიდებას, როგორც წესი, თან ახლავს ლიმფოიდური ფოლიკულების, ასევე, სინუსების ჰიპერპლაზია. აღნიშნულ ცვლილებებს ეწოდება რეაქციული ლიმფადენიტი ან რეაქციული ლიმფოიდური ჰიპერპლაზია.

ინფექციების გარკვეული ტიპების დროს ლიმფური კვანძები ვერ უზრუნველყოფს ბარიერის ფუნქციას, რის შედეგადაც ბაქტერიები შეიძლება მოხვდეს ცირკულაციაში (ბაქტერიემია), შემდეგ კი სხვა ქსოვილებშიც (სეფსისი). გულის სარქველებში, თავის ტვინის გარსებში, თირკმლებში და სახსრებში მიკროორგანიზმების მოხვედრისას ვითარდება, შესაბამისად, ენდოკარდიტი, მენინგიტი, თირკმლის აბსცესი, სეპტიური ართრიტი.

ანთების სისტემური ეფექტები

ანთების სისტემურ ეფექტებს უწოდებენ მწვავე ფაზის პასუხს ან სისტემური ანთებითი პასუხის სინდრომს (SIRS - systemic inflammatory response syndrome). ეს ეფექტები გაშუალებულია ციტოკინებით. მწვავე ფაზის პასუხი მოიცავს შემდეგ კლინიკურ-პათოლოგიურ ცვლილებებს:

ცხელება ხასიათდება სხეულის ტემპერატურის მომატებით, როგორც წესი, 1-4°C-ით, უპირატესად ვითარდება ინფექციებთან ასოცირებული ანთების დროს. ცხელება დაკავშირებულია პიროგენების წარმოქმნასთან, რომლებიც ასტიმულირებს პროსტაგლანდინების სინთეზს პიპოთალამუსის ვენტრიკულურ და პარავენტრიკულურ ბირთვებში. ბაქტერიული პროდუქტები (ე.წ. ენდოგენური პიროგენები), როგორცაა LPS, ასტიმულირებს ლეიკოციტების მიერ ციტოკინების (IL-1, TNF) (ე.წ. ენდოგენური პიროგენები) გამოთავისუფლებას, შედეგად აქტივდება ციკლოოქსიგენაზები, რომლებიც არაქიდონის მუავისაგან წარმოქმნის პროსტაგლანდინებს. პიპოთალამუსში პროსტაგლანდინები, განსაკუთრებით, PGE₂, ასტიმულირებს ნეიტროტრანსმიტერების (cAMP) გადაცემას, რომლებიც იწვევს ტემპერატურის გაზრდას. არსებობს მოსაზრება, რომ ცხელება ხელს უწყობს მიკროორგანიზმების ელიმინაციას, თუმცა მექანიზმი უცნობია.

მწვავე ფაზის ცილები პლაზმაში არსებული ცილებია, რომლებიც სინთეზდება უპირატესად ღვიძლში. ანთების დროს მათი კონცენტრაცია შეიძლება გაიზარდოს რამდენიმე ასეულჯერ. ეს ცილებია: **C-რეაქტიული ცილა** (CRP - C-reactive protein), **ფიბრინოგენი**, **შრატის A ამილოიდის ცილა** (SAA - serum amyloid A protein).

ედს-ის მომატება. ფიბრინოგენის კონცენტრაციის მომატება იწვევს ერითროციტების მასის წარმოქმნას, რომელიც ილექება უფრო სწრაფად, ვიდრე ცალკეული ერითროციტი. ეს არის ერითროციტების დალექვის სიჩქარის (ედს) განსაზღვრის საფუძველი.

ლეიკოციტოზი (ლეიკოციტების რაოდენობის მომატება სისხლში) ხშირია ბაქტერიული ინფექციების დროს. ლეიკოციტების რაოდენობა ანთების დროს, როგორც წესი, აღწევს 15000-20000, ზოგჯერ კი 40000-100000 უჯრედს მიკროლიტრში. ამ უკანასკნელს ლეიკემოიდური (ლეიკემიის მსგავსი) რეაქცია ეწოდება. ლეიკოციტოზი ვითარდება ძვლის ტვინიდან უჯრედთა დაჩქარებული გამოთავისუფლების შედეგად, რაც გამოწვეულია ციტოკინების, მათ შორის, IL-1 და TNF-ის მოქმედებით. სისხლში იზრდება უმნიშვარი ლეიკოციტების რაოდენობა (გადახრა მარცხნივ). გახანგძლივებული ინფექციები იწვევს ძვლის ტვინში წინამორბედი უჯრედების პროლიფერაციას, რაც გაშუალებულია კოლონიამასტიმულირებელი ფაქტორების (CSF - colony stimulating factor) გაძლიერებული წარმოქმნით. **ნეიტროფილია** არის სისხლში ნეიტროფილური ლეიკოციტების რაოდენობის მომატება. იგი უპირატესად ვითარდება ბაქტერიული ინფექციების დროს. **ლიმფოციტოზი** ვითარდება ვირუსული ინფექციების დროს, როგორცაა ინფექციური მონონუკლეოზი, წითელა,

ყბაყურა. **ეოზინოფილია** აღინიშნება ალერგიული რეაქციების (ბრონქული ასთმა, თივის ცხელება), პარაზიტული ინფექციების დროს.

ლეიკოპენია. ზოგიერთი ინფექცია (ტიფოიდური ცხელება, ვირუსებით, რიკეტსიებით, უმარტივესებით გამოწვეული ინფექციები) ასოცირებულია მოციროვლაცივ ლეიკოციტების რაოდენობის შემცირებასთან (ლეიკოპენია). ლეიკოპენია ვითარდება, ასევე, დისემინირებული სიმსივნების და დისემინირებული ტუბერკულოზის ფონზე განვითარებული მეორადი ინფექციების დროს.

მწვავე ფაზის პასუხის სხვა გამოვლინებებია: პულსის და სისხლის წნევის მომატება, ოფლის გამოყოფის შემცირება (გამოწვეულია სისხლის ნაკადის გადანაწილებით კანიდან შინაგან ორგანოებში), შემცივნება, ანორექსია, ძილიანობა, ზოგადი სისუსტე, რაც გამოწვეულია თავის ტვინის უჯრედებზე ციტოკინების მოქმედებით.

სეფსისის, ანუ დისემინირებული ბაქტერიული ინფექციების დროს სისხლში დიდი რაოდენობით მიკროორგანიზმების და LPS-ის არსებობა ასტიმულირებს ციტოკინების, უპირატესად, TNF და IL-1-ის წარმოქმნას. შედეგად სისხლში იზრდება ამ ციტოკინების შემცველობა. TNF-ის მაღალი დონე იწვევს დისემინირებულ სისხლში შედედებას (DIC). ფილტვების დაზიანებას სისტემური ანთებითი პასუხის დროს ეწოდება **მოზრდილთა რესპირატორული დისტრესის სინდრომი** (ARDS - adult respiratory distress syndrome), იგი ვითარდება ნეიტროფილური ლეიკოციტების მიერ ენდოთელიუმის დაზიანების დროს, რის შედეგადაც სითხე გადადის სისხლიდან ალვეოლებში. ასევე, პერფუზიის დარღვევის გამო ზიანდება თირკმლები და ნაწლავები. ეს სინდრომი ხშირად ლეტალური გამოსავლით მთავრდება.

იმუნოპათოლოგიური პროცესები

ზემგრძნობელობის რეაქციები

დაუყოვნებელი (I ტიპის) ზემგრძნობელობის რეაქცია
 ანტისხეულებით გაშუალებული (II ტიპის) ზემგრძნობელობის რეაქცია
 იმუნური კომპლექსებით გაშუალებული

(III ტიპის) ზემგრძნობელობის რეაქცია
 უჯრედებით გაშუალებული (IV ტიპის) ზემგრძნობელობის რეაქცია
 აუტოიმუნური დაავადებები
 იმუნოდეფიციტური სინდრომები
 ამილოიდოზი

ნორმალური იმუნური რეაქციის პათოლოგია (იმუნოპათოლოგიური პროცესები) შეიძლება დაიყოს შემდეგ ჯგუფებად: 1. ჭარბად გამოსატული იმუნური რეაქცია, ანუ ზემგრძნობელობის რეაქციები; 2. იმუნური რეაქციის შესუსტება ან არარსებობა, ანუ იმუნოდეფიციტური მდგომარეობები; 3. „საკუთარის“ და „უცხოს“ გარჩევის უნარობა (იმუნური რეაქცია საკუთარი ანტიგენების მიმართ), რისი შედეგიცაა თვითდაზიანება, ანუ აუტოიმუნური პროცესები.

ზემგრძნობელობის რეაქციები

გარემოში არსებული ანტიგენების (საყოფაცხოვრებო და ყვავილის მტვერი, საკვები, სამკურნალწამლო ნივთიერებანი, მიკროორგანიზმები, ქიმიური ნივთიერებები და სხვა) ორგანიზმში განმეორებით მოხვედრისას ადამიანთა ნაწილში ვითარდება ჭარბად გამოსატული იმუნური რეაქცია, რომელსაც ზემგრძნობელობის (ჰიპერგრძნობელობის) რეაქცია ეწოდება. ერთხელ ანტიგენთან კონტაქტში მყოფ ორგანიზმს სენსიბილიზებული ორგანიზმი ეწოდება.

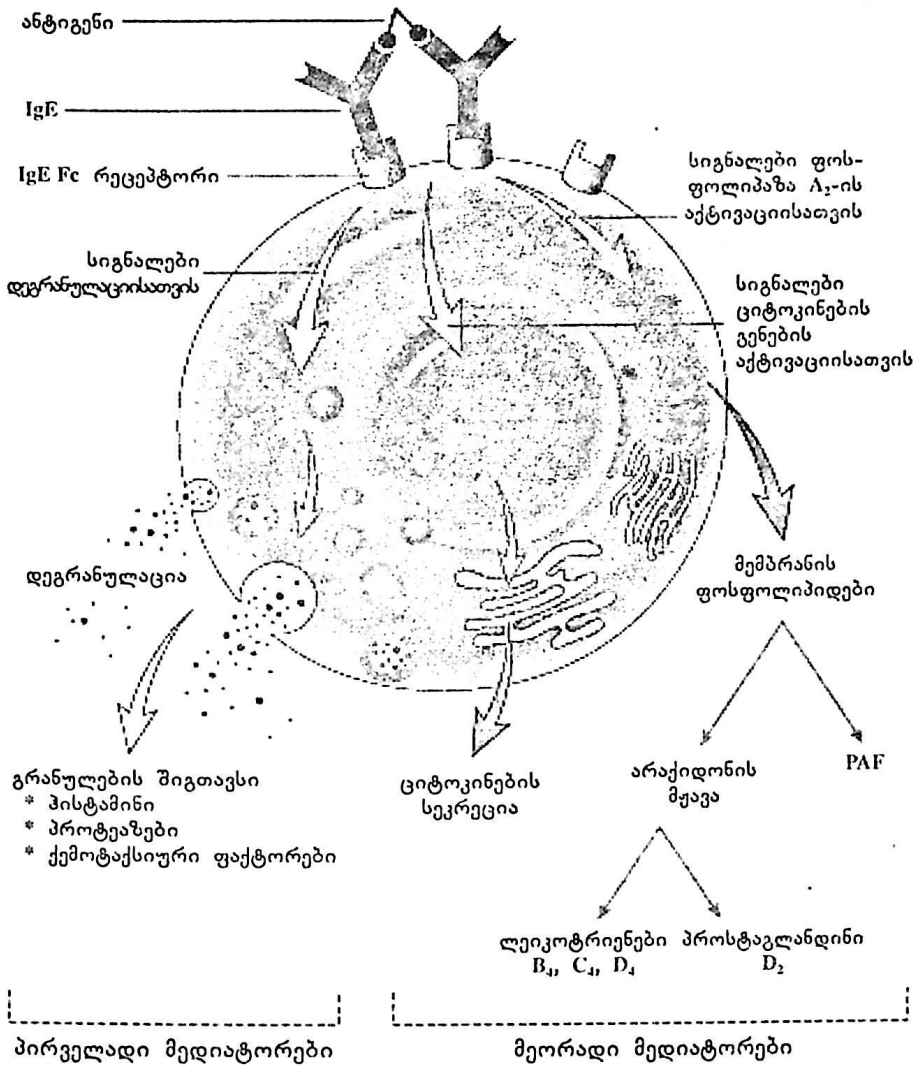
განვითარების მექანიზმის მიხედვით, გამოყოფილია ზემგრძნობელობის რეაქციების I (დაუყოვნებელი), II (ანტისხეულებით გაშუალებული), III (იმუნური კომპლექსებით გაშუალებული) და IV (უჯრედებით გაშუალებული) ტიპი. ზოგიერთი ავტორი გამოყოფს V ტიპს, ტრანსპლანტატის მოცილების რეაქციას.

დაუყოვნებელი (I ტიპის) ზემგრძნობელობის რეაქცია

I ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქცია არის სწრაფად განვითარებული იმუნოლოგიური პასუხი, რომელიც ვითარდება წინასწარ სენსიბილიზე-

ბულ პირებში ლაბროციტების ზედაპირზე არსებულ ანტისხეულებთან ანტიგენის დაკავშირებისთანავე. ამ რეაქციას ალერგია (ბერძნ. allos-სხვა, ergon - მოქმედება), ანტიგენს კი ალერგენი ეწოდება. I ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციების განვითარებაში შესაძლოა გამოიყოს ორი ფაზა: 1. დაუყოვნებელი, ანუ საწყისი ფაზა ვითარდება ალერგენის მოქმედებიდან 5-30 წუთში, გრძელდება 60 წუთამდე, ხასიათდება ვაზოდილატაციით, სისხლმილების განვლადობის გაზრდით, ლოკალიზაციის მიხედვით, გლუვი კუნთების სპაზმით ან ლორწოს სეკრეციის გაძლიერებით; 2. გვიანი ფაზა ვითარდება 2-24 საათის შემდეგ, შეიძლება გაგრძელდეს რამდენიმე დღის განმავლობაში, ახასიათებს ნეიტროფილური, ეოზინოფილური, ბაზოფილური ლეიკოციტებით, მაკროფაგებით, CD4+ T ლიმფოციტებით ქსოვილის ინფილტრაცია და დესტრუქცია.

I ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქცია გაშუალებულია IgE ანტისხეულებით, რომლებიც წარმოიქმნება T_H2 ლიმფოციტების მიერ. T_H2 უჯრედები წარმოქმნის IL-4, IL-5 და IL-13 ინტერლეიკინებს. IL-4 მნიშვნელოვანია B ლიმფოციტების მიერ IgE-ის სინთეზის დაწყებაში. IL-5 ააქტივებს ეოზინოფილურ ლეიკოციტებს. IL-13 ასტიმულირებს IgE-ის წარმოქმნას და ეპითელიური უჯრედების მიერ ლორწოს სეკრეციას. ამ პირველადი იმუნური რეაქციის შემდეგ ლაბროციტებისა და ბაზოფილური ლეიკოციტების ზედაპირზე ვლინდება მაღალი აფინურობის რეცეპტორები IgE-თვის, ანუ ორგანიზმი განიცდის სენსიბილიზაციას. განმეორებითი ზემოქმედებისას ანტიგენი (ალერგენი) უკავშირდება IgE ანტისხეულებს ლაბროციტების ზედაპირზე, რასაც მოჰყვება ლაბროციტების დეგრანულაცია (სურ. 6-1), შედეგად პირველადი (ჰისტამინი, ნეიტრალური



სურ. 6-1. ლაბროციტების აქტივაცია და დეგრანულაცია. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

პროტეაზები, მჟავე ჰიდროლაზები, ჰეპარინი) და მეორადი (არაქიდონის მჟავის მეტაბოლიტები, PAF, TNF- α , IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6) მედიატორების გამოთავისუფლებით (ცხრილი 6-1).

გვიან ფაზაში მონაწილე უჯრედებიდან ყველაზე მნიშვნელოვანია ეოზინოფილური ლეიკოციტები. მათი აქტივაცია ხდება ეოტაქსინის და სხვა ქემოკინების საშუალებით, რომლებიც წარმოიქმნება ეპითელურ უჯრედებში, ასევე, ციტოკინების: IL-3 და IL-5-ის ზემოქმედებით, რომლებიც წარმოიქმნება ლაბროციტების და T_H2 ლიმფოციტების მიერ. ეოზინოფილური ლეიკოციტები შეიცავს დიდ ფუძე ცილას (MBP - major basic protein) და ეოზინოფილურ კათიონურ ცილას (ECP - eosinophil cationic protein), რომლებიც ეპითელური უჯრედების მიმართ ტოქსიურია. გააქტივებული ეოზინოფილური ლეიკოციტების

მიერ გამოიყოფა C₄ ლეიკოტრინი და PAF, რომლებიც ააქტივებენ ლაბროციტებს.

I ტიპის ზემგრძობლობის რეაქცია შეიძლება იყოს სისტემური და ადგილობრივი. სისტემური ანაფილაქსიური რეაქცია ვითარდება ანტიშრატის, ჰორმონების, ენზიმების, პოლისაქარიდების და მედიკამენტების (მაგალითად, ანტიბიოტიკი პენიცილინის) ზემოქმედებით. ადგილობრივი ანაფილაქსიური რეაქცია გამოწვეულია საჭოფაცხოვრებო და მცენარის მტვრით, ოთახის მტვრით და სხვ. მისი განვითარება დამოკიდებულია ორგანიზმში ანტიგენის მოხვედრის უბანზე და მოიცავს: ჭინჭრის ციებას (ურტიკარია), სისხლმილოვან შემუშებას (ანგიოედემა), თივის ცხელებას (ალერგიული რინიტი), კონიუნქტივიტს, ბრონქული ასთმის ზოგიერთ ფორმას, ალერგიულ გასტროენტერიტს (საკვებისმიერი ალერგია).

ცხრილი 6-1. ლაბროციტების მედიატორები I ტიპის ზემგრძნობელობის დროს.

ფუნქტი	მედიატორი
კასოდილატაცია, სისხლძილების განვლადობის გაზრდა	ჰისტამინი PAF ლეიკოტრიენები C ₄ , D ₄ , E ₄ ნეიტრალური პროტეაზები, რომლებიც ააქტივებს კომპლემენტის სისტემას და კინინებს პროსტაგლანდინი D ₂
გლუვი კუნთების სპაზმი	ლეიკოტრიენები C ₄ , D ₄ , E ₄ ჰისტამინი პროსტაგლანდინები PAF
უჯრედული ინფილტრაცია	ციტოკინები, მაგალითად, TNF ლეიკოტრიენი B ₄ ეოსინოფილური და ნეიტროფილური ლეიკოციტების ქმოტაქსიური ფაქტორები PAF

ანტისხეულებით გაშუალებული (II ტიპის) ზემგრძნობელობის რეაქცია

II ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქცია გაშუალებულია IgG და IgM ანტისხეულებით, რომლებიც მიმართულია უჯრედის ზედაპირზე ან უჯრედგარე მატრიქსში არსებული ანტიგენების წინააღმდეგ. იგი შეიძლება განვითარდეს ანტისხეულებზე დამოკიდებული სამი სხვადასხვა მექანიზმით (სურ. 6-2):

1. ანტისხეულებზე დამოკიდებული კომპლემენტით გაშუალებული რეაქციის დროს ანტისხეულების მიერ ხდება კომპლემენტის სისტემის აქტივაცია და სამიზნე უჯრედებზე ორი გზით ზემოქმედება: 1. პირდაპირი ლიზისის დროს ანტისხეული (IgM ან IgG) სამიზნე უჯრედის ზედაპირზე არსებულ ანტიგენს უკავშირდება პირდაპირ, რაც იწვევს კომპლემენტის სისტემის უშუალო აქტივაციას და მემბრანის შემტევი კომპლექსის (MAC) საშუალებით სამიზნე უჯრედის ლიზისს; 2. ოპსონიზაციის დროს უჯრედის ზედაპირთან დაკავშირებულია ანტისხეული ან კომპლემენტის C3b ფრაგმენტი, რაც ქმნის მისი ფაგოციტოზის შესაძლებლობას. ოპსონიზაციას განიცდის ერითროციტები, თრომბოციტები, ლეიკოციტები, უჯრედგარე მატრიქსის ანტიგენები (მაგალითად, გლომერულონეფრიტის დროს გორგლების ბაზალური მემბრანის ანტიგენები). ამ მექანიზმით გაშუალებულია შემდეგი იმუნოპათოლოგიური პროცესები: ჰემოტრანსფუზიის რეაქციები, ნაყოფის ერითრობლასტოზი რეზუს-კონფლიქტის დროს, აუტოიმუნური პემოლიზური ანემია, აგრანულოციტოზი და თრომბოციტოპენია, მედიკამენტებისადმი რეაქციები.

2. ანტისხეულებზე დამოკიდებული უჯრედებით გაშუალებული ციტოტოქსიუროზის რეაქციაში (ADCC - antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) კომპლემენტის სისტემა არ მონაწილეობს. ამ დროს სამიზნე უჯრედების ზედაპირზე ვლინდება IgG ანტისხეულები. ეს უჯრედები განიცდის ლიზისს სხვადასხვა არასენსიბილიზებული უჯრედის საშუალებით, ფაგოციტოზის გარეშე. ADCC შეიძლება გაშუალებული იყოს მონოციტებით, ნეიტროფილური და ეოზინოფილური ლეიკოციტებით, NK უჯრედებით, T ციტოტოქსიური ლიმფოციტებით. ADCC-ის საშუალებით შეიძლება მოხდეს დიდი ზომის დაფაგოციტებული სამიზნეების დაშლა, როგორცაა პარაზიტები ან სიმსივნური უჯრედები.

3. ანტისხეულებით გაშუალებული უჯრედების დისფუნქცია. ზოგჯერ უჯრედთა ზედაპირზე არსებული რეცეპტორების წინააღმდეგ წარმოიქმნება აუტოანტისხეულები, რაც იწვევს ამ უჯრედთა ფუნქციის შესუსტებას ან დარღვევას. მაგალითად, მძიმე კუნთოვანი სისუსტის (myasthenia gravis) დროს აუტოანტისხეულები წარმოიქმნება ჩონჩხის კუნთების ნერვულ დაბოლოებებში განთავსებული აცეტილქოლინის რეცეპტორების წინააღმდეგ, რის შედეგადაც ირღვევა ნერვ-კუნთოვანი გადაცემა და ვითარდება კუნთოვანი სისუსტე.

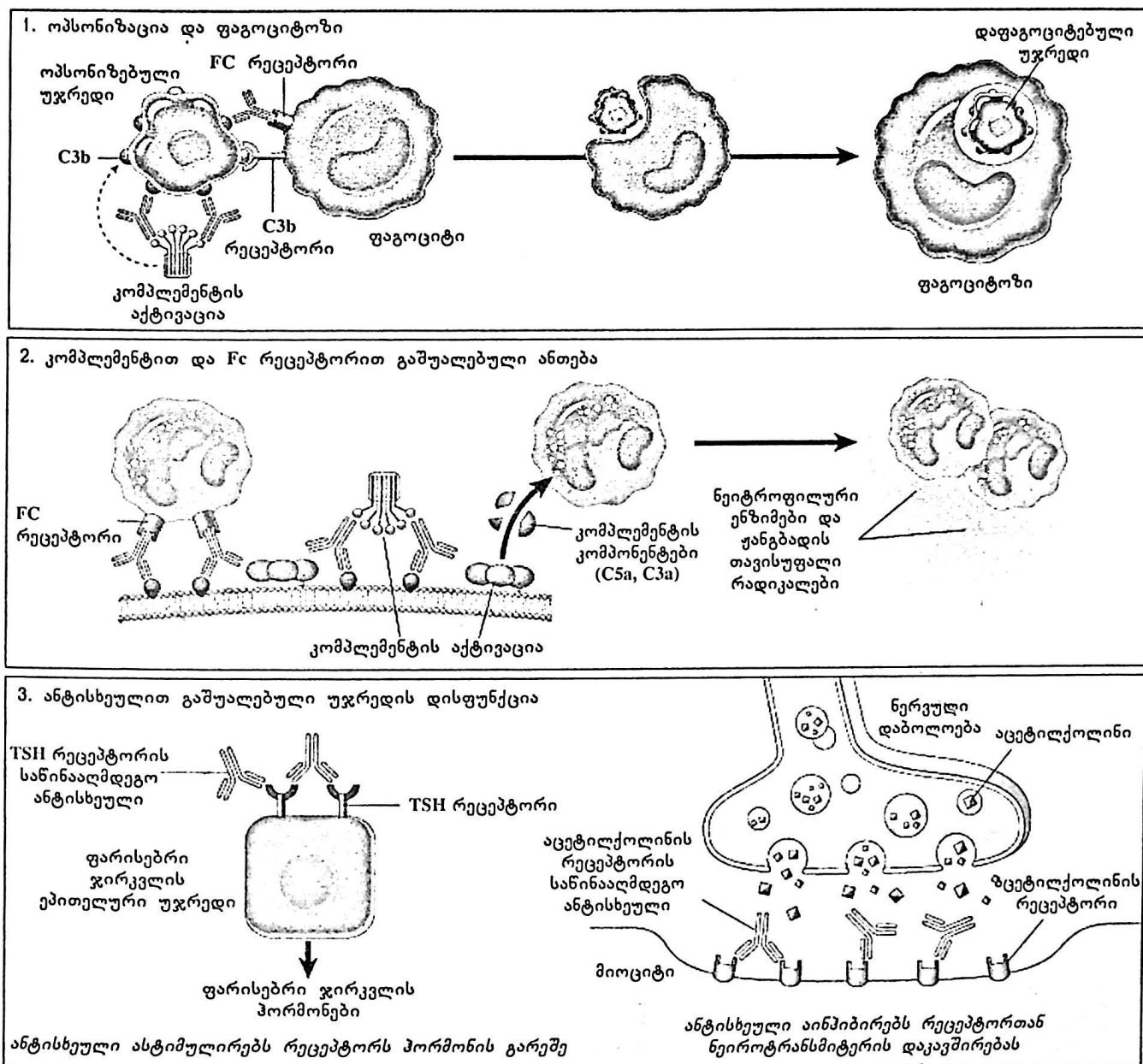
იმუნური კომპლექსებით გაშუალებული (III ტიპის) ზემგრძნობელობის რეაქციები ნორმაში ანტიგენის და ანტისხეულის ურთიერთდაკავშირებისას წარმოქმნილი იმუნური კომპლექსების მოცილება (ელიმინაცია) ხდება ლვიძლსა და ელენთაში, მონონუკლეურ-ფაგოციტური სისტემის საშუალებით. იმუნური კომპლექსების ელიმინაციის დარღვევა განაპირობებს მათ განთავსებას სხვადასხვა ორგანოში და ქსოვილის კომპლემენტით გაშუალებულ დაზიანებას. ამ მექანიზმით მიმდინარე პროცესებს III ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციები, ანუ იმუნური კომპლექსებით გაშუალებული ავადმყოფობები ეწოდება.

იმუნური კომპლექსებით გაშუალებული (III ტიპის) ზემგრძნობელობის რეაქციები

იმუნური კომპლექსებით გაშუალებული ავადმყოფობები იყოფა სამ ჯგუფად: 1. ინფექციების პერსისტენციით გაშუალებული ავადმყოფობები

2. ავადმყოფობები, რომლებიც განვითარდება იმუნური კომპლექსების დაგროვების შედეგად

3. ავადმყოფობები, რომლებიც განვითარდება იმუნური კომპლექსების მოცილების დარღვევის შედეგად



სურ. 6-2. ანტისხეულებით გაშუალებული დაზიანების მექანიზმები. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

ბები (კეთრი, მალარია, ტროპიკული ჰემორაგიული ცხელება, ვირუსული ჰეპატიტი, სტაფილოკოკური ინფექციური ენდოკარდიტი). 2. აუტოიმუნური პროცესებით გაშუალებული ავადმყოფობები (რევმატიოიდიული ართრიტი, სისტემური წითელი მგლურა, პოლიმიოზიტი). 3. ანტიგენის ქრონიკული ინჰალაციით გაშუალებული ავადმყოფობები („ფერმერის ფილტვი“, „მემტრედის ფილტვი“). სამივე ჯგუფის იმუნური კომპლექსების ავადმყოფობის განვითარების ძირითადი მექანიზმებია: 1. სოლუბილიზა-

ციის დეფექტი. 2. კომპლემენტის კომპონენტების (C3-მდე) დეფიციტი. 3. მონონუკლეურ-ფაგოციტური სისტემის დეფექტი. იმუნური კომპლექსებით გაშუალებული ავადმყოფობები შეიძლება იყოს გენერალიზებული ან ადგილობრივი. გენერალიზებული ფორმის კლასიკური მაგალითია მწვავე შრატისმიერი ავადმყოფობა, რომელიც ვითარდება ორგანიზმში უცხო შრატის (მაგალითად, ცხენის ანტიშრატი) დიდი რაოდენობით შეყვანისას. ანტიგენის განმეორებითი ან ხანგრძლივი ზემოქმედების შედე-

გად ვითარდება ქრონიკული შრატისმიერი დაავადება. იმუნური კომპლექსებით გაშუალებული ავადმყოფობის ადგილობრივი ფორმის მაგალითია Arthus რეაქცია, რომელიც კანში იმუნური კომპლექსების განთავსების შედეგად.

უჯრედებით გაშუალებული (IV ტიპის) ზემგრძნობელობის რეაქციები

IV ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქცია გაშუალებულია სენსიბილიზებული T(CD4+ ან CD8+) ლიმფოციტებით.

არჩევენ CD4+ T უჯრედებით გაშუალებული დაყოვნებული ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციების სამ ვარიანტს: 1. კონტაქტური ტიპის ზემგრძნობელობა ვითარდება ანტიგენის ზემოქმედებიდან 72 საათში, გაშუალებულია პაპტენებით (ნიკელი, ქრომატები და სხვ.) და ახასიათებს კონტაქტური დერმატიტი; 2. ტუბერკულოზური ტიპის ზემგრძნობელობა ვითარდება ტუბერკულოზური ჩხირის ანტიგენის ზემოქმედებიდან 72 საათში; 3. გრანულომური ტიპის ზემგრძნობელობა ვითარდება ანტიგენის ზემოქმედებიდან 21-28 დღეში, ვითარდება მაკროფაგებში უჯრედშიდა მიკრობების ან სხვა ნაწილაკების, ასევე, იმუნური კომპლექსების პერსისტენციისას. არჩევენ უცხო სხეულის ტიპის და იმუნურ გრანულომებს

CD8+ T უჯრედებით გაშუალებული დაყოვნებული ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებს პირდაპირ უჯრედულ ციტოტოქსიურობას უწოდებენ. ეს უკანასკნელი საფუძვლად უდევს ტრანსპლანტატის მოცილების რეაქციებს, ანტივირუსულ და ანტისიმინიურ იმუნიტეტს (ზოგიერთი ავტორი CD8+ T უჯრედებით გაშუალებული დაყოვნებული ტიპის ზემგრძნობელობის რეაქციებს ზემგრძნობელობის რეაქციების მეხუთე ტიპად განიხილავს).

აუტოიმუნური დაავადებები

იმუნური რეაქცია „საკუთარი“ ანტიგენების წინააღმდეგ, ანუ აუტოიმუნური რეაქცია ვითარდება როგორც ნორმის, ისე პათოლოგიის დროს. აუტოანტისხეულები შეიძლება წარმოიქმნეს ქსოვილის დაზიანებისას, რაც განპირობებს მისი დაშლის პროდუქტების მოცილებას, ამ დროს აუტოიმუნური პათოლოგია არ ვითარდება. გარდა ამისა, აუტოანტისხეულები ვლინდება ხანში შესულ პირებშიც. აუტოიმუნური ავადმყოფობის კრიტერიუმებია: 1. აუტოიმუნური რეაქციის არსებობა, რომლის შედეგია ქსოვილის პირველადი დაზიანება (აუტოაგრესია); 2. ეს

აუტოიმუნური რეაქცია არ უნდა წარმოადგენდეს მეორად რეაქციას ქსოვილის დაზიანების ფონზე; 3. სხვა პათოგენური ფაქტორების არარსებობა. ამ კრიტერიუმებს სრულყოფილად აკმაყოფილებს მხოლოდ სისტემური ნითელი მგლურა და აუტოიმუნური პემოლიზური ანემია.

აუტოიმუნური ავადმყოფობის განვითარების მექანიზმს წარმოადგენს აუტოტოლერანტობის, ანუ იმუნოლოგიური ტოლერანტობის დარღვევა, რაც შეიძლება მოხდეს შემდეგი მექანიზმებით: 1. CD4+ T უჯრედების ტოლერანტობის დაკარგვა. ნორმაში აუტოიმუნური რეაქცია არ ვითარდება CD4+ T უჯრედების ტოლერანტობის გამო, ანუ CD4+ T უჯრედები „საკუთარ“ ანტიგენებთან არ რეაგირებს. პაპტენისადმი სპეციფიკური B უჯრედების არსებობისას აუტოანტიგენებისადმი ტოლერანტობა განპირობებულია „საკუთარი“ (პაპტენის დამაკავშირებელი) ცილისადმი სპეციფიკური CD4+ T უჯრედების კლონური დელეციით ან ანერგიით. ტოლერანტობა შეიძლება დაირღვეს რამდენიმე გზით: ა) მოლეკულის მოდიფიკაცია. პაპტენის დაკავშირება აუტოანტიგენთან იწვევს აუტოანტიგენის მოლეკულის მოდიფიკაციას, რის შემდეგაც CD4+ T უჯრედების მიერ იგი აღიქმება, როგორც „უცხო“. მოლეკულის მოდიფიკაცია შეიძლება მოხდეს ორი გზით: აუტოანტიგენი სამკურნალწამლო ნივთიერებასთან (მაგალითად, პიპოტენზიური საშუალება α-მეთილდოფა) ან მიკროორგანიზმთან ქმნის კომპლექსს. ამ დროს ერთროციტების ზედაპირული ანტიგენების სანიწაალმდეგო აუტოანტისხეულების წარმოქმნის შედეგად შეიძლება განვითარდეს აუტოიმუნური პემოლიზური ანემია; ზოგიერთი ბაქტერიული, ვირუსული და პარაზიტული ინფექციის დროს წარმოიქმნება IgG-ის სანიწაალმდეგო აუტოანტისხეულები (რევმატოიდული ფაქტორი), რაც გამოწვეულია მიკროორგანიზმების ან ლიზოსომური ჰიდროლაზების მიერ იმუნოგლობულინის დაზიანებით; ბ) მოლეკულური მიმიკრია. ანტიგენების ევოლუციური დივერგენციის და ახალი ანტიგენების წარმოქმნის პროცესში სხვადასხვა მაკრომოლეკულას შემორჩა იდენტური ანტიგენური დეტერმინანტები, რის გამოც მათ ჯვარედინად მორეაგირე ანტიგენები ეწოდება. ზოგიერთი ინფექციის დროს, უპირატესად B-უჯრედებისადმი სპეციფიკური ანტიგენური დეტერმინანტების მიმართ წარმოიქმნება ჯვარედინად მორეაგირე ანტისხეულები, რაც იწვევს, ერთის მხრივ, ბაქტერიის, ხოლო მეორეს მხრივ, ორგანიზმის ანტიგენური დეტერმინანტების, შესაბამისად, ანტიგენების დაზიანებას. მაგალითად, რევმატული ცხელების დროს, რომელიც ვითარდება სტრეპტოკოკური ინფექ-

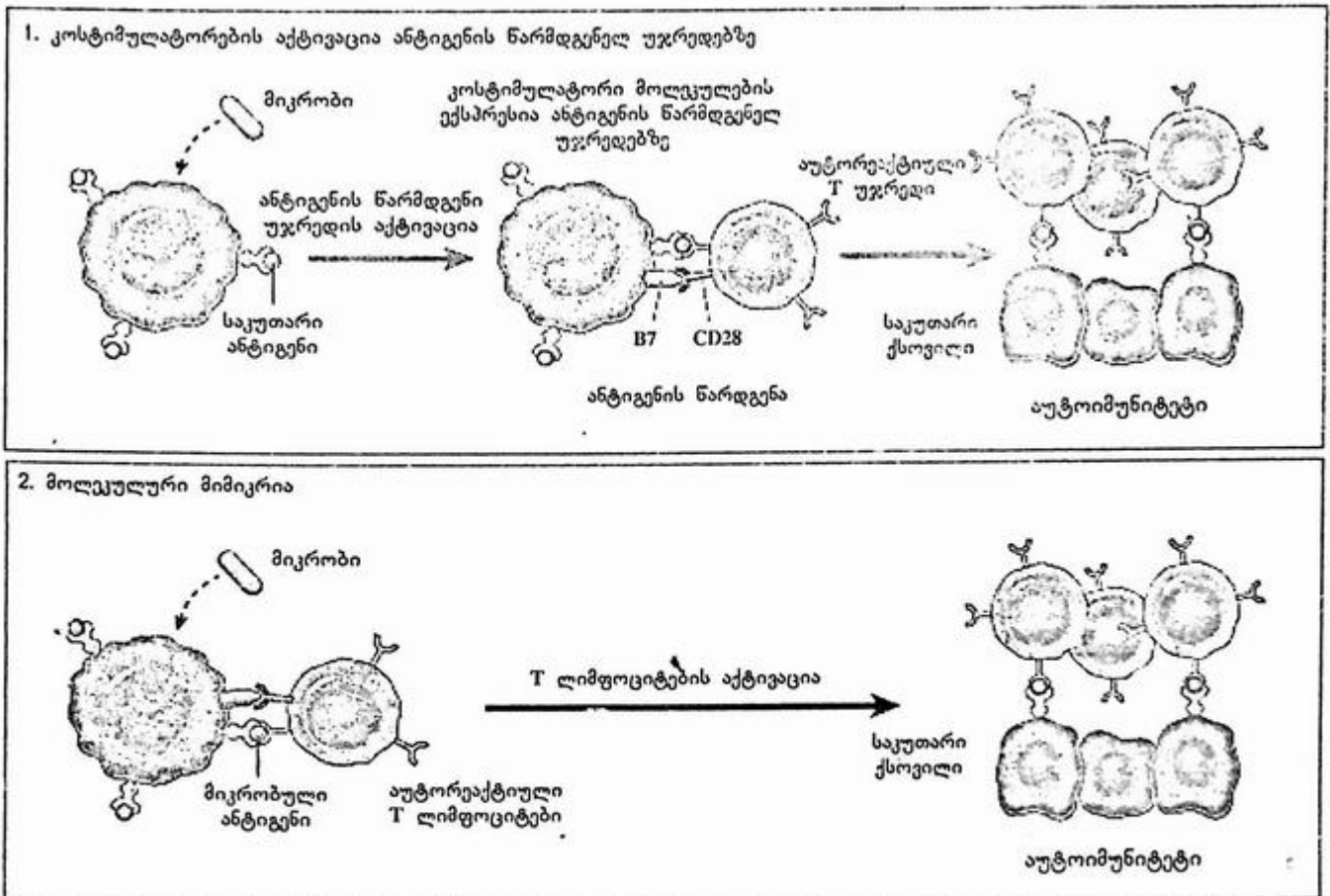
ციის შემდეგ, წარმოიქმნება სტრუბტოკოკის M ცილის საწინააღმდეგო ანტისხეულები, რომლებიც ჯვარედინად რეაგირებს მიოკარდიოციტების სარკოლემაში არსებულ M ცილასთან. აუტოიმუნური რეაქციის შემდგომი პროგრესიისათვის ინფექციური აგენტის არსებობა საჭირო აღარ არის, რადგან ქსოვილის დაზიანება იწვევს მრავალი აუტოანტიგენის გამოთავისუფლებას, რასაც მოჰყვება შესაბამისი აუტოანტიხეულების გამომუშავება და იქმნება ე.წ. მანკიერი წრე: რაც მეტი ანტიგენია, მით მეტი ანტიხეული წარმოიქმნება და პირიქით. ეს საფუძვლად უდევს პროცესის შეუქცევადობას და პროგრესიას (სურ. 6-3).

2. ლიმფოციტების პოლიკლონური აქტივაცია. ცირკულაციაში ვლინდება ფენოტიპურად აუტორეაქტიული, მაგრამ ფუნქციურად ანერგიული ლიმფოციტები. ანტიგენზე დამოუკიდებელი მექანიზმებით შესაძლებელია მათი ტოლერანტობის დარღვევა და ე.წ. პოლიკლონური (ე.ი. ანტიგენისადმი არასპეციფიკური) აქტივაცია. B უჯრედების პოლიკლონური აქტივაცია შეიძლება გამოიწვიოს ზოგიერთმა მიკროორგანიზმმა და მისმა პროდუქტებმა. მაგალითად, Epstein-Barr-ის ვირუსით (EBV) გამოწვეული ინფექციის დროს.

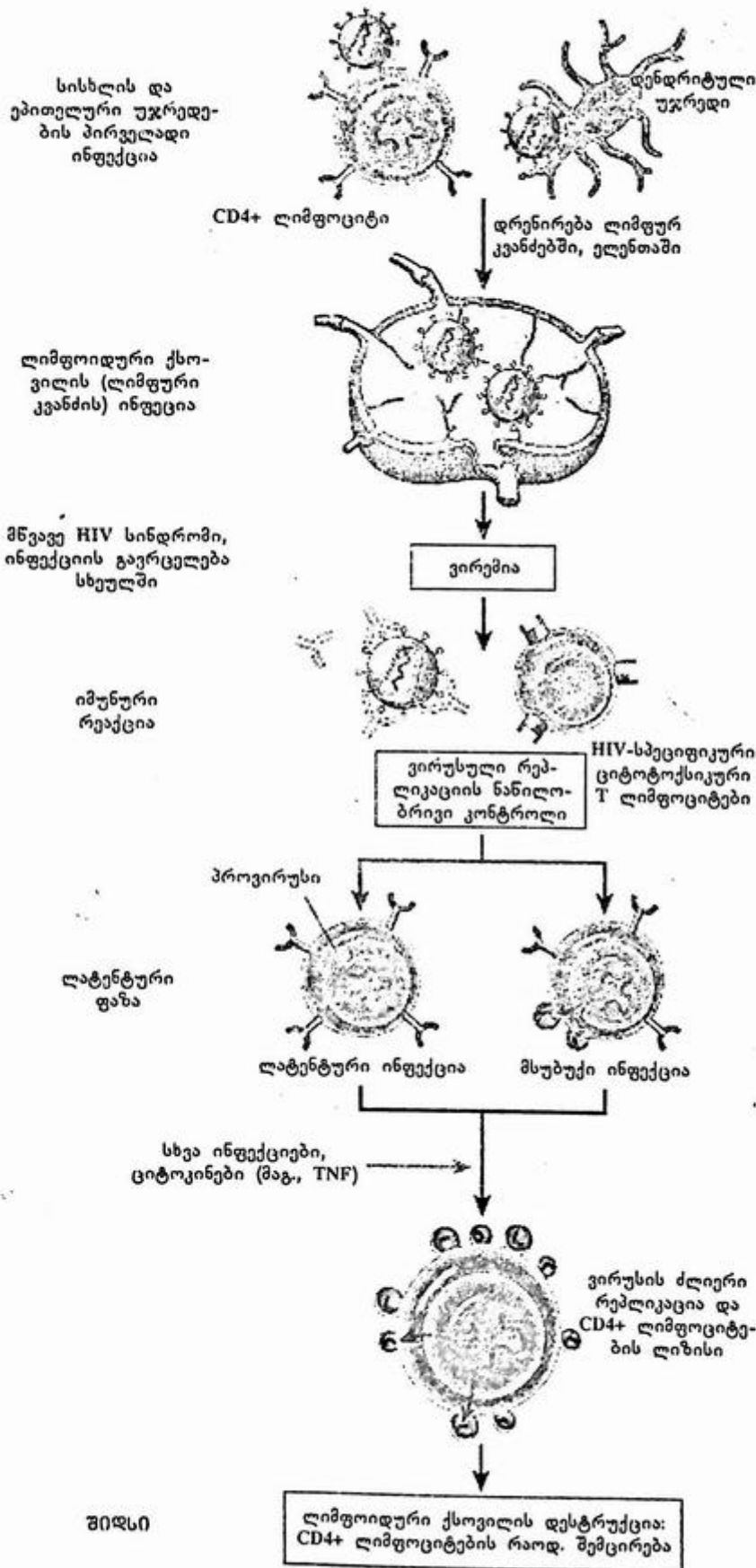
3. CD4+/CD8+ T უჯრედების თანაფარდობის დარღვევა. CD8+ T (ანუ აუტოანტიხეულების სინთეზის სუპრესიის) და CD4+ T უჯრედების რაოდენობის გაზრდას მოჰყვება B ლიმფოციტების მიერ აუტოანტიხეულების დიდი რაოდენობით წარმოქმნა და აუტოიმუნური რეაქციის პროგრესია.

4. ანტიგენის სეკვესტრაცია. ემბრიოგენეზში, ორგანოგენეზის პროცესში, იმუნური სისტემის მომწიფებამდე ზოგიერთი საკუთარი ანტიგენი „იფუთება“ პისტოპემატურ ბარიერში, შესაბამისად, ორგანიზმში არსებობს „საკუთარი“, მაგრამ იმუნური სისტემისათვის „უცხო“, ე.წ. ბარიერსმილმა ანტიგენები, ანუ ანტიგენი განიცდის სეკვესტრაციას. ასეთი ორგანოებია: ფარისებრი ჯირკვალი, თავის ტვინი, სათესლე ჯირკვალი, თიმუსი. პათოგენური ფაქტორების შემოქმედებით, აღნიშნული ბარიერის დარღვე-

ვა შეიძლება გამოიწვიოს ზოგიერთი საკუთარი ანტიგენი „იფუთება“ პისტოპემატურ ბარიერში, შესაბამისად, ორგანიზმში არსებობს „საკუთარი“, მაგრამ იმუნური სისტემისათვის „უცხო“, ე.წ. ბარიერსმილმა ანტიგენები, ანუ ანტიგენი განიცდის სეკვესტრაციას. ასეთი ორგანოებია: ფარისებრი ჯირკვალი, თავის ტვინი, სათესლე ჯირკვალი, თიმუსი. პათოგენური ფაქტორების შემოქმედებით, აღნიშნული ბარიერის დარღვე-



სურ. 6-3. აუტოიმუნური რეაქციები. (Kotzin BL. Cell 65:303, 1996. Copyright 1996.)



სურ. 6-5. HIV-1 ინფექციის პათოგენეზი. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

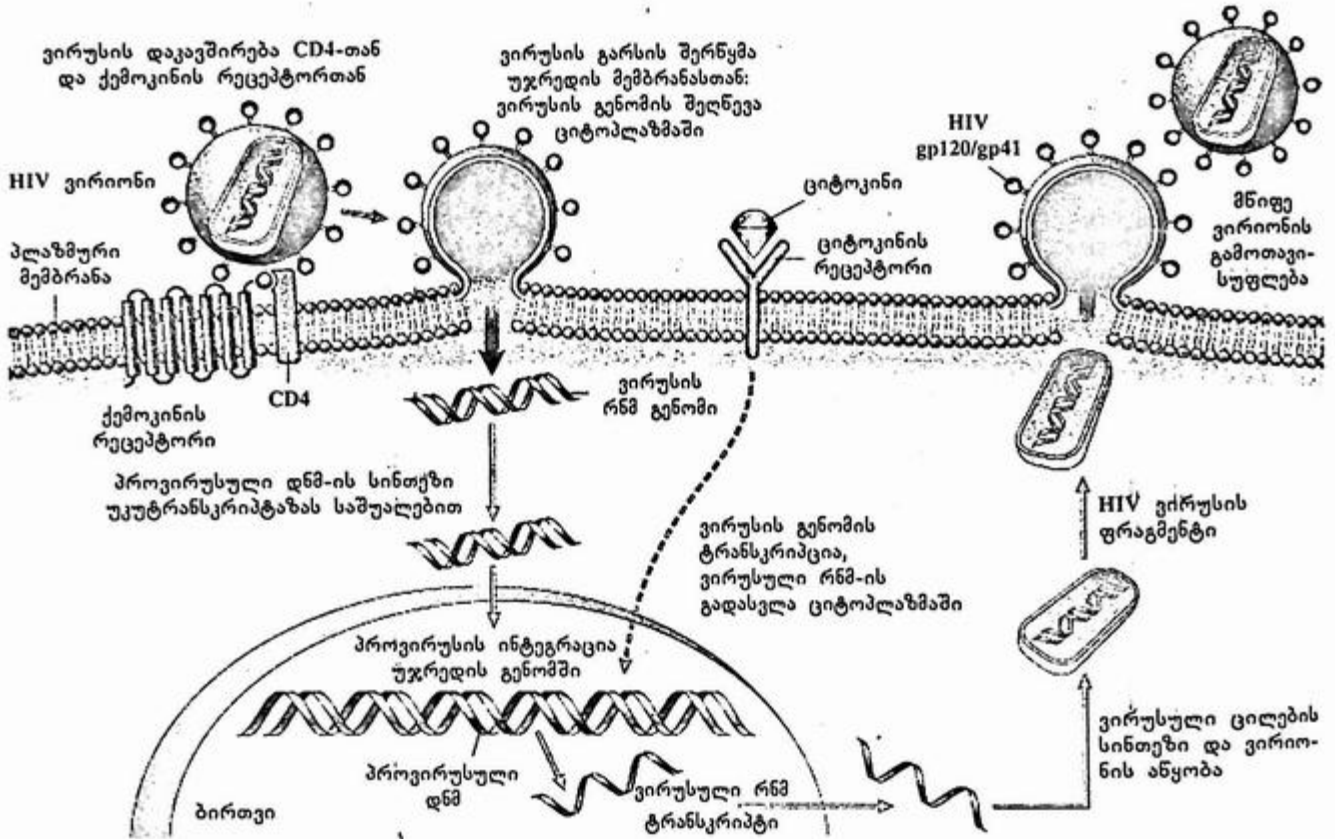
მონაყარი, ადვილად დაღლილობა) ასახავს იმუნური სისტემის დეკომპენსაციას, ვირუსის რეპლიკაციის გაძლიერებას და „კრიზისული“ ფაზის მოახლოვებას; 3. კრიზისული ფაზა ხასიათდება მძიმე იმუნოდეფიციტით (შიდსი), ვირუსის რეპლიკაციის გაძლიერებით და კლინიკური გამოვლინებით. აღინიშნება ხანგრძლივი ცხელება (თვეების განმავლობაში), დაღლილობა, წონის დაკარგვა, დიარეა. CD4+ უჯრედების რაოდენობა კიდევ უფრო მცირდება. სხვადასხვა პერიოდის შემდეგ ვითარდება ოპორტუნისტული ინფექციები, მეორადი სიმსივნეები ან ნევროლოგიური დარღვევები. CDC-ის მიხედვით, შიდსის დიაგნოზი უნდა დაისვას მაშინ, როდესაც დაინფიცირებული პაციენტის 1 მკლ სისხლში 200-ზე ნაკლები CD4+ T უჯრედი.

4. შიდსის ფაზა ხასიათდება შემდეგი გართულებებით: პნევმონია, რომელსაც ინვეს ოპორტუნისტული სოკო, Pneumocysta Carinii, აღინიშნება შემთხვევათა 70-80%-ში. მისი განვითარების რისკი მაღალია იმ პირებში, რომლებშიც 1 მკლ-ში 200-ზე ნაკლები უჯრედი. პაციენტთა 12%-ში ვითარდება სხვა ოპორტუნისტული ინფექციებიც (კანდიდას შტამები, ციტომეგალოვირუსი, ატიპური და ტიპური მიკობაქტერიები, Cryptococcus neoformans, Toxoplasma gondii, კრიპტოსპორიდიუმის შტამები, მარტივი პერპესის ვირუსი, პაპოვაირუსები, Histoplasma capsulatum). ხშირია პირის ღრუს და საყლაპავის კანდიდოზი. ციტომეგალოვირუსი ინვეს დისემინირებულ დაავადებას ან აზიანებს თვალს და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტს. პაციენტთა 25%-ში ვითარდება ქორიოენტერიტი, 10%-ში კი ეზოფაგიტი, პეპატიტი და კოლიტი. მოგვიანებით ვითარდება დისემინირებული ინფექცია ატიპური მიკობაქტერიებით (M.avium-intracellulare). შემთხვევათა 10%-ში ვითარდება კრიპტოკოკოზი. Toxoplasma gondii ინვეს ენცეფალიტს. მარტივი პერპესის ვირუსით დაინფიცირება კანსა და ლირნოვან გარსებზე ინვეს წყლულების წარმოქმნას. მუდმივი დიარეა ხშირად გამოწვეულია Cryptosporidium ან Isospora belli ინფექციით, სალმონელებით და შიგელებით. B უჯრედების დაზიანებისას შეიძლება განვითარდეს მორეციდივე ბაქტერიული პნევმონია. შიდსით დაავადებულთა 40%-ში ვითარდება Kaposi-ის სარკომა. შეიძლება განვითარდეს პოჯკინის ავადმყოფობა და T-უჯრედული ლიმფომები. არაპოჯკინური ლიმფომების განვითარების რისკი 60-ჯერ, ვიდრე ჯანმრთელ პოპულაციაში. EBV ინფექციაზე მიუთითებს პირის ღრუს ბენჯისებრი ლეიკოპლაკია (თეთრი ბოჭკოვანი წარმო-

ნაქმნები ენაზე), რომელიც გამოწვეულია EBV-ის ზემოქმედების შედეგად პირის ღრუს ეპითელური უჯრედების პროლიფერაციით. საშვილოსნოს ყელის კარცინომა HIV-ით ინფიცირებულ ქალებში 20-ჯერ უფრო ხშირია, ვიდრე არაინფიცირებულებში. ამიტომ HIV-ით ინფიცირებულთა გინეკოლოგიური გამოკვლევა აუცილებელია. შეიძლება განვითარდეს მენინგოენცეფალიტი, ასეპტიური მენინგიტი, ვაკუოლური მიელომათია, პერიფერიული ნევრომათია, ყველაზე ხშირად, პროგრესული ენცეფალომათია, ანუ შიდსის დემენციის (ჭკუასუსტობის) კომპლექსი (ცხრილი 6-2).

ცხრილი 6-2. ოპორტუნისტული ინფექციები და სიმსივნეები HIV ინფექციის დროს

ინფექციები
უმარტივესებით და კელმინთებით გამოწვეული ინფექციები
კრიპტოსპორიდიოზი ან ისოსპორიდიოზი (ენტერიტი)
პნევმოციტოზი (პნევმონია ან დისემინირებული ინფექცია)
ტოქსოპლაზმოზი (პნევმონია ან ცნს-ის ინფექცია)
სოკოვანი ინფექციები
კანდიდოზი (საყლაპავის, ტრაქტის, ფილტვის)
კრიპტოკოკოზი (ცნს-ის ინფექცია)
კოკციდიოიდიომიკოზი (დისემინირებული)
ჰისტოპლაზმოზი (დისემინირებული)
ბაქტერიული ინფექციები
მიკობაქტერიოზი (ატიპური, მაგალითად, M. avium-intracellulare, დისემინირებული ან ფილტვის გარე, M. tuberculosis, ფილტვის ან ფილტვის გარე)
ნოკარდიოზი (პნევმონია, მკინეზიტი, დისემინირებული)
სალმონელაზი, დისემინირებული
ვირუსული ინფექციები
ციტომეგალოვირუსული (ფილტვის, ნაწლავების, ბადურის ან ცნს-ის ინფექციები)
მარტივი პერპესის ვირუსი (ადგილობრივი ან დისემინირებული)
სარტყლისებრი პერპესის ვირუსი (ადგილობრივი ან დისემინირებული)
პროგრესირებადი მრავალკეროვანი ლეიკოენცეფალომათია
სიმსივნეები
Kaposi-ის სარკომა
B-უჯრედული არაპოჯკინური ლიმფომები
თავის ტვინის პრეკლადი ლიმფომა
საშვილოსნოს ყელის ინვაზიური კარცინომა



სურ. 6-6. HIV-ის სასიცოცხლო ციკლი. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

შიდსის პროგნოზი არაკეთილსაიმედოა. დროში სიკვდილიანობამ შეიძლება 100%-ს მიაღწიოს. თუმცა, გამომწვევი ვირუსი ცნობილია, მაგრამ მისი სანინაალმდეგო ვაქცინა დღემდე არ არსებობს. მოლეკულური ანალიზით დადგენილია სხვადასხვა პაციენტიდან გამოყოფილი ვირუსის პოლიმორფიზმი, რაც ართულებს ვაქცინის შექმნას.

ამილოიდოზი

ამილოიდი ანომალური ცილოვანი ბუნების რთული ნივთიერებაა, რომელიც განთავსდება უჯრედებს შორის სხვადასხვა პათოლოგიის დროს. ამილოიდოზი არ შეიძლება ჩაითვალოს დამოუკიდებელ ნოზოლოგიურ ერთეულად. იგი ვითარდება სხვადასხვა ავადმყოფობის ფონზე, რომელთა ერთ-ერთი მორფოლოგიური გამოვლინება ცილოვანი ბუნების ნივთიერებათა ქსოვილებში და ორგანოებში განთავსებაა.

ამილოიდის დაახლოებით 95% შეიცავს ფიბრილურ ცილები, 5% კი P კომპონენტი (გლიკოპროტეინია). P კომპონენტი ხასიათდება C-რეაქტიულ ცილასთან მნიშვნელოვანი სტრუქ-

ტურული ჰომოლოგიით. P კომპონენტი განაპირობებს ამილოიდის შეღებვას PAS მეთოდით, რაც მონიშნავს, რომ ამილოიდი ნახშირწყლოვან ნაშთებს შეიცავს. გამოვლენილია ამილოიდური ცილების 15 ბიოქიმიურად განსხვავებული ფორმა. ყველაზე გავრცელებულია ამილოიდის მსუბუქი ჯაჭვი (AL - amyloid light chain), რომელიც წარმოიქმნება პლაზმური უჯრედების მიერ და შეიცავს იმუნოგლობულინის მსუბუქ ჯაჭვებს და ამილოიდთან ასოცირებულ (AA - amyloid-associated) ჯაჭვს, რომელიც წარმოადგენს ლეიქში დასინთეზებულ ერთადერთ არაიმუნოგლობულინურ ცილას. AA ცილა ვლინდება კლინიკური მდგომარეობების დროს, რომელთაც შემორად ამილოიდოზს უწოდებენ. AA ფიბრილები წარმოიქმნება სისხლში არსებული ნინამორბუქდისაგან, ე.წ. შრატის ამილოიდთან ასოცირებული (SAA - serum amyloid-associated) ცილისაგან, რომელიც სინთეზდება ლეიქში და ცირკულირებს მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებთან ასოციაციაში.

სხვადასხვა პათოლოგიის დროს ამილოიდის დეპოზიტები ხასიათდება ბიოქიმიურად განსხვავებული შემადგენლობით: 1. ტრანსთირეტი-

ნი (*TTR - transthyretin*) ნორმალური სისხლის პლაზმის ცილაა, რომელიც უკავშირდება თიროქსინს და რეტინოლს და უზრუნველყოფს მათ ტრანსპორტს (*transthyretin*). ტრანსთირეტინის (და მისი ფრაგმენტების) მუტანტი ფორმები გროვდება გენეტიკურად დეტერმინირებული ავადმყოფობების, ე.წ. ოჯახური ამილოიდური პოლინევროპათიების დროს. ამილოიდის ტრანსთირეტინი (*ATTR - amyloid transthyretin*) გროვდება ქსოვილებში და ნორმალური ფორმისაგან განსხვავდება ერთადერთი ამინომჟავით. ტრანსთირეტინი ვლინდება, ასევე, ხანშიშესულთა გულში (გულის სენილური ამილოიდოზი), მაგრამ ამ დროს ტრანსთირეტინის მოლეკულა სტრუქტურულად ნორმალურია; 2. *β-2-მიკროგლობულინი* MHC I კლასის მოლეკულების და სისხლის პლაზმის ნორმალური ცილების კომპონენტია, ვლინდება ამილოიდის ფიბრილური სუბერთეულის (*A-β-2m*) სახით. *A-β-2m* ბოჭკოები სტრუქტურულად ნორმალური *β-2m* ცილის მსგავსია; 3. *β-2-ამილოიდური ცილა* (*A-β-2m*) შედის თავის ტვინის ფოლაქებში Alzheimer-ის დაავადების დროს, როდესაც *A-β-2m* ცილა წარმოიქმნება ტრანსმემბრანული გლიკოპროტეინის, ე.წ. ამილოიდის წინამორბედი ცილისაგან (*APP - amyloid precursor protein*); 4. ამილოიდის დეპოზიტები შეიძლება წარმოიქმნეს სხვა წინამორბედებისაგანაც, მაგალითად, ჰორმონების (პროკალციტონინი) და კერატინისაგან. ამილოიდოზის კლასიფიკაცია ემყარება ამილოიდში შემავალი ფიბრილების ტიპს (*AL, AA* და *ATTR*). რადგან ამილოიდის მოცემული ბიოქიმიური ფორმა (მაგალითად, *AA*) ასოცირებულია ამილოიდოზის სხვადასხვა კლინიკურ გამოვლინებასთან, ამიტომ მოწოდებულია კომბინირებული ბიოქიმიურ-კლინიკური კლასი-

ფიკაცია. ამილოიდოზი შეიძლება იყოს სისტემური (გენერალიზებული) ან ადგილობრივი.

სისტემური ამილოიდოზი იყოფა პირველად და მეორად ფორმებად. პირველადი ამილოიდოზი ასოცირებულია იმუნოციტების დისკრეზიასთან (იმუნოციტების რაოდენობრივი და თვისობრივი ცვლილება), მეორადი ფორმა კი წარმოადგენს ქრონიკული ანთებითი ან დესტრუქციული პროცესების გართულებას. გამოყოფილია, ასევე, მემკვიდრული, ანუ ოჯახური ამილოიდოზი.

ადგილობრივი ამილოიდოზი. ამილოიდის დეპოზიტები შეიძლება გამოვლინდეს მხოლოდ ერთ ორგანოში ან ქსოვილში, სხეულის სხვა ნაწილის დაზიანების გარეშე. ზოგჯერ აღინიშნება მაკროსკოპული კვანძოვანი მასები. ზოგჯერ კი ამილოიდოზი მხოლოდ მიკროსკოპულად ვლინდება. ყველაზე ხშირად ამილოიდის კვანძოვანი დეპოზიტები აღინიშნება ფილტვში, ხორხში, კანში, შარდის ბუშტში, ენასა და თვალის ირგვლივ. ხშირად ამილოიდის მასების პერიფერიაზე ვლინდება ლიმფოციტების და პლაზმური უჯრედების ინფილტრატები.

პროგნოზი გენერალიზებული ამილოიდოზის დროს ცუდია. იმუნოციტური ამილოიდოზით (მრავლობითი მიელომის გარდა) დაავადებულთა საშუალო სიცოცხლის ხანგრძლივობა დიაგნოსტიკის შემდეგ ორი წელია. მიელომასთან ასოცირებული ამილოიდოზის დროს პროგნოზი უფრო ცუდია. რეაქტიული სისტემური ამილოიდოზის მიმდინარეობა შედარებით უკეთესია და დამოკიდებულია მასთან ასოცირებული ავადმყოფობის მკურნალობაზე. მკურნალობის ფონზე იშვიათად ამილოიდი განიცდის რეზორბციას.

ბენეტიკური ღაპაღაბაი

მუტაცია ბენეტიკური ღაპაღაბაი მენდელის ავადმყოფობაი ავადმყოფობაი მრავალფაქტორიანი	მემკვიდრეობით ქრომოსომული ავადმყოფობაი ერთი ბენის ავადმყოფობანი არაპლასი- კური მემკვიდრეობითობით
---	---

დაავადებები პირობითად შეიძლება დაიყოს სამ ჯგუფად: 1. გარემო ფაქტორების ზემოქმედებით გამოწვეული დაავადებები; 2. გენეტიკურად დეტერმინირებული დაავადებები; 3. დაავადებები, რომელთა განვითარებაში მნიშვნელოვანია როგორც გარემოს, ისე გენეტიკური ფაქტორები.

გენეტიკური დაავადებები მოიცავს მემკვიდრულ, ოჯახურ და თანდაყოლილ დაავადებებს. მემკვიდრული დაავადება შთამომავლობას გადაეცემა ერთ-ერთი მშობლიდან და შეიძლება იყოს ოჯახური (ანუ გამოვლინდეს ოჯახის წევრებში). ტერმინი თანდაყოლილი ნიშნავს „დაბადებას განსაზღვრული ავადმყოფობით“. ყველა თანდაყოლილი დაავადება არ არის გენეტიკური (მაგალითად, თანდაყოლილი სიფილისი), ასევე, ყველა გენეტიკური ავადმყოფობა არ არის თანდაყოლილი (მაგალითად, Huntington-ის დაავადება ვლინდება მხოლოდ სიცოცხლის მესამე ან მეოთხე ათწლეულში).

გენეტიკური დაავადებების განვითარებას განაპირობებს გენეტიკური მუტაციები.

მუტაცია

ნორმალური კარიოტიპი. ადამიანის სომატური უჯრედები შეიცავს 46 ქრომოსომას: აუტოსომების 22 ჰომოლოგიურ წყვილს და ორ სასქესო ქრომოსომას. ნორმალური კარიოტიპი ქალებში აღინიშნება, როგორც 46,XX (22 წყვილი აუტოსომური და 2 სასქესო X ქრომოსომა), ხოლო მამაკაცებში, როგორც 46,XY (22 წყვილი აუტოსომური და 2 სასქესო X და Y ქრომოსომა); უჯრედს ქრომოსომების სრული ნაკრებით *ეუპლოიდური* ეწოდება; უჯრედს ქრომოსომების მხოლოდ ერთი ნაკრებით (დედისეული ან მამისეული) *ჰაპლოიდური* ეწოდება; უჯრედს ქრომოსომების ორივე წყვილით *დიპლოიდური* ეწოდება.

მუტაცია არის დნმ-ის პერმანენტული ცვლილება. იგი შეიძლება განვითარდეს როგორც სასქესო, ისე სომატურ უჯრედებში. *სასქესო უჯრედების მუტაციები* გადაეცემა შთამომავლობას და იწვევს მემკვიდრული ავადმყოფობების განვითარებას. *სომატური უჯრედების მუტაციები* მნიშვნელოვანია ავთვისებიანი სიმსივნეების და განვითარების ანომალიების პათოგენეზში. არჩევენ მუტაციების ორ ძირითად ტიპს: ქრომოსომული და გენური მუტაციები.

ქრომოსომულ მუტაციებს მიეკუთვნება ქრომოსომების რაოდენობრივი და სტრუქტურული ცვლილებები:

ქრომოსომების რაოდენობრივი ცვლილებები გულისხმობს მთელი ქრომოსომის ან რამდენიმე ქრომოსომის დაკარგვას ან შექენას, რასაც *ანეუპლოიდია* ეწოდება. მას მიეკუთვნება: *მონოსომია* არის ერთი ქრომოსომის დაკარგვა. უჯრედები, რომლებმაც დაკარგეს ქრომოსომა, ამ ქრომოსომისადმი მონოსომიურია (მაგალითად, X ქრომოსომის დაკარგვა Turner-ის სინდრომის, ანუ 45X მონოსომიის დროს); *ტრისომია* არის დამატებითი ქრომოსომის შექენა. უჯრედები, რომლებმაც შეიძინეს ქრომოსომა, ამ ქრომოსომისადმი ტრისომიურია (მაგალითად, 21-ტრისომია ანუ Down-ის სინდრომი). მონოსომია და ტრისომია შეიძლება განვითარდეს როგორც აუტოსომურ, ისე სასქესო ქრომოსომებში. აუტოსომური უჯრედების მონოსომია, ასევე, ტრისომიების უმრავლესობა სიცოცხლესთან შეუთავსებადია; *ტრიპლოიდია* არის ყოველი ქრომოსომის დამატებითი ასლის არსებობა (სულ 69). სასქესო ქრომოსომების მონოსომია ან ტრისომია სიცოცხლესთან შეუთავსებადია და ასოცირებულია სხვადასხვა ხარისხით გამოხატულ ფენოტიპურ ანომალიებთან; *მოზაიციზმი* არის ნორმალური და ანომალური უჯრედების თანაარსებობა, ქრომოსომების მრავლობითი რაოდენობრივი ანომალიებით. ის შეიძლება

იყოს მიტოზური შეცდომების შედეგი განაყოფიერებული კვერცხუჯრედის დაყოფის დროს ან სომატურ უჯრედებში. უფრო ხშირია სასქესო ქრომოსომების მოზაიკურობა.

ქრომოსომების სტრუქტურული ცვლილებები, როგორც წესი, გამოწვეულია მათი განწყვეტით. ასეთი ცვლილებები ხდება სპონტანურად ან ეგზოგენური მუტაგენების, მაგალითად, ქიმიური ნივთიერებების და მაიონიზებული გამოსხივების მოქმედებით. ქრომოსომის სტრუქტურული ცვლილებების გავრცელებული ფორმებია:

ქრომოსომული ტრანსლოკაცია არის ქრომოსომის ნაწილების ურთიერთგაცვლა ორ ქრომოსომას შორის (სურ. 7-1). ქრომოსომული ტრანსლოკაციის ტიპებია: რეციპროკული (ვითარდება არაპოლოლოგიურ ქრომოსომებს შორის გენეტიკური მასალის გაცვლის შედეგად) (სურ. 7-2) და Robertson-ის (ორი აკროცენტრული ქრომოსომის შერწყმა ცენტრომერთან ახლოს, მათი მოკლე მხრების დაკარგვით) (სურ. 7-3) ტრანსლოკაცია. ორივე მათგანი შეიძლება იყოს ბალანსირებული (გენეტიკური ინფორმაციის დაკარგვა ან შექენა არ ხდება) და არაბალანსირებული (ხდება გენეტიკური ინფორმაციის დაკარგვა ან შექენა).

ინტერსტიციული დელეცია არის ქრომოსომის განსაზღვრული რეგიონის დაკარგვა, რაც იწვევს დაშორებული გენების შერწყმას. დელეცია შეიძლება იყოს ტერმინალური ან შუალედური. ტერმინალური დელეცია ვითარდება ქრომოსომის მხრის განწყვეტის შედეგად, რომელიც იკარგება უჯრედის შემდგომი გაყოფისას. შუალედური დელეცია ვითარდება ქრომო-

სომაში ორი განწყვეტის ნერტილის არსებობისას, რაც იწვევს მათ შორის მდებარე უბნის დაკარგვას.

რგოლისებრი ქრომოსომა დელეციის სპეციფიკური სახეა. ამ დროს დელეციას განიცდის ქრომოსომის ორივე ბოლო, რის შემდეგაც ისინი ერთმანეთს ერწყმის. მნიშვნელოვანი გენეტიკური მასალის დაკარგვის შემთხვევაში ვითარდება ფენოტიპური ანომალიები.

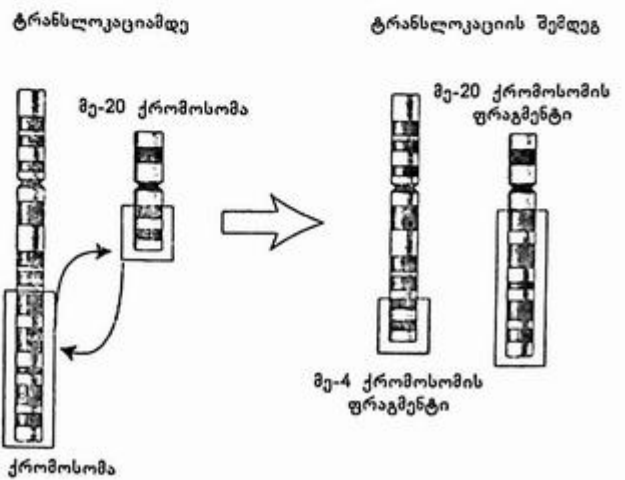
ქრომოსომული ინვერსია არის ქრომოსომის რეორგანიზაცია, რომლის დროსაც ქრომოსომის განწყვეტის შედეგად წარმოქმნილი სეგმენტი შებრუნდება და კვლავ უკავშირდება ქრომოსომას. არსებობს პარაცენტრული და პერიცენტრული ინვერსია. პარაცენტრული ინვერსია არ მოიცავს ცენტრომერს და ქრომოსომის განწყვეტა ხდება მის ერთ მხარში. პერიცენტრული ინვერსია მოიცავს ცენტრომერს და ქრომოსომის განწყვეტა ხდება ორივე მხარში. ინვერსია სრულიად შეთავსებადია ნორმალურ განვითარებასთან (სურ. 7-4).

იზოქრომოსომა წარმოიქმნება, როდესაც ქრომოსომის ერთი მხარი იკარგება, ხოლო მეორე მხარი განიცდის გაორმაგებას. შედეგად მიიღება ქრომოსომა, რომელიც შედგება მხოლოდ ორი მოკლე ან ორი გრძელი მხრისაგან. იზოქრომოსომა შეიცავს გენეტიკურ ინფორმაციას, რომელიც ორივე მხარში მორფოლოგიურად იდენტურია.

ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა (LOH - loss of heterozygosity) ნიშნავს გენის ორი ალელიდან ერთის დაკარგვას. LOH-ს ხშირად განიცდის სიმსივნის სუპრესორი გენები სიმსივნეების დროს (მაგალითად, მემკვიდრული რეტინობლასტომის დროს Rb1 გენი). დარჩენილი ალელი ხშირად ინაქტივაციას განიცდის ნერტილოვანი მუტაციის საშუალებით.

დადგენილია, რომ განაყოფიერებული კვერცხუჯრედების დააბლოებით 7,5% შეიცავს ქრომოსომულ ანომალიას, რომელთაგან უმრავლესობა შეუთავსებადია სიცოცხლესთან ან ცოცხლად დაბადებასთან. ქრომოსომული ანომალიები ვლინდება ადრეული სპონტანური აბორტების 50%-ში და მკვდრადშობადობის და პოსტნატალურ პერიოდში გარდაცვლილ ბავშვთა 5%-ში. ცოცხალ ახალშობილებში ქრომოსომული ანომალიების სიხშირეა 0,5-1,0%.

გენურ მუტაციებს მიეკუთვნება: **დნმ-ის მაკოდირებელი თანმიმდევრობების (ეგზონების) ნერტილოვანი მუტაციების** დროს ხდება ერთი ნუკლეოტიდის შეცვლა მეორეთი. ნერტილოვანი მუტაციები მოიცავს: პურინის ფუძის შეცვლას პურინის ფუძით (A ↔ G), პირი-



სურ. 7-1. ტრანსლოკაციის მექანიზმი.



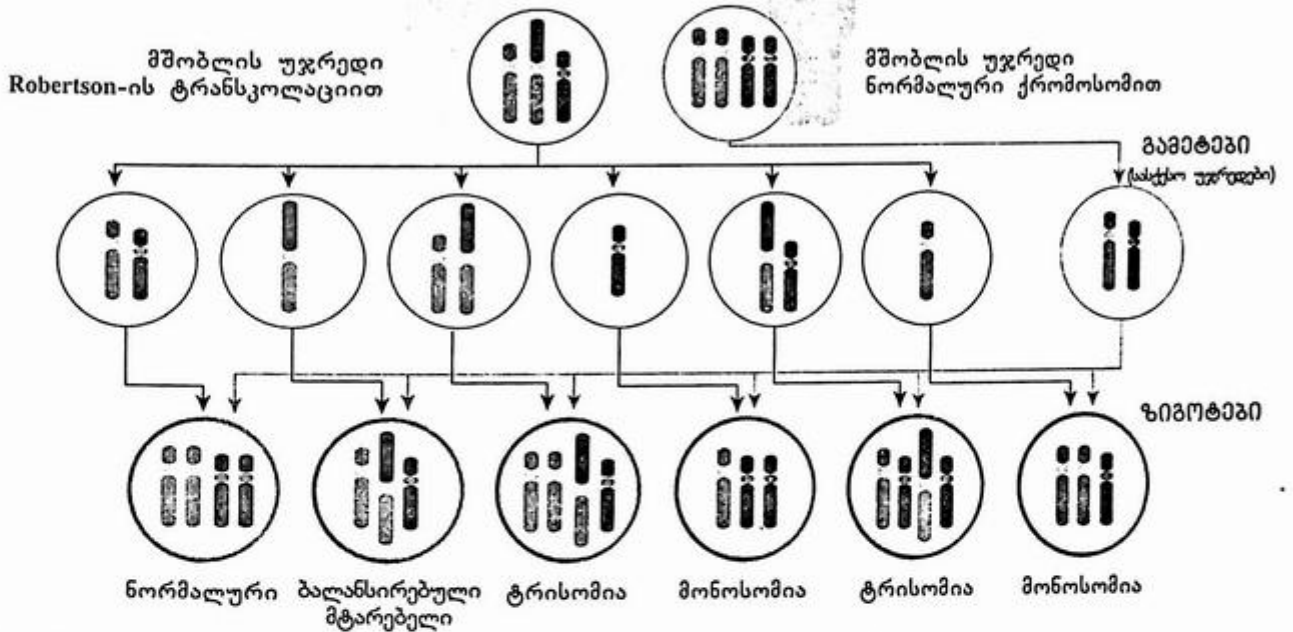
სურ. 7-2. რეციპროკული ტრანსლოკაციის სქემატიკური გამოსახულება.

მიდინის ფუძის შეცვლას პირიმიდინის ფუძით (C ↔ T) ან ტრანსვერსიას, რაც გულისხმობს პურინის შეცვლას პირიმიდინით ან პირიმიდინის შეცვლას პურინით (C/T ↔ A/G). ნერტილოვანი მუტაცია შეიძლება იყოს შექცევადი კიდევ ერთი ნერტილოვანი მუტაციის შედეგად, რომლის დროსაც შეცვლილი ნუკლეოტიდის ნორმალური ლოკალიზაცია აღდგება (ჭეშმარიტი რევერსია). შეიძლება მოხდეს დამატებითი ნერტილოვანი მუტაცია გენის სხვა უბანში, მისი ფუნქციის აღდგენით (მეორადი რევერსია). ნერტილოვანი მუტაციის ტიპებია: 1. ჩუმი მუტაცია (სინონიმიური მუტაცია), რომლის დროსაც კოდონი იცვლება, მაგრამ ამ კოდონის მიერ კოდირებული ამინომჟავა, შესაბამისად, ცილის სტრუქტურა არ იცვლება; 2. „მისენს“ მუტაცია (არასინონიმიური მუტაცია), რომლის დროსაც ნუკლეოტიდის შეცვლა იწვევს ამინომჟავის, შესაბამისად, ცილის სტრუქტურის შეცვლას, რის შედეგადაც ხშირად ეს ცილა არა-

ფუნქციურია. მაგალითად, ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის დროს ჰემოგლობინის β ჯაჭვის გენში მე-17 ნუკლეოტიდი გლუტამინის მჟავა შეცვლილია ვალინით (მ-რნმ-ში GAG კოდონი შეცვლილია GTG-ით (სურ. 7-5); 3. „ნონსენს მუტაცია“, რომლის დროსაც ერთი ნუკლეოტიდის შეცვლა იწვევს ნაადრევი სტოპ-კოდონის წარმოქმნას (ნონსენს კოდონი) მ-რნმ-ში, შედეგად წარმოიქმნება არასრული (მოკლე) ცილოვანი პროდუქტი, რომელიც ხშირად არა-ფუნქციურია. მაგალითად, β გლობინის ჯაჭვში ნერტილოვანი მუტაციის დროს ამინომჟავა გლუტამინის კოდონი (CAG) იცვლება „სტოპ კოდონით“ (UAG), ანუ U იცვლება C-ით. შედეგად ხდება β გლობინის გენის ტრანსლოკაციის ნაადრევი დასრულება და წარმოქმნილი მოკლე პეპტიდი სწრაფად იშლება. პაციენტს არა აქვს β გლობინის ჯაჭვები და აღენიშნება ანემიის მძიმე ფორმა, ე.წ. β0 თალასემია; 4. დნმ-ის არამაკოდირებელი თანმიმდევრობების (ინტრო-

Robertson-ის ტრანსლოკაციის სეგრეგაცია

ROBERTSON-ის ტრანსლოკაცია



სურ. 7-3. Robertson-ის ტრანსლოკაციის სქემატური გამოსახულება.

ნების) მუტაციები იწვევს ტრანსკრიპციის ფაქტორების ინჰიბიციას, რაც იწვევს ტრანსკრიპციის მნიშვნელოვან შეფერხებას ან შეწყვეტას, მაგალითად, მემკვიდრული ჰემოლიზური ანემიის დროს.

ინსერციის დროს ხდება ერთი ან მეტი ნუკლეოტიდის დამატება დნმ-ში. ინსერცია, როგორც წესი, გამოწვეულია ე.წ. ტრანსპოსონებით (დნმ-ის თანმიმდევრობები, რომლებიც მოძრაობს გენომის სხვადასხვა უბანში და „მობილურ გენეტიკურ ელემენტებსაც“ უწოდებენ) ან დნმ-ის გამეორებადი თანმიმდევრობების რეპლიკაციის პროცესის დარღვევის შედეგად. ინსერციების უმრავლესობა იწვევს დნმ-ის „ნაკითხვის ჩარჩოს“ შეცვლას ან გაღწეას ახდენს მ-რნმ-ის ტრანსკრიპციაზე, რაც იწვევს გენის ცილოვანი პროდუქტის სტრუქტურის ცვლილებას.

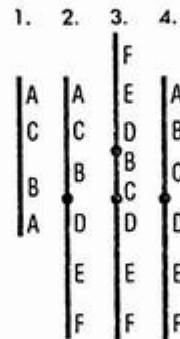
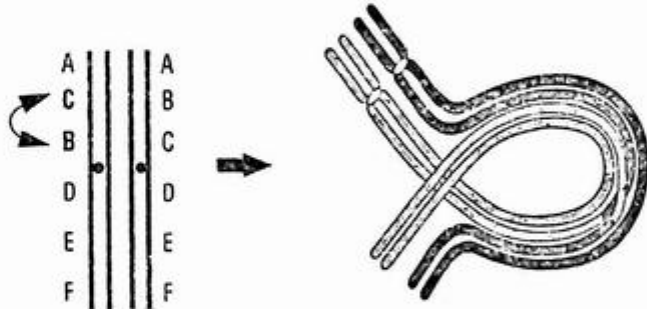
დელეცია ნიშნავს ერთი ან მეტი ნუკლეოტიდის მოცილებას დნმ-დან. ინსერციების მსგავსად, დელეციების დროსაც აღინიშნება გენის ნაკითხვის ჩარჩოს შეცვლა. დელეცია შეუქცევადია.

ტრინუკლეოტიდური გამეორებების მუტაცია ხასიათდება სამი ნუკლეოტიდის თანმიმდევრობის ამპლიფიკაციით. თითქმის ყოველთვის აღინიშნება გუანინის (G) და ციტოზინის (C) შემცველი თანმიმდევრობების ამპლიფიკაცია. მაგალითად, სუსტი X სინდრომის დროს ვლინდება CGG თანმიმდევრობის 250-4000 გამეორება FMR1 გენში. ნორმალურ პირებში ამ გამეორებების რაოდენობა 29-ს შეადგენს. კლინიკურად აღინიშნება გონებრივი ჩამორჩენილობა.

მუტაციის მიზეზები. არჩევენ მუტაციების ორ კლასს: სპონტანური და მუტაგენებით გამოწვეული. სპონტანური მუტაციების მიზეზებია: 1. ტაუტომერიზმი. ტაუტომერები ორგანული ნაერთებია, რომლებიც გარდაიქმნება ქიმიური რეაქციის, ე.წ. ტაუტომერიზაციის საშუალებით. ამ რეაქციის შედეგად ხდება წყალბადის ატომის მიგრაცია და ორმაგი ბმების წარმოქმნა. ტაუტომერების მიერ ტაუტომერიზაციის უნარს ტაუტომერიზმი ეწოდება; 2. დეპურინაცია (A ან G-ის დაკარგვა) და დეამინაცია (C > U ან A > HX) დღეში დაახლოებით 1000-

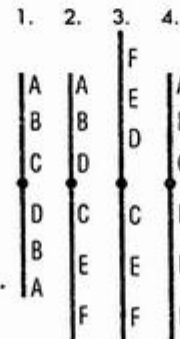
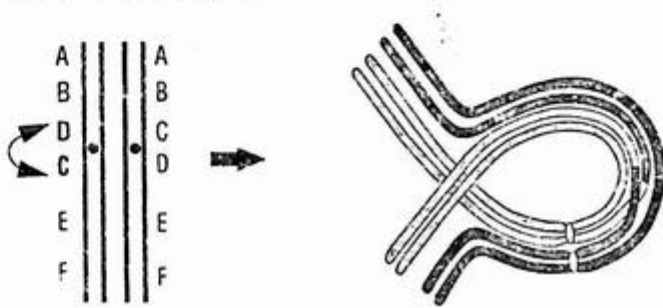
აბრეშქვითი და პერიცენტრული ინვერსიები

პარაცენტრული ინვერსია



1. აცენტრული ფრაგმენტი;
2. ინვერსირებული ქრომოსომა;
3. დიცენტრული ქრომოსომა;
4. ნორმალური ქრომოსომა.

პერიცენტრული ინვერსია



1. დუბლიკაცია/დელეცია;
2. ინვერსირებული ქრომოსომა;
3. დუბლიკაცია/დელეცია;
4. ნორმალური ქრომოსომა.

სურ. 7-4. ინვერსიების სქემატური გამოსახულება.

ჯერ ხდება ძუძუმწოვრებში; 3. ნერტილოვანი მუტაცია; 5. ტრანსვერსია; 6. ჩარჩოგადანაცვლებადი მუტაცია; მუტაგენები არის მუტაციის გამონვევის უნარის მქონე ნივთიერებები. მათ მიეკუთვნება: ნიტროზოგუანიდინი (NTG - Nitrosoguanidine), ბრომოდეოქსიურიდინი (BrdU - bromodeoxyuridine), მარტივი ქიმიური ნივთიერებები (მაგალითად, მეთაქები), მაალკილირებელი აგენტები (ENU - N-ethyl-N-nitrosourea), მეთილირების გამომწვევი აგენტები, მაგალითად, ეთან-მეთილსულფონატი (EMS - ethane methyl sulfonate), პოლიციკლური ნახშირწყლები, მაგალითად, ბენზ-პირენები; დნმ-ის დაკავშირების უნარის მქონე ნივთიერებები, როგორცაა ეთიდიუმის ბრომიდი, ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები; მუტაგენს წარმოადგენს, ასევე, ულტრაიისფერი და მაიონიზებელი გამოსხივება.

გენეტიკური დაავადებები

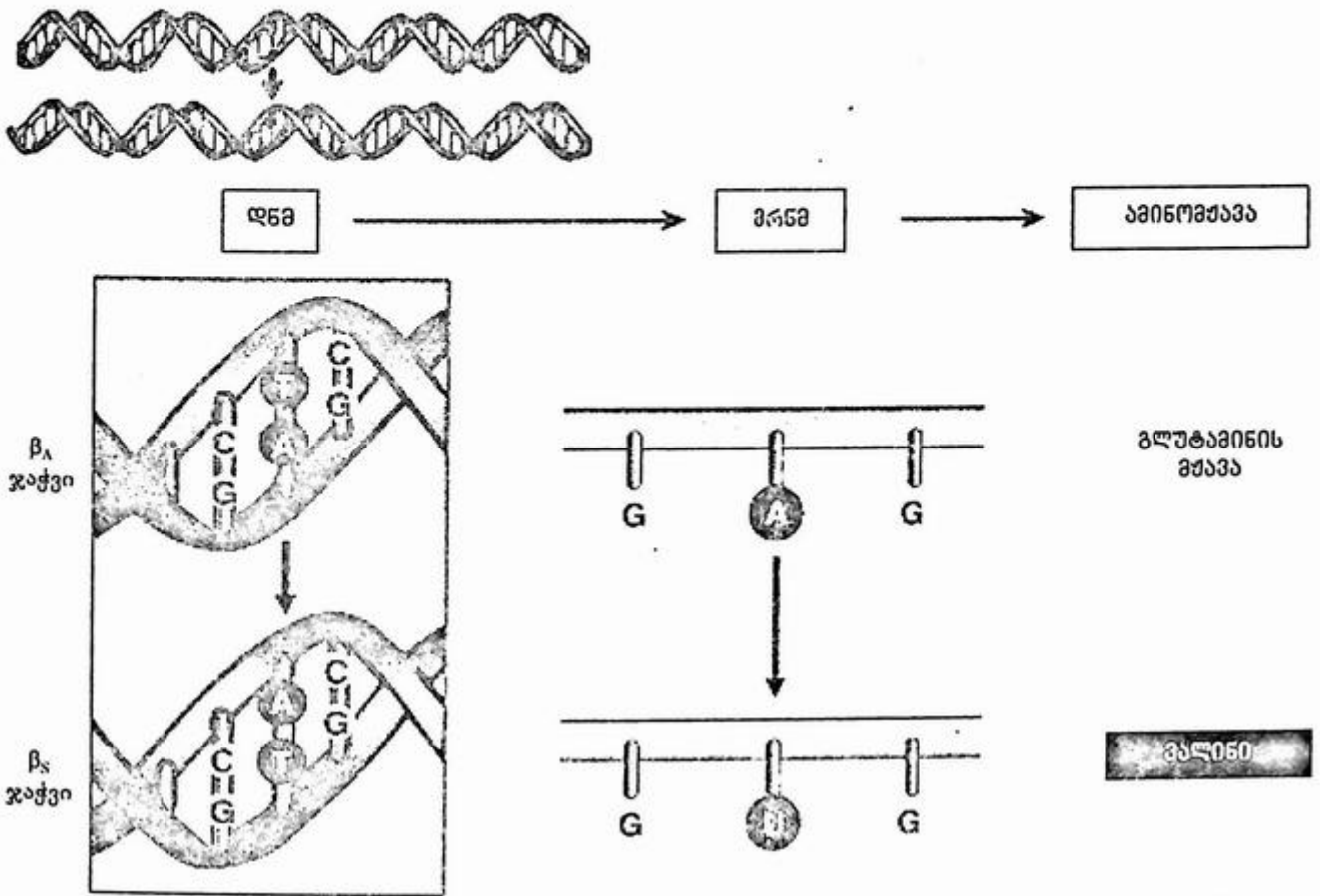
გენეტიკური დაავადებები იყოფა შემდეგ ჯგუფებად:

მენდელის ავადმყოფობები გამონვეულია გენური მუტაციით. ამ ჯგუფს მიეკუთვნება იშვი-

ათი დაავადებები, როგორცაა ლიზოსომური დაგროვების ავადმყოფობები და მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი ანომალიები. ისინი გამოწვეულია მნიშვნელოვანი ფუნქციის მქონე ერთი გენის მუტაციით. მათი უმრავლესობის დროს მემკვიდრული გადაცემა ხდება კლასიკური მენდელის ტიპით, ამიტომ მათ მენდელის ავადმყოფობებს უწოდებენ.

გენეტიკური დაავადებები მრავალფაქტორიანი (პოლიგენური) მემკვიდრეობითობით. ამ ჯგუფს მიეკუთვნება ჰიპერტენზია და შაქრიანი დიაბეტი. ამ დაავადებებს მრავალფაქტორიანი ეწოდება იმის გამო, რომ მათ განვითარებაზე გავლენას ახდენს როგორც გენეტიკური, ისე გარემო ფაქტორები. გენეტიკური კომპონენტი მოიცავს მრავალ გენის მცირე ეფექტების ჯამურ შედეგს. გარემო ფაქტორების ზეგავლენა მრავალფეროვანია. ზოგიერთ შემთხვევაში ისინი აუცილებელია ავადმყოფობის გამოვლენისათვის, ზოგჯერ კი უმნიშვნელოა.

ქრომოსომული დაავადებები. ამ ჯგუფს მიეკუთვნება დაავადებები, რომლებიც ვითარდება ქრომოსომების რაოდენობრივი ან სტრუქტურული ცვლილებების შედეგად.



სურ. 7-5. ნურტილოვანი მუტაცია ნამგლისებურუჯრედოვანი ანემიის დროს. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

ერთი გენის ავადმყოფობათა პეტეროგენული ჯგუფი მემკვიდრული გადაცემის არაკლასიკური ტიპით. ამ ჯგუფში შედის ტრიპლეტის გამეორების შედეგად განვითარებული ავადმყოფობანი, რომლებიც ვითარდება მიტოქონდრიული დნმ-ის მუტაციების შედეგად.

მენდელის ავადმყოფობები

ყველა მენდელის ავადმყოფობა წარმოადგენს მნიშვნელოვანი ფუნქციის მქონე ერთი გენის მუტაციის შედეგს. აღწერილია დაახლოებით 4500 მენდელის ავადმყოფობა. მემკვიდრული გადაცემის გზის მიხედვით, მენდელის ავადმყოფობები იყოფა: 1. აუტოსომურ-დომინანტური ავადმყოფობები; 2. აუტოსომურ-რეცესიული ავადმყოფობები; 3. X ქრომოსომასთან შეჭიდული რეცესიული ავადმყოფობები; 4. X ქრომოსომასთან შეჭიდული დომინანტური ავადმყოფობები. ამ ავადმყოფობების განხილვამდე განვიმარტავთ მნიშვნელოვან ტერმინებს.

კოდომინანტობა. ზოგჯერ პეტეროზიგოტებში ამა თუ იმ გენის ორივე (დედისეული და მამისეული) ალელი სრულად შეიძლება ექსპრესირდეს, რასაც კოდომინანტობა ეწოდება. კოდომინანტური მემკვიდრეობითობის მაგალითებია ქსოვილშეთავსების და სისხლის ჯგუფის ანტიგენები.

პლეოტროპიზმი და პეტეროგენობა. ერთი მუტანტი გენი შეიძლება ინვევდეს მრავალ საბოლოო ეფექტს, რასაც პლეოტროპიზმი ეწოდება, და პირიქით, სხვადასხვა გენეტიკური ლოკუსის მუტაციებმა შეიძლება განაპირობოს ერთი და იმავე ნიშნების განვითარება (გენეტიკური პეტეროგენობა). პლეოტროპიზმის მაგალითია ნამგლისებურუჯრედოვანი ანემია. ამ მემკვიდრული ავადმყოფობის დროს ხდება არა მარტო პემოლიზი, არამედ ვითარდება სხვადასხვა ორგანოს ინფარქტი, ფიბროზი, ძელის დაზიანება. მეორეს მხრივ, ბავშვთა სიყრუე შეიძლება განვითარდეს 16 სხვადასხვა ტიპის აუტოსომურ-რეცესიული მუტაციის შედეგად.

პოლიმორფიზმი. ნუკლეოტიდების ყველა ცვლილება დაავადების განვითარებას არ იწვევს. მოსახლეობის დაახლოებით 1%-ში ვითარდება დნმ-ის ცვლილებები, პათოლოგიის განვითარების გარეშე, რასაც გენეტიკური პოლიმორფიზმი ეწოდება.

აუტოსომურ-დომინანტური ავადმყოფობები ვლინდება პეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში, როდესაც დაავადებულია ერთ-ერთი მშობელი მაინც. ეს ავადმყოფობები გვხვდება როგორც ქალებში, ისე მამაკაცებში, მემკვიდრული გადაცემა შეიძლება მოხდეს ორივე სქესიდან. ერთ-ერთი მშობლის დაავადების შემთხვევაში, შვილს აქვს ავადმყოფობის განვითარების შანსი 50:50. აუტოსომურ-დომინანტური ავადმყოფობები ხასიათდება შემდეგი ძირითადი ნიშნებით: 1. აუტოსომურ-დომინანტური ავადმყოფობის მქონე ზოგიერთ პაციენტის მშობლები ჯანმრთელები არიან. ასეთ პაციენტებში ავადმყოფობა გამოწვეულია კვერცხუჯრედის ან სპერმატოზოიდის ახალი მუტაციით. მათი და-ძმები სრულიად ჯანმრთელები არიან, არ აღენიშნებათ ავადმყოფობა და არც მისი განვითარების მაღალი რისკი. იმ პირების ნაწილში, რომლებშიც ავადმყოფობა ვითარდება ახალი მუტაციის შედეგად, რეპროდუქციული უნარი დარღვეულია. ახალი მუტაციების უმრავლესობა ვითარდება შედარებით უფროსი ასაკის მამების სასქესო უჯრედებში; 2. აუტოსომურ-დომინანტური ავადმყოფობის კლინიკური ნიშნები დამოკიდებულია პენეტრანტობის შემცირებაზე და ექსპრესიის მრავალფეროვნებაზე. ზოგიერთ ინდივიდში მუტანტი გენი გადაეცემა მემკვიდრეობით, მაგრამ ფენოტიპი ნორმალურია, რასაც პენეტრანტობის შემცირებას უწოდებენ. პენეტრანტობა გამოისახება მათემატიკური ტერმინებით: 50% პენეტრანტობა ნიშნავს, რომ კლინიკური ნიშნები ვლინდება მუტანტი გენის მქონე პირთა 50%-ში. ექსპრესია არის კლინიკური ნიშნების გამოვლინების მრავალფეროვნება მუტანტი გენის მქონე სხვადასხვა ინდივიდში. მაგალითად, ნეიროფიბრომატოზის გამოვლინებებია: ყავისფერი ლაქები ან მრავლობითი ფიბრომატოზული ნარმონაქმნები კანზე, ჩონჩხის დეფორმაცია; 3. აუტოსომურ-დომინანტური ავადმყოფობების უმრავლესობაში მნიშვნელოვანია ასაკი. სიმპტომები არ ვლინდება ზრდასრულ ასაკამდე (მაგალითად, Huntington-ის ავადმყოფობის დროს) (ცხრილი 7-1).

აუტოსომურ-დომინანტური ავადმყოფობების დროს ზიანდება არაენზიმური ცილების ორი ჯგუფი: 1. მეტაბოლიზმის რეგულაციაში მონაწილე ცილები, რომელთა რეგულაცია ხდება უკუ-

კავშირის მექანიზმით, რეაქციის საბოლოო პროდუქტის საშუალებით (მაგალითად, მემბრანული რეცეპტორები და სატრანსპორტო ცილები); 2. სტრუქტურული ცილები, მაგალითად, კოლაგენი და ერთროციტების მემბრანის ციტოჩონჩხის კომპონენტები (მაგალითად, სპექტრინი). როგორც წესი, ენზიმური აქტივობის 50%-ზე მეტის დანაკარგი კომპენსირდება, ამიტომ ენზიმური ცილების მასინთეზებული გენების მუტაციები აუტოსომურ-დომინანტური გზით არ გადაეცემა. მექანიზმები, რომელთა საშუალებითაც ერთ-ერთი ნორმალური ალელის დაკარგვა იწვევს ფენოტიპის ძლიერ ცვლილებებს, შესწავლილი არ არის.

აუტოსომურ-რეცესიული ავადმყოფობები ვითარდება მოცემული გენის ლოკუსში ორივე ალელის მუტაციის დროს, ამიტომ მათ ახასიათებს შემდეგი ნიშნები: 1. როგორც წესი, კლინიკური ნიშნები ვლინდება არა მშობლებში, არამედ მათ შვილებში და უფრო ერთფეროვანია, ვიდრე აუტოსომურ-დომინანტური ავადმყოფობების დროს; 2. შვილებს აქვთ ავადმყოფობის განვითარების რისკი 4:1 (ე.ი. თითოეული ახალშობილისათვის რეციდივის რისკია 25%); 3. ხშირია სრული პენეტრანტობა; 4. ხშირად იწყება ადრეულ ასაკში; 5. ახალი მუტაციების განვითარების მიუხედავად, ისინი კლინიკურად იშვიათად ვლინდება. ახალშობილის დაავადება ხდება მხოლოდ მაშინ, როდესაც ორივე მშობელი

ცხრილი 7-1. აუტოსომურ-დომინანტური ავადმყოფობები

ორგანოთა სისტემა	დაავადება
ნერვული	Huntington-ის ავადმყოფობა ნეიროფიბრომატოზი მიოტონიური დისტროფია
საშარდვ	თირკმლის პოლიკისტოზი
კუჭ-ნაწლავის	მსხვილი ნაწლავის ოჯახური პოლიპოზი
კემოპოეზური	მემკვიდრული ლეიკოციტოზი, von Willebrand-ის დაავადება
ჩონჩხის	Marfan-ის სინდრომი Ehlers-Danlos-ის სინდრომის ზოგიერთი ვარიანტი არასრული ოსტეოგენეზი აქონდროპლაზია
მეტაბოლური	ოჯახური პიკრატიდუქვილიაზა მწვავე მორეციდივე პორფირია

პეტეროზიგოტურია; 6. ხშირ შემთხვევაში მუტაციის შედეგად ზიანდება ენზიმები. აუტოსომურ-რეცესიულ ავადმყოფობებს მიეკუთვნება მეტაბოლიზმის თითქმის ყველა თანდაყოლილი ანომალია (ცხრილი 7-2).

X ქრომოსომასთან შეჭიდული ავადმყოფობები. ყველა სქესთან შეჭიდული ავადმყოფობა X ქრომოსომასთან შეჭიდულია, ხოლო თითქმის ყველა X ქრომოსომასთან შეჭიდული ავადმყოფობა რეცესიულია. X ქრომოსომული მუტაციების დროს აღინიშნება უნაყოფობა. Y ქრომოსომასთან შეჭიდული ავადმყოფობები გამოვლენილი არ არის.

X ქრომოსომასთან შეჭიდული ავადმყოფობებისთვის დამახასიათებელია შემდეგი ნიშნები: 1. X ქრომოსომის მუტანტი გენები არ უწყვილდება Y ქრომოსომის შესაბამის გენებს, ამიტომ პაციენტი ჰომოზიგოტურია X ქრომოსომის აღნიშნული მუტანტი გენების მიმართ, რის შედეგადაც X ქრომოსომასთან შეჭიდული რეცესიული დაავადებები ვლინდება მხოლოდ მამაკაცებში; 2. დაავადებული მამიდან ავადმყოფობა ყველა ვაჟს არ გადაეცემა, მაგრამ ყველა ქალიშვილი მტარებელია. პეტეროზიგო-

ტური ქალის ვაჟებში მუტანტი გენის მიღების შანსია 50:50; 3. პეტეროზიგოტურ ქალებში მუტანტის გენის მეორე ნორმალური ალელის არსებობის გამო სრული ფენოტიპური ცვლილება, როგორც წესი, არ ვითარდება. თუმცა, ერთ-ერთი X ქრომოსომის რანდომული ინაქტივაციის გამო ქალებში მუტანტი X ქრომოსომის შემცველი უჯრედების რაოდენობა ცვალებადია. ამიტომ უჯრედთა ნაწილში შესაძლებელია მოხდეს ნორმალური ალელის ინაქტივაცია, რაც ქმნის პეტეროზიგოტური X ქრომოსომასთან შეჭიდული მდგომარეობების სრული გამოვლინების შესაძლებლობას ქალებში (ცხრილი 7-3).

მენდელის ავადმყოფობათა ბიოქიმიური და მოლეკულური საფუძვლები. მენდელის ავადმყოფობები ვითარდება ერთი გენის ცვლილების შედეგად. ამ დროს შეიძლება დაზიანდეს ნებისმიერი ტიპის ცილა სხვადასხვა მექანიზმით. ავადმყოფობის მემკვიდრული გადაცემის ხასიათი დამოკიდებულია მუტანტი ცილის ტიპზე. განვითარების მექანიზმის მიხედვით, მენდელის ავადმყოფობები იყოფა ოთხ ჯგუფად:

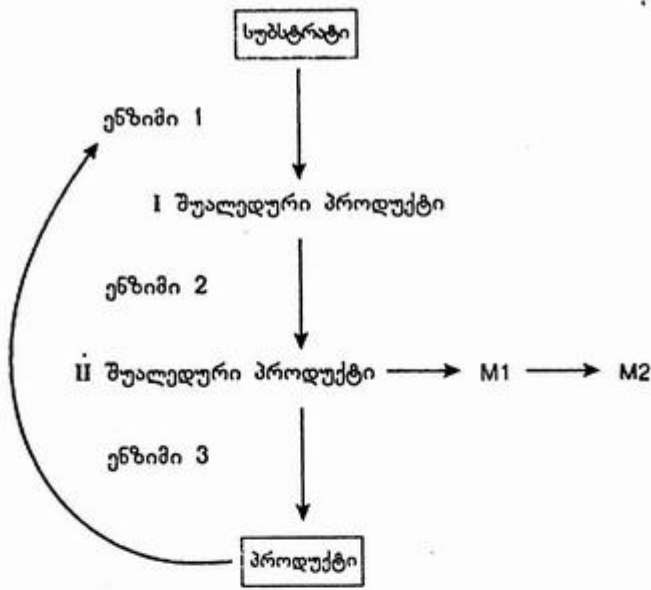
1. ენზიმების დეფექტებით გამოწვეული ავადმყოფობანი. გენის მუტაციამ შეიძლება გამოიწვიოს შესაბამისი ენზიმის დეფექტური სინთეზის დეფექტი (რომლის აქტივობა დაქვეითებულია) ან ნორმალური ენზიმის სინთეზის შემცირება. ორივე შემთხვევაში ვითარდება მეტაბოლური ბლოკი (სურ. 7-6). ლიზოსომური ენზიმების მემკვიდრული დეფექტების დროს სუბსტრატის კატაბოლიზმი არასრულად მიმდინარეობს, რის გამოც ლიზოსომებში გროვდება ნაწილობრივ დაშლილი უხსნადი მეტაბოლიტი

ცხრილი 7-2. აუტოსომურ-რეცესიული ავადმყოფობები

ორგანოთა სისტემა	დაავადება
მეტაბოლური	ცისტური ფიბროზი ფენილკეტონურია გალაქტოზემია ჰომოცისტინურია ლიზოსომების დაგროვების ავადმყოფობები α ₁ -ანტიტრიპსინის დეფიციტი Wilson-ის დაავადება ჰემოქრომატიზი გლიკოგენის დაგროვების ავადმყოფობები
ჰემოპოეზური	ნაშგლისებრუჯრედოვანი ანემია თაღასკემიები
ენდოკრინული	თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზია
ნონჩხის	Ehlers-Danlos-ის სინდრომის 'სოციერთი ვარიანტი ადკაპტონურია
ნერვული	კუნთების ნეიროგენური ატროფია Friedreich-ის ატაქსია კუნთების სპინალური ატროფია

ცხრილი 7-3. X ქრომოსომასთან შეჭიდული დაავადებები

სისტემა	დაავადება
კუნთოვანი და ნონჩხის	Duchenne-ის კუნთოვანი დისტროფია
სისხლი	ჰემოფილია A და B ქრონიკული გრანულოზური დაავადება G6PD-ის დეფიციტი
იმუნური	აგამაგლობულინემია Wiskott-Aldrich-ის სინდრომი
მეტაბოლური	Diabetes insipidus Lesch-Nyhan-ის სინდრომი
ნერვული	სუსტი X სინდრომი



სურ. 7-6. სუბსტრატის ნორმალური მეტაბოლიზმი ენზიმების საშუალებით. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

და ვითარდება ე.წ. **ლიზოსომური დაგროვების ავადმყოფობები**. დაგროვილი მეტაბოლიტის ქიმიური ბუნების მიხედვით, არჩევენ ლიზოსომური დაგროვების ავადმყოფობების შემდეგ სახეებს: ა) **სფინგოლიპიდოზებს** მიეკუთვნება განგლიოზიდოზები (Tay-Sachs-ის ავადმყოფობა, რომელიც გამოწვეულია ენზიმ ჰექსოზამინიდაზა A-ის α სუბერთეულის დეფექტით) და Niemann-Pick-ის ავადმყოფობა (გამოწვეულია ენზიმ სფინგომიელინაზას დეფიციტით); ბ) მუკოლიპიდოზებს მიეკუთვნება Gaucher-ის ავადმყოფობა (გამოწვეულია ენზიმ გლუკოცერებროზიდაზას დეფიციტით) და მუკოპოლისაქარიდოზები (სინდრომების ჯგუფი, რომლებიც ვითარდება გლიკოზამინოგლიკანების, ანუ მჟავე მუკოპოლისაქარიდების დაშლაში მონაწილე ლიზოსომური ენზიმების გენეტიკური დეფიციტის შედეგად); გ) გლიკოგენის დაგროვების ავადმყოფობები, ანუ გლიკოგენოზები ვითარდება გლიკოგენის სინთეზში ან დაშლაში მონაწილე ენზიმების მემკვიდრული დეფიციტის შედეგად (მაგალითად, von Gierke-ის ავადმყოფობა გამოწვეულია გლუკოზა-6-ფოსფატაზის ტრანსლოკაზას დეფიციტით. Pompe-ის ავადმყოფობა გამოწვეულია მჟავე მალტაზას, ანუ ლიზოსომური α -D-გლუკოზიდაზას დეფიციტით, McArdle-ის ავადმყოფობა გამოწვეულია გლიკოგენფოსფორილაზას დეფიციტით.

2. მემბრანული რეცეპტორების და ტრანსპორტული სისტემების დეფექტებით გამოწვეული ავადმყოფობანი. ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების ტრანსპორტი უჯრედის პლაზმურ მემბრანაში ხდება ორი მექანიზმით: რეცეპტორებით გაშუალებული ენდოციტოზი ან ცილების საშუალებით ტრანსპორტი. რეცეპტორებით გაშუალებული ენდოციტოზის დეფექტი ვლინდება ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის დროს (ახასიათებს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების რეცეპტორის მასინთეზებული გენის მუტაცია, რაც იწვევს ქოლესტეროლის დონის მომატებას, ნაადრევ ათეროსკლეროზს და მიოკარდიუმის ინფარქტის რისკის გაზრდას). ცილების საშუალებით ტრანსპორტი დარღვეულია ცისტური ფიბროზის დროს, რაც გამოიხატება ოფლის სადინრებში, ფილტვებში და პანკრეასში არსებული ქლორის იონების ტრანსპორტული სისტემის დეფექტით.

3. არაენზიმური ცილების სტრუქტურის, ფუნქციის და რაოდენობის ცვლილებებით გამოწვეული ავადმყოფობანი. **სტრუქტურული ცილების დეფექტებით გამოწვეული ავადმყოფობებს** მიკუთვნება: ა) Marfan-ის სინდრომი, რომელიც ვითარდება უჯრედგარე გლიკოპროტეინის, ფიბრილინ-1-ის, გენეტიკური დეფექტის შედეგად, რაც განაპირობებს ჩონჩხის, თვალის, გულ-სისხლძირის სისტემის დაზიანებას; ბ) კოლაგენის სინთეზის დეფექტით გამოწვეული ავადმყოფობები, ანუ კოლაგენოზები: არასრული ოსტეოგენეზი, Alport-ის სინდრომი, ბულოზური ეპიდერმოლიზი, Ehlers-Danlos-ის სინდრომები. **უჯრედის ზრდის მარეგულირებელი ცილების დეფექტებთან ასოცირებულ ავადმყოფობებს** მიეკუთვნება: ა) ნეიროფიბრომატოზის I ტიპი, ანუ von Recklinghausen-ის ავადმყოფობა, რომელიც გამოწვეულია ცილა ნეიროფიბრომინის დეფიციტით, ხასიათდება მრავლობითი ნერვული სიმსივნეებით, კანის პიგმენტური დაზიანებებით, თვალის ფერადი გარსის ჰამარტომებით, ანუ Lish-ის კვანძებით; ბ) ნეიროფიბრომატოზის II ტიპი, რომელიც გამოწვეულია ცილა მერლინის დეფექტით, ახასიათებს ბილატერალური აკუსტიკური შვანომები და მრავლობითი მენინგეომები.

4. მედიკამენტებისადმი ანომალური რეაქციების გამომწვევი მუტაციები. ზოგიერთი ენზიმის გენეტიკურად დეტერმინირებული დეფიციტი ვლინდება მხოლოდ გარკვეული მედიკამენტის მიღების შემდეგ. მაგალითად, ენზიმ გლუკოზა-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზას (G6PD - glucose-6-phosphate dehydrogenase) დეფიციტი იწვევს ერითროციტების ჰემოლიზისადმი წინას-

ნარგანწყობას ზოგიერთი მედიკამენტის (მაგალითად, მალარიის საწინააღმდეგო მედიკამენტის ქინაქინას) მიღებისას, ძირითადად, მამაკაცებში. ქალებში ერთროციტების ნაწილი შეიძლება წარმოიქმნეს ძვლის ტვინის უჯრედებში ნორმალური ალელის ინაქტივაციის შედეგად. ამ ერთროციტების ლიზისის რისკი იგივეა, რაც ჰომოზიგოტურ მამაკაცებში. ამრიგად, ქალი არა მარტო ამ ნიშნის მტარებელია, არამედ მგრძნობიარეა მედიკამენტებით გამოწვეული ჰემოლიზური რეაქციებისადმი.

ავადმყოფოები მრავალფაქტორიანი მემკვიდრეობით

მრავალფაქტორიანი ავადმყოფოები ვითარდება გარემო ფაქტორების და ორი ან მეტი გენის კომბინირებული მუტაციის შედეგად. მნიშვნელოვანია ე.წ. დოზის ეფექტი: რაც მეტია მემკვიდრეობით გადაცემული მუტანტი გენების რაოდენობა, მით მძიმედ მიმდინარეობს ავადმყოფობა. მრავალფაქტორიან ავადმყოფობებს ახასიათებს შემდეგი ნიშნები: 1. მათი გამოვლინების რისკი დამოკიდებულია მემკვიდრეობით გადაცემული მუტანტი გენების რაოდენობაზე; 2. გარემო ფაქტორები მნიშვნელოვნად ცვლის ავადმყოფობის გამოვლინების რისკს; 3. ავადმყოფობის რეციდივის სიჩქარე (2-7%) ერთნაირია ყველა პირველი ხარისხის ნათესავში, ე.ი. მშობლებში და შვილებში. თუ მშობლებს ჰყავთ ერთი ავადმყოფი შვილი, შემდეგი ბავშვის დაავადების რისკია 2-7%. ანალოგიურად, რისკი იგივეა, თუ დაავადებულია ერთ-ერთი მშობელი; 4. ალბათობა, რომ ორივე იდენტური ტყუპი იქნება დაავადებული, 100%-ზე გაცილებით ნაკლებია, მაგრამ მნიშვნელოვნად მეტია, ვიდრე შანსი, რომ ორივე არაიდენტური ტყუპი იქნება დაავადებული. იდენტური ტყუპების დაავადების სიხშირეა 20-40%; 5. შემდგომი ორსულობების დროს ფენოტიპური ანომალიის რეციდივის რისკი დამოკიდებულია წინა ორსულობის შედეგზე. თუ დაავადებულია ერთი ბავშვი, შემდეგი ბავშვის დაავადების შანსია 7%, მაგრამ ორი დაავადებული ბავშვის დაბადების შემდეგ რისკი იზრდება 9%-მდე; 6. ავადმყოფობის გამოვლინების სიმძიმე შეიძლება გამოიხატოს ზარის ფორმის მრუდით. ზოგიერთი მრავალფაქტორიანი ავადმყოფობისათვის მუტანტი გენების გარკვეული რაოდენობის მემკვიდრეობით გადაცემა აუცილებელია ავადმყოფობის გამოვლინებამდე. თუმცა, ამ თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია გარემო ფაქტორებიც. შედარებით გავრცელებული მრავალფაქტორიანი დაავადებები ნაჩვენებია 7-4 ცხრილში.

ცხრილი 7-4. ავადმყოფოები მრავალფაქტორიანი მემკვიდრეობით

<p>დაავადება</p> <p>კურდღლის ტუჩი ან მგლის ხახა (ან ორივე) გულის თანდაყოლილი ანომალიები გულის კორონარული დაავადება ჰიპერტენზია</p> <p>პოდაგრა</p> <p>შაქრიანი დიაბეტი</p> <p>პილორული სტენოზი</p>
--

ქრომოსომული ავადმყოფოები

ქრომოსომული ავადმყოფოები იყოფა აუტოსომურ და სასქესო ქრომოსომების დეფექტებით გამოწვეულ ავადმყოფობებად.

აუტოსომური ავადმყოფობებია: 1. 21 ტრისომია (Down-ის სინდრომი) ქრომოსომული ავადმყოფობებიდან ყველაზე ხშირია. ავადმყოფთა დაახლოებით 95%-ში აღინიშნება 21-ე ქრომოსომის ტრისომია, ანუ ქრომოსომების რაოდენობაა 47. შემთხვევათა 5%-ში ქრომოსომების რაოდენობა ნორმალურია, მაგრამ არსებობს დამატებითი გენეტიკური მასალა ტრანსლოკაციის სახით. ცნობილია, რომ Down-ის სინდრომის ფენოტიპის გამოვლენისათვის Down-ის სინდრომის კლინიკური ნიშნები თვალსაჩინოა დაბადებისთანავე; ბრტყელი სახე, თვალის ირიბი ჭრილი, მოხუცისათვის დამახასიათებელი თვალის კუთხის ნაოჭები („მონგოლიზმი“ ან „მონგოლური იდიოტიზმი“). შემდეგ ვითარდება გონებრივი ჩამორჩენილობა, ასევე, აღინიშნება გულის თანდაყოლილი ანომალიები, ყველაზე ხშირად ვენდოკარდიუმის დეფექტები, წინაგულთაშორისი ძგიდის დეფექტი, ატრიოვენტრიკულური სარქველის განვითარების ანომალიები და პარკუჭთაშორისი ძგიდის დეფექტი. 10-20-ჯერ იზრდება მწვავე ლეიკემიის განვითარების რისკი. 40 წლის შემდეგ ვითარდება Alzheimer-ის ავადმყოფობისათვის (სენილური დემენცია) დამახასიათებელი ნევროლოგიური დარღვევები. აღინიშნება იმუნური სისტემის ანომალიები, რის გამოც მათი მგრძნობელობა ინფექციებისადმი და ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაზიანებისადმი მატულობს; 2. სხვა ტრისომიები. აღწერილია მე-8, 9, 22, 18 და 13 ქრომოსომების ტრისომიები. უფრო გავრცელებულია 18 ტრისომია (Edwards-ის სინდრომი) და 13 ტრისომია (Patau-ის სინდრომი). ავადმყოფი ბავშვები იშვიათად აღწევენ ერთი წლის ასაკს, მათი უმრავლესობა იღუპება რამდენიმე

კვირაში ან თვეში; 3. *Cri du chat* (კატის კნავილის) სინდრომის (5p-) სახელწოდება განპირობებულია იმით, რომ ერთ წელზე უფროს ავადმყოფ ბავშვს აღენიშნება კატის კნავილის მსგავსი ტირილი. ძირითადი კლინიკური ნიშნებია: ძლიერი გონებრივი ჩამორჩენილობა, მიკროცეფალია და მრგვალი სახე. როგორც წესი, ეს ბავშვები იზრდებიან უკეთესად, ვიდრე ტრისომიების მქონე ბავშვები, ზოგიერთი მათგანი კი ცოცხლობს ზრდასრულ ასაკამდე. ბავშვის ზრდასთან ერთად კატის კნავილის მსგავსი ტირილი და ხმის მაღალი ტემბრი იცვლება; 4. *22q11.2 დელეციის სინდრომი* მოიცავს ავადმყოფობათა ჯგუფს, რომლებიც ვითარდება 22-ე ქრომოსომის გრძელი მხრის 11.2 ლოკუსის დელეციის შედეგად. ხშირად მისი დიაგნოსტიკა ვერ ხდება მეტად მრავალფეროვანი კლინიკური სურათის გამო. კლინიკური ნიშნებია: გულის დეფექტები, სასის ანომალიები, სახის დისმორფიზმი, განვითარებაში ჩამორჩენა, T-უჯრედული იმუნოდეფიციტი, ჰიპოკალცემია. მაღალია ფსიქიური დაავადებების რისკი. იშვიათად აღინიშნება იმუნოდეფიციტი.

სასქესო ქრომოსომების ავადმყოფობები ხასიათდება უფრო მსუბუქი მიმდინარეობით, ვიდრე აუტოსომური ანომალიები. ეს დაკავშირებულია სასქესო ქრომოსომებისათვის დამახასიათებელ ორ ფაქტორთან: 1. Lyon-ის ჰიპოთეზა: გენეტიკურად აქტიურია მხოლოდ ერთი (დედისეული ან მამისეული) X ქრომოსომა, მეორე X ქრომოსომა განიცდის პეტეროპიკნოზს და არააქტიურია, დედისეული ან მამისეული X ქრომოსომის ინაქტივაცია ხდება შემთხვევითად, ბლასტოციტის ყველა უჯრედში ემბრიოგენეზის მე-16 დღეზე. თუმცა, მრავალი გენი „გაურბის“ X-ინაქტივაციას; 2. Y ქრომოსომა შეიცავს მცირე რაოდენობით გენეტიკურ მასალას. Y ქრომოსომა აუცილებელი და საკმარისია მამაკაცის განვითარებისათვის. X ქრომოსომების რაოდენობის მიუხედავად, ერთი Y ქრომოსომის არსებობა განსაზღვრავს მამრობით სქესს.

ყველა სასქესო ქრომოსომის ავადმყოფობისათვის საერთოა შემდეგი ნიშნები: 1. ისინი იწვევენ სქესობრივ განვითარებასთან და ნაყოფიერებასთან დაკავშირებულ ქრონიკულ პრობლემებს; 2. მათი გამოვლენა დაბადებისას ხშირად ძალიან ძნელია და დიაგნოსტიკა ხდება სქესობრივი მომნიშვნის პერიოდში; 3. რაც მეტია X ქრომოსომების რაოდენობა როგორც ქალებში, ისე მამაკაცებში, მით მეტია გონებრივი ჩამორჩენილობის ალბათობა. განვიხილავთ სასქესო ქრომოსომების აბერაციებით

გამონვეული ავადმყოფობა: 1. *Klinefelter-ის სინდრომი* წარმოადგენს მამაკაცთა ჰიპოგონადიზმს, რომელიც ვითარდება ორი ან მეტი X ქრომოსომის და ერთი ან მეტი Y ქრომოსომის არსებობისას; 2. *XYY სინდრომი* ხასიათდება ზედმეტი Y ქრომოსომების არსებობით, რაც განპირობებს ძლიერ სიმაღლეს და აკნესადმი მგრძობელობას, ზოგჯერ აღინიშნება ქცევის დარღვევები; 3. *Turner-ის სინდრომი* ვითარდება X ქრომოსომის სრული ან ნაწილობრივი მონოსომიის შედეგად და ხასიათდება ჰიპოგონადიზმით ფენოტიპურად მდედრობითი სასქესო ნიშნების მქონე პირებში; 4. *მრავალი X ქრომოსომის მქონე ქალები* ხშირად ფენოტიპურად ნორმალურია. შეიძლება აღინიშნებოდეს გონებრივი ჩამორჩენილობის ტენდენცია, რაც დამოკიდებულია დამატებითი X ქრომოსომების რაოდენობაზე. ზოგიერთ ქალს აღენიშნება ამენორეა; 5. *ჰერმაფროდიტიზმი და ცრუ ჰერმაფროდიტიზმი*. ტერმინი „ჭეშმარიტი ჰერმაფროდიტიზმი“ ნიშნავს როგორც საკვერცხის, ისე სათესლის ქსოვილების არსებობას. ცრუ ჰერმაფროდიტიზმის დროს ფენოტიპურ და გონადურ სქესს შორის შეუსაბამობაა, ე.ი. მდედრობითი სქესის ცრუ ჰერმაფროდიტს აქვს საკვერცხეები, მაგრამ მამაკაცის გარეთა სასქესო ორგანოები, გენეტიკური სქესია XX. მამრობითი სქესის ცრუ ჰერმაფროდიტს აქვს სათესლის ქსოვილი, მაგრამ ქალის ტიპის სასქესო ორგანოები.

ერთი გენის ავადმყოფობანი არაპლასიკური მემკვიდრეობითობით

ერთი გენის ავადმყოფობათა ნაწილის მემკვიდრული გადაცემა მენდელის კლასიკური პრინციპების მიხედვით არ ხდება. ისინი შეიძლება დაიყოს სამ კატეგორიად:

1. ტრიპლეტის გამეორების მუტაციები წარმოადგენს ავადმყოფობათა ჯგუფს, რომელიც ხასიათდება სამი ნუკლეოტიდის (ციტეინ-ადენოზინ-გუანინის) გრძელი გამეორებადი თანმიმდევრობით. ამ ავადმყოფობებს მიეკუთვნება: ა) სუსტი X სინდრომი, რომელსაც ახასიათებს ოჯახური გონებრივი ჩამორჩენილობა, დამახასიათებელი ფენოტიპი: გრძელი სახე დიდი ქვედა ყბით, დიდი ყურებით და დიდი სათესლეებით (მაკროორქიდიზმი), ვლინდება მხოლოდ მამაკაცებში; ბ) Huntington-ის ავადმყოფობა, რომელიც ხასიათდება ნეირონების დეგენერაციით თავის ტვინის ბაზალურ ბირთვებში; გ) მიოტონური დისტროფია, ზურგის და წელის კუნთების ატროფია და სხვ.

2. მიტოქონდრიული გენების მუტაციებით გამოწვეული ავადმყოფობანი. ბირთვის გარდა, გენები გამოვლენილია მიტოქონდრიუმშიც, რომელთაც მიტოქონდრიული დნმ (mtDNA - mitochondrial DNA) ეწოდება. მიტოქონდრიული მემკვიდრეობითობის დარღვევით გამოწვეული დაავადებებიდან ყველაზე ხშირია *Leber-ის მემკვიდრული ოპტიკური ნეიროპათია*. ეს არის ნეიროდეგენერაციული ავადმყოფობა, რომელიც ვლინდება ცენტრალური მხედველობის პროგრესული ბილატერალური დაკარგვით.

3. გენომურ იმპრინტინგთან ასოცირებული ავადმყოფობანი. ადამიანი მემკვიდრეობით იღებს თითოეული გენის ორ ნყვილს (ალელს) თითოეული მშობლის ჰომოლოგიური ქრომოსომებიდან. დღემდე ითვლებოდა, რომ დედისაგან ან მამისაგან მიღებულ გენებს შორის განსხვავება არ არის და ნორმალური განვითარებისათვის საჭიროა თითოეული გენის ორი ნორმალური ასლის მემკვიდრეობით მიღება. თანამედროვე გამოკვლევების საფუძველზე ეს მოსაზრება შეიცვალა და დღეისათვის ითვლება, რომ დედისა და მამის გენებს შორის არსებობს ფუნქციური განსხვავებები, რაც განპირობებულია ეპიგენეტიკური პროცესით, ე.წ. გენომური იმპრინტინგით. მაგალითად, იშვიათ გენეტიკურ ავადმყოფობას, *Prader-Willi-ის სინდრომს* ახასიათებს: გონებრივი ჩამორჩენილობა, ტანდაბლობა, ჰიპოტონია, სიმსუქნე, პატარა თავი და ქვემო კიდურები, ჰიპოგონადიზ-

მი. ყველა შემთხვევაში აღინიშნება დელეციები ვლინდება მამისეული წარმოშობის მე-15 ქრომოსომაში.

4. გონადების მოზაიციზმთან ასოცირებული ავადმყოფობანი. აუტოსომურ-დომინანტური ავადმყოფობების მქონე პაციენტების მშობლებში დაავადება ყოველთვის არ ვლინდება. ამ პირებში დაავადება გამოწვეულია კვერცხუჯრედის ან სპერმატოზოიდის ახალი მუტაციით. მათ შვილებში დაავადება შეიძლება არ განვითარდეს. ზოგიერთი აუტოსომურ-დომინანტური ავადმყოფობის (მაგალითად, არასრული ოსტეოგენეზის) დროს ფენოტიპურად ნორმალურ მშობლებს ჰყავთ ერთზე მეტი დაავადებული შვილი, რაც მკვეთრად ეწინააღმდეგება მენდელის ტიპით მემკვიდრული გადაცემის კანონს. შესაძლოა, ეს წინააღმდეგობა აიხსნას გონადების მოზაიციზმით. ეს უკანასკნელი განპირობებულია ემბრიოგენეზის ადრეულ ეტაპზე განვითარებული მუტაციით. თუ მუტაცია ვითარდება მხოლოდ გონადებიდან წარმოქმნილ უჯრედებში, მაშინ ის მხოლოდ გამეტებშია და სომატური უჯრედები სრულიად ნორმალურია, რასაც სასქესო ან გონადური მოზაიციზმი ეწოდება. სასქესო მოზაიციზმის მქონე ფენოტიპურად ნორმალური მშობლებიდან მუტაცია შეიძლება გადაეცეს შვილებს მუტანტი გამეტის საშუალებით. ამავე დროს, შესაძლებელია ერთზე მეტი დაავადებული შვილის დაბადება.

სიმსივნეები

<p>განსაზღვრება და ნომენკლატურა სიმსივნის ზრდის ბიოლოგია: კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეები სიმსივნეთა ეპიდემიოლოგია კანცეროგენეზის მოლეკულური საფუძვლები</p>	<p>კანცეროგენული აგენტები სიმსივნის კლინიკური ნიშნები სიმსივნეთა ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხი და კლინიკური სტადია ავთვისებიანი სიმსივნეების ბიოქიმიური მარკერები</p>
---	--

განსაზღვრება და ნომენკლატურა

განსაზღვრება. სიმსივნე, ანუ ნეოპლაზია ნიშნავს ახალნარმოქმნს (ბერძნ. neo - ახალი; plasia - წარმოქმნა, ზრდა). სიმსივნე შეიძლება განიზარტოს, როგორც უჯრედთა ჭარბი, უკონტროლო პროლიფერაცია, რომელიც ვითარდება მათი გენომის ცვლილებების შედეგად. ონკოლოგია (ბერძ. onkos - სიმსივნე) არის სიმსივნეთა შემსწავლელი მეცნიერება.

ნომენკლატურა. ბიოლოგიური და კლინიკური ქცევის მიხედვით, სიმსივნეები იყოფა კეთილთვისებიან და ავთვისებიან სიმსივნეებად. როგორც კეთილთვისებიანი, ისე ავთვისებიანი სიმსივნეები შედგება ორი ძირითადი კომპონენტისაგან: 1. მოპროლიფერაციე სიმსივნური უჯრედები, რომლებიც ქმნის სიმსივნის პარენქიმას და განსაზღვრავს სიმსივნის ჰისტოლოგიურ ტიპს; 2. სტრომა, რომელიც შედგება შემაერთებული ქსოვილის და სისხლმილებისაგან.

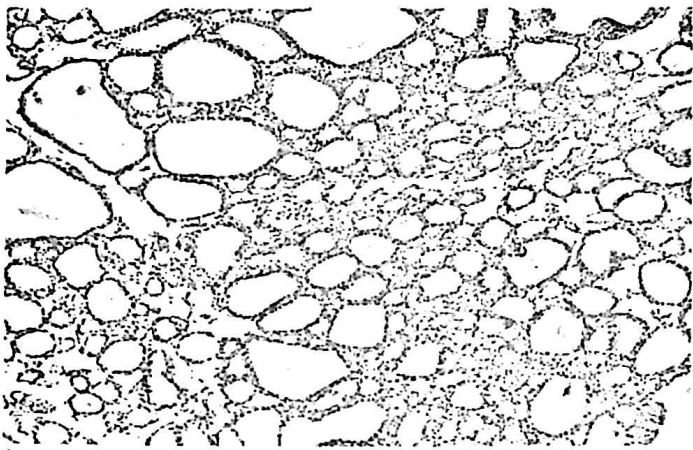
კეთილთვისებიანი სიმსივნე აღინიშნება უჯრედის სახელწოდებაზე „ომა“ სუფიქსის დამატებით. მაგალითად, შემაერთებული ქსოვილის (ფიბრობლასტების) კეთილთვისებიანი სიმსივნე - ფიბრომა, ხრტილოვანი ქსოვილის (ქონდროციტების) - ქონდრომა, ძვლოვანი ქსოვილის - ოსტეომა, განივზოლიანი კუნთოვანი ქსოვილის - რაბდომიომა, გლუვკუნთოვანი ქსოვილის - ლეიომიომა (სურ. 8-1), ცხიმოვანი ქსოვილის - ლიპომა, ჯირკვლოვანი ეპითელიუმის - ადენომა (სურ. 8-2) და ა.შ. ზოგიერთი სიმსივნის სახელწოდება ემყარება მის მიკროსკოპულ სტრუქტურას. მაგალითად, ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელ ემის კეთილთვისებიანი სიმსივნე არის პაპილომა, რომელიც ხასიათდება

დვრილისებური (პაპილური) სტრუქტურების არსებობით (სურ. 8-3). ზოგჯერ სიმსივნის სახელწოდებას განსაზღვრავს მისი მაკროსკოპული სურათი, მაგალითად, საკვერცხის ცისტადენომა, მსხვილი ნაწლავის პოლიპი (სურ. 8-4) და სხვა.

ავთვისებიანი სიმსივნის სახელწოდება აღინიშნება კეთილთვისებიანი სიმსივნის სახელწოდებაზე სხვადასხვა სუფიქსის დამატებით. მეზენქიმური ქსოვილისაგან განვითარებულ ავთვისებიან სიმსივნეებს ეწოდება სარკომა (ბერძნ. sar - ხორციანი). მეზენქიმური ქსოვილის ტიპის მიხედვით, სიმსივნეები აღინიშნება შემდეგნაირად: ფიბროსარკომა (შემაერთებული ქსოვილის ავთვისებიანი სიმსივნე), ლიმოსარკომა (ცხიმოვანი ქსოვილის ავთვისებიანი სიმსივნე), ლეიომიოსარკომა (გლუვი კუნთოვანი ქსოვილის ავთვისებიანი სიმსივნე), რაბდომიოსარკომა (განივზოლიანი კუნთოვანი ქსოვილის ავთვისებიანი სიმ-

სურ. 8-1. საშვილოსნოს ლეიომიომა. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)





სურ. 8-2. ფარისებრი ჯირკვლის ადენომა. (Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

სივნი) (სურ. 8-5). ეპითელიური ქსოვილის ავთვისებიან სიმსივნეს ეწოდება კარცინომა. ჯირკვლოვანი ეპითელიუმისაგან განვითარებული ავთვისებიანი სიმსივნე არის ადენოკარცინომა (სურ. 8-6), ხოლო ბრტყელი ეპითელიუმის - ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა (ცხრილი 8-1).

ზოგიერთი სიმსივნის სახელწოდება ზემოაღნიშნულ პრინციპს არ ემყარება. მაგალითად, მელანოციტებისაგან განვითარებული კარცინომა არის მელანომა (და არა მელანოკარცინომა). ანალოგიურად, სათესლის ავთვისებიანი სიმსივნის ერთ-ერთ ტიპს ეწოდება სემინომა, ჰეპატოცელულური კარცინომა ხშირად მოიხსენიება, როგორც ჰეპატომა. არსებობს გამოწვევის ფაქტორები, როდესაც სუფიქსი „ომა“ გამოყენებულია არასიმსივნური დაავადებების აღსანიშნავად. ნორ-



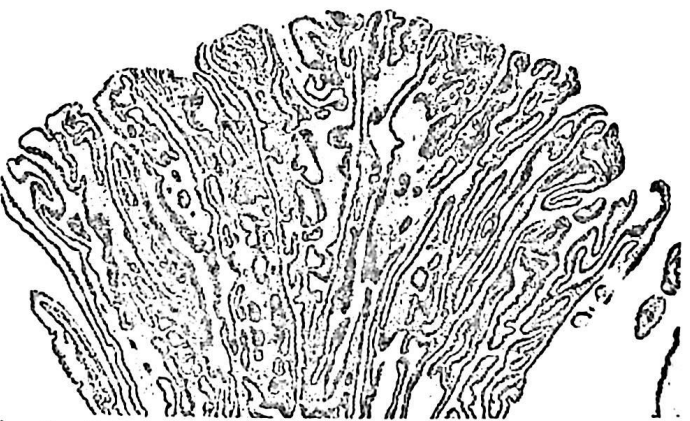
სურ. 8-4. მსხვილი ნაწლავის პოლიპი. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

მალური ქსოვილის ექტოპიას ეწოდება ქორისტომა, მაგალითად, თირკმელზედა ჯირკვლის უჯრედების ექტოპია თირკმლის კაპსულის ქვეშ. ქსოვილის ანომალური დიფერენციაციის შედეგად შეიძლება წარმოიქმნეს დეზორგანიზებული, მაგრამ მომნიშვნელოვანი, სპეციალიზებული ქსოვილის ან უჯრედების მასა, რასაც ჰამარტომა ეწოდება. მაგალითად, ჰამარტომა ფილტვში შეიძლება შეიცავდეს ხრტილის კუნძულებს, სისხლძირებს, ბრონქული ტიპის სტრუქტურებს და ლიმფოიდურ ქსოვილს. ჰამარტომა სრულიად კეთილთვისებიანია.

სიმსივნის ზრდის ბიოლოგია: კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეები

კეთილთვისებიან და ავთვისებიან სიმსივნეებს შორის განსხვავება ემყარება შემდეგ თავისებურებებს: 1. სიმსივნური უჯრედების დიფერენციაციის ხარისხი; 2. სიმსივნური უჯრედების ზრდა; 3. ადგილობრივი ინვაზია; 4. მეტასტაზირება (ცხრილი 8-2).

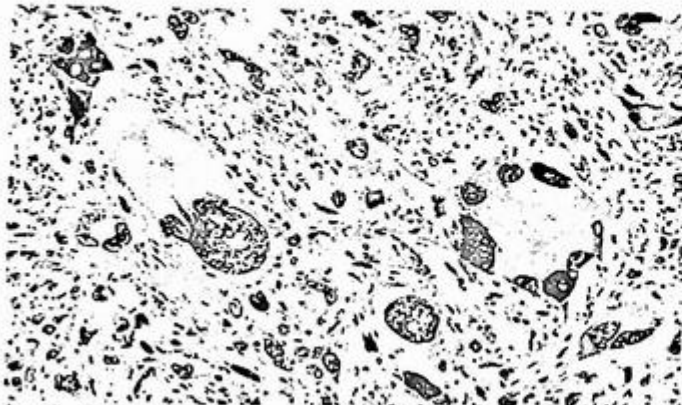
სიმსივნური უჯრედების დიფერენციაციის ხარისხი აღნიშნავს სიმსივნური უჯრედების მსგავ-



სურ. 8-3. მსხვილი ნაწლავის პაპილომა (Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

ცხრილი 8-1. სიმსივნეთა ნომენკლატურა

ქსოვილის სახე	კეთილთვისებიანი	ავთვისებიანი
შედგება ერთი ტიპის პარენქიმული უჯრედებისაგან		
მეზენქიმური წარმოშობის სიმსივნეები		
შემაერთებელი ქსოვილი და მისი ტიპები	ფიბრომა ლიპომა ქონდრომა ოსტეომა	ფიბროსარკომა ლიპოსარკომა ქონდროსარკომა ოსტეოგენური სარკომა
ენდოთელური და მსგავსი ქსოვილები		
სისხლმილები	კემანგიომა	ანგიოსარკომა
ლიმფური მილები	ლიმფანგიომა	ლიმფანგიოსარკომა
სინოვიუმი		სინოვიური სარკომა
მეზოთელიუმი		მეზოთელიომა
თავის ტვინის გარსები	მენინგიომა	ინვაზიური მენინგიომა
სისხლის უჯრედები და მსგავსი უჯრედები		
ემმოპოეზური უჯრედები		ლემკეცია
ლიმფოციტური ქსოვილი		ლიმფომა
კუნთოვანი ქსოვილი		
გლუვი კუნთოვანი ქსოვილი	გლეიომიომა	გლეიომიოსარკომა
განიუხლიანი კუნთოვანი ქსოვილი	რაბდომიომა	რაბდომიოსარკომა
ეპითელური წარმოშობის სიმსივნეები		
მრავალშრიანი ბრტყელი	ბრტყელუჯრედოვანი პაპილომა	ბრტყელუჯრედული ან ეპიდერმოიდული კარცინომა
კანის ბაზალური უჯრედები ან დანამატები		ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა
ჯირკვლოვანი ეპითელიუმი	ადენომა პაპილომა ცისტადენომა	ადენოკარცინომა პაპილური კარცინომა ცისტადენოკარცინომა
სასუნთქი სისტემის ეპითელიუმი	ბრონქის ადენომა	ბრონქოგენული კარცინომა
თირკმლის ეპითელიუმი	თირკმლის ტუბულური ადენომა	თირკმლის კარცინომა
ღვიძლის უჯრედები	ჰეპატოცელულური ადენომა	ჰეპატოცელულური კარცინომა
საშარდუ სისტემის ეპითელიუმი (გარდამავალი)	გარდამავალუჯრედოვანი პაპილომა	გარდამავალუჯრედოვანი კარცინომა
პლაკენტის ეპითელიუმი	ბუშტნამქერი	ქორიოკარცინომა
საიესლის ეპითელიუმი (სასქესო უჯრედები)		სემინომა ემბრიონული კარცინომა
მელანოციტური სიმსივნეები	ხალი	ავთვისებიანი მელანომა
შედგება ერთზე მეტი ტიპის სიმსივნური უჯრედებისაგან (შერეული სიმსივნეები), რომლებიც წარმოქმნილია ერთი ჩანასახოვანი უჯრედისაგან		
სანერწყვე ჯირკვლები	პლეომორფული ადენომა (შერეული სიმსივნეები)	ავთვისებიანი შერეული სიმსივნე
თირკმლის ჩანასახი		Wilms-ის სიმსივნე
შედგება ერთზე მეტი ტიპის სიმსივნური უჯრედებისაგან, რომლებიც წარმოქმნილია ერთზე მეტი ჩანასახოვანი უჯრედისაგან (ტერატოგენული სიმსივნეები)		
გონადების ან ემბრიონული ნარჩენების ტოტიპოტენტური უჯრედები	მწიფე ტერატომა, დერმოიდული ცისტა	უმწიფარი ტერატომა, ტერატოკარცინომა



სურ. 8-5. რაბდომიოსარკომა ბირთვების გამოხატული პოლიმორფიზმით, გიგანტური სიმსივნური უჯრედებით. (Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)



სურ. 8-6. მსხვილი ნაწლავის ადენოკარცინომა. (Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

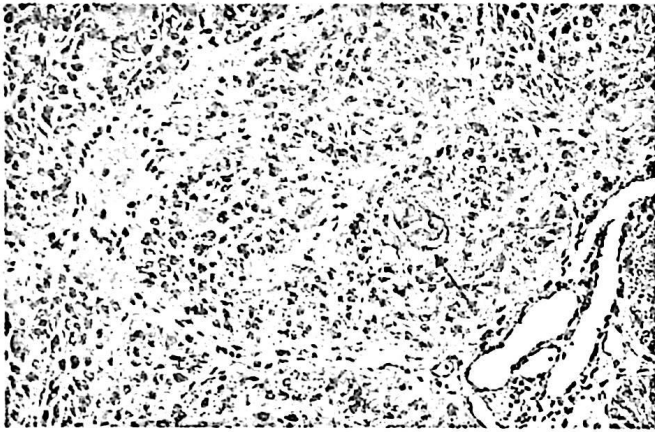
სების ხარისხს იმ ორგანოს პარენქიმულ უჯრედებთან, რომელშიც ეს სიმსივნე განვითარდა. კეთილთვისებიანი სიმსივნეების, მაგალითად, ლეიომიომის დროს უჯრედები იმდენად ჰგავს ნორმალურ კუნთოვან უჯრედებს, რომ მიკროსკოპულად ცალკეული სიმსივნური უჯრედი ნორმალურისაგან არ განსხვავდება. სიმსივნურ ბუნებაზე მიუთითებს მხოლოდ ამ უჯრედთა მიერ კვანძოვანი მასის წარმოქმნა. შესაბამისი ქსოვილის მომნიშებულ პარენქიმულ უჯრედებთან მსგავსების ხარისხის მიხედვით, ავთვისებიანი სიმსივნეები იყოფა მალაღიფერენციურებულ (სურ. 8-7), ზომიერად დიფერენციურებულ, დაბალდიფერენციურებულ და არადიფერენციურებულ (ანაპლაზიურ) ტიპებად. ანაპლაზია ნიშნავს დიფერენციაციის არარსებობას (ბერძნ. an, ana - უარყოფითი ნაწილაკი).

სიმსივნური უჯრედები ხასიათდება შემდეგი მორფოლოგიური ცვლილებებით: 1. პოლიმორ-

ფიზმი. უჯრედები და მათი ბირთვები ხასიათდება პოლიმორფულობით, ანუ ცვალებადი ზომით და ფორმით. ზოგჯერ უჯრედთა ზომა, ნორმასთან შედარებით მომატებულია (მაგალითად, ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა), ზოგჯერ კი მცირე ზომისაა (მაგალითად, ნეირობლასტომა); 2. ბირთვის ანომალია. ბირთვები შეიცავს ჭარბი რაოდენობით დნმ-ს, რის გამოც პემატოქსილინით იღებება მუქად (ანუ ჰიპერქრომულია). ბირთვების ზომის მომატების შედეგად ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსი გაზრდილია და უახლოვდება 1:1-ს, ნორმალური 1:4 და 1:6-ის ნაცვლად. ბირთვის ფორმა ცვალებადია, ხშირად აღინიშნება არასწორი კონტურები. ქრომატინი განაწილებულია უხეში ბელტების სახით, როგორც წესი, ბირთვის გარსის გასწვრივ. აღინიშნება დიდი ზომის ერთი ან რამდენიმე ბირთვაკი; 3. მიტოზის ფიგურები.

ცხრილი. 8-2. კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების დიფერენციაცია

მახასიათებლები	კეთილთვისებიანი	ავთვისებიანი
დიფერენციაცია/ანაპლაზია	მაღალდიფერენციურებული; სტრუქტურა ტიპურია იმ ქსოვილისათვის, რომელშიც სიმსივნე განვითარდა	დაბალდიფერენციურებული, ზოგჯერ ანაპლაზიით, სტრუქტურა ხშირად ატიპურია
ზრდის სინქარე	ხშირად ნელი, შეიძლება განიცადოს რეგრესია, მიტოზური ფიგურები იშვიათი და ნორმალურია	ნელი ან სწრაფი, დიდი რაოდენობით პათოლოგიური მიტოზური ფიგურები
ადგილობრივი ინვაზია	კარგად შემოსაზღვრულია, ინვაზია და ინფილტრაცია არ ახასიათებს	ადგილობრივი ინვაზია და ინფილტრაცია ნორმალურ ქსოვილებში
მეტასტაზირება	არ ახასიათებს	დამახასიათებელია

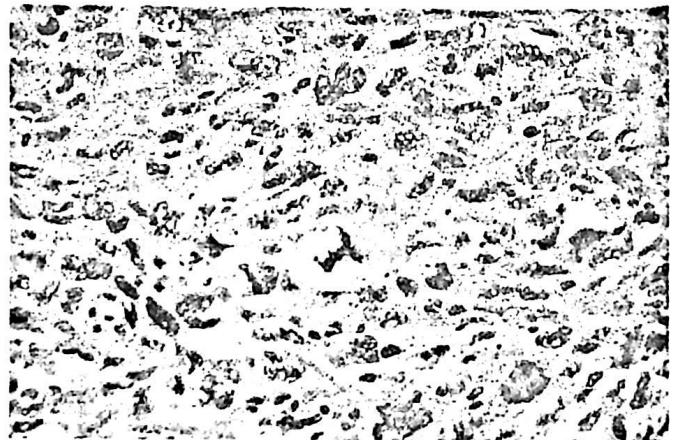


სურ. 8-7. კანის მალაღლიფერენცირებული ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა. ისრით ნაჩვენებია რქოვანა მარგალიტი (დამახასიათებელია გარქავებისათვის). (Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

კეთილთვისებიანი და მალაღლიფერენცირებული ავთვისებიანი სიმსივნეებისაგან განსხვავებით, დაბალდიფერენცირებულ სიმსივნეებში ვლინდება დიდი რაოდენობით მიტოზის ფიგურები. თუმცა, მიტოზის ფიგურების არსებობა აუცილებლად არ მიუთითებს სიმსივნის არსებობაზე ან ავთვისებიან პროცესზე. მაგალითად, ძვლის ტვინში ნორმაში ვლინდება დიდი რაოდენობით მიტოზის ფიგურები, რომელთა რაოდენობა კიდევ უფრო იზრდება არასიმსივნური პროცესების, მაგალითად, ჰიპერპლაზიების დროს. სიმსივნის ავთვისებიანობის განსაზღვრისათვის მნიშვნელოვანია ანომალური (პათოლოგიური) მიტოზის ფიგურების გამოვლენა; 4. **პოლარობის დარღვევა**. სიმსივნური უჯრედების ორიენტაცია დარღვეულია (ნორმალური პოლარობის დაკარგვა). სიმსივნური უჯრედების ჯგუფები იზრდება დეზორგანიზებული სახით. მაგალითად, ნორმალურ მრავალშრიან ბრტყელ ეპითელიუმში უჯრედები განლაგებულია ბაზალური მემბრანის ვერტიკალურად (ე.წ. ვერტიკალური; ანიზომორფულობა), რაც ბრტყელუჯრედოვან სიმსივნეებში დაკარგულია; 5. **სხვა ცვლილებები**. შეიძლება გამოვლინდეს გიგანტური სიმსივნური უჯრედები, რომლებიც შეიცავს დიდი ზომის ერთ პოლიმორფულ ბირთვს, ზოგჯერ კი 2 ან მეტ ბირთვს. უცხო სხეულის ან Langhans-ის გიგანტური მრავალბირთვიანი უჯრედებისაგან განსხვავებით (წარმოიქმნება მაკროფაგების მიერ), გიგანტური სიმსივნური უჯრედების ბირთვები ჰიპერქრომული და დიდი ზომისაა (სურ. 8-8). ხშირად ავთვისებიანი სიმსივნეები შეიცავს იმედიური ნეკროზის უბნებს.

სიმსივნური უჯრედების ზრდის სიჩქარეს განსაზღვრავს სამი ფაქტორი: 1. **სიმსივნური უჯრედების გაორმაგების დრო**. სიმსივნეთა უმრავლესობაში უჯრედული ციკლის რეგულაცია დარღვეულია, რის შედეგადაც უჯრედული ციკლის დაწყება გაადვილებულია. თუმცა, უჯრედული ციკლის დრო სიმსივნურ უჯრედებში იგივე ან მეტია, რაც ნორმალურ უჯრედებში, ანუ სიმსივნური უჯრედების უჯრედული ციკლის დრო შემცირებული არ არის; 2. **სიმსივნური უჯრედების ზრდის ფრაქცია**. მოპროლიფერაციე უჯრედების რაოდენობას სიმსივნური უჯრედების საერთო პოპულაციაში ზრდის ფრაქცია ეწოდება. კლინიკური და ექსპერიმენტული გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ უჯრედთა პროლიფერაცია იწყება სიმსივნის ზრდის ადრეულ, სუბმიკროსკოპულ ფაზაში. სიმსივნის შემდგომი ზრდისას უჯრედთა უმრავლესობა გადადის G₀-დან G₁ ფაზაში, ანუ სიმსივნის კლინიკურად გამოვლინებისას უჯრედთა უმრავლესობა რეპლიკაციას აღარ განიცდის. სწრაფად მზარდ სიმსივნეებშიც კი ზრდის ფრაქცია შეადგენს 20% ან ნაკლებს. სიმსივნური უჯრედების ზრდის ფრაქცია განსაზღვრავს სიმსივნის მგრძობელობას ქიმიოთერაპიისადმი. ანტისიმსივნური მედიკამენტების უმრავლესობა მოქმედებს გაყოფად უჯრედებზე, ამიტომ სიმსივნე, რომელშიც მოპროლიფერაციე უჯრედების რაოდენობა 5%-ია, ნელა იზრდება, მაგრამ ამ მედიკამენტებისადმი შედარებით რეფრაქტერულია. დიდი რაოდენობით მოპროლიფერაციე უჯრედების შემცველი აგრესიული სიმსივნეები (მაგალითად, ლიმფომები) ქიმიოთერაპიისადმი უფრო მგრძობიარეა; 3. **თანაფარდობა უჯრედთა წარმოქმნასა და სიკვდილს შორის** განსაზღვრავს

სურ. 8-8. ანაპლაზიური სიმსივნე. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)



სიმსივნის ზრდის სიჩქარეს. მაღალი ზრდის ფრაქციის მქონე სიმსივნეებში უჯრედთა წარმოქმნა ჭარბობს მათ სიკვდილს. მაგალითად, ლეიკემიები და ლიმფომები ხასიათდება ზრდის მაღალი ფრაქციით, ამიტომ მათი კლინიკური მიმდინარეობაც სწრაფია. მსხვილი ნაწლავის და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეები ხასიათდება დაბალი ზრდის ფრაქციით, ამიტომ მათი კლინიკური მიმდინარეობა უფრო დაყოვნებულია. სავარაუდოა, რომ სწრაფად მზარდ სიმსივნეებში უჯრედთა ცვლა უფრო ინტენსიურია, რაც გულისხმობს, რომ პროლიფერაციის სიჩქარე ჭარბობს აპოპტოზის სიჩქარეს.

სიმსივნის ზრდის სიჩქარე, როგორც წესი, კორელაციაშია მისი დიფერენციაციის ხარისხთან, ანუ ავთვისებიანი სიმსივნეების ზრდის სიჩქარე უფრო მაღალია, კეთილთვისებიან სიმსივნეებთან შედარებით. თუმცა, არსებობს გამოწვევებიც. ზოგიერთი კეთილთვისებიანი სიმსივნე ხასიათდება უფრო სწრაფი ზრდით (მაგალითად, ძვლის გიგანტურუჯრედოვანი სიმსივნე). გარდა ამისა, როგორც კეთილთვისებიანი, ისე ავთვისებიანი სიმსივნეების ზრდის სიჩქარე დროში მუდმივი არ არის. სხვადასხვა ფაქტორი (ჰორმონული სტიმულაცია, სისხლმომარაგება და სხვა) გავლენას ახდენს სიმსივნის ზრდაზე. მაგალითად, საშვილოსნოს ლეიომიომის ზრდა დამოკიდებულია ჰორმონულ სტიმულაციაზე. ორსულობის დროს მისი ზომა სწრაფად მატულობს, მენოპაუზაში კი ხშირად განიცდის ატროფიას და ზოგჯერ კალციფიკაციას.

სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები. კლინიკურად გამოვლინებად სიმსივნეში სიმსივნური უჯრედების რაოდენობა უნდა შეადგენდეს 10^6 -ს მაინც. სიმსივნის კლინიკურ გამოვლინებას საშუალოდ სჭირდება რამდენიმე თვიდან წლამდე. კლინიკურად გამოვლინებადი სიმსივნე შეიცავს უჯრედთა პეტეროგენულ პოპულაციას, რომელიც წარმოიქმნება გენეტიკურად შეცვლილი ერთი უჯრედის კლონური პროლიფერაციის შედეგად, ანუ ყოველი სიმსივნე მონოკლონურია. დღეისათვის სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები, ანუ სიმსივნის გამომწვევი უჯრედები (T-IC - tumor-initiating cells) გამოვლენილია სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებში, ასევე, მწვავე და ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემიების დროს. არსებობს მოსაზრება, რომ მეტასტაზი ვითარდება ხდება მხოლოდ ღეროვანი უჯრედის მოხვედრისას ცირკულაციაში. არსებობს თუ არა სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები ყველა სიმსივნეში, უცნობია.

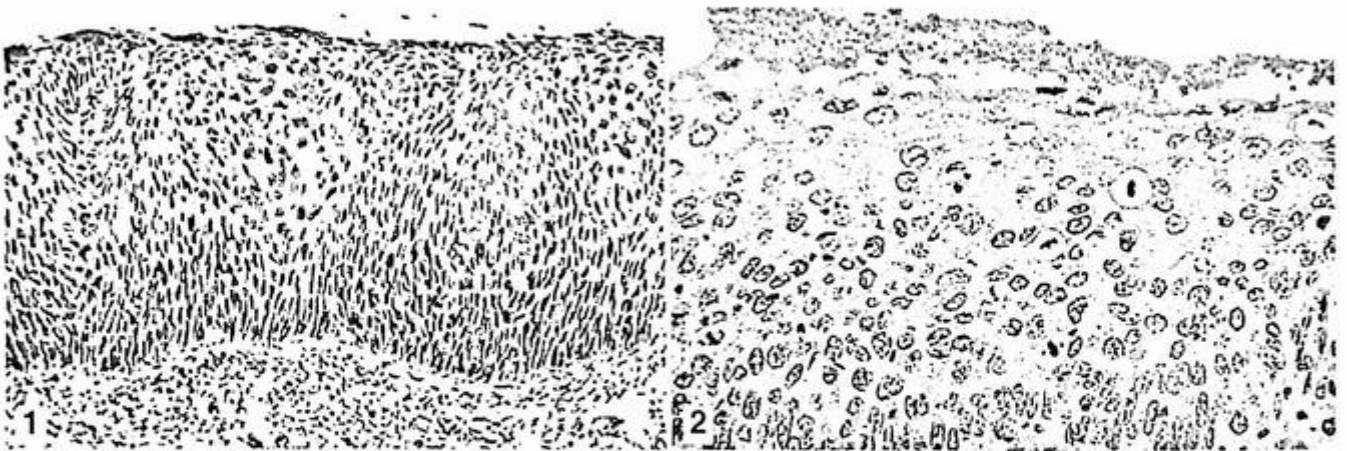
ადგილობრივი ინვაზია. კეთილთვისებიანი სიმსივნეები ადგილობრივი ინვაზიით არ ხასიათდება. ისინი, როგორც წესი, გარემოცულია შე-

მაერთებელი ქსოვილით, რომელსაც ფიბროზული კაპსულა ეწოდება. კეთილთვისებიანი სიმსივნეები მოძრავი და პალპირებადია, მათი ქირურგიული მოცილებაც ადვილია. ზოგიერთი კეთილთვისებიან სიმსივნეს (მაგალითად, ჰემანგიომა) არ გააჩნია კაპსულა და შეიძლება გავრცელდეს ადგილობრივად. ავთვისებიანი სიმსივნის ზრდას თან ახლავს გარემომცველი ქსოვილების პროგრესული ინფილტრაცია, ინვაზია და დესტრუქცია. როგორც წესი, ავთვისებიანი სიმსივნეები ცუდადაა შემოსაზღვრული. ზოგიერთი ნელა მზარდი ავთვისებიანი სიმსივნის დროს მაკროსკოპულად აღინიშნება ფიბროზული კაპსულა, მაგრამ მიკროსკოპული გამოკვლევისას ვლინდება მისი სიმსივნური უჯრედებით ინფილტრაცია. ავთვისებიანი სიმსივნეების უმრავლესობას გააჩნია ორგანოს კედელში პენეტრაციის (მელანეის) უნარი, რაც ართულებს ქირურგიულ ჩარევას.

ეპითელური ქსოვილის ავთვისებიან სიმსივნეებს პრეინვაზიურ სტადიაზე ეწოდება ადგილის კიბო, ანუ კარცინომა in situ. იგი ძირითადად ვითარდება საშვილოსნოს ყელში, სარძევე ჯირკვალში, კანში და სხვა. In situ სიმსივნეების დროს აღინიშნება ავთვისებიანი სიმსივნეების ციტოლოგიური ნიშნები, ბაზალურ მემბრანაში ინვაზიის გარეშე. მკურნალობის გარეშე, ისინი თანდათან განიცდის ბაზალურ მემბრანაში პენეტრაციას და სუბეპითელურ სტრომაში ინვაზიას (სურ. 8-9).

მეტასტაზირება. მეტასტაზი წარმოადგენს სიმსივნური ქსოვილის იმპლანტს, რომელიც ვრცელდება სიმსივნის ძირითადი (პირველადი) კერიდან სხვა ორგანოებში. კეთილთვისებიანი სიმსივნეები მეტასტაზირებას არ განიცდის. ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს ადგილობრივი ინვაზია განაპირობებს სისხლმილებში, ლიმფურ მილებში, სხეულის ღრუებში სიმსივნური უჯრედების პენეტრაციას და გავრცელებას. ყველა ავთვისებიანი სიმსივნე განიცდის მეტასტაზირებას. გამონაკლისებია: ცნს-ის გლიური უჯრედების ავთვისებიანი სიმსივნე, ანუ გლიომა და კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა, რომლებიც ხასიათდება მხოლოდ ადგილობრივი ინვაზიით და იშვიათად მეტასტაზირებს. მეტასტაზირებული სიმსივნეების მკურნალობა, როგორც წესი, არაეფექტურია.

მეტასტაზირების გზები. სიმსივნის მეტასტაზირების გზებია: 1. **სხეულის ღრუებში და ზედაპირებზე პირდაპირი გავრცელება** ყველაზე ხშირია პერიტონეუმის ღრუში, ასევე, შეიძლება აღინიშნოს პლევრის, პერიკარდიუმის, სუბარაქნოიდულ და სახსრის ღრუებში. მეტასტა-



სურ. 8-9. 1. კარცინომა in situ, ბაზალური მემბრანა ინტაქტურია; 2. იმავე შემთხვევის სხვა უბანი დიდ გადიდებაზე. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

ზირების ეს გზა დამახასიათებელია საკვერცხეების, ასევე, აპენდიქსის კარცინომებისათვის. ზოგჯერ აპენდიქსის ლორწოს მასეკრეტული კარცინომების დროს პერიტონეუმის ზედაპირი დაფარულია ჟელატინისებური მასით, რასაც პერიტონეუმის ფსევდომიქსომა ეწოდება; 2. **ლიმფოგენური მეტასტაზირება** უპირატესად დამახასიათებელია კარცინომებისათვის, შედარებით იშვიათად სარკომებისათვის. თუმცა, ასეთი დაყოფა პირობითია, რადგან ლიმფურ და სისხლმილებს შორის არსებობს მრავალი კოლატერალი. სიმსივნის ლიმფოგენური გავრცელების შედეგად მეტასტაზი ვითარდება რეგიონულ ლიმფურ კვანძებში; 3. **პემატოგენური გავრცელება** ტიპურია სარკომებისათვის, მაგრამ შეიძლება აღინიშნოს კარცინომების დროსაც. სიმსივნის პემატოგენური დისემინაცია ვენების საშუალებით ყველაზე ხშირია ლეიძლში და ფილტვებში (სურ. 8-10); 4. სიმსივნური უჯრედების პირდაპირი გავრცელება, მაგალითად, ქირურგიული ინსტრუმენტების საშუალებით, მხოლოდ თეორიულად შეიძლება მოხდეს.

სიმსივნეების დროს რეგიონული ლიმფური კვანძების გადიდება შეიძლება გამოწვეული იყოს: 1. სიმსივნური უჯრედების გავრცელებით; 2. რეაქციული ლიმფოციტური ჰიპერპლაზიით.

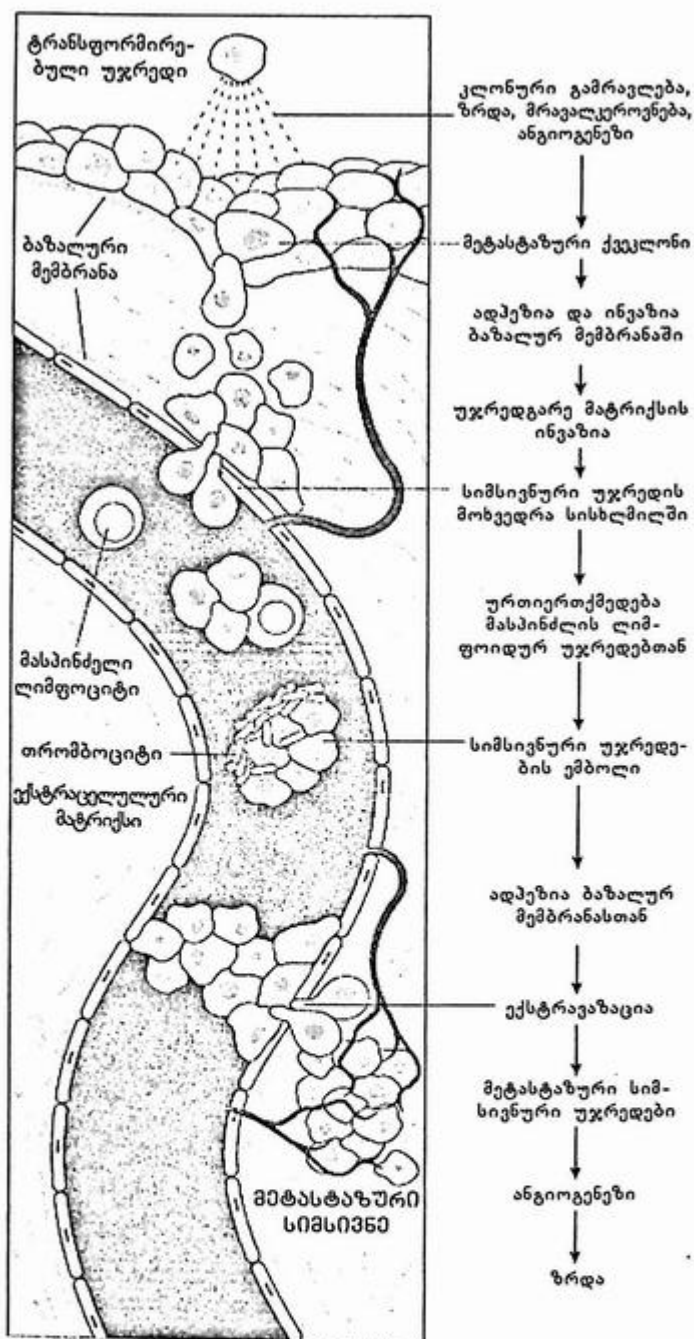
სიმსივნეთა ეპიდემიოლოგია

სიმსივნეთა გავრცელება. თითოეული ინდივიდისათვის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარების ალბათობა გამოიხატება ამ სიმსივნის გავრცელებით და სიკვდილიანობის მაჩვენებლით შესაბამისი ქვეყნის მოსახლეობაში. 2003 წელს

ავთვისებიანი სიმსივნეებით სიკვდილიანობამ მიაღწია 55 6000-ს, რაც საერთო სიკვდილიანობის 23%-ია. ამ მონაცემებში არ შედის კანის არამელანომური სიმსივნეების 1 მილიონი და in situ კარცინომების 100 000 შემთხვევა.

მამაკაცებში ყველაზე ხშირია პროსტატის, ფილტვის, მსხვილი და სწორი ნაწლავის სიმსივნეები. ქალებში ყველაზე ხშირია სარძევე ჯირკვლის, ფილტვის, მსხვილი და სწორი ნაწლავის სიმსივნეები. უკანასკნელი 50 წლის განმავლობაში სიმსივნეებით სიკვდილიანობის მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად გაიზარდა მამაკაცებში და მსუბუქად შემცირდა ქალებში. მამაკაცებში ეს გამოწვეულია ფილტვის სიმსივნეების სიხშირის გაზრდით, ქალებში კი საშვილოსნოს, ლეიძლის, კუჭის, საშვილოსნოს ყელის სიმსივნეების სიხშირის შემცირებით. ფილტვის სიმსივნეების სიხშირე გაიზარდა ორივე სქესში. ქალებში სარძევე ჯირკვლის კარცინომა 2.5-ჯერ უფრო ხშირად ვითარდება, ვიდრე ფილტვის სიმსივნეები.

გეოგრაფიული და გარემო ფაქტორები. სხვადასხვა ქვეყანაში ავთვისებიანი სიმსივნეების გავრცელება და სიკვდილიანობის მაჩვენებელი განსხვავებულია. მაგალითად, კუჭის კარცინომით სიკვდილიანობა როგორც ქალებში, ისე მამაკაცებში 7-8-ჯერ მაღალია იაპონიაში, ვიდრე ამერიკის შეერთებულ შტატებში. ფილტვის სიმსივნეებით სიკვდილიანობა, პირიქით, ორჯერ მაღალია ამერიკის შეერთებულ შტატებში, ვიდრე იაპონიაში. კანის ავთვისებიანი სიმსივნეებით სიკვდილიანობა ექვსჯერ უფრო ხშირია ახალ ზელანდიაში, ვიდრე ისლანდიაში



სურ. 8-10. სიმსივნის პემატოგენური მეტასტაზირება. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

და სხვა. მრავალი ქიმიური ნივთიერება ქმნის პროფესიულ რისკს, მაგალითად, აზბესტი, ვინილქლორიდი, 2-ნაფთილამინი და სხვა. რისკი შეიძლება არსებობდეს ცხოვრების წესთან დაკავშირებით. მაგალითად, 25%-ზე მეტი ქარბი ნონის მქონე ინდივიდებში აღინიშნება ავთვისებიანი სიმსივნეებით უფრო მაღალი სიკვდი-

ლიანობა, ვიდრე ნორმალური ნონის მქონე პირებში. ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება ზრდის პირ-ხახის (ტუჩების გარდა), ხორხის და საყლაპავის, ლვიძლის კარცინომის რისკს. თამბაქოს მოწვევას დიდი მნიშვნელობა აქვს პირის ღრუს, ხახის, ხორხის, საყლაპავის, პანკრეასის და შარდის ბუშტის ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებაში. მოწვევა იწვევს ფილტვის ავთვისებიან სიმსივნეთა 90%-ს. ალკოჰოლის და თამბაქოს მოხმარება ერთად ზრდის სასუნთქი და საჭმლის მომნელებელი სისტემის ზედა ნაწილის ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარების რისკს.

ასაკი. სიმსივნეთა უმრავლესობა ვითარდება სიცოცხლის ბოლო წლებში (55 წლის ან უფროს ასაკში). ავთვისებიანი სიმსივნეებით სიკვდილიანობა მაღალია 40-79 წლის ქალებში და 60-79 წლის მამაკაცებში. თითოეულ ასაკობრივ ჯგუფში აღინიშნება წინასწარგანწყობა გარკვეული სიმსივნეებისადმი.

სიმსივნისადმი გენეტიკური მიდრეკილება შეიძლება დაიყოს სამ ტიპად: 1. აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრული სიმსივნის სინდრომების დროს ერთი მუტანტი გენის მემკვიდრული გადაცემა ხდება აუტოსომურ-დომინანტური გზით. მაგალითად, Li-Fraumeni-ის სინდრომის დროს აღინიშნება p53 გენის მუტაცია და მრავლობითი ეპითელური სიმსივნეები; 2. დმ-ის დეფექტური რეპარაციის სინდრომების უმრავლესობა გადაეცემა აუტოსომურ-რეცესიული გზით, მაგალითად, პიგმენტური ქსეროდერმა, ატაქსია-ტელეანგიექტაზია; 3. ოჯახური სიმსივნეები. სპორადული სიმსივნეების უმრავლესობა შეიძლება განვითარდეს ოჯახური ფორმით. მაგალითად, მსხვილი ნაწლავის, სარძევე ჯირკვლის, საკვერცხის, თავის ტვინის სიმსივნეები. ოჯახური სიმსივნეები ვლინდება ადრეულ ასაკში და ხშირად ბილატერალური ან მრავლობითია.

არამემკვიდრული მდგომარეობები. სიმსივნის განვითარების რისკი იზრდება ზოგიერთი არამემკვიდრული დაავადების დროს: 1. ქრონიკული ანთება. მაგალითად, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ქრონიკული ანთებითი დაავადებების (წყლულოვანი კოლიტი, ვირუსული ჰეპატიტი) დროს იზრდება სიმსივნეების განვითარების რისკი; 2. სიმსივნისწინარე მდგომარეობები. არასიმსივნური პროცესები, როგორცაა ქრონიკული ატროფიული გასტრიტი, ქრონიკული წყლულოვანი კოლიტი, პირის ღრუს ლეიკოპლაკია ხასიათდება სიმსივნის რისკის გაზრდით, რის გამოც მათ სიმსივნისწინარე მდგომარეობები ეწოდება.

კანცეროგენეზის მოლეკულური საფუძვლები

უჯრედის ავთვისებიანობა განისაზღვრება შემდეგი ცვლილებებით:

1. სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაცია. გენებს, რომლებიც განაპირობებენ სიმსივნური უჯრედების ავტონომიურ ზრდას, *ონკოგენები*, მათ ნორმალურ ვარიანტებს კი *პროტოონკოგენები* ეწოდება. ნორმაში პროტოონკოგენები წარმოადგენს უჯრედის პროლიფერაციის და დიფერენციაციის ფიზიოლოგიურ რეგულატორებს, მათი *ონკოგენებად* ტრანსფორმაციის შემდეგ კი უჯრედის გამრავლება მიმდინარეობს მიტოგენური სიგნალის გარეშე. *ონკოგენების* მიერ კოდირებულ ცილებს *ონკოპროტეინები* ეწოდება. *ონკოგენებს* მიეკუთვნება: RAS, MYC, RET და სხვა.

2. ზრდის მაინჰიბირებელი სიგნალებისადმი რეზისტენტობა. ნორმაში უჯრედთა ზრდის რეგულაცია ხდება სპეციფიკური გენების საშუალებით, რომელთაც *სიმსივნის სუპრესორი გენები* ეწოდება. მათ მიეკუთვნება: Rb, p53, PTEN და სხვა. სიმსივნის სუპრესორი გენების ძირითადი ფუნქციაა მუტანტი უჯრედის აპოპტოზი. შესაბამისად, ამ გენების მუტაციის დროს მუტანტი უჯრედი განიცდის მუდმივ პროლიფერაციას და არ მასუხობს ზრდის მაინჰიბირებელ სიგნალებს (მაგალითად, TGF-β).

3. აპოპტოზისაგან გასხლტომა. სიმსივნე შეიძლება განვითარდეს აპოპტოზის მარეგულირებელი გენების მუტაციის შედეგად. სიმსივნურ უჯრედებში ვლინდება აპოპტოზში მონაწილე ცილები: Bcl-2, BAX და სხვა. Bcl-2 წარმოადგენს ანტი-აპოპტოზურ, BAX კი პრო-აპოპტოზურ ცილას. Bcl-2-ის მოქმედებას არეგულირებს p53 ცილა. სიმსივნური უჯრედები აპოპტოზისადმი რეზისტენტულია, რაც ხშირად გამოწვეულია p53 გენის ინაქტივაციით.

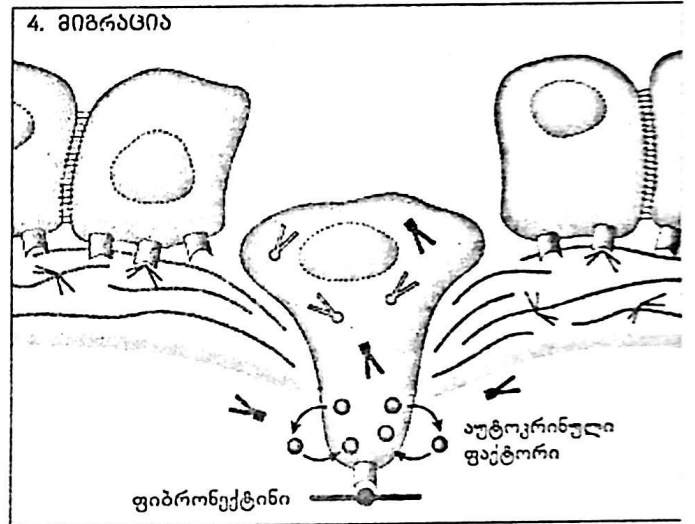
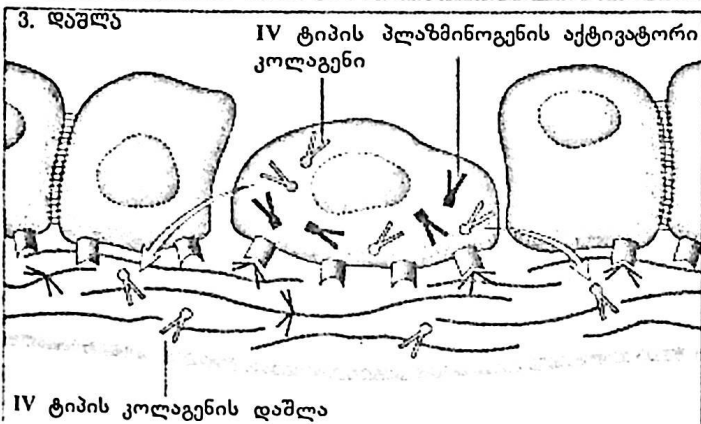
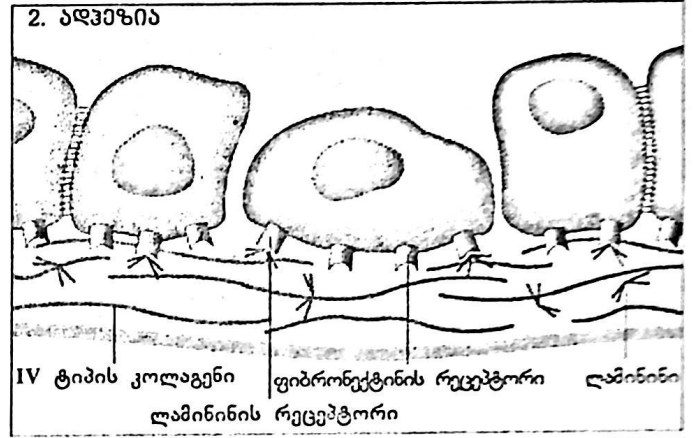
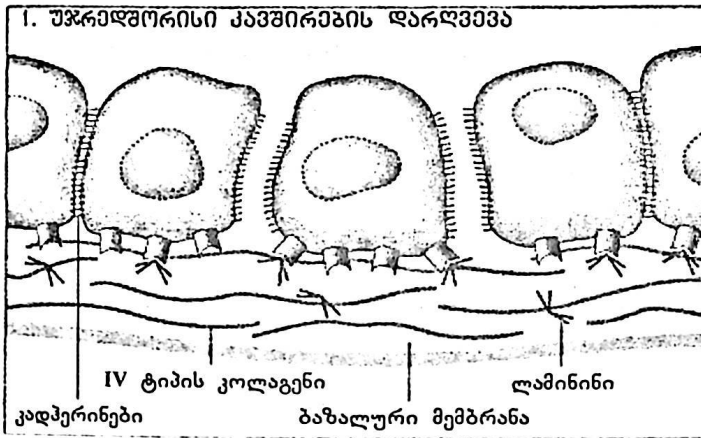
4. დმ-ის რეპარაციის დეფექტები შეიძლება იყოს თანდაყოლილი და შეძენილი. რეპარაციის თანდაყოლილი დეფექტები იწვევს ე.წ. გენომის არასტაბილურობის სინდრომების, შეძენილი დეფექტები კი სპორადული სიმსივნეების განვითარებას. არჩევნ დმ-ის რეპარაციის დეფექტების სამ ტიპს: ა) *შეცდომების რეპარაციის დეფექტი* საფუძვლად უდევს მემკვიდრული არაპოლიპოზური სიმსივნის სინდრომი (HNPCC - hereditary nonpolyposis cancer syndrome); ბ) *ნუკლეოტიდების ამოჭრით რეპარაციის დეფექტი* საფუძვლად უდევს პიგმენტურ ქსეროდერ-

მას, რომელიც ხასიათდება კანის ავთვისებიანი სიმსივნეების რისკის გაზრდით მზის ულტრა-იისფერი სხივების ზემოქმედებისას; გ) *რეკომბინაციული რეპარაციის (ჰომოლოგიური რეკომბინაციის) დეფექტით გამოწვეულ მემკვიდრულ დაავადებებს* მიეკუთვნება აუტოსომურ-რეცესიული ავადმყოფობები: ატაქსია-ტელეანგიექტაზია, Bloom-ის სინდრომი, Fanconi-ის ანემია, რომლებიც ხასიათდება ზემოგარდასრულებით დმ-ის დამაზიანებელი აგენტებისადმი.

5. განუსაზღვრელი პროლიფერაციის უნარი. ნორმალური უჯრედების გაყოფის უნარი შეზღუდულია. ეს განპირობებულია უჯრედის თითოეული გაყოფის დროს ქრომოსომის ბოლოებში სპეციალური სტრუქტურების, ე.წ. ტელომერების დამოკლებით, რაც იწვევს p53-ის აქტივაციას და პროლიფერაციის შეფერხებას ან აპოპტოზს. ტელომერების დამოკლებას აფერხებს ენზიმი ტელომერაზა. ეს ენზიმი არ ვლინდება სომატური უჯრედების უმრავლესობაში, რაც ნიშნავს იმას, რომ ნორმაში ტელომერაზის დაკარგვა ასოცირებულია უჯრედის რეპლიკაციის უნარის დაკარგვასთან. სიმსივნურ უჯრედებში ისევ იწყება ტელომერაზას რეაქტივაცია. ტელომერაზა გამოვლენილია სიმსივნეთა 90%-ში.

6. ანგიოგენეზის უნარი. სიმსივნის ზრდა და მეტასტაზირება მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული ანგიოგენეზის ხარისხზე. სიმსივნურ უჯრედებში სინთეზდება ფაქტორები, რომლებიც განაპირობებენ ახალი კაპილარების წარმოქმნას. მათგან ყველაზე მნიშვნელოვანია სისხმილების ენდოთელური ზრდის ფაქტორი (VEGF - vascular endothelial growth factor) და ფუძე ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორის (bFGF) ოჯახი. სიმსივნურ უჯრედებში წარმოიქმნება ანტიანგიოგენური მოლეკულებიც: ანგიოსტატინი, ენდოსტატინი, ტუმსტატინი.

7. ინვაზიის და მეტასტაზირების უნარი. ინვაზია და მეტასტაზირება ავთვისებიანი სიმსივნეების ბიოლოგიური კრიტერიუმებია. მეტასტაზირების პროცესი შეიძლება დაიყოს ორ ფაზად: 1. *უჯრედგარე მატრიქსის ინვაზია* მოიცავს შემდეგ ეტაპებს: სიმსივნური უჯრედების დაცილება ერთმანეთისაგან, რაც გამოწვეულია ადჰეზიის მოლეკულების ექსპრესიის შემცირებით; სიმსივნური უჯრედების ადჰეზია უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტებთან, რაც გაშუალებულია სიმსივნური უჯრედების ზედაპირზე არსებული ინტეგრინებით და უჯრედ-



სურ. 8-11. სიმსივნური უჯრედების ბაზალურ მემბრანაში ინვაზიის მექანიზმი. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

გარე მატრიქსის კომპონენტების (ფიბრონექტინი, ლამინინი, კოლაგენი) ურთიერთდაკავშირებით; უჯრედგარე მატრიქსის დაშლა სიმსივნური უჯრედების მიერ გამოყოფილი პროტეოლიზური ენზიმების (სერინპროტეაზები, ცისტეინპროტეაზები, მეტალოპროტეინაზები) საშუალებით; სიმსივნური უჯრედების მიგრაცია (სურ. 8-11), რაც გაშუალებულია ციტოკინებით (ე.წ. აუტოკრინული მოძრაობის ფაქტორი); 2. სიმსივნური უჯრედებით სისხლმიღების დისემინაცია და სიმსივნური უჯრედების განსახლება. ცირკულაციაში გამოვლენილია სიმსივნური უჯრედების, ასევე, სიმსივნური და სისხლის უჯრედების (უპირატესად თრომბოციტების) ჯგუფები. შემდეგ ხდება სიმსივნური უჯრედების ადჰეზია ენდოთელიუმზე და შეღწევა ბაზალურ მემბრანაში. სხვადასხვა სიმსივნე ხასიათდება სხვადასხვა ორგანოში შერჩევითი მეტასტაზირებით. მაგალითად, პროსტატის კარცინომა უპირატესად მეტასტაზირდება ძვლებში.

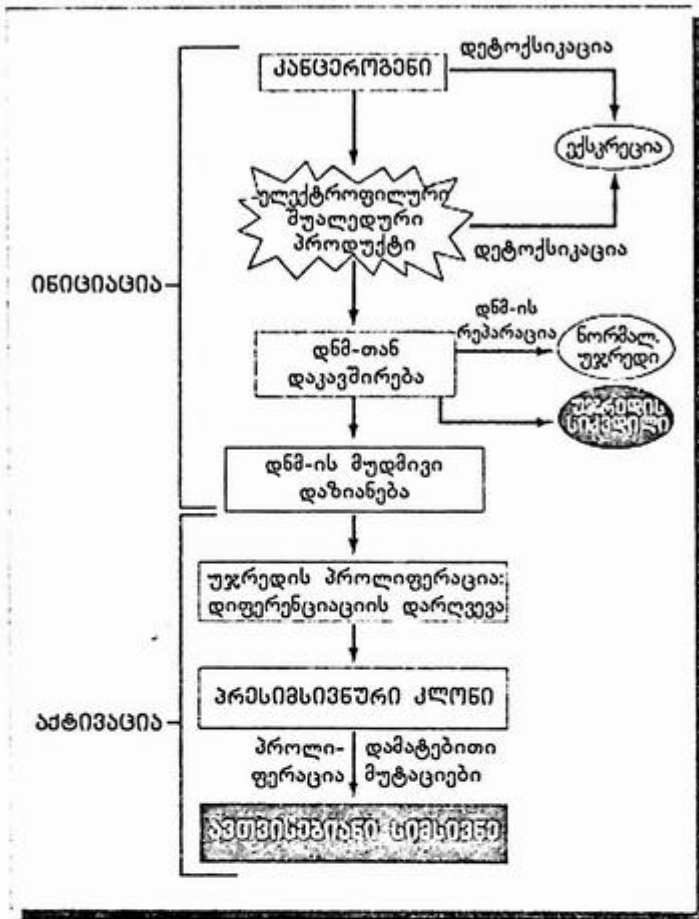
კანცეროგენული აგენტები

კანცეროგენული (სიმსივნის გამომწვევი) აგენტებია: 1. ქიმიური ნივთიერებები, ანუ ქიმიური კანცეროგენები; 2. გამოსხივება; 3. მიკროორგანიზმები.

ქიმიური კანცეროგენები. ქიმიური ნივთიერებები, რომლებიც იწვევენ კანცეროგენების ინიციაციას, შეიძლება როგორც ბუნებრივ, ისე სინთეზური პროდუქტები. ისინი იყოფა ორ ჯგუფად: 1. პირდაპირ მოქმედი ნივთიერებები, რომლებიც კანცეროგენული ეფექტის განხორციელებისათვის არ საჭიროებს ქიმიურ ტრანსფორმაციას; 2. არაპირდაპირ მოქმედი ნივთიერებები, ანუ პროკანცეროგენები, რომლებიც საჭიროებს მეტაბოლურ გარდაქმნას *in vivo* (სურ. 8-12).

ყველა პირდაპირი კანცეროგენი წარმოადგენს მალალრეაქტიულ ელექტროფილს (მათი ატომები ელექტრონს არ შეიცავს), რომლებიც რეაგირებს უჯრედის ნუკლეოფილურ (ელექტრონებით მდიდარ) უბნებთან (დნმ-თან, რნმ-თან და

სურ. 8-12. ქიმიური კანცეროგენების მექანიზმები. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005)



ცილებთან). ეს რეაქციები არაენზიმურია და მთავრდება კანცეროგენსა და დნმ-ის ნუკლეოტიდებს შორის კოვალენტური ბმების წარმოქმნით.

ქიმიური კანცეროგენების უმრავლესობა საჭიროებს მეტაბოლურ აქტივაციას. თუმცა, ამავედროულად სხვა მეტაბოლური გზებით მათ შეიძლება განიცადონ ინაქტივაცია (დეტოქსიკაცია). ქიმიური ნივთიერების კანცეროგენული მოქმედება განისაზღვრება არა მარტო მისი ელექტროფილური ნაერთის რეაქტიულობით, არამედ მეტაბოლური აქტივაციის და ინაქტივაციის რეაქციებს შორის ბალანსითაც. ცნობილი კანცეროგენების უმრავლესობა მეტაბოლიზმს განიცდის 'ციტოქრომ-P-450'-ზე დამოკიდებული მონოოქსიგენაზების საშუალებით.

დადგენილია, რომ დნმ წარმოადგენს პირველად სამიზნეს ქიმიური კანცეროგენებისათვის. თუმცა, კანცეროგენებით გამოწვეული ცვლილებები დნმ-ში აუცილებლად არ იწვევს ინიციაციას, რადგან ზოგჯერ ხდება ამ ცვლილებების რეპარაცია. ქიმიური კანცეროგენებისათვის სა-

მიზნეს შეიძლება წარმოადგენდეს ნებისმიერი გენი. ექსპერიმენტულ სიმსივნეებში ხშირია RAS გენის მუტაციები.

კანცეროგენული ქიმიური ნივთიერებებია: 1. პირდაპირ მოქმედი მაალკილირებელი ნივთიერებები წარმოადგენს სუსტ კანცეროგენებს. თუმცა, მრავალი მათგანი (ციკლოფოსფამიდი, ქლორამბუციდი, ბუსულფანი, მელფალანი და სხვ.) გამოიყენება თერაპიული მიზნით, როგორც ანტისიმსივნური მედიკამენტები. ციკლოფოსფამიდი წარმოადგენს იმუნოსუპრესიულ ნივთიერებას და გამოიყენება იმუნოლოგიური ავადმყოფობები სამკურნალოდ; 2. პოლიციკლური არომატული ნახშირწყლები წარმოადგენს ყველაზე ძლიერ კანცეროგენებს. ისინი საჭიროებენ მეტაბოლურ აქტივაციას და იწვევენ სხვადასხვა სიმსივნის განვითარებას. პოლიციკლური არომატული ნახშირწყლები წარმოიქმნება თამბაქოს, განსაკუთრებით, სიგარეტის მონევისას, შესაბამისად, ისინი მონაწილეობს ფილტვის ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებაში. ისინი წარმოიქმნება, ასევე, ცხოველთა ცხიმოვან ქსოვილში ხორცის შენვის პროცესში და შედის შებოლილ ხორცში და თევზში; 3. არომატული ამინების და აზოს საღებავების უმრავლესობა კანცეროგენულია ღვიძლისათვის. გამონაკლისია β-ნაფთილამინი, რომელიც მნიშვნელოვანია მრავალი ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებაში. წარსულში მასთან იყო დაკავშირებული შარდის ბუშტის ავთვისებიანი სიმსივნეების სიხშირის ზრდა ანილინის საღებავების და კაუჩუკის ქარხნის მუშებში; 4. ბუნებრივი კანცეროგენებია: ღვიძლის კანცეროგენი B1 აფლატოქსინი, რომელიც წარმოიქმნება სოკო Aspergillus flavus-ის მიერ არასწორად შენახულ ბარდასა და არაქისში; 5. ნიტროზამინები და ამიდები წარმოიქმნება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, საკვებში შემავალ ნიტრატის პრეზერვანტებზე ბაქტერიების ზემოქმედებით და განაპირობებს უპირატესად კუჭის კარცინომის განვითარებას.

რადიაციული კანცეროგენები. რადიაციული ენერჯის ნებისმიერი ფორმა (ულტრაიისფერი, მაიონიზებული, კორპუსკულური გამოსხივება) იწვევს ყველა ტიპის უჯრედის ტრანსფორმაციას in vivo და განაპირობებს სიმსივნეების განვითარებას როგორც ადამიანებში, ისე ცხოველებში. მზის ულტრაიისფერი გამოსხივება B (280-320 ნმ) იწვევს კანის ბრტყელუჯრედოვანი და ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის, მელანომის სიხშირის განვითარებას. იგი იწვევს ონკოგენების და სიმსივნის სუპრესორი გენების (RAS და p53) მუტაციებს. ელექტრომაგნიტური (რენტგენის სხივები, γ-გამოსხივება) და კორ-

პუსკულური (α და β ნაწილაკები, პროტონები, ნეიტრონები) გამოსხივება კანცეროგენულია. რენტგენის სხივებთან მუშაობისას მრავალმეტნიერს განუვითარდა კანის ავთვისებიანი სიმსივნეები. რადიოაქტიური ელემენტების არსებობა ცენტრალურ ევროპასა და ამერიკის შეერთებული შტატების მთიან რეგიონებში განაპირობებს ფილტვის ავთვისებიანი სიმსივნეების სიხშირის ზრდას დაახლოებით 10-ჯერ. ხიროსიმასა და ნაგასაკში ატომური ბომბის აფეთქების შემდეგ მნიშვნელოვნად გაიზარდა ლეიკემიების, ძირითადად მწვავე და ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემიის სიხშირე, დაახლოებით 7 წლის ხანგრძლივობის ლატენტური პერიოდის შემდეგ. მოგვიანებით გაიზარდა სოლიდური (სარძევე ჯირკვლის, მსხვილი ნაწლავის, ფარისებრი ჯირკვლის და ფილტვის) სიმსივნეების სიხშირე, ასევე, ხანგრძლივი ლატენტური პერიოდის შემდეგ. თერაპიული დოზით დასხივებაც კი შეიძლება იყოს კანცეროგენული. ადამიანებში გამოსხივებით გამოწვეული ავთვისებიანი სიმსივნეებიდან ყველაზე ხშირია ლეიკემიები.

მიკროორგანიზმებით გამოწვეულ კანცეროგენებში მნიშვნელოვანია დნმ- და რნმ-შემცველი ვირუსები და *Helicobacter pylori*.

ონკოგენური დნმ ვირუსები. ვირუსული კანცეროგენების თავისებურებებია: 1. დნმ-შემცველი ონკოგენური ვირუსების გენომი განიცდის ინტეგრაციას მასპინძელი უჯრედის გენომში. ინტეგრირებულ ვირუსს რეპლიკაციური ციკლის შესრულება არ შეუძლია, რეპლიკაციისათვის აუცილებელი ვირუსული გენების ინჰიბიციის გამო. ამიტომ ვირუსი უჯრედში შეიძლება დარჩეს წლების განმავლობაში; 2. ტრანსფორმაციისათვის მნიშვნელოვანია ის ვირუსული გენები, რომელთა ტრანსკრიპცია მოხდა ვირუსის სასიცოცხლო ციკლის ადრეულ ეტაპზე (ადრეული გენები). ისინი ვლინდება ტრანსფორმირებულ უჯრედებში. ადამიანის დნმ-შემცველი ვირუსებიდან მნიშვნელოვანია: 1. ადამიანის პაპილომა ვირუსი (*HPV - human papillomavirus*). გამოვლენილია ადამიანის პაპილომა ვირუსის 70-ზე მეტი გენეტიკურად განსხვავებული ტიპი. ზოგიერთი მათგანი (მაგალითად, 1, 2, 4, და 7) იწვევს კეთილთვისებიანი ბრტყელუჯრედოვანი პაპილომების განვითარებას. ისინი მონაწილეობს, ასევე, ავთვისებიანი სიმსივნეების, კერძოდ, საშვილოსნოს ყელის, ანოგენიტალური რეგიონის, შედარებით იშვიათად პირის ღრუს და ხახის ბრტყელუჯრე-

დოვანი კარცინომის განვითარებაში; 2. *Epstein-Barr-ის ვირუსი (EBV)* პერპესის ოჯახის ვირუსების წევრია და მონაწილეობს ადამიანებში ოთხი ტიპის სიმსივნის: Burkitt-ის ლიმფომის აფრიკული ფორმა, B-უჯრედული ლიმფომები იმუნოსუპრესიულ ინდივიდებში, განსაკუთრებით, ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსით დაინფექციების და ორგანოთა ტრანსპლანტაციის შემდეგ, Hodgkin-ის ავადმყოფობის ზოგიერთი ფორმის და ცხვირ-ხახის კარცინომების პათოგენეზში; 3. *B-ჰეპატიტის ვირუსი (HBV - hepatitis B virus)* ასოცირებულია ღვიძლის ავთვისებიან სიმსივნეებთან (200-ჯერ ზრდის მისი განვითარების რისკს).

ონკოგენური რნმ ვირუსები. ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებაში მონაწილეობს ადამიანის მხოლოდ ერთი რეტროვირუსი: I ტიპის T-უჯრედული ლეიკემიის ვირუსი (*HTLV-1 - human T cell leukemia virus 1*). HTLV-1 ხასიათდება ტროპიზმით CD4+ T უჯრედებისადმი და იწვევს T-უჯრედული ლეიკემიის და ლიმფომის განვითარებას, რომლებიც ენდემურია იაპონიის ზოგიერთ ნაწილში და კარიბის ზღვის რეგიონში. თუმცა, არსებობს სპორადული ფორმებიც.

Helicobacter pylori. არსებობს მონაცემები *H. pylori* ინფექციის ეტიოლოგიური როლის შესახებ კუჭის კარცინომის და ლიმფომის განვითარებაში. *H. pylori* ინფექციის სანინალმდეგო ანტიბიოტიკოთერაპია ზოგჯერ იწვევს ლიმფომის რეგრესიას. პაციენტთა 90%-ში *H. pylori* ასოცირებულია ქრონიკულ გასტრიტთან. შემთხვევათა 20-30%-ში *H. pylori* ინფექცია იწვევს კუჭის წყლულს. ხშირად ეს ინფექცია ასიმპტომურია. *H. pylori* ინფექცია უპირატესად ასოცირებულია კუჭის ნაწლავური ტიპის ადენოკარცინომასთან. კუჭის ლიმფომა ვითარდება ლორწოვან გარსთან ასოცირებულ ლიმფოიდურ ქსოვილში (MALT), რის გამოც მას MALT-ლიმფომა ეწოდება.

სიმსივნის კლინიკური ნიშნები

ორგანიზმზე სიმსივნის ეფექტები დამოკიდებულია შემდეგ ფაქტორებზე: 1. ლოკალიზაცია და კავშირი მეზობელ სტრუქტურებთან; 2. ფუნქციური აქტივობა, მაგალითად, ჰორმონების სინთეზი; 3. სისხლდენა და მეორადი ინფექციები; 4. მწვავე სიმპტომები (პერფორაცია, ინფარქტი).

ადგილობრივი და პორმონული ეფექტები. სიმსივნის ადგილობრივი ეფექტები დამოკიდებულია მის ლოკალიზაციაზე და გარემომცველ ორგანოებზე. მაგალითად, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის როგორც კეთილთვისებიანი, ისე ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს აღინიშნება ობსტრუქცია. ენდოკრინული ორგანოების სიმსივნეების მიერ ხშირად წარმოიქმნება პორმონები. ასეთი ფუნქციური აქტივობა უფრო ტიპურია კეთილთვისებიანი სიმსივნეებისათვის. პორმონების ან პორმონების მაგვარი პროდუქტების წარმოქმნის უნარით ხასიათდება არაენდოკრინული სიმსივნეებიც. ავთვისებიანი სიმსივნეების ეროზიული დესტრუქციული ზრდა ან კეთილთვისებიანი სიმსივნეების ზეწოლა ნებისმიერი ორგანოს ზედაპირზე, მაგალითად, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ლორწოვან გარსზე, იწვევს დაწყულელებას, მეორად ინფექციებს და სისხლდენას.

სიმსივნური კახექსია და ანორექსია. ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებში ხშირად აღინიშნება წონის პროგრესული დაკარგვა, რასაც თან ახლავს ძლიერი სისუსტე, ანორექსია (მადის დაკარგვა) და ანემია. ამ სინდრომს კახექსია ეწოდება. სიმსივნური კახექსიის განვითარების მექანიზმი უცნობია. არსებობს მონაცემები, რომ კახექსია ვითარდება ციტოკინ TNF- α -ის ზემოქმედებით.

პარანეოპლაზიური სინდრომები. სიმსივნით დაავადებული პაციენტების 10%-ში ვითარდება კლინიკური სინდრომები, რომლებიც მოიცავს არამეტასტაზურ სისტემურ ეფექტებს. პარანეოპლაზიური სინდრომებია: 1. ენდოკრინოპათია წარმოადგენს არაენდოკრინული ავთვისებიანი სიმსივნის მიერ პორმონების წარმოქმნას. მაგალითად, ჰიპერკალცემია ბრტყელუჯრედოვანი ბრონქოგენული კარცინომის დროს; 2. ნეირომიოპათიური პარანეოპლაზიური სინდრომებია: პერიფერიული ნეიროპათიები, თავის ტვინის ქერქისა და ნათხემის დეგენერაცია და სხვა;

სისხლმთლიოვანი და პემატოლოგიური ცვლილებები აღინიშნება სხვადასხვა ავთვისებიანი სიმსივნის დროს. მაგალითად, მიგრაციული თრომბოფლებიტი (Trousseau-ის სინდრომი) ყველაზე ხშირად ვითარდება პანკრეასის და ფილტვის კარცინომებთან ასოციაციაში. სიმსივნეები შეიძლება გართულდეს სისხლმთლიოვი და დისემინირებული კოაგულაციით (DIC). მუცლის მასკრეტებელი ადენოკარცინომების დროს გულის სარქველებზე შეიძლება დაგროვდეს მცირე ზომის არაბაქტერიული ფიბრინული ნადებები, რასაც არაბაქტერიული თრომბოზული ენდოკარდიტი ეწოდება.

სიმსივნეთა ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხი და კლინიკური სტადია

სიმსივნის კლინიკურ მიმდინარეობას განსაზღვრავს ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხი და კლინიკური სტადია.

ავთვისებიანი სიმსივნეების ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხის განსაზღვრა უპირატესად ემყარება სიმსივნური უჯრედების დიფერენციაციის ხარისხს და მიტოზური ფიგურების რაოდენობას. ავთვისებიანობის ხარისხის შეფასების კრიტერიუმები განსხვავებულია თითოეული ტიპის სიმსივნის დროს. მაგალითად, სარძევე ჯირკვლის კარცინომების დროს ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხის განსაზღვრა ემყარება ბირთვების პოლიმორფიზმს, მიტოზური ფიგურების რაოდენობას, ტუბულური სტრუქტურების პროცენტულ შემცველობას. ენდომეტრიუმის ადენოკარცინომის დროს ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხის განსაზღვრა ემყარება სიმსივნის სოლიდური ზრდის უბნების და ბრტყელუჯრედოვანი კომპონენტის არსებობას. ხშირად ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხსა და სიმსივნის ბიოლოგიურ ქცევას შორის კორელაცია სუსტია.

ავთვისებიანი სიმსივნეების კლინიკური სტადიის განსაზღვრა ემყარება პირველადი სიმსივნის ზომას, რეგიონულ ლიმფურ კვანძებში, შორეულ ორგანოებში მეტასტაზების არსებობას. დღეისათვის გამოიყენება სიმსივნეთა კლინიკური სტადიის განსაზღვრის ორი სისტემა.

TNM სისტემა მონოდედებულია UICC-ის (International Union Against Cancer) მიერ და მოიცავს: T (tumor) - პირველადი სიმსივნე, N (nodes) - რეგიონული ლიმფური კვანძები, M (metastases) - მეტასტაზები; TNM სისტემა თითოეული ტიპის ავთვისებიანი სიმსივნისათვის განსხვავებულია, მაგრამ საერთო პრინციპების მიხედვით, პირველადი სიმსივნის ზომა აღინიშნება T1-დან T4-მდე. T₀ გულისხმობს in situ კარცინომას, N₀ - კვანძები ინტაქტურია, N₁-N₃ - ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზებია, M₀ - შორეული მეტასტაზები არ არის, M₁ ან M₂ - აღინიშნება შორეული მეტასტაზები.

AJC-ის (American Joint Committee) მიერ მონოდედებულია სიმსივნის კლინიკური სტადიის განსაზღვრის განსხვავებული ნომენკლატურა, რომლის მიხედვითაც ავთვისებიანი სიმსივნის სტადიებია 0-დან IV-მდე, რაც ემყარება პირველადი სიმსივნის ზომას, რეგიონულ ლიმფურ კვანძებში და შორეულ ორგანოებში მეტასტაზის არსებობას. სიმსივნის კლინიკური სტადია განსაზღვრავს მკურნალობის მეთოდის შერჩევას.

ავთვისებიანი სიმსივნეების ბიოქიმიური მარკერები

სიმსივნური მარკერები სიმსივნის ბიოქიმიური ინდიკატორებია. სიმსივნური მარკერებია: უჯრედის ზედაპირული ანტიგენები, ციტოპლაზმური ცილები, ენზიმები და ჰორმონები. კლინიკურ პრაქტიკაში სიმსივნურ მარკერს უწოდებენ მოლეკულას, რომელიც შეიძლება გამოვლინდეს პლაზმაში ან ორგანიზმის სხვა სითხეებში. სიმსივნურ მარკერებს არ ახასიათებს სიმსივნეების მიმართ არც სპეციფიკურობა და არც მგრძობელობა, შესაბამისად, მათი ბიოქიმიური განსაზღვრა სისხლში არ წარმოადგენს დიაგნოსტიკურ მეთოდს და გამოყენებული უნდა იქნეს უკვე დადიაგნოზებული სიმსივნეების მონიტორინგისათვის: მაგალითად, მკურნალობისადმი პასუხის განსაზღვრისა და რეციდივის გამოვლენის მიზნით. განვიხილავთ ყველაზე მნიშვნელოვან სიმსივნურ მარკერებს.

კარცინომბრიონული ანტიგენი (CEA - carcinoembryonic antigen) ნორმაში წარმოიქმნება კუჭ-ნაწლავის, პანკრეასის და ღვიძლის ემბრიონულ ქსოვილში. ის წარმოადგენს რთულ გლიკოპროტეინს და ვლინდება სხვადასხვა სიმსივნის დროს. CEA-ის მაღალი დონე სისხლში აღინიშნება მსხვილი და სწორი ნაწლავის კარცინომების 60-90%-ში, პანკრეასის კარცინომების 50-80%-ში და კუჭისა და სარძევე ჯირკვლის კარცინომების 25-50%-ში. CEA-ის დონე სისხლში შეიძლება გაიზარდოს არასიმსივნური დაავადებების, კერძოდ, ალკოჰოლური ციროზის, ჰეპატიტის, ნეფროზული კოლიტის, კრონის ავადმყოფობის დროს. იშვიათად ამ ანტიგენის დონე მატულობს ჯანმრთელ მწველებში. CEA-ის განსაზღვრა სისხლში

შესაძლოა გამოყენებული იქნეს მკურნალობის ეფექტურობის განსაზღვრისათვის. მაგალითად, მსხვილი ნაწლავის CEA-პოზიტიური ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულებში CEA-ის დონის მომატება მკურნალობიდან 6 კვირის შემდეგ მიუთითებს ნარჩენ ავადმყოფობაზე. შრატში CEA-ის დონის განსაზღვრა მნიშვნელოვანია, ასევე, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი მეტასტაზური სიმსივნეების მკურნალობის მონიტორინგში.

α-ფეტოპროტეინი (AFP - alpha fetoprotein) წარმოადგენს გლიკოპროტეინს, რომელიც ემბრიონგენეზში სინთეზდება ყვითრის პარკში, ღვიძლში და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში. ზრდასრულ ადამიანებში სისხლში მისი დონე იზრდება ძირითადად ღვიძლის და სათესლის ავთვისებიანი სიმსივნეების, ასევე, მსხვილი ნაწლავის, ფილტვის და პანკრეასის კარცინომების დროს. AFP-ის დონე შეიძლება გაიზარდოს არასიმსივნური ავადმყოფობების დროსაც, როგორცაა ციროზი, ღვიძლის ტოქსიური დაზიანება, ჰეპატიტი და ორსულობა (განსაკუთრებით, ნაყოფის პათოლოგიური მდგომარეობის ან სიკვდილის შემთხვევაში). თუმცა, სისხლში AFP-ის დონის მნიშვნელოვანი გაზრდა წარმოადგენს ინდიკატორს ჰეპატოცელულური კარცინომებისა და სათესლის სიმსივნეებისათვის. AFP-ის დონე სწრაფად ქვეითდება ჰეპატოცელულური კარცინომის ქირურგიული რეზექციის ან სათესლის სიმსივნეების მკურნალობის შემდეგ. სათესლის სიმსივნით დაავადებულებში AFP (ასევე, ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი) დონის სერიული განსაზღვრა გამოიყენება მკურნალობისადმი პასუხის შესაფასებლად და რეციდივის გამოსავლენად.

ინფექციური პროცესები

ინფექციურ აბენტოა კლასები
მიკროორგანიზმების, გადაცემა და

დისემინაცია
ინფექციური დაავადებების პათოგენები

ინფექციურ აბენტოა კლასები

1882 წელს Koch-მა ჩამოაყალიბა ინფექციური დაავადების კრიტერიუმები, რომელთაც Koch-ის პოსტულატები ეწოდება: 1. ინფექციური დაავადების დროს უნდა გამოვლინდეს მიკროორგანიზმი; 2. მიკროორგანიზმის გამოყოფა შესაძლებელი უნდა იყოს ერთეული კოლონიების სახით მყარ გარემოში; 3. მიკროორგანიზმის შეყვანა ექსპერიმენტულ ცხოველებში უნდა იწვევდეს დაავადების განვითარებას; 4. მიკროორგანიზმი შესაძლოა გამოიყოს ექსპერიმენტული ცხოველიდან.

ბიოტერორიზმის აგენტები. ციმბირის წყლულის გავრცელება ამერიკის შეერთებულ შტატებში 2001 წელს წარმოადგენდა ბიოტერორიზმის გამოვლინებას. დაავადების კონტროლისა და პრევენციის ცენტრმა (CDC - Center of Disease Control and Prevention) ის მიკროორგანიზმები, რომლებიც ბიოლოგიურ იარაღს წარმოადგენს, გაანაწილა სამ კატეგორიად: A, B და C. A კატეგორიის მიკროორგანიზმები წარმოადგენს მაღალი რისკის აგენტებს და შეიძლება სწრაფად გავრცელდეს ერთი ადამიანიდან მეორეზე, რაც განაპირობებს სიკვდილიანობის მაღალ მაჩვენებელს. მაგალითად, ბუნებრივი ყვავილი შეეკუთვნება A კატეგორიას და ადვილად გადაეცემა ნებისმიერ ამინდსა და წელიწადის დროს, სიკვდილიანობის მაჩვენებელია 30% ან მეტი. ანტივირუსული თერაპია არაეფექტურია. ბუნებრივი ყვავილი სწრაფად ვრცელდება პაერ-წვეთოვანი გზით ან პირდაპირი კონტაქტით. სიმპტომები ვითარდება დაინფიცირებიდან 7-17 დღის შემდეგ. თავდაპირველად აღინიშნება მაღალი ტემპერატურა, თავის და ზურგის ტკივილი, რასაც მოსდევს გამოწყარვიანება, ხახის, სახის რეგიონში, რომელიც მოგვიანებით ვრცელდება ქვემო კიდურებზე და სხეულზე. შემდეგ ვითარდება ვეზიკულები, მოგვიანებით კი პუსტულები. ბუნებრივი ყვავილის საწინააღმდეგო ვაქცინაციის შეწყვეტის შემდეგ, მის მიმართ მოსახლეობის

მგრძობელობა მნიშვნელოვნად მაღალია. ბუნებრივი ყვავილი შესაძლოა გამოყენებული იქნეს ბიოტერორიზმისათვის. B კატეგორიის აგენტების დისემინაცია ადვილია, ავადობის მაჩვენებელი მაღალია, მაგრამ სიკვდილიანობა ხშირი არ არის. C კატეგორიის მიეკუთვნება საშიში პათოგენები, რომლებიც განაპირობებენ ავადობის და სიკვდილიანობის მაღალ მაჩვენებელს (ცხრილი 9-1).

ინფექციური აგენტების ზომა მერყეობს 27 კდ-დან (პრიონები) 10 მეტრამდე (სოლიტერი). ინფექციური აგენტების კლასებია: პრიონები, ვირუსები, ქლამიდიები, რიკეტსიები, მიკოპლაზმები, ბაქტერიები, სოკოები, უმარტივესები, ჰელმინთები (ცხრილი 9-2).

პრიონები შეიცავს ანომალურ ცილას, ე.წ. პრიონის ცილას (PrP - prion protein) და იწვევს ღრუბლისებურ ენცეფალოპათიებს, მათ შორის, კურუს (ასოცირებულია ადამიანის კანიბალიზმთან), Creutzfeldt-Jakob-ის დაავადებას (ასოცირებულია რქოვანას ტრანსპლანტაციასთან), ძროხის ღრუბლისებრი ენცეფალოპათია (ცნობილია, როგორც შემლილი ძროხის დაავადება), Creutzfeldt-Jakob-ის დაავადების ადამიანის ფორმას. PrP ნორმაში ვლინდება ნეირონებში. დაავადება ვითარდება პრიონის ცილის კონფორმაციული ცვლილებისას, როდესაც ის პროტეაზების მიმართ რეზისტენტული ხდება. ანომალური PrP-ს დაგროვება იწვევს ნეირონების დაზიანებას და ღრუბლისებურ პათოლოგიურ ცვლილებებს თავის ტვინში. PrP-ის პროტეაზებისადმი რეზისტენტობის გამომწვევი სპონტანური მუტაციები გამოვლენილია Creutzfeldt-Jakob-ის დაავადების სპორადული ფორმების, მემკვიდრული მუტაციები კი ოჯახური ფორმების დროს.

პირუსები ობლიგატური უჯრედშიდა პარაზიტებია, რომელთა რეპლიკაცია დამოკიდებულია უჯრედების მეტაბოლიზმზე. ვირუსები შეიცავს ნუკლეინის მჟავის გენომს, რომელიც გარემოცულია ცილოვანი კაპსიდით, ზოგჯერ ეს უკანასკნელი დაფარულია ლიპიდური გარსით. ვირუსების კლასიფიკაცია ემყარება ნუკ-

ცხრილი 9-1. ბიოტერორიზმის შესაძლო ინფექციური აგენტები

კატეგორია A დაავადება/აგენტები	კატეგორია B დაავადებები/აგენტები	კატეგორია C დაავადებები/აგენტები
კიბორის წყლული (<i>Bacillus anthracis</i>) ბოტულიზმი (<i>Clostridium botulinum</i> toxin) შავი ჭირი (<i>Yersinia pestis</i>) ქუნთრუშა (<i>Variola major virus</i>)	ბრუცელაზი (<i>Brucella</i> species) <i>Clostridium perfringens</i> -ის ტოქსინი საკვების დამაბინძურებელი აგენტები: <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia coli</i> O157:H7, <i>Shigella</i> ქოთაი (<i>Burkholderia mallei</i>)	Nipah-ის ვირუსი და პანტაეირუსი
ტულარემია (<i>Francisella tularensis</i>)	მელიოიდოზი (<i>Burkholderia pseudomallei</i>)	
ვირუსული ჰემორაგიული ცხელებები (ფილადელფია, მაგალითად, Ebola, Marburg; არენაირუსები, მაგალითად, Lassa-ის ცხელების ვირუსი; ბუნიავირუსები, მაგალითად, Crimean-Congo-ის ჰემორაგიული ცხელება)	ფსიტაკოზი (<i>Chlamydia psittaci</i>) Q ცხელება (<i>Coxiella burnetti</i>), <i>Ricinus communis</i> -ის ტოქსინი, სტაფილოკოკის B ენდოტოქსინი, ტიფის ცხელება (<i>Rickettsia prowazekii</i>), ვირუსული ენცეფალიტი, (აღფავირუსები, მაგალითად, ვენესუელური ცხენის ენცეფალიტი, აღმოსავლეთის და დასავლეთის ცხენის ენცეფალიტი), წყლის დამაბინძურებელი აგენტები (<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>)	

ლეინის მკვების შემცველობას (დნმ ან რნმ), კაპსიდის ფორმას (იკოსაედრული ან სფერული), ლიპიდური შრის არსებობას ან არარსებობას, რეპლიკაციის თავისებურებებს, ტროპიზმს (უჯრედები, რომლებშიც ისინი განიცდის რეპლიკაციას), მათ მიერ გამოწვეული პათოლოგიის ტიპს. ვირუსების ზომა მერყეობს 20-დან 300 ნმ-მდე, ამიტომ მათი გამოვლენა შესაძლებელია ელექტრონული მიკროსკოპით (სურ. 9-1). ზოგიერთი ვირუსული ნაწილაკი უჯრედში შეღწევის შემდეგ განიცდის აგრეგაციას და წარმოქმნის დამახასიათებელ ჩანართ სხეულებს, რომლებიც ვლინდება სინათლური მიკროსკოპით და აქვს დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა. მაგალითად, ციტომეგალოვირუსით დაინფიცირებული უჯრედები დიდი ზომისაა, შეიცავს დიდი ზომის ეოზინოფილურ ბირთვულ ჩანართებს და მცირე ზომის ბაზოფილურ ციტოპლაზმურ ჩანართებს (სურ. 9-2). ყვავილის და ცოფის ვირუსები წარმოქმნის დამახასიათებელ ციტოპლაზმურ ჩანართებს.

ვირუსების უმრავლესობა ინვესს გარდამავალ ინფექციებს (მაგალითად გრიპი, Influenza). ვირუსების ნაწილი არ გამოიყოფა ორგანიზ-

მიდან და უჯრედებში შეიძლება დარჩეს წლების განმავლობაში, რის შემდეგაც აგრძელებს გამრავლებას (მაგალითად, B ჰეპატიტის ვირუსი) ან რჩება არამორეპლიკაციე ფორმით, რასაც ლატენტური ინფექცია ეწოდება. მაგალითად, სარტყლისებური პერპესის ვირუსი ზურგის ტვინის განგლიებში შეიძლება არსებობდეს ლატენტურად, პერიოდულად აქტივდება და ინვესს კანის სარტყლისებურ პერპესს. ზოგიერთი ვირუსი ხასიათდება კანცეროგენული მოქმედებით (მაგალითად, ადამიანის პაპილომა-ვირუსი ინვესს საშვილოსნოს ყელის კარცინომას). სხვადასხვა ვირუსს შეუძლია ერთი და იმავე კლინიკური სურათის გამოწვევა (მაგალითად, რესპირატორული ვირუსები ინვესს ზემო სასუნთქი გზების დაზიანებას) და პირიქით, ერთ ვირუსს შეუძლია გამოიწვიოს სხვადასხვა კლინიკური სიმპტომი, ორგანიზმის ასაკის და იმუნური სტატუსის მიხედვით (მაგალითად, ციტომეგალოვირუსი).

ბაქტერიოფაგები, პლაზმიდები, ტრანსპოზონები. არსებობს მობილური გენეტიკური ელემენტები, რომლებიც აინფიცირებს ბაქტერიებს და აკოდირებს მის ვირულენტურ ფაქტორ-

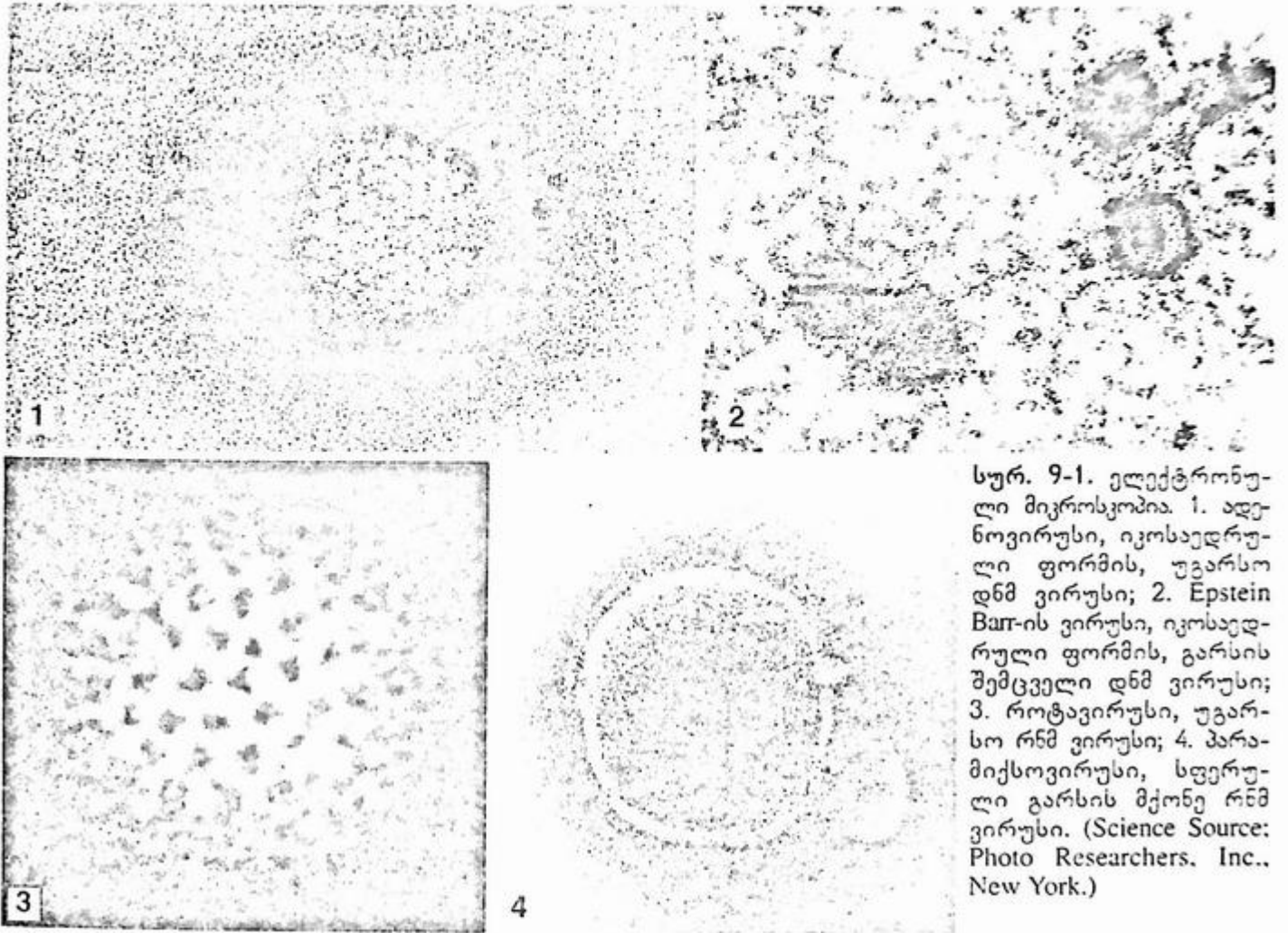
ცხრილი 9-2. ინფექციური აგენტების კლასები

ტაქსონომია	ზომა	გამრავლება	სახეობები	დაავადებები
ვირუსები	20-300 ნმ	უჯრედშიდა ობლიგატური ორგანიზმი	<i>Poliovirus</i>	პოლიომიელიტი
ქლამიდია	200-1000 ნმ	უჯრედშიდა ობლიგატური ორგანიზმი	<i>Chlamydia trachomatis</i>	ტრაქომა, ურეთრიტი
რიკეტსიები	300-1200 ნმ	უჯრედშიდა ობლიგატური ორგანიზმი	<i>Rickettsia prowazekii</i>	ტიფის ცხელება
მიკოპლაზმა	125-350 ნმ	უჯრედგარე	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	ატიპური პნევმონია
ბაქტერიები	0.8-15 მკმ	კანი	<i>Staphylococcus aureus</i>	ჭრილობა
		ლორწოვანი გარსი	<i>Vibrio cholerae</i>	ქოლერა
		უჯრედგარე	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	პნევმონია
		უჯრედშიდა ფაკულტატური ორგანიზმი	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	ტუბერკულოზი
სოკოები	2-200 მკმ	კანი	<i>Trichophyton sp.</i>	"ათლეტის ფეხი"
		ლორწოვანი გარსი	<i>Candida albicans</i>	სტომატიტი
		უჯრედგარე	<i>Sporothrix schenckii</i>	სპოროტრიქოზი
		ფაკულტატური უჯრედშიდა ორგანიზმი	<i>Histoplasma capsulatum</i>	ჰისტოპლაზმოზი
უმარტივესები	1-50 მკმ	ლორწოვანი გარსი	<i>Giardia lamblia</i>	გიარდიოზი
		უჯრედგარე	<i>Trypanosoma gambiense</i>	ძილის დაავადება
		უჯრედშიდა ფაკულტატური ორგანიზმი	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Chagas-ის დაავადება
		ობლიგატური უჯრედშიდა ორგანიზმი	<i>Leishmania donovani</i>	ლეიშმანიოზი
ჰელმინთები	3 მმ -10 მ	ლორწოვანი გარსი	<i>Enterobius vermicularis</i>	ენტერობიოზი
		უჯრედგარე	<i>Wuchereria bancrofti</i>	ფილარიოზი
		უჯრედშიდა	<i>Trichinella spiralis</i>	ტრიქინოზი

რებს (ადპეზინებს, ტოქსინებს ან ენზიმებს, რომლებიც განაპირობებს ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობას). ამ ელემენტებმა შეიძლება გამოიწვიოს ადამიანის ბაქტერიებით გაშუალებული დაავადება. ბაქტერიებს შორის მობილური გენეტიკური ელემენტების გაცვლამ შეიძლება განაპირობოს არაპათოგენური ბაქტერიის პათოგენურად გარდაქმნა, ასევე, ანტიბიოტიკებზე სადმი რეზისტენტობა (მაგალითად, ვანკომიცინისადმი რეზისტენტული ენტეროკოკები და მეთიცილინისადმი რეზისტენტული სტაფილოკოკები მრავალ საავადმყოფოში ენდემურია).

ბაქტერიები პროკარიოტებია, ანუ გააჩნია უჯრედული მემბრანა, მაგრამ არ შეიცავს ბირთვს და სხვა ორგანელებს. ბაქტერიები დაფარულია უჯრედული კედლით. უჯრედული კედელი შედგება პეპტიდოგლიკანისაგან, რომელიც წარმოადგენს ნახშირწყლების და ამინომჟავების პოლიმერს. გამოვლენილია ორი სახის უჯრედული კედელი: სქელი უჯრედული კედ-

ლი, რომელიც გარს ერტყმის უჯრედულ მემბრანას და იღებება კრისტალური იისფერით (გრამ-დადებითი ბაქტერიები) და თხელი უჯრედული კედელი, რომელიც მოთავსებულია უჯრედული მემბრანის ფოსფოლიპიდურ ბიშრეს შორის (გრამ-უარყოფითი ბაქტერიები). ბაქტერიების კლასიფიკაცია ემყარება გრამის წესით შეღებვას (დადებითი ან უარყოფითი), ზომას (სფერული ფორმის ბაქტერიებს ეწოდება კოკები, ჩხირის ფორმის ბაქტერიებს კი ჩხირები) და სუნთქვის ტიპის (აერობები და ანაერობები) მიხედვით. ბაქტერიების ნაწილს გააჩნია შოლტები, რომელთა საშუალებითაც გადაადგილდებიან. ზოგიერთი ბაქტერია შეიცავს ბუსუსებს, რომელთა საშუალებითაც უკავშირდებიან უჯრედებს. ბაქტერიების უმრავლესობა ასინთეზებს დნმ-ს, რნმ-ს და ცილებს, მაგრამ მათი ზრდა მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული მაკროორგანიზმზე.

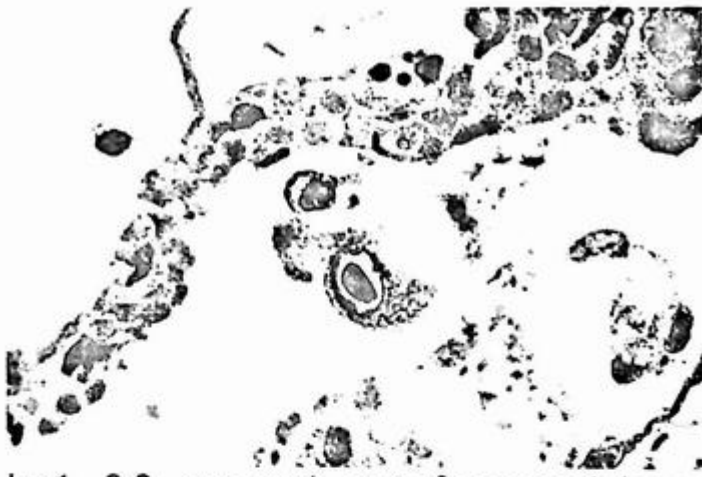


სურ. 9-1. ელექტრონული მიკროსკოპია. 1. ადენოვირუსი, იკოსაედრული ფორმის, უგარსოდნმ ვირუსი; 2. Epstein Barr-ის ვირუსი, იკოსაედრული ფორმის, გარსის შემცველი დნმ ვირუსი; 3. როტავირუსი, უგარსო რნმ ვირუსი; 4. პარამიქსოვირუსი, სფერული გარსის მქონე რნმ ვირუსი. (Science Source: Photo Researchers, Inc., New York.)

ჯანმრთელი ადამიანის კანზე ვლინდება საშუალოდ 10^{12} , პირის ღრუში 10^{10} , ხოლო საჭმლის მომნელებელ ტრაქტში 10^{14} ბაქტერია. კანზე უპირატესად ვლინდება *Staphylococcus epidermidis* და *Propionibacterium acnes* (ინვევს აკნეს), პირის ღრუში აერობული და ანაერობული ბაქტერიები, ძირითადად *Streptococcus mutans* (კბილის ბალთის და კარიესის ძირითადი მიზეზია). მსხვილ ნაწილაკში ბაქტერიათა 99.9% ანაერობებია, ბაქტერიოიდების ჩათვლით. მაკროორგანიზმში მოხვედრისას ბაქტერიების ნაწილი რჩება უჯრედის გარეთ, ნაწილი მრავლდება როგორც უჯრედში, ისე მის გარეთ (ფაკულტატური უჯრედშიდა ბაქტერიები), ნაწილი კი მხოლოდ უჯრედში (ობლიგატური უჯრედშიდა ბაქტერიები).

ძლამიდიები, რიკეტსიები, მიკოპლაზმები დაჯგუფებულია ერთად, რადგან ისინი მრავლდება ბინარული გაყოფით და მგრძნობიარეა ანტიბიოტიკების მიმართ, მაგრამ არ შეიცავს

ზოგიერთ უჯრედულ სტრუქტურას (მაგალითად, მიკოპლაზმები არ შეიცავს უჯრედულ კედელს) ან არ გააჩნია მეტაბოლიზმის გარკვეული გზა (მაგალითად, ქლამიდია არ ასინთეზებს ადენოზინტრიფოსფატს). *Chlamydia trachomatis* ყველაზე გავრცელებული ინფექციაა, რომელიც ინვევს ქალთა უნაყოფობას (ფალოპის მილების დანაწიბურების და შევიწროვების შედეგად) და სიბრმავეს (ქრონიკული კონიუნქტივიტის შედეგად, რაც ინვევს რქოვანას დანაწიბურებას და შემღვრევას). რიკეტსიები აზიანებენ ენდოთელურ უჯრედებს, რის შედეგადაც ვითარდება ჰემორაგიული ვასკულიტი, ასევე, გარდამავალი პნევმონია, პეპატიტები (Q ცხელება) ან ცნს-ის დაზიანება და სიკვდილი (პარტახტიანი და ეპიდემიური ტიფი). რიკეტსიების გადაცემა ხდება ფეხსახსრიანებით: ტილებით (ეპიდემიური ტიფი), ტიკებით (პარტახტიანი და ტროპიკული ტიფი). მიკოპლაზმები და ურეოპლაზმები უმცირესი ზომის (125-



სურ. 9-2. ფილტვის ციტომეგალოვირუსული ინფექცია. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

300 ნმ) თავისუფლად მცხოვრები მიკროორგანიზმებია. მიკოპლაზმური პნევმონია ვრცელდება ჰაერ-წვეთოვანი გზით. მიკოპლაზმა უკავშირდება ზემო სასუნთქი გზების ეპითელური უჯრედების ზედაპირს და ინვევს ატიპურ პნევმონიას, რომელიც ხასიათდება პერიბრონქული ლიმფოპლაზმოციტური ინფილტრაციით. ურეოპლაზმური ინფექციები გადაეცემა ვენერული გზით და ინვევს არაგონოკოკურ ურეთრიტს.

სოკოები ეუკარიოტებია, რომლებიც შედგება ქიტინის შემცველი სქელი უჯრედული კედლისა და ერგოსტეროლის შემცველი უჯრედული მემბრანისაგან. სოკოები იზრდება დაკვირვებადი საფუარის უჯრედების ან ფილამენტური ჰიფების (ძაფები, მიცელები) სახით. ჰიფები შეიძლება იყოს დატოტვილი (ცალკეული უჯრედი გარემოცულია უჯრედული კედლით) ან დაუტოტავი, რაც მნიშვნელოვანია დიაგნოსტიკისათვის. ზოგიერთი პათოგენური სოკო ხასიათდება თერმული დიმორფიზმით, რაც იმას ნიშნავს, რომ ოთახის ტემპერატურაზე ისინი იზრდება ჰიფების სახით, სხეულის ტემპერატურაზე კი გარდაიქმნება საფუარის ფორმებად. სოკოს შეუძლია სასქესო ან არასასქესო სპორების (მაგალითად, კონიდიები) წარმოქმნა.

სოკოები ინვევენ ზედაპირულ ან ღრმა ინფექციებს. ზედაპირული სოკოვანი ინფექციები მოიცავს კანს, თმებს და ფრჩხილებს. სოკოს იმ სახეობებს, რომლებიც ზედაპირულ ინფექციებს ინვევენ, დერმატოფიტები ეწოდება. სოკოების ზოგიერთი სახეობა კანქვეშა ქსოვილში შეჭრის შემდეგ ინვევენ აბსცესების და გრანულომების განვითარებას (მაგალითად, სპოროტრიქოზი და ტროპიკული მიკოზები). ღრმა სოკოვანი ინფექციები შეიძლება გავრცელდეს

ცირკულაციაში და იმუნოდეფიციტის მქონე პირებში გამოიწვიოს სხვადასხვა ორგანოს მნიშვნელოვანი დაზიანება. ოპორტუნისტული სოკოები დაავადებას ინვევენ მხოლოდ იმუნოსუპრესიის დროს, რომლისთვისაც დამახასიათებელია ქსოვილების ნეკროზი, სისხლდენა და სისხლმართა ოკლუზია, მინიმალური ანთებითი რეაქციით ან მის გარეშე. შიდსის მქონე პაციენტებში ხშირია ოპორტუნისტული სოკოვანი ინფექცია *Pneumocystis jirovecii*-ით (*carinii*).

უმარტივესები ერთუჯრედიანი ეუკარიოტული პარაზიტებია, რომლებიც განაპირობებენ ავადობის და სიკვდილიანობის მაღალ მაჩვენებელს განვითარებად ქვეყნებში. უმარტივესები მრავლდება უჯრედის შიგნით (მაგალითად, პლაზმოდიუმი ერითროციტებში, ლეიშმანია მაკროფაგებში) ან გარეთ (შარდ-სასქესო სისტემაში, ნაწლავებში ან სისხლში). *Trichomona vaginalis* შოლტიანი პარაზიტია, რომელიც გადაეცემა სქესობრივი გზით და კოლონიზაციას განიცდის საშოსა და მამაკაცის შარდსადენში. ნაწლავის უმარტივესებიდან ყველაზე გავრცელებულია *Entamoeba histolytica* და *Giardia lamblia*. ჰემოგენური უმარტივესები (პლაზმოდიუმი, ტრიპანოსომა, ლეიშმანია) გადაიტანება მწერების საშუალებით, რომლებშიც განიცდის რეპლიკაციას ადამიანის ორგანიზმში მოხვედრამდე.

ჰელმინთები, ანუ პარაზიტული ჭიები მაღალდიფერენცირებული მრავალუჯრედიანი ორგანიზმებია. მათი უმრავლესობა ხასიათდება სასქესო გამრავლებით საბოლოო მასპინძელში ან უსქესო გამრავლებით შუალედურ მასპინძელსა და გადამტანში. პარაზიტის სახეობის მიხედვით, ადამიანის დაინფიცირება შეიძლება გამოიწვიოს ზრდასრულმა (მაგალითად, *Ascarus lumbricoides*), უმწიფარმა (მაგალითად, *Toxocara canis*) ან უსქესო ლარვულმა (მაგალითად, ექინოკოკის სახეობები) ფორმებმა. ზრდასრული ჰელმინთი ადამიანის ორგანიზმში მოხვედრისას არ მრავლდება, მაგრამ წარმოქმნის კვერცხებს ან ლარვებს, რომლებიც ინყებენ სასიცოცხლო ციკლს.

მეტოპარაზიტები წარმოადგენს მწერებს (ტილები, ბალლინჯოები, რწყილები) ან ობობასებრთა ოჯახის წარმომადგენლებს (ტკიპები, ობობები), რომლებიც ცხოვრობენ ცხოველების კანში ან კანზე. ართროპოდებს (ფეხსახსრიანებს) ადამიანებში დაავადების გამომწვევა შეუძლია პირდაპირ ან არაპირდაპირ, სხვადასხვა ინფექციური აგენტის გადატანის გზით. ზოგიერთი მათგანი ინვევენ ქავილს და ნაკანრებს (მაგალითად, პედიკულოზი გამოწვეულია ტილის მიმაგრებით თმის ღერებთან, მუნი გამოწვეულია ტკიპით, რომელიც აზიანებს ბრტყელი ეპითე-

რობებენ ინტაქტური ეპითელიური ბარიერების დაზიანებას. ჯანმრთელ პირებში კანის ინფექციების უმრავლესობა გამოწვეულია ნაკლებად ვირულენტური მიკროორგანიზმებით, რომლებიც შეიჭრება კანის დაზიანებულ უბნებში (ჭრილობა, დამწვრობა).

კანის ზედაპირული შრე წარმოადგენს ბუნებრივ ბარიერს ინფექციისათვის. კანის დაბალი pH (5.5) და ცხიმოვანი მჟავების შემცველობა აფერხებს მიკროორგანიზმების ზრდას. კანის ნორმალური ფლორა წარმოადგენს ბაქტერიების და სოკოების მრავალი სახეობით. მათ შორისაა ოპორტუნისტული მიკროორგანიზმები: *Staphylococcus epidermidis* და *Candida albicans*. სოკოების ზოგიერთი ტიპი (დერმატოფიტები) აზიანებს კანის ზედაპირულ შრეს, თმებს და ფრჩხილებს. ზოგიერთ მიკროორგანიზმს (შისტოსომა) შეუძლია დაუზიანებელ კანში შეღწევა. მიკროორგანიზმების უმრავლესობა იჭრება დაზიანებულ კანში: ჩხვლეცისას (სოკოვანი ინფექციები), ჭრილობაში (სტაფილოკოკები), დამწვრობის უბანში (*Pseudomonas aeruginosa*), დიაბეტურ ნეკროზებში (მრავალი ბაქტერია). ინტრავენოზური კათეტერიზაციის დროს შეიძლება განვითარდეს ადგილობრივი და სისტემური ინფექციები (ბაქტერიემია). ინექციის დროს შეიძლება მოხდეს პეპატიტის ან იმუნოდეფიციტის ვირუსების გადატანა.

საჭმლის მომწელებელი ტრაქტი. კუჭ-ნაწლავის პათოგენების უმრავლესობა გადაეცემა ფეკალური მასით დაბინძურებული საკვებით ან სასმელით. ცუდი ჰიგიენის პირობებში იზრდება დიარეის სიხშირე. კუჭ-ნაწლავის პათოგენების წინააღმდეგ მნიშვნელოვან დამცავ მექანიზმს წარმოადგენს კუჭის მჟავე სეკრეტი. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ნორმალური დაცვითი ფუნქციებია: 1. ნაწლავის ლორწოვანი გარსი; 2. პანკრეასის ენზიმები და ნალვლის დეტერგენტები; 3. ლორწოვანი გარსის ანტიმიკრობული პეპტიდები, ე.წ. დეფენსინები; 4. ნორმალური ფლორა (*E. coli*); 5. სეკრეტორული IgA ანტისხეულები, რომლებიც წარმოიქმნება ლორწოვან გარსთან ასოცირებული ლიმფოიდური ქსოვილის (MALT-mucosa-associated lymphoid tissue) B ლიმფოციტებში. საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის გავლით ინფექციები ვითარდება ადგილობრივი დაცვის შესუსტებისას, რაც მოიცავს კუჭის დაბალ მჟავიანობას, ანტიბიოტიკოთერაპიას, შედეგად ნორმალური ბაქტერიული ფლორის დარღვევით, პერისტალტიკის დაქვეითებას, ნაწლავის მექანიკურ ობსტრუქციას. გარსის მქონე ვირუსთა უმრავლესობა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში იშლება ნალვლის მჟავების და ენზიმების ზემოქმედებით, მაგრამ უგარსო ვირუსები ამავე ფაქტორების მიმართ მგრძობიარეა (მაგალითად, A პეპატიტის ვირუსი, როტავირუსები, რეოვირუსები).

სასუნთქი სისტემა. ყოველდღიურად ქალაქის მოსახლეობა ჩაისუნთქავს 10 ათასამდე მიკროორგანიზმს, მათ შორის, ვირუსებს, ბაქტერიებს და სოკოებს. ამ მიკროორგანიზმებისათვის პირველი ბარიერია ზემო სასუნთქი გზების მოციმციმე ეპითელიუმი. თავდაპირველად მიკროორგანიზმების ადჰეზია ხდება ფიალისებური უჯრედების მიერ გამოყოფილ ლორწოზე, რომლის საშუალებითაც ისინი გადაიტანება ხახის უკანა ნაწილში და შემდეგ ხვდება კუჭში. 5 მკმ-ზე მცირე ზომის მიკროორგანიზმები პირდაპირ ალვეოლებში ხვდება, სადაც ფაგოციტოზს განიცდის ალვეოლური მაკროფაგების და ნეიტროფილური ლეიკოციტების მიერ. მიკროორგანიზმის ტიპი განსაზღვრავს სასუნთქი სისტემის სხვადასხვა უბანში მის ლოკალიზაციას. მაგალითად, რინოვირუსების რეპლიკაციისათვის ოპტიმალური ტემპერატურაა 33°C, ანუ ცხვირის ლორწოვანი გარსი, მათი ზრდა შეფერხებულია 37°C-ზე, ანუ ქვედა სასუნთქ გზებში. ფილტვის სოკოვანი ინფექციები ვითარდება უჯრედული იმუნიტეტის სუპრესიის ან ლეიკოციტების რაოდენობის შემცირებისას. მაგალითად, *P. Jiroveci (carinii)* შიდსის და *Aspergillus*-ის სახეობები ქიმიოთერაპიის დროს.

შარდ-სასქესო ტრაქტის მუდმივი დაცლა შარდისაგან წარმოადგენს ერთგვარ დამცავ მექანიზმს ინფექციების წინააღმდეგ. ნორმაში შარდის ბუშტის დაინფიცირება შეიძლება მოხდეს ისეთი პათოგენებით, როგორცაა გონოკოკები და *E. coli*. რაშიც მნიშვნელოვანია ანატომიური თავისებურებები. ქალებში შარდის გამომყოფი ტრაქტის ინფექციები 10-ჯერ უფრო ხშირია, ვიდრე მამაკაცებში. ინფექციების განვითარება შეიძლება გამოიწვიოს შარდის დინების შეფერხებამ და/ან რეფლუქსმა. ინფექცია შეიძლება გავრცელდეს რეტროგრადულად, შარდსადენიდან თირკმელამდე და გამოიწვიოს მწვავე და/ან ქრონიკული პიელონეფრიტი, შემდეგ კი თირკმლის უკმარისობა.

სქესობრივი მომწიფებიდან მენოპაუზამდე საშო პათოგენებისაგან დაცულია მჟავე pH-ით, რომელიც განპირობებულია ნორმალურ ეპითელიუმში ლაქტობაცილების მიერ გლიკოგენის მეტაბოლიზმით. ანტიბიოტიკებით მკურნალობისას ლაქტობაცილების რაოდენობა მცირდება და საშოს ინფექციების სიხშირე იზრდება. მიკრობების გავრცელება. ზოგიერთი მიკროორგანიზმი მრავლდება ინფექციის უბანში, ზოგიერთი კი აღწევს ეპითელიურ ბარიერს და ვრცელდება სხვა ორგანოებში, ლიმფური კვან-

ძების, სისხლის ან ნერვების საშუალებით. პათოგენების ნაწილი შემოიფარგლება ღრუიანი ორგანოების სანათურით (მაგალითად, ქოლერა), ნაწილი კი აღწევს ეპითელურ უჯრედებში და მრავლდება (მაგალითად, პაპილომავირუსი, დერმატოფიტები). პათოგენური ბაქტერიების, სოკოებისა და პელმინტების ინვაზიურობა განპირობებულია მათი მოძრაობის ხარისხით ან ლიზოსომური ენზიმების სინთეზით (მაგალითად, სტრეპტოკოკები და სტაფილოკოკები ასინთეზებენ ენზიმ ჰიალურონიდაზას, რომელიც შლის უჯრედგარე მატრიქსს). შემდეგ მიკროორგანიზმები ვრცელდება რეგიონულ ლიმფურ კვანძებში და სისხლში. მაგალითად, სტაფილოკოკური ინფექციის პროგრესია შეიძლება მოხდეს ადილობრივი აბსცესიდან ან ფურუნკულიდან რეგიონალურ ლიმფადენიტამდე, ასევე, შეიძლება განვითარდეს მისი დისემინაცია სისხლში (ბაქტერიემია) და შორეულ ორგანოებში (გული, ღვიძლი, თავის ტვინი, თირკმელი, ძვალი) კოლონიზაცია. სისხლში მიკროორგანიზმები შეიძლება იმყოფებოდეს თავისუფლად ან უჯრედებთან დაკავშირებული ფორმით. ზოგიერთი ვირუსი (მაგალითად, პოლიოვირუსი და B ჰეპატიტის ვირუსი), ბაქტერიათა უმრავლესობა, სოკოები, ზოგიერთი უმარტივესი (მაგალითად, აფრიკული ტრიპანოსომები) და ყველა პელმინტი პლაზმაში თავისუფლად გადაიტანება. ლეიკოციტების მიერ შეიძლება მოხდეს პერპესის ვირუსების, ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის, მიკობაქტერიების, ლეიშმანიის, ტოქსოპლაზმის გადატანა. ზოგიერთი ვირუსი (კოლორადოს ტკიპისმიერი ცხელების ვირუსი) და პარაზიტები (პლაზმოდუმი და ბაბეზია) გადაიტანება ერითროციტებით. ვირუსების გავრცელება შესაძლებელია დაინფიცირებულ უჯრედთა შერწყმით ან ნერვების გასწვრივ გავრცელებით (მაგალითად, ცოფის ვირუსი). დისემინაციის შედეგად წარმოქმნილ ინფექციურ კერებს მეორადი კერები ეწოდება. ისინი შეიძლება იყოს ერთეული და დიდი ზომის (აბსცესი ან ტუბერკულოზი) ან მრავლობითი და მცირე ზომის (მაგალითად, მილიარული ტუბერკულოზი ან კანდიდური მიკროაბსცესები). დაბალი ვირულენტობის ან არავირულენტური მიკროორგანიზმები სისხლში ხშირად ხვდება, მაგრამ ნორმალური დაცვითი მექანიზმები იწვევს მათ ელიმინაციას. თუმცა, პათოგენების ხანგრძლივი არსებობა სისხლში (ვირემია, ბაქტერიემია, ფუნგემია, პარაზიტემია) იწვევს ცხელებას, სისხლის წნევის დაქვეითებას და მრავალ სხვა სისტემურ სიმპტომას, რასაც სეფსისი ეწოდება. ბაქტერიებით ან მა-

თი ენდოტოქსინებით მასიური ინვაზია შეიძლება სიკვდილით დამთავრდეს.

ინფექციური დაავადებების სიმპტომები შეიძლება გამოვლინდეს არა მიკრობის შეჭრის უბანში, არამედ სხეულის სხვა რეგიონებში. მაგალითად, ჩუტყვავილას და წითელას ვირუსები ორგანიზმში ხვდება ჰაერ-წვეთოვანი გზით, მაგრამ იწვევს გამონაყარს კანზე.

მიკროორგანიზმების ორგანიზმიდან გამოყოფა მნიშვნელოვანია სხვა პირების დაინფიცირებაში. ინფექციის ლოკალიზაციის მიხედვით, ორგანიზმიდან მიკროორგანიზმის გამოყოფა შეიძლება მოხდეს კანიდან, ხველებით, დაცემიანებით, შარდით, ფეკალური მასებით ან მწერებით. ზოგიერთი მიკროორგანიზმი ხანგრძლივი დროის განმავლობაში არსებობს მტვერში, საკვებში ან წყალში. ბაქტერიული სპორები, უმარტივესების ცისტები, სქელი გარსის მქონე პელმინტების კვერცხები ცივ და მშრალ გარემოში სიცოცხლისუნარიანობას ინარჩუნებს. ნაწლავის ზოგიერთი პათოგენი ხანგრძლივად გამოიყოფა უსიმპტომო მტარებელი მასპინძლიდან (მაგალითად, *Salmonella typhi*). ადამიანიდან ადამიანზე ინფექციის გადაცემა შეიძლება მოხდეს სასუნთქი, ფეკალურ-ორალური და სქესობრივი გზებით. ნაკლებად რეზისტენტული მიკროორგანიზმები სწრაფად გადაეცემა ადამიანიდან ადამიანზე, ხშირად პირდაპირი კონტაქტის გზით. სანერწყვე ჯირკვლისადმი ტროპული ვირუსები (მაგალითად, EBV, ციტომეგალოვირუსი, ყბაყურას ვირუსი) გადაეცემა ძირითადად კოცნით ან საუბრის დროს. ზოგიერთი პათოგენი ვრცელდება ძირითადად ხანგრძლივი მჭიდრო კონტაქტის შედეგად, როგორცაა სქესობრივი გადაცემა. მაგალითად, ვირუსები (HPV, პერპესის ვირუსები, B ჰეპატიტის და ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი), ბაქტერიები (*T. pallidum*, *N. Gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis*), სოკოები (კანდიდას სახეობები), უმარტივესები (ტრიქომონას სახეობები), ფეხსახსრიანები (*Phthirus pubis*, ანუ ბოქვენის ტილი). ჰაერ-წვეთოვანი გზით გადაცემისას ბაქტერიები და სოკოები ინფექციურია მხოლოდ მაშინ, როდესაც დაზიანების უბანი გახსნილია სასუნთქ გზებში. პათოგენების უმრავლესობა გადაეცემა ფეკალურ-ორალური გზით: ფეკალური მასებით დაბინძურებული საკვებით ან წყლით. წყალში ვირუსების შემცველობა განაპირობებს ეპიდემიებს (მაგალითად, A და E ჰეპატიტის ვირუსები, პოლიოვირუსი, როტავირუსი). B და C ჰეპატიტის ვირუსების, ასევე, ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის გადაცემა შეიძლება მოხდეს საერთო ნემსის გამოყენებისას,

დაინფიცირებული სისხლის და სისხლის პროდუქტების გადასხმისას.

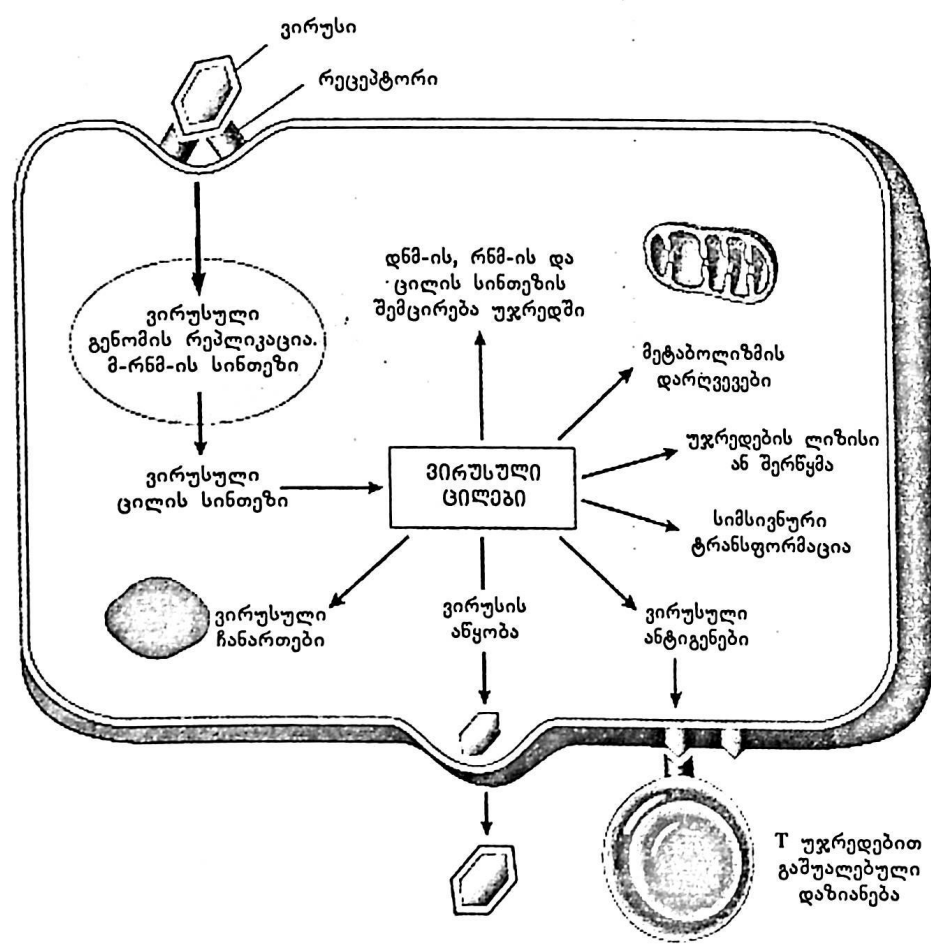
მიკროორგანიზმების გადაცემა შეიძლება მოხდეს ცხოველებიდან ადამიანებზე (ზოონოზური ინფექციები), როგორც უხერხემლო, ისე ხერხემლიანი მწერების (ვექტორების) საშუალებით. უხერხემლო ვექტორების (მწერები, ტიპები) მიერ ინფექციის გავრცელება შეიძლება მოხდეს პასიურად (მიკროორგანიზმის რეპლიკაციის გარეშე), ზოგჯერ კი ისინი წარმოადგენს მასპინძლებს მიკროორგანიზმების რეპლიკაციისათვის. ცხოველიდან ადამიანზე ინფექციის გადაცემის გზებია: პირდაპირი კონტაქტი, ცხოველის ხორცის საკვებად გამოყენება, არაპირდაპირი გზა, ანუ უხერხემლო ვექტორების მეშვეობით (მაგალითად, მინდვრის თაგვების და ტიპების საშუალებით სპიროქეტების გადაცემა Lyme-ის დაავადების დროს).

სქესობრივად გადამდები ინფექციები. ზოგიერთი მიკროორგანიზმი გადაეცემა სქესობრივი კონტაქტით. მაგალითად, Chlamydia trachomatis და Neisseria gonorrhoeae, როგორც წესი,

ვრცელდება სქესობრივი გზით, შიგელა და Entamoeba histolytica უპირატესად ვრცელდება სხვა გზებით, მაგრამ შეიძლება გავრცელდეს სქესობრივი გზითაც. სქესობრივად გადამდები ინფექციების (STD - sexually transmitted disease) გავრცელების მაღალი რისკის ჯგუფს მიკუთვნება პომოსექსუალები და ის პირები, ვინც არალეგალურ მედიკამენტებს იყენებს. ინფექციის საწყისი კერა შეიძლება იყოს შარდსადენი, საშო, საშვილოსნოს ყელი, სწორი ნაწლავი ან პირხახა. ეს ინფექციები ხშირად ასიმპტომურია.

ინფექციური დაავადებების პათოგენეზი

ინფექციური აგენტების მიერ ქსოვილის დაზიანება შეიძლება მოხდეს 3 გზით: 1. მიკროორგანიზმები უკავშირდება უჯრედებს და ინვეზს მათ პირდაპირ სიკვდილს; 2. მიკროორგანიზმები გამოყოფს ტოქსინებს და ენზიმებს, რომლებიც ინვეზს უჯრედების და სისხლმილების დაზიანებას, ასევე, იშემიურ ნეკროზს; 3. მიკრო-



T უჯრედებით გამუალებული დაზიანება

სურ. 9-4. ვირუსული დაზიანების მექანიზმები. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

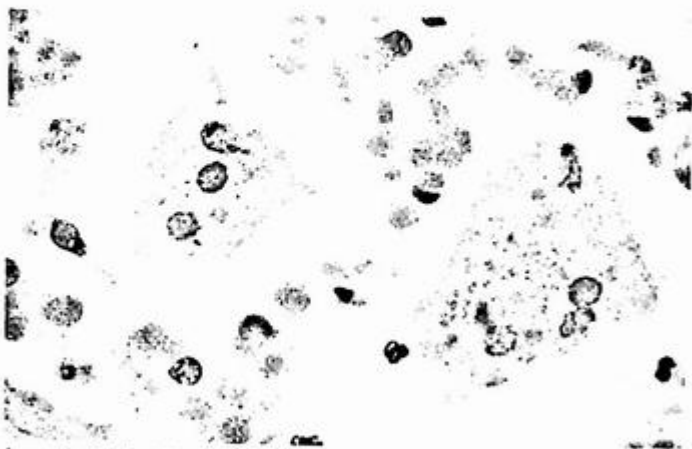
ორგანიზმების მიმართ ვითარდება უჯრედული იმუნური რეაქცია, რაც იწვევს ქსოვილის დამატებით დაზიანებას.

ვირუსული დაზიანების მექანიზმები. ვირუსებმა შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედების პირდაპირი დაზიანება. ვირუსების მიერ სპეციფიკური ტიპის უჯრედების დაინფიცირებას ტროპიზმი ეწოდება, რომელიც განპირობებულია შემდეგი მექანიზმებით: 1. ვირუსები შეიცავს სპეციფიკურ ცილებს, რომელთა საშუალებითაც უკავშირდება უჯრედებს (სურ. 9-4). მაგალითად, ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის gp120 ცილა უკავშირდება T ლიმფოციტების CD4 მოლეკულას; 2. ტროპიზმი შეიძლება განპირობებული იყოს ფიზიკური ბარიერით. მაგალითად, ენტეროვირუსების რეპლიკაცია ხდება ნაწლავებში, რადგან ისინი რეზისტენტულია მჟავე სეკრეტები მოქმედებისადმი.

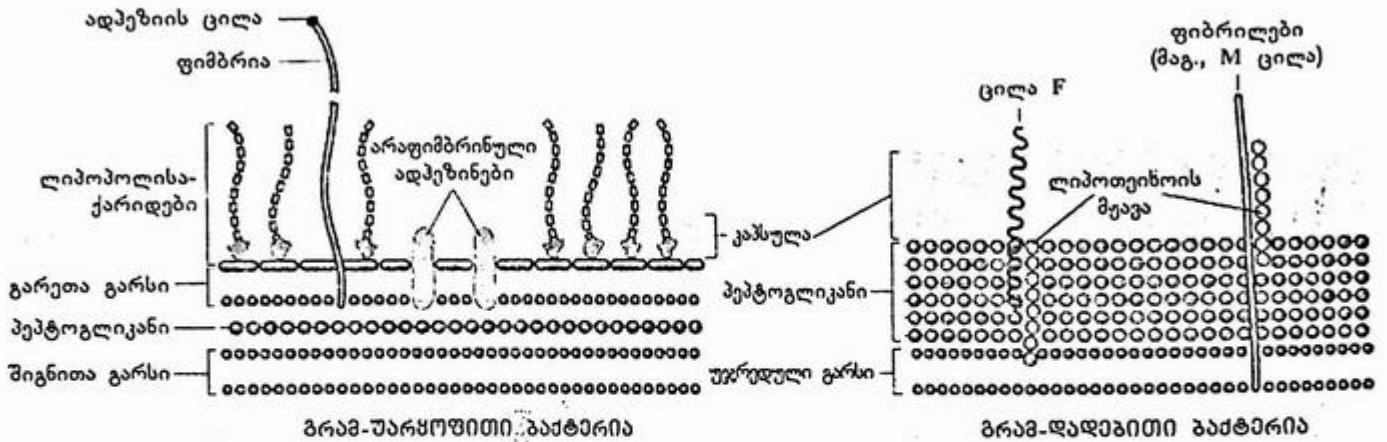
უჯრედის და/ან ქსოვილის ვირუსული დაზიანების მექანიზმებია: 1. ვირუსებმა უჯრედში შეიძლება გამოიწვიოს დნმ, რნმ ან ცილის სინთეზის ინჰიბიცია. მაგალითად, პოლიოვირუსი იწვევს იმ ცილების ინაქტივაციას, რომელიც მნიშვნელოვანია მასპინძლის მ-რნმ-ის ტრანსლაციისთვის, თავად პოლიოვირუსის მ-რნმ-ის ტრანსლაცია კი შეუფერხებლად მიმდინარეობს; 2. ვირუსული ცილები შეიძლება ჩაერთოს მასპინძლის უჯრედების პლაზმურ მემბრანაში, პირდაპირ დაარღვიოს მისი მთლიანობა ან გამოიწვიოს უჯრედთა შერწყმა, მაგალითად, ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი, წითელას ვირუსი (სურ. 9-5), ჰერპესის ვირუსები; 3. ვირუსების მიერ შეიძლება მოხდეს მასპინძლის უჯრედების ლიზისი. მაგა-

ლითად, სასუნთქი გზების ეპითელური უჯრედების ლიზისს იწვევს Influenza ვირუსის რეპლიკაცია; 4. ზოგიერთი ვირუსი იწვევს აპოპტოზს, მაგალითად, ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი; 5. მასპინძლის უჯრედებზე შეიძლება მოხდეს T ლიმფოციტებისადმი ვირუსული ცილების წარდგენა; 6. ვირუსებმა შეიძლება გამოიწვიოს მასპინძლის ანტიმიკრობულ დაცვაში მონაწილე უჯრედების დაზიანება, რის შედეგადაც ვითარდება მეორადი ინფექციები. მაგალითად, სასუნთქი ეპითელიუმის ვირუსული დაზიანება განპირობებს Streptococcus pneumoniae და Haemophilus influenzae-ის მიერ პნევმონიის განვითარებას. შიდსის დროს CD4+ T ლიმფოციტების რაოდენობის შემცირება განპირობებს ოპორტუნისტული ინფექციების განვითარებას; 7. უჯრედთა ერთი ტიპის ვირუსულმა დაზიანებამ შეიძლება გამოიწვიოს სხვა ტიპის უჯრედების სიკვდილი. მაგალითად, პოლიოვირუსული ინფექციის დროს მოტორული ნეირონების დენერვაცია იწვევს ჩონჩხის კუნთების ატროფიას და ზოგჯერ სიკვდილს; 8. ზოგიერთი ვირუსი იწვევს უჯრედის პროლიფერაციას და ავთვისებიან ტრანსფორმაციას (მაგალითად, EBV, HBV, HPV, HTLV-1).

ბაქტერიების ვირულენტობა განისაზღვრება შემდეგი ფაქტორებით: 1. **ბაქტერიების ადჰეზია მასპინძლის უჯრედებზე.** ადჰეზინები ბაქტერიის ზედაპირული მოლეკულებია, რომლებიც უკავშირდება მასპინძლის უჯრედებს. გრამდადებითი მიკრობის, Streptococcus pyogenes-ის, ზედაპირი დაფარულია ფიბრილებით, რომლებიც შეიცავს ლიმოთეიხოსის მჟავას და M ცილას (სურ. 9-6). ფიმბრიები (ფოჩები) ფილამენტური ცილებია, რომლებსაც შეიცავს გრამუარყოფითი ბაქტერიების ზედაპირი; 2. **უჯრედშიდა ბაქტერიების ვირულენტობა.** ვირუსებისაგან განსხვავებით, ფაკულტატური უჯრედშიდა ბაქტერიები აინფიცირებს ეპითელურ უჯრედებს (ენტეროინვაზიური E. Coli), მაკროფაგებს (M. tuberculosis,) ან ორივეს (S. typhi). გამოვლენილია ბაქტერიების უჯრედში შეღწევის მექანიზმი: ანტისხეულებით ან კომპლემენტის C3b კომპონენტით ბაქტერიების დაფარვა (ოქსონიზაცია); 3. **ბაქტერიული ტოქსინები.** ნებისმიერი ბაქტერიული ნივთიერება, რომელიც იწვევს დაავადების განვითარებას, წარმოადგენს ტოქსინს. არჩევენ *ენდოტოქსინებს*, რომლებიც ბაქტერიის უჯრედული კედლის კომპონენტებია და *ეგზოტოქსინებს*, რომლებიც ბაქტერიების მიერ დასინთეზებული ცილებია.



სურ. 9-5. წითელა, გიგანტური უჯრედები ფილტვში, ეოზინოფილური ბირთვშიდა ჩანართებით. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)



სურ. 9-6. გრამ-უარყოფითი და გრამ-დადებითი ბაქტერიების მიერ გამოწვეული ინფექციების პათოგენეზი. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2005.)

მასპინძლის იმუნიტეტის დამაზიანებელი ეფექტები. მიკროორგანიზმების მიმართ განვითარებული იმუნური რეაქცია ხშირად განაპირობებს ქსოვილების დაზიანებას. მაგალითად, ლვიძლის დაზიანება ვირუსული ჰეპატიტების დროს ძირითადად განპირობებულია დაინფიცირებული ჰეპატოციტების მიმართ იმუნური რეაქციით და არა ვირუსის ციტოპათიური ეფექტებით. ჰუმორული იმუნური რეაქცია, ასევე, იწვევს ქსოვილის დაზიანებას. მაგალითად, β-ჰემოლიზური სტრეპტოკოკით გამოწვეული ინფექციის დროს სტრეპტოკოკული M ცილის მიმართ წარმოქმნილი ანტისხეულები ხასიათდება ჯვარედინი რეაქციით მიოკარდიუმის ცილებთან, რაც იწვევს გულის დაზიანებას და რევმატული ცხელების განვითარებას. პოსტ-სტრეპტოკოკური გლომერულონეფრიტის დროს β ჰემოლიზური სტრეპტოკოკის ანტიგენების მიმართ ანტისხეულების წარმოქმნა განაპირობებს იმუნური კომპლექსების წარმოქმნას, რომლებიც გროვდება თირკმლის გორგლებში და იწვევს მათ დაზიანებას.

ინფექციები იმუნოსუპრესიის დროს. ოპორტუნისტული ინფექციების განვითარება დამოკიდებულია იმუნოსუპრესიის ტიპზე. იმუნოდეფიციტი შეიძლება იყოს გენეტიკური (პირველადი) ან შეძენილი (მეორადი). ჰუმორული იმუნიტეტის დეფიციტის დროს (მაგალითად, X ქრომოსომასთან შეჭიდული აგამაგლობულინემია) ვითარდება მძიმე ბაქტერიული (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*) და ვირუსული (როტავირუსი და ენტეროვირუსები) ინფექციები. კომპლემენტის ცილების დეფიციტის მქონე პა-

ციენტები მგრძნობიარეა ბაქტერიული ინექციების მიმართ, როგორცაა *S. pneumoniae*, *H. influenzae* და *N. meningitidis*. ბავშვებში ნეიტროფილური ლეიკოციტების ფუნქციური დეფიციტის დროს იზრდება მგრძნობელობა *S. aureus*-ის, სხვა გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების და სოკოების მიმართ.

ინფექციების სიხშირე იზრდება, ასევე, არა-იმუნური დაავადებების დროსაც. მაგალითად, ცისტური ფიბროზის მქონე პაციენტებში მალაღია სასუნთქი სისტემის ინფექციების (*Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, *Burkholderia cepacia*) სიხშირე. ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის დროს ელენთის ფუნქციური უკმარისობისას იზრდება ინკაპსულირებული ბაქტერიებით (*S. pneumoniae*) გამოწვეული ინფექციების სიხშირე, რადგან მათი ოპსონიზაცია და ფაგოციტოზი ხდება ელენთის მაკროფაგების მიერ.

ანთებითი რეაქცია ინფექციური დაავადებების დროს. სხვადასხვა მიკროორგანიზმი ხშირად იწვევს მსგავს მორფოლოგიურ ცვლილებებს. მხოლოდ მათი მცირე ნაწილი ხასიათდება პათოგნომური ცვლილებებით. ანთებითი რეაქციის პისტოლოგიურ თავისებურებებს განსაზღვრავს მაკრო- და მიკროორგანიზმებს შორის ურთიერთქმედება. ინფექციებისადმი ქსოვილის რეაქცია შეიძლება დაიყოს 5 ტიპად: 1. ჩირქოვანი ანთება ვითარდება ძირითადად უჯრედგარე გრამ-დადებითი კოკებით და გრამ-უარყოფითი ჩხირებით გამოწვეული ინფექციების დროს; 2. ქრონიკული და გრანულომური ანთება ვითარდება ვირუსების, უჯრედშიდა ბაქტერიებით, პარაზიტებით, სპიროქეტებით და ჰელ-

მინთებით გამოწვეული ინფექციების დროს. მაკროფაგები შეიძლება შეიცავდეს დიდი რაოდენობით მიკროორგანიზმებს, მაგალითად, *Mycobacterium avium-intracellulare*; 3. ციტოპათიურ-ციტოპროლიფერაციული ანთება ვითარდება ვირუსული ინფექციების დროს, ხასიათდება უჯრედთა ნეკროზით და ან პროლიფერაციით, ანთებითი რეაქცია კი უმნიშვნელოაა გამოხატული; 4. მანეროზებელი ანთება ვითარდება *Clostridium perfringens* და სხვა მიკროორგანიზმებით გამოწვეული ინფექციების დროს, რომლებიც გამოყოფენ ძლიერ ტოქსინებს. ანთებითი ინფილტრაცია

უმნიშვნელოა, რის გამოც ეს დაზიანებები ემსგავსება ინფარქტს, ბირთვის ბაზოფილის დაკარგვით და უჯრედის კონტურების შენარჩუნებით. კლოსტრიდია ოპორტუნისტული პათოგენია, რომელიც კუნთოვან ქსოვილში აღწევს ტრავმის შედეგად ან ალიმენტური გზით; 5. ქრონიკული ანთება და დანაწიბურება აღიწინება მრავალი ინფექციის დროს. მაგალითად, ქრონიკული B ჰეპატიტის დროს ღვიძლის ციროზი, შისტოსომოზის დროს შარდის ბუშტის ფიბროზი, ტუპერკულოზის დროს ფიბროზული პერიკარდიტი და სხვა.

ბიომედიცინური ლიტერატურა

1. Bates DO, et al: Regulation of microvascular permeability by vascular endothelial growth factors. *J Anat* 200:581, 2002.
2. Boon T, Van den Eynde B: Tumour immunology. *Curr Opin Immunol* 15:129, 2003.
3. Botstein D, Risch N: Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nat Genet (Suppl)* 33:228, 2003.
4. Bouchard B, Tracy P: Platelets, leukocytes, and coagulation. *Curr Opin Hematol* 9:263, 2001.
5. Buckley RH: Primary immunodeficiency diseases: dissectors of the immune system. *Immunobiol Rev* 185:206, 2002.
6. Centers for Disease Control and Prevention: Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response. Recommendations of the CDC Strategic Planning Workgroup. *MMWR* 49:5, 2000.
7. Chang L, Karin M: Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature* 410:37, 2001.
8. Cleaver JE, Crowley E: UV damage, DNA repair and skin carcinogenesis. *Front Biosci* 7:1024, 2002.
9. Cohnheim J: Lectures in General Pathology (Translated by AD McKee, from the second German edition, Vol 1). London: New Sydenham Society, 1889.
10. Couch FJ, Weber BL: Breast cancer. In Vogelstein B, Kinzler KW (eds): *The Genetic Basis of Human Cancer*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2002, p 549-581.
11. Covens A: Sentinel lymph nodes. *Cancer* 97:2945, 2003.
12. Cox TM: Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. *J Inher Metab* 24 (Suppl 2):106, 2001.
13. Cross KJ, Mustoe TA: Growth factors in wound healing. *Surg Clin North Am* 83:531-545, vi, 2003.
14. Dick JE: Stem cells: self-renewal writ in blood. *Nature* 423:231, 2003.
15. Dobson CM: Protein folding and its links with human disease. *Biochem Soc Symp*:1, 2001. Forbes S, et al: Hepatic stem cells. *J Pathol* 197:510, 2002.
16. Gonzalez-Amaro R, Sanchez-Madrid F: Cell adhesion molecules: selectins and integrins. *Crit Rev Immunol* 19:389, 1999.
17. Gould HJ, et al.: The biology of IgE and the basis of allergic disease. *Annu Rev Immunol* 21:579, 2003.
18. Gross P, Aird W: The endothelium and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 26:463, 2000.
19. Haber DA: Wilms tumor. In Vogelstein B, Kinzler W (eds): *The Genetic Basis of Human Cancer*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2002, p 403-415.
20. Hardaway R, Williams C, Vasquez Y: Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Semin Thromb Hemost* 27:577, 2001.
21. Heemskerk JW, Bevers EM, Lindhout T: Platelet activation and blood coagulation. *Thromb Hemost* 88:186, 2002.
22. Hogarty MD, Brodeur GM: Gene amplification in human cancers: biological and clinical significance. In Vogelstein B, Kinzler KW (eds): *The Genetic Basis of Human Cancer*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2002, p 115-128.
23. Honley JG: Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ* 168:1675, 2003.
24. Janeway CA, Jr, Medzhitov R: Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 20:197, 2002.
25. Jemal A, et al: Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 53:5, 2003.
26. Jin P, Warren ST: New insights into fragile-X syndrome: from molecules to neurobehaviors. *Trends Biochem Sci* 28:152, 2003.
27. Jones GE: Cellular signaling in macrophage migration and chemotaxis. *J Leukoc Biol* 68:593, 2000.
28. Kalluri R: Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 3:422, 2003.
29. Kaufmann SHE, Sher A, Ahmed R: *Immunology of Infectious Diseases*. Washington, DC, ASM Press, 2002.
30. Knudson AG: Cancer genetics. *Am J Med Genet* 111:96, 2002.
31. Korblyng M, Estrov Z: Adult stem cells for tissue repair-a new therapeutic concept? *N Engl J Med* 349:570, 2003.
32. Korblyng M, Estrov Z: Adult stem cells for tissue repair: a new therapeutic concept? *New Eng J Med* 349:570, 2003.
33. Kozma SC, Thomas G: Regulation of cell size in growth, development and human disease: PI3K, PKB and S6K. *Bioessays* 24:65, 2002.
34. Lakhani SR, Ashworth A: Microarray and histopathological analysis of tumours: the future and the past? *Nat Rev Cancer* 1:151, 2001.
35. Lampugnani MG, Dejana E: Interendothelial junctions: structure, signalling and functional roles. *Curr Opin Cell Biol* 9:674, 1997.
36. Laroux FS, et al: Role of nitric oxide in inflammation. *Acta Physiol Scand* 173:113, 2001.

38. Lentsch AB, Ward PA: Regulation of inflammatory vascular damage. *J Pathol* 190:343, 2000.
39. Libbrecht L, Roskams T: Hepatic progenitor cells in human liver diseases. *Semin Cell Dev Biol* 13:389, 2002.
40. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ: The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* 104:487, 2001.
41. Mann KG, Butenas S, Brummel K: The dynamics of thrombin formation. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 23:17, 2003.
42. Mao JR, Bristow J: The Ehlers-Danlos syndrome: on beyond collagens. *J Clin Invest* 07:1063, 2001.
43. Marsden VA, Strasser A: Control of apoptosis in the immune system. *Ann Rev Immunol* 21:71, 2003.
44. Merlini G, Bellotti V: Molecular mechanisms of amyloidosis. *New Engl J Med* 349:583, 2003.
45. Michiels C: Endothelial cell functions. *J Cell Physiol* 196:430, 2003.
46. Mims C: *The Pathogenesis of Infectious Disease*, 5th ed. San Diego, CA, Academic Press, 2001.
47. Muller WA: Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Lab Invest* 82:521, 2002.
48. Muller WA: Migration of leukocytes across endothelial junctions: some concepts and controversies. *Microcirculation* 8:181, 2001.
49. Murphy M, Levine AJ: Tumor suppressor genes. In Mendelsohn J, et al (eds): *The Molecular Basis of Cancer*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, p 95-114.
50. Nathan C, Shiloh MU: Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:8841, 2000.
51. Nathan CF: Points of control in inflammation. *Nature* 420:846, 2002.
52. Neves SR, Ram PT, Iyengar R: G protein pathways. *Science* 296:1636, 2002.
53. Norris LA: Blood coagulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17:369, 2003.
54. O'Kane S: Wound remodelling and scarring. *J Wound Care* 11:296, 2002.
55. Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P: Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4:552, 2003.
56. Parkin DM: Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2:533, 2001.
57. Patil C, Walter P: Intracellular signaling from the endoplasmic reticulum to the nucleus: the unfolded protein response in yeast and mammals. *Curr Opin Cell Biol* 13:349, 2001.
58. Pietsenpol JA, Stewart ZA: Cell cycle checkpoint signaling: cell cycle arrest versus apoptosis. *Toxicology* 181-182:475, 2002.
59. Pyeritz RE: Marfan syndrome and other disorders of fibrillin. In Rimoin DL, et al (eds): *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1997, p 1027.
60. Reynolds RM, et al: Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1. *Lancet* 361:1552, 2003.
61. Robbins and Cotran *Pathologic Basis of Disease*, Elsevier, 2005.
62. Roizen NJ, Patterson D: Down's syndrome. *Lancet* 361:1281, 2003.
63. Salvemini D, Cuzzocrea S: Superoxide, superoxide dismutase and ischemic injury. *Curr Opin Investig Drugs* 3:886, 2002.
64. Salvesen GS, Duckett CS: IAP proteins: blocking the road to death's door. *Nature Rev Mol Cell Biol* 3:401, 2002.
65. Scorrano L, Korsmeyer SJ: Mechanisms of cytochrome release by proapoptotic BCL-2 family members. *Biochem Biophys Res Commun* 304:437, 2003.
66. Semeraro N, Colucci M: Tissue factor in health and disease. *Thromb Haemost* 78:759, 1997.
67. Sherr CJ, McCormick F: The RB and p53 pathways in cancer. *Cancer Cell* 2:103, 2002.
68. Stevenson M: HIV-1 pathogenesis. *Nat Med* 9:853, 2003.
69. Trump BF, et al: Cell injury and cell death: apoptosis, oncosis, and necrosis. In Acosta D (ed): *Cardiovascular Toxicology*, 3rd ed. London and New York: Taylor & Francis, 2001, p 105.
70. Tsai RY, Kittappa R, McKay RD: Plasticity, niches, and the use of stem cells. *Dev Cell* 2:707, 2002.
71. Vousden KH, Lu X: Live or let die: the cell's response to p53. *Nature Rev Cancer* 2:594, 2002.
72. Walworth NC: Cell-cycle checkpoint kinases: checking in on the cell cycle. *Curr Opin Cell Biol* 12:697, 2000.
73. Weissman IL, Anderson DJ, Gage F: Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations. *Annu Rev Cell Dev Biol* 17:387, 2001.
74. Wolfsdorf JI, Weinstein DA: Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 4:95, 2003.
75. Wong JMY, Collins K: Telomere maintenance and disease. *Lancet* 362:983, 2003.
76. Wraith JE: Lysosomal disorders. *Semin Neonatol* 7:75, 2002.
77. Young D, Hussell T, Dougan G: Chronic bacterial infections: living with unwanted guests. *Nat Immunol* 3:1026, 2002.
78. Zlotnik A, Yoshie O: Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity* 12:121, 2000.

შემოკლება

5-HETE	5-hydroxyeicosatetraenoic acid (5-ჰიდროქსიეიკოზატეტრაენოის მჟავა)	BrdU	Bromodeoxyuridine (ბრომოდეოქსიურიდინი)
5-LO	5-lipoxygenase (5-ლიპოქსიგენაზა)	C1INH	C1 inhibitor (C1 ინჰიბიტორი)
AA	Amyloid-associated (ამილოიდთან ასოცირებული)	CAD	Caspase-activated deoxiribonuclease (კასპაზებით გააქტივებული დეოქსირიბონუკლეაზა)
ADAS	Autosomal dominant Alport syndrome (აუტოსომურ-დომინანტური Alport-ის სინდრომი)	cAMP	Cyclic adenosine monophosphate (ციკლური ადენოზინომოფოსფატი)
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ანტისხეულდამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიურობა)	CCl₄	Carbon tetrachloride (ნახშირბადის ტეტრაქლორიდი)
ADP	Adenosine diphosphate ადენოზინდიფოსფატი)	CCP	Complement control proteins (კომპლემენტის მაკონტროლებელი ცილები)
aFGF	Acid FGF (მჟავე FGF)	CD	Cluster differentiation, cluster designation (დიფერენციაციის ჯგუფი, ჯგუფის სახელწოდება, აღნიშვნა)
AFP	Alpha fetoprotein (α ფეტოპროტეინი)	CDC	Center of Disease Control and Prevention (დაავადების კონტროლისა და პრევენციის ცენტრი)
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome (შეძენილი იმუნოდეფიციციის სინდრომი)	CEA	Carcinoembryonic antigen (კარცინომებრიონული ანტიგენი)
AIF	Apoptosis inducing factor (აპოპტოზის გამომწვევი ფაქტორი)	CGH	Comparative genomic hybridization (შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაცია)
AL	Amyloid light chain (ამილოიდის მსუბუქი ჯაჭვი)	cGTP	Cyclic guanosine triphosphate (ციკლური გუანოზინტრიფოსფატი)
AMP	Adenosine monophosphate (ადენოზინმონოფოსფატი)	CISH	Chromogenic in situ hybridization (ქრომოგენური in situ ჰიბრიდიზაცია)
Apaf-1	Apoptosis activating factor-1 (აპოპტოზის გამააქტივებელ ფაქტორი 1)	CMV	Cytomegalovirus (ციტომეგალოვირუსი)
APC	Adenomatous polyposis coli (ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი)	CNB	Core needle biopsy (მსხვილი ნემსით ბიოპსია)
ARDS	Adult respiratory distress syndrome (მოზრდილთა რესპირატორული დისტრესის სინდრომი)	C-onc	Cellular oncogene (უჯრედული ონკოგენი)
ATM	Ataxia-telangectasia mutated (ატაქსიატელანგექტაზიის მუტანტი გენი)	COX-1	Cyclooxygenase 1 (ციკლოოქსიგენაზა 1)
ATP	Adenosine triphosphate (ადენოზინტრიფოსფატი)	COX-2	Cyclooxygenase 2 (ციკლოოქსიგენაზა 2)
ATPase	Adenosine triphosphatase (ადენოზინტრიფოსფატაზა)	CRP	C reactive protein (C-რეაქტიული ცილა)
ATTR	Amyloid transthyretin (ამილოიდის ტრანსთირეტინი)	CSA	Catalyzed signal amplification (კატალიზური სიგნალის ამპლიფიკაცია)
Bcl-2	B cell lymphoma (B-უჯრედული ლიმფომა)	CSFs	Colony-stimulating factors (კოლონიამასტიმულირებელი ფაქტორები)
bFGF	Basic FGF (ფუძე FGF)	CVID	Common variable immunodeficiency (ზოგადი ვარიანტული იმუნოდეფიციციი)
BPI	Permeability increasing protein (შელწვავადობის გამაძლიერებელი ცილა)	DD	Death domain (სიკვდილის დომენი)
		DFF	DNA fragmentation factor (დნმ-ის ფრაგმენტაციის ფაქტორი)

DIC	Disseminated intravascular coagulation (დისემინირებული სისხლმილშიდა შედედება)	GADD45	Growth arrest and DNA damage (ზრდის შეფერხება და დნმ-ის დაზიანება)
DOPA	3,4-dihydroxy-L-phenylalanine (3,4-დიჰიდროქსი-L-ფენილალანინი)	GDP	Guanosine diphosphate (გუანოზინდიფოსფატი)
dsDNA	double stranded DNA (ორძაფიანი დნმ)	GMP	Guanosine monophosphate (გუანოზინმონოფოსფატი)
EBV	Epstein-Barr virus (Epstein-Barr-ის ვირუსი)	GTP	Guanosine triphosphate (გუანოზინტრიფოსფატი)
ECP	Eosinophil cathionic protein (ეოზინოფილური კათიონური ცილა)	HBV	Hepatitis B virus (B-ჰეპატიტის ვირუსი)
EDS	Ehlers-Danlos syndrome (Ehlers-Danlos-ის სინდრომი)	HGF	Hepatocyte growth factor (ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორი)
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid (ეთილენდიამინოტეტრაძმარმჟავა)	HIF 1α	Hypoxia inducible factor 1 α (ჰიპოქსიის გამომწვევი ფაქტორი 1 α)
EGF	Epidermal growth factor (ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი)	HIV	Human immunodeficiency virus (ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი)
EGFR	Epidermal growth factor receptor (ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი)	HNPCC	Hereditary nonpolyposis colon cancer (მსხვილი ნაწლავის მემკვიდრული არაპოლიპოზური კარცინომა)
ELAM-1	Endothelial leukocyte adhesion molecule 1 (ენდოთელური ლეიკოციტების ადჰეზიის მოლეკულა 1)	HPV	Human papillomavirus (ადამიანის პაპილომა ვირუსი)
EMA	Epithelial membrane antigen (ეპითელური მემბრანული ანტიგენი)	HSCs	Hematopoietic stem cells (ჰემოპოეზური ლეროვანი უჯრედები)
eNOS	Endothelial nitric oxide synthase (ენდოთელური აზოტის ოქსიდის სინთაზა)	HSV	Herpes simplex virus (მარტივი ჰერპესის ვირუსი)
ENU	N-ethyl-N-nitrosourea (N-ეთილ-N-ნიტროზოშარდმჟავა)	HTLV-1	Human T cell leukemia virus 1 (I ტიპის T-უჯრედული ლეიკემიის ვირუსი)
FADD	Fas-associated death domain (Fas-თან ასოცირებული სიკვდილის დომენი)	ICAD	Inhibitor of caspase-activated deoxyribonuclease (კასპაზებით გააქტივებული დეზოქსირიბონუკლეაზას ინჰიბიტორი)
Fc	Fragment crystallizable (კონსტანტური, კრისტალიზებადი რეგიონი)	ICAM-1	Intercellular adhesion molecule 1 (უჯრედშორისი ადჰეზიის მოლეკულა 1)
FDC	Follicular dendritic cells (ფოლიკულური დენდრიტული უჯრედები)	IGF-1	Insulin-like growth factor-1 (ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1)
FGF	Fibroblast growth factor (ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორი)	IkB	Inhibitor of NF- κ B (NF- κ B-ის inhibitori)
FH	Familial hypercholesterolemia (ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემია)	IL	Interleukin (ინტერლეიკინი)
FISH	Fluorescent in situ hybridization (ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაცია)	iNOS	Inducible nitric oxide synthase (ინდუცირებადი აზოტის ოქსიდის სინთაზა)
FITC	Fluorescein isothiocyanate (ფლუორესცენინოციანატი)	LOH	Loss of heterozygosity (ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა)
FLIP	FLICE inhibitory protein (FLICE ინჰიბიტორი ცილა)	LPS	Lipopolysaccharide (ლიპოპოლისაქარიდი)
FNA	Fine needle aspiration (წვრილნემსიანი ასპირაცია)	LSAB	Labelled Streptavidin-Biotin (მონიშნული სტრეპტავიდინ-ბიოტინი)
FSPs	Fibrin split products (ფიბრინის დაშლის პროდუქტები)	LTB$_4$	Leukotriene B $_4$ (ლეიკოტრიენი B $_4$)
G6PD	Glucose-6-phosphate dehydrogenase (გლუკოზა-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზა)	MAC	Membrane attack complex (მემბრანის შემტევი კომპლექსი)
		MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue (ლორწოვან გარსთან ასოცირებულ ლიმფოიდურ ქსოვილი)
		MGG	May-Grunwald-Giemsa (მაი-გრუნვალდ-გიმზას მეთოდი)

MIP-1α	Macrophage inflammatory protein-1α (მაკროფაგების ანთებითი ცილა)	RT-PCR	Reverse transcription PCR (უკუტრანსკრიპციაზე დამყარებული PCR)
MMPs	Matrix metalloproteinases (მატრიქსის მეტალოპროტეინაზები)	RTQ-PCR	Real-Time Quantitative PCR (რაოდენობრივი PCR რეალურ დროში).
MPS	Mucopolysaccharidose (მუკოპოლისაქარიდოზი)	SAA	Serum amyloid A protein (შრატის A ამილოიდის ცილა)
mRNP	Messenger ribonucleoprotein (მესენჯერულ რიბონუკლეოპროტეინის კომპლექსი)	SNP	Single nucleotide polymorphism (ერთადერთი ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმი)
mtDNA	Mitochondrial DNA (მიტოქონდრიული დნმ)	SOD	Superoxide dismutase (სუპეროქსიდდისმუტაზა)
N.A.	Numerical aperture (რიცხვითი აპერტურა)	STDs	Sexually transmitted disease (სქესობრივად გადამდები ინფექციები)
NADPH	Nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (ალდეჰილი ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდფოსფატი)	Tc	Cytotoxic/suppressor (ციტოტოქსიური/სუპრესორი T უჯრედები)
NF-kB	Nuclear factor-kB (ირტვული ფაქტორი kB)	TCR	T-cell receptor (T-უჯრედული რეცეპტორი)
NGF	Nervus growth factor (ნერვის ზრდის ფაქტორი)	TF	Tissue factor (ქსოვილოვანი ფაქტორი)
NK cells	Natural killers (ბუნებრივი კილერები)	TGF-α	Transforming growth factor-α (ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი α)
nNOS	Neuronal nitric oxide synthase (ნეირონული აზოტის ოქსიდის სინთაზა)	TGF-β	Transforming growth factor-β (ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი-β)
NO	Nitric oxide (აზოტის ოქსიდი)	Th	T helper/inducer (T ჰელპერები/ინდუქტორები)
NOS	Nitric oxide synthase (აზოტის ოქსიდის სინთაზა)	T-IC	Tumor-initiating cells (სიმსივნის გამომწვევი უჯრედები)
PA	Plasminogen activator (პლაზმინოგენის აქტივატორი)	TNF	Tumour necrosis factor (სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი)
PAF	Platelet activating factor (თრომბოციტების გამააქტივებელი ფაქტორი)	TNFR1	Type I TNF receptor (I ტიპის TNF რეცეპტორი)
PAI	Plasminogen activation inhibitor (პლაზმინოგენის აქტივაციის ინჰიბიტორები)	t-PA	Tissue plasminogen activator (ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორი)
PARs	Protease-activated receptors (პროტეაზით გააქტივებულ რეცეპტორები)	TRADD	TNF receptor-associated death domain containing protein (TNF რეცეპტორთან ასოცირებული სიკვდილის დომენის შემცველი ცილა)
PAS	Periodic acid, Schiff reagent (იოდის მჟავა, Schiff-ის რეაქტივი)	TRAFs	TNF receptor associated factors (TNF რეცეპტორებთან ასოცირებული ფაქტორები)
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen (მოპროლიფერაციუ უჯრედის ბირთვული ანტიგენი)	TxA₂	Tromboxane A ₂ (თრომბოქსანი A ₂)
PCR	Polymerase chain reaction (პოლიმერაზის ჯაჭვური რეაქცია)	u-PA	Urokinase plasminogen activator (უროკინაზას მსგავსი პლაზმინოგენის აქტივატორი)
PDGF	Platelet-derived growth factor (თრომბოციტებში წარმოქმნილი ზრდის ფაქტორი)	UVB	Ultraviolet B (ულტრაიისფერი გამოსხივება B)
PECAM-1	Platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (თრომბოციტების ენდოთელური უჯრედული ადჰეზიის მოლეკულა)	VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule 1 (სისხლძარღვების უჯრედული ადჰეზიის მოლეკულა 1)
PGD	Prostaglandin D (პროსტაგლანდინი D)	VEGF	Vascular endothelial growth factor (სისხლძარღვების ენდოთელური ზრდის ფაქტორი)
PGE	Prostaglandin E (პროსტაგლანდინი E)	WHO	World Health Organization (ჯანდაცვის საერთაშორისო ორგანიზაცია)
PGG	Prostaglandin G (პროსტაგლანდინი G)		
PGH	Prostaglandin H (პროსტაგლანდინი H)		
PGI₂	Prostaglandin I ₂ (პროსტაგლანდინი I ₂ , ანუ პროსტაციკლინი)		
PrP	Prion protein (პრიონის ცილა)		

