

# ფინანსური ბიომედიცინა

ნანა ჯომოხიძე  
ქთავენი მენაბდე

**ᄒᄒᄒᄒᄒᄒᄒᄒ ᄒᄒᄒᄒᄒᄒᄒᄒᄒᄒᄒ**



ნანა კოშორიძე  
ქეთევან მენაბდე

# ფუნქციური ბიოქიმია

მორე შესწორებული და  
შეცვლილი გამოცემა



უნივერსიტეტის  
გამომცემლობა

წარმოდგენილ სახელმძღვანელოში განხილულია ცოცხალი ორგანიზმის უჯრედებში, ქსოვილებში, ორგანოებსა და ორგანოთა სისტემებში მიმდინარე ბიოქიმიური პროცესები და ამ პროცესების დარღვევებით გამოწვეული პათოლოგიები, შესაბამისად, ამ პათოლოგიების მოლეკულური საფუძვლები, რაც საშუალებას იძლევა მოლეკულურ დონეზე მოხდეს ამა თუ იმ დაავადების იდენტიფიცირება და მკურნალობა ან მათი პრევენცია. ყოველივე ეს თანამედროვე მედიცინის ეფექტურობის აუცილებელი პირობაა.

სახელმძღვანელო განკუთვნილია უნივერსიტეტის სამედიცინო და ბიოლოგიის ფაკულტეტების ბაკალავრიატის სტუდენტებისათვის, მაგისტრებისათვის, ახალგაზრდა კლინიკისტებისა და დამწყები ბიოსამედიცინო დარგის მეცნიერთათვის. ასევე, ამ საკითხებით დაინტერესებული მკითხველისთვის.

სახელმძღვანელო შედგენილია ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტში აპრობირებული პროგრამის მიხედვით ფუნქციურ ბიოქიმიაში, ევროპის უმაღლეს სამედიცინო სასწავლებლებსა და კოლეჯებში სტუდენტების მოსამზადებელი სასწავლო პროგრამების თანახმად.

რედაქტორი: ბ.მ.დ., პროფ. **ლ. ნაქაძე**

რეცენზენტები: ბ.მ.დ., პროფ. **დ. მიქელაძე**  
ბ.მ.დ., პროფ. **რ. სოლომონია**

გამოცემულია ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის საუნივერსიტეტო საგამომცემლო საბჭოს გადაწყვეტილებით

© ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის გამომცემლობა, 2018

ISBN 978-9941-13-676-4 (pdf)

## ავტორებისაგან

ბიოქიმია – ეს არის მეცნიერება, რომელიც შეისწავლის ცოცხალი უჯრედისა და ორგანიზმების ქიმიურ შემადგენლობას, გარდაქმნებს და იმ გზებსა და მექანიზმს, რაც საფუძვლად უდევს უჯრედში მათი მეტაბოლიზმის მიმდინარეობას და ამ პროცესის რეგულირებას, რაც ზოგადად ორგანიზმის ცხოველქმედებას განაპირობებს. ბიოქიმიის, როგორც მეცნიერების ჩამოყალიბება მოხდა XIX საუკუნის მიწურულსა და XX საუკუნის დასაწყისში. უშუალოდ ტერმინი „ბიოქიმია“ მოწოდებული იქნა 1903 წელს გერმანელი მეცნიერის კ. ნეიბერგის მიერ.

ბიოქიმია, პირობითად სამ ნაწილად იყოფა: სტატიკური ბიოქიმია, დინამიკური ბიოქიმია და ფუნქციური ბიოქიმია. *სტატიკური ბიოქიმიის* მიზანია შეისწავლოს ცოცხალი უჯრედების ქიმიური შემადგენლობა; *დინამიკური ბიოქიმია* განიხილავს იმ ქიმიური რეაქციებისა და პროცესების ერთობლიობას და თანმიმდევრობას, რომლებიც მიმდინარეობს უჯრედში და ხორციელდება ორგანული ნაერთების როგორც სინთეზის, ასევე დაშლის რეაქციებით. რაც შეეხება *ფუნქციურ ბიოქიმიას*, ის შეისწავლის ქიმიური ნივთიერებების გარდაქმნის როლს უჯრედების, ქსოვილების, ორგანოებისა და მთლიანად ორგანიზმის ფუნქციების განხორციელებაში.

ბიოქიმიის, როგორც მეცნიერების, განვითარებაში განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი და ნაყოფიერი აღმოჩნდა XX საუკუნე. ამ პერიოდში გამოიკვეთა ბიოქიმიის ახალი მიმართულებები. კერძოდ, მოლეკულური ბიოლოგია, გენური ინჟინერია, ბიოტექნოლოგია, ტექნიკური ბიოქიმია და სხვ. თითოეული ამ მიმართულების მნიშვნელობისა და მიღწევების შესახებ არაერთი ნაშრომია შექმნილი, რომლებიც ცალსახად მოწმობს, რომ თანამედროვე ბიოქიმიური მეცნიერების განვითარების გარეშე წარმოუდგენელია მედიცინის, ფარმაკოლოგიის, გენეტიკის და მეცნიერების სხვა მნიშვნელოვანი დარგების განვითარება. ბიოქიმიური მეცნიერებები მჭიდრო კავშირშია სხვა საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებთანაც, კერძოდ, ფიზიკასთან, ქიმიასთან, აგრონომიასთან, კვების ტექნოლოგიასთან და სხვ. უმჭიდროვესი კავშირია ბიოქიმიასა და მედიცინის ისეთ ფუნდამენტურ დარგებს შორის, როგორცაა ფიზიოლოგია, მიკრობიოლოგია, იმუნოლოგია. განსაკუთრებით აღსანიშნავია ბიოქიმიის მნიშვნელობა თანამედროვე კლინიკურ მედიცინაში. დღევანდელ დღეს წარმოუდგენელია თანამედროვე სამედიცინო დაწესებულება ბიოქიმიური ლაბორატორიის გარეშე.

ბიოქიმიური კვლევების მეთოდების დახვეწამ და კლინიკებში ფართოდ დანერგვამ, მკვლევარებს საშუალება მისცა დაედგინათ სხვადასხვა დაავადების მიმდინარეობის მოლეკულური მექანიზმები, მათი წარმოშობის მიზეზები და გზები. ასეთი სახის გამოკვლევებმა დაადასტურა, რომ პათოლოგიების უმრავლესობის მიზეზს წარმოადგენს უჯრედში მიმდინარე რომელიმე კონკრეტული რეაქციის ცვლილება, რაც, საბოლოო ჯამში, აისახება ორგანიზმში მიმდინარე ბიოქიმიურ პროცესებზე და გარკვეული პათოლოგიის მიზეზი ხდება. ბიოქიმიური პროცესების ცვლილებას მოსდევს ორგანიზმის მორფოლოგიური და ფიზიოლოგიური ცვლილებები.

თანამედროვე ბიოსამედიცინო მეცნიერებები, რომლებიც ერთმანეთთან მჭიდროდაა დაკავშირებული, სწავლობს ფუნქციური ბიოქიმიის საკითხებს ორგანიზმის ნორმალური და პათოლოგიური მდგომარეობების დროს. ნებისმიერი პათოლოგიის გამოსავლენად და აღმოსაფხვრელად აუცილებელია ამ პათოლოგიის მოლეკულური საფუძვლების ზედმიწევნით გამოკვლევა. სწორედ ამ პრობლემების გადაწყვეტა წარმოადგენს XXI საუკუნის ბიოქიმიური მეცნიერებების ერთ-ერთ ძირითად მიზანს.

წინამდებარე სახელმძღვანელო „ფუნქციური ბიოქიმია“ წარმოადგენს მეორე მცდელობას ამ საკითხის გადასაწყვეტად. მასში შეტანილი და გათვალისწინებულია ყველა ის შენიშვნა, რაც პირველი გამოცემის შემდგომ იყო დაგროვილი. დამატებულია მთელი რიგი ახალი

თავები, ხოლო ძველი გაფართოვდა ამ პერიოდში მიღებული ახალი ფაქტობრივი სამეცნიერო მონაცემების მიხედვით.

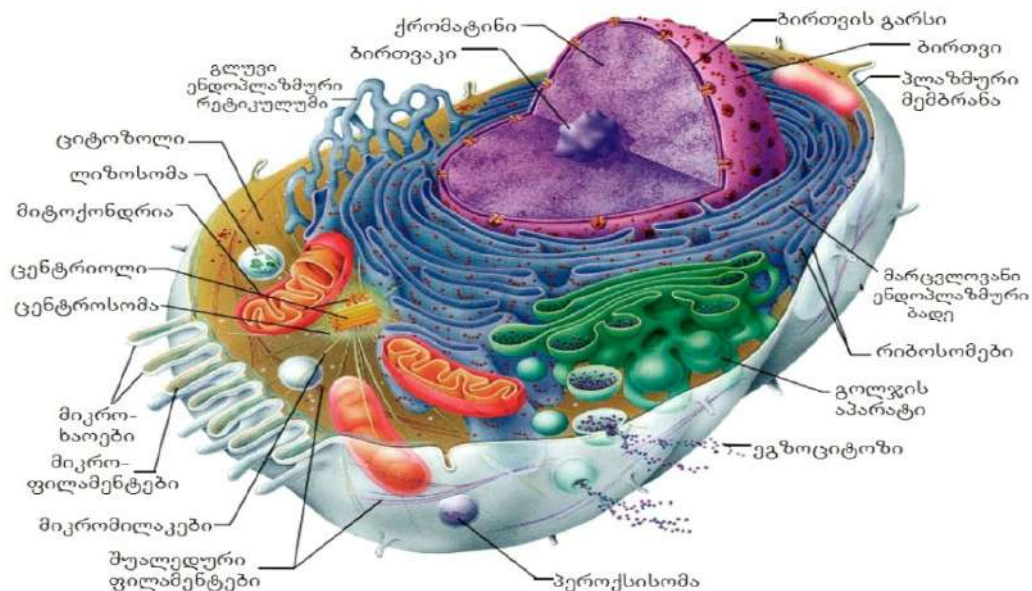
სახელმძღვანელო გათვალისწინებულია ივ. ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ბიოლოგიისა და მედიცინის სპეციალობის სტუდენტებისათვის. ვფიქრობთ, რომ ახალი გამოცემა ხელს შეუწყობს სტუდენტებისა და ახალგაზრდა მეცნიერთა ცოდნის გაღრმავებას და საშუალებას მისცემს მათ იფიქრონ პრაქტიკულ მედიცინაში ახალი ბიოტექნოლოგიების დანერგვაზე, მათი განხორციელების გზებსა და საშუალებებზე. ვფიქრობთ, რომ სახელმძღვანელო სასარგებლო იქნება არა მარტო სტუდენტებისა და ახალგაზრდა მეცნიერთათვის, არამედ ყველა იმ პირისათვის, ვინც დაინტერესებულია აღნიშნული პრობლემათიკით. ყველა არსებით შენიშვნას ავტორები დიდი მადლიერების გრძნობით მივიღებთ.

დასასრულს გვინდა გულწრფელი მადლობა გადავუხადოთ სახელმძღვანელოს რედაქტორს ბ.მ.დ., პროფ. ლ. ნაქაძეს და რეცენზენტებს – ბ.მ.დ., პროფ. დ. მიქელაძეს და ბ.მ.დ., პროფ. რ. სოლომონიას, რომელთა საქმიანი შენიშვნები შეძლებისდაგვარად გავითვალისწინეთ სახელმძღვანელოს შედგენისას.

**პროფ. ნ. კოშორიძე**  
**ბ.დ. ქ. მენაბდე**

# I. უჯრედი და უჯრედული კომპარტმენტები

ყველა ცოცხალი ორგანიზმის სტრუქტურული აგებულებისა და ფუნქციონირების ერთეულს უჯრედი წარმოადგენს (ვირუსების გარდა) (სურ. I.1). უჯრედები, რომლებიც წარმოქმნის მცენარეულ და ცხოველურ ორგანიზმებს, განსხვავდება ერთმანეთისაგან ფორმით, ზომით და აგებულებით. თუმცა, განსხვავების მიუხედავად, ავლენენ მსგავსებას ისეთი პროცესების რეალიზაციაში, როგორიცაა ნივთიერებათა ცვლა, ზრდა და განვითარება. უჯრედები არსებობს დამოუკიდებლად (ერთუჯრედიანი ცხოველები და მცენარეები) და როგორც მრავალუჯრედიანი ორგანიზმის ელემენტარული ერთეული, რომლებიც ქმნის სხვადასხვა ქსოვილს. ქსოვილების ერთობლიობა განაპირობებს ორგანიზმის არსებობას, ხოლო ორგანიზმის ერთობლიობა ქმნის ორგანოთა სისტემებს. სწორედ ორგანოთა სისტემების შეთანხმებული მოქმედება წარმოადგენს ერთიანი ორგანიზმის არსებობის საფუძველს.



სურათი I.1. ცოცხალი უჯრედი

მიუხედავად მცირე ზომისა, უჯრედი რთული აგებულების წარმონაქმნია, რომელიც სხვადასხვა ორგანელებითაა წარმოდგენილი. ორგანელების ფუნქციონირების თავისებურება უჯრედს ანიჭებს ავტონომიურობასა და მრავალფეროვნებას.

ყველა ცხოველური წარმოშობის ეუკარიოტული უჯრედი დაყოფილია ფუნქციურად განსხვავებულ, მემბრანით შემოსაზღვრულ სივრცეებად – კომპარტმენტებად, რომლებსაც სუბუჯრედულ წარმონაქმნებს, ანუ ორგანელებს უწოდებენ (სურ. I.1.). ესენია ბირთვი, ლიზოსომები, ენდოპლაზმური ბადე, გოლჯის აპარატი, მიტოქონდრიები და პეროქსისომები. გარდა სტრუქტურული ინდივიდუალიზმისა, უჯრედული ორგანელები ერთმანეთისაგან განსხვავდება ბიოქიმიური პარამეტრებითაც, რაც უჯრედს ფუნქციური მრავალფეროვნების შესაძლებლობას აძლევს. ყოველი კომპარტმენტის შიგნით ფუნქციონირებს განსხვავებული ფერმენტული სისტემა, რაც საშუალებას აძლევს უჯრედს, ერთდროულად აწარმოოს განსხვავებული ბიოქიმიური გარდაქმნები.



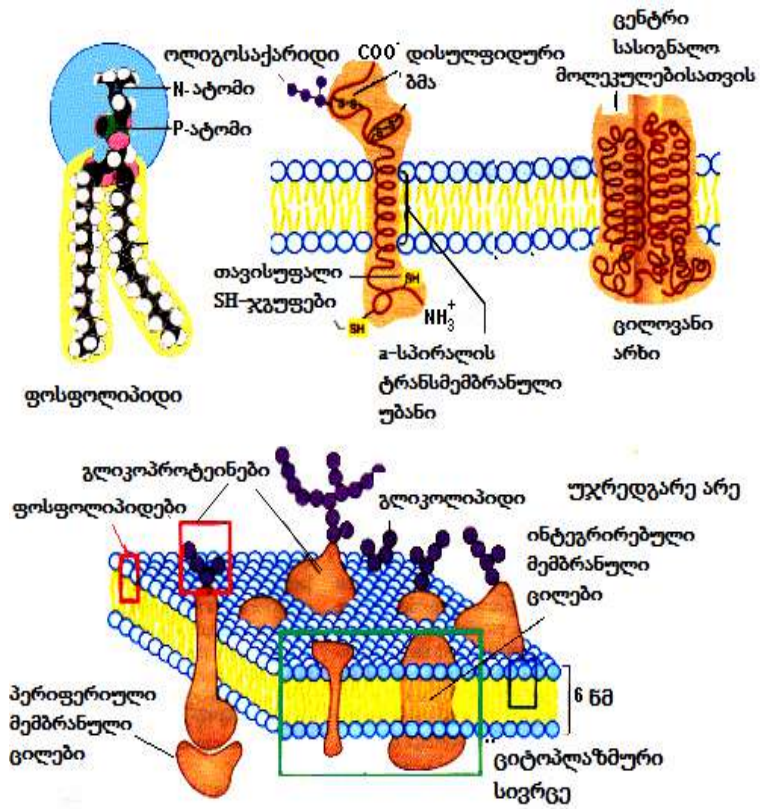
კომპარტმენტის შიგთავსი ამოვსებულია წყლოვანი არით, ანუ *მატრიქსით*, რომელსაც ასევე განსხვავებული ქიმიური შემადგენლობა აქვს. ისინი განსხვავდება ერთმანეთისაგან იონების და სხვადასხვა ორგანული მოლეკულების (მათ შორის ცილების) შემადგენლობითა და რაოდენობით.

ქიმიური შემადგენლობის არაერთგვაროვნება განსაზღვრავს იმ ფუნქციურ შესაძლებლობებს, რაც კონკრეტული კომპარტმენტისათვის არის დამახასიათებელი. შესაბამისად, განსხვავებულია ცალკეულ კომპარტმენტში მიმდინარე ბიოქიმიური, მეტაბოლური გზებიც. მაგალითად, ლიმონმჟავა ციკლი მიმდინარეობს მხოლოდ მიტოქონდრიებში, ხოლო გლიკოლიზის პროცესი – ციტოზოლში, დნმ-ის რეპლიკაცია დამახასიათებელია მხოლოდ ბირთვისა და მიტოქონდრიებისათვის. ზოგიერთი მეტაბოლური გზა გადანაწილებულია ორ კომპარტმენტს შორის. კერძოდ, კონკრეტული მეტაბოლური გზის შუალედი პროდუქტი შესაძლებელია გადაადგილდეს ერთი კომპარტმენტიდან მეორეში. აქედან გამომდინარე, განსხვავებულია კომპარტმენტის ფერმენტული შემადგენლობა და აქტივობაც.

### 1.1. ბიოლოგიური მემბრანები

ცოცხალი უჯრედი გარემომცველი არედან გამოყოფილია უჯრედული მემბრანით – ე.წ. *პლაზმური მემბრანით*. უჯრედის ყოველი კომპარტმენტი ასევე შემოსაზღვრულია პლაზმური მემბრანის ანალოგიური მემბრანით.

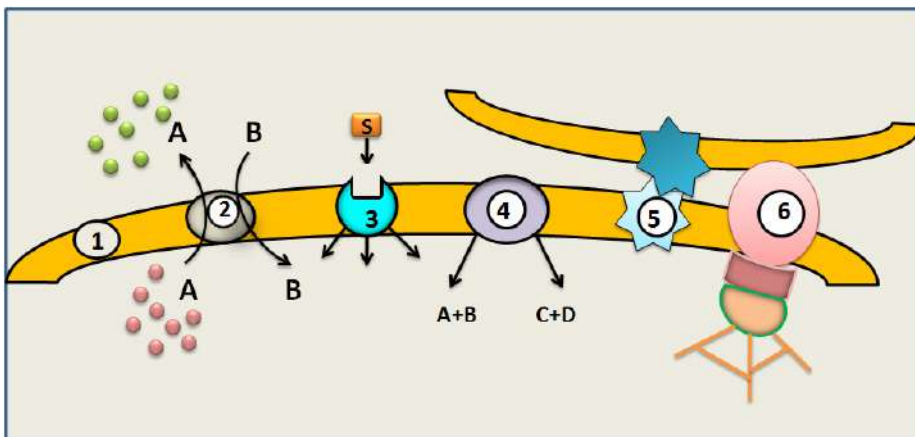
უჯრედის მემბრანა რთული აგებულების, ცილა-ლიპიდური წარმონაქმნია (სურ.1.2). ის წარმოადგენს არა მარტო უჯრედის გარემომცველ სტატიისტიკურ სტრუქტურას, არამედ არეს, სადაც მიმდინარეობს მრავალრიცხოვანი ბიოქიმიური პროცესები (ნაერთების შერჩევადი ტრანსპორტი, ჰორმონებისა და სხვა რეგულატორული მოლეკულების დაკავშირება, ფერმენტული რეაქციები და სხვ.) (სურ.1.3).



სურათი 1.2. უჯრედის მემბრანის აგებულება

ცნობილია მემბრანის სხვადასხვა ტიპი, რომლებიც ერთმანეთისაგან განსხვავდება დაკისრებული ფუნქციით. მემბრანის ფუნქცია განისაზღვრება მისი აგებულებით. ბიოლოგიური მემბრანა ლიპიდური ბიშრეა, სადაც ლიპიდები ისეა ორიენტირებული, რომ მათი ჰიდროფობური ნაწილები ერთმანეთთან ურთიერთქმედებს, რაც საშუალებას იძლევა მაქსიმალურად შემცირდეს კონტაქტი წყლიან გარემოსთან ან სხვა პოლარულ ჯგუფებთან.

ლიპიდების გარდა, მემბრანაში გვხვდება ასევე ცილის მოლეკულებიც. მათგან ზოგიერთი მთლიანადაა ჩაძირული მემბრანის ორმაგ ლიპიდურ შრეში (*ინტეგრალური ცილები*), ზოგი კი მიმაგრებულია მემბრანის ზედაპირზე (*პერიფერიული ცილები*). ორმაგი ლიპიდური შრის არსებობა უჯრედული მემბრანის მრავალი თვისების საფუძველია (თხევადობა, ელასტიკურობა და სხვ.). ლიპიდებისა და ცილების გარდა, მემბრანაში გვხვდება ასევე გლიკოპროტეინებისა და გლიკო-ლიპიდების შემადგენლობაში არსებული ნახშირწყლებიც.

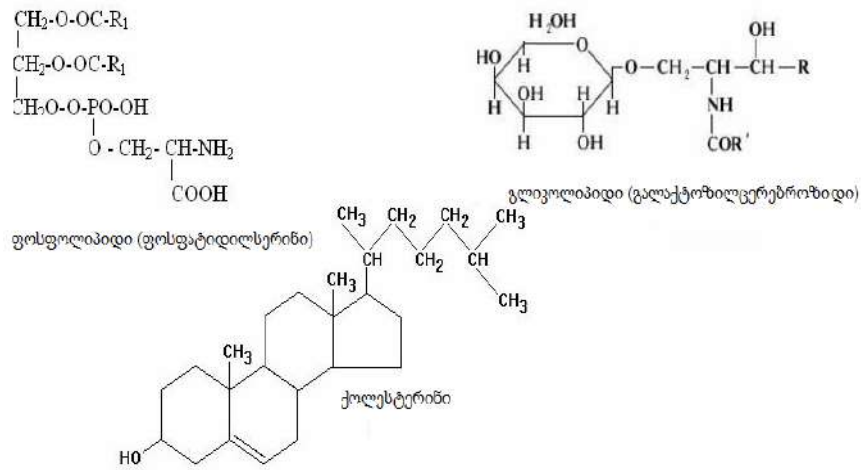


**სურათი 1.3. მემბრანის ფუნქციები**

- 1 – უჯრედის საზღვარი; 2 – მეტაბოლიტების ტრანსპორტის კონტროლი;
- 3 – სიგნალების რეცეპცია და გადაცემა; 4 – ფერმენტული რეაქციები;
- 5 – მეზობელ უჯრედებთან კონტაქტი; 6 – ციტოჩონჩხის ღეზა

**მემბრანული ლიპიდები.** მემბრანაში არსებული ლიპიდები, ძირითადად, ფოსფოლიპიდები, გლიკოლიპიდები და ქოლესტერინია (სურ.1.4). მემბრანული ლიპიდების სტრუქტურაში განასხვავებენ ორ უბანს: არაპოლარულ, ჰიდროფობურ „კუდს“ და პოლარულ ჰიდროფილურ „თავს“. ასეთი ორმაგი ბუნების ნაერთებს *ამფიფილური ნაერთები* ეწოდებათ. მემბრანული ლიპიდები წარმოქმნიან ორშირან სტრუქტურას. თითოეული შრე შედგება რთული ლიპიდების – ფოსფოლიპიდებისაგან, რომლებიც ისეა განლაგებული, რომ მოლეკულების არაპოლარული ჰიდროფობური „კუდები“ მჭიდრო კავშირშია ერთმანეთთან. ასევე კონტაქტირებს მოლეკულის პოლარული უბნებიც. ორი მონოშრე ორიენტირებულია „კუდი კუდთან“ პრინციპით ისე, რომ წარმოქმნილ ორშირან სტრუქტურას აქვს შიდა არაპოლარული ნაწილი და ორი ზედაპირული პოლარული ნაწილი.

მიუხედავად იმისა, რომ ლიპიდების თითოეული შრე ორიენტირებულია ერთნაირად, მათი შემადგენლობა არ არის იდენტური. მაგალითად, ერითროციტების პლაზმურ მემბრანაში ფოსფატიდილქოლინის შემცველობა მეტია გარე შრეში, ხოლო ფოსფატიდილსერინი დიდი რაოდენობით გვხვდება მემბრანის შიდა შრეში. ლიპიდებისა და ცილების შემადგენლობაში არსებული ნახშირწყლოვანი ნაშთები განლაგებულია მემბრანის გარე ზედაპირზე. მემბრანები განსხვავდება ცილების შემცველობითაც. მემბრანების ასიმეტრიულობის ხარისხი შესაძლებელია შეიცვალოს უჯრედის სასიცოცხლო ციკლის განმავლობაში.



სურათი 1.4. მემბრანული ლიპიდები

მემბრანაში ლიპიდების ასიმეტრია სპეციალური ტრანსპორტერებით მიიღწევა, რომელიც აწარმოებს ლიპიდების გადაადგილებას ერთი შრიდან მეორეში. მოძრაობა ხშირად კონცენტრაციული გრადიენტის საწინააღმდეგოდ ხორციელდება. ამ ტრანსპორტერების მუშაობა ენერგოდამოკიდებული პროცესია და ATP-ის ენერჯის ხარჯზე ხორციელდება. მათ *ფლიპაზები* ან *ამინოფოსფოლიპიდ-ტრანს-ლოკაზები* ეწოდება. ფლიპაზები სპეციფიკურია ფოსფატიდილსერინისა და ფოსფატიდილეთანოლამინის მიმართ და უზრუნველყოფს ამ ფოსფოლიპიდების ტრანსპორტს. ლიპიდური ტრანსპორტერის ფუნქციას ასრულებს მემბრანაში არსებული სხვადასხვა ცილოვანი მოლეკულებიც. მაგალითად, ერითროციტების მემბრანაში არსებობს ე.წ. *ნამლის მიმართ რეზისტენტული ასოცირებული ცილა*, რომელსაც შეუძლია შეასრულოს ფლიპაზას ფუნქცია.

მემბრანის ლიპიდური შრე განსაზღვრავს მემბრანის ორ ძირითად თვისებას: *ძვრადობას* და *მთლიანობას*. მემბრანის აგებულება და მდგომარეობა სხვადასხვა ფაქტორზეა დამოკიდებული. ეს ფაქტორებია:

- ფოსფოლიპიდების ქიმიური ბუნება;
- ფოსფოლიპიდების კონცენტრაცია და სხვა ინგრედიენტების არსებობა;
- გარემომცველი არეს ჰიდროფილურობის ხარისხი;
- ტემპერატურა და სხვა მრავალი ფაქტორი.

ითვლება, რომ ლიპიდებისაგან წარმოქმნილი ბიშრე თხევადი სტრუქტურაა, სადაც ლიპიდებს შეუძლია შეასრულოს სამი ტიპის მოძრაობა: ა) სეგმენტალური, რის შედეგადაც შიდა შრის „თავები“ აღმოჩნდება გარეთა შრეში; ბ) წრიული მოძრაობები; გ) ლატერალური დიფუზია (გადაადგილება მემბრანის სიბრტყეში).

ამრიგად, ლიპიდური ბიშრისათვის დამახასიათებელია დინამიკური მდგომარეობა მაღალი ძვრადობის ხარისხით და, ამავე დროს, საკმაოდ მაღალი სიმკვრივე, რაც უზრუნველყოფს წარმოქმნილი სტრუქტურის მუდმივობას. მემბრანული ლიპიდები მჭიდროდ არიან დაკავშირებული მემბრანის ინტეგრალურ ცილებთან, რაც მკვეთრად ზღუდავს მემბრანის ამ უბნის ძვრადობას. ამის საპირისპიროდ, პერიფერიული ცილები ნაკლებად მოქმედებენ ფოსფოლიპიდების ჯაჭვების ძვრადობაზე. თავის მხრივ, ფოსფოლიპიდებიც მოქმედებენ მემბრანული ცილების ფუნქციაზე. ამის საფუძველია ცილების თვისება განიცადონ კონფორმაციული ცვლილება, რის შედეგადაც იცვლება მათი მესამეული და მეოთხეული სტრუქტურა და, შესაბამისად, თვისებებიც.

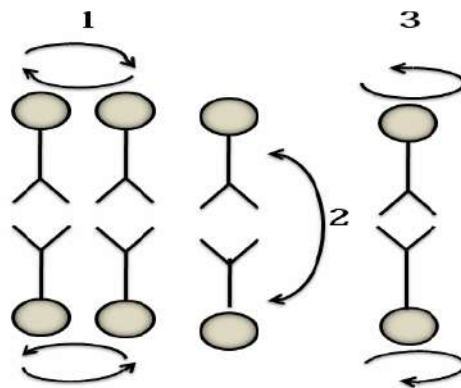
მემბრანული ლიპიდების სიმკვრივე განსაზღვრავს ცილოვანი მოლეკულების სტრუქტურული გარდაქმნის ენერჯიას. ფოსფოლიპიდური ფრაქციები, რომლებიც უზრუნველყოფენ უჯრედის მემბრანის თხევადფაზურ მდგომარეობას, უჯრედის ცხოველქმედების პროცესში შესაძლებელია შეიცვალოს. მაგალითად, სტრესულ მდგომარეობაში სისხლში ჰორმონების

მომატებისას, შესაძლებელია გაძლიერდეს ლიპიდების პეროქსიდაციის პროდუქტების წარმოქმნის სიჩქარე, რაც ზრდის ფოსფოლიპიდების დაზიანების ხარისხს. ამის შედეგად, მემბრანის გარეთა შრეში იწყებს გამოსვლას შიდა შრის ფოსფოლიპიდები, რაც, თავის მხრივ, ცვლის მემბრანის თვისებებს. აღსანიშნავია, რომ უჯრედის დაბერების პროცესში მიმდინარეობს თავისუფალი რადიკალების დაგროვება და მემბრანის თხევადფაზური მდგომარეობის განმსაზღვრელი ფოსფოლიპიდების სინთეზის შემცირება.

მემბრანების ლიპიდური ასიმეტრია წარმოიქმნება უპირატესად იმიტომ, რომ ლიპიდები უფრო მოცულობითი პოლარული „თავებით“ მიისწრაფვის დაიკავოს გარეთა მონოშრე, ვინაიდან იქ მეტი ფართობია პოლარული „თავის“ განსათავსებლად. ფოსფატიდილქოლინები და სფინგომიელინები ლოკალიზებულია, უპირატესად, გარეთა მონოშრეში, ხოლო ფოსფატიდილეთანოლამინები და ფოსფატიდილსერინები, ძირითადად, შიდა მონოშრეში.

ბიოლოგიური მემბრანების დინამიკური თვისებები განპირობებულია ლიპიდური ბიშრის დენადობით, რადგან ბიშრეში არსებული ლიპიდების მოლეკულებს ახასიათებს საკმაოდ მაღალი ძვრადობა. მათ შეუძლიათ განახორციელონ სხვადასხვა სახის მოძრაობა (სურ 1. 5).

ბიშრეში მდებარე ლიპიდური მოლეკულის სხვადასხვა ნაწილის მოლეკულისშიდა ძვრადობა არაერთგვაროვანია. ყველაზე მცირე ძვრადობით ხასიათდება მოლეკულის გლიცერინული ნაწილი, რომელიც წარმოადგენს ერთგვარ ხისტ „ღუზას“, რომელიც ხელს უშლის (შემოფარგლავს) ახლომდებარე ნახშირწყლოვანი ჯაჭვების უბნების მოძრაობას. ბიშრის ცენტრისკენ ჯაჭვების ძვრადობა იზრდება და აღწევს მაქსიმუმს ბოლო მეთილური ჯგუფების უბანში. ლიპიდური მოლეკულის პოლარული თავი ხასიათდება საკმაოდ მაღალი უძვრადობით.



**სურათი 1. 5. მემბრანაში ლიპიდების დიფუზიის სახეები:**  
 1. ლატერალური დიფუზია; 2. ტრანსმემბრანული გადასვლა, ანუ ფლიპ-ფლოპი; 3. ბრუნვითი დიფუზია

მემბრანების თხევადკრისტალურ ბიშრეში ლიპიდის მოლეკულის ცალკეული ნაწილების ერთმანეთის მიმართ მოძრაობის გარდა, წარმოებს ასევე ლიპიდის მთელი მოლეკულის, როგორც ერთი მთლიანის, გადაადგილება. ეს მოძრაობებია: მოლეკულის აკსიალური (ბიშრის სიბრტყის პერპენდიკულარული) ბრუნვა თავისი გრძელი ღერძის გარშემო; მოლეკულის ქანქარისებრი და ტივტივასებრი რხევები ბიშრეში მის წონასწორულ მდგომარეობასთან მიმართებით; მოლეკულის გადაადგილება ბიშრის გასწვრივ – ლატერალური დიფუზია და მოლეკულის გადახტომა ბიშრის ერთი მხარედან მეორეზე – ფლიპ-ფლოპი. ყველა ეს მოძრაობა ხორციელდება სხვადასხვა სისწრაფით. მაგალითად, ლიპიდური მოლეკულების აკსიალური ბრუნვა მიმდინარეობს ძალიან სწრაფად დაახლოებით 1000-ჯერ ნამში, მაშინ როცა ლატერალური დიფუზია მიმდინარეობს ბევრად ნელა – 106-ჯერ დღე-ღამეში. ფლიპ-ფლოპი ლიპიდურ ბიშრეში მიმდინარეობს კიდევ უფრო ნელა. კერძოდ, ჩვეულებრივ, ფლიპ-ფლოპის ნახევარპერიოდი შეადგენს რამოდენიმე საათს ან დღესაც კი. თუმცა ზოგიერთ მემბრანაში ფლიპ-ფლოპის სიჩქარე გაცილებით მაღალია (ნახევარპერიოდი 1-2 წთ.), რაც განპირობებულია

ლი უნდა იყოს გარკვეული ინტეგრალური ცილების მონაწილეობით ლიპიდების მოლეკულების გადატანაში მემბრანის ერთი მხარედან მეორეზე.

ლიპიდური მოლეკულების გადაადგილებას აძნელებს პოლარული „თავები“. ამიტომ ლიპიდებს, რომლებიც მოთავსებულია მემბრანის შიდა მხარეს, აქვს ტრანსმემბრანული მიგრაციის შედარებით მაღალი სიჩქარე, ვიდრე მემბრანის გარეთა შრის ლიპიდებს. გარეთა მონოშრის ლიპიდები მიგრირებს გაცილებით ნელა ან საერთოდ არ აწარმოებს ფლიპ-ფლოპის ტიპის მოძრაობებს.

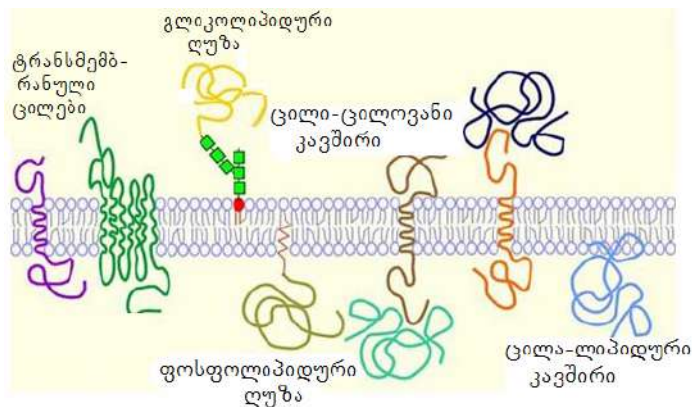
**მემბრანული ცილები.** მემბრანის შენებაში მონაწილე ცილები ლიპიდურ შრეში ორი საშუალებით არის ჩართული:

1. დაკავშირებულია ლიპიდური ბიშრის ჰიდროფილურ ზედაპირთან. ესენია ე.წ. *ზედაპირული, პერიფერიული მემბრანული ცილები*;

2. ჩაძირულია ბიშრის ჰიდროფობურ ნაწილში – *ინტეგრალური მემბრანული ცილები*.

ზედაპირული ცილები ამინომჟავების ჰიდროფილური რადიკალებით არაკოვალენტურად არის დაკავშირებული ლიპიდების ბიშრის ჰიდროფილურ ჯგუფებთან. რაც შეეხება ინტეგრალურ ცილებს, ისინი ერთმანეთისაგან განსხვავდება ლიპიდების ჰიდროფობურ შრეში ჩაძირვის ხარისხით. ისინი შესაძლებელია ნაწილობრივ იყოს ჩაძირული მემბრანაში, ან მთლიანად განსჭვალავდეს მას (*ტრანს-მემბრანული ცილები*). ინტეგრალური ცილების მემბრანაში განთავსებული უბნები დიდი რაოდენობით შეიცავს ჰიდროფობური რადიკალების შემცველ ამინომჟავებს, რომლებიც უზრუნველყოფს ჰიდროფობურ ურთიერთქმედებას მემბრანის ლიპიდებთან. ჰიდროფობური ურთიერთქმედება საშუალებას აძლევს ცილებს გააჩნდეს გარკვეული ორიენტაცია მემბრანაში. ცილების ჰიდროფილური ნაწილი მოკლებულია ჰიდროფობურ შრეში გადაადგილების შესაძლებლობას. ზოგიერთი მემბრანული ცილა კოვალენტურადაა დაკავშირებული მონოსაქარიდებთან ან ოლიგოსაქარიდებთან (*გლიკოპროტეინული ცილები*) (სურ. 1.2).

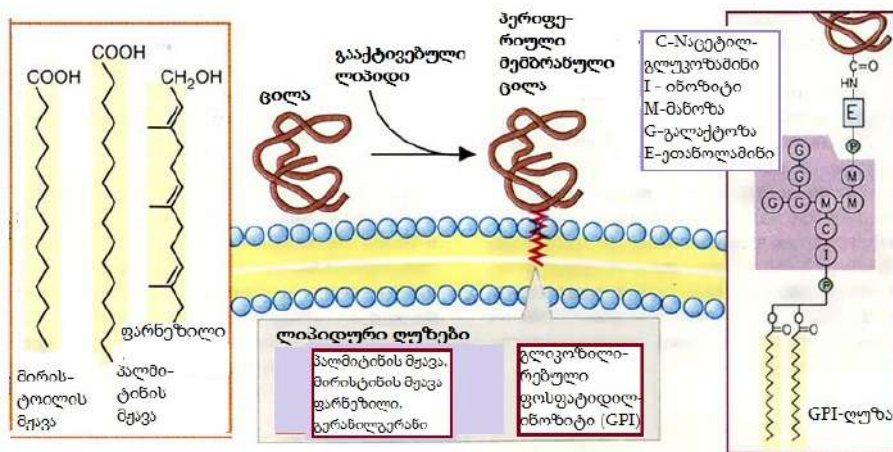
ცილის მოლეკულების დიდი ზომა ხელს უშლის მათ მოძრაობას მემბრანაში. ლიგანდის დასაკავშირებლად და კატალიზური ან სატრანსპორტო ფუნქციის შესასრულებლად ცილოვანი მოლეკულა შეიცავს სპეციალურ დომენებს (უბნებს). ზოგიერთი ცილის ამინო- და კარბოქსიბოლოები მოქცეულია მემბრანის ერთ მხარეს, ზოგ შემთხვევაში კი ისინი ურთიერთსაპირისპირო მხარესაა განლაგებული. მემბრანული ცილების ერთი ნაწილი მხოლოდ ერთი ტრანსმემბრანული სეგმენტისაგან შედგება, რომელიც ძირითადად  $\alpha$ -სპირალით არის აგებული. სპირალი, ძირითადად ჰიდროფობური ამინომჟავებითაა წარმოდგენილი. ზოგიერთ ტრანსმემბრანულ ცილას რამდენიმე სტრუქტურული სეგმენტი აქვს. ინტეგრალური ცილების ტრანსმემბრანული დომენები ძირითადად  $\alpha$ -სპირალია, რომელიც წარმოქმნის მილაკოვან სტრუქტურას. ეს სტრუქტურა *გამტარი არხის* როლს ასრულებს. ზოგიერთ ინტეგრალურ ცილაში გვხვდება  $\beta$ -კონფორმაციის დომენებიც.



სურათი 1.6. ცილების განლაგება მემბრანაში

მემბრანის პერიფერიული ცილები განლაგებულია მემბრანის ზედაპირზე და მათი გამოყოფა საკმაოდ იოლია მემბრანის მთლიანობის დარღვევის გარეშე. ზოგიერთი მათგანი დაკავშირებულია ინტეგრალურ ცილებთან, ხოლო ნაწილი მემბრანის ლიპიდებთან.

ცილების ნაწილი, რომლებიც ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში სინთეზდება, იქვე რჩება და ემაგრება მემბრანას ჰიდროფობური ურთიერთქმედებით. ცილების ფიქსაცია მემბრანაში შესაძლებელია განხორციელდეს ასევე *ლიპოფილური ლუზების* დახმარებით (სურ.1.6). ვინაიდან ლიპიდები მემბრანის შრეშია განთავსებული, პერიფერიული ცილა ამ გზით უკავშირდება მთლიან მემბრანას. ერთ-ერთი ასეთი ლუზაა *გლიკანთან* დაკავშირებული ფოსფატიდილინოზიტოლი. გლიკანი წარმოადგენს პოლისაქარიდს ან ოლიგოსაქარიდს, რომელიც შედგება მონოსაქარიდებისაგან, რომლებიც ერთმანეთთან დაკავშირებულია O-გლიკოზიდური ბმებით. გლიკანი კოვალენტურადაა დაკავშირებული ცილის კარბოქსილის ჯგუფთან, ხოლო მის შემადგენლობაში არსებული გლუკოზამინი, თავის მხრივ, კოვალენტურად უკავშირდება მემბრანის ფოსფატიდილინოზიტოლს, რომლის ცხიმოვანი მუჯავის ნაშთები განთავსებულია მემბრანის ლიპიდურ შრეში. მიმაგრების ასეთ ფორმას *გლიკოზიდოფოსფატიდილინოზიტოლური ლუზა* (GPI) ეწოდება. დაკავშირების ეს ფორმა იძლევა შესაძლებლობას გაკონტროლდეს ცილების ლუზიდან გამოთავისუფლების და კვლავ მიმაგრების პროცესი, რაც ცილების აქტივობის რეგულირების ერთ-ერთი საშუალებაა. ამ ჯგუფის ცილებს მიეკუთვნება სხვადასხვა ადჰეზიური მოლეკულები (მაგალითად, N-CAM და ჰეპარინსულფატგლიკანი) (სურ.1.7).



სურათი 1.7. ლიპიდური ლუზები

ზოგადად, მემბრანულ ლუზებს წარმოადგენს ცხიმოვანი მუჯავები (აცილური ნაშთები) ან იზოპრენოიდები. შესაძლებელია მოხდეს ცილების აცილირება პალმიტინის ( $C_{16}$ ) ან მირისტინის ( $C_{14}$ ) მუჯავებით ან პრენილირება ფარნეზილთან ( $C_{15}$ ) ან გერანილგერანილთან ( $C_{20}$ ).

## 1.2. ნივთიერების ტრანსპორტი მემბრანაში

ლიპიდური ბიშრის გადალახვა ნებისმიერ მოლეკულას შეუძლია, თუმცა ნივთიერების *პასიური დიფუზიის* სიჩქარე, ანუ ნივთიერების გადასვლის სიჩქარე მაღალი კონცენტრაციული არიდან დაბალ კონცენტრაციულ არეში, ერთმანეთისაგან მკვეთრად განსხვავდება. ზოგიერთი მოლეკულისათვის ეს პროცესი იმდენ ხანს გრძელდება, რომ შესაძლებელია ვიგულისხმოდ, რომ ამ მოლეკულებისათვის ლიპიდური ბიშრე პრაქტიკულად განუვლადია. ნივთიერების დიფუზიის სიჩქარე მემბრანაში დამოკიდებულია მოლეკულის ზომაზე და ლიპიდებში მის ხსნადობაზე.

**პასიური ტრანსპორტი.** იმ შემთხვევაში, თუ ნივთიერება გადის მემბრანას მაღალი კონცენტრაციიდან დაბალი კონცენტრაციისკენ (კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით) ენერჯის ხარჯვის გარეშე, ასეთ ტრანსპორტს უწოდებენ *პასიურ ტრანსპორტს*, ანუ *დიფუზიას*. განასხვავებენ უბრალო (პასიურ) დიფუზიას და გაიოლებულ დიფუზიას.

უბრალო დიფუზიით ყველაზე იოლად ტრანსპორტირდება მცირე ზომის არაპოლარული მოლეკულები, მაგალითად  $O_2$ , სტეროიდები, თიროიდული ჰორმონები. მცირე ზომის პოლარული დაუმუხტავი მოლეკულები –  $CO_2$ ,  $NH_3$ ,  $H_2O$ , ეთანოლი და შარდოვანა ასევე დიფუნდირებს საკმაოდ მაღალი სიჩქარით. გლიცერინის დიფუზია მიმდინარეობს გაცილებით ნელა, ხოლო გლუკოზისათვის მემბრანა პრაქტიკულად განუვლადია (სურ. 1.8). მემბრანა ასევე განუვლადია ყველა დამუხტული მოლეკულისათვის, ზომის მიუხედავად. მემბრანაში მათი ტრანსპორტი შესაძლებელია სპეციალური ცილოვანი მოლეკულების დახმარებით, რომლებიც ლიპიდურ შრეში წარმოქმნის არხებს (ფორებს). არხები ამოვსებულია წყლით და მათში გადაადგილება გარკვეული ზომის ნაერთები დიფუზიით ან სპეციფიკური ცილაგადამტანებით, რომლებიც შერჩევითად ურთიერთქმედებს გარკვეულ ლიგანდებთან და აიოლებს მათ გადატანას მემბრანაში (*გაიოლებული დიფუზია*).

მემბრანაში ნივთიერების დიფუზია რამდენიმე საფეხურს მოიცავს:

1. მემბრანის ერთ მხარეს არსებული წყლიანი გარემოდან მემბრანაში შესვლა;
2. მემბრანის გადაკვეთა;
3. მემბრანიდან მეორე მხარეს, ახალ გარემოში გამოსვლა.

გახსნილი ნივთიერება ყოველთვის მაღალი კონცენტრაციიდან დაბალი კონცენტრაციისაკენ დიფუნდირებს. დიფუზიის სიჩქარე განისაზღვრება ფორმულით:

$$J = -D(\Delta c / \Delta x),$$

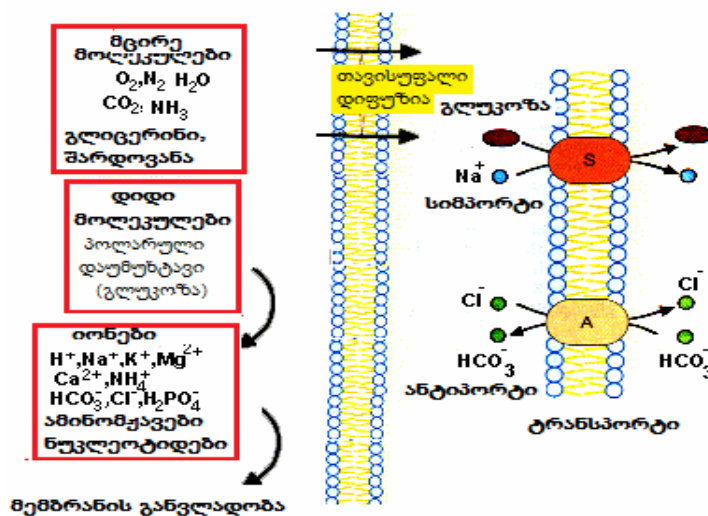
სადაც: J – დროის ერთეულში გადატანილი ნივთიერების რაოდენობაა;

D – დიფუზიის კოეფიციენტი;

$\Delta c / \Delta x$  – ნივთიერების ქიმიური გრადიენტი.

მემბრანის ერთ მხარეს ნივთიერების კონცენტრაციის მატება ზრდის დიფუზიის სიჩქარეს. ნივთიერების გადატანა გრძელდება ნონასწორობის დამყარებამდე. გახსნილი ნივთიერების ტრანსპორტი ნონასწორობის დამყარების შემდგომაც გრძელდება, თუმცა არ ხდება მისი აკუმულირება არცერთ მხარეს.

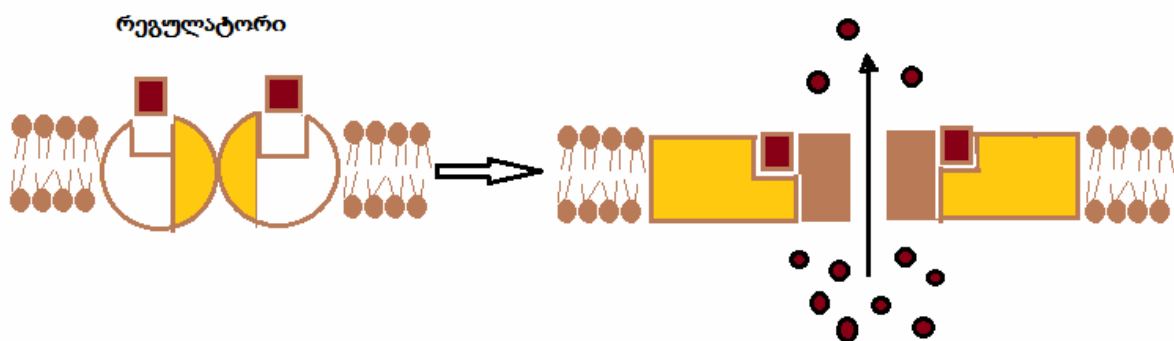
მემბრანაში არსებულ არხებს წარმოქმნის ინტეგრალური ცილები, რომლებიც განჭოლავს ლიპიდურ შრეს და წარმოქმნის წყლით ამოვსებულ ფორას, რომლის კედლები ამოფენილია ცილის შემადგენელი ამინომჟავებით.



სურათი 1.8. მემბრანის განვლადობა სხვადასხვა ნივთიერებისათვის

იმ შემთხვევაში, თუ არხები განასხვავებს გასატარებელ ნივთიერებას მხოლოდ ზომის მიხედვით და ატარებს კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით ყველა მოლეკულას, რომლის ზომა არხის დიამეტრზე მცირეა, მათ *არასელექტიურ არხებს*, ანუ *ფორებს* უწოდებენ. ანალოგიური ფორები დამახასიათებელია ბაქტერიებისთვის, რომელთა მემბრანაში გვხვდება არხის წარმომქმნელი ცილები – *პორინები*. პორინების საშუალებით ხდება ბაქტერიული უჯრედების განთავისუფლება მეტაბოლიტებისგან და ასევე მათთვის საჭირო ნივთიერების აბსორბცია. ასეთი ფორებია მიტოქონდრიების მემბრანებზეც, სადაც ცილა პორინი წარმოქმნის ჰიდროფილურ არხს. მასში შეუძლია გავიდეს ყველა 10კდალ.-ზე მცირე მოლეკულა, მათ შორის ცილებიც.

*სელექტიური არხები*, როგორც წესი, მონაწილეობს განსაზღვრული იონების გადატანაში. არხების იონური სელექტიურობა (შერჩევითობა) განისაზღვრება არხის შემადგენლობაში არსებული დამუხტული ამინომჟავებით. სელექტიური არხის გაღება და დახურვა რეგულირდება სპეციფიკური რეგულატორების კონცენტრაციის ცვლილებით ან ტრანსმემბრანული ელექტროქიმიური პოტენციალით (სურ.1.9). რეგულატორული ფაქტორის ზემოქმედება იწვევს არხის წარმომქმნელი ცილის კონფორმაციულ ცვლილებებს, არხი იღება და იონი გადის კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით.

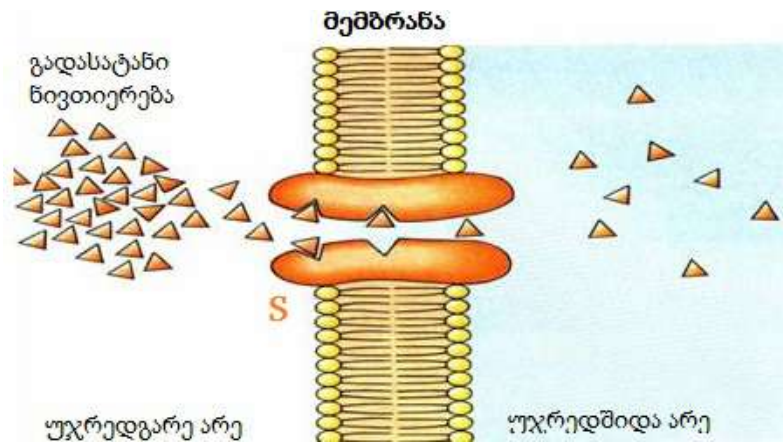


სურათი 1.9. რეგულირებადი არხი

მემბრანაში გვხვდება ცილების განსაკუთრებული ჯგუფი – ე.წ. *ტრანსლოკაზები*, რომლებიც ურთიერთქმედებს სპეციფიკურ ლიგანდთან და უზრუნველყოფს მის დიფუზიას. ცილა-არხებისაგან განსხვავებით, ტრანსლოკაზები ლიგანდთან ურთიერთქმედებისას და გადატანის პროცესში განიცდის კონფორმაციულ ცვლილებებს. ნივთიერებების გადატანას მემბრანაში ტრანსლოკაზების დახმარებით *გაიოლებული დიფუზია* ეწოდება.

გაიოლებული დიფუზიით გადატანა ფერმენტული რეაქციების ანალოგიურია. ტრანსლოკაზებისათვის არსებობს ლიგანდით გაჯერების კონცენტრაცია, რომლის დროსაც ლიგანდის დასაკავშირებელი ყველა ცენტრი დაკავებულია და ცილები მოქმედებს მაქსიმალური სიჩქარით ( $V_{max}$ ). ამიტომ ნივთიერების გადატანის სიჩქარე გაიოლებული დიფუზიის დროს დამოკიდებულია არა მარტო კონცენტრაციულ გრადიენტზე, არამედ ცილა-გადამტანების რაოდენობაზე. არსებობს ტრანსლოკაზები, რომელთაც გადააქვთ ნივთიერება მხოლოდ მემბრანის ერთი მხრიდან მეორეზე. ასეთი ტიპის ტრანსპორტს *უნიპორტი* ეწოდება. ამ ტიპის ტრანსლოკაზაა *GLUT-1-ტრანსლოკაზა*, რომელსაც გადააქვს გლუკოზა სისხლის პლაზმიდან მემბრანის გავლით ერთროციტებში (სურ.1.10).

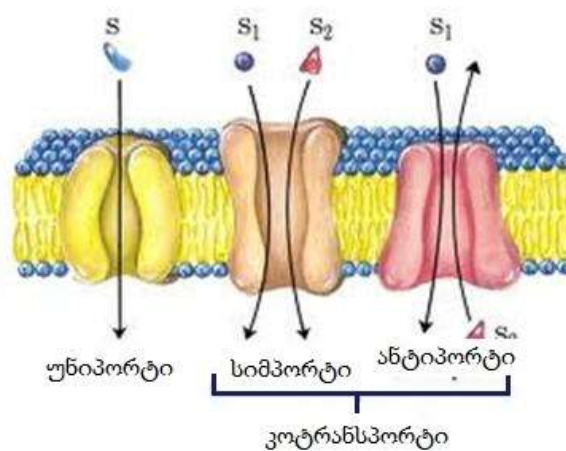




**სურათი I.10. გლუკოზის გაიოლებული დიფუზია (უნიპორტი) ტრანსლოკაზას დახმარებით**

გლუკოზის მოლეკულა (S) მემბრანის გარე ზედაპირზე უკავშირდება გადამტანს – ტრანსლოკაზას. იწყება კონფორმაციული ცვლილებები და გადამტანის ცენტრი იხსნება უჯრედის შიგნით. გადამტანი კარგავს თვისობას გლუკოზისადმი და იგი გამოთავისუფლდება უჯრედის შიგნით. გლუკოზის გამოთავისუფლება იწვევს კონფორმაციულ ცვლილებებს გადამტანში, რის შედეგადაც იგი უბრუნდება საწყის მდგომარეობას.

ზოგიერთ ტრანსლოკაზას შეუძლია ერთდროულად გადაიტანოს ორი ნივთიერება კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით. გადატანის ამ ტიპს *სიმპორტი* ეწოდება. გადატანა შესაძლებელია ურთიერთსაწინააღმდეგო მიმართულებითაც განხორციელდეს და მას *ანტიპორტს* უწოდებენ (სურ. I.11).

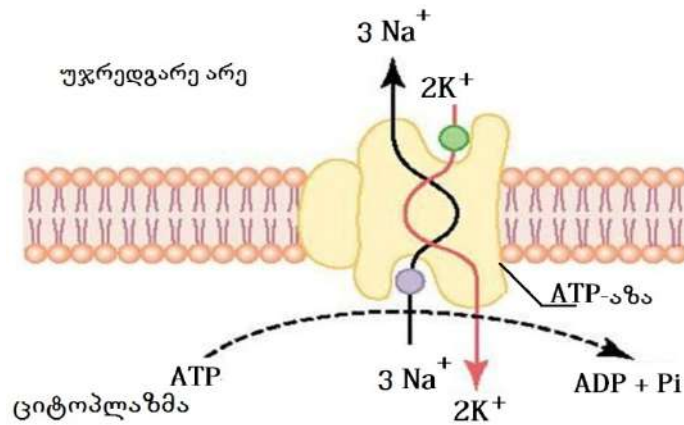


**სურათი I.11. გაიოლებული დიფუზიის ტიპები**

**აქტიური ტრანსპორტი.** უჯრედში არსებობს სპეციფიკური ცილები, რომლებიც აქტიური გზით ახდენს წყალში ხსნადი ნაერთების გადაქაჩვას დაბალი კონცენტრაციიდან მაღალი კონცენტრაციის არეში. ამ პროცესს *აქტიური ტრანსპორტი* ეწოდება. პროცესი მიმდინარეობს ცილა-გადამტანებით და მოითხოვს ენერჯიის ხარჯვას. ენერჯიის ასეთ წყაროს წარმოადგენს ATP-ის ან რომელიმე სხვა ნუკლეოზიდტრიფოსფატის მოლეკულა (სურ. I.12). ტრანსპორტერებს, რომლებიც ენერჯიის წყაროდ ATP-ს მოიხმარს, *ატფ-აზები* ეწოდება. ყველა ცოცხალი უჯრედის მემბრანა შეიცავს  $\text{Na}^+$ -ისა და  $\text{K}^+$ -ის ანტიპორტერს, რომელიც მუშაობისათვის იყენებს ATP-ის ჰიდროლიზის შედეგად გამოყოფილ ენერჯიას. მას  *$\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP-აზა* ეწოდება. ეს ტრანსპორტერი 2 $\alpha$  და 2 $\beta$  სუბერთეულებისაგან შედგება, რომელთათვისაც და-

მახასიათებელია როგორც ატფ-აზური, ასევე ტრანსლოკაციური აქტივობა. სუბერთეულებს აქვს ფოსფორილირებისა და დეფოსფორილირების უნარი.

$\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-აზას გარდა, ძუძუმწოვრების უჯრედებში არსებობს  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-აზა. კალციუმი მნიშვნელოვანი უჯრედშიდა მესენჯერია. ის არეგულირებს მრავალ უჯრედულ პროცესს დაწყებული ნახშირწყლების მეტაბოლიზმიდან, დამთავრებული კუნთის შეკუმშვით. ციტოზოლში  $\text{Ca}^{2+}$ -ის კონცენტრაცია დაახლოებით 0,10 მიკრო-მოლია, რაც უჯრედგარე  $\text{Ca}^{2+}$ -ის კონცენტრაციაზე 10000-ჯერ ნაკლებია.  $\text{Ca}^{2+}$ -ის კონცენტრაცია ციტოზოლში იზრდება ენდოპლაზმური რეტიკულუმიდან გამოთავისუფლების ან პლაზმური მემბრანის  $\text{Ca}^{2+}$ -არხების გახსნის შედეგად, რაც კონცენტრაციული გრადიენტით ხორციელდება. ციტოზოლში პირვანდელი კონცენტრაციის აღსადგენად არსებობს ორი აქტიური  $\text{Ca}^{2+}$ -მატრანსპორტირებელი ATP- აზა ( $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-აზა). ერთი ATP-აზა კალციუმის იონს კვლავ ენდოპლაზმატურ რეტიკულუმიში გადადევნის, ხოლო მეორე – პლაზმური მემბრანის გარეთ.

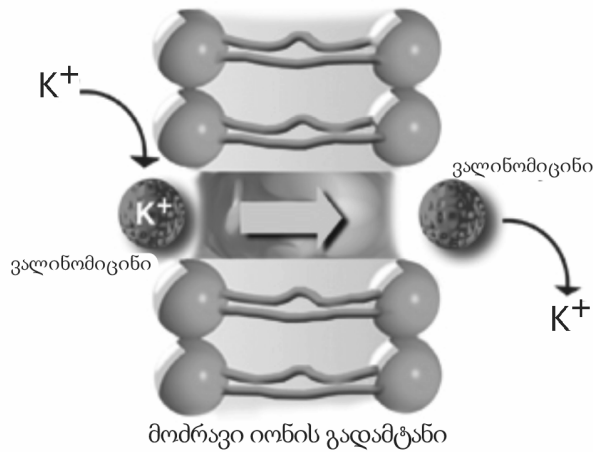


სურათი I.12. აქტიური ტრანსპორტი

ბევრი დაავადება გამოწვეულია უჯრედის სატრანსპორტო სისტემების დეფექტით. მაგალითად, ინდივიდებს, რომლებსაც ნანლავებიდან გლუკოზის შენოვა აქვთ შემცირებული, არ აქვთ გლუკოზა-ტრანსპორტი. ფრუქტოზის სატრანსპორტო სისტემის მოშლა იწვევს ისეთ პათოლოგიას, როგორცაა *ფრუქტოზის მალაბსორბციის სინდრომი*. ამინომჟავების შენოვის ანალოგიური დეფექტი არის *ჰარტნუბის დაავადების* მიზეზი.

ზოგიერთი ბაქტერიის მიერ სინთეზდება და გამოიყოფა ნაერთთა ჯგუფი, რომლებიც უჯრედის პლაზმურ მემბრანაში არაორგანული იონების ტრანსლოკაციას აიოლებს. ამ ნაერთებს *იონოფორები* ეწოდება (სურ. I.13). იონოფორებს მიეკუთვნება ისეთი ნაერთები, როგორცაა ვალინომიცინი, გრამიციდინი, მონენსინი.

**მეორეული აქტიური ტრანსპორტი.** ნივთიერების აქტიური გადატანა მემბრანაში შესაძლებელია სხვა ნივთიერების კონცენტრაციული გრადიენტის ენერჯის ხარჯზე. გადამტანს ამ შემთხვევაში აქვს დაკავშირების სპეციფიკური ცენტრები ორივე ნივთიერებისათვის. გადასატანი ნივთიერების მიერთება და მოშორება იწვევს გადამტანის კონფორმაციულ ცვლილებებს და, შესაბამისად, თვისობის ცვლილებას გადასატანი ნივთიერებებისადმი. ნივთიერებების გადატანა შესაძლებელია ხდებოდეს როგორც ერთი მიმართულებით (*მეორეული აქტიური სიმპორტი*), ასევე ურთიერთსაწინააღმდეგო მიმართულებით (*მეორეული აქტიური ანტიპორტი*).

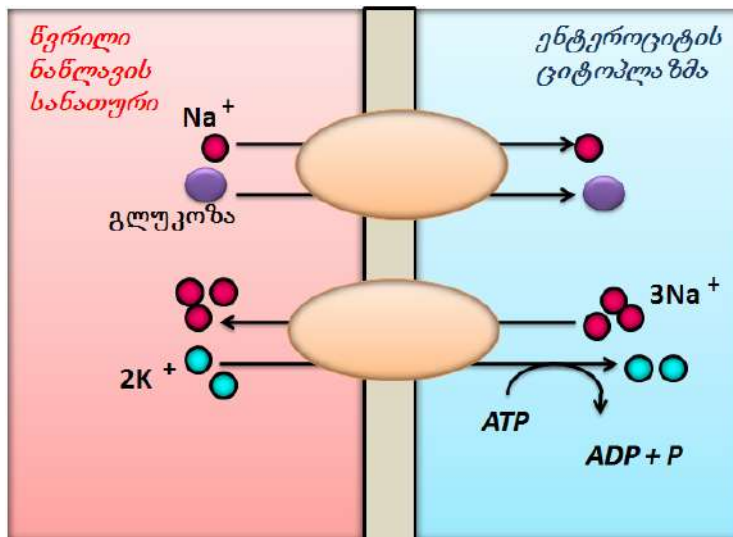


**სურათი I.13. იონოფორი ვალინომიცინი და მასთან შეუღლებული კალიუმის ტრანსპორტი**

მეორეული აქტიური სიმპორტით მიმდინარეობს მაგალითად, გლუკოზის შენოვა ნაწლავის უჯრედებით და ასევე, თირკმლის უჯრედებით პირველადი შარდიდან გლუკოზის და ამინომჟავების რეაბსორბცია (სურ. I.14).

მეორეული აქტიური ანტიპორტის მაგალითია  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ცელა, სადაც  $\text{Na}$ -ის იონი გადაიტანება უჯრედში კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით, ხოლო  $\text{Ca}^{2+}$  უჯრედიდან გამოდის გრადიენტის საწინააღმდეგოდ (სურ. I.15).

უჯრედებში იმ იონის ფუნქციას, რომელიც გადაიტანება კონცენტრაციული გრადიენტით, უმეტესწილად, ასრულებს  $\text{Na}^+$ . კონცენტრაციული გრადიენტი ამ შემთხვევაში იქმნება  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-აზას მეშვეობით. შესაბამისად, ამ შემთხვევებში ენერჯიის პირველად წყაროს წარმოადგენს ATP. კერძოდ, ჯერ ATP-ის ჰიდროლიზის ენერჯია ტრანსფორმირდება  $\text{Na}^+$ -ის ტრანსმემბრანული კონცენტრაციული გრადიენტის ენერჯიად, ხოლო შემდეგ ამ გრადიენტის ენერჯია გამოიყენება მემბრანაში სხვა ნივთიერებების გადასატანად.



**სურ. I.14. მეორეული აქტიური სიმპორტის მექანიზმი**

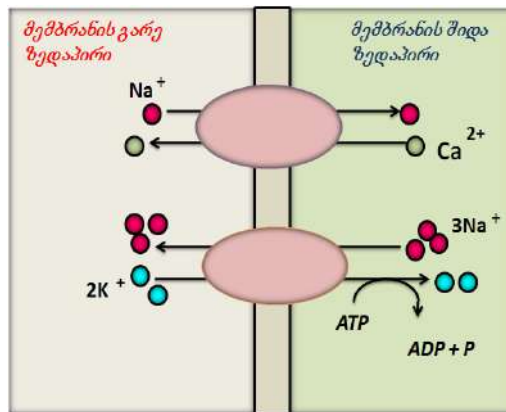
*A -  $\text{Na}^+$  და გლუკოზა უკავშირდება ტრანსლოკაზას სხვადასხვა ცენტრში.*

*$\text{Na}^+$  შედის უჯრედში კონცენტრაციული გრადიენტით და თან „ქაჩავს“ გლუკოზას.*

*როცა  $\text{Na}^+$ -ის კონცენტრაცია უჯრედგარე არეში იკლებს, გლუკოზის ტრანსპორტი უჯრედში მცირდება;*

*B -  $\text{Na}^+$ -ის იონები „გადმოიქაჩება“ უჯრედიდან  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-აზას მეშვეობით.*

თირკმელზედა ჯირკვლების ტვინოვანი ნივთიერების ქრომაფინულ უჯრედებში, სპეციალურ სეკრეტორულ გრანულებში გროვდება ჰორმონები – ადრენალინი და ნორადრენალინი. გრანულების მემბრანა შეიცავს  $H^+$ -ATP-აზას, რომელსაც გადააქვს პროტონები ციტოზოლიდან გრანულებში. ამის შედეგად იქმნება პროტონული ელექტრო-ქიმიური პოტენციალი. ამ ელექტროქიმიური პოტენციალის ენერჯის ხარჯზე წარმოებს ჰორმონების გადატანა გრანულების მემბრანაში. კერძოდ, გრანულიდან კონცენტრაციული გრადიენტით გამოსული ორი პროტონის სანაცვლოდ, ციტოზოლიდან გრანულებში ტრანსპორტირდება ჰორმონის ერთი მოლეკულა თავისი კონცენტრაციული გრადიენტის საწინააღმდეგოდ.



სურ.1.15. მეორეული აქტიური ანტიპორტივ კალციუმის იონების  $Na^+$ -დამოკიდებული ტრანსპორტი

A.  $Na^+$ /კალციუმის იონებზე დამოკიდებული გადამტანი;

B.  $Na^+$ ,  $K^+$ -ATP-აზა

როგორც ჩანს, ნახშირწყლების, ამინომჟავების და ზოგიერთი სხვა მეტაბოლიტის გადასატანად მემბრანებში, მეორეულ აქტიურ ტრანსპორტს ენიჭება უპირატესობა გადატანის სხვა მექანიზმებთან შედარებით.

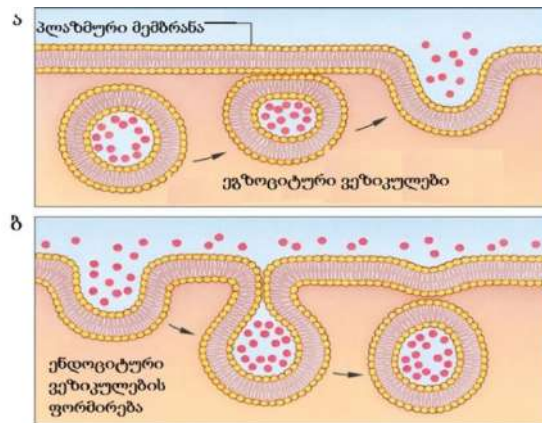
### 1.3. ენდოციტოზი და ეგზოციტოზი

სატრანსპორტო ცილები უზუნველყოფს მემბრანის გავლით მცირე ზომის პოლარული მოლეკულების გადაადგილებას, მაგრამ მათ არ შეუძლიათ მაკრომოლეკულების (ცილები, ნუკლეინის მჟავები, პოლისაქარიდების) გადატანა. მექანიზმი, რომლითაც ხდება ასეთი ტიპის მოლეკულების შეთვისება ან მათი უჯრედიდან გამოყოფა, განსხვავდება იონებისა და პოლარული ნაერთების ტრანსპორტის მექანიზმისაგან.

**ენდოციტოზი.** ნაერთის გადატანას უჯრედგარე არედან უჯრედში პლაზმური მემბრანის გარკვეულ ნაწილთან ერთად, ეწოდება *ენდოციტოზი*. ენდოციტოზით უჯრედებს შეუძლიათ დიდი ზომის ნაწილაკების, მაგალითად ვირუსების, ბაქტერიების შთანთქმა. ამ უჯრედებს *ფაგოციტები* ეწოდება, ხოლო სითხისა და მასში გახსნილი ნივთიერებების შთანთქმას ეწოდება *პინოციტოზი*.

ენდოციტოზი იწყება პლაზმური მემბრანის გარკვეულ მონაკვეთზე, ე. წ. *არშიიან ორმოზე* (სურ.1.16). არშიიანი ორმოები იკავებს მემბრანის საერთო ფართის 1-2%-ს. ორმოები უჯრედში იზნიჭება, მემბრანას სცილდება და ქმნის არშიიან ვეზიკულებს (*პინოციტოზური ბუშტუკები*), რის შემდეგაც აწარმოებს ენდოციტოზს. პინოციტარულ ვეზიკულებში არსებული ნაერთები არ ერევა უჯრედის სხვა მაკრომოლეკულებს. ისინი თავის გზას ლიზოსომებში ამთავრებს, ხოლო ვეზიკულის მემბრანების კომპონენტები, რომლებიც კლატრინს შეიცავს,

პლაზმურ მემბრანაში ბრუნდება. ენდოციტოზი, რომელიც არშიან ორმოში არსებული რეცეპტორებით მიმდინარეობს, საშუალებას აძლევს უჯრედებს უჯრედგარე არედან შთანთქან სპეციფიკური ნაერთები.



სურათი I.16. ეგზოციტოზისა (ა) და ენდოციტოზის (ბ) მიმდინარეობა

მაკრომოლეკულები და სხვა ნაწილაკები გროვდება ორმოებში, რის შემდეგაც ხდება მათი უჯრედში ჩაძირვა. სხვადასხვა ორმოში სხვადასხვა რეცეპტორია ჩაშენებული. ამ პროცესის მაგალითია დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებში არსებული ქოლესტერინის მოხვედრა უჯრედში.

**ეგზოციტოზი.** ზოგიერთი მაკრომოლეკულა, მაგალითად, პლაზმის ცილები, საჭმლის მომნელებელი ფერმენტები და სხვა მოლეკულები, რომლებიც სინთეზირდება უჯრედში, საჭიროებს სისხლში ან უჯრედშორის არეში სეკრეტირებას. თუ მემბრანა განუვლადია ამ მოლეკულებისათვის, მათი სეკრეცია მიმდინარეობს ეგზოციტოზის საშუალებით. სეკრეციისათვის განკუთვნილი მოლეკულები ლოკალიზდება ვეზიკულებში და როდესაც მოხდება ვეზიკულების შერწყმა პლაზმურ მემბრანასთან, ისინი გამოიყოფა უჯრედგარე არეში.

განასხვავებენ ეგზოციტოზის რეგულირებად და არარეგულირებად გზებს. არარეგულირებადი სეკრეცია ხასიათდება სეკრეტირებადი ცილების უწყვეტი სინთეზით, მათი შეფუთვით სატრანსპორტო ვეზიკულებში და გადატანით პლაზმურ მემბრანასთან სეკრეციისათვის. რეგულირებადი სეკრეცია გულისხმობს საექსპორტო ცილების შენახვას ვეზიკულებში და მათ შერწყმას მემბრანასთან იმ შემთხვევაში, როცა უჯრედზე მოქმედებს სპეციფიკური სტიმული. რეგულირებადი სეკრეციით მიმდინარეობს საჭმლის მომნელებელი ფერმენტების გამოყოფა საკვების მონელების პროცესში, ასევე ჰორმონების, ნეირომედიატორებისა და ბიოლოგიურად აქტიური სხვა ნაერთების სეკრეციაც.

#### I.4. უჯრედული ორგანოები

**ბირთვი.** უჯრედის ბირთვი ის ადგილია, სადაც ლოკალიზებულია გენეტიკური ინფორმაცია დნმ-ის მოლეკულების სახით და მიმდინარეობს რეპლიკაციის (დნმ-ის მოლეკულის გაორმაგება) და ტრანსკრიფციის (რნმ-ის სინთეზი) პროცესები. ის გარშემორტყმულია ორი მემბრანით, ანუ ბირთვის გარსით. ბირთვის გარეთა მემბრანა წარმოადგენს ენდოპლაზმური ბადის გაგრძელებას. ბირთვის გარსი მდიდარია სხვადასხვა დიამეტრის ზომის ფორებით, რომლებიც უზრუნველყოფს სხვადასხვა ნივთიერების კონტროლირებად მოძრაობას ორ კომპარტმენტს – ბირთვსა და ციტოპლაზმას შორის. თავის მხრივ, ბირთვიც დაყოფილია კომპარტმენტებად და მათ შორის მიმდინარეობს ნივთიერებათა კონტროლირებადი დინება. ერთ-ერთ ასეთ კომ-

პარტმენტს წარმოადგენს ბირთვაკი. ბირთვში დიდი რაოდენობითაა ცილები და ფერმენტები, რომლებიც მონაწილეობს დნმ-ის რეპრიკაციისა და აღდგენის პროცესში.

**ენდოპლაზმური ბადე.** ეუკარიოტული უჯრედის ციტოპლაზმა შეიცავს ურთიერთდაკავშირებული მემბრანების ფართო ქსელს, რომელიც ვრცელდება ბირთვიდან პლაზმურ მემბრანამდე. ამ რთულ სტრუქტურას ენდოპლაზმურ ბადეს უწოდებენ.

ის შედგება გლუვი და მარცვლოვანი (ხორკლიანი) მემბრანებისაგან. ამის გათვალისწინებით, განასხვავებენ გლუვ და მარცვლოვან ენდოპლაზმური ბადეს. ენდოპლაზმური ბადის მემბრანა შემოფარგლავს ენდოპლაზმურ სანათურს (სივრცეს), სადაც ხდება ახლად სინთეზირებული ცილების მოდიფიცირება და მობილიზაცია სხვადასხვა უჯრედულ ორგანოებსა და მემბრანებში გადასატანად, იქ მიმდინარე პროცესებში ჩასართავად. ენდოპლაზმური ბადის მემბრანის მარცვლოვანებას განაპირობებს რიბოზოკლეოპროტეინური ბუნების წარმონაქმნები – *რიბოსომები*. უჯრედის ფრაქციონირების დროს, ენდოპლაზმური ბადის ქსელი იშლება და მემბრანული ნაშთები გარდაიქმნება მცირე ზომის ვეზიკულებად, რომლებსაც *მიკროსომები* ეწოდება. მიკროსომების გამოყოფა შესაძლებელია დიფერენციალური ცენტრიფუგირებით. მიკროსომები ნატიურ, დაუზიანებელ უჯრედში არ არსებობს.

მარცვლოვან ენდოპლაზმურ ბადეზე არსებული რიბოსომები მონაწილეობს ცილის სინთეზში. გლუვ ენდოპლაზმურ ბადეზე მიმდინარეობს ლიპიდების სინთეზი. ის დიდი რაოდენობით შეიცავს ფერმენტს – *ციტოქრომ P<sub>450</sub>-ს*, რომლის დახმარებით მიმდინარეობს სხვადასხვა ენდოგენური და ეგზოგენური ნაერთების ჰიდროქსილირება. ეს ფერმენტი მნიშვნელოვანია ზოგიერთი ტოქსიკური ნაერთების გაუვნებელყოფისა და მოცილებისათვის. ენდოპლაზმური ბადე, გოლჯის აპარატთან ერთად, მონაწილეობს სხვადასხვა ორგანელის (ლიზოსომები, პეროქსისომები) ფორმირებაში.

**გოლჯის აპარატი.** გოლჯის აპარატი ფენებად დალაგებული ორმხრივშენეილი ცისტერნების ქსელია, რომელიც პასუხისმგებელია უჯრედიდან მთელი რიგი ცილების, მათ შორის ცილოვანი ბუნების ჰორმონების, სისხლის პლაზმის ცილებისა და მომწვლელი ფერმენტების მოცილებაზე. გოლჯის აპარატის ფერმენტები აკატალიზებს ნახშირწყლოვანი ნაშთების ტრანსპორტირებას გლიკოპროტეინების შესაქმნელად, ასევე ჩართულია ახალი მემბრანების, ლიზოსომებისა და პეროქსისომების ფორმირების პროცესში.

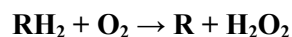
**მიტოქონდრია.** ცოცხალი უჯრედის უმნიშვნელოვანეს ორგანელს მიტოქონდრია წარმოადგენს. ის რთული აგებულების სტრუქტურაა, რომლის შიდა მატრიქსი შემოსაზღვრულია სრულიად განსხვავებული აგებულებისა და ბიოქიმიური ფუნქციის მქონე ორი მემბრანით. შიდა მემბრანა წარმოქმნის მატრიქსის შიგნით მიმართულ ნაკეცებს – *კრისტებს*. კრისტები და მატრიქსი შეიცავს ადენოზინტრიფოსფატის (ატფ) სინთეზისათვის აუცილებელ ფერმენტებს და უზრუნველყოფს უჯრედისათვის აუცილებელი ატფ-ის 90%-ის წარმოქმნას. მიტოქონდრიის გარე და შიდა მემბრანა განსხვავდება როგორც ფერმენტული აქტივობით, ასევე ფუნქციურადაც. ელექტრონული სატრანსპორტო სისტემები და ჟანგვითი ფოსფორილირების კომპონენტები შიდა მემბრანის ნაწილია. გლიკოლიზის შედეგად წარმოქმნილი პირუვატის, ცხიმოვანი მჟავებისა და ამინომჟავების დაჟანგვის, ასევე, შარდოვანას სინთეზის ზოგიერთი რეაქცია მატრიქსშია ლოკალიზებული. რაც შეეხება გარეთა მემბრანას, იგი მდიდარია ე.წ. *პორინებით*, ცილოვანი ბუნების ნაერთებით, რომლებიც სხვადასხვა ნივთიერების ტრანსპორტს აწარმოებს. მას გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს უჯრედის დაბერებისა და პროგრამული სიკვდილის, ე.წ. აპოპტოზის პროცესში.

მიტოქონდრიებისათვის დამახასიათებელია საკუთარი რეპლიკაციის პროცესი. მათ შემადგენლობაში არსებული წრეული დნმ შეიცავს ინფორმაციას უშუალოდ მიტოქონდრიული ცილებისა და ზოგიერთი ინფორმაციული რნმ-ის შესახებ. მიტოქონდრიული დნმ ზომით ბაქტერიული დნმ-ის ტოლია, რაც იძლევა საფუძველს ვიფიქროთ, რომ დაახლოებით 3 მილიარდი წლის წინ მიტოქონდრია წარმოადგენდა ბაქტერიას, რომლის ათვისება მოხდა უფრო რთული უჯრედების მიერ და მათ შორის ჩამოყალიბდა ურთიერთთანაცხოვრების გარკვეული

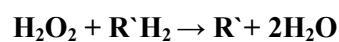
ფორმა. აღსანიშნავია, რომ მიტოქონდრიები მემკვიდრეობით დედისეული ორგანიზმებიდან გადაეცემა. მიტოქონდრიებში არსებული ზოგიერთი ცილა სინთეზდება ციტოზოლში და მხოლოდ შემდგომ ტრანსპორტირდება მიტოქონდრიაში.

**ლიზოსომები** სუბუჯრედული კომპონენტებია, რომლებიც აქტიურად მონაწილეობს უჯრედშიდა მონელებისა და უჯრედული კომპონენტების განახლების პროცესში. ლიზოსომა ერთ-ერთი ყველაზე მცირე ზომის ორგანოიდია (დიამეტი 1მკმ), რომელიც ერთშრიანი მემბრანითაა გარშემორტყმული, რაც საშუალებას აძლევს ლიზოსომურ მატრიქსს შეინარჩუნოს მჟავე არე (pH ~ 5.0). ლიზოსომებში ვხვდებით ჰიდროლაზების ჯგუფის ფერმენტებს, რომლებიც აკატალიზირებს ჰიდროლიზურ რეაქციებს. ამ ფერმენტების დახმარებით რთული, ორგანული ნაერთები იხლიჩება დაბალმოლეკულურ ნაერთებად. ლიზოსომური ფერმენტები სინთეზირდება მარცვლოვან ენდოპლაზმურ ბადეზე, საიდანაც გოლჯის აპარატში გადაიტანება, სადაც ხდება ლიზოსომის ჩამოყალიბება. ლიზოსომას, რომელიც გოლჯის აპარატიდან გამოდის *პირველადი ლიზოსომა* ეწოდება. ის ძალიან მცირე ზომისაა და მასში მონელების პროცესი არ მიმდინარეობს. ლიზოსომაში წყალბად-იონთა კონცენტრაციას განსაზღვრავს მის მემბრანაში არსებული H<sup>+</sup>-ტუმბო და ქლორის იონური არხები. H<sup>+</sup>-ტუმბო ციტოპლაზმიდან ტუმბავს H<sup>+</sup>-იონებს და ცვლის მას ლიზოსომაში არსებულ ნატრიუმის იონებზე. ქლორის არხით მიმდინარეობს ქლორიონების ტრანსპორტირება, რის შედეგადაც ლიზოსომაში ადგილი აქვს მარილმჟავას წარმოქმნას და ლიზოსომის შიგთავსის გამჟავიანებას. ლიზოსომები მონაწილეობს უჯრედშიდა მონელების პროცესში, მაგალითად, ისინი ინელებენ უჯრედის მიერ გარემოდან ათვისებულ ნივთიერებებს. ამ პროცესს *ჰეტეროფაგია* ეწოდება. მისი ფუნქციაა ასევე ციტოპლაზმური ორგანელების განახლება.

**პეროქსოსომები.** უჯრედების უმრავლესობას აქვს ორგანელები, რომლებსაც პეროქსოსომები ეწოდება. პეროქსოსომებისათვის დამახასიათებელია წყალბადის ზეჟანგის (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) წარმოქმნისა და უტილიზაციის უნარი. პეროქსოსომებში იდენტიფიცირებულია 50-მდე ფერმენტი, რომლებიც მონაწილეობს ოქსიდაციურ (ჟანვით) და ბიოსინთეზურ რეაქციებში. ეს ორგანელები აუცილებელია გრძელჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვისათვის. ისინი ასევე შეიცავს ფერმენტებს, რომლებიც მონაწილეობს D-ამინომჟავებისა და მოლეკულური ჟანგბადის გამოყენებით სხვადასხვა ჰიდრომჟავების დაჟანგვაში. მიტოქონდრიებთან ერთად, პეროქსოსომები ჟანგბადის მთავარი მომხმარებელია. მათში არსებული ფერმენტი მოლეკულურ ჟანგბადს იყენებს ზოგიერთი ორგანული სუბსტრატიდან წყალბადის ჩამოსაცილებლად, რასაც თან სდევს წყალბადის ზეჟანგის (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) წარმოქმნა.



წარმოქმნილი წყალბადის ზეჟანგი გამოიყენება სხვადასხვა სუბსტრატების დასაჟანგად. ასეთი სუბსტრატებია ფენოლები, ჭიანჭველმჟავა, ფორმალდეჰიდი და ეთანოლი.



აქვთ რა ერთ კომპარტმენტში როგორც წყალბადის ზეჟანგის წარმომქმნელი, ასევე მისი უტილიზაციის სისტემები, უჯრედები ამით იცავს საკუთარ თავს H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-ის ტოქსიკური ეფექტისაგან.

**ციტოჩონჩხი.** ეუკარიოტული უჯრედები შეიცავს მიკროტუბულებს, გარდამავალ ფილამენტებსა და აქტინის ფილამენტებს (მიკროფილამენტებს), რომლებიც ქმნის უჯრედის ციტოჩონჩხს. ციტოპლაზმური ჩონჩხი მონაწილეობს იღებს უჯრედის მორფოლოგიის შენარჩუნებაში, უჯრედშიდა ტრანსპორტში, უჯრედის მოძრაობასა და დაყოფაში. მიკროტუბულები ცილა *ტუბულინის* მულტიმერებია, რომლებიც სწრაფად იკრიბება სტრუქტურებად და ასევე სწრაფად იშლება.

## II. უჯრედული რეგულაციის მოლეკულური მექანიზმი

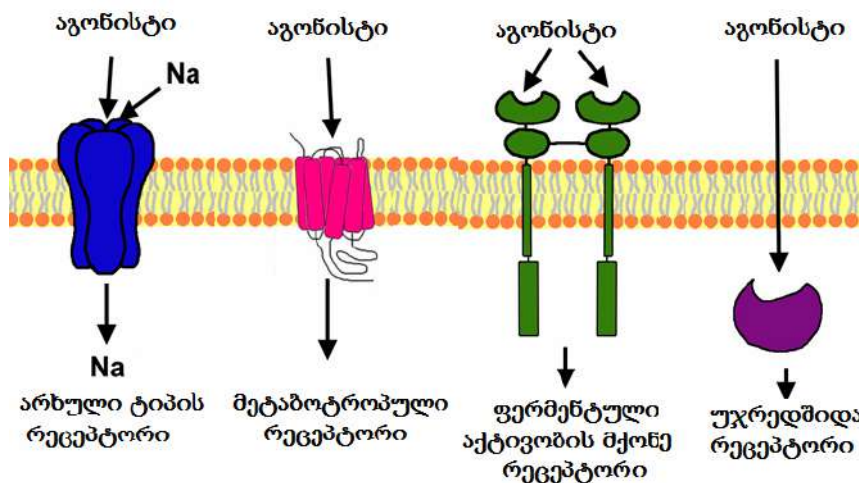
უჯრედში მიმდინარე მრავალრიცხოვანი პროცესები რეგულირდება სპეციალური რეგულატორული სისტემების საშუალებით. ზემოქმედებს რა უჯრედების შესაძლებლობაზე, ურთიერთობა დაამყაროს ერთმანეთთან, ეს სისტემები აჩქარებს ზოგიერთ რეაქციებს, ხოლო ზოგიერთებს, პირიქით, ანელებს. უჯრედშიდა რეგულატორული სისტემები უნივერსალური სისტემებია. უჯრედის მიერ მიღებული სხვადასხვა უჯრედშიდა და უჯრედგარე სიგნალები ტრანსფორმირდება ამ რეგულატორული სისტემების მიერ, რაც გულისხმობს სპეციფიკური მოლეკულების კონცენტრაციის ლოკალურ ცვლილებებს, რამაც შესაძლებელია კარდინალურად შეცვალოს უჯრედის ფუნქციონირების ხარისხი.

ბიოქიმიური რეაქციების მიმდინარეობა უჯრედებში, ორგანოებში, ქსოვილებსა და საბოლოოდ, მთლიან ორგანიზმში კოორდინირდება იმგვარად, რომ ორგანიზმის ცალკეული ერთეული ფუნქციონირებს მაქსიმალურად ოპტიმალურ რეჟიმში. XX საუკუნის 50-იან წლებში, ამერიკელმა მეცნიერმა ე.სა ზერლენდმა აღმოაჩინა ახალი ნუკლეოტიდი – ციკლური ადენოზინ-3',5'-მონოფოსფატი (ც-ამფ, cAMP). ეს აღმოჩენა, რომელიც ნობელის პრემიით იქნა დაჯილდოებული, საფუძვლად დაედო კონცეფციას *მეორადი მესენჯერების* შესახებ და საბოლოოდ აისახა ბიოქიმიის ახალი დარგის შექმნაში, რომლის ინგლისური დასახელებაა „cell signaling“, ანუ „უჯრედული სიგნალიზაცია“. დარგის კვლევის საგანია უჯრედგარე (პირველადი) სიგნალებით განპირობებული უჯრედული მეტაბოლიზმის რეგულაციის მოლეკულური მექანიზმები. ხშირ შემთხვევაში, ამ ტერმინის ქვეშ გულისხმობენ უჯრედგარე სიგნალის გადაცემის (ტრანსდუქცია) მოლეკულურ მექანიზმებს. თუმცა ტერმინი „cell signaling“ გულისხმობს არა მარტო უჯრედში სიგნალის გადაცემას, არამედ მოვლენების მთლიან კომპლექსს, მათ შორის სიგნალის გაძლიერებას, შესუსტებას და, საბოლოოდ, მის სრულ დათრგუნვას.

### II.1. უჯრედული სიგნალის ტრანსდუქციის ზოგადი გზები

უჯრედში და, ზოგადად, მთლიან ორგანიზმში მიმდინარე ბიოქიმიური პროცესების შეთანხმებულობა ადეკვატურია გარემომცველ არესთან, ასევე გარედან შემოსული ინფორმაციის, ენერჯისა და მატერიის ნაკადთან. მიუხედავად იმისა, რომ უჯრედის პლაზმური მემბრანა წარმოადგენს თხელ შრეს, ის საიმედო ბარიერია სხვადასხვა ტიპის მოლეკულებისათვის, მათ შორის ე.წ. *პირველადი მესენჯერებისათვის* (ინგლ. „messenger“ – მაუწყებელი, მაცნე): ჰორმონების, ნეირომედიატორების და რეგულატორული თვისების მქონე სხვადასხვა ნაერთებისათვის. აღსანიშნავია, რომ სასიგნალო მოლეკულების (პირველადი მესენჯერები) უმრავლესობა, როგორც ჰიდროფილური მოლეკულები, ვერ აღწევს უჯრედში და მხოლოდ ურთიერთქმედებს უჯრედის პლაზმური მემბრანის გარე ზედაპირთან, უფრო ზუსტად, მემბრანის შემადგენლობაში არსებულ ინტეგრალურ ცილოვან მოლეკულებთან – *რეცეპტორებთან*. მხოლოდ სტეროიდულ და თიროიდულ ჰორმონებს, როგორც ლიპოფილურ მოლეკულებს, შეუძლიათ გადალახონ პლაზმური მემბრანა და შეაღწიონ უჯრედში, სადაც ციტო- ან ნუკლეოპლაზმაში ლოკალიზებულია მათი რეცეპტორები (სურ. II.1).





სურათი II.1. რეცეპტორების მრავალფეროვნება

მოლეკულები, რომლებიც ინიცირებს სიგნალის ტრანსმემბრანულ გადატანას (ტრანსდუქციას), ააქტივებს რეცეპტორებს ძალიან მცირე, მაგალითად  $10^{-8}M$  ან უფრო ნაკლები კონცენტრაციის პირობებში. აქტივირებული რეცეპტორი მოსულ სიგნალს სხვადასხვა გზით გადასცემს უჯრედშიდა სამიზნებს. იმ შემთხვევაში, თუ სამიზნე ფერმენტია, მაშინ სიგნალი ახდენს მისი აქტივობის მოდულირებას – აძლიერებს ან ასუსტებს მის აქტივობას; იმ შემთხვევაში, როცა სამიზნე იონური არხია, მოდულირდება არხის გამტარებლობა. ორივე შემთხვევაში ეფექტი გამოიხატება რომელიმე მეტაბოლური სტადიის აქტივობის ან კონკრეტული იონის ციტოპლაზმური კონცენტრაციის ცვლილებით. სწორედ ეს ცვლილებები წარმოადგენს უჯრედულ პასუხს.

მოლეკულური მანქანები, რომლებიც უზრუნველყოფს სიგნალის გადაცემას რეცეპტორიდან უჯრედშიდა სამიზნეებზე, შედგება რამდენიმე ცილოვანი კომპონენტისაგან, რომელთა ერთობლიობა ქმნის ე.წ. *სიგნალის გადაცემის კასკადს*. ამ პროცესში, ცილების გარდა, მონაწილეობს მცირე ზომის სხვა მოლეკულებიც – *მეორადი შუამავლები*, ანუ *მესენჯერები*. ნივთიერებას, რომელიც წარმოიქმნება უჯრედზე პირველადი მესენჯერის ზემოქმედების შედეგად და უშუალოდ ახორციელებს უჯრედშიდა ეფექტებს, *მეორადი მესენჯერი* ეწოდება. დღეისათვის ცნობილია 5 ძირითადი მეორადი მესენჯერი – cAMP-ციკლიური ადენოზინ-მონოფოსფატი, c-GMP- ციკლიური გუანოზინმონოფოსფატი, DAG-დიაცილგლიცეროლი, IP<sub>3</sub>-ინოზიტრიფოსფატი და Ca<sup>2+</sup>. მეორადი მესენჯერი ხასიათდება ორი ძირითადი თვისებით: 1. ვინაიდან მეორადი მესენჯერისათვის აუცილებელია ციტოპლაზმაში დიფუზიის მაღალი სიჩქარე, მას უნდა გააჩნდეს მცირე მოლეკულური მასა; 2. აუცილებელია ის სწრაფად იშლებოდეს, ან უნდა მოხდეს მისი სწრაფი აკუმულირება სპეციალურ დებოებში, მაგალითად Ca<sup>2+</sup>-ის შემთხვევაში.

მრავალუჯრედიან ორგანიზმებში გამოყოფენ სიგნალების აღქმისა და გადაცემის ორ დონეს. I დონე გულისხმობს მთლიან ორგანიზმს, რომელიც იღებს ინფორმაციას გარემოცველი სამყაროდან შეგრძნების ორგანოების დახმარებით. ეს ორგანოებია: თვალები, ყურები და სხვ. ამ შემთხვევაში იგულისხმება ე.წ. *სენსორული რეცეპცია*, რომელიც უზრუნველყოფს ტალღოვანი ბუნების ინფორმაციის მიღებას (სინათლე, ბგერა, სითბო), ხოლო ყნოსვისა და შეგრძნების ორგანოების შემთხვევაში – ქიმიურ სიგნალებს. II დონე გულისხმობს მრავალუჯრედიანი ორგანიზმის ფარგლებში უჯრედების ურთიერთკავშირს ერთმანეთთან. უჯრედები ერთმანეთთან, ძირითადად, „ლაპარაკობენ“ ქიმიური სიგნალების ენით, რომელიც განსაზღვრავს ცოცხალ უჯრედში მიმდინარე ქიმიური რეაქციების ერთობლიობას. ეს რეაქციები საკმაოდ მრავალფეროვანია და წარმოდგენილია როგორც *სინთეზური* (ანაბოლური),

ასევე დაშლის (კატაბოლური) რეაქციებით. მათი მიმდინარეობა მკაცრად რეგულირებადია და ამ პროცესს უშუალოდ უჯრედი აკონტროლებს.

ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებით ინფორმაციის მიმოცვლა ცოცხალ ორგანიზმებში მიმდინარეობს *ენდოკრინული*, *პარაკრინული* და *აუტოკრინული* რეგულაციის მექანიზმებით.

*ენდოკრინული რეგულაციის* შემთხვევაში, აქტიური ნაერთის (მაგალითად, ჰორმონის) გამოყოფა ხდება სპეციალიზირებული უჯრედების მიერ და ისინი მთელ ორგანიზმში სისხლის საშუალებით გადაიტანება. *პარაკრინული რეგულაციისას* ასეთი ნაერთი ვრცელდება ერთი ორგანოს ფარგლებში და ამავე ორგანოში ხდება მისი ეფექტის რეალიზება. ასეთ ნაერთებს *ქსოვილოვან ჰორმონებს* უწოდებენ. ქსოვილოვანი ჰორმონების მაგალითია ნეიროტრანსმიტერები, რომლებიც გამომუშავდება ნეირონების მიერ. ნეიროტრანსმიტერები სამიზნე უჯრედებამდე მცირე მანძილზე გადაადგილდება. *აუტოკრინული რეგულაციისას* უჯრედის მიერ გამოიყოფა სპეციფიკური ნივთიერება, რომელიც წარმოადგენს ამავე უჯრედის გამააქტივებელ ნაერთს. მას *აქტივატორი* ეწოდება. ასეთი ნაერთები გვხვდება იმუნურ სისტემასა და ავთვისებიან ქსოვილებში.

ამრიგად, ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთი, რომელიც პრაქტიკულად ყველა უჯრედში შეიძლება დასინთეზირდეს, ვრცელდება ორგანიზმის განსაზღვრულ სივრცეში და განაპირობებს „მიმღები“ უჯრედების – *რეცეპტორების* კოორდინირებულ მუშაობას. ასეთი სიგნალების შემოქმედებით მიმდინარეობს უჯრედშიდა მეტაბოლიზმი, უჯრედების გამრავლება, გენთა აქტივობის რეგულირება და კონტროლი, უჯრედების დიფერენცირება და სხვა. საინფორმაციო ჯაჭვის ერთი რგოლის ამოვარდნა იწვევს უჯრედული მეტაბოლიზმის მოშლას, რაც დასაბამს აძლევს უჯრედში პათოლოგიური პროცესების ჩამოყალიბებას.

ცნობილია სამი ძირითადი საშუალება, რომლითაც მიმდინარეობს უჯრედის მიერ გარედან მოსული სიგნალების მიღება, ანუ *რეცეპცია*:

1. უჯრედის პლაზმური მემბრანის ზედაპირზე არსებული რეცეპტორები;
2. ციტოპლაზმაში არსებული რეცეპტორული თვისების მქონე ცილოვანი ბუნების მოლეკულები;
3. მეტაბოლურ პროცესებში მონაწილე ზოგიერთი ფერმენტის აქტივობის ცვლილება.

პლაზმური მემბრანის რეცეპტორების მეშვეობით სიგნალის ტრანსდუქცია სამ ეტაპად მიმდინარეობს:

I ეტაპი – რეცეპტორის მიერ უჯრედგარე სასიგნალო მოლეკულის – ე.წ. *ლიგანდის* მიერთება, რაც ცვლის რეცეპტორის სტრუქტურას. ლიგანდის როლს ასრულებს ჰორმონები, ნეიროტრანსმიტერები, მოდულატორები და სხვ.

II ეტაპი – ლიგანდის მიერთების შედეგად რეცეპტორის ურთიერთქმედება ე.წ. *ეფექტორულ ცილასთან*. *ეფექტორული ცილები* ფერმენტები ან იონური არხებია, რომელთა აქტივობა ამ ურთიერთქმედების შედეგად იცვლება. ხშირ შემთხვევაში, რეცეპტორი თვითონ წარმოადგენს ეფექტორულ მოლეკულას;

III ეტაპი – ეფექტორის გააქტივების შედეგად მეორადი მესენჯერის წარმოქმნა ან მემბრანული პოტენციალის ცვლილება.

## II.2. უჯრედული პასუხის რეგულირება

მოსული ინფორმაციის საპასუხოდ, რეცეპტორის მიერ წარმოქმნილი უჯრედშიდა ეფექტის რეგულირება ხორციელდება რამდენიმე დონეზე:

I. ტრანსკრიფციის დონეზე – რომლის დროსაც შესაძლებელია როგორც უშუალოდ ტრანსკრიფციის, ასევე ინფორმაციული რნმ-ის წინამორბედის პროცესინგის რეგულირება;

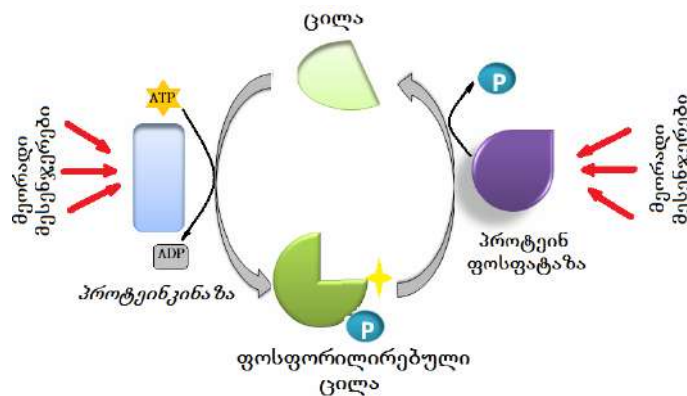
II. ტრანსლაციის დონეზე – რეგულირდება უშუალოდ ცილის ან მისი წინამორბედის სინთეზის პროცესი;

III. რეგულაცია ცილის მოლეკულის მოდიფიცირებით, რომელიც შესაძლებელია წარმართოს რამდენიმე საშუალებით.

ცნობილია ცილის მოლეკულის მოდიფიცირების რამდენიმე გზა, რის შედეგადაც იცვლება უჯრედში ამ ცილის აქტივობა ან რაოდენობა. მოლეკულის მოდიფიცირების ერთ-ერთი საშუალებაა შექცევადი მოდიფიკაცია. ამის მაგალითია ფერმენტ გლიკოგენფოსფორილაზას ფოსფორილირება, რომელიც კატალიზირდება სპეციფიკური ფერმენტით – პროტეინკინაზა A-ით. პროტეინკინაზები ფერმენტების ჯგუფია, რომლებიც ახდენს ფოსფატური ნაშთის გადატანას ATP-დან რომელიმე კონკრეტულ ცილაზე. უჯრედში არსებობს ამ რეაქციის შებენიერი პროცესიც – დეფოსფორილირება, რომელიც ხორციელდება ფერმენტების სხვა ჯგუფით – პროტეინფოსფატაზებით. ორივე რეაქცია (ფოსფორილირება/დეფოსფორილირება) ხშირად გვხვდება უჯრედში და წარმოადგენს პროცესს, რომელიც განაპირობებს სხვადასხვა ცილების თვისებების შეცვლას (სურ. II.2).

ფოსფორილირების გარდა, უჯრედში არსებობს სხვა საშუალებაც პოლიპეპტიდური მოლეკულის თვისების შესაცვლელად, მაგალითად, სამიზნე ცილაზე ჰიდროფობური ჯგუფების მიერთება (ცილოვან მოლეკულებზე მეთილის ან აცილის ჯგუფების გადატანა).

უჯრედული აქტივობის ცვლილების კიდევ ერთი საშუალებაა ლიგანდის ზემოქმედებით ცილის მოლეკულის კატალიზური აქტივობის ან მისი რომელიმე თვისების შეცვლა. ამ ტიპის ლიგანდების რაოდენობა საკმაოდ დიდია, თუმცა სასიგნალო სისტემებისათვის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მეორადი მესენჯერები: cAMP, cGMP, DAG, IP<sub>3</sub> და Ca<sup>2+</sup>. აღსანიშნავია, რომ თითოეულ მათგანს შეუძლია მოახდინოს ამ ცილების მაფოსფორილირებელი ფერმენტის – შესაბამისი პროტეინკინაზას აქტივობის რეგულირება და ამით შეცვალოს სამიზნე ცილების ფოსფორილირების პროცესის ხარისხი.

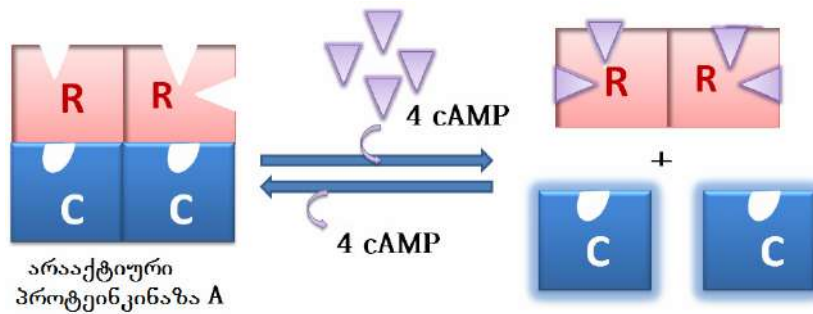


### სურათი II.2. უჯრედული ცილების აქტივობის რეგულაცია ფოსფორილირებითა და დეფოსფორილირებით

ცილების ფოსფორილირება იწვევს ცილების აქტივობის გაძლიერებას ან შემცირებას. ცილების ფოსფორილირება ხორციელდება პროტეინკინაზებით, ხოლო დეფოსფორილირება – პროტეინფოსფატაზებით. პროტეინკინაზას გადააქვს ფოსფატის ჯგუფი (Pi) ATP-დან ცილის მოლეკულის სერინის, ტრონინის ან თიროზინის ნაშთებზე. ეს პროცესი შექცევადად ცვლის ცილის სტრუქტურას და ფუნქციას. ფერმენტების ორივე ტიპის – კინაზების და ფოსფატაზების აქტივობა რეგულირდება სხვადასხვა მეორადი მესენჯერებით.

უჯრედის აქტივობის რეგულირება შესაძლებელია ასევე ე.წ. ცილა-ცილოვანი ურთიერთქმედებით. ამ ტიპით რეგულირდება ფერმენტ პროტეინკინაზა A-ს (cAMP-დამოკიდებული პროტეინკინაზა) აქტივობა. ფერმენტის მოლეკულა, რომელიც შედგება ორი რეგულატორული და ორი კატალიზური სუბერთეულისაგან, თავისუფალ მდგომარეობაში არააქტიურია,

ვინაიდან ტეტრამერის შემადგენლობაში შემავალი რეგულატორული სუბერთეული წარმოადგენს ფერმენტის კატალიზური სუბერთეულის ინჰიბიტორს. cAMP-ის არსებობისას ტეტრამერი დისოცირდება შემადგენელ კომპონენტებად, კატალიზური სუბერთეულები თავისუფლდება ინჰიბიტორისაგან და ახდენს სამიზნე ცილების ფოსფორილირებას (სურ. II.3).



სურათი II.3. პროტეინკინაზა A-ს აქტივაცია cAMP-ით

ცილის მოლეკულის კომპარტმენტალიზაციის ცვლილება, ანუ მისი ადგილმდებარეობის შეცვლა (მაგალითად, გადაადგილება ციტოპლაზმიდან მემბრანაზე ან პირიქით) წარმოადგენს კიდევ ერთ მნიშვნელოვან საშუალებას ცილის თვისებების შესაცვლელად. ამის მაგალითია საკმაოდ გავრცელებული ცილა *p21ras*, რომელსაც უშუალო კავშირი აქვს ადამიანისა და ცხოველების უჯრედების ავთვისებიან ტრანსფორმაციასთან. ეს ეხება *p21ras*-ის მუტანტურ ფორმებს, მაშინ როცა ამ ცილის ნორმალური ფორმა მონაწილეობს ზოგიერთი სასიგნალო სისტემის მუშაობაში, სადაც პირველად მესენჯერად გვხვდება უჯრედის გაყოფასა და დიფერენცირებაში მონაწილე ზრდის ფაქტორი. დადგენილი იქნა, რომ *p21ras*, იღებს რა სიგნალს შესაბამისი რეცეპტორიდან, გადადის აქტიურ მდგომარეობაში, რაც გამოიხატება სპეციალური პროტეინკინაზას – *Raf*-ის გადატანით ციტოპლაზმიდან მემბრანაზე და უჯრედული მეტაბოლიზმის შეცვლით, რაც ინვესს უჯრედში აპოპტოზური პროცესის დარღვევასა და მის ავთვისებიან გადაგვარებას.

### II.3. რეცეპტორების ტიპები

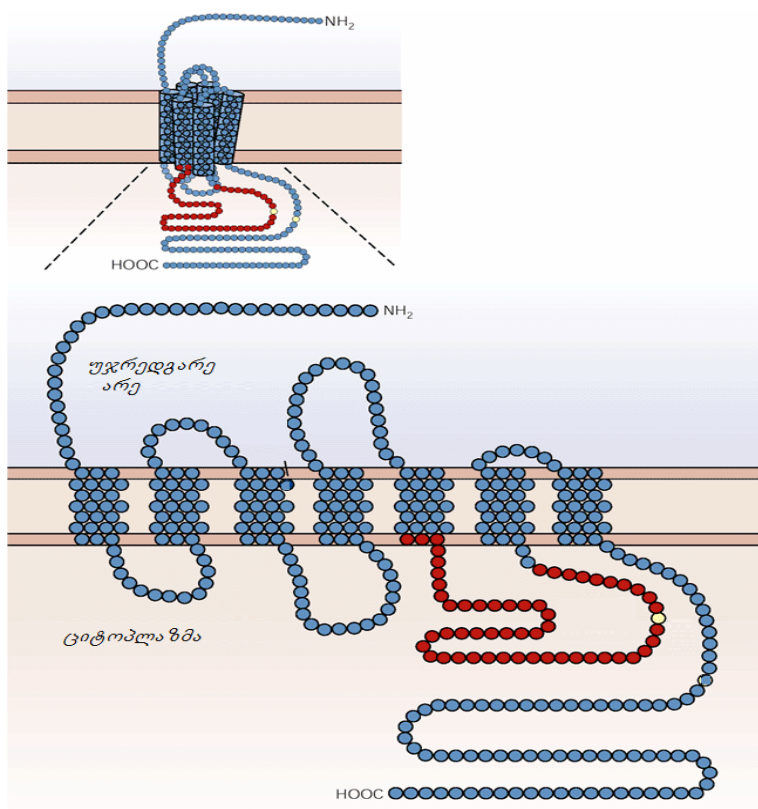
იმისათვის, რომ უჯრედმა მიიღოს ინფორმაცია, აუცილებელია, რომ მას გააჩნდეს სპეციალური სისტემა, რომლითაც ხდება ინფორმაციის მიღება – რეცეპცია და მისი შემდგომი გარდაქმნა – ტრანსდუქცია. ამ მიზანს ემსახურება უჯრედის პლაზმურ მემბრანაში არსებული ბიოლოგიური ინფორმაციის დამჭერი და გადამამუშავებელი სპეციალური სისტემები. ეს სისტემებია რეცეპტორები, გადამტანები (ტრანსპორტერები), საქაჩავეები (ტუმბოები) და არხები.

ცნობილია უჯრედის მემბრანული რეცეპტორების სამი ძირითადი ტიპი:

1. რეცეპტორები, რომლებიც დაკავშირებულია ე.წ. G-ცილებთან – მეტაბოტროპული რეცეპტორები;
2. რეცეპტორები, რომლებიც ასოცირებულია ფერმენტული აქტივობის მქონე ცილებთან;
3. რეცეპტორები, რომლებიც წარმოადგენს იონურ არხებს.

### II.3.1. G-ცილებთან დაკავშირებული მეტაბოტროპული რეცეპტორები

მიუხედავად ლიგანდების მრავალფეროვნებისა, მეტაბოტროპული, G-ცილებთან დაკავშირებული რეცეპტორებისათვის დამახასიათებელია მსგავსი სტრუქტურა. კერძოდ, ყოველი მათგანი წარმოადგენს მონომერულ, ინტეგრალურ მემბრანულ ცილას, რომლის პოლიპეპტიდური ჯაჭვი შვიდი ტრანსმემბრანული  $\alpha$ -სპირალითაა წარმოდგენილი. რეცეპტორზე აღინიშნება უჯრედგარე ამინო( $H_2N$ -)ტერმინალური დაბოლოება, სამი უჯრედგარე, სამი უჯრედშიდა მარყუჟი და უჯრედშიდა კარბოქსი ( $HOOC$ -)ტერმინალური დაბოლოება. რეცეპტორის ის უბანი, რომელიც პასუხისმგებელია პირველად სიგნალთან (ლიგანდი) ურთიერთქმედებაზე, ლოკალიზებულია მემბრანის გარეთა ზედაპირზე, ხოლო უბანი, რომელიც კონტაქტირებს ეფექტორულ ცილასთან – ციტოპლაზმურ მხარეზე (სურ. II.4).



სურათი II.4. მეტაბოტროპული რეცეპტორის ზოგადი სტრუქტურა (Siegelbaum et al.-ის მიხედვით, 2011)

მეტაბოტროპული, G-ცილებთან დაკავშირებული რეცეპტორებისათვის (GPCR - G-protein coupled receptors) პირველადი მესენჯერის (ლიგანდის) ფუნქციას ასრულებს ასრულებს ცილები, პეპტიდები, ამინომჟავების წარმოებულები და სხვ. ამავე ტიპის რეცეპტორებიდან ხდება ისეთი ქიმიური სიგნალების გადაცემა, რომელიც აღიქმება ყნოსვისა და გემოვნების სენსორული უჯრედებით და ფოტორეცეპტორებით. აღსანიშნავია, რომ ერთი და იგივე სიგნალმა შესაძლებელია ინიცირება გაუკეთოს სასიგნალო კასკადს რამდენიმე GPCR-დან. დადგენილია, რომ GPCR-ის რაოდენობა ორგანიზმში 200-ზე მეტია.

## G-ცილების მონაწილეობა სიგნალის ტრანსდუქციის პროცესში

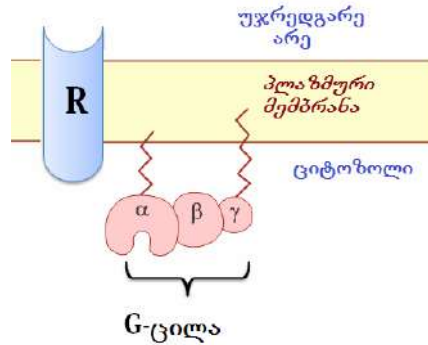
G-ცილა	რეცეპტორის აქტივატორი	ეფექტორი	სასიგნალო გზა
Ga	ადრენალინი, ნორადრენალინი, ჰისტამინი, გლუკაგონი, ადრენოკორტიკოტროპინი, მალუთეინიზირებელი ჰორმონი, ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონი, თირეოტროპული ჰორმონი	ადენილატციკლაზა, Ca <sup>2+</sup> - არხები	↑ cAMP, Ca <sup>2+</sup> -ის შესვლა უჯრედში
Geff	სურნელოვანი ნაერთები	ადენილატციკლაზა	↑ cAMP (ყნოსვა)
Gt (ჩხირები)	ფოტონი	cGMP-დამოკიდებული ფოსფოდიესტერაზა	↓ cGMP (მხედველობა)
Ga2 (კოლბები)	ფოტონი	cGMP-დამოკიდებული ფოსფოდიესტერაზა	cGMP-ფერადი მხედველობა
Gi1, Gi2, Gi3	ნორადრენალინი, ანგიოტენზინი, ოპიოიდები, პროსტაგლანდინები, სხვადასხვა პეპტიდები	ფოსფოლიპაზა C, ფოსფოლიპაზა A, K <sup>+</sup> -არხები	cAMP, არაქიდონის მჟავა, ინოზიტოლტრი ფოსფატი დიაცილგლიცეროლი, Ca <sup>2+</sup>
Gq	აცეტილქოლინი, ადრენალინი	ფოსფოლიპაზა C	მემბრანის პოლარიზაცია, ინოზიტოლტრი ფოსფატი

პლაზმური მემბრანის რეცეპტორებით სიგნალის ტრანსდუქციის I ეტაპია რეცეპტორის მიერ უჯრედგარე სასიგნალო მოლეკულის დაკავშირება, რაც ცვლის მის შინაგან ენერჯიას და სტრუქტურას. კონფორმაციის ამ მდგომარეობაში რეცეპტორს შეუძლია ურთიერთქმედება ე.წ. ეფექტორულ ცილასთან. *ეფექტორული ცილები* სასიგნალო ცილებია (ფერმენტები ან იონური არხები), რომლებიც აქტივდება რეცეპტორთან ურთიერთქმედების შედეგად. ხშირ შემთხვევაში, უშუალოდ რეცეპტორია ეფექტორული მოლეკულა. ეფექტორის გააქტივება, თავის მხრივ, იწვევს მეორადი მესენჯერის წარმოქმნას ან მემბრანული პოტენციალის ცვლილებას. რეცეპტორების ნაწილი პირდაპირ ურთიერთქმედებს ეფექტორთან. თუმცა გვხვდება რეცეპტორები, რომელთა ურთიერთქმედება ეფექტორთან ხორციელდება *შემაუღლებელი ცილის* საშუალებით. მას *GTP-დამაკავშირებელ*, ანუ *G-ცილას* უწოდებენ.

ნანახია 20-მდე სხვადასხვა G-ცილა, მაგალითად, Gs, Gi, Gq, Gg და სხვ. თითოეული მათგანი სხვადასხვა ეფექტორულ ცილასთანაა დაკავშირებული და განსხვავებული სიგნალის ტრანსდუქციას აწარმოებს. მაგალითად, Gs და Gi, რომლებიც შესაბამისად ასტიმულირებს და აინჰიბირებს ფერმენტ *ადენილატციკლაზას*; Gq, რომელიც ააქტივებს ფერმენტ *ფოსფოლიპაზა C*-ს. სენსორულ უჯრედებში, კერძოდ, ფოტორეცეპტორებში გვხვდება G-ცილა (*ტრანსდუცინი*), გემოვნების რეცეპტორებში – Gg და ა.შ.

### II.3.1.1. ჰეტეროტრიმერული G-ცილები

რეცეპტორთან დაკავშირებული G-ცილები ჰეტეროტრიმერული, GDP/GTP-დამაკავშირებელი ცილებია, რომლებიც სამი სუბერთეულისაგან შედგება. ესენია  $\alpha$ - (40-45 კდალ.),  $\alpha\beta$ - (37 კდალ.) და  $\gamma$ -სუბერთეულები (8-10 დალ.) (სურ. II.5.).

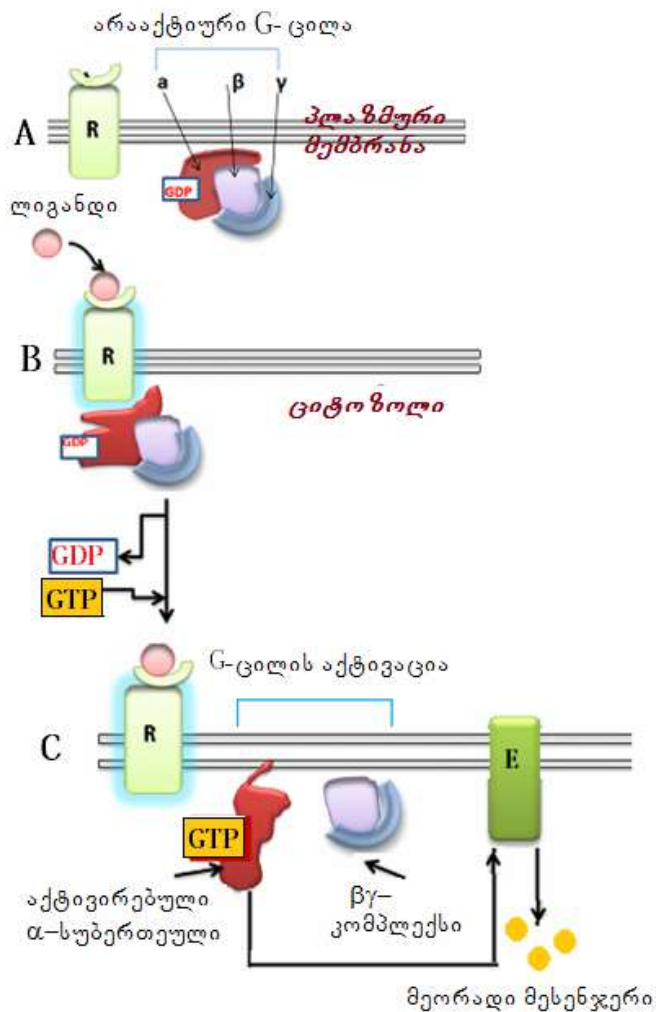


სურათი II.5. ჰეტეროტრიმერული G-ცილა

სიგნალის გადაცემის ზოგადი სქემა რეცეპტორიდან G-ცილაზე მოიცავს შემდეგ ეტაპებს (სურ. II.6):

1. ლიგანდი უკავშირდება მემბრანულ რეცეპტორს. ამ დროს G-ცილა არააქტიურია და დაკავშირებულია GDP-თან;
2. ლიგანდთან დაკავშირებული რეცეპტორი ურთიერთქმედებს G-ცილასთან, ააქტივებს მას და G-ცილა უკავშირდება GTP-ს;
3. გააქტივებული G-ცილა ურთიერთქმედებს ერთ ან რამდენიმე უჯრედშიდა ფერმენტთან (ადენილატციკლაზა, გუანილატციკლაზა, ფოსფოლიპაზა C, A და D) და ცვლის მათ აქტივობას. ამავე დროს, G-ცილას შეუძლია პირდაპირ მოახდინოს იონური არხის ფუნქციონირების მოდულირება;
4. ეფექტორული ფერმენტების აქტივობის ცვლილება იწვევს ერთი ან რამდენიმე მეორადი მესენჯერის (cAMP, cGMP, DAG, IP<sub>3</sub> და Ca<sup>2+</sup>) უჯრედშიდა რაოდენობის ცვლილებას;
5. მეორადი მესენჯერის უჯრედშიდა კონცენტრაციის მატება ან შემცირება გავლენას ახდენს მასზე დამოკიდებული ერთ ან რამდენიმე პროტეინკინას აქტივობაზე და/ ან იონურ არხზე;
6. იცვლება სამიზნე ცილების ფოსფორილირების ხარისხი, რაც განაპირობებს უჯრედის საბოლოო პასუხს.

ცნობილია 20 სხვადასხვა გენი, რომელიც აკოდირებს ამ სუბერთეულებს. ცილის ფუნქციასა და სპეციფიკურობას ძირითადად განსაზღვრავს  $\alpha$ -სუბერთეული, თუმცა ყოველთვის არა. ცილების უმრავლესობაში  $\beta$  და  $\gamma$  სუბერთეულები მჭიდროდ არის ერთმანეთთან დაკავშირებული და ქმნიან ერთიან  $\beta\gamma$ -კომპლექსს. აღნიშნული კომპლექსები უზრუნველყოფს  $\alpha$ -სუბერთეულის ლოკალიზაციას და დეაქტივაციას, ასევე არეგულირებს რეცეპტორების თვისობას გამააქტივებელი ლიგანდისადმი, აქვეითებს გდფ-ის ჩამოცილების შესაძლებლობას  $\alpha$ -სუბერთეულიდან (ინაქტივირებული მდგომარეობის სტაბილიზაცია), ხსნის K<sup>+</sup>-არხებს (მიოციტებში) და ხურავს Ca<sup>2+</sup>-არხებს პრესინაფსურ მემბრანაში. ისინი ასევე ააქტივებს ფოსფოლიპაზა A<sub>2</sub>-სა და ფოსფოლიპაზა C-ს ზოგიერთ იზოფორმას და არეგულირებს რეცეპტორის თვისობას აგონისტისადმი.

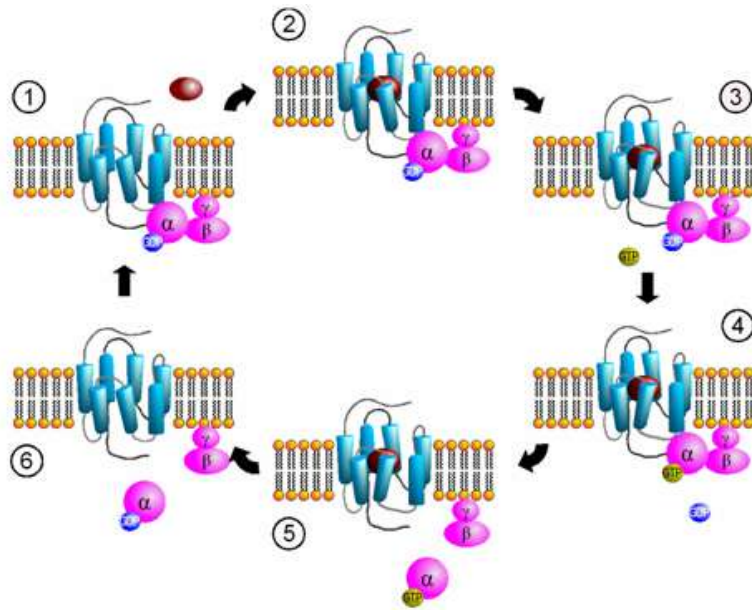


**სურათი II.6. ჰეტერომერული G-ცილა და მის მიერ ინდუცირებული სიგნალის ტრანსდუქცია**

- A – რეცეპტორთან დაკავშირებული არააქტიური G-ცილა;
- B – ლიგანდი უკავშირდება რეცეპტორს და იწვევს ამ უკანასკნელის აქტივაციას; გააქტივებული რეცეპტორი ურთიერთქმედებს G-ცილასთან, რაც იწვევს მის კონფორმაციულ ცვლილებებს და GDP-ის შეცვლას GTP-ით, რასაც მოსდევს G-ცილის  $\alpha\beta\gamma$ -ტრიმერიდან  $\alpha$ -სუბერთეულის დისოცირება;
- C –  $\alpha$ -სუბერთეული ურთიერთქმედებს ეფექტორთან, რის შედეგადაც ხდება მეორადი მესენჯერის წარმოქმნა.

G-ცილები, შესრულებული სამუშაოს მიხედვით, იყოფა გამააქტივებელ ( $G_s$ ) და შემაკავებელ ( $G_i$ ) G-ცილებად. ორივე შემთხვევაში ისინი ეფექტორულ მოლეკულებთან არის დაკავშირებული. ამრიგად, როგორც სასიგნალო გზის გააქტიურება, ისე მისი ჩაკეტვა, დამოკიდებულია G-ცილების მოქმედების ხასიათზე. ზოგიერთი G-ცილა და მისი მონაწილეობით წარმოებული ტრანსდუქციის გზები წარმოდგენილია ცხრილში II.1. ეს ცილები წარმოადგენს შუამავალს 100-ზე მეტი უჯრედგარე რეგულატორული ნივთიერების რეცეპტორსა და უჯრედშიდა პროცესებს შორის. კერძოდ, ლიგანდის დაკავშირება რეცეპტორთან ააქტივებს G-ცილას, რომელიც, თავის მხრივ, ააქტივებს ან აინჰიბირებს ფერმენტს და/ან იწვევს რეაქციათა ჯაჭვს, რომლის საბოლოო შედეგია კონკრეტული უჯრედული ეფექტი.





**სურათი II.7. G-ცილის აქტივაცია და დისოციაცია**

1. ჩვეულებრივ მდგომარეობაში G-ცილა არააქტიურია და ტრიმერის ფორმითაა წარმოდგენილი, ვინაიდან მალალია  $\alpha$ -სუბერთეულის თვისობა GDP-სადმი, რაც ზრდის ასევე მის თვისობას  $\beta\gamma$ -კომპლექსისადმი ; 2. ლიგანდის დაკავშირება რეცეპტორთან ; 3. იწყება რეცეპტორის სტრუქტურული ცვლილება, რაც გადაეცემა G-ცილას.
4. სტრუქტურული ცვლილებების შედეგად  $\alpha$ -სუბერთეულის თვისობა GDP-სადმი მცირდება, ხოლო GTP-სადმი მატულობს, რის გამოც  $\alpha$ -სუბერთეულიდან ხდება GDP-ის ჩამოშორება და მის ადგილს იკავებს GTP ; 5. GTP- $\alpha$ -სუბერთეულის თვისობა  $\beta\gamma$ -კომპლექსისადმი მცირდება, მთლიანი კომპლექსის დისოციაცია GTP- $\alpha$ -სუბერთეულად და  $\beta\gamma$ -კომპლექსად ;
6. გამოთავისუფლებულ GTP- $\alpha$ -სუბერთეულში მცირდება  $\alpha$ -სუბერთეულის თვისობა GTP-სადმი, ხოლო GDP-ისადმი მატულობს, რასაც მოსდევს GDP- $\alpha$ -სუბერთეულის წარმოქმნა, რომლის თვისობა  $\beta\gamma$ -კომპლექსისადმი მალალია. ამ პროცესის საბოლოო ეტაპზე G-ცილა უბრუნდება საწყის მდგომარეობას (GDP- $\alpha$ - $\beta\gamma$ - კომპლექსი)

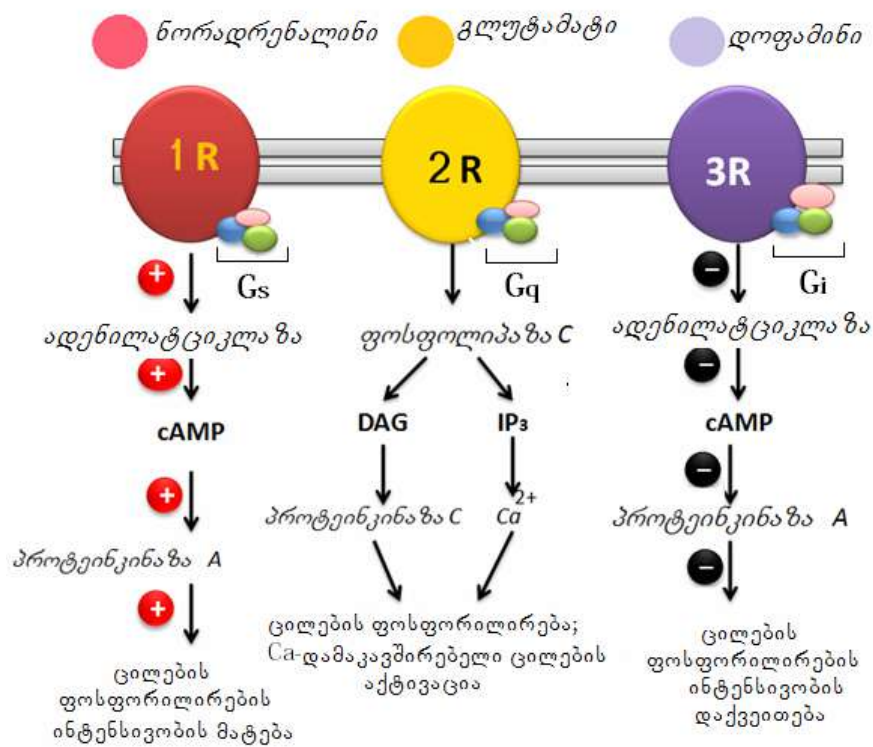
GDP-თან დაკავშირებული ტრიმერული G-ცილა არააქტიურია. მისი ურთიერთქმედება რეცეპტორთან იწვევს  $\alpha$ -სუბერთეულის გადასვლას აქტიურ ფორმაში, რაც ზრდის მის თვისობას GTP-სადმი, ხოლო GDP-სადმი ამცირებს. ასევე მცირდება  $\alpha$ -სუბერთეულის თვისობა  $\beta\gamma$ -კომპლექსისადმი. ამის შედეგად გააქტივებული  $\alpha$ -სუბერთეული თავისუფლდება GDP-გან, იკავებს GTP-ს, დისოცირდება  $\beta\gamma$ -დიმერისაგან და მხოლოდ ამის შემდგომ, ასეთი ფორმით ( $\alpha$ -სუბერთეული-GTP) ურთიერთქმედებს ეფექტორულ ცილებთან (სურ. II.7). რეცეპტორთან ურთიერთქმედების შემდგომ GTP- $\alpha$ -სუბერთეულის კომპლექსში მცირდება  $\alpha$ -სუბერთეულის თვისობა GTP-სადმი, ხოლო GDP-სადმი მატულობს, რის გამოც GTP სცილდება  $\alpha$ -სუბერთეულს, მის ადგილს იკავებს GDP და წარმოიქმნება  $\alpha$ -სუბერთეული-GDP-ის კომპლექსი. ამ კომპლექსში  $\alpha$ -სუბერთეულის თვისობა  $\beta\gamma$ -სუბერთეულისადმი მატულობს, რის გამოც G-ცილა უბრუნდება საწყის მდგომარეობას (GDP- $\alpha$ - $\beta\gamma$ - კომპლექსი).

ზოგიერთი G-ცილა უშუალოდ, მეორადი მესენჯერების მონაწილეობის გარეშე, არეგულირებს იონური არხის მუშაობას. მაგალითად, აცეტილქოლინის დაკავშირება მუსკარინულ  $M_2$ -რეცეპტორთან გულსა და ზოგიერთ ნეირონში იწვევს სხვადასხვა ტიპის  $K^+$ -არხების აქტივაციას, რაც გამოწვეულია G-ცილის აქტივაციის შედეგად წარმოქმნილი  $\beta\gamma$ -დიმერის დამოუკიდებელი ურთიერთქმედებით  $K^+$ -არხებთან.

განსხვავებულია G-ცილების რეცეპტორები. შესაბამისად, განსხვავებულია მათი ლიგანდებიც და სიგნალის ტრანსდუქციის გზებიც. მაგალითად, სურათზე II. 8. მოცემულია სამი

განსხვავებული ლიგანდი – ნორადრენალინი, გლუტამატი და დოფამინი და მათი შესაბამისი რეცეპტორები, რომლებიც დაკავშირებულია სხვადასხვა ტიპის G-ცილებთან. როგორც სურათიდან ჩანს, ნორადრენალისა და დოფამინის შემთხვევაში რეცეპტორთან ლიგანდის დაკავშირებას მოსდევს ეფექტორული ცილის – ადენილატციკლაზას აქტივობის ცვლილება. პირველ შემთხვევაში ხდება ფერმენტის გააქტივება, ხოლო მეორე შემთხვევაში – ინჰიბირება. მაგრამ ორივე შემთხვევაში მეორადი მესენჯერის ფუნქციას ასრულებს cAMP.

ადენილატციკლაზა წარმოადგენს G-ცილებით გამოწვეული სიგნალის ტრანსდუქციის დადებითი და უარყოფითი კონტროლის ერთ-ერთ ძირითად მარეგულირებელ ფერმენტს. დადებითი ეფექტის შემთხვევაში მასტიმულირებელი ლიგანდის დაკავშირებისას იწყება  $\alpha_s$ -ტიპის სუბერთეულის შემცველი G-ცილების აქტივაცია ( $s$  – ნიშნავს სტიმულაციას). ამიტომ ამ ტიპის G-ცილებს  $G_s$ -ცილებს უწოდებენ. სხვა რეგულატორული ნაერთები, მაგალითად, ადრენალინი, რომელიც უჯრედზე მოქმედებს  $\alpha_2$ -რეცეპტორების საშუალებით, ასევე ადენოზინი, რომლის სამიზნეა  $\alpha_1$ -რეცეპტორი ან დოფამინი, რომელიც ზემოქმედებს შესაბამის  $D_2$ -რეცეპტორზე, პირიქით, იწვევს ადენილატციკლაზას ინჰიბირებას. ეს მაინჰიბირებელი ნაერთები ააქტივებს მაინჰიბირებელ  $G_i$ -ცილებს, რომლებისთვისაც დამახასიათებელია  $\alpha_i$ -ტიპის სუბერთეული ( $i$ -აღნიშნავს ინჰიბირებას). მაინჰიბირებელი ლიგანდის დაკავშირება რეცეპტორთან იწვევს  $A_i$ -სუბერთეულის დისოციაციას, რომელიც, შესაბამისად, აწარმოებს ადენილატციკლაზას აქტივობის დაქვეითებას. ამავე დროს,  $\beta\gamma$ -დიმერებს შეუძლიათ დაუკავშირდნენ თავისუფალ  $\alpha_i$ -სუბერთეულებს, რაც დამატებით ამცირებს ადენილატციკლაზას აქტივობას და აძლიერებს მაინჰიბირებელი ლიგანდების ეფექტს.



**სურათი II.8. შეტეროტრიმერული ცილებიდან სიგნალის ტრანსდუქციის ზოგიერთი გზა**

ნეიროტრანსმიტერები უკავშირდებიან შესაბამის 1R, 2R და 3R რეცეპტორს და იწვევენ G-ცილებისა და მეორადი მესენჯერების მოქმედების შემდგომ აქტივაციას.

$G_s$ ,  $G_q$  და  $G_i$  – შეტეროტრიმერული ცილების სამი განსხვავებული ტიპი

ამრიგად, როგორც აქტივაცია, ისე ინჰიბიცია აქტიური პროცესია. კერძოდ,  $G_s$ -ცილა აძლიერებს ფერმენტის მუშაობას, ანუ ზრდის უჯრედში cAMP-ის შემცველობას, ხოლო  $G_i$  – პირიქით, ამცირებს მის აქტივობას და, შესაბამისად, cAMP-ის რაოდენობასაც.

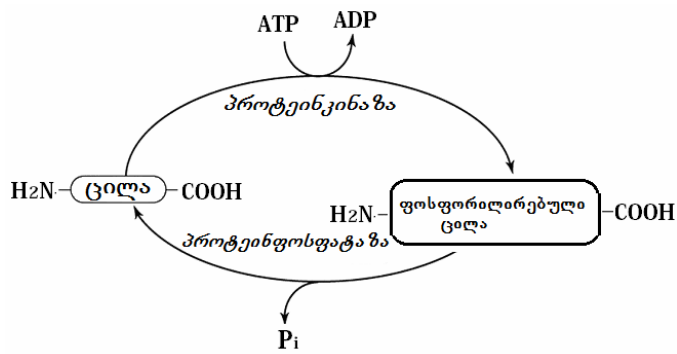
ცნობილია სხვა უჯრედგარე აგონისტები, რომელთა დაკავშირებით შესაბამის რეცეპტორთან ხდება განსხვავებული ეფექტორული ფერმენტების, მაგალითად, ფოსფოლიპაზა C-ს გააქტიურება. ამ პროცესში ჩართულია სპეციფიკური  $G_q$ -ცილა, რომელიც აწარმოებს მემბრანული ფოსფოლიპიდის – ფოსფატიდილ-ინოზიტოლ-4,5-დიფოსფატის დაშლას ორ უჯრედშიდა მესენჯერად – ინოზიტოლ-1,4,5-ტრიფოსფატად ( $IP_3$ ) და დიაცილგლიცეროლად (DAG).  $IP_3$  უკავშირდება რა სპეციფიკურ ლიგანდ-დამოკიდებულ  $Ca^{2+}$ -არხებს ენდოპლაზმატურ რეტიკულუმსა და მიტოქონდრიებზე, ინვევს მათ გახსნას და, შესაბამისად,  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის ზრდას, ხოლო დიაცილგლიცეროლი ფერმენტ პროტეინკინაზა C-ს გააქტივებით – სხვადასხვა ტიპის უჯრედულ ეფექტს.

G-ცილები, კერძოდ მათი  $\alpha$ -სუბერთეული წარმოადგენს ზოგიერთი ბაქტერიის ტოქსინის სამიზნეს, ასეთია მაგალითად, ქოლერისა და ყივანახველის ბაქტერიები. ამის მიზეზი ტოქსინებით  $\alpha$ -სუბერთეულის ამინომჟავების რიბოზილირებაა. რიბოზილირების პროცესი აუცილებელია  $\alpha$ -სუბერთეულის გასააქტიურებლად. ამ ტიპის ტოქსინებისათვის დამახასიათებელია *ADP-რიბოზილ-ტრანსფერაზული* აქტივობა (ახდენს ADP-რიბოზის მიერთებას  $\alpha$ -სუბერთეულის განსაზღვრულ უბნებზე), რის გამოც ირღვევა სიგნალის ტრანსდუქცია და უჯრედის ფუნქციონირება. მაგალითად, ქოლერის ტოქსინი მოქმედებს რა  $G_s$ -ცილის  $\alpha$ -სუბერთეულზე, მუდმივად ახდენს მის რიბოზილირებას, რის გამოც  $G_s$ -ცილა მუდმივად იმყოფება გააქტივებულ, ანუ დისოცირებულ მდგომარეობაში. ყივანახველას ტოქსინი ასევე ინვევს ADP-რიბოზილირებას. თუმცა ამ შემთხვევაში  $G_i$ -ცილის მოდიფიკაცია ხელს უშლის მის ურთიერთქმედებას შესაბამის რეცეპტორთან, რის გამოც რეცეპტორის აქტივაციას არ მოსდევს ადენილატციკლაზას ინჰიბირება.

როგორც აღვნიშნეთ, ჰეტეროტრიმერული G-ცილის ურთიერთქმედება ლიგანდ-რეცეპტორულ კომპლექსთან ინვევს მისი  $\alpha$ -სუბერთეულის გააქტივებას, ხოლო ეს უკანასკნელი ეფექტორულ ცილასთან ურთიერთქმედებით განაპირობებს უჯრედშიდა სასიგნალო კასკადის მიმართულებას. GPCR-ტიპის სასიგნალო სისტემებში, ადენილატ-ციკლაზას გარდა, გვხვდება სხვა ეფექტორული მოლეკულებიც, მაგალითად, *ფოსფოლიპაზა C* (ახდენს მემბრანული ფოსფატიდილინოზიტოლის ჰიდროლიზს DAG-ად და  $IP_3$ -ად) და *ფოსფოდიესტერაზა* (აწარმოებს cGMP-ისა და cAMP-ისა ციკლის გახსნას და შესაბამისად, AMP და GMP-ის წარმოქმნას). ეფექტორული მოლეკულის ფუნქციას, ზოგიერთ შემთხვევაში, ასრულებს  $K^+$ -ისა და  $Na^+$ -ის არხებიც.

### II.3.1.2. პროტეინკინაზები

უჯრედშიდა სასიგნალო გზის ერთ-ერთ შემადგენელ კომპონენტად წარმოდგენილია ფერმენტების დიდი ჯგუფი, რომელიც გაერთიანებულია საერთო სახელწოდების ქვეშ – *პროტეინკინაზები*. ფერმენტების ეს ჯგუფი ახორციელებს ATP-დან კიდურა ფოსფატის ნაშთის გადატანას სხვადასხვა ცილებზე (სურ. II.9). ფერმენტების ამ ჯგუფის კატალიზური დომენის ამინომჟავური შემადგენლობის დეტალური შესწავლის საფუძველზე შესაძლებელი გახდა მომხდარიყო მათი კლასიფიცირება. დღესდღეობით განიხილება პროტეინკინაზების 5 ძირითადი ჯგუფი.



სურათი II.9. პროტეინკინაზების მოქმედების ზოგადი სქემა

პროტეინკინაზების I ჯგუფში გაერთიანებულია ფერმენტები, რომელთა აქტივობის რეგულატორებია cAMP (პროტეინკინაზა A), cGMP (პროტეინკინაზა G), დიაცილგლიცეროლი, ფოსფოლიპიდები და  $Ca^{2+}$ -ის იონები (პროტეინკინაზა C). ამ ჯგუფის პროტეინკინაზები ახორციელებენ ფოსფატის გადატანას სამიზნე ცილების სერინსა და ტრეონინზე. ისინი შესაძლებელია წარმოდგენილი იყოს მონომერული ფორმით (მაგალითად, პროტეინკინაზა C), სადაც ყველა რეგულატორული ელემენტი თავმოყრილია ერთ პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში. ამ ჯგუფის სხვა წარმომადგენლებისათვის დამახასიათებელია დიმერული (მაგ., cGMP-დამოკიდებული პროტეინკინაზა) ან ჰეტეროოლიგომერული (მაგ., cAMP-დამოკიდებული პროტეინკინაზა) ფორმა. ამ ჯგუფის პროტეინკინაზების აქტივობა რეგულირდება მეორადი მესენჯერებით (cAMP, cGMP,  $Ca^{2+}$ , ფოსფოლიპიდი), რომელთა უჯრედშიდა კონცენტრაცია იცვლება პირველადი მესენჯერების მოქმედებით.

პროტეინკინაზების II ჯგუფს წარმოადგენს  $Ca^{2+}$ -კალმადულინ-დამოკიდებული პროტეინკინაზები. ამ ჯგუფში შემავალი ფერმენტები შედგება კატალიზური და ერთი ან რამდენიმე რეგულატორული სუბერთეულისაგან. რეგულატორული სუბერთეულის ფუნქციას ასრულებს ცილა კალმადულინი, რომელსაც შეუძლია ურთიერთქმედება კატალიზურ სუბერთეულთან და წარმოადგენს ფერმენტის ინტეგრალურ ნაწილს, მაგალითად, ფოსფორილაზას კინაზას შემთხვევაში, ან ურთიერთქმედებს და ააქტიურებს კატალიზურ სუბერთეულს გარკვეულ შემთხვევაში (მაგალითად, მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვების კინაზა). ამ ჯგუფის ზოგიერთი წარმომადგენელი ქმნის რთულ ოლიგომერულ კომპლექსებს ( $Ca^{2+}$ -კალმადულინ-დამოკიდებული პროტეინკინაზა II) და, ხშირ შემთხვევაში, მათი აქტივობა დამოკიდებულის cAMP-ის უჯრედშიდა კონცენტრაციაზე. უჯრედში AMP-ის კონცენტრაციის მატება მიანიშნებს უჯრედის ენერგორესურსების კლებას. ამიტომ AMP, უკავშირდება რა ფერმენტს, ააქტივებს განსაზღვრული სამიზნე ცილების ფოსფორილირებას, რომლებიც, თავის მხრივ, უზრუნველყოფენ უჯრედში ენერგომომხმარების შემცირებას.

პროტეინკინაზების III ჯგუფი საკმაოდ ჰეტეროგენული ჯგუფია. ამ ჯგუფის პროტეინკინაზებს მიეკუთვნება ციკლინდამოკიდებული პროტეინკინაზები, მიტოგენებით აქტივირებული პროტეინკინაზები (MAP-კინაზები) და ფერმენტები, რომლებსაც შეუძლიათ გლიკოგენსინთაზას ფოსფორილირება და მონაწილეობს გლიკოგენის სინთეზში. III ჯგუფის პროტეინკინაზები მონომერებია (მაგ. MAP-კინაზები) ან წარმოქმნის კომპლექსებს სპეციალური რეგულატორული სუბერთეულებით, მაგალითად ციკლინდამოკიდებული პროტეინკინაზები.

პროტეინკინაზების აქტივობა რეგულირდება სხვადასხვა უჯრედშიდა მეტაბოლიტებით (მაგ. პოლიამინები), ასევე აუტოფოსფორილირებით ან ფოსფორილირებით, რომელსაც ახორციელებენ სპეციალური პროტეინკინაზები. ამ შემთხვევაში, პროტეინკინაზა თვითონ წარმოადგენს სუბსტრატს სხვა პროტეინკინაზასთვის, რომლის აქტივობა, თავის მხრივ,

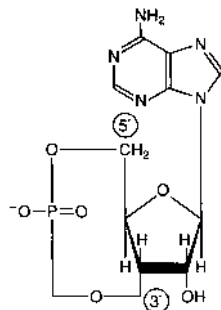
რეგულირდება ან ფოსფორილირებით, ან რომელიმე უჯრედშიდა მესენჯერის, მაგალითად, cAMP-ის ან  $Ca^{2+}$ -ის მოქმედებით.

IV ჯგუფი წარმოდგენილია სხვადასხვა თიროზინკინაზებით. ამ ჯგუფში შედის პროტეინკინაზები, რომლებიც ახორციელებენ ფოსფორილირებას სამიზნე ცილების თიროზინულ ნაშთებზე. ცნობილია ორი ტიპის თიროზინკინაზული აქტივობის მქონე პროტეინკინაზა – ხსნადი და მემბრანული. მემბრანული პროტეინკინაზები შედგება 3 ძირითადი უბნისაგან. ფერმენტის ერთი უბანი, რომელიც ლოკალიზებულია უჯრედის გარე ზედაპირზე, ასრულებს რეცეპტორის ფუნქციას სხვადასხვა ჰორმონისათვის (მაგ., ინსულინი, ეპიდერმალური ზრდის ფაქტორი და სხვ.). ცილის შემდეგი უბანი უზრუნველყოფს მის ლოკალიზაციას მემბრანაში და სწორ ორიენტაციას, ხოლო ბოლო, ციტოზოლური უბანი შეიცავს კატალიზურ დომენს, რომელიც უშუალოდ ახორციელებს სამიზნე ცილების თიროზინული ნაშთების ფოსფორილირებას. ფოსფორილირება შესაძლებელია განიცადოს როგორც უშუალოდ ფერმენტ-რეცეპტორმა, ასევე სხვა სუბსტრატულმა ცილებმა. ფოსფორილირება შესაძლებელია მანამ, სანამ ფერმენტის გარე უბანი კომპლექსშია ჰორმონთან.

V ჯგუფში გაერთიანებულია ყველა დანარჩენი პროტეინკინაზა, რომლებიც ხშირად მონომერული ფერმენტებია, რომელთა აქტივობა რეგულირდება დაბალმოლეკულური უჯრედული მეტაბოლიტებით. ამ ჯგუფის ფერმენტები ხასიათდებიან განსაკუთრებული შერეული სპეციფიკურობით და შეუძლიათ განახორციელონ ფოსფორილირება როგორც სერინისა და ტრეონინის, ასევე თიროზინის ნაშთებზეც, მაგალითად, *MAP-კინაზას კინაზა*.

### II.3.1.2.1. ადენილატციკლაზა, cAMP, პროტეინკინაზა A და მასთან დაკავშირებული სიგნალის ტრანსდუქცია

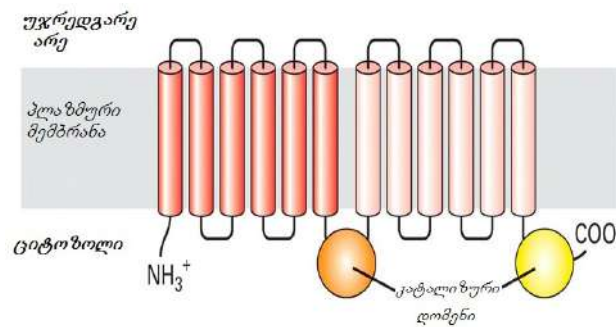
ზოგიერთი ჰორმონისა და ნეიროტრანსმიტერის მიერ აღძრული უჯრედშიდა რეაქციები მიმდინარეობს cAMP-ის კონცენტრაციის ზრდის ფონზე, რომელიც მეორად მესენჯერად გამოყენება, ძირითადად, G-ცილასთან შეუღლებული ტიპის რეცეპტორებისათვის. ამ აღმოჩენას საფუძველი დაედო ლვიძლში გლიკოგენის დაშლის პროცესზე ადრენალინისა და გლუკაგონის მოქმედების მექანიზმის შესწავლით. დადგინდა, რომ პროცესის ძირითადი ფერმენტია *გლიკოგენფოსფორილაზა*. ფერმენტი აქტიურდება ფოსფორილირებით, ხოლო ინჰიბირდება – დეფოსფორილირებით. ნაჩვენები იქნა, რომ რეაქციის შედეგად წარმოიქმნებოდა არაცილოვანი ბუნების ნაერთი, რომელიც ინვევდა ფერმენტ გლიკოგენფოსფორილაზას აქტივირებას. ეს ნაერთი აღმოჩნდა cAMP.



ციკლიური ადენოზინმონოფოსფატი (cAMP)

ეს აღმოჩენა დაედო საფუძვლად თეორიას, რომელიც დამყარებულია cAMP-ის, როგორც მეორადი მესენჯერის ფუნქციაზე. ამ თეორიის თანახმად, უჯრედში ბიოქიმიური პროცესების ცვლილებისათვის არ არის აუცილებელი ჰორმონის შესვლა უჯრედში, ეს პროცესი

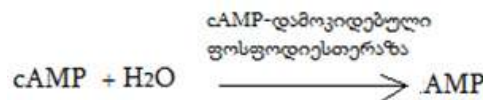
შეზღუდულია პლაზმური მემბრანით და ჰორმონის ეფექტის რეალიზება ხორციელდება რეცეპტორის საშუალებით. ეფექტის გადაცემა რეცეპტორიდან უჯრედის შიგნით წარმოებს cAMP-ის საშუალებით, რომელიც გარედან მოსულ სასიგნალო ინფორმაციას გადასცემს უჯრედის შიგნით და პარალელურად ახდენს ამ სიგნალის გაძლიერებასაც.



სურათი II.10. ფერმენტი ადენილატციკლაზა

cAMP-ის მასინთეზირებელ ფერმენტს ერთჯაჭვიანი გლიკოპროტეინი (120 კდალ.) – *ადენილატციკლაზა* წარმოადგენს. იდენტიფიცირებულია ექვსი გენი, რომლებიც ადენილატციკლაზას სხვადასხვა იზოფორმებს ასინთეზირებს. ცნობილია ადენილატციკლაზას 9 იზოფორმა. ყოველი მათგანი მემბრანული, ინტეგრალური ცილაა, რომლებსაც მემბრანის 12 გამჭოლი დომენი და ორი კატალიზური დომენი აქვს (სურ. II.10).

მეორე ფერმენტი, რომელიც ასევე მოქმედებს უჯრედში cAMP-ის რაოდენობაზე – *cAMP-დამოკიდებული ფოსფოდიესტერაზა*. ადენილატციკლაზასაგან განსხვავებით, ფოსფოდიესტერაზა ახორციელებს cAMP-ის ჰიდროლიზს:



ადენილატციკლაზა პლაზმური მემბრანის შიდა მხარეს არის ლოკალიზებული, ხოლო ფოსფოდიესტერაზა, მემბრანის გარდა, გვხვდება უჯრედის სხვა ნაწილებშიც.

cAMP-ის, როგორც უჯრედშიდა მესენჯერის ფუნქციის რეალიზირება ორი გზით ხორციელდება:

I. *პროტეინკინაზული რეაქციების აქტივაციით* – cAMP აწარმოებს უჯრედის შიგნით, ციტოპლაზმაში არსებული სხვადასხვა ცილების, მათ შორის ფერმენტების ფოსფორილირებას, რის შედეგადაც ფერმენტები აქტივირდება და, შესაბამისად, იწყება სხვადასხვა ბიოქიმიური პროცესი;

II. *იონური არხების აქტივობის რეგულირებით* – ეს ეფექტი გამოწვეულია არხის შემადგენელი ცილების ფოსფორილირებით, რასაც მოსდევს ზოგიერთ შემთხვევაში არხის გახსნა, ან პირიქით, არხის დაკეცვა.

უჯრედში განსაკუთრებით ინტენსიურად I გზა მიმდინარეობს.

cAMP-ს არარსებობისას, პროტეინკინაზა A წარმოადგენილია ოთხი სუბერთეულით: ორი რეგულატორული და ორი კატალიზური. უჯრედების უმეტესობაში კატალიზური სუბერთეული ერთნაირია, ხოლო რეგულატორული სუბერთეულები ხასიათდება მაღალი სპეციფიკურობით. რეგულატორული სუბერთეულების არსებობისას ფერმენტის აქტივობა ინჰიბირებულია და მისი აქტივობის გამოვლენა დამოკიდებულია რეგულატორული სუბერთეულების ჩამოცილებაზე კომპლექსიდან. ფერმენტის აქტივაცია მიმდინარეობს უჯრედში cAMP-ის კონცენტრაციის უმნიშვნელო მატებისას. თითოეული რეგულატორული სუბერთეული იკავშირებს ერთ მოლეკულა cAMP-ს, რაც ინდუცირებს რეგულატორული სუბერთეულის კონ-

ფორმაციულ ცვლილებს და ამცირებს მის აფინურობას კატალიზური სუბერთეულსადმი, რის შედეგადაც რეგულატორული სუბერთეული სცილდება კატალიზურს და ეს უკანასკნელი ხდება აქტივირებული. აქტივირებული კატალიზური სუბერთეული იწყებს სამიზნე ცილების სერინისა და ტრეონინის ნაშთების ფოსფორილირებას.

პროტეინკინაზა A-ს და სხვა პროტეინკინაზების ამინომჟავური შემადგენლობის შესწავლისას ვლინდება, რომ მიუხედავად მნიშვნელოვანი განსხვავებისა მათ რეგულატორულ თვისებებში, ეს ფერმენტები მაღალჰომოლოგიურია ცილის პირველადი სტრუქტურის შუა ნაწილით. ცილის ეს უბანი შეიცავს ATP-დამაკავშირებელ დომენს და აქტიურ ცენტრს, რომელიც უზრუნველყოფს ფოსფატის გადატანას ATP-დან ცილა აქცეპტორზე. ფერმენტის სხვა უბნები მონაწილეობას იღებს კინაზური აქტივობის რეგულაციაში.

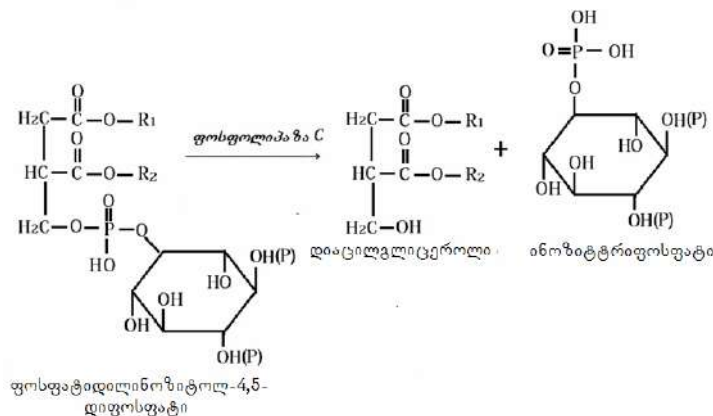
ასევე შესწავლილია cAMP-დამოკიდებული პროტეინკინაზას კატალიზური სუბერთეულის სტრუქტურაც. კატალიზური უბნის შუა ნაწილი შედგება ორი – მცირე და დიდი ნაწილისაგან. მცირე ნაწილი შეიცავს სპეციფიკურ ATP-დამაკავშირებელ უბანს, ხოლო დიდი – პეპტიდის დამაკავშირებელ უბანს.

მრავალი პროტეინკინაზა შეიცავს ასევე სპეციფიკურ რეგულატორულ უბანს, რომელიც ცნობილია როგორც *ფსევდოსუბსტრატული დომენი*. ამინომჟავური შემადგენლობით ის სუბსტრატული ცილების ფოსფორილირებული უბნების ანალოგიურია. ფსევდოსუბსტრატული დომენი, უკავშირდება რა აქტიურ ცენტრს, აინჰიბირებს პროტეინკინაზების ქვემართი სუბსტრატების ფოსფორილირებას.

### II.3.1.2. 2. ფოსფოლიპაზა C, პროტეინკინაზა C და მასთან დაკავშირებული სასიგნალო გზები

ადენილატციკლაზას გარდა, უჯრედში ეფექტორული ცილის ფუნქციას ასევე ასრულებს ფერმენტი *ფოსფოლიპაზა C* (PLC). აღმოჩენილია ფერმენტის როგორც ციტოპლაზმური, ასევე მემბრანული ფორმა. მემბრანული PLC დაკავშირებულია G-ცილასთან და ამ ცილით ხდება მისი გააქტიურება. ფერმენტი აქტიურდება ასევე რეცეპტორული *თიროზინკინაზათი* და Ca-იონებით. PLC აწარმოებს მემბრანული ფოსფოლიპიდის *ფოსფატიდილინოზიტოლ-4,5-დიფოსფატის* დაშლას და ორი მეორადი მესენჯერის – *დიაცილგლიცეროლის (DAG)* და *ინოზიტრიფოსფატის (IP<sub>3</sub>)* წარმოქმნას (სურ. II.11).

**IP<sub>3</sub>**. ნანახი იქნა, რომ IP<sub>3</sub>-ის მოქმედება გამოიხატება სპეციალური Ca<sup>2+</sup>-დეპოებიდან ამ იონის გადმოდინებაში, რის გამოც ციტოპლაზმაში იზრდება Ca<sup>2+</sup>-ის კონცენტრაცია. Ca<sup>2+</sup>-დეპოების ფუნქციას ასრულებს ენდოპლაზმური ბადე და მიტოქონდრიები.

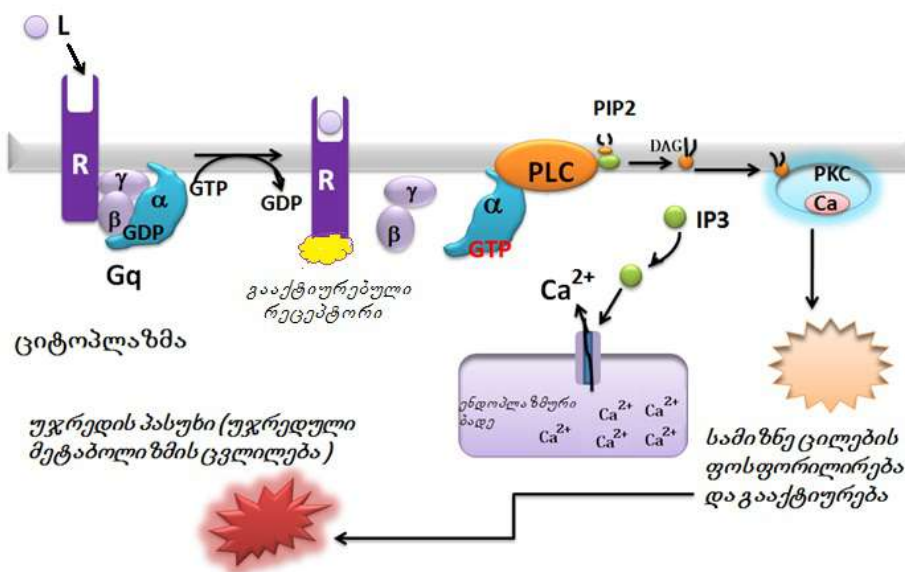


სურათი II.11. ფოსფოლიპაზა C-ით ინდუცირებული მემბრანული ფოსფოლიპიდის ჰიდროლიზი

IP<sub>3</sub> უკავშირდება დეპოებზე არსებულ რეცეპტორებს, რომლებიც თავის მხრივ, Ca<sup>2+</sup>-არსს წარმოადგენს. არხები IP<sub>3</sub>-ის დაკავშირების შედეგად იხსნება და იწყება დეპოებიდან Ca<sup>2+</sup>-ის გადმოსვლა ციტოზოლში (სურ. II.12).

ციტოპლაზმაში Ca<sup>2+</sup>-ის კონცენტრაციის მატება იწვევს მთელი რიგი ბიოლოგიური და ფიზიოლოგიური პროცესების ჩართვას, ვინაიდან Ca-იონი თავად ასრულებს უჯრედშიდა მეორადი მესენჯერის ფუნქციას.

**DAG.** ფოსფოლიპაზა C-ს მიერ ფოსფატიდილინოზიტოლის ჰიდროლიზის შედეგად წარმოიქმნება მეორე, ჰიდროფობური ბუნების უჯრედშიდა მესენჯერიც – დიაცილგლიცეროლი (DAG), რომელიც უჯრედშიდა ეფექტებს ახორციელებს სპეციფიკური ფერმენტის – პროტეინკინაზა C-ს გააქტივებით. არააქტიური პროტეინ-კინაზა C ციტოზოლური ფერმენტია. მისი ზოგიერთი იზოფორმა Ca<sup>2+</sup>-დამაკავშირებელ უბნებს შეიცავს. ციტოზოლში Ca<sup>2+</sup>-ის რაოდენობის მატება პროტეინკინაზა C-ს მემბრანასთან ასოცირებას, გააქტიურებას და, შესაბამისად, სხვადასხვა სუბსტრატული ცილების ფოსფორილირებას და სპეციფიკურ უჯრედულ პასუხებს იწვევს. პროტეინ-კინაზა A-ს ანალოგიურად, პროტეინკინაზა C მონაწილეობს ტრანსკრიფციული ფაქტორების მაკოდირებელი გენების რეგულაციაში, იონური არხებისა და ტრანსპორტერების, ასევე სხვადასხვა ტიპის პროტეინკინაზების ფოსფორილირებასა და გააქტიურებაში. პროტეინკინაზა C-ს უნარი, აკონტროლოს ტრანსკრიფციული ფაქტორების ფოსფორილირება, საფუძვლად უდევს მის როლს უჯრედის ზრდის რეგულირებაში, დიფერენცირებასა და სხვადასხვა უჯრედისა და ქსოვილის აპოპტოზსა და ნეკროზში.

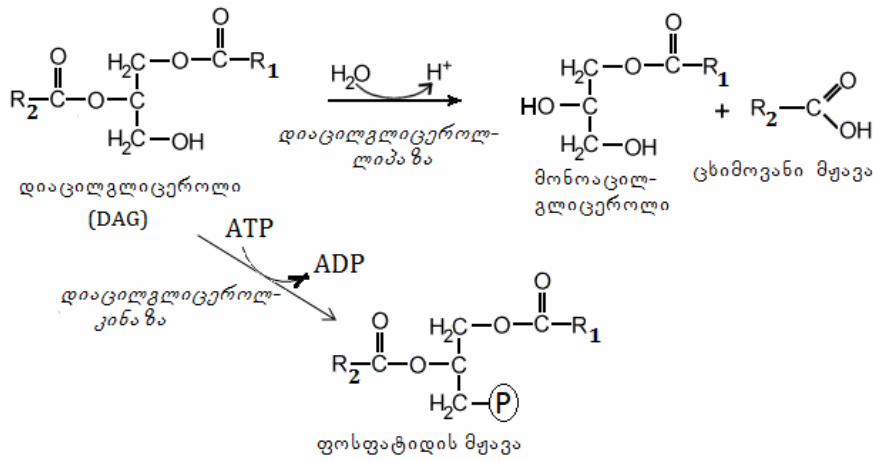


სურათი II.12. ფოსფოლიპაზა C-ს გააქტიურება და მისი მონაწილეობით აღძრული სასიგნალო კასკადი

L – ლიგანდი; PIP<sub>2</sub> – ფოსფატიდილინოზიტოლ-4,5-დიფოსფატი; PLC – ფოსფოლიპაზა C; DAG – დიაცილგლიცეროლი; IP<sub>3</sub> – ინოზიტოლფოსფატი

ფერმენტის მოლეკულა ერთი პოლიპეპტიდური ჯაჭვითაა წარმოდგენილი და მასზე განასხვავებენ კატალიზურ, რეგულატორულ და ალოსტერულ უბნებს. აქტივაციისას იგი უკავშირდება მემბრანას. ამ მომენტში ის ჯერ კიდევ არააქტიურია. ფერმენტი აქტივდება მხოლოდ მას შემდეგ, რაც ალოსტერიული უბნით უკავშირდება DAG-ს.



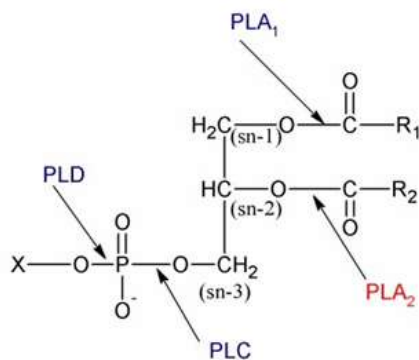


სურათი II.13. დიაცილგლიცეროლის მეტაბოლიზმი

DAG ორმხრივ მეტაბოლიზმს განიცდის, ანუ მასზე მოქმედებს ორი ფერმენტი – დიაცილგლიცეროლილიპაზა და დიაცილგლიცეროლკინაზა (სურ. II.13). ლიპაზური გარდაქმნის შედეგად DAG წარმოქმნის მონოაცილგლიცეროლს, რომელიც საბოლოოდ ჰიდროლიზდება გლიცერინად და ცხიმოვან მჟავად (უმეტესად არაქიდონის მჟავად). წარმოქმნილი არაქიდონის მჟავა სანჯის აძლევს მთელ რიგ ბიოლოგიურად აქტიურ ნაერთებს, რომლებსაც, თავის მხრივ, შეუძლიათ შეასრულონ უჯრედშიდა მესენჯერების ფუნქცია. დიაცილგლიცეროლკინაზას ზემოქმედებით წარმოებს DAG-ის ფოსფორილირება და წარმოიქმნება ფოსფატიდის მჟავა, რომელიც არა მარტო არის ყველა უჯრედული მემბრანის შემადგენელი ნაწილი, არამედ წარმოადგენს შუალედური რგოლს ცხიმებისა და სხვა ფოსფოლიპიდების ბიოსინთეზის პროცესში. ასევე ფიქრობენ, რომ ფოსფატიდის მჟავა მოქმედებს, როგორც მეორადი მესენჯერი.

### II.3.1.2.3. სხვა ფოსფოლიპაზები და მათთან დაკავშირებული სასიგნალო გზები

ზოგიერთი აგონისტი G-ცილის საშუალებით ააქტივებს ფერმენტ ფოსფოლიპაზა A<sub>2</sub>-ს (PLA<sub>2</sub>), რომელიც ფოსფოლიპაზა C-ს ანალოგიურად, მოქმედებს მემბრანულ ფოსფოლიპიდებზე. PLA<sub>2</sub> აკატალიზირებს დიაცილფოსფოგლიცერიდიდან მე-2 მდგომარეობაში არსებული ცხიმოვანი მჟავის ჩამოცილებას, რასაც მოსდევს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავისა და ლიზოფოსფოლიპიდის წარმოქმნა (სურ. II.14). ცნობილია რამდენიმე ტიპის PLA<sub>2</sub>, მათგან განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ორი ჯგუფი – სეკრეტორული (უჯრედგარე) PLA<sub>2</sub> და ციტოზოლური PLA<sub>2</sub>.

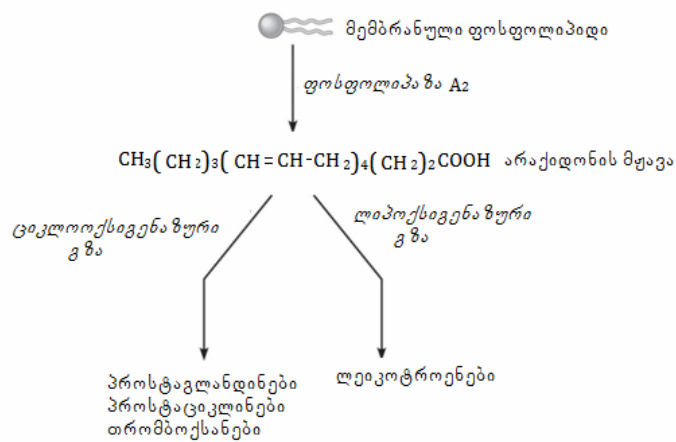


სურათი II.14. ფოსფოლიპაზა A<sub>2</sub>-ის მოქმედება მემბრანულ ფოსფოლიპიდზე

PLA<sub>2</sub>-ის სეკრეტირებადი ფორმები გამოყოფილია ფუტკრის, კრაზანებისა და სხვადასხვა სახეობის გველის შხამიდან. ისინი ასევე ნანახია ძუძუმწოვრების ყველა ქსოვილში. ამ ტიპის ფოსფოლიპაზების აქტივობისათვის აუცილებელია კალციუმის იონი.

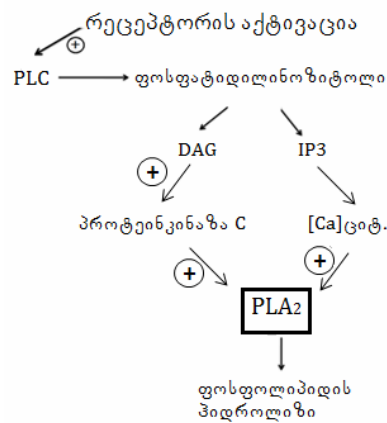
უჯრედშიდა, ციტოპლაზმური PLA<sub>2</sub>, ისევე როგორც სეკრეტირებადი იზოფორმა, აქტივობისათვის საჭიროებს Ca<sup>2+</sup>-ის იონების არსებობას, თუმცა სტრუქტურულად ისინი მკვეთრად განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან. ციტოპლაზმური PLA<sub>2</sub>, ძირითადად, ჩართულია უჯრედის ისეთ სასიგნალო გზებში, რომლებიც განაპირობებენ უჯრედში ანთებით პროცესებს. ამის მიზეზია PLA<sub>2</sub>-ის მონანილეობით არაქიდონის მჟავის წარმოქმნა, რომელიც, თავის მხრივ, ისეთი სასიგნალო მოლეკულების წინამორბედად ითვლება, როგორიცაა ლეიკოტრიენები და პროსტაგლანდინები (სურ. II.15).

იმის გამო, რომ ზოგიერთ ფოსფოლიპიდს მე-2 მდგომარეობაში აქვს არაქიდონის მჟავა, ციტოპლაზმაში მატულობს თავისუფალი არაქიდონის მჟავას რაოდენობა, რომელიც ეფექტორული მოლეკულაა. არაქიდონის მჟავა ასევე წარმოიქმნება დიაცილგლიცეროლის დაშლის შედეგად.



**სურათი II.15. არაქიდონის მჟავისა და მისგან რეგულატორული ნაერთების წარმოქმნის სქემა**

პროსტაგლანდინები, პროსტაციკლინები და თრომბოქსანები სინთეზირდება არაქიდონის მჟავისგან *ციკლოოქსიგენაზური გზით*, ხოლო ლეიკოტრიენები – *ლიპოქსიგენაზური გზით* (სურ. II.16). ცნობილია, რომ გლუკოკორტიკოიდების ანთების საწინააღმდეგო ეფექტი განპირობებულია სწორედ ფოსფოლიპაზა A<sub>2</sub>-ის ინჰიბირებით. აცეტილსალიცილის მჟავა (ასპირინი) და სხვა არასტეროიდული საშუალებები აწარმოებს სწორედ არაქიდონის მჟავას გარდაქმნის ციკლოოქსიგენაზური გზის ინჰიბირებას.

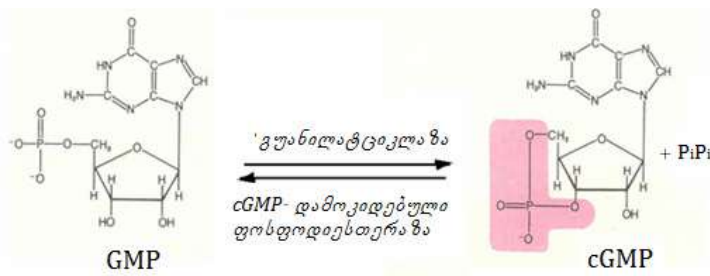


**სურათი II.16. არაქიდონის მჟავის წარმოქმნის რეცეპტორ-დამოკიდებული მექანიზმი**

არაქიდონის მჟავის წარმოქმნის რეცეპტორ-დამოკიდებული მექანიზმი განიხილებოდა როგორც ორი ფერმენტის (PLC და  $PLA_2$ ) ერთდროული, კომბინირებული მოქმედების შედეგი. როგორც ცნობილია, PLC აწარმოებს დიაცილგლიცეროლის წარმოქმნას, რომელიც შემდგომში ფერმენტ *დიგლიცერილიპაზას* მოქმედებით ახდენს თავისუფალი არაქიდონის მჟავის გამოთავისუფლებას. დღესდღეობით დამტკიცებულია, რომ არაქიდონის მჟავის რეცეპტორ-დამოკიდებული გამოთავისუფლება მიმდინარეობს, ძირითადად,  $PLA_2$ -ს აქტივაციით და მის პირველად სუბსტრატს წარმოადგენს ფოსფატიდილქოლინი. ასევე ნანახია, რომ რეცეპტორიდან  $PLA_2$ -ზე სიგნალის გადაცემაში ჩართულია G-ცილა.

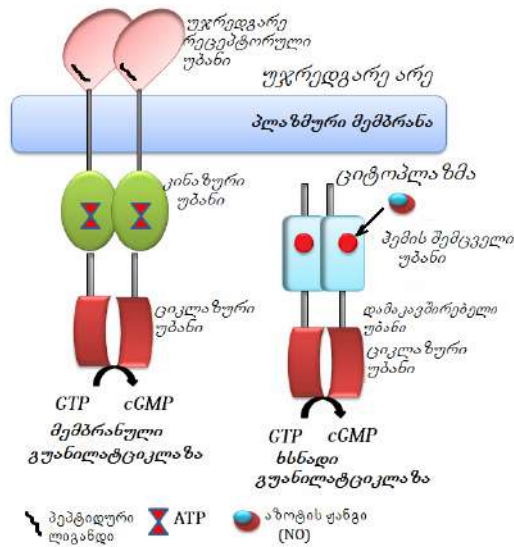
### II.3.2. გუანილატციკლაზა, cGMP და მასთან დაკავშირებული სიგნალის ტრანსდუქცია

cAMP-ის გარდა, უჯრედებში იდენტიფიცირებულია ასევე მეორე ციკლიური ნუკლეოტიდი – 3'5'-გუანოზინმონოფოსფატი (ც-გმფ, cGMP), რომელიც კუნთოვანი და არაკუნთოვანი შეკუმშვის, მხედველობის სიგნალის ტრანსდუქციისა და სისხლის მოცულობის ჰომეოსტაზის რეგულირების მნიშვნელოვანი მესენჯერია. მისი უჯრედშიდა დონე რეგულირდება მასინთეზებული (*გუანილატციკლაზა*) და დამშლელი (cGMP-დამოკიდებული ფოსფოდიესტერაზა) ფერმენტების მოქმედებით:



ცნობილია ფერმენტ გუანილატციკლაზას ოთხი ძირითადი ფორმა, აქედან სამი მემბრანასთანაა დაკავშირებული, ხოლო ერთი – ხსნადი, ციტოზოლური. დადგენილია, რომ ფერმენტის მემბრანული ფორმები (მოლ. მასა 180კდალ.) სამი უბნისაგან შედგება – *რეცეპტორული* (ლოკალიზებულია პლაზმური მემბრანის გარე ზედაპირზე), *შიდამემბრანული* დომენი და *კატალიზური* (სურ. II.17). გუანილატციკლაზა აღმოჩენილია ძუძუმწოვრების სხვადასხვა ორგანოში (გული, ფილტვები, თირკმელები, ბადურა, ნაწლავების ენდოთელიუმი, თირკმელზედა ჯირკვალი და სხვ.), რაც მიუთითებს მის აქტიურ მონაწილეობაზე უჯრედშიდა მეტაბოლიზმში cGMP-ის საშუალებით.

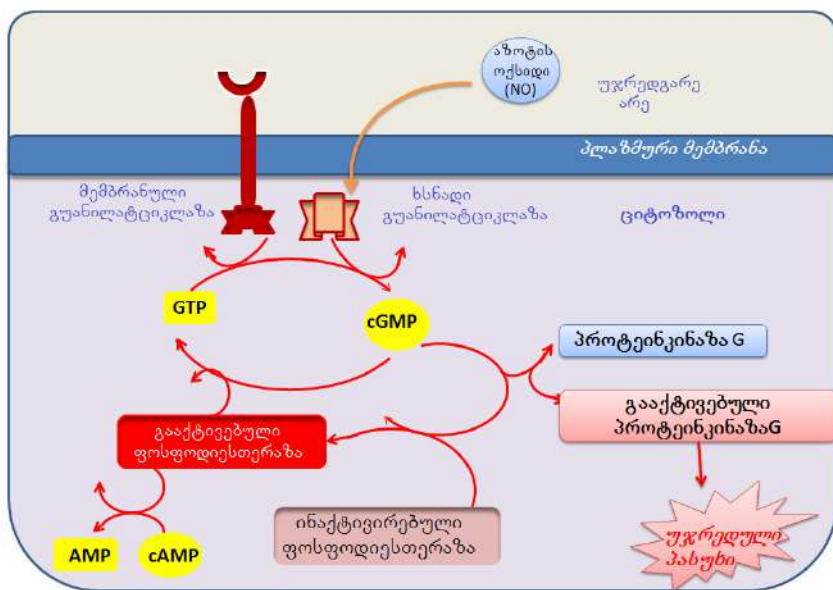
მემბრანული გუანილატციკლაზა აქტივდება შესაბამის რეცეპტორულ უბანზე უჯრედგარე ლიგანდებით ზემოქმედებისას. მისი ლიგანდები მოკლეჯაჭვიანი (18-20 ამინომჟავური ნაშთი) პეპტიდებია. მაგალითად, წინაგულების (ატრიული) ნატრიურეტული ფაქტორი (ANF), თერმოსტაბილური გრამუარყოფითი ბაქტერიების ტოქსინები და სხვა. ANF სინთეზირდება წინაგულების მიერ სისხლის მოცულობის ზრდის საპასუხოდ, სისხლით ხვდება თირკმელებში, ააქტივებს გუანილატციკლაზას (შესაბამისად, ზრდის cGMP-ის შემცველობას) და ხელს უწყობს  $Na^+$ -ისა და წყლის ექსკრეციას ორგანიზმიდან. სისხლძარღვების გლუვი კუნთები ასევე შეიცავს მემბრანულ გუანილატციკლაზას, რომლის დახმარებით ANF იწვევს სისხლძარღვის გამაფართოებელ ეფექტს და ხელს უწყობს სისხლის წნევის დაწევას. ნაწლავის ეპითელიუმის უჯრედებში გუანილატციკლაზური სისტემის აქტივატორად ითვლება სხვადასხვა ბაქტერიული ტოქსინები, რაც იწვევს ნაწლავის მიერ წყლის შეწოვის შეფერხებას და დიარეას.



სურათი II.17. მემბრანასთან ასოცირებული და ხსნადი გუანილატციკლაზა

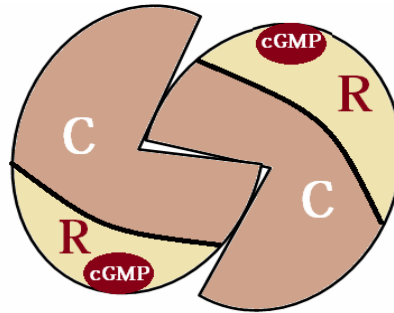
ხსნადი გუანილატციკლაზა (152კდალ.) წარმოადგენს ჰემის ჯგუფის შემცველ ფერმენტს, რომელიც ორი განსხვავებული სუბერთეულისაგან შედგება (82 კდალ. და 70 კდალ). თითოეულ სუბერთეულთან დაკავშირებულია ჰემის ერთი მოლეკულა. ხსნადი გუანილატციკლაზას ლიგანდია აზოტის ოქსიდი (NO), რომელიც ჰემს უკავშირდება. NO-ს არარსებობისას, გუანილატციკლაზას აქტივობა ძალზე დაბალია. ჰემისა და NO-ს ურთიერთკავშირის შედეგად იწყება გუანილატციკლაზას სტრუქტურული ცვლილებები და აქტივობის ზრდა. ამრიგად, ხსნადი გუანილატციკლაზას აქტივობისა და, შესაბამისად, cGMP-ის რაოდენობის მატება დაკავშირებულია უჯრედში NO-ს კონცენტრაციის ზრდასთან. მისი აქტივობის რეგულირებაში მონაწილეობას იღებს ნიტროვაზოდილატატორები და თავისუფალი რადიკალები – ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტები.

გუანილატციკლაზას გააქტივების შედეგად წარმოქმნილი cGMP, cAMP-ის ანალოგიურად, თავის ეფექტებს ორი გზით ახორციელებს – პროტეინკინაზების აქტივაციითა და იონური არხების მუშაობის რეგულირებით (სურ. II.18).



სურათი II.18. უჯრედში გუანილატციკლაზას მოქმედების მექანიზმი

cGMP-დამოკიდებული პროტეინკინაზა (პროტეინკინაზა G) ძირითადად გვხვდება ცი-ტოპლაზმაში. cAMP-დამოკიდებული პროტეინკინაზებისაგან განსხვავებით, ეს ფერმენტი არ შეიცავს ცალკე კატალიზურ და ცალკე რეგულატორულ უბნებს. ეს უბნები ერთ პოლიპეპტიდურ ჯაჭვშია განთავსებული. ფერმენტში ორი ასეთი ჯაჭვი გვხვდება. cGMP-თან დაკავშირების შემდეგ, მის მოლეკულაში იწყება კონფორმაციული ცვლილებები, რომელთა შედეგად კატალიზური უბანი თავისუფლდება და შესწევს უნარი მოახდინოს სუბსტრატული ცილების ფოსფორილირება (სურ. II.19).



სურათი II.19. cGMP-დამოკიდებული პროტეინკინაზას სქემატური სტრუქტურა

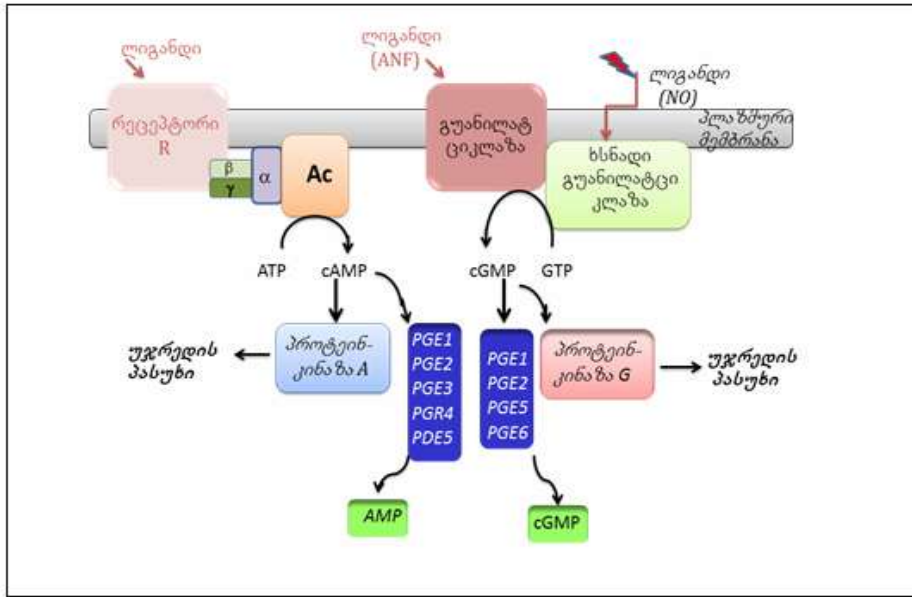
როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, cGMP თავის ეფექტს პროტეინკინაზების აქტივაციის გარდა, ახორციელებს ასევე იონურ არხებზე ზემოქმედებითაც. ამის მაგალითია cGMP-ის მოქმედება ფოტორეცეპტორულ უჯრედებზე. ამ ტიპის უჯრედებში cGMP, უშუალოდ, ყოველგვარი პროტეინკინაზული აქტივაციის გარეშე, არეგულირებს  $Na^+$ -ის არხის მუშაობას და ამ იონის იონის უჯრედში შესვლის პროცესს.

### II.3.3. ფოსფოდიესთერაზები

ფერმენტების ჯგუფი ფოსფოდიესთერაზები მოქმედებს, როგორც ციკლიური ნუკლეოტიდების მიერ წარმოქმნილი სასიგნალო კასკადის უარყოფითი რეგულატორები და წარმოდგენს მნიშვნელოვან კომპონენტებს უჯრედშიდა სიგნალიზაციის პროცესში. ფოსფოდიესთერაზები აწარმოებს როგორც cAMP-ის, ასევე cGMP-ის ჰიდროლიზს 5'- ნუკლეოტიდ – მონოფოსფატამდე (სურ. II. 20). cAMP-ისა და cGMP-ის ჰიდროლიზისათვის ფოსფოდიესთერაზა საჭიროებს Mg-ის იონის არსებობას.

ძუძუმწოვრების ორგანიზმში ნანახია ფოსფოდიესთერაზას 50 იზოფორმაზე მეტი, რომლებიც ქმნის 11 ჯგუფს. აქედან 3 ჯგუფი (IV, VII და VIII) სუბსტრატად იყენებს მხოლოდ cAMP-ს, 3 სპეციფიკურია მხოლოდ cGMP-ისადმი (V, VI და IX), ხოლო დანარჩენი ჯგუფები ხასიათდება სუბსტრატისადმი ნაკლები სპეციფიკურობით.

ფოსფოდიესთერაზას ყველა იზოფორმა მსგავსი სტრუქტურული აგებულებით ხასიათდება, კერძოდ შედგება სამი ძირითადი ფუნქციონალური დომენისაგან: რეგულატორული N-ტერმინალი, ცენტრალური კატალიზური დომენი და რეგულატორული C-დომენი. N-ტერმინალური დომენი მონაწილეობს კატალიზური ცენტრის რეგულაციაში და ამ დომენშია ასევე უბანი, სადაც ხდება ციკლური ნუკლეოტიდების დაკავშირება და პროტეინკინაზებით ფოსფორილირება, ხოლო C-დომენი აუცილებელია ფერმენტის დიმერიზაციისათვის.



სურათი II.20. ციკლიური მონონუკლეოტიდების ჰიდროლიზი ფოსფოდიესტერაზების იზოფორმებით

ფოსფოდიესტერაზების რეგულაცია მიმდინარეობს სხვადასხვა პროტეინკინაზით (A, B, G, MAP, Ca-CaM),  $Ca^{2+}$ -კალმადულინითა და cGMP-ით. მაგალითად,  $Ca^{2+}$ -კალმადულინის კომპლექსი აჩქარებს cAMP-ისა და cGMP-ის ჰიდროლიზს ფოსფოდიესტერაზა I-ით, ხოლო Ca-კალმადულინ-დამოკიდებული პროტეინკინაზა, პირიქით, აინჰიბირებს ციკლიური ნუკლეოტიდების ჰიდროლიზს.

### II.3.4. მონომერული G-ცილები

ცოცხალ უჯრედში გვხვდება GTP-დამაკავშირებელი ცილების განსაკუთრებული ჯგუფი, რომლებსაც მონომერული GTP-დამაკავშირებელი ცილები ეწოდებათ. ეს ჯგუფი ასევე ცნობილია, როგორც მცირე G-ცილები. ამ ჯგუფის ცილები მცირე ზომის პეპტიდებია, მოლეკულური წონით 20-25 კდალ. ცხრილში 2 მოცემულია G-ცილების ძირითადი ქვეკლასები და მათი აქტივობით გამოწვეული უჯრედული ეფექტები.

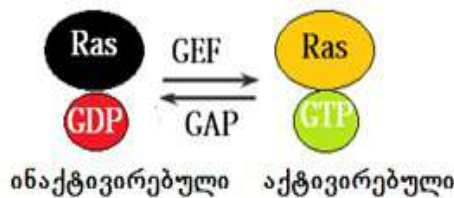
ცხრილი II. 2.

ზოგიერთი მონომერული G-ცილა და მათი მონაწილეობით წარმოებული უჯრედული ეფექტი

მონომერული G-ცილების ქვეკლასი	უჯრედული ეფექტი
Ras- ცილა	უჯრედის ზრდისა და დიფერენცირების კონტროლი
Rho- ცილა	ფილამენტების პოლიმერიზაციისა და სპეციალიზებულ სტრუქტურებად მათი აწყობის კონტროლი
Rab- ცილა	ვეზიკულის მემბრანასთან ტრანსპორტირებისა და გადაადგილების კონტროლი
ARF- ცილა	ვეზიკულებში სპეციფიკური ცილების აწყობის კონტროლი
Ran- ცილა	ბირთვული ფორებით რნმ-ისა და ცილების გადაადგილება

ამ ოჯახში შემავალი ყველა ცილა ერთჯაჭვიანი პოლიპეპტიდებია (189 ამინომჟავა) და დაკავშირებულია პლაზმურ მემბრანასთან ლიპიდური (პოსტრანსლაციური) C-უბნებით. ამ ცილებისათვის დამახასიათებელია ის, რომ იკავშირებენ გუანინურ ნუკლეოტიდებს (GTP და GDP) და ახასიათებთ GTP-აზური აქტივობა. ისევე როგორც ჰეტეროტრიმერული G-ცილების შემთხვევაში, მონომერული G-ცილების გააქტივებაც ხდება GTP-თან მათი ურთიერთქმედებით. ცილების ამ ჯგუფიდან ყველაზე კარგად შესწავლილია ras-გენის მიერ სინთეზირებული Ras-ცილები, რომლებიც ჰეტეროტრიმერული G-ცილების  $\alpha$ -სუბერთეულის მსგავსია. ეს ცილები მონაწილეობს უჯრედის გაყოფისა და დიფერენცირების პროცესში. ადამიანის სიმსივნეების 30% შეიცავს უჯრედებს, სადაც გაძლიერებულია მუტანტ Ras-ონკოგენების ექსპრესია.

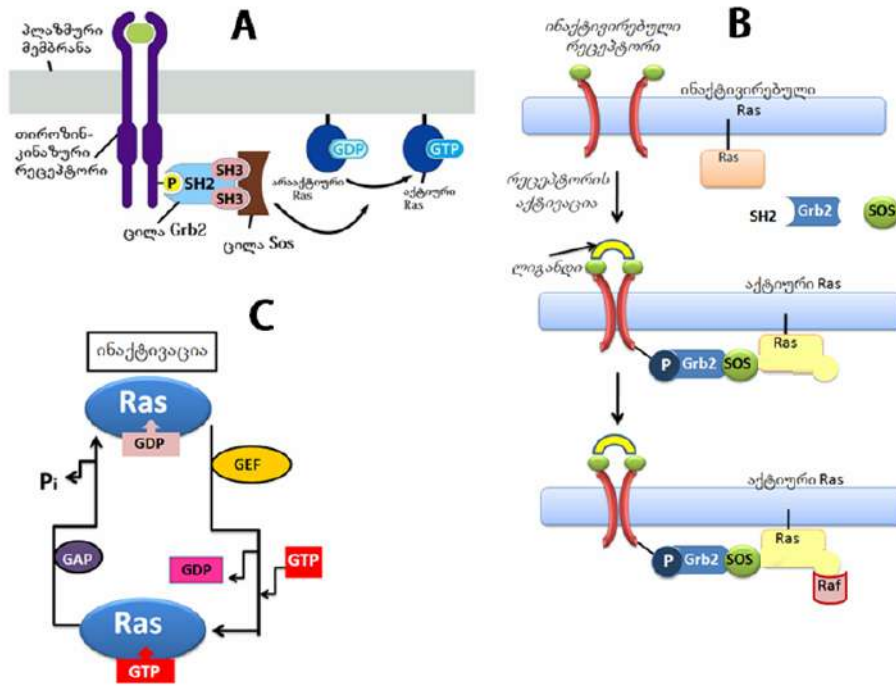
Ras-ცილები, ამავე ჯგუფის Rho-ცილებთან ერთად, მონაწილეობენ სიგნალის გადატანაში თიროზინკინაზული და ზრდის ფაქტორის რეცეპტორებიდან უჯრედშიდა ეფექტორებზე. Ras-ცილების მიერ წარმოებული პროცესები გულისხმობს პოლიპეპტიდური ჯაჭვის ელონგაციას, უჯრედების პროლიფერაციას და დიფერენცირებას, მათ სიმსივნურ გარდაქმნას, ციტოჩონჩხის აქტივობის კონტროლსა და ურთიერთობას უჯრედგარე მატრიქსთან, ვეზიკულურ ტრანსპორტსა და სეკრეციას. აქტიურ მდგომარეობაში Ras-ცილა დაკავშირებულია GTP-თან, ხოლო არააქტიურში – GDP-თან (სურ. II.21).



სურათი II. 21. Ras-ცილის აქტივაცია და ინაქტივაცია

Ras-ცილაში GDP-ის შეცვლა GTP-ით სტიმულირდება სპეციფიკური გუანინ-ნუკლეოტიდური ფაქტორით – GEF-ით (guanine nucleotide exchange factor – იგივე SOS), ხოლო GTP-ისა GDP-ით – GTP-აზა გამააქტივებელი ცილით, ე.წ. GAP-ით (GTPase activating protein). ამავე დროს, გუანინ-ნუკლეოტიდის დისოციაციის ცილოვან ინჰიბიტორს GDI-ს (guanine nucleotide dissociation inhibitor) შეუძლია Ras-ის გაჩერება არააქტიურ მდგომარეობაში, ახდენს რა გუანინ-ნუკლეოტიდების ცვლის ინჰიბირებას.

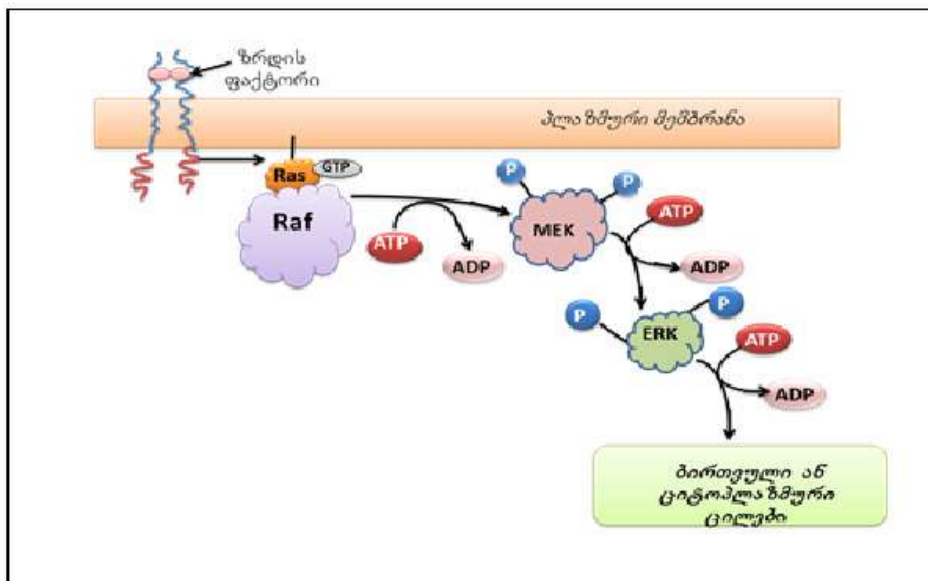
Ras-ის აქტივაცია განპირობებულია ე.წ. რეცეპტორული თიროზინკინაზების გააქტიურებით. ზრდის ფაქტორის დაკავშირებით რეცეპტორთან იწვევს მის დაკავშირებას ე.წ. ადაპტორულ Grb2-ცილასთან, რომელსაც აქვს სპეციფიკური უბნები. ეს უბნებია SH2- და SH3-ომენი. (სურ. II.22). ამ დომენების დახმარებით, Grb2-ცილა ურთიერთქმედებს ცილა GEF-თან. ამ ურთიერთქმედებით Grb2-ცილა აღმოჩნდება უჯრედის ზედაპირული მემბრანის შიდა მხარეზე, რომელთანაც, თავის მხრივ, ფარნეზილის ჰიდროფობური ნაშთებით დაკავშირებულია Ras. ამ მოვლენის შედეგად იწყება აქტიური Ras-GTP-კომპლექსის წარმოქმნა, რომელიც, თავის მხრივ, ურთიერთქმედებს სერინ/ტრეონინ-კინაზური აქტივობის მქონე პროტეინკინაზული აქტივობის მქონე ფერმენტთან – Raf-თან. აღსანიშნავია, რომ Ras არ ზრდის Raf-ის კატალიზურ აქტივობას, არამედ ახდენს მისი ტრანსლოკაციის შეცვლას ციტოზოლიდან მემბრანაზე, სადაც ეს უკანასკნელი აწარმოებს მემბრანასთან დაკავშირებული სხვა ცილების ფოსფორილირებას. Ras-ის მოლეკულის პროცესინგის დროს მიმდინარეობს მისი ფარნეზილირება 186-ე ცისტეინის მოლეკულაზე, რის შემდეგაც მას სცილდება C-ბოლოდან ამინომჟავების გარკვეული რაოდენობა და 186-ე ცისტეინი ხდება დარჩენილი მოლეკულის C-ბოლო. სწორედ ცისტეინის ეს მოლეკულა განიცდის შემდგომ პალმიტირებას, რაც ზრდის Ras-ის მოლეკულის თვისობას მემბრანისადმი.



სურათი 11.22. მონომერული GTP-დამაკავშირებელ ცილების მოქმედების მექანიზმი

A – ადაპტორული ცილა Grb2-ის გააქტიურება და SH-დომენით მისი ურთიერთქმედება GEF-თან; B – Ras-ის გააქტივებაში ჩართული ცილები; C – GDP/GTP-ის ცვლის მექანიზმი

ამ გზით გააქტივებული Ras-ცილა ახდენს სერინ-ტრონინკინაზური აქტივობის მქონე სამიზნე ცილის – Raf-ის ფოსფორილირებას და, შესაბამისად, გააქტიურებას, რომელიც, თავის მხრივ, ააქტივებს მეორე სამიზნე ცილას, ე.წ. MEK-ს (თიროზინ/ტრეონინკინაზა). ამ უკანასკნელს ორმაგი სპეციფიკურობა ახასიათებს – აწარმოებს ტრეონინისა და თიროზინის ფოსფორილირებას. მისი სამიზნეა ფერმენტი ERK – უჯრედგარე სიგნალის რეგულირების მიტოგენით აქტივირებადი კინაზა (სურ.11.23).



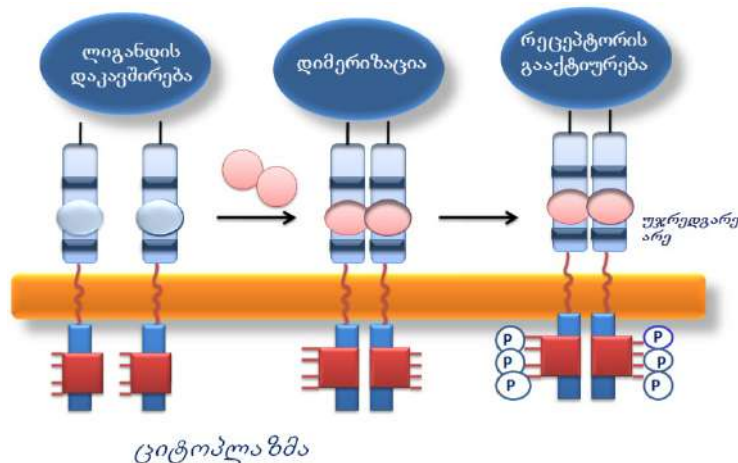
სურათი 11.23. Ras-ცილით განპირობებული სასიგნალო კასკადი



გააქტიურებული Ras-ცილა ზრდის GTP-ის GDP-ად გარდაქმნის ინტენსივობას, რაც, თავის მხრივ, აძლიერებს ე.წ. *მიტოგენებით გააქტივებული პროტეინკინაზების*, ანუ *MAP-კინაზური კასკადის* მუშაობას. MAP-კინაზური კასკადი მონაწილეობს სხვადასხვა სამიზნე ცილების ფოსფორილირებაში. ამ ცილებს შორისაა ციტოზოლური ტრანსკრიფციული ფაქტორები, რომლებიც უჯრედის გაყოფისა და დიფერენცირების პროცესში არის ჩართული.

### II.3.5. ფერმენტული აქტივობის მქონე რეცეპტორები (კატალიზური რეცეპტორები)

ზოგიერთი ჰორმონი და ზრდის ფაქტორი უჯრედგარე არედან უკავშირდება უჯრედის მემბრანის ზოგიერთ რეცეპტორულ ცილას, რომელთაც აქვთ ფერმენტული აქტივობა მემბრანის ციტოპლაზმურ მხარეზე. ამ ტიპის რეცეპტორებს *კატალიზური რეცეპტორები* ეწოდება (სურ. II.24). მათი უმეტესობა წარმოადგენს მონომერებს, რომლებიც პირველად მესენჯერთან დაკავშირების შედეგად განიცდის დიმერიზაციას. კატალიზური რეცეპტორები შესაძლებელია იყოს ოლიგომერებიც, რომლებიც წარმოდგენილია რამდენიმე სხვადასხვა სუბერთეულით, მაგალითად ინსულინის რეცეპტორი, რომელიც დიმერის სახით არსებობს, წარმოდგენილია ორი რეცეპტორით, რომელიც ერთმანეთთან დაკავშირებულია არაკოვალენტური კავშირით. ეპიდერმალური ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი წარმოდგენილია ცალკეული ფორმებით, რომლებიც დიმერს წარმოქმნის მხოლოდ ლიგანდის დაკავშირების შემდგომ.



სურათი II.24. კატალიზური რეცეპტორის ზოგადი სტრუქტურა და მოქმედების მექანიზმი

ზოგადად, ამ ტიპის რეცეპტორებისათვის დამახასიათებელია ის, რომ მათი მონომერული სუბერთეულის პოლიპეპტიდური ჯაჭვი მხოლოდ ერთხელ განჭოლავს პლაზმურ მემბრანას და წარმოქმნის სამ დომენს: უჯრედგარე ლიგანდ-დამაკავშირებელს, ტრანსმემბრანულს და ინტრაცელულარულს, რომელიც შეიცავს ფერმენტული აქტივობის მქონე უბნებს.

ამ ჯგუფის რეცეპტორები განაპირობებენ სიგნალს მთელი რიგი ენდოგენური ნაერთებიდან, მათ შორისაა ინსულინი, ეპიდერმალური ზრდის ფაქტორი (EGF), თრომბოციტარული ზრდის ფაქტორი (PDGF) და სხვ.

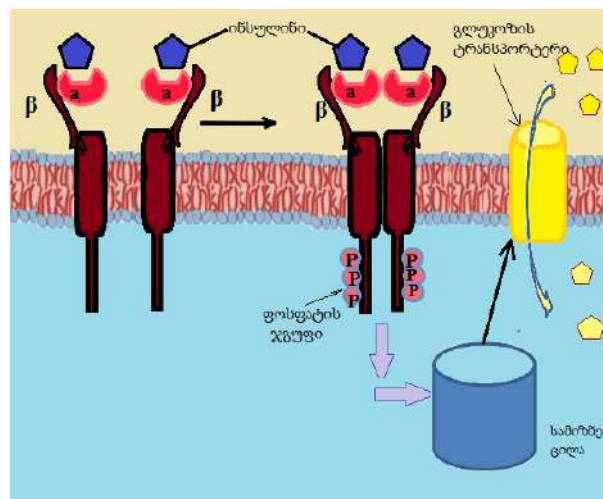
აღმოჩენილია მთელი რიგი ცილებისა, რომლებიც უკავშირდებიან ზრდის ფაქტორის გააქტივებულ რეცეპტორს. მიუხედავად განსხვავებული სტრუქტურისა, ეს ცილები შეიცავენ ორ კონსერვატიულ დომენს, რომლებსაც ეწოდებათ SH2- და SH3-დომენები (*Sre homology region*). ამ უბნების დახმარებით, ეს ცილები უკავშირდებიან შესაბამის რეცეპტორს.

ციტოპლაზმურ სამიზნეებთან ურთიერთობის მექანიზმით თიროზინკინაზული რეცეპტორები ორ ჯგუფად იყოფა. I ჯგუფში გაერთიანებულია რეცეპტორები, რომელთა კატალიზური უბანი ციტოპლაზმურ მხარეზე განთავსებული და აქტივირდება რეცეპტორის ურთიერთქმედებით ლიგანდთან. ამ ჯგუფის რეცეპტორებს მიეკუთვნება ე.წ. პროტეინთიროზინკინაზების (რეცეპტორული თიროზინკინაზები – ROR)საკმაოდ დიდი ოჯახი, რომლებსაც აქვს აუტოფოსფორილირების, ანუ საკუთარი თავის ფოსფორილირების შესაძლებლობა. ფოსფორილირდება რეცეპტორის მოლეკულის თიროზინული ნაშთები, რასაც მოსდევს შესაბამისი სამიზნე ცილების თიროზინის ნაშთების ფოსფორილირებაც. ამავე ჯგუფის რეცეპტორებია პროტეინთიროზინფოსფატაზური აქტივობის მქონე რეცეპტორებიც, რომლებიც ახდენს ფოსფორილირებული სამიზნე ცილების დეფოსფორილირებას. რეცეპტორული პროტეინთიროზინკინაზები და პროტეინთიროზინფოსფატაზები ჩართულია ისეთი პროცესებში, როგორცაა უჯრედის გაყოფა, დიფერენცირება, იმუნური პასუხის ჩამოყალიბება და სხვ.

ისეთი აგონისტი, როგორცაა, მაგალითად, ნერვის ზრდის ფაქტორი (NGF), ასტიმულირებს შესაბამისი რეცეპტორის თიროზინპროტეინკინაზულ აქტივობას, რასაც მოსდევს შესაბამისი სპეციფიკური ცილა-ეფექტორების თიროზინული ნაშთების ფოსფორილირებაც. ზრდის ფაქტორების რეცეპტორების უმრავლესობა NGF-ის დაკავშირების შედეგად, განიცდის დიმერიზაციას, რაც განაპირობებს რეცეპტორის თიროზინკინაზური აქტივობის გამოვლენას. ხშირ შემთხვევაში გააქტივებული რეცეპტორები ახდენს აუტოფოსფორილირებას.

ამავე ტიპისაა ინსულინის რეცეპტორიც, რომელიც უჯრედში გვხვდება დისულფიდ-დაკავშირებული დიმერის სახით. ინსულინის ურთიერთქმედებით იწყება რეცეპტორის ორივე მონომერის კონფორმაციული ცვლილებები, რაც ზრდის ლიგანდის რეცეპტორთან დაკავშირების პროცესს, ააქტიურებს რეცეპტორის თიროზინკინაზურ აქტივობას და აუტოფოსფორილირებას (სურ. II.25).

ჰორმონის ან ზრდის ფაქტორის დაკავშირებით შესაბამის რეცეპტორთან იწყება მრავლაფეროვანი უჯრედული პასუხები, მათ შორის ციტოპლაზმაში  $Ca^{2+}$ -იონის შესვლა,  $Na^+/H^+$ -ცვლა, უჯრედში ამინომჟავების ტრანსპორტის ინტენსივობის მატება, ფოსფოლიპაზა C-ს სტიმულირება და ფოსფატიდილინოზიტოლის ჰიდროლიზი. ამავე ტიპის რეცეპტორებია სერინ-ტრეონინკინაზური რეცეპტორებიც, რომლებიც აწარმოებს ცილის სერინისა და ტრეონინის ნაშთების ფოსფორილირებას.

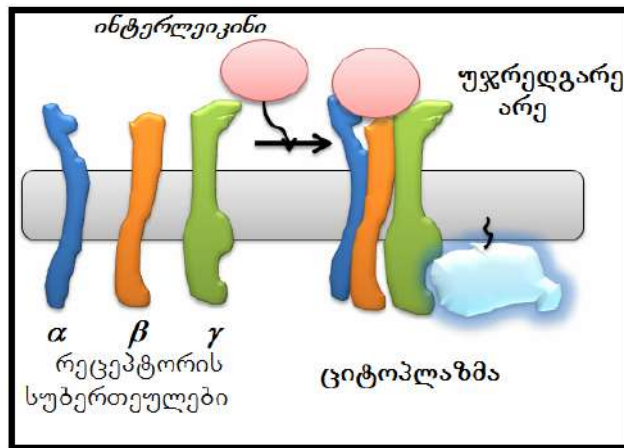


სურათი II.25. ინსულინის რეცეპტორი და მისი მოქმედების სქემა

კატალიზური რეცეპტორების II ჯგუფს ქმნის რეცეპტორები, რომლებსაც ფერმენტული აქტივობა არ გააჩნია. თუმცა გარეგანი სიგნალის არსებობისას ისინი იძენენ თვისებას დაუკავშირდეს ციტოპლაზმაში არსებულ არარეცეპტორულ თიროზინკინაზებს, რომლებიც თა-

ვისუფალ მდგომარეობაში არააქტიურია, ხოლო რეცეპტორთან დაკავშირების შედეგად აქტივირდება და ახდენს რეცეპტორის ფოსფორილირებას (სურ. II.26). ფოსფატური ნაშთების მიერთება რეცეპტორზე ქმნის პირობებს სხვა სამიზნე ცილების დასაკავშირებლად, რომლებიც ასევე განიცდის ფოსფორილირებას და ამ გზით გადასცემს სიგნალს სასიგნალო კასკადის ქვედა საფეხურზე მდგომ სამიზნეებს. II ჯგუფის რეცეპტორებს მიეკუთვნება ის რეცეპტორები, რომლებიც მონაწილეობს იმუნური პასუხის განვითარებაში, კერძოდ, სხვადასხვა ანტიგენების, ციტოკინებისა და ინტერლეიკინების რეცეპტორები.

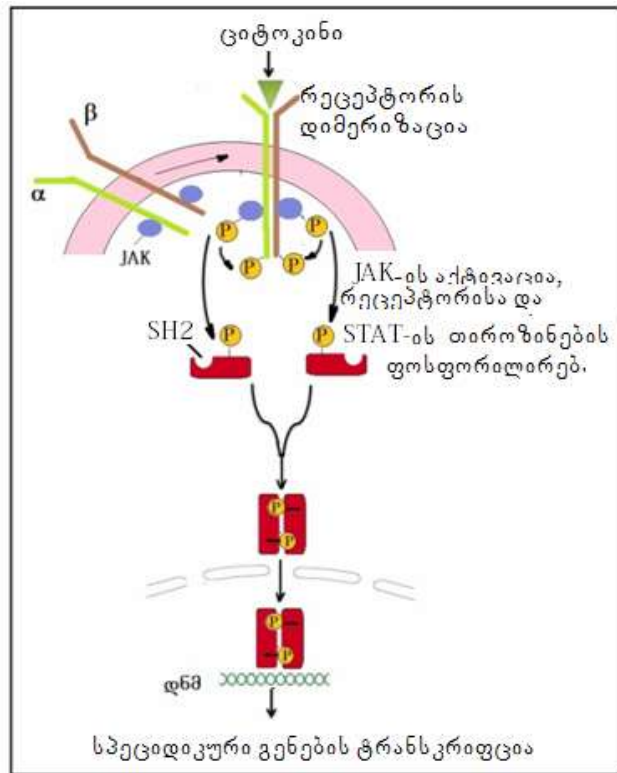
ამ ტიპის რეცეპტორების მოქმედების მექანიზმი შესაძლებელია განვიხილოთ ციტოკინების რეცეპტორების მაგალითზე, რომელიც უშუალოდ არ წარმოადგენს პროტეინკინაზებს. აქტივაციის შემდგომ რეცეპტორები უჯრედში არსებულ თიროზინკინაზებთან წარმოქმნის სასიგნალო კომპლექსებს და ამ ფორმით მონაწილეობს უჯრედშიდა ეფექტების წარმოქმნაში. ამრიგად გამოდის, რომ ისინი არ წარმოადგენს თიროზინკინაზული აქტივობის მქონე ქეშმარიტ რეცეპტორებს და მათ ფუნქციას წარმოადგენს თიროზინკინაზების გააქტივება. არაარეცეპტორულ თიროზინკინაზებს, რომელთა აქტივობა ვლინდება მხოლოდ შესაბამის რეცეპტორთან ურთიერთქმედების შედეგად *რეცეპტორ-დამოკიდებული (არარეცეპტორული) თიროზინკინაზები* ეწოდება.



სურათი II.26. არარეცეპტორული თიროზინკინაზა (რეცეპტორ-დამოკიდებული) ინტერლეიკინის რეცეპტორის მაგალითზე

ამ ტიპის თიროზინკინაზებს მიეკუთვნება მაგალითად, ე.წ. *JAK-კინაზები (იანუსკინაზები)*, რომლებიც ჩვეულებრივ მდგომარეობაში არააქტიურია და მათი გააქტიურება იწყება შესაბამის რეცეპტორთან დაკავშირებით და ამ უკანასკნელის აუტოფოსფორილირებით. ფოსფორილირებული რეცეპტორი იკავშირებს ციტოპლაზმაში არსებულ სამიზნე ცილებს – *STAT-ცილებს (ინგ. signal transducer and activator of transcription)*.

გააქტივებულ რეცეპტორთან STAT-ის დაკავშირების შედეგად ხდება ამ უკანასკნელის ფოსფორილირება JAK-კინაზებით და გააქტივება. გააქტივებული STAT-ცილები იწყებს დიმერიზაციას და ასეთი ფორმით გადაადგილდება ბირთვში, სადაც ინდუცირებს შესაბამისი გენების ექსპრესიას (სურ. II. 27). ცალკეული რეცეპტორის სპეციფიკურობა ნაწილობრივ დამოკიდებულია JAK-ის ან STAT-ის ოჯახის იმ წარმომადგენლის სპეციფიკურობაზე, რომელიც ქმნის სასიგნალო კომპლექსს (რეცეპტორი – JAK-კინაზა – STAT-ცილა).



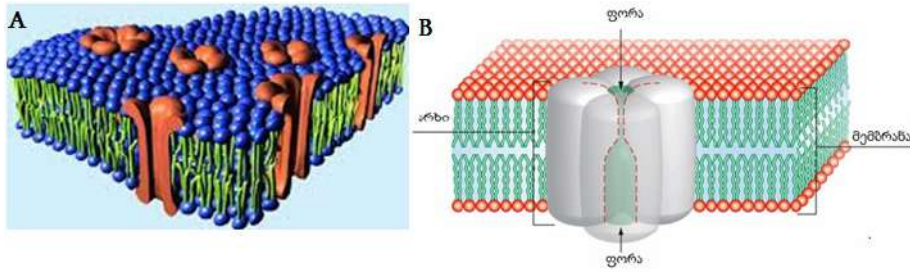
**სურათი II.27. რეცეპტორ-დამოკიდებული თიროზინკინაზებით წარმოქმნილი სასიგნალო კასკადი**

ამრიგად, სისტემა, რომელიც შედგება JAK-კინაზის, რეცეპტორისა და სასიგნალო STAT-ცილისაგან, უჯრედგარე არედან გადასცემს ინფორმაციას უშუალოდ ბირთვში, მეორადი მესენჯერის მონაწილეობის გარეშე.

### II.3. 6. არხული ტიპის რეცეპტორები

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, მემბრანული რეცეპტორების კლასს მიეკუთვნება ასევე რეცეპტორები, რომლებიც უჯრედის მემბრანაზე ქმნის სპეციალიზებულ იონურ არხებს. მათ არხული რეცეპტორები ეწოდებათ. ამ ტიპის რეცეპტორები წარმოადგენს ოლიგომერულ ცილებს, რომლებიც წარმოქმნის ლიგანდით აქტივირებად იონურ არხს. ლიგანდის დაკავშირებას მოსდევს არხის გახსნა ისეთი იონებისათვის, როგორიცაა  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  ან  $\text{Cl}^-$ . ამ მექანიზმით ამაგზნებელ სიგნალებს გადასცემს ისეთი ნეირომედიატორები, როგორიცაა აცეტილქოლინი, გლუტამატი,  $\gamma$ -ამინოჰერბოს მჟავა და სხვ. (სურ. II.28).

მემბრანის იონურ არხებს უდიდესი მნიშვნელობა აქვს უჯრედის სიცოცხლისათვის. ისინი უზრუნველყოფს უჯრედის მიერ ნივთიერების, ენერჯისა და ინფორმაციის ცვლას გარემომცველ არესთან. არხებით იწყება და ყალიბდება აგზნებისა და შეკავების პროცესი ნერვულ და კუნთოვან უჯრედებში, ისინი ასევე სხვა რეცეპტორებთან ერთად პასუხისმგებელია გარემომცველი არედან უჯრედის შიგნით სიგნალების გადაცემაზე. იონური არხები მონაწილეობს ასევე აგზნებული ნეირონიდან სხვა უჯრედებზე აგზნების სინაფსურ გადაცემაში.



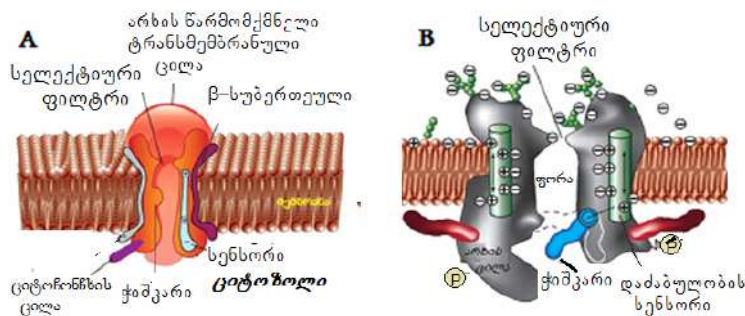
**სურათი II. 28. უჯრედის მემბრანაში ჩაშენებული იონური არხები და მათი ზოგადი სტრუქტურა –**  
(Horn R.-ის მიხედვით. *Peering into the spark of life, Nature, 2011*)

იონური არხები – რთული ტრანსმემბრანული ცილოვანი სტრუქტურებია, რომლებიც რამდენჯერმე განსჭვალავს მემბრანას და ქმნის არხებს, ე.წ. *ფორებს*. არხული ცილები შედგება სუბერთეულებისაგან, რომლებიც ფორის გარდა, შეიცავს დამატებით სისტემებს. ეს სისტემები მონაწილეობს არხის გაღებაში, დაკეტვაში, ინაქტივაციაში, შერჩევითობაში, სიგნალის რეცეპციასა და რეგულაციაში. იონური არხები შეიცავს არა ერთ, არამედ რამდენიმე უბანს (საიტს), რომლებიც აუცილებელია მარეგულირებელი ნივთიერებების (ლიგანდების) დაკავშირებისათვის. ამრიგად, იონური არხები – ინტეგრალური ცილებია, რომლებიც მემბრანაში ქმნის ფორას, რომლითაც ხორციელდება უჯრედსა და გარემომცველ არეს შორის  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $H^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cl^-$ -ისა და წყლის ცვლა.

### II.3. 6.1. იონური არხების აგებულება

თანამედროვე მეთოდების გამოყენებამ შესაძლებელი გახადა იონური არხების მოლეკულური სტრუქტურისა და მათი შემადგენელი ელემენტების ფუნქციური მნიშვნელობის დადგენა. აღმოჩნდა, რომ პრაქტიკულად ნებისმიერი არხი შედგება რამდენიმე სტრუქტურულ-ფუნქციური ნაწილისაგან, რომლებიც პასუხისმგებელია არხის გაღებაზე, დახურვაზე, სელექტიურობაზე, ინაქტივაციაზე და რეგულაციაზე. დადგენილია, რომ არხის ფორის წარმომქმნელი ნაწილი წარმოდგენილია ერთიანი პოლიპეპტიდით, რომელიც ორგანიზირებულია რამდენიმე იდენტური ტრანსმემბრანული დომენით ან შედგება ცილის რამდენიმე სუბერთეულისაგან, რომლებიც სტრუქტურულად შესაძლებელია იყოს ერთნაირი (ჰომოოლიგომერი) ან არაერთგვაროვანი (ჰეტეროოლიგომერი). ფორის წარმომქმნელი სუბერთეული წარმოდგენილია რამდენიმე ტრანსმემბრანული A-სპირალური სეგმენტით (სურ. II.29).

იონური არხები სელექტიურად ატარებს იონებს, რაც რეალიზდება არხის ყველაზე ვიწრო ნაწილით, ე.წ. *სელექტიურ ფილტრით*. მაგალითად, კათიონ-სელექტიური არხების ფილტრში არსებობს უარყოფითად დამუხტული ამინომჟავური ნაშთები, რომლებიც იზიდავს დადებით მუხტებს, ხოლო უარყოფითებს – განიზიდავს.



**სურათი II. 29.  $K^+$ -ის (A) და  $Ca^{2+}$ -ის (B) პოტენციალ-მგრძობიარე არხები**

იონური არხებისათვის დამახასიათებელია სტრუქტურული მრავალფეროვნება და გარკვეული სპეციფიკურობა იმ იონის მიმართ, რომელსაც ის ატარებს. მაგალითად, პლაზმური მემბრანის  $\text{Na}^+$ -ის არხებში  $\text{Na}$ -ის იონი 10-ჯერ უფრო სწრაფად გადაიტანება, ვიდრე  $\text{K}$ -ის იონი. არხები შესაძლოა არსებობდეს ღია ან დახურულ მდგომარეობაში. ყოველი მათგანი წარმოდგენილია  $\alpha$ -სპირალისაგან აგებული ტრანსმემბრანული სეგმენტისაგან. არხის დამხურავ ან გამღებ ცილას აქვს სპეციფიკური სენსორული დომენი. ზოგიერთი არხის გაღება ხდება ჰიდროფობური ბუნების სარქველის გადანაცვლებით იონების გამტარი გზიდან. სარქველის სეგმენტების მოძრაობას განაპირობებს  $\alpha$ -სპირალური სეგმენტების მოძრაობის შესაძლებლობა. მათი მოძრაობა სხვადასხვა სახის მექანიზმითაა შესაძლებელი, მათ შორის ფიზიკური ფაქტორებითაც (მექანიკური ან სითბური).

არხების უმეტესობა ხასიათდება *შერჩევითობით*, ანუ *სელექტიურობით*, რაც გულისხმობს, რომ გარკვეული არხი ატარებს მხოლოდ რომელიმე ერთ იონს. ამ პრინციპის საფუძველზე გამოყოფენ  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , და  $\text{Cl}^-$ -ის არხებს. არხის სელექტიურობას განაპირობებს მისი ზომა, ასევე გატარებული იონის ფორმა და ზომა და იონის და არხის შიდა ზედაპირის მუხტი. თუმცა ცოცხალ სისტემაში გვხვდება *არასელექტიური* არხებიც, რომლებსაც შეუძლია რამდენიმე იონის ერთდროული გატარებაც. მაგალითად,  $\text{K}^+$ -ისა და  $\text{Na}^+$ -ის, ან  $\text{K}^+$ -ისა და  $\text{Cl}^-$ -ის იონების. ამის გარდა არსებობს არხები, რომლებიც ატარებს ყველა იონს და ასევე უფრო მსხვილ მოლეკულებსაც.

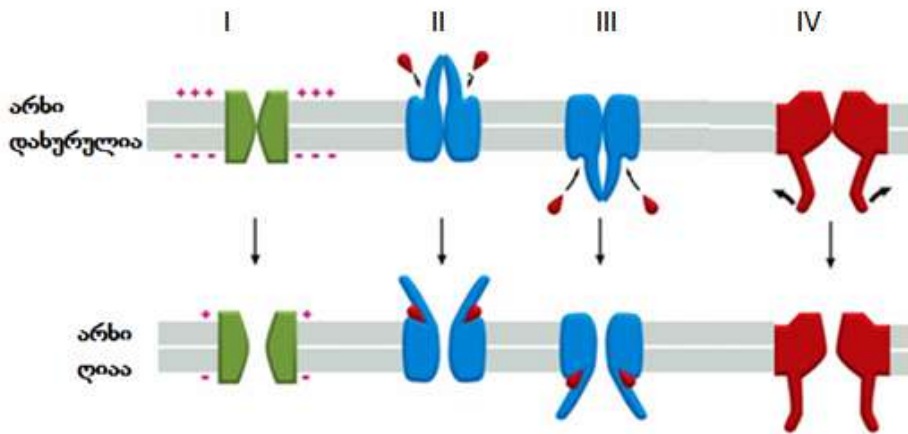
იონური არხისთვის დამახასიათებელია ორი ძირითადი მდგომარეობა – *გაღებული* და *დაკეტილი*. ერთი მდგომარეობიდან მეორეში გადასვლა პრაქტიკულად მყისიერად მიმდინარეობს. არხის მუშაობის თავისებურებას განაპირობებს ის, რომ იგი იხსნება მხოლოდ განსაზღვრული დროით. ჩვეულებრივ, იონური არხი გახსნილია 1 მილისეკუნდის განმავლობაში. ამ პროცესს განაპირობებს იონურ არხში არსებული ე.წ. *ჭიშკარი* – სპეციალური უბანი, რომელსაც შეუძლია კონფორმაციული ცვლილებების განხორციელება და არხში არსებული ფორის გადაკეტვა.

**იონური არხის აქტივაცია.** აღმოჩნდა, რომ ზოგიერთი არხი საკმაოდ ხშირადაა გაღებული. ისინი იხსნება უჯრედის მოსვენებულ მდგომარეობაშიც. ამრიგად, ღია მდგომარეობაში ყოფნის ალბათობა ამ არხებისათვის მაღალია. ზოგიერთი არხი პირიქით, ამ პერიოდში დაკეტილია. ასეთი ტიპის არხების აქტივაცია შესაბამისი გამლიზიანებით ზრდის მათი გაღების ალბათობას. აქტივაციის მექანიზმის მიხედვით, ამჟამად ცნობილი იონური არხები იყოფა ოთხ ძირითად ჯგუფად.

I ჯგუფს მიეკუთვნება ზოგიერთი არხი, რომელიც სპეციფიკურად პასუხობს უჯრედის მემბრანის ფიზიკურ ცვლილებას. ამ ტიპის არხებია ე.წ. *პოტენციალმგრძობიარე არხები*, რომლის მაგალითია ნეირონის მემბრანის  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ -არხები. ისინი პასუხისმგებელია მოქმედების პოტენციალის შექმნაზე და იხსნება მემბრანაზე განსაზღვრული პოტენციალის შექმნის შემთხვევაში (სურ. II.30).

არხებს, რომლებიც აქტივდება ფიზიკური ცვლილებების დროს მიეკუთვნება *მექანომგრძობიარე არხები*. ისინი იხსნება უჯრედზე მექანიკური ზემოქმედების შემთხვევაში (უჯრედის მემბრანის განეღვა ან დეფორმაცია).

სხვა ჯგუფის არხები იხსნება იმ შემთხვევაში, როცა გარკვეული ქიმიური ნივთიერება ააქტივებს არხის მოლეკულაზე არსებულ სპეციალურ დამაკავშირებელ რეცეპტორულ ცენტრებს. მათ *ლიგანდ-დამაკავშირებელი არხები* ეწოდება. არხების ეს ჯგუფი ორ ქვეჯგუფად იყოფა იმის მიხედვით, თუ სად მდებარეობს ეს ცენტრი – უჯრედის შიგნით, თუ უჯრედის გარეთ. უჯრედგარე სიგნალებით გაღებად ლიგანდ-აქტივირებად არხებს *იონოტროპულ რეცეპტორები* ეწოდებათ. ამ ქვეჯგუფში გაერთიანებულია არხები, რომლებიც მგრძობელობას ამჟღავნებს ნეირომედიატორების მიმართ და უშუალოდ მონაწილეობს სინაფსურ სტრუქტურებში მიმდინარე ინფორმაციის გადაცემაში.



**სურათი II.30. იონური არხების აქტივაციის სხვადასხვა მექანიზმი**

*I – პოტენციალ-მგრძობიარე არხი; II – ლიგანდ-მგრძობიარე არხი (უჯრედგარე ლიგანდი); III – ლიგანდ-მგრძობიარე არხი (უჯრედშიდა ლიგანდი); IV – მექანო-მგრძობიარე არხი*

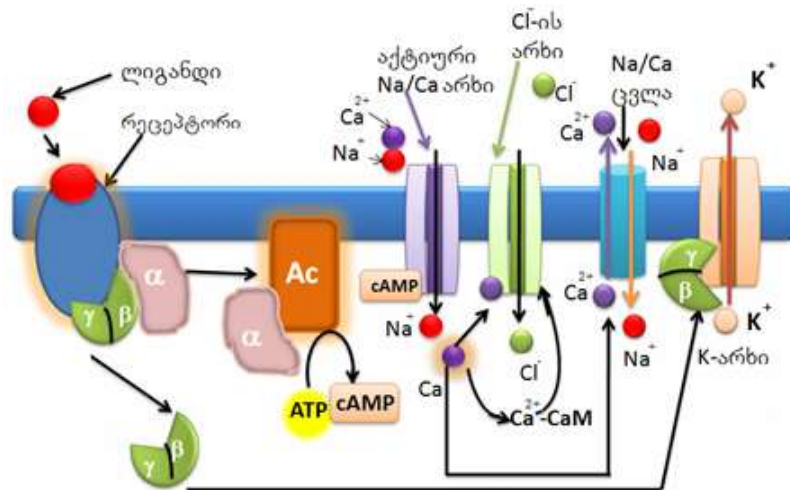
უჯრედის ციტოპლაზმის მხრიდან აქტივირებად ლიგანდ-აქტივირებულ არხებს მიეკუთვნება არხები, რომლებიც მგრძობიარეა უჯრედში სპეციფიკური იონებისა და უჯრედშიდა ლიგანდების კონცენტრაციულ ცვლილებებისადმი. მაგალითად,  $Ca^{2+}$ -ით აქტივირებადი  $K^+$ -ის არხის გააქტივებას იწვევს უჯრედშიდა  $Ca^{2+}$ -იონის კონცენტრაციის ლოკალური ცვლილება. ეს არხები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მოქმედების პოტენციალის დასრულების შემდეგ მემბრანის დეპოლარიზაციისათვის.  $Ca$ -ის იონების გარდა, უჯრედშიდა ლიგანდების ფუნქციას ასრულებს ციკლიური ნუკლეოტიდებიც. მაგალითად cGMP პასუხისმგებელია თვალის ბადურის უჯრედებში Na-არხების გაღებაზე. ამ ტიპის არხებს პრინციპული მნიშვნელობა აქვს მხედველობითი ანალიზატორის ფუნქციონირებისათვის.

აქტივაციის მექანიზმის მიხედვით, არხების წარმოდგენილი კლასიფიკაცია საკმაოდ პირობითია, ვინაიდან ზოგიერთი იონური არხის აქტივირება შესაძლებელია მხოლოდ რამდენიმე აქტივატორის ზემოქმედების შედეგად. მაგალითად,  $Ca^{2+}$ -აქტივირებადი  $K^+$ -არხი მგრძობიარეა ასევე პოტენციალის ცვლილებებისადმი, ხოლო ზოგიერთი პოტენციალ-აქტივირებადი არხი მგრძობელობას ავლენს უჯრედში ლიგანდის გარკვეული კონცენტრაციის არსებობაზეც.

აუცილებელია ცალკე იქნას განხილული იონური არხების არაპირდაპირი აქტივაციის მექანიზმი პლაზმური მემბრანის მეტაბოტროპული რეცეპტორებით. ამ ტიპის რეცეპტორების მოქმედების მექანიზმი დეტალურად იყო ზემოთ აღწერილი (II.3.1). მეტაბოტროპულ რეცეპტორთან ასოცირებული GTP-დამაკავშირებელი ცილის  $\alpha$ -სუბერთეული ააქტივებს ან აინჰიბირებს სხვადასხვა უჯრედშიდა ფერმენტებს, მაგალითად, ფოსფოლიპაზა  $A_2$ -ს (არაქიდონის მჟავის გამოთავისუფლება), ადენილატციკლაზას (cAMP-ის სინთეზი ATP-დან), გუანილატციკლაზას (cGMP-ის წარმოქმნა GTP-დან), ფოსფოლიპაზა C (ფოსფატიდილინოზიტოლის ჰიდროლიზი ინოზიტოლტრიფოსფატად და დიაცილგლიცეროლად). ამ პროცესების პარალელურად, უჯრედში იცვლება მეორადი მესენჯერების –  $Ca^{2+}$ , cAMP, cGMP, IP3-სა და DAG შემცველობა, რასაც მოსდევს შესაბამისი პროტეინკინაზების, კერძოდ, პროტეინკინაზა A-ს, პროტეინკინაზა G-ს,  $Ca^{2+}$ -კალმადულინ-დამოკიდებული პროტეინკინაზასა და ფოსფოლიპიდ-დამოკიდებული პროტეინკინაზა C-ს აქტივაცია, რაც განაპირობებს იონური არხების შემადგენელი ცილების ფოსფორილირებას და, შესაბამისად, მათი გაღების ან დაკეტვის ინიცირებას (სურ. II.31).

ზოგიერთ შემთხვევაში, იონურ არხებზე უშუალოდ ზემოქმედებს G-ცილის  $\beta\gamma$ -დიმერი, რომელიც არხების სუბერთეულებზე პირდაპირი ზემოქმედებით განაპირობებს მათი აქტი-

ვობის სტიმულირებას ან ინჰიბირებას. იონოტროპული რეცეპტორებისაგან განსხვავებით, მეტაბოტროპულ რეცეპტორს შესწევს უნარი კონტაქტი დაამყაროს ათეულობით G-ცილასთან, რომლებიც, თავის მხრივ, ააქტივებს სხვადასხვა ფერმენტს, რაც იწვევს უჯრედული პასუხის მკვეთრ ცვლილებებს. ყოველივე ამას მოსდევს უამრავი იონური არხის აქტივაცია და ხანგრძლივი ფიზიოლოგიური ეფექტი. საყურადღებოა, რომ აქტივაცია და დეაქტივაცია ნიშნავს არხის გახსნის ალბათობის ზრდას ან დაქვეითებას, და არა არხის ღია მდგომარეობაში ყოფნის დროის გაზრდას ან შემცირებას.



სურათი II. 31. იონური არხების არაპირდაპირი აქტივაციის მექანიზმები  
*Ac* – ადენილატციკლაზა;  $Ca^{2+}$  – CaM – კალციუმ-კალმადულინის კომპლექსი

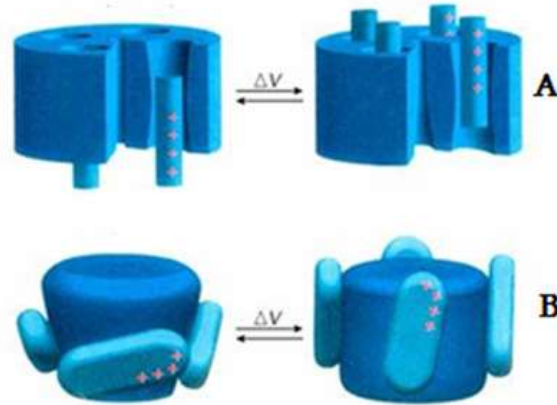
აქტივაციისა და დეაქტივაციის პროცესების გარდა, იონური არხების მოქმედება რეგულირდება ასევე ორი პროცესით: 1. იონური არხი გადადის ისეთ კონფორმაციულ მდგომარეობაში, როცა ჩვეულებრივ გამააქტივირებელ სტიმულს არ შესწევს შესაძლებლობა მოახდინოს არხის გახსნა. პოტენციალ-მგრძნობარე არხებისათვის ასეთ მდგომარეობას *ინაქტივაცია* ეწოდება. ქიმიური სტიმულებისადმი მგრძნობიარე არხებისათვის ამ ტიპის მდგომარეობას ეწოდება *დესენსიტიზაცია* (დესენსიტილიზაცია); 2. არხის მუშაობა შესაძლებელია შეაფერხოს რომელიმე მსხვილმა მოლეკულამ (მაგალითად, რომელიმე ტოქსინმა), რომელიც უკავშირდება არხს და ახდენს ფორის დაცობას. ამ ტიპის მოქმედების მაგალითია ზოგიერთი არხის მოქმედების ბლოკირება მაგნიუმის ან კადმიუმის იონებით. აღნიშნული კათიონები ვერ გადის არხს, მაგრამ უკავშირდება მას ფორის მიდამოებში და ამით აფერხებს სხვა იონების მოძრაობას.

**პოტენციალ-დამოკიდებული არხის მოქმედების საფუძვლები.** ვინაიდან ამ ტიპის არხის გახსნა დაკავშირებულია მოქმედების პოტენციალის შემცირებასთან, არხის გახსნისას აუცილებელია მათ სტრუქტურაში არსებულ ცილის მოლეკულაში დამუხტული სტრუქტურის არსებობა, რომელიც დეპოლარიზაციის შემთხვევაში იცვლის მდგომარეობას. ერთ-ერთ ასეთ სტრუქტურას წარმოადგენს ტრანსმემბრანული S4-სპირალური სეგმენტი, რომელიც განჭოლავს მემბრანას და, ამავე დროს, შეიცავს დადებითად დამუხტული ამინომჟავების ნაშთებს (ლიზინი და არგინინი). ითვლება, რომ ეს სეგმენტი ასრულებს პოტენციალ-მგრძნობიარე ელემენტის ფუნქციას, რომელიც აკავშირებს მემბრანულ პოტენციალს ჭიმკრულ მექანიზმთან (სურ. II.32).

არხის აქტივაციის ტრადიციული მოდელის მიხედვით, მემბრანის დეპოლარიზაცია იწვევს დადებითი მუხტების გადაადგილებას უჯრედგარე არესაკენ, რის გამოც S4-სეგმენტი ასევე გადაადგილდება ამავე მიმართულებით. S4-ის გადაადგილებას მოსდევს ცილოვანი მოლეკულის კონფორმაციის ცვლილება და, შესაბამისად, არხის გახსნა. მოსვენების მდგომარეობაში უჯრედშიდა უარყოფითი მუხტი იზიდავს სეგმენტს ციტოპლაზმის მხარეს. არხის



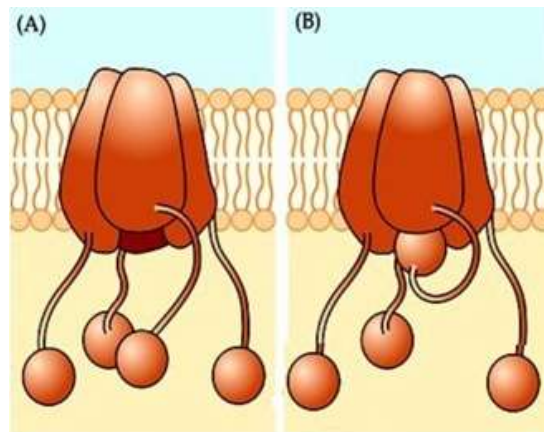
სტრუქტურისა და მოქმედების მექანიზმების თანამედროვე მეთოდებით შესწავლის შემდგომ შეიცვალა ტრადიციული წარმოდგენა არხის მუშაობის შესახებ. ახალი მოდელის მიხედვით, პოტენციალ-მგრძობიარე S4-სეგმენტი განთავსებულია  $\alpha$ -სუბერთეულის გარე ზედაპირზე და ქმნის ე.წ. „ნიჩაბს“. მოსვენებულ მდგომარეობაში „ნიჩაბები“ მემბრანის სიახლოვესაა, რის გამოც არხი კონუსისებური ფორმისაა. მემბრანის დეპოლარიზაციის შემთხვევაში S4-სეგმენტი გადაადგილდება და იკავებს ვერტიკალურ მდგომარეობას, რასაც თან სდევს მუხტების გადაადგილებაც. ამის გამო  $\alpha$ -სუბერთეული იღებს ცილინდრულ ფორმას და არხი იხსნება.



**სურათი II.32. იონური არხის აქტივაციის მექანიზმი**

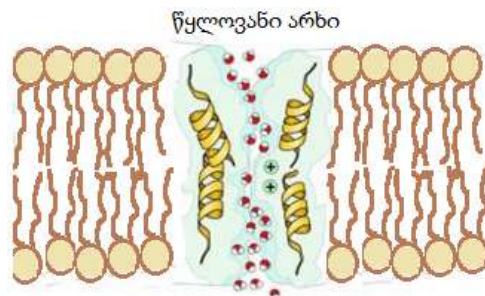
*ტრადიციული სქემის მიხედვით (A) არხის ყოველი სუბერთეულის მეოთხე სპირალი დამუხტულია დადებითად (პოტენციალის სენსორი) და მოძრაობს არხის შიგნით მემბრანის გარე ზედაპირისკენ ისე, რომ ტეტრამერი არ იცვლის ფორმას. ახალი მოდელის მიხედვით (B) მუხტის გადატანა ხდება ე.წ. „ნიჩაბებით“, რომლებიც მოძრაობს ტეტრამერის გარე ზედაპირზე ისე, რომ ცვლის მის ფორმას (Jiangisa და სხვათა მიხედვით, 2003).*

იონური არხების სწრაფი ინაქტივაციის (N-ინაქტივაცია) ასახსნელად მოწოდებული იქნა ე.წ. „ბურთი და ჯაჭვი“-ის მოდელი, რომლის მიხედვით უჯრედშიდა მახლოკირებელი ნაწილი – „ბურთი“, რომელიც ციტოპლაზმის მხრიდან არხთან დაკავშირებულია ცილოვანი მოლეკულების ჯაჭვით, შედის არხის უბეში და ბლოკირებას უკეთებს იონების მოძრაობას არხში (სურ. II.33).



**სურათი II. 33. იონური არხის სწრაფი ინაქტივაცია**  
(Nicholls et al., 2003-ის მიხედვით).

**აკვაპორინები – მემბრანული არაიონური წყლოვანი არხები.** უჯრედის მემბრანაში იონური არხების გარდა, გვხვდება ასევე არაიონური არხებიც. მაგალითად აკვაპორინები – სპეციალური არხები, რომლებიც ატარებს წყლის მოლეკულებს. აკვაპორინები წარმოადგენს მემბრანულ არხებს, თუმცა ფორმალურად, არ შეიძლება, რომ მათ იონური არხები ეწოდოს.



სურათი II. 34. აკვაპორინი

სტრუქტურულად არხის შემადგენელი ცილა – აკვაპორინი წარმოადგენს ცილინდრულ არხს, რომლის გასწვრივ მოძრაობს მხოლოდ წყლის მოლეკულა (სურ. II.34). მისი შემადგენელი ამინომჟავები ისეა განლაგებული, რომ მათგან შემნილი ელექტრო-სტატიკური ველი არხის ცენტრში მიმართულია სანინაალმდეგო მიმართულებით. ამის გამო, არხში მოძრავი წყლის მოლეკულა იწყებს ტრიალს ისეთი მიმართულებით, რომ არხის ზედა და ქვედა ნაწილში მათი დიპოლური მომენტები ურთიერთსაპირისპირო მიმართულებითაა.

მოლეკულების ამ ტიპის ორიენტირების შეცვლა ხელს უშლის აკვაპორინში სხვა იონების შეღწევას. ამავე დროს, აკვაპორინისათვის დამახასიათებელია გამტარებლობის ძალიან მაღალი ხარისხი, კერძოდ ერთი წამის განმავლობაში იგი ატარებს ერთ მილიარდამდე წყლის მოლეკულას. ამჟამად როგორც მცენარეულ, ასევე ცხოველურ ორგანიზმში ცნობილია წყლოვანი არხების 200-მდე სახეობა, მათ შორის ადამიანში – 11. აკვაპორინების დახმარებით უჯრედები არა მარტო არეგულირებს მოცულობასა და შინაგან წნევას, არამედ ასრულებს ისეთ მნიშვნელოვან ფუნქციასაც, როგორცაა წყლის შეწოვა ცხოველური ორგანიზმების თირკმელებითა და მცენარეების ფესვის ბუსუსებით. აკვაპორინები განსაკუთრებულ როლს თამაშობს თირკმლის ნორმალური ფუნქციონირების პროცესში. აღმოჩნდა, რომ თირკმლის ნეფრონებში მიმდინარე რეაბსორბციის პროცესი ხორციელდება აკვაპორინებით. ამ პროცესში ჩართულია აკვაპორინების 7 იზოფორმა, რომლებიც ნეფრონისა და შემკრები მილაკების სხვადასხვა უბნებშია განლაგებული. აკვაპორინების დაბალი შემცველობა და, შესაბამისად, პოლიურია (შარდის ქარბი ექსკრეცია) აღინიშნება უშაქრო დიაბეტის, ჰიპოკალიემიისა და ჰიპერკალციემიის დროს. ხშირ შემთხვევაში, უშაქრო დიაბეტი გამოწვეულია ვაზოპრესინზე თირკმლის რეაგირების უუნარობით. სავარაუდოდ, ეს ეფექტი იწვევს აკვაპორინების შემცირებულ ექსპრესიას. უშაქრო დიაბეტის სხვა შემთხვევაში დეფექტი აღინიშნება აკვაპორინის მასინთეზირებელ გენში. გულის შეგუბებითი უკმარისობის, ღვიძლის ციროზისა და ორსულობის დროს თირკმელში აკვაპორინების რაოდენობა იზრდება, რაც ზრდის უჯრედგარე სითხის მოცულობას.

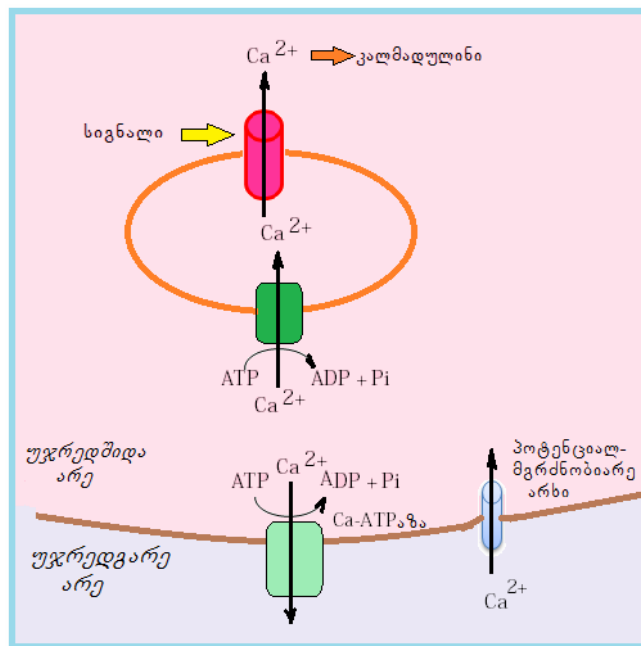
### II.3. 7. კალციუმის იონი, როგორც უჯრედშიდა მესენჯერი

უჯრედის სასიცოცხლო ფუნქციებისა და რიგი ფიზიოლოგიური პროცესების შესრულებაში განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს ციტოპლაზმაში თავისუფალი კალციუმის იონის ( $Ca^{2+}$ ) კონცენტრაციას. კონცენტრაციის მომატების ან დაკლების შემთხვევაში ირღვევა უჯრედის ნორმალური ფუნქციონირება და იწყება მთელი რიგი პათოლოგიური პროცესები. ეს მოვლენა დამახასიათებელია როგორც აგზნებადი, ასევე არააგზნებადი უჯრედებისათვის.

ამრიგად, უჯრედში  $\text{Ca}^{2+}$ -ის კონცენტრაციის ცვლილებას შიდაუჯრედული მესენჯერული ფუნქცია აკისრია. კალციუმის იონი მონაწილეობს იღებს ისეთი პროცესების წარმართვაში, როგორცაა შეკუმშვა, ჰორმონებისა და ნეიროტრანსმიტერების სეკრეცია, უჯრედის გაყოფა, გენების ექსპრესიის რეგულირება და სხვ. უჯრედი სხვადასხვა ჰორმონებისა და ნეიროტრანსმიტერების მოქმედებაზე სწორედ  $\text{Ca}^{2+}$ -ის რაოდენობის სწრაფი და ხანმოკლე ცვლილებით პასუხობს. აღსანიშნავია, რომ მესენჯერულ ფუნქციას  $\text{Ca}^{2+}$  ძალზე მცირე და მკაცრად კონტროლირებადი კონცენტრაციის პირობებში ახორციელებს და ეს მექანიზმი საკმაოდ რთულია. თავისუფალი კალციუმის კონცენტრაცია უმეტეს უჯრედებში  $10^{-7}\text{M}$ -ის ტოლია. ციტოზოლში  $\text{Ca}^{2+}$ -ის რაოდენობის მატება  $10^{-6}$ -მდე ააქტიურებს მის მიერ რეგულირებად პროცესებს.

ეუკარიოტული უჯრედები შეიცავს სპეციალიზირებულ სისტემებს, რომლებიც არეგულირებს ამ იონის კონცენტრაციას უჯრედში. ეს სისტემები უჯრედის პლაზმურ მემბრანაზე, მიტოქონდრიაზე და ენდოპლაზმურ ბადეზეა წარმოდგენილი. ესენია  $\text{Ca}^{2+}$ -არხები,  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-აზა და  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ცვლა (სურ. II.35).

$\text{Ca}^{2+}$ -ის შესვლა უჯრედში კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით მიიღწევა  $\text{Ca}^{2+}$ -არხების, ხოლო უჯრედიდან გამოსვლა  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-აზასა და  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ცვლის დახმარებით. უჯრედშიდა  $\text{Ca}^{2+}$ -ის კონცენტრაციის დონეს განაპირობებს ასევე მიტოქონდრიალური და ენდოპლაზმური კალციუმ-მატრანსპორტირებელი სისტემები ( $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-აზა და  $\text{Ca}^{2+}$ -არხები).



სურათი II.35. უჯრედში არსებული  $\text{Ca}^{2+}$ -ტრანსპორტირების სისტემები

უჯრედში  $\text{Ca}^{2+}$ -ის კონცენტრაციის მატების საპასუხოდ იწყება ისეთი პროცესები, როგორცაა ნეირომედიატორების გამოთავისუფლება, გლიკოგენის დაშლა ადრენალინის ზემოქმედებით კუნთოვან უჯრედებში, კუნთოვანი ბოჭკოების შეკუმშვადი აქტივობის მატება, აპოპტოზი და სხვა მნიშვნელოვანი პროცესები. ამ პროცესების დარღვევა მთელი რიგი პათოლოგიის (გულის უკმარისობა, ჰიპერტონია და სხვ.) მიზეზი ხდება. თუმცა ამ იონის ხანმოკლე მატება აუცილებელია Ca-დამოკიდებული ფერმენტების აქტივობის რეგულირებისათვის ისეთი ფაქტორების საპასუხოდ, როგორცაა ჰორმონები, ნეირომედიატორები, ანტიგენები და ზრდის ფაქტორები.

### II.3.8. კალციუმის არხები

ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მემბრანულ სტრუქტურას, რომელიც აკონტროლებს  $Ca^{2+}$ -ის ნაკადს მემბრანის გავლით, წარმოადგენს  $Ca^{2+}$ -არხები. აქტივაციისას არხები მყისიერად წარმოქმნიან იონ-სელექტიურ ფორებს, რისი საშუალებითაც  $Ca^{2+}$ -იონები აღწევენ ციტოპლაზმაში კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით. რეგულატორული მექანიზმის გათვალისწინებით ცნობილია კალციუმის არხების სამი ძირითადი ჯგუფი – პოტენციალ-მგრძნობიარე (*voltage-operated channels – VOC*), რეცეპტორ-რეგულირებადი (*receptor-operated channels-ROC*) და რეტიკულური კალციუმის დეპოების არხები (*store-operated channels-SOC*).

**პოტენციალ-მგრძნობიარე კალციუმის არხები (VOC).** ამ ტიპის  $Ca^{2+}$ -ის არხებისათვის დამახასიათებელია ის, რომ მოსვენების პოტენციალის შემთხვევაში (-70-80mV) ისინი არააქტიურ მდგომარეობაშია და მათი გააქტივება იწყება მემბრანის დეპოლარიზაციისას. ამ ტიპის არხები, ძირითადად, ლოკალიზებულია იმ უჯრედების პლაზმურ მემბრანაზე, სადაც კალციუმი ჩართულია სეკრეციის პროცესში, მაგალითად, აგზნებად და ენდოკრინულ უჯრედებში. ფარმაკოლოგიური ნივთიერებებისა და მემბრანული პოტენციალისადმი მგრძნობელობის მიხედვით განასხვავებენ VOC-ის რამდენიმე ტიპს. ესენია L-, T-, N-და P-ტიპები.

L-ტიპის არხი (long-lasting channel) აქტივირებულ მდგომარეობას ინარჩუნებს საკმაოდ ხანგრძლივი დროის მანძილზე. მათი თანმიმდევრული გახსნა უზრუნველყოფს კალციუმის იონის ხანგრძლივ ნაკადს მემბრანის გავლით უჯრედში. ამ ტიპის არხების დამახასიათებელი თვისებაა, მათი მგრძნობელობა დიჰიდროპირიდინისა და სხვა კალციუმის ანტაგონისტებისადმი. პოტენციალ-მგრძნობიარე არხის ზოგადი სტრუქტურა მოცემულია სურათზე II.36, საიდანაც ჩანს, რომ არხი შედგება 5 სუბერთეულისაგან. ესენია  $\alpha 1$  (175 კდ),  $\alpha 2$  (143 კდ),  $\beta$  (54 კდ),  $\gamma$  (30 კდ) და  $\delta$  (27 კდ), რომლებიც ერთმანეთთან არაკოვალენტურად არიან დაკავშირებული. არხის შენებაში მონაწილეობს -S-S- ხიდაკი, რომელიც ერთმანეთთან აკავშირებს  $\alpha 2$  და  $\delta$  სუბერთეულებს. გამტარ არხს ქმნის  $\alpha 1$ -სუბერთეული, აქვეა პოტენციალის სენსორი და უბანი, რომელიც იკავშირებს დიჰიდროპირიდინს. სწორედ  $\alpha 1$ -სუბერთეული წარმოადგენს არხის ძირითად ფუნქციურ ერთეულს და შედგება ოთხი განმეორებადი უბნისაგან. თითოეული უბანი ექვსი ტრანსმემბრანული სეგმენტისგანაა აშენებული.

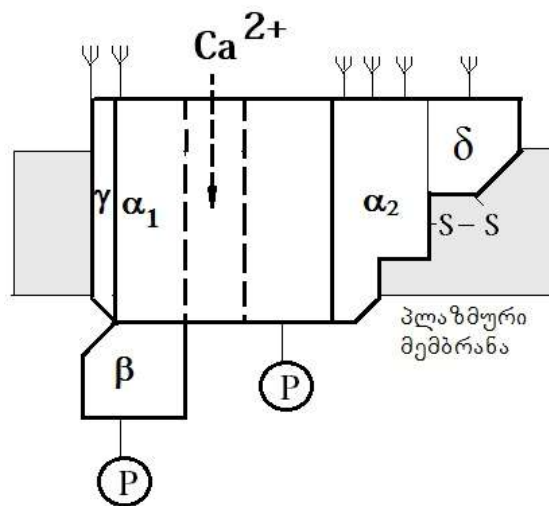
ცხრილი II. 3.

არხის ტიპი	აქტივაციის ზღურბლი, mV	გავრცელება
L (ხანგრძლივი, ნელი მოქმედების)	-10	ჩონჩხის, გლუვი და გულის კუნთის უჯრედები, ენდოკრინული უჯრედები, ზოგიერთი ნეირონი
T (სწრაფი მოქმედების)	-70 - -60	გულის კუნთის უჯრედები, ენდოკრინული უჯრედები, ნეირონები
N (ნეირონული)	-40 - -30	მხოლოდ ნეირონებში
P/Q (პურკინიე)		მხოლოდ ნეირონებში

T-ტიპის არხები (transient channel), L-ტიპის არხებისაგან განსხვავებით, იხსნება შედარებით უარყოფითი პოტენციალის შემთხვევაში და სწრაფად ინაქტივირდება. მათი გახსნისათ-

ვის ასევე აუცილებელია მემბრანის ხანმოკლე ჰიპერპოლარიზაცია. ამ ტიპის არხებით ადგილი აქვს იონის სწრაფ შესვლას უჯრედში. არხების ეს ორივე ტიპი განაპირობებს  $Ca^{2+}$ -ის შესვლასა და მის ტრანსპორტს გულის კუნთის უჯრედებში.

ნეირონებში აღმოჩენილია  $Ca^{2+}$ -ის არხების განსხვავებული N-ტიპი (neuron channel). N-არხები აქტივირდებიან მემბრანული პოტენციალის მაღალი უარყოფითი მნიშვნელობის მდგომარეობიდან ძლიერ დეპოლარიზაციაზე გადასვლის პირობებში და არეგულირებენ ნეირომედიატორების სეკრეციას. პრესინაფსურ მემბრანის დაბოლოებაზე არსებული ამ ტიპის არხების ინჰიბიტორია ნორადრენალინი.



სურათი II.36. პოტენციალ-მგრძნობიარე (VOC) არხის სქემატური გამოსახულება

P/Q-ტიპის არხები თავდაპირველად აღმოჩენილი იქნა პურკინიეს ნეირონებში და იგი ნახია ასევე გრანულარულ უჯრედებსა და კალმარის გიგანტურ აქსონში. სავარაუდოდ, ეს არხები ასევე არეგულირებს ნეირომედიატორების სეკრეციას.

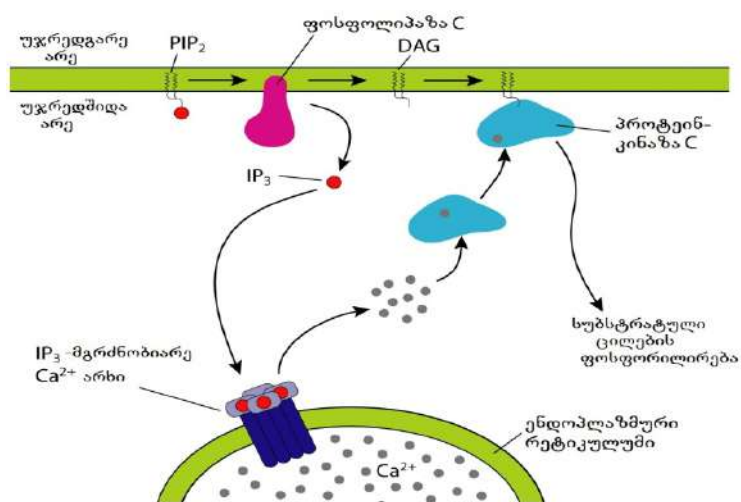
**რეცეპტორ-რეგულირებადი (ლიგანდ-მგრძნობიარე) კალციუმის არხები (ROC).** ამ ჯგუფში გაერთიანებულია არხები, სადაც რეცეპტორი ან თვითონ ასრულებს არხის ფუნქციას, ან ურთიერთქმედებს არხის სტრუქტურასთან. ამ ტიპის არხის მაგალითია ნიკოტინური ქოლინორეცეპტორი, რომელიც წარმოადგენს არასელექტიურ იონურ არხს. არხი განვლავდა  $Ca^{2+}$ -ისადმი, თუმცა ფიზიოლოგიურ პირობებში ის ძირითადად ახდენს  $Na^+$ -ისა და  $K^+$ -ის ტრანსპორტირებას. ამავე ტიპს მიეკუთვნება ასევე  $Ca^{2+}$  არხები, რომლებიც აქტივირდება გლუტამინის მჟავითა (NMDA-რეცეპტორი) და ადენინური ნუკლეოტიდებით (P2-პურინორეცეპტორები).

ამ ტიპის არხები, თავის მხრივ, იყოფა ორ ქვეჯგუფად. I ქვეჯგუფს წარმოადგენს არხები, რომელთა ლიგანდია პირველადი მესენჯერი, მაგალითად გლუტამინის მჟავა (NMDA- და AMPA-რეცეპტორი). II ქვეჯგუფს ქმნის არხები, რომლებიც აქტივირდებიან და იხსნებიან მეორადი მესენჯერით (second messenger-operated channels-SMOC), მაგალითად, cGMP cAMP და IP3. II ქვეჯგუფში გაერთიანებულია არხები, რომლებიც წარმოადგენილია  $Ca^{2+}$ -ის უჯრედშიდა საცავებში (მიტოქონდრიები, ენდოპლაზმური ბადე) და იხსნებიან მეორადი მესენჯერის IP3-ის დახმარებით.

ამ დეპოების ერთ-ერთ ფუნქციას წარმოადგენს მათში  $Ca^{2+}$ -ის იონის აკუმულირება და საჭიროების შემთხვევაში ამ საცავებიდან იონის გამოთავისუფლება. ციტოზოლში  $Ca^{2+}$ -ის გამოთავისუფლება ხორციელდება ლიგანდ-მგრძნობიარე  $Ca^{2+}$ -არხით, რომლებიც, ძირითა-

დად, ენდოპლაზმურ/სარკოპლაზმურ რეტიკულუმშია ლოკალიზებული. ამ არხების გახსნა ხდება იმ სიგნალების ზეგავლენით, რომლებიც უჯრედის ზედაპირზე სხვადასხვა რეცეპტორის მიერაა გენერირებული. პირველი ტიპის არხი საკმაოდ გავრცელებული არხია და იგი მგრძნობელობას ამჟღავნებს ინოზიტრიფოსფატის ( $IP_3$ ) მიმართ. მას *ინოზიტრიფოსფატიური რეცეპტორი*, ანუ  *$IP_3$ -დამოკიდებული არხი* ეწოდება (სურ. II.37).

როდესაც ფოსფოლიპაზა C რომელიმე ჰორმონის ან ნეიროტრანსმიტერის მოქმედებით გააქტიურდება, იგი იწყებს მემბრანული ფოსფოლიპიდის – ფოსფატიდილინოზიტოლის დაშლას და, შესაბამისად, ინოზიტრიფოსფატის წარმოქმნას. მეორე ტიპის ლიგანდ-დამოკიდებული  $Ca^{2+}$ -ის არხები გვხვდება ჩონჩხისა და გულის კუნთის უჯრედებში და მათ *რიანოდინის რეცეპტორი*, ანუ *რიანოდინ-დამოკიდებულ  $Ca^{2+}$ -ის არხს* უწოდებენ, რაც განპირობებულია მასთან მცენარეული წარმოშობის ნაერთის – რიანოდინის დაკავშირების უნარით. გულის კუნთში რიანოდინ-მგრძნობიარე არხები პლაზმური მემბრანის არხებით შემოსული იონებით იხსნება და ამ მოვლენას  *$Ca^{2+}$ -ით გამონვეული  $Ca^{2+}$ -ის გამოთავისუფლება* ეწოდება. მისგან განსხვავებით, ჩონჩხის კუნთში არსებული რიანოდინის რეცეპტორი იხსნება ვოლტაჟ-მგრძნობიარე  $Ca^{2+}$ -ის არხებთან ცილა-ცილოვანი ურთიერთქმედებით.

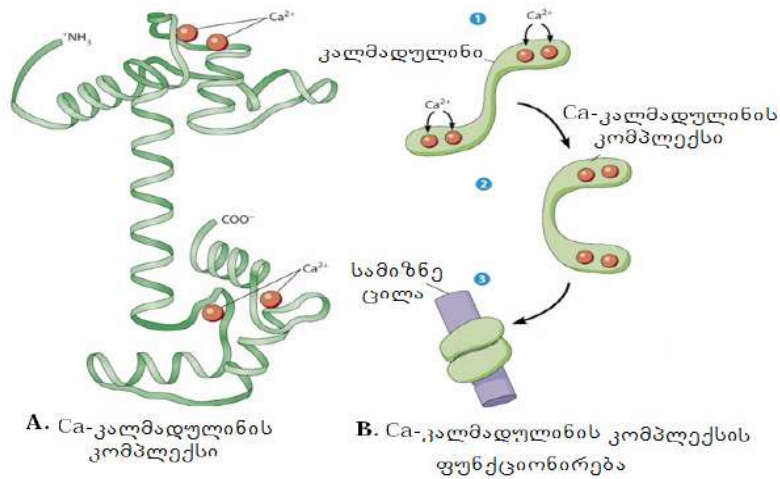


სურათი II.37.  $IP_3$ -დამოკიდებული კალციუმის არხის მოქმედება

უკუმიმართულებით  $Ca^{2+}$ -ის გამოდევნა უჯრედიდან მიმდინარეობს  $Ca^{2+}$ -ATP-აზას მეშვეობით, ან  $Na^+/Ca^{2+}$  გაცვლითი სისტემით. პლაზმური მემბრანის  $Ca^{2+}$ -ATP-აზას გარდა, ცნობილია, ასევე, ენდოპლაზმური ბადისა და მიტოქონდრიული მემბრანის  $Ca^{2+}$ -ATP-აზებიც, რომლებიც ახორციელებს  $Ca^{2+}$ -ის იონების კონცენტრირებას  $Ca^{2+}$ -საცავებში.

აღმოჩნდა, რომ Ca-ის იონი მესენჯერულ ფუნქციას სპეციალურ ცილებთან ურთიერთქმედების შედეგად იძენს. ამ ცილებს  *$Ca^{2+}$ -მარეგულირებელი ცილები* ეწოდება. ასეთ ცილებს მიეკუთვნება ყველა ის ცილა, რომლის აქტივობა დამოკიდებულია თავისუფალი  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციაზე. ეს ცილებია: *კალმადულინი*, *ცილა-S100*, *α-აქტინი*, *კალპაინი*. ამ ცილებიდან განსაკუთრებით საინტერესოა კალმადულინი.

კალმადულინი ერთი პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან შემდგარი ცილაა და აქვს სპეციფიკური სტრუქტურა. კერძოდ, მის მოლეკულაში შეინიშნება 4 *სპირალი-მარყუყვი-სპირალის* მქონე უბანი. სწორედ მარყუყვებთან ხდება  $Ca^{2+}$ -ის დაკავშირება (სურ. II.38).



სურათი II. 38. ცილა კალმადულინი და მისი მოქმედების მექანიზმი

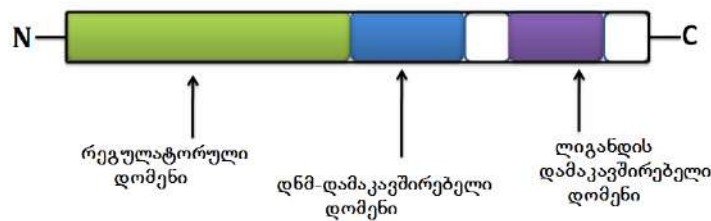
$Ca^{2+}$ -თან დაკავშირების შედეგად იცვლება კალმადულინის სტრუქტურა, რასაც მოსდევს მისი ურთიერთქმედება სხვადასხვა სასიგნალო მოლეკულასთან, მათ შორისაა სერინ-ტრეონინ-დამოკიდებული პროტეინაზები, ფოსფატაზები და NO-სინთაზები. ეს პროცესი წარმოადგენს იმ ძირითად მექანიზმს, რომლითაც მომატებული  $Ca^{2+}$  ცვლის უჯრედის პასუხს. კალმადულინი შედის მრავალ ცილასთან კომპლექსში და სწორედ კალციუმ-კალმადულინის კომპლექსები ააქტივებს ამ ცილებს. ცილების ამ ჯგუფიდან აღსანიშნავია *Ca<sup>2+</sup>-კალმადულინ-დამოკიდებული პროტეინკინაზები*. განასხვავებენ  $Ca^{2+}$ -კალმადულინ-დამოკიდებული პროტეინკინაზების 4 ტიპს: I, II, III და IV. მათგან ყველაზე გავრცელებულია II ტიპი. ამ ტიპის პროტეინკინაზა განსაკუთრებით მაღალი აქტივობით გვხვდება თავის ტვინში. მისთვის დამახასიათებელია აუტოფოსფორილირება, რის შემდეგაც მისი აქტივობა აღარ არის დამოკიდებული Ca-ის იონებზე. ფერმენტს შეუძლია მოახდინოს ნეირომედიატორის გამოთავისუფლების პროცესში მონაწილე ცილების (სინაფსინი I, მიკრომილაკებთან ასოცირებული ცილა და სხვ.) ფოსფორილირება.

ზოგიერთი ფარმაკოლოგიური პრეპარატის ეფექტი დამოკიდებულია კალმადულინთან ურთიერთქმედებაზე. ამ ურთიერთქმედების შედეგად იბლოკება კალმადულინისა და  $Ca^{2+}$ -ის დაკავშირება, შესაბამისად, სამიზნე ცილების ფოსფორილირება. ასეთი პრეპარატებია: კუნთის რელაქსანტები, ანტიდეპრესანტები და ზოგიერთი ანესთეტიკი. კალმადულინის მსგავსი სტრუქტურისაა ისეთი სპეციფიკური ცილები, როგორცაა ტროპონინი-C, ცილა-S100,  $\alpha$ -აქტინი და მრავალი სხვა სტრუქტურული და ფერმენტული ქტივობის მქონე ცილები. მაგალითად, ტროპონინი-C გვხვდება მხოლოდ გულისა და ჩონჩხის კუნთებში და მიოზინთან ერთად ჩართულია კუნთის ფიბრილების შეკუმშვის პროცესში, ცილა-S100 წარმოადგენს ნეიროსპეციფიკურ ცილას და მონაწილეობას იღებს დასწავლისა და მეხსიერების პროცესში.

### II.3.9. უჯრედშიდა რეცეპტორები

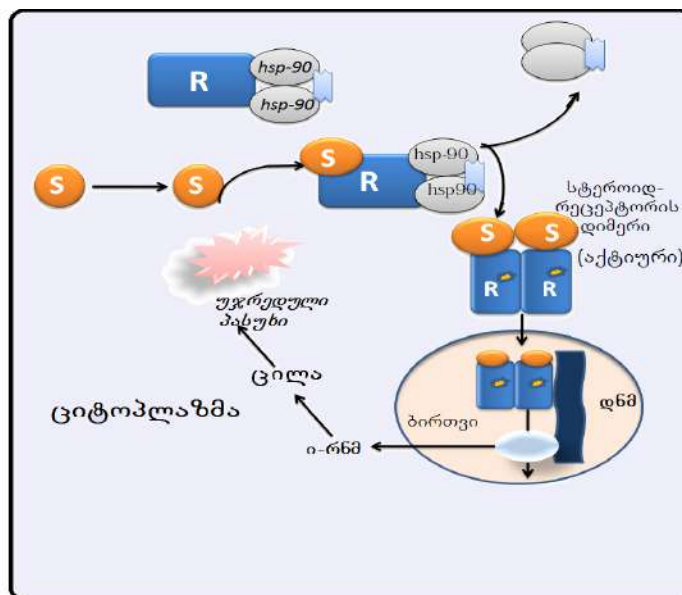
ცხიმში ხსნადი ბიოლოგიურად აქტიური ლიგანდები, რომლებსაც შეუძლიათ გადალახონ პლაზმური მემბრანა, თავის მოქმედებას ახორციელებენ უჯრედშიდა ცილების გარკვეული ჯგუფის, ე.წ. *სტეროიდების რეცეპტორების* მეშვეობით. სტეროიდების რეცეპტორებს მიეკუთვნება გლუკოკორტიკოიდების, მინერალოკორტიკოიდების, სასქესო ჰორმონების, თიროიდული ჰორმონების და ვიტამინი D-ს რეცეპტორები. ვინაიდან, უჯრედშიდა რეცეპტორების აქტივაციას შესაბამისი ლიგანდებით თან სდევს სამიზნე უჯრედებში გარკვეული გენე-

ბის ტრანსკრიფციის გაძლიერება, ამიტომ მათ ლიგანდ-დამოკიდებულ ტრანსკრიფციის ფაქტორებსაც უწოდებენ. ამ ტიპის რეცეპტორები ერთი პოლიპეპტიდური ჯაჭვითაა წარმოდგენილი, სადაც სამი ფუნქციური დომენი აღინიშნება. ესენია რეცეპტორის N-ბოლო უბანი, რომელიც რეგულატორული ფუნქციის მატარებელია და შესაბამისი ლიგანდის არარსებობისას დაკავშირებულია სპეციფიკურ ცილებთან, რომელთაც სითბური შოკის ცილები – hsp 90 ეწოდება (ინგ. 90 kDa heat-shock protein); რეცეპტორის დომენი, რომელიც დნმ-ს უკავშირდება, განთავსებულია ცილის შუა ნაწილში და შეიცავს უბანს, რომელიც ყველა დნმ-დამაკავშირებელი ცილებისათვის საერთოა და მას "zinc finger" ეწოდება; ლიგანდდამაკავშირებელი დომენი, რომელიც რეცეპტორის ბოლოზეა განთავსებული. ლიგანდის დაკავშირების შედეგად hsp 90-ცილა თავისუფლდება რეცეპტორიდან, რაც ხსნის რეცეპტორის დნმ-დამაკავშირებელ და ტრანსკრიფციის გამააქტივებელ დომენებს (სურ. II.39).



სურათი II.39. უჯრედშიდა რეცეპტორის სტრუქტურა

ვინაიდან ამ კლასის ლიგანდების მოქმედებას თან სდევს ტრანსკრიფციის, ტრანსლაციისა და ცილის სინთეზის ინტენსივობის გაზრდა, შესაბამისად უჯრედული პასუხი საკმაოდ ნელია და ხშირად რამდენიმე საათს შეადგენს. ითვლებოდა, რომ თავისუფალი რეცეპტორები ლოკალიზებულია ციტოზოლში და ბირთვში ხვდება მხოლოდ ჰორმონთან დაკავშირების შემდგომ. თუმცა, დღეისათვის დადგენილია, რომ თავისუფალი სტეროიდების რეცეპტორების უმეტესობა, ძირითადად, ბირთვშია განთავსებული. გამონაკლისს წარმოადგენს გლუკოკორტიკოიდების რეცეპტორები, რომლებიც თავისუფალ მდგომარეობაში ციტოპლაზმაში გვხვდება.



სურათი II.40. სტეროიდული ჰორმონის მოქმედების მექანიზმი სამიზნე უჯრედზე  
S - სტეროიდული ჰორმონი



ლიპოფილური ჰორმონების ყველა რეცეპტორისათვის დამახასიათებელია ერთი ძირითადი თავისებურება – ჰორმონთან ურთიერთქმედებამდე ისინი არააქტიურ, ცილა *hsp90*-თანაა დაკავშირებულ მდგომარეობაშია. ჰორმონთან დაკავშირება ათავისუფლებს რეცეპტორს *hsp90*-სგან და ააქტივებს. რეცეპტორის გააქტივება გულისხმობს მათ დიმერიზაციას. ამ ფორმით გაააქტივებული ციტოპლაზმური და ბირთვული რეცეპტორები გადაადგილდება დნმ-საკენ, სადაც ურთიერთქმედებს დნმ-ის ჰორმონ-მგრძნობიარე ელემენტთან (*hormone response elements, HREs*) და ქმნის მასთან კომპლექსს. ამ ფორმით, ჰორმონ-რეცეპტორული კომპლექსი იძენს შესაძლებლობას, არეგულიროს გენების ტრანსკრიფციის პროცესი (სურ. II. 40).

ამრიგად, მოვლენები, რომელთა მიზეზია სტეროიდული ან თიროიდული ჰორმონების ზემოქმედება სამიზნე უჯრედებზე, მიმდინარეობს შემდეგი თანამიმდევრობით:

- დიფუზიით ჰორმონის შესვლა უჯრედში;
- ჰორმონ-რეცეპტორის კომპლექსის ფორმირება;
- დისოციაცია სითბური შოკის ცილებიდან და რეცეპტორის დიმერიზაცია;
- დიმერის დნმ-საკენ გადაადგილება;
- ჰორმონ-მგრძნობიარე ელემენტთან დაკავშირება;
- ტრანსკრიფციული კომპლექსების წარმოქმნა;
- სპეციფიკური ი-რნმ-ის სინთეზი;
- ი-რნმ-ით კოდირებული ცილების სინთეზი.

### II.3.10. რეცეპტორების მოქმედების აცილების გზები

უჯრედს აქვს სხვადასხვა მექანიზმი იმისათვის, რათა შეწყვიტოს ან შეასუსტოს პასუხი სასიგნალო მოლეკულაზე. ამ მექანიზმების ამოქმედებით უჯრედი უბრუნდება საწყის, პრესტიმულაციურ მდგომარეობას და ამით თავს იცავს კონკრეტული რეცეპტორის მიერ კონტროლირებადი ფუნქციის ქარბი ან არასწორი გააქტივებისაგან. ეს მექანიზმებია:

- უჯრედგარე არეში სასიგნალო მოლეკულების – პირველადი მესენჯერების რაოდენობის შემცირება;
- სასიგნალო მოლეკულების მიერ დაკავებული რეცეპტორების ინტერნალიზაცია და დეგრადაცია;
- რეცეპტორის სწრაფი დეგრადაცია, რის შემდეგაც იგი აღარაა ხელმისაწვდომი სასიგნალო მოლეკულისათვის.

უმარტივესი გზა სასიგნალო მოლეკულის რაოდენობრივი შემცირებაა. ამ მექანიზმის სისწრაფეს განსაზღვრავს სეკრეტირებული სასიგნალო მოლეკულის სტაბილურობა და ასევე ის, თუ რა მანძილია სასიგნალო მოლეკულის მასეკრეტირებელ უჯრედსა და სამიზნე უჯრედს შორის. ვინაიდან ჰორმონები უჯრედგარე არის დიდ მოცულობაში სეკრეტირდება, ძალიან ძნელია სიგნალის მყისიერი შეწყვეტა მისი კონცენტრაციის შემცირებით. ჰორმონისგან განსხვავებით, ნეირომედიატორი, რომელიც სინაფსური გადაცემის მექანიზმში მონაწილეობს და ძალზე მცირე მანძილზე გადაადგილდება, სწრაფად განიცდის სხვადასხვა მექანიზმით ინაქტივირებას (უკუშთანთქმა, ინაქტივირების ფერმენტული მექანიზმი). უჯრედის მიერ სიგნალის ტრანსდუქციის შეწყვეტა ან შესუსტება შესაძლებელია განხორციელდეს უშუალოდ რეცეპტორის ფუნქციური რეგულირების გზითაც. ეს პროცესი ცნობილია, როგორც *ადაპტაცია* და *დესენსიტიზაცია*. სასიგნალო მოლეკულასთან განმეორებითი ურთიერთობისას, რეცეპტორი საკუთარი მგრძნობელობის, ანუ სენსიტიურობის ადაპტირებას ახდენს. დროთა განმავლობაში უჯრედი ნაკლებ სენსიტიურობას ამჟღავნებს პირველადი მე-

სენჯერის იმ კონცენტრაციის მიმართ, რომელიც ნორმალურ შემთხვევაში მაქსიმალურ გააქტივებას იწვევდა. დესენსიტიზაცია რამდენიმე მიზეზით არის გამოწვეული:

I. მრავალი რეცეპტორი სასიგნალო მოლეკულასთან დაკავშირების შემდგომ განიცდის ინტერნალიზაციას, ანუ სასიგნალო მოლეკულა-რეცეპტორული კომპლექსი ერთვება ენდოსომებში, სადაც იქ არსებული მჟავე რეაქციის შედეგად დისოცირდება. მოლეკულა-რეცეპტორული კომპლექსიდან დისოცირებული თავისუფალი რეცეპტორების მხოლოდ ნაწილი ბრუნდება უკან, პლაზმურ მემბრანაზე. შესაბამისად, თავისუფალი რეცეპტორების რაოდენობა პლაზმურ მემბრანაზე მცირდება;

II. დესენსიტიზაციის გაცილებით სწრაფი მექანიზმია უშუალოდ რეცეპტორის სტრუქტურული ცვლილება, რაც განაპირობებს რეცეპტორის ფუნქციურ ინაქტივირებას. ასეთი არააქტიური რეცეპტორები რჩება პლაზმურ მემბრანაზე და შესაძლებელია სასიგნალო მოლეკულას დაუკავშირდეს, მაგრამ მათ არ გააჩნია შესაძლებლობა მოახდინონ სიგნალის უჯრედშიდა ტრანსდუქცია;

III. პირველადი მესენჯერის მიერ სიგნალის წარმოქმნა იწვევს სხვადასხვა ცილოვანი მოლეკულების ფოსფორილირებას. ხშირ შემთხვევაში, ამ ცილებს შორისაა თვითონ რეცეპტორიც, რაც მისი აქტივობის დაკარგვას ან შემცირებას განაპირობებს.

# III. ორგანიზმის ფუნქციონირების ჰორმონალური რეგულაცია

## III.1.1. მეტაბოლიზმის რეგულაციის ძირითადი სისტემები

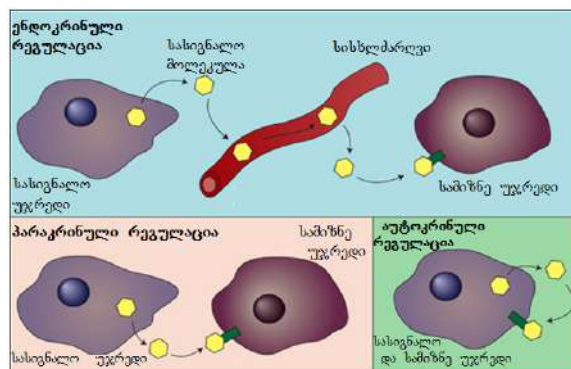
მრავალუჯრედიანი ორგანიზმის თავისებურებას წარმოადგენს ქსოვილების დიფერენცირება, ამავე დროს, ცალკეული სახეობის ქსოვილი შეგუებულია შესაბამისი ფუნქციის შესრულებას, რაც უზრუნველყოფს ორგანიზმის გადარჩენას და მუდმივად ცვალებად პირობებში ადაპტაციას. იმისათვის, რომ მილიარდობით უჯრედისაგან შეიქმნას ერთიანი, ინტეგრირებული ორგანიზმი, რომელსაც შეუძლია თვითაღდგენა, თვითნარმოქმნა და ადაპტაცია, აუცილებელია მუდმივად მოქმედი უჯრედშორისი კომუნიკაცია. ევოლუციის პროცესში მოხდა ორი ასეთი საკომუნიკაციო სისტემის ფორმირება. ეს სისტემებია ნერვული და ენდოკრინული. ენდოკრინული სისტემა საინფორმაციო სიგნალის გადაცემისათვის უჯრედიდან სხვა უჯრედებზე იყენებს ქიმიურ ნივთიერებებს – ჰორმონებს (ბერძ. *horma* – გაღვიძება, აქტივირება). ჰორმონები – სპეციალური მარეგულირებელი ნივთიერებებია, რომლებიც გამომუშავდება ერთ კონკრეტულ ქსოვილში, სისხლის საშუალებით ტრანსპორტირდება სხვადასხვა ორგანოში და ზემოქმედებს ამ ორგანოების მუშაობაზე.

როგორც ცნობილია, ნერვული იმპულსი ვრცელდება აქსონის საშუალებით ძალიან დიდი სისწრაფით. მაგალითად, მუხლის მარტივი რეფლექსის განსახორციელებლად საჭიროა ნაშის მეთაღეღბი. ამის საპირისპიროდ, ჰორმონალური რეგულირება გაცილებით უფრო ხანგრძლივია და მისი კონტროლის ქვეშ იმყოფება ისეთი პროცესები, რომელთა რეგულირებისათვის საჭიროა წუთები ან საათები. განასხვავებენ ჰორმონალური რეგულაციის სამ ძირითად ფორმას:

- I. აუტოკრინულს, როცა ჰორმონი მოქმედებს იმ უჯრედზე, სადაც მოხდა მისი გამომუშავება;
- II. პარაკრინულს, როცა ჰორმონი მოქმედებს იმავე ქსოვილის უჯრედებზე, სადაც იგი გამომუშავდა;
- III. ენდოკრინულს – ჰორმონი ვრცელდება მთელს ორგანიზმში სისხლის საშუალებით და მოქმედებს სხვადასხვა ორგანოებზე.

ასეთი დაყოფა საკმაოდ პირობითია და, ხშირ შემთხვევაში, ერთი და იგივე ჰორმონი შესაძლებელია მოქმედებდეს როგორც პარაკრინულად, ასევე ენდოკრინულად (სურ. III.1).

ჩვეულებრივ, ჰორმონები წარმოიქმნება განსაკუთრებულ სეკრეტორულ უჯრედებში, რომლებიც ქმნის კომპაქტურ წარმონაქმნს – *ჯირკვლებს*, ან განლაგებული არიან რომელიმე ორგანოში ცალკეული უჯრედების ან ჯგუფების სახით. სეკრეტორული უჯრედებისათვის დამახასიათებელია გარკვეული მორფოლოგიური თავისებურება.



სურათი III.1. უჯრედშორისი რეგულაციის ძირითადი ფორმები

ყველაზე ხშირად სინთეზირებული ჰორმონები გროვდება გოლჯის კომპლექსში, სადაც ხდება მათი შეფუთვა სპეციალიზებულ სეკრეტორულ ვეზიკულებში – გრანულებში. საჭიროების შემთხვევაში, ჰორმონით დატვირთული გრანულები გადაადგილდება ციტოპლაზმაში პლაზმური მემბრანისაკენ, საიდანაც ხდება მათი გამოთავისუფლება სისხლში. აღსანიშნავია, რომ ამ გზით ყველა ჰორმონი არ თავისუფლდება უჯრედიდან. მაგალითად, სასქესო ჰორმონები სეკრეტირდება სისხლში ცალკეული მოლეკულების სახით. ჰორმონების გამოთავისუფლება არ ხდება მუდმივად, არამედ მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როცა არის ამის საჭიროება.

ცნობილია, რომ ჰორმონების სინთეზი და მათი სეკრეცია არ ხდება მხოლოდ სპეციალიზებულ ჯირკვლებში. ზოგიერთ შემთხვევაში ეს პროცესი მიმდინარეობს ორგანიზმის სხვადასხვა ორგანოსა და ქსოვილში. მაგალითად, ჰიპოთალამუსის ნეირონები გამოიმუშავენს ჰორმონალურ ფაქტორებს (ლიბერინები, სტატინები და სხვა ჰორმონები), ასევე ჰორმონს გამოყოფს გულის კუნთი (ნატრიურული ჰორმონი), ლიმფოციტები (იმუნიტეტის მასტიმულირებელი ჰორმონები) და ნაწლავის ლორწოვანი გარსის უჯრედები.

არსებობს გარკვეული კრიტერიუმები, რომელიც უნდა დააკმაყოფილოს ნივთიერებამ, რათა იგი ჰორმონად იქნას მიჩნეული. ეს კრიტერიუმებია:

*ჰორმონი გამოიყოფა ცოცხალი უჯრედიდან;*

- *ჰორმონები, ისევე როგორც ნებისმიერი ფიზიოლოგიურად აქტიური ნივთიერება, ხასიათდება ძლიერი ეფექტებით და, შესაბამისად, გამოიყოფა ძალიან მცირე რაოდენობით;*
- *ჰორმონი გამოიყოფა უჯრედიდან ისე, რომ არ არღვევს მის სტრუქტურას და სიცოცხლისუნარიანობას;*
- *ჰორმონი ხვდება სისხლსა და უჯრედშორის არეში უშუალოდ მასეკრეტირებელი უჯრედიდან და ენდოკრინულ ჯირკვლებს არ გააჩნია გამომტანი სადინარები, გარეგანი სეკრეციის ჯირკვლებისაგან განსხვავებით;*
- *ჰორმონი მოქმედებს მხოლოდ გარკვეულ სამიზნე ორგანოზე, რომელსაც აქვს სპეციალური რეცეპტორები შესაბამის ჰორმონთან ურთიერთქმედებისათვის;*
- *ჰორმონი არ წარმოადგენს ენერჯის წყაროს და სამშენებლო მასალას ორგანიზმის საჭიროებისათვის.*

მოცემული კრიტერიუმები საკმაოდ კონკრეტულია, თუმცა არსებობს გარკვეული გამოწვევები. მიუხედავად ამისა, კრიტერიუმების დახმარებით შესაძლებელია ჰორმონი მკვეთრად გაემიჯნოს ფერმენტებს, ვიტამინებს და სხვა აქტიურ ნივთიერებებს.

ჰორმონის ზემოქმედებით გამოწვეული ეფექტები განსხვავებული ხასიათისაა. განასხვავებენ მარეგულირებელი, დეტერმინირებული და პერმისული ხასიათის ეფექტებს. ჰორმონის *მარეგულირებელი ეფექტი* განისაზღვრება მისი გამააქტივებელი ან შემაკავებელი მოქმედებით ორგანიზმის სისტემებზე, რომელიც ხორციელდება მთელი სიცოცხლის მანძილზე. მარეგულირებელი ეფექტები შექცევადი ეფექტებია. *დეტერმინირებული (პროგრამული)* ეფექტები შეუქცევადი ეფექტებია და ხორციელდება სიცოცხლის გარკვეულ, შედარებით მოკლე პერიოდში, მაგალითად, სქესობრივი მომნიფების პერიოდში. ჰორმონის *პერმისიული მოქმედების* არსი მდგომარეობს იმაში, რომ კონკრეტული ჰორმონი არ ახდენს გავლენას სხვა რომელიმე ჰორმონის სეკრეციაზე, მაგრამ აძლიერებს მის ეფექტს. მაგალითად, ჰორმონი – თიროქსინი, მიხედავად იმისა, რომ არ მოქმედებს ზრდის ჰორმონის სინთეზსა და სეკრეციაზე, აუცილებელია ამ უკანასკნელის ეფექტების ნორმალური გამოვლენისათვის.

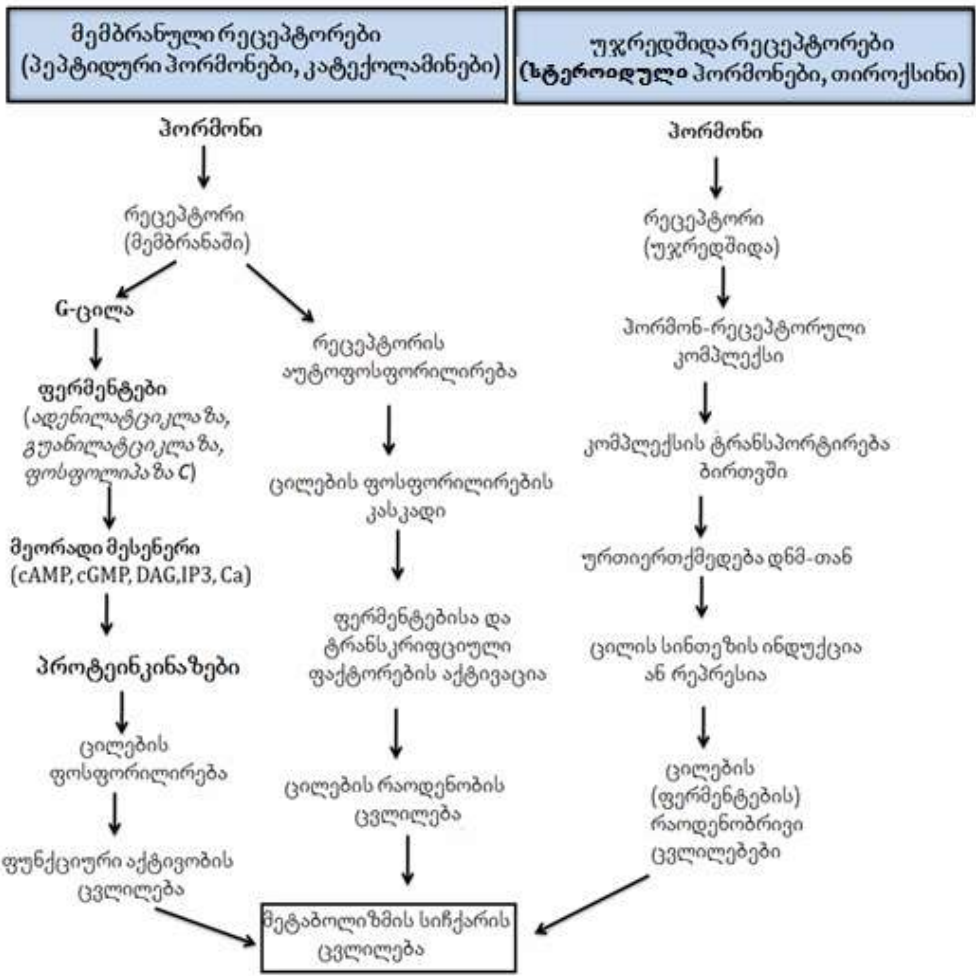
ცხრილიში III. 1. მოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს, რომ ჰორმონები ზემოქმედებს ორგანიზმის ყველა ფუნქციაზე. მეორე მხრივ, ერთი და იგივე ჰორმონი შესაძლებელია ზემოქმედებას ახდენდეს ორგანიზმის რამდენიმე ფუნქციაზე.

## ჰორმონების ძირითადი ეფექტები

ეფექტის ტიპი	ორგანიზმზე მოქმედება	ჰორმონის დასახელება
მარეგულირებელი	კუნთების შეკუმშვა	ოქსიტოცინი, ადრენალინი
	სხვადასხვა ჯირკვლის აქტივაცია	ლიბერინები, სტატინები, ადენოკორტიკოტროპინი და სხვ.
	კანის პიგმენტაცია	მელატონინი
	წყლისა და მინერალური მარილების ცვლა	ალდოსტერონი, ვაზოპრესინი, კალციტონინი, პარათიროიდული ჰორმონი და სხვ.
	ქცევა	სასქესო ჯირკვლის ჰორმონები, თირეოლიბერინი, თიროიდული ჰორმონები და სხვ.
	ზრდა	ზრდის ჰორმონი, თიროიდული ჰორმონები
დეტერმინირებული	სქესობრივი მომწიფება	ჰიპოთალამუსის ჰორმონები, ჰიპოფიზის ზოგიერთი ჰორმონი, სასქესო ჯირკვლის ჰორმონები
	სასქესო უჯრედების გამოთავისუფლება	მალუთეინიზირებელი ჰორმონი
პერმისიული	ზრდა და სქესობრივი მომწიფება	თიროქსინი აძლიერებს ზრდის ჰორმონის მოქმედებას

ამრიგად, სამიზნე უჯრედის და ჰორმონის ურთიერთქმედება დამოკიდებულია იმაზე, აქვს თუ არა უჯრედს კონკრეტული ჰორმონის შესაბამისი რეცეპტორი. იმ შემთხვევაში, თუ რეცეპტორი არსებობს, უჯრედი მოახდენს ჰორმონზე რეაგირებას, ხოლო რეცეპტორის არარსებობისას – ჰორმონის მაღალი კონცენტრაციის პირობებშიც კი – უჯრედი არ რეაგირებს. ცნობილია ჰორმონის უჯრედზე ზემოქმედების ორი პრინციპულად განსხვავებული მექანიზმი და ეს განსხვავება დამოკიდებულია იმაზე, თუ სად მდებარეობს ჰორმონ-რეცეპტორული კომპლექსი – უჯრედის გარეთ, პლაზმურ მემბრანაზე, თუ უჯრედის შიგნით.

ჰეპტიდური ჰორმონები (ადენოკორტიკოტროპინი, მალუთეინიზირებელი ჰორმონი, ინსულინი და სხვ.), რომელთა მოლეკულური მასა საკმაოდ დიდია, ცუდად იხსნება ცხიმში და, შესაბამისად, ვერ გადალახავს პლაზმურ მემბრანას. მათი მოქმედება ვითარდება სწრაფად, რამდენიმე წუთში, მაგრამ გრძელდება მცირე ხნით. ამ ჯგუფის ჰორმონები გროვდება სეკრეტორულ უჯრედებში და საჭიროებისას სწრაფად თავისუფლდება გრანულებიდან. მათი შესაბამისი რეცეპტორები განლაგებულია პლაზმურ მემბრანაზე. ამ ტიპის რეცეპციის შემთხვევაში მნიშვნელოვანია ორი მომენტი: ჰორმონის მოქმედებით სიგნალის გადაცემის ხასიათი უჯრედის შიგნით, და ასევე, ამ სიგნალის გაძლიერების მექანიზმი.



სურათი III.2. ჰორმონალური სიგნალების რეცეპციის გზები

სურათზე III.2. მოცემულია ჰორმონის ზემოქმედების მაგალითი სამიზნე-უჯრედის პლაზმური მემბრანის რეცეპტორთან, რის შედეგად იცვლება რეცეპტორის სტრუქტურა და ის ურთიერთქმედებს G-ცილის მოლეკულასთან. როგორც ცნობილია, ეს უკანასკნელი ააქტივებს ადენილატციკლაზას, რომელიც ინიცირებს უჯრედშიდა პროცესების რეგულატორის cAMP-ის სინთეზს. cAMP გავლენას ახდენს უჯრედში მიმდინარე რეაქციებზე ფერმენტ პროტეინკინაზა A-ს გააქტივებით. ცნობილია, რომ პროტეინკინაზა A აკატალიზირებს სხვადასხვა ცილების ფოსფორილირებას მაღალენერგეტიკული ფოსფატური ნაშთების მიერთებით. ამ ცილებიდან ზოგიერთი ფერმენტია, ხოლო ზოგიერთი – არხული ცილა, რომლებიც აწარმოებს სხვადასხვა იონის ტრანსპორტირებას ორივე მიმართულებით. ფოსფორილირებული ცილების აქტივობის ცვლას მოსდევს უჯრედის მოქმედების შეცვლა. მოცემული სქემის მიხედვით ჰორმონი წარმოადგენს პირველად მესენჯერს, ხოლო პროტეინკინაზა A, რომელიც ცვლის უჯრედის მრავალრიცხოვანი ცილების მოქმედებას – უჯრედშიდა ეფექტორს.

პრინციპულად განსხვავებული მოქმედების მექანიზმი აქვს სხვა ჯგუფის ჰორმონებს (სტეროიდები, ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები). ეს ჰორმონები ცხიმში ხსნადი ნაერთებია, რომლებიც იოლად გადალახავს მემბრანას და უკავშირდება შესაბამის რეცეპტორს, რომელიც ციტოპლაზმაშია ლოკალიზებული. წარმოქმნილი ჰორმონ-რეცეპტორის კომპლექსი გადაადგილდება ბირთვში და უკავშირდება დნმ-ის უბანს, რითაც ირთვება განსაზღვრული გენების მუშაობა. ამ პროცესს მოსდევს ი-რნმ-ის წარმოქმნა და შესაბამისი ცილების სინთეზი. აღწერილი მექანიზმი საკმაოდ ნელა მიმდინარეობს და, შესაბამისად, პროცესი ხანგრძლივია.

ჰორმონების ფიზიოლოგიური ეფექტი განისაზღვრება სხვადასხვა ფაქტორით. მაგალითად, ჰორმონის კონცენტრაციით, მისი თვისობით ცილა-გადამტანების მიმართ, სამიზნე უჯრედის ზედაპირზე რეცეპტორების რაოდენობითა და სხვ. მათი სინთეზი და სეკრეცია სტიმულირდება ცენტრალური ნერვული სისტემიდან მოსული სიგნალებით. ეს სიგნალები ნეირონებით გადაეცემა ჰიპოთალამუსს, სადაც სტიმულირდება პეპტიდური ბუნების *რილი-ზინგ-ჰორმონების* (ინგ. „*release*“ – *განთავისუფლება*) – *ლიბერინებისა* და *სტატინების* სინთეზი და სეკრეცია, რომლებიც შესაბამისად ასტიმულირებს ან აინჰიბირებს ჰიპოფიზის წინა ნილის ჰორმონების სინთეზსა და სეკრეციას. თავის მხრივ, ჰიპოფიზის წინა ნილის ჰორმონები ზემოქმედებას ახდენს პერიფერიული ენდოკრინული ჯირკვლების ჰორმონების წარმოქმნაზე, რომლებიც ხვდება სისხლის მიმოქცევაში და ამ გზით ურთიერთქმედებს სამიზნე უჯრედებთან.

ორგანიზმში ჰორმონების რაოდენობის შენარჩუნება ხორციელდება უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით. სამიზნე უჯრედებში მეტაბოლიტების კონცენტრაციის მატება აქვეითებს პერიფერიული ენდოკრინული ჯირკვლების მოქმედების ინტენსივობას და ამცირებს ჰორმონების სინთეზსა და სეკრეციას. მაგალითად, ჰიპოფიზის ჰორმონების სინთეზი და სეკრეცია ინჰიბირდება პერიფერიული ენდოკრინული ჯირკვლების ჰორმონებით. თუმცა ყველა ენდოკრინული ჯირკვლის მუშაობა არ რეგულირდება ამ მექანიზმით. ჰიპოფიზის უკანა ნილის ჰორმონები (ვაზოპრესინი და ოქსიტოცინი) სინთეზირდება ჰიპოთალამუსში წინამორბედების სახით და ინახება ნეიროჰიპოფიზის ტერმინალურ აქსონებში, ხოლო კუჭქვეშა ჯირკვლის ჰორმონების სეკრეცია პირდაპირაა დამოკიდებული სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციაზე.

ჰორმონის მოლეკულაში (ძირითადად ეხება პეპტიდური ბუნების ჰორმონებს) განასხვავებენ რამდენიმე კონკრეტულ უბანს, რომლებიც მონაწილეობს ჰორმონალური ეფექტის რეალიზებაში. კერძოდ, ჰორმონის მოლეკულაში მნიშვნელოვანია ე.წ. *დამაგრების უბანი*, ანუ *ჰაპტონი*, რომლის საშუალებით ჰორმონი ემაგრება ჰორმონალური მოქმედების ადგილს. უშუალოდ ჰაპტონი ბიოლოგიური აქტივობით არ ხასიათდება. ჰორმონის მოლეკულის მეორე უბანია *აქტონი*. სწორედ აქტონი განაპირობებს ჰორმონის ბიოლოგიურ ეფექტს სამიზნე უჯრედზე. დაბოლოს, ჰორმონალური მოლეკულის შემადგენლობაში შესაძლებელია შედიოდეს რიგი უბნები, რომლებიც იცავს მის მოლეკულას სხვადასხვა დამშლელი ფერმენტების ზემოქმედებისაგან და აძლიერებს ან ასუსტებს ჰორმონალურ ეფექტს. ამ უბნებს *აქცესორული უბნები* ეწოდება.

### III.1.2. ჰორმონების კლასიფიკაცია

ჰორმონების კლასიფიკაცია ემყარება მათ ქიმიურ აგებულებას, ბიოლოგიურ აქტივობასა და მოქმედების მექანიზმს. ქიმიური აგებულების მიხედვით ჰორმონები იყოფა 3 ჯგუფად: *პეპტიდური* (ცილოვანი), *სტეროიდული* და *ამინომჟავური* ნარმოშობის ჰორმონებად (ცხრ. III.2). გამოყოფენ ასევე მეოთხე ჯგუფსაც – არაქილონის მჟავის ნარმოებულები – *პროსტაგლანდინები*.

ბიოლოგიური აქტივობის მიხედვით ჰორმონები, ასევე, რამდენიმე ჯგუფადაა დაყოფილი (ცხრ. III.3). ბიოლოგიური აქტივობის საფუძველზე ჰორმონების დაყოფა პირობითია, ვინაიდან ერთსა და იმავე ჰორმონს შეუძლია სხვადასხვა ფუნქციის რეალიზება.

**ჰორმონების კლასიფიკაცია ქიმიური აგებულების მიხედვით**

პეპტიდური ჰორმონები	სტეროიდები	ამინომჟავების ნანარმები
ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი (კორტიკოტროპინი)	ალდოსტერონი	ადრენალინი
ზრდის ჰორმონი (სომატოტროპინი)	კორტიზოლი	ნორადრენალინი
თირეოტროპული ჰორმონი (თირეოტროპინი)	კალციტრიოლი	ტრიიოდთირონინი (T <sub>3</sub> )
ლაქტოგენური ჰორმონი (პროლაქტინი)	ტესტოსტერონი	თიროქსინი (T <sub>4</sub> )
მალუთენინზირებელი ჰორმონი	ესტრადიოლი	
ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონი	პროგესტერონი	
მელანოციტ-მასტიმულირებელი ჰორმონი		
ქორიონული გონადოტროპინი		
ანტიდიურეზული ჰორმონი (ვაზოპრესინი)		
ოქსიტოცინი		
პარათირეოიდული ჰორმონი (პარათჰორმონი)		
კალციტონინი		
ინსულინი		
გლუკაგონი		

**ჰორმონების კლასიფიკაცია ბიოლოგიური ფუნქციის მიხედვით**

რეგულირებული პროცესები	ჰორმონები
ნახშირწყლების, ლიპიდების, ამინომჟავების ცვლა	ინსულინი, გლუკაგონი, ადრენალინი, კორტიზოლი, თიროქსინი, სომატოტროპინი
წყლისა და მინერალური მარილების ცვლა	ალდოსტერონი, ვაზოპრესინი
კალციუმისა და ფოსფორის ცვლა	პარათჰორმონი, კალციტონინი, კალციტრიოლი
რეპროდუქციული ფუნქცია	ესტრადიოლი, ტესტოსტერონი, პროგესტერონი
პერიფერიული ენდოკრინული ჯირკვლების ჰორმონების სინთეზი და სეკრეცია	ჰიპოთალამუსის ლიბერინები და სტატინები, ჰიპოფიზის ტროპული ჰორმონები,
ჰორმონების მასინთეზირებელი უჯრედების მეტაბოლიზმის ცვლილება	ეიკოზანოიდები, ჰისტამინი, სეკრეტინი, გასტრინი, სომატოსტატინი, ციტოკინები



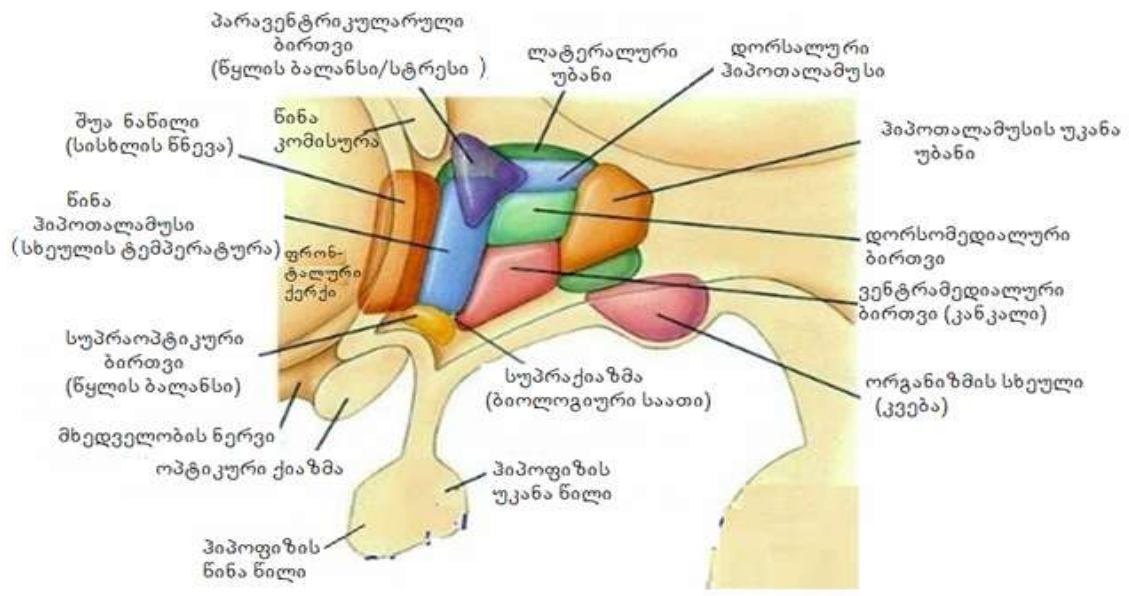
### III. 2. ენდოკრინული ჰორმონების აგებულება, ბიოსინთეზი და ბიოლოგიური აქტივობა

ენდოკრინული ჰორმონები წარმოიქმნება სპეციალიზებული ჯირკვლების უჯრედებში, საიდანაც ხდება მათი სისხლში სეკრეცია. ეს ჯირკვლებია ჰიპოთალამუსი, ჰიპოფიზი, კუჭ-ქვეშა ჯირკვლის ლანგერჰანის კუნძულები, თირიოდული და პარათირიოდული ჯირკვლები, თირკმელზედა და სასქესო ჯირკვლები. ენდოკრინული ჯირკვლების უმეტესობა გამოიმუშავებს რამდენიმე ჰორმონს, რომლებიც ერთმანეთისაგან განსხვავდება როგორც აგებულებით, ასევე ფუნქციით.

#### III.2.1. ჰიპოთალამუსის ჰორმონები

როგორც ცნობილია, ჰიპოთალამუსი მცირე ზომის ნარმონაქმნია შუა ტვინში. მის შემადგენლობაშია დიდი რაოდენობით უჯრედული გროვები, რომლებიც ქმნის ჰიპოთალამუსურ ბირთვებს (30-ზე მეტი ბირთვი) (სურ. III.3). მათი ფუნქციაა ტვინის ნეიროენდოკრინული მოქმედებისა და ორგანიზმის ჰომეოსტაზის რეგულირება.

ჰიპოთალამუსი ნერვული გზებით დაკავშირებულია ცნს-ის პრაქტიკულად ყველა გაყოფილებასთან. მასთან კავშირშია ქერქი, ჰიპოკამპი, ნახეში, ტვინის ღერო, ზურგის ტვინი. ჰიპოფიზთან ერთად, ჰიპოთალამუსი ქმნის ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზარულ სისტემას, რომელიც არეგულირებს ჰიპოფიზის ჰორმონების გამოყოფას და, შესაბამისად, წარმოადგენს ცენტრალურ დამაკავშირებელ რგოლს ნერვულ და ენდოკრინულ სისტემებს შორის. ჰიპოთალამუსის მიერ გამოყოფილი ჰორმონები და სპეციფიკური ნეიროპეპტიდები არეგულირებს ისეთ მნიშვნელოვან ფუნქციებს, როგორცაა შიმშილისა და წყურვილის შეგრძნება, ორგანიზმის თერმორეგულაცია, სქესობრივი ქცევები, ძილ-ღვიძილის ციკლი (ცირკადული რიტმები). ბოლო წლების კვლევები ადასტურებს ჰიპოთალამუსის მნიშვნელოვან როლს ისეთი ფუნქციების რეგულირებაში, როგორცაა მეხსიერება და ემოციური მდგომარეობა.



სურათი III.3. ჰიპოთალამუსი

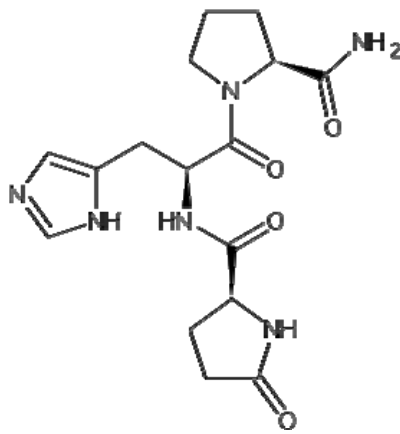
ჰიპოთალამუსის ყველა ჰორმონი, რომლებსაც რილიზინგ-ჰორმონები ეწოდება, პეპტიდური ბუნებისაა და განხორციელებული აქტივობის მიხედვით იყოფა 3 ჯგუფად (ცხრ. III. 4): ლიბერინები – ასტიმულირებს ჰიპოფიზის წინა წილის ჰორმონების სეკრეციას, სტატინები – ამუხრუჭებს ჰიპოფიზის წინა წილის ჰორმონების სეკრეციას და ჰიპოფიზის უკანა წილის ჰორმონები, რომლებიც მართალია სინთეზირდება ჰიპოთალამუსში, მაგრამ ინახება ჰიპოფიზში და შესაბამისი სიგნალის არსებობის შემთხვევაში, სეკრეტირდება სისხლში ჰიპოფიზიდან.

ცხრილი III. 4.

**ჰიპოთალამუსის ჰორმონების აგებულება და ფუნქცია**

ჰიპოთალამუსური ჰორმონი	სტრუქტურა	ფუნქცია
თირეოტროპინ-რილიზინგ-ჰორმონი (თირეოლიბერინი)	პეპტიდი	ასტიმულირებს თირეოტროპინისა და პროლაქტინის სეკრეციას
კორტიკოტროპინ-რილიზინგ - ჰორმონი კორტიკოლიბერინი)	პოლიპეპტიდი	ასტიმულირებს კორტიკოტროპინის სეკრეციას
გონდოტროპინ-რილიზინგ-ჰორმონი (გონადოლიბერინი)	პოლიპეპტიდი	ასტიმულირებს მალუთეინიზირებელი და ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონების სეკრეციას
სომატოტროპინ-რილიზინგ-ჰორმონი (სომატოლიბერინი)	პოლიპეპტიდი (40-44კდალ.)	ასტიმულირებს სომატოტროპინის სეკრეციას
სომატოსტატინი (სომატოტროპინ-მაინჰიბირებელი ჰორმონი)	პოლიპეპტიდი	აინჰიბირებს სომატოტროპინის სეკრეციას
პროლაქტოლიბერინი		პროლაქტინის სეკრეციის სტიმულირება
პროლაქტოსტატინი	პოლიპეპტიდი	პროლაქტინის სეკრეციის ინჰიბირება

**თირეოლიბერინი** – ტრიპეპტიდი, რომელიც სინთეზირდება ჰიპოთალამუსის პარავენტრიკულარული ბირთვების ნეიროსეკრეტორულ უჯრედებში 242 ამინომჟავისაგან შემდგარი პოლიპეპტიდის სახით (*პრეპროთირეოლიბერინი*). მას აქვს გლუტამინის მჟავის, ჰისტიდინის, პროლინამიდისა და გლიცინის თანამიმდევრობით შექმნილი 6 განმეორებითი უბანი (სურ. III.4). სინთეზირებული პოლიპეპტიდური მოლეკულა ჩამოყალიბების პროცესში გარდაიქმნება და მისგან წარმოქმნება თირეო-ლიბერინი. მისი სინთეზი ნაკლები ინტენსივობით მიმდინარეობს ცნს-ის სხვა უბნებშიც, სადაც ის ასრულებს ნეირომედიატორის ფუნქციას.



სურათი III. 4. თირეოლიბერინი

ჰიპოფიზის წინა წილში თირეოლიბერინი ასტიმულირებს თირეოტროპინის სინთეზს. თირეოლიბერინის დაკავშირებით ჰიპოფიზის უჯრედების პლაზმური მემბრანის რეცეპტორებთან ჰიპოფიზის უჯრედებში მატულობს cAMP-ის კონცენტრაცია, რასაც მოსდევს შესაბამისი უჯრედული პასუხი. სისხლში ჰორმონის მოქმედების ხანგრძლივობის ნახევარპერიოდი 3-4წთ, რის შემდეგაც იგი იშლება სპეციფიკური პროტეაზების დახმარებით.

**კორტიკოტროპინ-რილიზინგ-ჰორმონი (კორტიკოლიბერინი)** – 41 ამინომჟავასგან აგებული პეპტიდია და, ისევე როგორც სხვა პეპტიდური ჰორმონები, სინთეზირდება პრო-ჰორმონის ფორმით. ჰიპოფიზის წინა წილში კორტიკოლიბერინი ზრდის პროოპიომელანოკორტინის, ადრენოკორტიკოტროპინის, ლიპოტროპული ჰორმონის, მელანოციტ-მასტიმულირებელი ჰორმონისა და β-ენდორფინის სეკრეციას. კორტიკოლიბერინის რეცეპტორები განთავსებულია სამიზნე უჯრედების პლაზმურ მემბრანაზე და ფუნქციონირებს ადენილატციკლაზური სისტემის საშუალებით.

ამავე დროს, კორტიკოლიბერი მონაწილეობს ზოგიერთი ფსიქიური ფუნქციის შესრულებაში. ზოგადად, მისი მოქმედება ცნს-ზე აისახება აქტივაციის და ორიენტაციის რეაქციების გაძლიერებაში. ასევე შიშის, შეშფოთების, დაძაბულობის ფორმირებასა და ძილისა და სქესობრივი აქტივობის გაუარესების ჩამოყალიბებაში. ჰორმონის კონცენტრაციის ხანმოკლე გაზრდა იწვევს ორგანიზმის მობილიზაციას სტრესის საპასუხოდ, ხოლო ხანგრძლივი დროით კონცენტრაციის ზრდასა, აღინიშნება დისტრესის განვითარება, რაც გამოიხატება დეპრესიული მდგომარეობით, უძილობით, ქრონიკული შფოთვითა და ორგანიზმის გამოფიტვით.

კორტიკოლიბერინი, ძირითადად, სინთეზდება ჰიპოთალამუსში, თუმცა იგი აღმოჩენილია ცნს-ის სხვა უბნებშიც, სადაც ნეირომედიატორის ფუნქციას ასრულებს, მონაწილეობს რა სხვადასხვა სტრესული სიტუაციების საპასუხო რეაქციებში.

**გონადოლიბერინი** – პეპტიდური ბუნების ჰორმონია, რომლის წინამორბედი 92 ამინომჟავისაგან შედგება. ასტიმულირებს ორი ჰიპოფიზური ჰორმონის – ფოლიკულ-მასტიმულირებელი და მალუთენინიზირებელი ჰორმონების სინთეზსა და სეკრეციას. გონადოლიბერინის სეკრეცია არ ხდება მუდმივად, არამედ ის გამოიყოფა პორციებად, განსაზღვრული დროის ინტერვალით.

გონადოლიბერინის შემცველი ნეირონები ცნს-ის სხვა უბნებშიც გვხვდება, სადაც აკონტროლებს ემოციურ და სქესობრივ ქცევებს. ჰორმონის ინაქტივაცია მიმდინარეობს სპეციალური პროტეაზებით. გონადოლიბერინი სტიმულირებს ჰიპოფიზის წინა წილის გონადოტროპულ უჯრედებს შესაბამის რეცეპტორებით.

**სომატოტროპინ-რილიზინგ-ჰორმონი (სომატოლიბერინი)** – სომატოლიბერინი 44 ამინომჟავისაგან შემდგარი პეპტიდია, რომელიც სინთეზდება ჰიპოთალამუსის ნეიროსეკრეტო-

რულ უჯრედებში, საიდანაც პორტალური სისხლის მიმოქცევით ხვდება ჰიპოფიზის წინა ნილში და ასტიმულირებს სომატოტროპინის სინთეზსა და სეკრეციას. ჰიპოთალამუსის გარდა, სომატოლიბერინი სინთეზირდება თავის ტვინის სხვა უბნებშიც, ასევე კუჭქვეშა ჯირკვალში, ნაწლავებსა და პლაცენტაშიც. სომატოლიბერინის გამოთავისუფლება სტიმულირდება სეროტონინითა და ნორადრენალინით.

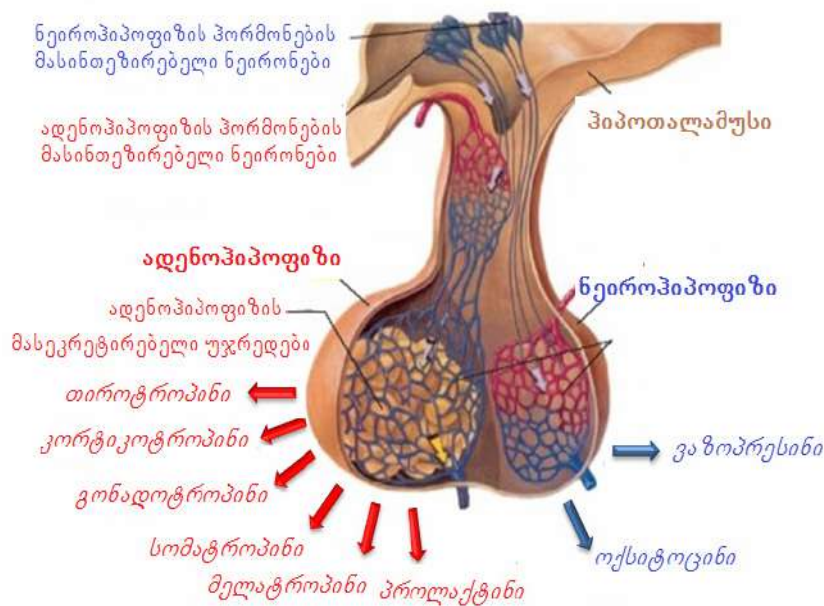
სომატოლიბერინის სინთეზის ინჰიბიტორია სომატოტროპინი. მისი სინთეზი ძლიერდება სტრესულ სიტუაციაში, ფიზიკური დატვირთვისას და ასევე ძილში. იგი გამოიყენება კლინიკაში ჰიპოფიზის ფუნქციის დარღვევის დიაგნოსტიკისათვის.

**სომატოსტატინი** – თავდაპირველად გამოყოფილი იყო ჰიპოთალამუსიდან, თუმცა შემდგომ გაირკვა, რომ ჰიპოთალამუსის გარდა, სინთეზდება კუჭში, ნაწლავებში, პერიფერიულ ნერვულ დაბოლოებებში, პლაცენტაში, თირკმელზედა ჯირკვალში. სომატოსტატინი ასრულებს ჰორმონისა და მედიატორის ფუნქციას, მონაწილეობს რა სეკრეტორული პროცესების ინჰიბირებაში და გლუვი კუნთების აქტივობის დაქვეითებაში. იგი 14 ამინომჟავისაგან შედგება და ციკლური სტრუქტურა აქვს, რომელიც დისულფიდური ბმებითაა შექმნილი. ბიოლოგიური აქტივობის მატარებელია ასევე 28 ამინომჟავისაგან წარმოქმნილი პეპტიდიც, რომელიც 14 ამინომჟავისაგან აგებული ფორმის წინამორბედაა. ორივე ეს ფორმა სხვადასხვა აქტივობით ხასიათდება. სომატოსტატინი-14 ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში გვხვდება, ხოლო სომატოსტატინი-28 – ნაწლავებში.

სომატოსტატინი აინჰიბირებს ზრდის ჰორმონის, გლუკაგონის, ინსულინის, კალციტონინის, ქოლესტისტოკინინისა და პარათჰორმონის, ასევე პანკრეასის ფერმენტების, ბიკარბონატისა და ნალვლის სეკრეციას.

### III.2.2. ჰიპოფიზის ჰორმონები

ჰიპოფიზი ასეკრეტირებს დიდი რაოდენობით ჰორმონებს, რომლებიც მონაწილეობს სხვადასხვა ბიოქიმიურ და ფიზიოლოგიურ პროცესებში (ორგანიზმის ზრდა, ნივთიერებათა ცვლა და რეპროდუქტიული ფუნქცია). ის მჭიდროდაა დაკავშირებული ჰიპოთალამუსთან და წარმოადგენს ენდოკრინული სისტემის ცენტრალურ ორგანოს (სურ. III.5).



სურათი III.5. ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზური სისტემა

ჰიპოფიზი შედგება წარმოშობით და სტრუქტურით განსხვავებული ორი ნილისაგან: ნინა ნილი – ადენოჰიპოფიზი და უკანა ნილი – ნეიროჰიპოფიზი. ჰიპოთალამუსის ნეიროსეკრეტორულ ბირთვებთან ერთად, ჰიპოფიზი წარმოქმნის ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზარულ სისტემას, რომელიც აკონტროლებს პერიფერიული ენდოკრინული ჯირკვლების მოქმედებას.

### III. 2.2.1. ჰიპოფიზის ნინა ნილის ჰორმონები

ჰიპოფიზის ნინა ნილში (ადენოჰიპოფიზი) სინთეზდება ე.წ. *ტროპული ჰორმონები*, რომლებიც ასტიმულირებს სხვადასხვა პერიფერიული ენდოკრინული ჯირკვლის ჰორმონების სეკრეციას, რითაც განაპირობებს ორგანიზმში მეტაბოლური პროცესების ცვლილებას (ცხრ. III. 5.). ისინი ქიმიური აგებულებით პეპტიდები ან გლიკოპროტეინებია.

ჰიპოფიზის ნინა ნილის ჰორმონების სინთეზი და სეკრეცია რეგულირდება ჰიპოთალამუსის ჰორმონებით, რომლებიც ჰიპოფიზში ხვდება სისხლით. თავის მხრივ, ჰიპოთალამუსისა და ჰიპოფიზის ჰორმონების სეკრეცია რეგულირდება იმ ჰორმონებით, რომელთა პროდუქციას ისინი სამიზნე ჯირკვლებში ასტიმულირებენ.

*ცხრილი III. 5.*

#### ჰიპოფიზის ნინა ნილის ჰორმონების აგებულება და ბიოლოგიური ფუნქცია

ჰორმონი	აგებულება	ბიოლოგიური ფუნქცია
ზრდის ჰორმონი (FP), სომატოტროპული ჰორმონი	პოლიპეპტიდი	ასტიმულირებს ჩონჩხისა და რბილი ქსოვილის ზრდას. მონაწილეობს ენერგეტიკულ და მინერალურ ცვლაში
თირეოტროპინი	დიმერი (αβ)	ასტიმულირებს იოდთირონიდების სინთეზს
პროლაქტინი	პოლიპეპტიდი	ასტიმულირებს ლაქტაციას
მალუთეინიზირებელი ჰორმონი	α-პოლიპეპტიდი	მდედრობით ორგანიზმებში ინდუცირებს ოვულაციას
ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონი	α-პოლიპეპტიდი	ქალებში ასტიმულირებს ფოლიკულების ზრდას, მამაკაცებში ასპერმატოგენეზს
კორტიკოტროპინი, ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი	პოლიპეპტიდი	ასტიმულირებს თირკმელზედა ჯირკვლის ზრდასა და კორტიკოსტეროიდების სინთეზს
β-ლიპოტროპინი	პოლიპეპტიდი	ასტიმულირებს ლიპოლიზს

**სომატოტროპინი** – სეკრეტირდება ადენოჰიპოფიზის უჯრედების მიერ უწყვეტად 20-30 წთ-ის ინტერვალით. ჰორმონის სეკრეციის გაძლიერება აღინიშნება ღრმა ძილის ფაზაში.

სეკრეცია სტიმულირდება ჰიპოთალამუსური სომატოლიბერინით, რომლის მოქმედების მექანიზმში მეორადი მესენჯერის როლს  $Ca^{2+}$ -იონი ასრულებს.

სომატოტროპინის სეკრეციაზე გავლენას ახდენს ჰიპოთალამუსის მეორე ჰორმონიც – სომატოსტატინი. ამ უკანასკნელის მოქმედებით მცირდება ადენოჰიპოფიზის სომატოტროპულ უჯრედებში კალციუმის კონცენტრაცია, რასაც მოსდევს სომატოტროპინის სეკრეციის დაქვეითება. ჰორმონის სეკრეცია იზრდება ფიზიკური დატვირთვის, ტრამპეების, ინფექციებისა და შიმშილობის შედეგად.

სომატოტროპინის პროდუქციას ასტიმულირებს ვაზოპრესინი, გლუკაგონი და ესტროგენები, სომატოტროფულ უჯრედებზე სომატოლიბერინის რეცეპტორების რაოდენობის გაზრდის მეშვეობით. ანალოგიური ეფექტი აქვს დოფამინს, ნორადრენალინს, ენდორფინებს და სეროტონინს.

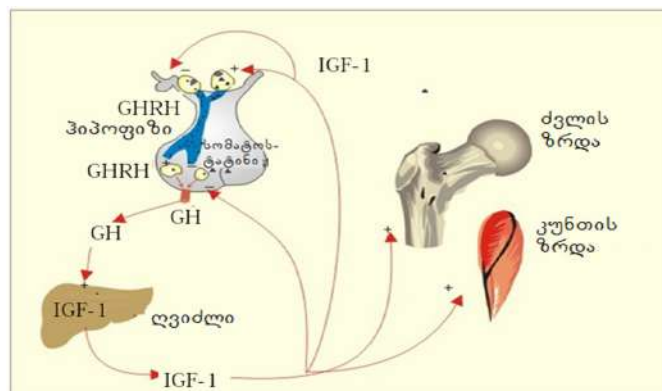
ეფექტორულ უჯრედზე სომატოტროპინის მოქმედების ძირითადი მექანიზმია მისი დაკავშირება მემბრანულ რეცეპტორთან და თიროზინკინაზული აქტივობა, რასაც მოსდევს პროტეინკინა C-ს გააქტიურება, შესაბამისი ციტოპლაზმური ცილების ფოსფორილირება და მათი აქტივაცია. ამ ცილების ფოსფორილირების შედეგია ტრანსკრიფციული გენების სტიმულირება და ახალი ცილების სინთეზი.

სომატოტროპინის სპეციფიკური რეცეპტორები ნანახია ცხიმოვან, კუნთოვან, ხრტილოვან და ლიმფოიდურ ქსოვილში, ღვიძლისა და კუჭქვეშა ჯირკვლის, ასევე ნაწლავების, ტვინის, ფილტვების, გულისა და თირკმლის უჯრედებზე. სომატოტროპინი მონაწილეობს ორგანიზმის ზრდისა და განვითარების რეგულირებაში. ზრდის რა ხრტილოვანი ქსოვილის სინთეზს ძვლის ეპიფიზარულ ნაწილში, ახალგაზრდა ორგანიზმში ჰორმონის ზეგავლენით სტიმულირდება სხეულის ზომა სიგრძეში, ასევე ძვლის სიგრძე და სისქე, იზრდება კუნთოვანი და შემაერთებული ქსოვილის, ასევე შინაგანი ორგანოების მასა (სურ. III.6).

სომატოტროპინის ძირითადი ეფექტები ნივთიერებათა ცვლაზე შემდეგია:

1. ლიპოლიზის პროცესის გაძლიერება და ცხიმოვანი ქსოვილის შემცირება;
2. ამინომჟავების შეთვისებისა და ცილების სინთეზის გაზრდა, რის შედეგადაც სხეულის მასა იზრდება არაცხიმოვანი ქსოვილის ხარჯზე;
3. გლუკონეოგენეზის აქტივაცია და გლუკოზის რაოდენობის ზრდა სისხლში.

ჰორმონის ეფექტები განპირობებულია სპეციალური ჰორმონალური ბუნების ჰუმორალური ფაქტორებით (ჰორმონებით), რომლებიც სინთეზდება ღვიძლში, ასევე თირკმელებსა და ძვალში, ამ ფაქტორებს *სომატომედიინები* ეწოდება.



**სურათი III.6. სომატოტროპინის მოქმედების მექანიზმი**

ადენოჰიპოფიზში სეკრეტირებული სომატოტროპინი გავლენას ახდენს ზრდის პროცესზე, ასტიმულირებს რა უჯრედებში ამინომჟავების ტრანსპორტსა და ცილების სინთეზს. სომატოტროპინის ეფექტი განპირობებულია ღვიძლში სინთეზირებული ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორებით, ანუ სომატომედიინებით (IGF-I). GHRH – ზრდის ჰორმონის რილიზინგ-ჰორმონი; GH – ზრდის ჰორმონი (სომატოტროპინი)

გამომდინარე იქიდან, რომ სომატომედინების ეფექტები ნივთიერებათა ცვლაზე ინსულინის ეფექტის მსგავსია, ხოლო მათი სტრუქტურა პროინსულინის სტრუქტურის ანალოგიურია, მათ სხვანაირად *ინსულინის მსგავს ზრდის ფაქტორებსაც* უწოდებენ (insulin-like growth factors, IGFs). ქიმიურად გაშიფრულია და დადგენილია ორი ძირითადი ფაქტორის – სომატომედინი A-ს (IGF-II) და სომატომედინი C-ს (IGF-I) მოქმედების მექანიზმი. სისხლის პლაზმაში ნანახია სომატომედინი B, თუმცა მისი ფუნქცია ჯერჯერობით დადგენილი არ არის. IGF-I-ფაქტორს აქვს უფრო ძლიერი ეფექტი ზრდაზე, ვიდრე IGF-II-ს და წარმოადგენს ძირითად ფაქტორს, რომელიც ახორციელებს უარყოფით უკუკავშირს სომატოლიბერინისა და სომატოტროპინის სეკრეციაზე. სისხლში IGF-I-ის დაბალი შემცველობის პირობებში იზრდება სომატოტროპინ-რილიზინგ-ჰორმონისა და სომატოტროპინის სეკრეცია, ხოლო კონცენტრაციის გაზრდისას – მცირდება.

IGF-I-ის ზემოქმედება ხრტილოვან ქსოვილზე ვლინდება სინთეზირებულ პროტეოგლიკანებში სულფატების ჩართვის სტიმულაციით, ასევე რნმ-ისა და ცილების სინთეზის აქტივაციით. ამავე დროს, ქონდრიოციტების დიფერენცირება და ამინომჟავების ტრანსპორტის გაძლიერება უზრუნველყოფილია სომატოტროპინით და არა სომატომედინებით.

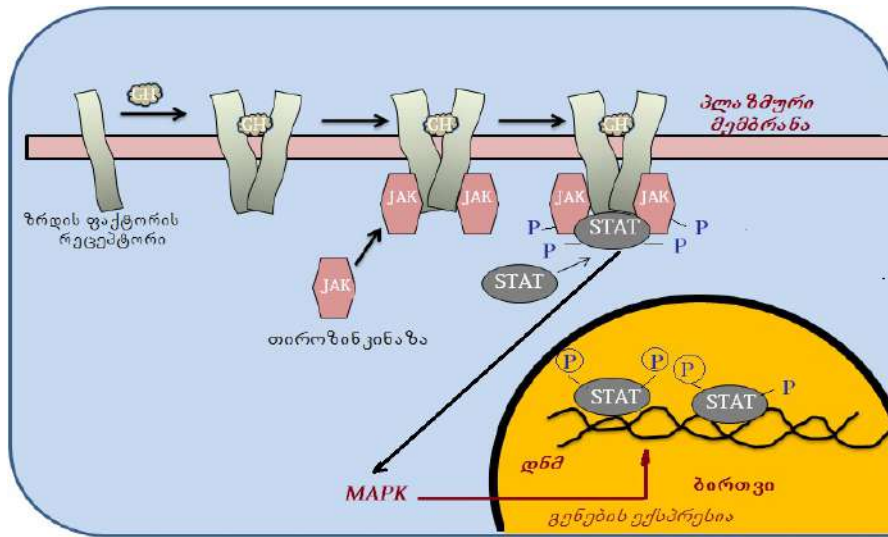
მიუხედავად იმისა, რომ სომატომედინებს ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორები ეწოდება, მათი რეცეპტორები განსხვავდება ინსულინის რეცეპტორებისაგან. ფაქტორების რეცეპტორები ლოკალიზებულია არა მარტო ხრტილოვან, არამედ კუნთოვან და შემაერთებელ ქსოვილშიც, სადაც მონაწილეობას იღებს მიტოგენეზსა და ცილების სინთეზში.

სომატოტროპინის მოქმედება განპირობებულია მისი დაკავშირებით შესაბამის რეცეპტორთან. სომატოტროპინის რეცეპტორი, რომელიც ნანახია თითქმის ყველა ქსოვილში, წარმოადგენს მემბრანულ რეცეპტორს ერთი უჯრედგარე დომენით, (იკავშირებს ჰორმონს), ტრანსმემბრანული დომენით და უჯრედშიდა დომენით (ემსახურება სიგნალის უჯრედშიდა გადაცემას). რეცეპტორის აქტივაცია იწყება ერთი მოლეკულა ჰორმონის დაკავშირებით ორ რეცეპტორთან. ამ გზით წარმოქმნილი დიმერული მოლეკულა აუცილებელია სიგნალის უჯრედშიდა გადაცემისათვის. რეცეპტორის ძირითადი სამიზნე ცილაა *იანუს-კინაზა (JAK-2-თიროზინკინაზური აქტივობის მქონე ცილა)*, რომელიც გააქტივებულ რეცეპტორთან ურთიერთქმედებით განიცდის ფოსფორილირებას, რასაც მოსდევს შესაბამისი სამიზნე ცილების ფოსფორილირებაც. ასეთ ცილებს მიეკუთვნება STAT (signal transducer and activator of transcription), ადაპტორული ცილა She, მიტოგენ-აქტივირებადი პროტეინკინაზები (MAPK), IGF-I და IGF-II ცილები. ამ ცილების ფოსფორილირებისა და, შესაბამისად, აქტივირების შედეგია გენების გაძლიერებული ექსპრესია (სურ. III.7.).

პათოლოგიები, რომლის მიზეზია სომატოტროპინი, გამონვეულია მისი რაოდენობრივი ცვლილებებით ან რეცეპტორების არასრულფასოვნებით. ზრდასრულ ადამიანებში ჰორმონის რაოდენობრივი მატება ან ეგზოგენურად ხანგრძლივი შეყვანა იწვევს ძვლების გამსხვილებას, სახის დეფორმირებას და ენის ზომების გაზრდას. დაავადებას *აკრომეგალია* ეწოდება. მისი თანმდევი გართულებებია კუნთების ძალის შესუსტება და ქსოვილების მგრძობელობის გაზრდა ინსულინისადმი. დაავადების მიზეზია ჰიპოფიზის წინა წილის ადენომა. უმეტესად ადენომა ჩნდება ზრდასრულ ასაკში, თუმცა იშვიათ შემთხვევაში – ადრეულ ასაკშიც, რაც ხდება ე.წ. *გიგანტიზმის* მიზეზი.

სომატოტროპინის არასაკმარისი რაოდენობა ადრეულ ასაკში დაკავშირებულია გენეტიკურ დეფექტებთან, იწვევს ზრდის შეჩერებას (*ჰიპოფიზარული ნანიზმი*) და, ხშირ შემთხვევაში, სქესობრივი განვითარების შეფერხებასაც. ზრდასრულ ასაკში ჰორმონის დეფიციტის მიზეზია სხეულზე ცხიმოვანი შრის გაზრდა. ნაპოვნია შესაბამისი გენები HESX1 და LHX3, რომლებიც აკონტროლებს ჰიპოფიზის განვითარებას. ამ გენების მუტაცია იწვევს ჰორმონის სიმცირეს ან პოლიფუნქციურ უკმარისობას. სომატოტროპინის რეცეპტორის გენის მუტაცია არის *ლარონის სინდრომის* მიზეზი. დაავადების ნიშნებია – ზრდის მკვეთრი შეფერხება

(პროპორციული ნანიზმი), სახის ზომების შემცირება და სხვა გადახრები. ავადმყოფებს აღენიშნებათ სისხლში ჰორმონის მაღალი კონცენტრაცია, თუმცა ინსულინის ზრდის ფაქტორი 1-ის დაბალი შემცველობა. დაავადება რეცესიულ-აუტოსომალური ტიპისაა.



### სურათი III.7. სომატოტროპინის მოქმედების მექანიზმი

სომატოტროპინის დაკავშირება სპეციფიკურ მემბრანულ რეცეპტორთან იწვევს რეცეპტორთან ასოცირებული თიროზინკინაზას აქტივაციას, რასაც მოსდევს მიტოგენებით გააქტივებული პროტეინკინაზას (MAPK) ფოსფორილირება და აქტივაცია, რაც იწვევს შესაბამისი გენების ტრანსკრიფციას და ცილების სინთეზს

**პროლაქტინი** – სინთეზდება ჰიპოფიზის წინა წილის ლაქტოტროფულ უჯრედებში პრო-ჰორმონის სახით (40კდალ.). ესტროგენების ზემოქმედებით ამ უჯრედების რაოდენობა მკვეთრად მატულობს ფეხმძიმობის პერიოდში. პროლაქტინი აგებულების მიხედვით სომატოტროპინის მსგავსია და შედგება 199 ამინომჟავისაგან, რომლებიც ქმნის ერთპოლიპეპტიდურ ჯაჭვს სამი დისულფიდური ბმით.

ამ ჰორმონის ეფექტები დაკავშირებულია გამრავლებასთან. პროლაქტინის ძირითად სამიზნე ორგანოს წარმოადგენს სარძევე ჯირკვლები. ის აუცილებელია ლაქტაციისათვის, ასევე ასტიმულირებს სარძევე ჯირკვლების ზრდასა და განვითარებას. ამ ჰორმონის რეცეპტორები სარძევე ჯირკვლების გარდა, ნანახია თითქმის ყველა ორგანოში, თუმცა პროლაქტინის მოქმედება ამ რეცეპტორებზე ჯერჯერობით უცნობია.

მამაკაცებში პროლაქტინი ზრდის ლეიდიგის უჯრედების მგრძობელობას მალუთენინიზირებელი ჰორმონისადმი და ამ გზით უზრუნველყოფს ტესტოსტერონის საჭირო რაოდენობას. თირკმელებში ჰორმონი ამცირებს წყლის ექსკრეციას და მოქმედებს  $\text{Na}^+$ -ისა და  $\text{K}^+$ -ის იონების რეაბსორბციაზე. ის აძლიერებს იმუნიტეტს.

პროლაქტინის სინთეზი და სეკრეცია სტიმულირდება თირეოლიბერინით, სეროტონინით, ოქსიტოცინით და აცეტილქოლინით, ხოლო მაინჰიბირებელ ეფექტს ავლენს დოფამინი. სხვა ჰორმონების ანალოგიურად, პროლაქტინი სეკრეტირდება სისხლში გარკვეული ინტერვალებით.

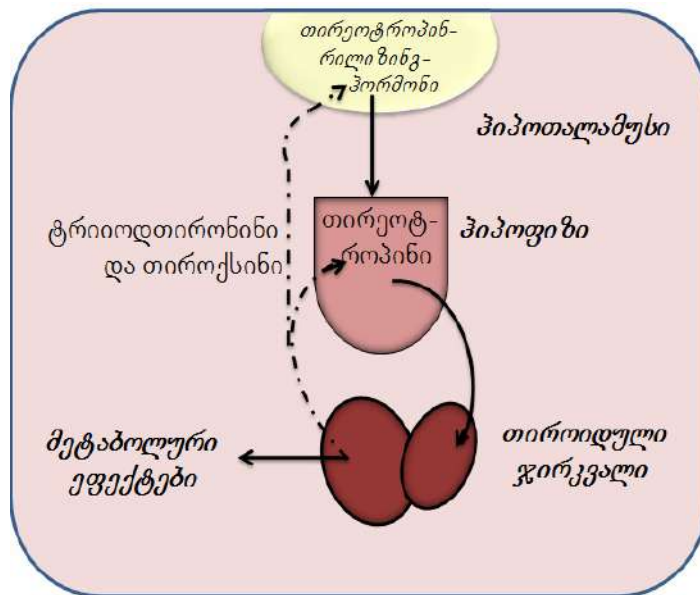
**თირეოტროპინი** – გლიკოპროტეინია, რომლის მოლეკულური მასაა 30კდალ. იგი სინთეზირდება ჰიპოფიზის წინა წილის თირეოტროპულ უჯრედებში. თირეოტროპინის სეკრეციას ასტიმულირებს თირეოლიბერინი, ხოლო მაინჰიბირებელი ეფექტი აქვს თიროიდულ ჰორმონებს. ჰორმონის სეკრეციის პიკი აღინიშნება ძილის წინ, ხოლო ღამის პერიოდში მისი რაოდენობა მცირდება (სურ. III.8).



თირეოტროპინის ძირითადი ბიოლოგიური ფუნქციაა ფარისებრი ჯირკვლის იოდთირონინების სინთეზისა და სეკრეციის სტიმულირება. მას ფარისებრ ჯირკვალზე 2 ტიპის ეფექტი ახასიათებს. პირველ შემთხვევაში ეფექტი ვლინდება სწრაფად (რამდენიმე წუთის განმავლობაში) და მოიცავს იოდთირონინების სინთეზისა და სეკრეციის ყველა სტადიას. მეორე შემთხვევაში ეფექტის გამოსავლენად საჭიროა რამდენიმე დღე. ამ ტიპის ეფექტებს განეკუთვნება ცილის, ფოსფოლიპიდებისა და ნუკლეინის მჟავების სინთეზის სტიმულაცია და თიროიდული უჯრედების ზომისა და რაოდენობის ზრდა.

G-კლასის ზოგიერთი იმუნოგლობულინი თირეოტროპინის რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებით იმიტირებს ჰორმონის ეფექტს. ამ ტიპის იმუნოგლობულინები აღმოჩენილია ჰიპერთიროზით დაავადებულ პაციენტებში. მასტიმულირებელი ანტისხეულების გარდა, აღმოჩენილია ანტისხეულები, რომლებიც იწვევს თიროიდული ჯირკვლის უჯრედების დაშლას. ამ ტიპის ანტისხეულების წარმოქმნა თიროიდული ჯირკვლის ფუნქციის მოშლის ერთ-ერთი ხშირი მიზეზია.

გლიკოპროტეინების ჯგუფის ჰორმონებს მიეკუთვნება ასევე ჰიპოფიზის გონადოტროპული ჰორმონები – მალუთეინიზირებელი ჰორმონი და ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონი. ასევე, ქორიონული გონადოტროპინი.



სურათი III.8. თირეოტროპინის მოქმედება თიროიდულ ჯირკვალზე

**მალუთეინიზირებელი ჰორმონი (ლუთეოტროპინი – ლჰ, ლათ-დან luteum – ყვითელი)** – პეპტიდური ჰორმონი, რომელიც სინთეზდება ჰიპოფიზის წინა წილის გონადოტროპული უჯრედების მიერ. ფოლიკულ-მასტიმულირებელ ჰორმონთან ერთად მონაწილეობს რეპროდუქტიული სისტემის მუშაობაში. მდებარეობს ორგანიზმში ლუთეოტროპინი სტიმულირებს საკვერცხეებით ესტროგენების სეკრეციას, ხოლო მისი მომატებული კონცენტრაცია ინიცირებს ოვულაციის პროცესს.

ლუთეოტროპინი რთული გლიკოპროტეინული ცილაა (28.5კდალ.), რომელიც ორი α- და β-სუბერთეულითაა წარმოდგენილი. სუბერთეულები ერთმანეთთან დისულფიდული ხიდაკითაა დაკავშირებული. თითოეულ სუბერთეულთან დაკავშირებულია ნახშირწყლოვანი ნაწილი.

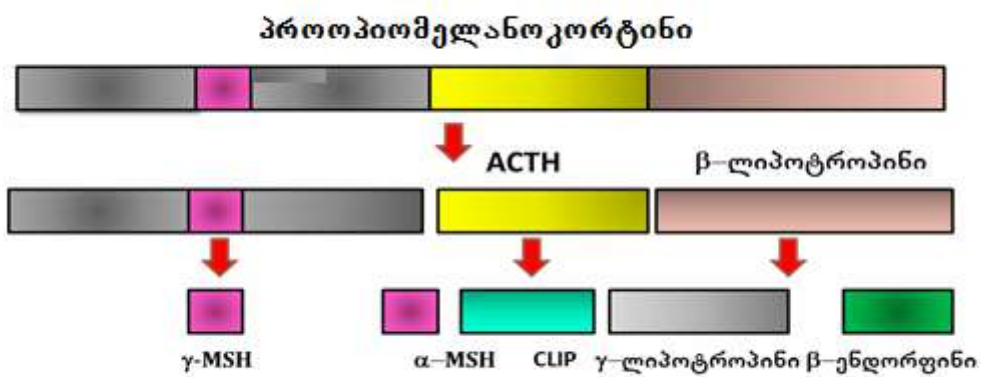
ლუთეოტროპინის სინთეზი და სეკრეცია კონტროლდება ჰიპოთალამუსის გონადოლიბერინის მიერ. ჰორმონის სეკრეცია ოვულაციის გამომწვევია, რომლის დროსაც ადგილი აქვს როგორც კვერცხუჯრედის გამოთავისუფლებას, ასევე ლუთეინიზაციის პროცესსაც, კერ-

ძოდ ფოლიკულის გარდაქმნას ყვითელ სხეულად. ეს უკანასკნელი ჰორმონ პროგესტერონის სინთეზისა და სეკრეციის ადგილია.

მამრობით ინდივიდებში ჰორმონი გავლენას ახდენს ლეიდიგის უჯრედების ფორმირებაზე და, შესაბამისად, პასუხისმგებელია ტესტოსტერონის გამომუშავებაზე.

**ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონი.** ჰიპოფიზის წინა ნილის პეპტიდური ბუნების გონადოტროპული ჰორმონია, რომელიც გამომუშავდება ბაზოფილურ უჯრედებში. მისი ნაკლებობისას მამრებში აღინიშნება სასქესო ჯირკვლების განუვითარებლობა, სპერმატოგენეზის შეფერხება, ასევე ზრდისა და განვითარების შეფერხება, რასაც თან სდევს მეორეული სასქესო ნიშნების განუვითარებლობა. მდედრობით ინდივიდებში აღინიშნება ზრდისა და ფოლიკულების მომწიფების შეფერხება, ასევე სარძევე ჯირკვლების განუვითარებლობა და უნაყოფობა.

**ადრენოკორტიკოტროპინი (კორტიკოტროპინი, ACTH)** – პეპტიდური ჰორმონია, რომელიც სინთეზდება ჰიპოფიზის წინა ნილის ეოზინოფილური უჯრედების მიერ ჰიპოთალამუსური კორტიკოლიბერინის გავლენით. კორტიკოტროპინი, ისევე როგორც ზოგიერთი სხვა ჰორმონი (მელანოციტ-მასტიმულირებელი ჰორმონი, ლიპოტროპინი და ენდორფინი) სინთეზირდება წინამორბედი ცილა პროოპიომელანოკორტინიდან (სურ. III. 9). ის სეკრეტირდება იმპულსურად. სტრესულ პირობებში (ტრავმა, ქიმიური ნაერთებით ინტოქსიკაცია, ფსიქიკური ტრავმები, დამწვრობა) ჰორმონის კონცენტრაცია სისხლში რამდენჯერმე იზრდება.



სურათი III. 9. ადენოკორტიკოტროპინისა და სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების სინთეზი პროოპიომელანოკორტინიდან  
*γ-MSH* – მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონი; *CLIP* – კორტიკოტროპინის ანალოგიური შუალედი პეპტიდი

ACTH-ის სეკრეცია რეგულირდება ორი გზით – ნერვული და ქიმიური. ჰორმონის სეკრეცია იწყება სხვადასხვა სტიმულების საპასუხოდ (მაგ., ტრავმა, ემოციური სტრესი, ფარმაკოლოგიური პრეპარატები, ქიმიური ან ბაქტერიული ტოქსინები), ასევე ენდოგენური ნაერთების ზემოქმედებით (მაგ., ინსულინის, თიროქსინის, ადრენალინისა და ვაზოპრესინის). ეს სტიმულები აძლიერებს ჰიპოთალამუსური კორტიკოტროპინ-რილიზინგ-ჰორმონის სინთეზსა და გამოყოფას.

კორტიკოტროპინი აკონტროლებს თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონების სინთეზსა და სეკრეციას. ის, ძირითადად, მოქმედებს გლუკოკორტიკოიდების – კორტიზოლის, კორტიზონისა და კორტიკოსტერონის სინთეზსა და სეკრეციაზე. პარალელურად აძლიერებს ანდროგენების, ესტროგენებისა და პროგესტერონის სინთეზს, რომელებსაც შეიძლება ჰქონდეს როგორც ქრონიკული, ასევე ხანმოკლე ხასიათი. კორტიკოტროპინის მოქმედების მექანიზმის შესახებ რამდენიმე თეორიაა მოწოდებული:

1. ჰეინსის თეორია, რომლის მიხედვით ჰორმონი ზრდის ადენილატციკლაზას აქტივობას, შესაბამისად, აკატალიზებს ATP-ის გარდამქმნას cAMP-ად, რომელიც, თავის მხრივ, ახდენს ფერმენტ ფოსფორილაზას გააქტიურებას. ფოსფორილაზა შლის თირკმელზედა ჯირკვლის უჯრედების გლიკოგენს გლუკოზო-1-ფოსფატად, რომელიც, საბოლოოდ, გლუკოზო-6-ფოსფატად გარდაიქმნება. ეს უკანასკნელი ერთევა პენტოზოფოსფატურ ციკლში, იწვევს აღდგენილი ნიკოტინამიდ-ადენინდინუკლეოტიდფოსფატის (NADPH<sub>2</sub>) წარმოქმნას, რომელიც აუცილებელი კოფაქტორია ქოლესტერინის გარდაქმნისათვის პრეგნენოლონად, საიდანაც საბოლოოდ სინთეზდება სტეროიდული ნაერთები;
2. ეს თეორია პირველი თეორიის ანალოგიურია, განსხვავებას წარმოადგენს მხოლოდ NADPH<sub>2</sub>-ის კონცენტრაციის მატების მიზეზი. ამ თეორიის მიხედვით, თირკმელზედა ჯირკვალში NADPH<sub>2</sub>-ის კონცენტრაციის მატების მიზეზია არა გლიკოგენოლიზის გააქტიურება, არამედ გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზას აქტივობის მატება;
3. გარენის მიერ მონოდეზული თეორიით, ჰორმონი ასტიმულირებს სამიზნე უჯრედში cAMP-ის კონცენტრაციის მატებას ადენილატციკლაზას გააქტივებით. cAMP ურთიერთქმედებს ციტოპლაზმურ პროტეინკინაზასთან, რასაც მოსდევს მისი დისოციაცია და აქტიური ფერმენტის წარმოქმნა. თავის მხრივ, პროტეინკინაზა ააქტიურებს რიბოსომებს და ხელს უწყობს სპეციალური ცილის სინთეზს, რომელსაც გადააქვს თავისუფალი ქოლესტერინი ციტოპლაზმიდან მიტოქონდრიებში, სადაც წარმოებს მისი გარდაქმნა პრეგნენოლონიდან და შემდგომ კორტიკოსტეროიდებად.

ამჟამად მიღებულია გარენის თეორია, რომელიც ხსნის ჰორმონის მოქმედებით კორტიკოიდების გაძლიერებულ სინთეზს. ჰორმონი ინდუცირებს მიტოქონდრიული და მიკროსომული ფერმენტების სინთეზსაც.

პროცესის რეგულირებას ACTH აწარმოებს ორი გზით. ცნობილია, რომ სტეროიდების სინთეზისათვის აუცილებელი ქოლესტერინის 80% ჯირკვალს მიეწოდება პლაზმიდან. ქოლესტერინის გადატანა თირკმელზედა ჯირკვლის უჯრედებში გაცილებით ინტენსიურად მიმდინარეობს მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებით, ვიდრე დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებით. ACTH შერჩევითად ასტიმულირებს ქოლესტერინის გადატანას თირკმელზედა ჯირკვალში მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებით.

### III. 2.2.2. ჰიპოფიზის შუა წილის ჰორმონები

*მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონები (მელანოტროპები, ინტერმედიები, MSH).* ჰორმონები სინთეზდება ადამიანისა და ხერხემლიანი ცხოველების ჰიპოფიზის შუა წილში და ქიმიური შენებით პოლიპეპტიდებია.

ცნობილია MSH-ის სამი ფორმა:

- $\alpha$  – მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონი ( $\alpha$  - MSH);
- $\beta$  – მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონი ( $\beta$  - MSH);
- $\gamma$  – მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონი ( $\gamma$  - MSH);

სამივე ფორმა წარმოიქმნება საერთო ცილა-წინამორბედიდან – პროოპიომელანოკორტინიდან. MSH ასტიმულირებს მელანინების სინთეზსა და სეკრეციას კანისა და თმების მელანოციტური უჯრედებიდან, ასევე თვალის ბადურის პიგმენტაციას. განსაკუთრებული გავლენა პიგმენტაციაზე აქვს  $\alpha$ -MSH-ს. ის ამფიბიებსა და ზოგიერთ რეპტილიაში იწვევს სიბნელეში ან მუქ ზედაპირზე საფარის გამუქებას, ასტიმულირებს რა კანის მელანოფორებში მელანინური გრანულების დისპერსიას. ადამიანებში MSH-ს კონცენტრაციის მატება ასევე კანის გამუქების მიზეზი ხდება. ეს პროცესი მიმდინარეობს, მაგალითად, ფეხმძიმობისას ან

ადისონის დაავადების დროს, როცა კორტიკოტროპული ჰორმონის პარალელურად, მატულობს MSH-ის რაოდენობაც. ადამიანები, რომლებსაც აქვთ ღია ფერის თმა და კანი, მოკლებული არიან მზეზე გარუჯვის შესაძლებლობას MSH-ის რეცეპტორის მასინთეზირებელ გენში არსებული მუტაციის გამო.

ცნობილია, რომ MSH-ის რეცეპტორები დაკავშირებულია G-ცილებთან. ძუძუმწოვრებში ცნობილია MSH-ის 5 ტიპის რეცეპტორი:

- MC1 ნარმოადგენს ძირითად ცილას, რომელიც განსაზღვრავს კანისა და თმის ფერს. ის ფუნქციონირებს მელანოციტების ზედაპირზე და არეგულირებს მელანოგენეზს ძუძუმწოვრებში. MC1-ის მოქმედებით აღიძვრება რთული სასიგნალო კასკადი, რომლის საბოლოო შედეგია შავი ან ყავისფერი *ეუმელანინის* წარმოქმნა. ძუძუმწოვრების უმეტესობაში საინფორმაციო სიგნალი შეიძლება შეიცვალოს რეცეპტორის დაკავშირებით სპეციფიკურ ცილა Asip-თან (Agouti signal protein), რომელიც აინჰიბირებს MC1-ს მოქმედებას, რასაც მოსდევს წითელი ან ყვითელი *ფეომელანინის* წარმოქმნა;
- MC2 – კორტიკოტროპული ჰორმონის რეცეპტორია და წარმოადგენილია თირკმელზედა ჯირკვლის უჯრედებზე. მეორადი შუამავლის ფუნქციას ასრულებს cAMP;
- MC3 – გვხვდება სხვადასხვა ქსოვილში და მონაწილეობს კვებითი ჰომეოსტაზის რეგულირებაში;
- MC4 – ასევე იკავშირებს  $\alpha$ -MSH-ს. დამტკიცებულია, რომ რეცეპტორი მონაწილეობს კვებითი ქცევების ჩამოყალიბებაში, ნივთიერებათა ცვლის რეგულირებასა და სქესობრივ ქცევებში;
- MC5 ჩართულია გარეგანი სეკრეციის ჯირკვლების მუშაობაში.

### III.2.2.3. ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზური სისტემის მოშლით გამოწვეული ზოგიერთი პათოლოგია

ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზური სისტემის მოშლა ხასიათდება მრავალრიცხოვანი კლინიკური გამოვლინებებით. სისტემის **ჰიპოფუნქციის** მიზეზი შესაძლებელია გახდეს ტროპული ჰორმონების ან რომელიმე, კონკრეტული ჰორმონის პროდუქციის ნაწილობრივი ან მთლიანი შეჩერება. ჰიპოფიზის ტროპული ჰორმონების სინთეზისა და სეკრეციის დარღვევა იწვევს პერიფერიული ენდოკრინული ჯირკვლების ფუნქციის დაქვეითებას.

ჰიპოფიზის გონადოტროფული ფუნქციის მოშლის შედეგია საკვერცხეების განუვითარებლობა, საშვილოსნოსა და სარძევე ჯირკვლების ატროფია, ამენორეა (მენსტრუალური ციკლის დარღვევა).

ზრდის ჰორმონის დეფიციტი განსაკუთრებით საშიშია ბავშვებში. ცნობილია ადამიანის ზრდისა და განვითარების პათოლოგიების რამდენიმე ტიპი, რომელთა მიზეზია ზრდის ჰორმონის სრული ან ნაწილობრივი დეფიციტი.

**ჰიპოფიზური ნანიზმი, ანუ ქონდრისკაცობა** – (ბერძ. nanos – ჯუჯა). ორგანიზმის ზრდისა და ფიზიკური განვითარების დარღვევის მიზეზია ზრდის ჰორმონის დეფიციტი. ჰიპოფიზარული ნანიზმის ფორმების უმეტესობა ვითარდება ზრდის ჰორმონის გენის მუტაციის შედეგად. ქონდრისკაცობით დაავადებულთა უმეტესობას ზრდის პრობლემების პარალელურად უვითარდებათ სხვადასხვა ენდოკრინული დარღვევებიც. ზოგიერთ შემთხვევაში, ჰორმონის ჰიპოსეკრეცია შესაძლებელია გამოწვეული იყოს ჰიპოფიზის სომატოტროფული უჯრედების აუტოიმუნური პათოლოგიებით, ქალა-ტვინოვანი დაზიანებებით ან რადიაციით.

ლარონის ნანიზმი ვითარდება ჰეპატოციტებში ზრდის ჰორმონის შესაბამისი რეცეპტორის დეფიციტის გამო და ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორის სინთეზის დაქვეითებით.

აფრიკელი პიგმეების ქონდრისკაცობა – დარღვეულია რეცეპტორიდან ჰორმონალური სიგნალის გადაცემის პროცესი. ამ შემთხვევაში ზრდის ჰორმონის კონცენტრაცია პლაზმაში ნორმალურია, ხოლო ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორის კონცენტრაცია მნიშვნელოვნადაა შემცირებული.

ზრდის ჰორმონის **ჰიპერფუნქცია** ვითარდება ჰიპოფიზის უჯრედების სიმსივნის შემთხვევაში, რასაც მოსდევს ზრდის პროცესის გააქტივება. იმ შემთხვევაში, თუ ზრდის ჰორმონის ჰიპერფუნქცია განვითარდა ადრეულ ასაკში, როცა არ არის დამთავრებული გაძვალეზის პროცესი, ვითარდება *გიგანტიზმი*, რომლისთვისაც დამახასიათებელია ძვლების, რბილი ქსოვილებისა და ორგანოების პროპორციული გაზრდა. ზრდასრულ ასაკში ზრდის ჰორმონის ჰიპერფუნქცია იწვევს ე.წ. *აკრომეგალიას* (ბერძ. akro – განსაკუთრებული, megas – დიდი), რომლის დროსაც იწყება სხეულის ცალკეული ნაწილების დისპროპორციული ზრდა, კერძოდ იზრდება სახის, ხელის მტევნის, ქუსლების, თავის ქალის ზომები და ასევე შინაგანი ორგანოები. აკრომეგალიით დაავადებულ პაციენტთა დიდ ნაწილში (40%) აღმოჩენილია სომატოტროფული უჯრედების G-ცილების მუტაცია, რის გამოც ეს ცილა კარგავს გტფ-აზურ აქტივობას. ამის შედეგია გახანგრძლივებული ადენილატიკლაზური აქტივობა, რასაც მოსდევს ც-ამფ-ის ჭარბი პროდუქცია და სომატოტროპული ჰორმონის სეკრეციის გაძლიერება.

ჰიპოფიზის მიერ ჰორმონის გაძლიერებული პროდუქციისას ვითარდება დაავადება, რომელსაც *კუშინგის სინდრომი* ეწოდება. სინდრომით გამოწვეული დარღვევები განპირობებულია სტეროიდების (გლუკოკორტიკოიდები, მინერალოკორტიკოიდები) ჭარბი გამოყოფით. დაავადების საფუძველს წარმოადგენს კორტიკოტროპინის სეკრეციის კონტროლის მექანიზმის ცვლილება. დოფამინური აქტივობის ცვლილების დაქვეითებით, რომელიც პასუხისმგებელია კორტიკოტროპინ-რილიზინგ-ჰორმონისა და კორტიკოტროპული ჰორმონის სეკრეციის მაინჰიბირებელ ეფექტზე, ირღვევა ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზარულ-თირკმელზედა სისტემა და კორტიკოტროპინ-რილიზინგ-ჰორმონ-კორტიკოტროპინ-კორტიზოლის სეკრეციის რიტმი; დაავადების პროცესში შეწყვეტილია უკუკავშირით რეგულირების მექანიზმი, რასაც მოსდევს კორტიზოლის, კორტიკო-სტერონისა და ალდოსტერონის გაძლიერებული სეკრეცია. დაავადება ვითარდება ჰიპოფიზის ადენომის შემთხვევაში.

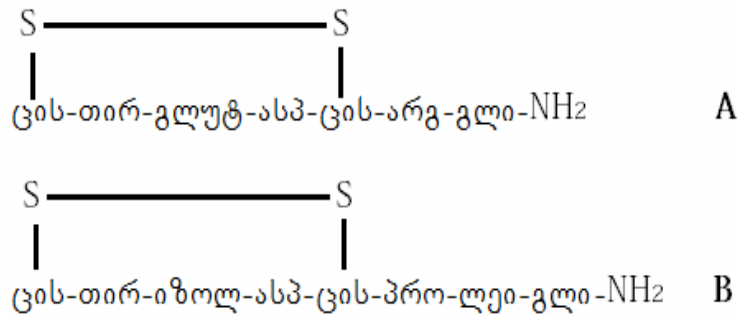
განსხვავებული მექანიზმით ვითარდება *ადისონის დაავადება*, რომელიც, კუშინგის სინდრომისაგან განსხვავებით, ხასიათდება თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონების, პირველ რიგში, კორტიზოლის სიმცირით. დაავადების მიზეზი ხდება თირკმელზედა ჯირკვლის ან ჰიპოფიზის ნებისმიერი დაზიანება, რომლის დროსაც იკლებს კორტიზოლისა და ალდოსტერონის სეკრეცია.

### III.2.2.4. ჰიპოფიზის უკანა წილის ჰორმონები

ჰიპოფიზის უკანა წილში, ანუ *ნეიროჰიპოფიზში* სინთეზდება და სეკრეტირდება პეპტიდური ბუნების ჰორმონების მთელი რიგი, კერძოდ, *ასპაროტოცინი, ვაზოპრესინი, ვაზოტოცინი, ვალიტოცინი, გლუმიტოცინი, იზოტოცინი, მეზოტოცინი და ოქსიტოცინი*. მათ შორის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ორი ჰორმონი – ვაზოპრესინი (ანტიდიურეზული ჰორმონი) და ოქსიტოცინი (სურ. III.10). აღსანიშნავია, რომ ორივე ჰორმონი სინთეზდება ჰიპოთალამუსის ნეირონებში, შემდგომ ტრანსპორტირდება ჰიპოფიზში, სადაც ინახება და საჭიროების მიხედვით სეკრეტირდება. ორივე ჰორმონი სინთეზდება პროპორციონის სახით, რომელთა პოსტრანსლაციური მოდიფიკაციის შედეგად წარმოიქმნება აქტიური ჰორმონი და ტრანსპორტული პეპტიდი *ნეიროფიზინი* (ოქსიტოცინი + ნეიროფიზინი I და ვაზოპრესინი + ნეი-

როფიზინი II). ჰორმონები ჰიპოფიზში ტრანსპორტირებისას არაკოვალენტურად დაკავშირებულია შესაბამის ნეიროფიზინთან. სისხლში ორივე ჰორმონი გვხვდება თავისუფალი სახით.

**ვაზოპრესინი.** ვაზოპრესინის ეფექტი ვლინდება მისი დაკავშირებით ორი ტიპის რეცეპტორთან. ერთი მათგანი განთავსებულია სისხლძარღვების გლუვ კუნთებზე და იწვევს მათ შეკუმშვას, ხოლო მეორე ტიპის რეცეპტორები გვხვდება თირკმლის უჯრედების პლაზმურ მემბრანაზე, რომელთა გააქტივების შედეგად იწყება იმ გენების ექსპრესია, რომლებიც მონაწილეობს წყლის რეაბსორბციის პროცესში ჩართული ცილების სინთეზში.



**სურათი III. 10. ნეიროჰიპოფიზის ჰორმონები**  
*A- ვაზოპრესინი; B- ოქსიტოცინი*

ანტიდიურეზული ჰორმონე, ანუ ვაზოპრესინი 9 ამინომჟავას ნაშთისაგან შემდგარი პეპტიდია (1100 დალ.). ის სინთეზდება ჰიპოთალამუსის ნეირონებში წინამორბედის – *პრეპრო-ჰორმონის* სახით, რომელიც გოლჯის აპარატში პროჰორმონად ყალიბდება. ნეიროსეკრეტორული გრანულებით პროჰორმონი გადაიტანება ჰიპოფიზის უკანა წილის (ნეიროჰიპოფიზის) ნერვულ დაბოლოებებში. გრანულების ტრანსპორტირების პროცესში მიმდინარეობს პრო-ჰორმონის პროცესინგი, რის შედეგადაც იგი ჰორმონად და სატრანსპორტო ცილა – *ნეიროფიზინად* იშლება. ვაზოპრესინისა და ნეიროფიზინის შემცველი გრანულები აქსონის ტერმინალებში ინახება, საიდანაც შესაბამისი სტიმულის საპასუხოდ ხდება მათი სისხლში სეკრეტირება. ვაზოპრესინის სეკრეციის სტიმულია სისხლში  $\text{Na}^+$ -იონის კონცენტრაციისა და უჯრედგარე სითხის წნევის მატება. ძლიერი ოფლდენის, წყლის არასაკმარისი ან მარილების დიდი რაოდენობით მიღებისას ჰიპოთალამუსის ოსმორეცეპტორები არეგისტრირებს სისხლის ოსმოსული წნევის მატებას. წარმოქმნილი ნერვული იმპულსები გადაეცემა ჰიპოფიზის უკანა წილს, რაც იწვევს ვაზოპრესინის გამოთავისუფლებას. ვაზოპრესინის სეკრეცია ხდება ასევე წინაგულის ბარორეცეპტორებიდან წამოსული სიგნალების საპასუხოდაც.

ვაზოპრესინისადმი მგრძობიარე რეცეპტორები ორი ტიპისაა:  $V_1$  და  $V_2$ . ორივე ტიპის რეცეპტორი წარმოადგენს კლასიკურ მემბრანულ რეცეპტორს, რომელიც G-ცილასთანაა დაკავშირებული.

ცნობილია  $V_1$ -რეცეპტორის ორი ჯგუფი  $V_{1A}$  და  $V_{1B}(V_3)$ , რომლებიც დაკავშირებულია Gq-ცილებთან და ასტიმულირებს ფოსფოლიპაზურ-კალციუმის მექანიზმით ჰორმონალური სიგნალის გადაცემას.

$V_{1A}$ -რეცეპტორები ლოკალიზებულია სისხლძარღვების გლუვ კუნთებსა და ღვიძლში, ასევე ცნს-ში. მათთან ვაზოპრესინის დაკავშირება იწვევს *ფოსფოლიპაზა C*-ს აქტივაციას და დიაცილგლიცეროლისა და ინოზიტოლტრიფოსფატის წარმოქმნას. ჰორმონი უჯრედშიდა კალციუმის კონცენტრაციის მატებით მონაწილეობს გლუვი კუნთების შეკუმშვაში.  $V_{1A}$ -რეცეპტორები ასევე ნანახია მიოციტებში, თავის ტვინში, საკვერცხეებსა და ნერვულ კვანძებში. ვაზოპრესინი  $V_{1A}$ -რეცეპტორების მეშვეობით ამაღლებს შინაგანი ორგანოების,

განსაკუთრებით გულის კუნთის გლუვი კუნთების ტონუსს, რის შედეგადაც იზრდება არტერიული წნევა.

$V_{IB}$  ( $V_3$ )-რეცეპტორები ექსპრესირდება ადენოჰიპოფიზში და თავის ტვინში, სადაც ვაზოპრესინი ასრულებს ნეირომედიატორის ფუნქციას. ისინი პასუხს აგებენ სტრესისადმი ადაპტაციაზე (ქცევითი და ნეიროენდოკრინული). ასევე,  $V_{IB}$  რეცეპტორები მონაწილეობას იღებს ზოგიერთი ფსიქიატრიული მდგომარეობის განვითარებაში (მაგალითად, დეპრესიის). გულის მიოციტებში ჰორმონისა და  $V_1$ -რეცეპტორის ურთიერთქმედება წარმოადგენს კუნთების შეკუმშვის მიზეზს. ჰორმონის შეკუმშვადი ეფექტი ვლინდება მისი მაღალი კონცენტრაციების პირობებში. ვინაიდან ვაზოპრესინის თვისობა  $V_2$ -რეცეპტორისადმი გაცილებით მაღალია, ვიდრე  $V_1$ -რეცეპტორისადმი, ფიზიოლოგიურ პირობებში, ძირითადად, ვლინდება მისი ანტიდიურეტიული მოქმედება.

$V_2$ -რეცეპტორები, რომლებიც განსაზღვრავს ვაზოპრესინის ძირითად ფიზიოლოგიურ ეფექტებს, აღმოჩენილია თირკმლის შემკრები მილაკებისა და დისტალური არხების უჯრედების მემბრანაზე. ვაზოპრესინის არარსებობის შემთხვევაში შარდი არ კონცენტრირდება და გამოიყოფა დიდი რაოდენობით, დღე-ღამეში დაახლოებით 20ლ (ნორმაში 1,5-2,0ლ). ვაზოპრესინის დაკავშირება სამიზნე უჯრედის  $V_2$ -რეცეპტორთან ასტიმულირებს ადენილატციკლზას და ააქტივებს პროტეინკინაზა A-ს. თავის მხრივ, პროტეინკინაზა A ფოსფორილრების გზით ააქტივებს თირკმლის არხის უჯრედების მემბრანულ ცილას – *აკვაპორინ 2-ს*, რომელიც წარმოქმნის წყლის არხს, საიდანაც ხდება წყლის რეაბსორბცია და მაღალკონცენტრირებული შარდის (ანტიდიურეზი) წარმოქმნა (სურ. III.11.). ამ ეფექტის გამო ეწოდება ვაზოპრესინს *ანტიდიურეზული ჰორმონი*.

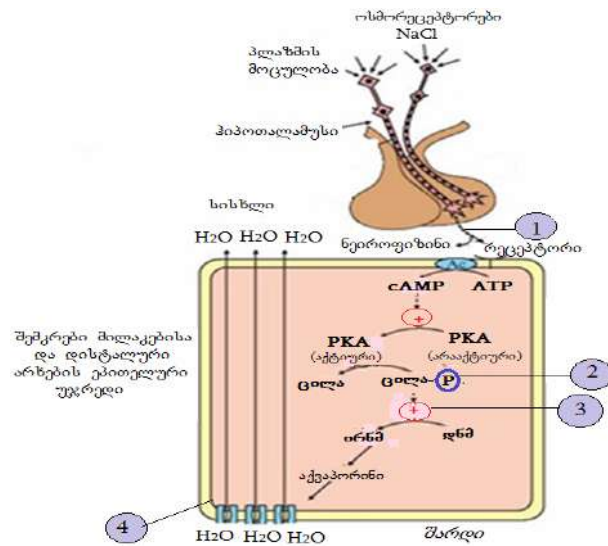
ვაზოპრესინის დეფიციტი, რაც გამოწვეულია ჰიპოფიზის უკანა ნილის დისფუნქციით, ასევე ჰორმონალური სიგნალის გადაცემის დარღვევით, *უშაქრო დიაბეტის* განვითარების ძირითადი მიზეზია. ამ პირობებში მიმდინარეობს წყლის არარეგულირებადი ექსკრეცია, რის შედეგადაც შესაძლებელია განვითარდეს ორგანიზმის დეჰიდრატაცია. უშაქრო დიაბეტის განვითარების ძირითადი მიზეზია ჰიპოთალამუსში პრეპროჰორმონის სინთეზის გენეტიკური დეფექტები, ასევე პროჰორმონის პროცესინგისა და ტრანსპორტირების პროცესის დეფექტები და ჰიპოთალამუსის ან ნეიროჰიპოფიზის დაზიანებები (მაგ. ქალა-ტვინის ტრავმა, სიმსივნე, იშემია). ნეფროგენული უშაქრო დიაბეტის გამომწვევია  $V_2$ -რეცეპტორის გენის მემკვიდრული მუტაცია, რის შედეგადაც თირკმლის უჯრედები კარგავს ჰორმონზე რეაგირების უნარს. უშაქრო დიაბეტისათვის დამახასიათებელია ე.წ. *პოლიურია* – დიდი რაოდენობით დაბალი სიმკვრივის შარდის გამოყოფა. ვაზოპრესინის სეკრეციის დაქვეითებას მოსდევს წყალზე მოთხოვნის გაზრდა.

**ოქსიტოცინი** – ჰიპოთალამუსის ჰორმონია, რომელიც სინთეზის შემდგომ ტრანსპორტირდება ჰიპოფიზში, სადაც ხდება მისი დეპონირება და შემდგომ სისხლში გამოყოფა. მას აქვს პეპტიდური ბუნება. ჰორმონი ასტიმულირებს საშვილოსნოს გლუვი კუნთების შეკუმშვას, ასევე აქტიურად მონაწილეობს ლაქტაციის პროცესშიც.

ლაქტაციის პროცესში ოქსიტოცინი იწვევს მიოეპითელური უჯრედების შეკუმშვას, რის შედეგადაც, მიმდინარეობს პროლაქტინით სტიმულირებული გამომუშავებული რძის გამოყოფა.

ოქსიტოცინი ასტიმულირებს კუნთების აქტივობას. მისი დახმარებით ადგილი აქვს სამშვილოსნოს ყელის კუნთების შეკუმშვას, რითაც ჰორმონი ხელს უწყობს მშობიარობის პროცესს. მისთვის დამახასიათებელია სუსტად გამომხატული ანტიდიურეზული, ვაზოპრესინული ეფექტი.

ბოლო წლებია, ოქსიტოცინს აკავშირებენ აუტიზმის პათოლოგიასთან და შესაძლებელია იგი გამოყენებული იყოს, როგორც ეფექტური სამკურნალო საშუალება ამ დაავადებასთან საბრძოლველად.



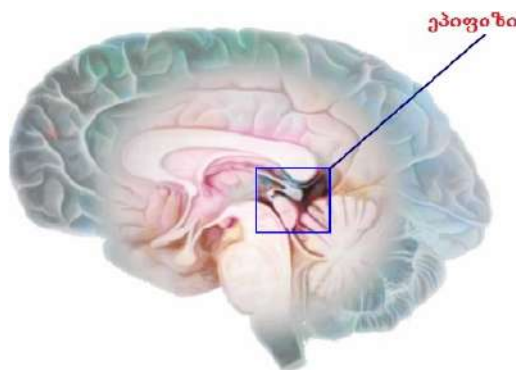
**სურ. III.11. ვაზოპრესინის მოქმედება თირკმლის არხის უჯრედებზე**

- 1 – ვაზოპრესინი უკავშირდება მემბრანულ რეცეპტორს, იწვევს ადენილატციკლზას (Ac) გააქტივებას და cAMP-ის წარმოქმნას;
- 2 – cAMP ააქტივებს პროტეინკინაზას, რაც იწვევს ცილების ფოსფორილირებას;
- 3 – ფოსფორილირებული ცილები აწარმოებს ცილა აკვაპორინის გენის ტრანსკრიფციას;
- 4 – ხდება აკვაპორინის ჩაშენება თირკმლის არხების უჯრედების მემბრანაში

### III.2.3. მელატონინი

ეპიფიზი (ჯალღუზისებური სხეული) წარმოადგენს გირჩის ფორმის მცირე დანამატს, რომელიც ძუძუმწოვრების თავის ტვინის ნახევარსფეროებს შორის, სილრმეშია ლოკალიზებული (სურ. III.12). მის მიერ სეკრეტირდება მელატონინი, რომლის წყაროა ამინომჟავა ტრიფტოფანი.

ეპიფიზის გარდა, მელატონინის სეკრეცია ხორციელდება არაენდოკრინულ უჯრედებშიც: პოხიერ უჯრედებში, ლიმფოციტებში, თრომბოციტებში, თიმუსში, კუჭქვეშა ჯირკვალში, თვალის ბადურაში, ასევე ზოგიერთ ენდოთელიალურ უჯრედში. ჰორმონი მელატონინი აღმოჩენილი იყო 1958 წელს ბ. ლერნერის მიერ. მელატონინის მაქსიმალური დონე სისხლში ღამის საათებში ექსპრესირდება, ხოლო მინიმალური – დღის განმავლობაში. ჰორმონი გამოუმუშავდება ეპიფიზის სეკრეტორულ უჯრედებში – პინეალოციტებში. ეპიფიზში სინთეზირებული მელატონინი სეკრეტირდება სისხლსა და ზურგის ტვინის სითხეში (ლიქვორში), რის შემდეგაც გროვდება ჰიპოთალამუსში. ამის გარდა, მელატონინი აღმოჩენილია შარდში, ნერწყვსა და ამნიოტურ სითხეში.



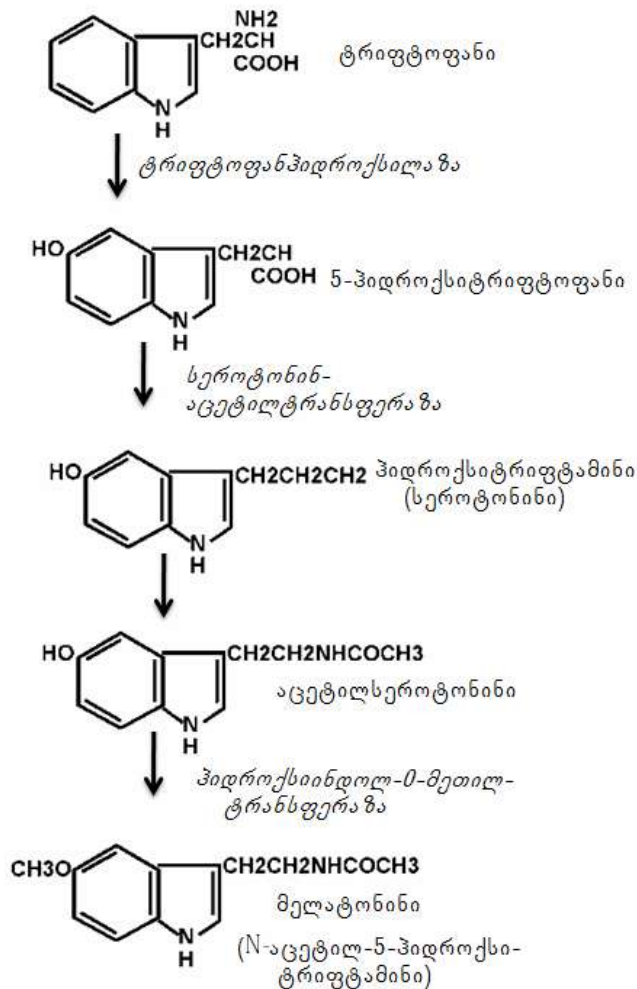
**სურათი III.12. ეპიფიზი**



ადამიანის ორგანიზმში მელატონინი სინთეზდება ამინომჟავა ტრიფტოფანიდან, რომელიც მონაწილეობს ნეირომედიატორის – სეროტონინის სინთეზში. ნაჩვენებია, რომ მელატონინი წარმოადგენს სეროტონინის ინდოლურ წარმოებულს და სინთეზდება ფერმენტების N-აცეტილტრანსფერაზას და ჰიდროქსიინდოლ-0-მეთილტრანსფერაზას ზემოქმედებით (სურ. III.13). მელატონინი ტრანსპორტირდება შრატის ალბუმინით, ხოლო ალბუმინიდან განთავისუფლების შემდეგ უკავშირდება შესაბამის რეცეპტორს სამიზნე უჯრედის მემბრანაზე ან ბირთვში. მელატონინის ჰიდროლიზი ხდება ღვიძლში და ექსკრეტირდება შარდით მეტაბოლიტის 6-ჰიდროქსიმელატონინსულფატის სახით.

მელატონინის სეკრეცია დამოკიდებულია დღელამურ რიტმზე, კერძოდ ჭარბი სინათლე აქვეითებს მის წარმოქმნას, ხოლო განათების მცირე ინტენსივობა ზრდის მის სინთეზსა და სეკრეციას. ადამიანში ღამის საათებში დასინთეზირებული მელატონინის რაოდენობა მისი დღიური ნორმის 70%-ს შეადგენს.

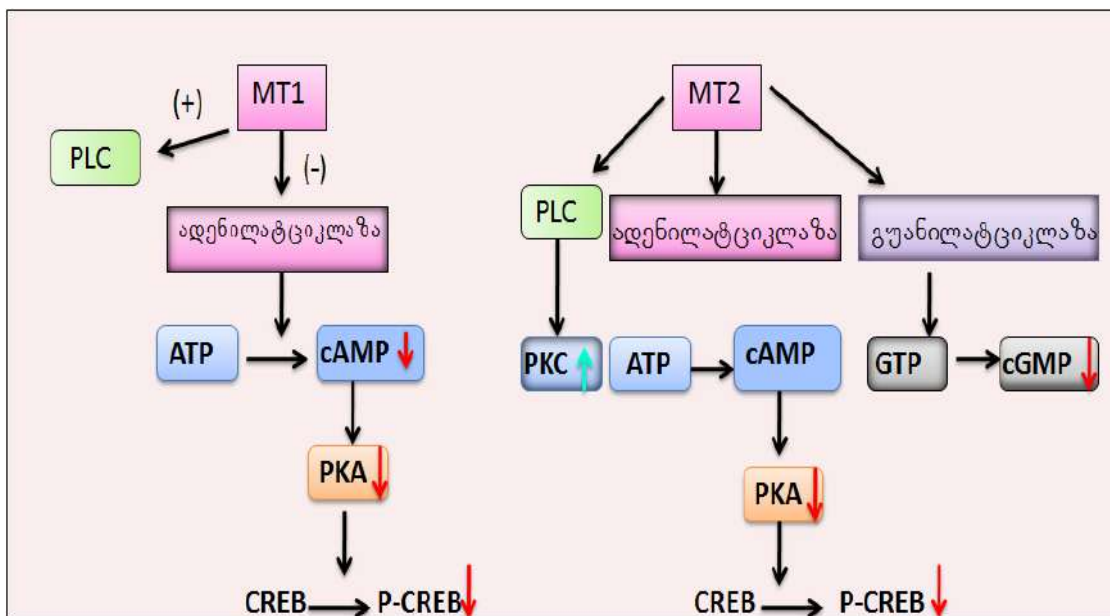
მელატონინის ბიოლოგიური აქტივობა განპირობებულია მისი ზემოქმედებით შესაბამის რეცეპტორებთან. დღესდღეობით ძუძუმწოვრებში იდენტიფიცირებულია მელატონინის მემბრანული რეცეპტორის 2 ტიპი – MT1, რომელიც ექსპრესირდება ჰიპოფიზის წინა წილის უჯრედებსა და ჰიპოთალამუსის ბირთვებში და MT2 – ექსპრესირდება ტვინის სხვა უბნებში, თვალის ბადურასა და ფილტვებში. ფრინველებში, ამფიბიებში და თევზებში ნანახია მესამე ტიპის რეცეპტორი MT3. მელატონინის რეცეპტორები მიეკუთვნება G-ცილებთან დაკავშირებული რეცეპტორების ჯგუფს. ბოლო წლებში აღმოჩენილია მელატონინის ბირთვული რეცეპტორიც RZR/ROR (სურ.III.14).



სურათი III.13. მელატონინის სინთეზი

მელატონინის დაკავშირება რეცეპტორთან იწვევს რამდენიმე სასიგნალო გზის გააქტიურებას. MT1-რეცეპტორის აქტივაციას მოსდევს ადენილატციკლაზას მოქმედების დაქვეითება და cAMP-ის რაოდენობრივი შემცირება, რაც, თავის მხრივ ამცირებს ფერმენტ PKA-ს აქტივობას და ცილების ფოსფორილირების ხარისხს.

ფოსფორილირებად ცილებს შორის მოიაზრება ცილა CREB (c-AMP response element-binding protein; ე.წ.ც-ამფ დამოკიდებული ტრანსკრიფციული ფაქტორი), რომლის გააქტიურებას მოსდევს გარკვეული გენების ტრანსკრიფცია. MT1 რეცეპტორი ასევე ააქტიურებს ფერმენტ ფოსფოლიპაზა C-ს (PLC), რაც იწვევს იონური არხების ცილების ფოსფორილირებას, მათ გააქტიურებას და იონური ნაკადის რეგულირებას უჯრედში. მელატონინის დაკავშირება MT2-რეცეპტორთან ამცირებს ფერმენტ გუანილატციკლაზას აქტივობას და, შესაბამისად, cGMP-ის სინთეზს. MT2-თან დაკავშირებით მელატონინის ეფექტი PLC-ს აქტივობაზე დადებითი ხასიათისაა, რაც გამოიხატება იონური არხების მოქმედების გააქტიურებით.



**სურათი III.14. მელატონინის რეცეპტორების მოქმედება**

*PKA – პროტეინკინაზა A; PKC – პროტეინკინაზა C; PLC – ფოსფოლიპაზა*

*C; CREB – cAMP-დამოკიდებული ტრანსკრიფციული ფაქტორი;*

*P-CREB – ფოსფორილირებული cAMP – დამოკიდებული ტრანსკრიფციული ფაქტორი*

მელატონინის ძირითად ეფექტს წარმოადგენს ძილის რეგულაცია. ის მონაწილეობს ცირკადული რიტმის შექმნაში: უშუალოდ ზემოქმედებს უჯრედებზე და ცვლის იმ ჰორმონების სეკრეციის დონეს, რომელთა კონცენტრაცია დამოკიდებულია დღე-ღამის გარკვეულ დროზე. მელატონინის გამომუშავების პროცესის ცვლილება დაკავშირებულია ცირკადული რიტმების დარღვევასთან და გარკვეულ პათოლოგიებთან.

მელატონინი ანეიტრალურს ჟანგვითი პროცესების შედეგებს, რომლებიც წარმოადგენს დაბერებისა და უჯრედის დაღუპვის ძირითად მიზეზს. მელატონინის მნიშვნელოვანი ფუნქციაა მისი ანტიოქსიდანტური აქტივობა. ეს თვისება, ძირითადად, მიმართულია დნმ-ის დაცვისაკენ.

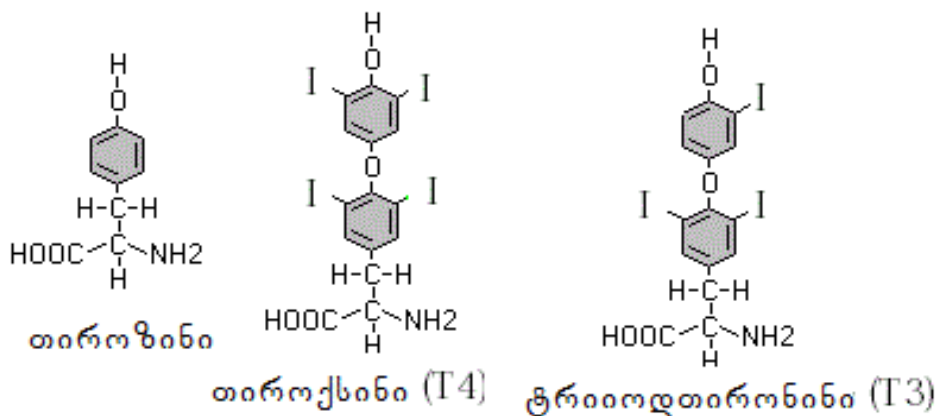
მელატონინის სეკრეცია რეგულირდება სინათლით გამონვეული სიგნალით, რომელიც აღწევს თვალიდან, აინჰიბირებს ეპიფიზის აქტივობას და, შესაბამისად, მელატონინის გამოყოფასაც. სიბნელის დროს ხდება ჰორმონის გამოყოფის სტიმულირება. ამის მიზეზია სიბნე-

ლეში ნორადრენალინის სეკრეციის გაძლიერება, რომელიც, თავის მხრივ, ასტიმულირებს cAMP-ის წარმოქმნას პინეალოციტების (ეპიფიზის უჯრედები) მემბრანაზე არსებული რეცეპტორების სტიმულირების გზით. ამ დროს მიმდინარეობს ფერმენტ-*აცეტილტრანსფერაზა* სინთეზი და სეროტონინი გარდაქმნება *N-აცეტილსეროტონინად*, ხოლო ეს უკანასკნელი – მელატონინად.

### III.2.4. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები

ფარისებრ ჯირკვალში სინთეზდება ამინომჟავა თიროზინის იოდირებით წარმოებული ჰორმონები – *იოდთირონინები*. ესენია 3,5,3'-ტრიიოდთირონინი (T<sub>3</sub>) და 3,5,3',5'-ტეტრაიოდთირონინი (T<sub>4</sub>), ანუ თიროქსინი (სურ. III. 15).

თიროიდულ ჰორმონებს უდიდესი მნიშვნელობა აქვს ორგანიზმისათვის – ისინი ასტიმულირებს ორგანიზმის ზრდასა და ქსოვილების დიფერენცირებას, ზრდის უჯრედის მოთხოვნილებას ჟანგბადზე, ზრდის არტერიულ წნევას, გულის კუნთის შეკუმშვის ძალას, ორგანიზმის ტემპერატურას და აძლიერებს ორგანიზმში ნივთიერებათა ცვლას. ასევე, თიროიდული ჰორმონები ჩართულია გენების ექსპრესიის რეგულირებაში.



სურათი III.15. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების სტრუქტურა

თიროიდული ჰორმონების მოქმედებით სისხლში მატულობს გლუკოზის შემცველობა, ძლიერდება ღვიძლში გლუკონეოგენეზი და ფერხდება გლიკოგენის სინთეზი ღვიძლსა და კუნთებში. ააქტივებს რა გლიკოლიზის ფერმენტებს, თიროიდული ჰორმონები ხელს უწყობს უჯრედის მიერ გლუკოზის შთანთქმასა და მოხმარებას. ამის პარალელურად, ძლიერდება ლიპოლიზის პროცესი და ფერხდება ცხიმების წარმოქმნა და დეპონირება.

მცირე კონცენტრაციების პირობებში თიროიდული ჰორმონებისათვის დამახასიათებელია ცილებზე ანაბოლური ზემოქმედების უნარი. მათი მოქმედებით იზრდება ცილების სინთეზის ინტენსივობა. მაღალ კონცენტრაციებში ამ პროცესზე მათი ეფექტი საპირისპიროა – ინვესს კატაბოლურ ზემოქმედებას.

**იოდთირონინების ბიოსინთეზი.** იოდთირონინები სინთეზდება ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულებში, გლიკოპროტეინის – *თირეოგლობულინის* (Tr) შემადგენლობაში.

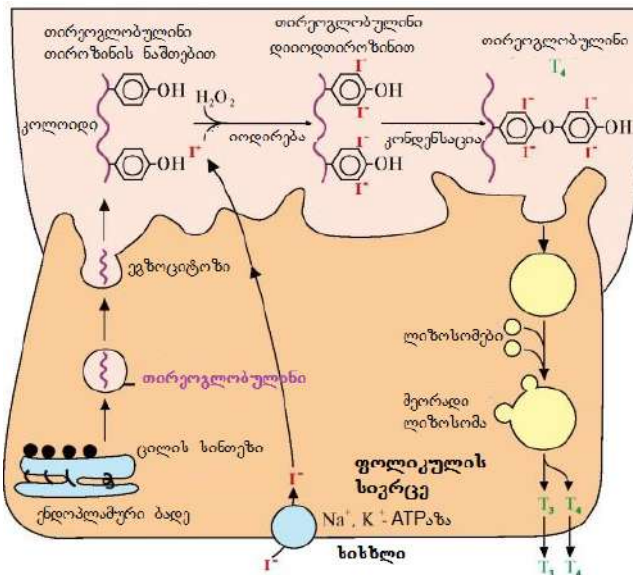
თირეოგლობულინი სინთეზდება მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადის რიბოსომებზე პრეთირეოგლობულინის ფორმით, რის შემდეგაც გადაიტანება ენდოპლაზმური ბადის ცისტერნებში, სადაც ხდება მისი მეორეული და მესამეული სტრუქტურის ფორმირება. ცისტერნებიდან თირეოგლობულინი ტრანსპორტირდება გოლჯის აპარატზე, ერთვება სეკრეტორული გრანულების შემადგენლობაში და ამ ფორმით სეკრეტირდება უჯრედგარე კოლოიდში,

სადაც მიმდინარეობს თიროზინის ნაშთების იოდირება და იოდთირონინების წარმოქმნა. ეს პროცესი რამდენიმე ეტაპს მოიცავს (სურ. III.15.).

**იოდის ტრანსპორტი ფარისებრ ჯირკვალში.** ორგანიზმში იოდი საკვებითა და წყლით ხვდება. მასზე დღელამური მოთხოვნა 150-200მკგ-ს შეადგენს. ამ რაოდენობის 25-30%-ს მოიხმარს ფარისებრი ჯირკვალი. იოდის ტრანსპორტი ჯირკვლის უჯრედებში ენერგოდამოკიდებული პროცესია და მიმდინარეობს სპეციალური სატრანსპორტო ცილის მონაწილეობით ელექტროქიმიური გრადიენტის საპირისპიროდ (ჯირკვალში I<sup>-</sup>-ის კონცენტრაციის შეფარდება სისხლის პლაზმის I<sup>-</sup>-ის კონცენტრაციასთან შეადგენს 25:1). იოდიდ-გადამტანი ცილის მოქმედება შეუღლებულია Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP-აზასთან.

**იოდის დაჟანგვა.** I<sup>-</sup>-ის დაჟანგვა I<sup>+</sup>-ად მიმდინარეობს ფერმენტ *თირეოპეროქსიდაზის* და H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-ის მონაწილეობით. დაჟანგული იოდი ურთიერთქმედებს თირეო-გლობულინის თიროზინის ნაშთებთან. რეაქციის შედეგად წარმოიქმნება *მონოიოდთიროზინი* და *დიიოდთიროზინი*. ორი მოლეკულა დიიოდთიროზინის კონდენსირებით მიიღება იოდთირონინი (T<sub>4</sub>), ხოლო დიიოდთიროზინისა და მონოიოდთიროზინის კონდენსირებით – ტრიიოდთირონინი (T<sub>3</sub>). იოდთირეოგლობულინი ენდოციტოზის საშუალებით ტრანსპორტირდება კოლოიდიდან ფოლიკულურ უჯრედში და იქ ჰიდროლიზდება ლიზოსომური ფერმენტებით, რის შედეგადაც თავისუფლდება T<sub>3</sub> და T<sub>4</sub> (სურ. III. 16). დღე-ღამეში სეკრეტირდება 80-100 მკგ T<sub>4</sub> და 5 მკგ T<sub>3</sub>.

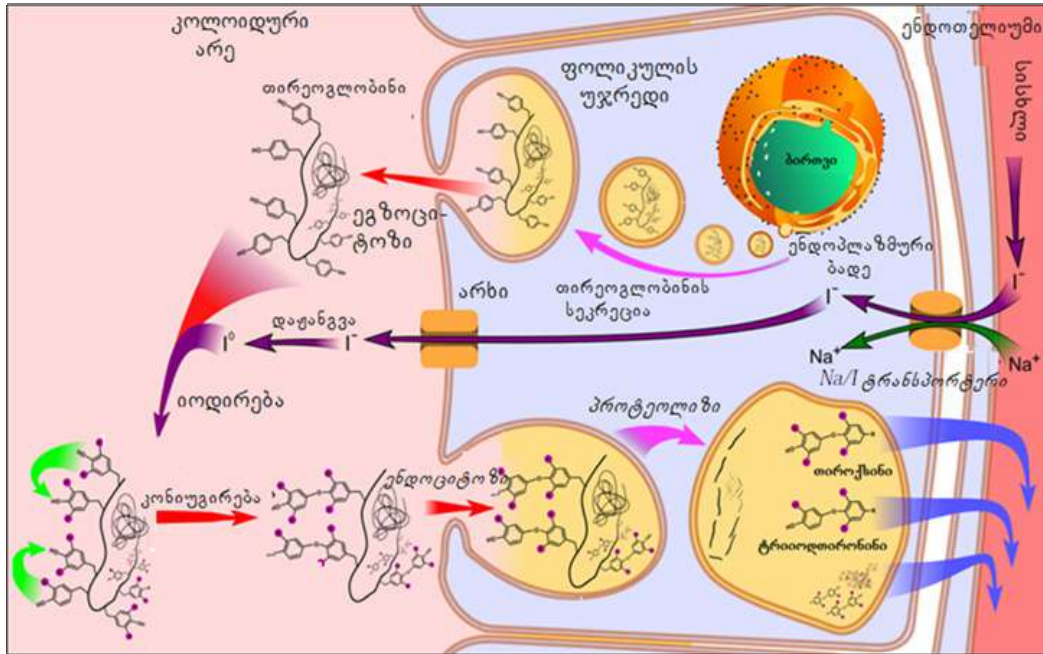
T<sub>3</sub> – იოდთირონინების ძირითადი ბიოლოგიურად აქტიური ფორმაა; მისი თვისობა სამიზნე უჯრედის რეცეპტორისადმი 10-ჯერ მეტია, ვიდრე T<sub>4</sub>-ის. პერიფერიულ ქსოვილში T<sub>4</sub>-ის დეიოდირებით წარმოიქმნება T<sub>3</sub>-ის ე.წ. *რევერსიული ფორმა*, რომელიც მთლიანადაა მოკლებული ბიოლოგიურ აქტივობას. იოდთირონინების მეტაბოლიზმი გულისხმობს მათ დეიოდირებას, დეჰამინირებას ან დეკარბოქსილირებას. კატაბოლიზმის პროდუქტები ღვიძლში კონიუგირდება გლუკურონის მჟავასთან, სეკრეტირდება ნალველში და ამ ფორმით ხვდება ნაწლავში, საიდანაც კვლავ შეიწოვება, განიცდის დეიოდირებას თირკმელებში და გამოიყოფა შარდთან ერთად.



**სურათი III.16. იოდთირონინების სინთეზი**

რიბოსომებზე სინთეზირებული თირეოგლობულინი მიიტანება გოლჯის აპარატზე, შემდგომ გადაიტანება კოლოიდში, სადაც ხდება მისი შენახვა და თიროზინის ნაშთების იოდირება. იოდთირონინების წარმოქმნა მომდინარეობს რამდენიმე ეტაპად: იოდის ტრანსპორტი ჯირკვლის უჯრედებში, იოდის დაჟანგვა, თიროზინის ნაშთების იოდირება, იოდთირონინების წარმოქმნა; იოდთირონინების ტრანსპორტი სისხლში.

**იოდთირონიების ტრანსპორტი და მეტაბოლიზმი.** იოდთირონიების ნახევარზე მეტი ცირკულირებს სისხლში სპეცილურ სატრანსპორტო ცილებთან კომპლექსში. ეს ცილებია: თიროქსინ-დამაკავშირებელი გლობულინი (თდგ) და თიროქსინ-დამაკავშირებელი პრეალბუმინი (თდპა). თდგ წარმოადგენს ძირითად სატრანსპორტო ცილას და ასევე მათი დეპონირების ფორმას. მას ახასიათებს მაღალი თვისობა  $T_3$ -სა და  $T_4$ -სადმი და ჩვეულებრივ პირობებში იკავშირებს ამ ჰორმონების მთელ რაოდენობას (სურ. III.17.).

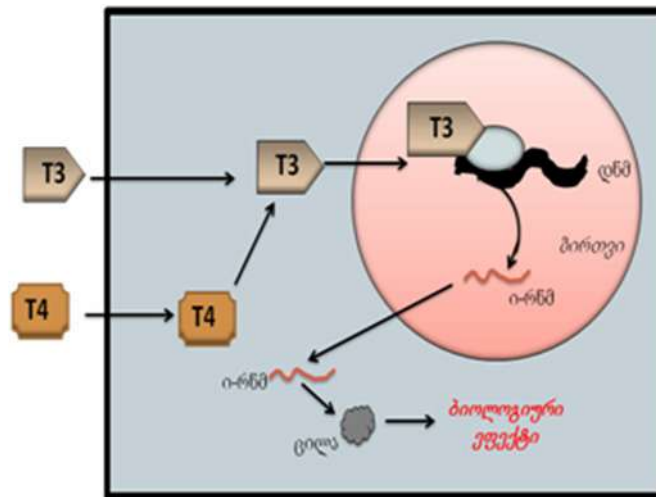


სურათი III.17. იოდის დაჟანგვა და ჰორმონების ტრანსპორტირება (ვიკიპედია)

**იოდთირონიების მოქმედების მექანიზმი და ფუნქცია.** იოდთირონიების ძირითადი ეფექტი განპირობებულია მათი ურთიერთქმედებით მაღალსპეციფიკურ რეცეპტორთან, რომელიც ჰორმონთან კომპლექსში მუდმივად იმყოფება უჯრედის ბირთვში, ურთიერთქმედებს დნმ-ის განსაზღვრულ უბანთან და მონაწილეობს გენების ექსპრესიაში (სურ. III.18). არსებობს მოსაზრება იმის შესახებაც, რომ პლაზმურ მემბრანაზე გვხვდება იოდთირონიებისადმი დაბალი თვისობის მქონე რეცეპტორებიც, რომელთა ფუნქცია მხოლოდ სამიზნე უჯრედის სიახლოვეს ჰორმონის დაკავებაა.

ფიზიოლოგიური კონცენტრაციის პირობებში იოდთირონიები აჩქარებს ცილების სინთეზს, ასტიმულირებს უჯრედის ზრდისა და დიფერენცირების პროცესებს. ამავე დროს  $T_3$  ასტიმულირებს ზრდის ჰორმონის გენის ტრანსკრიფციას. ცხოველებში  $T_3$ -ის დეფიციტის პირობებში ჰიპოფიზის უჯრედები კარგავს ზრდის ჰორმონის სინთეზის უნარს. ძალიან მაღალი კონცენტრაციის პირობებში ის აფერხებს ცილების სინთეზს და ასტიმულირებს კატაბოლურ რეაქციებს. იოდთირონიების მეტაბოლური ეფექტები, ძირითადად, ენერგეტიკულ მეტაბოლიზმს ეხება, რაც ვლინდება უჯრედების მიერ ჟანგბადის გაძლიერებული მოხმარებაში.

ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები აუცილებელია ადამიანის ნორმალური განვითარებისათვის. ჰიპოთირეოზი ახალშობილებში იწვევს კრეტინიზმის განვითარებას, რაც ვლინდება მრავალრიცხოვანი თანდაყოლილი დარღვევებით და შეუქცევადი, მძიმე ფორმის გონებრივი ჩამორჩენილობით.



სურათი III.18. თიროიდული ჰორმონის მოქმედების მექანიზმი

ჰიპოთირეოზი ზრდასრულ ინდივიდებში ვითარდება იოდთირონიდების ნაკლებობის შემთხვევაში. ჩვეულებრივ, დაავადება დაკავშირებულია ფარისებრი ჯირკვლის არასრულფასოვან ფუნქციონირებასთან, თუმცა შესაძლებელია განვითარდეს ასევე ჰიპოფიზისა და ჰიპოთალამუსის დაავადებების შემთხვევაშიც. ჰიპოთირეოზის ყველაზე მძიმე ფორმაა ე.წ. *მიქსიდემა*, რომელიც მიმდინარეობს კანის შეშუპების ფონზე. შეშუპების მიზეზია გლუკოზამინოგლიკანებისა და წყლის ჭარბი რაოდენობის დაგროვება. გლუკოზამინოგლიკანების სიჭარბე იწვევს უჯრედშორისი მატრიქსის სტრუქტურის შეცვლას, აძლიერებს მის ჰიდროფილურობას და ნატრიუმის იონის შებოჭვას, რასაც მოსდევს წყლის შეკავება. დაავადების დამახასიათებელი ნიშნებია გულის კუნთის შეკუმშვის დასუსტება, ძილიანობა, კანის სიმშრალე. ეს სიმპტომები ვითარდება ნივთიერებათა ცვლისა და გლიკოლიზის სიჩქარის შემცირების, გლიკოგენისა და ცხიმების მობილიზაციის და კუნთოვანი მასის შემცირების გამო. მობრდილ ადამიანებში ჰიპოთირეოზის მიზეზს ხშირად წარმოადგენს ქრონიკული *აუტოიმუნური თირეოდიტი*, რისი შედეგიცაა იოდთირონიდების სინთეზის დარღვევა (*ჰაშიმოტოს დაავადება*).

ჰიპოთირეოზი ასევე შესაძლებელია განვითარდეს ორგანიზმში არასაკმარისი იოდის მიწოდებით, რასაც *ენდემური ჩიყვი* ეწოდება. ენდემური ჩიყვი ხშირად გვხვდება იმ პირებში, რომლებიც ცხოვრობენ რეგიონებში, სადაც წყალი და ნიადაგი ღარიბია იოდით. იმ შემთხვევაში, თუ იოდის მიწოდება ორგანიზმში შემცირებულია, ასევე მცირდება იოდთირონიდების სინთეზიც, რასაც მოსდევს ჰიპოფიზიდან თირეოტროპული ჰორმონის გაძლიერებული სეკრეცია და ფარისებრი ჯირკვლის ზომების კომპენსატორული მატება, თუმცა იოდთირონიდების პროდუქცია ამ შემთხვევაში არ იზრდება.

*ჰიპერთირეოზი* ვითარდება იოდთირონიდების გაძლიერებული პროდუქციისას. დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვი ფარისებრი ჯირკვლის ყველაზე გავრცელებული დაავადებაა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია ფარისებრი ჯირკვლის გადიდება, იოდთირონიდების მომატებული კონცენტრაცია და თირეოტოქსიკოზი, ასევე ნივთიერებათა ცვლის გაძლიერება, გულის ცემის გახშირება, კუნთური სისუსტე, სხეულის წონის დაკლება (მიუხედავად გაძლიერებული მაღისა), ოფლიანობა, ტემპერატურის მატება.

*გრეივისის დაავადება* ვითარდება თირეოიდული ანტიგენების მიმართ ანტისხეულების წარმოქმნის შედეგად. ერთ-ერთი მათგანი (IgG) იმიტირებს თირეოტროპინის მოქმედებას, ურთიერთქმედებს რა თირეოტროპინის რეცეპტორებთან, რისი შედეგია ჯირკვლის დიფუზური ზრდა და T<sub>3</sub>-ისა და T<sub>4</sub>-ის არაკონტროლირებული პროდუქცია.

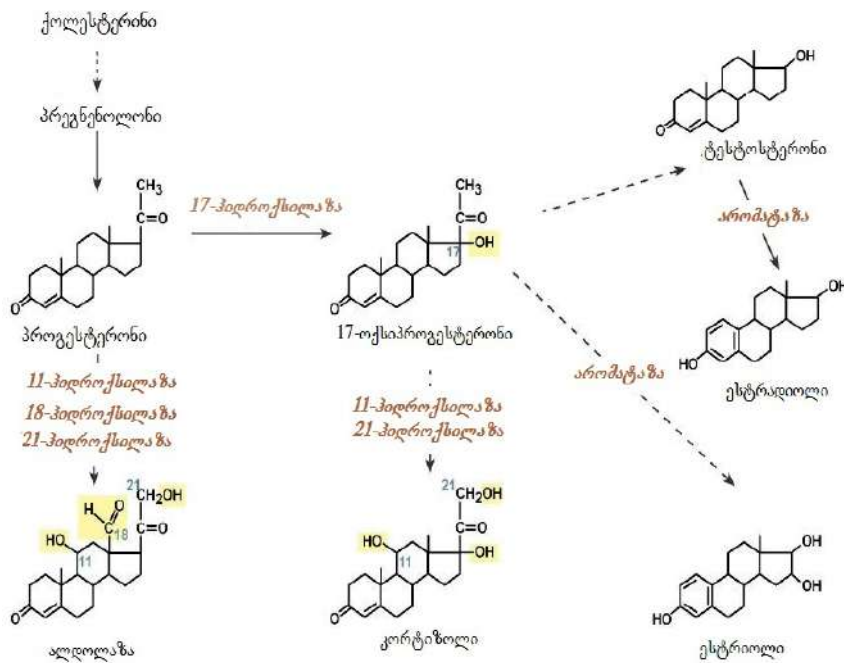
### III.2.5. თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვანი შრის ჰორმონები (კორტიკოსტეროიდები)

თირკმელზედა ჯირკვალში სინთეზდება 40-ზე მეტი სხვადასხვა სტეროიდი, რომლებიც ერთმანეთისაგან განსხვავდება სტრუქტურით და აქტივობით. მათ კორტიკოსტეროიდებს უწოდებენ. კორტიკოსტეროიდების ბიოლოგიური ფუნქცია მრავალმხრივია და მოქმედების ფართო სპექტრით გამოირჩევა. კორტიკოსტეროიდების მოქმედების მექანიზმში მნიშვნელოვანი ფაქტორია მათი ურთიერთქმედება სპეციფიკურ რეცეპტორებთან, რომლებიც ლოკალიზებულია ციტოზოლში ან ბირთვში. ამ ჰორმონებით წარმოებული რეგულირება გულისხმობს ცილებისა და ფერმენტების რაოდენობის ცვლას, რაც მიიღწევა სამიზნე უჯრედებში გენების ტრანსკრიფციის რეგულირებით. ბიოლოგიურად აქტიური კორტიკოსტეროიდები გაერთიანებულია 3 ძირითად კლასში. ესენია – გლუკოკორტიკოიდები, მინერალოკორტიკოიდები და ანდროგენები.

გლუკოკორტიკოიდების ეფექტები ძალზე მრავალფეროვანია, ყველაზე მნიშვნელოვანია გლუკონეოგენეზის სტიმულაცია. ადამიანის ძირითადი გლუკოკორტიკოიდია კორტიზოლი.

მინერალოკორტიკოიდები აუცილებელია ორგანიზმში  $\text{Na}^+$ -ისა და  $\text{K}^+$ -ის დონის შესანარჩუნებლად. ამ კლასის ყველაზე აქტიური ჰორმონია ალდოსტერონი.

ანდროგენები წარმოიქმნება თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში წინამორბედების სახით. განსაკუთრებით აქტიურია დეჰიდროეპიანდროსტერონი, ხოლო ყველაზე სუსტი – ანდროსტენდიონი. ყველაზე ძლიერი ანდროგენი – ტესტოსტერონი თირკმელზედა ჯირკვალში სინთეზდება მცირე რაოდენობით.



სურათი III.19. კორტიკოსტეროიდების სინთეზის ძირითადი ეტაპები

ყველა კორტიკოსტეროიდის საერთო წინამორბედი პრეგნენოლონი, რომელიც წარმოიქმნება მიტოქონდრიებში ქოლესტერინიდან, ფერმენტ ჰიდროქსილაზას მონაწილეობით (სურ. III.19).

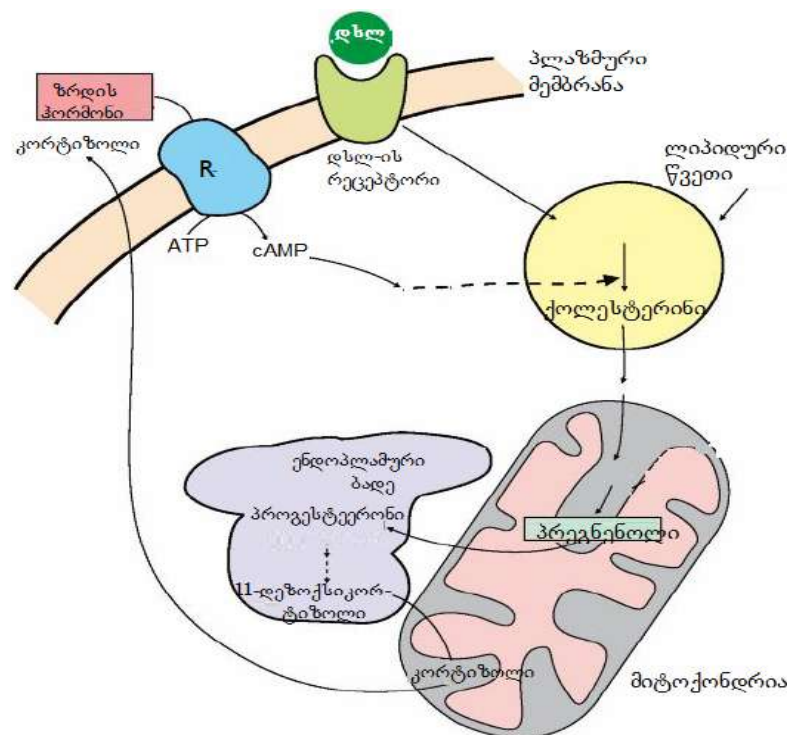
პრეგნენოლონის შემდგომი გარდაქმნა მიმდინარეობს სხვადასხვა ჰიდროქსილაზებით მოლეკულური ჟანგბადისა და  $\text{NADPH}_2$ -ის მონაწილეობით. პროცესში ჩართულ ფერმენტებს

ახასიათებს სხვადასხვა უჯრედული ლოკალიზაცია. თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში განასახვევენ 3 ტიპის უჯრედებს, რომლებიც წარმოქმნის სამ შრეს, ანუ ზონას: *გორგლისებურს*, *ბადისებურს* და *კონისებურს*. თუ რომელ სტეროიდად გარდაიქნება პრეგნენოლონი, დამოკიდებულია სხვადასხვა ტიპის უჯრედში არსებულ ფერმენტებსა და ჰიდროქსილირების რეაქციების თანმიმდევრობაზე. მაგალითად, ალდოსტერონის სინთეზისათვის აუცილებელი ფერმენტები გვხვდება მხოლოდ გორგლისებურ ზონაში, ხოლო გლუკოკორტიკოიდებისა და ანდროგენების სინთეზში მონაწილე ფერმენტები – კონისებურ და ბადისებურ ზონებში.

**კორტიზოლის ბიოსინთეზი.** კორტიზოლი ბიოლოგიურად აქტიური გლუკოკორტიკოიდი. ის სეკრეტირდება თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის გავლენით. მისი სინთეზი ხდება დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების შემადგენლობაში არსებული ქოლესტერინიდან, რომელიც უჯრედებს მიეწოდება სისხლით ან სინთეზდება უჯრედებში არსებული აცეტილ-CoA-დან (სურ. III.20).

კორტიზოლი წარმოადგენს ორგანიზმში ნახშირწყლების ცვლის რეგულატორს და, ასევე, მონაწილეობს სტრესული რეაქციების ჩამოყალიბების პროცესში. ჰორმონისათვის დამახასიათებელია რიტმული სეკრეცია: მისი მაქსიმალური კონცენტრაცია აღინიშნება დილის საათებში, ხოლო მინიმალური – საღამოს.

კორტიზოლის სინთეზი იწყება მიტოქონდრიებიდან ტრანსპორტირებული პრეგნენოლონის გარდაქმნით პროგესტერონად. რეაქცია მიმდინარეობს კონისებური ზონის უჯრედების ციტოზოლში, რეაქციის კატალიზატორია *3-β-ჰიდროქსი-სტეროიდ-დეჰიდროგენაზა*. ენდოპლაზმურ ბადეში *17-α-ჰიდროქსილაზა*ს მონაწილეობით პროგესტერონი ჰიდროქსილირდება და წარმოიქმნება *17-ჰიდროქსიპროგესტერონი*. იგივე ფერმენტი აკატალიზებს პრეგნენოლონის გარდაქმნას *17-ჰიდროქსიპრეგნენოლონად*, საიდანაც *17,20-ლიაზა*ს მოქმედებით წარმოიქმნება *დეჰიდროეპიანდროსტერონი*. *17-ჰიდროქსიპროგესტერონი* კორტიზოლის წინამორბედაა, ხოლო *დეჰიდროეპიანდროსტერონი* – *ანდროგენების*. შემდგომ *17-პროგესტერონი* ჰიდროქსილირდება *21-ჰიდროქსილაზით* (P<sub>450-C21</sub>), რომელიც ლოკალიზებულია ენდოპლაზმური ბადის მემბრანებზე და მიიღება *11-დეჰოქსიკორტიზოლი*. ეს უკანასკნელი



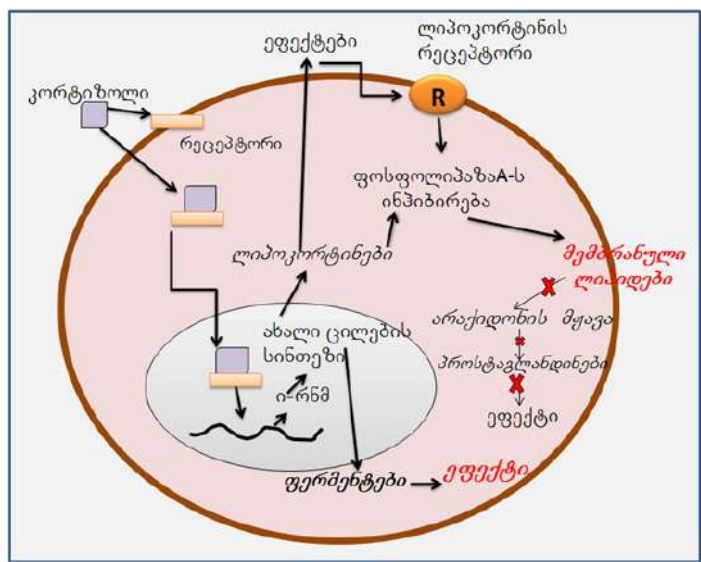
სურათი III.20 კორტიზოლის სინთეზის მიმდინარეობა



გადაიტანება მიტოქონდრიის შიდა მემბრანაზე, სადაც ჰიდროქსილირდება P<sub>450-c11</sub>-ის დახმარებით და წარმოიქმნება კორტიზოლი.

კორტიზოლის სინთეზი და სეკრეცია სტიმულირდება სტრესის, ტრამვის, ინფექციისა და სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის შემცირების საპასუხოდ. სისხლში კორტიზოლის კონცენტრაციის მატება აფერხებს კორტიკოლიბერინისა და ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონების სინთეზს.

კორტიზოლის ზემოქმედებით სამიზნე უჯრედებში სინთეზირებულ ცილებს შორის ჰორმონის ეფექტების რეალიზაციაში უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს ანექსინების (ლიპოკორტინები) ჯგუფის ცილები. ეს უკანასკნელი, გამოდის რა უჯრედიდან, უკავშირდება ამავე უჯრედის მემბრანაზე განთავსებულ რეცეპტორებს (აუტოკრინული რეგულაცია), რაც იწვევს ისეთი ფერმენტის აქტივობის ინჰიბირებას, როგორცაა ფოსფოლიპაზა A. ლიპოკორტინებს აქვს ამ ფერმენტზე უშუალო ზემოქმედების შესაძლებლობაც, რაც წყვეტს უჯრედში ისეთი ნაერთების სინთეზს, როგორცაა პროსტაგლანდინები და ლეიკოტრიენები. კორტიზოლის შესაძლებლობა, შეამციროს უჯრედის მემბრანის განვლადობა და ასევე მისი ანთების სანინალმდეგო ეფექტი, განპირობებულია კორტიზოლის მიერ ლეიკოტრიენების სინთეზის ინჰიბირებით (სურ. III.21).



**სურათი III.21. სამიზნე უჯრედებზე კორტიზოლის მოქმედების სქემა**

აღწევს რა უჯრედში, ჰორმონის მოლეკულა ურთიერთქმედებს ციტოპლაზმურ რეცეპტორთან, ხოლო შემდგომ – ბირთვულთან. გენომზე ზემოქმედების შედეგია – ახალი ცილების სინთეზის აქტივაცია, მათ შორის უჯრედშიდა ფერმენტების, რაც ცვლის ნივთიერებათა ცვლას. კორტიზოლის ზემოქმედებით დასინთეზებულ ცილებს შორის აღსანიშნავია ლიპოკორტინები. ეს უკანასკნელი ან გამოდის უჯრედიდან და აუტოკრინული გზით მოქმედებს მემბრანულ რეცეპტორზე, ან ზემოქმედებს უშუალოდ უჯრედის შიგნით. ლიპოკორტინის ძირითადი ეფექტია – მემბრანული ფერმენტის – ფოსფოლიპაზა A-ს, პროსტაგლანდინებისა და ლეიკოტრიენების წარმოქმნის ინჰიბირება

სისხლის პლაზმაში კორტიზოლი იმყოფება გლობულარულ ცილა ტრანსკორტინთან კომპლექსში. ტრანსკორტინი სინთეზდება ღვიძლში და მისი სტიმულირება ხდება ესტროგენებით. კორტიზოლი ასტიმულირებს ღვიძლში გლუკოზის წარმოქმნას, აძლიერებს რა გლუკონეოგენეზსა და ერთდროულად ზრდის პერიფერიულ ქსოვილებში ამინომჟავების გამოთავისუფლებას, რომლებიც წარმოადგენენ გლუკონეოგენეზის სუბსტრატებს. ღვიძლში კორტიზოლი ინდუცირებს ამინომჟავების კატაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების სინთეზს. ამავე დროს, ის აძლიერებს გლიკოგენის სინთეზს და აინჰიბირებს პერიფერიულ ქსოვილში

გლუკოზის მოხმარებას. კორტიზოლის ეს ეფექტი ვლინდება, ძირითადად, შიმშილისა და ინსულინის დეფიციტის დროს.

გლუკოკორტიკოიდების გავლენა ცილებისა და ნუკლეინის მჟავებზე ორგანოა: ღვიძლში კორტიზოლი, ძირითადად, ავლენს ანაბოლურ ეფექტებს – ასტიმულირებს ნუკლეინის მჟავებისა და ცილების სინთეზს. კუნთებში, ლიმფოციტურ და ცხიმოვან ქსოვილში, კანში და ძვლებში კორტიზოლი ამუხრუჭებს სინთეზურ რეაქციებს და ასტიმულირებს რნმ-ისა და ცილების დაშლას.

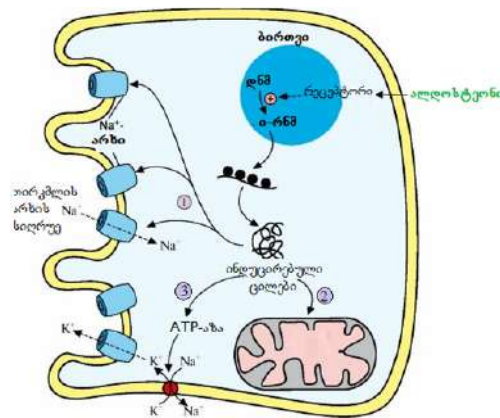
მაღალი კონცენტრაციის პირობებში გლუკოკორტიკოიდები თრგუნავს იმუნურ რეაქციებს, იწვევს რა ლიმფოციტების დაღუპვას; ასევე ინდუცირებს ლიპოკორტინების სინთეზს, რომლებიც, თავის მხრივ, იწვევს ფოსფოლიპაზა A<sub>2</sub>-ის ინჰიბირებას და ამცირებს ამით ანთებითი მედიატორების – პროსტაგლანდინებისა და ლეიკოტრიენების წარმოქმნას. გლუკოკორტიკოიდების მაღალი კონცენტრაცია იწვევს ფიბრობლასტების ზრდისა და დიფერენცირების შეფერხებას, ასევე კოლაგენისა და ფიბრონექტინის სინთეზს. გლუკოკორტიკოიდები მონაწილეობს ტრავმით, ინფექციითა და ქირურგიული ჩარევით გამოწვეული სტრესის ფიზიოლოგიურ პასუხებში.

**მინერალოკორტიკოიდების ბიოსინთეზი.** ქოლესტერინის პრეგენოლონად გარდაქმნა თირკმელზედა ჯირკვლის გორგლოვან შრეშიც ხდება, შედეგად მიიღება პროგესტერონი. თავდაპირველად პროგესტერონი ჰიდროქსილირდება და წარმოქმნის **11-დე ზოქსიკორტიკოსტერონს**, ხოლო შემდგომი ჰიდროქსილირების შედეგად წარმოიქმნება **კორტიკოსტერონი**, რომლისთვისაც დამახასიათებელია მინერალოკორტიკოიდული აქტივობა.

მინერალოკორტიკოიდები ასტიმულირებს წყლის რეაბსორბციას თირკმლის დისტალურ არხებსა და შემკრებ მილაკებში. ამავე დროს, ხელს უწყობს K<sup>+</sup>-ისა და NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-ის სეკრეციას თირკმელებში, საოფლე და სანერწყვე ჯირკვლებში. ადამიანის ყველაზე აქტიური მინერალოკორტიკოიდია **ალდოსტერონი**.

ალდოსტერონის სინთეზი და სეკრეცია სტიმულირდება სისხლში Na<sup>+</sup>-ის დაბალი და K<sup>+</sup>-ის მაღალი კონცენტრაციის პირობებში. მის სეკრეციაზე გავლენას ახდენს პროსტა-გლანდინები და ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი, ასევე რენინ-ანგიოტენზური სისტემა.

ალდოსტერონს არ აქვს სპეციფიკური გადაიტანი, ის გადაიტანება ალბუმინით. ჰორმონი სწრაფად შთანთქმება ღვიძლით, სადაც გარდაიქმნება **ტეტრაჰიდრო-3-გლუ-კურონიდად** და ამ ფორმით ექსკრეტირდება შარდთან ერთად.



**სურათი III.22. ალდოსტერონის მოქმედების მექანიზმი**

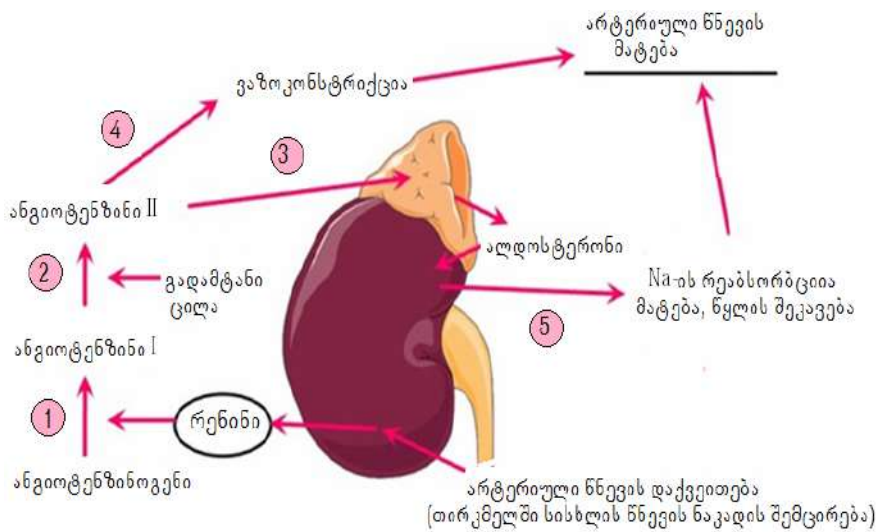
ალდოსტერონი ურთიერთქმედებს უჯრედშიდა რეცეპტორებთან და სტიმულირებს ცილების სინთეზს: 1 – აძლიერებს Na<sup>+</sup>-ის რეაბსორბციას შარდიდან; 2 – ინდუცირებს კრების ციკლის ფერმენტების სინთეზს, რომლებიც უზრუნველყოფს ATP-ის პროდუქციას; 3 – ააქტივებს Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP-აზას, რომლის საშუალებითაც შენარჩუნებულია უჯრედშიდა ნატრიუმის დაბალი და კალიუმის მაღალი შემცველობა

სამიზნე უჯრედებში ჰორმონი ურთიერთქმედებს რეცეპტორთან, რომელიც გვხვდება ბირთვშიც და ციტოპლაზმაშიც. წარმოქმნილი ჰორმონ-რეცეპტორული კომპლექსი უკავშირდება დნმ-ის გარკვეულ უბანს და ცვლის სპეციფიკური გენების ტრანსკრიფციის სიჩქარეს. ალდოსტერონის მოქმედების შედეგია სპეციფიკური ცილების ინდუქცია. ეს ცილებია: ა)  $Na^+$ -ის ტრანსპორტერები, რომლებიც აწარმოებს იონის ტრანსპორტირებას თირკმლის არხის სანათურიდან არხის ეპითელურ უჯრედებში; ბ)  $Na^+, K^+ - ATP$ -აზები, რომლებიც უზრუნველყოფს ნატრიუმის გადატანას თირკმლის არხის უჯრედებიდან უჯრედშორის სივრცეში, ხოლო  $K^+$ -ის – საპირისპირო მიმართულებით; გ)  $Ca^{2+}$ -გადამტანები, რომლებიც უზრუნველყოფს იონის გადატანას თირკმლის არხის უჯრედებიდან პირველად შარდში; დ) მიტოქონდიული კრებსის ციკლის ფერმენტები, რომლებიც ასტიმულირებს იონების აქტიური ტრანსპორტისათვის აუცილებელი ATP-ის წარმოქმნას (სურ. III. 22).

ალდოსტერონით ინდუცირებული ცილების ბიოლოგიური ეფექტია ნატრიუმის იონის რეაბსორბციის გაზრდა ნეფრონის არხებში, რაც იწვევს  $Na^+$ -ის შეჩერებას ორგანიზმში და  $K^+$ -ის ექსკრეციას.

### III.2.6. რენინ-ანგიოტენზური სისტემა

ალდოსტერონის სინთეზის რეგულაცია მიმდინარეობს რენინ-ანგიოტენზური სისტემით. რენინი პროტეოლიზური ფერმენტია, რომელიც სინთეზირდება თირკმლის აფერენტული (შემომტანი) არტერიების უჯრედებში (სურ. III.23).



სურათი III.23. რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემა

- 1 – რენინი, აკატალი ზებს ანგიოტენზინოგენის გარდაქმნას ანგიოტენზინ I-ად;
- 2 – ანგიოტენზინი I გარდაიქმნება ანგიოტენზინ II-ად აგფ-ს მოქმედებით;
- 3 – ანგიოტენზინი II ასტიმულირებს ალდოსტერონის სინთეზსა და სეკრეციას;
- 4 – ანგიოსტენინი II იწვევს პერიფერიული არტერიების შევიწროებას;
- 5 – ალდოსტერონი ასტიმულირებს  $Na^+$ -ის რეაბსორბციას და  $K^+$ -ის ექსკრეციას

ეს უჯრედები განსაკუთრებით მგრძობიარეა თირკმლებში წნევის შემცირებისადმი. არტერიული წნევის (სისხლის წნევა, რომელიც აღირიცხება არტერიებზე) შემცირების პარალელურად (სისხლდენა, სითხის დაკარგვა,  $NaCl$ -ის კონცენტრაციის დაქვეითება) გორგლების აფერენტულ არტერიოლებში მიმდინარეობს პერფუზიული წნევის შემცირება (სისხლის წნევა, რომელიც უზრუნველყოფს სისხლის გადაადგილებას გულის კორო-ნალურ არტერი-

ებში) და, შესაბამისად, რენინის გამოთავისუფლების სტიმულაცია. რენინი გამომუშავდება თირკმლის გორგლების არტერიოლების კედლის უჯრედებში, საიდანაც ხვდება სისხლსა და ლიმფაში. რენინის მოქმედება გამოიხატება *ანგიოტენზინოგენზე* ზემოქმედებით, რომელიც მისი სუბსტრატია. ანგიოტენზინოგენი  $\alpha_2$ -გლუბულინია 400-ზე მეტი ამინომჟავური ნაშთით.

ანგიოტენზინოგენის წარმოქმნა მიმდინარეობს ღვიძლში და ეს პროცესი სტიმულირდება გლუკოკორტიკოიდებითა და ესტროგენებით. რენინი აწარმოებს ანგიოტენზინოგენის N-ბოლოდან დეკაპეპტიდის ჩამოცილებას და *ანგიოტენზინ I-ის* წარმოქმნას, რომელსაც ბიოლოგიური აქტივობა არ გააჩნია. ფერმენტ *კარბოქსიდიპეპტიდილპეპტიდაზას*, ანუ *ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის* (აგფ) მოქმედებით (ფერმენტი ასევე აღმოჩენილია ენდოთელიურ უჯრედებში, ფილტვებსა და სისხლის პლაზმაში) ანგიოტენზინ I-ს C-ბოლოდან სცილდება 2 ამინომჟავა და იგი გარდაიქმნება ანგიოტენზინი II-ად. ანგიოტენზინი II პეპტიდური ბუნების ჰორმონია, რომელიც იწვევს ვაზოკონსტრიქციას (სისხლძარღვების შევიწროება), წნევის მატებას და ალდოსტერონის გამოთავისუფლებას ჯირკვლის უჯრედებიდან.

ანგიოტენზინის ეფექტი განპირობებულია თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის გორგლოვანი ზონის უჯრედებზე არსებულ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებით და, შესაბამისად, უჯრედის შიგნით დიაცილგლიცეროლისა და ინოზიტრიფოსფატის კონცენტრაციის ცვლილებით, რასაც მოსდევს Ca-იონის გამოთავისუფლება ენდოპლაზმური ბადიდან, პროტეინკინაზა C-ს აქტივაცია და ალდოსტერონის სეკრეცია. სითხის საერთო მოცულობის შემცირება, მაგალითად, სისხლდენის, ღებინების ან ფაღარათის შემთხვევაში, იწვევს რენინის გამოთავისუფლებას. ამას ხელს უწყობს ასევე წინაგულის ბარორეცეპტორებიდან მოსული იმპულსები, რაც გამონვეულია სისხლძარღვში სითხის რაოდენობის შემცირებით. ამის შედეგად, იზრდება ანგიოტენზინი II-ის სტიმულატორის – ალდოსტერონის სეკრეცია.

ალდოსტერონის მომატებული კონცენტრაცია სისხლში იწვევს ნატრიუმის შეკავებას, რაც წარმოადგენს ჰიპოთალამუსის ოსმორეცეპტორების სტიმულატორს და, შესაბამისად, ჰიპოფიზის წინა ნილიდან ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის სტიმულაციის მიზეზს, რაც, თავის მხრივ, ასტიმულირებს შემკრები მილაკებიდან წყლის რეაბსორბციას. ანგიოტენზინი, რომელიც ხასიათდება შემავინროებული ეფექტით, იწვევს არტერიული წნევის აწევასა და წყურვილის შეგრძნების ზრდას. სითხის რაოდენობისა და წნევის მატებით რენინ-ანგიოტენზინური სისტემის აქტივაცია კლებულობს, რასაც თან სდევს ალდოსტერონის სეკრეცია და სისხლის მოცულობის აღდგენა.

### **III.2.7. თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვანი შრის ჰორმონების მეტაბოლიზმის მოშლით გამოწვეული პათოლოგიები**

ალდოსტერონის ჰიპერსეკრეციით გამოწვეულ დაავადებას *ჰიპერალდოსტერონიზმი* ეწოდება. პირველადი ჰიპერალდოსტერონიზმის (კონის სინდრომი) დაავადების ძირითადი მიზეზია თირკმელზედა ჯირკვლის ადენომა ან ალდოსტერონის მასინთეზებული უჯრედების ჰიპერტროფია. პირველადი ჰიპერალდოსტერონიზმის დროს ალდოსტერონის სიჭარბე იწვევს თირკმლის არხებით ნატრიუმის რეაბსორბციის მატებას. ნატრიუმის კონცენტრაციის გაზრდა პლაზმაში წარმოადგენს სტიმულს ანტიდიურეზული ჰორმონის სეკრეციისათვის. ამავე დროს, იზრდება  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$  და  $H^+$ -ის იონების გამოყოფა ორგანიზმიდან, რის შედეგადაც ვითარდება ჰიპერნატრიემია, რაც, თავის მხრივ, ჰიპერტონიისა და შესიების მიზეზი ხდება; ასევე ადგილი აქვს ჰიპოკალიემიის განვითარებას, რაც კუნთოვანი სისუსტის მიზეზია.

მეორადი ჰიპერალდოსტერონიზმის მიზეზია რენინის და ანგიოტენზინი II-ის მომატებული რაოდენობა, რაც ასტიმულირებს თირკმელზედა ჯირკვალს და იწვევს ალდოსტერონის

სინთეზის გააქტივებას. მეორადი ჰიპერალდოსტერონიზმი გვხვდება გაცილებით უფრო ხშირად, ვიდრე პირველადი, რაც გამომწვეულია მთელი რიგი ორგანოების ფუნქციური მდგომარეობის მოშლით (მაგ., გულის უკმარისობა, თირკმლების ქრონიკული დაავადებები და სხვ.), რომლის დროსაც აღინიშნება რენინისა და ანგიოტენზინი II-ის კონცენტრაციის მატება, რაც, თავის მხრივ, ასტიმულირებს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქს და, შესაბამისად, იწვევს ალდოსტერონის ჭარბი რაოდენობით წარმოქმნას.

თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის ნიშნები განპირობებულია გლუკოკორტიკოიდებისა და მინერალოკორტიკოიდების დეფიციტით.

თირკმელზედა ჯირკვლის მწვავე უკმარისობა წარმოადგენს სიცოცხლისათვის საშიშ მდგომარეობას, ვინაიდან ამ დროს მიმდინარეობს ყველა სახის მეტაბოლიზმისა და ასევე ადაპტაციური პროცესების სრული დეკომპენსაცია. იგი ვლინდება სისხლძარღვების კოლაფსით, მკვეთრი ადინამიით, გონების დაკარგვით. ასეთი მდგომარეობა წარმოიქმნება ელექტოლიტების ცვლის დარღვევის გამო, რასაც მოსდევს  $\text{Na}^+$ -ისა და  $\text{Cl}^-$ -ის იონების დაკარგვა შარდით და უჯრედგარე სითხის დაკარგვით გამომწვეული გაუწყლოება, პლაზმასა და უჯრედებში  $\text{K}^+$ -ის შემცველობის ზრდა, რის შედეგადაც ირღვევა მიოკარდიუმის შეკუმშვის უნარი. ნახშირწყლების ცვლის მოშლის მანიშნებელია სისხლში შაქრის შემცველობის დაქვეითება და ღვიძლსა და კუნთებში გლიკოგენის რაოდენობის შემცირება.

თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის მწვავე უკმარისობა შესაძლებელია იყოს ქრონიკული დაავადების შედეგი, ის ასევე უვითარდებათ პაციენტებს, რომლებიც სხვადასხვა არაენდოკრინული დაავადებების სამკურნალოდ ხანგრძლივი დროის განმავლობაში ლებულობდნენ გლუკოკორტიკოიდულ პრეპარატებს. ხანგრძლივი დროით გლუკოკორტიკოიდების მიღების შემთხვევაში ქვეითდება ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზურ-თირკმელზედა სისტემის ფუნქცია და ვითარდება თირკმელზედა ჯირკვლის ატროფია. ჰორმონალური პრეპარატების მკვეთრი შემცირების შემთხვევაში, ასევე, ვითარდება *თირკმელზედა ჯირკვლის მწვავე უკმარისობა* (ე.წ. „შეცვლის“ სინდრომი).

*თირკმელზედა ჯირკვლის პირველადი უკმარისობის (ადისონის დაავადება)* მიზეზია ჯირკვლის ტუბერკულოზით ან აუტოიმუნური პროცესებით დაზიანება. ძირითადი კლინიკური გამოხატულებაა სხეულის მასის შემცირება, სისუსტე, მადის დაკარგვა და კანის ჰიპერპიგმენტაცია („ბრინჯაოს დაავადება“). კანის ჰიპერპიგმენტაციას იწვევს ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის წინამორბედის – პროოპიომელანოკორტინისა და მელანოცისმასტიმულირებელი ჰორმონის ჭარბი პროდუქცირება.

თირკმელზედა ჯირკვლის მეორადი უკმარისობა ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის დეფიციტის შედეგია, რაც, თავის მხრივ, სიმსივნით ან ინფექციური დაავადებით ჰიპოფიზის დაზიანების შედეგია.

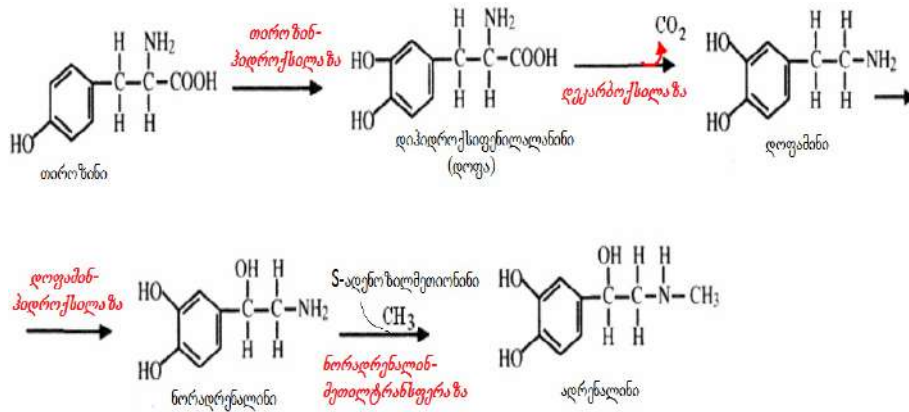
გლუკოკორტიკოიდების ჰიპერპროდუქცია (ჰიპერკორტიციზმი) შესაძლებელია განვითარდეს ჰიპოფიზის სიმსივნით დაავადების შედეგად ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის სიჭარბის გამო (კუშინგის დაავადება) ან სხვა უჯრედების (ბრონქები, თიმუსი, კუჭქვეშა ჯირკვალი) სიმსივნის შემთხვევაში. დაავადება ვითარდება თირკმელზედა ჯირკვლის სიმსივნის შედეგადაც კორტიზოლის გაძლიერებული სინთეზის შემთხვევაში (კუშინგის სინდრომი).

### III.2.8. თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრის ჰორმონები

თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრის ქრომაფინური უჯრედები პრეგანგლიური ნეირონების სტიმულაციის საპასუხოდ იწყებენ *კატექოლამინების – დოფამინის, ადრენალინისა და ნორადრენალინის* პროდუქცირებას. კატექოლამინების უმრავლესობის წინამორბედი ამინომჟავა თიროზინი.

კატექოლამინების სინთეზი მიმდინარეობს თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრის უჯრედების ციტოპლაზმასა და გრანულებში (სურ. III.24).

გრანულებშივე ხდება კატექოლამინების დამარაგებაც, სადაც ისინი ხვდება ATP-დამოკიდებული ტრანსპორტით და აქ ინახება ATP-თან კომპლექსში. სხვადასხვა გრანულები სხვადასხვა კატექოლამინებს შეიცავს: ზოგიერთი მხოლოდ ადრენალინს, სხვები – ნორადრენალინს, ასევე გვხვდება გრანულები, სადაც წარმოდგენილია როგორც ადრენალინი, ასევე ნორადრენალინიც. ჰორმონების სეკრეცია გრანულებიდან მიმდინარეობს ეგზოციტოზით.



სურათი III.24. კატექოლამინების სინთეზი

სიმპათიკური ნერვებისაგან განსხვავებით, თირკმელზედა ჯირკვლის უჯრედებს არ გააჩნია კატექოლამინების უკუმთანთქმის მექანიზმი. პლაზმაში კატექოლამინები წარმოქმნის არამტკიცე კავშირებს ალბუმინთან. ადრენალინი, ძირითადად, ტრანსპორტირდება ლვიძლსა და ჩონჩხის კუნთებში, მხოლოდ მცირე რაოდენობით გამოიყოფა შარდთან ერთად.

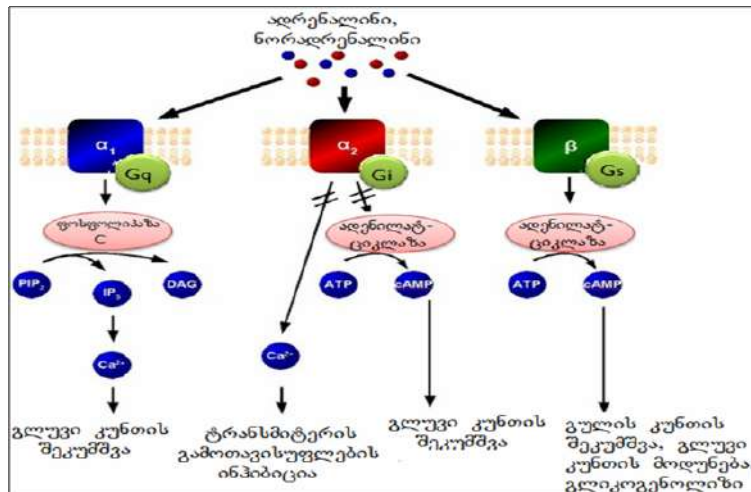
კატექოლამინები პირდაპირ ან ირიბად ზრდის ენდოკრინული ჯირკვლების აქტივობას, ასტიმულირებს ჰიპოთალამუსსა და ჰიპოფიზს. ფიზიკური დატვირთვის დროს მათი შემცველობა სისხლში მატულობს. ინტენსიური ფიზიკური დატვირთვისას სხეულის მომატებული ტემპერატურა, აჩქარებული გულის ცემა და სხვა სიმპტომები განპირობებულია სისხლში კატექოლამინების ჭარბი რაოდენობის სეკრეციით.

კატექოლამინები სამიზნე უჯრედებზე მოქმედებს პლაზმურ მემბრანაზე განთავსებული ადრენერგული რეცეპტორების საშუალებით. გამოყოფენ ასეთი რეცეპტორების 2 ჯგუფს:  $\alpha$  და  $\beta$ . ყველა ადრენორეცეპტორი წარმოადგენს G-ცილასთან დაკავშირებულ რეცეპტორს. კატექოლამინების რეცეპტორები გლიკოპროტეინებია, რომლებსაც აქვს აგონისტებისა და ანტაგონისტების მიმართ განსხვავებული თვისობა და სამიზნე უჯრედში სიგნალს გადასცემს სხვადასხვა მეორადი მესენჯერის საშუალებით, რაც განაპირობებს მათ განსხვავებულ გავლენას სამიზნე უჯრედის მეტაბოლიზმზე. განასხვავებენ ადრენორეცეპტორების რამდენიმე ჯგუფს, რომლებიც განსხვავდება გამოწვეული ეფექტებით, ლოკალიზაციით და ასევე აფინურობით სხვადასხვა ნაერთების მიმართ. ეს რეცეპტორებია  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  და  $\beta_3$  (სურ. III.25).

- $\alpha_1$ - და  $\beta_1$ -რეცეპტორები ლოკალიზებულია, ძირითადად, პოსტსინაფსურ მემბრანაზე და რეაგირებს ნორადრენალინის ზემოქმედებაზე, რომელიც გამოიყოფა ნერვული დაბოლოებებიდან.  $\alpha_1$  – რეცეპტორები ლოკალიზებულია არტერიოლებში, მისი სტიმულირება იწვევს არტერიების სპაზმებს და წნევის მატებას.  $\beta_1$  – რეცეპტორები ლოკალიზებულია გულში. მათ სტიმულაციას მოსდევს გულის მუშაობის სიხშირის და ასევე წნევის მატება. ამ ტიპის რეცეპტორები გვხვდება ასევე თირკმელებშიც.
- $\alpha_2$ - და  $\beta_2$ -რეცეპტორები წარმოადგენს არასინაფსურ რეცეპტორებს, თუმცა გვხვდება, ასევე, პრესინაფსურ მემბრანაზეც.  $\alpha_2$ -რეცეპტორებზე მოქმედებს რო-

გორც ადრენალინი, ასევე ნორადრენალინიც.  $\beta_2$ -რეცეპტორები მგრძობელობას ამჟღავნებს, ძირითადად, ადრენალინის მიმართ. პრესინაფსური მემბრანის  $\alpha_2$ -რეცეპტორებზე ნორადრენალინი მოქმედებს უარყოფითი უკავშირის პრინციპით – აინჰიბირებს საკუთარ გამოყოფას.

- $\beta_3$  – რეცეპტორები გვხვდება ცხიმოვან ქსოვილში, რომელთა სტიმულაცია აძლიერებს ლიპოლიზის პროცესს, ენერჯის გამოთავისუფლებას და ასევე, სითბოს პროდუქციის მატებას.



**სურათი III.25. ადრენერგული რეცეპტორების მოქმედების მექანიზმი**

ადრენალინი და ნორადრენალინი წარმოადგენს  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - და  $\beta$ -ადრენერგული რეცეპტორების ლიგანდებს.  $\alpha_1$ -რეცეპტორს უკავშირდება  $G_q$ -ცილის  $\alpha$ -სუბერთეული, რასაც მოსდევს უჯრედშიდა კალციუმის კონცენტრაციის მატება, მაგალითად, გლუვი კუნთის შეკუმშვა.  $\alpha_2$ -ადრენერგული რეცეპტორთან დაკავშირებულია  $G_i$ -ცილის  $\alpha$ -სუბერთეული, რაც იწვევს cAMP-ის კონცენტრაციის შემცირებას და გლუვი კუნთების შეკუმშვას.  $\beta$ -რეცეპტორს უკავშირდება სუბერთეული, რომელიც იწვევს cAMP-ის უჯრედშიდა კონცენტრაციის მატებას, მაგალითად, გულის კუნთის შეკუმშვას, გლუვი კუნთის მოდუნებას და გლიკოგენოლიზის სტიმულირებას

თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი ნივთიერების ძირითადი პათოლოგიაა – ფეოქრო-მოციტომა, რომელიც კლინიკურად ვლინდება განმეორებადი თავის ტკივილებით, გულის ცემის აჩქარებით, ოფლიანობით, მომატებული არტერიული წნევით და სპეციფიკური, შეცვლილი უჯრედული მეტაბოლიზმით.  $\beta_2$ -აგონისტები (ფენოტეროლი, სალბუტამოლი, ტერბუტალინი და სხვ.) წარმოადგენს ერთ-ერთ ყველაზე ეფექტურ ბრონქოლიტიკურ საშუალებას, რომლებიც აფართოებს ბრონქიოლებს და, შესაბამისად, წარმოადგენს ყველაზე ეფექტურ სამკურნალო საშუალებას ისეთი დაავადების სამკურნალოდ, როგორცაა ბრონქიალური ასთმა.

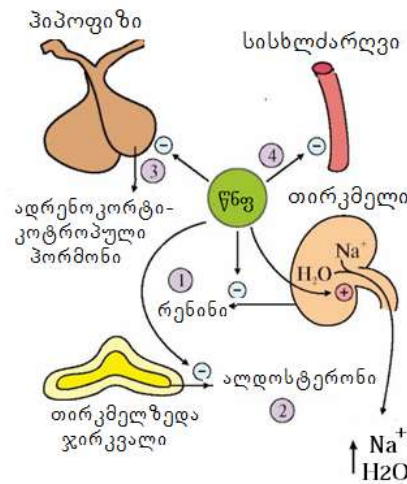
### III.2.9. წინაგულის ნატრიურეტიული ფაქტორი

გულის, როგორც ენდოკრინული ორგანოს ფუნქცია პირველად აღმოჩენილი იყო 1985 წელს, როცა დე ბოლდმა და მისმა კოლეგებმა შეისწავლეს ვირთაგვის წინაგულის ექსტრაქტის ნატრიურეტიული მოქმედება. ცნობილია რამდენიმე ჰორმონალური თვისების მქონე ნაერთი, რომლებიც სეკრეტირდება წინაგულებიდან და ერთმანეთისაგან განსხვავდება ამინომჟავური შემადგენლობით. წინაგულის ნატრიურეტიული ფაქტორი (წნფ) პეპტიდური ჰორმონია, რომელიც სინთეზდება და ინახება კარდიომიოციტებში პროჰორმონის ფორმით (di-

რითადად, მარჯვენა წინაგულში). ძირითადი ფაქტორი, რომელიც არეგულირებს წნფ-ის სეკრეციას – არტერიული წნევის მატებაა, თუმცა სხვა სტიმულების (პლაზმის ოსმოლარობის მატება, გულის რიტმის გაძლიერება, სისხლში კატექოლამინებისა და გლუკოკორტიკოიდების რაოდენობის მომატება) საპასუხოდაც აღინიშნება მისი სეკრეციის გაძლიერება. ჰორმონის ძირითადი სამიზნეა – თირკმელები, თირკმელზედა ჯირკვალი და პერიფერიული არტერიები.

წნფ-ის მოქმედება ხორციელდება სპეციალური რეცეპტორებით, რომლებიც აღმოჩენილია თირკმლის ქერქის უჯრედებზე, არტერიების გლუვ კუნთებზე, თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში, ჰიპოფიზში, ასევე ფილტვებში, ღვიძლში, წვრილ ნაწლავებში, თრომბოციტებსა და ფარისებრი ჯირკვლის უჯრედებში. პლაზმური მემბრანის წნფ-ის რეცეპტორები წარმოადგენს კატალიზურ რეცეპტორებს, რომლებსაც აქვს გუანილატციკლაზური აქტივობა. წნფ-ის დაკავშირება რეცეპტორთან იწვევს გუანილატციკლაზური აქტივობის მატებას და GTP-დან cGMP-ის წარმოქმნას. წნფ-ის მოქმედებით ინიჰიბირდება რენინისა და ალდოსტერონის წარმოქმნა და სეკრეცია. წნფ-ის საბოლოო ეფექტია  $\text{Na}^+$ -ის და წყლის ექსტრაქციის გაზრდა და სისხლის წნევის შემცირება (სურ. III.26). წნფ-ს ჩვეულებრივ განიხილავენ, როგორც ანგიოტენზინი II-ის ანტაგონისტს.

ნატრიურეტიული ფაქტორის გარდა, წინაგულების მიერ გამოიყოფა სხვა პეპტიდებიც, რომლებიც ზრდის არტეიულ წნევას და ახასიათებს ანტიდიურეზული ეფექტი. ისინი ჩართულია ისეთი პროცესების რეგულაციაში, როგორცაა წყურვილი და მარილოვანი ბალანსის შენარჩუნება. მცირე რაოდენობით გულში სინთეზდება და სეკრეტირდება სომატოსტატინი, ანგიოტენზინი II და რელაქსინი.



**სურათი III.26. წნფ-ის მოქმედებით გამოწვეული ეფექტები**

- 1 – აინჰიბირებს რენინის გამოყოფას;
- 2 – აინჰიბირებს ალდოსტერონის სეკრეციას;
- 3 – აინჰიბირებს ადრენოკორტიკოტროპინის სეკრეციას;
- 4 – იწვევს სისხლძარღვების რელაქსაციას.

### III.2.10. კუჭქვეშა ჯირკვლის ჰორმონები

კუჭქვეშა ჯირკვალი ორგანიზმში ორ ძირითად ფუნქციას ასრულებს: ეგზოკრინულს და ენდოკრინულს. ეგზოკრინული ფუნქცია უზრუნველყოფს საჭმლის მომნელებელი ფერმენტების სინთეზსა და სეკრეციას. ენდოკრინულ ფუნქციას ასრულებს კუჭქვეშა ჯირკვლის ლანგერჰანის კუნძულების უჯრედები. ლანგერჰანის კუნძულებში განასხვავებენ 4 ტიპის უჯრედს, რომლებიც სხვადასხვა ჰორმონს ასეკრეტირებს. ესენია: A( $\alpha$ )-უჯრედები, რომლე-



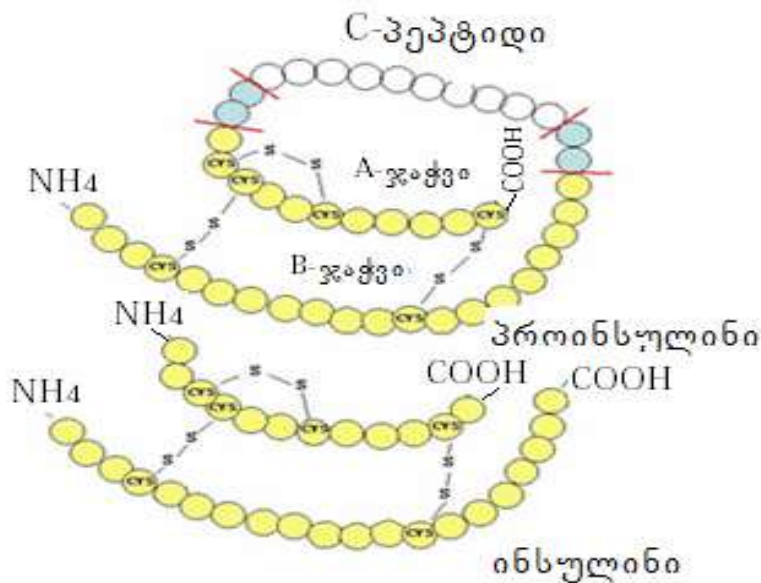
ბიკ ასეკრეტირებს გლუკაგონს, B(β) – ინსულინს, D(δ) – სომატოსტატინს და F-უჯრედები, რომლებიც ასეკრეტირებს პანკრეასულ პოლიპეპტიდს.

### III.2.10.1. ინსულინი – აგებულება, სინთეზი და სეკრეცია

ინსულინი ორჯაჭვიანი პოლიპეპტიდია, რომლის A-ჯაჭვი შეიცავს 21 ამინომჟავურ ნაშთს, ხოლო B – ჯაჭვი – 30-ს. ორივე ჯაჭვი ერთმანეთთან ორი დისულფიდური ბმითაა დაკავშირებული (სურ. III.27).

ინსულინის მოლეკულა შეიცავს ასევე შიდამოლეკულურ დისულფიდურ ხიდაკს, რომელიც A – ჯაჭვში აკავშირებს VI და XI ამინომჟავებს. ზოგიერთი ცხოველის ინსულინს აქვს ადამიანის ინსულინის მსგავსი პირველადი სტრუქტურა. მაგალითად, ხარის ინსულინი ადამიანის ინსულინისაგან განსხვავდება სამი ამინომჟავით, ხოლო ღორის ინსულინი – ერთი ამინომჟავით.

ინსულინის ბიოსინთეზი მოიცავს ორი არააქტიური წინამორბედის – *პრეპროინსულინი*-სა და *პროინსულინის* წარმოქმნას, რომლებიც თანამიმდევრული პროტეოლიზით გარდაიქმნება აქტიურ ინსულინად. პრეპროინსულინის ბიოსინთეზი იწყება პოლირიბოსომებზე სასიგნალო პეპტიდის შექმნით. სასიგნალო პეპტიდი ხვდება ენდოპლაზმურ ბადეზე, სადაც მიმდინარეობს პოლიპეპტიდის დაგრძელება. სინთეზის დამთავრების შემდეგ პრეპროინსულინი თავისუფლდება ენდოპლაზმური ბადიდან, განიცდის გარკვეულ სტრუქტურულ ცვლილებებს და გარდაიქმნება პროინსულინად.



სურათი III. 27. ადამიანის ინსულინის მოლეკულა

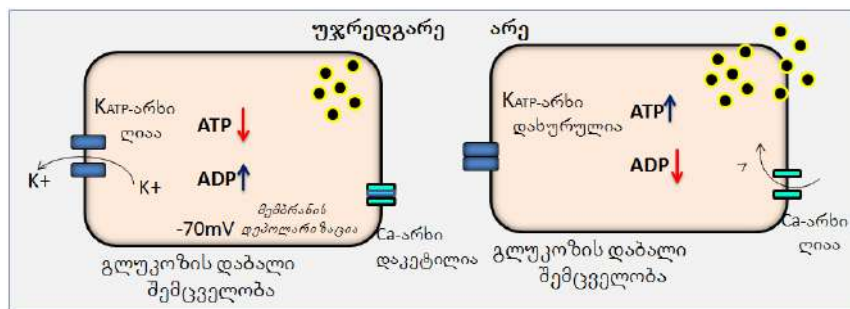
გოლჯის აპარატში მოხვედრილი პროინსულინი სპეციფიკური პროტეაზების ზემოქმედებით იშლება ინსულინად (51 ამინომჟავა) და C-პეპტიდად (31 ამინომჟავა). ინსულინიც და C-პეპტიდიც ერთვება სეკრეტორული გრანულების შემადგენლობაში. პლაზმურ მემბრანასთან მომნიჭებული გრანულების შერწყმის შედეგად, ორივე კომპონენტი სეკრეტირდება უჯრედგარე არეში. ინსულინის დაშლა, ძირითადად, მიმდინარეობს ღვიძლში, ფერმენტ *ინსულინაზას* მოქმედებით.

ინსულინის სეკრეციის ძირითადი რეგულატორია გლუკოზა. სისხლში არსებული გლუკოზა არეგულირებს როგორც ინსულინის მაკოდირებელი გენის, ასევე იმ ცილების გენების ექსპრესიას, რომლებიც ჩართულია ენერგეტიკულ ცვლაში. გენების ექსპრესიის სიჩქარეზე გლუკოზის მოქმედება შესაძლებელია იყოს პირდაპირი (როცა გლუკოზა უშუალოდ ურთიერთქმედებს ტრანსკრიფციის ფაქტორებზე), ან მეორადი – მისი ზემოქმედება ინსულინისა და გლუკაგონის სეკრეციაზე. გლუკოზით სტიმულაციისას ინსულინი თავისუფლდება სეკრეტორული გრანულებიდან.

ინსულინის სინთეზი და სეკრეცია არ წარმოადგენს ურთიერთდაკავშირებულ პროცესს. იმ დროს, როცა ჰორმონის სინთეზის სტიმულატორია გლუკოზა, მისი სეკრეცია  $Ca^{2+}$ -დამოკიდებული პროცესია და  $Ca^{2+}$ -ის დეფიციტისას, პროცესი ფერხდება.

ინსულინის სეკრეცია, რომელიც სისხლში არსებული გლუკოზის ზემოქმედებით მიმდინარეობს, ორფაზიანი პროცესია. პირველ რიგში აუცილებელია, რომ გლუკოზა მოხვდეს  $\beta$ -უჯრედებში, რაც გლუკოზის ტრანსპორტერების – GLUT1-ისა და, ძირითადად, GLUT-2-ის მონაწილეობით ხორციელდება, რის შედეგადაც გლუკოზის კონცენტრაცია უჯრედში უთანაბრდება მის კონცენტრაციას სისხლში. უჯრედში მოხვედრილი გლუკოზა განიცდის ფოსფორილირებას ფერმენტ გლუკოკინაზით (IV ტიპის ჰექსოკინაზა). გლუკოკინაზა ექსპრესირდება მხოლოდ იმ უჯრედებში, რომლებიც მონაწილეობს გლუკოზის მეტაბოლიზმში. კერძოდ, ჰეპატოციტებსა და კუჭქვეშა ჯირკვლის  $\beta$ -უჯრედებში.  $\beta$ -უჯრედებში გლუკოკინაზას ფოსფორილირებას მოსდევს ATP-ის კონცენტრაციის შემცირება, ATP- მგრძობიარე  $K^+$ -არხების ინჰიბირება და უჯრედის მემბრანის დეპოლარიზირება. დეპოლარიზაციის შედეგად იხსნება პოტენციალ-მგრძობიარე  $Ca^{2+}$ -არხები და უჯრედში მატულობს  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაცია. ეს უკანასკნელი, ააქტივებს ფოსფოლიპაზა  $A_2$ -სა და C-ს, ხელს უწყობს არაქიდონის მჟავის, DAG-ისა და IP3-ის წარმოქმნას. როგორც ცნობილია, IP3-ის წარმოქმნა, თავის მხრივ, განაპირობებს კალციუმის მობილიზაციას უჯრედშიდა დეპოებიდან და, შესაბამისად,  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის შემდგომ ზრდას (სურ. III.28).

ადრენალინი  $\alpha_2$ -რეცეპტორების საშუალებით აფერხებს ინსულინის სეკრეციას. საჭმლის მომნელებელი არხის ჰორმონები (სეკრეტინი, ქოლესისტოკინინი და კუჭის მაინჰიბირებელი ჰორმონი – GIP – Gastric inhibitory polypeptide), ადრენალინისაგან განსხვავებით, ამცირებს ინსულინის სეკრეციას. ზრდის ჰორმონის, კორტიზოლისა და ესტროგენების მაღალი შემცველობა, ასევე, ასტიმულირებს ინსულინის გადმოსვლას სისხლში.



სურათი III.28. ინსულინის სეკრეცია

ინსულინი ძირითადი ანაბოლური ჰორმონია, რომელიც მონაწილეობს უჯრედული მეტაბოლიზმის რეგულაციაში, გლუკოზის, ამინომჟავების, იონების ტრანსპორტსა და ცილების სინთეზში, ასევე ზემოქმედებს რეპლიკაციისა და ტრანსკრიფციის პროცესებზე.

ინსულინი ამუხრუჭებს ღვიძლში გლუკოზის წარმოქმნას გლიკოგენიდან (გლიკოგენოლიზი) და სხვა ბიოლოგიური ნაერთებიდან (გლიკონეოგენეზი). ის ასტიმულირებს ცხიმების

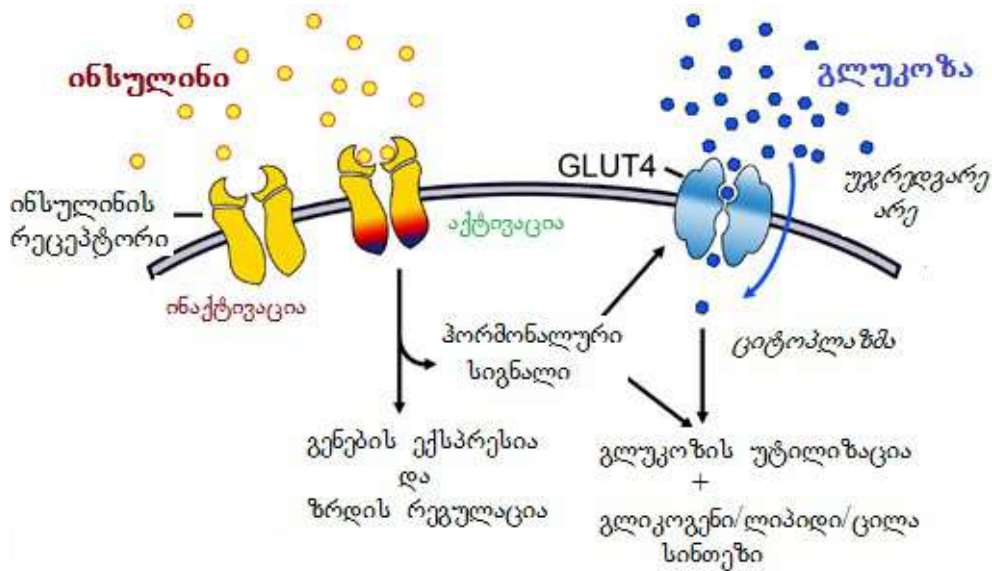
დაგროვებას ცხიმოვან ქსოვილში, ლიპიდების სინთეზს, ხელს უშლის მათ დაშლას და კეტონური სხეულების წარმოქმნას.

ინსულინის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფუნქციაა მისი დადებითი გავლენა უჯრედში გლუკოზის ტრანსპორტზე, რომელიც მიმდინარეობს სპეციალური ცილა-გადაამტანებით.

ინსულინით რეგულირებადი გადაამტანი (GLUT-4) გვხვდება მხოლოდ კუნთებსა და ცხიმოვან ქსოვილში. ინსულინის არარსებობისას GLUT-4 ციტოპლაზმურ ვეზიკულებშია თავმოყრილი. ჰორმონის ზეგავლენით ვეზიკულები პლაზმურ მემბრანაზე ინაცვლებს, სადაც ახორციელებს გლუკოზის ტრანსპორტს. ჰორმონის შემცირების ან არარსებობის პირობებში GLUT-4 ციტოპლაზმაში ბრუნდება და გლუკოზის ტრანსპორტი წყდება (სურ. III.29).

ჰეპატოციტებში ინსულინი ინდუცირებს *გლუკოკინაზას* სინთეზს. ფოსფორილირების შედეგად თავისუფალი გლუკოზის კონცენტრაცია უჯრედებში მცირდება, რაც ხელს უწყობს მის ტრანსპორტს სისხლიდან კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით.

ინსულინი ასტიმულირებს უჯრედებში გლუკოზის უტილიზაციას სხვადასხვა გზით. გლუკოზის 50% გამოიყენება გლიკოლიზის პროცესში, 30-40% გარდაიქმნება ცხიმებად, ხოლო 10% გროვდება გლიკოგენში. ამ პროცესების საერთო შედეგია სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის შემცირება.



სურათი III.29. ინსულინით სტიმულირებული გლუკოზის ტრანსპორტი უჯრედებში

ინსულინის გავლენა გლუკოზის მეტაბოლიზმზე ხორციელდება გლიკოლიზის ფერმენტების *გლუკოკინაზას*, *ფოსფოფრუქტოკინაზას* და *პირუვატკინაზას* აქტივობის გაზრდით. კუნთებში ინსულინი ააქტივებს *ჰექსოკინაზა II*-ს. ღვიძლსა და კუნთებში ინსულინი ფერმენტ *ფოსფოდიესთერაზას* აქტივობის დაქვეითებით ამცირებს cAMP-ის რაოდენობას. ის ასევე ააქტივებს *ფოსფატაზებს*, რომლებიც ახდენს *გლიკოგენსინთაზას* დეფოსფორილირებას, რასაც თან სდევს გლიკოგენის სინთეზი და მისი დაშლის შეფერხება. ყველა ეს ეფექტი ვლინდება სწრაფად, რამდენიმე წამის ან წუთის განმავლობაში. აინჰიბირებს რა *ფოსფოენოლპირუვატკარბოქსიკინაზას*, ინსულინი ასევე გვევლინება როგორც გლუკონეოგენეზის შემაფერხებელი ფაქტორი.

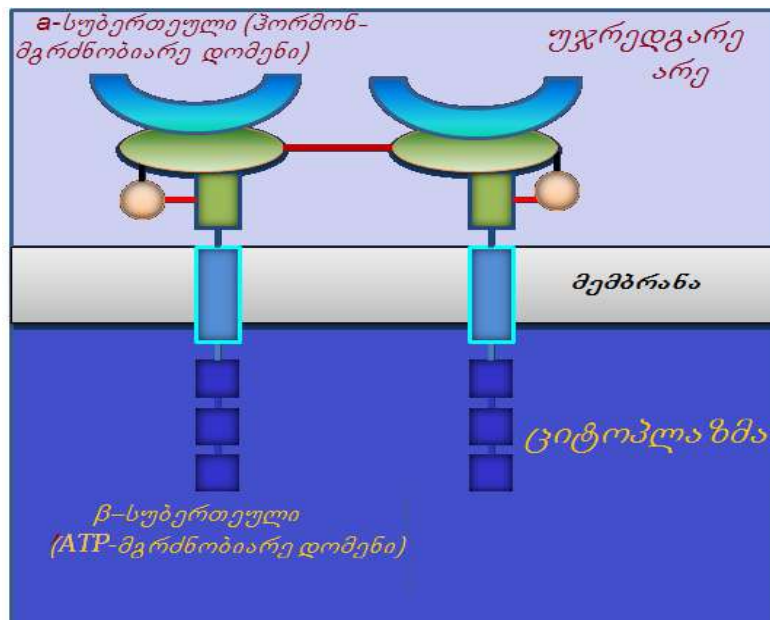
**ინსულინის გავლენა ცხიმების მეტაბოლიზმზე.** ღვიძლსა და ცხიმოვან ქსოვილში ინსულინი ასტიმულირებს ცხიმების სინთეზს, ამარაგებს რა ამ პროცესს აუცილებელი სუბსტრატებით (აცეტილ-CoA,  $\alpha$ -გლიცეროფოსფატი და NADPH). ადიპოციტებში ინსულინი ააქტივებს *აცეტილ-CoA-კარბოქსილაზას* და *ლიპოპროტეინლიპაზას* და ინდუცირებს ცხიმო-

ვანი მჟავების სინთაზას. ის ცხიმოვან ქსოვილში ხელს უშლის ცხიმების მობილიზაციას ფერმენტ ფოსფატაზას გააქტივებით, რომელიც, თავის მხრივ, ახდენს ტრიაცილგლიცეროლი-კაზას დეფოსფორილირებას და ამით ინაქტივირებს ამ ჰორმონმგრძობიარე ფერმენტს. ამრიგად, ინსულინის გავლენით მცირდება სისხლში ცირკულირებადი ცხიმოვანი მჟავების კონცენტრაცია. ის ასევე ასტიმულირებს ნეიტრალური ამინომჟავების მოხმარებას კუნთებში და ცილების სინთეზს ღვიძლში, კუნთებსა და გულში.

ინსულინის ზეგავლენით ძლიერდება ქსოვილთა კულტურებში უჯრედების პროლიფერაცია. ის, სავარაუდოდ, ასევე მონაწილეობს *in vivo* ზრდის პროცესში.

ინსულინის მოქმედება იწყება მისი დაკავშირებით სამიზნე უჯრედის პლაზმურ მემბრანაზე არსებულ სპეციფიკურ გლიკოპროტეინულ რეცეპტორთან (სურ. III.30). ინსულინის რეცეპტორები აღმოჩენილია თითქმის ყველა ტიპის უჯრედზე, თუმცა მათი ყველაზე დიდი რაოდენობა გვხვდება ჰეპატოციტებსა და ცხიმოვან ქსოვილში.

ინსულინის რეცეპტორი (IR) მუდმივად სინთეზდება და იშლება. პლაზმაში ინსულინის რაოდენობის მატებისას (მაგალითად, ორგანიზმში ჭარბი ცხიმის არსებობის შემთხვევაში) რეცეპტორების რაოდენობა შესაძლებელია შემცირდეს, რაც ამცირებს სამიზნე-უჯრედების მგრძობელობას ინსულინისადმი. ეს პროცესი შესაძლებელია გახდეს II ტიპის შაქრიანი დიაბეტის მიზეზი.

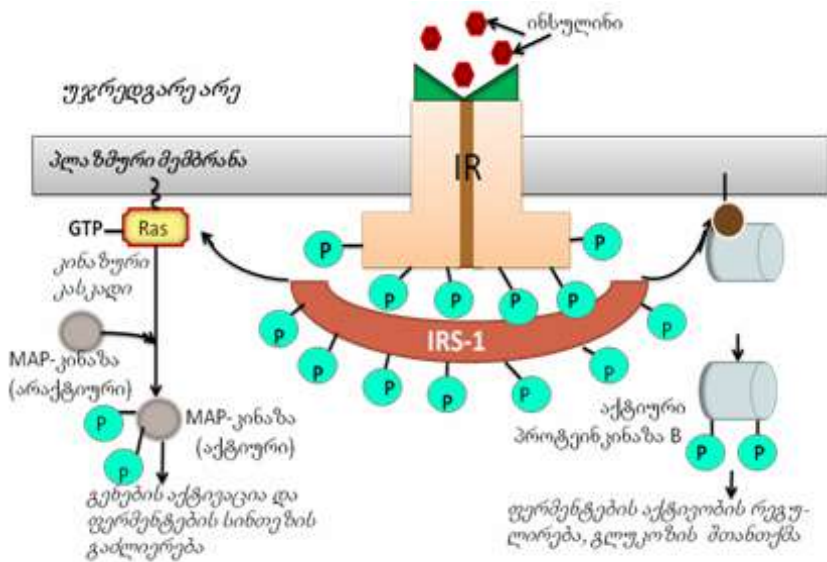


სურათი III.30. ინსულინის რეცეპტორი

უჯრედების მგრძობელობის დაკარგვას ჰორმონისადმი (დესენსიტიზაციას) განსაზღვრავს 2 მექანიზმი. კერძოდ, I გულისხმობს რეცეპტორების დაკარგვას მათი ინტერნალიზაციის შედეგად. ინსულინ-რეცეპტორული კომპლექსი ენდოციტოზის გზით ხვდება უჯრედის შიგნით. რეცეპტორების ნაწილი ლიზოსომებში იშლება, ხოლო ნაწილი ბრუნდება პლაზმურ მემბრანაზე. II მექანიზმი გულისხმობს რეცეპტორის ფოსფორილირების შედეგად მის მოდიფიკაციას, რაც ამცირებს მის თვისობას ინსულინისადმი.

IR მიეკუთვნება თიროზინკინაზული აქტივობის მქონე რეცეპტორების ჯგუფს. IR-ის აუტოფოსფორილირება თიროზინის ნაშთებზე იწვევს უჯრედშიდა ცილების – ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატების (IRS) ფოსფორილირებას. ცნობილია რამდენიმე ასეთი სუბსტრატი: IRS-1, IRS-2 და STAT-ის ოჯახის ზოგიერთი ცილა.

ინსულინის სიგნალზე უჯრედის საპასუხო რეაქციისათვის გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს IRS-1-ს. ის ფოსფოპროტეინია, რომლის სერინის, თიროზინისა და ტრეონინის ნაშთების გარკვეული ნაწილი ფოსფორილირებულია. ინსულინით სტუმულაციის საპასუხოდ IRS-1-ის ფოსფორილირების ხარისხი მატულობს, რაც ანიჭებს მას სხვა ციტოზოლურ ცილებთან ურთიერთქმედების შესაძლებლობას და რასაც მოსდევს გარკვეული სასიგნალო გზების სტიმულაცია. ამ პროცესის მიზანია სპეციფიკური პროტეინკინაზების გააქტივება. პროტეინკინაზების გააქტივების შედეგად ხდება ტრანსკრიფციის ფაქტორებისა და სხვადასხვა ფერმენტების ფოსფორილირება, რაც, თავის მხრივ, ინსულინის ეფექტის საფუძველია (სურ. III.31).



სურათი III.31. ინსულინის რეცეპტორის მოქმედების მექანიზმი

ინსულინის სინთეზის ან ამ პროცესის რეგულაციის დარღვევისას მცირდება მისი შემცველობა სისხლში და ვითარდება დაავადება, რომელსაც შაქრიანი დიაბეტი ეწოდება. შაქრიანი დიაბეტი – ენდოკრინული სისტემის დაავადებაა, რომელიც განპირობებულია ორგანიზმში ინსულინის აბსოლუტური ან ნაწილობრივი უკმარისობით, რის შედეგადაც ვითარდება ჰიპერგლიკემია (სისხლში გლუკოზის შემცველობის მატება). დაავადებისათვის დამახასიათებელია ნახშირწყლების, ცხიმებისა და ცილების ცვლის მნიშვნელოვანი დარღვევები. განსახვავებენ შაქრიანი დიაბეტის ორ ძირითად ტიპს: I და II ტიპის შაქრიან დიაბეტს.

I ტიპის შაქრიანი დიაბეტი ვითარდება კუჭქვეშა ჯირკვლის უჯრედების პროგრესირებადი დაშლის შედეგად, რაც იწვევს ინსულინის წარმოქმნის დაქვეითებას და ჰიპერგლიკემიის განვითარებას.

II ტიპის შაქრიანი დიაბეტის მიზეზია ინსულინის ნორმალური გამომუშავების პირობებში ქსოვილების მგრძობელობის დაქვეითება ამ ჰორმონისადმი, განსაკუთრებით ეს ეხება კუნთოვან და ცხიმოვან ქსოვილებს, რისი მიზეზიც, ხშირ შემთხვევაში, ინსულინის რეცეპტორების დაზიანებაა.

ინსულინის ნაკლებობის (I ტიპის შაქრიანი დიაბეტი) ან სამიზნე უჯრედისა და ინსულინის ურთიერთქმედების დარღვევისას (II ტიპის შაქრიანი დიაბეტი) ადგილი აქვს გლუკოზის დიდი რაოდენობით დაგროვებას სისხლში, იმ დროს, როცა ორგანიზმის უჯრედები განიცდიან გლუკოზის (ენერჯის ძირითადი წყაროს) დეფიციტს.

ინსულინომა – კუჭქვეშა ჯირკვლის კეთილთვისებიანი წარმონაქმნია, რომელიც უკონტროლოდ ასეკრეტირებს სისხლში ინსულინს, რაც იწვევს ჰიპოგლიკემიის განვითარებას.

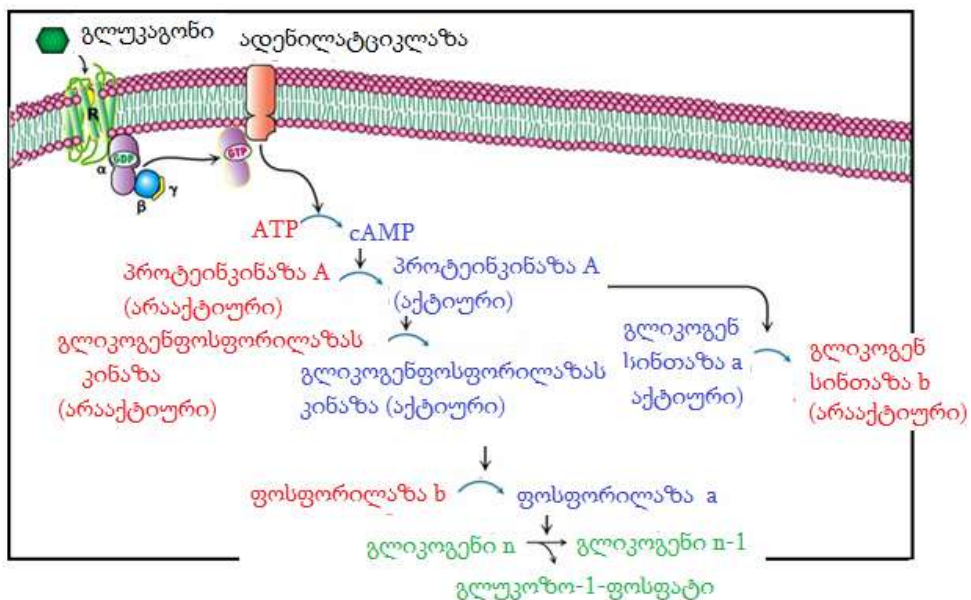
### III.2.10.2. გლუკაგონი

გლუკაგონი ერთჯაჭვიანი პეპტიდია, რომლის სინთეზი მიმდინარეობს ლანგერჰანსის  $\alpha$ -უჯრედებსა და ნანლავის ნეიროენდოკრინულ უჯრედებში. არააქტიური წინამორბედი პროგლუკაგონი ნანილობრივი პროტეოლიზის შედეგად გარდაიქმნება რამდენიმე პეპტიდად. კუჭქვეშა ჯირკვლის A-უჯრედების მთავარი პეპტიდია გლუკაგონი.

გლუკაგონის სეკრეცია რეგულირდება სისხლში გლუკოზის, ინსულინის, ამინომჟავებისა და ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობით. გლუკოზა გლუკაგონის სეკრეციის ძლიერი ინჰიბიტორია. ამინომჟავების უმრავლესობა ასტიმულირებს როგორც გლუკაგონის, ასევე ინსულინის სეკრეციას. ეს ფაქტი კარგად ხსნის, თუ რატომ არ უვითარდება ადამიანს მხოლოდ ცილოვანი საკვების მიღების შედეგად ინსულინით გამოწვეული ჰიპოგლიკემია. ამავე დროს, გლუკაგონის სეკრეცია იმყოფება ვეგეტატიური ნერვული სისტემის კონტროლის ქვეშ.

გლუკაგონს სპეციფიკური სატრანსპორტო ცილა არ გააჩნია. მისი დაშლა ხდება ღვიძლში სპეციფიკური პროტეაზებით. გლუკაგონის ეფექტები, ძირითადად, ინსულინის ეფექტების საწინააღმდეგოა. მისი სამიზნეა ღვიძლი და ცხიმოვანი ქსოვილი. უკავშირდება რა უჯრედების პლაზმური მემბრანის რეცეპტორებს, გლუკაგონი ზრდის cAMP-ის შემცველობას, რასაც მოსდევს ჰეპატოციტებში გლიკოგენის ფოსფორილაზას აქტივაცია და გლიკოგენსინთაზას ინჰიბირება (სურ. III.32).

გლუკაგონი ასევე ზრდის გლუკონეოგენეზის სიჩქარეს, ააქტივებს რა ისეთ ფერმენტებს, როგორცაა გლუკოზო-6-ფოსფაზაზა, ფოსფოენოლპირუვატკარბოქსი-კინაზა, ფრუქტოზო-1,6-დიფოსფაზაზა. ცხიმოვან ქსოვილში გლუკაგონი ადენილატ-ციკლაზური კასკადის საშუალებით ასტიმულირებს ტრიაცილგლიცეროლების ლიპაზას და, შესაბამისად, ლიპოლიზის პროცესს.



სურათი III.32. გლუკაგონის მოქმედების მექანიზმი

შაქრიანი დიაბეტის შემთხვევაში, ინსულინის ნაკლებობის პარალელურად, აღინიშნება გლუკაგონის გაძლიერებული პროდუქცია. სწორედ სისხლში გლუკაგონის მომატებული რაოდენობაა ჰიპერგლიკემიის მიზეზი. გლუკაგონის მოქმედების მექანიზმი ნათლად ჩანს ინსულინ-დამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტის მკურნალობისას. ასეთ პირობებში ჰიპერგლიკემი-

ის შეჩერება შესაძლებელია გლუკაგონის რაოდენობის შემცირებით სისხლში. ამისათვის პაციენტებს ენიშნებათ სომატოსტატინი, რომელიც თრგუნავს გლუკაგონის წარმოქმნასა და სეკრეციას. შედეგად, ინსულინის ნაკლებობის პირობებში, შაქრის შემცველობა სისხლში ძალიან მცირედ აღემატება ნორმალურ მაჩვენებელს.

### III.2.11. კალციუმისა და ფოსფატების ცვლაში მონაწილე ჰორმონები

ორგანიზმში კალციუმის ძირითად დეპოს წარმოადგენს ძვლები, სადაც მისი მთლიანი რაოდენობის 99% ჰიდროქსიაპატიტის  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2H_2O]$  სახით არის წარმოდგენილი, ხოლო 1% ფოსფატების მარილების ფორმითაც გვხვდება, რომელთაც შეუძლია შევიდეს მიმოქცევაში და შეასრულოს ბუფერის როლი პლაზმაში კალციუმის კონცენტრაციის ცვლილებებისას.  $Ca^{2+}$ -ის მნიშვნელოვანი ფონდია პლაზმაში არსებული კალციუმი, სადაც ის ხვდება ნაწლავებიდან და ძვლებიდან. კალციუმი არა მარტო ძვლების სტრუქტურული კომპონენტია, არამედ ასრულებს გადამწყვეტ ფუნქციას ისეთ პროცესებში, როგორცაა კუნთის შეკუმშვა, მემბრანის განვლადობა კალიუმისა და ნატრიუმის იონებისათვის, ხელს უწყობს ჰორმონების სეკრეციას, იონური საქაჩების მოქმედებას და სისხლის შედედების პროცესს. ამავე დროს, ის უმნიშვნელოვანესი უჯრედშიდა მესენჯერია.

უჯრედში  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაცია დამოკიდებულია მის რაოდენობაზე უჯრედის გარეთ. ჯანმრთელი ადამიანის სისხლის პლაზმაში  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაცია შეადგენს 2,12-2,6 მმოლ/ლ-ზე. ის პლაზმაში სხვადასხვა ფორმით გვხვდება: იონიზირებული, ცილებთან დაკავშირებული და არადისოცირებული – ციტრატთან, სულფატთან, ფოსფატთან და კარბონატთან კომპლექსში. ბიოლოგიური აქტივობით ხასიათდება მხოლოდ იონიზირებული  $Ca^{2+}$ , რომლის კონცენტრაციაა 1,1-1,3 მმოლ/ლ.  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის ცვლილებას თან სდევს სხვადასხვა პროცესის აქტივობის ცვლილებაც. კერძოდ, ნერვული და კუნთოვანი უჯრედების აგზნებადობის სიდიდისა და ჰორმონალური მეტაბოლიზმის ცვლილებები და ფერმენტების აქტივობის შემცირება ან მატება.  $Ca^{2+}$ -ის ცვლის ძირითადი რეგულატორებია *პარათჰორმონი, კალციტრიოლი და კალციტონინი*.

**პარათჰორმონი.** პარათჰორმონი (პარათირეოიდული ჰორმონი) ერთჯაჭვიანი პოლიპეპტიდია (9,5კდალ.), რომლის მოქმედება მიმართულია სისხლის პლაზმაში  $Ca^{2+}$ -ის იონის კონცენტრაციის მატებისა და ამის საპირისპიროდ, ფოსფატის კონცენტრაციის შემცირებისკენ. ის სინთეზირდება პარათირეოიდულ ჯირკვალში წინამორბედის – *პრეპროჰორმონის* სახით, რომელიც 115 ამინომჟავურ ნაშთს შეიცავს. ენდოპლაზმურ ბადეში მას სცილდება 25-ამინომჟავიანი სასიგნალო პეპტიდი. წარმოქმნილი პრეჰორმონი ტრანსპორტირდება გოლჯის აპარატში, სადაც მიმდინარეობს სრულფასოვანი ჰორმონის ფორმირება. პარათჰორმონი იფუთება და ინახება სეკრეტორულ ვეზიკულებში.

პარათჰორმონის სეკრეცია რეგულირდება პლაზმაში  $Ca^{2+}$ -ის იონების რაოდენობით. ჰორმონი სეკრეტირდება სისხლში იონის კონცენტრაციის შემცირების საპასუხოდ.

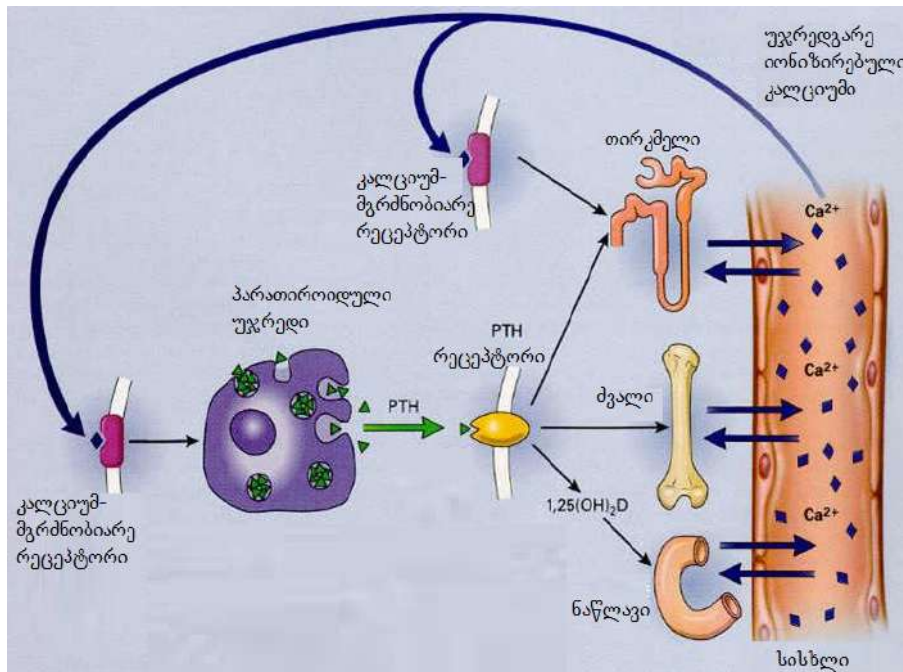
პარათირეოიდული ჰორმონის სამიზნე ორგანოებია ძვლები და თირკმელები, სადაც ლოკალიზებულია სპეციფიკური რეცეპტორები, რომლებიც ურთიერთქმედებს ჰორმონთან და ინიცირებს სიგნალის კასკადს, რასაც მოსდევს ადენილატციკლაზური სისტემის გააქტივება. cAMP-ის მომატებული რაოდენობა ასტიმულირებს უჯრედშიდა მარაგებიდან  $Ca^{2+}$ -ის მობილიზაციას, რომელიც იწვევს სპეციფიკური *კინაზების* გააქტივებას, ხოლო მათი დახმარებით წარმოებს სპეციფიკური გენების ტრანსკრიფციის გამომწვევი ცილების ფოსფორილირება და გააქტივება.

პარათჰორმონის მოქმედების მექანიზმი ძვლოვან ქსოვილზე ხორციელდება cAMP-დამოკიდებული პროტეინკინაზების, ფოსფოლიპაზა C-ს, დიაცილგლიცეროლის, ინოზიტ-ტრიფოსფატებისა და Ca-იონების საშუალებით. ამ პროცესის შედეგია ტუტე ფოსფატაზას გააქტივება, ახალი ძვლოვანი ქსოვილის წარმოქმნა და ძვლის მინერალიზაციის მატება.

ძვლოვან ქსოვილში ჰორმონის რეცეპტორები ოსტეობლასტებსა და ოსტეოციტებზეა განლაგებული. პარათჰორმონის დაკავშირება ოსტეობლასტების რეცეპტორთან იწვევს ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1-ის (IGF-1) და ციტოკინების სეკრეციას, რომლებიც ასტიმულირებს ოსტეოკლასტების მეტაბოლიზმს. კერძოდ, იწყება ტუტე ფოსფატაზასა და კოლაგენაზას აქტივაცია, რომლებიც ურთიერთქმედებს ძვლოვან მატრიქსთან, იწვევს მის ჩაშლას, რის შედეგადაც ხდება ძვლიდან უჯრედგარე არეში  $Ca^{2+}$ -ისა და ფოსფატების მობილიზაცია (სურ. III.33). ცნობილია ჰორმონის 2 ტიპის რეცეპტორი – PTH1R და PTH2R. PTH1R-რეცეპტორი წარმოადგენს ჰორმონის კლასიკურ რეცეპტორს, რომელიც გვხვდება ძვლის ქსოვილსა და თირკმლის უჯრედებზე და მონაწილეობს Ca-ის იონის ჰომეოსტაზის რეგულირებაში, ადენილატციკლაზასა და ფოსფოლიპაზა C-ზე ზემოქმედების მეშვეობით. PTH2R-რეცეპტორი ექსპრესირდება ნერვულ სისტემაში, პანკრეასისა და პლაცენტის უჯრედებში.

პარათჰორმონი აღადგენს  $Ca^{2+}$ -ის ნორმალურ დონეს უჯრედგარე სითხეში პირდაპირი ზემოქმედებით ძვალსა და თირკმელებზე, ამავე დროს ის მოქმედებს შემოვლითი გზითაც, კერძოდ, ნაწლავების ლორწოვან გარსზე ურთიერთქმედებით ზრდის ნაწლავებიდან  $Ca^{2+}$ -ის შეწოვის ინტენსივობას. ამცირებს რა თირკმელებიდან ფოსფატების რეაბსორბციას, პარათჰორმონი ხელს უწყობს უჯრედგარე სითხეში ფოსფატების კონცენტრაციის ზრდას.

პარათჰორმონის სინთეზისა და მისი სეკრეციის დარღვევა მთელი რიგი პათოლოგიის მიზეზი ხდება. პათოლოგიებს შორის განიხილება ჰიპერ- და ჰიპოთირეოზები.



სურათი III.33. პარათჰორმონის ბიოლოგიური მოქმედება

პირველადი ჰიპერპარათირეოზის დროს ჰიპერკალციემიის საპასუხოდ ირღვევა პარათჰორმონის სეკრეციის მექანიზმი. დაავადების მიზეზია პარათირეოიდული ჯირკვლის სიმსივნე (80%) ან ჯირკვლის დიფუზური ჰიპერპლაზია, ზოგიერთ შემთხვევაში ჯირკვლის კიბო (20%). პარათჰორმონის ჭარბი სეკრეცია იწვევს კალციუმისა და ფოსფატების მობილიზაცი-



ის გაზრდას ძვლიდან, თირკმელებიდან კალციუმის რეაბსორბციას და ფოსფატების გამოდევენას, რის შედეგად ვითარდება ჰიპერკალციემია, რომელსაც შეუძლია შეამციროს ნერვ-კუნთოვანი აგზნებადობა. ავადმყოფებისათვის დამახასიათებელია ზოგადი და კუნთოვანი სისუსტე, სწრაფი დაღლილობა და კუნთების ტკივილები, მატულობს ხერხემლის, თეძოსა და მხრის მოტეხილობების რისკი. ფოსფატებისა და კალციუმის იონების კონცენტრაციის მატება თირკმლის არხებში შესაძლებელია გახდეს თირკმელებში ქვების გაჩენისა და *ჰიპერფოსფატურიისა* და *ჰიპოფოსფატემიის* მიზეზი.

*მეორადი ჰიპერპარათირეოზი* ვითარდება თირკმლის ქრონიკული უკმარისობის და D-ვიტამინის დეფიციტის შემთხვევაში. მიმდინარეობს ჰიპოკალციემიით, რომელიც დაკავშირებულია ნაწლავებით კალციუმის შეწოვის დარღვევასთან. ამ უკანასკნელის მიზეზია დაზიანებული თირკმელების მიერ კალციტრიოლის წარმოქმნის შემცირება. ამ შემთხვევაში, მართალია მატულობს პარათჰორმონის სეკრეცია, მაგრამ მისი მომატებული რაოდენობა ვერ უზრუნველყოფს სისხლში კალციუმის იონების კონცენტრაციის ნორმალიზირებას, რაც, ასევე, კალციტრიოლის სინთეზისა და ნაწლავებიდან კალციუმის შეწოვის შემცირებითაა განპირობებული. ჰიპოკალციემიის პარალელურად შეინიშნება ჰიპერფოსფატემია. ავადმყოფებს უვითარდებათ ჩონჩხის დაზიანება (ოსტეოპოროზი). ზოგიერთ შემთხვევაში პარათჰორმონის ჰიპერსეკრეცია აკომპენსირებს ჰიპოკალციემიას და ვითარდება ჰიპერკალციემია (მესამეული ჰიპერპარათირეოზი).

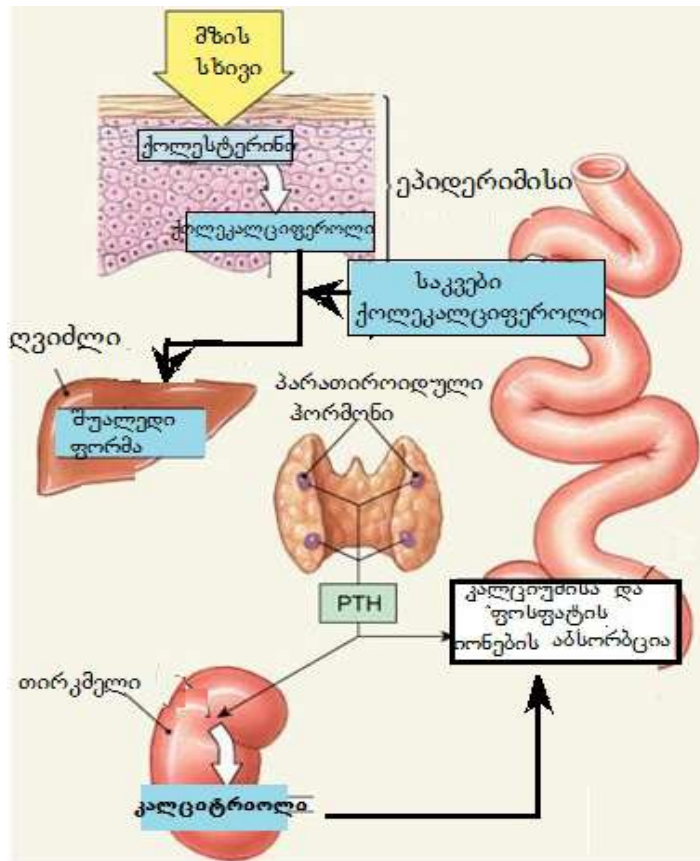
*ჰიპოპარათირეოზის* ძირითადი სიმპტომია ჰიპოკალციემია, რისი მიზეზიცაა პარათირეოიდული ჯირკვლის უკმარისობა. სისხლში კალციუმის კონცენტრაციის შემცირება იწვევს ნევროლოგიურ, ოფთალმოლოგიურ და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დარღვევებს და შემართებული ქსოვილის დაზიანებას. ავადმყოფებს აღენიშნებათ ნერვ-კუნთოვანი გამტარებლობის ზრდა, სასუნთქი კუნთებისა და დიაფრაგმის კრუნჩხვები და ლარინგოსპაზმები.

**კალციტრიოლი.** ისევე, როგორც სხვა სტეროიდული ჰორმონები, კალციტრიოლი სინთეზირდება ქოლესტეროლიდან. ჰორმონის მოქმედება მიმართულია სისხლის პლაზმაში  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის მატებაზე.

კანში *7-დეჰიდროქოლესტეროლი* (პროვიტამინი D<sub>3</sub>) ულტრაიისფერი გამოსხივების ზემოქმედებით გარდაიქმნება კალციტრიოლის წინამორბედად – *ქოლეკალციფეროლად* (ვიტ. D<sub>3</sub>) (სურ. III. 34). ვიტამინი D<sub>3</sub>-ის წყაროა საკვებიც. ეპიდერმისში ქოლეკალციფეროლი უკავშირდება ვიტამინი D-ს გადამტან ცილას – *ტრანსკალციფერინს*, ხვდება სისხლში, გადაიტანება ღვიძლში და გარდაიქმნება კალციდიოლად. ეს უკანასკნელი ტრანსპორტირდება თირკმელებში და მისგან კალციტრიოლი ( $1,25(OH)_2D_3$ ) – ვიტამინი D<sub>3</sub>-ის აქტიური ფორმა წარმოიქმნება.

თირკმელებში მიმდინარე ჰიდროქსილირების რეაქცია კატალიზირდება მიტო-ქონდრიული *1 $\alpha$ -ჰიდროქსილაზით*. პარათჰორმონი ასტიმულირებს ფერმენტს და ამ გზით ახდენს  $1,25(OH)_2D_3$ -ის სინთეზს. სისხლში ფოსფატებისა და  $Ca^{2+}$ -ის დაბალი შემცველობა აჩქარებს კალციტრიოლის სინთეზს.

კალციტრიოლი მოქმედებს წვრილ ნაწლავებზე, თირკმელებსა და ძვლებზე. სხვა სტეროიდული ჰორმონების მსგავსად, ის უკავშირდება სამიზნე უჯრედების უჯრედშიდა რეცეპტორებს. წარმოიქმნება ჰორმონ-რეცეპტორული კომპლექსი, რომელიც ურთიერთქმედებს ქრომატინთან და იწვევს სტრუქტურული გენების ტრანსკრიფციას. მაგალითად, ნაწლავის უჯრედებში კალციტრიოლი ინდუცირებს  $Ca^{2+}$ -გადამტანი ცილების სინთეზს, რომლებიც უზრუნველყოფს კალციუმისა და ფოსფატების შეწოვას ნაწლავის სანათურიდან ეპითელურ უჯრედებში და შემდგომ მათ ტრანსპორტს უჯრედიდან სისხლში. კალციტრიოლის ნაკლებობისას ირღვევა კალციუმის ფოსფატისა და კრისტალური ჰიდროქსიპატიტების წარმოქმნა ძვლოვან ქსოვილში, რაც რაქიტისა და ოსტეომალციის ჩამოყალიბებას უწყობს ხელს.



სურათი III. 34. კალციტრიოლის სინთეზი

**კალციტონინი.** კალციტონინი პეპტიდია, რომელიც 32 ამინომჟავისაგან შედგება. ის სინთეზდება ფარისებრი ჯირკვლის პარაფოლიკულური უჯრედების და პარათიროიდული ჯირკვლის C-უჯრედების მიერ ცილა-ნინამორბედის ფორმით. კალციტონინის სეკრეცია იზრდება სისხლში  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის მატებისას და მცირდება ამავე იონის კონცენტრაციის შემცირებისას. კალციტონინი პარათჰორმონის ანტაგონისტია. ის აინჰიბირებს  $Ca^{2+}$ -ის გამოთავისუფლებას ძვლოვანი ქსოვილიდან და ამცირებს ოსტეოკლასტების აქტივობას. ამავე დროს, აქვეითებს კალციუმის რეაბსორბციას თირკმლის არხებით და აძლიერებს მათ ექსკრეციას შარდით.

### III.2.12. რეპროდუქციული ფუნქციის ჰორმონები

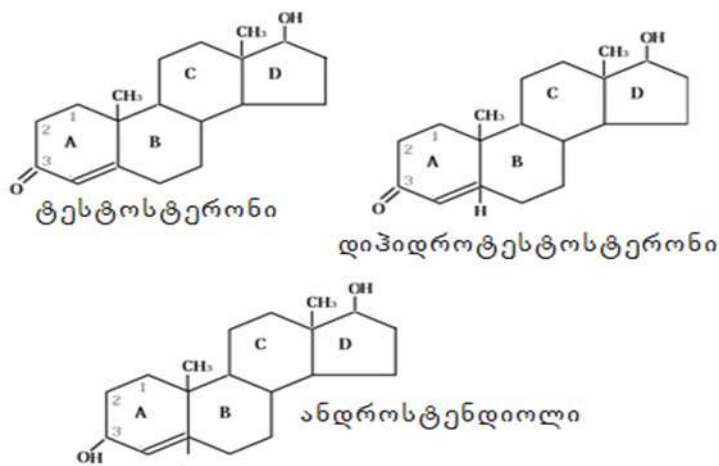
ორგანიზმის რეპროდუქციული ფუნქცია რეგულირდება სასქესო ჰორმონებით: მამრობითი – ტესტოსტერონით და მდედრობითი – ესტროგენებითა და პროგესტინებით. სასქესო ჰორმონების სინთეზი და სეკრეცია, თავის მხრივ, კონტროლდება ფოლიკულ-მასტიმულირებელი (ფმჰ) და მალუთეინიზირებელი (ლჰ) ჰორმონებით. ორივე ჰორმონის წარმოქმნა სტიმულირდება ჰიპოთალამუსური გონადოტროპინ-რილიზინგ-ჰორმონით, რომლის სეკრეცია მიმდინარეობს ეპიზოდურად, რაც განაპირობებს ფმჰ-ისა და ლჰ-ის სეკრეციის იმპულსურ ხასიათს. ქალებში ესტროგენები და პროგესტერონი უკუკავშირის მექანიზმით მოქმედებს ლჰ-სა და ფმჰ-ის სეკრეციაზე. მამაკაცებში ტესტოსტერონი და ესტროგენი, რომელიც წარმოიქმნება ლეიდიგის უჯრედებში ტესტოსტერონის მეტაბოლიზმის შედეგად, აინჰიბირებს გონადოლიბერინისა და ჰიპოფიზის გონადოტროპული ჰორმონების სინთეზს.

ფმჰ და ლჰ უკავშირდება საკვერცხეებისა და სათესლეების სამიზნე უჯრედების მემბრანულ რეცეპტორებს, რაც იწვევს ადენილატციკლაზური სისტემის აქტივაციას და cAMP-ის წარმოქმნას. უკანასკნელი ააქტივებს პროტიკინაზას, რომელიც ახდენს იმ ცილების ფოსფორილირებას, რომლებიც განაპირობებს ფმჰ-ისა და ლჰ-ის ეფექტებს.

ქალებში ლჰ ასტიმულირებს ყვითელი სხეულის მიერ პროგესტერონის, ხოლო მამაკაცებში – ლეიდიგის ინტერსტიციალური უჯრედების მიერ ტესტოსტერონის წარმოქმნას. ფმჰ აჩქარებს საკვერცხეებში ფოლიკულების ჩამოყალიბებას და ესტროგენების წამოქმნას, ხოლო სერტოლის უჯრედებში – სპერმატოგენეზს.

**მამრობითი სასქესო ჰორმონები – ანდროგენები.** ანდროგენები გამოიშავდება ძირითადად მამრობით სასქესო ჯირკვლებში – სათესლეების ლეიდიგის უჯრედებში (95%). მცირე რაოდენობა წარმოიქმნება თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქშიც (სურ. III.35).

ანდროგენების სინთეზის გზა სათესლეებსა და თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში ერთნაირია. მათი წინამორბედა ქოლესტეროლი, რომელიც მიეწოდება სისხლის პლაზმიდან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებით, ან სინთეზირდება ჯირკვლებში აცეტილ-კოA-დან (სურ. III.36).

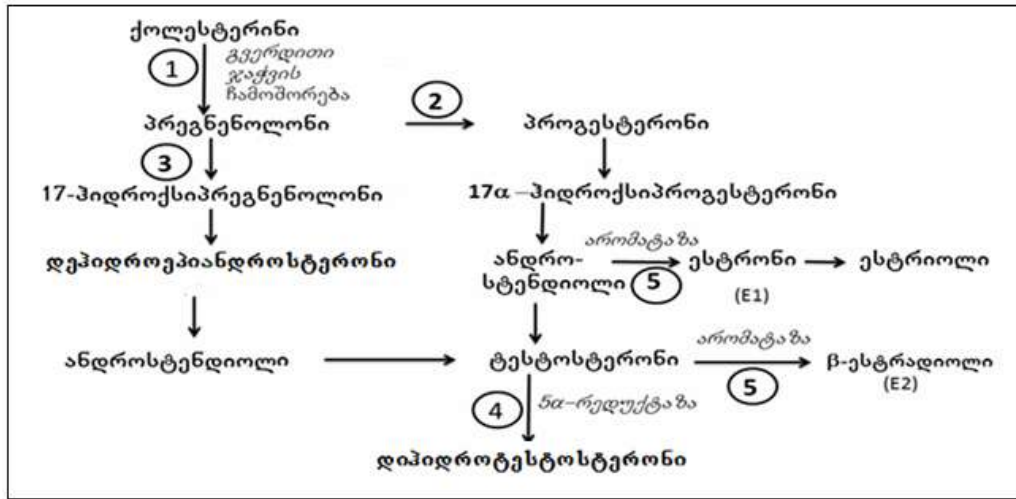


სურათი III.35. მამრობითი სასქესო ჰორმონები

**ტესტოსტერონი.** პრეგნენოლონის გარდაქმნა ტესტოსტერონად კატალიზდება ხუთი მიკროსომული ფერმენტით და მიმდინარეობს ორი გზით: დეჰიდროეპიანდროსტერონის ან პროგესტერონის წარმოქმნით. ჰორმონი ცირკულირებს ალბუმინებთან და სპეციალურ, სასქესო ჰორმონების დამაკავშირებელ გლობულინებთან დაკავშირებული ფორმით. ჰორმონის მხოლოდ მცირე ნაწილი ტრანსპორტირდება თავისუფალი სახით და ჰორმონის სწორედ ეს ფორმა ხასიათდება მაღალი ბიოლოგიური აქტივობით.

სათესლეებში, წინამდებარე ჯირკვალში, კანსა და გარეგან სასქესო ორგანოებში ტესტოსტერონი წარმოადგენს გაცილებით აქტიური ჰორმონის – დიჰიდროტესტო-სტერონის წინამორბედს. გარდაქმნა, რომელშიც მონაწილეობს ტესტოსტერონის დაახლოებით 4%, მიმდინარეობს ფერმენტ *NADPH-დამოკიდებული 5- $\alpha$ -რედუქტაზას* მონაწილეობით. ზოგიერთ პერიფერიულ ქსოვილში ტესტოსტერონი გარდაიქმნება ესტრადიოლად. ლეიდიგის უჯრედებში ტესტოსტერონის გარდაქმნის გვერდითი პროდუქტია ესტრადიოლი და პროგესტერონი, თუმცა მათი ფუნქცია მამაკაცის განვითარებაში უცნობია.

ტესტოსტერონის სამიზნეებია სპერმატოგონიები, კუნთები, ძვლები, თირკმელები და ტვინი. ანდროგენები უჯრედის შიგნით რეცეპტორთან წარმოქმნიან კომპლექსს, რომელიც უკავშირდება ქრომატინის გარკვეულ უბანს, ააქტივებს სპეციფიკურ გენებს და ამ გზით განაპირობებს ბიოლოგიურ ეფექტებს.

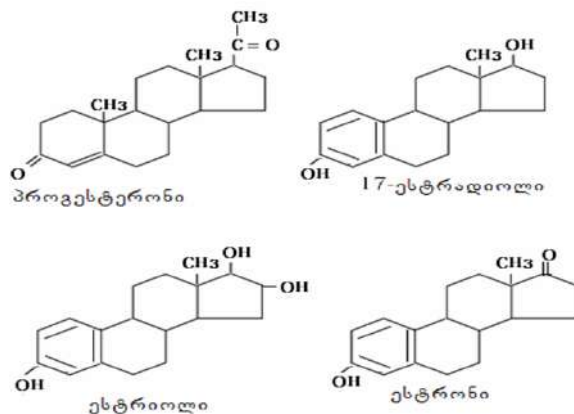


**სურათი. III.36. სასქესო ჰორმონების სინთეზი**

სასქესო ჰორმონების წინამორბედაა ქოლესტეროლი. პრეგნენოლონის წარმოქმნა ხდება ქოლესტეროლიდან გვერდითი ჯაჭვის ჩამოშორებით (1). პრეგნენოლონის გარდაქმნა ტესტოსტერონად შესაძლებელია 2 გზით: პროგესტერონის (2) და დეჰიდროეპიანდროსტერონის (3) წარმოქმნით. ტესტოსტერონი დიჰიდროტესტოსტერონის წინამორბედაა (4). საკვერცხეებში სინთეზდება მდედრობითი სასქესო ჰორმონები ესტროგენები (17β-ესტრადიოლი) და პროგესტერონი. ანდროგენების არომატიზაცია მიმდინარეობს არომატაზული კომპლექსით (5), რომელიც შეიცავს ციტოქრომ P<sub>450</sub>- ოქსიდაზას და ამ პროცესში მონაწილეობს O<sub>2</sub> და NADPH.

**მდედრობითი სასქესო ჰორმონები.** საკვერცხეებში სინთეზდება მდედრობითი სასქესო ჰორმონები – ესტროგენები და პროგესტინები, განსაკუთრებულად აქტიურია 17β-ესტრადიოლი და პროგესტერონი (სურ. III.37).

ადრეულ ასაკში ჩამოყალიბებული საკვერცხეები გამოიმუშავებს მცირე რაოდენობის ჰორმონებს, ამიტომ ესტროგენების კონცენტრაცია სისხლში დაბალია. ყოველი მენსტრუალური ციკლის დასაწყისში ფმჰ-ისა და ლჰ-ის სეკრეცია იწვევს პირველადი ფოლიკულების წარმოქმნას. მომწიფებული ფოლიკულა ასეკრეტირებს ესტროგენებს, რომლებიც უკუკავშირის მექანიზმით აინჰიბირებს ფმჰ-ის სეკრეციას. (სურ. III.38).



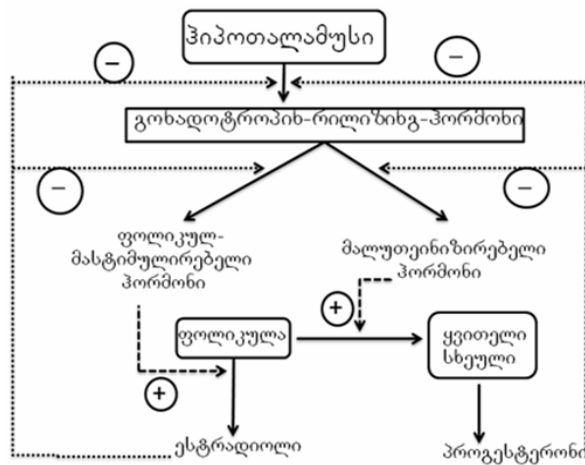
**სურათი III.37. მდედრობითი სასქესო ჰორმონები**

ფოლიკულების მომწიფების პარალელურად, ესტრადიოლის კონცენტრაცია იზრდება, ჰიპოფიზალური უჯრედების მგრძობელობა გონადოლიბერინისადმი მატულობს და ესტრადიოლი დადებითი კავშირის მექანიზმით ზრდის ფმჰ-ისა და ლჰ-ის სეკრეციას. ლჰ-ს სეკრეციის მატება იწვევს ოვულაციას – კვერცხუჯრედის გამოთავისუფლებას ფოლიკულიდან.

ოვულაციის შედეგად ფოლიკულის უჯრედები გარდაიქმნება ყვითელ სხეულად, რომელიც იწყებს მთავარი ჰორმონის – პროგესტერონის გამომუშავებას.

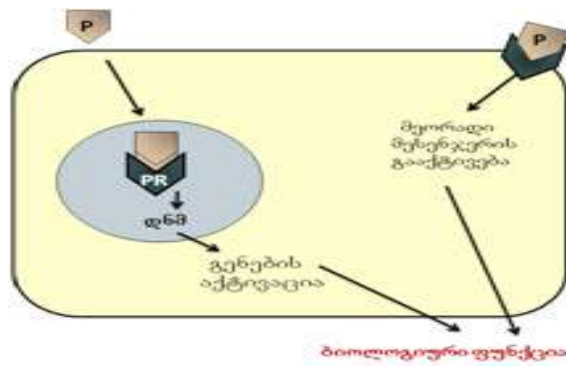
თუ მოხდა განაყოფიერება, ყვითელი სხეული აგრძელებს ფუნქციონირებას და პროგესტერონის სეკრეციას, თუმცა ფეხმძიმობის გვიანდელ ეტაპებზე პროგესტერონი ძირითადად პროდუცირდება პლაცენტის მიერ. იმ შემთხვევაში, თუ არ მოხდა განაყოფიერება, სისხლში პროგესტერონის მაღალი კონცენტრაცია უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით აინჰიბირებს ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზური სისტემის აქტივობას, რასაც მოსდევს ლჰ-ისა და ფმჰ-ის სეკრეციის შეფერხება, ყვითელი სხეული იშლება, სტეროიდების პროდუქცია საკვერცხეებით მცირდება და იწყება მენსტრუაცია.

ესტროგენები უკავშირდება უჯრედშიდა რეცეპტორებს და, სხვა სტეროიდების ანალოგიურად, არეგულირებს სტრუქტურული გენების ტრანსკრიფციას. ითვლება, რომ ესტროგენები ინდუცირებს 50-ზე მეტი ცილის სინთეზს, რომლებიც განსაზღვრავს ესტროგენების ფიზიოლოგიურ ეფექტს. ესტროგენები ასტიმულირებს იმ ქსოვილების განვითარებას, რომლებიც მონაწილეობს გამრავლებაში, განსაზღვრავს მდედრობითი მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარებას, არეგულირებს პროგესტერონის რეცეპტორის გენის ტრანსკრიფციას. მათი მოქმედებით საშვილოსნოს პროლიფერაციული ეპითელიუმი გარდაიქმნება სეკრეტორულად, რაც განაპირობებს განაყოფიერებული კვერცხუჯრედის იმპლანტაციას. ესტროგენების ეფექტი მოიცავს ასევე ქალების კანისა და სისხლძარღვების ნორმალურ სტრუქტურულ განვითარებას, ხელს უწყობს აზოტის ჟანგის წარმოქმნას გლუვ კუთებში. ესტროგენები ასტიმულირებს თიროიდული და სასქესო ჰორმონების სატრანსპორტო ცილებისა და სისხლის შედედების II, VII, IX და X ფაქტორების სინთეზს და ამცირებს ანტითრომბინი III-ის კონცენტრაციას, მოქმედებს ქოლესტერინის ცვლაზეც, ამცირებს რა მის კონცენტრაციას სისხლში.



**სურათი III.38. მდედრობითი სასქესო ჰორმონების სეკრეციის რეგულირება**  
 გონადოტროპინ-რილიზინგ-ჰორმონი ასტიმულირებს ფმჰ-ისა და ლჰ-ის სეკრეციას, რომლებიც ესტროგენებთან და პროგესტერონთან ერთად არეგულირებს სქესობრივ ციკლს. ესტრადიოლი და პროგესტერონი უკუკავშირის მექანიზმით არეგულირებს ფმჰ-ისა და ლჰ-ის სინთეზსა და სეკრეციას

**პროგესტერონის წარმოქმნა.** მენსტრუალურ პერიოდში ყვითელი სხეულის მიერ წარმოქმნილი პროგესტერონი ფეხმძიმობის პერიოდში სინთეზდება პლაცენტალური უჯრედებითაც. მისი წარმოქმნა ხდება თირკმელზედა ჯირკვალშიც. ცნობილია ესტროგენების რეცეპტორის ორი ტიპი – PRA და PRB. ორივე ფორმა კოდირებულია ერთი და იმავე გენით და აქვს იდენტური აგებულება. PRA ძირითადად გვხვდება ბირთვში, ხოლო PRB – ციტოპლაზმაში (სურ. III.39).



სურათი III.39. პროგესტერონის რეცეპტორები

ღვიძლში პროგესტერონი კონიუგირდება გლუკურონის მჟავასთან და ამ სახით გამოიყოფა შარდთან ერთად. პროგესტერონის მოქმედება, ძირითადად, მიმართულია ორგანიზმის რეპროდუქტიულ ფუნქციაზე. მაღალ კონცენტრაციებში ის ურთიერთქმედებს რეცეპტორთან, რომელიც ლოკალიზებულია თირკმლის არხის უჯრედებში და ამ გზით კონკურირებს ალდოსტერონთან. კონკურენტული ინჰიბირების შედეგად ალდოსტერონი კარგავს ნატრიუმის რეაბსორბციის უნარს. პროგესტერონს ასევე შეუძლია ზემოქმედება ცნს-ზეც, იწვევს რა პრემენსტრუალურ პერიოდში ზოგიერთი ქცევითი მახასიათებლის ცვლილებას.

### III.2.13. ლეპტინი და გრელინი

ორგანიზმის სხეულის მასა და ენერგეტიკული ცვლა რეგულირდება მრავალრიცხოვანი ცენტრალური და პერიფერიული მედიატორებით. ამ პროცესების რეგულირებაში ცენტრალური ადგილი პეპტიდური ბუნების ჰორმონებს – ლეპტინსა და გრელინს უჭირავს, რომლებიც ამ პროცესებზე როგორც ანტაგონისტური, ასევე სინერგული ეფექტებით ხასიათდება. დადგენილია, რომ სხეულის მასის კოორდინირება ჰიპოთალამუსით ხორციელდება. ჰიპოთალამუსის, როგორც ენერგეტიკული ცვლის კოორდინატორის როლის დადგენა შესაძლებელი გახდა XX საუკუნის 40-იან წლებში. ექსპერიმენტულად ნანახი იყო, რომ მღრნელებში ჰიპოთალამუსის ლატერალური უბნის ელექტრული დაზიანება იწვევდა ანორექსიასა და სხეულის მასის შემცირებას იმ დროს, როცა ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალური ბირთვების დაზიანებით ვითარდებოდა საპიროსპირო ეფექტი, კერძოდ, სხეულის მასის გაზრდა და პათოლოგიური სიმსუქნე. ამ დაკვირვებებზე დაყრდნობით ჩამოყალიბებული იყო კონცეფცია, რომლის თანახმად ჰიპოთალამუსის ლატერალური უბანი და ვენტრომედიალური ბირთვები წარმოადგენს შიმშილისა და სიმძღვრის ცენტრებს. თუმცა ჰიპოთალამუსის ამ უბნების ეფექტების ახსნა ვერ მოხდა მანამ, სანამ 1982 წელს არ იქნა აღმოჩენილი და შესწავლილი ახალი მედიატორი, რომელიც ჩართულია ენერგეტიკულ ცვლაში. ეს მედიატორი აღმოჩნდა ნეიროპეპტიდი Y.

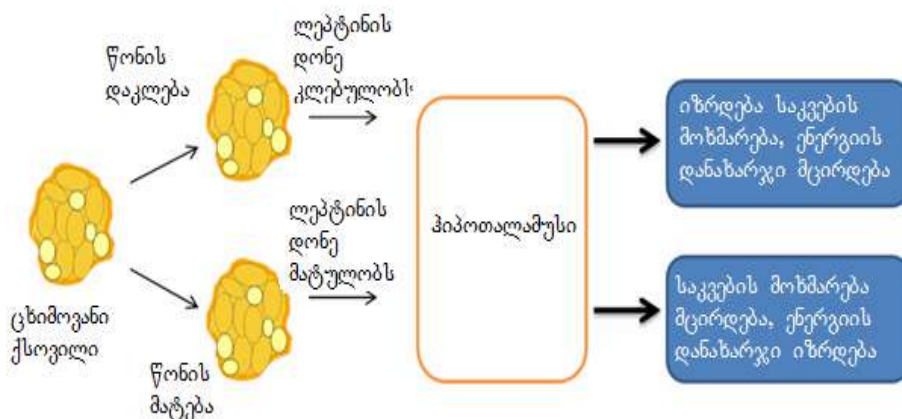
ჰიპოთალამუსის ბირთვები შეიცავს ნეირონებს, რომლებსაც მკაცრად განსაზღვრული ფუნქციები აქვს. ეს საშუალებას აძლევს ჰიპოთალამუსს მოახდინოს ტვინის სხვადასხვა უბნებიდან, სისხლის მიმოქცევიდან და საჭმლის მომნელებელი არხიდან მოსული ინფორმაციის ინტეგრირება და უზრუნველყოს ბალანსის შეინარჩუნება დახარჯულ და წარმოებულ ენერგიას შორის.

რკალური ბირთვები, რომლებსაც ეკუთვნის პრიორიტეტული როლი მადის რეგულირების სიგნალების ინტეგრაციაში, განლაგებულია ჰიპოთალამუსის ფუძეში. რკალისებური ბირთვების ნეირონების სხეულები ექსპრესირდება სხვადასხვა ჰორმონებისა და ნეირომედიატორების რეცეპტორებთან, რომლებიც მონაწილეობს მადის რეგულირებაში. რკალისებურ

ბირთვებში განასხვავებენ ორი სახის ნეირონებს. ერთნი პროდუცირებს *ნეიროპეპტიდ Y-ს* და *აგუტის ანალოგიურ ცილას* (ააც, ცილა აგუტი ახლახან აღმოჩენილი ცილების ჯგუფის პროტეინია, რომლებიც მოქმედებს, როგორც მელანოკორტინული ჰორმონების ინჰიბიტორები), ხოლო მეორენი – *პროპიომელანოკორტინს (პომკ)* და *კოკაინ-ამფეტამინ-რეგულირებად ტრანსკრიპტს* (კარტ).

ნეიროპეპტიდი Y, რომლის შემადგენლობაშია 36 ამინომჟავა, წარმოადგენს საკმაოდ მძლავრ ფაქტორს. მისი შეყვანა იწვევს მადის გაზრდას და წონის მკვეთრ მატებას, თუმცა მისი მოქმედებით გამოწვეული ეფექტი შედარებით ხანმოკლეა. ცნობილია ნეიროპეპტიდი Y-ს რეცეპტორების 6 წარმომადგენელი: Y1, Y2, Y3, Y4, Y5 და Y6. ეს რეცეპტორები მიეკუთვნება G-ცილებთან დაკავშირებული რეცეპტორების ჯგუფს, რომლებსაც 7 ტრანსმემბრანული ფრაგმენტი აქვს. ნეიროპეპტიდ Y-ს შედარებით ხანმოკლე მოქმედებისაგან განსხვავებით, ააც-ს ეფექტი გაცილებით ხანგრძლივია – მისგან გამოწვეული ჰიპერფაგია თითქმის მთელი კვირა გრძელდება. ამრიგად, ჰიპოთალამუსის რკალისებური ბირთვების ნეირონები, რომლებიც შეიცავს ნეიროპეპტიდ Y-ს და აგუტის ანალოგიურ ცილას, ასტიმულირებს საკვების მიღებას და, საბოლოოდ, ზრდის ანაბოლურ პროცესებს, იმ დროს, როცა პროპიომელანოკორტინი და კოკაინ-ამფეტამინ-რეგულირებადი ტრანსკრიფტი, პირიქით, აქვეითებს საკვების მოხმარების პროცესს, ანუ აქვს კატაბოლური ეფექტები.

ცილა ლეპტინი (16კდალ.) აღმოჩენილი იყო 1994 წელს, როგორც *ob-გენის* პროდუქტი. ჰორმონე, ძირითადად, სეკრეტირდება ადიპოციტების, ასევე პლაცენტის, სარძევე ჯირკვლების ეპითელიუმის და კუჭის ლორწოვანი გარსის მიერ. ადიპოციტის ზომა გადამწყვეტი ფაქტორია ლეპტინის სინთეზისათვის: მსხვილი ცხიმოვანი უჯრედები შეიცავს გაცილებით მეტ ჰორმონს, ვიდრე მცირე ზომის ადიპოციტები. ლეპტინის შემცველობა სისხლში კორელირებს ცხიმის დეპოების მოცულობასთან. მღრნელებში ჰორმონის კონცენტრაცია მატულობს საკვების მიღებიდან რამდენიმე საათში, ადამიანში – რამდენიმე დღის შემდეგ, ხოლო მისის კლება აღინიშნება შიმშილის დანყებიდან რამდენიმე საათში. ლეპტინი წარმოადგენს ენერგეტიკული მარაგის ინიციატორს (სურ. III.40). *ob-გენის* მუტაცია მღრნელებსა და ადამიანში იწვევს ჰიპერფაგიას, ცხიმოვანი მარაგის გაზრდას და ჰიპოგონადიზმს.



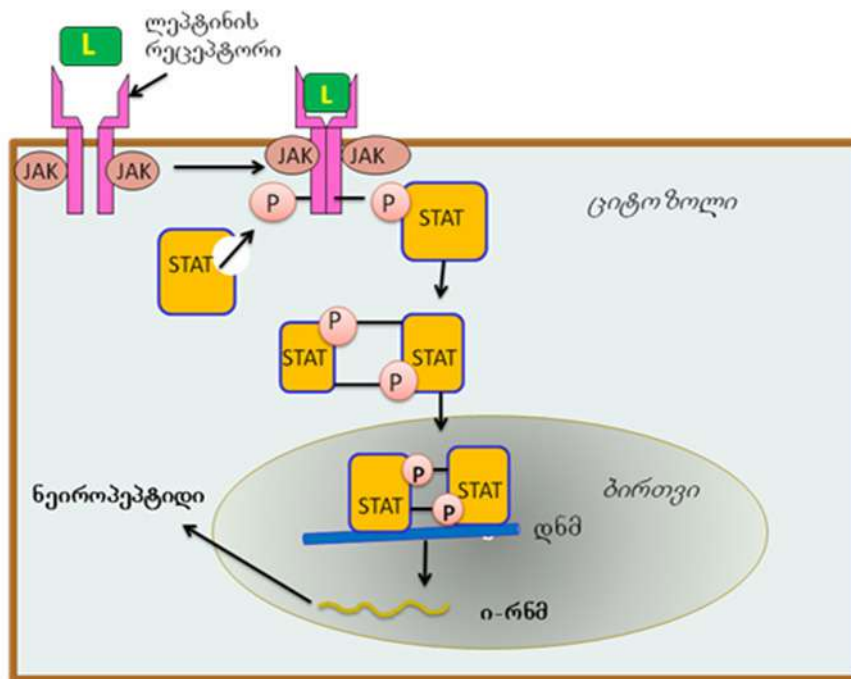
სურათი III.40. ლეპტინის მოქმედება

ლეპტინის რეცეპტორი *ob-R* მიეკუთვნება ციტოკინური რეცეპტორების სუპერკლასს, სადაც გაერთიანებულია ინტერლეიკინების, ზრდის ჰორმონის, პროლაქტინისა და ინსულინის მსგავსი ფაქტორების რეცეპტორები. ცნობილია ლეპტინის რეცეპტორების რამდენიმე იზოფორმა: *ob-Ra*, *ob-Rb*, *ob-Rc*, *ob-Rd*, *ob-Rf*. მხოლოდ *ob-Rb*-იზოფორმას აქვს უჯრედშიდა გრძელი დომენი, რომელიც აუცილებელია ლეპტინის ეფექტების განსახორციელებლად. *ob-Rb*-იზოფორმის უჯრედშიდა დომენის დაკავშირება ციტოპლაზმურ *JAK-2* თიროზინკინაზას-

თან (janus-კინაზა 2) ინვეს სიგნალის გადამტანი ცილის და ტრანსკრიფციის აქტივატორის – STAT-ის ფოსფორილირებას. ცნობილია, რომ STAT-ის ოჯახში შედის 8 ცილა, საიდანაც STAT3 იდენტიფიცირებულია, როგორც ლეპტინის სიგნალის ტრანსდუქტორი. ფოსფორილირების შემდგომ STAT3 ტრანსლოცირდება ბირთვში, სადაც მიმდინარეობს შესაბამისი გენების ტრანსკრიფცია (სურ. III.41. ).

ob-Rb-რეცეპტორები ლოკალიზებულია ჰიპოთალამუსის რკალისებურ, პარა-ვენტრიკულარულ და ვენდრომედიალურ ბირთვებში. ლეპტინის რეცეპტორების მოკლე იზოფორმები ექსპრესირდება ტვინის სისხლძარღვების ენდოთელიუმში, ასევე პერიფერიულ ორგანოებსა და ქსოვილებში – თირკმელებში, ღვიძლში, ფილტვებში, სადაც, სავარაუდოდ, ახორციელებს სატრანსპორტო ფუნქციას.

ისევე, როგორც ob-გენის მუტაცია, ჰორმონის რეცეპტორის მუტაციაც საკმაოდ იშვიათად გვხვდება, რაც ვლინდება ჰიპერფაგიით, ცხიმოვანი ქსოვილის მასის მატებით, რაც მიმდინარეობს თირეოტროპული და სომატოტროპული ჰორმონების სეკრეციის მოშლის ფონზე. ჰიპოთალამუსის რკალისებურ ბირთვებში ლეპტინი აინჰიბირებს ნეიროპეპტიდ Y-სა და აგუტის ანალოგიური ცილის შემცველი ნეირონების აქტივობას და ასტიმულირებს პომკ-სა და კარტ-ის მასეკრეტირებელი ნეირონების აქტივობას. ლეპტინის ეფექტების პოტენციური მედიატორები შესაძლებელია იყოს კორტიკოლიბერინი, ქოლეცისტოკინინი, გლუკაგონ-ანალოგიური პეპტიდი-1 და სეროტონინი.



სურათი III.41. სასიგნალო კასკადი, რომელიც გაშვებულია ლეპტინის მოქმედებით

*JAK – იანუს კინაზა; STAT – თიროზინკინაზას სუბსტრატული ცილა;*

*L – ლეპტინი; R – რეცეპტორი*

1999 წ. აღმოჩენილია ამავე პროცესებში ჩართული მეორე ჰორმონი – გრელინი. თავდაპირველად ის აღწერილი იყო როგორც ზრდის ჰორმონის მძლავრი სტიმულატორი. შემდგომში დამტკიცდა, რომ გრელინი ჰომეოსტაზზე ახდენს მთელ რიგ მნიშვნელოვან ეფექტებს:

1. შიმშილის გრძნობის გაძლიერება და საკვების მოთხოვნის სტიმულირება;
2. კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის მოტორული ფუნქციის გაძლიერება;
3. რეპროდუქტიული ორგანოების აქტივობის დაქვეითება;
4. ძილ-ღვიძილის ციკლისა და ქცევითი რეაქციების რეგულირება;



5. კარდიოპროტექტორული მოქმედება;

6. პროლაქტინის, ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის და ანტიდიურეზული ჰორმონის სეკრეციის სტიმულირება.

დღესდღეობით აღიარებულია, რომ გრელინი წარმოადგენს ენერჯის დეფიციტის ინდიკატორს.

გრელინი ცილოვანი ბუნების ჰორმონია, რომელიც 28 ამინომჟვისაგან შედგება და, ძირითადად, სინთეზდება კუჭის პარიეტალურ უჯრედებში. ახალშობილებში გრელინის შემცველობა უმნიშვნელოა, თუმცა ასაკის ზრდასთან ერთად, ისიც იზრდება.

გრელინის შემცველობა ცნს-ში მინიმალურია. იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით ჰიპოთალამუსის რკალისებურ ბირთვში აღმოჩენილია გრელინ-მასინთეზირებელი ნეირონების მცირე რაოდენობა. ჰორმონი ასევე სინთეზდება ჰიპოფიზში, ფილტვებში, ნაწლავებში, კუჭქვეშა ჯირკვალში, პლაცენტაში, საკვერცხეებსა და თირკმელებში.

გრელინისათვის დამახასიათებელია უნიკალური პოსტრანსლაციური მოდიფიკაცია – მე-3 მდგომარეობაში მყოფი სერინის ჰიდროქსილის ჯგუფი განიცდის ეთერიფიკაციას ოქტანის მჟავით, რაც, სავარაუდოდ, განსაზღვრავს მის ბიოლოგიურ აქტივობასაც. სისხლსა და კუჭში გრელინი ორი ფორმით არსებობს: აქტიური, რომელიც დაკავშირებულია ოქტანის მჟავასთან და არააქტიური – დეზაცილირებული ფორმა. სისხლის პლაზმაში ჰორმონის დეზაცილირებული ფორმა გაცილებით დიდი რაოდენობით გვხვდება, თუმცა ეს ფორმა ჰორმონალურ თვისებებს მოკლებულია. გრელინის რეცეპტორი მიეკუთვნება G-ცილასთან დაკავშირებული რეცეპტორების კლასს. დღესდღეობით ცნობილია რეცეპტორის ორი იზოფორმა: GHSR-1a (7 ტრანსმემბრანული ფრაგმენტით) და GHSR-1b (5 ტრანს-მემბრანული ფრაგმენტით). გრელინის ძირითადი ეფექტები ხორციელდება მისი დაკავშირებით GHSR-1b-რეცეპტორთან. გრელინის რეცეპტორი ლოკალიზებულია იმავე ჰიპოთალამუსურ სტრუქტურებში, სადაც გვხვდება ლეპტინის რეცეპტორიც. ჰიპოთალამუსის გარდა გრელინის რეცეპტორები გვხვდება ასევე ჰიპოკამპში, ადენოჰიპოფიზში, შავ სუბსტანციაში, მოგრძო ტვინში და პერიფერიულ ქსოვილებში.

ადამიანში გრელინის დონე მატულობს უშუალოდ საკვების მიღების წინ, ხოლო მიღების შემდეგ – იკლებს, რაც ადასტურებს, რომ გრელინი წარმოადგენს ენერგეტიკული ცვლის ხანმოკლე ინდიკატორს და სიგნალს საკვების მისაღებად. გადასუქების შედეგად გრელინის კონცენტრაცია ქვეითდება, ხოლო კახექსიის შემთხვევაში, პირიქით – მატულობს.

გრელინის მოქმედება განისაზღვრება ჰიპოთალამუსის იმ ნეირონებით, რომლებიც ჩართულია კვებით ქცევებში. ჰიპოთალამუსის რკალისებური ბირთვები უმნიშვნელოვანესი სტრუქტურებია ლეპტინისა და გრელინის ეფექტების ინტეგრაციის პროცესში. ლეპტინისაგან განსხვავებით, გრელინი მალლა სწევს ნეიროპეპტიდ Y-ს შემცველი უჯრედების ანაბოლურ აქტივობას და აქვეითებს პომპ/კარტ-ის მაპროდუცირებელი ნეირონების კატაბოლურ ეფექტებს.

### III.2.14. მკერდუკანა ჯირკვლის ჰორმონები

მკერდუკანა ჯირკვალი – *თიმუსი* წარმოადგენს სხვადასხვა ორგანიზმის, მათ შორის, ადამიანის სპეციალიზებულ ორგანოს (ჯირკვალს), სადაც მიმდინარეობს იმუნური სისტემის T-უჯრედების მომწიფება და დიფერენცირება. მრავალწლიანმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ამ ჯირკვლის ფუნქციონირებაზე დამოკიდებული ძუძუმწოვრების სიცოცხლე. მისი ფუნქციონირება განაპირობებს იმუნური სისტემის მოქმედებას მთელი ცხოვრების განმავლობაში, რადგან, თიმუსში მოხვედრის შემდეგ, ძვლის ტვინის ლეროვანი უჯრედებიდან წარმოქმნილი იმუნური უჯრედები განიცდის დიფერენცირებას და გარდაიქმნება T-ლიმფოციტებად, რომ-

ლებსაც შეუძლიათ ვირუსების, სხვადასხვა ინფექციებისა და აუტოიმუნური დაავადების წინააღმდეგ ბრძოლა. ეს პროცესი განსაკუთრებით ინტენსიურად მიმდინარეობს ადრეულ ასაკში (ადამიანის შემთხვევაში ეს პერიოდი შეადგენს დაბადებიდან 2-3 წელს და მაქსიმალურია 5 წლისთვის). ასაკის მატებასთან ერთად, თიმუსის ფუნქციონირება იკლებს და ოცდაათი წლისათვის მაქსიმალურადაა შემცირებული, რის შემდეგაც ის მთლიანად ქრება. ასევე, თიმუსი ასინთეზირებს და აწარმოებს სხვადასხვა ჰორმონის სეკრეციასაც. ის ორ ძირითად ფუნქციას ასრულებს:

1. ცხოველების დაბადებისთანავე თიმუსში იწყება ლიმფოციტური უჯრედების წარმოქმნა, რომლებიც ტრანსპორტირდება პერიფერიულ ქსოვილებში, უპირველესად ლიმფოციტურ კვანძებსა და ელენთაში, სადაც უზრუნველყოფს იმ უჯრედების პოპულაციის წარმოქმნას, რომელთა ფუნქციონირება აუცილებელია იმუნოლოგიური რეაქციებისათვის.

2. თიმუსი აწარმოებს იმ ჰორმონების სინთეზას და სეკრეციას, რომლებიც მოქმედებს ზოგიერთი ლიმფოციტური უჯრედის განვითარებასა და მომწიფებაზე.

თიმუსი მცირე ზომის ორგანოა, მასით 15 გრამამდე. ახალშობილებში მისი სიგრძე დაახლოებით 5სმ-ია, ხოლო სიგანე – 4სმ. ასაკთან ერთად ის განიცდის ინვოლუციას (უკუგანვითარება) გაცხიმოვნების ხარჯზე. ის ტვინოვანი და ქერქოვანი შრით არის წარმოდგენილი. ტვინოვან შრეში შეინიშნება სპეციალიზებული ეპითელიალური სტრუქტურების – *ჰასელის სხეულების* არსებობა. აქვეა აღმოჩენილი მაკროფაგები, ფიბრობლასტები და ე.წ. *მიოიდური უჯრედები*, რომლებიც შეიცავს ანტიგენებს.

მიუხედავად საკმაო ინტერესისა, თიმუსის ბიოლოგიური როლი დადგენილი იყო მხოლოდ 1961 წელს, როცა ნაჩვენები იყო, რომ ახალშობილებში მისი ამოკვეთა დაბადებიდან 24 საათში იწვევდა იმუნური რეაქციების მნიშვნელოვან ცვლილებებს, ასევე ლიმფოციტური ქსოვილის ატროფიას და ადრეულ სიკვდილს, რისი მიზეზიცაა ე.წ. *ვასტინგ-სინდრომი* (გამოფიტვის სინდრომი), რომლისთვისაც დამახასიათებელია სხვადასხვა ფორმის ინფექციური დაავადებების არაკონტროლირებადი განვითარება.

დღეისათვის დადგენილია, რომ თიმუსი ფუნქციონირებს როგორც ორგანო, რომელიც პროდუცირებს ლიმფოციტურ უჯრედებს და, ასევე, წარმოადგენს ენდოკრინულ ჯირკვალს, რომელიც სეკრეტირებს ჰორმონებს. თიმუსის მიერ სეკრეტირებული ჰორმონები გავლენას ახდენენ ლიმფოციტურ სისტემაზე. ამავე დროს, თიმუსში ნანახია ჰორმონი კალციტონინიც, რომელიც, როგორც ცნობილია, სინთეზდება თიროიდულ და პარათიროიდულ ჯირკვლებში. ეს სამი ჯირკვალი ერთიანი ემბრიონალური წარმოშობისაა და თიმუსის სტრუქტურის დაზიანება იწვევს დანარჩენი ორი ჯირკვლის განვითარებისა და აქტივობის ცვლილებებს.

ცნობილია, რომ თიმუსში სინთეზდება რამდენიმე ჰორმონი, რომელთაგან თითოეული არეგულირებს ერთ ან რამდენიმე იმუნოლოგიურ პროცესს. ეს ჰორმონები მოქმედებს სხვადასხვა ტიპის ლიმფოციტურ უჯრედებზე. ამ ჰორმონების მოქმედების ხასიათი მოცემულია ცხრილში III. 6.

ამ ჰორმონებს შორის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია პოლიპეპტიდური ბუნების ფაქტორი *თიმოზინი* (12500 დალ.) – ორი არაიდენტიური სუბერთეულისაგან შემდგარი აგრეგატი, რომლებიც არ შეიცავს ნახშირწყლებს და ლიპიდებს; ჰორმონი სეკრეტირდება ჯირკვლის რეტიკულოეპითელური უჯრედების მიერ. მისი შეყვანა ცხოველებში, რომლებსაც ჩატარებული აქვთ თიმუსის ექტომია, დაბლა სწევს ვასტინგ-სინდრომის ხარისხს, ზრდის სისხლში ლიმფოციტების რაოდენობასა და მათი სიცოცხლის ხანგრძლივობას. ამავე დროს, ის აძლიერებს უჯრედულ იმუნიტეტს.

## თიმუსის მიერ სეკრეტირებული ჰორმონების თვისებები

პროდუქტი	ქიმიური ბუნება	ბიოლოგიური აქტივობა
თიმოზინი	პოლიპეპტიდი	T-უჯრედების საპასუხო რეაქციები, ლიმფოიდური უჯრედებში დნმ-ის სინთეზი და პროლიფერაცია
$\alpha_1$ - თიმოზინი	პოლიპეპტიდი	აქტიურია უმეტეს შემთხვევაში
ჰომეოსტატიური თიმუსური ჰორმონი	გლიკოპროტეინი	აკტ3-სა და გონადოტროპინების ანტაგონისტი
თიმუსური ჰუმორალური ფაქტორი	პოლიპეპტიდი	T-უჯრედების შესაძლებლობის აღდგენა ადეკვატური საპასუხო რეაქციებისადმი
თიმოპოეტინი I და II	პოლიპეპტიდი	ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის დარღვევა
შრატის თიმუსური ფაქტორი	პოლიპეპტიდი	T-უჯრედების შესაძლებლობის აღდგენა ადეკვატური საპასუხო რეაქციებისადმი
პლაზმის თიმუსური ფაქტორი	პოლიპეპტიდი	T-უჯრედების შესაძლებლობის აღდგენა ადეკვატური საპასუხო რეაქციებისადმი
ლიმფოციტ-მასტიმულირებელი ჰორმონი	პოლიპეპტიდი	ინვევს ლიმფოციტოს, ახალშობილებში ანტისხეულების სინთეზის გაძლიერებას
თიმოსტერინი	სტეროიდის ანალოგიური	ახალშობილ ვირთაგვებში, რომლებსაც ამოჭრილი აქვთ თიმუსი, აღადგენს ანტიგენებზე საპასუხო რეაქციებს

თიმუსის ჰორმონია, ასევე, ცილოვანი ბუნების *თიმოპოეტინიც*, რომელიც ჩართულია T-ლიმფოციტების დიფერენცირების პროცესში. ცნობილია ამ ჰორმონის სამი ფორმა –  $\alpha$  – (75კდალ. ),  $\beta$  – (51კდალ. ) და  $\gamma$  – (39 კდალ.) თიმოპოეტინები, რომლებიც სხვადასხვა უჯრედში ექსპრესირდება.  $\alpha$  ნარმოდგენილია ლიმფოციტების ბირთვებში, ხოლო  $\beta$  – და  $\gamma$ -ფორმები – ბირთვის მემბრანაში. თიმუსის ფუნქცია და მისი ჰორმონების სეკრეცია რეგულირდება გლუკოკორტიკოიდებით – თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონებით, ინტერფერონებით, ლიმფოკინებით და ინტერლეიკინებით, რომლებიც გამომუშავდება იმუნური სისტემის სხვა უჯრედების მიერ. გლუკოკორტიკოიდები აქვეითებს იმუნური სისტემის ფუნქციონირებას და, ასევე, თიმუსის სხვა ფუნქციებსაც, რასაც მოსდევს მისი ატროფია. ეპიფიზის ჰორმონები ანელებს თიმუსის ინვოლუციას. ანალოგიურად მოქმედებს მასზე ჰორმონი მელატონინიც.

### III.2.15. გასტროენტეროპანკრეასული ენდოკრინული სისტემა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ჰორმონები

გასტროენტეროპანკრეასული ენდოკრინული სისტემა ენდოკრინული სისტემის ნაწილია, რომელიც წარმოდგენილია საჭმლის მომნელებელ სისტემაში ცალკეული, გაფანტული ენდოკრინული უჯრედებით – *აპუდოციტებით* და პეპტიდურგული ნეირონებით, რომლებიც პროდუცირებს პეპტიდური ბუნების ჰორმონებს. ცნობილია აპუდოციტების – საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ჰორმონების მასეკრეტირებელი უჯრედების 2 ტიპი: საჭმლის მომნელებელი სისტემის ნეირონები და ამავე სისტემაში გაბნეული ენდოკრინული უჯრედები.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის აპუდოციტების უმრავლესობა განთავსებულია კუჭში, წვრილ ნაწლავში და კუჭქვეშა ჯირკვალში. ამ უჯრედების მცირე რაოდენობა გვხვდება ასევე საყლაპავში და მსხვილ ნაწლავში. მათი ფუნქციაა რეგულატორული პოლიპეპტიდების სინთეზი და სეკრეცია, რომლებიც გამოირჩევა ჰორმონალური ეფექტით საჭმლის მომნელებელი სისტემის ორგანოების მოქმედებაზე. კერძოდ, ისინი ზემოქმედებას ახდენს ისეთ ფუნქციაზე, როგორცაა სეკრეტორული ფუნქცია, შენოვა, ნაწლავების მოტორიკა, სისხლით მომარაგება და, ზოგადად, ნივთიერებათა ცვლა. კლასიკური, ჩვეულებრივი ჰორმონებისაგან განსხვავებით, აპუდოციტების მიერ სეკრეტირებული ჰორმონები გამოირჩევა რიგი თავისებურებით. კერძოდ, მათი სინთეზი და სეკრეცია რეგულირდება განსხვავებული ფაქტორებით (კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის შიგთავსის pH, მოცულობა, ქიმიური შემადგენლობა და ტემპერატურა).

ამინომჟავური შემადგენლობისა და თანამიმდევრობის მიხედვით იდენტიფიცირებულია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ჰორმონების 3 ჯგუფი: გასტრინის (გასტრინი, ქოლეცისტოკინინი), სეკრეტინის (ენტეროგლუკაგონი, ვაზოაქტიური ინტესტინალური პოლიპეპტიდი, კუჭის მაინჰიბირებელი პეპტიდი და სხვ.) და პანკრეასული პოლიპეპტიდის ჯგუფი (პანკრეასული პეპტიდი და ნეიროპეპტიდი Y). ჰორმონების ნაწილი, კერძოდ, სუბსტანცია P, სომატოსტატინი, მოტილინი, ნეიროტენზინი და სხვა არ მიეკუთვნება არც ერთ ჯგუფს. კლასიკური ჰორმონებისაგან განსხვავებით, რომლებიც მოქმედებს ჰუმორალური გზით, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ჰორმონები გარემომცველ უჯრედებზე ზემოქმედებს პარაკრინული გზითაც. მათი მოქმედების მექანიზმი სამიზნე უჯრედებზე სხვა პოლიპეპტიდური ჰორმონების ანალოგიურია: ჰორმონის ზემოქმედებით სამიზნე უჯრედის სპეციფიკურ მემბრანულ რეცეპტორთან იწყება ადენილატიციკლაზური სისტემის აქტივაცია, რომელიც განაპირობებს ამ ჰორმონისათვის დამახასიათებელი მოქმედების ხასიათს სამიზნე უჯრედის მეტაბოლიზმზე. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის სხვა-დასხვა პათოლოგია გამოწვეულია ამ ჰორმონების პროდუქციის დარღვევით, ასევე სამიზნე უჯრედების მგრძობელობის შეცვლით ჰორმონებისადმი და, იშვიათ შემთხვევაში, განპირობებულია ამ დარღვევების პათოგენეტიკური მიზეზებით.

*გასტრინი* წარმოიქმნება კუჭის ანტრალური ნაწილის, თორმეტგოჯა და წვრილი ნაწლავის ზედა ნაწილის უჯრედებით. ცნობილია ჰორმონის 6 მოლეკულური ფორმა. მათგან მნიშვნელოვანია გასტრინი-17 და გასტრინი-34 (შედგება შესაბამისად, 17 და 34 ამინომჟავის ნაშთისაგან). გასტრინის გამოყოფის სტიმულირება ხდება საკვების მიღებით გამოწვეული კუჭის განელვით. სეკრეციის ინჰიბირების ფაქტორია კუჭის შიგთავსის შემჟავება. გასტრინის ძირითადი ფიზიოლოგიური ეფექტია პეპსინისა და მარილმჟავას სეკრეციის სტიმულირება, ასევე კუჭის, თორმეტგოჯა ნაწლავისა და კუჭქვეშა ჯირკვლის მოქმედების რეგულირება. ჰორმონის სიჭარბე (ჰიპერგასტრინემია) ვლინდება ისეთი დაავადების დროს, როგორცაა *ზოლინგერ-ელისონის სინდრომი*, თორმეტგოჯა ნაწლავის ნეკროლიზი დაავადება, ლვიძლისა და თირკმლის უკმარისობა.

*ქოლეცისტოკინინი* პროდუცირდება წვრილ ნაწლავში. ის მონაწილეობს პანკრეასული ფერმენტებისა და ნაღვლის გამოყოფის პროცესში. ცნობილია ქოლეცისტოკინინის სამი იზოფორმა, კერძოდ 39, 33 და 8 ამინომჟავისაგან შემდგარი. განსაკუთრებით მაღალი ბიოლოგიური აქტივობით ხასიათდება ქოლეცისტოკინინი -8.

*სეკრეტინი* გამოიშავდება თორმეტგოჯა ნაწლავის ლორწოვანი გარსის მიერ და წარმოადგენს 27 ამინომჟავისაგან შემდგარ პეპტიდს. ჰორმონის სეკრეციის სტიმულატორია თორმეტგოჯა ნაწლავის შიგთავსის შემჟავება, ხოლო ინჰიბირება ხდება შიგთავსის გატუტიანების პირობებში. სეკრეტინის ძირითადი ეფექტია პანკრეასის ჯირკვლის მიერ ნეკლისა და ბიკარბონატების სეკრეციის სტიმულირება.

*ვაზოაქტიური ინტესტინალური პეპტიდი (VIP)* გამოიშავდება წვრილ ნაწლავში, ის აღმოჩენილია ასევე კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ნეირონებში, შედგება 28 ამინომჟავის ნაშთისაგან. ფიზიოლოგიურ პირობებში ჰორმონი ასტიმულირებს ნაწლავისა და პანკრეასის მიერ

წყლის სეკრეციას, ამავე დროს, ამცირებს მარილმჟავას წარმოქმნას, ასევე ახდენს გლუვი კუნთებისა და ნაღვლის ბუშტის მოდუნებას.

გასტრომინჰიბირებელი პოლიპეპტიდი (GIP) გამომუშავდება, ძირითადად, წვრილი და თორმეტგოჯა ნაწლავის მიერ და შედგება 42 ამინომჟავის ნაშთისაგან. GIP-ის სეკრეცია სტიმულირდება ლიპიდების, გლუკოზისა და ზოგიერთი ამინომჟავის მოხვედრით თორმეტგოჯა ნაწლავში.

ენტეროგლუკაგონი წარმოიქმნება, ძირითადად, სწორ და მსხვილ ნაწლავში და მონაწილეობს ნაწლავების მოქმედების რეგულირებაში. პოლიპეპტიდი აგებულია 69 ამინომჟავისაგან და მისი სეკრეციის სტიმულატორია ნაწლავების შიგთავსში არსებული ლიპიდები და ნახშირწყლები.

პანკრეასული პეპტიდი აღმოჩენილია პანკრეასის ლანგერჰანის კუნძულებში. საკვების მიღება წარმოადგენს ჰორმონის სეკრეციის სტიმულატორს. ფიზიოლოგიური კონცენტრაციის პირობებში პანკრეასული პეპტიდი აინჰიბირებს პანკრეასის სეკრეტორულ ფუნქციას, ასევე ნაღვლის წვენის სეკრეციას და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მოტორულ თვისებებს. მისი პროდუცირების შემცირება აღინიშნება ქრონიკული პანკრეატიტისა და პანკრეასის კისტოზური ფიბროზის შემთხვევაში.

მოტილინი სინთეზდება წვრილი ნაწლავის ლორწოვან გარსში და შედგება 22 ამინომჟავის ნაშთისაგან. მოტილინის გამოთავისუფლება ხდება საკვების მიღების დროს. ამ ჰორმონის ძირითადი ეფექტი მდგომარეობს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მოტორული ფუნქციების გაძლიერებაში.

ნეიროტენზინი სინთეზდება წვრილ ნაწლავში, ის ასევე აღმოჩენილია პანკრეასის ჯირკვალში. ნეიროტენზინი აგებულია 13 ამინომჟავური ნაშთისაგან. ჰორმონის სეკრეციის სტიმულატორია ცხიმოვანი ქსოვილი. მისი ფიზიოლოგიური როლი ნაკლებადაა შესწავლილი. ცნობილია, რომ ნეიროტენზინი იწვევს სისხლძარღვების გაფართოებას, გლუვი კუნთების შეკუმშვას, კუჭის სეკრეციისა და მოტორიკის დაქვეითებას.

ზემოგანხილული ჰორმონების გარდა, აპუდოციტებით ხდება სხვა ჰორმონების სინთეზი და სეკრეციაც, რომლებიც ასევე ჩართულია ამ სისტემის ფუნქციონირებაში და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს. ცხრილში III.7. მოყვანილია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის უჯრედების მიერ სინთეზირებული ჰორმონების ძირითადი თვისებები და მათ მიერ განხორციელებული ფუნქციები.

ცხრილი III. 7.

**კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ზოგიერთი ჰორმონის დახასიათება**

ჰორმონის დასახელება	გამომუშავების ადგილი	ენდოკრინული უჯრედები	ჰორმონის მოქმედების ეფექტი
სომატოსტატინი	კუჭი, ნაწლავის პროქსიმალური ნაწილი, კუჭქვეშა ჯირკვალი	D-უჯრედები	აფერხებს ინსულინის, გლუკაგონისა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ზოგიერთი ჰორმონის გამოყოფას; აფერხებს კუჭის პარიეტალური და პანკრეასის აცინარული უჯრედების აქტივობას
ბომბეზინი	კუჭი, წვრილი ნაწლავის პროქსიმალური ნაწილი	P-უჯრედები	ასტიმულირებს გასტრინის სეკრეციას, აძლიერებს ნაღვლის ბუშტის შეკუმშვას, პანკრეასის ფერმენტების გამოყოფას

<b>ენკეფალინები (ენდორფინები)</b>	წვრილი ნაწლავის პროქსიმალური ნაწილი, პანკრეასი	L- უჯრედები	აფერხებს პანკრეასის ფერმენტების სეკრეციას, აძლიერებს კუჭის მოტორიკას
<b>სუბსტანცია P</b>	წვრილი ნაწლავი	EC1-უჯრედები	აძლიერებს ნაწლავების მოტორულ თვისებებს და ნერწყვის გამოყოფას, აფერხებს ინსულინის სეკრეციას
<b>ენტეროგასტრონი</b>	თორმეტგოჯა ნაწლავი	EC1-უჯრედები	აფერხებს კუჭის სეკრეტორულ და მოტორულ თვისებებს
<b>სეროტონინი</b>	კუჭ-ნაწლავის არხი	EC1 და EC2 - უჯრედები	აფერხებს მარილმჟავას სეკრეციას, აძლიერებს პეპსინის გამოთავისუფლებას, ასტიმულირებს პანკრეასის ფერმენტების, ნაღვლის და ნაწლავების სეკრეციას
<b>ჰისტამინი</b>	კუჭ-ნაწლავის არხი	EC1 და EC2 - უჯრედები	ასტიმულირებს კუჭისა და პანკრეასის წვენის სეკრეციას, აფართოებს სისხლძარღვებს, ასტიმულირებს კუჭისა და ნაწლავების მოტორიკას

## IV. ნერვული სისტემის ფუნქციონირების მოლეკულური საფუძვლები

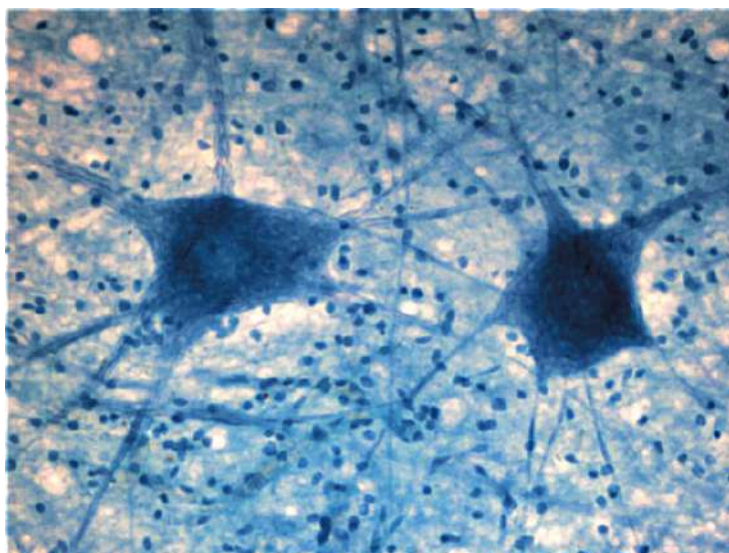
### IV.1. ნერვული ქსოვილის მორფოლოგიური და ქიმიური თავისებურებანი

ნერვული ქსოვილი წარმოადგენს ნერვული უჯრედებისა და ნეიროგლიის ურთიერთკავშირით შექმნილ სტრუქტურას, რომელიც ასრულებს სიგნალის აღქმის, საპასუხო იმპულსის წარმოქმნისა და მისი გადაცემის სპეციფიკურ ფუნქციას (სურ. IV.1). ნერვული ქსოვილი ნერვული სისტემის საფუძველია, რომელიც არეგულირებს ყველა ქსოვილისა და ორგანოს მუშაობას, უზრუნველყოფს მათ ინტეგრაციას ორგანიზმში და კავშირს გარემომცველ არესთან. ნერვული სისტემა ასევე უზრუნველყოფს ორგანიზმში ყველა სასიცოცხლო პროცესების კოორდინირებას და ორგანიზმის ურთიერთობას გარე სამყაროსთან.

ანატომიურად ნერვული სისტემა იყოფა ცენტრალურ და პერიფერიულ ნაწილებად. ცენტრალურ ნერვულ სისტემას (ცნს) მიეკუთვნება თავისა და ზურგის ტვინი, ხოლო პერიფერიული ნერვული სისტემა (პნს) აერთიანებს პერიფერიულ ნერვულ კვანძებს, ნერვულ ღეროებსა და ნერვულ დაბოლოებებს. თავის ტვინში განასხვავებენ რუხ და თეთრ ნივთიერებას. რუხი ნივთიერების დიდი ნაწილი ტვინის ზედაპირსა და ნათხემშია განთავსებული და ქმნის ტვინის ქერქს. მისი მცირე ნაწილი გვხვდება ტვინის ღეროს მრავალრიცხოვან ბირთვებში.

ნერვული ქსოვილი შედგება ნეირონული და გლიური უჯრედებისაგან (ნეიროგლია). ნეირონები – ნერვული ქსოვილის ძირითადი კომპონენტებია, რომლებიც წარმოადგენს ნერვული სისტემის მაღალსპეციფიკურ უჯრედებს და პასუხისმგებელია სიგნალის რეცეპციაზე, იმპულსის წარმოქმნაზე, გატარებაზე და გადაცემაზე სხვა ნეირონებზე, ასევე კუნთებისა და სეკრეტორული უჯრედების ფუნქციონირებაზე. ნეირონები გამოყოფს ნეირომედიატორებს, რომლითაც ხდება ინფორმაციის გადაცემა სხვა უჯრედებზე.

ნეიროგლია ახორციელებს ტროფიკულ, საყრდენ, სეკრეტორულ და დამცავ ფუნქციებს, რითაც უზრუნველყოფს ნერვული უჯრედების არსებობას და ფუნქციონირებას.



სურათი IV.1. ნერვული ქსოვილი

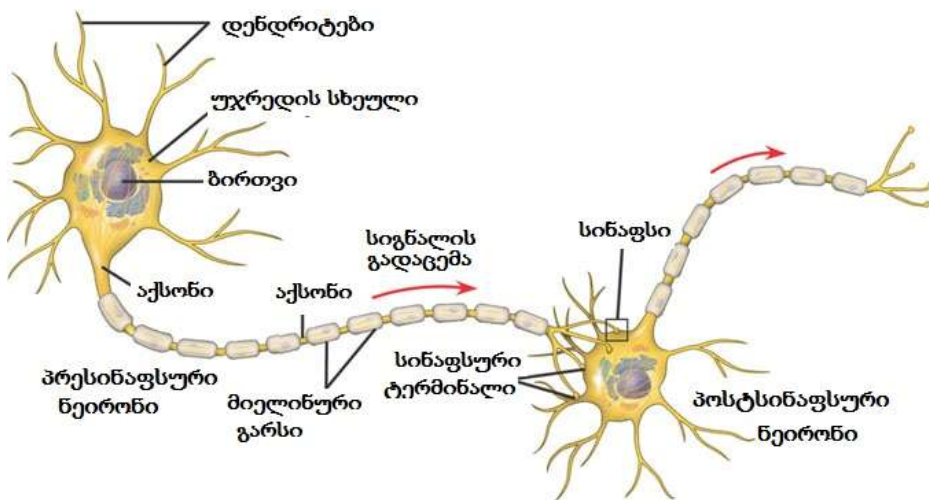
(<https://openstaxcollege.org/textbooks/anatomy-and-physiology/adapt-ის მიხედვით; 2011>)

### IV.1.1. ნეირონი

ნეირონი მორფოლოგიურად და ფუნქციურად დამოუკიდებელი ერთეულია. ის გამოწარმებულია (*აქსონები და დენდრიტები*) ქმნის რეფლექსურ რკალს და ახორციელებს კონტაქტს სხვა ნეირონებთან და ქსოვილების უჯრედებთან. რეფლექსურ რკალში შესრულებული ფუნქციის მიხედვით განასხვავებენ *აფერენტულ* (მგრძნობიარე), *ასოცირებულ* და *ეფერენტულ* (ეფექტორულ) ნეირონებს. აფერენტული ნეირონები აღიქვამს სასიგნალო იმპულსებს, ხოლო ასოცირებული ნეირონები უზრუნველყოფს ნეირონებს შორის კავშირების დამყარებას. რეფლექსური რკალი წარმოადგენს ნეირონების ჯაჭვს, რომლებიც დაკავშირებულია ერთმანეთთან სინაფსებით და უზრუნველყოფს ნერვული იმპულსის გატარებას ნეირონის რეცეპტორიდან მომუშავე ორგანოს ეფერენტულ დაბოლოებებამდე. ნეირონები გამოირჩევა ფორმებისა და ზომების მრავალფეროვნებით. სურათზე IV.2 მოცემულია ნეირონის აგებულების სქემა. სხვა უჯრედებისაგან განსხვავებით, ნეირონისათვის დამახასიათებელია ერთი გრძელი აქსონისა და ერთი ან რამდენიმე მოკლე დენდრიტის არსებობა. გამოწარმების რაოდენობის მიხედვით განასხვავებენ *უნიპოლარულ ნეირონებს*, რომლისთვისაც დამახასიათებელია მხოლოდ ერთი აქსონი (უმაღლეს ცხოველებსა და ადამიანში არ გვხვდება), *ბიპოლარულს*, რომლებსაც აქვს ერთი აქსონი და ერთი დენდრიტი და *მულტიპოლარულ ნეირონებს* ერთი აქსონითა და მრავალი დენდრიტით. ნეირონების უმრავლესობა მულტიპოლარულია და მათი ფორმები განსაკუთრებული მრავალფეროვნებით გამოირჩევა.

აქსონი და მისი კოლატერალები იტოტება რამდენიმე ტოტად, რომლებსაც *ტელოდენდრონები* ეწოდება. აქსონში გვხვდება მიტოქონდრიები, ნეიროტუბულინები და ნეიროფილამენტები, საკმაოდ კარგადაა განვითარებული ენდოპლაზმური ბადეც.

დენდრიტები შეიცავენ იმავე ორგანოებს, რაც გვხვდება ნერვული უჯრედის სხეულში. კერძოდ, გრანულარულ ენდოპლაზმურ ბადეს, პოლისომებსა და მიტოქონდრიებს. ნეირონის სხეულის ცენტრში მოთავსებულია ბირთვი. იშვიათად გვხვდება ორ- და მრავალბირთვიანი ნეირონები. ბირთვში ერთი, იშვიათად ორი-სამი ბირთვაკია. ნეირონების ფუნქციური აქტივობის მატებას თან სდევს ბირთვაკების ზომის ზრდა.



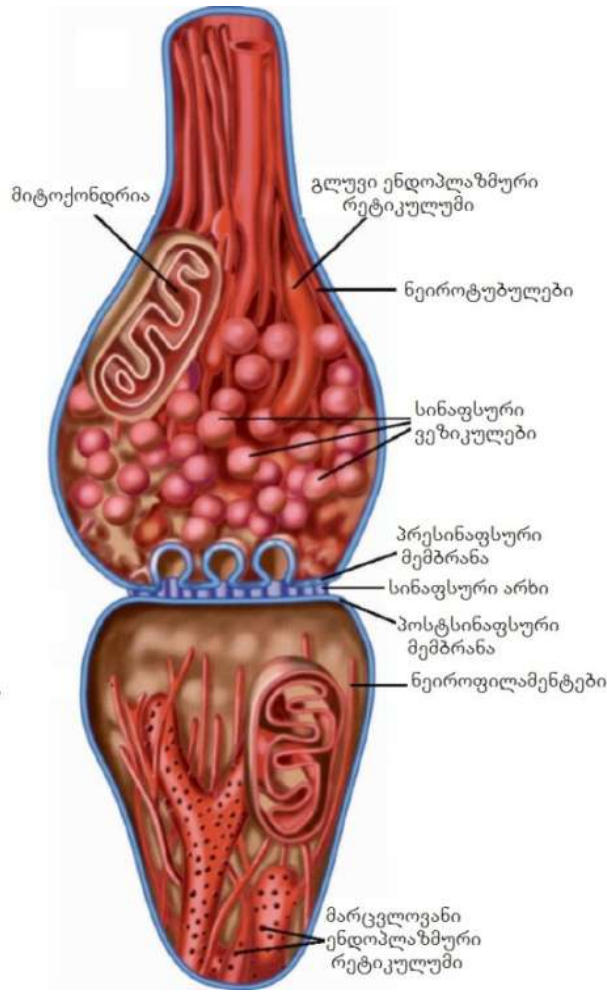
სურათი IV.2. მულტიპოლარული ნეირონები

ნეირონის პლაზმურ მემბრანას (პლაზმოლემა) აქვს იმპულსის აღქმის, გენერირებისა და გატარების უნარი. მის სტრუქტურულ კომპონენტებს შეადგენს ცილები, რომლებიც ფუნქციონირებს, როგორც სელექტიური იონური არხები და რეცეპტორები. ისინი უზრუნველყოფს ნეირონის რეაქციას სპეციფიკურ სტიმულზე. მოსვენებულ ნეირონში ტრანსმემბრანული პოტენციალის სიდიდე 60-80 mV-ია.



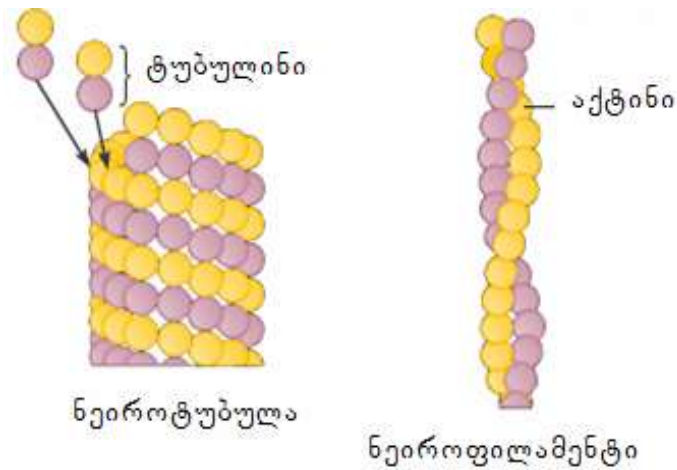
ნეირონებში კარგადაა განვითარებული გოლჯის აპარატი. მას მარცვლების, ძაფების ან რგოლების ფორმა აქვს. გოლჯის აპარატის ბუშტუკები ახდენს გრანულარულ ენდოპლაზმურ ბადეზე სინთეზირებული ცილების ტრანსპორტირებას პლაზმური მემბრანისაკენ (ინტეგრალური მემბრანული ცილები), ტერმინალებისაკენ (ნეიროპეპტიდები) ან ლიზოსომებისაკენ (ლიზოსომური ჰიდროლაზები). მიტოქონდრიები ნეირონს უზრუნველყოფს ენერგიით, ხოლო ლიზოსომები მონაწილეობს უჯრედის სხვადასხვა კომპარტმენტის, მათ შორის, რეცეპტორული ცილების ფერმენტულ დაშლაში.

ციტოჩონჩხის ელემენტებიდან ნეირონის ციტოპლაზმაში გვხვდება *ნეიროფილამენტები* (დიამეტრით 125 ნმ) და მიკრომილაკები ე.წ. *ნეიროტუბულები* (დიამეტრით 24-27 ნმ).



**სურათი IV.3. ნეიროფილამენტებისა და ნეიროტუბულების ლოკალიზაცია სინაფსში**

ნეიროფილამენტის კონები (ნეიროფიბრილები) ნეირონის სხეულში წარმოქმნის ბადეს (სურ. IV.3). ეუკარიოტულ უჯრედებში ნეიროფილამენტი წარმოადგენს სუპრამოლეკულას, რომელიც შედგება ერთი ტიპის ცილებისაგან. ცილოვანი მონომერები ერთმანეთთან დაკავშირებულია სუსტი არაკოვალენტური ურთიერთქმედებით. ნეიროფილამენტები წარმოადგენილია აქტინის მონომერებისაგან აგებული ორი ჯაჭვით, რომლებიც ქმნის პლაზმურ მემბრანასთან კონცენტრირებულ სპირალს და პასუხისმგებელია უჯრედის ფორმაზე. ისინი ასევე მონაწილეობს უჯრედებშორის ურთიერთობასა (ადჰეზიური კონტაქტების წარმოქმნა) და სიგნალების გადაცემაში. ნეიროფილამენტები ჩართულია ვეზიკულურ და აქსონალურ ტრანსპორტშიც (სურ. IV.4).



სურათი IV.4. ნეიროფილამენტისა და ნეიროტუბულას აგებულება

მიკრომილაკები (ნეიროტუბულები) უჯრედშიდა ცილინდრული ფორმის ცილოვანი სტრუქტურებია, რომელიც შედის ციტოჩონჩხის შემადგენლობაში. ცილინდრის შიგნით გვხვდება სილრუე, ხოლო კედელს ქმნის ცილა ტუბულინის დიმერები. მიკრომილაკის ერთი ბოლო მუდმივად იკავშირებს თავისუფალ ტუბულინს, ხოლო მეორე ბოლოდან ხდება მათი მოცილება. მიკრომილაკები მუდმივად განიცდის პოლიმერიზაციას და დეპოლიმერიზაციას. უჯრედში ისინი ასრულებს „რელსების“ ფუნქციას სხვადასხვა ნაწილაკის ტრანსპორტირებისას. მათ ზედაპირზე გადაადგილება შეუძლია მემბრანულ ვეზიკულებს და მიტოქონდრიებს. ამ პროცესში ჩართულია ცილების განსაკუთრებული ჯგუფი, რომელთაც *მოტორული ცილები* ეწოდება. განასხვავებენ მოტორული ცილების ორ ფორმას: დინეინებს და კინეზინებს. ამ პროცესში გამოიყენება ATP-ის ჰიდროლიზით გამოთავისუფლებული ენერგია.

### IV.1.2. გლია

ნეირონები მაღალსპეციფიკური უჯრედებია, რომლებიც ფუნქციონირებს და არსებობს მკაცრად განსაზღვრულ გარემოში. ასეთი გარემოს არსებობას უზრუნველყოფს ნეიროგლია, რომლის ძირითადი ფუნქციებია საყრდენი, ტროფიკული, დამცავი და სეკრეტორული. ის ასევე განაპირობებს ნეირონის გარემომცველი არის მუდმივობას. განასხვავებენ ცნს-ისა და პნს-ის გლიურ უჯრედებს.

ნერვულ სისტემაში გლიური უჯრედების რაოდენობა 10-ჯერ მეტია ნეირონებზე და ტვინის მოცულობის 50% უჭირავს. ძირითადად გვხვდება ორი ტიპის გლიური უჯრედები: *მიკროგლია* და *მაკროგლია*.

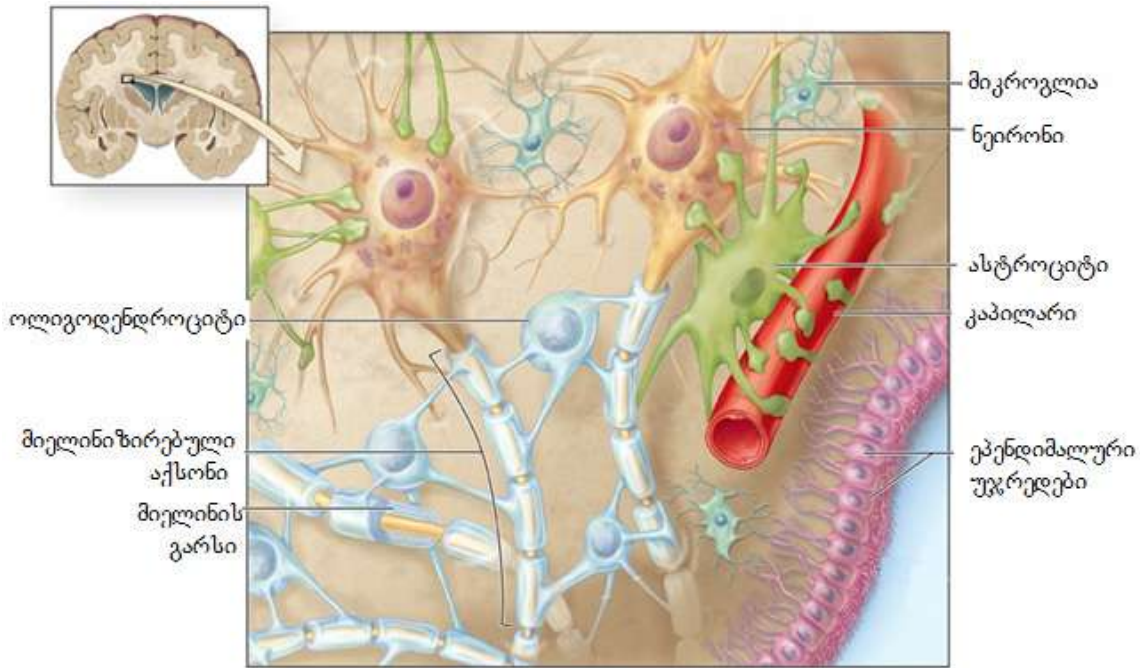
მაკროგლია, რომელიც წარმოიქმნება გლიობლასტებისგან, ასრულებს საყრდენ, განმაცალკევებელ, ტროფიკულ და სეკრეტორულ ფუნქციას. განასხვავებენ მაკროგლიის რამდენიმე ფორმას – *ასტროციტები*, *ოლიგოდენდროციტები* და *ეპენდიმალური უჯრედები*, რომლებსაც მოიხსენებენ საერთო სახელით – *ნეიროგლია* (სურ. IV.5).

*ეპენდოციტებით* ამოფენილია თავის ტვინის სილრუეები და ზურგის ტვინის ცენტრალური არხი. ეპენდოციტები ცილინდრული ფორმის უჯრედებია, რომლებიც წარმოქმნის ეპითელიური ტიპის შრეს. ეპენდოციტების ციტოპლაზმა შეიცავს დიდი რაოდენობით მიტოქონდრიებს, გოლჯის აპარატს და სუსტად განვითარებულ ენდოპლაზმურ ბადეს.

*ასტროციტები* მრავალი გამონაზარდის მქონე უჯრედებია, რომლებიც ღარიბია ორგანოებით. განასხვავებენ *პროტოპლაზმურ ასტროციტებს*, რომლებიც ლოკალიზებულია ცნს-ის რუხ ნივთიერებაში და *ბოჭკოსებურ ასტროციტებს*, რომლებიც გვხვდება თეთრ ნივთიერებაში. ასტროციტები განაპირობებს ჰემატოენცეფალური ბარიერის მორფოლოგიასა

და ფუნქციას. მისგან გამოსული მორჩები მიემართება ცენტრალური ნერვული სისტემის გარეთა ზედაპირისაკენ, სადაც უკავშირდება სხვა უჯრედებს და ქმნის ანატომიურ კომპლექსებს, რომლებიც კაპილარულ დონეზე უზრუნველყოფს დახურული ბარიერების არსებობას და ნერვული სისტემის იზოლირებას. ყოველივე ეს ხელს უშლის ტვინში წყალში ხსნადი და ბალმოლეკულური ნაერთების პასიურ შესვლას და წარმოადგენს *ჰემატოენცეფალური ბარიერის* საფუძველს. ასეთი მოლეკულები ტვინში შედის მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ არსებობს მათი მემბრანული გადამტანები (ტრანსპორტერები). ასტროციტების ძირითადი ფუნქციაა ნეირონების მიკროგარემოს სტაბილურობის შენარჩუნება.

ასტროციტებისათვის დამახასიათებელია მაღალი მემბრანული პოტენციალი, რომელიც  $K^+$ -ის იონების კონცენტრაციის სხვაობითაა განპირობებული. დადგენილია, რომ ასტროციტები შეიცავს ნეიროტრანსმიტერების რეცეპტორებსაც, რის გამოც ნეირონული სიგნალი გადაეცემა არა მარტო სხვა ნეირონს, არამედ ასტროციტებსაც. გარდა ამისა, ასტროციტებს შეუძლია ნეირონული აქტივობის საპასუხოდ გამოავლინოს ელექტრული პასუხები. ნეირონულმა აქტივობამ შესაძლებელია წარმოქმნას *ნელა გავრცელებადი ასტროციტული  $Ca^{2+}$ -ის ტალღები*. აღმოჩნდა, რომ გლიურ უჯრედებში  $Ca^{2+}$ -ის რაოდენობრივი მატება იწვევს ამ იონის მატებას გარემომცველ ნეირონებშიც, რაც მიუთითებს გლიური უჯრედების მონაწილეობაზე ინფორმაციის გარდაქმნისა და გადაცემის პროცესშიც. თუმცა, გლიიდან ნეირონზე სიგნალის გადაცემის მექანიზმი დეტალურად შესწავლილი არ არის.



სურათი IV.5. თავის ტვინის გლიური უჯრედები

*ოლიგოდენდროციტებს* ახასიათებს მცირე ზომის ბირთვი და მცირე რაოდენობის გამონაზარდი. ოლიგოდენდროციტები ლოკალიზებულია ნეირონის სხეულთან როგორც თეთრ, ასევე რუხ ნივთიერებაში. თეთრი ნივთიერების მიელინოციტულ ნერვულ ბოჭკოებში ოლიგოდენდროციტების პლაზმური მემბრანა წარმოქმნის მიელინურ შრეს. მათი ციტოპლაზმა მდიდარია მიტოქონდრიებით, ახასიათებს განვითარებული გოლჯის აპარატი, გრანულარული ენდოპლაზმური ბადე და დიდი რაოდენობით მიკროტუბულები. ოლიგოდენდროციტების მთავარი ფუნქციაა მიელინის წარმოქმნა. ოლიგოდენდროციტები გარს ერტყმის აქსონებს, როგორც იზოლატორები და ამით უზრუნველყოფს სიგნალის გადაცემის ეფექტურობასა და სისწრაფეს.

ნეიროგლიის გარდა, ნერვულ სისტემაში გვხვდება სხვა ტიპის გლიური უჯრედებიც – *რეზიდენტული მაკროფაგები*, რომელთა ერთობლიობას *მიკროგლიას* უწოდებენ. მიკროგლიური უჯრედები არ წარმოადგენს ნერვულ ქსოვილს, ვინაიდან აქვს მეზოდერმალური წარმოშობა. ეს უჯრედები წვრილი, ნანახარდებიანი უჯრედებია, რომლებიც გაბნეულია თეთრ და რუხ ნივთიერებაში და ხასიათდება ფაგოციტოზის უნარით.

მიკროგლია ცნს-ის გლიის სპეციალიზირებული ფაგოციტური უჯრედებია, რომლებიც აწარმოებს ინფექციური აგენტების გაუვნებელყოფას. მიკროგლია წარმოიქმნება სისხლის მონოციტებიდან და, შესაბამისად, მეზოდერმალური წარმოშობისაა. ანთებითი პროცესის დროს მიკროგლიის უჯრედები აქტივდება, რაც გამოიხატება მათი მკვეთრი მორფოლოგიური ცვლილებებით. კერძოდ, უჯრედებზე ხდება ამეზოიდური გამონაზარდების წარმოქმნა.

ზურგისა და თავის ტვინი წარმოადგენს იმუნურად დაცულ ორგანოებს, ვინაიდან გამოყოფილია *ჰემატოენცეფალური ბარიერი*, რომელიც ეწინააღმდეგება ინფექციათა უმრავლესობისა და ასევე, ქიმიური აგენტების შეღწევას ნერვულ ქსოვილში. მაგრამ იმ შემთხვევაში, თუ ინფექციურმა აგენტებმა მაინც გადალახა ბარიერი, პროცესში ერთვება მიკროგლია, რომელიც საკმაოდ სწრაფად და ეფექტურად ახდენს მათ განეიტრალებას. ტვინის ქსოვილში ანტისხეულების არარსებობის გამო (ვინაიდან ანტისხეულები დიდი ზომების გამო ვერ აღწევს ჰემატოენცეფალურ ბარიერში), მიკროგლია აწარმოებს უცხო სხეულების ამოცნობას და მათ შთანთქმას, რისთვისაც ის მოქმედებს როგორც *ანტიგენ-ამომცნობი უჯრედი*. პროცესი ძალზე სწრაფია და თავიდანაა აცილებული ტვინის უჯრედების დაზიანება. მიკროგლია სხვადასხვა აგენტებს შეიცნობს სპეციალიზებული მემბრანული რეცეპტორებით. მისმა მომატებულმა აქტივობამ შესაძლებელია გამოიწვიოს საპირისპირო ეფექტი, კერძოდ, პათოლოგიური ნეიროტოქსიკურობა, რაც სავარაუდოდ, მთელი რიგი ნეიროდეგენერაციული დაავადებების (ალცჰეიმერი, პარკინსონი და სხვ.) მიზეზი შეიძლება გახდეს. მიკროგლიური უჯრედების მაღალი მგრძნობელობა განპირობებულია  $K^+$ -იონით წარმოქმნილი პოტენციალთა სხვაობით, რომლის შექმნაში ჩართულია მიკროგლიის უჯრედებზე არსებული  $K^+$ -არხები, რომლებიც გამოირჩევა მაღალი მგრძნობელობით ამ იონის კონცენტრაციის უმცირესი ცვლილებისადმი.

მიკროგლიის საწყისია ძვლის ტვინში არსებული *მიელოიდური უჯრედები*. მიკროგლიის ჩამოყალიბების პროცესი მიმდინარეობს ორგანიზმის განვითარების ადრეულ სტადიაზე. მიელოიდური უჯრედები მიგრირებს ძვლის ტვინიდან ცნს-ში, სადაც ხდება მათი დიფერენცირება და მიკროგლიურ უჯრედებად ჩამოყალიბება.

მიკროგლიის მიერ უცხო ნაწილაკების გაუვნებელყოფა მიმდინარეობს ფაგოციტოზითა და ციტოტოქსიკური მექანიზმით. მიკროგლიის უჯრედები, სხვა ფაგოციტური უჯრედებისაგან განსხვავებით, ხასიათდება განახლების მაღალი სიჩქარით და ინარჩუნებს თავის რაოდენობას მანამ, სანამ იმყოფება მოსვენებულ მდგომარეობაში. მიკროგლიის გააქტივების შემთხვევაში, უჯრედები სწრაფად განიცდის პროლიფერაციას. მიკროგლიის მრავალფეროვანი ფუნქციებიდან მნიშვნელოვანია მწმენდავი ფუნქცია, ციტოტოქსიკურობა და უჯრედგარე სიგნალების გადაცემა.

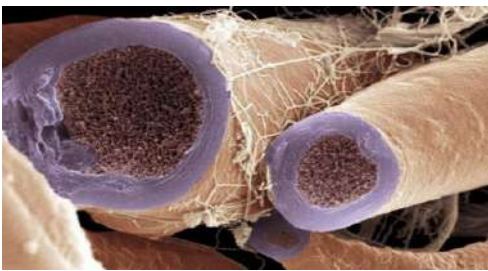
**მწმენდავი ფუნქცია.** მიკროგლიის უჯრედები ამეზოიდური მოძრაობით რეგულარულად იკვლევს გარემო არეს და რეაგირებს მცირედ ცვლილებებზეც კი. მოძრაობის ეს ფორმა შესაძლებლობას აძლევს ამ უჯრედებს შეიცნოს უცხო სხეული, დაზიანებული ან აპოპტოზური უჯრედები, ან დნმ-ის ფრაგმენტები, რის საპასუხოდაც სწრაფად განიცადოს სტიმულირება და მოახდინოს მათი *ფაგოციტოზი*. ამავე დროს, ორგანიზმის განვითარების ადრეულ სტადიაზე მიკროგლიის უჯრედები ტვინს აცილებს არასაჭირო, ზედმეტ უჯრედებს. მიკროგლიის მწმენდავი ფუნქციაზე მეტყველებს ისიც, რომ მისი ყველაზე დიდი რაოდენობა ნახსია ტვინის იმ უბნებში, სადაც, ძირითადად, წარმოდგენილია მკვდარი ან აპოპტოზური უჯრედები, მაგალითად ტვინის კორტექსში.

**ციტოტოქსიკურობა.** მიკროგლია ახდენს სხვადასხვა ციტოტოქსიკური ნივთიერების (მაგ.,  $H_2O_2$ -ისა და  $NO$ -ს) სეკრეციას. ცნობილია, რომ ეს ნაერთები აზიანებს უჯრედებს და ინვეს მათ სიკვდილს. მიკროგლიის მიერ სეკრეტირდება ასევე რიგი პროტეაზები, რომლებიც ინვეს უჯრედის დამაზიანებელი ცილების კატაბოლიზმს. ციტოტოქსიკურობის მიზანია დააზიანოს ინფიცირებული ნეირონი, ვირუსი ან ბაქტერია, მაგრამ ამავე თვისების გამო შესაძლებელია დაზიანდეს ჯანსაღი ნეირონებიც. ამის შედეგად წარმოქმნილი ანთებითი პასუხი ხშირად ინვეს ნეირონების დიდი მასშტაბით დაზიანებას და, შესაბამისად, მიკროგლიის გამოფიტვას და გაქრობას.

**უჯრედგარე სიგნალის გადაცემა.** მიკროგლიის უჯრედები თავის ფუნქციას ასრულებს მთელი რიგი უჯრედგარე სასიგნალო მოლეკულების მეშვეობით, რომლებიც საშალებას აძლევს ერთ უჯრედს კავშირი დაამყაროს სხვა უჯრედებთან, კერძოდ, ასტროციტებთან, ნეირონებთან და T-უჯრედებთან. მიკროგლიის უჯრედების მიერ სინთეზირებულ ნაერთებს შორის აღსანიშნავია ციტოკინი –  $\gamma$ -ინტერფერონი (INF- $\gamma$ ), რომელიც გამოიყოფა უჯრედგარე არეში და ინვეს სასიგნალო კასკადის გააქტიურებას, რასაც მოსდევს ახლომდებარე მიკროგლიური უჯრედების აქტივაცია. სასიგნალო მოლეკულებს მიეკუთვნება ასევე მიკროგლიის მიერ სინთეზირებული მეორე ციტოკინიც – სიმსივნის ნეკროზის  $\alpha$ -ფაქტორი (TNF- $\alpha$ , ე.წ. კახექსინი), რომელიც მონაწილეობს ნერვული ქსოვილის უჯრედების აპოპტოზში.

### IV.1.3. მიელინი

მიელინური გარსი წარმოადგენს მაღალორგანიზირებულ მრავალშრიან სტრუქტურას, რომელიც ცნს-ში წარმოიქმნება ოლიგოდენდროციტების მემბრანიდან, ხოლო პნს-ში ე.წ. შვანის უჯრედებიდან (სურ. IV.6). მიელინის ფუნქციაა აქსონის იზოლაცია, ნერვული იმპულსის გადაცემის სიჩქარის გაზრდა და იონური ნაკადის შენარჩუნება. ყოველივე ეს ხელს უწყობს ენერჯის მნიშვნელოვან ეკონომიას. ნერვული იმპულსის გატარების სიჩქარის გაზრდა ხდება მიელინის წყვეტილობის გამო, რაც განპირობებულია აქსონის მიელინურ გარსზე ე.წ. რანვიეს შევიწროების არსებობით.



სურათი IV.6. მიელინური გარსით დაფარული ნერვული ბოჭკოები (R. Kessel & R. Kardon-ის ფოტო)

წყლის შემცველობა მიელინში დაახლოებით 40%-ია. სხვა უჯრედებისაგან განსხვავებით, მასში ლიპიდები 70%-ია, ხოლო ცილები – 30%.

**მიელინის ლიპიდები.** ცხრილში IV.1. მოცემულია ზოგიერთი ძუძუმწოვრის (ადამიანი, ხარი, ვირთაგვა) მიელინის ლიპიდური შემადგენლობა და პროცენტული შემცველობა. მიელინის ტიპური კომპონენტია ცერებროზიდები, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მისი სტაბილიზაციის პროცესში. მიელინისათვის ასევე დამახასიათებელია ძირითადი ლიპიდების, ქოლესტერინისა და საერთო გალაქტოლიპიდების მაღალი შემცველობა. დადგენილია, რომ თავის ტვინის ქოლესტერინის 70% მიელინში გვხვდება. ქოლესტერინის მაღალი შემცველობა ტვინში, განსაკუთრებით მიელინში, განაპირობებს ნერვული ქსოვილის ძირითად ფუნქციას – ნერვული იმპულსის გენერირებასა და გატარებას. ასევე ნეირონის მემბრანიდან

იონების გადინების შემცირებას. მიელინის მნიშვნელოვან ქიმიურ კომპონენტს წარმოადგენს *ფოსფატიდილ-ქოლინი*. მიელინის შემადგენლობაში შედის ასევე პოლიფოსფატიდილინოზიტები, მათგან ტრიფოსფინოზიტიდი საერთო ფოსფორის 4-6% შეადგენს. ძუძუმწოვრების მიელინი შეიცავს 0.1-0.3% განგლიოზიდებს. მიელინში ტვინის უჯრედების მემბრანასთან შედარებით, მეტია *მონოსიალოგანგლიოზიდი*. ზოგიერთი ორგანიზმის მიელინში, მათ შორის ადამიანებშიც, გვხვდება უნიკალური განგლიოზიდი *სიალოგალაქტოზიდცერამიდი-4*.

პნს-ისა და ცნს-ის მიელინის ლიპიდები ხარისხობრივად მსგავსია, თუმცა მათ შორის რაოდენობრივი სხვაობაა. პნს-ის მიელინი შეიცავს უფრო მცირე რაოდენობის ცერებროზიდებსა და სულფატიდებს და დიდი რაოდენობით სფინგომიელინს, ვიდრე ცნს-ის მიელინი.

**მიელინის ცილები.** ცნს-ის მიელინის ცილოვანი შემადგენლობა, თავის ტვინის სხვა უჯრედების მემბრანასთან შედარებით, საკმაოდ მარტივია და, ძირითადად, წარმოდგენილია პროტეოლიპიდებითა და ფუძე ცილებით, რომლებიც ცილების საერთო რაოდენობის 60-80%-ია. ძალიან მცირე რაოდენობით გვხვდება გლიკოპროტეინები. ცნს-ის მიელინის შემადგენლობაში გვხვდება ისეთი უნიკალური ცილოვანი მოლეკულები, როგორცაა *დადებითად დამუხტული მიელინის კათიონური ცილა (myelin basic protein, MBP)* და *მიელინის პროტეოლიპიდური ცილა (myelin proteolipid protein, PLP)*. ეს ცილები ძუძუმწოვრების ცნს-ის მიელინის ძირითადი შემადგენელი კომპონენტებია.

მიელინის პროტეოლიპიდი PLP, რომელიც ცნობილია როგორც *ფოლჩის ცილა*, იხსნება ორგანულ გამხსნელებში. მისი მოლეკულური მასა 30კდალ-ია. PLP-ს მოლეკულის შემადგენლობაშია სამი ცხიმოვანი მჟავა – პალმიტინის, ოლეინის და სტეარინის, რომლებიც ამინომჟავების რადიკალებთან დაკავშირებულია ეთერული ბმებით.

ცნს-ის მიელინი მცირე რაოდენობით შეიცავს პროტეოლიპიდ DM20-ს (მოლ. მასა 20კდალ), რომელიც წარმოიქმნება ცილა PLP-დან 35 ამინომჟავას ნაშთის ჩამოცილებით. ითვლება, რომ DM20 ჩართულია ოლიგოდენდროციტების დიფერენცირების პროცესში.

მიელინის კათიონური ცილა (MBP) ყურადღებას იქცევს ანტიგენური თვისებებით. MBP-ის ცხოველებში შეყვანა იწვევს აუტოიმუნურ რეაქციას, რომელსაც *ექსპერიმენტული ალერგიული ენცეფალომიელიტი* ეწოდება და წარმოადგენს მძიმე ნეირო-დეგენერაციული დაავადების – *გაფანტული სკლეროზის* მოდელს.

ფერმენტ *2,3-ციკლიური ნუკლეოტიდ-3-ფოსფოდიესტერაზას (CNP)* შემცველობა მიელინში მხოლოდ რამდენიმე პროცენტია. ის არ არის მიელინის მთავარი კომპონენტი და ნანახია მხოლოდ მიელინური გარსის გარკვეულ მონაკვეთებში. ფერმენტი ლოკალიზებულია ციტოპლაზმაში, თუმცა მისი გარკვეული ნაწილი დაკავშირებულია მემბრანის ციტოჩონჩხთან – F-აქტინთან და ტუბულინთან. CNP-ის სავარაუდო ფუნქციაა ციტოჩონჩხის სტრუქტურის რეგულირება.

*მიელინ-ასოცირებული გლიკოპროტეინი (MAG)* (100კდალ.) მიელინის მინორული კომპონენტია, გვხვდება მცირე რაოდენობით ცნს-ში. MAG-ს აქვს ერთი ტრანსმემბრანული დომენი, რომელიც აცალკევებს მოლეკულის გლიკოზილირებულ უჯრედგარე ნაწილს უჯრედში და დომენისაგან. მისი სტრუქტურა *ნეირონის ადჰეზიური ცილის* – NCAM-ის ანალოგიურია. MAG იმუნოგლობულინების სუპეროჯახის წარმომადგენელია. დამტკიცებულია მისი მონაწილეობა ადჰეზიისა და ინფორმაციის გადაცემის პროცესებში აქსოლემასა და მიელინ-წარმოქმნელ ოლიგოდენდროციტებს შორის. ცნს-ის მიელინის სხვა ცილებს შორის აღსანიშნავია ასევე მინორული ტრანსმემბრანული ცილა *მიელინ-ოლიგოდენდროციტული გლიკოპროტეინი (Myelinoligodendrocytic glycoprotein, MOG)*. MAG-სგან განსხვავებით, რომელიც ლოკალიზებულია მიელინის შიდა შრეებზე, MOG გვხვდება ზედაპირულ შრეებზე, რის გამოც მონაწილეობს ოლიგოდენდროციტებზე უჯრედგარე ინფორმაციის გადაცემაში.

**სხვადასხვა ძუძუმწოვრის თავის ტვინის ცილოვანი და ლიპიდური შემადგენლობა და %-ული შემცველობა (Quarles, Macklin, Morell-ის მიხედვით, 2006)**

კომპონენტი	მიელინი			რუხი ნივთიერება		თეთრი ნივთიერება (ადამიანი)	თავის ტვინი
	ადა-მიანი	ხარი	ვირ-თავა	ხარი	ვირ-თავა		
ცილა	30.0	24.7	29.5	39.0	39.5	55.3	56.9
საერთო ლიპიდები	70.0	75.3	70.5	54.9	55.5	32.7	37.0
ქოლესტერინი	27.7	28.1	27.3	27.5	23.6	22.0	23.0
ცერებროზიდები	22.7	24.0	23.7	19.8	22.5	5.6	14.6
საერთო გალაქტოლიპიდები	27.5	29.3	31.5	26.4	28.6	7.3	21.3
ფოსფატიდილ-ეთანოლ-ამინი	15.6	17.4	16.7	14.9	13.6	22.7	19.8
ფოსფატიდილ-ქოლინი	11.2	10.9	11.3	12.8	12.9	26.7	22.0
სფინგომიელინი	7.9	7.1	3.2	7.7	6.7	6.9	3.8
ფოსფატიდილ-სერინი	4.8	6.5	7.0	7.9	11.4	8.7	7.2
ფოსფატიდილ-ინოზიტი	0.6	0.8	1.2	0.9	0.9	2.7	2.4
პლაზმალოგენი	12.3	14.1	14.1	11.2	12.2	8.8	11.6

პნს-ის მიელინი შეიცავს როგორც უნიკალურ ცილებს, ასევე რამდენიმე ცილას, რომელიც გვხვდება ცნს-შიც.

$P_0$  – პნს-ის მიელინის ძირითადი ცილაა (30კდალ.), რომელიც პნს-ის მიელინის ცილების ნახევარს შეადგენს. მიუხედავად იმისა, რომ იგი განსხვავდება PLP-სგან ამინომჟავური შემადგენლობით, ორივე მონაწილეობს მიელინის ფორმირების პროცესში.

პერიფერიული მიელინი შეიცავს გლიკოპროტეინს (22კდალ.), რომელსაც *პერიფერიული მიელინური ცილა 22 (PMP-22)* ეწოდება. ის საერთო ცილების რაოდენობის მხოლოდ 5%-ს შეადგენს. PMP-22-ს აქვს ოთხი ტრანსმემბრანული და ერთი გლიკოზილირებული დომენი. მას არა აქვს მნიშვნელოვანი სტრუქტურული როლი, თუმცა PMPPMP-22-ის მაკოდირებელი გენის ანომალია ადამიანში იწვევს ზოგიერთი მემკვიდრეობითი ნევროპათოლოგიური დაავადების განვითარებას.

მიელინის ქიმიური შემადგენლობისა და სტრუქტურის ცვლილებებმა შესაძლებელია გამოიწვიოს ნერვული სისტემის ზოგიერთი აუტოიმუნური დაავადება. მაგალითად, მიასტენია და გაფანტული სკლეროზი.

*გაფანტული სკლეროზის* ძირითადი მიზეზია ნერვული უჯრედის დემიელინიზაცია. მიელინთანაა დაკავშირებული სხვადასხვა ნევროპათიური დაავადებების განვითარებაც. ინფექციები, მეტაბოლიზმის გენეტიკური დარღვევები, ინტოქსიკაცია და არასწორი კვებითი რეჟიმი ის ძირითადი ფაქტორებია, რომლებსაც შეუძლია დაავადების პროვოცირება.

ხშირ შემთხვევაში, დემიელინიზაცია გამოწვეულია არა უშუალოდ მიელინიზაციის პროცესის დარღვევით, არამედ მეორადი მიზეზით. მაგალითად, ისეთი დაავადება, როგორცაა *ფენილკეტონურია*, ხასიათდება მიელინის გარსის დარღვევით, თუმცა მისი მიზეზია ფერმენტ *ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას* დეფექტით გამოწვეული ამინომჟავა ფენილალანინის მეტაბოლიზმის დარღვევა, რაც იწვევს ფენილალანინის მეტაბოლიზმის ბლოკირებას და დიდი რაოდენობით ფენილპიროუროქენმჟავას დაგროვებას.

*შარკო-მარი-ტუსას დაავადება (პერონეალური ამიოტროფია)* – მემკვიდრეობითი დაავადება და ხასიათდება პერიფერიული ნერვული ბოჭკოების დეგენერაციით. უმეტეს შემთხვევაში დადგენილია გენეტიკური დეფექტები, რომლებიც, როგორც წესი, დაკავშირებულია მიელინში ცილის სინთეზის დარღვევასთან. დაავადება, ძირითადად, ვლინდება 10-20 წლის ასაკში და ხასიათდება სიარულის მანერის შეცვლით, სირბილის გაძნელებით, სისუსტით და ტერფის დეფორმაციით. თუმცა, დაავადების მრავალწლიანი მიმდინარეობაც კი აძლევს პაციენტს საშუალებას იმოძრაოს დამოუკიდებლად.

დიდი ხნის მანძილზე ითვლებოდა, რომ მიელინი ინერტული გარსია, რომელსაც არ გააჩნია ბიოქიმიური ფუნქცია. ბოლო წლებში მიელინში აღმოჩენილია დიდი რაოდენობით ფერმენტები, რომლებიც ჩართულია მიელინის კომპონენტების სინთეზსა და მეტაბოლიზმში. მათგან ზოგიერთი მონაწილეობს ფოსფოინოზიტიდების მეტაბოლიზმშიც. ასეთებია მაგალითად, *ფოსფატიდილინოზიტოლინაზა*, *დიფოსფატიდილინო-ზიტოლინაზა*, *შესაბამისი ფოსფატაზები* და *დიგლიცერიდკინაზები*. ასევე დადასტურებულია მიელინში მუსკარინული ქოლინერგული რეცეპტორების, G-ცილების, ფოსფოლიპაზა C-ს, ფოსფოლიპაზა D-ს და პროტეინკინაზა C-ს არსებობაც.

#### IV.1.4. ნერვული ქსოვილის სპეციფიკური ცილები

ნეირონებისა და გლიური უჯრედების ცილები ადამიანისა და ცხოველების სხვა ორგანოებისა და ქსოვილების ცილების ანალოგიურია, თუმცა გვხვდება მრავალრიცხოვანი ჯგუფი ე.წ. *ნეიროსპეციფიკური ცილებისა*, რომლებიც ექსპრესირდება მხოლოდ ნერვულ ქსოვილში და ასრულებს სპეციფიკურ ფუნქციას. ამჟამად იდენტიფიცირებული ნეიროსპეციფიკური ცილების დიდი ნაწილი გლიკო- ან ლიპოპროტეინია, რომლებიც მონაწილეობს სინაფსური აპარატის მუშაობაში, რეცეპტორების სტრუქტურისა და ნეირონული ანსამბლების ჩამოყალიბებაში (ადჰეზიური მოლეკულები), ონტოგენეზში, ასევე მეხსიერების ფორმირებასა და სხვა პროცესებში.

ნერვული ქსოვილის ცილების სპეციფიკურობა განისაზღვრება რამდენიმე კრიტერიუმით:

1. ცილის არსებობა ძირითადად ან მხოლოდ ნერვულ ქსოვილში;
2. ცილა მონაწილეობას უნდა იღებდეს ნერვული ქსოვილისათვის სპეციფიკური ფუნქციის რეალიზაციაში (მაგ., ნერვული იმპულსების გენერაცია და გატარება, სინაფსური აპარატის მუშაობა, დასნაავლისა და ხანგრძლივი მეხსიერების ფორმირება და სხვ.);
3. მჭიდრო კორელაციის არსებობა ცილის ბიოლოგიურ აქტივობასა და ნერვული სისტემის ფუნქციონალურ მდგომარეობას შორის.

ნეიროსპეციფიკური ცილების არსებობა განპირობებულია ტვინში გენების ექსპრესიის თავისებურებებით. ცნობილია, რომ ნერვულ ქსოვილში აქტიურია გენების 8-10%, რაც განსაკუთრებით მაღალია ორგანიზმის სხვა ქსოვილებთან შედარებით, სადაც ჩვეულებრივ ფუნქციონირებს გენების საერთო რაოდენობის მხოლოდ 2-4%. ნერვულ უჯრედში ასევე მაღალია რნმ-ის შემცველობაც. რნმ/დნმ საშუალო სიდიდე შესაძლებელია 50-ს აღწევდეს, იმდროს, როცა ეს სიდიდე ისეთ მეტაბოლურად აქტიურ ორგანოებში, როგორცაა ღვიძლი, თირკმელები, კუჭქვეშა ჯირკვალი საშუალოდ შეადგენს 2.0-4.0. ამ სიდიდის მაღალი მაჩვენებელი



ნებელი განპირობებულია ტვინში რ-რნმ-ის მაღალი კონცენტრაციით, რაც მიუთითებს ცილის სინთეზისათვის აუცილებელი ძლიერი რიბოსომული აპარატის არსებობაზე.

ნერვულ ქსოვილში ცილების ასეთი მრავალფეროვნება განპირობებულია ი-რნმ-ების მრავალგვარობით. მიუხედავად იმისა, რომ ი-რნმ-ის რაოდენობა საერთო რნმ-ის რაოდენობის მხოლოდ 5%-ია, ცალკეულ ნეირონებში ან გლიურ უჯრედებში შესაძლებელია ექსპრესირდეს გენების ძალიან დიდი რიცხვი, რის გამოც ი-რნმ-ების ვარიანტების რაოდენობა საგრძნობლად მაღალია.

მოლეკულური კლონირების მეთოდების გამოყენებით შესაძლებელი გახდა ტვინში სინთეზირებული ი-რნმ-ები დაყოფილიყო ოთხ ჯგუფად. I ჯგუფის ი-რნმ (დაახლოებით 18%) ექსპრესირდება ყველა ქსოვილში ერთნაირი ინტენსივობით; II ჯგუფის ი-რნმ (26%) ასევე ექსპრესირდება ყველა ქსოვილში, თუმცა სხვადასხვა ხარისხით. სავარაუდოდ, ამ ორი ჯგუფის ი-რნმ-ები უზრუნველყოფს ყველა ქსოვილისათვის საერთო ცილების სინთეზს, რომლებიც მონაწილეობს ორგანიზმის სასიცოცხლო ფუნქციებში. III ჯგუფის ი-რნმ (დაახლოებით 30%) წარმოადგენს ნეიროსპეციფიკურ რნმ-ს, რომლებიც არ არის აღმოჩენილი სხვა ქსოვილებში. IV ჯგუფს (დაახლოებით 26%) მიეკუთვნება განსაკუთრებული ნეიროსპეციფიკური ი-რნმ-ები, რომელთა რაოდენობა მთლიან ტვინში ძალიან მცირეა და მათი აღმოჩენა შესაძლებელია მხოლოდ ცალკეულ სტრუქტურულ წარმონაქმნებში ან ნეირონების პოპულაციებში მაღალ-მგრძნობიარე მეთოდების გამოყენებით. ამრიგად, ტვინში სინთეზირებული ი-რნმ-ების ნახევარი წარმოადგენს ნეიროსპეციფიკურ ი-რნმ-ებს, რომლებიც უზრუნველყოფს ამ ქსოვილის ცილოვანი სპექტრის თავისებურებას. დღეისათვის გამოვლენილია 200-ზე მეტი ნეიროსპეციფიკური ცილა.

**არაფერმენტული ნეიროსპეციფიკური  $Ca^{2+}$ -დამაკავშირებელი ცილები.** ნერვული სისტემის მრავალი ცილა ამა თუ იმ გზით ურთიერთქმედებს Ca-ის იონთან და არეგულირებს ამ იონის კონცენტრაციასა და მის ტრანსპორტს. ეს ცილები სწორედ ამ გზით მონაწილეობს სხვადასხვა სპეციფიკურ პროცესში. ზოგიერთი მათგანი, სტრუქტურული თავისებურებებით მიეკუთვნება ანექსინებს, რომელთათვისაც დამახასიათებელია გრძელი კონსერვატიული ამინომჟავური თანამიმდევრობა და ე.წ. „EF-ხელი“ – 12-14 ამინომჟავისაგან შემდგარი მარყუჟი, რომელიც იკავშირებს  $Ca^{2+}$ -იონს.

ანექსინების ჯგუფს მიეკუთვნება პირველად აღმოჩენილი ნეიროსპეციფიკური ცილა-S100 (ცილის სახელწოდება წარმოდგება მისი თვისებიდან დარჩეს ხსნარში ამონიუმის სულფატით 100%-იანი გაჯერების შემთხვევაშიც). ცილა-S100 აღმოჩენილია თითქმის ყველა ძუძუმწოვრის თავის ტვინში. სხვა ქსოვილებში იგი პრაქტიკულად არ არის. თავისებურია ამ ცილის ამინომჟავური შემადგენლობა – დიდი რაოდენობით შეიცავს მჟავე ამინომჟავებს (36% გლუტამინის მჟავაა, ხოლო 22 % – ასპარაგინის მჟავა). ამითაა გამოწვეული ცილა-S100-ის ძლიერი მჟავე თვისებები. იგი ძირითადად ლოკალიზებულია ასტროციტებში. ოლიგოდენდროციტებში მისი შემცველობა მცირეა, ხოლო ნეირონებში – მხოლოდ 10-15%-ია. ამ ცილის ძირითადი მასა (85%) თავმოყრილია ციტოპლაზმაში, ხოლო დანარჩენი (15%) – მემბრანულ სტრუქტურებში.

ცილა S100-ის შემცველობა ტვინში მატულობს დასნაწლისას და პირობითი რეფლექსების ფორმირებისას. თუმცა, ჯერჯერობით მისი მონაწილეობა მეხსიერების პროცესში ბოლომდე არაა გარკვეული. ამ ცილის ფუნქცია შესაძლებელია იყოს Ca-ის იონის დაჭერა და ამ გზით იონური არხების მოქმედების რეგულირება.

ნერვულ ქსოვილში მაღალია ასევე, ცილა კალმადულინის – Ca-ის იონის რაოდენობისა და მისგან წამოსული ეფექტების უმნიშვნელოვანესი რეგულატორის რაოდენობაც (60მკმოლი). ის გვხვდება საკმაო რაოდენობით სხვა ქსოვილებშიც და, შესაბამისად, ამ ცილის მიეკუთვნება ნეიროსპეციფიკური ცილების ჯგუფისადმი პირობითია, თუმცა, მისი როლი ნერვული სისტემის ფუნქციონირებაში ერთობ მნიშვნელოვანია: ის მონაწილეობს პროტეინკი-

ნაზებისა და სხვა ფერმენტების აქტივაციაში Ca-იონების დახმარებით. ეს დაბალმოლეკულური ცილა საკმაოდ კონსერვატიული და სტაბილურია და შეიცავს იონის დაკავშირების 4 ცენტრს. მისი აქტივობის ერთ-ერთი ინჰიბიტორია ქლორპრომაზინი – ნეიროლეპტიკი, რომელიც გამოიყენება შიზოფრენიის სინდრომის სამკურნალოდ. კალმადულის ფუნქცია კონტროლდება ორი ცილით. ერთ-ერთია კალცინეირინი. ეს ცილა ორი სუბერთეულისაგან შედგება და აქვს მაღალი თვისობა კალმადულისადმი. მისი ზემოქმედებით აღინიშნება კალმადულის აქტივობის ინჰიბირება. კალცინეირინისათვის დამახასიათებელია პროტეინ-ფოსფატაზური აქტივობა, ამავე დროს, ის იწვევს პროტეინფოსფატაზების აქტივობის ინჰიბირებას. მეორე ცილა ლიპოპროტეინული ბუნების ცილაა, რომლის შენებაში მონაწილეობს ფოსფომირისტინი (ფოსფორილირებული ცხიმოვანი მჟავა – მირისტინი), რის გამოც მას იოლად შეუძლია ჩაერთოს მემბრანის შემადგენლობაში. მირისტინი იოლად ფოსფორილირდება პროტეინკინაზა C-ს მეშვეობით. დეფოსფორილირებული ფოსფომირისტინი უკავშირდება კალმადულის და ახდენს მის რეზერვირებას, ხოლო ფოსფორილირებული – ააქტივებს და ათავისუფლებს მას.

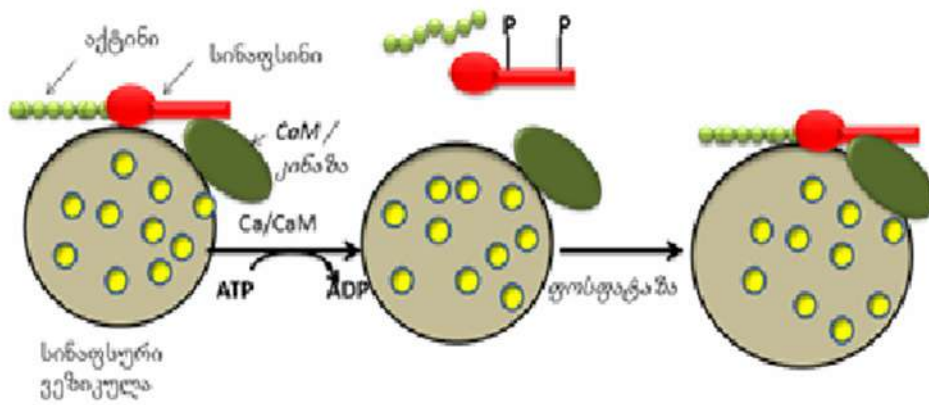
ჯერჯერობით უცნობია კიდევ ერთი კალციუმ-დამაკავშირებელი ცილის – სიალოგლი-კოპროტეინი GP-350-ის ფუნქცია. ესაა დაბალმოლეკულური ცილა, გლუტამინისა და ასპარაგინის მჟავების მაღალი შემცველობით. ხსნად ფორმაში GP-350 ლოკალიზებულია ნეირონებსა და აქსონებში, ხოლო მემბრანული GP-350 – სინაპტოსომებში.

განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს ნეიროსპეციფიკური ცილა B-50. იგი წარმოადგენს პლაზმური მემბრანის ერთ-ერთ ძირითად ფოსფორილირებად ცილას. B-50 ძირითადად გვხვდება პრესინაფსურ მემბრანებში. ის წარმოადგენს ენდოგენურ სუბსტრატს დიაცილ-გლიცეროდამოკიდებული და  $Ca^{2+}$ -დამოკიდებული პროტეინკინაზა C-თვის. ამ ფერმენტის აქტივატორები ასტიმულირებს სინაფსურ გადაცემას.

სინაფსურ გადაცემაში მონაწილეობას იღებს კიდევ ერთი ნეიროსპეციფიკური ცილა – ფოდრინი. ფოდრინი წარმოადგენს გლუტამატერგული სინაფსების მაღალმოლეკულურ (230კდალ.) სტრუქტურულ ცილას. ფოდრინის ფუნქციური როლი მდგომარეობს გლუტამატის რეცეპტორების ბლოკირებაში. მოწოდებულია ჰიპოთეზა, რომლის მიხედვით  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის მატება პოსტსინაფსური მემბრანის სიახლოვეს ააქტივებს  $Ca^{2+}$ -დამოკიდებულ პროტეინკინაზას – კალპაინს, რომელიც შლის ფოდრინს, რის შედეგადაც ხდება გლუტამატის რეცეპტორების განთავისუფლება, მათი გააქტიურება და სინაფსის გამტარიანობის ზრდა.

არც ისე დიდი ხნის წინ, იმუნოქიმიური მეთოდებით აღმოჩენილი იყო ახალი ფოსფოპროტეინი F1-20, რომელიც ლოკალიზებულია თავის ტვინის სინაფსებში. ნაჩვენებია, რომ ეს ფოსფოპროტეინი, ისევე როგორც ფოდრინი, წარმოადგენს კალპაინის სუბსტრატს.

ზოგიერთი ნეიროსპეციფიკური ცილა, რომლებიც ახდენს მემბრანის მდგომარეობის მოდულირებას, ხასიათდება კათიონური თვისებებით. ასეთ ცილებს მიეკუთვნება სინაფსინები. მათი ფოსფორილირება-დეფოსფორილირების პროცესები მჭიდროდაა დაკავშირებული სინაფსური ვეზიკულების ფუნქციონირებათან. დეფოსფორილირებული სინაფსინი დაკავშირებულია ვეზიკულების მემბრანასთან, რაც უზრუნველყოფს ამ უკანასკნელების თვისობის მატებას აქტინური ფილამენტებისადმი და, შესაბამისად, სარეზერვო ვეზიკულების რაოდენობის ზრდას. სინაფსინების ფოსფორილირება, რომელიც იწყება ტერმინალში  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის მომატებისას კალმადულის-დამოკიდებული პროტეინკინაზების მონაწილეობით, ამცირებს სინაფსინების თვისობას ვეზიკულების მემბრანისადმი, ათავისუფლებს მათ აქტინური ფილამენტებისაგან, ხელს უწყობს ვეზიკულების შერწყმას პრესინაფსურ მემბრანასთან და მედიატორის გამოთავისუფლებას.



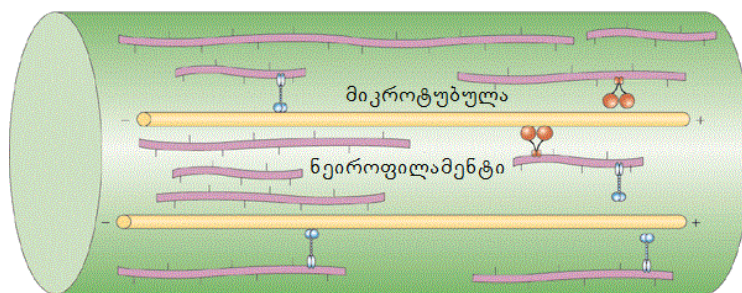
**სურათი IV.7. სინაფსისის მონაწილეობა ვეზიკულების ეგზოციტოზში**  
*CaM/კინაზა – კალმადულინ-დამოკიდებული პროტეინკინაზა;*  
*Ca/CaM – კალციუმ-კალმადულინის კომპლექსი*

**ნერვული ქსოვილის შეკუმშვადი და ციტოჩონჩხის ცილები.** ნერვული ქსოვილისათვის სპეციფიკური შეკუმშვადი ცილები უზრუნველყოფს ნერვული ქსოვილის დინამიკურობასა და მექანიკურ მოძრაობას. კერძოდ, ეს ცილები მონაწილეობს სპეციფიკური სტრუქტურების – მიკრომილაკების (ნეიროტუბულების), ნეიროფილამენტებისა და სხვა პრე- და პოსტსინაფსური წარმონაქმნების თვითანყოფისა და დეგრადაციის პროცესებში, ასევე, ნეირონების სივრცითი მდგომარეობის დაფიქსირებასა და მოდულაციაში.

ნეიროტუბულები და ნეიროფილამენტები წარმოადგენს ნერვული უჯრედების უმნიშვნელოვანეს სტრუქტურულ წარმონაქმნებს, რომლებსაც აქვს უჯრედული ჩონჩხის ფუნქცია და შეუძლია შეკუმშვა. ეს წარმონაქმნები მონაწილეობს უჯრედების ორგანელების, ნუკლეინის მჟავების, ცილებისა და ლიპიდების პირდაპირ და რეტროგრადულ ტრანსპორტში. ამავე დროს, ისინი მონაწილეობას იღებს ნეირონის სხეულის სხვადასხვა ორგანელებს შორის მეტაბოლიტების მოძრაობაში.

მიკრომილაკები (ნეიროტუბულები) ცილინდრული ფორმის წარმონაქმნებია. ნეიროტუბულების ცილების ძირითად მასას ქმნის ცილა ნეიროტუბულინი, რომლის წილი ტვინის სხნადი ცილების რაოდენობის 15%-ია.

ნეიროტუბულინი წარმოადგენს დიმერს, ორი სუბერთეულით –  $\alpha$ -ტუბულინი და  $\beta$ -ტუბულინი. მიკრომილაკებში ნეიროტუბულინი სპირალური პოლიმერია, რომელიც 10-14 მოლეკულა ნეიროტუბულინისაგან შედგება. პოლიმერის ფორმირება მიმდინარეობს GTP-ის დაშლის ენერჯის ხარჯზე. უშუალოდ ნეიროტუბულინს აქვს GTP-აზური აქტივობა. მიკრომილაკების აწყობა და დაშლა მიმდინარეობს ძალიან სწრაფად. აწყობის პროცესი ითრგუნება კოლხიციანით.



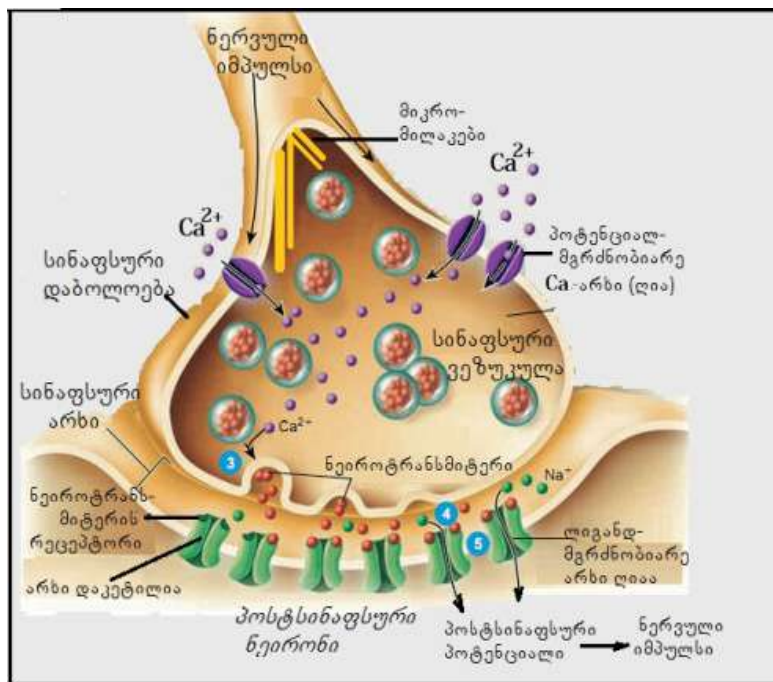
**სურათი IV. 8. ნეიროტუბულები და ნეიროფილამენტები ნეირონის აქსონში**  
 (Nature Reviews/molecular Cell biology, 2015)

ნეიროფილამენტები წარმოიქმნება სპირალურად დახვეული ძაფისებური წარმონაქმნებისაგან. ნეიროფილამენტების შემადგენლობაში გვხვდება დიდი რაოდენობით აქტომიოზინის მსგავსი ცილები, რომლებიც მონაწილეობს აქსონალურ ტრანსპორტსა და მედიატორების გამოთავისუფლების პროცესში. ამ ცილებს მიეკუთვნება *ნეიროსტენინი*, რომელიც ორი ცილისგან – *ნეირინისა* და *სტენინისაგან* შედგება. ნეიროსტენინისათვის დამახასიათებელია  $Ca^{2+}$ -ით და  $Mg^{2+}$ -ით აქტივირებადი ATP-აზური აქტივობა.

## IV.2. სინაფსი

### IV.2.1. სინაფსები ნერვულ სისტემაში

ტერმინი „სინაფსი“ შემოღებულია XIX საუკუნის დასასრულს *ჩ. შერინგტონის* მიერ. ამ ტერმინის ქვეშ იგულისხმება სტრუქტურა, რომელიც განაპირობებს სიგნალის გადაცემას აქსონის დაბოლოებებიდან ეფექტორზე – ნეირონზე, კუნთოვან ბოჭკოზე, ან სეკრეტორულ უჯრედზე. იგი აღნიშნავს იმ უბანს, რომელიც პასუხისმგებელია უჯრედებს შორის სიგნალის გადაცემის პროცესზე. სტრუქტურულად არსებობს რამდენიმე სახის სინაფსი, მაგრამ ყოველ მათგანს ერთი ძირითადი ფუნქცია აკისრია – *ნეიროტრანსმიტერების გამოყოფა და მათი დეტექცია*. ნერვული იმპულსი მოძრაობს ერთი მიმართულებით – პრესინაფსიდან პოსტინაფსზე. სიგნალის გადაცემა ერთი ნეირონიდან მეორეზე შესაძლებელია განხორციელდეს ორი გზით – მოქმედების პოტენციალითა და სპეციალული ქიმიური მოლეკულებით, ე.წ. *ნეიროტრანსმიტერებით*.



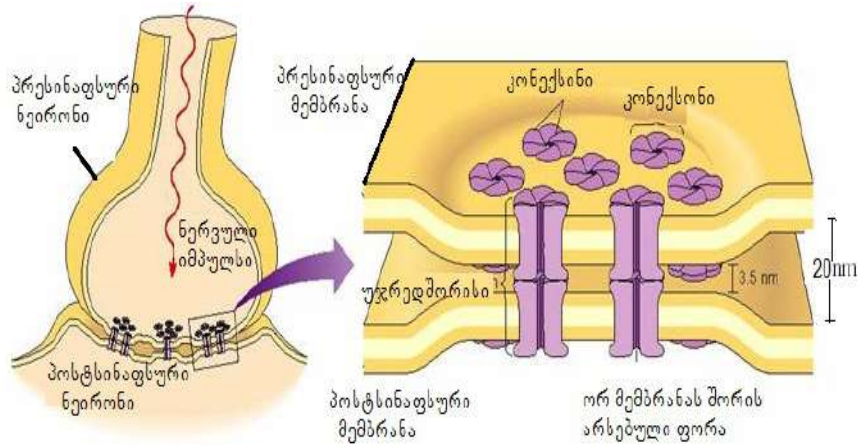
სურათი IV.9. ქიმიური სინაფსი

ამის შესაბამისად, სინაფსიც ორი ტიპისაა – ქიმიური (სურ. IV.9) და ელექტრული (სურ. IV.10), რომლებსაც განსხვავებული სტრუქტურა აქვს.

*ელექტრული სინაფსი* იქმნება ორ ნეირონს, ან ნეირონსა და სხვა აგზნებად უჯრედს შორის ნაპრალის სახით და შეიცავს მხოლოდ ამ სტრუქტურისათვის დამახასიათებელ ელემენტ-

ტებს. ნაპრალებს შორის მანძილი 2-20 ნმ-ია. ელექტრულ სინაფსებში ორი უჯრედი ერთმანეთთან დაკავშირებულია ცილოვანი არხებით – *კონექსონებით* (სურ. IV.10). ცალკეული კონექსონი, თავის მხრივ, წარმოდგენილია ექვსი ცილოვანი სუბერთეულით – *კონექსინით*. ელექტრული სინაფსების არსებობა დადასტურებულია ნეიროგლიაშიც.

ქიმიური სინაფსისაგან განსხვავებით, რომელიც წარმოადგენს ინფორმაციის ერთი მიმართულებით გამტარებელ სტრუქტურას, ელექტრულ სინაფსს შესწევს უნარი საინფორმაციო სიგნალი გაატაროს ორივე მიმართულებით. კონექსონებისაგან აგებული მემბრანათა-შორისი არხები უზრუნველყოფს იონებისა და მცირე მოლეკულების გატარებას.



**სურათი IV.10. ელექტრული სინაფსი კონექსონებით**

ელექტრული სინაფსებისათვის დამახასიათებელია სინაფსური დაყოვნების არარსებობა, სიგნალის გატარება ორივე მიმართულებით, პრესინაფსური მემბრანის პოტენციალისაგან დამოუკიდებლად სიგნალის გადაცემა და მდგრადობა Ca-ისა და Mg-ის იონებისადმი, დაბალი ტემპერატურისა და ზოგიერთი ფარმაკოლოგიური ზემოქმედებისადმი. ელექტრული სინაფსების თვისებები განაპირობებს მათ ფუნქციას სხვადასხვა ორგანიზმში. იონების ასეთი პირდაპირი გადასვლა უზრუნველყოფს ნერვული სიგნალის გადაცემას პრაქტიკულად დაყოვნების გარეშე, რაც განაპირობებს გარედან მოსული სიგნალისა და მოტორული აქტივობის სინქრონიზაციას. თავის ტვინის ღეროს ნეირონებს, რომლებიც გენერირებს რიტმულ ელექტრულ იმპულსებს და უზრუნველყოფს სუნთქვის პროცესს, ასეთი სტრუქტურების არსებობის შედეგად შეუძლია მოახდინოს ამ პროცესის სინქრონიზაცია. ამ ტიპის ნეირონები ნაპოვნია ასევე თავის ტვინის ქერქში, თალამუსსა და ნათხემში.

ელექტრული სინაფსებისაგან განსხვავებით, ხერხემლიანი ორგანიზმების ნერვულ სისტემაში განსაკუთრებით დიდი რაოდენობით გვხვდება ქიმიური სინაფსები (სურ. IV.7). ქიმიურ სინაფსში ნერვული იმპულსი იწვევს პრესინაფსური დაბოლოებებიდან ქიმიური შუამავლის *ნეიროტრანსმიტერის* გამოთავისუფლებას, რომელიც დიფუნდირებს სინაფსურ ნაპრალში (10-50ნმ) და ურთიერთქმედებს პოსტსინაფსური მემბრანის რეცეპტორულ ცილებთან, რასაც მოსდევს პოსტსინაფსური პოტენციალის გენერირება. ქიმიური გადაცემა უზრუნველყოფს სიგნალის გატარებას მხოლოდ ერთი მიმართულებით და მის მოდულაციას (სიგნალის გაძლიერებას და ასევე, ერთ პოსტსინაფსურ უჯრედზე მრავალი სიგნალის კონვერგენციას), რაც იძლევა რთული ფიზიოლოგიური ფუნქციების (დასწავლა, მეხსიერება და სხვ.) ფორმირების შესაძლებლობას.

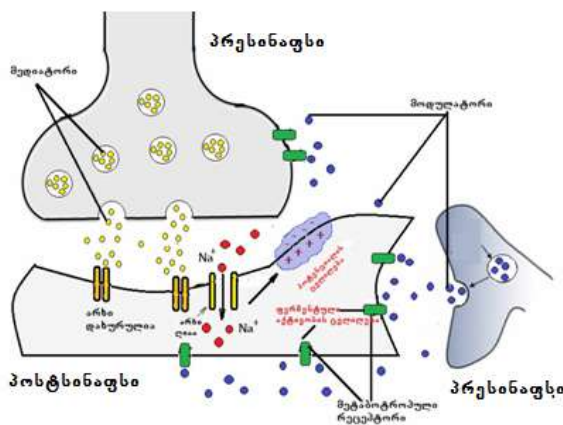
ქიმიური სინაფსის სტრუქტურული თავისებურებებიდან აღსანიშნავია განიერი სინაფსური ნაპრალი, მედიატორებით ამოვსებული ვეზიკულები და პოსტსინაფსზე მრავალრიცხოვანი ქემომგრძობიარე არხების (ამაგზნებელ სინაფსში – Na<sup>+</sup>-თვის, ხოლო შემაკავებელში – Cl<sup>-</sup>-თვის) არსებობა.

## IV.2.2. ნეიროტრანსმიტერები

ნეიროტრანსმიტერი ნეირონიდან ნეირონზე ან ნეირონიდან ეფექტორულ უჯრედზე სიგნალის ქიმიური გადამცემია. მათი დახმარებით შესაძლებელია თავის ტვინში ცალკეული ნეირონების გაერთიანება სასიცოცხლოდ აუცილებელი და მრავალრიცხოვანი ფუნქციის შესასრულებლად. ნეიროტრანსმიტერები იყოფა *ნეირომედიატორებად* და *ნეირომოდულატორებად*.

*ნეირომედიატორი (მედიატორი)* – ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებაა, რომელიც სეკრეტირდება ნერვული დაბოლოებების მიერ და უზრუნველყოფს ნერვული აგზნების გადაცემას სინაფსში. აღსანიშნავია, რომ სინაფსში აგზნება გადაეცემა ლოკალური, ამაგზნებელი პოსტსინაფსური პოტენციალის და არა ნერვული იმპულსის სახით. მედიატორის ფუნქცია შესაძლებელია შეასრულოს სხვადასხვა ნივთიერებამ. ცნობილია 30-ზე მეტი მედიატორი, თუმცა მხოლოდ 7 მათგანი მიეკუთვნება ე.წ. „კლასიკურ“ მედიატორს. ესენია გლუტამინის მჟავა (გლუტამატი), აცეტილქოლინი, ნორადრენალინი, დოფამინი, სეროტონინი, გამა-ამინოჰერბოს მჟავა (გაემ) და გლიცინი (სურ. IV.11). მედიატორი ურთიერთქმედებს პოსტსინაფსურ მემბრანაზე ლოკალიზებულ იონოტროპულ რეცეპტორთან, რომელიც წარმოადგენს იონური არხის შემადგენელ კომპონენტს. მედიატორი ხსნის იონურ არხს და ამით იწვევს იონების ტრანსმემბრანულ ნაკადს. შესაბამისად, იონური არხით შემოსული ნატრიუმის ან კალციუმის დადებითი იონები იწვევენ მემბრანის დეპოლარიზაციას (აგზნებას), ქლორის უარყოფითი იონები – ჰიპერპოლარიზაციას (შეკავებას).

ნაერთების საკმაოდ დიდი ჯგუფი, რომელიც, ასევე, გამოიყოფა ნერვული დაბოლოებების მიერ და მოქმედებს მათ სამიზნეებზე წარმოადგენს ნეირომოდულატორებს (მოდულატორებს). მედიატორისაგან განსხვავებით, მოდულატორი უკავშირდება მეტაბოტროპულ რეცეპტორს, რომელიც იონური არხისგან განცალკევებულია და შესაძლებელია ლოკალიზებული იყოს მემბრანის ნებისმიერ ადგილას. მოდულატორის დაკავშირებით მეტაბოტროპულ რეცეპტორთან იწყება G-ცილის აქტივაცია და, შესაბამისად, უჯრედის შიგნით კონკრეტული ბიოქიმიური რეაქციების კასკადი. ამ გზით ადგილი აქვს უჯრედის მდგომარეობის *მოდულირებას*. ცნობილია, რომ ზოგიერთი მედიატორი მოქმედებს როგორც მოდულატორიც, მაგალითად, სეროტონინი და აცეტილქოლინი.

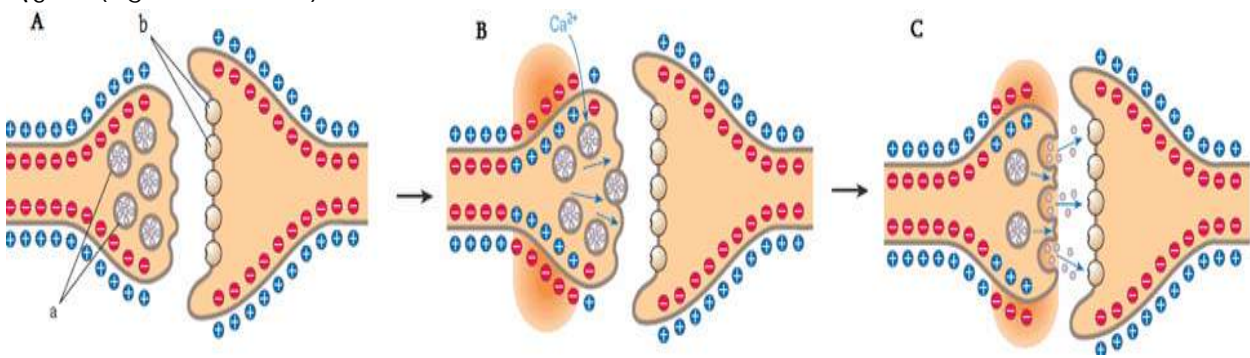


სურათი IV.11. ნეირომედიატორისა და

### ნეირომოდულატორების მოქმედება სამიზნე უჯრედზე

სამიზნე უჯრედზე ნეირომედიატორი მოქმედებს არხულ-იონოტროპულ რეცეპტორებზე ზემოქმედებით, რასაც მოსდევს არხების გახსნა და მემბრანული პოტენციალის ცვლილება; ნეირომოდულატორის ზემოქმედება ხორციელდება მეტაბოტროპულ რეცეპტორებზე ზემოქმედებით, რაც იწვევს უჯრედული მეტაბოლიზმის ცვლილებას და ხანგრძლივ უჯრედულ პასუხს

ნეიროტრანსმიტერების უმრავლესობა სინთეზდება ნეირონებში. სინთეზის შემდგომ ისინი ტრანსპორტირდება სინაფსურ ვეზიკულებში, სადაც აკუმულირდება  $H^+ATP$ -აზას მიერ ATP-ის ჰიდროლიზის შედეგად გამოთავისუფლებული ენერგიის ხარჯზე ვეზიკულებში, რომლებიც განთავსებულია ნერვულ დაბოლოებებში, ნეიროტრანსმიტერების კონცენტრაცია ძალიან მაღალია (100-500 მმოლი) (სურ. IV.12.A). როცა ნერვის გასწვრივ გავრცელებული მოქმედების პოტენციალი მიაღწევს ვეზიკულების განთავსების ზონას, იხსნება პოტენციალ-დამოკიდებული  $Ca^{2+}$ -არხები და  $Ca^{2+}$ -ის იონები იწყებენ ნერვულ უჯრედში შემოსვლას, რაც იწვევს ვეზიკულებიდან სინაფსურ არხში ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლებას (სურ. IV.12. B, C).



**სურათი IV.12. ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლება ვეზიკულიდან და გადმოსვლა სინაფსურ არხში**

*A – მოსვენების მდგომარეობა; a – ნეიროტრანსმიტერიანი ვეზიკულები, b – შესაბამისი რეცეპტორები; B – ნერვულ დაბოლოებაში მოქმედების პოტენციალის მოსვლა და  $Ca^{2+}$ -ის იონების შემოსვლა ტერმინალში; C – ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლება ვეზიკულებიდან სინაფსურ არხში და მისი ურთიერთქმედება პოსტრინაფსური უჯრედის შესაბამის რეცეპტორებთან*

ქიმიური აგებულების მიხედვით ნეიროტრანსმიტერები იყოფა ხუთ კლასად:

1. ბიოლოგიური აქტივობის მქონე ამინომჟავები;
2. ამინები და მათი წარმოებულები;
3. ნეიროპეპტიდები;
4. ნუკლეოტიდები და ნუკლეოზიდები;
5. სტეროიდული წარმოშობის ნაერთები.

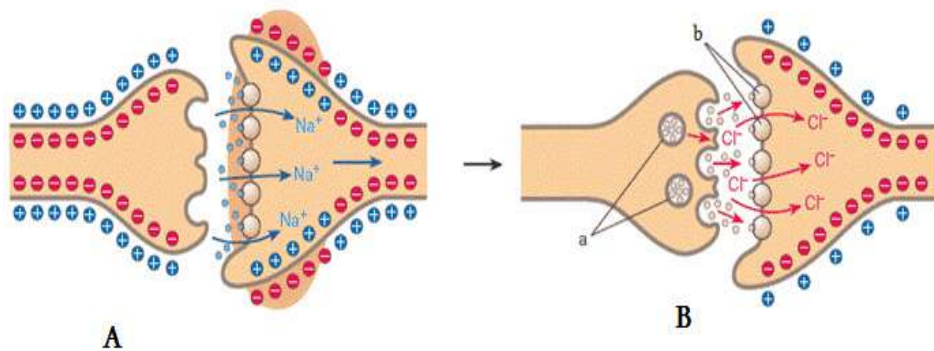
ყველა ნეიროტრანსმიტერი დიფუნდირებს სინაფსურ არხში და უკავშირდება პოსტსინაფსური უჯრედის პლაზმური მემბრანის გარეთა ზედაპირზე არსებულ რეცეპტორებს. ნეიროტრანსმიტერი-რეცეპტორის კომპლექსის წარმოქმნა ცვლის უჯრედის ფუნქციურ მდგომარეობას. ამრიგად, ნეიროტრანსმიტერის ეფექტის წარმოსაქმნელად არ არის საჭირო ამ უკანასკნელის შეღწევა უჯრედში – უჯრედში ხვდება არა ნეიროტრანსმიტერი, არამედ სიგნალი, რომელიც წარმოიქმნება მისი დაკავშირებით რეცეპტორთან. სიგნალის აღქმა, გარდაქმნა, გაძლიერება და გადაცემა უჯრედის შიგნით მიმდინარეობს სიგნალ-ტრანსდუქტორული სისტემების საშუალებით. როგორც უკვე იყო აღნიშნული, ნეირომედიატორების რეცეპტორები, ძირითადად, სწრაფი მოქმედების იონოტროპულ რეცეპტორებია (იონური არხები, მაგალითად  $Na^+$ -ის ან  $Cl^-$ -ის არხები), ხოლო ნეირომოდულატორების ეფექტები რეალიზდება გაცილებით რთული სიგნალ-ტრანსდუქტორული სისტემებით, რომლებიც შეიცავენ საკუთრივ რეცეპტორს, GTP-დამაკავშირებელ G-ცილას, ეფექტორულ ფერმენტს,  $Ca^{2+}$ -ის ან  $K^+$ -ის არხებს და მეორად მესენჯერებს.

სიგნალების რეალიზაციის განსხვავებული მექანიზმები განსაზღვრავს ნეიროტრანსმიტერების მოქმედების ხანგრძლივობასაც: ნეირომედიატორები მოქმედებს მილისეკუნდებში (უჯრედის სწრაფი პასუხი), ხოლო ნეირომოდულატორები – წამებში ან წუთებში. ნეიროტ-

რანსმიტერების ინაქტივირება სინაფსში ყველაზე ხშირად წყდება პრესინაფსური ნეირონებით ან გლიით (ამინომჟავები, მონოამინები) მათი  $Na^+$ -დამოკიდებული უკუშთანთქმით და შემდგომი შესვლით პრესინაფსურ ვეზიკულებში. შესაძლებელია ასევე ნეიროტრანსმიტერების ინაქტივაცია ფერმენტული მეტაბოლიზმით უშუალოდ სინაფსში (მაგ., აცეტილქოლინი იშლება სინაფსურ არხში აცეტილქო-ლინესთერაზათი) ან სინაფსის გარეთ მიმდინარე დიფუზიით (კატექოლამინები).

ამაგზნებელი ამინომჟავები აუცილებელია თავის ტვინის ისეთი ფუნქციების განსახორციელებლად, როგორცაა ტონუსის შენარჩუნება, სიფხიზლე, ფსიქოლოგიური და ფიზიკური აქტივობა, ქცევების რეგულირება, დასნავლა, მეხსიერება და ტკივილის იმპულსების აღქმა. ამაგზნებელ მედიატორებს მიეკუთვნება აცეტილქოლინი, რომელიც აწარმოებს იონოტროპული N-ქოლინორეცეპტორების გააქტივებას  $Na^+$ -ის არხების გახსნით (სურ. IV.13. A). ამ რეცეპტორების საშუალებით აცეტილქოლინი მონაწილეობს თავის ტვინის ბაზალური განგლიების ისეთ ფუნქციებში, რომლებიც დაკავშირებულია მოძრაობის აქტივობისა და კუნთის ტონუსის რეგულირებასთან. ამავ დროს, პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში აცეტილქოლინი N-ქოლინორეცეპტორების საშუალებით ასტიმულირებს ვეგეტატიურ განგლიებს და იწვევს ჩონჩხის კუნთების შეკუმშვას.

თავის ტვინის ძირითადი შემაკავებელი ნეირომედიატორია  $\gamma$ -ამინოებობოს მჟავა (გაემ). ის წარმოიქმნება გლუტამატის დეკარბოქსილირებით. გაემ-ის დაკავშირება იონოტროპულ გაემA-რეცეპტორებთან (ეს რეცეპტორი, თავის მხრივ, წარმოადგენს  $Cl^-$ -ის არხს) იწვევს არხების გახსნას და  $Cl^-$ -ის იონის სწრაფ შესვლას პოსტსინაფსურ ნეირონში, მემბრანის პიპერპოლარიზაციას და შეკავების პროცესს (სურ. IV.13. B). ისეთი ფარმაკოლოგიური პრეპარატები, როგორცაა ბარბიტურატები და ბენზოდიაზეპინები იწვევს გაემA-რეცეპტორის აქტივაციას. ამ ნერვების ფარმაკოლოგიური ეფექტები (დამამშვიდებელი, საძილე და ნარკოლოგიური) სწორედ ამ პროცესითაა განპირობებული.



**სურათი IV.13. ნეირომედიატორის ზემოქმედება პოსტსინაფსური უჯრედის რეცეპტორებთან**

- A – ამაგზნებელი ნეირომედიატორით პოსტსინაფსური მემბრანის  $Na^+$ -არხების გახსნა, დეპოლარიზაცია და მოქმედების პოტენციალის გენერაცია;
- B – პოსტსინაფსური ნეირონების  $Cl^-$ -ის არხების გახსნა მაინჰიბირებელი მედიატორით და უჯრედის მემბრანის პიპერპოლარიზაცია.
- a – გამა-ამინოებობოს მჟავას ან გლიცინის ვეზიკულები, b – რეცეპტორები

ნეირომედიატორების ბალანსის ნებისმიერმა დარღვევამ შესაძლებელია გამოიწვიოს თავის ტვინის ნორმალური მუშაობის ცვლილება. ზოგიერთი ფარმაკოლოგიური პრეპარატის ეფექტი ამ ბალანსის აღდგენაა. მაგალითად, ეპილექსიის საწინააღმდეგო წამლები ასტიმულირებს გაემA-რეცეპტორს, რაც იწვევს ამაგზნებელი და შემაკავებელი მედიატორების ბალანსის რეგულირებას. ისეთი დაავადება, როგორცაა ტეტანუსი, რომლის გამომწვევია ტე-



ტანუსის ტოქსინი, თიშავს გაემA-რეცეპტორის მოქმედებას. ამის გამო გამააქტივებელი ნეირომედიატორები ხანგრძლივად მოქმედებს რეცეპტორებზე და იწვევს მომატებულ აგზნებადობას, რასაც მოსდევს კრუნჩხვები. ზურგის ტვინის ძირითადი მაინჰიბირებელი ნეირომედიატორი – ამინომჟავა გლიცინი მოქმედებს ანალოგიური მექანიზმით, ხოლო მის ანტაგონისტს წარმოადგენს ინდოლის ალკალოიდი – *სტრიქნინი* ( $C_{21}H_{22}N_2O_2$ ). ამ უკანასკნელით მონამვლისას, წყდება გლიცინის შემაკავებელი მოქმედება, რის შედეგადაც ამაგზნებელი მედიატორების ეფექტი ძალზე მკვეთრადაა გამოხატული. ყოველივე ამას მოსდევს ხანგრძლივი კრუნჩხვების განვითარება და, საბოლოოდ, სიკვდილი.

ნეირომოდულატორებს განეკუთვნება ზემოაღწერილი ყველა ნეირომედიატორიც, როცა მათი ეფექტები ხორციელდება არა იონოტროპული, არამედ მეტაბოტროპული რეცეპტორების საშუალებით. მაგალითად, აცეტილქოლინი *M-ქოლინორეცეპტორების* საშუალებით რთავს სამი სახის სიგნალ-ტრანსდუქტორულ სისტემას, რომლებიც ამცირებს cAMP-ის რაოდენობას და იწვევს ლიპიდური ბუნების მეორადი მესენჯერების და Ca-ის იონის დაგროვებას. *M-ქოლინორეცეპტორების* საშუალებით აცეტილქოლინი ასტიმულირებს პირობითი რეფლექსების წარმოქმნას მეხსიერების პროცესში. დადგენილია, რომ ალცჰეიმერის დაავადებისას ქოლინერგული ნეირონების ადრეული დაღუპვა მიმდინარეობს მეხსიერების გაუარესების ფონზე. ამავე რეცეპტორების დახმარებით აცეტილქოლინი მონაწილეობს ზურგის ტვინის მოტონეირონებისა და შინაგანი ორგანოების პარასიმპათიკური ნერვების აქტივობის რეალიზაციაში.

გაემ და მისი სინთეზური აგონისტები შესაბამისი გაემ B-რეცეპტორის მონაწილეობით აქვეითებს თავის ტვინის აქტივობას, რაც გამოწვეულია სამი განსხვავებული G-დამოკიდებული სასიგნალო სისტემით. ამ ეფექტის მიზეზია  $Ca^{2+}$ -ისა და cAMP-ის კონცენტრაციის კლება, რაც იწვევს სხვადასხვა ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლების ინჰიბირებას; პარალელურად მიმდინარეობს  $K^+$ -ის არხების გახსნა და იონის გამოსვლა ნეირონიდან, რასაც მოსდევს ნეირონის ჰიპერპოლარიზაცია და შეკავება.

ნეირომოდულატორების რაოდენობა თავის ტვინში საკმაოდ დიდია. მაგალითად, პროგესტერონიდან (ყვითელი სხეულისა და პლაცენტის სტეროიდული ჰორმონი) წარმოიქმნება ტვინის გამააქტივებელი მოდულატორები – *ნეიროსტეროიდები*. ჩვეულებრივი სტეროიდული ჰორმონებისაგან განსხვავებით, ნეიროსტეროიდები ვერ აღწევს ბირთვში და ვერ უკავშირდება ბირთვულ რეცეპტორებს. მათი მოქმედების შედეგია ნეირონის გაემA-რეცეპტორის გააქტივება. ნეიროსტეროიდების რაოდენობის შემცირება მენსტრუალური ციკლის დაწყებამდე ორი კვირით ადრე ე.წ. *ნინა-მენსტრუალური სინდრომის* (მომატებული გალიზინებადობა) განვითარების მიზეზი ხდება, ხოლო მათი დიდი რაოდენობით წარმოქმნა ფეხმძიმობის პერიოდში ხელს უწყობს თავის ტვინის აგზნებადობის შემცირებას.

სასიგნალო სისტემები გავლენას ახდენს ზოგიერთი სხვა მაინჰიბირებელი მოდულატორის მოქმედებაზე, მათ შორის, ნუკლეოზიდური ბუნების ნეიროტრანსმიტერზე – *ადენოზინზე*.  $A_1$ -რეცეპტორების საშუალებით ადენოზინი ამცირებს ნეირონებში  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციას, რაც, თავის მხრივ, აინჰიბირებს სხვადასხვა ნეიროტრანსმიტერების გამოთავისუფლებას, აქვეითებს თავის ტვინის ტონუსს, იწვევს მოთენთილობას და უხალისობას. ყავასა და ჩაიში არსებული კოფეინი ახდენს ადენოზინის რეცეპტორების ბლოკირებას, რაც ხელს უშლის მათი მაინჰიბირებელი მოქმედების რეალიზებას.

სიმპათიკო-ადრენერგული სისტემის ფუნქციონირებისათვის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მონოამინების წარმომადგენლები: *კატექოლამინები* (დოფამინი, ნორადრენალინი, ადრენალინი) და *ინდოლილალკინამინები*. კატექოლამინები სინთეზდება ამინომჟავა თიროზინიდან. სინთეზის მალიმიტირებელი ფერმენტის *თიროზინ-ჰიდროქსილაზას* აქტივობა მატულობს cAMP-პროტეინკინაზული სისტემის მოქმედებით. კატექოლამინების წარმომადგენელი დოფამინი თავისუფლდება, ძირითადად, თავის ტვინის ბაზალური ბირთვების სინაფ-

სებში, ნორადრენალინი – სამპათიკური ნერვების დაბოლოებებსა და ტვინის ღეროში, ხოლო ადრენალინი სეკრეტირდება თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრიდან. დოფამინი შემაკავებელი მოდულატორია, რომელიც ხსნის ამაგზნებელი მედიატორის – აცეტილქოლინის ეფექტებს.

ასაკოვან ადამიანებში გავრცელებული დაავადება – *პარკინსონიზმი* გამომწვეულია დოფამინის მასინთეზებელი ნეირონების დაღუპვით, რაც, თავის მხრივ, ხელს უწყობს აცეტილქოლინის აქტივობის ჭარბ გამოვლენას. პარკინსონიზმის სამკურნალოდ შემუშავებული სპეციალური პრეპარატები აძლიერებს დოფამინის სინთეზს ან წარმოადგენს დოფამინური რეცეპტორების აგონისტებს. მრავალი ნარკოტიკული ნივთიერება აინჰიბირებს ნეირონებით დოფამინის უკუშთანქმას, რაც იწვევს სინაფსში მისი ჭარბი რაოდენობით დაგროვებას.

დოფამინის რაოდენობრივი ცვლილების მიზეზი ხდება კიდევ ერთი ნევროლოგიური დაავადება – *შიზოფრენია*. მის გამომწვევ მიზეზად მიჩნეულია რეცეპტორებზე დოფამინის ზემოქმედების ზრდა, რაზეც მიუთითებს დაავადების სამკურნალოდ გამოყენებული პრეპარატების – *ნეიროლეპტიკების* მიერ დოფამინური რეცეპტორების ბლოკირება.

ნივთიერება ნეიროტრანსმიტერებს რომ მივაკუთვნოთ, ამისათვის ის გარკვეულ კრიტერიუმებს უნდა აკმაყოფილებდეს:

1. ნაერთი უნდა არსებობდეს შესაბამის ნეირონში და ნერვულ დაბოლოებაში;
2. ნეირონი უნდა შეიცავდეს ამ ნაერთის სინთეზისათვის აუცილებელ ფერმენტებს და უნდა არსებობდეს მისი გამოთავისუფლების მექანიზმი;
3. ნეირონის სტიმულირებისას უნდა ხდებოდეს ამ ნივთიერების სეკრეცია;
4. უნდა არსებობდეს ამ ნაერთის ინაქტივაციის მექანიზმი;
5. უნდა არსებობდეს ამ ნაერთისათვის სპეციფიკური რეცეპტორები როგორც პრესინაფსზე, ასევე პოსტინაფსზე.

ნეიროტრანსმიტერის მოქმედებაში გამოირჩევა შემდეგი ძირითადი სტადიები:

1. ნეიროტრანსმიტერის სინთეზი;
2. ნეიროტრანსმიტერით ვეზიკულის დატვირთვა;
3. დეპოლარიზაციის დროს ვეზიკულის შერწყმა პრესინაფსურ მემბრანასთან და ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლება;
4. ნეიროტრანსმიტერის დიფუზია პოსტინაფსური მემბრანისაკენ;
5. ნეიროტრანსმიტერების დაკავშირება პოსტინაფსური მემბრანის სპეციფიკურ რეცეპტორებთან და ცვლილებები იონური არხებისა და ფერმენტული სისტემების მუშაობაში;
6. ნეიროტრანსმიტერების ინაქტივაცია.

ნეირომედიატორებისაგან განსხვავებით, ნეირომოდულატორები მოქმედებს არა მარტო პოსტინაფსურ მემბრანაზე, არამედ ნეირონის სხვა ნაწილებზეც, მათ შორის, უჯრედის შიგნითაც. ტერმინი „ნეირომოდულატორი“ გაცილებით ფართო მცნებაა, ვიდრე „ნეირომედიატორი“. ხშირ შემთხვევაში, მედიატორი წარმოადგენს მოდულატორსაც. მაგალითად, სიმპათიკური ნერვული დაბოლოებებიდან გამოთავისუფლებული ნორადრენალინი მოქმედებს, როგორც ნეირომედიატორი  $\alpha 1$ -ადრენორეცეპტორებზე და როგორც ნეირომოდულატორი  $\alpha 2$ -ადრენორეცეპტორებზე.

ნაერთები, რომლებიც ახორციელებს მედიატორულ ფუნქციებს, ერთმანეთისაგან განსხვავდება არა მარტო ქიმიური აგებულებით, არამედ იმითაც, თუ ნერვული უჯრედის რომელ კომპარტმენტში ხდება მათი სინთეზი. კლასიკური დაბალმოლეკულური მედიატორები სინთეზირდება ტერმინალში და შენახვისა და გამოთავისუფლებისათვის იფუთება მცირე ზომის სინაფსურ ვეზიკულებში (50ნმ დიამეტრის). ასეთი ტიპის ნაერთებს მიეკუთვნება აზოტის ჟანგი, რომელიც სინთეზდება ტერმინალში, მაგრამ ვინაიდან შეუძლებელია მისი შეფუთვა ვეზიკულებში, მაშინვე ხდება მისი დიფუნდირება ნერვული დაბოლოებებიდან. პეპტიდური ნეირომედიატორები სინთეზდება ნეირონის ცენტრალურ ნაწილში, იფუთება დიდი ზომის ვეზიკულებში (100-200ნმ დიამეტრი) და ტრანსპორტირდება აქსონალური ტრანსპორ-

ტიტ ნერვული დაბოლოებებისაკენ. აცეტილქოლინი და კატექოლამინები სინთეზდება სისხლში ცირკულირებადი წინამორბედებისაგან. ამინომჟავური მედიატორები და პეპტიდები წარმოიქმნება გლუკოზიდან. როგორც ცნობილია, ნეირონები (უმაღლესი ორგანიზმებისა და ადამიანის სხვა უჯრედებიც) ვერ ახდენს ტრიფტოფანის სინთეზს. ამიტომ, სეროტონინის სინთეზისათვის აუცილებელია ტრიფტოფანის გადავიღებული ტრანსპორტი სისხლიდან ტვინში. ტრიფტოფანი, ისევე როგორც სხვა ნეიტრალური ამინომჟავები (ფენილალანინი, ლეიცინი, მეთიონინი), ტვინში ტრანსპორტირდება ტრანსპორტერის საშუალებით. ამრიგად, ძირითადი ფაქტორი, რომელიც განსაზღვრავს სეროტონინის დონეს არის საკვებში ტრიფტოფანის რაოდენობა. მაგალითად, მოხალისეებს, რომლებიც იკვებებოდნენ ტრიფტოფანით ღარიბი საკვებით, აღენიშნებოდათ აგრესიული ქცევები და ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევა, რაც გამომწვეულია თავის ტვინში სეროტონინის და, შესაბამისად, მელატონინის შემცირებით.

### IV.2.3. სინაფსური გადაცემის ეტაპები

სინაფსური გადაცემის პროცესი იწყება ნერვული იმპულსის მოსვლით ნერვულ დაბოლოებებზე. მემბრანული პოტენციალის შეცვლა პრესინაფსურ მემბრანაზე იწვევს პოტენციალ-დამოკიდებული  $Ca^{2+}$ -არხების გახსნას და კონცენტრაციული გრადიენტით  $Ca$ -იონების სწრაფ შესვლას პრესინაფსურ ტერმინალში.

$Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის გაზრდა წარმოადგენს კასკადური რეაქციების „ტრიგერს“ (ჩამოთვლილი, გამშვები, ინგლ.-დან *Trigger* – სასხლეტი მექანიზმი), რასაც მოსდევს სინაფსური ვეზიკულების გადაადგილება პრესინაფსური მემბრანისაკენ, მათი მემბრანების ურთიერთშერწყმა და, საბოლოოდ, ნეირომედიატორის გადმოსვლა სინაფსურ არხში ეგზოციტოზის გზით. სინაფსურ არხში მოხვედრილი მედიატორი დიფუნდირებს პოსტსინაფსური მემბრანისაკენ და უკავშირდება შესაბამის რეცეპტორს. მედიატორისა და რეცეპტორის ურთიერთდაკავშირებით იცვლება პოსტსინაფსურ მემბრანაზე არსებული არხების მდგომარეობა – მედიატორის ხასიათისაგან დამოკიდებულებით ისინი იხსნება ან იკეტება, რასაც მოსდევს იონების ნაკადის მიმართულების და პოსტსინაფსური ნეირონის მემბრანული პოტენციალის შეცვლა (შემცირება ან გაზრდა).

ყველა ქიმიურ სინაფსურ ნეირომედიატორების მოლეკულების გამოყოფა მიმდინარეობს კვანტების სახით. თეორიის თანახმად, რომელიც დამტკიცებული იყო ბ. კატცის მიერ, ნეირომედიატორების გამოთავისუფლების პროცესი არის ელემენტარული რეაქციების ჯამი, სადაც ცალკეული რეაქცია წარმოადგენს ნეირომედიატორის ერთი კვანტის გამოთავისუფლებას. როცა პრესინაფსური მემბრანის პოტენციალი მოსვენების პოტენციალის ტოლია, ანუ, როცა პრესინაფსურ დაბოლოებებთან არ მიდის ნერვული იმპულსი, ნეირომედიატორის კვანტები მაინც თავისუფლდება, მაგრამ სპონტანურად და დაბალი სიჩქარით. პოსტსინაფსური მემბრანის პასუხი ასეთ ცალკეულ კვანტებზე *მინიატურული პოსტსინაფსური პოტენციალის* წარმოქმნაა, რომელსაც ნერვ-კუნთოვანი სინაფსის შემთხვევაში *დაბოლოების მინიატურული პოტენციალი* ეწოდება. პრესინაფსური მემბრანის დეპოლარიზაციას მოსდევს კვანტების დიდი რაოდენობის სინქრონული გამოთავისუფლება, პოსტსინაფსურ მემბრანაზე ე.წ. *დაბოლოების პოტენციალის წარმოქმნა* და პოსტსინაფსურ უჯრედში მოქმედების პოტენციალის გენერაცია. პრესინაფსური დაბოლოებებიდან კვანტების გამოთავისუფლების ალბათობა დაკავშირებულია პოტენციალ-დამოკიდებული  $Ca^{2+}$ -არხების გახსნაზე და  $Ca^{2+}$ -ის შესვლაზე პრესინაფსურ დაბოლოებებში.

ნერვული სისტემის მუშობა დამყარებულია ნერვული უჯრედების ურთიერთქმედებაზე, რომლის ძირითადი ფუნქციაა ინფორმაციის მიღება, შენახვა, გადაამუშავება და გადაცემა. ნერვულ სისტემაში ინფორმაციის ნაკადი წარმოდგენილია სპეციფიკური ელექტრული სიგ-

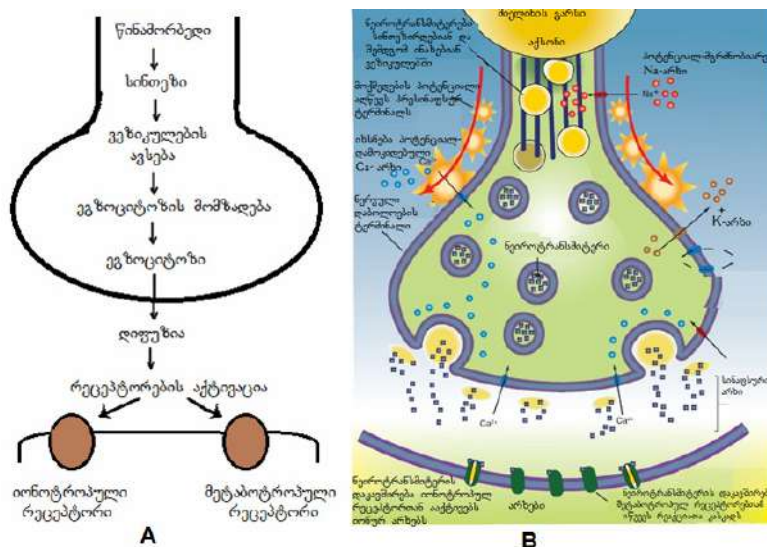
ნალებით, ხოლო ინფორმაციის გადაცემა ნეირონიდან ნეირონზე ან სხვა მომუშავე უჯრედზე მიმდინარეობს სინაფსების საშუალებით.

ქიმიური სინაფსის აგებულება და მოქმედება წარმოდგენილია სურათზე IV.14. ნეირომედიატორის წინამორბედი ნეირონში ან მის დაბოლოებაში ხვდება სისხლიდან ან ზურგის ტვინის სითხიდან, ნეირომედიატორად ჩამოყალიბებისათვის განიცდის ბიოქიმიურ გარდაქმნას სპეციალური ფერმენტებით და ტრანსპორტირდება სინაფსურ ვეზიკულებში აქტიური ტრანსპორტის საშუალებით.

ნეირომედიატორის გამოთავისუფლების ჩამრთველ მექანიზმს წარმოადგენს პრესინაფსურ დაბოლოებაზე მოქმედების პოტენციალის არსებობა, რასაც მოსდევს ციტოპლაზმაში კალციუმის იონების შესვლა, მათი დაკავშირება ეგზოციტოზის პროცესში მონაწილე ცილებთან და პრესინაფსური და ვეზიკულის მემბრანების ურთიერთშერწყმა. ნეირომედიატორები ვეზიკულებიდან გამოთავისუფლების (ეგზოციტოზის) შედეგად ხვდება სინაფსურ ნაპრალში, დიფუნდირებს პოსტსინაფსური მემბრანისაკენ და ურთიერთქმედებს პოსტსინაფსურ მემბრანაზე არსებულ რეცეპტორებთან (სურ. IV.15.B).

სხვადასხვა მედიატორებისათვის სხვადასხვა ტიპის რეცეპტორები არსებობს, რომლებიც მთელი რიგი თვისებებით განსხვავდება ერთმანეთისაგან. როგორც ზემოთ იყო განხილული, ნეირომედიატორების რეცეპტორები ორი ტიპისაა – იონოტროპული და მეტაბოტროპული. იონოტროპული რეცეპტორების შემთხვევაში მედიატორ-რეცეპტორული კომპლექსის წარმოქმნის შედეგია იონური არხების გახსნა და პოსტსინაფსური მემბრანის განვლადობის ცვლა  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ - და  $Cl^-$ -ის იონებისათვის, რასაც მოსდევს ლოკალური ჰიპერპოლარიზაცია და დეპოლარიზაცია, ხოლო მეტაბოტროპული რეცეპტორების შემთხვევაში მედიატორ-რეცეპტორული კომპლექსის წარმოქმნის შედეგია მეტაბოლური პროცესების ცვლილება უჯრედში და მესენჯერების დახმარებით.

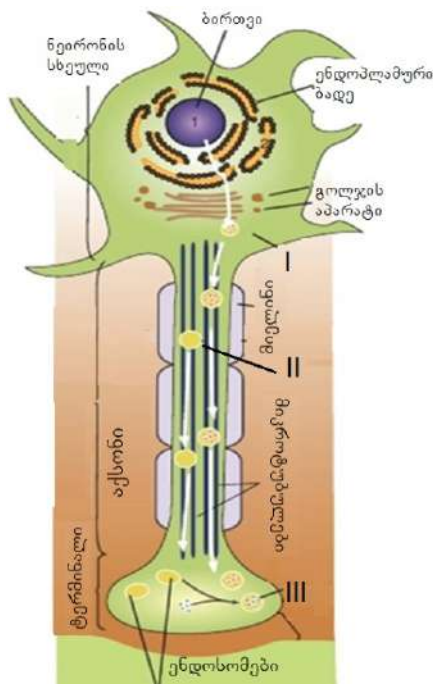
რეცეპტორები გვხვდება ასევე პრესინაფსურ მემბრანაზეც. პრესინაფსური მემბრანის რეცეპტორები ნეიროტრანსმიტერებთან ურთიერთქმედებით არეგულირებს ეგზოციტოზის პროცესს. დასკვნით ეტაპზე ნეიროტრანსმიტერების მოლეკულები პრესინაფსურ ნაპრალში იშლება სპეციალური ფერმენტებით ან ხდება მათი უკუშთანთქმა აქტიური ტრანსპორტით მიმდინარე ენდოციტოზით პრესინაფსური მემბრანით ან ნეიროგლიური უჯრედებით. რესინთეზის შემდეგ ნეირომედიატორს კვლავ შეუძლია მონაწილეობა მიიღოს სინაფსურ გადაცემაში.



**სურათი IV.14. ქიმიური სინაფსის მოქმედების მექანიზმი**  
*A – ნეირომედიატორის ეგზოციტოზისათვის მომზადების ეტაპები;*  
*B – ქიმიური სინაფსის მოქმედების მექანიზმი*

ნებისმიერი ნეირომედიატორი პრესინაფსური ნეირონის დაბოლოებაში შეფუთულია ვეზიკულების შემადგენლობაში. ნერვულ დაბოლოებებში, ძირითადად, გვხვდება ორი ტიპის სეკრეტორული ვეზიკულები – *წვრილი სინაფსური ვეზიკულები* დიამეტრით 50 ნმ-მდე, რომლებიც შეიცავენ კლასიკურ ნეირომედიატორებს და მსხვილი ვეზიკულები (100ნმ-მდე), რომლებიც ამოვსებულია პეპტიდური ბუნების ნეირომედიატორებით. სინაფსური ვეზიკულები წარმოიქმნება ნეირონის სხეულის ენდოპლაზმური ბადისა და გოლჯის აპარატის ცისტერნებში (სურ. IV.13).

სინაფსურ ვეზიკულებში ტრანსმიტერის მაღალი კონცენტრაცია (დაახლოებით 100 მმოლი/ლ) მიიღწევა ვეზიკულის მემბრანაში არსებული აქტიური სატრანსპორტო სისტემებით. ვეზიკულის მემბრანის პროტონული ტუმბოებით წარმოქმნილი ელექტროქიმიური გრადიენტი უზრუნველყოფს ტრანსმიტერის აქტიურ ტრანსპორტს ციტოპლაზმიდან. მედიატორთან ერთად ვეზიკულაში გვხვდება ასევე ATP, იონები და ფერმენტები.



**სურათი IV.15. ნეიროტრანსმიტერის სინთეზი და ვეზიკულების წარმოქმნა**

- A – ნეიროტრანსმიტერების ბიოსინთეზი. I. ვეზიკულები, პეპტიდური ტრანსმიტერები და ფერმენტები სინთეზდება ნეირონის სხეულში და თავისუფლდება გოლჯის აპარატიდან;*
- II. ვეზიკულები გადაადგილდება აქსონში სწრაფი აქსონალური ტრანსპორტით. პეპტიდური ნეიროტრანსმიტერები უკვე ვეზიკულებშია მოქცეული;*
- III. არაპეპტიდური ნეიროტრანსმიტერების სინთეზი მიმდინარეობს უშუალოდ ნერვულ დაბოლოებებში და აქვე ხდება მათი ტრანსპორტირება ვეზიკულაში. B – ეგზოციტოზის პროცესი*

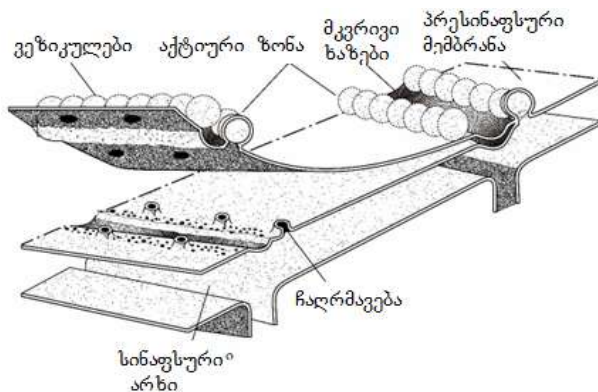
ნეიროპეპტიდების სინთეზი მიმდინარეობს ისევე, როგორც ჩვეულებრივი პეპტიდების, ანუ პროცესი ხორციელდება რიბოსომებზე მათი შემდგომი ტრანსპორტირებით ენდოპლაზმურ ბადეზე. გოლჯის აპარატის ცისტერნებში ხდება სინთეზირებული პროტეინების პროტეოლიზური დაშლა ფრაგმენტებად და აქტიური პეპტიდების წარმოქმნა, რომლებიც ერთვება ვეზიკულაში. ამ პროცესის შედეგად წარმოქმნილი სხვადასხვა პეპტიდები შესაძლებელია სხვადასხვა ვეზიკულაში მოხვდეს. ნეირონებში სხვადასხვა მედიატორის სინთეზი მიმდინარეობს ერთმანეთის პარალელურად და, შესაბამისად, ნეირონულ დაბოლოებებში სხვადასხვა მედიატორი ხვდება.

#### IV.2.4. ნეირომედიატორების გამოთავისუფლების მექანიზმი

ნეიროტრანსმიტერების გამოთავისუფლება ორი გზით არის შესაძლებელი: *კვანტებით* და *არაკვანტურად*. დადგენილია, რომ არაკვანტური გზით ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლება შედარებით იშვიათად ხდება. ისინი უმეტესად კვანტების, ანუ პორციების სახით გამოთავისუფლდება. ამ დროს ადგილი აქვს სინაფსური ვეზიკულების ეგზოციტოზს.

არსებობს სინაფსურ არხში მედიატორის კვანტებით გამოთავისუფლების ორი მექანიზმი. პირველი მექანიზმი წარმოადგენს კლასიკურ ეგზოციტოზს, რომლის დროსაც ადგილი აქვს ვეზიკულის შიგთავსის (მედიატორი, ATPP, იონები, ასოცირებული ცილები, ფერმენტები და სხვ.) სრულ გამოთავისუფლებას, რომელიც მიმდინარეობს ვეზიკულის მემბრანის „ჩაშენებით“ პოსტსინაფსურ მემბრანაში. ამ შემთხვევაში, სინაფსურ არხში ხვდება ვეზიკულის შიგთავსის სრული შემადგენლობა.

მეორე მექანიზმია მედიატორის ეგზოციტოზი სრული შერწყმის გარეშე (*ე.წ. „kiss and run“-ის მექანიზმი*). პროცესისათვის დამახასიათებელია პრესინაფსურ მემბრანაში დროებითი ფორის (არხის) ფორმირება, რომელიც აკავშირებს ვეზიკულის შიგთავსს სინაფსურ არხთან. ამ პირობებში, ვეზიკულიდან მედიატორი სინაფსურ არხში დიფუნდირებას იწყებს იმ შემთხვევაში, თუ ფორა გახსნილია. ვეზიკულა პრესინაფსურ მემბრანასთან ყოველი კონტაქტის დროს კარგავს თავისი შიგთავსის მხოლოდ გარკვეულ ნაწილს და მას შეუძლია მრავალჯერადად მიიღოს მონაწილეობა ამ პროცესში. ვეზიკულის ფორისთვის დამახასიათებელია სელექტიურობა, რის გამოც შიგთავსის ინგრედიენტების გარკვეული ნაწილი სინაფსურ ნაპრალებში ვერ გადმოდის.

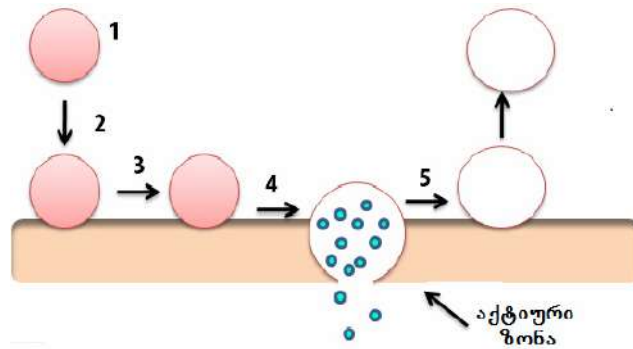


სურათი IV.16. სინაფსის აქტიური ზონა

ცენტრალურ და ნერვ-კუნთოვან სინაფსში ეგზოციტოზი ხორციელდება სპეციალიზირებულ პრესინაფსურ სტრუქტურაში – *აქტიურ ზონაში*, სადაც თავმოყრილია იონური არხები, ვეზიკულები, ეგზოციტოზის პროცესში მონაწილე სპეციალური ცილები და ციტოჩონჩხის ელემენტები. სხვადასხვა სინაფსში აქტიური ზონის ორგანიზაციის ძირითადი ელემენტები ერთნაირია (სურ. IV.16).

ითვლება, რომ აქტიურ ზონაში სინაფსური ვეზიკულების მონაწილეობით ხორციელდება 5 ძირითადი პროცესი: 1. ვეზიკულების ტრანსპორტი (მობილიზაცია) პრესინაფსური მემბრანის აქტიური ზონის სიახლოვეს, რომელიც ხორციელდება ციტოჩონჩხის ელემენტებითა და სპეციალური ცილებით; 2. შეკავშირება სინაფსის აქტიურ ზონასთან, ანუ *ე.წ. დოკირება*; 3. ვეზიკულების მომზადება ეგზოციტოზისათვის (პრაიმინგი), რაც გულისხმობს პროცესში მონაწილე ცილოვანი კომპლექსის ტრანსფორმაციას. ამ დროს ვეზიკულა მზადაა მედიატორებისაგან დასაცვლელად და ელოდება მხოლოდ ტრემინალში  $Ca^{2+}$ -ის იონების შემოსვლას; 4. ვეზიკულის მემბრანის შერწყმა პლაზმურ მემბრანასთან (ეგზოციტოზი) და მედიატორის გადმოსვლა სინაფსურ ნაპრალებში. ამ პროცესის განხორციელებისათვის აუცილებელია პო-

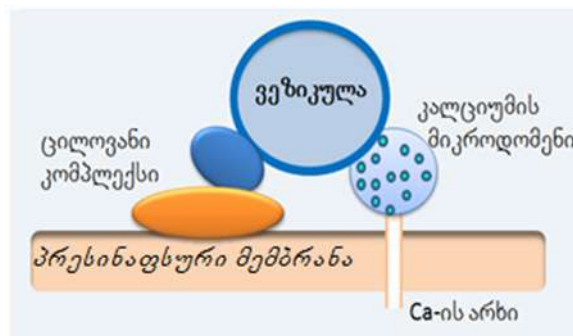
ტენციალ-დამოკიდებული  $\text{Ca}^{2+}$ -არხების გახსნა და  $\text{Ca}^{2+}$ -ის იონების კონცენტრაციის გაზრდა ვეზიკულის მიდამოებში; 5. ვეზიკულების რეციკლიზაცია ენდოციტოზის საშუალებით და მისი შემდგომი დატვირთვა მედიატორით (სურ. IV.17).



**სურათი IV.17. სინაფსური ვეზიკულების ფუნქციონირების 5 ძირითადი ეტაპი**

1. ვეზიკულების ტრანსპორტი აქტიური ზონის სიახლოვეს; 2. ვეზიკულების დოკირება აქტიურ ზონასთან;
3. ვეზიკულების მომზადება (პრაიმინგი) ეგ ზოციტოზისათვის; 4. ეგ ზოციტოზი – ვეზიკულის მემბრანის შერწყმა პლაზმურ მემბრანასთან; 5. ვეზიკულების რეციკლიზაცია ენდოციტოზის საშუალებით.

ნეირომედიატორების სეკრეციის ძირითადი სტრუქტურული ელემენტია ე.წ. *სეკრეტოსომა*, რომელიც გულისხმობს აქტიურ ზონაში არსებულ სინაფსურ ვეზიკულას,  $\text{Ca}^{2+}$ -არხს და ეგზო- და ენდოციტოზისათვის აუცილებელ ცილებს (სურ. IV.18).

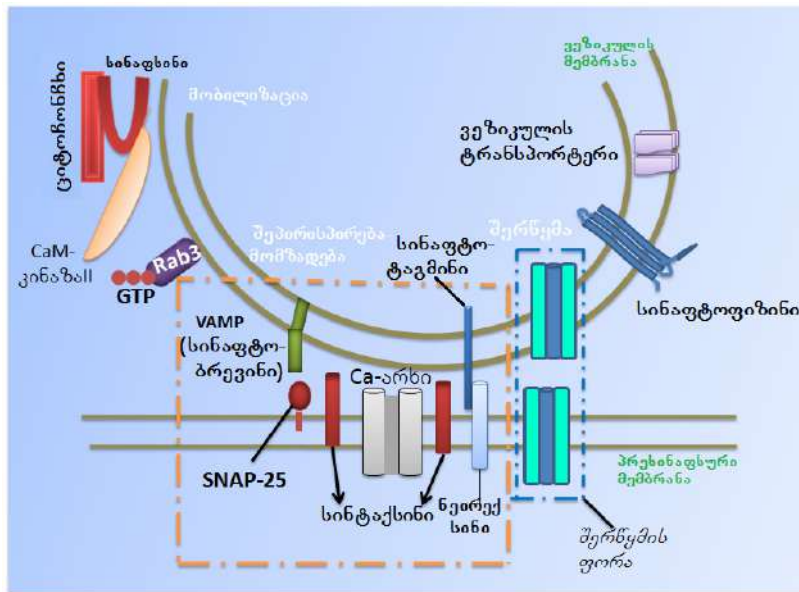


**სურათი IV.18. სეკრეტოსომა**

სეკრეტოსომების რაოდენობა დამოკიდებულია აქტიური ზონის ზომაზე და მისი რაოდენობა რამდენიმე ათეულს შეადგენს. თითოეულ სეკრეტოსომას შეუძლია ეგზოციტოზის განხორციელება. მოქმედების პოტენციალის ნეირონზე მოსვლის შედეგად, პოტენციალი აღწევს ნერვულ დაბოლოებებს, რაც იწვევს პრესინაფსური ზონის დეპოლარიზაციას. დეპოლარიზაცია გამოწვეულია არა მარტო  $\text{Na}^+$ -ის შესვლით უჯრედში, არამედ აქსონის დაბოლოებაზე არსებული პოტენციალ-მგრძობიარე  $\text{Ca}^{2+}$ - არხების გახსნით, რის შედეგადაც  $\text{Ca}^{2+}$ -ის იონები იწყებს შესვლას სინაფსურ დაბოლოებაში – სინაფსურ ტერმინალში. მოსვენებულ მდგომარეობაში არსებული  $\text{Ca}^{2+}$ -ის კონცენტრაცია, რომელიც ძალიან დაბალია (დაახლოებით  $10^{-7}$  M), არხების გახსნის შედეგად მკვეთრად მატულობს. ამავდროულად, დამატებით  $\text{Ca}^{2+}$ -იონები იწყებს გადმოსვლას ენდოპლაზმური ბადის  $\text{Ca}^{2+}$ -დეპოებიდანაც. საჭიროა გარკვეული დრო (დაახლოებით 0.2 მილისეკუნდი) იმისათვის, რათა ციტოპლაზმაში  $\text{Ca}^{2+}$ -იონის კონცენტრაციამ მიაღწიოს იმ სიდიდეს, რომელიც აუცილებელია პრესინაფსური ზონის დეპოლარიზაციისათვის.

## IV.2.5. მედიატორების ეგზო- და ენდოციტოზში მონაწილე ცილები

ვეზიკულების ეგზო- და ენდოციტოზში მონაწილე ძირითადი ცილები ყველა ორგანიზმში პრაქტიკულად ერთნაირია (სურ. IV.19). ამ ცილების მნიშვნელობასა და როლზე მეტყველებს ის ფაქტი, რომ სწორედ ისინი წარმოადგენს ზოგიერთი ტოქსიკური ნაერთის სამიზნეს. ასეთებია, მაგალითად, ბოტულიზმისა და ტეტანუსის ტოქსინები.



სურათი IV.19. ვეზიკულების ეგზოციტოზში მონაწილე ცილების ლოკალიზაცია პრესინაფსურ და ვეზიკულურ მემბრანებზე

სინაფსური ვეზიკულების ფუნქციონირებაში მონაწილე ძირითადი ცილებია:

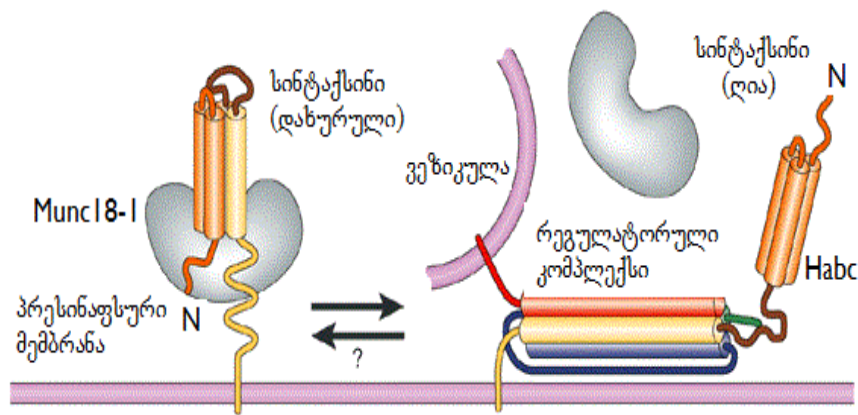
1. **სინაფსოტაგმინი** (65კდ) – ტეტრამერი, ვეზიკულასთან ასოცირებული ცილა. იგი ძირითად  $Ca^{2+}$ -სენსორად ითვლება; სინაფსურ ტერმინალში  $Ca$ -ის იონის მატებისას სინაფსოტაგმინი იცვლის სტრუქტურას, ურთიერთქმედებს პრესინაფსურ მემბრანასთან, რისაც მოსდევს ვეზიკულის დაფიქსირება პრესინაფსურ მემბრანასთან; მონაწილეობს ნეირომედიატორების სეკრეციის პროცესში;

2. **სინაფსობრევეინი** (vesicle associated membrane protein, VAMP) – (18კდ), მცირე ზომის ტრანსმემბრანული ცილა, რომელიც ასოცირებულია ვეზიკულურ მემბრანასთან; სინტაქსინთან და SNAP-25-თან (Synaptosomal-associated protein 25) ერთად მონაწილეობს SNARE-კომპლექსის (SNAP-Receptor-კომპლექსის) ფორმირებაში. SNARE-კომპლექსი წარმოდგენილია ოთხი ცილოვანი სპირალით. აქედან ერთი სპირალი სწორედ სინაფსობრევეინია;

3. **სინაფსინი** – ვეზიკულური ფოსფოპროტეინი (87კდ), მონაწილეობს ვეზიკულების მობილიზაციაში, აკავშირებს ერთმანეთთან ციტოქონჩხის ელემენტებსა და ვეზიკულებს; დეფოსფორილირებული ფორმით სინაფსინი დაკავშირებულია ვეზიკულასთან და იწვევს აქტინის პოლიმერიზაციას, ხოლო ფოსფორილირებული სინაფსინი, პირიქით, აქტინის განცალკევებას ვეზიკულისაგან. დეფოსფორილირებული სინაფსინი აკავებს ვეზიკულას, ხოლო ფოსფორილირებული, პირიქით, წარმოადგენს მედიატორის გამოთავისუფლების ერთ-ერთ სტიმულს;

4. **სინტაქსინი** – (35კდ) პრესინაფსური ტრანსმემბრანული ცილა. მისი მოლეკულა 3 დომენისაგან შედგება: რეგულატორული *N*-დომენი (*Habc*); კომპლექსის წარმომქმნელი *SNARE*-დომენი და ტრანსმემბრანული *C*-ბოლო დომენი (სურ. IV.20).





სურათი IV.20. სინტაქსინი და მისი მოქმედების მექანიზმი  
(J. Rizo & Th. Südhof, 2002-ის მიხედვით)

რეგულატორული დომენი წარმოდგენილია სამი  $\alpha$ -სპირალით. „დახურულ“ კონფორმაციაში რეგულატორული დომენი ხურავს *SNARE-domens*, რითაც ბლოკავს მის ურთიერთქმედებას SNARE-კომპლექსის სხვა ცილებთან. სინტაქსინის ასეთი მოქმედება გამონვეულია ამ პროცესში მონაწილე სხვა ცილებით, მაგალითად *Munc18*-ით (mammalian uncoordinated-18). „ლია“ კონფორმაციაში სინტაქსინი მონაწილეობს SNARE-კომპლექსის შექმნაში. მისი დაკავშირება სინაფტოტაგმინთან კალციუმ-დამოკიდებული პროცესია;

5. *Rab3* – (20-25კდ) GTP-დამაკავშირებელი, დაბალმოლეკულური ცილა, არეგულირებს მექანიზმს, რომელიც ზღუდავს აქტიურ ზონაში მედიატორის გამოთავისუფლებას ერთ კვანტად. GDP-დაკავშირებული ფორმით იგი არააქტიურია, გააქტიურება ხდება GTP-თან დაკავშირებისას;

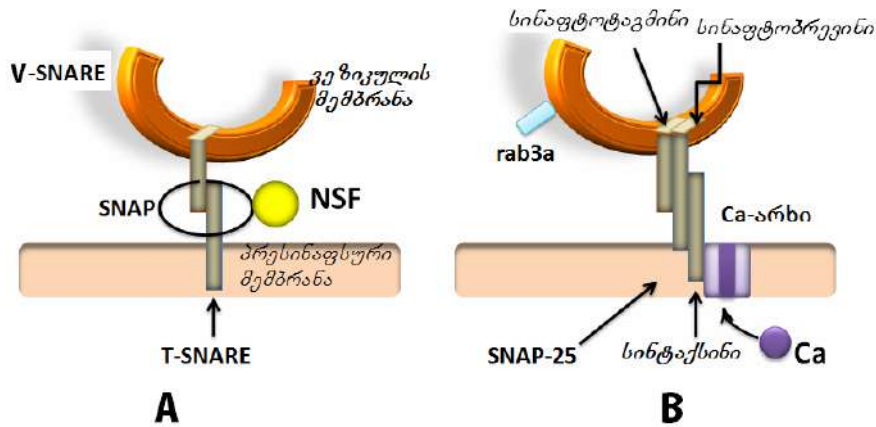
6. *NSF* – *N-ეთილ-მალეიმიდ-მგრძნობიარე ფაქტორი* – ოთხ სუბერთეულიანი ციტოზოლური ცილა (76კდ), აქვს ATP-აზური აქტივობა და უზრუნველყოფს ენერგიით სხვადასხვა უჯრედშიდა პროცესს, რომელთა დროსაც ხდება მემბრანების შერწყმა და ეგზო- და ენდო-ციტოზი;

7. *SNAP-25* – სინაფტოსომ-ასოცირებული პრესინაფსური მემბრანის ცილა. სინაფტობრევიტან და სინტაქსინთან ერთად ქმნის ეგზოციტოზისათვის აუცილებელ SNARE-კომპლექსს.

დადგენილია, რომ უჯრედშიდა ტრანსპორტის პროცესი უნივერსალურია როგორც ეუკარიოტული, ასევე პროკარიოტული ორგანიზმებისათვის, მათ შორის ადამიანისათვისაც. ამ პროცესის ასახსნელად მონოდეზილი იქნა ე.წ. *SNARE-ჰიპოთეზა*. ჰიპოთეზის არსი მდგომარეობს იმაში, რომ ეგზოციტოზის განსახორციელებლად ვეზიკულური და პრესინაფსური მემბრანის ცილებისგან იქმნება ცილოვანი კომპლექსები: v-SNARE – ვეზიკულური SNARE-რეცეპტორი; t-SNARE – პრესინაფსური მემბრანული რეცეპტორი, რომელიც, თავის მხრივ, წარმოადგენს v-SNARE-ის სამიზნეს. ამ პროცესში ჩართულია ასევე ციტოზოლური ცილა NSF და SNAP (NSF-ის ადაპტორული ცილა). ვეზიკულების შეკავშირება (დოკირება) პრესინაფსურ მემბრანასთან ხორციელდება v-SNARE-ისა და t-SNARE-ის ურთიერთკომპლემენტარობის ხარჯზე, რომლებიც ურთიერთქმედებენ ერთმანეთთან „ანტიგენ-ანტისხეულის“ პრინციპით. კონტაქტის შემდეგ ხდება ერთიანი SNARE-კომპლექსის წარმოქმნა. SNARE-კომპლექსი და მასთან ასოცირებული  $Ca^{2+}$ -არხი წარმოადგენს ღერძს, რომელიც ციტოზოლური SNAP-ცილის რეცეპტორია, ხოლო ეს უკანასკნელი, თავის მხრივ, იერთებს ასევე ციტოზოლურ NSF-ს. NSF-ის მიერ ATP-ის ჰიდროლიზი იწვევს კომპლექსის რეორგანიზაციას, რასაც

მოსდევს ვეზიკულის პრაიმინგი და შემდგომ, მისი შერწყმა პრესინაფსურ მემბრანასთან (სურ. III.21).

მედიატორების ეგზოციტოზის პროცესში ჩართულია ცოტიჩონჩხის ცილებიც, რომლებთანაც სინაფსური ვეზიკულები დაფიქსირებულია ცილა *სინაფსინის* დახმარებით. სინაფსინი, რომელიც ლოკალიზებულია ვეზიკულის მემბრანაზე ციტოპლაზმის მხრიდან, უკავშირდება *სპექტრინს*, ხოლო ეს უკანასკნელი F-აქტინს. ამ ურთიერთობის პროცესში მონაწილეობს ასევე ვეზიკულური ცილა *სინაფტოზორეინი* და პრესინაფსური მემბრანის ცილა *სინტაქსინი*.

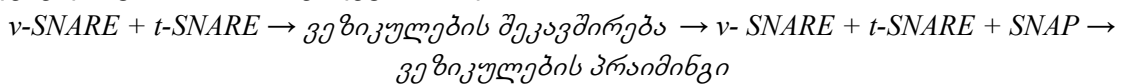


სურათი IV.21. SNARE-ჰიპოთეზა და ეგზოციტოზის ძირითადი ცილები

A – ჰიპოთეზის ძირითადი პრინციპი, B – ეგზოციტოზის ცილების მონაწილეობა პროცესში

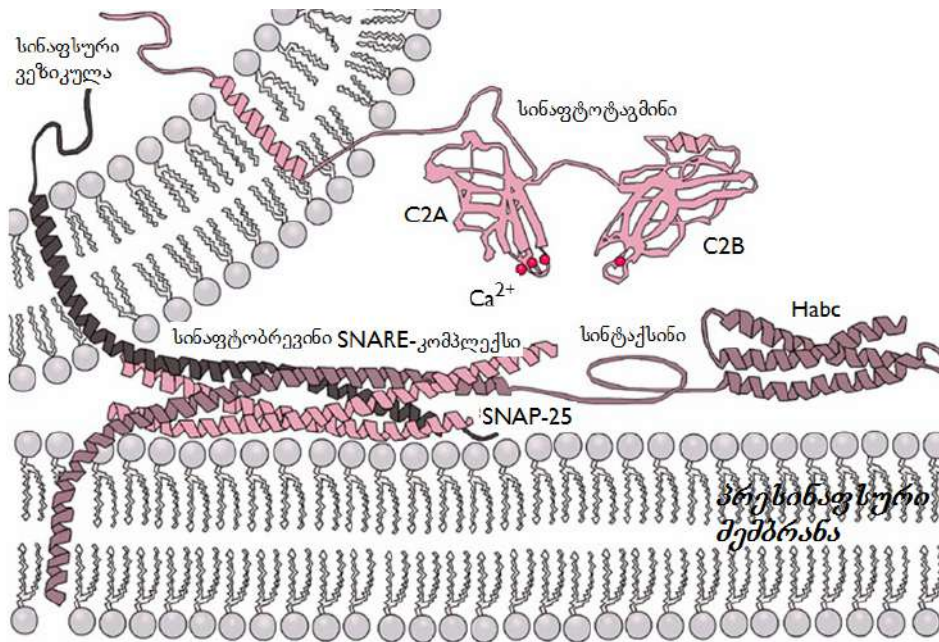
მოქმედების პოტენციალის მოსვლის და ტერმინალში  $Ca^{2+}$ -ის საჭირო კონცენტრაციის მიღწევის შემდეგ, იწყება ორი პროცესი: 1.  $Ca^{2+}$ -ის იონი ურთიერთქმედებს პრესინაფსურ მემბრანასთან უკვე დაკავშირებული ვეზიკულის მემბრანის ცილა სინაფტოტაგმინთან (ასეთ პირობებში ვეზიკულა „წევს“ პრესინაფსურ მემბრანაზე), რაც იწვევს ვეზიკულის მემბრანის გახსნას. ამის პარალელურად, ცილა სინაფტოფიზინი უკავშირდება პრესინაფსური მემბრანის უცნობ ცილას, რაც იწვევს ფორის წარმოქმნას. სწორედ ამ ფორით ხდება მედიატორების გადმოღვრა სინაფსურ ნაპრალში – ეგზოციტოზი, რომელიც, თავის მხრივ, რეგულირდება ცილა Rab3A-ით. ერთ ვეზიკულაში თავმოყრილია ნეიროტრანსმიტერის დაახლოებით 6000-8000 მოლეკულა. მედიატორის ეს რაოდენობა შეადგენს ერთ კვანტს. საერთო ჯამში, სინაფსურ ნაპრალში გამოთავისუფლების შემდგომ, ტრანსმიტერის ლოკალური კონცენტრაცია მაღალია და შეადგენს რამდენიმე მილიმოლს. 2. პრესინაფსურ დაბოლოებებში  $Ca^{2+}$ -იონის მაღალი კონცენტრაცია ააქტივებს კალმადულინ-დამოკიდებულ პროტეინკინაზა II-ს (CaM-კინაზა II). პრესინაფსურ დაბოლოებებში ეს ფერმენტი ააქტიურებს *სინაფსინს*, რის შედეგადაც ტრანსმიტერით დატვირთული ვეზიკულები თავისუფლდება ციტოჩონჩხისგან და გადაადგილდება პრესინაფსურ მემბრანაში ახალი ციკლის განსახორციელებლად.

ამრიგად, NSF-ის მონაწილეობით მიმდინარე ATP-ის ჰიდროლიზით ხდება ვეზიკულების პრაიმინგი, ხოლო კალციუმის იონების შესვლა წარმოადგენს კომპლექსის დესტაბილიზაციის გამომწვევ ფაქტორს, რასაც, თავის მხრივ, მოსდევს ეგზოციტოზის პროცესი. ზოგადად, მოვლენების თანამიმდევრობა აქტიურ ზონასთან ვეზიკულის მოსვლიდან პრაიმინგამდე შესაძლებელია გამოისახოს შემდეგნაირად:



ვეზიკულისა და პრესინაფსური მემბრანების ურთიერთშეწყობის გადამწვეტ მომენტად ითვლება ამ მემბრანებზე არსებული ე.წ. „ნაწნავები“, რომელიც ოთხი  $\alpha$ -სპირალით არის

წარმოდგენილი (ე.წ. *ელვა-ჩამკეტი*) (სურ. IV.22). „ნანწავები“ იძლევა ლიპიდური შრეების შერწყმისათვის აუცილებელ ენერგიას. გასათვალისწინებელია ასევე ის მომენტიც, რომ ლიპიდური შრეები წარმოდგენილია დიდი რაოდენობით უარყოფითად დამუხტული ფოსფოლიპიდებით, რომლებიც ერთმანეთს საკმაოდ ძლიერად განიზიდებს.



სურათი IV.22. ვეზიკულური მემბრანისა და პრესინაფსური მემბრანის ცილებით წარმოქმნილი „ელვა-ჩამკეტი“

#### IV.2.6. $Ca^{2+}$ -ის არხების როლი ნეიროტრანსმიტერების ეგზოციტოზში

აღმოჩენილია ექვსი ტიპის პოტენციალ-დამოკიდებული  $Ca^{2+}$ -არხი, რომლებიც ერთმანეთისაგან განსხვავდება მოლეკულური სტრუქტურით, თვისებებით, ფარმაკოლოგიური მგრძობელობით და ლოკალიზაციით. კალციუმის ნეირონული არხები წარმოადგენს სამი სუბერთეულისაგან შემდგარ სტრუქტურას. არხის დაკავშირებით სინტაქსინთან და SNAP-25-თან წარმოიქმნება სტრუქტურა, რომელიც უზრუნველყოფს ვეზიკულების შეკავშირებას აქტიურ ზონასთან და, ასევე, იცავს მათ დაუგეგმავი ეგზოციტოზისაგან. არხი და სეკრეტორული აპარატი მოქმედებს, როგორც ერთიანი სისტემა და ეს ურთიერთქმედება განაპირობებს არხის თვისებებს.

ნერვული დაბოლოებების დეპოლარიზაციის საპასუხოდ იწყება არხების გახსნა, იონების შედინება ტერმინალში, მათი ურთიერთქმედება ცილებთან და მედიატორების ეგზოციტოზისა და გამოთავისუფლების ინიცირება. ეგზოციტოზის განხორციელებისათვის აუცილებელია ვეზიკულის სიახლოვეს კალციუმის იონების მაღალი კონცენტრაციის შექმნა ხანმოკლე პერიოდის განმავლობაში. კალციუმის იონების ხანმოკლე „ღრუბელს“, სადაც მისი კონცენტრაცია 100მკმ/ლ-ია, უწოდებენ  $Ca^{2+}$ -მიკროდომენს. ვეზიკულები ექვემდებარება ეგზოციტოზს მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ  $Ca^{2+}$ -ის სენსორები მიკროდომენის შიგნით იქნება მოქცეული, რისი მიღწევაც შესაძლებელია, თუ  $Ca^{2+}$ -არხები დაკავშირებული იქნება აქტიურ ზონასთან შეკავშირებულ ვეზიკულებთან.  $Ca^{2+}$ -იონების შესვლა ერთმანეთის სიახლოვეს განლაგებული არხების საშუალებით ქმნის უბანს, სადაც იონის კონცენტრაცია მაღალია და

ამ უბანს  $Ca^{2+}$ -მაკროდომენი ენოდება.  $Ca^{2+}$ -მაკროდომენს შეუძლია მოქმედებაში მოიყვანოს მის მეზობლად განლაგებული აქტიური ზონები.

იონის უჯრედშიდა კონცენტრაციის შენარჩუნებაში მონაწილეობას იღებს სხვადასხვა ბუფერული სისტემა, რომელთა მოქმედებით ხდება შემოსული იონის მხოლოდ 0.1-2%-ის დატოვება თავისუფალი სახით. ასევე, ამ პროცესში მონაწილეობს მიტოქონდრიები, ენდოპლაზმური რეტიკულუმი, ვეზიკულები და სხვ. ამ სტრუქტურებს შეუძლია არა მარტო მოახდინოს იონის სწრაფი უტილიზაცია, არამედ ციტოპლაზმაში მისი გამოთავისუფლების ხარჯზე შეინარჩუნოს ლოკალურად იონის მაღალი შემცველობა. ამრიგად, მაკროდომენის არსებობის ხანგრძლივობა უფრო მეტია, ვიდრე იონის უჯრედში შესვლის დროს, რაც უზრუნველყოფს მედიატორის გამოთავისუფლების მაღალ ხარისხს.

#### IV.2.7. აქსონალური ტრანსპორტი

მემბრანული და ციტოპლაზმური კომპონენტები, რომლებიც წარმოიქმნება ნეირონის სხეულისა და დენდრიტების პროქსიმალური ნაწილის მასინთეზირებელ აპარატში, სინაფსამდე მისაღწევად უნდა გადანაწილდეს აქსონის საშუალებით, ანუ ნეირონების აქსონალური მორჩები, გარდა იმისა, რომ პასუხისმგებელია მოქმედების პოტენციალის გადაცემაზე ნეირონის სხეულიდან სინაფსამდე, ასევე წარმოადგენს გზას, რომლითაც ხორციელდება აუცილებლად მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური მასალის ტრანსპორტირება ნეირონის სომასა და სინაფსს შორის. ეს პროცესი აუცილებელია ნერვული უჯრედის ნორმალური ფუნქციონირებისათვის. აქსონით ნეირონის სხეულიდან და დენდრიტების პროქსიმალური ნაწილიდან ტრანსპორტირდება მიტოქონდრიები, სხვადასხვა ვეზიკულები, სასიგნალო მოლეკულები, ზრდის ფაქტორები, ცილოვანი კომპლექსები, ციტოჩონჩხის კომპონენტები და  $Na^+$ - და  $K^+$ -არხებიც კი. ამ ტრანსპორტირების საბოლოო პუნქტებს წარმოადგენს აქსონის გარკვეული უბნები და სინაფსების აქტიური ზონები. თავის მხრივ, სინაფსების არედან ნეირონის სომისაკენ წარმოებს ნეიროტროფული სიგნალების (ანუ ნერვული ქსოვილის რეგულატორული ცილების, როგორცაა მაგ., ნერვების ზრდის ფაქტორი – NGF, ტვინის ნეიროტროფული ფაქტორი – BDNF, გლიური ნეიროტროფული ფაქტორი – GDNF, ნეიროციტოკინები და სხვ.) ტრანსპორტირება. ამ გზით განხორციელებული უკუკავშირით ნერვული ქსოვილი „იღებს შეტყობინებას“ სამიზნის მდგომარეობის შესახებ.

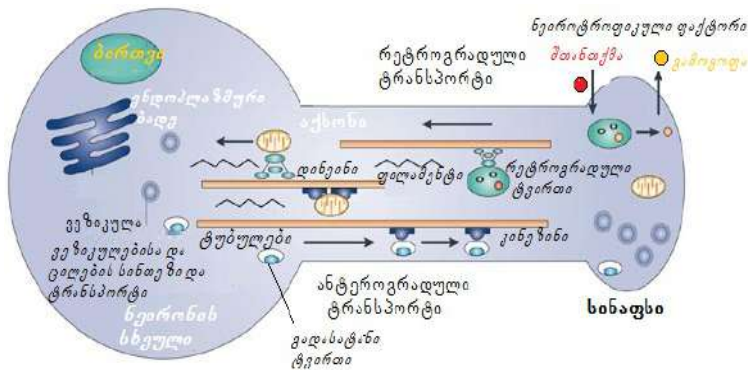
ამავდროულად, აქსონების სიგრძე იმდენად დიდია (ზოგიერთის შესაძლებელია იყოს 1მ ან მეტი), რომ დიფუზიით ნივთიერებათა გადაადგილება ნერვული დაბოლოებებისაკენ ან უკან, პრაქტიკულად შეუძლებელია. ამ პროცესის განხორციელებას აწარმოებს განსაკუთრებული მექანიზმი – *აქსონალური ტრანსპორტი*.

ცნობილია აქსონალური ტრანსპორტირების რამდენიმე ტიპი. უჯრედული ორგანოები და მიტოქონდრიები შედარებით სწრაფად ტრანსპორტირდება ე.წ. *სწრაფი აქსონალური ტრანსპორტით*. ციტოპლაზმაში გახსნილი ნივთიერებები, მაგალითად ცილები, გადაადგილდება *ნელი აქსონალური ტრანსპორტით*. ძუძუმწოვრებში სწრაფი აქსონალური ტრანსპორტის სიჩქარე დაახლოებით 400მმ/24სთ, ხოლო ნელის – 1მმ/24სთ. ამ სიჩქარით ზურგის ტვინის მოტონეირონების სომიდან სინაფსური ვეზიკულების ტრანსპორტირებისათვის ნერვკუნთოვან დაბოლოებებში საჭიროა დაახლოებით 2,5 დღე.

აქსონალური ტრანსპორტირებისათვის აუცილებელია ენერგია და უჯრედშიდა  $Ca^{2+}$ -ის არსებობა. ციტოჩონჩხის ელემენტები, კერძოდ, მიკრომილაკები ქმნის სპეციალურ წარმონაქმნებს, რომელთა გასწვრივ ხდება სხვადასხვა ორგანოების გადაადგილება (სურ. IV.23). ორგანოების დამაგრება მიკრომილაკებზე მიმდინარეობს იმის ანალოგიურად, როგორც

ეს ხდება ჩონჩხის კუნთის მსხვილ და წვრილ ფილამენტებს შორის ურთიერთქმედების დროს; ორგანოიდების მოძრაობის დაწყების სიგნალის მიმცემი  $Ca^{2+}$ -ის იონებია.

აქსონალური ტრანსპორტი ხორციელდება ორი მიმართულებით. ტრანსპორტს ნეირონის სხეულიდან ტერმინალამდე ეწოდება *ანტეროგრადული* აქსონალური ტრანსპორტი, ხოლო სანინალამდე მიმართულებით – *რეტროგრადული* აქსონალური ტრანსპორტი. ანტეროგრადული ტრანსპორტირებით ხდება სინაფსურ დაბოლოებებში სინაფსური ვეზიკულებისა და იმ ფერმენტების რაოდენობის აღდგენა, რომლებიც მონაწილეობს ნეირომედიატორების სინთეზში. რეტროგრადული ტრანსპორტირებით მიმდინარეობს ცარიელი ვეზიკულების დაბრუნება სომაში, სადაც ლიზოსომებით ხორციელდება მათი მემბრანის დეგრადაცია. ხშირ შემთხვევაში, ნეიროტრანსმიტერის სინთეზი მიმდინარეობს პრესინაფსურ დაბოლოებაში. ამ პროცესისათვის აუცილებელი ფერმენტები სინთეზდება ნეირონის სხეულში და ასევე აქსონალური ტრანსპორტით მიიტანება სინაფსურ დაბოლოებებში.



სურათი IV.23. აქსონალური ტრანსპორტი (Natura Rewies, 2006)

დადგენილია, რომ უჯრედული ორგანოიდების მოძრაობა ხორციელდება მათი მიერთებით მიკრომილაკებთან და შემდგომი გადაადგილებით მათ გასწვრივ, ATP-ის ენერჯიის გამოყენებით. მიკრომილაკებისათვის დამახასიათებელია პოლარულობა, რომელიც მნიშვნელოვანია ორი ცილის – *კინეზინისა* და *დიენინის* მუშაობისათვის. ეს ცილები აქტიურადაა ჩართული აქსონალური ტრანსპორტირების პროცესში. მათთან ორგანოიდების დაკავშირება ხორციელდება ორგანოიდებზე ან ვეზიკულების ზედაპირზე არსებული რეცეპტორების მეშვეობით.

აქსონების სიგრძისა და დიამეტრის ზომები, ისევე, როგორც იმ მასალის რაოდენობა, რომელიც ტრანსპორტირდება აქსონით, მეტყველებს სატრანსპორტო სისტემაში ხარვეზებისა და შეცდომების წარმოქმნის შესაძლებლობაზე. მრავალი ნეიროდეგენერაციული დაავადების წარმოშობა დაკავშირებულია ამ სისტემის მუშაობაში არსებულ დარღვევებთან.

#### IV.2.8. ნეიროტრანსმიტერების გარდაქმნა

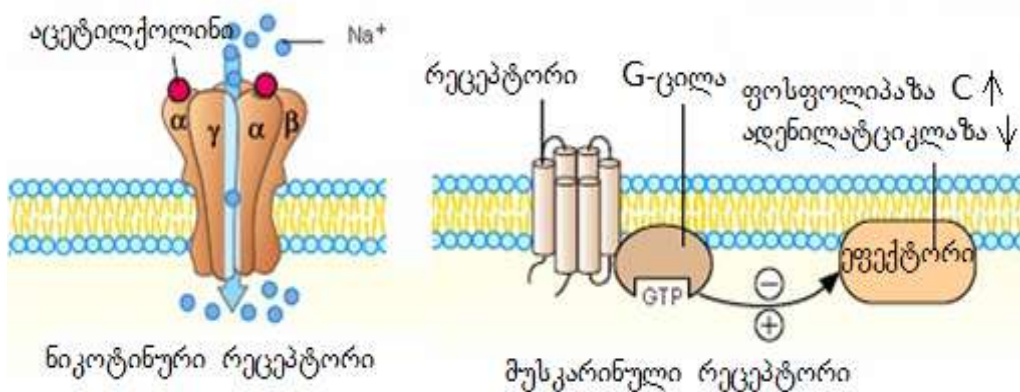
ეგზოციტოზის შედეგად პრესინაფსურ არხში მოხვედრილი ნეიროტრანსმიტერი შესაძლებელია ქიმიურად დაიშალოს არააქტიურ კომპონენტებად, ან მოხდეს მისი უკუშთანთქმით მოცილება პრესინაფსური დაბოლოებებით. ცნს-ის გლიის უჯრედები ასევე მონაწილეობს ტრანსმიტერების შთანთქმაში. ნეიროტრანსმიტერი ინაქტივირების მექანიზმი დამოკიდებულია სინაფსის ტიპზე და ნეიროტრანსმიტერის ქიმიურ ბუნებაზე. მაგალითად, აცეტილქოლინი სწრაფად იშლება *აცეტილქოლინესთერაზას* მონაწილეობით, რის შედეგადაც წარმოიქმნება თავისუფალი აცეტილის ნაშთი და ქოლინი. ეს უკანასკნელი კვლავ შთანთქმდება პრესინაფსური დაბოლოებებით და გამოიყენება აცეტილქოლინის სინთეზში (სურ. IV.24).



### IV.3. ტრანსმიტერების ტიპები და მათი მოქმედების მექანიზმი

**აცეტილქოლინი.** წარმოადგენს მედიატორს ყველა მამოძრავებელი ნეირონისათვის და ცნს-ის მრავალი ინტერნეირონული სისტემებისათვის, ასევე პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის ნეირონებისთვისაც.

არსებობს აცეტილქოლინ-მგრძნობიარე რეცეპტორების (*ქოლინერგული რეცეპტორები*) ორი ტიპი: რეცეპტორები, რომლებიც აცეტილქოლინის გარდა, დამატებით მგრძნობიარე არიან ნიკოტინისადმი – ე.წ. *ნიკოტინური რეცეპტორები* და რეცეპტორები, რომლებიც მგრძნობელობას ამჟღავნებენ მუსკარინის მიმართ – *მუსკარინული რეცეპტორები*. ნიკოტინური რეცეპტორები იონოტროპული რეცეპტორებია, ხოლო მუსკარინული – მეტაბოტროპული (სურ. IV.25).



სურათი IV.25. აცეტილქოლინის ნიკოტინური და მეტაბოტროპული რეცეპტორები

მუსკარინულ რეცეპტორებში ტრანსმიტერის დაკავშირების ადგილი და იონური არხი სხვადასხვა ადგილასაა ლოკალიზებული. ეს რეცეპტორები დაკავშირებულია G-ცილებთან, რაც მათ სინაფსის ფუნქციაზე ზემოქმედების დამატებით საშუალებას აძლევს. ამ ტიპის რეცეპტორებისათვის სპეციფიკური კონკურენტული ინჰიბიტორია მცენარეული ალკალოიდი *ატროპინი*. მუსკარინული რეცეპტორით განხორციელებული სინაფსური გადაცემა საკმაოდ ნელია.

ნიკოტინური რეცეპტორის აგებულება ტიპური იონოტროპული რეცეპტორების ანალოგიურია. დასახელება წარმოქმნილა რეცეპტორის მგრძნობელობიდან ნიკოტინის მიმართ, რომელიც უკავშირდება რეცეპტორის  $\alpha$ -სუბერთეულს და ადებს  $2\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  და  $\epsilon$ -სუბერთეულებისაგან აგებულ არასპეციფიკურ კათიონურ არხს. ნერვ-კუნთოვან სისტემაში აცეტილქოლინი მოქმედებს ნიკოტინური ქოლინერგული რეცეპტორებით და იწვევს ჩონჩხის კუნთების შეკუმშვას. იგი ასევე გადასცემს სიგნალებს ნერვულ სისტემაში. ნიკოტინური რეცეპტორები წარმოადგენს არასპეციფიკურ იონურ არხებს, რომლებიც ატარებს  $\text{Na}^+$ -სა და  $\text{K}^+$ -ს. რეცეპტორის ანტაგონისტია პრეპარატი *ტუბოკურარინი*.

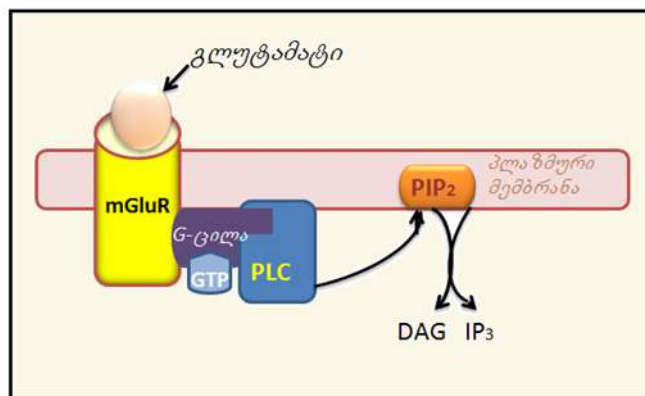
**გლუტამატი.** ძუძუმწოვრების ტვინის ძირითადი ამაგზნებელი მედიატორია გლუტამატი, რომელიც ნეირომედიატორის ფუნქციას ასრულებს ტვინის სინაფსების დაახლოებით 75%-ში. აცეტილქოლინისაგან განსხვავებით, რომელსაც შეუძლია შეასრულოს როგორც ამაგზნებელი, ასევე შემაკავებელი ფუნქცია, გლუტამატი მხოლოდ ამაგზნებელი მედიატორია. ის სინაფსებში ასრულებს ტრანსმიტერისა და, ასევე, კოტრანსმიტერის (შეუძლია ვეზიკულებში არსებობდეს სხვა ნეიროტრანსმიტერთან, მაგალითად, გლიცინთან ერთად) ფუნქციას. ამ ტიპის სინაფსები წარმოქმნის უმნიშვნელოვანეს ამაგზნებელ სისტემებს და ჩართულია დასწავლის პროცესში. გლუტამატი პირდაპირი გზით ხსნის კათიონურ იონურ არ-

ხებს. სინაფსები, რომლებიც ნეიროტრანსმიტერად ხმარობს გლუტამატს, გავრცელებულია ნინა ტინისა და ჰიპოკამპში.

გლუტამატის გამოთავისუფლება დამოკიდებულია პრესინაფსში  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციაზე. თუმცა, სინაფსური გადაცემის დასრულება ხდება არა გლუტამატის ფერმენტული დაშლით, არამედ მისი უკუმთანთქმის მექანიზმით, რომელიც ხორციელდება პრესინაფსურ მემბრანაში არსებული ტრანსპორტერებით. ამ პროცესში ასევე მონაწილეობს ასტროგლიაც.

ცნობილია გლუტამატის 3 პოსტსინაფსური იონოტროპული და ერთი მეტაბოტროპული (mGluR) რეცეპტორი, რომლის ფუნქციონირება რეგულირდება  $IP_3$ /DAG-ის სისტემით. mGluR სწრაფადმოქმედი იონოტროპული რეცეპტორისაგან განსხვავებით, უზრუნველყოფს ნელ რეაქციებს გლუტამატერგულ სიგნალებზე. ცნობილია ამ ტიპის 8 რეცეპტორი. ყველა მათგანი სტრუქტურულად მიეკუთვნება G-ცილებთან შეუღლებულ რეცეპტორებს (სურ. IV.26).

ცენტრალურ და პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში mGluR ასრულებს მრავალფეროვან ფუნქციებს. ისინი მონაწილეობენ ისეთ მნიშვნელოვან პროცესებში, როგორცაა დასწავლა, მეხსიერება, ტკივილის აღქმა. რეცეპტორები გვხვდება ჰიპოკამპის, ნათხემისა და ქერქის როგორც პრე-, ასევე პოსტსინაფსურ ნეირონებზე. mGluR-ები ააქტივებენ ისეთ უჯრედშიდა სასიგნალო კასკადებს, რომლებიც იწვევს სხვადასხვა ცილების მოდიფიცირებას, მაგალითად, იონური არხების ცილებს, რასაც თან სდევს სინაფსის ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილება.



სურათი IV.26. გლუტამატის მეტაბოტროპული რეცეპტორი

გლუტამატისადმი მგრძობიარე იონოტროპული რეცეპტორებია NMDA-რეცეპტორი (მგრძობელობას ამჟღავნებს N-მეთილ-D-ასპარტატისადმი), AMPA-რეცეპტორი (მგრძობიარეა  $\alpha$ -ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილ-4-იზოქსაზოლპროპიონის მჟავასადმი) და კაინატური რეცეპტორი (მგრძობელობას ამჟღავნებს კაინის მჟავასადმი). ამ რეცეპტორების ლიგანდებია გლუტამინის მჟავა და ასპარაგინის მჟავა. NMDA-რეცეპტორის აქტივაციისათვის ასევე აუცილებელია გლიცინი, ხოლო მის ბლოკატორს წარმოადგენს კეტამინი და სხვა ანალოგიური ნაერთები.

NMDA-რეცეპტორს შეუძლია აქტიურ მდგომარეობაში იმყოფებოდეს მხოლოდ რამდენიმე ასეული მილისეკუნდის განმავლობაში. ამ პერიოდში რეცეპტორი უზრუნველყოფს როგორც უჯრედის დეპოლარიზაციას, ასევე დიდი რაოდენობით კალციუმის იონის შესვლას უჯრედში, ვინაიდან რეცეპტორის იონური არხი ხასიათდება  $Ca^{2+}$ -ის მაღალი გამტარებლობით. იონური არხით შემოსულ კალციუმს შეუძლია აამოქმედოს მთელი რიგი სინთეზური რეაქციები, „დაასწავლოს“ ნეირონს და ასევე, ჩაერთოს მეხსიერების ფორმირების პროცესში.

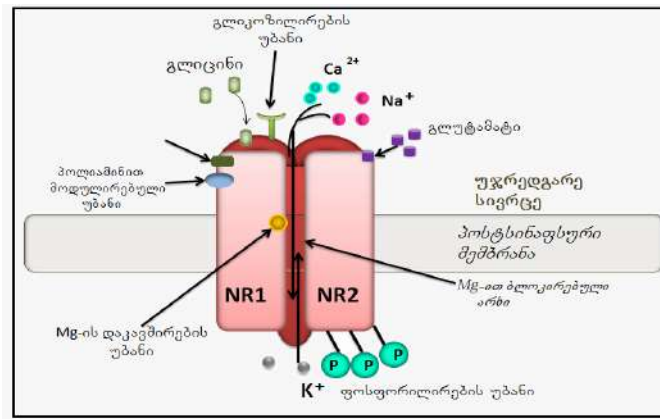


ნერვული სისტემის ნეირომედიატორები, მათი ფუნქცია და მათი ცვლის მოშლით გამოწვეული პათოლოგიები

მედიატორი	ლოკალიზაცია	ფუნქცია	მედიატორის ცვლის მოშლით გამოწვეული პათოლოგია
<b>ამინები</b>			
აცეტილქოლინი	ნერვ-კუნთოვანი სინაფსი, ვეგეტატიური ნერვული სისტემის განგლიები, ტვინის ქერქი, ბადურა, თირკმელზედა ჯირკვავალი	მოტორული ფუნქცია, ტკივილი, სწავლა და მეხსიერება	მიასტენია, დემენცია, ვეგეტატიური დარღვევები
დოფამინი	ჰიპოთალამუსი და შუა ტვინი, პროექტირება ბაზალურ განგლიებში, ლიმბურ სისტემასა და ტვინის ქერქში. სიმპათიკური განგლიები, ბადურა	მოძრაობითი ფუნქციების კონტროლი, ემოცია	პარკინსონის დაავადება, შიზოფრენია
ნორადრენალინი	ტვინის ღერო, პროექტირდება ქერქში, ჰიპოთალამუსში, ნათხემში და ზურგის ტვინში. ნერვული დაბოლოებები	ძილ-ღვიძილის ციკლი, ემოცია	დეპრესია, ჰალუცინაცია, ძილის მოშლა
სეროტონინი	ტვინის ღეროს ბირთვები, ბადურა. პროექტირება ტვინის ქერქში, ჰიპოთალამუსში, ნათხემში, ზურგის ტვინში	ემოცია, ძილი, ნეირო-ენდოკრინული რეგულაცია	დეპრესია, ჰალუცინაცია, ძილის მოშლა
ჰისტამინი	ჰიპოთალამუსი, პროექტირებით ტვინის ქერქში, ნათხემის ბაზალური განგლიები, ზურგის ტვინი	ძილი, ტკივილი, სქესობრივი მოქმედება	ვეგეტატიური დარღვევები

<b>ამინომჟავები</b>			
გლუტამატი	თავის ტვინის ქერქი, ბაზალური განგლიები, ნათხემი, ჰიპოთალამუსი, ტვინის ღერო, ზურგის ტვინის, ბადურა	ცნს-ის ძირითადი ამაგზნებელი მედიატორი, აკონტროლებს მოძრაობას და სენსორულ ფუნქციებს	ეპილეფსია, მოტორული დარღვევები, მეხსიერების დარღვევა, დეგენერაციული დარღვევები
გლიცინი	ზურგის ტვინი, ბადურა	შეკავება	კრუნჩხვითი სინდრომი
γ-ამინოერბოს მჟავა		შეკავება	ქორეა, კრუნჩხვითი სინდრომი, დეპრესია
<b>პურინები</b>			
ATP	თავის ტვინის უნაგირი, ზურგის ტვინი, აფერენტული და სიმპათიკური ნეირონები	შინაგანი ორგანოების კონტროლი	ტკივილის მგრძობელობის დარღვევა, სისხლძარღვოვანი დარღვევები
ადენოზინი	პურინერგულ სისტემებში წარმოადგენს ATP-ის ჰიდროლიზის პროდუქტს	ტვინის ჰიპერაგზნების ადენოზინერგული შემაკავებელი	კრუნჩხვითი მდგომარეობა

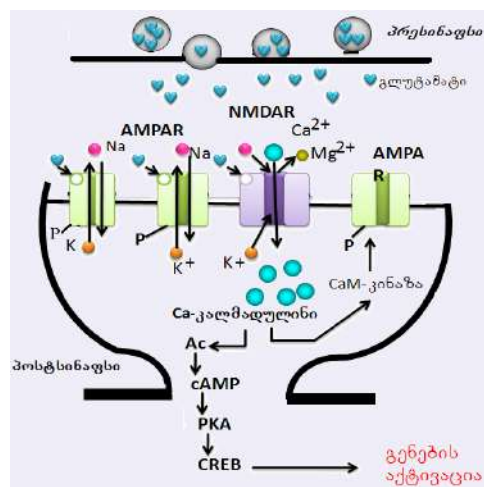
სტრუქტურულად რეცეპტორი წარმოადგენს ორი სუბერთელისაგან (NR1 და NR2) აგებულ ტეტრამერს. არააქტიური რეცეპტორის არხი ჩაკეტილია  $Mg^{2+}$ -ის იონით (სურ. IV.27). იონის მოცილება ხდება პოსტსინაფსური მემბრანის დეპოლარიზაციის შემთხვევაში. ამავე დროულად, რეცეპტორის ფუნქციონირებისათვის აუცილებელია სინაფსურ არხში გლუტამატის მოხვედრა. რეცეპტორის ასეთი აქტივაცია იწვევს იონური არხის გახსნას, რომელიც სელექტიურია კათიონებისადმი, რაც იწვევს უჯედში დიდი რაოდენობით  $Na^+$ -ის და შედარებით მცირე  $Ca^{2+}$ -ის მოხვედრას, ხოლ  $K^+$ -ის იონი ტოვებს უჯრედს.



სურათი IV.27. გლუტამატის იონოტროპული NMDA-რეცეპტორი

ნორმალური მემბრანული პოტენციალის (-70mV) პირობებში Mg-ის იონით ბლოკირებულ NMDA-რეცეპტორს გლუტამატი აქტივაციის მიუხედავად, არ გააჩნია, არც დეპოლარიზაციის და არც უჯრედშიდა კალციუმის სიგნალის გენერაციის შესაძლებლობა. Mg-ის იონისაგან რეცეპტორის განთავისუფლება შესაძლებელია მხოლოდ AMPA-რეცეპტორებით გამოწვეული დეპოლარიზაციის შედეგად. AMPA- რეცეპტორის იონური არხი არ არის მგრძნობიარე Mg-ის იონისადმი, ღიაა მხოლოდ რამდენიმე მილისეკუნდის განმავლობაში, რის შემდეგაც სწრაფად გადადის ისეთ მდგომარეობაში, როცა აღარ ავლენს მგრძნობელობას გლუტამატისადმი. ასეთი მცირე დრო საკმარისია იმისათვის, რათა შეიქმნას მემბრანაზე ისეთი პოტენციალის სხვაობა, რომელიც მოხსნის NMDA-რეცეპტორიდან  $Mg^{2+}$ -ის მაინჰიბირებელ ეფექტს. როგორც წესი, AMPA- და NMDA- რეცეპტორები გვხვდება ერთ ნერვულ უჯრედზე.

ამრიგად, პრესინაფსური ნეირონიდან გამოთავისუფლებული გლუტამატი უკავშირდება AMPA- და NMDA-რეცეპტორებს ერთდროულად. ლიგანდის დაკავშირება იწვევს AMPA-რეცეპტორების გახსნას და  $Na^+$ -ის შესვლას უჯრედში, რასაც მოსდევს მემბრანის დეპოლარიზაცია. მეორე მხრივ, NMDA-რეცეპტორები დეპოლარიზაციის დასაწყისში არ იხსნება, ვინაიდან ბლოკირებულია Mg-იონებით. თუმცა, AMPA-რეცეპტორებით შემოსული  $Na^+$ -ის იონის მოქმედებით პოტენციალი მცირდება იმდენად, რომ ის საკმარისი ხდება, რათა NMDA-რეცეპტორები განთავისუფლდეს  $Mg^{2+}$ -ისაგან, რაც იწვევს არხის გახსნას და  $Ca^{2+}$ -ის შემოდინებას უჯრედში (სურ. IV.28).



სურათი IV.28. NMDA- და AMPA-რეცეპტორების ფუნქციონირება

NMDA-რეცეპტორები  $Ca^{2+}$ -ის იონებთან ერთად ატარებს  $Na^+$ -საც. შემოსული  $Ca^{2+}$ -ის იონები განაპირობებს AMPA-რეცეპტორის ეფექტებს, კერძოდ, ფერმენტ კალმადულინ-და-მოკიდებული პროტეინკინაზა II-ის (CaMKII) ფოსფორილირებას, რაც, თავის მხრივ, იწვევს AMPA-რეცეპტორის სუბერთეულების ფოსფორილირებას და, შესაბამისად, იონური არხის გამტარებლობის ზრდას, რაც განაპირობებს  $Na$ -ის იონების უჯრედში შედინებისა და დეპოლარიზაციის გაძლიერებას.

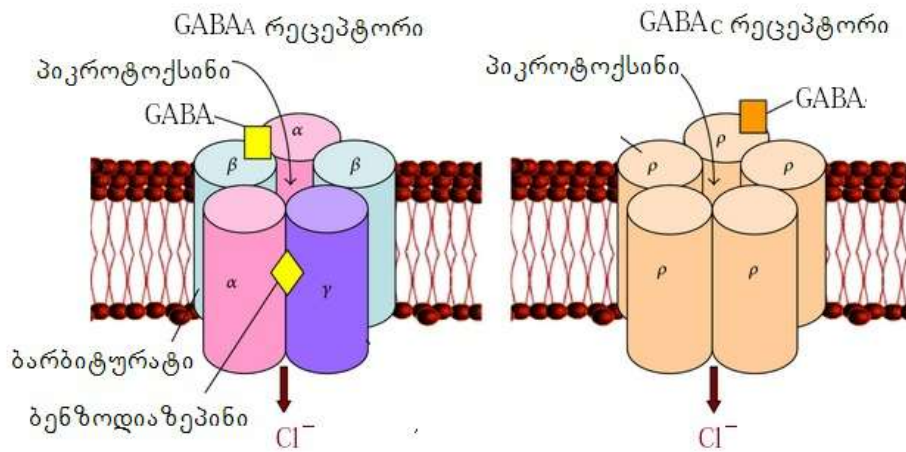
გლუტამატის ტრანსპორტერები აღმოჩენილია ნეირონულ და გლიურ მემბრანებზე. მათი საშუალებით ხდება გლუტამატის მოცილება უჯრედგარე სივრციდან. ტვინის დაზიანების ან დაავადების დროს ტრანსპორტერების მუშაობა შესაძლებელია წარმართოს სანინაალმდეგო მიმართულებით, რაც იწვევს გლუტამატის დაგროვებას უჯრედის გარეთ. ამ პროცესის შედეგად, უჯრედში მატულობს NMDA-რეცეპტორებით განპირობებული  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაცია, რასაც მოსდევს უჯრედის დაზიანება და დაღუპვა – ე.წ. *ექსციტოქსიკურობა*. ნერვული უჯრედის დაღუპვისას ხდება მიტოქონდრიებში კალციუმის იონის შედინების გაზრდით გამოწვეული,  $Glu/Ca^{2+}$ -პროაპოპტოზური გენების ტრანსკრიფციული ფაქტორების გააქტივება, ან ანტიაპოპტოზური გენების ტრანსკრიფციის შემცირება.

*ექსაიციტოქსიკურობა*, რომელიც გამოწვეულია გლუტამატის გამოთავისუფლების გაზრდით ან მისი უკუშთანქმის მექანიზმის მოშლით, შეინიშნება ტვინის იშემიის დროს, რომელიც ასოცირებულია ინსულტთან, ასევე ისეთი დაავადებებისას, როგორცაა *ამიოტროფული სკლეროზი*, *ლატირიზმი*, *აუტიზმი*, *გონებრივი ჩამორჩენილობის ზოგიერთი ფორმა* და *ალცჰეიმერის დაავადება*. ამის საპირისპიროდ, გლუტამატის გამოთავისუფლების შემცირება დამახასიათებელია ფენილკეტონურიის დროს, რაც, შესაბამისად, იწვევს გლუტამატური რეცეპტორების მაკოდირებელი გენების ექსპრესიას. გლუტამინის მჟავა მონაწილეობს ეპილეფსიური ხასიათის კრუნჩხვების რეალიზაციაშიც, რაც გლუტამატის ზემოქმედებით კალციუმის პოტენციალ-მგრძნობიარე არხების გახსნის გამო ხდება.

გლუტამატურ სისტემას დღეისათვის მიაწერენ ასევე განსაზღვრულ როლს ისეთი დაავადებების ჩამოყალიბებაში, როგორცაა შიზოფრენია და დეპრესია. განსაკუთრებით აქტიურად შეისწავლება შიზოფრენიის მოლეკულური მექანიზმები, რომლებიც ემყარება NMDA-რეცეპტორების ჰიპოფუნქციას. ისეთი ნაერთების გამოყენება, როგორცაა ფენციკლინი, რომელიც წარმოადგენს NMDA-რეცეპტორის ანტაგონისტს, იწვევს შიზოფრენიის სიმპტომების განვითარებას. ამავე დროს, NMDA-რეცეპტორის დაზიანებისას იმუნოანთებითი მექანიზმით (ანტი-NMDA-რეცეპტორული ენცეფალიტი) ვლინდება მწვავე შიზოფრენიის კლინიკური სურათი. ითვლება, რომ დეპრესიის პათოგენეზში გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება გლუტამატერგული ნეიროტრანსმისიის გააქტივებას, რისი დამამტკიცებელი ფაქტია კეტამინის ერთჯერადი ზემოქმედებით ექსპერიმენტული დეპრესიის მკურნალობა.

**γ-ამინოჰერბოს მჟავა (გაეშ - GABA).** გაემ წარმოიქმნება გლუტამატიდან ფერმენტ *გლუტამატ-დეკარბოქსილაზას* ზემოქმედებით. სინაფსური ვეზიკულებიდან ეგზოციტოზის შემდგომ გაემ ურთიერთქმედებს როგორც იონოტროპული ( $GABA_A$ ,  $GABA_C$ ) ასევე მეტაბოტროპული ( $GABA_B$ ) ტიპის რეცეპტორებთან.

გაემ-ის ორივე იონოტროპული რეცეპტორი  $GABA_A$  და  $GABA_C$  ასოცირებულია  $Cl^-$ -ის არხებთან, რაც, თავის მხრივ,  $Cl^-$ -ის მიმართ მემბრანის განვლადობის გაზრდისა და ჰიპერპოლარიზაციის მიზეზი ხდება (სურ. IV.29). ბარბიტურატები (პრეპარატები, რომლებიც გამოიყენება ნარკოზისათვის), სტეროიდული ანესთეტიკები და ბენზოდიაზეპიმების ჯგუფის ტრანკვილიზატორები (დამამშვიდებელი საშუალებები, მაგალითად, დიაზეპამი) ზრდის  $GABA_A$  რეცეპტორის ამ ეფექტს.

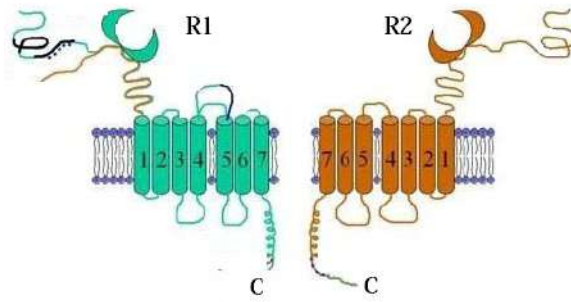


სურათი IV.29. გაემ-ის იონოტროპული რეცეპტორები – GABA<sub>A</sub> და GABA<sub>C</sub>

GABA<sub>A</sub> რეცეპტორი წარმოადგენს ლიგანდ-დამოკიდებულ იონურ არხს ნერვული სისტემის ქიმიურ სინაფსებში. გაემ-ის დაკავშირების საიტის გარდა, რეცეპტორზე აღინიშნება ალოსტერიული სეგმენტები, რომლებიც იკავშირებენ ბენზოდიაცეპინებს, ბარბიტურატებს, ეთანოლს, ფუროსემიდს, ნეიროსტეროიდებს და პიკროტოქსინს. უშუალოდ არხი აგებულია რამდენიმე სუბერთეულისაგან. ერთ-ერთი სუბერთეული იკავშირებს გაემ-ს, მეორეს შეუძლია დამატებით დაიკავშიროს ბენზოდიაცეპინი, მესამე სუბერთეულს უკავშირდება ბარბიტურატი და ასევე გვხვდება სუბერთეული, რომელსაც უკავშირდება სტეროიდი. სუბერთეულებს აქვს სხვადასხვა ქიმიური თვისებები, რაც განაპირობებს სხვადასხვა ფარმაკოლოგიურ ეფექტებს. მაგალითად, ბიკუკულინი (*Dicentre cucullaria*-დან გამოყოფილი ნერთი, რომელიც გამოიყენება ხელოვნური კრუნჩხვების გამოსაწვევად) წარმოადგენს GABA<sub>A</sub>-რეცეპტორის კონკურენტულ ბლოკატორს, თუმცა არ მოქმედებს GABA<sub>C</sub>- რეცეპტორზე.

GABA<sub>C</sub>-რეცეპტორი მიეკუთვნება ლიგანდ-დამოკიდებულ იონური არხების ნიკოტინოიდური რეცეპტორების ჯგუფს. ამ ჯგუფის რეცეპტორები სტრუქტურულად ყველა იდენტურია და წარმოდგენილია პენტამერის ფორმით. თითოეულ სუბერთეულს აქვს დიდი ზომის უჯრედგარე N-ბოლო დომენი, ოთხი ტრანსმემბრანული დომენი და ვარიანტული უჯრედშიდა მარყუჟი III და IV ტრანსმემბრანულ დომენებს შორის. არხის ფორის კედელი წარმოქმნილია II ტრანსმემბრანული დომენით. ამ დომენის ამინომჟავური ნაშთების სუმარული მუხტი განსაზღვრავს არხში კათიონი გაივლის თუ ანიონი. უჯრედშიდა მარყუჟით რეცეპტორი უკავშირდება ციტოჩონჩხს. უჯრედგარე დომენზე ლოკალიზებულია ლიგანდის დამაკავშირებელი უბანი. GABA<sub>C</sub>-რეცეპტორი შედგება ρ-სუბერთეულებისაგან. მნიშვნელოვანი განსხვავება GABA<sub>A</sub> და GABA<sub>C</sub> რეცეპტორებს შორის არის ის, რომ GABA<sub>A</sub> – რეცეპტორი სწრაფად აქტივირდება და ასევე სწრაფად დესენსიტიზირდება იმ დროს, როცა GABA<sub>C</sub>-ს აქტივაციას სჭირდება უფრო მეტი დრო და ნაკლებად განიცდის დესენსიტიზირებას.

GABA<sub>B</sub>-რეცეპტორი მეტაბოტროპული G-ცილასთან დაკავშირებული რეცეპტორია, რომელიც ამ ცილის საშუალებით უკავშირდება უჯრედის K<sup>+</sup>-არხებს. იგი წარმოდგენილია ორი R1 და R2 სუბერთეულით. თითოეულ სუბერთეულს აქვს დიდი ზომის N-ბოლო, რომელთანაც დაკავშირებულია შვიდი ტრანსმემბრანული დომენი და უჯრედშიდა C-ბოლო. ამ ტიპის ყველა რეცეპტორისათვის დამახასიათებელია აქტივაციის იდენტური მექანიზმი (სურ. IV.30).



სურათი IV. 30. გაემ-ის მეტაბოტროპული GABA<sub>B</sub>-რეცეპტორი

GABA<sub>B</sub>-რეცეპტორი გვხვდება როგორც პრე-, ასევე პოსტსინაფსზე. იგი G-ცილებისა და ადენილატციკლაზური სისტემის საშუალებით დაკავშირებულია K<sup>+</sup>-ის და Ca<sup>2+</sup>-ის არხებთან. პრესინაფსური GABA<sub>B</sub>-რეცეპტორები ხურავს Ca<sup>2+</sup>-ის არხებს და ამით აფერხებს მედიატორის გამოთავისუფლებას.

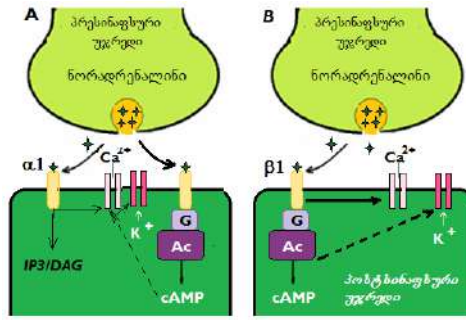
გაემ-ის მოქმედება პოსტსინაფსურ რეცეპტორებზე წყდება მისი უკუშთანთქმის შედეგად, რომელიც მიმდინარეობს პრესინაფსურ დაბოლოებებსა და გლიურ უჯრედებზე არსებული ტრანსპორტერებით.

**გლიცინი.** ამინომჟავა გლიცინი შემაკავებელ სინაფსებში ასრულებს ტრანსმიტერის ფუნქციას და მოქმედებს როგორც ნეირომედიატორი. მისი რეცეპტორი, ისევე, როგორც სხვა იონოტროპული რეცეპტორები, წარმოადგენს ოლიგომერს და აგებულია α და β სუბერთეულებისაგან. გლიცინური შემაკავებელი სინაფსები დიდი რაოდენობით გვხვდება ტვინის ღეროსა და ზურგის ტვინში. გლიცინი, ისევე როგორც გაემ, რეალიზაციისათვის იყენებს Cl<sup>-</sup>-ის არხების აქტივაციის მექანიზმს, რითაც მიიღწევა მემბრანის ჰიპერპოლარიზაცია. რეცეპტორის სპეციფიკურ ბლოკატორს წარმოადგენს სტრიქნინი, რომლის შეყვანა ორგანიზმში იწვევს ძლიერი კრუნჩხვების განვითარებას. ამ დროს, ზურგის ტვინში პრაქტიკულად არ აღინიშნება შეკავების პროცესი. მიუხედავად იმისა, რომ გლიცინი არ ასრულებს გადამწყვეტ შემაკავებელ როლს თავის ტვინის ფუნქციონირებაში, იგი წარმოადგენს პრინციპულად მნიშვნელოვან აგენტს გლუტამატის NMDA-რეცეპტორების აქტივაციისათვის. NMDA-რეცეპტორების აქტივაციისათვის საჭიროა გლიცინის მიკრორაოდენობა. ამიტომ, თავის ტვინის უჯრედგარე არეში მისი შემცველობა არ არის დიდი. გლიცინის მოქმედების აცილება წარმოებს უკუშთანთქმით.

**ბიოგენური ამინები.** ბიოგენურ ამინებს მიეკუთვნება კატექოლამინები (ადრენალინი, ნორადრენალინი, დოფამინი), სეროტონინი და ჰისტამინი.

**ადრენერგული სინაფსები.** ეს ტერმინი გამოიყენება იმ სინაფსების დასახასიათებლად, რომლებიც შეიცავს კატექოლამინებს – ადრენალინს ან ნორადრენალინს. კატექოლამინების სინთეზი იწყება ამინომჟავა თიროზინიდან, რომელიც ნეირონში ხვდება სისხლიდან. სინთეზის პროცესი მიმდინარეობს როგორც ნეირონის სხეულში, ასევე მის დაბოლოებებში. ეგზოციტოზისა და რეცეპტორთან ურთიერთქმედების შემდეგ, ნორადრენალინი წყვეტს მოქმედებას უკუშთანთქმით პრესინაფსურ დაბოლოებებში, სადაც ფერმენტ მონოამინოოქსიდაზას (მაო) ზემოქმედებით იშლება, ხოლო კატექოლ-0-მეთილტრანსფერაზას ზემოქმედებით ხდება მისი ინაქტივაცია.

დღეისათვის გამოყოფენ ადრენორეცეპტორების რამოდენიმე ძირითად ტიპს – α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>, β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub>, და β<sub>3</sub>. თითოეული ტიპი რამოდენიმე ქვეტიპითაა წარმოდგენილი, რომლებიც ერთმანეთისაგან განსხვავდება კინეტიკური თვისებებითა და მეორადი მესენჯერული სისტემებით (სურ. IV.31, ცხრ.3).



**სურათი IV.31. ნორადრენალინის მოქმედება პოსტსინაფსურ მემბრანაზე და მისი ეფექტების რეალიზების გზები**

*IP<sub>3</sub>*-ინოზიტრიფოსფატი, *DAG* – დიაცილგლიცეროლი, *cAMP* – ციკლიური ადენოზინმონოფოსფატი, *G*-ცილა.

$\alpha_1$ -რეცეპტორები ზემოქმედებს არხების ფუნქციონირებაზე  $IP_3$ -ის საშუალებით და მათი აქტივაციით წარმოებს  $Ca^{2+}$ -ის იონების უჯრედშიდა კონცენტრაციის მატება, რასაც მოსდევს მეორადი მესენჯერის – *cAMP*-ის კონცენტრაციის შემცირება და შესაბამისი ეფექტების გამოვლენა. ამის საპირისპიროდ,  $\beta$ -ადრენორეცეპტორების აქტივაცია, მაგალითად, ნათხემის პურკინიეს უჯრედებში *cAMP*-ის კონცენტრაციის გაზრდის ხარჯზე, იწვევს მემბრანის განვლადობის გაზრდას  $Na$ -ის იონების მიმართ, რაც, თავის მხრივ, მემბრანის დეპოლარიზაციის მიზეზი ხდება.

ნორადრენალინი, რომელიც ნეიროტრანსმიტერის ფუნქციას ასრულებს ცნს-ში, სინთეზდება, ძირითადად, შუა ტვინის უბნის (*locus coeruleus*) ნეირონების მიერ, რომელთა რაოდენობა მხოლოდ რამდენიმე ასეულია. მიუხედავად ამ ნეირონების სიმცირისა, მათი აქსონები ცნს-ში გვხვდება ყველგან. ნორადრენალინის მოქმედების ეფექტები მიიღწევა იმის ხარჯზე, რომ იგი აქტიურად დიფუნდირებს და აქვს მოდულატორული ეფექტი სხვა ნეირონებზე. კერძოდ, ნორადრენალინი ზემოქმედებს ისეთ პროცესებზე, როგორცაა დასწავლა, ტვინში ინფორმაციის გადამუშავება, ტკივილის ენდოგენური შემცირება, ძილის რეგულირება (სეროტონინთან ერთად, ნორადრენალინი მონაწილეობს ბიოლოგიურ ცირკადიანულ რიტმში – ძილ-ღვიძილის პროცესში, პასუხისმგებელია რა გაღვიძების რეაქციაზე). პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში ნორადრენალინი წარმოადგენს მნიშვნელოვან ტრანსმიტერს სიმპათიკურ პოსტგანგლიურ დაბოლოებებში, მაგალითად, გულსა და გლუვ კუნთოვან ქსოვილებში. რაც შეეხება ადრენალინს, იგი ცნს-ის მხოლოდ ზოგიერთ სინაფსში განიხილება ტრანსმიტერად.

ცხრილი IV.3

**$\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ -ადრენორეცეპტორებისა და  $\beta_{1-3}$  ადრენორეცეპტორების ზოგიერთი მახასიათებელი**

დასახელება	$\alpha_{1A-D}$	$A_{2A-D}$	$\beta_{1-3}$
სელექტიური აგონისტები	ცირაზოლინი, მეტოქსამინი, ფენილეპროფრინი	გუანბენზინი, p-ამინოკლონიდინი	იზოპროტერენოლი
სელექტიური ანტაგონისტები	ორინანტინი, ინდორამინი პრაზოზინი	იოქიმბინი	ალპრენოლოლი, პროპანოლოლი, პინდოლოლი
მოქმედების მექანიზმი	$IP_3/DAG \uparrow$ $\uparrow$	$cAMP \downarrow$ , $Ca^{2+}(G) \downarrow$ , $K^+(G) \uparrow$	$cAMP \uparrow$

შენიშვნა: *IP<sub>3</sub>* – ინოზიტრიფოსფატი, *DAG* – დიაცილგლიცეროლი, *cAMP* – ციკლიური ადენოზინმონოფოსფატი, *G* – *G*-ცილა.

**სეროტონინი.** სეროტონინი, ანუ 5-ჰიდროქსიტრიფტამინი (5-HT) ბიოგენური ამინია, რომელიც ასრულებს როგორც ნეიროტრანსმიტერულ, ისე ჰორმონალურ ფუნქციას. ის ფართოდაა გავრცელებული ცნს-ში. სეროტონინერგული ნეირონები, ძირითადად, გვხვდება ტვინის ღეროში, საიდანაც პროექტირდება ზურგის ტვინში, ასევე ნათხემში, ლიმბურ სისტემაში, ქერქში და ბაზალურ განგლიებში. პოსტსინაფსურ მემბრანაზე აღმოჩენილია სეროტონინის რეცეპტორები, რომლებიც, ძირითადად, მეორადი მესენჯერების საშუალებით, ხსნის  $K^+$ -ის და  $Ca^{2+}$ -ის არხებს. სეროტონინის მოქმედება მთავრდება პრესინაფსურ უბანში განხორციელებული უკუშთანთქმით.

სეროტონინის რეცეპტორები როგორც მეტაბოტროპული, ასევე იონოტროპული ტიპისაა. ცნობილია სეროტონინის რეცეპტორების 7 ტიპი (5-HT 1-7), აქედან მხოლოდ ერთია იონოტროპული, დანარჩენები – მეტაბოტროპულია, რომლებიც G-ცილებთანაა დაკავშირებული. დადგენილია მეტაბოტროპული რეცეპტორების მსგავსება ნორადრენალინის რეცეპტორებთან.

5-HT<sub>1</sub>-რეცეპტორი დაკავშირებულია G-ცილასთან და ადენილატციკლაზურ სისტემასთან, ხოლო 5HT<sub>2</sub>-რეცეპტორისათვის მეორად მესენჯერს წარმოადგენს IP<sub>3</sub> და DAG. სეროტონინ-რეცეპტორული კომპლექსის წარმოქმნა იწვევს  $Ca^{2+}$ -ის და  $K^+$ -ის არხების აქტივობის მოდულაციას. კერძოდ, 5HT<sub>1</sub>-რეცეპტორის შემთხვევაში  $K^+$ -არხების განვლადობა იზრდება, ხოლო  $Ca^{2+}$ -არხების – მცირდება. 5-HT<sub>5</sub>-რეცეპტორის შემთხვევაში პირიქით, მცირდება  $K^+$ -არხების აქტივობა, ხოლო  $Ca^{2+}$ -ის იზრდება (ცხრ. IV.4).

სეროტონინის ურთიერთობა პრესინაფსურ რეცეპტორებთან არეგულირებს სინაფსის მუშაობას, ხოლო მოქმედების დრო განისაზღვრება მისი უკუშთანთქმით ნერვული დაბოლოებების მიერ, სადაც ხდება დაჟანგვა ფერმენტ *მონოამინო-ოქსიდაზით*.

სეროტონინერგული ნეირონების ყველაზე დიდი კონცენტრირება შეინიშნება შუა ტვინში, რომლის ნეირონების აქსონები წარმოქმნის სინაფსებს წინა ტვინის, ნათხემის და ზურგის ტვინს ნეირონებთან. ამავე დროს, აღინიშნება პარალელიზმი ნორადრენერგულ ნეირონებთან. ითვლება, რომ სეროტონინი, ნორადრენალინთან ერთად ჩართულია ძილ-ღვიძლის ციკლის რეგულირების პროცესში.

ცხრილი IV. 4.

**სეროტონინის რეცეპტორები და მათ მიერ განხორციელებული ეფექტები**

რეცეპტორი	ტიპი	მოქმედების მექანიზმი
5-HT <sub>1</sub>	G <sub>i</sub> /G <sub>o</sub> -თან დაკავშირებული	cAMP-ის რაოდენობის შემცირება
5-HT <sub>2</sub>	G <sub>q</sub> /G <sub>o</sub> -თან დაკავშირებული	IP <sub>3</sub> -ს და DAG-ის რაოდენობის მატება
5-HT <sub>3</sub>	ლიგანდ-მგრძნობიარე Na <sup>+</sup> - და K <sup>+</sup> -არხები	მემბრანის დეპოლარიზაცია
5-HT <sub>4</sub>	G <sub>s</sub> -თან დაკავშირებული	cAMP-ის რაოდენობის მატება
5-HT <sub>5</sub>	G <sub>i</sub> -თან დაკავშირებული	ადენილატციკლაზის აქტივობის ინჰიბირება
5-HT <sub>6</sub>	G <sub>s</sub> -თან დაკავშირებული	cAMP-ის რაოდენობის მატება
5-HT <sub>7</sub>	G <sub>s</sub> -თან დაკავშირებული	cAMP-ის რაოდენობის მატება



სეროტონინის ეგზოციტოზი და ურთიერთქმედება რეცეპტორებთან, რომლებიც ასოციირებულია G-ცილებთან და cAMP-სისტემასთან, ან ფოსფოლიპაზა C-თან, იწვევს  $K^+$ -ის და  $Ca^{2+}$ -ის არხების გამტარობის მოდულირებას.

**დოფამინი.** გამომუშავდება ადამიანისა და ცხოველების თავის ტვინში. ის ჰორმონის ფუნქციასაც ასრულებს, ვინაიდან ასევე სინთეზდება თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვან შრეში, თუმცა მისი ტრანსპორტირება სისხლიდან ტვინში არ ხდება. ქიმიური ბუნების მიხედვით დოფამინი მიეკუთვნება კატექოლამინებს და წარმოადგენს ნორადრენალინისა და ადრენალინის წინამორბედს. დოფამინის წყაროა ამინომჟავა თიროზინი, ხოლო მასინთეზირებული ფერმენტი – *თიროზინ-ჰიდროქსილაზა*.

დოფამინი, როგორც ნეიროტრანსმიტერი ზემოქმედებს ისეთ პროცესებზე, როგორცაა მოტივაცია და დასწავლა. ჩვეულებრივ, დოფამინი დიდი რაოდენობით გამომუშავდება პოზიტიური მდგომარეობის და ასევე, ნარკოტიკების ზემოქმედებისას. ის ასრულებს განსაკუთრებულ როლს კოგნიტიური მოქმედების უზრუნველყოფისათვის. დოფამინერგული გადაცემის დარღვევა ზოგიერთი ნეიროდეგენერაციული პათოლოგიის მიზეზი ხდება (მაგ., პარკინსონის დაავადება).

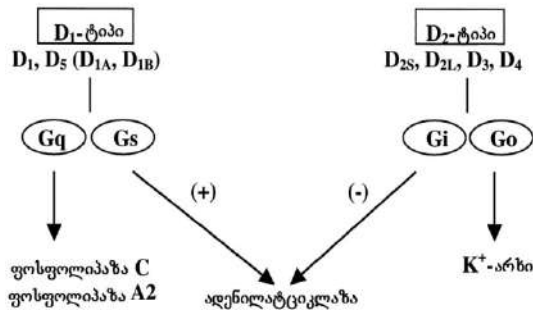
როგორც ნეიროტრანსმიტერების უმრავლესობისათვის, დოფამინისთვისაც არსებობს მისი გამოყოფის სტიმულატორები. კერძოდ, სხვადასხვა ნარკოტიკის ორგანიზმში მოხვედრა 5-10ჯერ ზრდის ტვინში დოფამინის გამომუშავებასა და გამოყოფას, რაც საშუალებას აძლევს ამ ნარკოტიკების მომხმარებლებს ხელოვნურად მიიღონ დამაკმაყოფილებელი შეგრძნებები. მაგალითად, *ამფეტამინი* პირდაპირ ასტიმულირებს დოფამინის გამოყოფას, მოქმედებს რა მის ტრანსპორტირებაზე. სხვა ნარკოტიკები, მაგალითად, კოკაინი და ზოგიერთი ფსიქოსტიმულატორი, ახდენს დოფამინის უკუშთანქმის პროცესის ბლოკირებას, რითაც ზრდის მის კონცენტრაციას სინაფსურ ნაპრალებში. მორფინი და ნიკოტინი იმიტირებს ნატურალური ნეირომედიატორების მოქმედებას, ხოლო ალკოჰოლი აინჰიბირებს დოფამინის ანტაგონისტების მოქმედებას. იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტი დიდი ხნის განმავლობაში განაგრძნობს ამ ტიპის პრეპარატების მოხმარებას, მისი ტვინი ადაპტირებას განიცდის დოფამინის ხელოვნურად გაზრდილი კონცენტრაციის მიმართ, გამოყოფს რა უფრო მცირე რაოდენობის მედიატორს და ამცირებს რეცეპტორების რაოდენობას, რაც ნარკომანიისათვის საჭირო ეფექტის მისაღწევად მიღებული დოზის გაზრდის მიზეზი ხდება. ქიმიური ტოლერანტობის შემდგომი განვითარება, საბოლოოდ, იწვევს თავის ტვინში მეტაბოლური პროცესების სერიოზულ დარღვევებს.

არსებობს რიგი ფარმაკოლოგიური პრეპარატები, რომლებიც პირიქით, აქვეითებს დოფამინერგული გადაცემის ინტენსივობას, მაგალითად, ისეთი ანტიფსიქოტროპული საშუალებები, როგორცაა *ამინაზინი*, *ჰალოპერიდოლი*, *კლოზაპინი* და სხვ.

ისეთი ფსიქიკური დაავადების დროს, როგორცაა შიზოფრენია და ობსესიურ-კომპულსიური დარღვევა, თავის ტვინის ზოგიერთ უბანში (მაგალითად, ლიმბურ სისტემაში) აღინიშნება დოფამინერგული აქტივობის მატება, ხოლო პარკინსონიზმი და კავშირებულია დოფამინის რაოდენობის კლებასთან ნიგროსტრიატუმში (შავი სუბსტანცია). დოფამინის რაოდენობის დაქვეითება თავის ტვინის წინა უბნებსა და ქერქვეუმა წარმონაქმნებში დაკავშირებულია ნორმალური დაბერების პროცესთან.

ცნობილია დოფამინის 5 რეცეპტორი (D1, D2, D3, D4, D5), რომლებიც დაკავშირებულია G-ცილასთან და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ცნს-ის ფუნქციონირებაში. სტრუქტურული, ბიოქიმიური და ფარმაკოლოგიური მახასიათებლების მიხედვით დოფამინის რეცეპტორებს ყოფენ 2 ჯგუფად: D1-ის ანალოგიურ (D1, D5) და D2-ის ანალოგიურ რეცეპტორებად (D2, D3, D4). თითოეული მათგანი დაკავშირებულია კონკრეტულ G-ცილასთან (სურ. IV.32).

დოფამინის რეცეპტორები



სურათი IV.32. დოფამინის რეცეპტორები და მათი სასიგნალო გზები

D1-ტიპის რეცეპტორებისათვის დამახასიათებელია ურთიერთკავშირი  $G_{\alpha_s}$ -ცილებთან და, შესაბამისად, ადენილატციკლაზას გააქტივებასთან. ამ ტიპის რეცეპტორები გვხვდება მხოლოდ პოსტსინაფსურ მემბრანაში. D2-ტიპის რეცეპტორები (D2, D3 და D4) უკავშირდება  $G_i$ -ცილებს და იწვევს ადენილატციკლაზას ინჰიბირებას. D2-ტიპის რეცეპტორები, D1 ტიპისაგან განსხვავებით, გვხვდება პრესინაფსურ მემბრანაშიც.

დოფამინის რეცეპტორები წარმოდგენილია როგორც ცნს-ში, ასევე პერიფერიულ ორგანოებში. დოფამინის შემცველი ნეირონების რაოდენობა თავის ტვინში არ არის მაღალი. ისინი ქმნის რამდენიმე ძირითად დოფამინერგულ გზას: ნიგროსტრიატულს, მეზოლიმბურს, მეზოკორტიკალურს და ტუბეროინფუნდიბულარულს.

**ჰისტამინი.** მონოამინი ჰისტამინი წარმოიქმნება ამინომჟავა ჰისტიდინის დეკარბოქსილირებით. ჰისტამინერგული ნეირონები კონცენტრირებულია ჰიპოთალამუსის მცირე ნაწილში, თუმცა მათი გამონაზარდები გვხვდება ცნს-ის მრავალ უბანში. ჰისტამინერგული სინაფსების თავისებურებაა მათი დიფუზური ხასიათი (მკაცრად განსაზღვრული ფორმირების გარეშე), რის შედეგადაც გამოყოფილი ჰისტამინი მოქმედებს არა მარტო ნეირონზე, არამედ გლიურ უჯრედებზე და ტვინის სისხლძარღვებზე. ჰისტამინი გავლენას ახდენს ისეთ პროცესებზე, როგორცაა კუნთის აქტივობა, მეტაბოლური პროცესები ტვინში, სექსუალური ურთიერთობები და სხვ. ჰისტამინი სწრაფად იშლება ფერმენტ *ჰისტამინაზას* დახმარებით, რომელიც წყვეტს მის მოქმედებას პერიფერიულ ქსოვილებში. ამ ფერმენტის აქტივობა ტვინში ძალიან დაბალია, რაც ახანგრძლივებს ჰისტამინის, როგორც ნეირომედიატორის მოქმედებას სამიზნე უჯრედებზე. ტვინში ჰისტამინის ინაქტივაცია შესაძლებელია *ჰისტამინ-მეთილ-ტრანსფერაზით*.

ცნობილია ჰისტამინის რეცეპტორების სამი ტიპი – H1, H2, H3. აქედან H1 და H2-რეცეპტორები აღმოჩენილია სასუნთქ და გულ-სისხლძარღვთა სისტემაში, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ლორწოვან გარსში, ნერვულ ქსოვილში, თავის ტვინში და ენდოკრინულ ჯირკვლებში, ასევე, პოხიერ უჯრედებსა და ლეიკოციტებში. ჰისტამინის რეცეპტორები ლიკალიზებულია პლაზმური მემბრანის გარე ზედაპირზე. H3-რეცეპტორები, H1- და H2-რეცეპტორებისაგან განსხვავებით, რომლებიც გვხვდება პოსტსინაფსურ მემბრანაზე, ლოკალიზებულია პრესინაფსურზე. ითვლება, რომ რეცეპტორები აკონტროლებს ჰისტამინის სინთეზსა და გამოთავისუფლებას. ამრიგად, ჰისტამინის გავლენა მიმართულია ტვინის ზოგად აქტივობაზე, კერძოდ, ენერგეტიკულ შესაძლებლობებზე. ამავე დროს, ცნს-ში ჰისტამინი წარმოადგენს ჰიპოთალამუსის რელიზინგ-ფაქტორების აქტივატორს, რომლებიც მონაწილეობს ჰიპოფიზის ტროპული ჰორმონების წარმოქმნაში. თავის ტვინის ზოგიერთ ნეირონში ჰისტამინი მოქმედებს, როგორც მოდულატორი – ცვლის სხვა ნეირომედიატორების ეფექტებს. H1-რეცეპტორი დაკავშირებულია ფოსფოლიპაზა C-თან და მოქმედებს ფოსფოინოზიტურ ცვლაზე, ხოლო H2-რეცეპტორი ასტიმულირებს ადენილატციკლაზურ სისტემას.

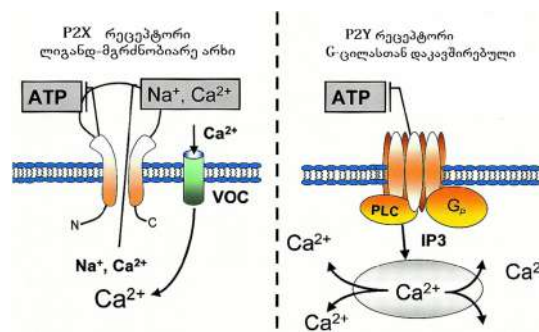
**ადენოზინტრიფოსფორმუა (ATP).** არც ისე დიდი ხნის წინ დადგინდა, რომ უჯრედული აქტივაციის დროს ATP-ს შეუძლია უჯრედგარე არეში გამოყოფა. მისი ყველაზე მაღალი კონცენტრაციის (150 მმოლი-მდე) წყაროდ ითვლება შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლების სეკრეტორული გრანულები და ნერვული დაბოლოებების ნეიროტრანსმიტერებით დატვირთული ვეზიკულები. ამიტომ, სეკრეტორული პროცესის დროს, უჯრედის გარემომცველ არეში, ნეიროტრანსმიტერის კონცენტრაციის ლოკალური ზრდის პარალელურად, მიმდინარეობს ATP-ის უჯრედგარე კონცენტრაციის მატებაც. მაგალითად, ნერვული უჯრედის დაბოლოებები, რომლებიც არეგულირებს კუნთის მუშაობას, აცეტილქოლინის სეკრეციის პარალელურად გამოყოფს ATP-საც. ეგზოგენური ATP-ის ზემოქმედებით გლუვ კუნთებზე ან ნეირონებში იწყება იონური დენის და, შესაბამისად, აგზნების წარმოქმნა, ამის მიზეზია იონების მოძრაობა უჯრედგარე არედან უჯრედის შიგნით.

დადგენილია, რომ სხვადასხვა ტიპის უჯრედები შეიცავს უჯრედგარე ATP-ის შესაბამის რეცეპტორებს. ATP-ის რეცეპტორები განეკუთვნება ე.წ. *პურინული რეცეპტორების ჯგუფს*. ისინი გამოირჩევა მრავალფეროვნებით და მათი რაოდენობა კლასიკური ჰორმონებისა და ნეიროტრანსმიტერების რეცეპტორებზე გაცილებით დიდია. ასეთი მრავალფეროვნება გვაფიქრებინებს, რომ ერთი და იგივე ნაერთმა შესაძლებელია გამოიწვიოს სპეციფიკური სიგნალი იმის მიხედვით, თუ რა ტიპის რეცეპტორთან ურთიერთქმედებს. ATP-ის რეცეპტორები იყოფა 2 ჯგუფად (სურ. IV.33):

I. იონოტროპული P2X-რეცეპტორები, რომლებიც წარმოადგენს  $\text{Na}^+$ -ისა და  $\text{Ca}^{2+}$ -ის არხებს. ეს არხები იხსნება იმ შემთხვევაში, თუ უჯრედგარე არედან მათზე მოქმედებს ATP.

II. P2Y-რეცეპტორები, რომელთანაც ATP-ის დაკავშირებით იწყება სასიგნალო კასკადი, რასაც მოსდევს უჯრედშიდა დებოებიდან კალციუმის გამოთავისუფლება, მისი ციტოპლაზმური კონცენტრაციის მატება და კუნთის ხანმოკლე შეკუმშვა. P2Y-ის აქტივაციამ შესაძლებელია ინიცირება გაუკეთოს უჯრედშორის ურთიერთქმედებებს და გენური აქტივობის ცვლილებას, რაც იწვევს უკვე ხანგრძლივ ეფექტებს, მაგალითად, უჯრედების პროლიფერაციას.

უმეტეს შემთხვევაში, სასიგნალო გზის პირველი ფერმენტია ფოსფოლიპაზა C, რომელიც შლის მემბრანის ფოსფოლიპიდს აქტიურ წარმოებულებად, ხოლო შემდგომ პროტეინკინაზა C, რომელიც აწარმოებს სამიზნე ცილების ფოსფორილირებას. P2X-სა და P2Y-ის აქტივაციისათვის საჭირო ATP-ის კონცენტრაცია 1000-ჯერ ნაკლებია უჯრედის შიგნით არსებულ კონცენტრაციაზე.



**სურათი IV.33. ATP-ის რეცეპტორები და მათი სასიგნალო გზები**

დადგენილია, რომ თავის ტვინის ზოგიერთ უბანში ნეირონიდან მეორე ნეირონზე სიგნალის გადაცემისას ამაგზნებელი ნეიროტრანსმიტერის როლს სწორედ ATP ასრულებს. ამრიგად, ATP მიეკუთვნება ისეთი ტრანსმიტერების ჯგუფს, როგორცაა გლუტამატი, აცეტილქოლინი, დოფამინი, სეროტონინი. ATP-ის ტრანსმისია ზურგის ტვინში მიმდინარეობს

გაემთან პარალელურად. მიუხედავად იმისა, რომ მათი გამოთავისუფლება ხდება ერთი და იმავე ნეირონიდან, ATP ასრულებს ამაგზნებელი, ხოლო გაემ შემაკავებელი ტრანსმიტერის როლს. პერიფერიულ ობიექტებს, სადაც ATP ამაგზნებელი ნეიროგადამცემია, წარმოადგენს შარდის ბუშტი და თესლგამომყოფი უჯრედები. ნერვული დაბოლოებებიდან გამოთავისუფლებული ATP, მათი გლუვკუნთოვანი უჯრედების ძლიერი სტიმულატორია.

განსაკუთრებით ყურადსაღებია ATP-ის როლი ტკივილის წარმოქმნის მექანიზმში. დადგენილია, რომ ნერვული დაბოლოებები, რომლებიც პასუხისმგებელია ტკივილის სიგნალის ფორმირებაზე, განსაკუთრებულ მგრძობელობას ამჟღავნებს ATP-ის დაბალი კონცენტრაციის მიმართ. ATP-ის მოქმედების შედეგად ამ დაბოლოებებში წარმოიქმნება ელექტრული სიგნალები, რომელთაც მიაქვთ ინფორმაცია ტვინის შესაბამის უბნებში ე.წ. „ნოციცეპტური“ სისტემის საშუალებით. ითვლება, რომ სწორედ ATP-ის მონაწილეობით ყალიბდება, მაგალითად, კბილის ტკივილი.

*ნოციცეპტური სისტემა* (ლათ. nocere – დაზიანება, cepere – აღქმა) მონაწილეობს ადამიანსა და ცხოველებში ტკივილის ფორმირების პროცესში. ის ახორციელებს სხვადასხვა დამაზიანებელი გამლიზიანებლის აღქმას, გატარებას და ინფორმაციის გადამუშავებას. ამ პროცესში მონაწილეობს იღებს ნოციცეპტორები – პერიფერიული სენსორული ნეირონები აქსონითა და დენდრიტებით, რომლებიც აქტივირდება დამაზიანებელი სტიმულებით. ნოციცეპტორების პერიფერიული ნერვული დაბოლოებები ფართოდაა გავრცელებული კანში, კუნთებში, შინაგან ორგანოებში, კანქვეშა ქსოვილში, სახსრებში. ეს რეცეპტორები შესაძლებელია გალიზიანდეს მექანიკური (ჩხვლეტა, დარტყმა) ან ტემპერატურული (გაცხელება, გადაცივება), ასევე ქიმიური ნაერთების სტიმულებით. ნოციცეპტორებს აქვს არაერთგვაროვანი მგრძობელობა თერმულ, ქიმიურ და მექანიკურ ფაქტორებზე. კერძოდ, ზოგიერთი მათგანი აქტივდება მხოლოდ ქიმიური სტიმულით, სხვები მექანიკური და/ან ტემპერატურული ზემოქმედებისას.

*ოპიოიდები და ოპიოიდური რეცეპტორები.* ოპიოიდები ნაერთებია, რომლებსაც შესწევს უნარი ორგანიზმში დაუკავშირდეს ოპიოიდურ რეცეპტორებს, რომლებიც, ძირითადად, ლოკალიზებულია ცნს-ში და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში. ოპიოიდებს, რომლებიც ხასიათდება სტრუქტურული მსგავსებით მორფინთან, ოპიატები ეწოდება. ოპიოიდების მოქმედება ორგანიზმზე ხასიათდება ანალგეტიკური და სედატიური ეფექტებით, სასუნთქი ცენტრის აქტივობის ხველებითი რეფლექსების დათრგუნვით, ნაწლავის პერისტალტიკის დაქვეითებით.

ენდოგენური ოპიოიდები (ენდორფინები, ენკეფალინები, დინორფინები) მიეკუთვნება პეპტიდური ბუნების ნეიროტრანსმიტერებს. ოპიატური ტრანსმიტერული სისტემის მნიშვნელოვან ელემენტს წარმოადგენს შესაბამისი რეცეპტორები. ოპიატური რეცეპტორები მიეკუთვნება მეტაბოტროპული რეცეპტორების ჯგუფს, რომლებიც თავის ეფექტს ახორციელებს, ძირითადად, ადენილატციკლაზური სისტემის საშუალებით, თუმცა არსებობს მონაცემები ოპიოიდების ზემოქმედებისა  $Ca^{2+}$ -არხებზე და ასევე  $Na^+/K^+$ -ცვლაზე.

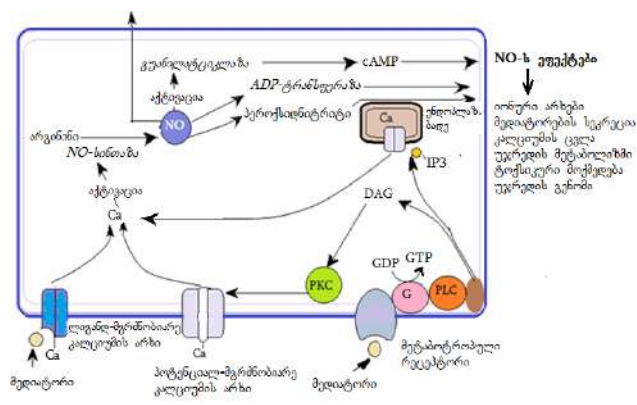
ოპიოიდების ერთ-ერთი ჯგუფი – *ენდორფინები* პოლიპეტიდური ნაერთებია, რომლებიც თავისი მოქმედებით ოპიატების (მორფინის მსგავსი ნაერთები) ანალოგიურია. ისინი გამოიშვება ცნს-ის ნეირონებში და, ოპიატების ანალოგიურად, ხასიათდება ტკივილის შემცირების უნართა და მოქმედებს ორგანიზმის ემოციურ მდგომარეობაზე. ენდორფინები წარმოიქმნება და გამოიშვება ჰიპოფიზში ბეტა-ლიპოტროფინისაგან (ჰიპოფიზის წინა ნილის ჰორმონი). ითვლება, რომ ენდორფინები აკონტროლებს ენდოკრინული ჯირკვლების მოქმედებას. მათი მაღალი შემცველობა ადამიანის ორგანიზმში იწვევს ეიფორიული მდგომარეობის განვითარებას.

პირველი ოპიოიდური პეპტიდები (ოპიატური რეცეპტორების ენდოგენური ლიგანდები) გამოყოფილი იყო 1975 წელს ძუძუმწოვრების ტვინიდან. მათ ენკეფალინები უწოდეს. ესენი იყო ლეიცინ-ენკეფალინი ( $H_2N-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-COOH$ ) და მეთიონინ-ენკეფალინი ( $H_2N-$

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-COOH). შემდგომ ჰიპოფიზისა და ჰიპოთალამუსის ექსტრაქტიდან გამოყოფილი იყო სხვა ოპიოიდური ბუნების პეპტიდებიც – ენდორფინები. ყველა მათგანი მოლეკულის N-ბოლოზე შეიცავს ენკეფალინის ნაშთს. ისინი სინთეზდება დიდი ზომის ცილა-წინამორბედების სახით, საიდანაც თავისუფლდება პროტეოლიზური რეაქციის შედეგად.

**აზოტის ოქსიდი (NO), როგორც ტრანსმიტერი.** აზოტის ოქსიდი პარაკრინული მედიატორია, რომელიც გამოიყოფა ენდოთელური უჯრედებისა და ზოგიერთი ნეირონის მიერ. NO სწრაფად იჟანგება, შესაბამისად, მისი ბიოლოგიური არსებობა რამდენიმე წამი გრძელდება და ამიტომ, ის მოქმედებს მისი გამოყოფის სიახლოვეს მდებარე უჯრედებზე. NO ასტიმულირებს სამიზნე უჯრედებში ხსნად გუანილატციკლაზას და, შესაბამისად, განაპირობებს cGMP-ის კონცენტრაციის ზრდას და პროტეინკინაზა G-ს აქტივაციას. აზოტის ოქსიდი ვრცელდება დიფუზიის გზით და ეს პროცესი საკმაოდ სწრაფია. ინფორმაციის გადატანის ეს გზა განსაკუთრებულ როლს ასრულებს ცნს-ში. ის მონაწილეობს ტვინის განვითარებაში, ფორმირებასა და დაბერებაში, ასევე დასწავლის, მეხსიერების და სხვა მნიშვნელოვან პროცესებში.

NO სინთეზდება ამინომჟავა L-არგინინიდან ფერმენტ *NO-სინთაზას* მოქმედებით. NO-სინთაზები ქმნის ფერმენტების ჯგუფს, რომლებიც განსხვავდება ამინომჟავური შემადგენლობით და აქტივობის რეგულირების მექანიზმით. გამოყოფენ NO-სინთაზების 3 ტიპს. NO-სინთაზას I ტიპი გვხვდება ტვინის ნეირონებში და მას *ნეირონალური კონსტიტუტიური* იზოფორმა ეწოდება. კონსტიტუტიური სინთაზას აქტივობა განსაკუთრებით მაღალია ნათხემის ნეირონებსა და ასტროგლიაში. *NO-სინთაზა II* პირველად გამოყოფილი იყო მაკროფაგებიდან. ის ძირითადად გვხვდება ხსნადი ფორმით და წარმოადგენს ინდუციბელურ ფერმენტს. დადგენილია, რომ ფერმენტი აღმოჩენილია მაკროფაგებში და ზოგიერთ გლიურ უჯრედში, მაგალითად, ტვინის მიკროგლიაში. *III ტიპის NO-სინთაზა* დამახასიათებელია ენდოთელური უჯრედებისათვის. ის ისევე, როგორც I ტიპის NO-სინთაზა, ხასიათდება კალმადულინთან კავშირით და მისი აქტივობა დამოკიდებულია უჯრედშიდა  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციაზე. ეს იზოფორმა აღმოჩენილია ჰიპოკამპში. ის გვხვდება როგორც ხსნადი, ასევე მემბრანასთან დაკავშირებული ფორმით. მის ლოკალიზაციას პლაზმურ მემბრანაში გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება სიგნალის ტრანსდუქციის მექანიზმში. ამავე დროს, III ტიპის NO-სინთაზას შეუძლია უშუალოდ მოახდინოს ფერმენტების და იონური არხების ცილოვანი მოლეკულების ნიტროზილირება და ამ გზით შეცვალოს მათი აქტივობა.



სურათი IV. 34. NO-ს უჯრედშიდა მოქმედების მექანიზმი

უჯრედშიდა NO-ს კონცენტრაციის გაზრდა იწვევს *გუანილატციკლაზას* აქტივობის და cGMP-ის კონცენტრაციის მატებას, ფერმენტ *ადენოზინდიფოსფორიბოზოტრანსფერაზას* (ADP-ტრანსფერაზა) აქტივაციას და, ასევე, უჯრედში პეროქსინიტრიტების (OONO-) წარ-

მოქმნას. NO-ს საბოლოო უჯრედშიდა ეფექტები წარმოდგენილია სურათზე IV.34. ამავე დროს, NO-ს შეუძლია უჯრედგარე არეში დიფუნდირება და მეზობელ უჯრედებზე ზემოქმედება.

**ნახშირბადის ოქსიდი (CO).** ნახშირბადის ოქსიდი მიეკუთვნება გაზური ბუნების შუამავლებს, რომლებიც მონაწილეობს უჯრედშორის ნეირონალურ კავშირებში. CO ფიზიოლოგიურ პირობებში წარმოიქმნება ფერმენტ ჰემოოქსიგენაზას მონაწილეობით, რომელიც ახდენს ჰემის პორფირინის რგოლის გახლეჩას CO-მდე და ბილივერდინამდე. ცნობილია ფერმენტის ორი იზოფორმა. ჰემოოქსიგენაზა I გვხვდება ღვიძლსა და ელენთაში, რომელიც პასუხისმგებელია სისხლის დაბერებული უჯრედების ჰემის დაშლაში, ხოლო მეორე იზოფორმა ექსპრესირდება ტვინში.

CO-ს ქიმიური და ბიოლოგიური თვისებები NO-ს მსგავსია, მას შეუძლია უჯრედის მემბრანის გავლით უჯრედში მოხვედრა და გუანილატციკლაზას აქტივაცია, რასაც მოსდევს cGMP-ს წარმოქმნა, რომელიც, თავის მხრივ, ააქტივებს პროტეინკინაზა G-ს. სავარაუდოა CO-ს მონაწილეობა ისეთ პროცესებში, როგორცაა ხანგრძლივი პოტენციალის შენარჩუნება ჰიპოკამპში, ნუკლეოტიდ-დამოკიდებული არხების რეგულირება ზოგიერთ ნეირონში და გლუვი კუნთების  $Ca^{2+}$ -დამოკიდებული  $K^{+}$ -არხების აქტივაცია.

## IV.4. ნერვული სისტემის დაავადებები

### IV.4.1. ნეიროდეგენერაციული დაავადებები

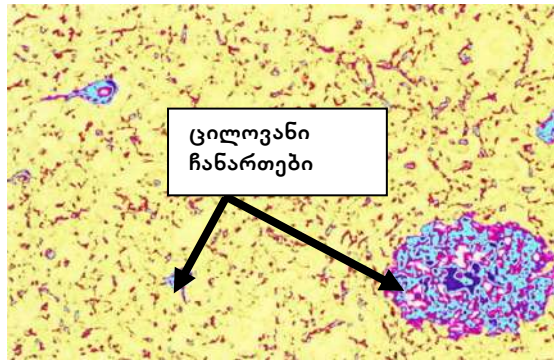
ნეიროდეგენერაციული დაავადებები ისეთი დაავადებებია, რომლებიც წარმოიქმნება ნეირონების პროგრესირებადი დეგენერაციისა და დაღუპვის შედეგად, რაც განაპირობებს ცნს-ის გარკვეულ სტრუქტურებს შორის კავშირის განწყვეტას და დისბალანსს შესაბამისი ნეიროტრანსმიტერების სინთეზისა და გამოყოფის შორის. ყოველივე ეს გამოიხატება მეხსიერების, მოძრაობის კოორდინაციისა და ადამიანის აზროვნების შესაძლებლობების დარღვევებით.

**ალცჰეიმერის დაავადება.** ნეიროდეგენერაციული დაავადებების კლასიკურ მაგალითს ალცჰეიმერის დაავადება (ად) წარმოადგენს, რომელიც დღეისათვის განუკურნებელ სნეულეზათა რიგს მიეკუთვნება. მიიჩნევა, რომ რიგ შემთხვევაში მას გენეტიკური საფუძვლები აქვს და შესაძლებელია მისი მემკვიდრეობით – გენებით გადაცემა. პირველად ასეთი გენი გამოყოფილი იქნა 1995 წელს მე-14 ქრომოსომიდან და მას *პრესელინი (სიბერის წინა გენი)* ეწოდა.

დაავადების ძირითადი ნიშანია ინტელექტუალური ფუნქციების პროგრესირებადი გაუარესება (დემენცია) და მეხსიერების დაკარგვა. ად-ის ძირითად მორფოლოგიურ სურათს წარმოადგენს შეუქცევადი დეგენერაციული ცვლილებები ტვინის გარკვეულ უბნებში, კერძოდ, ქერქსა და ჰიპოკამპში. ეს ცვლილებები რამდენიმე ნიშნით გამოიხატება:

- 1) ნეირონების დიფუზიური დაკარგვა;
- 2) უჯრედგარე ცილების გროვების გაჩენა, რომლებიც გარშემორტყმულია დისტროფიული ნეირიტებით. ამ გროვებს *ამილოიდური*, ანუ *სენილური ლაქები* ეწოდება;
- 3) უჯრედშიდა ცილების, ე.წ. *ნეიროფიბრილური გორგლების* დაგროვება. ეს გორგლები წარმოადგენს დაწყვილებულ სპირალურ ფილამენტებს, რომლებიც წარმოიქმნება მიკრომილაკებთან *ასოცირებული ცილის*, ე.წ. *tau-ცილის* ჰიპერფოსფორირების შედეგად (სურ. IV.35).

სტრუქტურული ცვლილებების პარალელურად, აღინიშნება მნიშვნელოვანი ბიო-ქიმიური ცვლილებებიც. მაგალითად, ად-ის დროს ზიანდება ტვინის ქერქისა და ჰიპოკამპის ქოლინერგული სტრუქტურები, რაც მიმდინარეობს ფერმენტ *ქოლინაცეტილტრანსფერაზას* აქტივობის დაქვეითების ფონზე.



სურათი IV.35. ალცჰეიმერის დაავადებით დაზიანებული ტვინის ქსოვილი

არანაკლებ მნიშვნელოვანია ალცჰეიმერის დაავადების პროცესში ნეირონების დაკარგვა და განსაკუთრებით სინაფსების რაოდენობის შემცირება ტვინის ქერქში. მეცნიერების უმრავლესობა თანხმდება იმაზე, რომ სინაფსური დისფუნქცია, სინაფსების ჩაშლა და მათი რაოდენობის შემცირება (რაც ამ დაავადების წინაპირობებია), წარმოადგენს დაავადებისათვის დამახასიათებელი კოგნიტური (ლათ.-დან *cognitio* – შემეცნება, შესწავლა – გონებრივი აქმისა და გარემო ინფორმაციის გადამუშავების უნარი) დარღვევების ძირითად მიზეზს. თუმცა, უცნობი რჩება საკითხი იმის შესახებ, თუ რა წარმოადგენს ტვინში პათოლოგიური სინაფსური ცვლილებების ინიცირების მიზეზს.

დღეისათვის არსებობს ორი ძირითადი თეორია, რომელიც აღწერს ამ დაავადების განვითარების მექანიზმებს – ამილოიდური თეორია და tau-ჰიპოთეზა.

tau-ჰიპოთეზის თანახმად, ალცჰეიმერის დაავადება იწყება ტვინის ნეირონებში ცილოვანი ჩანართების დაგროვებით. ზოგიერთი ცილოვანი მოლეკულა იძენს განსხვავებულ სივრცით კონფორმაციას, რის გამოც ხდება უხსნადი. ად-ის დროს ასეთი ცილის როლში გამოდის  $\beta$ -ამილოიდის წინამორბედი – APP. ასეთი პათოგენური ცილის წარმოქმნის მიზეზი შესაძლებელია იყოს სხვადასხვა, თუმცა, ყველა ფაქტი მიუთითებს ამ პროცესში ფერმენტ  $\beta$ -სეკრეტაზას მონაწილეობაზე. ნორმაში ფერმენტი  $\alpha$ -სეკრეტაზა აცალკევებს ცილა ამილოიდიდან ფრაგმენტს, რომელიც ნორმალურ შემთხვევაში მონაწილეობს სხვადასხვა სახის ნეირონულ პროცესებში. დაავადების დროს გამოცალკავება ხდება „არასწორი“  $\beta$ - და  $\gamma$ -სეკრეტაზებით და წარმოქმნილი ამილოიდური ფრაგმენტი იწყებს დაგროვებას ნეირონის გარშემო და ამით არღვევს მის ფუნქციებს. ამ პროცესში ფერმენტების კონკურენტებად გამოდის სხვადასხვა ენდოგენური ნაერთი, მაგალითად, ინსულინი. ანალოგიური ეფექტით ხასიათდება ე.წ. პრიონული ცილებიც (პრიონი – ანომალური მესამეული სტრუქტურის მქონე ცილოვანი სტრუქტურა), რომლებიც ახდენს  $\beta$ -სეკრეტაზას ბლოკირებას და ამით ხელს უშლის  $\beta$ -ამილოიდის წარმოქმნას.

ამავე დროს, ამილოიდის პროდუქტები იწვევს ე.წ. tau-ცილის ფოსფორილირების ინდუქციას, რომლის ძაფები უკავშირდება ერთმანეთს და ნეირონის შიგნით წარმოქმნის ნეიროფიბრილარულ ცილებს. ეს ცილები, თავის მხრივ, იწვევს მიკრომლაკების დეზინტეგრაციას და სატრანსპორტო სისტემის მოშლას – კოლაფსს.

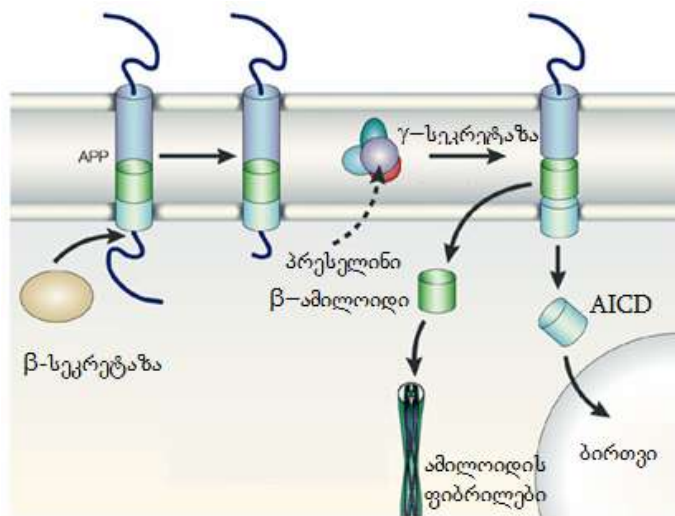
ყველაზე გავრცელებულ მოსაზრებად რჩება ალცჰეიმერის დაავადების „ამილოიდური“ თეორია, რომლის მიხედვით ტვინის ნეირონების დისფუნქციის და დაღუპვის, ნეიროფიბრილარული დეგენერაციის, მიკროგლიის აქტივაციის და სხვა პათოლოგიური ცვლილებების ინიცირების მიზეზი  $\beta$ -ამილოიდური ( $\beta$ -A) აგრეგატებია. ეს იდეა პირველად წამოყენებული იქნა დაახლოებით 15 წლის წინ და დღემდე ითვლება ყველაზე რეალურ თეორიად.

ბოლო დროს განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა არა  $\beta$ -A-ს აგრეგატებს, არამედ მის არაფიბრილარულ ან ოლიგომერულ მდგომარეობას („უხილავი ამილოიდი“). დაავადების მიზეზებისადმი მიდგომის ასეთი ცვლილების მიზეზი გახდა ის, რომ სენილურ ლაქებში აგრე-

გირებული და ფიბრილარული  $\beta$ -A-ს ფორმების არსებობისას არ მჟღავნდება დადებითი კორელაცია კოგნიტური ფუნქციის კლებასთან, მაშინ როცა, ხსნადი ფორმა გამოირჩევა ტოქსიკურობით. ამავე დროს, ხსნადი  $\beta$ -A-ს ოლიგომერების არსებობის შემთხვევაში მჟღავნდება დადებითი კორელაცია დაავადების პირველად სიმპტომებთან.

$\beta$ -ამილოიდი წარმოიქმნება ტრანსმემბრანული ცილა APP-დან ( $\beta$ -Amyloid Precursor Protein) ორი პროტეოლიზური დაშლის შედეგად.  $\beta$ -APP წარმოადგენს ამილოიდის წინამორბედ ტრანსმემბრანულ ცილას, რომელიც შედგება 695-700 ამინომჟავური ნაშთისაგან. მისი N-ბოლო ფრაგმენტი უჯრედგარე არეშია, ხოლო მოლეკულის C-ბოლო ციტოპლაზმისკენაა მოქცეული. დღეისათვის ცნობილია ამ ცილის 3 იზოფორმა ( $\beta$ -APP<sub>770</sub>,  $\beta$ -APP<sub>751</sub> და  $\beta$ -APP<sub>695</sub>), რომლებიც განსხვავდება ერთმანეთისაგან გლიკოზილირების ხარისხით. ისინი სინთეზდება ევოლუციური განვითარების სხვადასხვა საფეხურზე მდგომი ცხოველების უჯრედებში. თავის ტვინში ძირითადად წარმოდგენილია  $\beta$ -APP-ს მოკლე იზოფორმა  $\beta$ -APP<sub>695</sub>. ადამიანის თავის ტვინის ქერქში ამ ფორმების რაოდენობრივი შემცველობა შეადგენს  $\beta$ -APP<sub>770</sub>: $\beta$ -APP<sub>751</sub>: $\beta$ -APP<sub>695</sub>=1:10:20. ცნობილია  $\beta$ -APP-ს მონათესავე ცილების ჯგუფი, რომლებსაც  $\beta$ -APP-მსგავსი ცილები ეწოდება (APLP). აღწერილია ამ ცილების ორი იზოფორმა – APLP1 და APLP2, რომლებიც ერთმანეთისაგან პირველადი სტრუქტურით განსხვავდება. აღსანიშნავია, რომ მღრნელებში (ვირთაგვები, თაგვები), რომელთა ტვინში არ შეინიშნება ალცჰეიმერის დაავადებისათვის დამახასიათებელი  $\beta$ -A აგრეგატები, ამინომჟავების თანამიმდევრობა  $\beta$ -APP-ს იმ უბანში, რომელიც შეესაბამება  $\beta$ -A-პეპტიდს, განსხვავდება ადამიანის  $\beta$ -A-პეპტიდისაგან სამი ამინომჟავით. მღრნელების  $\beta$ -A-მოლეკულაში ჰისტიდინის შეცვლა არგინინით უკარგავს  $\beta$ -A-ს თუთიის იონების დაკავშირების უნარს, რაც აუცილებელია პეპტიდის მოლეკულის აგრეგაციის ინიცირებისა და შემდგომ ფიბრილების წარმოქმნისათვის.

ჩვეულებრივ პირობებში,  $\beta$ -A-პეპტიდი მონაწილეობს ნეირონთაშორისი კონტაქტების წარმოქმნაში და ჩართულია მეხსიერების პროცესში. დაავადების დროს მისი ცვლა ირღვევა, რის შედეგადაც პროტეოლიზური დაშლის დროს მოლეკულის შუა ნაწილიდან წარმოიქმნება პოტენციურად ტოქსიკური 42-ამინომჟავიანი პეპტიდი –  $\beta$ -ამილოიდი ( $\beta$ A). თავდაპირველად APP იშლება ასპარტატული აქტივობის მქონე პროტეაზით –  $\beta$ -სეკრეტაზით (*BACE1* –  $\beta$ -site APP-cleaving enzyme). დაშლის რეაქციის შედეგად წარმოიქმნება APP-ცილის თავისუფალი N-ბოლო და ჰიდროფობური ტრანსმემბრანული დომენი (სურ. IV.36).



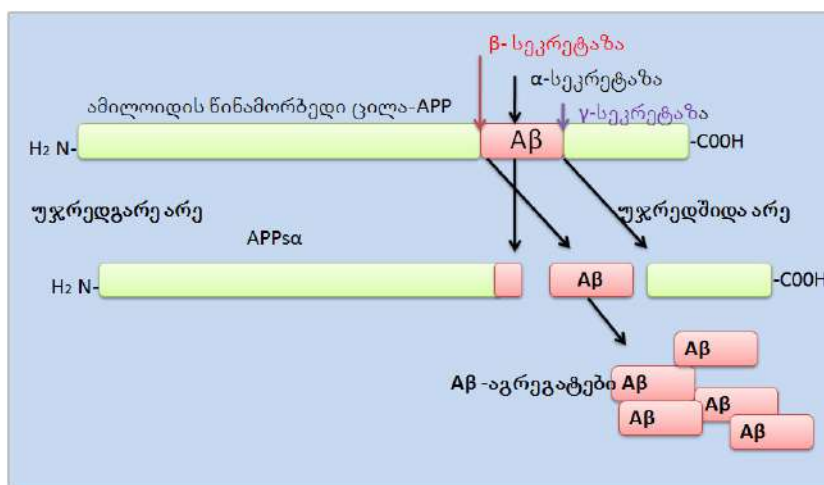
სურათი IV.36. პროტეაზები, ამილოიდის წინამორბედი ცილა და ალცჰეიმერის დაავადება (S.D. Buckingham-ის მიხედვით)



მეორე პროტეოლიზის შედეგად ხდება ტრანსმემბრანული დომენიდან  $\beta$ -A-ს გამოთავისუფლება. ეს გაუგებარი შიდამემბრანული დაშლა, რომელსაც RIP-ს უწოდებენ (*regulated intramembrane proteolysis*) ხორციელდება  $\gamma$ -სეკრეტაზით. ფერმენტული აქტივობის გამოსავლენად აუცილებელია, რომ  $\gamma$ -სეკრეტაზასთან ასოცირებული იყოს ამ პროცესში მონაწილე კიდევ ერთი ცილოვანი მოლეკულა – *პრესელინი* (სურ. IV.36). პრესელინები ინტეგრალური მემბრანული ცილებია კლასიკური ასპარტატული პროტეოლიზური აქტივობით (ისევე როგორც პეპსინი, რენინი და კატეპსინი). პრესელინების ოჯახი წარმოდგენილია ორი მონათესავე ცილოვანი მოლეკულით – PS1 და PS2. ამ ოჯახში, ასევე, გაერთიანებულია სხვა პროტეინებიც, მაგალითად *სასიგნალო პეპტიდაზა*, რომლის ფუნქციაა მემბრანასთან დაკავშირებული სასიგნალო ცილების ჩამოშორება. პრესელინების გარდა  $\gamma$ -სეკრეტაზას აქტივობის გამოვლენისათვის აუცილებელია სხვა აქტიური ცილოვანი მოლეკულებიც, მაგალითად ნიკასტრინი, Aph-1 (*anterior pharynx defective-1*) და Pen-2 (*presenilin enhancer-2*). ამ ცილების ექსპრესია ზრდის  $\gamma$ -სეკრეტაზულ აქტივობას. თუმცა, უცნობია რა როლს ასრულებს ეს ცილები  $\gamma$ -სეკრეტაზული კომპლექსის ფორმირებასა და მის შემდგომ ფუნქციონირებაში.

სპეციფიკური ფერმენტებით განხორციელებული პროტეოლიზის შედეგად APP იშლება და წარმოიქმნება ბიოლოგიურად აქტიური პროდუტები. ხსნადი, დიდი ზომის ფრაგმენტები sAPP $\alpha$  და sAPP $\beta$ , რომელიც წარმოიქმნება  $\alpha$ - ან  $\beta$ -სეკრეტაზას მოქმედებით, მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ნერვული უჯრედების პროლიფერაციასა და განვითარებაში. კერძოდ,  $\alpha$ -სეკრეტაზას ზემოქმედებით მიღებული sAPP $\alpha$  ხასიათდება არა მარტო ნეიროპროტექტორული თვისებებით, არამედ მისთვის დამახასიათებელია ეპიდერმალური ზრდის ფაქტორის თვისებებიც. ის ასევე ხელს უწყობს მეხსიერებისა და დასნავლის ფორმირებას. sAPP $\beta$ -ს აქვს ნეიროპროტექტორული თვისებები და წარმოადგენს  $\gamma$ -სეკრეტაზას სუბსტრატს, რომლის მოქმედებით წარმოიქმნება 40 და 42-ნაშთიანი  $\beta$ -A-ს ფრაგმენტები და მოკლე ციტოპლაზმური ფრაგმენტი (სურ. IV.37).

ამრიგად, APP-ს მეტაბოლიზმი შესაძლებელია განხორციელდეს როგორც არამილოიდოგენური ( $\alpha$ -სეკრეტაზას მოქმედებით), ასევე ამილოიდოგენური (ტოქსიკური) გზით  $\beta$ - და  $\gamma$ -სეკრეტაზების მონაწილეობით. ვინაიდან  $\alpha$ -სეკრეტაზა აწარმოებს APP გახლეჩას, ეს გზა იცავს უჯრედებს  $\beta$ -A-პეპტიდის წარმოქმნისაგან. შესაბამისად,  $\alpha$ -სეკრეტაზას აქტივობის მატება შესაძლებელია განხილული იყოს, როგორც ალცჰეიმერის დაავადების პროფილაქტიკის ერთ-ერთი შესაძლებელი გზა.



სურათი IV.37.  $\alpha$ -,  $\beta$ - და  $\gamma$ -სეკრეტაზები და მათ მიერ ამილოიდის წინამორბედი ცილის პროტეოლიზური დაშლა

უჯრედის შიგნით, ნერვული დაბოლოებების გასწვრივ და ასევე უჯრედგარე არეში ამილოიდური პეპტიდის კონცენტრაციის კონტროლი ხორციელდება ფერმენტებით, რომლებიც მონაწილეობს  $\beta$ -A-ს მეტაბოლიზმში. იმ ფერმენტების თვისებებისა და ფუნქციების კვლევა, რომლებიც დაკავშირებულია ამილოიდური პეპტიდის დეგრადაციასთან განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია. ცნობილია, რომ ფიზიოლოგიურ პირობებში ტვინის ქსოვილში  $\beta$ -A-ს დეგრადაცია ხორციელდება ენდოგენური ბიოქიმიური გზებით, კერძოდ, ტვინის პროტეაზებით – *ნეპრილიზინით, ენდოთელინ-მაკონვერტირებელი ფერმენტით (ECE-1), ინსულინ-მადეგრადირებელი ფერმენტით (ინსულიზინი) და პლაზმინით, რომლებსაც შეუძლია გამოიწვიოს  $\beta$ -A დეგრადაცია, როგორც *in vitro*, ისე *in vivo*. აღნიშნული ფერმენტების ეს თვისება უზრუნველყოფს ტვინს ბუნებრივი დაცვით  $\beta$ -A-ს დაგროვებისაგან. პათოლოგიურ პირობებში ამილოიდ-მადეგრადირებელი ფერმენტების ექსპრესიის ან აქტივობის დაქვეითებას შესაძლებელია მოჰყვეს  $\beta$ -APP-ს დაგროვება და ალცჰეიმერის დაავადების განვითარება.*

$\beta$ -A-ის ტოქსიკური ეფექტი არ არის დამოკიდებული უშუალოდ ნეირონში ჟანგბადის აქტიური ფორმების არსებობაზე, თუმცა ცნობილია, რომ ნეიროდეგენერაციული პროცესები ნეირონებში მიმდინარეობს ჟანგვითი სტრესის ფონზე. შესაძლებელია, რომ ნეირონში ჟანგვითი სტრესის წარმოქმნის მიზეზი დამოკიდებული იყოს იმ ფაქტორებზე, რომლებიც ინდუცირებს დაავადებას. ამაზე მიუთითებს ალუმინის შესაძლო მონაწილეობა ალცჰეიმერის დაავადების განვითარებაში. ეპიდემიოლოგიურმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ დაავადების შემთხვევათა სიხშირე კორელაციაშია ნიადაგსა და პროდუქტებში ალუმინის დაგროვებასთან. ამავე დროს, დადგინდა, რომ სენილური ლაქების სიახლოვეს, ასევე აღინიშნება ალუმინის კონცენტრაციული მატება. ამის გათვალისწინებით, გაჩნდა მოსაზრება, რომ ალუმინმა შესაძლებელია პროვოცირება გაუკეთოს  $\beta$ -ამილოიდის წინამორბედი ცილის „არასწორ“ მეტაბოლიზმს. თუმცა, ნეიროქიმიურმა ექსპერიმენტებმა ვერ დაადასტურეს ალუმინის ტოქსიკური ზემოქმედება ნეირონების მეტაბოლიზმზე – არასასურველ ეფექტს იწვევდა ალუმინის ის დოზები, რომელიც გაცილებით აღემატება ამ მეტალის შემცველობას წყალსა და საკვებ პროდუქტებში. ბოლო მონაცემების გათვალისწინებით, მიუხედავად იმისა, რომ თვითონ ალუმინი წარმოადგენს საკმაოდ ინერტულ მეტალს და იწვევს უჯრედის სიკვდილს მხოლოდ მაღალ კონცენტრაციებში (100მკმ-ზე მეტი), ჟანგვითი სტრესის გამომწვევ ფაქტორებთან ერთად ის მკვეთრად ზრდის უჯრედის ნეკროზის შესაძლებლობას. ნაჩვენები იყო, რომ ალუმინი აძლიერებს NMDA-ს ექსაიტოქიკურობას. ამავე დროს, ეს ეფექტი მიიღწევა საკმაოდ მცირე დროში. შესაძლებელია, ალუმინის მოქმედება აქტიურ ნეირონებზე გაცილებით უფრო ტოქსიკურია, ვიდრე მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფი ნეირონების შემთხვევაში. იმის გათვალისწინებით, რომ ტვინის ნეირონები ხასიათდება მუდმივად მაღალი აქტივობით, ალუმინის ტოქსიკურობა ამ პირობებში, სავარაუდოდ, გაცილებით მაღალია, ვიდრე *in vitro* ცდებში.

ბოლო ხანებში ნაჩვენები იყო, რომ პრესელინები მოდულირებს ენდოპლაზმატური დეპოზიციდან კალციუმის იონების გამოთავისუფლების პროცესს. მიუხედავად იმისა, რომ უშუალოდ პრესელინებში არ აღინიშნება  $Ca^{2+}$ -დამაკავშირებელი უბნების არსებობა, მათ შეუძლიათ ურთიერთქმედება კალციუმ-მგრძნობიარე ცილებთან – *კალსენინინთან, სორცინთან და კალმირინთან*. კალციუმის უჯრედშია ჰომეოსტაზის ამ ტიპის რეგულირება არღვევს ნეირონებში გლუტამატის შთანთქმის პროცესს, რაც იძლევა საშუალებას ვივარაუდოთ, რომ სასიგნალო  $Ca^{2+}$ -ის დესტაბილიზაცია მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ნეირონების დაღუპვაში და ალცჰეიმერის დაავადების განვითარებაში.

საინტერესოა, რომ ალცჰეიმერის დაავადების ამილოიდური თეორია ათეული წლის განმავლობაში ვერ დამკვიდრდა ნეიროფიზიოლოგიური თეორიის მომხრეების გამო, რომელთა აზრით, სწორედ ეს წარმონაქმნებია დაავადების ძირითადი გამომწვევი მიზეზი. დაავადებულითა თავის ტვინში მართლაც წარმოიქმნება ე.წ. tau-ცილის მჭიდრო ჯაჭვები მიკროფიზი-

რილებთან. tau-ცილა წარმოადგენს სპეციფიკურ პროტეინს, რომელიც ნეირონის სხეულში და მორჩებში უკავშირდება მიკრომილაკებს, ახდენს მათ სტაბილიზაციას და ამით უზრუნველყოფს აქსონალური ტრანსპორტის ნორმალიზაციას (სურ. IV.38A). ამ ცილის თვისება მოახდინოს მიკრომილაკების სტაბილიზაცია, აიხსნება მის მოლეკულაში გარკვეული რაოდენობის ფოსფატების ჯგუფის არსებობით.



**სურათი IV.38. tau-ცილა**

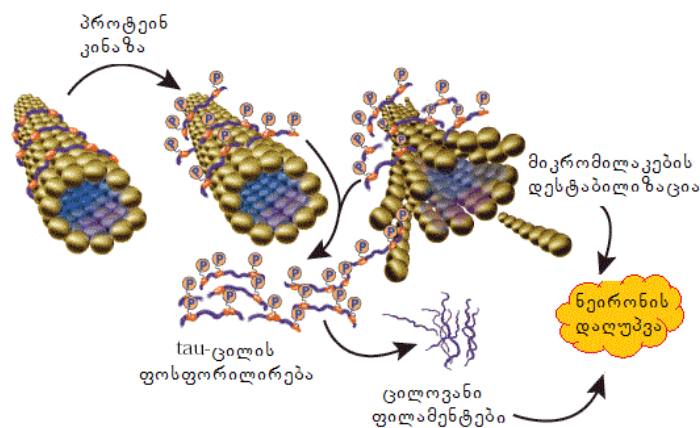
*A-tau-ცილის სტრუქტურული გამოსახულება;*

*B-tau-ცილის ფოსფორილირება და დეფოსფორილირება*

tau-ცილის ფოსფორილირება მიმდინარეობს სპეციფიკური კინაზების დახმარებით 212-ე და 422-ე სერინის ნაშთზე, ასევე 214-ე თიროზინზე, ხოლო დეფოსფორილირება – ფოსფატაზებით (სურ. IV.38B).

დაავადების პროცესში აღინიშნება tau-ცილის ჰიპერფოსფორილირება, რაც არღვევს ამ ცილის ნორმალურ სტრუქტურას და, შესაბამისად, მიკრომილაკების სტაბილიზაციას, რისი შედეგიცაა ჰიპერფოსფორილირებული tau-ცილის ნეიროფიბრილარული გროვების წარმოქმნა ნეირონში, მიკრომილაკების დესტაბილიზაცია და საბოლოოდ ნეირონის დაღუპვა (სურ. IV.39).

ერთადერთი საწინააღმდეგო არგუმენტი ამილოიდური თეორიის მომხრეებისაგან იყო ის, რომ tau-ცილოვანი ნეიროფიბრილები არ არის სპეციფიკური ალცჰეიმერის დაავადებისათვის და ისინი გვხვდება სხვა პათოლოგიების შემთხვევაშიც. ნეიროფიბრილარული ფორმით tau-ცილა კარგავს თავის ფუნქციებს და იძენს ნეიროტოქსიკურ თვისებებს.



**სურათი IV.39. ფოსფორილირებული და დეფოსფორილირებული tau-ცილა**

მრავალი წლის განმავლობაში დავის საგანს წარმოადგენდა საკითხი იმის შესახებ, თუ რომელია პირველადი – სენილური ლაქები, თუ ნეიროფიბრილარული გორგლები. არცთუ ისე დიდი ხნის წინ, სადავო საკითხი საბოლოოდ გადაწყდა – დადგენილი იქნა, რომ  $\beta$ -ამილოიდი ასტიმულირებს tau-ცილების ჰიპერფოსფორილირებას, ფიბრილების წარმოქმნას და, შესაბამისად, ნეიროდეგენერაციულ ცვლილებებსაც, რაც მიიღწევა სპეციფიკური კინაზური აქტი-

ვობის მქონე ფერმენტით. ეს უკანასკნელი, თავის მხრივ, იწვევს tau-ცილების გაძლიერებულ ფოსფორილირებას. ფოსფორილირებული tau-ცილა კარგავს უნარს დაუკავშირდეს მიკრომილაკებს და ამით მოახდინოს მათი სტაბილიზირება. მიკრომილაკები იშლება და ნეირონებში ფოსფორილირებული tau-ცილების ხარჯზე, ჩნდება ნეიროფილამენტური წარმონაქმნები.

**პარკინსონის დაავადება.** პარკინსონის დაავადება ნელა მიმდინარე, პროგრესირებადი ქრონიკული დაავადებაა, რომელიც ვითარდება უმეტესად უფროსი ასაკის ადამიანებში. დაავადება გამოწვეულია ნეირომედიატორ დოფამინის მასინთეზებელი ნეირონების პროგრესირებადი დაღუპვით შავ სუბსტანციაში. დაავადების სიმპტომებია: *კუნთოვანი რიგიდულობა, ტრემორი, ჰიპოკინეზია* (ორგანიზმის განსაკუთრებული მდგომარეობა, რომელიც გამოწვეულია მოძრაობის აქტივობის უკმარისობით) და *პოსტურალური არამდგრადობა* (კლინიკური სინდრომი, რომელიც ხასიათდება წონასწორობის შენარჩუნების დარღვევაში ამა თუ იმ პოზის შეცვლის დროს).

უნებლიე მოძრაობების კონტროლი ხორციელდება თავის ტვინის ქერქის შუბლის წილით, საიდანაც ნერვული იმპულსები გადაეცემა კიდურებს. შუამავლის როლს ნეირონებსა და სინაფსებს შორის ასრულებს ქიმიური ტრანსმიტერები, რომელთა შორის უმნიშვნელოვანესია აცეტილქოლინი. კონტროლირებადი მოძრაობების აქტში ჩართულია, ასევე, პირამიდალური სისტემა. პროცესის ერთიანობისათვის მნიშვნელოვანია კონტროლი არა მარტო კონტროლირებად, არამედ უნებლიე მოძრაობებზეც. ამ ფუნქციას ასრულებს ექსტრაპირამიდალური სისტემა, რომელიც უზრუნველყოფს შესაძლებლობას შეწყვიტოს დაწყებული მოძრაობა. ეს სისტემა აერთიანებს ბაზალური განგლიების სტრუქტურებს, რომლებიც განლაგებულია მოგრძო ტვინის საზღვრებს გარეთ (აქედან წარმოდგება ტერმინი – *ექსტრაპირამიდალური სისტემა*). ნეიროტრანსმიტერის ფუნქციას, რომელიც მონაწილეობს მოძრაობის კონტროლზე, ასრულებს დოფამინი. პარკინსონის დაავადების საფუძველია დოფამინერგული ნეირონების დეგენერაცია. დოფამინერგული ნეირონების ფუნქციის დარღვევა იწვევს დისბალანსს შემაფერხებელ (დოფამინურ) და ამაგზნებელ (აცეტილქოლინურ) ნეიროტრანსმიტერებს შორის, რაც კლინიკურად ვლინდება პარკინსონის დაავადების ფორმით. დაავადებისას ყველაზე მეტად ზიანდება შავი სუბსტანციის უჯრედები, რომლებიც აკონტროლებს უნებლიე მოძრაობებსა და მათ ხასიათს. დაავადების დასაწყისში ხდება დაღუპული ნეირონების კომპენსირება სხვა ნეირონებით, მაგრამ როცა დაღუპული ნეირონების რიცხვი აღწევს 50-80%-ს, თავის ტვინის დაუზიანებელი უბნები ვეღარ ახერხებს სამუშაოს შესრულებას. ამ მომენტიდან ტვინის უბნები, რომლებიც ჩართულია მოძრაობით აქტივობაში, მათ შორის ბაზალური განგლია, თალამუსი და თავის ტვინის ქერქი, ვეღარ ახერხებს შეთანხმებულ მოქმედებას და მოძრაობა ხდება არაკონტროლირებადი.

პარკინსონის დაავადების მკურნალობა, რომელიც მდგომარეობს ნეიროტრანსმიტერების დარღვეული დისბალანსის აღდგენაში, შესაძლებელია მიმართული იყოს ტვინში ან დოფამინის რაოდენობის მატებაზე ან აცეტილქოლინის დონის შემცირებაზე.

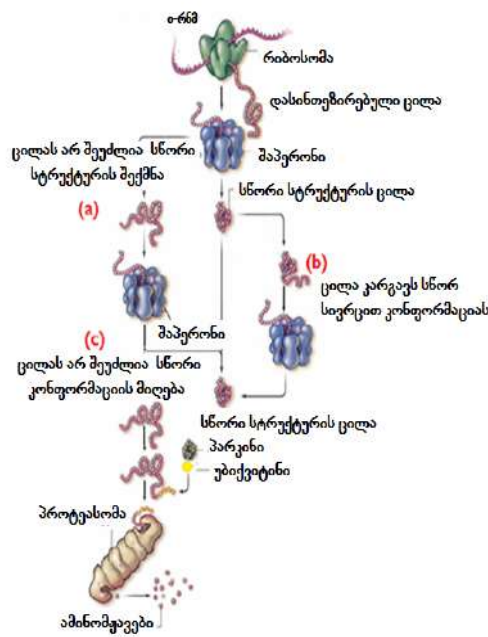
პარკინსონის დაავადება ვითარდება შავი სუბსტანციის დოფამინერგული ნეირონების დეგენერაციის შედეგად. დოფამინი გამომუშავდება და გროვდება პრესინაფსური ნეირონების სინაფსურ ვეზიკულებში და შემდგომ, ნერვული იმპულსის ზემოქმედებით, თავისუფლდება სინაფსურ არხში, სადაც უკავშირდება პოსტსინაფსური ნეირონის მემბრანაზე არსებულ შესაბამის დოფამინერგულ რეცეპტორებს. რეაქციათა ამ ჯაჭვს მოსდევს ნერვული იმპულსის შემდგომი გატარება პოსტსინაფსური ნეირონის მიერ.

პარკინსონის დაავადებით გარდაცვლილი პაციენტების შავ სუბსტანციაში აღმოჩენილია ცილოვანი გროვები – *ლევის სბეულები* (სახელი ეწოდა მათი აღმოჩენი გერმანელი პათოლოგოანატომის პატივაცემად). ანალოგიური წარმონაქმნები დამახასიათებელია ასევე ალცჰეიმერის დაავადებასა და ჰანტინგტონის ქორეასათვისაც. ეს კლასტერები წარმოადგენს დესტრუქციული ცვლილებების მიზეზს, თუ პირიქით, ასრულებს დამცველობით ფუნქციას,

კერძოდ, ხელს უშლის ნეირონისათვის ტოქსიკური ცილების გავრცელებას მთელს უჯრედში (აკონცენტრირებს ნეირონისათვის ტოქსიკურ ცილებს და ამით ზღუდავს მათ გავრცელებას უჯრედში) – ჯერჯერობით უცნობია. არსებობს მოსაზრება, რომ ცილების კლასტერიზაციის მიზეზის ახსნა შესაძლებელია გახდეს პარკინსონის დაავადების მოლეკულური მექანიზმების დადგენის საფუძველი.

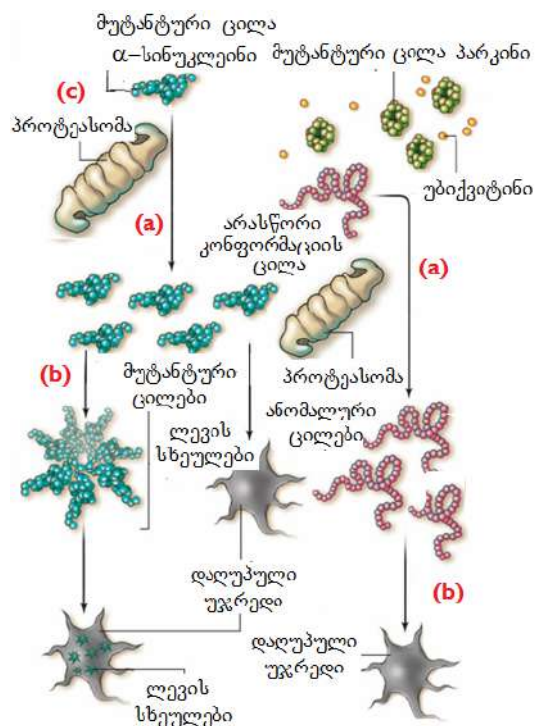
დაავადების მიმდინარეობის პროცესში საყურადღებოა ორი უჯრედშიდა მოვლენა: ცილების სივრცითი სტრუქტურების ჩამოყალიბება და მათი ელიმინაცია. ცილები სინთეზდება უჯრედში ამინომჟავებისაგან აგებული პოლიმერების სახით. სინთეზის დასრულების შემდგომ ცილოვანი მოლეკულები იღებს კომპაქტური მესამეული სტრუქტურის მქონე გლობულის ფორმას სპეციალური მოლეკულების – *შაპერონების* დახმარებით. კონფიგურაციადაკარგული ცილებისათვის თავდაპირველი სტრუქტურის აღდგენა ისევე *შაპერონებით* მიმდინარეობს. *შაპერონები* ცილების ჯგუფია, რომელთა ფუნქციას წარმოადგენს სხვა ცილების სწორი ნატიური მესამეული ან მეოთხეული სტრუქტურის აღდგენა და ასევე, ცილოვანი კომპლექსების წარმოქმნა და მათი დისოციაცია. *შაპერონები* პირველად აღმოჩენილი იქნა 1978 წელს. ისინი გვხვდება ყველა ცოცხალ ორგანიზმში და მათი მოქმედების მექანიზმი მდგომარეობს ცილებთან არაკოვალენტურად დაკავშირებასა და მათ „გახსნაში“ ATP-ის ჰიდროლიზის შედეგად წარმოქმნილი ენერჯის ხარჯზე.

იმ შემთხვევაში, თუ რაიმე მიზეზის გამო *შაპერონული* სისტემა გამოვა მწყობრიდან, არასწორედ დალაგებული ცილები ხდება ე.წ. *უბიქვიტინ-პროტეასომული სისტემის* სამიზნეები. კერძოდ, თავდაპირველად ანომალური კონფორმაციის ცილებს უკავშირდება მცირე ზომის ცილა – *უბიქვიტინი* (პროცესს უბიქვიტინირება ეწოდება). პირველ უბიქვიტინირებულ მოლეკულას უკავშირდება მეორე და ა.შ. ეს პროცესი გრძელდება მანამ, სანამ სტრუქტურადაკარგული ცილის გასწვრივ არ წარმოიქმნება ჯაჭვი, რომელიც ითვლება სიგნალად პროტეასომებისათვის (ნერვული უჯრედების „*დამლაგებელი*“), რომ მათ დაიწყონ ანომალური ცილის დაშლა შემადგენელ ამინომჟავებად. თავის ტვინში არასწორად შეფუთული ცილების (ლევის სხეულები) გროვების არსებობა ითვლება პარკინსონის დაავადების უტყუარ ნიშნად. ამრიგად, არასწორი კონფორმაციის ცილების წარმოქმნა წარმოადგენს პარკინსონის დაავადების საწყის ეტაპს. როგორც აღვნიშნეთ, დაუზიანებელ უჯრედში ცილოვანი მოლეკულების სწორ სივრცით კონფორმაციას უზრუნველყოფს *შაპერონები* (სურ. IV.40).



სურათი IV.40. *შაპერონებითა და პროტეასომებით დაფექტური ცილის მოქმედების აცილება*

იმ შემთხვევაში, როცა ცილები ენყობა არასწორი კონფორმაციით (სურ. IV.40a), ან გარკვეული მიზეზების გამო კარგავს სწორ კონფორმაციას, შაპერონები ასწორებს სიტუაციას (სურ. IV.40b). თუ შაპერონული სისტემა არ მუშაობს, ცილა რჩება არასწორ კონფორმაციაში (სურ. IV.40c) და პროტეასომები შლის მას მანამ, სანამ ისინი ზიანს მიაყენებს უჯრედს. ეს პროცესი შემდეგნაირად მიმდინარეობს: თავდაპირველად, სპეციალური ცილა – *პარკინის* დახმარებით უბიქვიტინი უკავშირდება არასწორი კონფორმაციის ცილას. უბიქვიტინებისაგან შემდგარი ჯაჭვი იძლევა სიგნალს პროტეასომების მოქმედებისათვის, რომელიც შლის ცილას შემადგენელ ამინომჟავებად, რომლებსაც, შემდგომში, ისევ უჯრედი იყენებს. პარკინსონიზმით დაავადებულების პროტეასომული სისტემა არ მუშაობს. ამ შემთხვევაში, არასწორი კონფორმაციის ცილები გროვდება ნეირონებში, ვინაიდან შაპერონები ვერ ასწრებს ცილების ნორმალიზებას, ხოლო პროტეასომები – მათ დაშლას, რის შედეგადაც ნეირონები იღუპება. ასეთი ანომალიის გამომწვევია მუტაციები ორ გენში, ერთი აკოდირებს ცილა სინუკლეინს, ხოლო მეორე – პარკინს (სურ. IV.41).



**სურათი IV.41. ცილა პარკინისა და სინუკლეინის მონაწილეობა ლევის სხეულების ფორმირებაში**

პარკინსონის დაავადება შესაძლოა გამოიწვიოს ძალიან იშვიათმა მუტაციამ ცილა-სინუკლეინის მაკოდირებელ გენში. მუტანტური ცილა იძენს ისეთ სივრცით კონფორმაციას, რომლის დროსაც პროტეასომას არ შეუძლია მისი დაშლა (სურ. IV.41a). ანომალური ცილები გროვდება კლასტერებად – ლევის სხეულებად (სურ. IV.41b). თავდაპირველად კლასტერები აძლევს უჯრედს გარკვეულ უპირატესობას, კერძოდ, ისინი იღუპება უფრო გვიან, ვიდრე იმ შემთხვევაში, თუ არასწორი კონფორმაციის ცილები გადანაწილებული იქნებოდა მთელ ნეირონში.

მუტანტურ პარკინს არ შეუძლია დაუკავშიროს უბიქვიტინი დასაშლელ ცილებს, რის გამოც პროტეასომებით ისინი ვეღარ იშლება (სურ. IV.41a). ასეთი ცილების რაოდენობა უჯრედში დროთა განმავლობაში მატულობს, ისინი წარმოქმნის ლევის სხეულებს და ნეირონი სწრაფად იღუპება (სურ. IV.41b).

ნეირონების შესწავლამ აჩვენა, რომ ცილა პარკინი, რომელიც არეგულირებს ფერმენტ *მონოამინოოქსიდაზას (MAO)* გამომუშავებას, ხელს უწყობს დოფამინის დაშლას. გენი PARK2, რომელიც აკოდირებს პარკინს, ზრდის მონოამინოოქსიდაზას აქტივობას და დოფამინის დეფიციტს. ფერმენტის კონცენტრაციის მატებას თან სდევს ჟანგვითი სტრესი და უჯრედების დაღუპვა, რის შედეგადაც ცვლილებები შეუქცევადი ხასიათის ხდება.

**ჰანგტინგტონის დაავადება.** ჰანგტინგტონის დაავადება, ანუ როგორც მას უწოდებენ ჰანგტინგტონის ქორეა (ბერძნულად "*chorea*" – ცეკვას ნიშნავს) ერთ-ერთი ყველაზე მძიმე და პროგრესირებადი ნეიროდეგენერაციული დაავადებაა. დაავადება ხასიათდება უნებლიე, სწრაფი და არარეგულირებადი მოძრაობებით, რომლებიც წარმოიქმნება სხვადასხვა კუნთების მუშაობით. დაავადება შესაძლებელია განვითარდეს ნებისმიერ ასაკში – ბავშვობაშიც და 70 წელს ზემოთ, თუმცა ყველაზე ხშირად სიმპტომები ჩნდება 30-50 წლის ასაკში და მიმდინარეობს ფსიქიკური დარღვევების ფონზე (დემენცია, დეპრესია, რომელსაც თან ახლავს ემოციური კონტროლის დარღვევები, ხშირი გაღიზიანებისა და აგრესიის ფონზე). დაავადების ხანგრძლივობა საშუალოდ 15 წელია.

ჰანგტინგტონის დაავადების დამახასიათებელი ნიშანია სტრიატუმის (ზოლიანი სხეულის) დაზიანება, რაც ვლინდება გაემ-ერგული ნეირონების დაღუპვით. ამავე დროს, ქოლინერგული ნეირონები რჩება შედარებით დაუზიანებელი. ბაზალურ ბირთვებში მნიშვნელოვნადაა შემცირებული გაემ-ის კონცენტრაცია და ფერმენტ *გლუტამატ-დეკარბოქსილაზას* (მონანილეობს გაემ-ის წარმოქმნაში გლუტამინის მჟავიდან) აქტივობა. შემცირებულია ასევე სხვა ნეირომედიატორების, მაგალითად, ენკეფალინებისა და P-ნივთიერების კონცენტრაციაც.

დაავადების გამომწვევია მუტაცია ცილა *ჰანგტინტინის (Htt)* მაკოდირებელ გენში, რომელიც ლოკალიზებულია მე-4 ქრომოსომის მოკლე მხარზე. გენი შეიცავს განმეორებად ტრინუკლეოტიდურ CAG-თანამიმდევრობებს, რომლებიც აკოდირებს ჰანგტინტინის შემადგენლობაში გლუტამინის არსებობას. ამ მიზეზის გამო ჰანგტინგტონის და მის მსგავს დაავადებებს (სპინოზულბარული კუნთოვანი ატროფია, სპინოცერებრალური ატაქსია და სხვ.) *პოლიგლუტამინური დაავადებები* ეწოდება. ამ ტიპის დაავადებების დროს დნმ-ის მოლეკულაში წარმოიქმნება მრავალჯერადად განმეორებადი CAG-თანამიმდევრობები, რაც იწვევს დასინთეზებულ ცილაში პოლიგლუტამინის შემცველი უბნების წარმოქმნას. ჰანგტინგტონის დაავადებისათვის დამახასიათებელია ნეირონის ბირთვში (ზოგიერთ შემთხვევაში სხვა ადგილასაც) უხსნადი, დადებითი იმუნორეაქციული მუტანტური ცილების (შეიცავს 74 პოლიგლუტამინურ განმეორებას) არსებობა. არსებობს მოსაზრება, რომ პოლიგლუტამინური ჯაჭვების არსებობა თრგუნავს მიტოქონდრიების ფუნქციონირებას და ზოგიერთი, ენერგეტიკულ მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტის, მაგალითად, *გლიცერალდეჰიდფოსფატდეჰიდროგენაზას* აქტივობას. ასევე არსებობს მონაცემები დაავადების დროს ნეირონებში მიმდინარე გაძლიერებული აპოპტოზური პროცესების შესახებ. თუმცა, ურთიერთქმედების ხასიათი აგრეგატების წარმოქმნაში მონაწილე ინტერმედიატების სტრუქტურულ ცვლილებებსა და იმ სტადიას შორის, როცა ეს სტრუქტურები აზიანებს უჯრედს და წარმოქმნის აგრეგატებს, ასევე ნეირონალურ დისფუნქციასა და უჯრედის დაღუპვას შორის – უცნობია.

დაავადების ადრეულ სტადიაზე უჯრედული დეფექტების დაგროვების აცილება მიმდინარეობს შაპერონების – სითბური შოკის ცილების (Heat shock proteins, Hsp) დახმარებით. ზოგიერთ შაპერონს, მაგალითად Hsp70 და Hsp40, შეუძლია დაუკავშირდეს ბირთვულ აგრეგატებს. მოდელზე ჩატარებული ცდებით ნანახია, რომ Hsp70 და Hsp40-ის ექსპრესია ამცირებს ბირთვული აგრეგატების წარმოქმნას და მათ ციტოტოქსიკურ ეფექტებს. ასევე, მცირდება ნეირონების დაღუპვის ინტენსივობაც. აღსანიშნავია, რომ უჯრედულ ცილა TRiC-ს შეუძლია ურთიერთქმედება უშუალოდ ჰანგტინტინის პოლიგლუტამინურ უბანთან და მისი აგრეგაციის შეჩერება, ხოლო TRiC-ის გაძლიერებული ექსპრესია თრგუნავს არა მარტო ცილის

აგრეგატების წარმოქმნას, არამედ ანელებს ნეირონული უჯრედების დალუპვის პროცესსაც. პოლიგლუტამინური დაავადებების შემთხვევაში შაპერონებით ციტოტოქსიკურობის დაქვეითების და ნეირონების დალუპვის აცილების მექანიზმი ჯერჯერობით უცნობია.

ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებს მიეკუთვნება, ასევე, სხვა დაავადებებიც, რომლებიც ნაკლები სიხშირით გვხვდება. ზოგიერთი მათგანი მემკვიდრეობით ხასიათს ატარებს. ამ დაავადებებს მიეკუთვნება ნიმან-პიკის დაავადება, ტურეტის სინდრომი, გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზი და სხვ.

**ტურეტის სინდრომი.** დაავადება ვლინდება 2-14 წლის ასაკში სახის კუნთების, კისრის, ზედა და ქვედა კიდურების უნებლიე მოძრაობებით, სასუნთქი სისტემისა და მეტყველების პროცესში მონაწილე კუნთების ჰიპერკინეზით, რასაც მოსდევს ინტელექტის დაქვეითება და სხვადასხვა პათოლოგიური ემოციური გამოვლინებები. სინდრომის წარმოქმნა დაკავშირებულია ზოლიან სხეულში ისეთი ნეიროტრანსმიტერების ჭარბი გამომუშავებით, როგორიცაა ნორადრენალინი და დოფამინი. ამავე დროს, შეინიშნება ნერვული იმპულსების გატარების სიჩქარის ზრდა აფერენტულ გზებშიც.

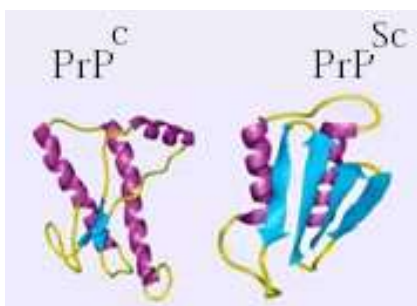
**ნიმან-პიკის დაავადება** – მემკვიდრეობითი ტიპის დაავადებაა (ლიპიდოზი), რაც გამომწვეულია ფერმენტ სფინგომიელინაზას რაოდენობის კლებით. ფერმენტი ლოკალიზებულია ლიზოსომებში და მისი სიმცირე იწვევს სფინგომიელინისა და სხვა ლიპიდების დაგროვებას ღვიძლში, ლიმფურ კვანძებში, ელენთასა და თავის ტვინის ნეირონებში. დაავადებისათვის დამახასიათებელია გონებრივი განვითარების შეფერხება, კიდურების კუნთების რიგიდულობა და ეპილექსიური მოვლენები.

**პრიონული ნეიროდეგენერაციული დაავადებები.** პრიონული დაავადებების გამომწვევია ინფექციური აგენტების განსაკუთრებული ჯგუფი, რომლებიც წარმოდგენილია მხოლოდ დაბალმოლეკულური ცილოვანი მოლეკულებით (27-30კდალ) და არ შეიცავს ნუკლეინის მჟავებს. ყველა პრიონული დაავადებისათვის დამახასიათებელია ცნს-ის მსგავსი დაზიანებები, რაც ვლინდება ნეირონის სხეულის, აქსონის, დენდრიტების, ასევე, ასტროციტებისა და ოლიგოდენდროციტების პროგრესირებადი ვაკუოლიზაციით, ასტროგლიის პროლიფერაციითა და მოცულობის გაზრდით, რაც საბოლოოდ მთავრდება რუხი ნივთიერების ღრუბლისებურ სტრუქტურად გარდაქმნით და ე.წ. *ღრუბლისებური ენცეფალოპათიების* ჩამოყალიბებით. ძუძუმწოვრებში პრიონები იწვევენ ისეთ დაავადებებს, როგორიცაა *ტრანსმისიური ღრუბლისებური ენცეფალოპათია*, მათ შორის განიხილება მსხვილფეხა *საქონლის ღრუბლისებური ენცეფალოპათია* ადამიანში პრიონული დაავადებებია – *კრეიტცფელდტ-იაკობსის დაავადება*, *გერტსმან-შტრაუსლეს-შეინკერის სინდრომი*, *ფატალური ოჯახური უძილობა* და *კურუ*. ყველა პრიონული დაავადება იწვევს თავის ტვინისა და სხვა ნერვული ქსოვილის დაზიანებას და დღესდღეობით არ ექვემდებარება მკურნალობას და მთავრდება ლეტალურად.

პრიონები, ჩვეულებრივი ინფექციური აგენტებისაგან (ვირუსები, ბაქტერიები, სოკოები, უმარტივესები) განსხვავებით, არ შეიცავს გენეტიკურ აპარატს (არ გააჩნიათ ნუკლეინის მჟავები), თუმცა, სავარაუდოდ, შეუძლიათ გამრავლება და ზემოქმედება ორგანიზმზე. ისინი განსაკუთრებით გამძლენი არიან გარეშე ფაქტორებისადმი: მათზე არ მოქმედებს 800°C-მდე გაცხელება, ულტრაიისფერი გამოსხივება, მაიონიზირებელი რადიაცია, ულტრაბგერები, ისეთი ძლიერი ანტისეპტიკები, როგორიცაა ფორმალდეჰიდი და გლუტარალდეჰიდი. პრიონები იჩენენ გამძლეობას უჯრედული პროტეაზების მიმართ და ამრიგად, მათ დაგროვებას ხელს არ უშლის ლიზოსომური ფერმენტები. პრიონებს შესწევთ უნარი გაზარდონ თავისი რაოდენობა და ამისათვის იყენებენ ცოცხალ უჯრედს. ამ თვისებით პრიონი ვირუსის მსგავსია.

პრიონი ანომალური მესამეული სტრუქტურის ცილაა, რომელიც აკატალიზებს ჰომოლოგიური, უჯრედის ნორმალური ცილის კონფორმაციულ ცვლილებებს. ჩვეულებრივ, ნომალური ცილის გარდაქმნას პრიონულ ცილად თან ახლავს მისი α-სპირალის გარდაქმნა β-კონფიგურაციად (სურ. IV.42).





სურათი IV. 42. ნორმალური და ანომალური PrP-ცილა

ამ გზით წარმოქმნილ ცილის მოლეკულას, როგორც წესი, შეუძლია ცილების სხვა მოლეკულების გადანაცობა. ამგვარად, იწყება ჯაჭვური რეაქცია, რომლის დროსაც წარმოქმნება არასწორად დალაგებული ცილების დიდი რაოდენობა. პრიონები ერთადერთი ინფექციური აგენტებია, რომლებიც მრავლდებიან ნუკლეინის მჟავების მონაწილეობის გარეშე. თუმცა საკითხი იმის შესახებ, რამდენად წამოადგენს პრიონები სიცოცხლის ფორმას, დღესდღეობით ღიად რჩება.

პრიონული დაავადებების (ინგ. *proteinaceous infectious particles* – ცილოვანი ინფექციური ნაწილაკები), როგორც ინფექციური დაავადებების კვლევა დაიწყო მას შემდეგ, რაც ირლანდიელმა მეცნიერმა-ვეტერინარმა სიგურდსონმა ყურადღება მიაქცია თხებისა და ცხვრების უჩვეულო დაავადებას – ცხოველებს ეწყებოდათ ძლიერი ქავილი, რომელსაც თან ერთვოდა მოძრაობის კოორდინაციის დარღვევა და სხვა, ცნს-ის პათოლოგიებისათვის დამახასიათებელი დარღვევები. დაავადება ყველა შემთხვევაში მთავრდებოდა ლეტალურად.

დაავადების გამომწვევია ცილა PrP. მისი ნორმალური მესამეული სტრუქტურა იწოდება PrP<sup>C</sup>-ად (ინგ. დასახელებიდან *cellular* – უჯრედული), ხოლო ინფექციური, ანომალური ფორმა PrP<sup>Sc</sup>-ად (ინგ. დასახ. *scrape* – ფხაჭნა, ხეხვა). PrP<sup>C</sup> ძუძუმწოვრების უჯრედებში მემბრანული ცილაა, რომელიც ადამიანში კოდირდება PRNP-გენით. იგი შედგება 208 ამინომჟავური ნაშთისაგან და მისი მოლეკულური მასა 36კდალ-ია. PrP<sup>C</sup>-ის სტრუქტურაში განირჩევა N-ბოლო უბანი და გლობულარული დომენი, რომელიც შედგება სამი –  $\sigma\pi\rho\alpha\lambda\sigma\alpha\gamma\alpha\nu$  და ორჯაჭვიანი ანტიპარალელური  $\beta$ -სტრუქტურისაგან. მემბრანასთან დაკავშირების მიხედვით ცნობილია PrP<sup>C</sup>-ის რამდენიმე ფორმა: ორი ტრანსმემბრანული და ერთი მემბრანასთან გლიკოლიპიდური ღუზით დაკავშირებული ფორმა.

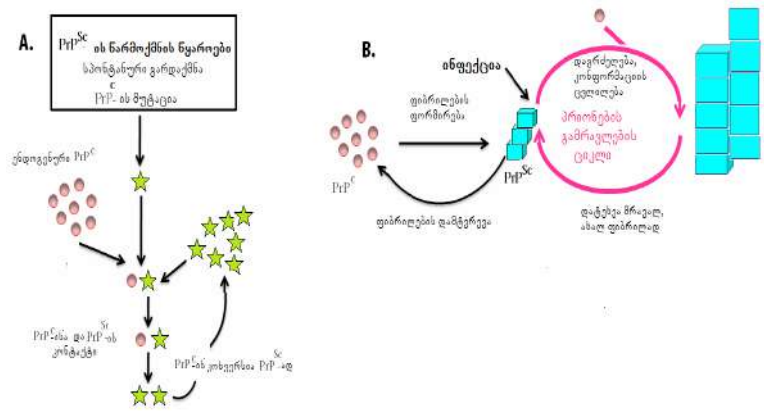
სხვა ხსნადი ცილებისაგან განსხვავებით, პრიონები ილექებიან მაღალი სიჩქარით ცენტრიფუგირებისას, რაც წარმოადგენს სტანდარტულ ტესტს მათი აღმოჩენისათვის. PrP<sup>C</sup> ხასიათდება მაღალი თვისობით ორვალენტური სპილენძის კათიონების მიმართ. ამ ფაქტის მნიშვნელობა უცნობია, თუმცა ფიქრობენ, რომ დაკავშირებული უნდა იყოს მის სტრუქტურასთან ან ფუნქციასთან. არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, რომ PrP<sup>C</sup> ასრულებს მნიშვნელოვან როლს უჯრედების შენეებისა და უჯრედშიდა სიგნალების გადაცემის პროცესში და, ამრიგად, შესაძლებელია ჩართული იყოს ტვინის უჯრედების საკომუნიკაციო ქსელში. ითვლება, რომ ის მონაწილეობას იღებს ასევე ნეირონების აქსონების მიელინური გარსის კონფორმაციული მდგომარეობის შენარჩუნებაში. ამავე დროს, შესაძლებელია PrP-ცილა წარმოადგენდეს სპილენძის იონების გადამტანს უჯრედგარე არედან ნერვული უჯრედების ციტოპლაზმაში. როგორც ცნობილია, სპილენძი შედის *ციტოქრომოქსიდაზას* შემადგენლობაში, რომელიც ჩართულია მიტოქონდრიული სუნთქვის ჯაჭვის ფუნქციონირებაში და, ამრიგად, წარმოადგენს უჯრედის ენერჯის გენერაციისათვის აუცილებელ კომპონენტს. გამოთქმულია მოსაზრება PrP-ცილის მონაწილეობის შესახებ აპოპტოზის ინდუქციის გამომწვევი სასიგნალო კასკადის ფუნქციონირებაშიც.

PrP თავისი თვისებებით მიეკუთვნება ამილოიდური ცილების ჯგუფს, რომელთა შემადგენლობაში შედის  $\beta$ -ამილოიდი (ალცჰეიმერის დაავადება), ჰანგტინგტინი (ჰანგტინგტონის დაავადება),  $\alpha$ -სინუკლეინი (პარკინსონის დაავადება) და მრავალი სხვა ცილა, რომლებიც ინვეს ნეიროდეგენერაციულ და სხვა ამილოიდურ პათოლოგიას. ისევე, როგორც სხვა ამილოიდურ ცილებს, PrP-საც ახასიათებს თვისება იმყოფებოდეს ორ კონფორმაციულ მდგომარეობაში: ხსნად PrP<sup>C</sup> ფორმაში (ნორმალურ შემთხვევაში ასეთი ფორმით გვხვდება ცნს-ში) და უხსნადი, პროტეაზასადმი გამძლე ამილოიდური PrP<sup>Sc</sup>-ფიბრილების ფორმით. თუმცა, სხვა ამილოიდური ცილებისაგან განსხვავებით, მისთვის დამახასიათებელია განსაკუთრებული თვისება – მის ფიბრილებს ან ფიბრილების ფრაგმენტებს შეუძლია ერთი ინდივიდიდან გადავიდეს მეორეზე, როგორც ინფექციური აგენტი. ისინი სინთეზდება მარცვლოვან ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში, გადადის გოლჯის აპარატში, შემდგომ, ეგზოციტოზით გადაიტანება უჯრედის მემბრანასთან და უკავშირდება უჯრედს ინტრასტიციალურად (უჯრედგარე მხრიდან). გარკვეული ხნის შემდგომ PrP ცილა ბრუნდება უჯრედში და შემდეგ კვლავ გადაიტანება უჯრედის ზედაპირზე. თითოეული ასეთი ციკლის შესრულებას სჭირდება ერთი საათი.

პრიონის ინფექციურ PrP<sup>Sc</sup> იზოფორმას შეუძლია კონფორმაციული ცვლილებების ხარჯზე გარდაქმნას ნორმალური PrP<sup>C</sup> თავის მსგავს ფორმად, რაც ცვლის ამ უკანასკნელის ურთიერთობის ხასიათს სხვა ცილებთან. მიუხედავად იმისა, რომ საბოლოოდ არ არის დეტალურად დადგენილი PrP<sup>Sc</sup>-ის სივრცითი სტრუქტურა, ითვლება, რომ მის მოლეკულაში  $\alpha$ -სპირალის მაგივრად ქარბობს  $\beta$ -სტრუქტურა. ასეთი არასტანდარტული იზოფორმები ერთიანდებიან ამილოიდურ ბოჭკოებად, რომლებიც გროვდებიან და ქმნიან ჩანართებს. თუმცა უცნობია, წარმოადგენენ ეს ჩანართები დაზიანების მიზეზს, თუ პათოლოგიის გვერდით პროდუქტს. თითოეული ბოჭკოს დაბოლოება, თავის მხრივ, წარმოადგენს „ფალიას“, რომელზედაც მაგრდება თავისუფალი PrP<sup>Sc</sup> ცილის მოლეკულა, რაც ზრდის ფიბრილის ზომას.

პირველი ჰიპოთეზა, რომელიც ხსნიდა სხვა მოლეკულების დახმარების გარეშე პრიონების გარავლებას, იყო *ჰეტეროდიმერული მოდელი*. ამ ჰიპოთეზის მიხედვით, PrP<sup>Sc</sup>-ის ერთი მოლეკულა უკავშირდება PrP<sup>C</sup>-ის ერთ მოლეკულას და აკატალიზებს ამ უკანასკნელის გადასვლას პრიონულ (PrP<sup>Sc</sup>) ფორმაში. ამის შემდგომ ორი PrP<sup>Sc</sup> მოლეკულა სცილდება ერთმანეთს და დამოუკიდებლად განაგრძობს სხვა PrP<sup>C</sup>-ების გადაყვანას PrP<sup>Sc</sup>-ში (სურ. IV.43).

ჰეტეროტრიმერულ მოდელის ალტერნატიურ მოდელად ითვლება ფიბრილარული მოდელი, რომელიც გულისხმობს, რომ PrP<sup>Sc</sup> არსებობს მხოლოდ ფიბრილების სახით, რომლის ბოლოები იკავშირებენ PrP<sup>C</sup>-ს, რომელიც გარდაიქმნება PrP<sup>Sc</sup>-ად. დაავადების განვითარების პარალელურად აღინიშნება PrP<sup>Sc</sup>-ის რაოდენობის ზრდა, რაც შესაძლებელია აიხსნას ფიბრილების „გატეხვით“ შაპერონული ცილების დახმარებით, რომლებიც ჩვეულებრივ ასუფთავებენ უჯრედს აგრეგირებული ცილებისაგან.



სურათი IV.43. PrP<sup>Sc</sup>-ის ნარმოქმნის ჰეტეროდიმერული (A) და ფიბრილარული (B) მოდელები

**გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზი.** პროგრესირებადი, ქრონიკული ფატალური დაავადებაა, რომელიც ხასიათდება ცენტრალური და პერიფერიული მოტონეირონების დაზიანებით. გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზი მიეკუთვნება მამოძრავებელი ნეირონების დაავადების ჯგუფს, როცა შერჩევითად ზიანდება ცენტრალური (ქერქოვანი) და პერიფერიული მამოძრავებელი ნეირონები. ითვლება, რომ დაავადების მიზეზია Cu/Zn-დამოკიდებული სუპეროსიდდისმუტაზას (სოდ-1) მასინთეზირებელ გენში მომხდარი მუტაციები.

გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზის შემთხვევაში მოტონეირონებში სწრაფად იშლება ციტოჩონჩხი. აქსონებში ხშირად შეინიშნება ნეიროფილამენტური გროვების გაფართოებები, თუმცა არ არის ნანახი ცვლილებები ინტერსტიციალურ და დამხმარე საყრდენ ქსოვილში (ასტროციტები, ოლიგოდენდროციტები) და მიკროგლიაში. გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზის დამახასიათებელი თვისებაა მხოლოდ მოტონეირონების დაზიანება. ცნს-ის სხვა სტრუქტურების ნეირონებში ცვლილებები არ აღინიშნება, თუცა შეინიშნება უბიქვიტინის გროვები (დეგენერაციის ნიშანი). დაავადების პროცესში სხვა ნეირონების ჩართულობაზე მეტყველებს ასევე ცვლილებები გლუკოზის მეტაბოლიზმში. შესაძლებელია, რომ ნეირონების დაღუპვის მიზეზი იყოს ამაგზნებელი მედიატორი გლუტამატი. ამ მედიატორის ტოქსიკური მოქმედებისაგან ნეირონები დაცულია სოდ-1-ით, ფერმენტით, რომელიც უზრუნველყოფს სუპეროქსიდის რადიკალის გაუვნებელყოფას.

#### IV.4.2. ნერვული სისტემის აუტოიმუნური დაავადებები

აუტოიმუნური დაავადებების მიზეზია იმ მექანიზმის დარღვევა, რომლის დახმარებითაც მოქმედებს ორგანიზმის იმუნური სისტემა. ამ პათოლოგიების კლასიკური მაგალითია *მიასტენია* და *გაფანტული სკლეროზი*.

**გაფანტული სკლეროზი.** გაფანტული სკლეროზი ქრონიკული აუტოიმუნური დაავადებაა, რომლის დროსაც ზიანდება თავის ტვინისა და ზურგის ტვინის ნერვული ბოჭკოების მიელინური გარსი. მიელინური გარსის დაზიანება ხორციელდება იმუნური უჯრედებით, რასაც საბოლოოდ მოსდევს ნეირონის დაღუპვა. მიუხედავად იმისა, რომ ტერმინი „სკლეროზის“ ქვეშ იგულისხმება ხანდაზმულ ასაკში მეხსიერების დარღვევა, დასახელება „გაფანტული სკლეროზი“ არ არის კავშირში არც ხანდაზმულობასთან და არც მეხსიერების დარღვევებთან. გაფანტული სკლეროზისათვის დამახასიათებელია მთელს ნერვულ სისტემაზე მრავლობითი (გაფანტული) კერების არსებობა – ნერვული ქსოვილის ჩანაცვლება შემაერთებული ქსოვილით და, შესაბამისად, ნაწიბურების (სკლეროზული სტრუქტურების) წარმოქმნა.

დაავადება თავს იჩენს ახალგაზრდა და საშუალო ასაკში (15-40წელი). დაავადების თავისებურებაა ნერვული სისტემის სხვადასხვა განყოფილების ერთდროული დაზიანება, რასაც მოსდევს განსხვავებული პათოლოგიური ნევროლოგიური სიმპტომები. დაავადების მორფოლოგიური საფუძველია თავის ტვინისა და ზურგის ტვინში მიელინის დაზიანება. შედეგად, წარმოებს გაფანტული სკლეროზული ლაქების გაჩენა. ლაქების ზომა რამდენიმე მილიმეტრიდან რამდენიმე სანტიმეტრამდეა. დაავადების პროგრესირებასთან ერთად იზრდება ლაქების ზომაც.

გაფანტული სკლეროზის განვითარების მიზეზი ზუსტად ცნობილი არ არის. დღეისათვის ყველაზე მიღებულია მოსაზრება იმის შესახებ, რომ დაავადება შესაძლებელია ვითარდებოდეს სხვადასხვა არასასურველი გარე და შიდა ფაქტორების ზემოქმედებით. არასასურველ გარე ფაქტორებს მიეკუთვნება ვირუსული და ბაქტერიული ინფექციები, ტოქსიკური ნაერთებისა და რადიაციის ზემოქმედება, კვების თავისებურება, ტრავმები, ხშირი სტრესული სიტუაციები.

**მიასტენია გრავისი.** მიასტენიის მიზეზია ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის შესუსტება. ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის ნეიროტრანსმიტერს წარმოადგენს აცეტილქოლინი. დაავადებულ პაციენტთა 90%-ის შარდში აღინიშნება პოსტსინაფსურ მემბრანაზე განთავსებული აცეტილქოლინის ნიკოტინური რეცეპტორის მიმართ წარმოქმნილი ანტისხეულები, რომლებიც

ურთიერთქმედებს რეცეპტორთან და ინვევს მათი აცეტილქოლინთან დაკავშირების უნარის შემცირებას, ან დარღვევებს იონების ტრანსპორტირებაში. პაციენტებში ასევე შემცირებულია უშუალოდ რეცეპტორების რაოდენობაც. დაავადების გამომწვევი მიზეზები უცნობია. ენდოკრინული ჯირკვავალი თიმუსი, რომელიც მონაწილეობს ანტისხეულების წარმოქმნაში, ჩართულია დაავადების განვითარების პროცესში. თიმუსში ნანახია აცეტილქოლინის იონოტროპული რეცეპტორის ანტისხეულები. პაციენტებმა, დაავადების ბუნებიდან გამომდინარე, შესაძლებელია ჩაიტარონ მხოლოდ ერთი სახის მკურნალობა, კერძოდ, მოახდინონ ფერმენტ *აცეტილქოლინესტერაზას* აქტივობის ინჰიბირება. ამისათვის იყენებენ *პირიდოსტიგმინის ბრომიდს*. აცეტილქოლინერთერაზას ინჰიბირება ინვევს აცეტილქოლინის რაოდენობის მატებას და, შესაბამისად, აცეტილქოლინური სტიმულის გაძლიერებას. მკურნალობის სხვა შესაძლებლობაა იმუნოსუპრესიული მედიკამენტების და სტეროიდების მიღება ან თიმუსის ქირურგიული ამოკვეთა.

მიასტენია გრავისის გარდა, სამედიცინო პრაქტიკაში ხშირად გვხვდება ასევე აუტოიმუნური დაავადება, რომელსაც *ლამბერტ-იტონის მიასტენიური სინდრომი* ეწოდება. დაავადების მიზეზს წარმოადგენს ორგანიზმში პრესინაფსური მემბრანის პოტენციალდამოკიდებული  $Ca^{2+}$ -არხების მიმართ ანტისხეულების გამომუშავება. როგორც ცნობილია, უჯრედის დეპოლარიზაცია ინვევს მათ გახსნას და სინაფსურ ტერმინალში  $Ca$ -ის იონების რაოდენობის მატებას, რასაც ჩვეულებრივ მოსდევს სინაფსური ვეზიკულების პრესინაფსურ მემბრანასთან შეწყმა და ნეიროტრანსმიტერების სინაფსურ ნაპრალში გადმოსვლა. ამ არხების მიმართ ანტისხეულების წარმოქმნა ნერვ-კუნთოვანი სინაფსების ნეირონებში ახდენს  $Ca^{2+}$ -არხების მუშაობის ბლოკირებას, რის გამოც იონი ვერ ხვდება სინაფსურ ტერმინალში და, შესაბამისად, ვერ ასრულებს თავის ფუნქციას. აცეტილქოლინის რაოდენობა, რომელიც ნერვ-კუნთოვანი სინაფსის ძირითადი ნეიროტრანსმიტერია, მაქსიმალურად მცირდება. ნეიროტრანსმიტერის კონცენტრაციის შემცირების შედეგად კუნთში არ ხდება მოქმედების პოტენციალის წარმოქმნა და კუნთის მუშაობა მინიმალისად ხდება.

**შიზოფრენია.** შიზოფრენია (ძვ. ბერძნულიდან *σχίζω* – ვაპობ და *φρήν* – გონება) პოლიმორფული ფსიქიკური დარღვევა ან ფსიქიკური დარღვევების ჯგუფია, რომელიც დაკავშირებულია აზროვნების პროცესების და ემოციური რეაქციების მოშლასთან. ავადმყოფობის ყველაზე ხშირი გამოვლინებებია სმენითი ჰალუცინაციები, პარანოიდალური ან ფანტასტიკური ბოდვა, ასევე, მეტყველებისა და აზროვნების დეზორგანიზებულიობა მნიშვნელოვანი სოციალური დისფუნქციისა და მუშაობის უნარის დარღვევის ფონზე. შიზოფრენიის გამომწვევი მიზეზები უცნობია, თუმცა განიხილება სხვადასხვა ფაქტორები, კერძოდ, ფსიქოლოგიური, სოციალური, ანატომიური, ბიოქიმიური და სხვა, რომლებიც სავარაუდოდ განაპირობებს ამ პათოლოგიის წარმოქმნას. ფიქრობენ, რომ შიზოფრენიის ჩამოყალიბებაში ჩართულია თავის ტვინის პრეფრონტალური ქერქისა და საფერთქლის ზედა და შიდა ქერქის წილები, ასევე ჰიპოკამპი.

არსებობს შიზოფრენიის ბიოქიმიური მექანიზმების სხვადასხვა თეორია. კერძოდ, განიხილება აცეტილქოლინის, ნორადრენალინის, ოპიატების, პეპტიდებისა და სხვადასხვა ბიოლოგიურად აქტიური მოლეკულების მონაწილეობა ამ დაავადების ფორმირებაში. თუმცა, ბოლო ხანებში მეცნიერთა ყურადღება მიიპყრო *დოფამინმა*. გაირკვა, რომ შიზოფრენიით დაავადებული პაციენტები, რომლებიც სამკურნალოდ იყენებდნენ ნეიროლეპტიკურ პრეპარატებს, ავადდებოდნენ პარკინსონიზმით, რაც, სავარაუდოდ, გამომწვეული უნდა იყოს ამ პრეპარატების გავლენით დოფამინის რაოდენობაზე. შიზოფრენიის დოფამინური თეორიის მიხედვით, დაავადების მიზეზია *ჰიპერდოფამინერგია* (იმ დროს, როცა პარკინსონიზმი განიხილება, როგორც *ჰიპოდოფამინერგული* მდგომარეობა). დოფამინის რაოდენობის გაზრდის პარალელურად, ქსოვილებში გაზრდილია ასევე დოფამინის  $D_2$ -ტიპის რეცეპტორების რაოდენობაც. დაავადების სამკურნალოდ გამოყენებული ფარმაკოლოგიური პრეპარატები, ძირითადად, ორი კატეგორიისაა – ტიპური (ქლორპრომაზინი, ჰალოპერიდოლი და სხვ.) და ატიპური (კლოზაპინი,

რისპერიდონი და სხვ.) ანტიფსიქოზური პრეპარატები. ამ პრეპარატების მოქმედების მექანიზმი განსხვავებულია. ჰალოპერიდოლის ფარმაკოლოგიური ეფექტი განისაზღვრება მისი ურთიერთქმედებით დოფამინის D<sub>2</sub>-რეცეპტორთან. ჰალოპერიდოლისა და მისი მსგავსი პრეპარატების მოქმედება განპირობებულია მათი სუბრესორული ეფექტით რეცეპტორის აქტივობაზე, კერძოდ, მასტაბილიზებული ზეგავლენით არააქტიურ D<sub>2</sub>-რეცეპტორზე.

საპირისპირო ეფექტს იწვევს ფარმაკოლოგიური პრეპარატი კლოზაპინი, რომელიც მნიშვნელოვნად აძლიერებს დოფამინის გამოთავისუფლებას თავის ტვინის პრეფრონტალურ უბანში და ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტია. ეს ეფექტი შესაძლებელია, ასევე, იწვევდეს დოფამინის რაოდენობის გაზრდასაც.

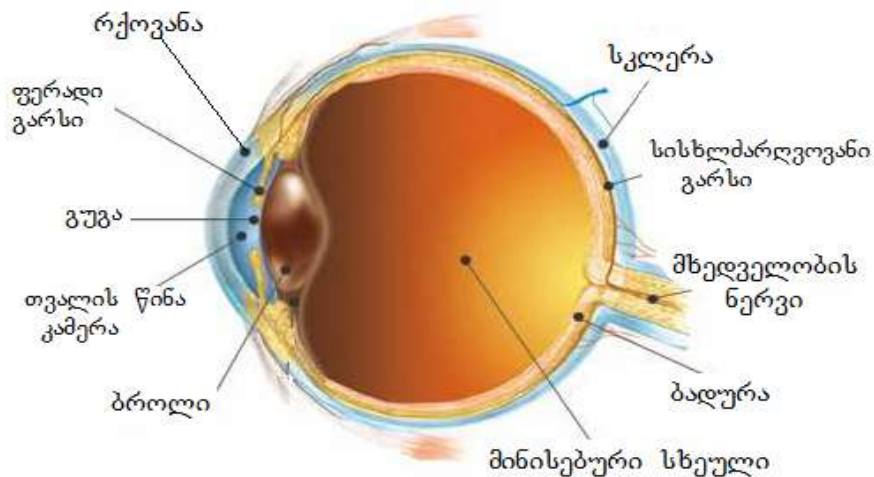
შიზოფრენიის მკურნალობაში განსაკუთრებული ინტერესი გამოიწვია გლუტამატმა და დაავადების მიმდინარეობისას მისი NMDA-რეცეპტორის რაოდენობის შემცირებამ. დადგენილია, რომ შიზოფრენიის დროს თავის ტვინში არაადეკვატურადაა შემცირებული NMDA-რეცეპტორის რაოდენობა. ის ნივთიერებები, რომლებიც იწვევენ გლუტამატური აქტივობის შემცირებას (ფენციკლიდინი, კეტამინი), შიზოფრენიისმაგვარ სიმპტომების მიზეზი ხდება. ის ფაქტი, რომ გლუტამატს შეუძლია გავლენა მოახდინოს დოფამინერგულ სისტემაზე და ორივე ეს სისტემა დაკავშირებულია შიზოფრენიასთან, მეტყველებს გლუტამატური სასიგნალო გზების მონაწილეობაზე დაავადების ჩამოყალიბებაში.

## IV.5. სენსორული პროცესები

### IV.5.1. მხედველობის პროცესის მოლეკულური მექანიზმი

მხედველობა – ცოცხალი ორგანიზმების არსებობის აუცილებელი შემადგენელი ნაწილია. მხედველობის პროცესი მიმდინარეობს თვალის საშუალებით, რომელსაც რთული აგებულება აქვს (სურ. IV.44).

მხედველობის პროცესში თვალში შესული სინათლის სხივი გაივლის რქოვანას, წინა კამერას, რომელიც შეიცავს ე.წ. წყლოვან ნაშს, ბროლს, მინისებურ სხეულს და საბოლოოდ ფოკუსირდება ბადურაზე. ბადურა ტვინის ნაწილია, რომელიც მას გამოეყო ევოლუციის ადრეულ სტადიებზე და დაკავშირებულია ტვინთან მხედველობის ნერვის საშუალებით. ბადურა შეიცავს 125 მილიონამდე სინათლისადმი მგრძობიარე, ე.წ. ფოტორეცეპტორულ უჯრედებს – ჩხირებსა და კოლბებს.

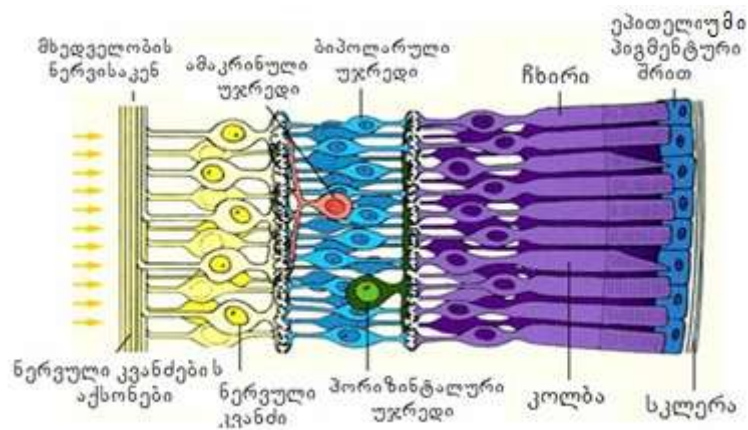


სურათი IV.44. ადამიანის თვალი

ფოტორეცეპტორული უჯრედების ძირითადი ფუნქციაა სინათლის იმპულსის გენერირება ელექტრულ სიგნალად. ბადურაზე წარმოქმნილი ელექტრული სიგნალი მხედველობის ნერვის საშუალებით გადაეცემა სპეციალიზებულ უჯრედებს, რომლებიც ტვინის სილრმეში ქმნის ე.წ. *ლატერალურ სხეულს*, საიდანაც სიგნალი ხვდება ტვინის ქერქის მხედველობის უბანში.

#### IV.5.1.1. ფოტორეცეპტორული უჯრედები

ბადურა მხედველობის სისტემის უმნიშვნელოვანესი სტრუქტურაა, რომელიც სინათლის სხივს გარდაქმნის ნერვულ სიგნალად, რაც წარმოადგენს მხედველობის საფუძველს. ადამიანის ბადურა ფირფიტის ფორმის წარმონაქმნია, დაახლოებით მილიმეტრის მეოთხედი სისქის, რომელიც შედგება ნერვული უჯრედების სხეულის სამი შრისაგან. შრეები ერთმანეთისაგან გამოყოფილია სინაფსების ორი ფენით. უჯრედების უკანა ზედაპირის შრე შეიცავს სინათლის მგრძნობიარე რეცეპტორებს: ჩხირებს და კოლბებს (სურ. IV.45). ჩხირები (დაახლოებით 120 მლნ) პასუხისმგებელია მხედველობაზე სუსტი განათების პირობებში და ითიშება კაშკაშა სინათლეზე. კოლბები ფუნქციონირებს მხოლოდ კაშკაშა სინათლეზე და პასუხისმგებელია ფერად მხედველობაზე.



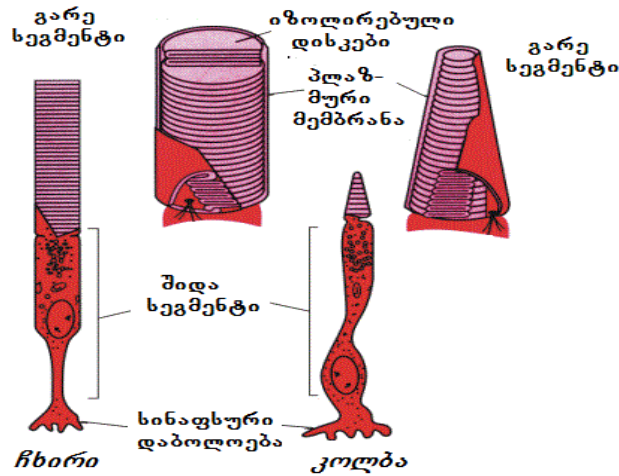
სურათი IV.45. ბადურის ფრაგმენტი სამი შრით (by Montgomery; 1995)

ფოტორეცეპტორული მოლეკულები სიგნალის სახით აღიქვამს *სინათლის კვანტს*. სიგნალის გადაცემის პრინციპი ფოტორეცეპტორებსა და ნეირონულ უჯრედებში მსგავსია. ჩხირები მაღალ მგრძნობელობას ავლენს სინათლის სიგნალისადმი და ძლიერი განათების პირობებში განიცდის დესენსიტილიზაციას. კაშკაშა სინათლის პირობებში მხედველობის პროცესი უზრუნველყოფილია კოლბებით (დაახლოებით 7 მილიონი). ისინი პასუხისმგებელია მოცულობით გამოსახულებაზეც, საგნების გადაადგილებაზე და ასევე გამოსახულების ფერზე. კოლბები შეიცავს პიგმენტებს, რომლებიც შთანთქავს სინათლის სხივის სხვადასხვა სპექტრს. ადამიანის ბადურაზე განასხვავებენ სამი ტიპის კოლბებს, რომლებიც შთანთქავს ხილული სინათლის სხივის სპექტრის მოკლე, საშუალო და გრძელ ტალღებს. პიგმენტების ასეთი განსხვავება საფუძველად უდევს ფერად მხედველობას. სუსტი განათების პირობებში კოლბები არ იღებს სიგნალს, რის გამოც თვალი ვერ აღიქვამს ფერად ობიექტს.

ჩხირების რეცეპტორული მემბრანა შედგება იზოლირებული დისკებისაგან, რომლებიც არ ეხება პლაზმურ მემბრანას (სურ. IV.46). ამრიგად, ჩხირებში სიგნალის გადაცემისათვის დისკიდან პლაზმურ მემბრანაზე აუცილებელია ჰიდროფილური ქიმიური შუამავალი.

როგორც ჩხირები, ასევე კოლბები პირობითად იყოფა ორ სეგმენტად: გარე და შიდა. ცილინდრული ფორმის გარე სეგმენტი (სიგრძე 10-50მკმ, დიამეტრი 1-6 მკმ) შეიცავს ფოტორე-

ცეპტორებს, ხოლო შიდა სეგმენტი ემსახურება ენერჯის გენერაციას და შეიცავს სპეციალიზირებულ აპარატს, რომელიც ასინთეზებს სიგნალის გადაცემაში მონაწილე შუამავალს. შიდა სეგმენტიდან ფორმირდება სინაფსური დაბოლოება, საიდანაც სიგნალი გადაეცემა ნერვულ ბოჭკოს.



სურათი IV.46. სინათლე-მგრძობიარე უჯრედების სტრუქტურა

ამრიგად, ფოტორეცეპტორული უჯრედები შედგება გარე სეგმენტისაგან, შიდა სეგმენტისაგან და პრესინაფსური დაბოლოებისაგან. ხერხემლიანი ცხოველების ფოტორეცეპტორები (უხერხემლოებისაგან განსხვავებით), ფოტომგრძობიარე გარე სეგმენტით განლაგებულია სინათლის საპირისპირო მხარეს. ამიტომ გარე სეგმენტამდე მისაღწევად, სინათლე გადის ბადურის ნერვულ შრეს. თვალის ასეთი აგებულება, სავარაუდოდ, დაკავშირებულია თვალის პიგმენტის რეგენერაციის ეფექტურ ბიოქიმიურ პროცესებთან და გარე სეგმენტის უწყვეტ განახლებასთან.

სტრუქტურულად ჩხირების გარე სეგმენტი წარმოადგენს რამდენიმე ასეული მჭიდროდ შეფუთული, მემბრანული წარმონაქმნების – ფოტორეცეპტორების გროვას, რომელიც შეიცავს დიდი რაოდენობით მხედველობის რეცეპტორს – როდოფსინს. როდოფსინი მორფოლოგიურად და ელექტრულად გამოყოფილია ჩხირის გარე სეგმენტის პლაზმური მემბრანისაგან. ის წარმოიქმნება გარე სეგმენტის ბაზალურ ნაწილში, როგორც ჩხირების პლაზმური მემბრანის ნაკეცები. ახალწარმოქმნილი დისკები თავდაპირველად არ არის გამოყოფილი პლაზმური მემბრანისაგან, თუმცა ფორმირების პროცესში დისკები პლაზმურ მემბრანას გამოეყოფა და ხდება მათი იზოლირება. დისკების რაოდენობა რამდენიმე ასეულიდან (დღის ცხოველებში) რამდენიმე ათასამდეა (ცხოველებში, რომლებიც სუსტი განათების პირობებში ბინადრობენ). კოლბების დისკები, ჩხირებისაგან განსხვავებით, ონტოგენეზის პროცესში არ ეყოფა პლაზმურ მემბრანას და წარმოადგენს პლაზმური მემბრანის ნაკეცებს. კოლბების გარე სეგმენტი რამდენჯერმე ნაკლებია ჩხირების გარე სეგმენტზე. გარე სეგმენტების განახლება მუდმივად მიმდინარეობს. სეგმენტის ბაზალურ მხარეში, დისკების წარმოქმნის პარალელურად, მის აპიკალურ ნაწილში ხდება ძველი დისკების მოწყვეტა და შემდგომ მათი ფაგოციტოზი. ფოტორეცეპტორული მემბრანების განახლება სხვადასხვა ორგანიზმებში განსხვავებული სიჩქარით მიმდინარეობს და ვარირებს 5-7 დღიდან 80 დღემდე.

შიდა სეგმენტი გარე სეგმენტთან დაკავშირებულია წვრილი, ცილინდრული ფეხით. შიდა სეგმენტი შეიცავს უჯრედის მეტაბოლიზმში მონაწილე აპარატს, მათ შორის დიდი რაოდენობით მიტოქონდრიებს (რომლებიც უზრუნველყოფს უჯრედს ენერჯით) და ცილების სინთეზში მონაწილე გოლჯის აპარატს. უჯრედის ამ ნაწილში მიმდინარეობს ყველა სინთეზური რე-

აქცია, მათ შორის ფოტორეცეპტორული დისკების სინთეზიც. აქვეა ლოკალიზებული საკმაოდ მსხვილი ბირთვი.

ფოტომგრძობიარე უჯრედის პრესინაფსური დაბოლოება (კოლბის „ფეხი“ და ჩხირის „სფერულა“) ახორციელებს კონტაქტს ბადურის ნერვულ უჯრედებთან. პრესინაფსურ დაბოლოებაში გვხვდება სინაფსური ზოლი, რომლის გარშემო დიდი რაოდენობითაა ნეირომედიატორებით (გლუტამატი) მდიდარი სინაფსური ვეზიკულები.

ფოტორეცეპტორული დისკი წარმოადგენს ორი ორშრიანი მემბრანისგან აგებულ სტრუქტურას, რომელიც ორიენტირებულია ჩხირის სიგრძივი ღერძის გასწვრივ. მათი ორიენტაცია გარე სეგმენტში უზრუნველყოფილია ციტოჩონჩხის ცილებით. დისკის მემბრანა ტიპური ბიოლოგიური მემბრანაა, რომელიც წარმოქმნილია ლიპიდური ბიშრისაგან, სადაც ჩაძირულია ცილების მოლეკულები. მასში ლიპიდების შემცველობა 40%-ია, ხოლო ცილების – 60%. ძუძუმწოვრების ფოტორეცეპტორული მემბრანის ერთ-ერთი თავისებურებაა მისი დაბალი სიბლანტე. მასში შემავალი ლიპიდების 80%-ს შეადგენს პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავები (მათგან 70% ფოსფატიდილეთანოლამინია). მემბრანაში ქოლესტერინი მცირე რაოდენობითაა (დაახლოებით 2%), რაც განაპირობებს მემბრანის დაბალ სიბლანტეს.

მხედველობის პიგმენტები – ფოტორეცეპტორულ მემბრანაზე ლოკალიზებული ცილებია, რომლის შემადგენლობაში შედის გლიკოპროტეინული ბუნების *ოპსინი* და *ქრომოფორული ნაწილი*. ხერხემლიანებისა და უხერხემლოების, ასევე ადამიანის ოპსინი ერთმანეთისაგან განსხვავებულია, ხოლო ქრომოფორული ნაწილი იდენტურია – წარმოდგენილია რეტინალის იზოფორმით – 11-ცის-რეტინალით (ვიტამინ A-ს ალდეჰიდი).

#### IV.5.1.2. ფოტორეცეპცია

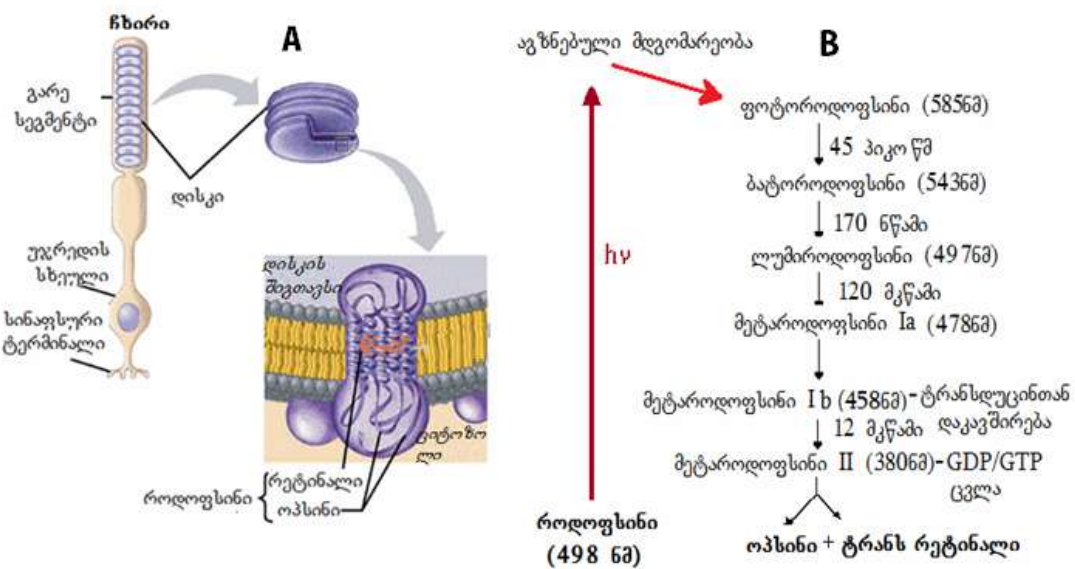
**როდოფსინის სტრუქტურა.** მხედველობის პიგმენტი როდოფსინი წარმოადგენს ინტეგრალურ ცილას (40კდალ.). დადგენილია როდოფსინის ამინომჟავური შემადგენლობაც, მაგალითად, ხარის თვალის როდოფსინი 347 ამინომჟავითაა წარმოდგენილი. მისი სტრუქტურა მოცემულია სურათზე IV. 47A. ის 7 ტრანსმემბრანული α-სპირალისაგან შედგება (TM1-TM7), რომლებიც ერთმანეთთან დისკის შიდა 3 და 4 ციტოპლაზმური მარყუჟითაა დაკავშირებული. პოლიპეპტიდის N-ბოლო დისკის შიგნითაა მოქცეული, ხოლო C-ბოლო – ციტოპლაზმაში. N-ბოლო გლიკოზირებულია, რაც აუცილებელია მისი მესამეული სტრუქტურის ფორმირებისათვის, მემბრანაში მოქცეულ უბანში ლოკალიზებულია რეტინალი, რომელიც კოვალენტურადაა დაკავშირებული ოპსინის მოლეკულასთან.

**როდოფსინის ფოტოლიზი.** სიბნელებაში ადაპტირებული ბადურის მოხვედრისას სინათლეზე, სწრაფად ხდება მისი ფერის შეცვლა – წითელი ფერიდან იგი ხდება ღია ყვითელი, რაც გამოწვეულია მხედველობის პიგმენტის *ფოტოლიზის* პროცესით. ეს მრავალსტადიური პროცესი საფუძვლად უდევს მხედველობის მექანიზმს. როდოფსინის ფოტოლიზის სქემა მოცემულია სურათზე IV.47B. პროცესი რამდენიმე სტადიისაგან შედგება. პირველ სტადიაზე 11-ცის-რეტინალი გარდაიქმნება *ტრანს-რეტინალად*. ამ დროს ხდება როდოფსინის გადასვლა *ფოტოროდოფსინში*. პროცესის საბოლოო პროდუქტია *მეტაროდოფსინი II*, რომელიც იშლება ოპსინად და ტრანს-რეტინალად.

მხედველობის უჯრედში მიმდინარე ყველა პროცესი, რომელსაც მოსდევს მის მემბრანაზე ფოტოდენის გენერაცია, შეიძლება პირობითად ორ დამოუკიდებელ ეტაპად დაიყოს: *I ეტაპი*, რომელიც მიმდინარეობს უჯრედის დისკუთაშორის სივრცეში და ხდება როდოფსინის აგზნება და მისი ურთიერთქმედება ტრანსდუცინთან (T-ჩხირების G-ცილაა); *II ეტაპი*, რომლის დროსაც მიმდინარეობს ფერმენტების – *ფოსფოდიესტერაზასა* და *გუანილატციკლასა* აქტივაცია და ინაქტივაცია. პროცესი მთავრდება მხედველობის უჯრედის ციტოპლაზმაში



cGMP-ის კონცენტრაციის ცვლილებით. თავის მხრივ, ფოტოფერმენტული პროცესები მოიცავს აქტივაციურ და ინაქტივაციურ სტადიებს. აქტივაციური პროცესები იწვევს უჯრედში cGMP-ის კონცენტრაციის შემცირებას, ხოლო ინაქტივაციური – როდოფსინის აღდგენას და cGMP-ის კონცენტრაციის გაზრდას სანყის მდგომარეობამდე. II ეტაპი მიმდინარეობს მხედველობის უჯრედის პლაზმურ მემბრანაზე და ამ დროს ხდება ორი მნიშვნელოვანი მოვლენა: cGMP-ის ურთიერთქმედება cGMP-რეგულირებად არხებთან და  $Ca^{2+}$ -ის უჯრედშიდა კონცენტრაციის ცვლილება სინათლე- და პოტენციალ-მგრძობიარე  $Na^+/Ca^{2+}/K^+$ -გადამტანის საშუალებით, რომლებიც ლოკალიზებულია უჯრედების პლაზმურ მემბრანაში. გადამტანები აწარმოებენ  $Ca^{2+}$ -ის გადაქაჩვას გარე სეგმენტიდან მას შემდეგ, რაც სინათლის კვანტის დაცემის შედეგად ციტოპლაზმაში ეცემა cGMP-ის კონცენტრაცია, იკეტება არხები და წყდება გარე სეგმენტი  $Ca^{2+}$ -ის შესვლა. სწორედ მეორე ეტაპზე ხდება უჯრედშიდა პოტენციალის ცვლილება, რაც წარმოადგენს სენსორულ სიგნალს.



სურათი IV.47. როდოფსინი

როდოფსინის ლოკალიზაცია დისკის მემბრანაში (A) და ფოტოლიზის პროცესი (B)

ფოტოტრანსდუქციის პროცესი იწყება სინათლის სხივის დაცემით როდოფსინის მოლეკულაზე, რის შედეგადაც როდოფსინის მოლეკულა მთელი რიგი შუალედური პროდუქტების გავლის შემდეგ გადადის აქტიურ მდგომარეობაში – გარდაიქმნება მეტაროდოფსინი II-ად. აგზნებული როდოფსინი (მეტაროდოფსინი II) ააქტივებს ცილა ტრანსდუცინს, რომელიც, თავის მხრივ, უკავშირდება ფერმენტ ფოსფოდიესთერაზას, რითაც ზრდის ამ უკანასკნელის ფერმენტულ აქტივობას, რაც გულისხმობს cGMP-ის ჰიდროლიზის გააქტივებას და, შესაბამისად, cGMP-ის კონცენტრაციის სწრაფ დაქვეითებას. ტრანსდუცინი/ფოსფოდიესთერაზული კომპლექსის კატალიზური აქტივობის ზრდა იწვევს cGMP-დამოკიდებული მემბრანული კათიონური არხების დაკეტვას, რასაც მოსდევს მემბრანის ჰიპერპოლარიზაცია და ფოტორეცეპტორული უჯრედიდან მედიატორის გამოთავისუფლება (სურ. IV.48).

ამ დროს მიმდინარე აქტივაციური რეაქციათა კასკადი იწვევს შემავალი სიგნალის მრავალჯერად გაძლიერებას, რაც მიიღწევა სამი ტრანსდუქციური პროცესით:

1. როდოფსინის ერთი აქტივირებული მოლეკულა ააქტივებს რამდენიმე ასეულ ტრანსდუცინის (Gt) მოლეკულას;

2. ცალკეული ტრანსდუცინი/ფოსფოდისთერაზული კომპლექსის წარმოქმნა, ასევე, ინვევს დიდი რაოდენობით cGMP-ის მოლეკულის ჰიდროლიზს;

3. cGMP-ის კონცენტრაციის შემცირებას მოსდევს დიდი რაოდენობით სპეციფიკური კათიონური არხების ფუნქციონირების შეცვლა.

მხედველობის კასკადის ცილა – ტრანსდუცინი (T) G-ცილის ანალოგიური ჰეტეროტრიმერული ცილაა (80კდალ) და შედგება სამი სუბერთეულისაგან –  $\alpha$ ,  $\beta$  და  $\gamma$ . სიბნელეში  $\alpha$ -სუბერთეული დაკავშირებულია GDP-თან. აქტივირებული როდოფსინი უკავშირდება რა ტრანსდუცინს, აკატალიზებს GDP-ის შეცვლას GTP-ით, რასაც მოსდევს კომპლექსის დისოციაცია როდოფსინად,  $\alpha$ GTP-ად და  $\beta\gamma$ -სუბერთეულად. მეტაროდოფსინი II მთელი ციკლის მანძილზე ასწრებს მოახდინოს 500-მდე ასეთი რეაქციის კატალიზი.

ფოტორეცეფციის პროცესის შემდგომ სტადიაზე გააქტივებული ტრანსდუცინის მოლეკულა უკავშირდება ეფექტორულ ფერმენტს – ფოსფოდისთერაზას (PDE) და უზრუნველყოფს მის აქტივაციას, რაც გულისხმობს უჯრედში არსებული cGMP-ის ჰიდროლიზურ გარდაქმნას GMP-ად. ინაქტივირებულ მდგომარეობაში PDE სამი სუბერთეულისაგან შემდგარი კომპლექსია ( $\alpha$ -,  $\beta$ - და  $\gamma$ -სუბერთეულები). ფერმენტის  $\gamma$ -სუბერთეული ( $\gamma$ PDE) ფუნქციონირებს, როგორც ფოსფოდისთერაზული აქტივობის ინჰიბიტორი. PDE-ს ურთიერთქმედება  $\alpha$ -GTP-თან ინვევს ინჰიბიტორული  $\gamma$ PDE -სუბერთეულის ჩამოცილებას. განთავისუფლებულ  $\alpha\beta$ PDE-ს ახასიათებს მაღალი კატალიზური აქტივობა, რაც საშუალებას იძლევა მოხდეს 2000-მდე cGMP-ის მოლეკულის ჰიდროლიზი. ამრიგად, ფერმენტული რეაქციების შედეგია ყოველ შთანთქმულ ერთ ფოტონზე, დაახლოებით 500000-მდე cGMP-ის ჰიდროლიზი. აქტივაციის ბოლო ეტაპზე პლაზმური მემბრანის cGMP-დამოკიდებული კათიონური არხები იხურება.

კათიონური არხები, რომლებიც ლოკალიზებულია გარე სემენტის პლაზმურ მემბრანაში, ცვლის კათიონების გატარების ხარისხს სინათლე-დამოკიდებული პროცესით, ვინაიდან შეუძლია დაუკავშირდეს cGMP-ს, რომლის კონცენტრაცია დამოკიდებულია ფოტორეცეპტორული უჯრედის ფუნქციურ მდგომარეობაზე.

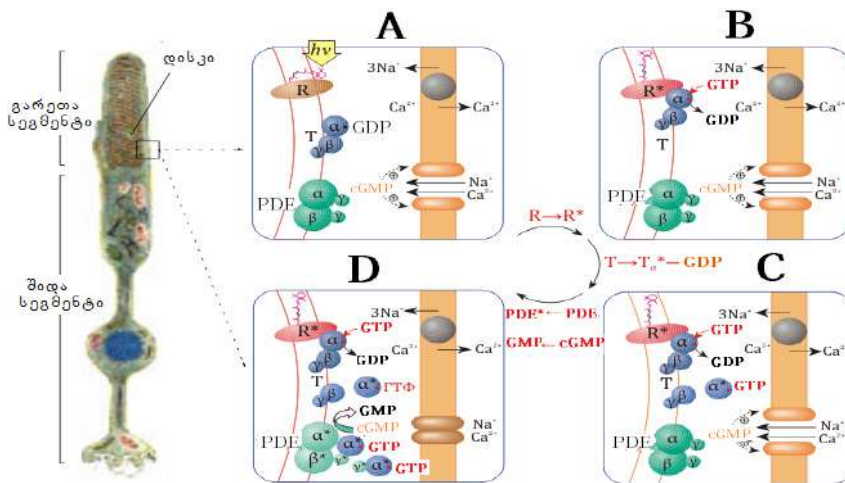
$Na^+/K^+, Ca^{2+}$ -გადამტანი 215 კდალ. მოლეკულური მასის ცილაა, რომელიც ლოკალიზებულია გარე სემენტის პლაზმურ მემბრანაზე. მისი ფუნქცია მდგომარეობს იმ  $Ca^{2+}$ -ის იონების გადმოქაჩვაში უჯრედშიდა არედან უჯრედგარე არეში, რომელიც მოხვდა ციტოპლაზმაში უჯრედშორის სივრციდან სიბნელეში გახსნილი არხების დახმარებით.

სინათლეში, როცა არხები დაკეტილია, გადამტანის მუშაობის შედეგად, კალციუმის კონცენტრაცია ციტოზოლში კლებულობს, რაც, თავის მხრივ, წარმოადგენს სიგნალს ფოტოაგზნებული უჯრედის რელაქსაციისათვის.

**ინაქტივაცია.** ინაქტივაციის პროცესი წარმოადგენს რეაქციათა ერთობლიობას, რომლებიც ინვევს მემბრანული პოტენციალის აღდგენას. ინაქტივაცია უზრუნველყოფილია სამი ძირითადი პროცესით:

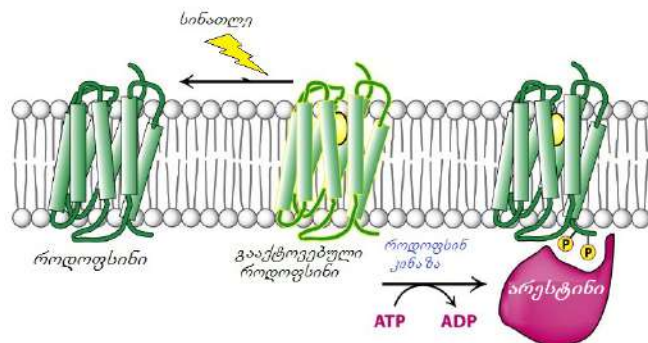
1. როდოფსინის აქტიური ფორმის გამორთვა;
2. აქტიური ტრანსდუცინი/ფოსფოდისთერაზული კომპლექსის გამორთვა;
3. cGMP-ის საწყისი კონცენტრაციის აღდგენა და, შესაბამისად, სპეციფიკური არხების გახსნა.

როდოფსინის აქტიური პროდუქტის – მეტაროდოფსინი II-ის სიცოცხლის ხანგრძლივობა რამდენიმე წუთია, ამიტომ მეტაროდოფსინი II-ის გარდაქმნა არააქტიურ პროდუქტად (ანუ პროდუქტად, რომელიც ვერ ახდენს ტრანსდუცინის აქტივაციას) საჭიროებს სპეციალური მექანიზმის არსებობას. ეს მექანიზმია როდოფსინის ფოტოფოსფორილირება და მისი დაკავშირება სპეციფიკურ ცილა არესტინთან. სიბნელეში როდოფსინი წარმოადგენს გლიკოპროტეიდს, რომელთანაც ციტოპლაზმური მხრიდან დაკავშირებულია ორი ოლიგოსაქარიდული ჯაჭვი. როდოფსინის განათება ინვევს მის დამატებით ფოსფორილირებას.



**სურათი IV.48. მხედველობითი კასკადის აქტივაციის სქემა**

- A.** „სიბნელის“ პერიოდში როდოსინი არააქტიურია ( $R$ ). ტრანსდუცინის  $\alpha$ -სუბერთეული იმყოფება კომპლექსში  $GDP$ -თან და დაკავშირებულია  $\beta, \gamma$ -სუბერთეულის დიმერთან ( $T_{\beta\gamma}$ ).  $cGMP$ -დამოკიდებული ფოსფოდიესტერაზა ( $PDE$ ) ჰეტეროტეტრამერია, რომელიც შედგება ორი ჰომოლოგიური  $\alpha$ - და  $\beta$ -სუბერთეულები-საგან ( $PDE_{\alpha\beta}$ ) და ორი იდენტური  $\gamma$ -სუბერთეულები-საგან, რომლებიც წარმოადგენენ ფერმენტის შიდამოლეკულურ ინჰიბიტორს, იგი ასევე არააქტიურია. გუანილატციკლაზა ( $Gc$ ) უზრუნველყოფს უჯრედში  $cGMP$ -ის მაღალ კონცენტრაციას. პლაზმური მემბრანის  $cGMP$ -დამოკიდებული კათიონური არხები ღიაა და  $Na^+$ -ს და  $Ca^{2+}$ -ს შეუძლიათ უჯრედგარე არედან ციტოზოლში დიფუნდირება.  $Ca^{2+}$ -ის უჯრედშიდა კონცენტრაცია შენარჩუნებულია მუდმივ დონეზე პლაზმური მემბრანის  $Na^+/Ca^{2+}, K^+$ -კათიონგადამტანით.
- B.** სინათლის კვანტის შთანთქმის შედეგად როდოფსინი გადადის აქტიურ მდგომარეობაში ( $R \rightarrow R^*$ ). აქტიური  $R^*$  უკავშირდება ტრანსდუცინს და ინდუცირებს  $T_{\alpha}$ -თან დაკავშირებული  $GDP$ -ის ცვლას  $GTP$ -ით.
- C.** კომპლექსი  $R^*-(T_{\alpha}-GTP)-T_{\beta\gamma}$  დისოცირდება  $R^*$ -ად,  $T_{\beta\gamma}$ -ად და აქტიური  $T_{\alpha}^*-GTP$ -ად, რის შემდგომაც  $R^*$ -ს შეუძლია მოახდინოს  $T$ -ის სხვა მოლეკულის აქტივირება.
- D.**  $T_{\alpha}^*-GTP$ -კომპლექსი ააქტივებს  $PDE$ -ს ( $PDE_{\alpha\beta}$ ), რომელიც ახდენს დიდი რაოდენობით  $cGMP$ -ის მოლეკულების ჰიდროლიზს.  $cGMP$ -ის უჯრედშიდა კონცენტრაციის შემცირება იწვევს  $cGMP$ -დამოკიდებული არხების დახურვას, რასაც მოსდევს პლაზმური მემბრანის ჰიპერპოლარიზაცია (by Liang et al., 2004-).



**სურათი IV.49. როდოფსინკინაზასა და ცილა არესტინის მოქმედება როდოფსინზე (Nature Reviews, 2010)**

როდოფსინის ფოსფორილირება ხდება სპეციფიკური ფერმენტით როდოფსინ-კინაზით. ფოსფორილირების პროცესი ნაწილობრივ ინჰიბირდება  $T$ - $GTP$ -ით. ფოსფორილირება გავლენას ახდენს მხოლოდ როდოფსინის დაკავშირებაზე  $T$ - $GDP$ -თან და არა ტრანსდუცინის აქტივაციაზე და  $T$ - $GDP$ -ის  $T$ - $GTP$ -ად გარდაქმნაზე. ფოსფორილირებულ როდოფსინთან არესტინის დაკავშირება აინჰიბირებს მის ურთიერთქმედებას ტრანსდუცინთან და ასევე როდოფსინის დეფოსფორილირების პროცესს (სურ. IV.49).

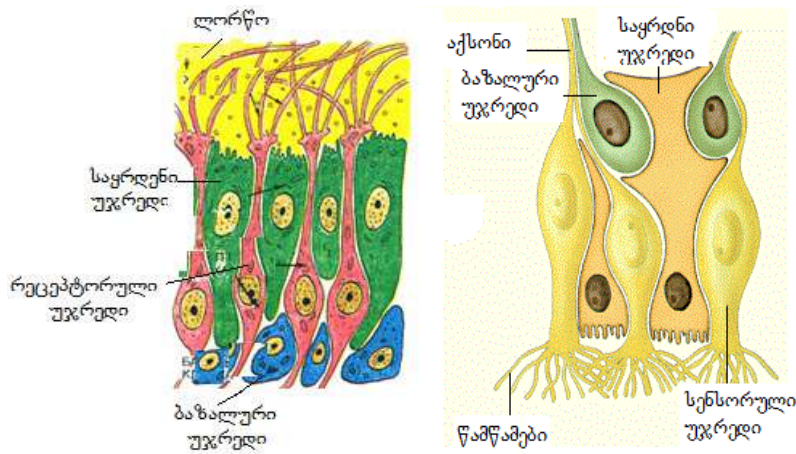
## IV.5.2. ყნოსვის ნეიროქიმიური საფუძვლები

ქემოკომუნიკაცია (ურთიერთობა სუნის საშუალებით) ბიოკომუნიკაციის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ვარიანტია. ცნობილია, რომ ქემოკომუნიკაციის უპირეტესობა სხვა სენსორულ სისტემებასთან მიმართებაში არის ის, რომ სუნის მოლეკულები შესაძლებელია აღიქმებოდეს ხანგრძლივი დროის განმავლობაში. ქემოკომუნიკაციის ხერხები მრავალფეროვანია: სუნის გადატანა გარკვეულ საგნებზე, მისი გავრცელება გარემო არეში, სუნის მოლეკულების მუდმივი სეკრეცია და მათი გადატანა საკუთარ სხეულზე და ა.შ.

ქემოკომუნიკაცია ხორციელდება *ფერომონების* სეკრეციის მეშვეობით. ფერომონები – ნივთიერებები, რომლებიც გამოიყოფა გარემომცველ არეში და იწვევს გარკვეულ ფიზიოლოგიურ რეაქციებს. ფერომონები, როგორც წესი, წარმოადგენს აიროვან ნაერთებს მცირე მოლეკულური მასით, რაც ხელს უწყობს მათ გავრცელებას. სუნი არის სახეობასპეციფიკურიც და ინდივიდუალურიც. მაგალითად, ადამიანებში გამოვლენილია 20-ზე მეტი ფერომონი.

ძუძუმწოვარ ცხოველებს (ადამიანის ჩათვლით) აქვთ ყნოსვის სპეციალური ორგანოები, რისი საშუალებითაც ხდება ფერომონების აღქმა და შედეგად, სხვადასხვა სასიცოცხლოდ აუცილებელი ინფორმაციის მიღება (მაგ., გარემოში ორიენტირება).

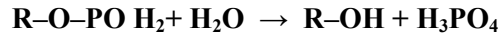
ხერხემლიანების უმრავლესობის ყნოსვის რეცეპტორებს წარმოადგენს ნერვული უჯრედები – *ყნოსვის ნეირონები*, რომლისგანაც ფორმირდება სენსორული ეპითელიუმი. ამ ტიპის ნეირონები აქსონის საშუალებით დაკავშირებულია ცენტრალურ ნერვულ სისტემასთან და წარმოდგენილია ნერვული უჯრედებით, რომლებიც იხსნება უშუალოდ გარემომცველ არეში. სენსორული ეპითელიუმის გარე ზედაპირი წარმოადგენს უჯრედებისაგან შემდგარ მოზაიკურ სტრუქტურას, რომლითაც გარემოცულია ყნოსვის ნეირონების გამსხვილებული დაბოლოებები (სურ. IV.50).



სურათი IV.50. სენსორული ეპითელიუმის აგებულება

თითოეულ ყნოსვის ნეირონს აქვს წამწამებით დაფარული თავი. წამწამები ლორწოშია განლაგებული და გარედან ფარავს ყნოსვის ეპითელიუმს. ნეირონის წამწამის სიგრძე 0.25-0.30მკმ-ია. ეპითელიუმის შექმნაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სპეციალური სეკრეტორული წარმონაქმნები – *ბოუმენის ჯირკვლები*, რომლებიც გამოიმუშავენს ლორწოს. ლორწო პირველი აღიქვამს სუნის მოლეკულებს. ცილოვანი მოლეკულები, რომლებიც რეაგირებს სუნის სიგნალზე, განლაგებულია წამწამების ზედაპირზე. მოციმციმე (წამწამოვანი) ეპითელიუმის ზედაპირის ცილებიდან განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია *ფოსფატაზური* აქტივობის მქონე ცილები (ანარმოებს ფოსფოეთერული ბმების ჰიდროლიზს), რომლებიც კატალიზური აქტივობით გამოირჩევა pH-7,5-9.0 ფარგლებში. მათ *ტუტე ფოსფატაზები* ეწოდება. ამ ფერ-

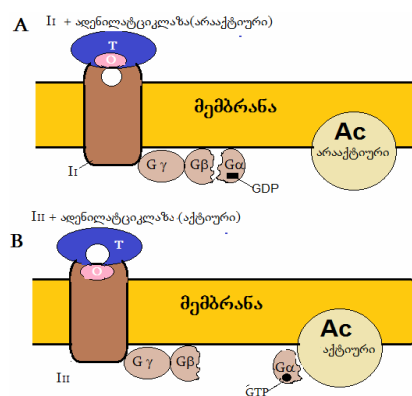
მენტების აქტივობის შედეგად მიმდინარეობს ცნოსვით აღქმაში ჩართული ბიოქიმიური რეაქციების ინიცირება და შეწყვეტა მათი ფოსფორილირებისა და დეფოსფორილირების საშუალებით. ფოსფატაზური რეაქციები განაპირობებენ ფოსფორმუჟავას მონოეთერების ჰიდროლის შემდეგი რეაქციის მიხედვით:



სენსორულ ეპითელიუმში აღმოჩენილია ორი ტიპის ასეთი ფოსფატაზა: *ხსნადი*, რომელიც ძირითადად გვხვდება ლორწოში და *დაკავშირებულია* სენსორული ეპითელიუმის გარე ზედაპირთან. ეს უკანასკნელი უშუალოდ ურთიერთქმედებს ცნოსვის ნეირონის რეცეპტორებთან. ხსნადი ფოსფატაზა სეკრეტირდება ბოუმენის ჯირკვლებით, სადაც ასევე ხდება სხვადასხვა სატრანსპორტო ცილების სინთეზიც. სატრანსპორტო ცილების საშუალებით მიმდინარეობს წყალში უხსნადი სუნის მოლეკულების – *ოდორანტების* გადატანა.

ლორწოს ქიმიური შემცველობა მრავალფეროვანია. აქ გვხვდება ტუტე ფოსფატაზები, ესთერაზები, ლიპაზები, ციტოქრომი P<sub>450</sub>, სტრუქტურული ცილები, გლიკოპროტეინები, მუკოპოლისაქარიდები, ასევე K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>-იონები. ლორწოს სტრუქტურული საფუძველია გლიკოპროტეინები. ლორწო უზრუნველყოფს მოლეკულის მიტაცებას გაზური ფაზიდან. ამ დროს ხდება სუნის მოლეკულების პირველადი დიფერენცირება.

დადგენილია, რომ ცნოსვითი რეცეფცია ხორციელდება ადრენერგული რეცეპტორის მოქმედების ანალოგიური მექანიზმით (იხ. II.3.1.1). ცნოსვის რეცეპტორები, ადრენერგული რეცეპტორების მსგავსად, მემბრანული რეცეპტორებია და განლაგებულია ნერვული უჯრედების წამნამებზე. ისინი, ადრენალინის რეცეპტორების ანალოგიურად, იყენებს ცილების ორ ტიპს – ინტეგრალურს და პერიფერიულს. ინტეგრალურ ცილებს აქვს მოლეკულა-სტიმულის დამაკავშირებელი პირველადი ცენტრი მემბრანის გარე ზედაპირზე. პერიფერიული ცილები ე.წ. G-ცილები (კომპლექსი, რომელიც სამი ცილისაგან შედგება – G<sub>α</sub>, G<sub>β</sub>, G<sub>γ</sub>) განლაგებულია მემბრანის შიდა მხარეს. მოლეკულა-სტიმულის ინტეგრალურ ცილაზე ფიზიკური ადსორბციის შემდეგ, G-ცილის დახმარებით უჯრედის შიგნით იწყება ბიოქიმიური რეაქციების კასკადი. თავდაპირველად, მოლეკულა-სტიმული უკავშირდება ინტეგრალურ ცილას და იწვევს მის კონფორმაციულ ცვლილებებს. ეს ცვლილებები ეხება ცილის იმ ნაწილსაც, რომელთანაც დაკავშირებულია G-ცილა. ინტეგრალური, რეცეპტორული ცილა გადადის I (არააქტიური) მდგომარეობიდან II (აქტიური) მდგომარეობაში.



**სურათი IV.51. ცნოსვის რეცეპტორის აგებულება და მოქმედების მექანიზმი**

**A** – არააქტიური მდგომარეობა. რეცეპტორი თავისუფალია ოდორანტისაგან, რომელიც TO-კომპლექსშია. G-ცილა წარმოადგენს ერთიან G<sub>αβγ</sub>-კომპლექსს, სადაც G<sub>α</sub> დაკავშირებულია GDP-თან. ადენილატციკლაზა (Ac) არააქტიურია.

**B** – აქტიური მდგომარეობა. რეცეპტორი დაკავშირებულია ოდორანტთან, რომელიც გადმოვიდა სატრანსპორტო ცილიდან, რასაც მოსდევს G<sub>α</sub>-სუბერთეულში GDP-ის შეცვლა GTP-ით. ამის შემდეგ ხდება G<sub>α</sub>-სუბერთეულის გამოცალკეება G-კომპლექსიდან და ახალი კომპლექსის შექმნა ადენილატციკლაზასთან. G<sub>α</sub>-სუბერთეულთან კონტაქტის შედეგად ადენილატციკლაზა გადადის აქტიურ მდგომარეობაში.

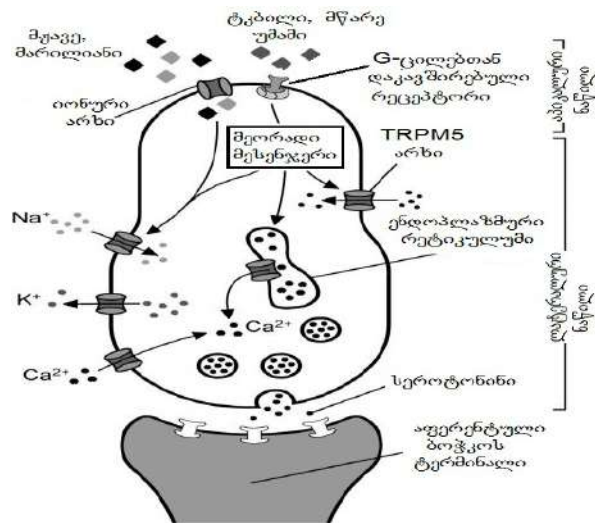
მემბრანაში ჩაშენებული ცილოვანი კომპლექსები I<sub>G</sub> და I<sub>II</sub>G ხასიათდება განსხვავებული სტრუქტურის კონტაქტებით, რაც აისახება მათი დისოციაციის უნარზე.

საბოლოოდ, ადრენორეცეპტორების ანალოგიურად, G $\alpha$ -სუბერთეული ააქტივებს ეფექტორულ ცილას (ამ შემთხვევაში ადენილატციკლაზას), რასაც მოსდევს cAMP-ის რაოდენობის ზრდა, პროტეინკინაზული რეაქციების აქტივაცია და შესაბამისი ცილების ფოსფორილირება, კერძოდ, ადგილი აქვს არხული ცილების გააქტივებას და კათიონური არხების გახსნას (სურ. IV.51). ფოსფორილირებული ცილების დეფოსფორილირება წარმოებს ფერმენტ ფოსფატაზას მონაწილეობით.

### IV.5.3. გემოვნების რეცეპტორების მოქმედების მექანიზმი

გემოვნებისა და ყნოსვის აღქმის მექანიზმები იდენტურია, ვინაიდან ორივე პროცესი აქტივდება გარე სივრციდან შემოსული ქიმიური სტიმულებით. გემოვნების სტიმულები, როგორც წესი, მოქმედებს G-ცილებთან დაკავშირებულ რეცეპტორებზე და ამ ურთიერთქმედების ხასიათი ყნოსვის რეცეპტორების მოქმედების ანალოგიურია. ამავე დროს, გემოვნების ზოგიერთი სტიმული (მარილები და მჟავები) მოქმედებს უშუალოდ რეცეპტორული უჯრედების მემბრანულ განვლადობაზე.

გემოვნების რეცეპტორები ლოკალიზებულია ენის ზედაპირზე განლაგებულ ნეიროეპითელურ უჯრედებზე. ყნოსვის რეცეპტორებისაგან განსხვავებით, მათ არ გააჩნია აქსონები და ქმნის ქიმიურ სინაფსებს აფერენტულ ნეირონებთან.



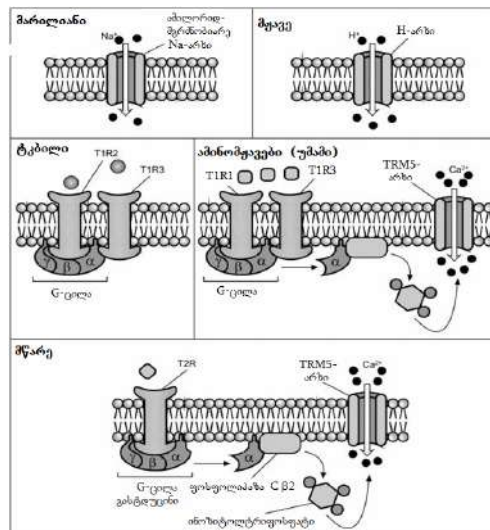
სურათი IV.52. ქემორეცეპტორული უჯრედის აქტივაცია

უჯრედში განასხვავებენ აპიკალურ და ლატერალურ ნაწილებს. აპიკალურ ნაწილში გვხვდება გემოვნების გადამცემის არხები (მლაშე და მჟავე) და რეცეპტორები, რომლებიც დაკავშირებულია G-ცილებთან (ტკბილი, მწარე, ამინომჟავები). პოტენციალ-დამოკიდებული Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> და Ca<sup>2+</sup>-არხები განაპირობებს ნეირომედიატორის გამოთავისუფლებას უჯრედის ნეირობაზალური განყოფილების პრესინაფსური ნაწილიდან. აქვეა გლუვი ენდოპლაზმური ბადე, სადაც დეპონირებულია Ca<sup>2+</sup>. მთავარი ნეირომედიატორია სეროტონინი. მისი რეცეპტორები გვხვდება პოსტსინაფსში, რომელიც წარმოიქმნება აფერენტული ნერვული ტერმინალით. ლატერალური ნაწილის მემბრანაში ჩაშენებულია Ca<sup>2+</sup>-ის TRPM5-არხები, რომლებიც

აძლიერებს G-ცილასთან დაკავშირებული უჯრედის რეცეპტორგანპირობებულ დეპოლარიზაციას (სურ. IV.52).

ქემოსენსორული აღქმის სანყის სტადია იწყება გემოვნების უჯრედებზე, რომელთა აპიკალურ ნაწილზე განლაგებულია რეცეპტორები. სიმლაშის ან სიმჟავის აღქმა მიმდინარეობს  $Na^+$ -ის ან პროტონების მოქმედებით სპეციფიკურ არხებზე, კერძოდ, *ამილორიდსპეციფიკურ  $Na^+$ -არხებზე* (რომლითაც ხდება სიმლაშის აღქმა) და  *$H^+$ -მგრძობიარე არხებზე* (რომლებიც აღიქვამს სიმჟავეს). გემოვნების უჯრედში ამა თუ იმ მუხტის მოხვედრა იწვევს უჯრედის მემბრანის დეპოლარიზაციას. დეპოლარიზაციის შედეგად იწყება უჯრედის ბაზოლალურ ნაწილში განლაგებული პოტენციალ-მგრძობიარე  $Na^+$ - და  $Ca^{2+}$ -არხების აქტივირება, მედიატორების გამოთავისუფლება გემოვნების უჯრედის ბაზალურ ნაწილში და მოქმედების პოტენციალის გენერაცია.

ადამიანისა და ძუძუმწოვრების რეცეპტორები, რომლებიც აღიქვამს ნახშირწყლებსა და ამინომჟავებს, შვიდი ტრანსმემბრანული დომენით არის წარმოდგენილი და დაკავშირებულია G-ცილებთან. სიტკბოს აღქმა ხორციელდება ე.წ. *TIR3* და *TIR2* რეცეპტორებით, ხოლო ამინომჟავების (ძირითადად გლუტამატის) – *TIR3* და *TIR1* რეცეპტორებით. TIR1 და TIR2 რეცეპტორები ნანახია რეცეპტორული უჯრედის სხვადასხვა ნაწილში. შაქრის ან მსგავსი სტიმულის დაკავშირება *TIR3/TIR2*-რეცეპტორთან ახდენს რეაქციათა კასკადის ინიცირებას, რომელიც G-ცილითაა განპირობებული, იწვევს ფერმენტ ფოსფოლიპაზა C-ს აქტივაციას და, შესაბამისად,  $IP_3$ -ის კონცენტრაციის და ე.წ. *TRP- $Ca^{2+}$ -არხების* აქტივობის (სპეციფიკური TRPM5-არხები) ზრდას, რასაც მოსდევს უჯრედშიდა  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის მატება. TIR1/TIR3-რეცეპტორი პასუხისმგებელია ცილის შემადგენლობაში არსებული 20 L-ამინომჟავის (და არა D-ამინომჟავების) აღქმაზე. ამინომჟავური სიგნალის ტრანსდუქცია ხორციელდება იმავე რეცეპტორით და ისეთივე სასიგნალო კასკადით, რაც შაქრების შემთხვევაში (სურ. IV.53).



**სურათი IV.53. გემოვნების რეცეპტორების მოქმედების მოლეკულური მექანიზმი**

*ამილორიდ-მგრძობიარე  $Na^+$ -ის და პროტონული არხები უზრუნველყოფს, შესაბამისად, სიმლაშის და სიმჟავის აღქმას. ორივე შემთხვევაში არხების მუშაობის აქტივაცია იწვევს უჯრედის დეპოლარიზაციას. სიტკბოსა და ამინომჟავების (უმამი) აღქმაში მონაწილეობს G-ცილებთან დაკავშირებული რეცეპტორები. სიტკბოს აღქმის შემთხვევაში, პეტერომერული რეცეპტორული კომპლექსი  $\alpha$ -სუბერთეულით გადასცემს სიგნალს ფოსფოლიპაზას C2-ს,  $Ca^{2+}$ -ის TRPM5-რეცეპტორების შემდგომი გააქტიურებითა და ინოზიტოლ-ტრიფოსფატების მონაწილეობით. ეს არხები, ასევე, იხსნება გემოვნების უჯრედების ამინომჟავებით გააქტიურებისას, თუმცა ამ შემთხვევაში პეტერომერული რეცეპტორული კომპლექსი შედგება TIR1 და TIR3 სუბერთეულებისაგან. სიმწარის აღქმა ხორციელდება T2R რეცეპტორული კომპლექსით, რომელიც დაკავშირებულია ცილა ვასტდუცინთან, რომელიც არ არის ნანახი ნახშირწყლებისა და ამინომჟავებზე მორეაგირე ქემორეცეპტორულ უჯრედებში.*

G-ცილებთან დაკავშირებული რეცეპტორია ასევე T2R, რომელიც პასუხისმგებელია მწარე გემოს აღქმაზე. ცნობილია ამ რეცეპტორის 30-მდე ქვეტიპი, რომლებიც სხვადასხვა გენებით არის კოდირებული. ეს რეცეპტორები იმავე უჯრედებშია, სადაც გვხვდება T1R1, T1R2 ან T1R3 რეცეპტორები. მწარე სიგნალის აღქმა ტკბილი და ამინომჟავების გემოს გადაცემის მექანიზმის მსგავსია და მიმდინარეობს გემოვნების უჯრედებისათვის დამახასიათებელი G-ცილის – *გუსტდუცინის* საშუალებით. ეს ცილა 90%-ით ტრანსდუცინის ანალოგიურია.

სხვადასხვა პროდუქტში (ხორცი, ყველი და სხვ.) გვხვდება თავისუფალი გლუტამინის მჟავა (გლუტამატი). გლუტამატის გემო გადაეცემა G-ცილასთან დაკავშირებული გლუტამატის მეტაბოტროპული რეცეპტორით. სწორედ ეს რეცეპტორები აღიქვამს გემოს, რომელსაც *უმამის* უწოდებენ. უმამი ცილოვანი ნაერთების გემოა, ე.წ. „მეხუთე გემო“, რომელიც ტრადიციულად გამოიყენება იაპონურ სამზარეულოში და აღმოსავლეთის სხვა ქვეყნებში. „უმამის“ შეგრძნებას წარმოქმნის ნატრიუმის გლუტამატი და სხვა ამინომჟავები. იმის გამო, რომ ადამიანის ენას აქვს L-გლუტამინის რეცეპტორები, მეცნიერები თვლიან, რომ უმამის გემო განსხვავებულია მლაშე გემოსაგან. უმამი წარმოადგენს ზოგიერთი ყველის, სოიოს სოუსის, ბროკოლის, კაკლის, პომიდორის, ზოგიერთი სოკოს და თერმულად დამუშავებული ხორცის გემოს მნიშვნელოვან კომპონენტს.

სტიმულაციისას, გემოვნების უჯრედები აწარმოებს რეცეპტორული პოტენციალის გენერირებას, რომელიც სინაფსური გადაცემის მეშვეობით, ნერვების აფერენტული ბოჭკოებით გადაეცემა თავის ტვინს იმპულსების სახით.

## IV.6. მეხსიერების მოლეკულური მექანიზმები

მეხსიერების ნეიროქიმიური და მოლეკულური მექანიზმების კვლევა განსაკუთრებული ინტენსივობით მიმდინარეობს ბოლო რამდენიმე ათეული წელია. მიუხედავად ექსპერიმენტული მასალის უზარმაზარი მოცულობისა, ტექნიკის მუდმივი სრულყოფისა და წარმატებებისა, რომელიც მიღწეულია ამ კუთხით, ჯერ კიდევ გაუცემელია პასუხები კითხვების ფართო სპექტრზე. იმის ცდა, რომ შექმნილიყო ერთიანი მწყობრი თეორია, რომელიც პასუხს გასცემდა მეხსიერების პროცესის საკითხებს, უამრავ წინააღმდეგობას აწყდება. ის გარემოება, რომ შექმნილი ცოდნა არ გადაეცემა მემკვიდრეობით და ახალ თაობას უწევს მისი ხელახლა შესწავლა, იძლევა საფუძველს ჩაითვალოს, რომ დასწავლა წარმოადგენს ახალი ნეირონათშორისი კავშირების წარმოქმნის პროცესს, ხოლო ინფორმაციის დამახსოვრება აქტივებს ამ კავშირებს. თანამედროვე ნეიროქიმიის არ არის მზად იმისათვის, რომ წარმოადგინოს ერთიანი, არა ურთიერთგამომრიცხავი პოსტულატების შემცველი თეორია, რომელიც აღწერს, თუ როგორ ხდება გარე სამყაროს ანალიზი ცოცხალ ტვინში. დღესდღეობით შესაძლებელია მხოლოდ იმ პრობლემების აღწერა, რომელთა გადასაწყვეტად მეცნიერები ინტენსიურად მუშაობენ.

### IV.6.1. ბიოლოგიური მეხსიერების ფორმები

ბიოლოგიური მეხსიერება მრავალფეროვანია. იგი დამახასიათებელია არამარტო ტვინის უჯრედებისათვის. მაგალითად, იმუნური სისტემა დიდი ხნის განმავლობაში (სშირ შემთხვევაში, მთელი სიცოცხლის მანძილზე) იმახსოვრებს ინფორმაციას ორგანიზმში მოხვედრილი უცხო ანტიგენის შესახებ. ამ ანტიგენთან განმეორებითი შეხვედრისას იმუნური სისტემა რთავს ანტისხეულის წარმოქმნის რეაქციას, რაც საშუალებას იძლევა სწრაფად და ეფექტურად იქნას თავიდან აცილებული მოცემული ინფექცია. იმუნურმა სისტემამ „იცის“, თუ რო-



გორ უნდა მოახდინოს რეაგირება ცნობილ ფაქტორზე, ხოლო უცნობ აგენტთან ურთიერთქმედებისას საჭიროა მოქმედების სტრატეგიის ხელახალი შემუშავება. ნერვულ სისტემას, იმუნურისაგან განსხვავებით, შეუძლია შეისწავლოს ქცევის სტრატეგია ახალ გარემოებებში, რომელიც დამყარებულია „სასიცოცხლო გამოცდილებაზე“, რაც იძლევა საშუალებას გამოუმუშავდეს ეფექტური რეაქცია უცნობ გამლიზიანებელზე.

მეხსიერების მოლექულური მექანიზმების შესწავლისაც, აუცილებელია პასუხი გაიცეს შემდეგ ძირითად საკითხებს: რომელი მეტაბოლური ცვლილებები მიმდინარეობს ნეირონებში გარეგან გამლიზიანებელთან ურთიერთქმედებისას, რომლებიც იძლევა საშუალებას დავიმახსოვროთ მიღებული ინფორმაცია გარკვეული დროის (ხანდახან ხანგრძლივი დროით) განმავლობაში; როგორი სახით ხდება მიღებული ინფორმაციის შენახვა; როგორ ხდება მისი ანალიზი?

ადრეულ ასაკში აქტიური დასწავლის პროცესში შეინიშნება ცვლილებები ნეირონების სტრუქტურაში, დიდდება სინაფსური კონტაქტების სიმკვრივე, იზრდება შეფარდება გლიურ და ნეირონულ უჯრედებს შორის. ძნელია განცალკევება ტვინის მომნიშვნის პროცესისას მიმდინარე ცვლილებებსა და სტრუქტურულ ცვლილებებს შორის, რომელიც დამახასიათებელია მეხსიერებისათვის.

დიდი ხანია ცნობილია, რომ დნმ-ის სინთეზის ინჰიბიტორები არ მოქმედებს მეხსიერებაზე, იმ დროს, როცა ტრანსკრიფციისა და ტრანსლაციის ინჰიბიტორები აუარესებს დამახსოვრების პროცესს. ეს იმას ხომ არ ნიშნავს, რომ ტვინის ნეირონების გარკვეული ცილები წარმოადგენს მეხსიერების მატარებლებს?

ტვინი ისეა ორგანიზებული, რომ ძირითადი ფუნქციები, რომელიც დაკავშირებულია გარე სიგნალების აღქმაზე და მათზე რეაქციაზე, ლოკალიზებულია თავის ტვინის ქერქის განსაზღვრულ უბნებში. აქედან გამოდის, რომ შეძენილი რეაქციების გამომუშავება (პირობითი რეფლექსები) უნდა წარმოადგენდეს ქერქის გარკვეულ ცენტრებს შორის ე.წ. „კავშირების შეკვრას“. ამ ცენტრების ექსპერიმენტული დაზიანება, სავარაუდოდ, უნდა შლიდეს მეხსიერებას პირობითი რეფლექსების შესახებ. თუმცა, ექსპერიმენტულმა ნეიროფიზიოლოგიამ დააგროვა მრავალრიცხოვანი ფაქტები იმის შესახებ, რომ შეძენილი მეხსიერება განაწილებულია ტვინის გარკვეულ უბნებში და არ არის კონცენტრირებული მხოლოდ იმ ნაწილში, რომელიც პასუხისმგებელია ამა თუ იმ ფუნქციაზე. მიუხედავად ამისა, ტვინში ნანახია უბნები, რომელთა ფუნქცია უშუალოდ უკავშირდება მეხსიერების პროცესებს. ეს უბნებია ჰიპოკამპი და ნუშისებური კომპლექსი (ამიგდალა), ასევე თალამუსის შუა ხაზის ბირთვები. ცნმ-ის ცვლილებების ერთობლიობას, რომელიც დაკავშირებულია ინფორმაციის ფიქსაციასთან *ენ-გრამა* ეწოდება.

ახალი ინფორმაციის დამახსოვრების პროცესის აღწერისათვის, ხშირ შემთხვევაში, მიმართავენ ისეთ ტერმინებს, როგორიცაა *ხანმოკლე მეხსიერება* და *ხანგრძლივი მეხსიერება*. ხანმოკლე მეხსიერების შემთხვევაში ინფორმაცია ინახება რამდენიმე წამიდან ათეულ წუთამდე, მაშინ როცა, ხანგრძლივი მეხსიერებისას ინდივიდს ინფორმაცია შესაძლებელია მთელი ცხოვრების მანძილზე გაჰყვეს. იმისათვის, რომ ხანმოკლე მეხსიერება გახდეს ხანგრძლივი, აუცილებელია ე.წ. *კონსოლიდაციის პროცესი*.

ხანმოკლე მეხსიერება, რომელიც ახდენს სხვადასხვა გრძნობის ორგანოებიდან მოსული ინფორმაციის ანალიზს და მის გადამუშავებას, რეალიზდება სინაფსური კონტაქტების საშუალებით. დრო, რომლის განმავლობაში მიმდინარეობს ეს პროცესები, არ ემთხვევა იმ დროს, რომელიც აუცილებელია ახალი მაკრომოლექულულების სინთეზისათვის. მოსაზრება მტკიცდება ხანმოკლე მეხსიერების ინჰიბირებით სინაფსური ინჰიბიტორებით და მისი არამგრძობელობით ცილისა და რნმ-ის სინთეზის ინჰიბიტორებით. კონსოლიდაციის დრო მოითხოვს გაცილებით მეტ ვადას. სავარაუდოა, რომ ამ პერიოდის ხანგრძლივობაზე მოქმედებს როგორც ინფორმაციის ხარისხი, ასევე ტვინის მდგომარეობა. ინფორმაცია, რომელსაც ტვინი ჩათვლის არამნიშვნელოვნად, არ განიცდის კონსოლიდაციას და წაიშლება მეხსიერებიდან.

რჩება საკითხი, როგორ ხდება ინფორმაციის მნიშვნელობის შეფასება და როგორია კონსოლიდაციის პროცესის ნეოროქიმიური მექანიზმი.

დასწავლა მჭიდრო კავშირშია პლასტიკურობასთან – სინაფსური კონტაქტების შესაძლებლობასთან ფუნქციური გადაწყობისათვის, რომელიც მიმდინარეობს ნეირონების აქტივობის სინქრონიზაციისა და ახალი ნეირონათმორისი კონტაქტების წარმოქმნისას. პლასტიკურობის გამოვლენა განპირობებულია სპეციფიკური ცილების სინთეზით, რომლებიც ასრულებს გარკვეულ ფუნქციებს, მაგალითად, რეცეპტორულს. ამ პროცესის ერთ-ერთი მონაწილეა ცილა S-100, რომელიც განსაკუთრებით დიდი რაოდენობითაა თავის ტვინში. მისი შემცველობა ტვინში, სხვა ქსოვილებთან შედარებით, გაცილებით დიდია. ის აკუმულირდება გლიურ უჯრედებში სინაფსური კონტაქტების სიახლოვეს. ცილა S-100-ის შემცველობა მათულობს დასწავლიდან 1 სთ-ის შემდეგ, მაქსიმუმს აღწევს 3-6სთ-ის შემდგომ და ასე რჩება რამდენიმე დღის განმავლობაში. ამ ცილის ანტისხეულების შეყვანა ტვინის პარაკუჭებში არღვევს ცხოველებში დასწავლის პროცესს. ზემოთ მოყვანილი მონაცემები იძლევა საშუალებას ვივარაუდოთ, რომ ცილა S-100 მონაწილეობს ნეირონათმორისი კავშირების წარმოქმნის პროცესში.

#### IV.6.2. ნერვული სისტემის პლასტიკურობის მოლეკულური მექანიზმი

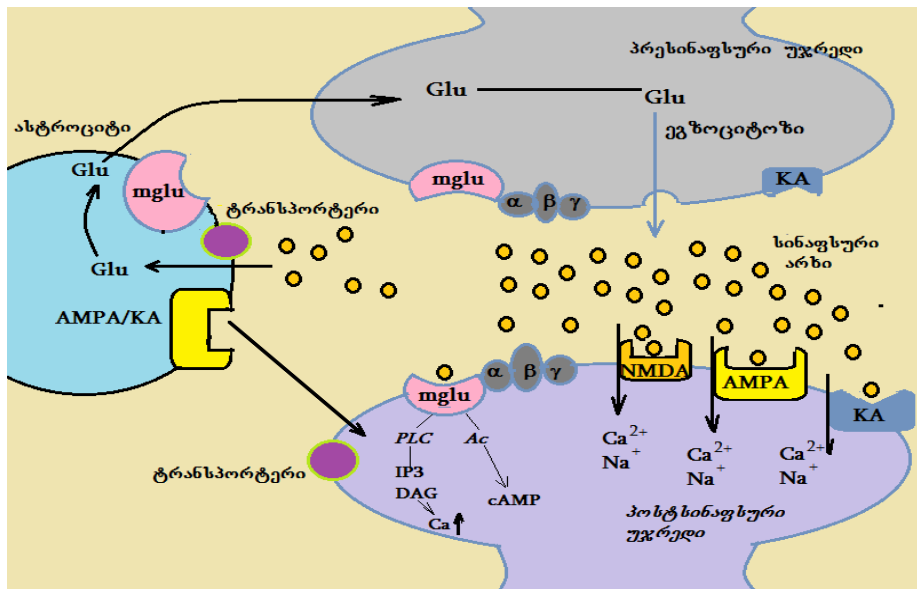
ნერვული სისტემის პლასტიკურობა გულისხმობს ნეირონების შესაძლებლობას მოახდინოს ფუნქციონირების ცვლა გარეგანი ფაქტორების ზემოქმედებით. პლასტიკურობის მექანიზმები მრავალფეროვანია. განვიხილოთ ძირითადი პრინციპები გლუტამატურგული სისტემის მაგალითზე. როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, გლუტამატურგული სინაფსებში ერთდროულად აღმოჩენილია ერთმანეთისაგან თვისობრივად განსხვავებული რეცეპტორები – როგორც იონოტროპული, ასევე მეტაბოტროპული. გალიზიანების საპასუხოდ გლუტამატის გამოთავისუფლების შედეგად ხდება კაინატური და AMPA-აქტივირებადი იონოტროპული რეცეპტორების აქტივაცია, რაც იწვევს პოსტსინაფსური მემბრანის დეპოლარიზაციას. მოვენების პოტენციალის ტოლი ტრანსმემბრანული პოტენციალის არსებობისას, NMDA-რეცეპტორები გლუტამატით არ აქტივირდება, ვინაიდან რეცეპტორის იონური არხები ბლოკირებულია  $Mg^{2+}$ -ით. სინაფსურ მემბრანაზე დეპოლარიზაციის დაწყებისას მაგნიუმის იონი ტოვებს არხს, რაც მკვეთრად ზრდის რეცეპტორის თვისობას გლუტამატისადმი. NMDA-რეცეპტორების აქტივაციას მოსდევს  $Ca^{2+}$ -ის შესვლა უჯრედში ამ რეცეპტორის იონური არხით. კალციუმის შესვლა ხორციელდება ასევე პოტენციალდამოკიდებული  $Ca^{2+}$ -არხებით, რომლებიც აქტივირდება კაინატური და AMPA-გლუტამატური რეცეპტორების მოქმედებით. ამ პროცესების ერთობლიობის შედეგად პოსტსინაფსური ზონის მემბრანების უბანში იზრდება კალციუმის იონების შემცველობა. ეს სიგნალი საკმაოდ სუსტია იმისათვის, რომ შეიცვალოს სხვადასხვა ფერმენტების აქტივობა, რომლებიც აქტივირდება  $Ca^{2+}$ -ის იონით. თუმცა, ეს ეფექტი საკმარისია იმისათვის, რომ გააქტივდეს ფერმენტი ფოსფოლიპაზა C, რომლის სუბსტრატია ფოსფატიდილინოზიტოლი. ამ უკანასკნელის დაშლა იწვევს ენდოპლაზმური რეტიკულუმიდან კალციუმის იონის გამოთავისუფლებას.

ამრიგად, იონოტროპული რეცეპტორების აქტივაცია არა მარტო იწვევს პოსტსინაფსური მემბრანის დეპოლარიზაციას, არამედ ქმნის პირობებს იონიზირებული კალციუმის კონცენტრაციის მატებისათვის. ამავე დროს, გლუტამატი ააქტივებს მეტაბოტროპულ რეცეპტორებსაც, რაც იწვევს G-ცილების აქტივაციას, რასაც მოსდევს კინაზების აქტივობის ზრდა. ეს უკანასკნელები, თავის მხრივ, აწარმოებს სხვადასხვა სამიზნე ცილების ფოსფორილირებას, მათ შორის იონოტროპული რეცეპტორებისაც, რაც იწვევს ამ სტრუქტურების აქტივობის მოდიფიცირებას.

ამავე დროს, პრესინაფსურ მემბრანაზე ლოკალიზებული გლუტამატური რეცეპტორებიც ურთიერთქმედებს გლუტამატთან. ამ ზონის მეტაბოტროპული რეცეპტორები დაკავშირებულია სინაფსური ნაპრალიდან გლუტამატის მოცილების სისტემის აქტივაციასთან, რომელიც მოქმედებს გლუტამატის უკუშთანქმის პრინციპით. ეს პროცესი დამოკიდებულია  $\text{Na}^+$ -საქაჩის აქტივობაზე და წარმოადგენს მეორად აქტიურ ტრანსპორტს.

პრესინაფსურ მემბრანაზე არსებული NMDA-რეცეპტორების აქტივაცია იწვევს კალციუმის იონის რაოდენობის მატებას პრესინაფსურ დაბოლოებებში, რასაც თან სდევს სინაფსური ვეზიკულების შერწყმა მემბრანასთან და მედიატორის გადმოღვრა სინაფსურ ნაპრალში.

იმ დროს, როცა ადგილი აქვს ამაგზნებელი იმპულსების მოსვლას და თავისუფალი კალციუმის იონის კონცენტრაციის მატებას გარკვეულ სიდიდემდე, შეინიშნება  $\text{Ca}^{2+}$ -დამოკიდებული პროტეინკინაზით ცილა კალპაინის აქტივაცია, რაც, თავის მხრივ, განაპირობებს სტრუქტურული ცილა ფოდრინის დაშლას. ეს უკანასკნელი ახდენს გლუტამატური რეცეპტორების მასკირებას და ხელს უშლის მათ ურთიერთქმედებას გლუტამატთან. ამრიგად, აგზნების პროცესში მედიატორის გამოთავისუფლება სინაფსურ არხში ხელს უწყობს მრავალფეროვანი პროცესების განვითარებას, რომელთა რეალიზაციას შესაძლებელია მოჰყვეს სიგნალის გაძლიერება ან პირიქით, შესუსტება (შეჩერება). სინაფსი მუშაობს მრავალვარიანტიანი პრინციპით და ყოველ მომენტში სიგნალის რეალიზაციის გზა დამოკიდებულია მრავალრიცხოვან ფაქტორებზე (სურ. IV.54).



**სურათი IV.54. გლუტამატურული სინაფსი, როგორც მრავალვარიანტიანი სისტემა**

სინაფსურ ნაპრალში გლუტამატის გადმოღვრის შემდეგ, შესაძლებელია მისი დაკავშირება პოსტსინაფსური მემბრანის იონოტროპულ ან მეტაბოტროპულ რეცეპტორებთან; ამავე დროს, შესაძლებელია, როგორც პირდაპირი ზემოქმედება  $\text{Na}^+$ - და  $\text{Ca}^{2+}$ -არხებზე, ასევე ზემოქმედება ფოსფოლიპაზა C-ს და ადენილატციკლაზას საშუალებით, რაც საბოლოოდ იწვევს  $\text{Ca}^{2+}$ -ის გადმოსვლას უჯრედში და დეპოლარიზაციას და cAMP-ის სინთეზს. ამავე დროს, შესაძლებელია გლუტამატის ზემოქმედება პრესინაფსური მემბრანის ან გლიური უჯრედის მემბრანის რეცეპტორებთან, რაც, თავის მხრივ, იწვევს მედიატორის სინთეზის მოდულაციას და მის გამოთავისუფლებას.

ამ შესაძლებლობების რიცხვშია სინაფსის თვითრეალიზირება იმ სიგნალის გადაცემაზე, რომელიც აღმოჩნდა გაძლიერებული. ასეთ პროცესს ხანგრძლივი პოტენციაცია (Longterm potentiation – LTP) ეწოდება. პროცესის არსი მდგომარეობს იმაში, რომ ხანგრძლივი, მაღალხარისხიანი გალიზიანებისას ნერვული უჯრედების პასუხი მოსულ იმპულსებზე ძლიერდება.

ეს მოვლენა წარმოადგენს სინაფსური პლასტიკურობის ერთ მხარეს, რომლის საფუძველია ნეირონალური უჯრედის მოლეკულური მექანიზმები. ხანგრძლივი პოტენციაციის პერიოდი მიმდინარეობს გარკვეული ნეირონული ცილების ფოსფორილირებით სპეციფიკური პროტეინკინაზების მეშვეობით.

კალციუმის იონის რაოდენობის მატების ერთ-ერთ შედეგს წარმოადგენს  $Ca^{2+}$ -დამოკიდებული ფერმენტების (კალპაინი, ფოსფოლიპაზები,  $Ca^{2+}$ /კალმადულინ-დამოკიდებული პროტეინკინაზები) აქტივაცია. ზოგიერთი მათგანი (NADPH-ოქსიდაზა, NO-სინთაზა და სხვ.) დაკავშირებულია ჟანგბადის აქტიური ფორმებისა და აზოტის წარმოქმნასთან. შედეგად, აქტივირებულ ნეირონებში ადგილი აქვს თავისუფალი რადიკალების დაგროვებას, რომლებიც განიხილება, როგორც მეტაბოლიზმის მეორადი მესენჯერები. თავისუფალი რადიკალების მოქმედების მნიშვნელოვან (და არა ერთადერთ) შედეგს წარმოადგენს ე.წ. *ადრეული პასუხის გენების* აქტივაცია. ამ გენების აქტივაცია თავისუფალი რადიკალების სიგნალზე დგება 5-10წთ-ის შემდეგ და გრძელდება რამდენიმე საათი. ამ გენების რიცხვში შედის *c-fos*, *c-jun*, *c-junB*, *zif/268* და სხვები. ისინი აკოდირებს ტრანსკრიფციის სპეციფიკური ცილა-რეგულატორების მრავალრიცხოვან ოჯახებს.

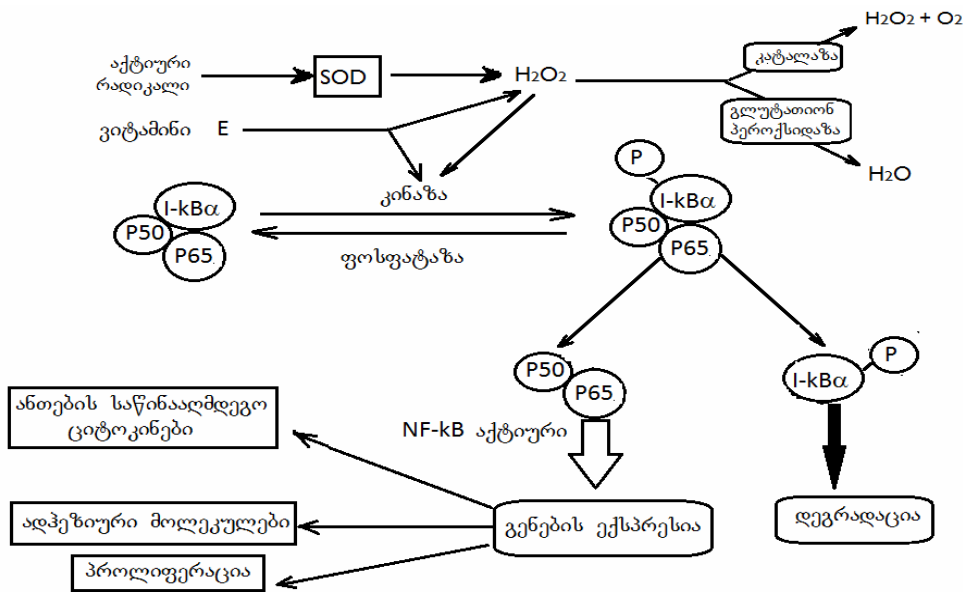
მყისიერი პასუხის გენების აქტივაცია მიმდინარეობს ბირთვული ფაქტორის NF-kB-ს მონაწილეობით, რომელიც მოქმედების განხორციელებისათვის ბირთვის მემბრანის გავლით ხვდება ბირთვის მატრიქსში. ამ გადაადგილების ხელისშემშლელია ის გარემოება, რომ ფაქტორი, რომელსაც დიმერული სტრუქტურა აქვს (შედეგად ორი ცილოვანი მოლეკულისაგან – p50 და p60), ციტოპლაზმაში იმყოფება კომპლექსში ცილოვან ინჰიბიტორთან, რის გამოც მოკლებულია ბირთვში გადაადგილების შესაძლებლობას. ინჰიბიტორული ცილა, თავის მხრივ, წარმოადგენს სუბსტრატს სპეციფიკური პროტეინ-კინაზასთვის. ამ ფერმენტის ზემოქმედებით ხდება კომპლექსის დისოციაცია. ინჰიბიტორისაგან თავისუფალი NF-kB იძენს ბირთვში ტრანსპორტირების შესაძლებლობას. პროტეინკინაზას აქტივაცორად, ამ შემთხვევაში, გამოდის წყალბადის ზეჟანგი. სწორედ ამიტომ, თავისუფალი რადიკალების დიდი რაოდენობა იწვევს ადრეული პასუხის გენების აქტივაციას. *c-fos*-ის აქტივაციას შეუძლია გამოიწვიოს ნეიტროფინების სინთეზი და ახალი ნეირონებისა და სინაფსების წარმოქმნა. ხანგრძლივი პოტენციაცია, რომელიც გამოწვეულია ჰიპოკამპის მაღალი სიხშირის სტიმულაციით, იწვევს *zif/268*-ის აქტივაციას, რომელიც აკოდირებს  $Zn^{2+}$ -მგრძობიარე დნმ-დამაკავშირებელ ცილას (სურ. IV.55).

ერთ-ერთი პირველთაგანი, რომელიც შეეცადა 1949 წელს გარკვეულიყო ტვინის მიერ ინფორმაციის ანალიზში და შეემუშავებინა ქცევის ერთიანი სტრატეგია, იყო ს. ჰეზი. მან გამოთქვა მოსაზრება, რომ ამ ამოცანის გადასაწყვეტად ტვინში უნდა მოხდეს ნეირონების ფუნქციური ასოციაცია, კერძოდ *ლოკალური ნეირონთაშორისი ქსელის* წარმოქმნა. ამ მოსაზრების დაზუსტება და შემდგომი გაღრმავება მოხდა 1961 წელს მ. როზენბლატის მიერ, რომელმაც შეიმუშავა ჰიპოთეზა „Unsupervised correlation base learning“. მისი მოსაზრებით, ნეირონების მუხტის გენერაციით შესაძლებელია მათი მოქმედების სინქრონიზაცია თვითანყოფის გზით. თანამედროვე ნეიროოქიმიამ ამტკიცებს შესაძლებლობას ცალკეული ნეირონების სინქრონიზაციისა ერთიან მექანიზმად. თანამედროვე მეთოდოლოგიის გამოყენებით დამტკიცებულია, რომ ერთი სინაფსის გალიზიანება შესაძლებელია გავრცელდეს საკმაოდ მანძილზე, ე.წ. *გლუტამატური ტალღის* წარმოქმნით. ასეთი ტალღის წარმოქმნის პირობაა სიგნალების განმეორებადობა განსაზღვრული სიხშირის რეჟიმით. გლუტამატური ტრანსპორტერის ინჰიბირება ზრდის სინქრონიზაციის პროცესში ნეირონების ჩართვის სიხშირეს.

გლუტამატური სისტემის გარდა, რომელსაც პირდაპირი კავშირი აქვს დასნავლის (მეხსიერების) პროცესთან, მეხსიერების ფორმირების პროცესში ჩართულია ტვინის სხვა სისტემებიც. ცნობილია, რომ დასნავლის პროცესი დადებით კორელაციაშია *ქოლინაცეტილტრანსფერაზასთან*, ხოლო ფერმენტთან, რომელიც ახდენს ამ მედიატორის ჰიდროლიზს – *აცე-*

ტილქოლინესთერაზა – გამოვლენილია უარყოფითი კორელაცია. ქოლინაცეტილტრანსფერაზას ინჰიბიტორები არღვევს დასნავლის პროცესს, ხოლო ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები, პირიქით, ხელს უწყობს რეფლექსების გამომუშავებას.

მეხსიერების ფორმირებაში ჩართულია ასევე ნორადრენალინი და სეროტონინი. პირობითი რეფლექსის ჩამოყალიბებისას, რაც მიმდინარეობს უარყოფითი გამაძლიერებლით (ელექტრომოკის თანდასწრებით), ხდება ნორადრენერგული სისტემის აქტივაცია, ხოლო დადებითი გამაძლიერებლის შემთხვევაში (კვებითი) ნორადრენალინის მეტაბოლიზმი სუსტდება. სეროტონინი, პირიქით, ხელს უწყობს პირობითი რეფლექსის ჩემოყალიბებას დადებითი გამაძლიერებლის პირობებში და უარყოფითად მოქმედებს დამცავი რეაქციების ჩამოყალიბებაზე. ამრიგად, მეხსიერების კონსოლიდაციის პროცესში ნორადრენალინი და სეროტონინი წარმოადგენს ანტაგონისტებს და დარღვევები, რაც შესაძლებელია გამოწვეული იყოს სეროტონინის სიჭარბით, კომპენსირდება ნორადრენერგული სისტემით.



**სურათი IV.55. NF-kB-ს აქტივაცია უანგბადის აქტიური ფორმებით**

აქტიური ბირთვული ფაქტორი NF-kB წარმოიქმნება სპეციფიკური პროტეინკინაზით, რომლის კოფაქტორია წყალბადის ზეფანგი. ამიტომ, აქტიური რადიკალები და ანტიოქსიდანტები, მოქმედებს რა სპეციფიკურ პროტეინკინაზაზე (და, შესაბამისად, NF-kB-ზე), ზემოქმედებას ახდენს ციტოკინების და ადჰეზიური ცილების სინთეზსა და პროლიფერაციულ პროცესებზე

დოფამინის როლი მეხსიერების პროცესში მრავალფაქტორიანი ხასიათისაა. ერთი მხრივ, დადგენილია მისი მასტიმულირებელი ეფექტი უარყოფითი გამაძლიერებლით გამოწვეული პირობითი რეფლექსების გამომუშავებაზე. მეორე მხრივ, ის აფერხებს ნეირონული ცილების ფოსფორილირებას და აძლიერებს ფოსფოინოზიტების ცვლას. სავარაუდოა, რომ დოფამინერგული სისტემა მონაწილეობს მეხსიერების კონსოლიდაციაში.

ნეიროპეპტიდები, რომლებიც გამოიყოფა სინაფსების აგზნების პროცესში, ასევე ჩართულია მეხსიერების ფორმირებაში. ვაზოაქტიური ინტესტინალური პეპტიდი ზრდის ქოლინორეცეპტორების თვისობას მედიატორისადმი რამდენიმე ათასჯერ, ხელს უწყობს რა ქოლინერგული სისტემის ფუნქციონირებას. ჰორმონი ვაზოპრესინი და, ასევე, ადრენო-კორტიკოტროპული ჰორმონი მუდმივად ფუნქციონირებს თავის ტვინში, როგორც მეხსიერების პროცესის რეგულატორები.

მეხსიერების არაპეპტიდური სტიმულატორები პრაქტიკულად არ არის ცნობილი. გამოწვეულია ოროტატი და პირაცეტამი. უკანასკნელი წარმოადგენს გამა-ამინოერბოს მჟავას

ანალოგს და მიეკუთვნება ე.წ. *ნოოტროპულ პრეპარატებს*, რომელთა ფუნქციაა თავის ტვინში სისხლის მიმოქცევის გაძლიერება.

**XX** საუკუნის დასასრულსა და **XXI** საუკუნის დასაწყისში გაჩნდა ახალი მეთოდები, რომელთა დახმარებით შესაძლებელი გახდა დამტკიცებულიყო სატრანსპორტო რნმ-ის დაბალ-მოლეკულური ფრაგმენტების მონაწილეობა კონსოლიდაციის პროცესში. ახალმა ფაქტებმა საშუალება მისცა მეცნიერებს გადაესინჯათ კონცეფცია დნმ-ის არმონაწილეობის შესახებ ხანგრძლივი მეხსიერების ჩამოყალიბების მექანიზმებში. ტვინის ქსოვილში რნმ-დამოკიდებული დნმ-პოლიმერაზას აღმოჩენა და მისი აქტივობის დადებითი კორელაცია დასწავლის პროცესთან მიუთითებს დნმ-ის მონაწილეობზე მეხსიერების ფორმირების პროცესში. აღმოჩნდა, რომ კვებითი პირობითი რეფლექსების ჩამოყალიბება მკვეთრად ააქტივებს დნმ-ის გარკვეულ უბნებს (გენებს, რომლებიც პასუხისმგებელია სპეციფიკური ცილების სინთეზზე). ამავე დროს, დადგენილია, რომ დნმ-ის აქტივაცია ძირითადად ეხება დნმ-ის იმ უბნებს, რომლებიც გენომში იშვიათად მეორდება. ეს მოვლენა აღინიშნება როგორც ბირთვულ, ასევე მიტოქონდრიულ დნმ-ში. ფაქტორები, რომლებიც თრგუნავს მეხსიერებას, ამავე დროს ამცირებს ამ პროცესების ინტენსივობასაც.

## V. სისხლის ბიოქიმია

სისხლი თხევადი შემადგენელი ქსოვილია, რომელსაც ცოცხალ ორგანიზმში უმნიშვნელოვანესი ფუნქციები აკისრია. ორგანიზმში მიმდინარე ბიოქიმიური პროცესების მრავალფეროვნების მიუხედავად, თითოეული მათგანის ხარისხი საბოლოოდ სისხლზე აისახება. უჯრედული რეაქციების პროდუქტების უმრავლესობა ტოქსიკურია, მაგრამ ორგანიზმის შინაგანი გარემო ამით არ იცვლება და იგი პრაქტიკულად მუდმივი რჩება. ამ პროცესში სისხლს გადამწვეტი მნიშვნელობა ეკისრება. სისხლის მიერ შესრულებული ფუნქციები მრავალფეროვანია და თითოეული მათგანის მოშლამ, შესაძლებელია ლეტალურ შედეგამდე მიგვიყვანოს.

სისხლი ორი ძირითადი ნაწილისაგან შედგება. ესაა თხევადი არე, ანუ *სისხლის პლაზმა* და მასში სუსპენზირებული ფორმიანი ელემენტები – *სისხლის უჯრედები*. სისხლის უჯრედები სამი სახისაა: *ერიტროციტები, ლეიკოციტები და თრომბოციტები*. თითოეულ მათგანს განსაზღვრული ფუნქცია აკისრია. კერძოდ, სისხლის წითელი უჯრედები – ერიტროციტები მონაწილეობს სუნთქვითი და ტროფიკული ფუნქციის რეალიზებაში; ლეიკოციტები ჩართულია ორგანიზმის დამცველობითი (იმუნური) სისტემის ფუნქციონირებაში, ხოლო თრომბოციტები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სისხლის შედედების პროცესში. ზოგადად, სისხლის ფუნდამენტალური როლი ორგანიზმის *ჰომეოსტაზის* შენარჩუნებაში მდგომარეობს.

სისხლის თითქმის ყველა ფუნქცია (სპეციალური უჯრედული ფუნქციების, მაგ., ჟანგბადის გადატანი და იმუნოლოგიური დაცვის გამოკლებით) ხორციელდება პლაზმით ან მისი კომპონენტებით. სისხლის ძირითადი ფუნქციებია:

1. *მონაწილეობა სუნთქვის პროცესში, რაც გულისხმობს  $O_2$ -ის ტრანსპორტს ფილტვებიდან ქსოვილებში, ხოლო  $CO_2$ -ისას – ქსოვილებიდან ფილტვებში;*
2. *მიღებული საკვები ნივთიერებების ტრანსპორტი ცალკეულ უჯრედებამდე;*
3. *ორგანიზმში მიმდინარე მეტაბოლიზმის საბოლოო პროდუქტების გადატანა თირკმელებში, ფილტვებში, კანში, ნაწლავებში მათი შემდგომი გამოყოფისათვის;*
4. *ორგანიზმის ტუტე-მჟავური ნონასწორობის უზრუნველყოფა;*
5. *წყლის ბალანსის რეგულაცია;*
6. *სხეულის ტემპერატურის რეგულირება სითბოს განაწილების გზით;*
7. *ინფექციებისაგან დაცვა – ხორციელდება ლეიკოციტებით და პლაზმაში ცირკულირებადი ანტისხეულებით;*
8. *ჰორმონების ტრანსპორტი და მეტაბოლიზმის რეგულირება;*
9. *სხვადასხვა მეტაბოლიტების ტრანსპორტი.*

ზრდასრული ადამიანის სისხლის საერთო მოცულობა 5-6 ლიტრია, რაც ორგანიზმის საერთო მასის დაახლოებით 8%-ს შეადგენს. სისხლი შედგება როგორც არაორგანული, ასევე ორგანული ნივთიერებებისაგან. ორგანული ნაერთებიდან სისხლში გვხვდება ცილები, ნახშირწყლები, ლიპიდები, ასევე სხვადასხვა ვიტამინი და ჰორმონი. არაორგანული ნივთიერებები, ძირითადად, წარმოდგენილია სხვადასხვა მარილებით.

### V.1. სისხლის პლაზმა

პლაზმა სისხლის თხევადი ნაწილია, რომელსაც სისხლის 52-61% უჭირავს. სისხლის პლაზმაში შეტივტივებულია ფორმიანი ელემენტები.

## ადამიანის სისხლის პლაზმის ძირითადი არაორგანული კომპონენტები

ანიონები	კონცენტრაცია მკგ/100მლ	კათიონები	კონცენტრაცია მკგ/100მლ
ბიკარბონატები	24-30	კალციუმი	4,5-5,6
ქლორიდები	100-110	მაგნიუმი	1,6-2,2
ფოსფატები	1,6-2,7	კალიუმი	3,8-5,4
სულფატები	0,7-1,5	ნატრიუმი	132-150
იოდი	8-15	რკინა	50-180
		სპილენძი	80-160

სისხლის პლაზმის pH-მაჩვენებელი მკაცრად განსაზღვრული სიდიდეა და შეადგენს 7.36. პლაზმის 90-93% წყალია, ცილები (ალბუმინები, გლობულინები, ფიბრინოგენი) შეადგენენ 6.6-8.5%-ს, ხოლო დანარჩენი 1.5-3.5% სხვა ორგანული და მინერალური ნივთიერებებია. წყლისა და ელექტროლიტების შემცველობა პლაზმაში პრაქტიკულად ისეთივეა, როგორც ყველა უჯრედშორის სითხეში (ცხრ.V.1). ცილების საერთო რაოდენობა პლაზმაში 7-7,5 გ/100 მლ-ია. ცილები შეადგენს პლაზმის მყარი ნივთიერებების ძირითად ნაწილს. სისხლის პლაზმის ცილები მარტივი და რთული (გლიკოპროტეინები, ლიპოპროტეინები და სხვ.) ცილების ნარევაა, რომლებიც ილექება ნატრიუმის ან ამონიუმის სულფატის სხვადასხვა კონცენტრაციისას.

## V.1.1. სისხლის პლაზმის ცილები

სისხლის პლაზმის სიბლანტეს განაპირობებს მასში ცილების მაღალი შემცველობა, რომლებიც ერთმანეთისაგან განსხვავდება, როგორც მოლეკულის მასითა და ზომით, ასევე მასზე დაკისრებული ფუნქციებით.

სისხლის პლაზმის ცილების ფუნქციები საკმაოდ მრავალფეროვანია, კერძოდ:

1. აკისრია სატრანსპორტო ფუნქცია, რაც გულისხმობს მათ მონაწილეობას სხვადასხვა, შედარებით დაბალმოლეკულური ნაერთების ტრანსპორტში ნაწილაკებიდან ან სპეციალური საცავებიდან სამიზნე უჯრედებამდე;

2. განაპირობებს სისხლის ოსმოსურ წნევას, რომელსაც *ონკოზური წნევა* ეწოდება;

3. აკისრია დამცველობით ფუნქცია. მაგალითად, პლაზმის ცილა ფიბრინოგენი ჩართულია სისხლის შედედების პროცესში, რითაც თავიდანა აცილებული სისხლის დაკარგვის საშიშროება.

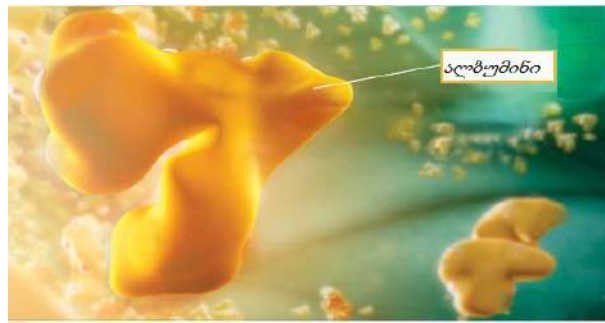
პლაზმის ცილებისათვის დამახასიათებელია რიგი თვისებები, კერძოდ, მათი უმრავლესობა სინთეზდება ღვიძლში. გამონაკლისს წარმოადგენს *γ-გლობულინი* და ზოგიერთი სხვა ცილა, რომლებიც სხვა უჯრედებშიც სინთეზდება (მაგალითად, ენდოთელურ უჯრედებში). ისინი პლაზმაში მოხვედრამდე საკმაოდ რთულ გზას გადის. კერძოდ, სინთეზდება რა მემბრანასთან დაკავშირებულ პოლისომებში, ხვდება ხორკლიანი ენდოპლაზმური ბადეში, შემდგომ – გლუვ ენდოპლაზმურ ბადეში, გოლჯის აპარატში და, საბოლოოდ, სეკრეტორული ვე-



ზიკულებიდან სეკრეტირდება პლაზმაში. ისინი სინთეზდება, როგორც წინამორბედები და მთელი რიგი ცვლილებებით გარდაიქმნება სრულფასოვან ცილებად, რომელთა დიდი ნაწილი გლიკოპროტეინული ბუნებისაა.

უმეტეს შემთხვევაში, პლაზმაში ცილების შემცველობა მუდმივია, თუმცა გარკვეული პროცესების მიმდინარეობის პარალელურად, მათი რაოდენობა იცვლება. მაგალითად, C-რე-აქტიული ცილის რაოდენობა იზრდება ანთებითი პროცესების დროს.

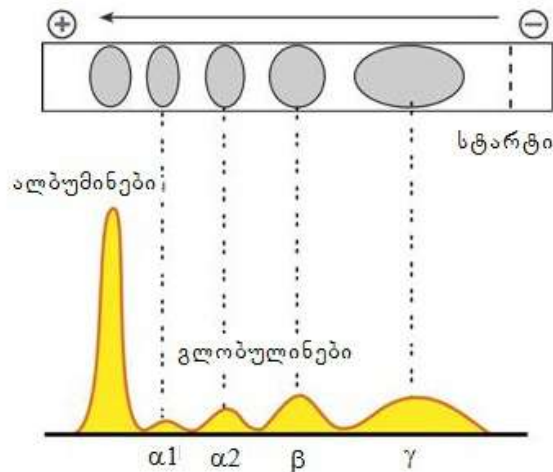
**ალბუმინი.** პლაზმაში ყველაზე დიდი რაოდენობით გვხვდება ალბუმინი. მისი კონცენტრაცია პლაზმაში მეტია, ვიდრე გლობულინებისა და ფიბრონოგენის, მოლეკულური მასა კი პირიქით, ყველაზე ნაკლებია (69კდალ.). სწორედ ალბუმინი განაპირობებს ძირითადად სისხლძარღვებში კოლოიდურ-ოსმოსური წნევის წარმოქმნას. ალბუმინი სინთეზდება ღვიძლში და მისი ერთადერთი პოლიპეპტიდური ჯაჭვი შედგება 610 ამინომჟავას ნაშთისაგან. ღვიძლის დაავადებების ან ცილოვანი საკვების დეფიციტისას ამ ცილის სინთეზი საგრძნობლად მცირდება. ალბუმინს აქვს გაცილებით სიმეტრიული ფორმა, ვიდრე  $\gamma$ -გლობულინსა და ფიბრონოგენს, ამიტომ მისი ხსნარის სიბლანტე გაცილებით ნაკლებია, ვიდრე ფიბრონოგენის ან  $\gamma$ -გლობულინის ხსნარებისა. ეს თვისება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია გულის კუნთის მუშაობისათვის (სურ.V.1).



სურათი V. 1. ალბუმინის მოლეკულა

პლაზმის ალბუმინი გადამტანი მოლეკულაცაა. ის მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სხვადასხვა ნაერთის ტრანსპორტირების პროცესში, რომელთაგან მრავალი წყალში უხსნადია. ის აწარმოებს ბილირუბინის, ცხიმოვანი მჟავების, მრავალი სამკურნალო პრეპარატის და ზოგიერთი ქიმიური ელემენტის ტრანსპორტს. პლაზმის ალბუმინი აუცილებელია ლიპიდების ნორმალური მეტაბოლიზმისათვის. *ჰიპოალბუმინემიის* დროს (ალბუმინის დაბალი კონცენტრაცია შრატში), რომელიც თან სდევს ღვიძლისა და თირკმელების დაავადებებს, ადგილი აქვს რბილი ქსოვილების შეშუპებას, რაც დაკავშირებულია სისხლძარღვებში კოლოიდურ-ოსმოსური წნევის შემცირებასთან. ისეთი იშვიათი დაავადება, როგორცაა *ანალბუმინემია*, გამოწვეულია პლაზმაში ალბუმინების ნაკლებობით, რაც განაპირობებს სისხლში ქოლესტერინის, ფოსფორილის ციკრიდებისა და ლიპოპროტეინების რაოდენობის მატებას. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ალბუმინის როლი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ტრანსპორტირებაში ღვიძლიდან პერიფერიულ ქსოვილებამდე. ალბუმინი ასევე ჩართულია ბილირუბინის გადატანაში სისხლიდან ღვიძლში, საიდანაც მიმდინარეობს მისი საბოლოო ექსკრეცია. სისხლის პლაზმაში ისეთი ნაერთების კონცენტრაცია, როგორცაა სტეროიდული ჰორმონები, თავისუფალი ამინომჟავები და  $Ca^{2+}$ -ის იონები, რეგულირდება მათი დაკავშირების ხარისხით ალბუმინთან. იგი ასევე მონაწილეობს მრავალი ფარმაკოლოგიური პრეპარატის ეფექტის გამოვლენაში.

**პლაზმის გლიკოპროტეინები.** ცილების ეს ჯგუფი შეიცავს კოვალენტურად დაკავშირებულ ოლიგოსაქარიდების ფრაგმენტებს. ეს ცილები ჩნდება  $\alpha_1$  და  $\alpha_2$  გლობულინების ფრაქციებში. გლიკოპროტეინებს შორის არსებობს მრავალი სპეციფიკური ცილა, რომლებიც სხვადასხვა ფუნქციებით ხასიათდება.



სურათი V. 2. სისხლის პლაზმის ცილების ელექტროფორეგრამა (ზემოთ) და მისი გრაფიკული გამოსახულება (ქვემოთ)

სისხლის პლაზმა, ნორმალურ შემთხვევაში, შეიცავს მთელ რიგ ფერმენტებს, კერძოდ, ფოსფატაზებს, ლიპაზებს, ლექტაიდეჰიდროგენაზას, ამილაზას, ფეროქსიდაზას (ცერულოპლაზმინს) და სხვ. ქსოვილების დაზიანებისას ან მემბრანების სტრუქტურის დარღვევისას, პლაზმაში იწყება უჯრედშიდა ფერმენტების გამოთავისუფლება. ამ დროს მათი კატალიზური აქტივობა შესაძლებელია გამოყენებული იყოს, როგორც ქსოვილების დაზიანების ხარისხის რაოდენობრივი მაჩვენებელი. კლინიკურ მედიცინაში განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია შრატში ისეთი ფერმენტების აქტივობის განსაზღვრა, როგორიცაა ტრანსამინაზები, კრეატინკინაზები და მჟავე ფოსფატაზები.

პლაზმაში ცირკულირებს პოლიპეპტიდური ჰორმონებიც. ჰიდროფობული სტეროიდები და 1,25 დიჰიდროქსივიტამინი  $D_3$  ცირკულირებს ბმული სახით (ტრანსპორტირდება სპეციფიკური გადამტანებით).

**გლობულინები.** სისხლის პლაზმაში გვხვდება ცილოვანი მოლეკულები – გლობულინები, რომლებიც წარმოდგენილია  $\alpha$ -,  $\beta$ - და  $\gamma$ -იზოფორმებით. გლობულინების კლასიფიკაცია დამყარებულია მათ ელექტროფორეზულ ძვრადობაზე (სურ. V.2).

$\alpha$ -გლობულინების ჯგუფს აღნიშნავენ, როგორც  $\alpha_1$ - და  $\alpha_2$ -გლობულინებს, იმის მიხედვით, თუ როგორია მათი ელექტროფორეზული ძვრადობა. ზოგიერთი მათგანის ფუნქცია უცნობია. ასეთია, მაგალითად მჟავე  $\alpha_1$ -გლობულინი, რომელიც ხასიათდება ნახშირწყლების განსაკუთრებული მაღალი შემცველობით (42%). ასევე უცნობია ამავე ჯგუფის წარმომადგენლის –  $\alpha_2$ -ფეტოგლობულინის ფუნქციაც. მისი კონცენტრაცია განსაკუთრებით მაღალია ორგანიზმის ჩანასახოვან პერიოდში, ხოლო დაბადების შემდგომ ეს მაჩვენებელი მცირდება.

ზოგიერთი  $\alpha_2$ -გლობულინი პროტეაზების ინჰიბიტორია. ამ ჯგუფის ცილებს მიეკუთვნება ასევე  $\alpha_1$ -ანტიტრიპსინი,  $\alpha_2$ -მაკროგლობულინი და ინტერ- $\alpha$ -ტრიპსინის ინჰიბიტორი. ცნობილია, რომ ეს ინჰიბიტორები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სისხლის შედედების პროცესში.

ჰაპტოგლობინი ასევე პლაზმის გლიკოპროტეინია, რომელიც უჯრედგარე არსებულ ჰემოგლობინს უკავშირდება არამტკიცე კავშირებით. თავისუფალი ჰემოგლობინი ადვილად გადის თირკმლის გორგლებში და ხშირად ილექება. თავისი დიდი ზომების გამო, ჰაპტოგლობინ-ჰემოგლობინის კომპლექსი გორგლებში ვერ გადაადგილდება, ამიტომ გადაიტანება ღვიძლში და აქ იწყება მისი კატაბოლიზმი. ჰაპტოგლობინის საშუალებით აცილება თირკმლებით ჰემოგლობინის დაკარგვა, რითაც უზრუნველყოფილია ჰემში არსებული რკინის მარაგის შენარჩუნება.

ჰაპტოგლობინის დონე პლაზმაში ცვალებადია და მას დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა აქვს. ანთებითი პროცესების შემთხვევაში მისი რაოდენობა მნიშვნელოვნადაა გაზრდილი.

ცერულოპლაზმინი  $\alpha$ -გლობულინია და პლაზმაში არსებული სპილენძის 90% მის შემადგენლობაშია. ერთი მოლეკულა ცერულოპლაზმინი 6 ატომ სპილენძს იკავშირებს, რის გამოც მასთან დაკავშირებული სპილენძი მიმოცვლას არ განიცდის, ხოლო დანარჩენი 10% უკავშირდება ალბუმინს. ქსოვილებში სწორედ ალბუმინთან დაკავშირებული სპილენძის მიმოცვლა მიმდინარეობს. ცერულოპლაზმინი უზრუნველყოფს ქსოვილებში, განსაკუთრებით ღვიძლში, სპილენძის რაოდენობის მუდმივობას. ისეთი იშვიათი მემკვიდრული დაავადება, როგორცაა *ვილსონის დაავადება*, გამოწვეულია სისხლის პლაზმაში ცერულოპლაზმინის რაოდენობის შემცირებით. ამის პარალელურად, ტვინსა და ღვიძლში ადგილი აქვს სპილენძის რაოდენობის მატებას, რასაც თან სდევს რიგი ნევროლოგიური სიმპტომები და ღვიძლის დაზიანება.

ცერულოპლაზმინს აქვს ფერმენტული აქტივობა, იგი Cu-დამოკიდებული ოქსიდაზაა, რომელიც ააქტივებს  $Fe^{2+}$ -ის დაჟანგვას  $Fe^{3+}$ -მდე. ცერულოპლაზმინის ფერმენტული აქტივობის დახმარებით, ასევე, ძლიერდება რკინის დაკავშირება ტრანსფერინთან.

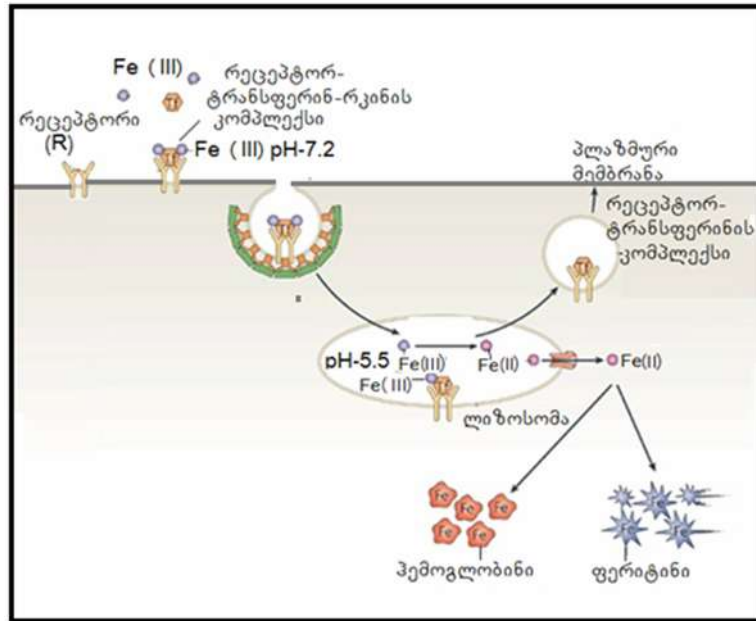
**$\beta$ -გლობულინები.**  $\beta$ -გლობულინების ფრაქცია შედგება სხვადასხვა ცილებისაგან, მათ შორის გვხვდება ლიპოპროტეინებიც.  $\beta$ -გლობულინების ძირითად ცილას *ტრანსფერინი* წარმოადგენს. მიუხედავად იმისა, რომ მას შეუძლია დაიკავშიროს  $Cu^{2+}$  და  $Zn^{2+}$ , მის ძირითად ფუნქციას წარმოადგენს რკინის იონის დაკავშირება და ტრანსპორტირება ქსოვილებში. ტრანსფერინი ასევე მონაწილეობს სისხლის პლაზმაში თავისუფალი რკინის იონის რაოდენობის რეგულაციაში. ორგანიზმისთვის გაცილებით გაადვილებულია  $Fe^{2+}$ -ის შენოვა, მაგრამ რკინა ორვალენტიანი მხოლოდ ცხოველურ საკვებშია, ხოლო მცენარეულ საკვებში იგი სამვალენტიანია. კუჭში მიმდინარეობს  $Fe^{3+}$ -ის გარდაქმნა  $Fe^{2+}$ -ად და ამ პროცესში ჩართულია კუჭის წვენი. რკინის შენოვა აქტიური პროცესია და იგი თორმეტგოჯა ნაწლავში ხდება. ის რკინა, რომელიც არ შთაინთქმება, უკავშირდება ტრანსფერინს და გადაიტანება უტილიზაციის ადგილისაკენ – უმთავრესად ძვლის ტვინში.

ღლის განმავლობაში 200 მილიონი სისხლის წითელი უჯრედი იშლება და 25 მგ-მდე რკინა თავისუფლდება. თავისუფალი რკინა ტოქსიკურია, მაგრამ ტრანსფერინთან დაკავშირებით მისი ტოქსიკურობა ისპობა. ტრანსფერინის ერთი მოლეკულა 2 იონ რკინას იკავშირებს. უჯრედების ზედაპირზე გვხვდება ტრანსფერინის რეცეპტორი. რეცეპტორთან დაკავშირების შედეგად წარმოიქმნება რეცეპტორ-ტრანსფერინის კომპლექსი, რომელიც ენდოციტოზის საშუალებით გადაიტანება უჯრედის შიგნით, საიდანაც ხდება ლიზოსომებში. აქ არსებული მჟავე pH უზრუნველყოფს რკინის გამოთავისუფლებას ტრანსფერინიდან. რეცეპტორ-ტრანსფერინის კომპლექსი რკინის გარეშე პლაზმურ მემბრანას უბრუნდება, ტრანსფერინი რეცეპტორს სცილდება და პლაზმაში გადადის, სადაც ის კვლავ რკინის იონს იკავშირებს და ციკლი მეორდება (სურ.V. 3).

*ფერიტინი*, ასევე, მონაწილეობს რკინის მეტაბოლიზმში. ტრანსფერინისაგან განსხვავებით, იგი რკინის შემნახველი ცილაა, რომელიც საჭიროების შემთხვევაში გასცემს რკინის იონს. ფერიტინის მოლეკულას რკინის გარეშე *აპო-ფერიტინი* ეწოდება. აპო-ფერიტინის მოლეკულური წონაა 440 კდალ. და 3000-4500 რკინის იონს იკავშირებს.

*ჰემოსიდერინი*. ეს ცილოვანი მოლეკულა ნაკლებადაა შესწავლილი. სავარაუდოდ, იგი ფერიტინის დეგრადაციის შედეგად წარმოიქმნება და შეიცავს რკინის იონს.

*C-რეაქტიული ცილის* რაოდენობა ჯანმრთელი ადამიანის პლაზმაში 1მგ/100მლ-ია, თუმცა მწვავე ინფექციების დროს მისი კონცენტრაცია მატულობს. ამ ცილის ფუნქცია საკმაოდ ბუნდოვანია. ითვლება, რომ იგი ხელს უწყობს ფაგოციტოზის პროცესს.



სურათი V. 3. სამვალენტიაანი რკინის გარდაქმნა ორვალენტიაან რკინად

*β*<sub>2</sub>-მიკროგლობულინის რაოდენობა სისხლის პლაზმაში ძალიან მცირეა. მცირე მოლეკულური ზომების გამო, იგი იოლად გადადის შარდში.

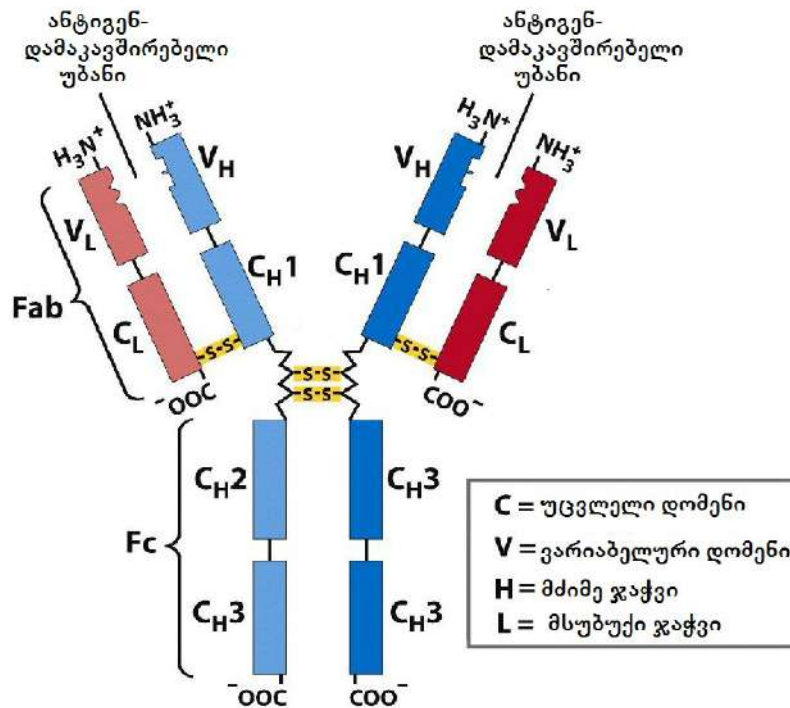
**γ-გლობულინები ანუ, იმუნოგლობულინები.** პლაზმის მნიშვნელოვანი კომპონენტებია იმუნოგლობულინები, რომლებიც γ-გლობულინებს მიეკუთვნება. იმუნოგლობულინები, ანუ ანტისხეულები სინთეზდება B-ლიმფოციტების ან B-ლიმფოციტებისაგან წარმოქმნილი პლაზმატური უჯრედების – პლაზმოციტების მიერ. ანტისხეულები მაღალი სპეციფიკურობით უკავშირდება სხვა მოლეკულების ანტიგენურ დეტერმინანტებს.

იმუნოგლობულინების ყველა მოლეკულა შედგება ორი იდენტური მსუბუქი L (ინგლ. Light) და ორი იდენტური მძიმე H (ინგლ. Heavy) პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან, რომლებიც დისულფიდური ბმების საშუალებით ქმნის ტეტრამერს (L<sub>2</sub>H<sub>2</sub>). ყოველი ჯაჭვი შეიძლება პირობითად დავყოთ სპეციფიკურ დომენებად, ანუ უბნებად, რომელთაც აქვს განსაზღვრული სტრუქტურა და ფუნქციური მნიშვნელობა. მსუბუქი ჯაჭვის ნახევარს, რომელიც შეიცავს კარბოქსილურ ბოლოს, უწოდებენ კონსტანტურ უბანს (C<sub>L</sub>), ხოლო N-ბოლო ნახევარს – ვარიაბელურ უბანს (V<sub>L</sub>). მძიმე ჯაჭვის დაახლოებით 1/4-ს, რომელიც შეიცავს N-ბოლოს, მიაკუთვნებენ H-ჯაჭვის ვარიაბელურ უბანს (V<sub>H</sub>), დანარჩენი D კონსტანტური უბნებია (C<sub>H1</sub>, C<sub>H2</sub> და C<sub>H3</sub>). იმუნოგლობულინის ის უბანი, რომელიც უკავშირდება სპეციფიკურ ანტიგენს, ფორმირდება მსუბუქი და მძიმე ჯაჭვების ვარიაბელური უბნებიდან, ანუ V<sub>H</sub> და V<sub>L</sub> დომენებიდან. ეს დომენები გლობულარული წარმონაქმნებია მეორეული და მესამეული სტრუქტურით (ე.წ. ზემოთაღებული სტრუქტურა).

იმუნოგლობულინის მოლეკულის ფერმენტული გახლეჩისას პაპაინით, წარმოიქმნება ორი ანტიგენ-დამაკავშირებელი ფრაგმენტი (Fab) და ერთი კრისტალიზებადი ფრაგმენტი (Fc). მოლეკულის უბანს, რომელიც მოთავსებულია C<sub>H1</sub> და C<sub>H2</sub> დომენებს შორის, უწოდებენ სახსრულ უბანს (სურ.V.4).

არსებობს მსუბუქი ჯაჭვების ორი ძირითადი ტიპი: კაპა (κ) და ლამბდა (λ), რომლებიც ერთმანეთისაგან განსხვავდება C<sub>L</sub> უბნის სტრუქტურით. ცალკეული იმუნოგლობულინის მოლეკულა შეიცავს ორ κ-, ან ორ λ-ჯაჭვს, და არასოდეს არ შეიცავს ერთდროულად κ- და λ-ჯაჭვებს. ადამიანის იმუნოგლობულინების შემადგენლობაში უფრო ხშირად შედის κ-ჯაჭვები.

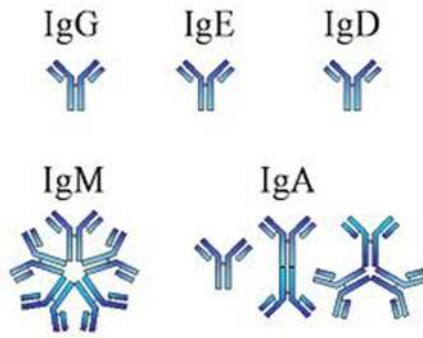
ადამიანში აღმოჩენილია H-ჯაჭვების ხუთი სახეობა (კლასი), რომლებიც ერთმანეთისაგან განსხვავდება C<sub>H</sub>-უბნების სტრუქტურით. ეს კლასები აღინიშნება ბერძნული ასოებით  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\delta$  და  $\epsilon$ . მათი მოლეკულური მასა მერყეობს 50-75 კდალ-მდე.  $\mu$  და  $\epsilon$ -ჯაჭვები შეიცავს ოთხ-ოთხ კონსტანტურ უბანს, მაშინ როცა სხვა ჯაჭვების შემადგენლობაში სამ ასეთი უბანია. მძიმე ჯაჭვის ტიპი განსაზღვრავს იმუნოგლობულინის კლასს და, შესაბამისად, მის დამცველობით ფუნქციებსაც. არსებობს იმუნოგლობულინის ხუთი კლასი IgG, IgA, IgM, IgD და IgE. C-უბნებში არსებული მცირედი განსხვავებების საფუძველზე, H-ჯაჭვების ზოგიერთი კლასი შეიძლება დაიყოს ქვეკლასებად.



სურათი V. 4. იმუნოგლობულინის სტრუქტურული აგებულება

იმუნოგლობულინების ვარიაბელური უბნები, რომლებიც შედგება V<sub>H</sub> და V<sub>L</sub> დომენებისაგან, ძლიერ ჰეტეროგენულია. არ არსებობს (სხვადასხვა ინდივიდებში) ორი ვარიაბელური უბანი, რომლებიც იდენტურია ამინომჟავური თანმიმდევრობის მიხედვით. ამავე დროს არსებობს სტრუქტურულად მსგავსი უბნები. ამინომჟავური თანმიმდევრობის ჰომოლოგიურობის ხარისხის მიხედვით, მათი დაყოფა შეიძლება სამ ჯგუფად: V<sub>κ</sub> – ჯგუფი (κ-ჯაჭვებისათვის), V<sub>λ</sub> – ჯგუფი (λ-ჯაჭვებისათვის) და V<sub>H</sub> – ჯგუფი (H-ჯაჭვებისათვის). ამრიგად, ვარიაბელური უბნების სტრუქტურაში არსებობს რამდენიმე შედარებით მუდმივი უბანი, რომლებიც განსაზღვრავს ჯგუფებსა და ქვეჯგუფებს. სხვადასხვა მსუბუქი და მძიმე ჯაჭვების ვარიაბელური უბნების შედარებისას დადგინდა, რომ შედარებით არავარიაბელურ უბნებს შორის გვხვდება ჰიპერვარიაბელური უბნები. მსუბუქ ჯაჭვებში ასეთი უბანი სამია, მძიმე ჯაჭვებში – ოთხი.

იმუნოგლობულინების მოლეკულების მძიმე ჯაჭვების კონსტანტური უბნები, განსაკუთრებით C<sub>H</sub>2 და C<sub>H</sub>3 (ასევე C<sub>H</sub>4 უბნები IgM - და IgE-ში), რომლებიც ქმნის F<sub>c</sub>-ფრაგმენტს, პასუხისმგებელია იმუნოგლობულინების დამცველობითი ფუნქციებზე, რომლებიც სპეციფიკურია მოცემული კლასისათვის. ზოგიერთი იმუნოგლობულინი, მაგ., IgA, არსებობს მხოლოდ ტეტრამერული ფორმით. სხვა იმუნოგლობულინები (IgA და IgM) ქმნის ოლიგომერებს უფრო მაღალი ხარისხით, რომლებიც შეიცავს ორ ან სამ (IgA) ან ხუთ (IgM) ტეტრამერს (სურ. V.5).



სურათი V. 5. იმუნოგლობულინების სხვადასხვა კლასის სტრუქტურა

იმუნოგლობულინების მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვები სინთეზდება ცალკეული მოლეკულების სახით და შემდეგ, B-უჯრედებში ან პლაზმოციტებში ამ მოლეკულებიდან წარმოიქმნება „ზრდასრული“ იმუნოგლობულინები. ყველა იმუნოგლობულინი (გამონაკლისის გარეშე) გლიკოპროტეინია.

იმუნოგლობულინის ყოველი მსუბუქი ჯაჭვი პროდუქტია სულ მცირე სამი ცალკეული სტრუქტურული გენისა: 1. ვარიაბელური უბნის ( $V_L$ ) გენი; 2. შემაერთებელი უბნის გენი; 3. კონსტანტური უბნის ( $C_L$ ) გენი. ყოველი მძიმე ჯაჭვი პროდუქტია სულ მცირე ოთხი სხვადასხვა გენისა: 1. ვარიაბელური უბნის ( $V_H$ ) გენი; 2. განსხვავებულობის გენი; 3. შემაერთებელი უბნის გენი; 4. კონსტანტური უბნის ( $C_H$ ) გენი. ამრიგად, კლასიკური სქემა „ერთი გენი – ერთი ცილა“ ამ შემთხვევაში არაა მისაღები.

ყოველ ინდივიდს აქვს უნარი აწარმოოს ანტისხეულების სინთეზი დაახლოებით ერთი მილიონი სხვადასხვა ანტიგენის წინააღმდეგ. ანტისხეულების ასეთი მრავალფეროვნება განპირობებულია იმუნოგლობულინების ყოველი ჯაჭვის წარმოქმნაში მონაწილე სხვადასხვა სტრუქტურული გენის კომბინაციებით, ასევე  $V_H$ - და  $V_L$ -უბნების გენებში სომატური მუტაციების მაღალი სიხშირით.

ცნობილია დაავადებები, რომელთა დროსაც იზრდება იმუნოგლობულინების განსაზღვრული კლასების ან განსაზღვრული მოლეკულების პროდუქცია. მაგალითად, პლაზმური უჯრედების კლონალური სიმსივნის წარმოქმნისას (ე.წ. *მელომა*) სწორედ ამ პროცესებს აქვს ადგილი. ამის საპირისპიროდ, *ჰიპოგამაგლობულინემიის* დროს მცირდება იმუნოგლობულინების მხოლოდ რომელიმე ერთი კლასის (მაგ., IgA ან IgG), ან ერთდროულად ყველა კლასის (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM) სინთეზი. იმუნოგლობულინების რაოდენობის ცვლილებები, თითქმის ყოველთვის, განპირობებულია მათი სინთეზის სიჩქარის ან მათი სეკრეციის დარღვევით. ამ ცვლილებების მიზეზები ერთობ მრავალრიცხოვანია.

იმუნოგლობულინების სხვადასხვა კლასი განსხვავებულ პროცესებშია ჩართული და სხვადასხვა ფუნქცია აკისრია. მაგალითად, IgA-კლასის იმუნოგლობულინები უპირატესად, ლორწოვან სეკრეტებში (ბრონქიალური, ნაწლავური სეკრეტები, რძე, ცრემლი) გვხვდება. ამ კლასის იმუნოგლობულინები ორგანიზმს იცავს ვირუსული და ბაქტერიული პათოგენებისაგან ორგანიზმში შეჭრის საწყის ეტაპზე, სანამ არ მოხდება მათი მოხვედრა სისხლის პლაზმასა და სხვა შიდა სივრცეებში.

IgM-კლასის იმუნოგლობულინები, ძირითადად, გვხვდება სისხლის პლაზმაში. უცხო ანტიგენების მოქმედების შედეგად, პირველი ანტისხეულები, რომელთა წარმოქმნა იწყება ორგანიზმში, IgM-კლასის იმუნოგლობულინებია. მათი მონაწილეობით მიმდინარეობს მიკროორგანიზმების ფაგოციტოზი. ამ პროცესში მონაწილეობს მაკროფაგები და ლეიკოციტები. სისხლის პლაზმაში ასევე გვხვდება IgG-კლასის იმუნოგლობულინებიც. ამ კლასის იმუნოგლობულინების სინთეზი, უცხო ანტიგენების საპასუხოდ, უფრო დიდ პერიოდს მოიცავს. ამ

ცილების კონცენტრაცია პლაზმაში უფრო მაღალია, ვიდრე IgM-იმუნოგლობულინების. მათი ფუნქცია ფაგოციტოზის პროცესის აქტივაციაა.

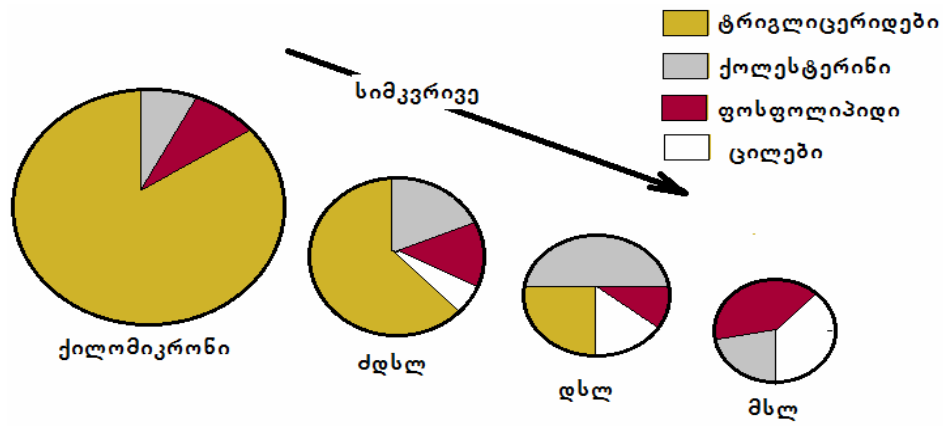
IgD და IgE-კლასის იმუნოგლობულინების ბიოლოგიური ფუნქცია უცნობია. თუმცა ცნობილია, რომ IgE-კლასის იმუნოგლობულინები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ისეთ ალერგიულ რეაქციებში, როგორცაა ანაფილაქსიური შოკი, ჭინჭრის ციება და ასთმა.

სისხლის პლაზმის ცილებს განეკუთვნება ასევე *ჰემოგლობინი* (იხ. თავი VII.8.) – რთული გლობულარული ცილა, რომელიც პროსთეტიული ჯგუფის სახით შეიცავს ჰემს – *ციკლურ ტეტრაპიროლს* (პორფირინის რგოლს და  $Fe^{2+}$  იონებს).

## V.1.2. სისხლის პლაზმის ლიპიდები

სისხლში ლიპიდებიდან, ძირითადად, წარმოდგენილია ტრიაცილგლიცერიდები, ქოლესტერინი და ქოლესტერინის ეთერები. მათი წყალში ცუდი ხსნადობიდან გამომდინარე, ისინი სისხლში, ძირითადად, გვხვდება მაკრომოლეკულების, კერძოდ *ლიპოპროტეინების* შემადგენლობაში. პლაზმური ლიპოპროტეინები ხელს უწყობს ლიპიდების მეტაბოლიზმს და ტრანსპორტირებას ქსოვილებში. ცნობილია ლიპოპროტეინების 5 ჯგუფი, რომელთა დაყოფას სავუძვლად უდევს ამ მოლეკულების სიმკვრივე. ესენია მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (HDL), საშუალო სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (IDL), დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (LDL), ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (VLDL) და ქილომიკრონები. ყოველი მათგანისათვის დამახასიათებელია შემადგენლობაში ფოსფოლიპიდისა და ერთი ან რამდენიმე სახის ცილის მოლეკულის, ე.წ. *აპოპროტეინის* არსებობა. სისხლის პლაზმის ლიპოპროტეინების ელექტროფორეზის დროს მიიღება ოთხი ფრაქცია:  $\alpha$ -,  $\beta$ - და პრე- $\beta$ -ლიპოპროტეინები ( $\beta_1$ -ლიპოპროტეინები) და ასევე გამოიყოფა ქილომიკრონების ფრაქცია, რომელსაც ელექტროფორეზული ძვრადობა არ ახასიათებს (უძრავია და ელექტროფორეზის დროს სტარტის ადგილზე რჩება). ქილომიკრონები წვრილდისპერსიული ნაწილაკებია, რომლებიც არ იხსნება სისხლის პლაზმაში და იმყოფება ემულგირებულ მდგომარეობაში. სისხლის პლაზმის ლიპოპროტეინები ერთმანეთისაგან ასევე განსხვავდება სიმკვრივით, მოლეკულური მასით, მოლეკულების ზომით და ქიმიური შემადგენლობით (ცილების, ფოსფოლიპიდებისა და ქოლესტერინის) და შემცველობით. ლიპოპროტეინებში რაც მეტია ცილის მოლეკულები (პროცენტულად), მით მეტია მათი სიმკვრივე. დადგენილია, რომ სიმკვრივის მიხედვით ლიპოპროტეინები იყოფა *ძალიან დაბალი სიმკვრივის* (ძდს, ინგლ. VLDL – Very low density lipoproteins –  $d=0,95-1,006$ ), *შუალედური სიმკვრივის* (შსლ, ინგლ. IDL – Intermediate density lipoproteins –  $d=1,006-1,019$ ), *დაბალი სიმკვრივის* (დსლ, ინგლ. LDL – Low density lipoproteins –  $d=1,019-1,063$ ), *მაღალი სიმკვრივის* (მსლ, ინგლ. HDL – High density lipoproteins  $d=1,063-1,210$ ) *ლიპოპროტეინებად* და *ქილომიკრონებად* (სურ. V.6). HDL ფრაქცია ულტრაცენტრიფუგირებისას იყოფა ორ – HDL და HDL<sub>2</sub> ფრაქციებად. აღმოჩნდა, რომ  $\alpha$ -ლიპოპროტეინების ფრაქცია წარმოდგენილია მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებით (HDL),  $\beta$ -ლიპოპროტეინების ფრაქცია – დაბალი (LDL) და შუალედური (IDL) სიმკვრივის ლიპოპროტეინებით, ხოლო პრე- $\beta$ -ლიპოპროტეინების ფრაქცია – ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებით (VLDL).

$\alpha$ -ლიპოპროტეინები (მსლ), სხვა ფრაქციებთან შედარებით, შეიცავს ყველაზე მეტი რაოდენობით ცილას და ფოსფოლიპიდებს, ხოლო ქოლესტერინი მათში შედარებით ნაკლები რაოდენობითაა. ქილომიკრონები კი პირიქით, ყველაზე მეტი რაოდენობით შეიცავს ტრიაცილგლიცეროლებს, რაც დაკავშირებულია მათ სატრანსპორტო ფუნქციასთან. სისხლის პლაზმის სხვადასხვა სახეობის ლიპოპროტეინების ფუნქციები მოცემულია ცხრილში V.2.



სურათი V.6. სისხლის პლაზმის ლიპოპროტეინებში ცილებისა და ლიპიდების შემცველობა

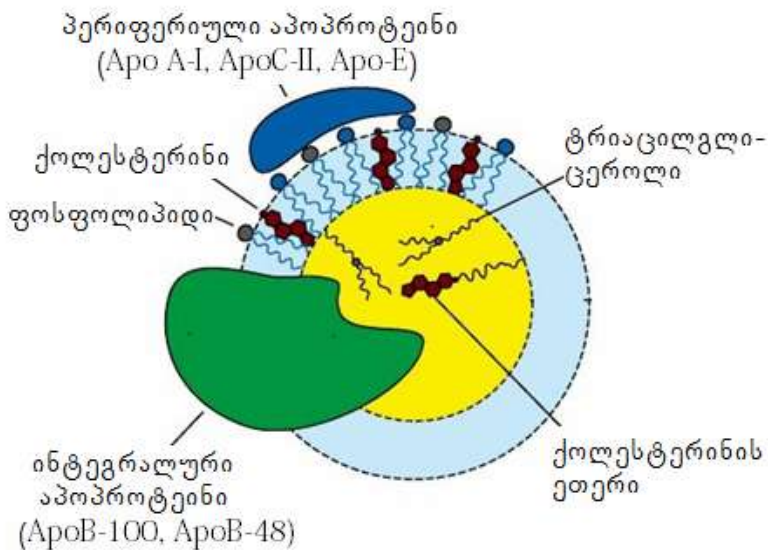
ცხრილი V. 2.

სისხლის პლაზმის ლიპოპროტეინების ფუნქციები

ლიპოპროტეინი	ზომები (ნმ)	ფუნქცია
მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (HDL)	8-11	ქოლესტერინის ტრანსპორტი პერიფერიული ქსოვილებიდან ღვიძლში
დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (LDL)	18-26	ქოლესტერინის, ტრიაცილგლიცერიდების და ფოსფოლიპიდების ტრანსპორტი ღვიძლიდან პერიფერიულ ქსოვილებში
შუალედური სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (IDL)	25-35	ქოლესტერინის, ტრიაცილგლიცერიდების და ფოსფოლიპიდების ტრანსპორტი ღვიძლიდან პერიფერიულ ქსოვილებში
ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (VLDL)	30-80	ქოლესტერინის, ტრიაცილგლიცერიდების და ფოსფოლიპიდების ტრანსპორტი ღვიძლიდან პერიფერიულ ქსოვილებში
ქილომიკრონები	75-1200	საკვებით მიღებული ქოლესტერინისა და ცხიმოვანი მჟავების ტრანსპორტი ნაწლავებიდან პერიფერიულ ქსოვილებში და ღვიძლში

სისხლის პლაზმის ლიპოპროტეინებს დამახასიათებელი სტრუქტურა აქვს. შიგნითა ნაწილი (ბირთვი) შედგება არაპოლარული ლიპიდებისაგან – ტრიაცილგლიცერიდებისა და ეთერიფიცირებული ქოლესტეროლისაგან. ბირთვი გარშემორტყმულია ფოსფოლიპიდებისა და ქოლესტეროლისაგან შემდგარი ერთშრიანი გარსით. მათი პოლარული თავები გარსის გარეთაა მიმართული და უშუალო კავშირშია პროტეინებთან ან ლიპოპროტეინების გარემომცველი წყლის მოლეკულებთან. ლიპოპროტეინის ცილოვანი კომპონენტი შეიძლება ინტეგრირებული იყოს ფოსფოლიპიდურ გარსში ან მის ზედაპირზე იყოს მოთავსებული (სურ.V. 7.).





სურათი V.7. ლიპოპროტეინის სტრუქტურული მოდელი

ქილომიკრონები მსხვილი სფეროსებრი და მსუბუქი წარმონაქმნებია, რომელთა ფორმირება ხდება წვრილ ნაწილაკებში ეგზოგენური ლიპიდების შენთვის პროცესში. ქილომიკრონები სინთეზდება ნაწილაკების უჯრედებით და სეკრეტირდება ლიმფურ ძარღვებში, საიდანაც ხვდება სისხლში. დიდი ზომის გამო, ქილომიკრონები ინვესტ დიერ შეუქვანტვას და ამიტომ სისხლის პლაზმას საკვების მიღების შემდეგ (*პოსტპრანდიალური პლაზმა*) ყოველთვის ახასიათებს ოპალესცენცია, რომლის ინტენსივობა კვებით მიღებული ცხიმების რაოდენობაზეა დამოკიდებული.

წარმოქმნილ ქილომიკრონებში 85% ტრიგლიცერიდებია, რის გამოც ისინი ძდსლ-თან ერთად მიკუთვნება ტრიგლიცერიდებით მდიდარ ლიპოპროტეინებს. ქილომიკრონების შემადგენლობაში ასევე შედის ქოლესტერინი და ქოლესტერინის ეთერები. ქილომიკრონების სეკრეციის დროს მათ ზედაპირს ნაწილობრივ ფარავს აპოლიპო-პროტეინ B-ს (ლიპოპროტეინების ცილოვანი კომპონენტი) ერთ-ერთი იზოფორმა (ApoB-48), რომელიც უზრუნველყოფს ქილომიკრონების სტაბილურობას ცირკულაციის პროცესში. ლიმფაში, შემდეგ კი სისხლში მსლ-თან ერთად ცირკულირებისას, ფორმირებად ქილომიკრონებზე გადაიტანება აპოლიპოპროტეინები C და E (ApoC და ApoE), რასაც მოსდევს ზრდასრული ქილომიკრონების გახლეჩა ფერმენტ *ლიპოპროტეინლიპაზას* მოქმედებით. ამ პროცესში წარმოქმნილი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები ტრანსპორტირდება ქსოვილებში (ცხიმოვანი ქსოვილი, კუნთები და სხვ.), სადაც გამოიყენება ენერგეტიკული პროცესებისათვის. ჭარბი წარმოქმნისას, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები ერთვება ცხიმოვან ქსოვილში, განიცდის ეთერიფიცირებას, ისევე გარდაიქმნება ტრიგლიცერიდებად და ამ ფორმით დეპონირდება. ლიპოპროტეინლიპაზას აქტივატორი ApoC უზრუნველბა მსლ-ებს. პროცესის შედეგად ქილომიკრონის ნაწილაკის ზომა მცირდება და იგი გადაიქცევა ნაშთად და სწრაფად შთაინთქმევა ღვიძლით. შთანთქმის პროცესში მონაწილეობს ApoE, რომელიც ენდოთელიუმის შესაბამის რეცეპტორთან ურთიერთქმედებით, უზრუნველყოფს ქილომიკრონის ნაშთის შემდგომი ენდოციტოზს ჰეპატოციტებში. სწორედ ჰეპატოციტებში წარმოებს ქილომიკრონების საბოლოო დეგრადაცია. პარალელურად ღვიძლი ასინთეზებს ძდსლ-ებს. ამგვარად, ქილომიკრონები უზრუნველყოფს საკვები ლიპიდების გადატანას ნაწილაკებიდან ღვიძლში. ადამიანის სისხლის პლაზმის ლიპოპროტეინების ქიმიური შემადგენლობა მოცემულია ცხრილში V. 3.

ლიპოპროტეინების ცილოვან კომპონენტს *აპოლიპოპროტეინი* ეწოდება. დღეისათვის ცნობილია აპოლიპოპროტეინების (Apo) შვიდი ტიპი – A, B, C, D, E, F და G, რომლებიც ერ-

თმანეთისგან განსხვავდება ამინომჟავური შემადგენლობით, მეორეულ სტრუქტურაში პერიოდული კონფორმაციების პროცენტული შემცველობით, მოლეკულური მასით, იმუნური თვისებებითა და ფუნქციებით. ლიპოპროტეინის მოლეკულა შეიძლება შეიცავდეს ერთ ან მეტ Apo-ს. ზოგიერთი ტიპის Apo იყოფა ქვეტიპად (ApoAI, ApoAII და სხვ.) (ცხრ.V.4). ApoD (20კდ), ApoF (30კდ) და ApoG (72კდ) მსლ-ის ლიპოპროტეინების მინორული აპოლიპოპროტეინებია Apo-ების ჯგუფის მნიშვნელოვანი ნაწილი  $\alpha$ -სპირალია. სპირალიზებული სეგმენტების უმეტესობაში ამინომჟავათა თანმიმდევრობა ისეთია, რომ ყოველი III ან IV ამინომჟავას რადიკალი პოლარული (დამუხტული) ან არაპოლარულია. ამიტომ სპირალიზებული სეგმენტის ზედაპირიც პოლარული ან არაპოლარულია. Apo-ს ამ სეგმენტის დამუხტული ზედაპირი ადვილად ურთიერთქმედებს ფოსფოლიპიდური გარსის პოლარულ ზედაპირთან და არაკოვალენტურად უკავშირდება მას, რის შედეგადაც ლიპოპროტეინის ცილოვანი ნაწილი ქმნის პერიფერიულ აპოლიპოპროტეინს. Apo-ებს სპირალიზებული სეგმენტის არაპოლარული ზედაპირი ურთიერთქმედებს ჰიდროფობულ ბირთვში მყოფი ცხიმოვან მჟავების არაპოლარულ კუდებთან და შედეგად, ცილის ეს ნაწილი იძირება ბირთვში. კლინიკური დიაგნოზის დასმისას, მნიშვნელოვანია ლიპოპროტეინების 4 ჯგუფი:

- 1) ქილომიკრონები, რომლებიც წარმოიქმნება ნაწლავებში ტრიაცილგლიცეროლების შენთვისას;
- 2) ძდსლ ანუ პრე- $\beta$ -ლიპოპროტეინები, რომლებიც წარმოიქმნება ღვიძლში და ჩართულია ტრიაცილგლიცეროლების ტრანსპორტში;
- 3) ძსლ, ანუ  $\beta$ -ლიპოპროტეინები, რომლებიც წარმოადგენს ძდსლ-ის კატაბოლიზმის საბოლოო პროდუქტს;
- 4) მსლ ანუ  $\alpha$ -ლიპოპროტეინები, რომლებიც მონაწილეობს ქილომიკრონების, ძდსლ-ის და ქოლესტერინის მეტაბოლიზმში.

### V.1.3. სისხლის პლაზმის ლიპოპროტეინების ცვლილებით გამოწვეული პათოლოგიები

სხვადასხვა დაავადების დროს სისხლის პლაზმაში შეიძლება შეიცვალოს როგორც ლიპოპროტეინების საერთო, ისე მათი ცალკეული ფრაქციების რაოდენობა, რასაც გარკვეული დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა აქვს. მაგალითად, ღვიძლის ცხიმოვანი გადაგვარების ერთ-ერთი მიზეზია ფერმენტ *ლიპოპროტეინლიპაზას* მოქმედებით ქილომიკრონიდან და სხვა ლიპოპროტეინებიდან ტრიაცილგლიცერიდების გამოთავისუფლება და მათი შემდგომი ჰიდროლიზი, ასევე ძდსლ-ის სინთეზის ან სეკრეციის მოშლა, რაც, თავის მხრივ, შესაძლებელია გამოწვეული იყოს ძდსლ-ის წარმოქმნისათვის აუცილებელი აპოლიპოპროტეინების სინთეზის დარღვევით. სისხლის პლაზმაში ლიპოპროტეინების კონცენტრაციის მატებას *ჰიპერლიპოპროტეინემია* ეწოდება, ხოლო კლებას – *ჰიპოლიპოპროტეინემია*. ლიპოპროტეინების რაოდენობრივი თანაფარდობის ცვლილებას სისხლის პლაზმაში *დისლიპოპროტეინემია* ეწოდება. ყველა ეს დარღვევა შესაძლებელია იყოს პირველადი და მეორადი.

*პირველადი ჰიპერ-* და *ჰიპოლიპოპროტეინემიის* მიზეზია ლიპოპროტეინების სინთეზის, ტრანსპორტირებისა და კატაბოლიზმის პროცესებში მონაწილე ფერმენტების გენეტიკური დეფექტები.

ადამიანის სისხლის პლაზმის ლიპოპროტეინების დახასიათება და ქიმიური შემადგენლობა

ლიპოპროტეინი	სიმკვრივე	მოლ. მასა	დია-მეტრი (ნმ)	შემადგენლობა						
				ცილა (%)	ლიპიდები (%)	საერთო ლიპიდები				თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები (%)
						ტრი-გლიცერიდები (%)	ფოსფოლიპიდები (%)	ქოლესტერინი (%)	თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები (%)	
ქილომიკრონები	< 0.95	10 <sup>9</sup> -10 <sup>10</sup>	90-1000	1 - 3	97-99	84-89	7-9	3-5	1-3	
VLDL	0.95-1.006	5.10 <sup>6</sup> -5.10 <sup>6</sup>	30-90	15-10	90-95	50-65	15-20	10-15	5-10	1
IDL	1.006-1.019	4.5 x10 <sup>6</sup>	25-30	15-20	80-85	30	22	22	8	1
LDL	1.019- 1.063	2 .10 <sup>6</sup>	20-25	20-25	75-80	7-10	15-20	35-40	7-10	1
HDL	1.063-1.210	3.10 <sup>5</sup>	7-13	45-50	50-55	3-5	25-30	12	4	6

ადამიანის სისხლის პლაზმის აპოლიპოპროტეინები

აპოლიპოპროტეინი	ლიპოპროტეინი, რომელშიც ის გვხვდება	მოლ. მასა (კდ)	ამინომჟავების რაოდენობა	მეორეული სტრუქტურის კონფორმაცია
ApoA-I	HDL, ქილომიკრონები	28,3	243	α-სპირალი – 70%, β-სტრუქტ. – 10%
ApoA-II	HDL, ქილომიკრონები	17,3	დიმერია 77+77	α-სპირალი – 49%
ApoB-100	LDL, VLDL, IDL	550	4536	α-სპირალი – 25%, β-სტრუქტ. – 37%
ApoB-48	ქილომიკრონები	260	2153	–
ApoC-I	VLDL, HDL	6,6	57	α-სპირალი – 55%
ApoC-II	VLDL, HDL, ქილომიკრონები	8,8	78	α-სპირალი – 23%
ApoC-III	VLDL, IDL, HDL, ქილომიკრონი	8,75	79	α-სპირალი – 22%
ApoD	HDL სუბფრაქციები	20	–	–
ApoE	VLDL, IDL, HDL, ქილომიკრონი	33	–	–
ApoF	HDL სუბფრაქციები	30	–	–
ApoG	HDL სუბფრაქციები	72	–	–

მეორეული ჰიპერ- და ჰიპოლიპოპროტეინემია ვითარდება სხვადასხვა დაავადების დროს, რომლებიც ხასიათდება ლიპოპროტეინების ცვლის მოშლით.

ფრედრიქსონის კლასიფიკაციის მიხედვით ცნობილია პირველადი (მემკვიდრეობითი, ანუ ოჯახური) ჰიპერლიპოპროტეინემიების 5 ტიპი:

1 ტიპი – ჰიპერქილომიკრონემია, რომელიც ხასიათდება სისხლში დიდი რაოდენობით ქილომიკრონების არსებობით, ძდსლ-ის რაოდენობა ნორმალურია ან უმნიშვნელოაა მომატებული, ხოლო დსლ-ის და მსლ-ის რაოდენობა შემცირებულია. დაავადების მიზეზია ცხიმოვან

ქსოვილში ლიპოპროტეინლიპაზას მემკვიდრეობითი დეფიციტი, რის გამოც მოშლილია ქილომიკრონების კატაბოლიზმის პროცესი. ამ დარღვევის დროს შესაძლებელია განვითარდეს *ჰეპატოსპლენომეგალია*.

*II ტიპი – ჰიპერ-β-ლიპოპროტეინემია* – ხასიათდება სისხლში დიდი ოდენობის β-ლიპოპროტეინების (დსლ-ის) შემცველობით. მომატებულია ქოლესტერინის რაოდენობა (ჰიპერქოლესტეროლემია), ხოლო dდსლ-ის და ტრიაცილგლიცეროლების შემცველობა – ნორმალურია. ამ დარღვევის მიზეზია ქსოვილებში დსლ-ის რეცეპტორების მემკვიდრეობითი დეფექტი, რის გამოც შემცირებულია დსლ-ის დაშლის სიჩქარე. ამ დარღვევისას მაღალია ათეროსკლეროზის (განსაკუთრებით კორონალური სისხლძარღვების ათეროსკლეროზის) განვითარების რისკი.

*III ტიპი – დის-β-ლიპოპროტეინემია* – პრე-β (dდსლ) – β-ლიპოპროტეინების (დსლ) რაოდენობის მკვეთრი მატების გამო სისხლის პლაზმის ელექტრო-ფორეგრამაზე ხდება ამ ფრაქციების ზოლების შერწყმა, რის გამოც მას „*ფართოზოლიან*“ ლიპოპროტეინემიასაც უწოდებენ. ამ დროს სისხლში ასევე მომატებულია ქოლესტერინისა და ტრიაცილგლიცერიდების რაოდენობაც, რისი მიზეზია – dდსლ-ში აპოლიპოპროტეინ E-ს ერთ-ერთი იზოფორმის Apo<sub>2</sub>-ის შემცველობის მკვეთრი მატება, რომლისთვისაც დამახასიათებელია, რომ იგი არ ურთიერთქმედებს Apo-ს რეცეპტორებთან. ამ დეფექტის მქონე ინდივიდებში ხშირია კორონალური არტერიების ადრეული ათეროსკლეროზი.

*IV ტიპი – ჰიპერ-პრე-β-ლიპოპროტეინემია*. დაავადებას თან ახლავს ჰიპერ-ტრიაცილგლიცერილემია, ნორმალურია ან მომატებულია ქოლესტერინის რაოდენობაც. ეს დარღვევა დამახასიათებელია შაქრიანი დიაბეტის, ალკოჰოლიზმის, სიმსუქნისა და გულის კორონალური სისხლძარღვების დაავადებებისათვის. მიზეზი – გამოუკვლევა.

*V ტიპი – ჰიპერ-პრე-B-ლიპოპროტეინემია ქილომიკრონებით*. სისხლში მკვეთრადაა მომატებული dდსლ-ის და ქილომიკრონების რაოდენობა. აღინიშნება ტრიაცილგლიცერიდების რაოდენობის მკვეთრი მატებაც, ხოლო დსლ-ის და მსლ-ის კონცენტრაცია შემცირებულია. ამ დარღვევის მქონე ინდივიდებში ხშირია შაქრიანი დიაბეტი, ჰეპატოპათია და ნეფროპათია.

პირველადი ჰიპოლიპოპროტეინემიები გამომწვევი მიზეზის მიხედვით შესაძლებელია დაიყოს 3 ტიპად:

*I ტიპი – აბეტალიპოპროტეინემია*. აუტოსომურ-რეცესული ტიპის მემკვიდრეობითი დაავადებაა, რომელიც ხასიათდება სისხლის პლაზმაში β-ლიპოპროტეინების (დსლ-ის) არარსებობით. მისი მიზეზია ნაწლავებში და ღვიძლში Apo-ს სინთეზის დეფექტი. სისხლში მკვეთრადაა შემცირებული აცილგლიცეროლების კონცენტრაცია, ვინაიდან არ წარმოებს ქილომიკრონებისა და dდსლ-ის წარმოქმნა.

*II ტიპი – ჰიპობეტალიპოპროტეინემია*. სისხლის პლაზმაში შემცირებულია დსლ-ის კონცენტრაცია, მაგრამ ქილომიკრონების წარმოქმნა ხორციელდება. პროცესის მიზეზია ღვიძლში Apo B-ს სინთეზის დაქვეითება.

*III ტიპი – α-ლიპოპროტეინის უკმარისობა (ტანჯერის დაავადება)* რეცესიული ტიპის მემკვიდრეობითი დაავადებაა, რომლის დროსაც სისხლში მკვეთრადაა შემცირებული მსლ-ის კონცენტრაცია. ქსოვილებში აღინიშნება ქოლესტერინის ეთერების დაგროვება. დაავადებას თან ახლავს *ჰეპატომეგალია* (ღვიძლის გადიდება) და *სპლენომეგალია* (ელენთის გადიდება). ამ დაავადებისას ქილომიკრონებისა და dდსლ-ის სინთეზი და სეკრეცია ნორმალურად მიმდინარეობს. მსლ-ის უკმარისობის მიზეზია ApoC II-ის სინთეზის დეფექტი (ApoC II აქტივებს ლიპოპროტეინლიპაზას და ამით ხელს უწყობს მსლ-ის წარმოქმნას).

*ათეროსკლეროზის ბიოქიმია*. ათეროსკლეროზი (ბერძნ.-დან *ἀθήριος* – რბილობი და *σκληρός* – მყარი, მკვრივი) – არტერიების ქრონიკული დაავადებაა, რომელიც წარმოიქმნება ლიპიდური ცვლის დარღვევის დროს. ამ დროს ხდება ქოლესტერინისა და ლიპოპროტეინების ათეროგენული ფრაქციების დალექვა *სისხლძარღვების ინტიმაში* (სისხლძარღვის შიდა

გარსი, რომელიც შედგება ენდოთელიუმის შრისაგან და შემაერთებული ქსოვილის ფენისაგან – სუბენდოთელიუმისაგან), რასაც მოსდევს დანალექებისაგან *ათერომატოზური ფოლაქების* ფორმირება. შემაერთებული ქსოვილის შემდგომი ჩაზრდა ათერომატოზურ ფოლაქებში (სკლეროზი) და სისხლძარღვების კედლის კალცინოზი იწვევს სისხლძარღვის სანათურის დეფორმაციას, დავინროებას და მის დახშობას.

დღეისათვის ათეროსკლეროზის წარმოქმნის მიზეზების შესახებ ერთიანი თეორია არ არსებობს, თუმცა გამოთქმულია სხვადასხვა მოსაზრება:

- *ლიპოპროტეიდული ინფილტრაციის თეორია* – პირველადია ლიპოპროტეინების დაგროვება სისხლძარღვის კედელში;
- *ენდოთელიუმის დისფუნქციის თეორია* – პირველადია ენდოთელიუმისა და მისი მედიატორების დამცველობითი თვისებების დარღვევა;
- *აუტოიმუნური თეორია* – პირველადია მაკროფაგებისა და ლეიკოციტების ფუნქციის დარღვევები;
- *მონოკლონალური თეორია* – პირველადია გლუვკუნთოვანი უჯრედების პათოლოგიური კლონის წარმოქმნა;
- *ვირუსული თეორია* – პირველადია ენდოთელიუმის ვირუსული დაზიანება
- (ჰერპესი, ციტომეგალოვირუსი და სხვ.);
- *ზეჟანგური თეორია* – პირველადია ანტიოქსიდანტური სისტემის დარღვევები;
- *გენეტიკური თეორია* – პირველადია სისხლძარღვის კედლის მემკვიდრეობითი დეფექტი;
- *ქლამიდოზური თეორია* – პირველადია სისხლძარღვის კედლის დაზიანება ქლამიდიებით, ძირითადად *Chlamydia pneumoniae*-თი;
- *ჰორმონალური თეორია* – გონადოტროპული და ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონების რაოდენობის ასაკობრივი მატება იწვევს ქოლესტერინის საშენი მასალის გაძლიერებულ სინთეზს.

1913 წ. ნ. ანიჩკოვმა წამოაყენა ათეროსკლეროზის *ქოლესტერინული ჰიპოთეზა* – „*უქოლესტერინოდ – არ არის ათეროსკლეროზი*“. მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს, რომლებსაც გამოაქვთ ქოლესტერინი უჯრედიდან, ეწოდება *ანტიათეროგენები*. რაც მეტია მსლ-ის კონცენტრაცია, მით ნაკლებია ათეროსკლეროზით დაავადების რისკი. დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს (დსლ და დსლ), რომლებსაც მოაქვთ უჯრედში ქოლესტერინი, ეწოდება *ათეროგენები*. ათეროსკლეროზი ვითარდება ლიპოპროტეინების ცვლის დარღვევისას, რომლის დროსაც ადგილი აქვს ათეროგენული ლიპოპროტეინების რაოდენობის მომატებას. ფრედრიქსონის კლასიფიკაციის მიხედვით, ამ კუთხით განსაკუთრებით საინტერესოა ჰიპერლიპოპროტეინემიის IIa, IIb, III და IV ტიპი. ცნობილია II ტიპის ჰომოზიგოტური და ჰეტეროზიგოტური ფორმები. ჰიპერქოლესტერინემიის ჰომოზიგოტური ფორმა გვხვდება 1:1000000 სიხშირით (დსლ-ის კონცენტრაცია სისხლში ნორმაზე ექვსჯერ მეტია; ავადმყოფები იღუპებიან 20 წლის ასაკში გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით). ჰეტეროზიგოტური ფორმა გვხვდება სიხშირით 1: 500 (დსლ-ის კონცენტრაცია მომატებულია 2-3-ჯერ; გულ-სისხლძარღვთა დაზიანება ვითარდება 35 წლის ასაკში).

ათეროგენული დსლ-ის სისხლში დაგროვების ძირითადი მიზეზია დსლ-ის რეცეპტორის დეფექტი, რის შედეგად დსლ აღწევს სისხლძარღვის კედლის უჯრედებში არარეგულირებადი გზით და რასაც მოსდევს ათეროსკლეროზული ფოლაქების ფორმირება. განვიხილოთ დანალექების წარმოქმნის მექანიზმი ენდოთელიუმის უჯრედების დაზიანების პირობებში. დაზიანებული ენდოთელიუმის საშუალებით სისხლძარღვის კედელში აღწევს თრომბოციტები და დსლ, ასევე მაკროფაგები. თრომბოციტები სეკრეტირებს ზრდის ფაქტორს, რომლებიც აწარმოებს გლუვი კუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციას. გლუვი კუნთის უჯრედები და მაკროფაგები არასპეციფიკური ენდოციტოზით შთანთქავს დსლ-ს, რასაც მოსდევს ქოლეს-

ტერინის ეთერების დაგროვება – ე.წ. *ქსანტომური*, ანუ *ქაფისებური უჯრედების* წარმოქმნა. ამ უჯრედების შემდგომი დატვირთვა ქოლესტერინით იწვევს მათ დაშლას. გამოთავისუფლებული ქოლესტერინის ეთერების კრისტალები აღიზიანებს შემაერთებელ ქსოვილს, დაზიანების ხარისხის მატებასთან ერთად ვითარდება ლაქები. ათეროსკლეროზის დიაგნოსტიკისას იხმარება *ათეროგენურობის ინდექსი (AI)*.

$$AI = \frac{\text{საერთო ქოლესტერინი} - \text{მსლ-ის შემადგენლობაში არსებული ქოლესტერინი}}{\text{მსლ-ის შემადგენლობაში არსებული ქოლესტერინი}}$$

ნორმაში ათეროგენურობის ინდექსი 3,0-3,5-ის ტოლია.

ათეროსკლეროზის დროს დარღვეულია ქილომიკრონებისა და ძდსლ-ის ლიპოლიზი, ქოლესტერინისა და მსლ-ის უკუტრანსპორტის სისტემის მუშაობა და სისხლის პლაზმაში ლიპოპროტეინების მეტაბოლიზმი. ერთი მხრივ, ძდსლ-ის რაოდენობის და მათში ქოლესტერინის შემცველობის ზრდა, ხოლო მეორე მხრივ, მსლ-ის კონცენტრაციის კლება, ხელს უწყობს ათეროსკლეროზული ფოლაქების ფორმირებას და გულის იშემიური დაავადების განვითარებას. ნაჩვენებია პირდაპირი კავშირი ძდსლ-ის ქოლესტერინის რაოდენობის ზრდასა და გულის იშემიური დაავადების ჩამოყალიბებას შორის. ქოლესტერინის ძალიან მაღალი რაოდენობისას გულის იშემიური დაავადება შეიძლება განვითარდეს ახალგაზრდებში, იმ შემთხვევაშიც კი, თუ არ არსებობს სხვა რისკფაქტორები. ათეროსკლეროზის განვითარების რისკფაქტორებია:

- – *თამბაქოს ნევა;*
- – *ჰიპერლიპოპროტეინემია;*
- – *არტერიული ჰიპერტენზია;*
- – *შაქრიანი დიაბეტი;*
- – *ჭარბი წონა;*
- – *ნაკლებადმოძრავი ცხოვრების სტილი;*
- – *ემოციური დაძაბულობა;*
- – *ალკოჰოლის მოხმარება;*
- – *არასწორი კვება;*
- – *მემკვიდრული განწყობა;*
- – *პოსტმენოპაუზა;*
- – *ჰიპერფიბრინოგენემია;*
- – *ჰომოცისტინურია.*

მკურნალობამ, რომელიც მიმართულია ძდსლ-ის ქოლესტერინის დონის კლებისა და მსლ-ის ქოლესტერინის დონის მატებისაკენ, შესაძლებელია შეანელოს გულის იშემიური დაავადების განვითარება.

ათეროგენული ლიპოპროტეინები, თავდაპირველად, გროვდება ინტიმაში პროტეოგლიკანებთან დაკავშირების გზით. ლიპიდური ლაქების ჩამოყალიბებაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ჰეპარანსულფატების დიდი რაოდენობა, სხვა გლიკოზამინო-გლიკანებთან, კერძოდ, კერატანსულფატებსა და ქონდრიოტინსულფატებთან შედარებით. ინტიმაში პროტეოგლიკანებთან დაკავშირებულ ლიპოპროტეინებს აქვთ უნარი მონაწილეობა მიიღონ არაფერმენტული გლიკოზილირების და ჟანგვით რეაქციებში. ინტიმაში, პლაზმისაგან განსხვავებით, ცოტაა ანტიოქსიდანტების რაოდენობა, ამიტომ წარმოიქმნება დაჟანგული ძდსლ-ის ნარევი. ამასთანავე იჟანგება როგორც ლიპიდური, ასევე ცილოვანი კომპონენტები. ლიპიდების დაჟანგვისას წარმოიქმნება ჰიდროპეროქსიდები, ლიპოფოსფოლიპიდები, ოქსისტერფინები და ალდეჰიდები. აპოპროტეინების დაჟანგვა იწვევს პეპტიდური ბმების რღვევას და ამი-

ნომჟავების გვერდითი ჯაჭვების შეერთებას (ჩვეულებრივ, ლიზინის β-ამინოჯგუფების) ცხიმოვანი მჟავების ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტებთან (4-ჰიდროქსინონენალთან და მალონის დილდეჰიდთან). შაქრიანი დიაბეტისას არსებული მდგრადი ჰიპერგლიკემია ხელს უწყობს აპოლიპოპროტეინების და ინტიმის საკუთარი ცილების არაფერმენტულ გლიკოზილირებას, რაც ასევე არღვევს მათ ფუნქციებს და აჩქარებს ათეროგენეზს.

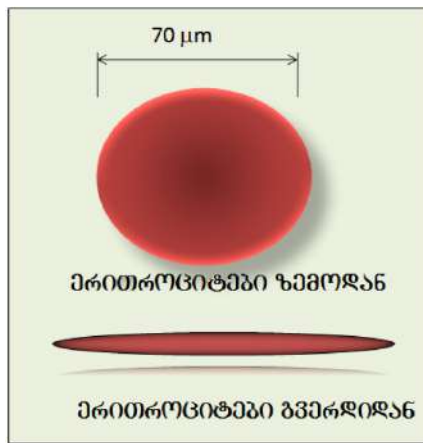
მოდიფიცირებული ლიპოპროტეინების შთანთქმისას მაკროფაგები გამოყოფს ციტოკინებს და ზრდის ფაქტორებს, რომლებიც ხელს უწყობს ათერომატოზური ფოლაქის წარმოქმნას. ზოგიერთი ციტოკინი და ზრდის ფაქტორი ასტიმულირებს გლუვკუნთოვანი უჯრედების დაყოფას და უჯრედშორისი ნივთიერების სინთეზს, რომელიც გროვდება ათერომატოზურ ფოლაქში. სხვა ციტოკინები, განსაკუთრებით γ-ინტერფერონი, ამუხრუჭებს გლუვკუნთოვანი უჯრედების დაყოფას და კოლაგენის სინთეზს. ისეთი ფაქტორები, როგორცაა ინტერლეიკინი და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი (TNF) იწვევს ინტიმაში თრომბოციტარული ზრდის ფაქტორის და ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორის გამომუშავებას, რაც თავის როლს თამაშობს ათერომატოზური ფოლაქების შემდგომ ბედში. ამგვარად, წარმოებს ათეროგენეზის დამაჩქარებელი და შემაკავებელი ფაქტორების რთული ურთიერთქმედება. ამ პროცესში განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია არაცილოვანი მედიატორების როლი. აქტივირებული მაკროფაგები და სისხლძარღვების კედლის უჯრედები (ენდოთელიარული და გლუვკუნთოვანი) გამოიმუშავებს ჟანგბადის თავისუფალ რადიკალებს, რომლებიც ასტიმულირებს გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციას, აძლიერებს ციტოკინების სინთეზს, ბოჭავს NO-ს. მეორე მხრივ, აქტივირებულ მაკროფაგებს აქვს უნარი ინდუცირებადი NO-სინთაზას სინთეზის. ეს მაღალეფექტური ფერმენტი აწარმოებს NO-ს მაღალი, პოტენციურად ტოქსიკური კონცენტრაციების სინთეზს, განსხვავებით NO-ს მცირე კონცენტრაციისა, რომელიც წარმოიქმნება ფერმენტის კონსტიტუციური ფორმის – ენდოთელიალური NO-სინთაზას მეშვეობით. მაკროფაგების გარდა, დაზიანებული ინტიმადან ქოლესტერინის მოშორებაში მონაწილეობს მსლ-ები, რომლებიც უზრუნველყოფს ქოლესტერინის ე.წ. უკუტრანსპორტს.

ექსპერიმენტულად დამტკიცებულია მკაფიო უკუდამოკიდებულება მსლ-ის ქოლესტერინის კონცენტრაციასა და გულის იშემიური დაავადების ჩამოყალიბების რისკს შორის. მენოპაუზამდე ასაკის ქალებში მსლ-ის ქოლესტერინის კონცენტრაცია უფრო მაღალია, ვიდრე იგივე ასაკის მამაკაცებში. ამიტომ, ამ ფაქტის ნყალობით, ქალები უფრო იშვიათად ავადდებიან ათეროსკლეროზით. ექსპერიმენტულად დადასტურებულია, რომ მსლ-ს აქვს უნარი მოაშოროს ქოლესტერინი ქსანტომური უჯრედებიდან.

## V.2. სისხლის ნითელი უჯრედები – ერითროციტები

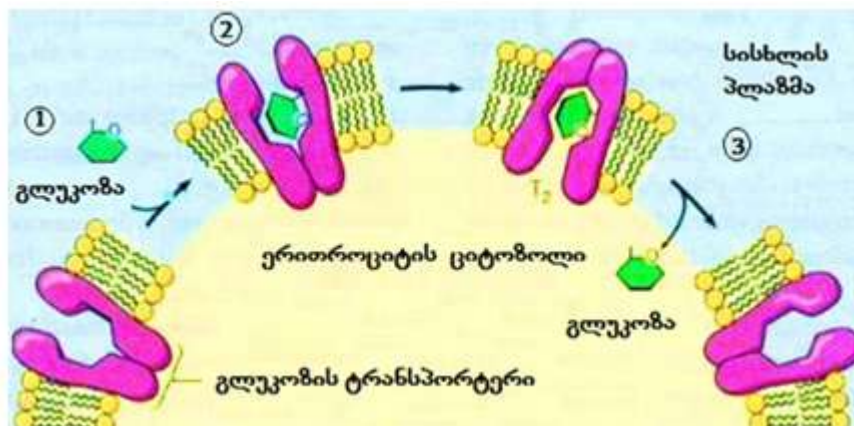
### V.2.1. ერითროციტების ქიმიური შემადგენლობის თავისებურება

ერითროციტების ფუნქცია ქსოვილებში ჟანგბადის ტრანსპორტირება და იქ წარმოებული მეტაბოლიზმის შედეგად წარმოქმნილი CO<sub>2</sub>-ის მოშორებაა. ამ უჯრედებს ძალიან მარტივი აგებულება აქვს – ერითროციტებში არ გვხვდება მიტოქონდრიები, ლიზოსომები, გოლჯის აპარატი. ზრდასრული ერითროციტები არ შეიცავს ბირთვს. ატფ-ის წყაროს წარმოადგენს გლიკოლიზის პროცესი. ერითროციტების ცილების 95%-ს ჰემოგლობინი შეადგენს. ჰემოგლობინი რკინაშემცველი ცილაა, სადაც რკინა, ფუნქციური მდგომარეობიდან გამომდინარე, არ იცვლის ვალენტობას და მუდმივად ორვალენტია. ჯანმრთელი მამაკაცის 1 მკლ სისხლში დაახლოებით 4,6-6,2 მილიონი ერითროციტია, ხოლო ქალის სისხლში – 4,2-5,4 მილიონი. ერითროციტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა 120 დღეა. ახალგაზრდა ერითროციტებს ჯერ კიდევ აქვს რიბოსომები და ენდოპლაზმური ბადის ელემენტები. მათ რეტიკულოციტებს უწოდებენ.



სურათი V.8. ადამიანის სისხლის ერიტროციტი

სპეციფიკური სტრუქტურისა და ფუნქციის გამო, ერიტროციტებში მიმდინარე მეტაბოლიზმი ძალზე სპეციფიკურია. ამ უჯრედების ენერგიის წყაროა გლუკოზა, რომელიც ერიტროციტში ხვდება გაიოლებული დიფუზიით გლუკოზის ტრანსპორტერების, ანუ ტრანსლოკაზების საშუალებით (სურ.V.9). ისინი მოკლებულია მიტოქონდრიებს და ენერგიის წარმოქმნის ერთადერთი საშუალებაა გლიკოლიზი, რომლის საბოლოო პროდუქტია ლაქტატი (რძის მჟავა).



სურათი V.9. გლუკოზის ტრანსპორტერი ერიტროციტის მემბრანაში

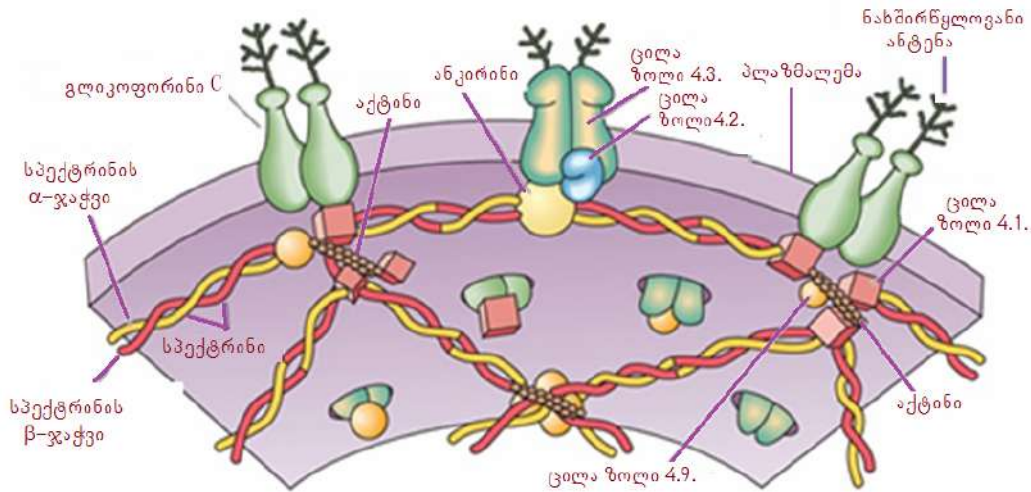
1. გლუკოზა უკავშირდება თავისუფალ, გახსნილ ტრანსპორტერს;
2. ტრანსპორტერი იცვლის სტრუქტურას;
3. ტრანსპორტერის სტრუქტურის ცვლილებას მოსდევს გლუკოზის შესვლა ერიტროციტის ციტოზოლში

ერიტროციტებში საკმაოდ ინტენსიურად მიმდინარეობს ნახშირწყლების გარდაქმნის პენტოზოფოსფატური გზა, რომლის საბოლოო პროდუქტია ალდგენილი  $NADPH_2$ . ერიტროციტების სტრუქტურისა და ფუნქციის რეალიზება მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული იონებისა და წყლის ბალანსის მუდმივობაზე, ამიტომ ის მდიდარია მრავალგვარი ტრანსპორტერით, რომელთა საშუალებითაც შენარჩუნებულია იონებისა და წყლის უცვლელი რაოდენობა. ერიტროციტებში არ მიმდინარეობს ანაბოლური რეაქციები, კერძოდ, არ ხდება ლიპიდების, გლიკოგენის, ნუკლეინის მჟავებისა და ცხიმოვანი მჟავების სინთეზი. ისინი მხოლოდ ნუკლეოტიდების მეტაბოლიზმის ზოგიერთ ფერმენტს შეიცავს. ამ უჯრედების სიცოცხლის ბოლო სტადიაზე იწყება ჰემოგლობინის დეგრადაცია ცილა გლობინად და ჰემად. გლობინი



იმლება შემადგენელ ამინომჟავებად, ხოლო ჰემიდან გამოიყოფა რკინა, რომელიც შემდგომ კვლავ გამოიყენება. დარჩენილი კომპონენტებიდან წარმოიქმნება პიგმენტი *ბილირუბინი*.

ერიტროციტების მემბრანა, სხვა უჯრედების პლაზმური მემბრანების მსგავსად, აგებულია ლიპიდების ბიშრისაგან. მემბრანის ლიპიდების 25%-ს შეადგენს ქოლესტერინი, 60% ფოსფოგლიცერიდებია, 5-10% გლიკოლიპიდები და მცირე რაოდენობით ქოლესტერინის ეთერები. ფოსფოლიპიდებიდან გვხვდება ფოსფატიდილქოლინი, სფინგომიელინი და ფოსფატიდილეთანოლამინი. ერიტროციტის მემბრანა წარმოადგენს კომპოზიტურ სტრუქტურას, რომლის საფუძველს წარმოადგენს ფოსფოლიპიდური შრე, რომელიც გამსჭვალულია ინტეგრალური ცილებით (სურ.V.10). ინტეგრალური ცილების გარდა, გვხვდება პერიფერიული ცილებიც.



**სურათი V. 10. ერიტროციტარული მემბრანის სქემატური გამოსახულება**

*გლიკოფორინი C – ტრანსმემბრანული გლიკოპროტეინი, განსაზღვრავს ერიტროციტების მემბრანის ანტიგენურ და რეცეპტორულ თვისებებს; ცილა ზოლი-3 – ანიონმატრანსპორტირებელი ცილა, მასთან ციტოზოლის მხრიდან ასოცირებულია ზოლი 4.2. სპექტრინი, აქტინი ახდენენ ციტოჩონჩხის ფორმირებას უჯრედის შიდა მხრიდან. სპექტრინი α- და β-ჯაჭვის მქონე ჰეტეროდიმერი. ანკირინი აკავშირებს ცილა ზოლი-3-ს ციტოჩონჩხთან*

ერიტროციტის მემბრანაზე აღმოჩენილია მაკრომლეკულების ასოციაციები, რომლებსაც ეწოდება *ცილა ზოლი 4.1*-ის და *ცილა ზოლი 4.3*-ის კომპლექსები. ამჟამად შემოთავაზებულია ციტოჩონჩხის შემადგენელი მაკრომლეკულებისა და ტრანსმემბრანული ცილების ორგანიზაციული მოდელი ცილა 4.1-ის მონაწილეობით (სურ.V.10). ჰორიზონტალურად ეს ცილა ურთიერთქმედებს აქტინთან, სპექტრინთან და ცილა p55-თან, ეს უკანასკნელი განსაზღვრავს საკვანძო კავშირებს მემბრანასა და ციტოჩონჩხის კომპონენტებს შორის.

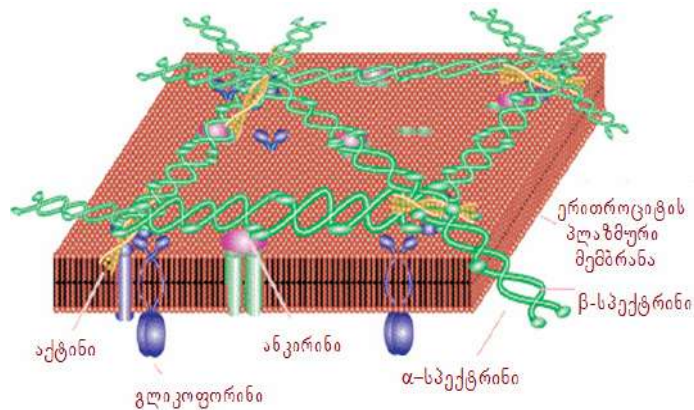
ერიტროციტების ციტოჩონჩხის სტრუქტურულ კომპონენტებს წარმოადგენს *ცილა სპექტრინი*, *ანკირინი*, *ცილა ზოლი 4.1*, *ზოლი 4.2* და *ზოლი 4.9*. ასევე გვხვდება აქტინიც. ერიტროციტის მემბრანის მთავარ ინტეგრალურ ცილებს წარმოადგენს *გლიკოფორინი* და *ანიონ-გამცვლელი ცილა* (ე.წ. *ზოლი 3*). ამ უკანასკნელის C-ბოლო უჯრედგარე მხარესაა მოქცეული, ხოლო N-ბოლო – ციტოპლაზმისაკენ. *ზოლი-3* დიმერის სახითაა წარმოდგენილი, რომელიც ქმნის ე.წ. „გვირაბს“. ამ გვირაბის საშუალებით ქლორის იონი იცვლება ბიკარბონატზე. ცილის N-ტერმინალურ ბოლოზე ხდება სხვადასხვა ცილოვანი მოლეკულების დაკავშირება, მაგალითად, ჰემოგლობინის ან გლიკოლიზის ფერმენტების.

გლიკოფორინი ერითროციტის მემბრანული სიალოპროტეინია, რომელიც ოთხი იზოფორმითაა წარმოდგენილი, კერძოდ, A, B, C და D. აქედან, ერითროციტების მემბრანში გვხვდება ამ ცილის A და B იზოფორმები. მათ აქვს მემბრანის განმჭვალავი ერთი უბანი, რომელიც  $\alpha$ -სპირალითაა წარმოდგენილი. გლიკოფორინების C-ბოლო ერითროციტების ციტოპლაზმისკენაა მიქცეული, ხოლო N-ბოლო – უჯრედგარეთ. C-ბოლო უკავშირდება პერიფერიულ, ე.წ. 4.1.-ცილას.

სისხლის ცირკულაციის პროცესში ერითროციტებს სხვადასხვა „ხვრელებში“ უწევს გაძრომა. ამ უჯრედების ფორმის მუდმივობა და ელასტიკურობა მნიშვნელოვანია, რათა მათ შეინარჩუნონ ორმხრივ-ჩაზნექილობა, რაც აუცილებელია გაზების მიმოცვლისათვის. სწორედ ერითროციტების პერიფერიული მემბრანული ცილები განსაზღვრავს ერითროციტების ფორმასა და ელასტიკურობას.

პერიფერიულ ცილებს მიეკუთვნება ციტოჩონჩხის მთავარი ცილა სპექტრინი. ის ორი პოლიპეპტიდისაგან შედგება: სპექტრინი 1 ( $\alpha$ -ჯაჭვი) და სპექტრინი 2 ( $\beta$ -ჯაჭვი). ეს ჯაჭვები ერთმანეთთან ანტიპარალელურადაა განლაგებული და ქმნის დიმერებს. სპექტრინი განსაზღვრავს ერითროციტების მემბრანის მოქნილობას (სურ.V.11). სპექტრინზე აღინიშნება ოთხი დამაკავშირებელი უბანი: ასოციაციის, ცილა ანკირინთან დაკავშირების, აქტინთან დაკავშირების და ცილა 4.1-თან დაკავშირების.

პერიფერიულ ცილებს განეკუთვნება ცილა ანკირინიც. ანკირინი პირამიდის ფორმის ცილაა, რომელიც, ერთი მხრივ, ურთიერთქმედებს სპექტრინთან, ხოლო მეორე მხრივ, ინტეგრალურ ცილა – ზოლი 3-თან. ამ კომპლექსის საშუალებით სპექტრინი მჭიდროდ არის დაკავშირებული ერითროციტის მემბრანასთან.



სურათი V.11.  $\alpha$  და  $\beta$  სპექტრინით შექმნილი დიმერული სტრუქტურა

ამავე ჯგუფის ცილებს მიეკუთვნება აქტინი, რომელიც სპირალური, მოკლე – აქტინური ფილამენტებითაა წარმოდგენილი და ცილა 4.1. ცილა 4.1. გლობულარული ცილაა. ის უკავშირდება სპექტრინს აქტინ-დამაკავშირებელი უბნის სიახლოვეს. ამრიგად, იქმნება სამმაგი კომპლექსი სპექტრინი – ცილა 4.1. – ანკირინი.

ერითროციტების მემბრანული ცილებისა და ციტოჩონჩხის ურთიერთდაკავშირების საფუძველს ქმნის გლობულარული ცილა 4.1. რომელიც ვერტიკალურად ურთიერთქმედებს ტრანსმემბრანული ცილა გლიკოფორინის ციტოპლაზმურ დომენტთან და ცილა ზოლი 3-თან. ცილა 4.1.-ის ძირითადი ფუნქციაა ერითროციტების მემბრანის მექანიკური თვისებებისა და დეფორმირების განსაზღვრა. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ამ კომპლექსის დარღვევა იწვევს ერითროციტების მემბრანის არასტაბილურობას.

ცილა ზოლი 3 მონაწილეობს ერითროციტის მემბრანის ინტეგრალური და პერიფერიული ცილოვანი კომპლექსების ფორმირებაში. დადგენილია, რომ ტეტრამერული ცილა ზოლი 3 დაკავშირებულია ანკირინთან, რომელიც, თავის მხრივ, ურთიერთქმედებს სპექტრინთან.

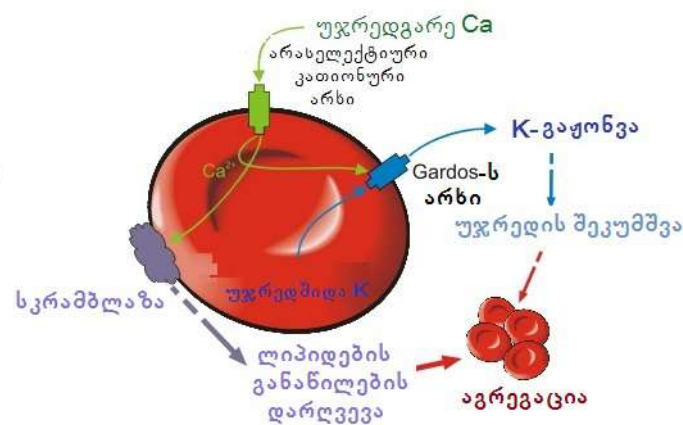
ცილა ზოლი 3-ის ორ ციტოპლაზმურ დომენს აქვს ხსნადი ცილების დაკავშირების საიტები. ამავე დროს, N-ტერმინალურ დომენს აქვს დეზოქსიჰემოგლობინისა და გლიკოლიზის სხვადასხვა ფერმენტის დაკავშირების საიტებიც. C-ტერმინალური უბანი იკავშირებს კარბონანჰიდრაზა II-ს, რასაც თან სდევს ორი მოვლენა: ნახშირორჟანგის ( $\text{CO}_2$ ) შთანთქმა და ჟანგბადის გამოთავისუფლება ჰემოგლობინიდან. მაღალი ოქსიგენაციის პირობებში, გლიკოლიზის ფერმენტების დაკავშირება ცილა ზოლი 3-თან იწვევს გლიკოლიზის პროცესის ინჰიბირებას. დაბალი ოქსიგენაციისას დეზოქსი-ჰემოგლობინის ურთიერთქმედებას ცილა ზოლი 3-თან მოსდევს გლიკოლიზის გაძლიერება.

ერიტროციტების მემბრანის მდგრადობას განაპირობებს რამდენიმე ძირითადი რგოლი, რომელიც შედგება სხვადასხვა ცილებისაგან. მათ შორისაა ჰეტეროდიმერული ცილა ადუცინიცი. ადუცინი კალმადულინ – დაკავშირებადი ცილაა და, ჩვეულებრივ, მონაწილეობს კავშირების წარმოქმნაში სპექტრინსა და აქტინს შორის. ერიტროციტების მემბრანაში ის აკავშირებს სპექტრინსა და ფოსფატიდილქოლინის მოლეკულებს.

ერიტროციტის მემბრანაში ნანახია მემბრანული ცილების განსაკუთრებული ჯგუფი – ტრანსპორტერები. ისეთი ცნობილი ტრანსპორტერების გარდა, როგორცაა  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP-აზა და  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-აზა, ნანახია  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -კოტრანსპორტერი და გლუკოზის ტრანსპორტერი. არის მოსაზრება იმის შესახებ, რომ ერიტროციტის მემბრანაში გვხვდება ასევე  $\text{H}^+$ /ლაქტატ-კოტრანსპორტერი და ამინომჟავებისა და ოლიგოპეპტიდების ტრანსპორტერები.

ერიტროციტების მემბრანაში დადასტურებულია აკვაპორინი 1-ის არსებობა. ნაჩვენებია, რომ ერიტროციტების მემბრანაში ნახშირორჟანგის ტრანსპორტირებაში მონაწილეობს არა მარტო  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  ტრანსპორტერი, არამედ აკვაპორინიც და ეს უკანასკნელი განიხილება, როგორც  $\text{CO}_2$ -ის ძირითადი მატრანსპორტირებელი სისტემა.

ერიტროციტებისათვის აღმოჩენილია კალიუმის გამოსვლის სპეციფიკური გზა – ე.წ.  $\text{Ca}^{2+}$ -დამოკიდებული  $\text{K}^+$ -გაჟონვა. ამ ეფექტზე პასუხისმგებელია სპეციფიკური მემბრანული არხული ცილა – Gardos-ს არხი, რომლის აქტივატორად ითვლება  $\text{Ca}^{2+}$ -ის იონები.  $\text{Ca}^{2+}$ -დამოკიდებული  $\text{K}^+$ -არხების ფუნქციას წარმოადგენს მისი მონაწილეობა ერიტროციტების აპოპტოზის პროცესში (სურ.V.12). ამ არხის ფუნქციონირება იწყება  $\text{Ca}^{2+}$ -ის არასელექტიური არხის აქტივაციით, კალციუმის შესვლით ციტოზოლში და ამ იონის კონცენტრაციის მატებით, რასაც მოსდევს ფერმენტ სკრამბლაზას გააქტიურება, ერიტროციტის მემბრანაში ფოსფატიდილ-სერინის ასიმეტრიის რღვევა, ერიტროციტებიდან  $\text{Ca}^{2+}$ -დამოკიდებული  $\text{K}^+$ -გამოსვლა და მათი აპოპტოზი. პროცესის სტიმულატორად ითვლება ერიტროციტებზე ოსმოსური ზემოქმედება და ასევე ჟანგვითი პროცესების გააქტივება, რასაც მოსდევს მათი აგრეგაცია და, საბოლოოდ, დალუპვა.

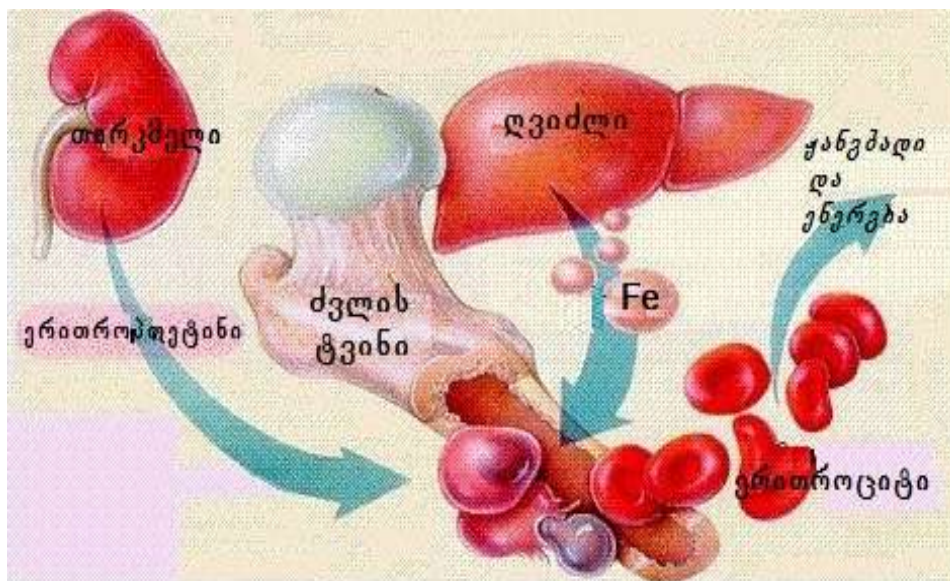


სურათი V.12.  $\text{K}^+$ -ის გაჟონვა ერიტროციტებიდან და მათი მომზადება აპოპტოზისათვის

მემბრანული ცილების გარდა, ერითროციტი საკმაო რაოდენობით შეიცავს ასევე ციტოზოლურ ცილებსაც. ჰემოგლობინის გარდა, იდენტიფიცირებულია 750 სხვადასხვა ციტოზოლური ცილა. მათგან ყურადღებას იპყრობს ცილების კლასტერები, რომლებსაც *ROD Box* (Repair Or Destroy) *კლასტერი* ეწოდება. ეს კლასტერი შეიცავს ცილებს, რომლებიც ATP-ის ენერჯის ხარჯზე მონაწილეობენ ერითროციტების დაზიანებული ცილების აღდგენაში. ROD Box-კლასტერის შემადგენლობაშია შაპერონები, სითბური შოკის ცილები და სხვა ცილოვანი მოლეკულები.

## V.2.2. ერითროპოეზი

ერითროციტების წარმოქმნა – *ერითროპოეზი* ძვლის ტვინში მიმდინარეობს. პროცესის აქტივატორს გლიკოპროტეინური ბუნების ჰორმონი – *ერითროპოეტინი* წარმოადგენს. ეს უკანასკნელი თირკმელებში სინთეზდება და იქიდან ხვდება სისხლში. სისხლიდან ერითროპოეტინი ძვლის ტვინში ტრანსპორტირდება, სადაც სპეციფიკური რეცეპტორის საშუალებით მოქმედებს ერითროციტების წინამორბედ უჯრედებზე – *ერითროიდებზე*, რის შედეგად იწყება ერითროიდების პროლიფერაცია და დიფერენცირება, რასაც საბოლოოდ მოსდევს ერითროციტების წარმოქმნა (სურ.V.13).



სურათი V. 13. ერითროპოეტინის გავლენა სისხლის წარმოქმნის პროცესზე

ერითროპოეტინი ერითროპოეზის პროცესის ფიზიოლოგიური სტიმულატორია. ის ააქტივებს მიტოზს და წინამორბედი უჯრედებიდან ერითროციტების მომწიფებას. თირკმელებიდან ერითროპოეტინის სეკრეცია სტიმულირდება სისხლის დაკარგვის, სხვადასხვა ფორმის ანემიების, თირკმლის იშემიისა და ჰიპოქსიური მდგომარეობისას. ერითროპოეტინის სეკრეციის ძლიერი სტიმულატორია გლუკოკორტიკოიდები, რაც იძლევა საშუალებას მოიმატოს ჰემოგლობინის რაოდენობამ და გაძლიერდეს წანგზადით მომარაგების პროცესი სტრესული მდგომარეობის დროს. ერითროპოეტინი აძლიერებს ძვლის ტვინის მიერ რკინის, სპილენძის, ვიტამინ B<sub>12</sub>-ისა და ფოლიუმის მჟავის მოხმარებას, რასაც მოსდევს ამ იონების რაოდენობის შემცირება სისხლის პლაზმაში.

ზრდასრული ერითროციტები ღარიბია მეტაბოლური პროცესებით. მათში ფუნქციონირებს მხოლოდ ის ცილები, რომლებიც განვითარების ადრეულ სტადიაზე წარმოიქმნა. ნახშირწყლების გარდაქმნა და, შესაბამისად, ატფ-ის სინთეზი გლიკოლიზის საშუალებით ხდე-

ბა. აქვე მოქმედებს ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის პენტოზოფოსფატური გზაც, რომელიც უზრუნველყოფს ერთროციტებს ნადფ2-ით. ერთროციტებში მიმდინარეობს, ასევე, ცხიმოვანი მჟავების განახლებაც. ერთროციტებში აქტიურია ისეთი ფერმენტები, როგორცაა *მჟავე ფოსფატაზა*, *ადენილატკინაზა*, *გლიკოლიზის ფერმენტები* და სხვ. თითოეული მათგანის დეფიციტი გარკვეული პათოლოგიის მიზეზი შეიძლება გახდეს. ერთროციტებს, სისხლნარმომქმნელ ქსოვილთან ერთად, უწოდებენ *ერთრონს*.

ერთროპოეზის ნორმალური წარმართვისათვის აუცილებელია ორვალენტური რკინის იონები და რიგი ვიტამინები. კერძოდ:

*ვიტამინი B<sub>12</sub> (ციანკობალამინი)* – მონაწილეობს პროერიტრობლასტებში (ერთროციტების ბირთვიანი ფორმები) მიმდინარე დნმ-ის სინთეზში. ითვლება, რომ ვიტამინი B<sub>12</sub> ხელს უწყობს ცილა გლობინის სინთეზს. ვიტამინი B<sub>12</sub> ორგანიზმში ხვდება საკვებთან ერთად. მას *სისხლის წარმოქმნის გარეგან ფაქტორს (კასლის გარეგან ფაქტორს)* უწოდებენ. სისხლის პლაზმაში ვიტამინი B<sub>12</sub> უკავშირდება პლაზმის ცილებს და წარმოქმნის *ცილა-B<sub>12</sub> ვიტამინის კომპლექსს*, რომელიც დეპონირდება ღვიძლში. B<sub>12</sub> ვიტამინი აძლიერებს ძვლის ტვინის სისხლმზად ფუნქციას, ასევე, ნერვული ქსოვილისა და საჭმლის მომნელებელი სისტემის ფუნქციებს. თუ ირღვევა B<sub>12</sub> ვიტამინის ცილებთან დაკავშირების და/ან შეწოვის პროცესები, ვითარდება *B<sub>12</sub>-დეფიციტური მეგალობლასტური*, ანუ *პერნიციოზური ანემია*.

*ფოლიუმის მჟავა (ვიტამინი B<sub>9</sub>)* – B<sub>12</sub> ვიტამინთან ერთად, მონაწილეობს პროერიტრობლასტების დნმ-ის რეპლიკაციაში. ის აუცილებელია ახალი უჯრედების ნორმალური წარმოქმნისა და განვითარებისათვის. ფოლიუმის მჟავის უკმარისობისას, პირველ რიგში, ზიანდება ძვლის ტვინი, რის შედეგადაც ერთროპოეზის პროცესში წარმოქმნილი ერთროციტები იზრდება ზომაში, წარმოქმნის მეგალობლასტებს და ვითარდება მეგალობლასტური ანემიის ფორმა, რომელსაც *მაკროციტული მეგალობლასტური ანემია* ეწოდება.

*ვიტამინი B<sub>2</sub> (რიბოფლავინი)* – აუცილებელია ერთროციტების ლიპიდური სტრომის ფორმირებისათვის.

*ვიტამინი B<sub>6</sub> (პირიდოქსინი)* – მონაწილეობს ჰემოგლობინის ჰემის წარმოქმნაში.

*ვიტამინი E (α-ტოკოფეროლი)* და ვიტამინი PP (პანტოთენის მჟავა) – იცავს ერთროციტების ლიპიდურ გარსს ჰემოლიზისაგან.

*ვიტამინი C (ასკორბინის მჟავა)* – აძლიერებს ფოლიუმის მჟავის მოქმედებას და ახდენს ნაწლავებიდან რკინის შეწოვის სტიმულირებას.

ერთროციტების ნორმალური ფუნქციონირებისათვის აუცილებელია საჭირო რაოდენობის რკინის იონის არსებობა, რომელსაც ორგანიზმი იღებს საკვებთან ერთად და ერთროციტების დაშლის შედეგად გამოთავისუფლებული ჰემოგლობინიდან. საკვებით ადამიანის ორგანიზმში, ძირითადად, იღებს სამვალენტური რკინას (Fe<sup>3+</sup>), რომელსაც არ შესწევს ნაწლავის კედლების ბარიერის გადალახვის უნარი. ვიტამინი C განაპირობებს სამვალენტური რკინის ორვალენტური იონად გარდაქმნას და ამით უზრუნველყოფს რკინის განვლადობას ნაწლავის კედელში. გარდა ამისა, ვიტამინი C აიოლებს სისხლით რკინის ტრანსპორტირებას ღვიძლში, ძვლის ტვინსა და ელენთაში. ვიტამინი C და რკინის იონი ურთიერთდაკავშირებულია ნივთიერებათა ცვლის სხვადასხვა რეაქციებში. ასეთი ძლიერი ურთიერთდაკავშირებულების გამო, ორგანიზმში რკინის დეფიციტი ხშირად ვითარდება C ვიტამინის დეფიციტის შედეგად. ორვალენტური რკინის შეწოვა მიმდინარეობს თორმეტგოჯა ნაწლავში და მლივი ნაწლავის პროქსიმალურ სეგმენტში. შეწოვის სტიმულაციას ახდენს *გასტროფერინი* (კუჭის ლორწოვანი გარსის მიერ სინთეზირებადი პროტეინი) და *ანდროგენები* (მამაკაცის სასქესო ჰორმონები).

რკინის ორვალენტური იონის შეწოვისათვის აუცილებელია ე.წ. *კასლის შინაგანი ფაქტორი* (გლიკომუკოპროტეინი), კომპლექსური შენაერთი, რომლის შემადგენლობაში შედის პეპსინოგენის პაპსინად გარდაქმნის შედეგად ჩამოცილებული პეპტიდები და მუკოიდები, რომელიც გამოიყოფა კუჭის ლორწოვანი გარსის უჯრედებისაგან – *მუკოციტებისაგან*. კომ-

პლექსის მუკოიდური ნაწილი იცავს კომპლექსს საჭმლის მომნელებელი ფერმენტების ჰიდროლიზისაგან და ნაწლავის ბაქტერიებისაგან, ხოლო ცილოვანი ნაწილი განაპირობებს მის ფიზიოლოგიურ აქტივობას. კასლის შინაგანი ფაქტორის ძირითადი ფუნქციაა ვიტამინ B<sub>12</sub>-თან ლაბილური კომპლექსის წარმოქმნა, რომელიც შეინოვება ნაწლავის ეპითელიუმის მიერ. შენოვის პროცესი ძლიერდება კალციუმის იონების, ბიკარბონატებისა და კუჭქვეშა ჯირკვლის ფერმენტების მიერ. სისხლის პლაზმაში ვიტამინი B<sub>12</sub> უკავშირდება პლაზმის ცილებს და წარმოქმნის ცილა-ვიტამინ B<sub>12</sub>-ის კომპლექსს, რომელიც დეპონირდება ღვიძლში.

კასლის შინაგანი ფაქტორის სეკრეცია შესაძლებელია შემცირდეს ან მთლიანად შეწყდეს კუჭ-ნაწლავის სისტემის დაზიანებისას (მაგ., ანთებითი პროცესების, ონკოლოგიური წარმონაქმნების და სხვა შემთხვევაში.), კუჭის ან წვრილი ნაწლავის ნაწილობრივი რეზექციისას და ა.შ.

შენოვილი რკინა ცილა ტრანსფერინის მეშვეობით სისხლის პლაზმით ტრანსპორტირდება ძვლის ტვინში, სადაც ერთვება ჰემოგლობინის მოლეკულაში, ხოლო მისი ქარბი რაოდენობა დეპონირდება ღვიძლში ცილა ფერიტინთან შენაერთის სახით.

ნორმალური ერითროპოეზისათვის რკინის გარდა, აუცილებელია სხვა მიკროელემენტები, კერძოდ:

*სპილენძი* – ხელს უწყობს რკინის შენოვას ნაწლავებში და მის ჩართვას ჰემის სტრუქტურაში.

*ნიკელი და კობალტი* – მონაწილეობს ჰემოგლობინის და რკინის უტილიზაციაში მონაწილე ჰემის შემცველი მოლეკულების სინთეზში.

*თუთია* – შედის ერითროციტების ფერმენტ *კარბოანჰიდრაზის* შემადგენლობაში. მისი უკმარისობა იწვევს ლეიკოპენიას.

*სელენი* – ურთიერთქმედებს რა E-ვიტამინთან, განაპირობებს ერითროციტების მემბრანის დაცვას თავისუფალი რადიკალების ზემოქმედებისაგან.

მომნიფებული ერითროციტები სისხლში ცირკულირებს 100-200 დღე. მათი დაშლა მიმდინარეობს ღვიძლში, ელენთასა და ძვლის ტვინში მონონუკლეარული ფაგოციტარული სისტემის მეშვეობით. ერითროციტების დაშლის პროდუქტები, ასევე, წარმოადგენს სისხლწარმოქმნის პროცესის სტიმულატორებს.

### V.2.3. ერითროპოეზის დარღვევით გამოწვეული პათოლოგიები

*ანემია* ეწოდება ისეთ მდგომარეობას, რომელიც გამოიჩენს სისხლში ერითროციტების შემცირებული რაოდენობით და, შესაბამისად, ჰემოგლობინის დაქვეითებული კონცენტრაციით. ანემიები გამოწვეულია დიდი რაოდენობით სისხლის დაკარგვით, ერითროპოეზის მიმდინარეობის დარღვევით ან სხვა მიზეზით. ანემია შესაძლებელია იყოს მემკვიდრული ან შეძენილი. განასხვავებენ ანემიის რამოდენიმე ფორმას.

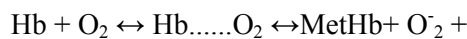
*კვებითი წარმოშობის ანემია*. ამ ფორმის ანემიისათვის დამახასიათებელია განსაკუთრებით დიდი ზომის ერითროციტების არსებობა. ამ ტიპის ანემიის მიზეზი შესაძლებელია იყოს ორგანიზმში ისეთი ვიტამინების ნაკლებობა, როგორცაა ვიტამინი B<sub>12</sub> (ციანკობალამინი) და ფოლიუმის მჟავა. მაგალითად, B<sub>12</sub>-დეფიციტური ანემია, ანუ მეგალობლასტური პერნიციოზური ანემია (ლათ. perniciosus – დამლუპველი, სახიფათო) (ადისონ-ბირმერის დაავადება) – ესაა პათოლოგია, რომელიც განპირობებულია სისხლწარმოქმნის პროცესის დარღვევით, რაც დაკავშირებულია ორგანიზმში B<sub>12</sub>-ვიტამინისა და ფოლიუმის მჟავის უკმარისობასთან. B<sub>12</sub>-ვიტამინის ნაკლებობისადმი განსაკუთრებით მგრძობიარეა ძვლის ტვინი და ნერვული სისტემის ქსოვილები. ეს სინდრომი ხასიათდება ძვლის ტვინში დიდი რაოდენობით დიდი ზომის მოუმწიფებელი ერითროციტების წინამორბედების (მეგალობლასტების) წარმოქმნით. ანემია შესაძლებელია გამოწვეული იყოს B<sub>12</sub>-ვიტამინის და ფოლიუმის მჟავის საკვებით არა-

საკმარისი მიღებით, კუჭის პარიეტარული უჯრედების მიერ კასლის შინაგანი ფაქტორის არასაკმარისი გამომუშავებით და სხვა მიზეზებით. B<sub>12</sub>-ვიტამინის დეფიციტისას ანემიური სურათის ფონზე (ან მის გარაშე) შესაძლებელია განვითარდეს ნევროლოგიური დარღვევები, რაც განპირობებულია B<sub>12</sub>-ვიტამინის დეფიციტით გამოწვეული ცხიმოვანი მჟავების სინთეზის დარღვევით. შესაძლებელია განვითარდეს ნერვული უჯრედების დემიელინიზაციაც და მათი შეუქცევადი დაღუპვა. ასეთი პათოლოგიის სიმპტომებია კიდურების გაშეშება ან ჩხვლეტის შეგრძნებები და ატაქსია. B<sub>12</sub>-დეფიციტური ანემიის დადგენილი მიზეზებია:

- საკვებში B<sub>12</sub>-ვიტამინის უკმარისობა;
- ნაწლავების აშლილობა;
- კუჭის მჟავიანობის კლების გამომწვევი სამედიცინო პრეპარატების ხანგრძლივი გამოყენება;
- გასტროექტომია;
- კასლის შინაგანი ფაქტორის ან კუჭის პარიეტარული უჯრედების აუტოიმუნური დაზიანება;
- კუჭის კედელზე ტოქსიკური ზემოქმედება;
- კუჭის კიბო;
- მემკვიდრეობითი დეფექტი, რომელიც გადაეცემა აუტოსომურ-რეცესიურად.

*ერიტროციტების დაშლის დაჩქარებით გამოწვეული ანემიები.* ამ ტიპის ანემიების გამომწვევია ისეთი დაავადებები, როგორცაა მალარია და მწვავე ციება. დაავადება ასევე შესაძლებელია განვითარდეს შეუთავსებელი სისხლის გადასხმისას ან ახალშობილებში ერიტრობლასტოზის შემთხვევაში. ერიტრობლასტოზი ხასიათდება ერიტობლასტებისა და სხვა მოუმწიფებელი სისხლის წითელი უჯრედების გამრავლებით ძვლის ტვინის გარეთ და მათი დიდი რაოდენობით სისხლში. დაავადება ვითარდება დედისა და ნაყოფის სისხლის შეუთავსებლობის ან ზოგიერთი ინფექციური და მემკვიდრული დაავადების შედეგად ასევე, ავტაიმინოზების შემთხვევაშიც. ყველაზე მკაფიოდ ერიტრობლასტოზი ვლინდება დედისა და ნაყოფის სისხლის შეუთავსებლობისას რეზუსფაქტორის გამო.

*მეტჰემოგლობინემია.* ერიტროციტები, სხვა უჯრედებთან შედარებით, იმყოფება ისეთ არეში, სადაც ჟანგბადის კონცენტრაცია ძალიან მაღალია. ამის გამო, ისინი უფრო მგრძობიარეა სხვადასხვა დამჟანგავებისადმი. ერიტროციტების მიერ ჟანგბადის მოხმარების ხარისხი ძალიან დაბალია და, ძირითადად, დაკავშირებულია ჰემოგლობინის მეტჰემოგლობინად დაჟანგვასთან. ყოველდღიურად საერთო ჰემოგლობინის 0,5% იჟანგება და წარმოქმნის მეტჰემოგლობინს. ამ პროცესის კატალიზატორია ფერმენტი მეტ-ჰემოგლობინრედუქტაზა, რომლის კოფაქტორია ნადH. ჰემოგლობინის დაჟანგვისას ატფ არ წარმოიქმნება. პროცესი მიმდინარეობს დიდი რაოდენობით სუპეროქსიდური იონის (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) წარმოქმნით:



O<sub>2</sub><sup>-</sup>-ის მოშორება ერიტროციტიდან ხდება ფერმენტ სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ) დახმარებით.

ანემიები შესაძლოა გამოწვეული იყოს არა მარტო ერიტროციტების სტრუქტურული ცვლილებებით, არამედ მიმდინარე მეტაბოლიზმის დარღვევითაც. ეს უპირატესად ეხება იმ ფერმენტების აქტივობის ცვლილებას, რომლებიც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ერიტროციტებში მიმდინარე ბიოქიმიური რეაქციებისათვის. აღნიშნული პათოლოგიები, უმეტეს შემთხვევაში, მემკვიდრული ხასიათისაა.

*პირუვატკინაზას უკმარისობა* – რეცესიული მემკვიდრული დაავადებაა, რომლის შედეგია მძიმე ფორმის ანემია. პირუვატის წარმოქმნის შემცირების შედეგად აღინიშნება 2,3-დიფოსფოგლიცერატის რაოდენობის მატება.

ტრიოზოფოსფატიზომერაზას უკმარისობა – იშვიათი რეცესიული ტიპის მემკვიდრული დაავადება, რომელიც დაკავშირებულია გლიკოლიზის პროცესის ფერმენტ ტრიოზოფოსფატიზომერაზას დეფიციტთან.

ასევე ცნობილია ანემიები, რომლებიც გამოწვეულია გლუკოზოფოსფატიზომერაზას, ფოსფოფრუქტოკინაზას, 2,3-დიფოსფოგლიცერატმუტაზას და ფოსფოგლიცერატკინაზას უკმარისობით.

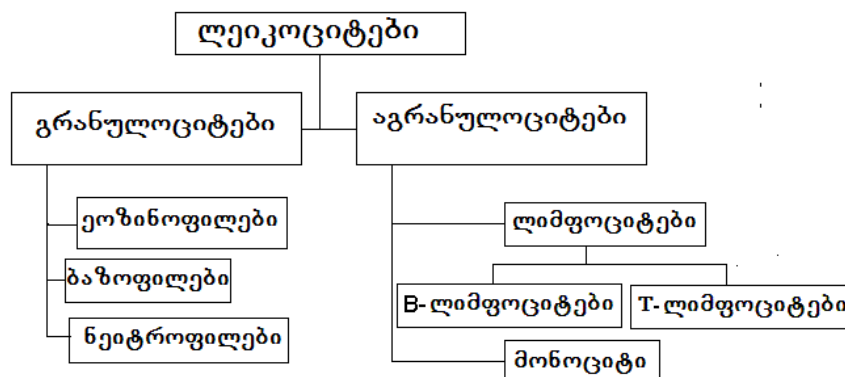
### V.3. ლეიკოციტები

ლეიკოციტები (სისხლის თეთრი უჯრედები) ადამიანისა და ცხოველების სისხლის არაერთგვაროვანი ჯგუფია, რომლებიც განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან აგებულებით, ფუნქციით და წარმოქმნის ადგილით. მათი საერთო თვისებაა ბირთვის არსებობა და დამოუკიდებელი შეფერილობის არარსებობა.

ლეიკოციტების ძირითადი ფუნქციაა დამცველობით რეაქციებში მონაწილეობა. ისინი გადამწყვეტ როლს ასრულებენ ორგანიზმის სპეციფიკურ და არასპეციფიკურ დაცვაში გარეგანი და შინაგანი აგენტებისაგან. ლეიკოციტების ყველა ფორმას შესწევს აქტიური მოძრაობის უნარი და ადვილად შეუძლია გადალახოს კაპილარის კედელი და შეაღწიოს უჯრედშორის სივრცეში, სადაც ახდენენ უცხო ნაწილაკების შთანთქმასა და მონელებას. ამ პროცესს *ფაგოციტოზი* ეწოდება, ხოლო პროცესის განმახორციელებელ უჯრედებს – *ფაგოციტები*. ახდენენ რა უცხო სხეულების გაუვნებელყოფასა და უჯრედების დაზიანებას, ამ პროცესში დიდი როლდენობით ლეიკოციტი იღუპება. ჩირქი, რომელიც წარმოიქმნება ორგანიზმში ანთებითი პროცესის დროს, დაღუპული ლეიკოციტების გროვებია.

ადამიანის 1 მკლ სისხლში დაახლოებით 4000-10000 ლეიკოციტია. ერთროციტებისაგან განსხვავებით, ლეიკოციტების რაოდენობა არ არის მუდმივი და იცვლება ორგანიზმის ფუნქციური მდგომარეობის შესაბამისად. ლეიკოციტების რაოდენობაზე დამოკიდებულებით, არჩევენ ორ პათოლოგიურ მდგომარეობას, კერძოდ, *ლეიკოციტოზს* (ლეიკოციტების რაოდენობა 1მკლ სისხლში 10000-ზე მეტია) და *ლეიკოპენიას* (ლეიკოციტების რაოდენობა 4000-ზე ნაკლებია). ლეიკოციტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა საკმაოდ მცირეა და რამდენიმე საათიდან რამდენიმე დღემდე გრძელდება.

ლეიკოციტები მდიდარია ისეთი ფერმენტებით, როგორცაა *პროტეაზები*, *პეპტიდაზები*, *ლიპაზები*, *დეზოქსირიბონუკლეაზები* და სხვ. მათი დიდი ნაწილი (50%-ზე მეტი) უჯრედშორის სივრცეში, სისხლძარღვების გარეთაა, 30%-ზე მეტი – ძვლის ტვინში. სისხლის საშუალებით ლეიკოციტები წარმოქმნის ადგილიდან (ძვლის ტვინი და ლიმფური ქსოვილი) იმ ქსოვილამდე გადაიტანება, სადაც მათი ყოფნის საჭიროებაა. განასხვავებენ ლეიკოციტების 3 ტიპს: *გრანულოციტებს* (50-79%), *ლიმფოციტებს* (25-40%) და *მონოციტებს*, ანუ *მაკროფაგებს* (4-8 %) (სურ.V.14).



სურათი V. 14. ლეიკოციტების კლასიფიკაცია



**გრანულოციტები** – რამდენიმე სახისაა, კერძოდ განასხვავებენ ნეიტროფილებს, ეოზინოფილებს და ბაზოფილებს (სურ.V.15).

*ნეიტროფილები* იმუნური სისტემის უჯრედებია, რომლებიც იცავენ ორგანიზმს სხვადასხვა ინფექციური აგენტებისაგან მათი აქტიური შთანთქმით (ფაგოციტოზი) და ასევე ინვევენ მათ განადგურებას ჟანგბადის აქტიური ფორმების გამოყენებით. სახელწოდება ინარმოება ნეიტროფილების შეღებვის თავისებურებიდან. კერძოდ, რომანოვსკის მეთოდით შეღებვისას, ისინი ინტენსიურად იღებებიან როგორც მჟავე საღებავით – *ეოზინით*, ასევე ფუძე საღებავებით. შეღებვის მიხედვით, ნეიტროფილები განსხვავდებიან ეოზინოფილებისაგან, რომლებიც იღებებიან მხოლოდ ეოზინით, ასევე ბაზოფილებისაგან, რომლებიც იღებებიან ტუტე საღებავებით.

მომნიფებული ნეიტროფილებისათვის დამახასიათებელია სეგმენტური ბირთვის არსებობა. ისინი წარმოადგენს ტიპურ ფაგოციტებს, კერძოდ მათთვის დამახასიათებელია ადჰეზიურობა, მოძრაობა, ქემოტაქსის შესაძლებლობა, ასევე უცხო ნაწილაკების (მგალითად, ბაქტერიების) შთანთქმის უნარი. მათი რიცხვი მკვეთრად იზრდება მწვავე ინფექციური დაავადებებისას. ისინი აწარმოებენ ბაქტერიებისა და ქსოვილების დაშლის პროდუქტების ფაგოციტოზს და საკუთარი ლიზოსომური ფერმენტებით ახდენენ მათ უტილიზაციას. ჩირქი ძირითადად წარმოდგენილია ნეიტროფილებით. ნეიტროფილების დაშლისას გამოთავისუფლებული ლიზოსომური ფერმენტებით იწყება გარემომცველი ქსოვილების „დარბილება“, ანუ ჩირქის კერის ფორმირების პროცესი, ე.წ. *აბსცესი*. ნეიტროფილები ჩართულია, ასევე, სისხლის შედედების პროცესშიც.



სურათი V.15. სისხლის გრანულოციტები

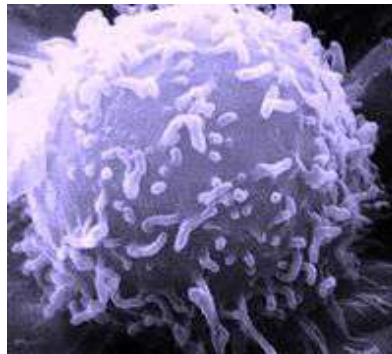
ფაგოციტოზის პროცესში ნეიტროფილების ფერმენტების ნაწილი გადმოედინება უჯრედშორის არეში, რაც ამ უბანში ინვევს ქსოვილების ლიზისს და ანთებითი კერის წარმოქმნას. ნეიტროფილებში სინთეზდება ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთი *ინტერლეიკინი 1*. დაზიანებული კერისაკენ ნეიტროფილების მოძრაობის დაწყების მიზეზი შესაძლებელია გახდეს ბაქტერიებიდან გამოყოფილი დენატურირებული ცილები ან ზედაპირის ჰიდროფილური ნაწილაკები. ზოგიერთი დაავადების დროს ნეიტროფილების აქტივობა ირღვევა. ისინი აქტივირდებიან არა მარტო უშუალო კონტაქტით პათოგენურ მიკროორგანიზმებთან, არამედ ალერგენებთან ურთიერთქმედებითაც, ასევე ათეროსკლეროზის და აუტოიმუნური დაავადებების შემთხვევაშიც და ასეთ პირობებში შეუძლიათ მოახდინონ საკუთარი ორგანიზმის ქსოვილების დაზიანება.

*ეოზინოფილებს*, ნეიტროფილების მსგავსად, ახასიათებთ ფაგოციტოზის უნარი. მათი რაოდენობა იზრდება ალერგიული რეაქციებისა და ე.წ. აუტოიმუნური დაავადებებისას, რომელთა დროსაც ორგანიზმში გამომუშავდება ანტისხეულები საკუთარი უჯრედების მიმართ. ეოზინოფილების გრანულები მდიდარია *მჟავე ფოსფატაზებით*, *პეროქსიდაზათი*, *β-გლუკურონიდაზათი* და *ფოსფოლიპაზათი*.

*ბაზოფილები* – სისხლში ცირკულირებადი უჯრედებია. ისინი განსაკუთრებულ აქტივობას ავლენს ალერგიული და ანაფილაქსიური რეაქციებისას. ბაზოფილებისათვის დამახასიათებელია ჰეპარინის გამოყოფის უნარი, რითაც აქტივდება შრატში ლიპოლიზის პროცესი

(ლიპიდების დაშლა). ბაზოფილების ზედაპირზე აღმოჩენილია  $\gamma$ -სპეციფიკური რეცეპტორები, რომელთა დახმარებითაც ხდება  $\gamma$ -გლობულინის დაკავშირება.

**ლიმფოციტები** – იმუნური სისტემის მთავარი უჯრედებია, რომლებიც უზრუნველყოფს ჰუმორალურ იმუნიტეტს, უჯრედულ იმუნიტეტს (კონტაქტური ურთიერთქმედება სამიზნე უჯრედებთან), ასევე არეგულირებს სხვა ტიპის უჯრედების მოქმედებას. ნორმალურ შემთხვევაში, ზრდასრული ადამიანის სისხლში ლიმფოციტების რაოდენობა ლეიკოციტების მთელი რაოდენობის 20-35%-ია. ამასთანავე, სისხლში თავისუფლად ცირკულირებს ლიმფოციტების მხოლოდ 2%, ხოლო დანარჩენი 98% – ქსოვილებშია (სურ.V.16).



სურათი V. 16. ადამიანის ლიმფოციტი

მორფოლოგიური თვალსაზრისით, ლიმფოციტებს ყოფენ ორ ტიპად: დიდი გრანულარული ლიმფოციტები (ე.წ. *NK-უჯრედები*) და ლიმფოციტური რიგის აქტიურად დაყოფადი უჯრედები – *ლიმფობლასტები*, *იმუნობლასტები* და *მცირე ლიმფოციტები* (T- და B-უჯრედები).

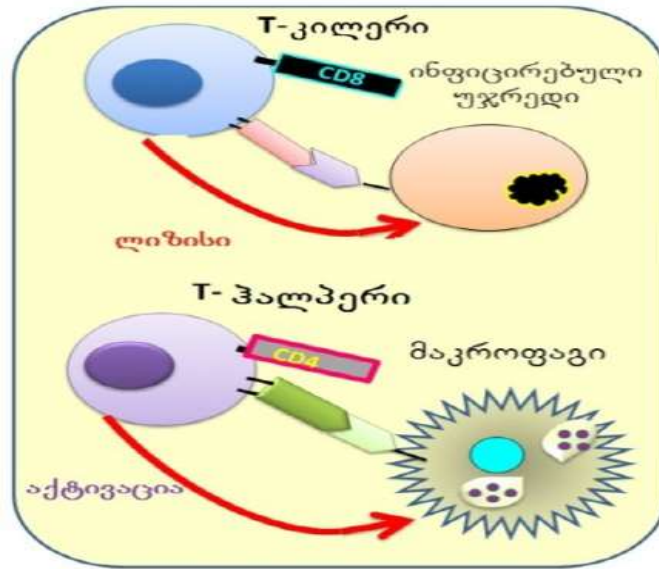
ფუნქციური ნიშნებით განასხვავებენ ლიმფოციტების სამ ტიპს: B-უჯრედებს, T-უჯრედებს და NK-უჯრედებს.

B-უჯრედები, ანუ B-ლიმფოციტები ამოიცნობს უცხო სტრუქტურებს (ანტიგენებს) და ამ დროს გამოიმუშავებს სპეციფიკურ ანტისხეულებს – ცილოვან მოლეკულებს, რომლებიც მიმართულია კონკრეტული უცხო სხეულების წინააღმდეგ. ეს უჯრედები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ჰუმორალური იმუნიტეტის უზრუნველყოფაში. ანტიგენთან კონტაქტის ან T-უჯრედებით სტიმულაციის დროს ზოგიერთი B-ლიმფოციტი გარდაიქმნება პლაზმურ უჯრედად, რომელსაც შეუძლია ანტისხეულის პროდუცირება. ხშირ შემთხვევაში, ამ უჯრედების ჰიპერაქტიურობა აუტოიმუნური და ალერგიური დაავადებების მიზეზი ხდება.

T-ლიმფოციტები (T-უჯრედები) ვითარდებიან თიმუსში წინამორბედი უჯრედებიდან – *პრეთიმოციტებიდან*. თიმუსში T-ლიმფოციტები დიფერენცირდება და იძენს T-უჯრედულ რეცეპტორებს (*TCR*). T-ლიმფოციტები ასრულებს მნიშვნელოვან როლს შექმნილი იმუნური პასუხის რეალიზებაში. კერძოდ, უზრუნველყოფს უცხო ანტიგენის შემცველი უჯრედების შეცნობასა და განადგურებას, აძლიერებს მონოციტებსა და NK-უჯრედებს, ასევე მონაწილეობს იმუნოგლობულინების იზოტიპების გადართვაში (ცნობილია, რომ იმუნური პასუხის საწყის ეტაპზე B-უჯრედები ასინთეზებს IgM, ხოლო შემდეგ იწყებს IgG, IgE, IgA-ს პროდუცირებას). ცნობილია T-ლიმფოციტების ორი ტიპი – *T-კილერები* და *T-ჰალპერები*.

T-კილერების, ანუ ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტების – CTL (ინგ. killer – მკვლელი) მთავარი ფუნქციაა საკუთარი ორგანიზმის დაზიანებული უჯრედების განადგურება. მათი სამიზნეა ისეთი უჯრედები, რომლებიც დაზიანებულია უჯრედშიდა პარაზიტებით (ვირუსები, ზოგიერთი ბაქტერია), ასევე, სიმსივნური უჯრედები. მათ ძირითად განმასხვავებელ ნიშანს წარმოადგენს ზედაპირზე CD8-რეცეპტორის არსებობა. T-კილერები შეიცნობს ანტიგენს მათი ურთიერთქმედებით CD8-რეცეპტორთან (სურ.V.17).

T-ჰალპერები (ინგ. helper – დამხმარე) ისეთი T-ლიმფოციტებია, რომელთა მთავარი ფუნქციაა იმუნური პასუხის გაძლიერება. ისინი პირდაპირი კონტაქტით ააქტივებს T-კილერებს, B-ლიმფოციტებს, მონოციტებს, NK-უჯრედებს. გააქტივება ხდება ასევე ჰუმორალური გზით, კერძოდ T-ჰალპერების მიერ ციტოკინების გამოყოფით. მათი ძირითადი განმასხვებელი ნიშანია ზედაპირზე CD4-რეცეპტორის არსებობა (სურ.V.17).



სურათი V.17. T-კილერებისა და T-ჰალპერების მოქმედების მექანიზმი

T-კილერები და T-ჰალპერები გაერთიანებულია ე.წ. ეფექტორული T-ლიმფოციტების ჯგუფში, რომლებიც უშუალოდ არიან პასუხისმგებელი იმუნურ პასუხზე. ამავე დროს, ცნობილია ლიმფოციტების ჯგუფი, რომლებსაც რეგულატორული T-ლიმფოციტები ეწოდებათ. მათი ფუნქციაა ეფექტორული T-ლიმფოციტების აქტივობის რეგულირება. ამ ჯგუფის უჯრედების მოქმედების შედეგად ორგანიზმი დაცულია მთელი რიგი აუტოიმუნური დაავადებებისაგან. ეფექტორული ლიმფოციტების აქტივობის რეგულირება წარმოებს როგორც უშუალო კონტაქტით რეგულატორულ ლიმფოციტთან, ასევე ამ უკანასკნელის მიერ სეკრეტირებული ციტოკინების საშუალებით.

გრანულარული ლიმფოციტების ცალკე ჯგუფია ბუნებრივი კილერი ლიმფოციტები – NK-უჯრედები (Natural killer cells), რომელთათვისაც დამახასიათებელია ციტოტოქსიკურობა სიმსივნური და ვირუსით დაზიანებული უჯრედებისადმი. ამ უჯრედებს არ გააჩნია უჯრედული რეცეპტორები, CD3 და ზედაპირული იმუნოგლობულინები, თუმცა მათ ზედაპირზე აღინიშნება CD16 და CD56 მარკერები. NK-უჯრედების ძირითადი ფუნქციაა იმ უჯრედების განადგურება, რომელთა ზედაპირზე არ აღინიშნება ჰისტოშეთავსებადობის მთავარი კომპლექსის – MHC-ის (major histocompatibility complex) არსებობა და მიუწვდომელია T-კილერებისათვის. MHC-ის რაოდენობრივი შემცირება უჯრედის ზედაპირზე შესაძლებელია წარმოადგენდეს სიმსივნის ან ვირუსის (პაპილომის და შიდსის) შედეგს. NK-უჯრედები, ახორციელებს კონტროლს ორგანიზმის უჯრედების ხარისხზე. მათ აქვთ უნარი დაანგრიონ უჯრედები, რომლებიც თავისი თვისებებით განსხვავდებიან ნორმალური უჯრედებისაგან, მაგალითად, სიმსივნური უჯრედები.

NK-უჯრედების შესაძლებლობა, შეიცნოს სამიზნე უჯრედის ზედაპირზე „თავისი“ და „სხვისი“, განისაზღვრება მის ზედაპირზე რეცეპტორების რთული სისტემის არსებობით, რომელიც შეიცნობს საკუთარი ორგანიზმის უჯრედებს. ამავე დროს, მათთვის სპეციფიკურია

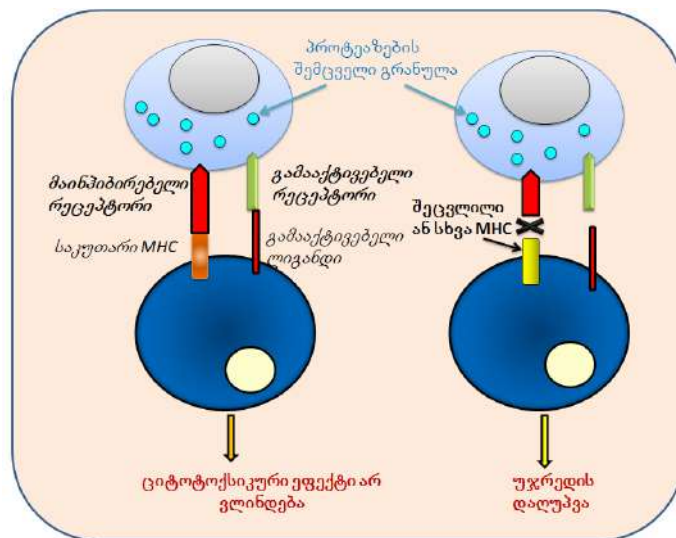
ე.წ. სტრესს-ინდუცირებადი უჯრედული ლიგანდებისადმი რეცეპტორების არსებობა. აღნიშნული ლიგანდები მიუთითებენ უჯრედის დაზიანების არსებობას. ასეთ რეცეპტორებს მიეკუთვნება ე.წ. ციტოტოქსიკურობის ბუნებრივი რეცეპტორები (natural cytotoxicity receptors) – NCRs. ეს რეცეპტორები ხელს უწყობენ NK-უჯრედების ციტოტოქსიკურობის აქტივაციას.

ცნობილია NK-უჯრედების რამდენიმე ტიპის რეცეპტორი. ესენია ციტოკინური, Fc –, რეგულატორული რეცეპტორები.

ციტოკინები განსაკუთრებულ როლს ასრულებენ NK-უჯრედების გააქტივების პროცესში. გამომდინარე იქიდან, რომ ეს მოლეკულები სეკრეტირდებიან ვირუსით დაინფიცირებული უჯრედების მიერ, ისინი ასრულებენ სასიგნალო ფუნქციას NK-უჯრედებისათვის ვირუსული პათოგენების არსებობის პირობებში. აქტივაციის პროცესში მონაწილეობენ ისეთი ციტოკინები, როგორცაა IL-12, IL-15, IL-18, IL-2 და CCL5.

NK-უჯრედებს, ისევე როგორც მაკროფაგებს, ნეიტროფილებსა და პოხიერ უჯრედებს, აქვს Fc-ტიპის რეცეპტორები, რომლებიც აქტივირდებიან ანტისხეულის Fc-ფრაგმენტთან ურთიერთქმედებისას, რაც NK-უჯრედებს აძლევს საშუალებას განახორციელონ შეტევა ინფიცირებულ უჯრედზე ჰუმორალური პასუხის პარალელურად და მოახდინონ ამ უჯრედების ლიზისი ანტისხეულდამოკიდებული ციტოტოქსიკური მოქმედებით.

იმისათვის, რათა დაცული იყოს დაუზიანებელი უჯრედი NK-უჯრედების თავდასხმისაგან, ამ უკანასკნელის ზედაპირზე არსებობს ე.წ. რეგულატორული (გამააქტივებელი და მაინჰიბირებელი) რეცეპტორების სისტემა (inhibitory NK cell receptors). ეს რეცეპტორები 2 ტიპისაა: C-ტიპის ლექტინური რეცეპტორების ჰომოლოგები (killer lectin-like receptors- KLRs) და რეცეპტორები, რომლებიც შეიცავს იმუნოგლობულინის ანალოგიურ დომენს (killer cell immunoglobulin-like receptors – KIRs). რეგულატორული რეცეპტორები, უკავშირდება რა დაუზიანებელ MHC-ს, ინდუცირებს ინჰიბიტორულ სიგნალს, რაც, თავის მხრივ, აფერხებს NK-ს აქტივობას (სურ.V.18).



სურათი V.18. NK-უჯრედების გამააქტივებელი და მაინჰიბირებელი სიგნალების მოქმედება

NK-უჯრედები ციტოტოქსიკური უჯრედებია. მათ ციტოპლაზმაში შეინიშნება გრანულების არსებობა, რომლებიც ამოვსებულია პერფორინითა და პროტეაზებით. პერფორინი გამოიყოფა ინფექციური უჯრედის მიდამოებში და წარმოქმნის ფორას ამ უჯრედის მემბრანაში, რომლის გავლით დაინფიცირებულ უჯრედში ხვდება პროტეაზა და სხვა ფერმენტები, რომლებიც ინვევენ უჯრედის ლიზისს ან აპოპტოზს.

NK-უჯრედების შემცველობა საერთო ლიმფოციტების 5-20%-ია, მაშინ, როცა B-ლიმფოციტები 8-20 %-ია, ხოლო T-კილერებისა – 65-80 %.

**მონოციტები, ანუ მაკროფაგები** – მსხვილი ერთბირთვიანი ლეიკოციტია. მათი რაოდენობა სისხლში  $0,2-0,9 \times 10^9$ -ის ტოლია. ეს უჯრედები მდიდარია სხვადასხვა ჰიდროლიზური ფერმენტებით, რომლებიც ლიზოსომებშია ლოკალიზებული. მათ მიერ განხორციელებული ფაგოციტოზი ხასიათდება ცილოვანი ბუნების ანტიგენების აქტიური პროტეოლიზით. მაკროფაგებში სინთეზდება ასევე სისხლის შედედების, კომპლემენტის სისტემისა და ტრანსპორტის პროცესში მონაწილე ცილები (ტრანსფერინი, ტრანსკობალამინი), მარეგულირებელი ნივთიერებები (პროსტაგლანდინები, ლეიკოტრიენები), ბაქტერიების, ვირუსებისა და სიმსივნური უჯრედების გამრავლების მაინჰიბირებელი ფაქტორები, ლიმფოციტების, ფიბრობლასტებისა და თვით მაკროფაგების გაყოფის სტიმულატორები და ინჰიბიტორები. მაკროფაგებში სინთეზირებულ ნაერთებს *მონოკინები* ეწოდება. მაკროფაგები მონაწილეობს დეფექტური უჯრედების ნაშთების მოცილების და ანტისიმსივნურ პროცესებში, ასევე ისინი აქტიურადაა ჩართული ქსოვილთა რეგენერაციაში. მაკროფაგების მემბრანაზე გვხვდება იმუნოგლობულინების, C-რეაქტიული ცილის, T- და B-ლიმფოციტების და სხვა რეცეპტორები.

მაკროფაგები ასინთეზირებს და ასეკრეტირებს ისეთ აქტიურ ფერმენტებს, როგორცაა *ლიზოციმი, პლაზმინოგენის აქტივატორი, პროტეინაზები, გლუკოზიდაზები, პროპერდინი* და უამრავ სხვა ცილოვან და არაცილოვან ბუნების ნაერთს.

#### V.4. თრომბოციტები

*თრომბოციტები* მცირე (2-4მმკ) ზომის უბირთვო, სფერული უჯრედებია. ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პირობებში თრომბოციტების რაოდენობა 1 მკლ სისხლში 150 000-300 000-ია. განასხვავებენ თრომბოციტების 5 ფორმას: ახალგაზრდა (0-0.8%), ზრდასრული (90.3-95.1%), დაბერებული (2.2-5.6%), გალიზიანებული (2.2-5.6%) და დეგენერატიული (0-0.2%) (სურ. V.19).



სურათი V.19. თრომბოციტი

თრომბოციტები რამდენიმე ძირითად ფუნქციას ასრულებს:

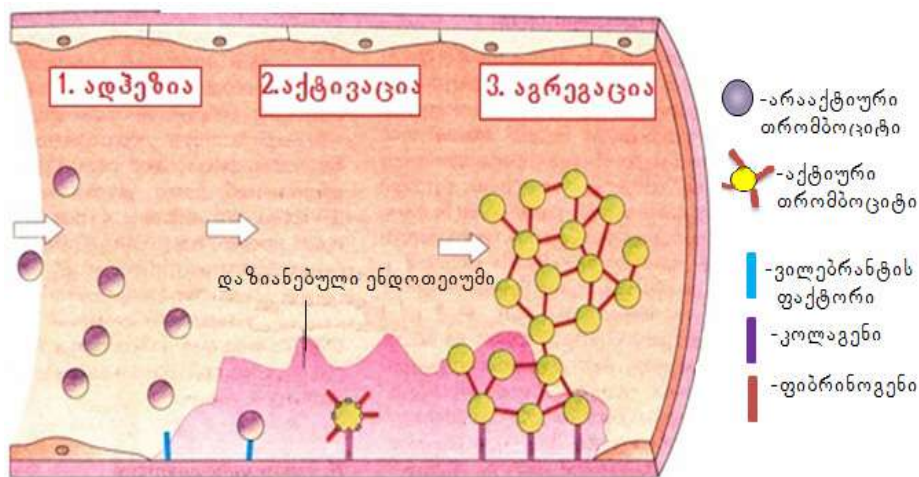
1. მონაწილეობს თრომბოციტული აგრეგატების (პირველადი საცობი) ფორმირებაში, რომელიც ხურავს სისხლძარღვის დაზიანებულ ადგილს;
2. მათი ზედაპირი გამოიყენება სისხლის პლაზმური შედედების ძირითადი რეაქციების დაჩქარებისათვის;

3. თრომბოციტები გადამწყვეტ როლს ასრულებს დაზიანებული ქსოვილების შეხორცებასა და რეგენერაციაში, ახდენს ამ ქსოვილებში სხვადასხვა ტიპის ზრდის ფაქტორების სეკრეტირებას, რომლებიც ასტიმულირებს დაზიანებული უჯრედების გაყოფასა და ზრდას;
4. აქვს დამცველობითი ფუნქცია, რაც გულისხმობს ორგანიზმში მოხვედრილი ბაქტერიების შენეებას (აგლუტინაციას).

თრომბოციტების რაოდენობის შემცირებამ შესაძლებელია გამოიწვიოს სისხლდენა, ხოლო მისი რაოდენობის მატება სისხლის კოაგულაციის (თრომბი) წარმოქმნის მიზეზი ხდება და ისეთი პათოლოგიების საფუძველს წარმოადგენს, როგორცაა ინსულტი, მიოკარდიუმის ინფარქტი, ფილტვის ემბოლია, სისხლძარღვის დაცობა და სხვ.

თრომბოციტების არასრულფასოვან ფუნქციონირებას *თრომბოციტოპათია* ეწოდება, რაც გულისხმობს თრომბოციტების რაოდენობის შემცირებას (თრომბოციტოპენია), გაზრდას (თრომბოციტოზი) ან ფუნქციური აქტივობის მოშლას (თრომბოსტენია).

თრომბოციტების თავისებურებას წარმოადგენს აქტივაციის უნარი – ახალ, შეუქცევად მდგომარეობაში გადასვლის შესაძლებლობა. აქტივაციის სტიმულატორი შესაძლებელია გახდეს გარემო არეს ნებისმიერი ცვლილება, უბრალო მექანიკური დაძაბულობის ჩათვლით. თუმცა, თრომბოციტების ძირითად ფიზიოლოგიურ აქტივატორად ითვლება კოლაგენი (უჯრედგარე მატრიქსის ძირითადი ცილა), თრომბინი (შედედების პლაზმური სისტემის ძირითადი ცილა), ADP, რომელიც გამოიყოფა დაშლილი უჯრედებიდან ან უშუალოდ თრომბოციტებიდან და თრომბოქსანი (უშუალოდ თრომბოციტების მიერ გამოყოფილი მეორადი აქტივატორი). გააქტივებული თრომბოციტები ენეება დაზიანების ადგილას (ადჰეზია), ან ერთმანეთს (აგრეგაცია), რასაც მოსდევს საცობის წარმოქმნა და დაზიანებული ადგილის დახურვა (სურ.V.20).



სურათი V.20. თრომბოციტების გააქტიურება, ადჰეზია და აგრეგაცია

ჩვეულებრივ მდგომარეობაში თრომბოციტის მემბრანა არ ახდენს სისხლის შედედების რეაქციას. მემბრანის შემადგენლობაში არსებული უარყოფითად დამუხტული ფოსფატიდილსერინი თავმოყრილია მემბრანის შიდა მხარეს, ხოლო ფოსფატიდილქოლინი, რომელიც ლოკალიზებულია მემბრანის გარე ზედაპირზე, შედედების ფაქტორებს იკავშირებს ძალიან ძნელად. შედედების ზოგიერთ ფაქტორს შეუძლია დაუკავშირდეს არააქტიურ თრომბოციტს, თუმცა არ ხდება აქტიური ფერმენტული კომპლექსების ჩამოყალიბება.

სავარაუდოდ, თრომბოციტების აქტივაცია იწვევს ფერმენტ *სკრამბლაზას* გააქტიურებას, რომელიც იწყებს ურყოფითად დამუხტული ფოსფოლიპიდების სპეციფიკურ, ორმხრივ

და ATP-დამოუკიდებელ გადაადგილებას მემბრანაში. ამ პროცესის შედეგად მემბრანის ორივე შრეში ფოსფატიდილქოლინის კონცენტრაცია თანაბრდება. ამის პარალელურად, გააქტიურების შედეგად იწყება მემბრანის გარე შრის სხვადასხვა ტრანსმემბრანული ცილების კონფორმაციული ცვლილებები, რის გამოც ეს მოლეკულები იძენენ თვისებას – სპეციფიკურად დაუკავშირდნენ სისხლის შედედების ფაქტორებს. ძლიერი ეფექტის გამონვევის შესაძლებლობა აქვთ მხოლოდ თრომბინსა და კოლაგენს. შედარებით სუსტი აქტივატორები, მაგალითად ADP, მონანილეობას ღებულობენ ძლიერი აქტივატორების მუშაობაში. მათ არ შეუძლიათ დამოუკიდებლად ფოსფატიდილსერინის ლოკალიზაციის შეცვლა მემბრანაში და მათი ფუნქციაა მხოლოდ თრომბოციტების ფორმის შეცვლა და მათი აგრეგაცია.

## V.5. კომპლემენტის სისტემა

*კომპლემენტის სისტემა* – ესაა სისხლში მუდმივად არსებული რთული ცილების კომპლექსი. უფრო ზუსტად, პროტეოლიზური ფერმენტების კასკადური სისტემა, რომელიც ემსახურება ორგანიზმის ჰუმორალურ დაცვას უცხო აგენტებისაგან. ეს სისტემა მონანილეობს ორგანიზმის იმუნური პასუხის რეალიზაციაში და წარმოადგენს როგორც თანდაყოლილი, ასევე შეძენილი იმუნიტეტის მნიშვნელოვან კომპონენტს.

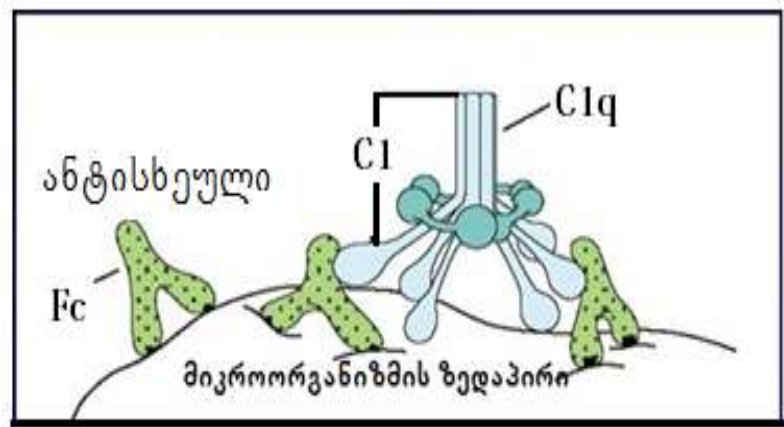
XIX საუკუნის ბოლოს დადგინდა, რომ სისხლის შრატის შეიცავს უცნობ „ფაქტორს“, რომელსაც აქვს ბაქტერიოციდული თვისებები. 1896 წელს ბელგიელმა იმუნოლოგმა და ბაქტერიოლოგმა *ჟიულ ბორდემ* აჩვენა, რომ შრატში არსებობს ორი სხვადასხვა ნივთიერება – *თერმოსტაბილური ფაქტორი* და *თერმოლაბილური ფაქტორი*, რომელთა ერთობლივი მოქმედება იწვევს ბაქტერიების ლიზისს. როგორც აღმოჩნდა, თერმოსტაბილური ფაქტორი მოქმედებდა მხოლოდ გარკვეული მიკროორგანიზმების წინააღმდეგ, მაშინ, როცა თერმოლაბილურ ფაქტორს გააჩნდა არასპეციფიკური ანტიბაქტერიული აქტივობა. თერმოლაბილურ ფაქტორს, მოგვიანებით, *ერლიხის* მიერ ეწოდა *კომპლემენტი*. ერლიხის თეორიის თანახმად, იმუნურ რეაქციებზე პასუხისმგებელ უჯრედებს მემბრანის ზედაპირზე განსაზღვრული ანტიგენებისადმი აქვს რეცეპტორები. ამ რეცეპტორებს დღეს „ანტისხეულებს“ უწოდებენ. რეცეპტორები უკავშირდება განსაზღვრულ ანტიგენს და, ასევე, სისხლის შრატის თერმოლაბილურ ანტიბაქტერიულ კომპონენტს. სისხლის ეს კომპონენტი, ერლიხის თეორიის მიხედვით, წარმოადგენს იმუნური სისტემის უჯრედების „დამატებას“. სწორედ ამის გამო, სისხლის შრატის თერმოლაბილურ ფაქტორს ერლიხმა უწოდა „*კომპლემენტი*“ (ინგლ. *complement* – *დამატება*). ამ თეორიის მიხედვით, არსებობს მრავალი კომპლემენტი, რომელთაგან თითოეული უკავშირდება თავის რეცეპტორს, ისევე, როგორც რეცეპტორი უკავშირდება სპეციფიკურ ლიგანდს. ამ მოსაზრების საწინააღმდეგოდ, ბორდემ თვლიდა, რომ „დამატება“ მხოლოდ ერთი ტიპისაა. XX საუკუნის დასაწყისში გაირკვა, რომ კომპლემენტი აქტივდება როგორც სპეციფიკური ანტისხეულებით, ასევე დამოუკიდებლად, არასპეციფიკურად.

დღეისათვის ცნობილია, რომ კომპლემენტი ესაა პლაზმური ცილების სისტემა, რომელიც შეიცავს 20-მდე ერთმანეთთან ურთიერთმოქმედ კომპონენტს: C1 (სამი პროტეინისაგან შემდგარი კომპლექსი), C2, C3, ..., C9, ფაქტორ B-ს, ფაქტორ D-სა და რიგ რეგულატორული ცილებს. ყველა ეს კომპონენტი სისხლში და ქსოვილოვან სითხეში ცირკულირებადი ხსნადი ცილებია მოლ. მასით 24 000-დან 400 000-მდე დალტონი. კომპლემენტის ცილები სინთეზდება, ძირითადად, ღვიძლში და შეადგენს სისხლის პლაზმის მთლიანი გლობულინური ფრაქციის მხოლოდ 5%-ს. მათი უმეტესობა არააქტიურია მანამ, სანამ არ იქნება მოყვანილი მოქმედებაში იმუნური პასუხის შედეგად (ანტისხეულების მონანილეობით) ან უშუალოდ შეჭრილი მიკროორგანიზმით (იხ. ქვემოთ).

კომპლემენტის აქტივაციის ერთ-ერთი შესაძლებელი შედეგია ე.წ. გვიანი (ტერმინალური) კომპონენტების (C5, C6, C7, C8 და C9) თანმიმდევრული გაერთიანება ერთიან ცილოვან კომპლექსად, რომელიც იწვევს ორგანიზმში შემოჭრილი მიკროორგანიზმის უჯრედების ლიზისს. ამ კომპლექსს ლიზისური ანუ მემბრანების შემტევი კომპლექსი ეწოდება. გვიანი კომპონენტების აგრეგაციისა და, შესაბამისად, მემბრანის შემტევი კომპლექსის წარმოქმნისათვის აუცილებელია ე.წ. ადრეული კომპონენტების (C1, C2, C3, C4, ფაქტორი B და ფაქტორი D) თანმიმდევრული, პროტეოლიზური რეაქციები. ადრეული კომპონენტების უმეტესობა პროფერმენტია, რომელთა თანმიმდევრული აქტივაცია ხდება პროტეოლიზის გზით. როდესაც რომელიმე ეს პროფერმენტი სპეციფიკურად იხლიჩება, ის ხდება აქტიური პროტეოლიზური ფერმენტი, რომელიც, თავის მხრივ, იწვევს შემდეგი პროფერმენტის გახლეჩვას და, შესაბამისად, გააქტიურებას და ა.შ. ვინაიდან აქტივირებული კომპონენტების უმრავლესობა მტკიცედ უკავშირდება მემბრანებს, ამ პროცესების უმეტესობა მიმდინარეობს უჯრედების ზედაპირზე. აღწერილი პროტეოლიზური კასკადის ცენტრალური კომპონენტია C3. მისი აქტივაცია პროტეოლიზის საშუალებით წარმოადგენს კომპლემენტის აქტივაციის მთლიანი ჯაჭვის მთავარ რეაქციას.

კომპლემენტის სისტემა მუშაობს, როგორც რეაქციების ბიოქიმიური კასკადი. მისი აქტივაცია შესაძლებელია სამი გზით: კლასიკური, ალტერნატიული და ლექტინური გზებით. აქტივაციის ყოველი გზა ახდენს ფერმენტ C3-კონვერტაზას (C3 კომპონენტის გამხლეჩი ფერმენტის) გააქტივებას სხვადასხვა საშუალებით. კლასიკური გზა, რომელიც ევოლუციურად ყველაზე ახალი გზაა, აქტივაციისათვის საჭიროებს ანტისხეულებს, ხოლო ალტერნატიული და ლექტინური გზების გააქტიურება შესაძლებელია ანტიგენებით, ანტისხეულების თანდასწრების გარეშე. სამივე შეთხვევაში კომპლემენტის აქტივაციის შედეგი ერთნაირია: C3-კონვერტაზა ახდენს C3-კომპონენტის ჰიდროლიზს C3a და C3b მოლეკულებად, რომლებიც აუცილებელია იმისათვის, რათა დაიწყოს კომპლემენტის სისტემის მომდევნო ელემენტების აქტივაცია და ჰიდროლიზური რეაქციების კასკადის ჩართვა.

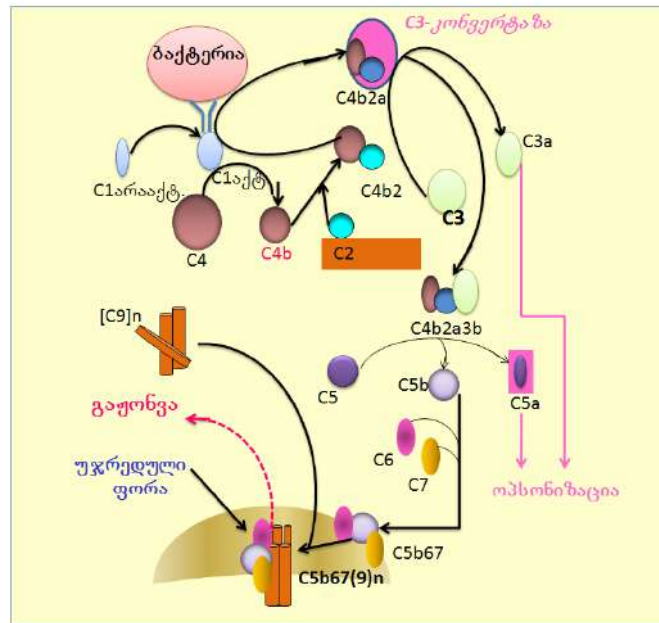
კლასიკური გზა იწყება C1- კომპლექსის გააქტივებით. კომპლექსი არ არის ერთგვაროვანი და შეიცავს C1q-ს, C1r-ს და C1s-ს მოლეკულებს. C1q-ს საშუალებით C1 კომპლექსი უკავშირდება ანტიგენთან დაკავშირებულ M და G კლასის იმუნოგლობულინებს (სურ.V. 21). C1q-ის ჰექსამერული მოლეკულა ფორმით გაუშლელი ტიტების კონის მსგავსია, რომლის ბუტონებს აქვს ანტისხეულების Fc-უბნის (ე.წ. კრისტალიზებადი ფრაგმენტი) დაკავშირების უნარი. ამ გზის ინიცირებისათვის საკმარისია მხოლოდ ერთი მოლეკულა IgM. IgG-ს მოლეკულებით აქტივაცია ნაკლებად ეფექტურია და საჭიროებს IgG-ს მოლეკულების დიდ რაოდენობას.



სურათი V. 21. C1-ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსი



C1q პირდაპირ უკავშირდება პათოგენის ზედაპირს, რაც იწვევს მისი მოლეკულის კონფორმაციულ ცვლილებებს და ამ კომპლექსში შემავალი სერინული პროტეაზას (*C1r- მოლეკულის*) აქტივაციას. C1r მოლეკულები ხლეჩენ C1s მოლეკულას, რომელიც ასევე სერინული პროტეაზაა (სურ.V.22).



სურათი V. 22. კომპლემენტის სისტემის აქტივაციის კლასიკური გზა

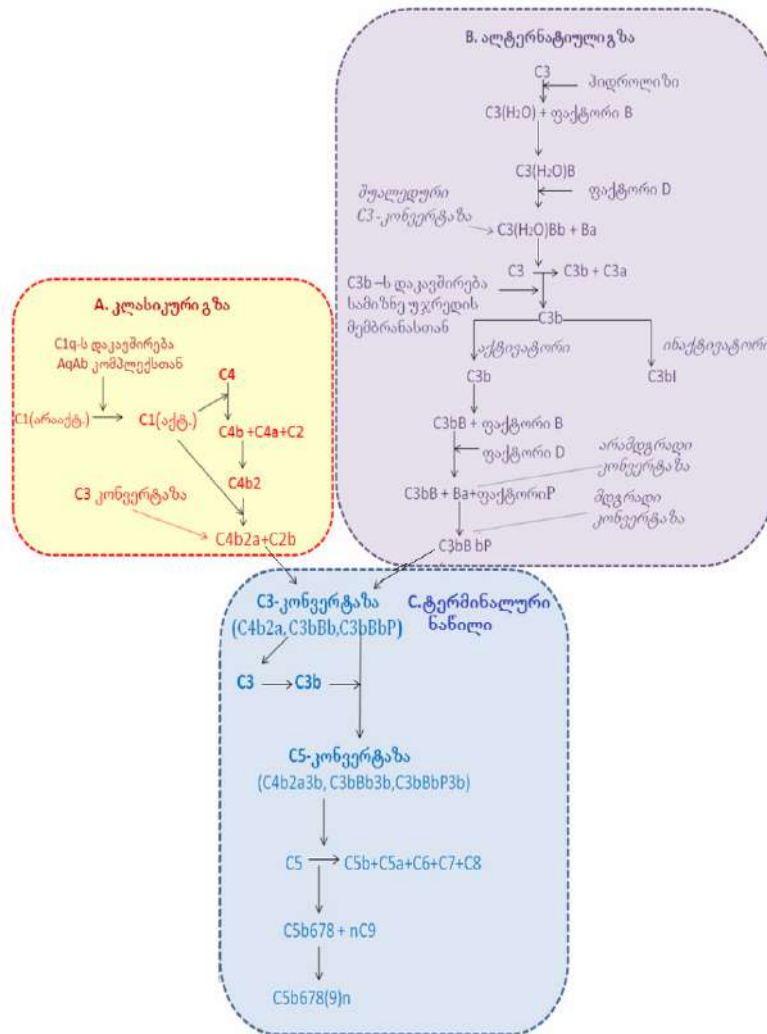
შემდგომ C1 კომპლექსი უკავშირდება C2 და C4 ფაქტორებს და ხლეჩს მათ C2a და C4b მოლეკულების წარმოქმნით. C2a და C4b უკავშირდება ერთმანეთს პათოგენის ზედაპირზე და წარმოქმნიან კლასიკური გზის *C3-კონვერტაზას* (C4b2a). C3-კონვერტაზას წარმოქმნა იწვევს C3-ის დახლეჩას C3a-ად და C4b2a. C3b, C2a-სა და C4b-სთან ერთად, წარმოქმნის კლასიკური გზის *C5-კონვერტაზას*. C5 იხლიჩება C5a-ად და C5b-ად. C5b რჩება მემბრანაზე და უკავშირდება C4b2a3b-კომპლექსს, რასაც მოსდევს ამ კომპლექსის ურთიერთქმედება C6, C7, C8 და C9 მოლეკულებთან. ეს მოლეკულები ამ პროცესის შედეგად პოლიმერიზირდებიან და წარმოიქმნიან მემბრანის გამჭოლავ მილაკს, რითაც ირღვევა ოსმოსური ბალანსი და ტურგორის შედეგად ბაქტერია სკდება. კომპლემენტის აქტივაციის კლასიკური გზის შედეგად ხდება ნებისმიერი უცხო უჯრედის განადგურება.

*ალტერნატიული გზა* ირთვება C3- ფაქტორის ჰიდროლიზით პირდაპირ პათოგენის ზედაპირზე. ალტერნატიული გზის წარმართვაში მონაწილეობს B და D ფაქტორები. მათი დახმარებით წარმოებს C3bBb ფერმენტის (*ალტერნატიული გზის C3-კონვერტაზა*) წარმოქმნა. ამ ფერმენტის სტაბილიზაციას და მის ხანგრძლივ ფუნქციონირებას უზრუნველყოფს ცილა P (ფერმენტი *დეკარბოქსილირების გლიცინდეჰიდროგენაზა*). მიღებული PC3bBb-კომპლექსი ააქტივებს C3-ს, რასაც მოსდევს C5-კონვერტაზას და მემბრანის შემტევი კომპლექსის წარმოქმნა.

კომპლემენტის ტერმინალური კომპონენტების შემდგომი აქტივაცია მიმდინარეობს ისევე, როგორც კომპლემენტის აქტივაციის კლასიკური გზის დროს. როდესაც მიკრობები ხვდებიან ორგანიზმში, მემბრანაზე იწყება C3bBb-კომპლექსის დაგროვება, რომელიც უერთდება C5-ს, რასაც მოსდევს ამ უკანასკნელის გახლეჩა C5a-ად და C5b-ად. C5b რჩება მემბრანაზე. შემდგომ ერთიანდება C6, C7, C8 და C9 კომპონენტები, იწყება C9-ს პოლიმერიზაცია (18 მოლეკულა უკავშირდება ერთმანეთს), კლასიკური გზის ანალოგიურად წარმოიქმნება ბაქტე-

რიის მემბრანის გამჭოლავი მილაკი, რომლის მონანილეობით ხდება წყალი გადაიქაჩება ბაქტერიაში. საბოლოოდ, სკდება და კვდება (სურ.V. 23).

ალტერნატიული გზა განსხვავდება კლასიკურისაგან შემდეგი მონაცემებით: კომპლემენტის სისტემის აქტივაციისას არ არის საჭირო იმუნური კომპლექსების წარმოქმნა. აქტივაცია ხდება კომპლემენტის C1, C2, და C4 კომპონენტების მონანილეობის გარეშე. ამავდროს, ალტერნატიული გზა იწყებს მოქმედებას ანტიგენების გამოჩენისთანავე – მისი აქტივატორები შეიძლება იყოს ბაქტერიული პოლისაქარიდები და ლიპოპოლისაქარიდები (მიტოგენები), ვირუსული ნაწილაკები, სიმსივნური უჯრედები.



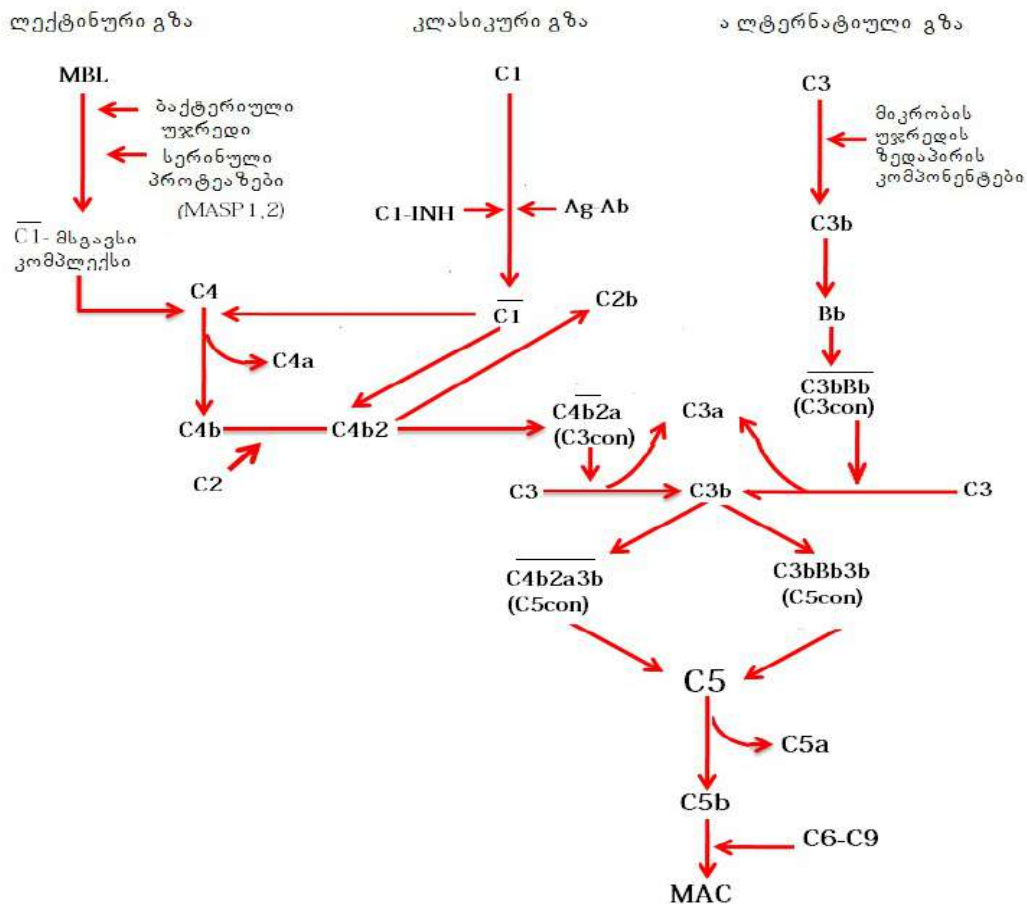
სურათი V. 23. კომპლემენტის სისტემის მოქმედების ალტერნატიული გზა

ლექტინური (მანოზური) გზა კომპლემენტის სისტემის აქტივაციის კიდევ ერთი ცნობილი გზაა, რომლის ჩართვისთვის გამოიყენება მანოზასპეციფიკური ლექტინი (MBL) – პროტეინი, რომელიც აქტივაციის კლასიკური გზის C1q კომპონენტის მსგავსია. სხვადასხვაგვარი დაავადების გამომწვევი მიკროორგანიზმის მემბრანებზე იგი უკავშირდება მემბრანის შემადგენლობაში არსებულ ნახშირწყალ მანოზის ნაშთებს და სხვა შაქრებს, რაც იძლევა ამ პათოგენების ამოცნობის საშუალებას. MBL – შრატის ცილაა, რომელიც განეკუთვნება კოლექტინების ჯგუფს, სინთეზდება უპირატესად ღვიძლში და შეუძლია კომპლემენტის კასკადის აქტივირება უშუალოდ პათოგენის ზედაპირთან დაკავშირებით. MBL ორი დომენისაგან შემდგარი ცილაა: გლობულარული დომენი, რომელიც იკავშირებს მანოზას და ფიბრილარული (კოლაგენის მსგავსი) დომენი, რომელიც ახდენს ამ ცილის პოლიმერიზაციას. ფიბრილარულ დომენებს შო-

რის ურთიერთქმედებით წარმოიქმნება ოლიგომერი, რომელიც პათოგენის კედლის გარდა, იკავშირებს ასევე ორ სერინულ პროტეაზებს – MASP-I-ს და MASP-II-ს, რომლებიც კლასიკური გზის C1r და C1s მოლეკულების მსგავსია. პათოგენის კედელთან დაკავშირების შემდგომ, პროტეაზები აქტივირდებიან და ახდენენ კომპლემენტის სისტემის C4 და C2 კომპონენტების გახლეჩას C4a, C4b, C2a და C2b-ის წარმოქმნით. C4b და C2a პათოგენის ზედაპირზე წარმოქმნის C3-კონვერტაზას, ხოლო C4a და C2b წარმოადგენს ქემოანტრაქტანტებს, რომლებიც ახდენენ იმუნური სისტემის უჯრედების მიზიდვას (სურ.V.24).

ცნობილია, რომ კომპლემენტის სისტემას შემდეგი ფუნქციები აკისრია:

1. *ოპსონიზირების ფუნქცია.* ოპსონიზაცია (ძვ. ბერძნ. ὀψώνισον – საკვებით მომარაგება) ესაა პროცესი, როდესაც ანტისხეულები (IgA, IgG), მანობასპეციფიკური ლექტინი, კომპლემენტის სისტემის აქტივაციის შუალედური პროდუქტები, C3b, C4b, iC3b და სხვა ე.წ. *ოპსონინები* ადსორბირდება მიკროორგანიზმებისა და სხვა უცხო სხეულების ზედაპირზე, რითაც ასტიმულირებს და აიოლებს ამ ნაწილაკების ფაგოციტოზს. ანტისხეულები უკავშირდება პათოგენს *Fab-ფრაგმენტით*, ხოლო *Fc-ფრაგმენტი* შეიძლება დაუკავშირდეს ფაგოციტების სპეციფიკურ რეცეპტორებს. ფაგოციტების გარდა, ამგვარი რეცეპტორები აქვს ლეიკოციტებს (მონოციტებს, ნეიტროფილებს, ეოზინოფილებს, ბუნებრივ ქილერებს), რომლებიც არ აწარმოებენ პათოგენების ფაგოციტოზს და ფაგოციტებთან დაკავშირების საპასუხოდ ასინთეზებენ ციტოკინებს ან გამოყოფენ ტოქსიკურ ნაერთებს, რომლებიც კლავს ოპსონირებულ უჯრედებს. ეს პროცესი იწვევს ანთებას და აზიანებს მეზობელ ჯანმრთელ უჯრედებს. ფაგოციტირებადი უჯრედების ზედაპირზე C3b-ს რეცეპტორების არსებობა აძლიერებს მათ დაკავშირებას ოპსონირებულ ბაქტერიებთან და ააქტივებს მათი შთანთქმის პროცესს;



სურათი V.24. კომპლემენტის აქტივაციის ლექტინური გზა და მისი კავშირი სხვა გზებთან

2. იმუნური კომპლექსების სოლუბილიზაცია, რაც გულისხმობს კომპლექსის გახსნას C3b მოლეკულით. კომპლემენტის უკმარისობისას ვითარდება ისეთი იმუნოკომპლექსური პათოლოგია, როგორცაა სისტემური წითელი მგლურას მსგავსი მდგომარეობა;

3. ანთებით პროცესებში მონაწილეობა. კომპლემენტის სისტემის აქტივაცია (C3 და C5 ფაქტორების გახლეჩვა) იწვევს ქსოვილოვანი ბაზოფილებიდან (პოხიერი უჯრედებიდან, ანუ მასტოციტებიდან, ანუ ლაბროციტებიდან) და სისხლის ბაზოფილური გრანულოციტებიდან ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების, კერძოდ ჰისტამინის, სეროტონინისა და ბრადიკინინის გამოთავისუფლებას. ეს ნაერთები ასტიმულირებს ანთებით რეაქციას. C5a ფრაგმენტი და კომპლემენტის აქტივაციის სხვა პროდუქტები ხელს უწყობს ქემოტაქსისს, ნეიტროფილების აგრეგაციას და დაგრანულირებას და ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნას. C3a ფრაგმენტი ასევე აძლიერებს ქემოტაქსისს და იწვევს ნეიტროფილების მიგრაციას, ამავე დროს, ინდუცირებს ნეიტროფილების მიმაგრებას სისხლძარღვის ენდოთელიუმთან და მათ გააქტივებს, იწვევს რა მათში რესპირატორულ აფეთქებასა და დეგრანულაციას. ამავე დროს, ასტიმულირებს ნეიტროფილებით ლეიკოტრიენების პროდუცირებას;

4. ციტოტოქსიკური, ანუ ლიზისური ფუნქცია. კომპლემენტის სისტემის აქტივაციის საბოლოო სტადიაზე, კომპლემენტის გვიანი (C3b, C5b, C6, C7, C8 და უმთავრესად C9) კომპონენტებისგან წარმოიქმნება მემბრანის შემტევი კომპლექსი (MAC, – membrane attack complex), რომელიც ახორციელებს შეტევას ბაქტერიულ ან ნებისმიერ სხვა უცხო უჯრედზე და ანგრევს მათ. მემბრანაზე შემტევი კომპლექსი – ეს არის ბაქტერიული უჯრედის პლაზმურ მემბრანაში წარმოქმნილი არხი (ფორა).

კომპლემენტის სისტემა, მიუხედავად მისი მნიშვნელობისა, შეიძლება იყოს საშიში საკუთრივ ორგანიზმის ქსოვილებისათვის, ამიტომ საჭიროა მისი აქტივაციის მკაცრად რეგულირება. კომპლემენტის სისტემის კომპონენტების უმეტესობა აქტიურია მხოლოდ კომპლექსის შემადგენლობაში, ამასთანავე, მათი აქტიური ფორმების არსებობის ხანგრძლივობა ძლიერ მოკლეა. თუ ამ დროის განმავლობაში ისინი არ შეხვდება კომპლექსის შემდეგ კომპონენტს, აქტიური ფორმები კარგავს კავშირს კომპლექსთან და გარდაიქმნება არააქტიურ ფორმებად.

თუ რომელიმე კომპონენტის კონცენტრაცია ზღვრულზე (კრიტიკულზე) დაბალია, კომპლემენტის სისტემის მუშაობას არ მოსდევს ფიზიოლოგიური შედეგები. კომპლემენტის სისტემის მუშაობა რეგულირდება სპეციალური ცილებით, რომლებიც სისხლის პლაზმაშია ბევრად მეტი კონცენტრაციით, ვიდრე თავად კომპლემენტის სისტემის ცილები. ეს ცილები ასევე განლაგებულია ორგანიზმის უჯრედების მემბრანებზე და იცავს მათ კომპლემენტის სისტემის ცილების თავდასხმისაგან. ორგანიზმში არსებული კომპლემენტის აქტივაციის რეგულატორული მექანიზმები ძირითადად მოქმედებს სამ წერტილში:

1. **CI.** C1-ის ინჰიბიტორი აკონტროლებს კომპლემენტის სისტემის აქტივაციის კლასიკურ და ლექტინურ გზებს. მოქმედებს ორი გზით: ის ზღუდავს C4 და C2 კომპონენტების მოქმედებას C1r- და C1s-პროტეაზების ინჰიბირების საშუალებით და, ასევე, თიშავს ლექტინურ გზას MASP ფერმენტების მოშორებით MBP-კომპლექსიდან;

2. **C3-კონვერტაზა.** C3-კონვერტაზას სიცოცხლის ხანგრძლივობას ამცირებს დაშლის დამაჩქარებელი ფაქტორები. ზოგიერთი მათგანი საკუთარი უჯრედების ზედაპირზეა განლაგებული, მაგალითად, DAF (დაშლის დამაჩქარებელი ფაქტორი – Decay-accelerating factor) და CR1 (კომპლემენტის რეცეპტორი 1 – complement receptor 1). ისინი ზემოქმედებს კომპლემენტის სისტემის აქტივაციის როგორც კლასიკური, ასევე ალტერნატიული გზების C3-კონვერტაზებზე. DAF აჩქარებს ალტერნატიული გზის C3-კონვერტაზას დაშლას. CR1 (C3b/C4b რეცეპტორი) მდებარეობს, ძირითადად, ერითროციტების ზედაპირზე და პასუხისმგებელია სისხლის პლაზმიდან ოპსონიზირებული იმუნური კომპლექსების მოშორებაზე. სხვა რეგულატორული ცილები სინთეზდება ღვიძლში და არააქტიურ მდგომარეობაში გახ-

სნილია სისხლში. ფაქტორი I – სერინული პროტეაზაა, რომელიც ხლენს C3b-ს და C4b-ს. ო4-დამაკავშირებელი პროტეინი (C4BP) ხლენს C4-ს და ხელს უწყობს ფაქტორ I-ს გახლიჩოს C4b. ფაქტორი H უკავშირდება გლიკოზამინოგლიკანებს, რომლებიც არის საკუთარი უჯრედების ზედაპირზე, მაგრამ არ არის პათოგენების უჯრედებზე. ეს პროტეინი წარმოადგენს ფაქტორი I-ის კოფაქტორს და ასევე აინჰიბირებს C3bBb-ს აქტივობას;

**3. C9. რესტრიქციისა (CD59) და შეზღუდვის ჰომოლოგიური ფაქტორები** აინჰიბირებს ო9-კომპონენტის პოლიმერიზაციას მემბრანის შემტევი კომპლექსის წარმოქმნისას და ხელს უშლის მის ფორმირებას.

კომპლემენტის სისტემა დიდ როლს თამაშობს იმუნიტეტთან დაკავშირებული მრავალი დაავადების განვითარებაში. იმუნური კომპლექსების დაავადებებისას კომპლემენტის სისტემა პროვოცირებას უკეთებს ანთებით პროცესს ძირითადად ორი გზით:

**1.** იმუნურ კომპლექსებზე ფიქსირებულ C3b და C4b ფაქტორებს უკავშირდება ლეიკოციტებით აქტივირებადი და ამ კომპლექსების დაგროვების ადგილებში მოზიდული ანაფილატოქსინები. ასე იწყება ქსოვილების დაზიანება გუდპასჩერის სინდრომის (სისტემური კაპილარიტი, უპირატესად, ფილტვებისა და თირკმელების დაზიანებით, რაც გამოიხატება ჰემორაგიულ პნევმონიასა და გლომერულო-ნეფრიტში, შესაბამისად) დროს. ამ დაავადების ექსპერიმენტულ მოდელებში ანთებითი რეაქციის ჩასაქრობად საკმარისია სისხლში კომპლემენტის ან ნეიტროფილების რაოდენობის შემცირება. C3b ფაქტორი გახლენჩვისას წარმოქმნის C3a ფაქტორს, რომელსაც აქვს უნარი გამოიწვიოს ძვლის ტვინიდან ნეიტროფილების მიგრაცია და ამგვარად გახდეს ლეიკოციტოზის მიზეზი;

**2.** მემბრანის შემტევი კომპლექსი, ორგანიზმის საკუთარი უჯრედების მემბრანებში ჩანერგვისას, აზიანებს მემბრანას. ამ დროს წარმოებს არაქილონის მჟავას მეტაბოლიტების – პროსტაგლანდინების გამოთავისუფლება, რითაც განპირობებულია ქსოვილების დაზიანება მემბრანოზული ნეფრიტისას, რომელიც ექსპერიმენტებში შესაძლებელია იყოს გამონვეული სუბეპითელიალური ანტიგენების ანტისხეულებით. ამ შემთხვევაში, ანთებით პროცესს ვერ თრგუნავს ნეიტროფილების მოშორება, მაგრამ ანთება საერთოდ არ ვითარდება ცხოველებში C5 ფაქტორის დეფიციტით.

კომპლემენტის რაოდენობის ზრდა ან კლება სისხლში ვლინდება ისეთი დაავადებებისას, როგორცაა აუტოიმუნური და ონკოლოგიური დაავადებები. კომპლემენტის პრეპარატები (ზღვის გოჭის სისხლის შრატის) გამოიყენება დიაგნოსტიკაში კომპლემენტის დაკავშირების რეაქციის ჩატარებისას, სისხლში ანტისხეულების რაოდენობის დასადგენად, კერძოდ ვასერმანის რეაქციის ჩასატარებლად.

## V.6. სისხლის ჯგუფები

ადამიანის ერითროციტების მემბრანა შეიცავს 300-ზე მეტ სხვადასხვა ანტიგენურ დეტერმინანტს, რომელთა მოლეკულური აგებულება კოდირებულია შესაბამისი ქრომოსომების გენებით. ტერმინი „სისხლის ჯგუფი“ გულისხმობს ერითროციტარული ანტიგენების სისტემას, რომლებიც კონტროლდება განსაზღვრული გენებით. მაგალითად, ABO სისტემაში A, B და O (წოლი). ტერმინი „სისხლის ტიპი“ ასახავს მის ანტიგენურ ფენოტიპს (მთლიან ანტიგენურ „პორტრეტს“, ანუ ანტიგენურ პროფილს), ანუ სისხლის ჯგუფის ანტიგენური მახასიათებლების ერთობლიობას. ესაა სისხლის ჯგუფის მემკვიდრეობით გადაცემული გენების მთელი კომპლექსის სეროლოგიური გამოხატულება.

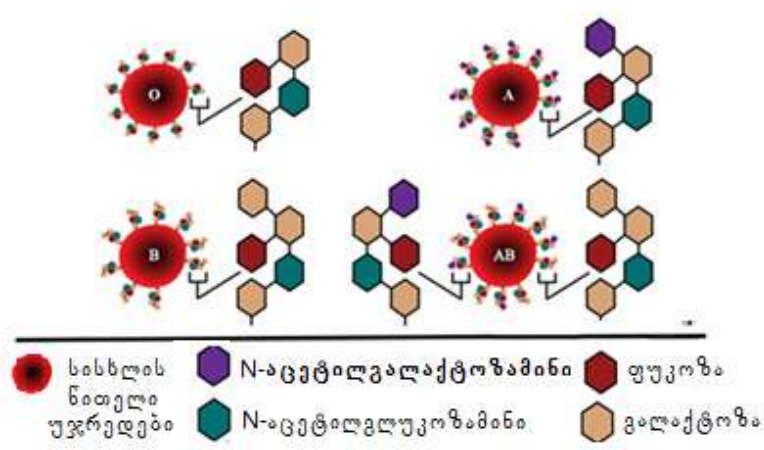
ადამიანის სისხლის ჯგუფების ორი უმნიშვნელოვანესი კლასიფიკაციაა ABO-სისტემა და რეზუსსისტემა. ცნობილია, ასევე, სხვა ანტიგენების 46 კლასი, რომელთა უმეტესობა გვხვდება გაცილებით იშვიათად, ვიდრე ABO- და რეზუსფაქტორი.

ABO-სისტემა შემოთავაზებული იყო ავსტრიელი იმუნოლოგის კარლ ლანდშტეინის მიერ 1900 წელს. დღეისათვის ცნობილია ამ სისტემის ალელური გენების რამოდენიმე ჯგუფი, ესენია  $A^1$ ,  $A^2$ , B და O. ამ ალელების გენური ლოკუსი მდებარეობს მე-9 ქრომოსომის გრძელ მხარზე. პირველი სამი გენის ( $A^1$ ,  $A^2$  და B) ძირითად პროდუქტებს წარმოადგენს სპეციფიკური ფერმენტები – გლიკოზილტრანსფერაზები. ამ ფერმენტების მეშვეობით წარმოებს N-აცეტილ-D-გალაქტოზამინის ( $A^1$ - და  $A^2$ -ტიპის გლიკოზილ-ტრანსფერაზების შემთხვევაში) და D-გალაქტოზას (B-ტიპის გლიკოზილტრანსფერაზას შემთხვევაში) გადატანა ერითროციტების მემბრანის გლიკოლიპიდებისა და გლიკოპროტეინების ნახშირწყლოვანი ნაწილის  $\alpha$ -დამაკავშირებელ უბნებზე. ამ უბნებს ზედაპირული ანტიგენები, ანუ აგლუტინოგენები ეწოდება. იმის მიხედვით, თუ რომელი შაქრით ხდება ერითროციტების მემბრანის გლიკოლიპიდებისა და გლიკოპროტეინების ნახშირწყლოვანი ნაწილის  $\alpha$ -დამაკავშირებელ უბნის გლიკოზირება – N-აცეტილ-D-გალაქტოზამინით თუ D-გალაქტოზათი, შესაბამისად განასხვავებენ A და B აგლუტინოგენებს (სურ. V.25).

ამავე დროს, ადამიანის სისხლის პლაზმაში არსებობს  $\alpha$ - და  $\beta$ -აგლუტინინები – ანტისხეულები, რომლებიც აწარმოებს სისხლის უჯრედების, ბაქტერიების და რიგი სხვა ანტიგენური ნაწილაკების აგლუტინაციას (agglutination-შენებება), რაც გულისხმობს სისხლის უჯრედების, ბაქტერიების და სხვ. შენებებასა და დალექვას, ანუ აგლუტინაციის რეაქციას.  $\alpha$ -აგლუტინინები იწვევს A-აგლუტინოგენების, ხოლო  $\beta$ -აგლუტინინები – B აგლუტინოგენების აგლუტინაციას. აქედან გამომდინარე, ადამიანის სისხლში არასოდეს არ გვხვდება ერთად  $\alpha$ -აგლუტინინი და A-აგლუტინოგენის შემცველი ერითროციტები, ისევე, როგორც  $\beta$ -აგლუტინინი და B-აგლუტინოგენის შემცველი ერითროციტები. არსებობს აგლუტინინებისა და აგლუტინოგენების მხოლოდ ოთხი დასაშვები კომბინაცია, რომელიც განსაზღვრავს ადამიანის სისხლის ჯგუფს:

- აგლუტინოგენები არაა, გვხვდება მხოლოდ  $\alpha$ - და  $\beta$ -აგლუტინინი - (O)-I ჯგუფი;
- A-აგლუტინოგენი და  $\beta$ -აგლუტინინი - (A)-II ჯგუფი;
- B- აგლუტინოგენი და  $\alpha$ -აგლუტინინი - (B)-III ჯგუფი;
- A-აგლუტინოგენი და B- აგლუტინოგენი, აგლუტინინები არაა - (AB)-IV ჯგუფი.

რეზუსისისტემა (სისტემა Rh). სისხლის რეზუსი ესაა ანტიგენი (აგლუტინოგენი), რომელიც A- და B-აგლუტინოგენების მსგავსად მდებარეობს ერითროციტების ზედაპირზე. ეს სისტემა აღმოჩენილი იქნა კ. ლანდშტეინერის და ა. ვაინერის მიერ 1940 წელს. ევროპელების დაახლოებით 85%-ის, აზიატებისა და ინდიელების 99%-ის სისხლი შეიცავს ამ ანტიგენს და, შესაბამისად, ისინი რეზუსდადებითები არიან. დანარჩენი ევროპელების (15%) და აფრიკელების 7%-ის სისხლი არ შეიცავს ამ აგლუტინოგენს და, შესაბამისად, ისინი რეზუსუარყოფითები არიან.



სურათი V.25. აგლუტინოგენების ოლიგოსაქარიდები, რომლებიც პასუხისმგებელია ABO-სისტემის სისხლის ჯგუფებზე

სისხლის რეზუსი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ე.წ. *ახალშობილების ჰემოლიზური სიცივითლის* ჩამოყალიბებაში, რომელიც გამონვეულია რეზუსკონფლიქტით იმუნიზებულ დედასა და ნაყოფის ერთროციტებს შორის. ცნობილია, რომ სისხლის რეზუსი რთული სისტემაა, რომელიც მოიცავს 40-ზე მეტ ანტიგენს. ეს ანტიგენები აღინიშნება რიცხვებით, ასოებითა და სიმბოლოებით. ყველაზე ხშირად ვხვდებით D- (85 %), C- (70 %), E- (30 %) და e- (80 %) ტიპის რეზუსანტიგენებს. სწორედ ამ ანტიგენებს აქვს ყველაზე მეტად გამოხატული ანტიგენურობა. რეზუსსისტემას ნორმალურ შემთხვევაში არ აქვს შესაბამისი აგლუტინინები, თუმცა, ისინი შეიძლება გაჩნდეს, თუ რეზუსუარყოფითი სისხლის მქონე ადამიანს გადავუსხავთ რეზუსდადებით სისხლს.

დღესდღეობით შესწავლილი და დახასიათებულია ათეულობით სისხლის ჯგუფების ანტიგენური სისტემა. ესენია *დაფის, კელის, კიდის, ლუისის* და სხვ. შესწავლილი სისხლის ჯგუფების ანტიგენური სისტემების რაოდენობა მუდმივად იზრდება.

*კელის (Kell) სისტემა* შედგება ორი ანტიგენისაგან (K, k), რომლებიც ქმნის სისხლის სამ ჯგუფს (K-K, K-k, k-k). მათ შეუძლია გამოიწვიოს *სენსიბილიზაცია (sensibilisation – მგრძობიარე)*, რაც გულისხმობს ორგანიზმის მგრძობიარეობის მატებას გამლიზიანებლების მიმართ და იწვევს ალერგიულ რეაქციას ორსულობისას ან/და სისხლის გადასხმის შემთხვევაში. ეს ანტიგენები წარმოადგენს ახალშობილების ჰემოლიზური დაავადების და ჰემოტრანსფუზიური გართულებების მიზეზს.

*კიდის (Kidd) სისტემა* შედგება ორი ანტიგენისაგან, რომლებიც ქმნის სისხლის სამ ჯგუფს: Ik (a+b-); Ik (A+b+) და Ik (a-b+). კიდის სისტემის ანტიგენებს ასევე აქვს იზოიმუნური თვისებები და შეუძლია გამოიწვიოს ახალშობილების ჰემოლიზური დაავადება და ჰემოტრანსფუზიური გართულებები.

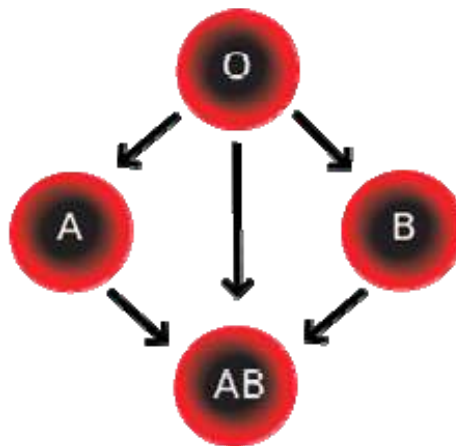
*დაფის (Duffy) სისტემა* შედგება ორი ანტიგენისაგან, რომლებიც ქმნის სისხლის სამ ჯგუფს: Fy (a+b-); Fy (a+b+) და Fy (a-b+). დაფის სისტემის ანტიგენებს, იშვიათ შემთხვევებში, შეუძლია გამოიწვიოს სენსიბილიზაცია და ჰემოტრანსფუზიური გართულებები.

*MNSs სისტემა* წარმოადგენს რთულ სისტემას, რომელიც შედგება სისხლის 9 ჯგუფისაგან. ამ სისტემის ანტიგენები საკმაოდ აქტიურია და შეუძლიათ იზოიმუნური ანტისხეულების წარმოქმნა, ანუ სისხლის შეუთავსებლობა გადასხმისას. ცნობილია ახალშობილების ჰემოლიზური დაავადების შემთხვევები, რომელიც გამომწვეულია ამ სისტემის ანტიგენების მიმართ გამომუშავებული ანტისხეულებით.

*ლანგერაისის და ჯუნორის სისტემა.* 2012 წელს ამერიკელმა მეცნიერებმა ვერმონტის უნივერსიტეტიდან იაპონელ და ფრანგ კოლეგებთან ერთად აღმოაჩინეს ორი ახალი, „დამატებითი“ სისხლის ჯგუფი, რომლების შეიცავს ორ ცილას ერთროციტების მემბრანის ზედაპირზე. ეს ცილებია ABCB6 და ABCG2, რომლებიც განეკუთვნება სატრანსპორტო ცილების ჯგუფს. ისინი მონაწილეობს მეტაბოლიტებისა და იონების გადატანაში უჯრედში და პირიქით, უჯრედიდან გარემომცველ არეში.

*ველ-უარყოფითი ჯგუფი* პირველად აღმოჩენილი იყო 1950-იანი წლების დასაწყისში, როდესაც მძიმედ დაავადებულ პაციენტს განმეორებითი სისხლის გადასხმის შემდეგ განუვითარდა დონორის სისხლის შეუთავსებლობის მძიმე რეაქცია. საგაზეთო სტატიებში პაციენტს მისი ველს უწოდებდნენ. შემდგომ დადგინდა, რომ სისხლის პირველი გადასხმის შემდეგ პაციენტის სისხლში გამოიშავდა ანტისხეულები უცნობი მოლეკულის მიმართ. რეაქციის გამომწვევი ნივთიერების დადგენა ვერ ხერხდებოდა, ხოლო სისხლის ახალ ჯგუფს, ამ შემთხვევის აღსანიშნავად, უწოდეს *ველ-უარყოფითი ჯგუფი*. დღევანდელი სტატისტიკის თანახმად, სისხლის ეს ჯგუფი გვხვდება 2500 ადამიანიდან ერთში. 2013 წელს მეცნიერებმა ვერმონტის უნივერსიტეტიდან შესძლეს ამ ნივთიერების იდენტიფიცირება. აღმოჩნდა, რომ ესაა ცილოვანი მოლეკულა, რომელსაც SMIM1 ეწოდება. SMIM1-ცილის აღმოჩენამ შესწავლილი სისხლის ჯგუფების რაოდენობა 33-მდე გაზარდა.

ABO სისხლის ჯგუფების შეთავსებადობის თეორია წარმოიქმნა მეორე მსოფლიო ომის პერიოდში, დონორული სისხლის კატასტროფული უკმარისობის დროს. ამ თეორიის თანახმად სისხლის დონორებს და რეციპიენტებს უნდა ჰქონდეთ „შეთავსებადი“ სისხლის ჯგუფები. XX საუკუნის შუა პერიოდში ითვლებოდა, რომ 0(I)Rh-ჯგუფის სისხლი შეთავსებადი ნებისმიერ სხვა ჯგუფის სისხლთან. ადამიანები სისხლის 0(I)Rh- ჯგუფით ითვლებოდნენ უნივერსალურ დონორებად. დღეისათვის ასეთი ჰემოტრანსფუზიები დასაშვებია მხოლოდ უკიდურეს შემთხვევებში და მხოლოდ 500მლ ოდენობით. ქვემოთ მოყვანილი სურათი V. 26 და ცხრილი V. 5 გვიჩვენებს თუ რომელი ჯგუფის სისხლის მქონე ადამიანებს შეეძლოთ სისხლის გაცემა/მიღება. მაგალითად, A(II)Rh-ჯგუფის სისხლის მქონე ადამიანს შეუძლია სისხლის მიღება 0(I)Rh- ან A(II)Rh- სისხლის ჯგუფის მქონე ადამიანებისაგან და სისხლის გადასხმა AB(IV)Rh+, AB(IV)Rh-, A(II)Rh+ ან A(II)Rh-სისხლის ჯგუფების მქონე ადამიანებისათვის.



**სურათი V. 26. სისხლის გადასხმის სქემა  
ABO სისტემის სისხლის ჯგუფებისათვის**

I (0) ჯგუფის სისხლის პლაზმაში ერითროციტების A და B ანტიგენები არ არსებობს, ან მათი რაოდენობა ძალზედ მცირეა. ამიტომ თვლიდნენ, რომ I ჯგუფის სისხლი შესაძლებელია გადაესხას სხვა სისხლის ჯგუფების მქონე პაციენტებს ნებისმიერი რაოდენობით. თუმცა I ჯგუფის სისხლის პლაზმაში გვხვდება  $\alpha$  და  $\beta$ - აგლუტინინები, რის გამოც ეს პლაზმა შესაძლებელია გადაესხას რეციპიენტს მხოლოდ შეზღუდული რაოდენობით, რასაც მოსდევს დონორის აგლუტინინების განზავება რეციპიენტის პლაზმით, რის გამოც აგლუტინაცია არ მიმდინარეობს (*ოტენბერგის წესი*). IV(AB) სისხლის ჯგუფის მქონე ადამიანების პლაზმაში აგლუტინინები არ არის, ამიტომ IVსისხლის ჯგუფის პლაზმა შესაძლებელია გადაესხას ნებისმიერი სისხლის ჯგუფს.

დღესდღეობით ნათელია, რომ ანტიგენების სხვა სისტემებს სისხლის გადასხმისას შეუძლია გამოიწვიოს არასასურველი შედეგები. აქედან გამომდინარე, სისხლის გადასხმის სამსახურის ერთ-ერთი ძირითადი სტრატეგია უნდა იყოს ყოველი ადამიანის საკუთარი სისხლის ფორმირების ელემენტების წინასწარი კრიოკონსერვაციის სისტემის შექმნა.



სისხლის ჯგუფების შეთავსებადობის ცხრილი ABO სისტემაში

რეციპიენტი	დონორი							
	O(I) Rh-	O(I) Rh+	A(II) Rh-	A(II) Rh+	B(III) Rh-	B(III) Rh+	AB(IV) Rh-	AB(IV) Rh+
O(I) Rh-	✓							
O(I) Rh+	✓	✓						
A(II) Rh-	✓		✓					
A(II) Rh+	✓	✓	✓	✓				
B(III) Rh-	✓				✓			
B(III) Rh+	✓	✓			✓	✓		
AB(IV) Rh-	✓		✓		✓		✓	
AB(IV) Rh+	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

ნიშნით ✓ აღნიშნულია შეთავსებადი კომბინაციები.

კლინიკურ პრაქტიკაში სისხლის ჯგუფებს განსაზღვრავენ მონოკლონალური ანტისხეულების მეშვეობით, რის დროსაც საკვლევი სისხლის ჯგუფის ერითროციტებს ურევენ სტანდარტული მონოკლონალურ ანტისხეულების (ანტი-A და ანტი-B ცოლიკლონები) წვეთს თეთრ ფირფიტაზე ან სპეციალურ პლანშეტზე. არამკაფიო აგლუტინაციის რეაქციის შემთხვევაში და ასევე, თუ საკვლევი სისხლის ჯგუფი სავარაუდოდ არის AB(IV), კონტროლსათვის უმატებენ იზოტონური ხსნარის ერთ წვეთს. სარეაქციო ფირფიტაზე ერითროციტებისა და ცოლიკლონების რაოდენობრივი შეფარდებაა 1/10. აგლუტინაციის რეაქციის შედეგი ფასდება სამი წუთის შემდეგ:

- თუ აგლუტინაციის რეაქცია მჟღავნდება მხოლოდ ანტი-A ცოლიკლონებთან, საკვლევი სისხლი მიეკუთვნება A(II) ჯგუფს;
- თუ აგლუტინაციის რეაქცია მჟღავნდება მხოლოდ ანტი-B ცოლიკლონებთან, საკვლევი სისხლი მიეკუთვნება B(III) ჯგუფს;
- თუ აგლუტინაციის რეაქცია არ მჟღავნდება არც ანტი-A და არც ანტი-B ცოლიკლონებთან, საკვლევი სისხლი მიეკუთვნება O(I) ჯგუფს;
- თუ აგლუტინაციის რეაქცია მჟღავნდება როგორც ანტი-A, ასევე ანტი-B ცოლიკლონებთან, საკვლევი სისხლი მიეკუთვნება AB(IV) ჯგუფს.

რიგ შემთხვევებში გამოვლენილია ურთიერთკავშირი სისხლის ჯგუფებსა და ზოგიერთი დაავადების განვითარების რისკთან (დაავადებისადმი მიდრეკილებასთან). მაგალითად, ჰარ-

ვარდის უნივერსიტეტის მეცნიერთა ჯგუფის მიერ 2012 წელს გამოქვეყნებული მონაცემების თანახმად, ადამიანები სისხლის ჯგუფებით A(II), B(III) და AB(IV) ავლენენ უფრო მეტ მიდრეკილებას გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებებისადმი, ვიდრე ადამიანები, რომელთა სისხლის ჯგუფია O(I).

სხვა კვლევების თანახმად, ადამიანები B(III) სისხლის ჯგუფით ბევრად იშვიათად ინფიცირდებიან შავი ჭირით. ასევე, არსებობს მონაცემები ურთიერთდამოკიდებულების შესახებ სისხლის ჯგუფებსა და სხვა ინფექციურ დაავადებებს (ტუბერკულოზი, გრიპი და სხვ.) შორის. B(III) სისხლის ჯგუფის მქონე ინდივიდებში ბევრად ხშირია რისკი ნერვული სისტემის ისეთი მძიმე დაავადების განვითარებისადმი, როგორცაა პარკინსონის სინდრომი. რასაკვირველია, სისხლის ჯგუფი თავისთავად არ ნიშნავს, რომ ადამიანი აუცილებლად დაავადდება მისი სისხლის ჯგუფისათვის „დამახასიათებელი“ დაავადებით. ჯანმრთელობა განისაზღვრება მრავალი ფაქტორით და სისხლის ჯგუფი მხოლოდ ერთ-ერთი მარკერია. დღესდღეობით შექმნილია განსაზღვრულ დაავადებებსა და სისხლის ჯგუფებს შორის კორელაციის მონაცემთა ბაზები.

## V.7. სისხლის შედეგა

სისხლის შედეგა – ორგანიზმის უმნიშვნელოვანესი თვისებაა, რაც გულისხმობს პასუხისმგებლობას სისხლდენის შეჩერებაზე სისხლძარღვის დაზიანების შემთხვევაში. სისხლის შედეგების, ანუ *სისხლის კოაგულაციის* პროცესი წარმოადგენს უპირატესად პროფერმენტ-ფერმენტულ კასკადს, სადაც პროფერმენტები გადადის აქტიურ მდგომარეობაში და იძენს სისხლის შედეგების სხვა ფაქტორების გააქტივების შესაძლებლობას. ამ პროცესში მონაწილეობს მოლეკულები, რომელსაც *შედეგების ფაქტორებს* უწოდებენ. ისინი გვხვდება როგორც პლაზმაში, ასევე თრომბოციტებში.

ფაქტორების უმრავლესობა ცილებია, თუმცა ამ პროცესში ჩართულია  $Ca^{2+}$ - იონი და ზოგიერთი ორგანული ნაერთიც. ცილოვანი ფაქტორები გვხვდება როგორც სისხლის პლაზმაში, ასევე თრომბოციტებშიც. პლაზმურ არააქტიურ ფაქტორებს აღნიშნავენ რომაული ციფრებით (ცხრ.V.6). აქტიურ ფაქტორს ემატება სუფიქსი – „a“ მათგან განსხვავებით, თრომბოციტულ ფაქტორებს აღნიშნავენ არაბული ციფრებით (ცხრ.V.7). ცნობილია 13 პლაზმური და 22 თრომბოციტული ფაქტორი.

თანამედროვე შეხედულება სისხლის აგრეგატიული სისტემის მოქმედების რეგულაციის შესახებ მოიცავს სამ ძირითად მექანიზმს:

- *ჰემოსტაზს*, რომელიც უზრუნველყოფს სისხლდენის შეჩერებას სისხლის კოლტის – *თრომბის* წარმოქმნით;
- *ანტიკოაგულაციურ (ანტიშემადგებელი) მექანიზმს*, რომლითაც შენარჩუნებულია სისხლის თხევადი მდგომარეობა;
- *ფიბრინოლიზს*, რომლის დახმარებით ხდება თრომბის გახსნა და სისხლძარღვის სანათურის აღდგენა (რეკანალიზაცია).

ჩვეულებრივ, გაცილებით ეფექტურია ანტიშემადგებელი მექანიზმი, თუმცა, საჭიროების შემთხვევაში, ფიზიოლოგიური ბალანსი გადახრილია კოაგულაციის მხარეს.

ცნობილია ჰემოსტაზის ორი მექანიზმი:

- სისხლძარღვოვან-თრომბოციტული (პირველადი, მიკროცირკულაციური);
- კოაგულაციური (მეორადი).

სისხლის შედეგებაში მონაწილე პლაზმური ფაქტორები და მათი ფუნქცია

ფაქტორი	დასახელება	თვისებები და ფუნქცია	უკმარისობის სინდრომი
I	ფიბრინოგენი	ხსნადი ცილა, ფიბრინის წინამორბედი	აფიბრინოპემია, ფიბრინოგენის უკმარისობა
II	პროთრომბინი	$\alpha_1$ -გლობულინი, თრომბინის (პროტეაზას) პროფერმენტი	ჰიპოპროთრომბინემია
III	ქსოვილოვანი თრომბოპლასტინი-ქსოვილოვანი ფაქტორი	ფოსფოპროტეინი; აქტიურია გარეგანი შედეგების სისტემაში	
IV	კალციუმი ( $Ca^{2+}$ )	აუცილებელია უმეტესობა ფაქტორების აქტივაციისათვის	
V	პროაკცელერინი	ხსნადი b-გლობულინი, უკავშირდება თრომბოციტების მემბრანას; აქტივირდება IIa ფაქტორით და $Ca^{2+}$ ; წარმოადგენს პროთრომბინის აქტივატორს	პარაპემოფილია, ჰიპოპროაკცელერინემია
VII	პროკონვერტინი	$\alpha_1$ -გლობულინი, პროფერმენტი; ფაქტორი III და $Ca^{2+}$ -თან ერთად ააქტივებს ფაქტორ X-ს	ჰიპოპროკონვერტინემია
VIII	ანტიჰემოფილიური გლობულინი	b <sub>2</sub> -გლობულინი, წარმოქმნის კომპლექსს ვილბრანდის ფაქტორთან; აქტივირდება ფაქტორით IIa და $Ca^{2+}$ ; ფაქტორი VIIIa წარმოადგენს კოფაქტორს ფაქტორი X-ის გარდაქმნაში	ჰემოფილია A (კლასიკური ჰემოფილია); ვილბრანდის სინდრომი
IX	კრისტმასის ფაქტორი	$\alpha_1$ -გლობულინი, კონტაქტ-მგრძნობიარე პროფერმენტი (პროტეაზა); ფაქტორი IXa ფირფიტების 3 ფაქტორთან, VIIIa და $Ca^{2+}$ ერთად ააქტივებს შინაგანი სისტემის X ფაქტორს	ჰემოფილია B
X	სტიუარტ-პრაუერის ფაქტორი	$\alpha_1$ -გლობულინი, პროფერმენტი; პრო-თრომბინის აქტივაციის კომპონენტი	ფაქტორის უკმარისობა
XI	თრომბოპლასტინის პლაზმური წინამორბედი	$\gamma$ -გლობულინი, კონტაქტ-მგრძნობიარე პროფერმენტი (პროტეაზა); $Ca^{2+}$ ერთად ააქტივებს IX ფაქტორს	თრომბოპლასტინის უკმარისობა
XII	ჰაგემანის ფაქტორი	b-გლობულინი, კონტაქტ-მგრძნობიარე პროფერმენტი (იცვლის ფორმას ზედაპირთან კონტაქტისას); აქტივდება კალიკრეინით. ააქტივებს XI ფაქტორს	ფაქტორის უკმარისობა
XIII	ფიბრინ-მასტაბილიზირებელი ფაქტორი	b-გლობულინი, პროფერმენტი (ტრანსამიდაზა); ფაქტორი XIIIa იწვევს ფიბრინის ძაფების გადახლართვას	ფაქტორის უკმარისობა
	პრეკალიკრეინი ფლეტჩერის ფაქტორი	b-გლობულინი, პროფერმენტი (პრო-ტეაზა); აქტივირდება XIIa ფაქტორით; ააქტივებს XII და XI ფაქტორებს	კლინიკურად არ ვლინდება
	მალალოლუკულიური კინინოგენი (ფიტჯერალდის ფაქტორი, ანუ უილიამსის ფაქტორი, ანუ ფლოჟეკის ფაქტორი)	$\alpha_1$ - გლობულინი; ჩართულია XII და XI ფაქტორების კონტაქტურ აქტივაციაში	კლინიკურად არ ვლინდება

სისხლის შედეგებაში მონაწილე თრომბოციტული ფაქტორები

ფაქტორი	დასახელება	თვისებები და ფუნქცია
ფაქტორი 1		მონაწილეობს პროთრომბინაზას წარმოქმნაში და აჩქარებს თრომბინის წარმოქმნას პროთრომბინიდან; იმყოფება არააქტიურ მდგომარეობაში, აქტიურ ფორმაში გადასაყვანად აუცილებელია თრომბინის კვალი
ფაქტორი 2	თრომბინის აქცელარატორი; ფიბრინოპლასტიკური ფაქტორი	
ფაქტორი 3 მემბრანული ფოსფოლიპიდური ფაქტორი	თრომბოციტული თრომბოპლასტინი	ლიპოპროტეინი; ასრულებს მატრიცის როლს კოაგულაციის პლაზმური ფაქტორებისათვის აქტიური კომპლექსების წარმოსაქმნელად. თვისებებით მემბრანული კეფალინის იდენტურია. აუცილებელია ენდოგენური პროთრომბინაზას წარმოქმნისათვის. გამოყოფა ხდება თრომბოციტების აგრეგაციისას
ფაქტორი 4	ანტიჰეპარინული ფაქტორი	ანეიტრალებს პლაზმის ჰეპარინულ აქტივობას. თრომბოციტებიდან მის გამოთავისუფლებას ხელს უწყობს თრომბინი. თრომბოციტების რაოდენობის შემცირება ზრდის სისხლის მგრძნობელობას ჰეპარინისადმი
ფაქტორი 5		თვისებებით ფიბრინოგენის მსგავსია; თავისუფლდება თრომბოციტებიდან თრომბინის ზემოქმედებით; მონაწილეობს თრომბოციტების აგრეგაციაში და ამით ხელს უწყობს მკვრივი თრომბის შექმნას
ფაქტორი 6	ფაქტორი VIII-ს ანტიგენი – ვილბრანდის ფაქტორი	მონაწილეობს თრომბოციტების ადჰეზიაში
ფაქტორი 7	ანტითრომბოპლასტინური ფაქტორი	აფერხებს აქტიური პროთრომბინაზას წარმოქმნას და პროთრომბინის გარდაქმნას თრომბინად; ჰეპარინის არსებობით მისი ანტიკოაგულაციური მოქმედება ძლიერდება
ფაქტორი 8	რეტრაქტოზიმი	თრომბოციტების შეკუმშვადი ცილა – თრომბოსტენინი, კუნთის აქტიმიოზინის მსგავსი; შეკუმშვისას ხდება კოლტის რეტრაქცია, რა დროსაც თრომბოციტები და, შესაბამისად, ფიბრინის ბოჭკოები უახლოვდება ერთმანეთს, კოლტი უწყლოვდება და ხდება მკვრივი
ფაქტორი 9	სეროტონინი, სისხლძარღვის შეკუმშვადი ფაქტორი	თრომბოციტები მდიდრდება სეროტონინით კუჭ-ნაწლავის ტრაქტისა და ღვიძლის სისხლძარღვში გავლისას, რომლის გამოთავისუფლება ხდება აგრეგაციის დროს. სეროტონინისათვის დამახასიათებელია თვისებებია – სისხლძარღვის შემავიწროვებელი, ჰეპარინის ანტაგონისტი
ფაქტორი 10	კოთრომბოპლასტინი, თრომბოპლასტინის აქტივატორი	ხელს უწყობს პროთრომბინის გარდაქმნას თრომბინად $Ca^{2+}$ -ის იონებისა და ფაქტორი V-ის არსებობისას
ფაქტორი 11	ფიბრინმასტაბილიზირებელი ფაქტორი	მონაწილეობს ფიბრინის სტაბილიზაციაში – მისი ზემოქმედებით მიმდინარეობს ხსნადი ფიბრინის გადაყვანა უხსნადში
ფაქტორი 12	ადფ – თრომბოციტების აგრეგაციის ფაქტორი	თრომბოციტების ზედაპირზე გამოსვლისას, ხელს უწყობს როგორც მათ ურთიერთშენეხებას, ასევე დაზიანებულ ზედაპირთან შენეხებას

ჰემოსტაზის სისხლძარღვოვან-თრომბოციტული მექანიზმი უზრუნველყოფს სისხლდენის შეჩერებას წვრილ სისხლძარღვებში, სადაც სისხლის წნევა დაბალია და სისხლძარღვის სანათური მცირეა (100მკმ-მდე). ასეთ პირობებში სისხლდენის შეჩერება შესაძლებელია გამოიწვიოს შემდეგმა ფაქტორებმა:

- სისხლძარღვის კედლის შეკუმშვამ;
- თრომბოციტარული თრომბის წარმოქმნამ;
- ორივე პროცესის ერთდროულმა მოქმედებამ.

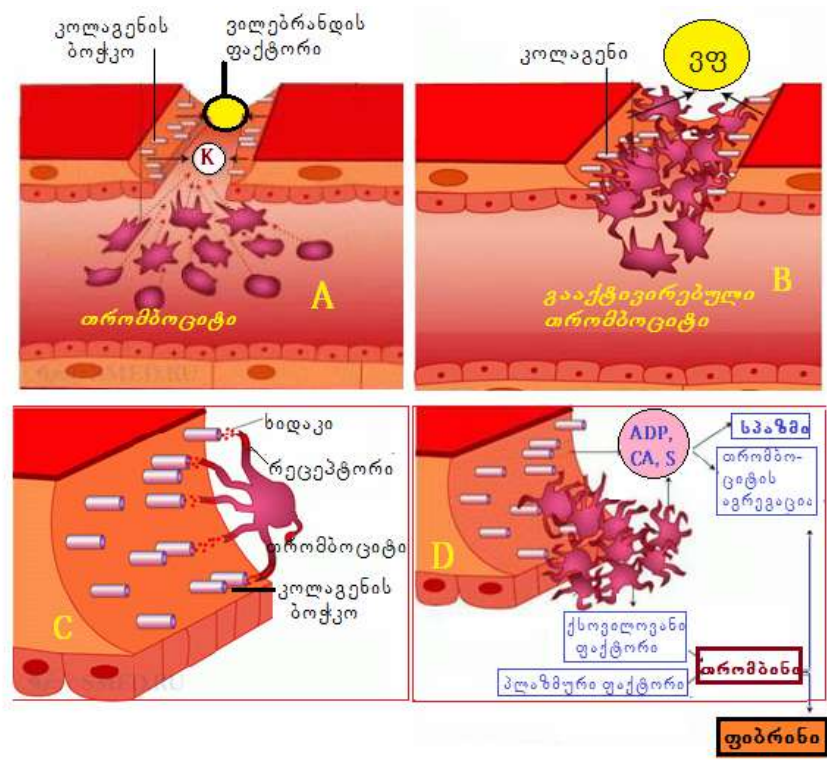
### V.7.1. სისხლძარღვოვან-თრომბოციტარული ჰემოსტაზი

ჯანმრთელ ორგანიზმში წვრილი სისხლძარღვებიდან სისხლდენა ჩერდება 1-3 წუთში. ამ ტიპის პირველადი ჰემოსტაზი მთლიანად განპირობებულია სისხლძარღვების შეკუმშვასა და მათ მექანიკურ დაცობაზე თრომბოციტების აგრეგატებით – „თეთრი თრომბით“.

როგორც ცნობილია, თრომბოციტები (სისხლის ფირფიტები) წარმოადგენენ უბირთვო, 1-4მკმ-მდე დიამეტრის უჯრედებს, რომლებიც წარმოიქმნება ძვლის წითელ ტვინში არსებული მეგაკარიოციტების ციტოპლაზმიდან. ერთი მეგაკარიოციტიდან შესაძლებელია წარმოიქმნას დაახლოებით 1000-მდე თრომბოციტი, რომლებიც ცირკულირებენ სისხლში 5-11 დღე და შემდეგ იშლებიან ელენთაში. სისხლში თრომბოციტები არააქტიურ მდგომარეობაშია. მათი აქტივაცია იწყება უჯრედის ზედაპირისა და შედედების ზოგიერთი ფაქტორის ურთიერთმოქმედებით. გააქტივებული თრომბოციტები გამოყოფენ ცილოვან ნაერთებს, სხვადასხვა ფერმენტებს, იონებს და ბიოლოგიურად აქტიურ ფაქტორებს, რომელიც აუცილებელია ჰემოსტაზისათვის.

ნორმალური ენდოთელიუმი მოქმედებს, როგორც მძლავრი ანტიკოაგულანტური ზედაპირი, რომელიც არ ააქტივებს სისხლის შედედებაში მონაწილე ცილებს. თუმცა სტიმულაციის ან ტრავმის შედეგად ენდოთელიუმი ტრანსფორმირდება პროკოაგულანტურ ზედაპირად, რასაც მოსდევს თრომბოციტების ადჰეზია (ურთიერთშეწყობა) კოლაგენის ბოჭკოებთან. პროცესი განპირობებულია ოლიგომერული გლიკოპროტეინით, რომელსაც შეიცავს სუბენდოთელიუმი და თრომბოციტები – ვილენბრანდის ფაქტორით (სურ. V. 26 A). ეს ფაქტორი გვხვდება ასევე პლაზმაშიც, სადაც მასთან დაკავშირებულია შედედების VIII ფაქტორი (ანტიჰემოფილიური გლობულინი). ვილენბრანდის ფაქტორი წარმოქმნის ხიდაკებს სუბენდოთელიურ სტრუქტურებსა და თრომბოციტების მემბრანაში არსებულ სპეციფიკურ რეცეპტორებს (გლიკოპროტეინი Ib) (სურ.V.26 B,C) შორის.

პაციენტებს, რომელთათვისაც დამახასიათებელია გლიკოპროტეინი Ib-ს მემკვიდრული დეფიციტი, დარღვეული აქვთ თრომბოციტების ადჰეზიის შესაძლებლობა (ბერნარ-სულიეს დაავადება). ანალოგიური თვისებებით ხასიათდება ის ცვლილებებიც, რაც გამონვეული ვილენბრანდის ფაქტორის დეფიციტის შემთხვევაში (ვილენბრანდის დაავადება).



**სურათი V. 26. სისხლძარღვოვან-თრომბოციტარული ჰემოსტაზის ეტაპები**

- A – თრომბოციტების აქტივაცია კოლაგენისა (K) და ვილენბრანდის ფაქტორით (ვვ);
- B – თრომბოციტების ადჰეზია და ზიანებული სისხლძარღვის სუბენდოთელიუმზე;
- C – სიდაკების წარმოქმნა კოლაგენის ბოჭკოებსა და თრომბოციტების Ib-რეცეპტორს შორის;
- D – დაზიანებული ქსოვილიდან ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების ADP-ის, კატექოლამინების (CA) და სეროტონინის (S) გამოთავისუფლება.

პროცესის საწყის ეტაპზე მიმდინარეობს თრომბოციტების აქტივაცია. კერძოდ, იცვლება მათი ფორმა (სურ. V. 26 A) – ისინი გარდაიქმნებიან მრგვალ უჯრედებად ეკლისებური გამონაზარდებით, რომელთა დახმარებით უკავშირდებიან სხვა თრომბოციტებს – იწყება მათი აგრეგაცია. ენდოთელიური კოლაგენი და ლოკალურად წარმოქმნილი თრომბინი აიძულებს შენეებულ თრომბოციტებს მოახდინონ გრანულების შიგთავსში არსებული ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების სეკრეტირება (სურ. 26. D). მაგალითად, ვილენბრანდის ფაქტორის, რომელიც აძლიერებს ადჰეზიას და, ასევე, სისხლძარღვების შემავიწროვებელი ნაერთები, კერძოდ სეროტონინი, კატექოლამინები და თრომბოციტარული ზრდის ფაქტორი (თზფ), რომელთა მოქმედებით სისხლძარღვის სანათური ვიწროვდება, იკეტება კოლაგენის ბოჭკოებთან შენეებულ თრომბოციტებით შექმნილი „თეთრი თრომბით“ და სისხლდენა მცირდება (სურ.V.27).

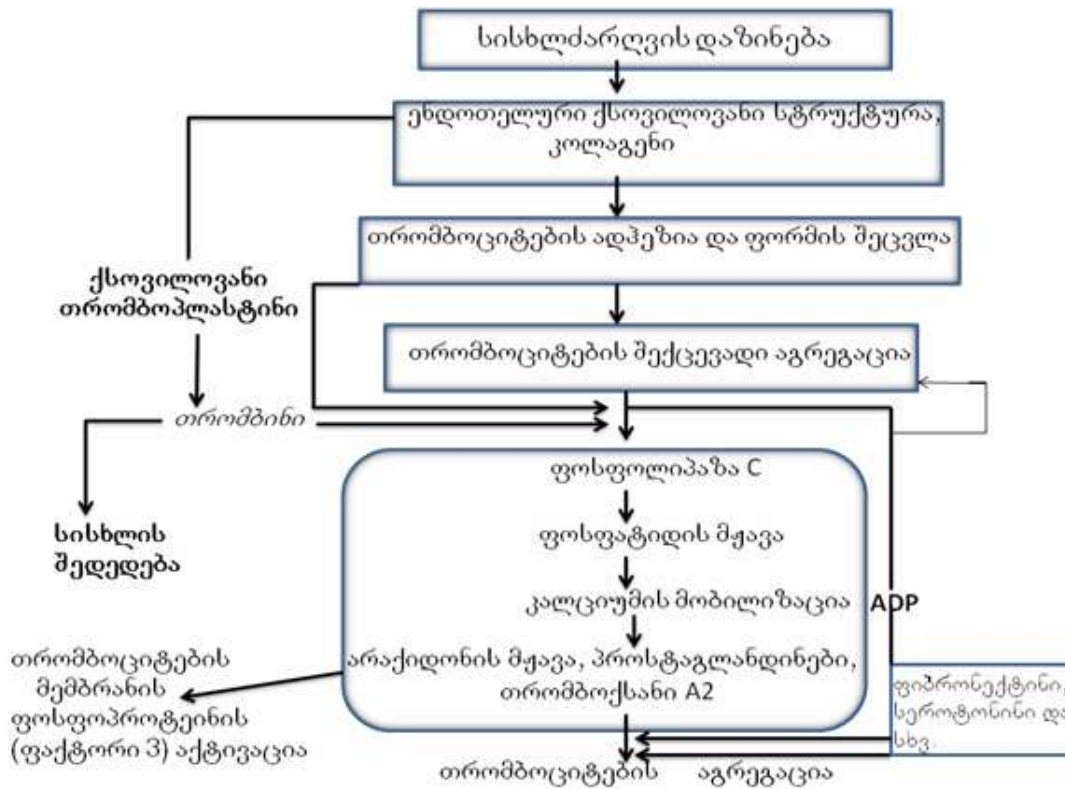


**სურათი V. 27. „თეთრი თრომბით“ ჩაკეტილი და ზიანებული სისხლძარღვი**

კოლაგენი და თრომბინი ასტიმულირებენ თრომბოციტული მემბრანის ფოსფოლიპაზებს და ათავისუფლებენ ფოსფოლიპიდური შრიდან არაქიდონის მჟავას. ეს უკანასკნელი ფერმენტ ციკლოოქსიგენაზას მოქმედებით გარდაიქმნება PGH<sub>2</sub>- და PGG<sub>2</sub>-პროსტაგლანდინებად, საიდანაც საბოლოოდ წარმოიქმნება თრომბოქსანი TXA<sub>2</sub> და თრომბოქსანი TXB<sub>2</sub> (სურ.V.28).

პროსტაგლანდინები, TXA<sub>2</sub> და თრომბოციტების გრანულიდან გამოყოფილი ADP თრომბოციტების გამააქტიურებელ ფაქტორთან (თგზ) ერთად, ინიცირებენ ცირკულირებადი თრომბოციტების შეუქცევად აგრეგაციას და დაზიანებული მონაკვეთის დაცობას „თეთრი თრომბით“. თავის მხრივ, თრომბოქსანი TXA<sub>2</sub> აძლიერებს სისხლძარღვების შევიწროებას.

თრომბოციტების შეუქცევადი აგრეგაციისათვის აუცილებელია ცილა ფიბრინოგენის არსებობა. იგი არა მარტო ფიბრინის წინამორბედს წარმოადგენს, რომლის დახმარებით წარმოიქმნება ბადე, არამედ შედის სპეციფიკურ რეაქციაში თრომბოციტების რეცეპტორებთან – IIb და IIIa გლიკოპროტეინთან, რომლებიც უზრუნველყოფენ მათ ურთიერთქმედებას ენდოთელიუმთან არსებულ ფიბრონექტინთან, რაც, თავის მხრივ, განაპირობებს ადჰეზიის პროცესს. ავადმყოფებს, რომელთათვისაც დამახასიათებელია IIb და IIIa გლიკოპროტეინების სიმცირე, აღენიშნებათ გაძლიერებული სისხლდენა, თუმცა სისხლში თრომბოციტების რაოდენობა ნორმაშია (გლანცმან-ნეგელის თრომბოსტენია).



სურათი V. 28. ფოსფოლიპაზა A<sub>2</sub>-ისა და თრომბოქსანი TXA<sub>2</sub>-ის მონაწილეობა თრომბოციტების ადჰეზიასა და აგრეგაციაში

თრომბოციტარული საცობის წარმოქმნის შედეგად, მის ზედაპირზე იწყება აგრეგირებული თრომბოციტების დეზაგრეგაცია სხვადასხვა დეზაგრეგანტებით. ესენია პროსტაციკლინი PGI<sub>2</sub>, აზოტის ოქსიდი (NO) ადენოზინდიფოსფატაზები (ADP-აზა) და სხვ.

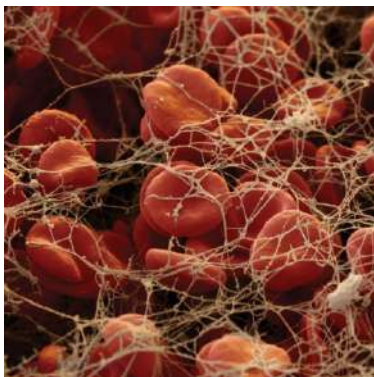
ასეთი ტიპის თრომბოციტარული საცობი არასაკმარისია იმისათვის, რომ დიდხანს შეაჩეროს სისხლდენა და აღადგინოს დაზიანებული სისხლძარღვი, მაგრამ საკმარისია იმისათვის, რათა დაიწყოს ჰემოსტაზი და საბოლოოდ შეწყდეს სისხლდენის პროცესი.

თრომბოციტების რაოდენობის შემცირების (თრომბოციტოპენია) ან მათი სტრუქტურის რღვევისას (თრომბოციტოპათია) შესაძლებელია ე.წ. *ჰემორაგიული სინდრომის* განვითარება. თრომბოციტოზი (თრომბოციტების რაოდენობრივი მატება) ქმნის პირობებს ჰიპერკოაგულაციისა და თრომბოზების განვითარებისათვის.

თრომბოციტების აგრეგაცია გარე დაზიანებების არქონის შემთხვევაშიც კი, სისხლძარღვის გარსის ენდოთელიუმის დამაზიანებელი ფაქტორია. თრომბოზების თავიდან ასაცილებლად ინიშნება პრეპარატები, რომლებიც თრგუნავენ თრომბოციტების აგრეგაციას – ანტიაგრეგანტები. მაგალითად, *აცეტილსალიცილის მჟავა (ასპირინი)* სელექტიურად და შეუქცევადად ახდენს ფერმენტ *ციკლოოქსი-გენაზას* აცეტილირებას, რომელიც აკატალიზირებს პროსტაგლანდინების ბიოსინთეზის I ეტაპს. მსგავსი ეფექტები ახასიათებს სხვა ანალოგიურ პრეპარატებსაც.

### V.7.2. კოაგულაციური ჰემოსტაზი

მას შემდეგ, რაც წარმოიქმნება თრომბოციტარული კოლტი, სისხლძარღვების შეკუმშვის ხარისხი მცირდება, რასაც შეიძლება მოჰყვეს კოლტის გამორეცხვა და სისხლდენის განახლება. თუმცა, ამ დროისათვის პროცესში ერთვება ფიბრინის კოაგულაცია, რაც უზრუნველყოფს დაზიანებული სისხლძარღვის მჭიდრო დაცობას ე.წ. *წითელი თრომბით*, რომლის შემადგენლობაშია არა მარტო თრომბოციტები, არამედ სისხლის სხვა უჯრედებიც, მაგალითად ერითროციტები (სურ. V. 29).

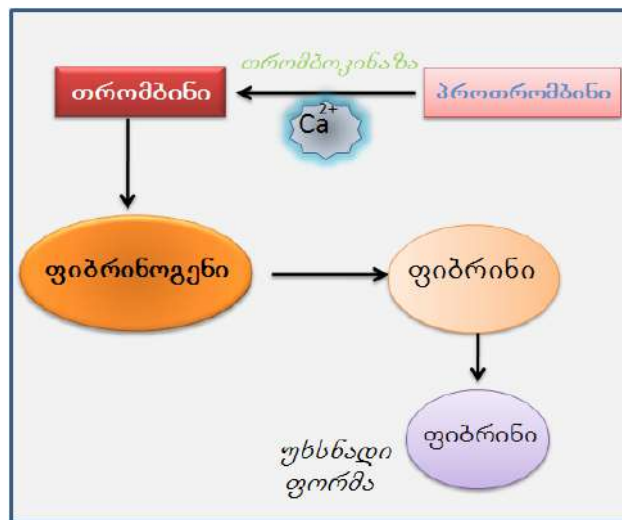


სურათი V. 29. სისხლის წითელი თრომბი

მუდმივი ჰემოსტატიკური საცობი ფორმირდება სისხლის შედედების აქტივაციის პროცესში ფერმენტ *თრომბინის* წარმოქმნით. თრომბინი ასრულებს მნიშვნელოვან როლს საცობის არა მარტო წარმოქმნის, არამედ ზრდისა და ლოკალიზაციის პროცესში. ის იწვევს თრომბოციტების შეუქცევად აგრეგაციას და ფიბრინის ჩანყობას სისხლძარღვის ტრავმის ადგილას წარმოქმნილ თრომბოციტულ აგრეგატებში. თრომბინი (ფაქტორი II) წარმოადგენს სისხლის შედედების სისტემის უმნიშვნელოვანეს კომპონენტს. იგი მიეკუთვნება ჰიდროლაზების ჯგუფის ფერმენტებს (*სერინული პროტეაზა*) და აკატალიზირებს იმ პეპტიდური კავშირების ჰიდროლიზს, რომლებიც წარმოიქმნება არგინინისა და ლიზინის ნაშთებისაგან. თრომბინი წარმოიქმნება მისი წინამორბედი ცილისგან – *პროთრომბინისგან* ფერმენტ *თრომბოკინაზას* მოქმედებით (სურ.V.30). ფიბრინო-თრომბოციტული ბადე წარმოადგენს სტრუქტურულ ბარიერს, რომლის დახმარებით შემდგომში აღკვეთილია სისხლძარღვიდან სისხლის გამოსვლა და მისი წარმოქმნით იწყება ქსოვილის რეპარაციის პროცესი.



სისხლის შედედების სისტემა ერთმანეთთან დაკავშირებული რეაქციების ჯაჭვია, რომელიც მიმდინარეობს პროტეოლიტური ფერმენტების დახმარებით. ამ პროცესის ყველა სტადიაზე პროფერმენტი (ფერმენტის არააქტიური ფორმა – წინამორბედი) გარდაიქმნება შესაბამის სერინულ პროტეაზად. სერინული პროტეაზები ახდენენ პეპტიდური ბმის ჰიდროლიზს იმ აქტიურ ცენტრში, რომლის საფუძველს წარმოადგენს ამინომჟავა სერინი. ცამეტი ცილა (შედედების ფაქტორები) შეადგენენ შედედების სისტემას (ცხრ. V.6). ამ პროცესში მონაწილე შვიდი მათგანი აქტივირდება სერინულ პროტეაზამდე (ფაქტორი XII, XI, IX, X, VII, II და პრეკალიკრენი), სამი წარმოადგენს რეაქციის კოფაქტორს (ფაქტორი V, VIII და მალამოლეკულური კინინოგენი), ერთი – რეცეპტორს (ქსოვილოვანი ფაქტორი – ფაქტორი III) და კიდევ ერთი – ტრანსგლუტამინაზას (ფაქტორი XIII) დაბოლოს, ფიბრინოგენი (ფაქტორი I), რომელიც სისხლის შედედების პროცესის საბოლოო პროდუქტის – ფიბრინის სუბსტრატია.

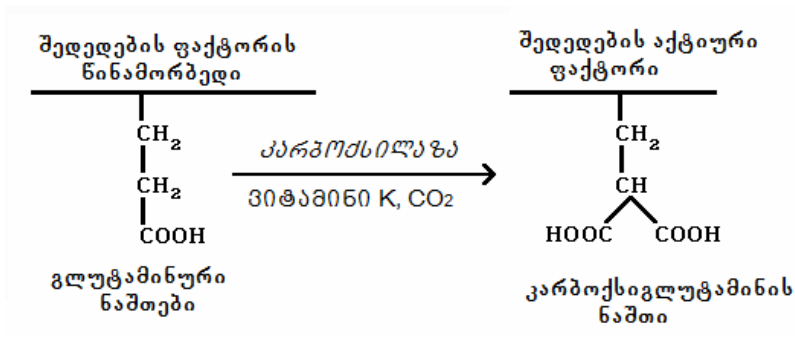


სურათი V. 30. თრომბინის წარმოქმნა პროთრომბინიდან და მისი გავლენა ფიბრინოგენზე

შედედების II, VII, IX, X ფაქტორების და შედედების ორი ინჰიბიტორის (პროტეინი C და S) გააქტიურებისათვის აუცილებელია გლუტამინის მჟავას ტერმინალური ნაშთების კარბოქსილირება. ეს პროცესი მოითხოვს ვიტამინ K-ს არსებობას. ამ ვიტამინის დეფიციტისას, ღვიძლში გვხვდება მხოლოდ ამ ფაქტორების არააქტიური წინამორბედები. ვიტამინი K-ს როლი მდგომარეობს არააქტიური წინამორბედების N-ბოლოზე არსებული გლუტამინის მჟავას ნაშთების გადაყვანით  $\gamma$ -კარბოქსიგლუტამინის მჟავას ნაშთებში, რაც მათი გააქტივების წინაპირობას წარმოადგენს. ცილის მოლეკულაში ამ ნაშთების გაჩენა იძლევა  $Ca^{2+}$ -ის დაკავშირებისა და მემბრანულ ფოსფოლიპიდებთან ურთიერთქმედების შესაძლებლობას, რაც ფაქტორების გააქტიურებისათვის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია. ვიტამინის გარდა, პროცესი საჭიროებს  $Ca^{2+}$ -ის იონის არსებობასაც (სურ.V.31).

სისხლის შედედების თანამედროვე თეორიის საფუძველები ჩამოყალიბდა XIX საუკუნის ბოლოს. 1964 წ. მეცნიერთა ჯგუფის მიერ (Davie, Ratnoff, Macfarlane) მოწოდებული იქნა სისხლის შედედების კლასიკური მოდელი, რომელიც ემყარება კოაგულაციურ რეაქციათა კასკადს („ჩანჩქერს“). პროცესის ინიციაციის მექანიზმი ორია – გარეგანი და შინაგანი გზა.

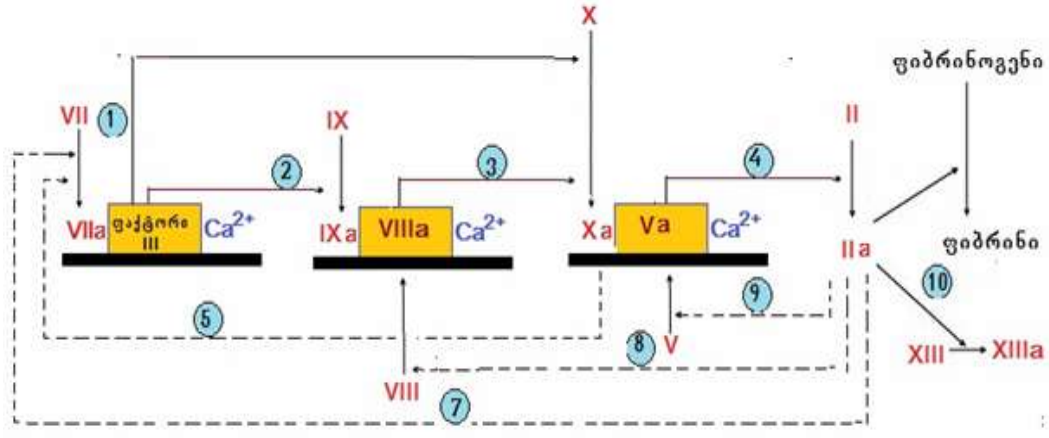
კლასიკური მოდელის მიხედვით, სისხლის შედედების ფაქტორების უმრავლესობა სისხლში ცირკულირებს არააქტიური ფორმით. კოაგულაციის სტიმულატორის (ტრიგერი) გაჩენა იწვევს რეაქციათა კასკადს, რომელიც მთავრდება უხსნადი ფიბრინის ბოჭკოების წარმოქმნით. ტრიგერი შესაძლებელია იყოს ენდოგენური (სისხლძარღვის შიგნით) ან ეგზოგენური (ქსოვილებიდან მოწოდებული).



**სურათი V. 31. პლაზმის ფაქტორზე  
კარბოქსიგლუტამინური ნაშთის წარმოქმნა**

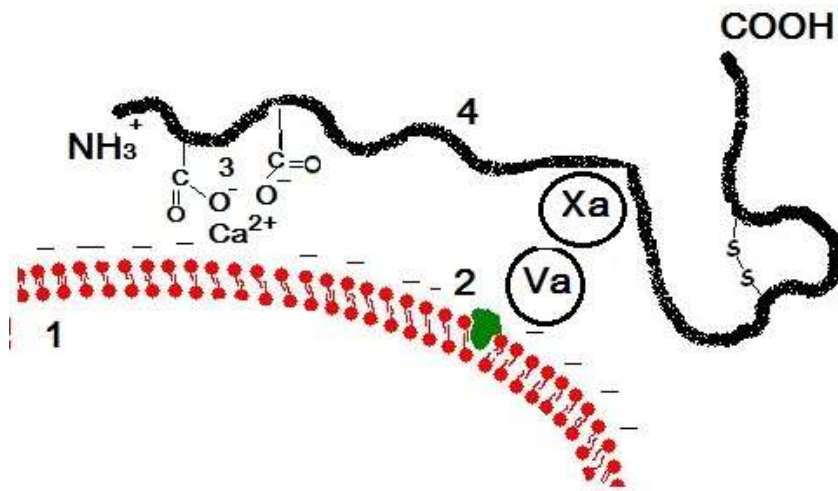
აქტივაციის შინაგანი გზა განისაზღვრება როგორც კოაგულაცია, რომელიც ინიცირდება მხოლოდ სისხლძარღვებში არსებული კომპონენტებით. როცა სისხლის შედედება იწყება დაზიანებული სისხლძარღვის უჯრედებიდან ან შემაერთებული ქსოვილიდან გამოყოფილი ფოსფოლიპოპროტეინებით, ლაპარაკია სისხლის შედედების გარეგან გზაზე. აქტივაციის წყაროს მიუხედავად, ჰემოსტაზის სისტემის ამოქმედების შედეგია ფაქტორი Xa-ს წარმოქმნა, რომელიც უზრუნველყოფს პროთრომბინის გარდაქმნას თრომბინად და, შესაბამისად, ფიბრინის წარმოქმნას ფიბრინოგენიდან. ამრიგად, როგორც ვხედავთ როგორც შინაგანი, ასევე გარეგანი გზები იკვეთება ერთ საერთო – სისხლის შედედების ზოგად გზაზე.

in vivo სისხლის შედედების აქტივაციის ძირითად გზად ითვლება გარეგანი გზა (სურ. V. 32). ამ გზის კომპონენტებია ქსოვილოვანი თრომბოპლასტინი (ფაქტორი III, ქსოვილოვანი პროთრომბინაზა), მისი ინჰიბიტორი და პლაზმური ფაქტორი VII (პროკონვერტინი). ფაქტორი III წარმოადგენს შიდამემბრანულ გლიკოპროტეინს (47კდალ.). იგი არ არის სისხლში მანამ, სანამ არ წარმოიქმნება პროტეაზები ან არ მოხდება უჯრედების დაზიანება. ფაქტორი III (პროთრომბინაზა) წარმოადგენს რთულ კომპლექსს, რომელიც შედგება Xa და Va ფაქტორებისაგან და მისი ფორმირება ხდება თრომბოციტების მემბრანის ფოსფოლიპიდურ შრეზე Ca<sup>2+</sup>-ის არსებობისას (სურ. V.33).



**სურათი V. 32. სისხლის შედედების გარეგანი გზა  
და ფიბრინოგენის გარდაქმნა ფიბრინად**

1, 2 – მემბრანული კომპლექსის ფაქტორი VIIa ააქტივებს ფაქტორებს IX და X და წარმოიქმნება აქტიური ფაქტორები IXa და Xa; 3 – IXa-VIIIa-Ca<sup>2+</sup> კომპლექსი ფაქტორ X-ს (წარმოიქმნება აქტიური ფაქტორი Xa); 4,5 – Xa-Va-Ca<sup>2+</sup> კომპლექსის (პროთრომბინაზა) გარდაქმნის პროთრომბინს (ფაქტორი II) თრომბინად (ფაქტორი IIa) ააქტივებს VII ფაქტორს დადებითი უკუკავშირით; 6-10 – თრომბინი (ფაქტორი IIa) გარდაქმნის ფიბრინოგენს ფიბრინად, ააქტივებს ფაქტორებს V, VII, VIII და XIII

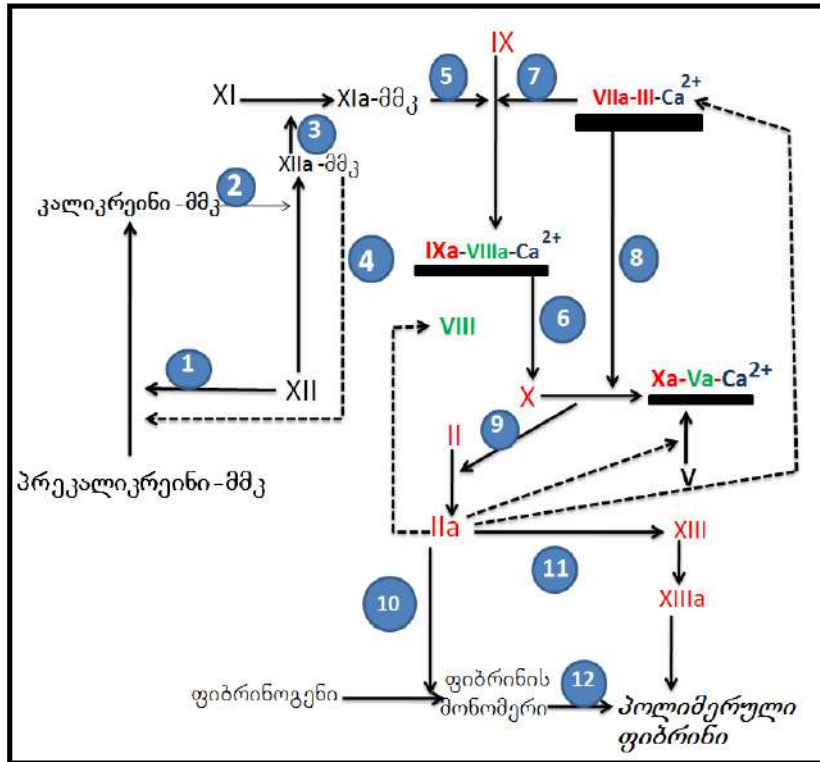


**სურათი V. 33. მემბრანული კომპლექსი – პროთრომბინაზა**  
 1 – თრომბოციტის მემბრანა; 2 – რეცეპტორთან დაკავშირებული ფაქტორი V;  
 3 – კარბოქსიგლუტამატის კარბოქსილის ჯგუფები; 4 – პროთრომბინი

ქსოვილოვანი ფაქტორი ფუნქციონირებს როგორც კოფაქტორი/რეცეპტორი, რომელიც ააქტივებს ფაქტორს VII. ამ ფაქტორის აქტივაციას მოსდევს მისი აქტიური ცენტრის გახსნა. ფაქტორი VII-ის აქტივაცია შესაძლებელია სხვა სერიული პროტეაზების მოქმედებითაც (თრომბინი, ფაქტორი XIIa, Xa და IXa). კომპლექსი ქსოვილოვანი ფაქტორი/ფაქტორი VIIa/Ca<sup>2+</sup> მოქმედებს ორ სუბსტრაზე: ფაქტორ X-ზე (საერთო გზის გაშვება) და ფაქტორ IX-ზე (შინაგანი გზის გაშვება).

**სისხლის შედედების აქტივაციის შინაგანი გზა.** შინაგანი გზის კომპონენტებად ითვლება ფაქტორები XII, XI, IX, VIII, კოფაქტორები – მალაღმოლეკულური კინინოგენი და პრეკალიკრეინი და ასევე მათი ინჰიბიტორები. შინაგანი გზა ირთვება ენდოთელიუმის დაზიანებისას, როცა სისხლძარღვების კედელზე (მაგალითად, კოლაგენის) უარყოფითი მუხტები ჩნდება (სურ. V. 34). მოქმედებს რა ასეთ ზედაპირთან, აქტივდება ფაქტორი XII და წარმოიქმნება ფაქტორი XIIa. ეს უკანასკნელი ააქტივებს ფაქტორ XI-ს და გარდაქმნის პრეკალიკრეინს კალიკრეინად, რომელიც, თავის მხრივ, ააქტივებს ფაქტორ XII-ს. ფაქტორ XII-ისა და პრეკალიკრეინის ურთიერთაქტივაცია გამოირჩევა მაღალი სისწრაფით, რაც უზრუნველყოფს აქტივაციის სისტემის მრავალჯერად გაძლიერებას. ფაქტორი XII და პრეკალიკრეინი უკავშირდებიან გამააქტიურებელ ზედაპირს მალაღმოლეკულური კინინოგენის საშუალებით, რომლის გარეშე ამ პროფერმენტების აქტივაცია არ ხდება. დაკავშირებული მალაღმოლეკულური კინინოგენი შესაძლებელია დაიშალოს კალიკრეინით ან ზედაპირთან დაკავშირებული XIIa-ით და მოახდინოს პრეკალიკრეინი/ფაქტორი XII სისტემის აქტივაცია.

ფაქტორი XIa ააქტივებს ფაქტორ IX-ს. ფაქტორი IX-ს აქტივაცია ასევე შესაძლებელია კომპლექსით ფაქტორი VIIa/ფაქტორი III (გარეგანი გზის კასკადის გადაკვეთა). გააქტივებული ფაქტორი IXa თრომბოციტების ზედაპირზე დამაგრებისა და ფაქტორი X-ის გარდაქმნისათვის ფაქტორ Xa-ად, საჭიროებს კალციუმის იონებისა და კოფაქტორის (ფაქტორი VIII) არსებობას (შინაგანი გზიდან საერთო გზაზე გადასვლა). ფაქტორი VIII-ს აქტივაცია ხდება თრომბინით და ასევე ფაქტორებით IXa და Xa. იგი ცირკულირებს სისხლში ვილენბრანდის ფაქტორთან ერთად. ვილენბრანდის ფაქტორთან დაკავშირება ასტაბილიზებს ფაქტორ VIII-ს და ხელს უწყობს მის ტრანსპორტირებას.

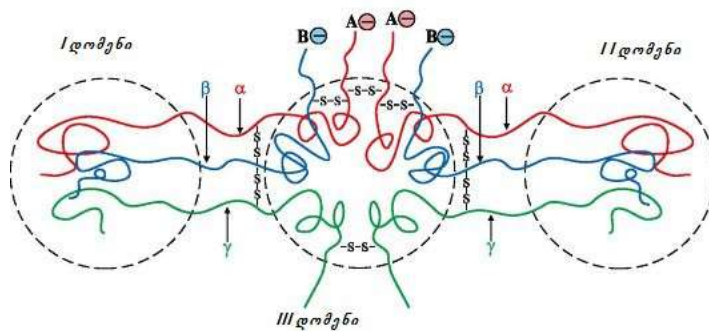


**სურათი V.34. სისხლის შედედების გარეგანი და შინაგანი გზების გადაკვეთა და საერთო გზის გაშვება**

მმკ – მაღალმოლეკულური კინინოგენი; 1 – ენდოთელიუმთან კონტაქტით ფაქტორი XII გარდაქმნის პრეკალიკრეინს კალიკრეინად; 2 – კალიკრეინი – მმკ-კომპლექსის კალიკრეინი ნაწილობრივი პროტეოლიზით ააქტივებს ფაქტორს XII; 3 – XIIa-მმკ – კომპლექსში შემავალი ფაქტორი XIIa ააქტივებს ფაქტორს XI; 4 – გააქტივებული ფაქტორი გარდაქმნის პრეკალიკრეინს კალიკრეინად დადებითი უკუკავშირის მექანიზმით; 5 – XIa-მმკ-კომპლექსში შემავალი ფაქტორი XIa ააქტივებს ფაქტორს IX; 6 – IXa-VIIIa-Ca<sup>2+</sup> - მემბრანული კომპლექსის ფაქტორი IXa ააქტივებს ფაქტორს X; 7, 8 – VIIa-ქსოვილოგანი ფაქტორი -Ca<sup>2+</sup>-მემბრანული კომპლექსის ფაქტორი VII ააქტივებს ფაქტორებს IX და X; 9 – პროტრომბინაზული კომპლექსის ფაქტორი Xa ააქტივებს ფაქტორს II (პროთრომბინს); 10, 11 – ფაქტორი IIa (თრომბინი) გარდაქმნის ფიბრინოგენს ფიბრინად და ააქტივებს ფაქტორს XIII (ტრანსგლუტამინაზა); 12 – ფაქტორი XIIIa აკატალიზირებს ამიდური ბმების წარმოქმნას ფიბრინში

**სისხლის შედედების საერთო გზა (თრომბინისა და ფიბრინის წარმოქმნა).** სისხლის შედედების გარეგანი და შინაგანი გზები ერთმანეთს კვეთენ ფაქტორ X-ის აქტივაციის პროცესში და ფაქტორი Xa-ს წარმოქმნით იწყება საერთო გზა, რომლის შემდგომი სტადიაა ფაქტორ V-ს აქტივირება. ფოსფოლიპიდურ მატრიცაზე (თრომბოციტარული ფაქტორი 3) კომპლექსი Xa- Va-Ca<sup>2+</sup> წარმოადგენს პროტრომბინაზას, რომელიც, თავის მხრივ, პროტრომბინის გამააქტივებლად ითვლება (სურ. V.34).

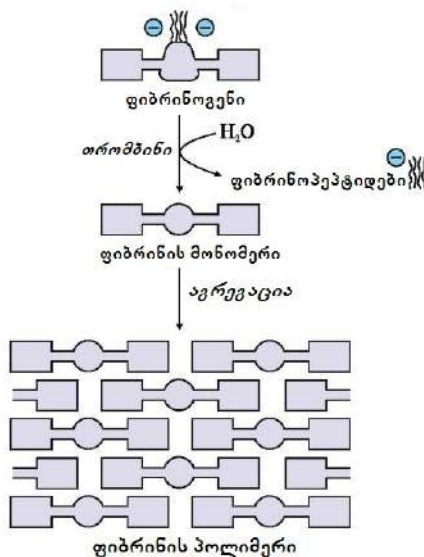
თრომბინი (ფაქტორი IIa) წარმოადგენს პეპტიდაზას, რომლის მოქმედებით ხდება ფიბრინოგენის ჰიდროლიზი და ფიბრინის წარმოქმნა. ფიბრინოგენი (ფაქტორი I) სამი წყვილი არაიდენტური პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან შემდგარი რთული გლიკოპროტეინია, რომელიც ქმნის 3 ტიპის ჯაჭვს: 2Aα, 2Bβ და 2γ. ჯაჭვები ერთმანეთთან დისულფიდური ხიდაკებითაა დაკავშირებული (სურ. V.35). 2A და 2B ჯაჭვები უარყოფითადაა დამუხტული, რაც ეწინააღმდეგება ფიბრინოგენის აგრეგაციას.



სურათი V. 35. ფიბრინოგენის მოლეკულა

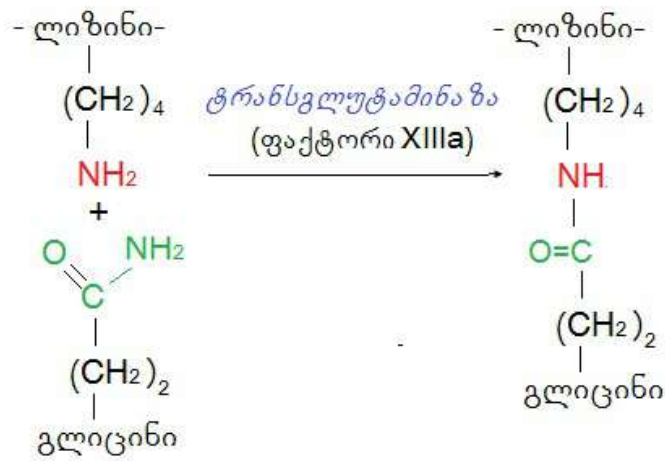
თრომბინი ახდენს ფიბრინოგენის მოლეკულაში არგინინი-გლიცინური კავშირების ჩამოღებას, რასაც მოსდევს ორი პეპტიდის (ფიბრინოპეპტიდი A და ფიბრინო-პეპტიდი B) და ფიბრინის მონომერის მიღება. ფიბრინის მონომერებიდან წარმოიქმნება პოლიმერები, რომლებიც ერთმანეთთან დაკავშირებულია წყალბადური ბმებით (ხსნადი ფიბრინ-მონომერული კომპლექსები) (სურ.V.36).

ამავე დროს, თრომბინი ააქტივებს ფაქტორ XIII-ს (ტრანსგლუტამინაზა), რომელიც  $Ca^{2+}$ -ის არსებობის პირობებში აკავშირებს პოლიმერების გვერდით ჯაჭვებში არსებულ ლიზინისა და გლიცინის ნაშთებს ამიდური კავშირებით, რისი დახმარებით წარმოიქმნება უხსნადი ფიბრინული ძაფების ბადე (ფიბრინი II), რომელიც საკმაოდ მჭიდროა და შეუძლია ტრავმის ადგილას შეაჩეროს თრომბოციტული მასა (სურ.V.37).



სურათი V. 36. უხსნადი ფიბრინის პოლიმერის წარმოქმნა

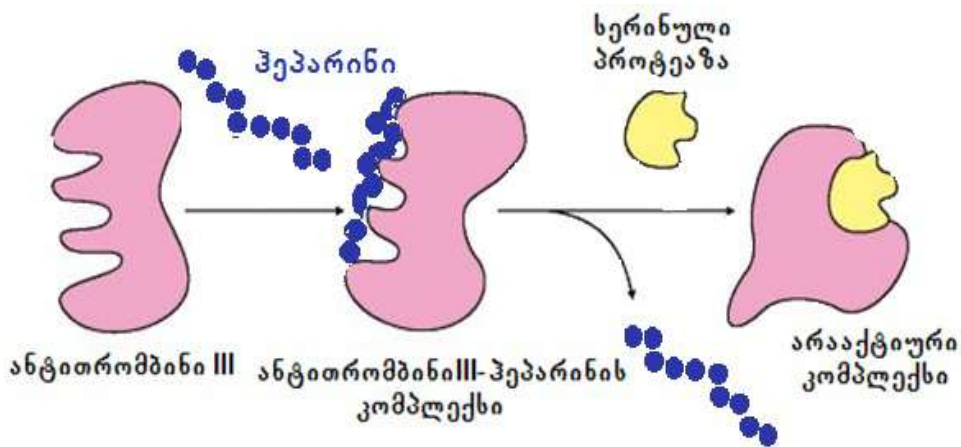
ამ სტადიაზე ფიბრინის ბოჭკოებით შექმნილი სამგანზომილებიანი ბადე, რომელიც აჩერებს დიდი რაოდენობით სისხლის უჯრედებსა და ფირფიტებს, მაინც შედარებით ფაშარია. საბოლოო ფორმას ის იღებს რეტრაქციის შედეგად: რამდენიმე საათის შემდგომ ფიბრინის ბოჭკოები იკუმშება და მისგან ხდება სითხის (შრატის) გამოდევნა. კოლტის ადგილას რჩება მჭიდრო წითელი თრომბი, რომელიც შედგება ფიბრინის ბოჭკოებისა და სისხლის უჯრედებისაგან. ამ პროცესში ჩართულია თრომბოციტების შემადგენლობაში არსებული თრომბოსტენინი – ცილა, რომელიც ატფ-ის ენერჯის ხარჯზე იკუმშება. რეტრაქციის დახმარებით კოლტი ხდება უფრო მკვრივი და უზრუნველყოფს ჭრილობის კიდეების მიზიდვას, რაც აიოლებს მის ჩაკეტვას შემაერთებელი ქსოვილის უჯრედებით.



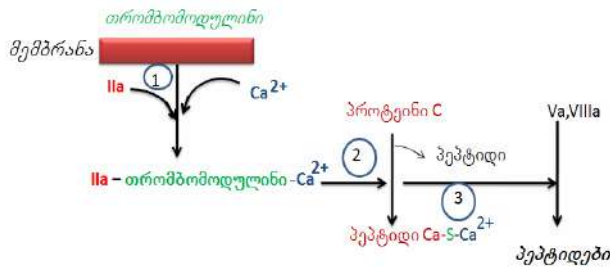
სურათი 37. ფიბრინის მონომერებში ამიდური კავშირების შექმნა

**სერინული პროტეაზების ინჰიბიტორები.** სისხლის შედედების სისტემა მკაცრად კონტროლდება პროტეოლიზურ რეაქციების ინჰიბიტორებით, რომლებიც უზრუნველყოფენ სისხლის დაცვას თრომბის წარმოქმნისაგან. სისხლის შედედების ფაქტორების ძირითად ინჰიბიტორებს მიეკუთვნება ანტითრომბინი III (ჰეპარინული ფაქტორი I), ჰეპარინული კოფაქტორი, პროტეინ C, პროტეინი S, ქსოვილოვანი ფაქტორის ინჰიბიტორი, პროტეაზა ნექსინი-1, C1-ინჰიბიტორი,  $\alpha_1$ -ანტიტრიფსინი და  $\alpha_2$ -მაკროგლობულინი. მათი უმრავლესობა, ქსოვილოვანი ფაქტორის ინჰიბიტორისა და  $\alpha_2$ -მაკროგლობულინის გარდა, მიეკუთვნება *სერპინების* (სერინული პროტეაზების ინჰიბიტორი) ჯგუფს.

**ანტითრომბინი III** – სისხლის პლაზმის ცილა, რომელიც ინაქტივირებს სერინულ პროტეაზებს, კერძოდ თრომბინს, ფაქტორებს IXa, Xa, XIIa, ასევე პლაზმინსა და კალიკრეინს. ანტითრომბინი III წარმოქმნის კომპლექსს ფერმენტებთან, რის შედეგადაც ისინი კარგავენ აქტივობას. მისი აქტივატორია ჰეპარინი. სისხლს ჰეპარინი მიეწოდება პოხიერი უჯრედებიდან. ურთიერთქმედებს რა ინჰიბიტორთან და ცვლის მის კონფორმაციას, ჰეპარინი ზრდის ამ უკანასკნელის თვისობას პროტეაზებისადმი (სურ. V.38). ამავე დროს, ჰეპარინი ასრულებს ფიბრინოლიზის აქტივატორის როლს და ხელს უწყობს სისხლის კოაგულაციის გახსნას.



სურათი V. 38 . ანტითრომბინი III-ით სერინული პროტეაზების ინჰიბირება



**სურათი V.39. ანტიკოაგულაციური სისტემა**

- 1 – თრომბინი (IIa) წარმოქმნის მემბრანულ კომპლექსს თრომბომოდულინთან;
- 2 – მემბრანულ კომპლექსის (IIa-თრომბომოდულინი -  $Ca^{2+}$ ) შემადგენლობაში არსებული თრომბინი ააქტივებს პროტეინ C-ს; 3 –  $Ca-S-Ca^{2+}$  მემბრანულ კომპლექსში არსებული აქტივირებული პროტეინ C (Ca) წყვეტს ფაქტორ Va და VIIIa-ში არსებულ პეპტიდურ ბმებს და გარდაქმნის მათ არააქტიურ პეპტიდებად.

პროტეაზების ინჰიბიტორია ასევე ქსოვილოვანი ფაქტორის ინჰიბიტორი – ე.წ. ანტიკონვერტინი, რომელიც სინთეზდება ენდოთელიუმში და ლოკალიზდება პლაზმური მემბრანის ზედაპირზე. ის წარმოქმნის კომპლექსს ფაქტორთან Xa, რომელიც უკავშირდება მემბრანის ფოსფოლიპიდებსა და ქსოვილოვან ფაქტორს. ანტიკონვერტინთან დაკავშირებით არ ხდება VIIa-ქსოვილოვანი ფაქტორი -  $Ca^{2+}$ -ის კომპლექსის წარმოქმნა და შესაბამისად, X და IX ფაქტორების აქტივაცია. ანალოგიური ეფექტი ხასიათდება ასევე  $\alpha_2$ -მაკროგლობულინი და  $\alpha_1$ -ანტიტრიფსინი. ეს უკანასკნელი აინჰიბირებს თრომბინს, ფაქტორს XIa, კალიკრეინსა და უროკინაზას.

პროტეინი C – ვიტამინი K-დამოკიდებული ცილაა, რომელიც სინთეზდება ჰეპატოციტების მიერ. ის ცირკულირებს სისხლში არააქტიური ფორმით და აქტივირდება მცირე რაოდენობის თრომბინით. რეაქციას აჩქარებს თრომბომოდულინი – ენდოთელიური უჯრედების ზედაპირული ცილა. თრომბომოდულინთან კომპლექსში თრომბინი იძენს ანტიკოაგულანტურ თვისებებს და ააქტივებს პროტეინ C-ს. ეს უკანასკნელი კოფაქტორის – პროტეინი S-ის არსებობისას შლის და ინაქტივირებს ფაქტორებს Va და VIIIa (სურ.V. 39). პროტეინი C და პროტეინი S წარმოადგენს სისხლის შედედების მნიშვნელოვან მოდულატორებს და მათი თანდაყოლილი დეფექტი დაკავშირებულია მძიმე ფორმის თრომბოზული ტიპის დარღვევებთან

**V.8. ფიბრინოლიზი**

სისხლის კოლტის გახსნის პროცესს ფიბრინოლიზი ეწოდება. ფიბრინოლიზი ჰემოსტაზის სისტემის განუყოფელი ნაწილია და ყოველთვის თან ახლავს სისხლის შედედებას. ეს პროცესი ორგანიზმის მნიშვნელოვანი თავდაცვითი რეაქციაა, რომლის დახმარებით აღკვეთილია სისხლძარღვის გადაკეცვა ფიბრინის კოლტით.

ფიბრინოლიზის ძირითადი პრინციპია ფიბრინის დაშლა სისხლის პლაზმაში არსებული პლაზმინით, რომელიც, თავის მხრივ, წარმოიქმნება არააქტიური წინამორბედისაგან – პლაზმინოგენისგან. ეს უკანასკნელი აქტივირდება სისხლის შედედების დაწყების მომენტში. ცნობილია ფიბრინოლიზის ორი ძირითადი კომპონენტი: პლაზმის ფიბრინოლიზური აქტივობა და უჯრედული ფიბრინოლიზი.

პლაზმის ფიბრინოლიზური სისტემა შედგება პლაზმინოგენისგან (პროფერმენტი), პლაზმინისგან (ფერმენტი), პლაზმინოგენის აქტივატორებისა და შესაბამისი ინჰიბიტორებისაგან. ფიბრინოლიზური სისტემის აქტივაციის შედეგად ადგილი აქვს პლაზმინის წარმოქმნას პლაზმინოგენისგან. პლაზმინის აქტივაცია უზრუნველყოფილია მექანიზმით, რომელიც სის-





ჰემორაგიული დაავადებები და მათთან დაკავშირებული დარღვევები

დაავადება	ფაქტორი, რომლის უკმარისობა იწვევს დაავადებას	კლინიკური მაჩვენებლები			
		სისხლდენის ხანგრძლივობა	შედეგების დრო	აქტივირებული ნაწილობრივი თრომბოპლასტინური დრო	პროთრომბინული დრო
აფიბრინოგენემია	I	ვარირებს	შედეგება არ ხდება	შედეგება არ ხდება	შედეგება არ ხდება
ჰიპოპროტრომბინემია	II	ნორმალური	ნორმალური – გახანგრძლივებული	ვარირებს	ხანგრძლივი
პარაჰემოფილია	V	ნორმალური	გახანგრძლივებული	გახანგრძლივებული	გახანგრძლივებული
ფაქტორი VII-ის უკმარისობა	VII	ნორმალური	ნორმალური	ნორმალური	გახანგრძლივებული
ჰემოფილია A	VIII	ნორმალური	ნორმალური – გახანგრძლივებული	ხანგრძლივი	ნორმალური
ვილბრანდის დაავადება	VIII	ხანგრძლივი	ვარირებს	ვარირებს	ნორმალური
კრისტმასის დაავადება, ჰემოფილია B	IX	ნორმალური	ნორმალური – გახანგრძლივებული	გახანგრძლივებული	ნორმალური
სტიუარტის ფაქტორის უკმარისობა	X	ნორმალური	ნორმალური – გახანგრძლივებული	გახანგრძლივებული	გახანგრძლივებული
ფაქტორი XI-ის უკმარისობა	XI	ვარირებს	ნორმალური – გახანგრძლივებული	გახანგრძლივებული	ნორმალური
ჰაგემანის სიმპტომი	XII	ნორმალური	გახანგრძლივებული	გახანგრძლივებული	ნორმალური
ფიბრინის მასტაბილიზებული ფაქტორის უკმარისობა	XIII	ნორმალური	ნორმალური	ნორმალური	ნორმალური
ფლექჩერის სიმპტომი	პრეკალიკრეინი	ნორმალური	გახანგრძლივებული	გახანგრძლივებული	ნორმალური
ფიცჯერალდის სიმპტომი	მალალმოლ. კინინოგენი	ნორმალური	გახანგრძლივებული	გახანგრძლივებული	ნორმალური

# VI. კუნთოვანი ქსოვილის ბიოქიმია

ხერხემლიან ცხოველებში განასხვავებენ 3 ტიპის კუნთოვან ქსოვილს – ჩონჩხის განივ-ზოლიან კუნთოვან ქსოვილს, გლუვკუნთოვან ქსოვილს და გულის კუნთოვან ქსოვილს. ჩონჩხისა და გულის კუნთი განივზოლიანია, თუმცა გულის კუნთისათვის დამახასიათებელია როგორც სტრუქტურული, ასევე მოლეკულური თავისებურებები, რის გამოც იგი დამოუკიდებელ ერთეულადაა მიჩნეული.

კუნთოვანი ქსოვილის ძირითადი ფუნქციაა – მოძრაობის უზრუნველყოფა შეკუმშვისა და შემდგომი მოდუნების საშუალებით, რაც ხორციელდება ქიმიური ენერგიის მექანიკურ ენერგიად გარდაქმნის მეშვეობით.

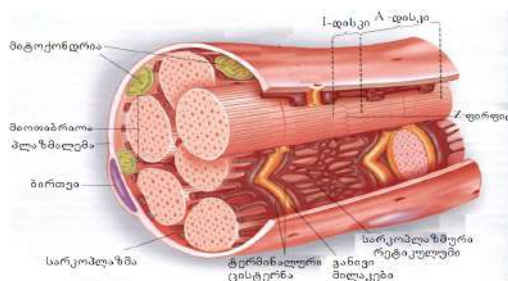
## VI.1. განივზოლიანი კუნთი

### VI.1.1. განივზოლიანი კუნთის მორფოლოგიური ორგანიზაცია

განივზოლიან კუნთებს, ჩონჩხის კუნთების გარდა, მიეკუთვნება ენისა და საყლაპავი მილის ზედა ნაწილის კუნთები. განივზოლიანი კუნთი შედგება მრავალრიცხოვანი წაგრძელებული კუნთოვანი უჯრედებისაგან, ანუ *ბოჭკოებისაგან*. კუნთოვანი ბოჭკო განიხილება, როგორც გიგანტური ზომის მრავალბირთვიანი უჯრედი, რომელიც დაფარულია ელასტიკური გარსით – *სარკოლემით*.

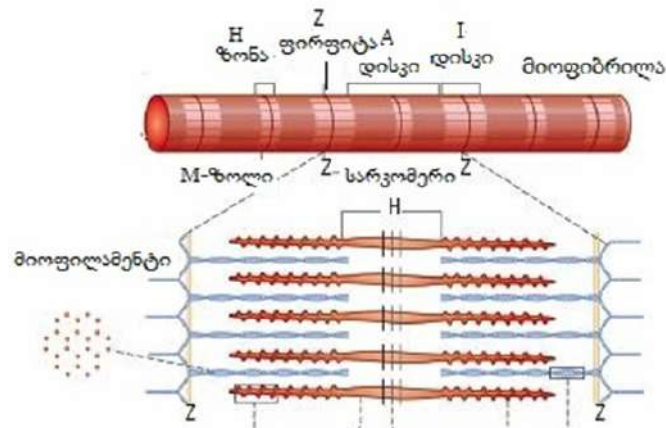
ბოჭკოს დიამეტრი, ჩვეულებრივ, შეადგენს 10-100მკმ, ხოლო სიგრძე შეესაბამება კუნთის სიგრძეს. თითოეული ბოჭკოს ნახევრად თხევად *სარკოპლაზმაში* კონენის სახით განლაგებულია შეკუმშვადი აპარატი – მრავალრიცხოვანი დაფისებური წარმონაქმნი – *მიოფიბრილები* (მათი სისქე დაახლოებით 1მკმ-ია), რომლებსაც აქვს განივზოლიანი დახაზულობა. მიოფიბრილა დაფისებური სტრუქტურაა და შედგება *სარკომერებისაგან*. ცალკეული სარკომერის სიგრძე დაახლოებით 2მკმ-ია. სარკომერები ერთმანეთისაგან გამოყოფილია *Z-ფირფიტით*.

კუნთის ბოჭკოს სარკოპლაზმაში დიდი რაოდენობითაა რიბოსომები, სარკოპლაზმური რეტიკულუმის მილაკები და ცისტერნები, სხვადასხვა ვაკუოლები. უჯრედის სტრუქტურული კომპონენტებიდან კუნთის სარკოპლაზმა განსაკუთრებით მდიდარია მიტოქონდრიებით. კუნთის ბოჭკოს სარკოპლაზმაში დიდი რაოდენობით ვხვდებით გლიკოგენს, ATP-ს, გლიკოლიზის ფერმენტებს და სხვადასხვა ელექტროლიტებს (სურ. VI.1).



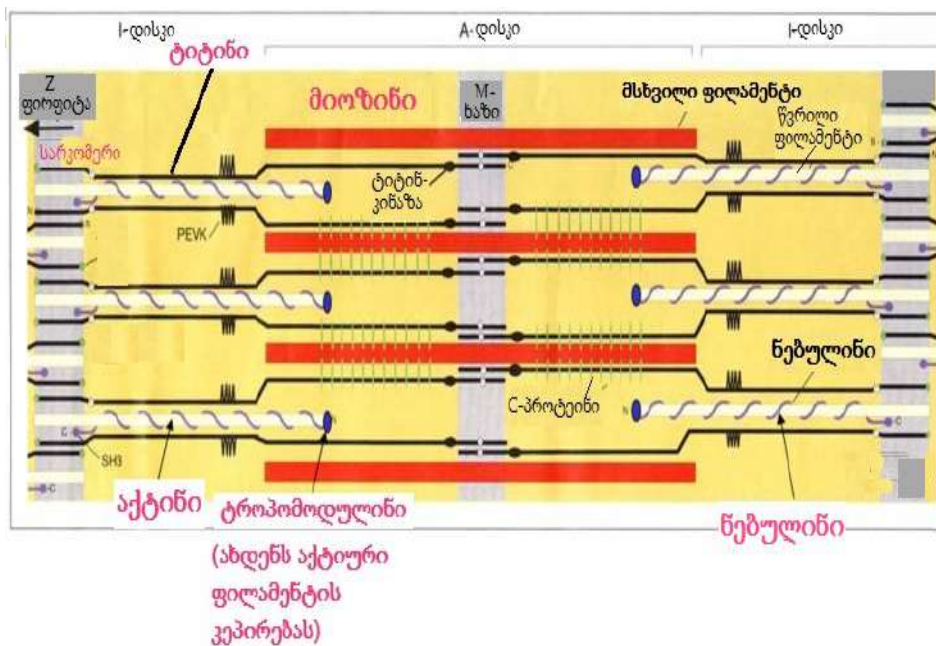
სურათი VI.1 განივზოლიანი კუნთოვანი ბოჭკო

მიოფიბრილის შეკუმშვადი ერთეულია სარკომერი (სურ. VI.2), რომელიც შედგება ორი ტიპის დაფისებური წარმონაქმნისაგან ე.წ. *ფილამენტებისაგან*: *წვრილი ფილამენტებისაგან*, რომელიც ცილა *აქტინით* არის წარმოდგენილი და *მსხვილი ფილამენტებისაგან*, რომლის შემადგენელია ცილა *მიოზინი*. აქტინური ფილამენტების ბოლოები დამაგრებულია *Z-ფირფიტაზე*. ფირფიტის შემადგენლობაშია *α-აქტინინი* – ცილა, რომელსაც უკავშირდება წვრილი, აქტინური ფილამენტები.



სურათი VI.2. სარკომერის აგებულება

მიოზინური ფილამენტები არ უკავშირდება Z-დისკს, თუმცა ფიქრობენ, რომ ის ერთი ბოლოთი ურთიერთქმედებს ცილა ტიტინთან (კონექტინი). ტიტინი განივბოლიანი კუნთის ცილაა და ლოკალიზებულია მიოზინსა და Z-დისკს შორის (სურ. VI.3). ტიტინი, რომელიც შედგება 34350 ამინომჟავისაგან, ერთ-ერთი ყველაზე დიდი ზომის ცილაა და მისი მოლეკულური მასა 3 მილიონამდე დალტონს აღწევს. ტიტინის მოლეკულისათვის დამახასიათებელია დამაგრების უბნები კუნთის სხვადასხვა ცილებთან. მუტაცია ტიტინის გენში იწვევს ისეთ პათოლოგიებს, როგორიცაა მემკვიდრული ჰიპერტროფული კარდიომიოპათია და პროგრესირებადი მიოშის კუნთოვანი დისტროფია.



სურათი VI.3. ტიტინისა და ნებულინის ლოკალიზაცია სარკომერში

აქტინურ ფილამენტებთან დაკავშირებულია სხვა დამხმარე ცილებიც, მაგალითად, ნებულინი (გიგანტური ცილოვანი მოლაკულა, რომელიც კუნთებში ასოცირებულია წვრილ ფილამენტურ ძაფებთან). ნებულინიც გიგანტური ზომის ცილაა მოლეკულური მასით 500-800კდალ. თავის მხრივ, მიოფიბრილა იქმნება სიგრძივი მიმართულებით პერიოდულად განმეორებადი, ერთგვაროვანი სტრუქტურებით. სწორედ ეს სტრუქტურები აძლევს ჩონჩხის

კუნთის ბოჭკოს განივზოლიანობას, რასაც განაპირობებს ამ სტრუქტურაში ლოკალიზებული ცილოვანი მოლეკულების ოპტიკური არაერთგვაროვნება.

მიკროსკოპში დათვალიერებისას მიოფიბრილებში აღინიშნება განმეორებადი ბნელი და ნათელი ზოლები – *A დისკი* და *I დისკი*. მოსვენებულ მდგომარეობაში A დისკის სიგრძე 1,6 მკმ-ია, I დისკის – 1,0 მკმ. A დისკის ცენტრალური ნაწილი მიკროსკოპში ნაკლებად მკვერივი ჩანს და ამ უბანს *H-ზონა* ეწოდება. ეს ზონა შუაში გაყოფილია *M-ხაზით*. I-დისკის შუაში მოქცეულია *Z-ფირფიტა*. ორ Z-ფირფიტას შორის განთავსებული ნაწილი წარმოადგენს სწორედ *სარკომერს* (სურ.V.2 და V.3).

როგორც ზემოთ აღინიშნა, მიოფიბრილა ორი ტიპის სიგრძეზეა დაფას, ე.წ. ფილამენტს შეიცავს. I ტიპის ფილამენტი, რომელიც ცილა *მიოზინისაგან* შედგება, მოთავსებულია უწყვეტად დისკის ერთი ბოლოდან მეორემდე. II ტიპის ფილამენტებია წვრილი ფილამენტები, რომლებიც გრძელდება I-დისკის მთელ სიგრძეზე, შედის A-დისკში და ბოლოვდება H-ზონაზე. ეს ფილამენტი შეიცავს 3 ტიპის ცილას – *აქტინს*, *ტროპომიოზინს* და *ტროპონინს*. მსხვილი და წვრილი ფილამენტები ერთმანეთთან მსხვილი ფილამენტებიდან გამოზრდილი განივი ხიდაკებით – *მიოზინური თავებით* ურთიერთქმედებს.

კუნთის შეკუმშვისას ფილამენტების სიგრძე არ იცვლება, მოკლდება მხოლოდ H-ზონა და I-დისკი, ვინაიდან ხდება მსხვილი და წვრილი ძაფების ერთმანეთს შორის შეცურება. ძაფების შეცურებისათვის აუცილებელ ქიმიურ ენერგიას ატფ-ის ჰიდროლიზი იძლევა.

## VI.1.2. ჩონჩხის კუნთის ქიმიური შემადგენლობა

ჩონჩხის კუნთში ყველაზე დიდი რაოდენობით გვხვდება წყალი (75%). კუნთის მშრალი ნაშთი, რომელიც საერთო რაოდენობის 20%-ია, ძირითადად, წარმოდგენილია ცილებით. ცილების გარდა, კუნთში, ასევე, ვხვდებით დიდი რაოდენობით გლიკოგენსა და სხვა ნახშირწყლებს, ლიპიდებს, ორგანული და არაორგანული მყავების მარილებს და სხვ.

**არაცილოვანი აზოტშემცველი ნაერთები.** ჩონჩხის კუნთები შეიცავს მთელ რიგ მნიშვნელოვან აზოტშემცველ ნაერთებს: ადენინის ნუკლეოტიდებს (ATP, ADP, AMP), არაადენინურ ნუკლეოტიდებს (GTP, UTP, CTP), კრეატინფოსფატს, კრეატინს, ცილა კერატინს, დიპეპტიდ ანსერინს, თავისუფალ ამინომჟავებს და სხვ. ადენინის ნუკლეოტიდების შემცველობა განსხვავებულია, მათგან ყველაზე დიდი რაოდენობით გვხვდება ATP. კრეატინსა და კრეატინფოსფატზე მოდის კუნთის არაცილოვანი აზოტის 60%. კრეატინფოსფატი და კრეატინი მონაწილეობას იღებს ენერგეტიკულ პროცესებში, რომლებიც დაკავშირებულია კუნთის შეკუმშვასთან. აზოტოვან ნაერთებს მიეკუთვნება ასევე დიპეპტიდები კარნოზინი და ანსერინი. ეს ნაერთები უშუალოდ არ იღებს მონაწილეობას შეკუმშვის პროცესში, თუმცა ზრდის კუნთოვანი ბოჭკოს იონური საქაჩების ეფექტურობას. თავისუფალი ამინომჟავებიდან ჩონჩხის კუნთებში განსაკუთრებით მაღალია გლუტამინის მჟავისა (1,2გ/კგ) და გლუტამინის (0,8-1,0გ/კგ) შემცველობა.

კუნთის ქსოვილის უჯრედული მემბრანების შემადგენლობაში გვხვდება სხვადასხვა ფოსფოგლიცერიდები: ფოსფატიდილქოლინი, ფოსფატიდილეთანოლამინი, ფოსფატიდილსერინი და სხვ. გარდა სტრუქტურული ფუნქციისა, ფოსფოგლიცერიდები მონაწილეობს მთელ რიგ მეტაბოლურ პროცესებში, მაგალითად, ქსოვილოვან სუნთქვაში, როგორც ამ პროცესის სუბსტრატები.

სხვა აზოტოვანი ნაერთებიდან კუნთის ქსოვილში წარმოდგენილია შარდოვანა, შარდის მჟავა, ადენინი, გუანინი, ქსანთინი და ჰიპოქსანთინი, რომელთა რაოდენობა საკმაოდ მცირეა და, როგორც წესი, წარმოადგენენ აზოტოვანი ნაერთების ცვლის შუალედ ან საბოლოო პროდუქტებს.

**არააზოტოვანი ნაერთები.** არააზოტოვანი ნაერთებიდან კუნთის შემადგენლო-ბაში ძირითადად გვხვდება გლიკოგენი, რომლის შემცველობა მერყეობს 0.3-დან 2.0%-მდე. კუნთებში თავისუფალი გლუკოზის რაოდენობა ძალზე მცირეა. მეტაბო-ლიზმის პროცესში გლუკოზიდან და ასევე თავისუფალი ამინომჟავებიდან წარმოიქმნება რძის მჟავა და პიროყურძენ-მჟავა. სხვადასხვა რაოდენობით გვხვდება ასევე ქოლესტერინიც.

არაორგანული მარილების შემცველობა კუნთში განსხვავებულია. კათიონებიდან ყველაზე დიდი რაოდენობითაა კალიუმი და ნატრიუმი. მნიშვნელოვნად მცირეა კუნთებში მაგნიუმის, კალციუმისა და რკინის შემცველობა. ასევე გვხვდება სხვადასხვა მიკროელემენტები: კობალტი, ალუმინი, ნიკელი, ბორი, თუთია და სხვ.

### VI.1.2.1. კუნთის ცილები

კუნთოვანი ქსოვილის ცილები იყოფა სამ ძირითად ჯგუფად. ესენია: *სარკოპლაზმური (35%), მიოფიბრილარული (45%)* და *სტრომის (20%)* ცილები.

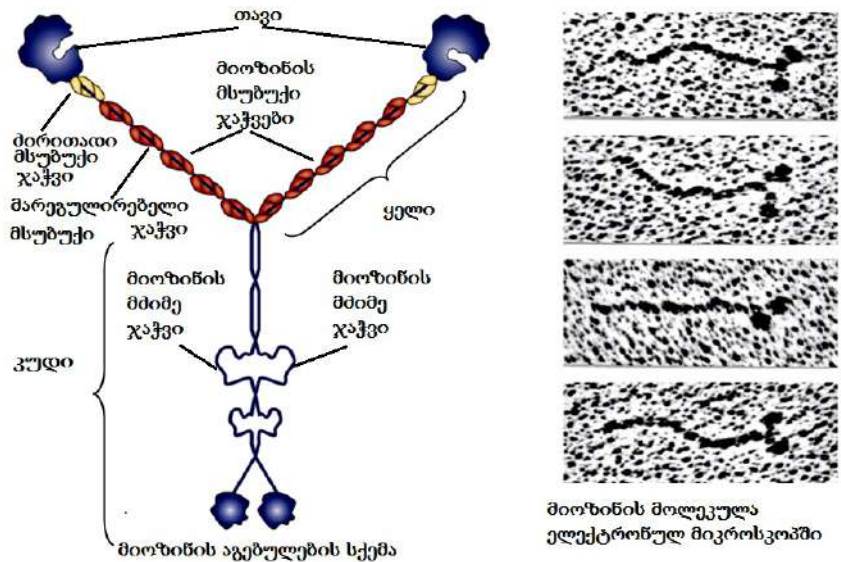
სარკოპლაზმის ცილები პროტეინებია, რომლებიც კარგად იხსნება დაბალი იონური ძალის მქონე მარილხსნარებში. ამ ჯგუფის ცილებია *გლობულინი X* და *მიოგენი*. გლობულინი X-ში იგულისხმება გლობულინის თვისების მქონე ცილების ფრაქცია. ტერმინი „მიოგენი“ ასევე გულისხმობს სხვადასხვა პროტეინების ერთობლიობას, რომლებსაც აქვს ფერმენტული აქტივობა. მაგალითად, გლიკოლიზის ფერმენტები. სარკოპლაზმურ ცილებს მიეკუთვნება მიოგლობინი და სხვადასხვა ცილაფერმენტები, რომლებიც მონაწილეობს ქსოვილოვან სუნთქვაში, ჟანგვით ფოსფორილირებაში, აზოტოვანი და ლიპიდური ბუნების მქონე ნაერთების მეტაბოლიზმსა და სხვა პროცესებში.

განივზოლიანი კუნთის სტრომის ცილები, ძირითადად, წარმოდგენილია *კოლაგენისა* და *ელასტინის* სახით.

მიოფიბრილარული ცილების ჯგუფში გაერთიანებულია მიოზინი და აქტინი, რომლებიც ქმნის რთული აგებულების აქტომიოზინურ კომპლექსს, ასევე ე.წ. რეგულატორული ცილები – *ტროპომიოზინი*, *ტროპონინი* და *α- და β-აქტინინი*, რომლებიც, აქტომიოზინურ კომპლექსთან ერთად, მონაწილეობს შეკუმშვის პროცესში.

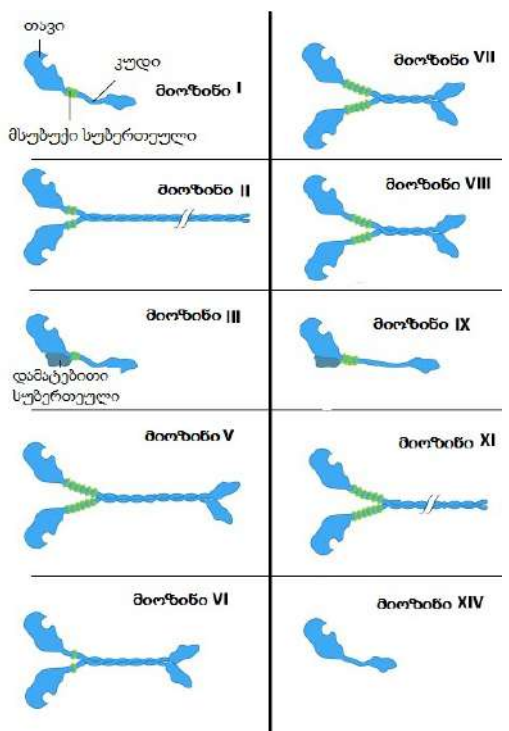
*მიოზინები* – მიკროფილამენტების შემადგენელი ცილების ოჯახია. ცნობილია თორმეტი ტიპის მიოზინი, რომლებიც სხვადასხვა ორგანიზმში გვხვდება. თითოეული მათგანი შედგება მძიმე (H) და მსუბუქი (L) ჯაჭვებისაგან, რომელთა რაოდენობა დამოკიდებულია მიოზინის ტიპზე. მიოზინის მოლეკულის სტრუქტურაში განასხვავებენ ორ ძირითად უბანს. ესაა *თავი* და *კუდი* (სურ. VI.4). მიოზინის მძიმე ჯაჭვს აქვს დაკავშირების ორი საიტი – აქტინთან და ATP-სთან. თავების რაოდენობის მიხედვით მიოზინები იყოფა *ტრადიციულ ორთავიან მიოზინებად* და *არატრადიციულ ერთთავიან მიოზინებად* (სურ. VI.5).

ტრადიციული, განივზოლიანი კუნთის ბოჭკოს მიოზინი ელექტრონულ მიკროსკოპებში ჩხირის ფორმისაა ორი გლობულარული თავით ჩხირის ერთ ბოლოზე. ითვლება, რომ მიოზინის შემადგენლობაში არსებული ორი პოლიპეპტიდური ჯაჭვი ერთმანეთთან სპირალურადაა დახვეული. მიოზინის ანალოგიური ცილები ნანახია უმარტივესი ორგანიზმების შოლტებში, ნამნამებსა და სხვა მამოძრავებელ სტრუქტურებში.



სურათი VI.4. მიოზინის აგებულება

მიოზინების უმეტესობის მოლეკულა შედგება თავის, ყელისა და კუდისაგან. ადამიანისა და უმაღლესი ორგანიზმების კუნთებში წარმოდგენილია მიოზინი II – კუნთის მიოზინი, რომელსაც ტრადიციული აგებულება აქვს. იგი ორჯაჭვიანი (თითოეული ჯაჭვის მასა 200კდალტონია), მსხვილი ფიბრილარული ცილაა ორი სფერული თავით ერთ ბოლოზე. მისი საერთო მოლეკულური წონაა 460კდალ. ის რთული აგებულებისაა და მის შემადგენლობაში შედის ერთი წყვილი მძიმე (H-ჯაჭვი) და ორი წყვილი მსუბუქი ჯაჭვი (L-ჯაჭვი). მსუბუქი ჯაჭვები ასოცირებულია მძიმე ჯაჭვებთან თავისა და კუდის დაკავშირების მიდამოში. მსუბუქი ჯაჭვები ერთნაირი არ არის – ერთს ეწოდება *ძირითადი მსუბუქი ჯაჭვი*, ხოლო მეორეს – *მარეგულირებელი ჯაჭვი*. თითოეული მძიმე ჯაჭვი ორ მსუბუქ ჯაჭვთან ერთად ქმნის გლობულურ სტრუქტურას.



სურათი VI.5. ცილა მიოზინის სტრუქტურული მრავალფეროვნება

ამრიგად, მიოზინის ცალკეული მოლეკულა შედგება ორი ნაწილისაგან – გრძელი კუდი, რომელსაც  $\alpha$ -სპირალის ფორმა აქვს და გლობულარული თავისაგან. ორივე ჯაჭვის კუდები ერთმანეთზე დახვეული და იქმნება ე.წ. *სუპერსპირალი*. ამრიგად, მიოზინის მოლეკულას აქვს ორი თავი და ერთი ორჯაჭვიანიკუდი.

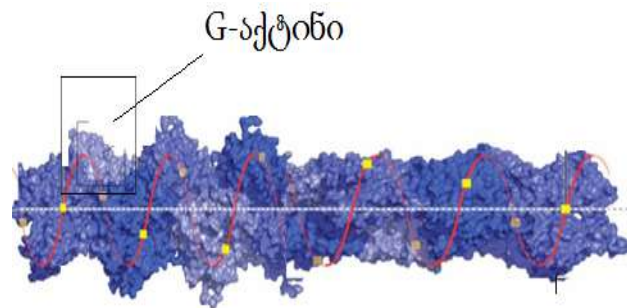
არაკუნთოვანი მიოზინი I გვხვდება სხვადასხვა უჯრედებში, მათ შორის ხერხემლიანი ცხოველების გლუვ კუნთოვან უჯრედებში. არაკუნთოვანი მიოზინი I შესაძლებელია იყოს ორი ან ერთთავიანი, ანუ ტრადიციული და არატრადიციული. იგი მონაწილეობს ვეზიკულულების ტრანსპორტირებაში.

მიოზინი III არ არის ზუსტად შესწავლილი ცილა. იგი აღმოჩენილია დროზოფილას ზოგიერთ ქსოვილში და, სავარაუდოდ, მონაწილეობს ფოტოტრანსდუქციის პროცესში. ადამიანის უჯრედის გენომის გაშიფვრისას აღმოჩენილი იქნა მიოზინ III-ის ანალოგიური ცილის შესაბამისი გენი MYO3A. თვითონ ცილა ნაწახია თვალის ბადურასა და ყურის ლოკოკინაში.

მიოზინი V წარმოადგენს არატრადიციულ მიოზინს, რომელიც ფუნქციონირებს როგორც დიმერი. იგი გადაადგილდება აქტინის ძაფების გასწვრივ. მიოზინი V, სავარაუდოდ, მნიშვნელოვანია ვეზიკულულების გადასადგილებლად უჯრედის ცენტრიდან პერიფერიაზე.

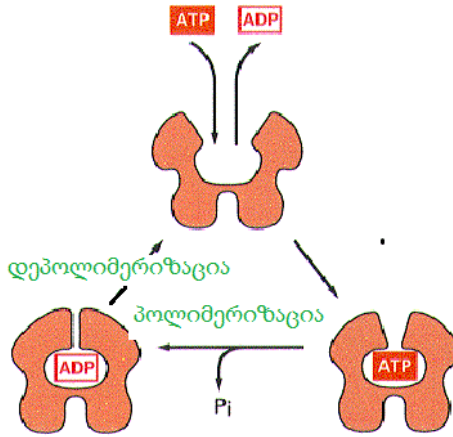
სპეციფიკური პროტეაზული ფერმენტების, მაგალითად, ტრიფსინის დახმარებით, მიოზინის მოლეკულა იხლიჩება სპეციფიკურ ადგილებში და წარმოიქმნება ორი ფრაგმენტი – *ძიძე მერიმიოზინი* (თავი და მოკლე კუდი) და *მსუბუქი მერიმიოზინი* (დარჩენილი კუდის ნაწილი). ფიზიოლოგიურ პირობებში *in vitro* აგრეგაციის უნარი მხოლოდ მსუბუქ მერიმიოზინს აქვს, რითაც მტკიცდება, რომ აგრეგაცია მისი მთავარი ფუნქციაა. თავის მოცილების შემთხვევაში (მაგალითად, პაპაინის დახმარებით) წარმოიქმნება ორი სხვადასხვა ფრაგმენტი, კერძოდ, ძაფისებური S-2 და გლობულარული S-1 ფრაგმენტი. აქედან ATP-აზური აქტივობა დამახასიათებელია მხოლოდ S-1 გლობულური ფრაგმენტისათვის.

*აქტინი* – ჩონჩხის ბოჭკოების ერთ-ერთი მთავარი ცილაა და მისი შემცველობა კუნთის ცილების დაახლოებით 20-25%-ია. ის სინთეზდება 42კდალ. მასის მქონე გლობულარული ცილის – *G-აქტინის* სახით. G-აქტინის მოლეკულების აგრეგაციის შედეგად იქმნება *ფიბრილარული*, ანუ *F-აქტინი*, რომელიც მიოზინთან ერთად მონაწილეობს კუნთის ძირითადი შეკუმშვადი ელემენტის – სარკომერის *აქტომიოზინური კომპლექსის* წარმოქმნაში (სურ. VI.6).



სურათი VI.6. F- აქტინის მოლეკულა

G-აქტინის სტრუქტურაში განასხვავებენ ATP-ისა და ორვალენტიანი  $Mg^{2+}$ -ის დამაკავშირებელ უბანს. G-აქტინის თითოეულ მოლეკულას უკავშირდება ერთი მოლეკულა ATP.  $Mg^{2+}$ -ის დამატებით G-აქტინი სწრაფად პოლიმერიზდება (პროცესს თან ახლავს არაორგანული ფოსფატის წარმოქმნა) და წარმოიქმნება ორჯაჭვიანი სპირალი – F-აქტინი, რომელთანაც დაკავშირებულია ATP-ის ჰიდროლიზით წარმოქმნილი ADP (სურ. VI.7). მაგნიუმის იონის კონკურენტია კალციუმი. F-აქტინი წარმოიქმნება მას შემდეგ, რაც შეიქმნება *G-აქტინი-ATP- $Mg^{2+}$* -ის კომპლექსი. აქტინი ნაწახია ყველა ეუკარიოტულ უჯრედში, სადაც ამ ცილის კონცენტრაცია 100 მკმოლი/ლ-მდეა.

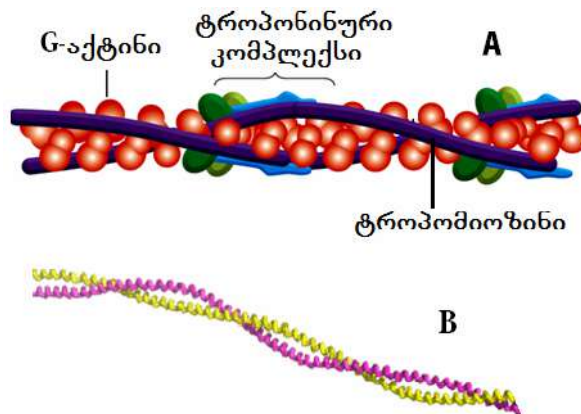


სურათი VI.7. G-აქტინის პოლიმერიზაცია

კუნთის შეკუმშვის გარდა, აქტინი მონაწილეობას იღებს სხვა მნიშვნელოვან უჯრედულ პროცესებში, კერძოდ, უჯრედის დაყოფაში, ვეზიკულებისა და ორგანოიდების მოძრაობაში, უჯრედული სიგნალების გადაცემაში და სხვ. ხერხემლიან ცხოველებში განასხვავებენ აქტინის სამ ძირითად იზოფორმას –  $\alpha$ ,  $\beta$  და  $\gamma$ .  $\alpha$ -აქტინი, რომელიც ნანახია კუნთოვან ქსოვილში, წარმოადგენს შეკუმშვადი აპარატის ძირითად ელემენტს.  $\beta$  და  $\gamma$  აქტინი გვხვდება უჯრედის ციტოჩონჩხში, როგორც უჯრედშიდა მოძრაობის კომპონენტი.

აქტინისა და მიოზინის გარდა კუნთებისათვის ასევე დამახასიათებელია სხვა სპეციფიკური ცილების – ტროპომიოზინისა და ტროპონინის არსებობაც.

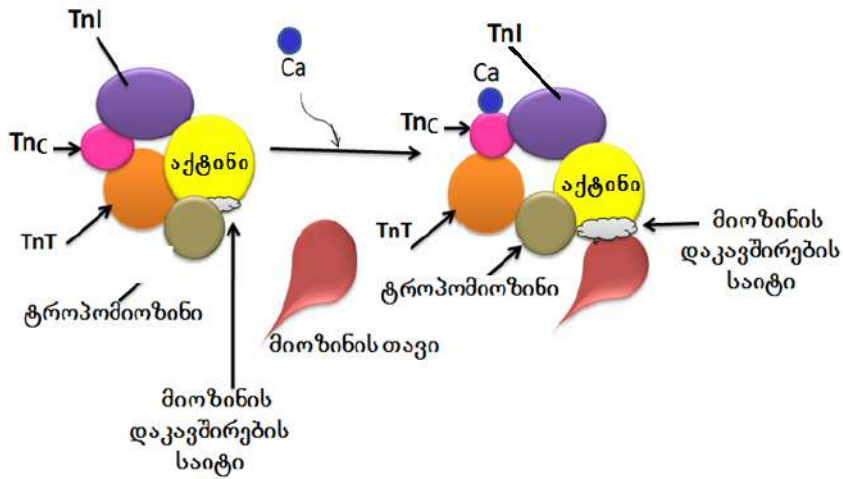
**ტროპომიოზინი.** 70კდალ-ის ფიბრილარული ცილაა, რომელიც წარმოადგენს ორი არაერთგვაროვანი (დაახლოებით 35კდალ.) სუბერთეულისაგან შემდგარ ჩხირისებურ მოლეკულას და მონაწილეობს „თავი-კუდათან“ კონფიგურაციის მქონე აგრეგატების შექმნაში (სურ. VI.8). ტროპომიოზინი განთავსებულია F-აქტინის მონომერებისაგან შემდგარი სპირალის ღარში. ტროპომიოზინის თითოეული მოლეკულა ურთიერთქმედებს აქტინის შვიდ მონომერთან და ხელს უწყობს წვრილი აქტინური ფილამენტების სტაბილიზაციას, აქტინისა და მიოზინის ურთიერთქმედებას და სიგნალის ტრანსმისიას.



სურათი VI. 8. ტროპომიოზინი

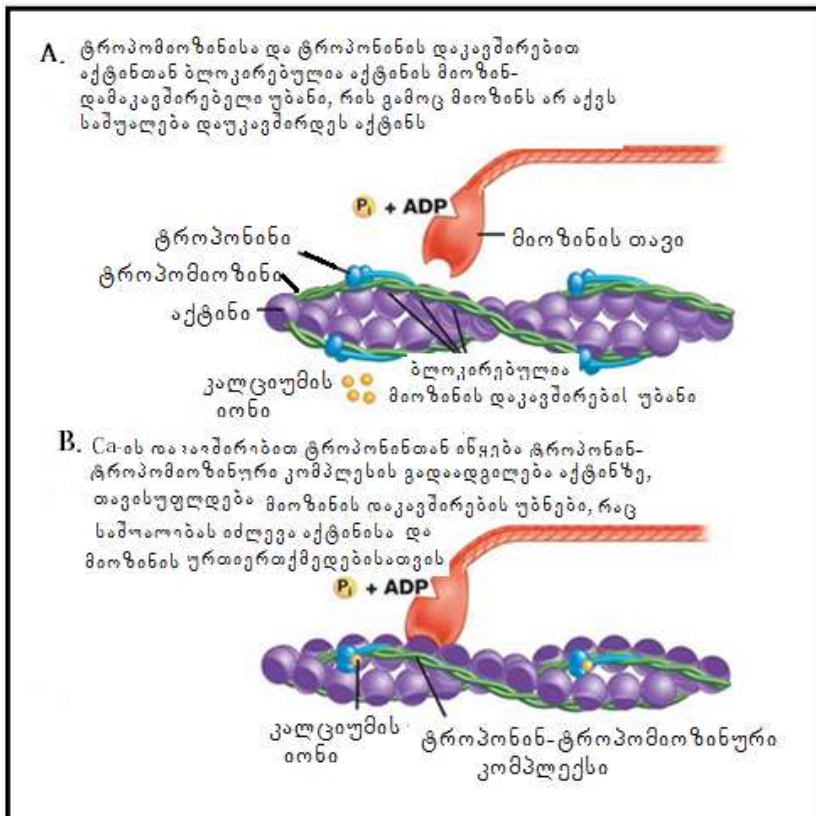
**ტროპონინი** – რეგულატორული გლობულარული ცილაა, შედგება სამი არაერთგვაროვანი სუბერთეულისაგან. გვხვება ჩონჩხის კუნთებსა და გულის კუნთში, თუმცა არ არის გლუვ კუნთში. მისი სუბერთეულები არაერთგვაროვანია. ესენია ტროპონინი C (*TnC*), ტროპონინი I (*TnI*) და ტროპონინი T (*TnT*), რომელთა მასები, შესაბამისად, 18, 23 და 37კდალ-ია (სურ. VI. 9).





სურათი VI.9. ტროპონინის სუბერთეულები და მათი განლაგება

ტროპონინი დაკავშირებულია ტროპომიოზინთან და მოთავსებულია კუნთის ბოჭკოში აქტინური ძაფების ღარებში. მოდუნებულ კუნთში ტროპომიოზინით ხდება აქტინთან მიოზინის თავის მიერთების ბლოკირება. კუნთზე მოქმედების პოტენციალის მოქმედების შედეგად, რაც ასტიმულირებს მის შეკუმშვას, იწყება სარკოპლაზმური რეტიკულუმის კალციუმის არხების გახსნა და  $Ca^{2+}$ -ის გამოსვლა სარკოპლაზმაში.  $Ca^{2+}$ -ის იონის გარკვეული ნაწილი უკავშირდება ტროპონინს და იწვევს მის სტრუქტურულ ცვლილებებს, რის შედეგად ტროპომიოზინი ისე გადაადგილება, რომ მიოზინის თავს შეეძლება აქტინთან დაკავშირება, რასაც მოსდევს კუნთის შეკუმშვა (სურ. VI.10).



სურათი VI.10. კუნთის ცილების ურთიერთგანლაგება და მონაწილეობა კუნთის შეკუმშვაში

როგორც აღინიშნა, ტროპონინი გვხვდება ჩონჩხისა და გულის კუნთში, თუმცა ამ ცილის ზოგიერთი ელემენტი სხვადასხვა ტიპის კუნთებში განსხვავებულია. ძირითადი განსხვავება მდგომარეობს იმაში, რომ ჩონჩხის კუნთის TnC იკავშირებს ოთხ კალციუმს, ხოლო გულის კუნთის – სამს.

განსხვავებულია ტროპონინის ცალკეული სუბერთეულების ფუნქციაც. მაგალითად, TnT-სუბერთეულის ძირითადი ფუნქციაა ტროპომიოზინთან კავშირის დამყარება, TnI-სუბერთეულის – აქტინის მიოზინთან დაკავშირების ინჰიბირება, ხოლო TnC წარმოადგენს კალმადულინის მსგავს ცილას და იკავშირებს  $Ca^{2+}$ -ს. TnI-სუბერთეული განთავსებულია TnC-სუბერთეულის ცენტრალური უბნის გარშემო სპირალური ხვეულების სახით და წარმოქმნის ე.წ. „კეპს“. TnI-სუბერთეული მჭიდრო კავშირშია TnC-სუბერთეულთან, როცა ეს უკანასკნელი მთლიანადაა გაჯერებული  $Ca^{2+}$ -ით.

TnC-სუბერთეულისათვის, კალმადულინის მსგავსად, დამახასიათებელია  $Ca^{2+}$ -ის დამაკავშირებელი ოთხი უბანი. ორი მათგანი განთავსებულია მის C-ტერმინალურ ნაწილში და, სავარაუდოდ, ყოველთვის დაკავებულია ორვალენტური მეტალის იონებით. მოსვენებულ მდგომარეობაში TnI-სუბერთეულს აქვს ისეთი კონფიგურაცია, რომელიც ხელს უშლის მიოზინის დაკავშირებას აქტინთან და, ამგვარად, იცავს კუნთს შეკუმშვისაგან. აგზნების შედეგად უჯრედში მატულობს კალციუმის რაოდენობა, რაც ხელს უწყობს მის დაკავშირებას TnC-სუბერთეულის N-ტერმინალურ ბოლოებთან. ასეთ პირობებში TnI-სუბერთეული ძირითადად დაკავშირებულია TnC-ს კეპთან სტრუქტურასთან, რაც ხელმისაწვდომს ხდის აქტინის მიოზინ-დამაკავშირებელ უბნებს მიოზინთან ურთიერთქმედებისათვის.

### VI.1.3. განივზოლიანი კუნთის შეკუმშვის მექანიზმი

ჩონჩხის კუნთის შეკუმშვა იწყება ნერვ-კუნთოვანი სინაფსის საშუალებით ნერვული იმპულსის გადაცემითა და ნეირომედიატორის – აცეტილქოლინის გამოთავისუფლებით. პოსტსინაფსური მემბრანა დიდი რაოდენობით შეიცავს აცეტილქოლინის ლიგანდდამოკიდებულ რეცეპტორებს, რაც იწვევს აცეტილქოლინის დაკავშირებასა და მათ გახსნას და საშუალებას აძლევს  $Na^+$ -ის იონს შეაღწიოს უჯრედის შიგნით და გამოიწვიოს მემბრანის დეპოლარიზაცია.

განივზოლიანი კუნთის შეკუმშვა – ეს არის მიოზინის გლობულარული თავების აქტინთან დაკავშირებისა და მოცილების პროცესი. ეს პროცესი ასევე განიხილება, როგორც განივი ხიდაკების აშენებისა და დანგრევის პროცესი და 5 ძირითადი ეტაპისაგან შედგება (სურ. VI.11)

I. მოსვენებულ მდგომარეობაში მიოზინის თავს შეუძლია მოახდინოს ATP-ის ჰიდროლიზი ADP-ად და არაორგანულ ფოსფორად (ვინაიდან მას აქვს ATP-აზური აქტივობა), მაგრამ არ შეუძლია მათი გამოთავისუფლება, რის გამოც როგორც ADP, ასე არაორგანული ფოსფორი ( $P_i$ ) მასთან დაკავშირებული რჩება და მიიღება ე.წ. „მაღალი ენერჯის კონფორმაციაში“ მყოფი კომპლექსი *მიოზინი – ADP- $P_i$* ;

II. კუნთის შეკუმშვის სტიმულაციისას მიოზინის S-1 თავი უკავშირდება აქტინს (ვინაიდან ამ კონფორმაციაში აქტინი ხდება ხელმისაწვდომი მიოზინის თავისათვის) და წარმოიქმნება ახალი კომპლექსი – *აქტინი - მიოზინი –ADP- $P_i$* .

ამ სტადიაზე კუნთის ბოჭკოებში იმატებს  $Ca^{2+}$ -ის რაოდენობა, რაც გამოწვეულია დეპოლარიზაციის შედეგად პოტენციალდამოკიდებული  $Ca^{2+}$ -ის არხების გახსნითა და იონის გადმოსვლით უჯრედშიდა დეპოებიდან;

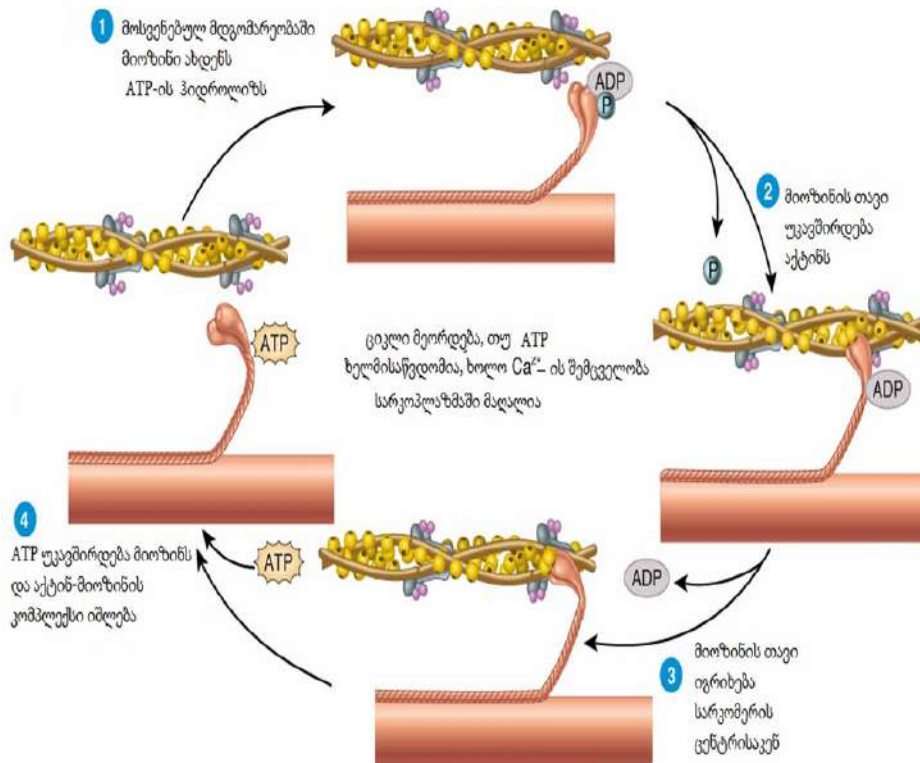
III. *აქტინი-მიოზინი-ADP- $P_i$*  კომპლექსიდან ფოსფორს შეუძლია გამოთავისუფლება, რაც იწვევს ენერგეტიკული დარტყმის ინიცირებას. ამას მოსდევს ADP-ის გამოყოფაც. ამის საპა-

სუხოდ, მიოზინის თავში იწყება კონფორმაციული ცვლილებები, რაც იწვევს F-აქტინის გადაქაჩვას სარკომერის ცენტრისაკენ 106მ-ის სიგრძეზე. მიოზინი ასეთ მდგომარეობაში ყოფნისას დაბალი ენერჯის მატარებელია და მას აღნიშნავენ როგორც **აქტინ-მიოზინს**;

IV. სარკოპლაზმაში არსებული თავისუფალი ATP უკავშირდება აქტინ-მიოზინის კომპლექსს (ვინაიდან იზრდება მიოზინის თვისობა ATP-სადმი) და წარმოიქმნება **აქტინ-მიოზინ-ATP** კომპლექსი;

V. მიოზინ-ATP-ის კომპლექსს აქვს დაბალი თვისობა აქტინისადმი, რის გამოც ხდება ამ კომპლექსიდან აქტინის მოცილება.

შემდგომი ახალი ციკლი იწყება ისევ ATP-ის ჰიდროლიზით, კვლავ წარმოიქმნება მაღალენერგეტიკული კონფორმაცია და ციკლი მეორდება.



**სურათი VI.11. განივზოლიანი კუნთის შეკუმშვა**

- I. მაღალი ენერჯის მიოზინი; II. ADP და ფოსფორი სცილდება მიოზინს;
- III. დაბალი ენერჯის მიოზინი; IV. ATP-ის ჰიდროლიზი ADP-ად და ფოსფორად.

ამრიგად, როგორც ჩანს, ATP-ის ჰიდროლიზი – ეს არის ის ძირითადი ძალა, რომელიც წარმართავს კუნთის მოდუნებისა და შეკუმშვის ციკლს. ენერგეტიკული დარტყმას კი წარმოქმნის ის კონფორმაციული ცვლილებები, რომელიც წარმოებს მიოზინის თავში. თუ ATP-ის უფრედშიდა კონცენტრაცია დაეცა, ვერ ხერხდება აქტინის დისოციაცია და მოდუნება. სწორედ ამით აიხსნება სიკვდილის შემდგომი სხეულის ე.წ. გვამური გაშეშება.

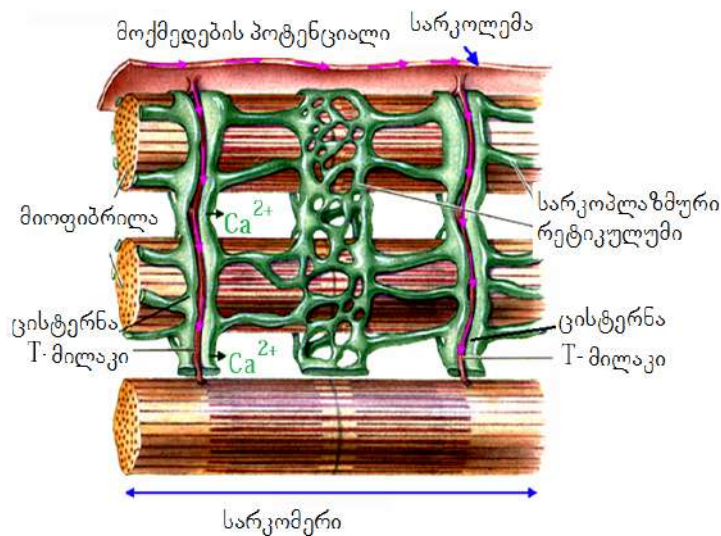
#### VI.1.4. განივზოლიანი კუნთის შეკუმშვის პროცესის რეგულაცია

კუნთის ბოჭკოების შეკუმშვას ახორციელებს მამოძრავებელი ნეირონები, რომლებიც ნერვ-კუნთოვან სინაფსში გამოყოფს ნეირომედიატორს – აცეტილქოლინს. აცეტილქოლინის დაკავშირება პოსტსინაფსური მემბრანის ქოლინერგულ რეცეპტორებთან იწვევს მემბრანული იონური არხების გახსნას და უფრედის მემბრანის დეპოლარიზაციას (მოქმედების პოტენ-

ციალის წარმოქმნა). მოქმედების პოტენციალი სწრაფად ვრცელდება ნერვ-კუნთოვანი შეერთებიდან ყველა მიმართულებით, რაც ინვევს კუნთოვანი ბოჭკოს აგზნებას და რამდენიმე მილისეკუნდში კუნთოვანი ბოჭკოს შეკუმშვის ზემოთ განხილული ციკლის რეალიზებას.

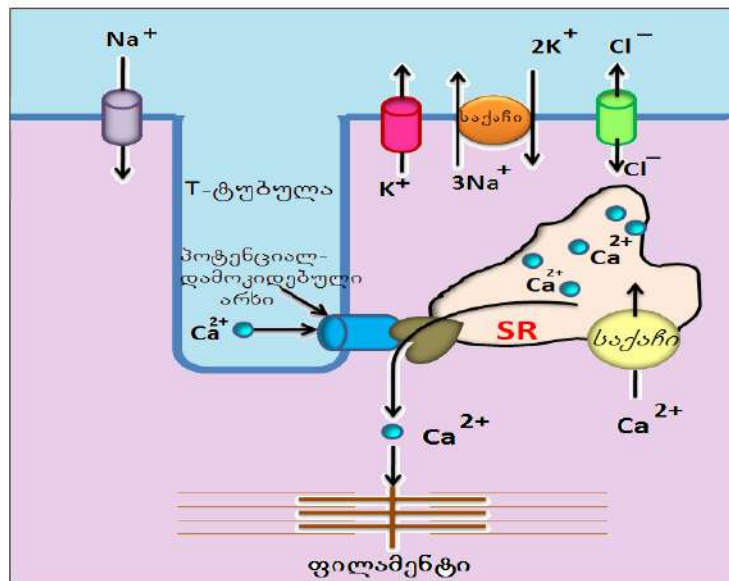
სხვადასხვა ორგანოს კუნთოვანი ბოჭკოები ხასიათდება შეკუმშვისა და მოდუნების რეგულაციის სხვადასხვა მექანიზმით, თუმცა ყველგან გადამწყვეტი რეგულატორული როლი  $Ca^{2+}$ -ის იონებს ენიჭება. დადგენილია, რომ ჩონჩხის კუნთის ბოჭკოს მიოფიბრილების ATP-თან ურთიერთქმედება და შეკუმშვა შესაძლებელია მხოლოდ  $Ca^{2+}$ -ის გარკვეული კონცენტრაციის პირობებში, კერძოდ  $10^{-5}$ - $10^{-6}$ M-ის დროს. იონის კონცენტრაციის დანევისას  $10^{-7}$ -მდე ან უფრო დაბლა, ATP-ის არსებობის პირობებში ბოჭკოები კარგავს დამოკლებისა და დაბაზულობის შესაძლებლობას. თანამედროვე მონაცემებით, მოდუნების პერიოდში  $Ca^{2+}$ -ის დაბალი კონცენტრაციის შენარჩუნება განპირობებულია მისი დაკავშირებით სარკოპლაზმური ბადის ე.წ. *T-სისტემის* შემადგენლობაში არსებულ სპეციფიკურ  $Ca^{2+}$ -დამაკავშირებელ ცილა *კალსეკვესტრინთან*, რომელსაც, მყავე ამინომჟავების მაღალი შემცველობის გამო, შეუძლია მჭიდროდ დაიკავშიროს  $Ca^{2+}$ -ის იონი (სურ. VI. 12.). ცილა იჭერს  $Ca^{2+}$ -ის იონებს შეკუმშვის შემდგომ, სარკოპლაზმატური რეტიკულუმის ცისტერნებში, იმ დროს, როცა ამ იონის კონცენტრაცია ცისტერნებში გაცილებით მაღალია, ვიდრე ციტოპლაზმაში. კალსეკვესტრინის თითოეულ მოლეკულას შეუძლია დაიკავშიროს 18-50  $Ca^{2+}$ -ის იონი. ეს პროცესი ხორციელდება კალსეკვესტრინის მოლეკულის ზედაპირული მუხტების დახმარებით. იდენტიფიცირებულია კალსეკვესტრინის 2 იზოფორმა: გულის იზოფორმა - კალსეკვესტრინი-2/*CASQ2* და ჩონჩხის კუნთების იზოფორმა - კალსეკვესტრინი-1/*CASQ1*.  $Ca^{2+}$ -ის დაკავშირებით კალსეკვესტრინი განიცდის სტრუქტურულ ცვლილებებს. შედეგად, წარმოებს მისი ფოსფორილირება სპეციფიკური ფერმენტით - *კაზეინ-კინაზა-2-ით*.

$Ca^{2+}$ -იონების დაკავშირება სარკოპლაზმური რეტიკულუმის მილაკებისა და ცისტერნების ქსელის მიერ არ წარმოადგენს უბრალო ადსორბციას. ეს არის აქტიური ფიზიოლოგიური პროცესი, რომელიც ხორციელდება *სარკოპლაზმური  $Ca^{2+}$ -დამოკიდებული ATP-აზას ( $Ca^{2+}$ -ATP-აზა)* მიერ, ATP-ის ჰიდროლიზით გამოთავისუფლებული ენერჯის ხარჯზე. ამავე დროს, შეინიშნება თავისებური პროცესი: მიოფიბრილებიდან  $Ca^{2+}$ -ის გადმოქაჩვა სტიმულირდება ამავე იონით. ამ მექანიზმს *კალციუმის საქაჩი* ეწოდება. ცოცხალი კუნთის მოდუნება მაშინ, როცა ATP-ის კონცენტრაცია ჯერ კიდევ საკმაოდ მაღალია, აიხსნება  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის შემცირებით მიოფიბრილებში სწორედ კალციუმის საქაჩის მოქმედებით.



სურათი VI.12. კუნთის ბოჭკოს სარკოპლაზმური რეტიკულუმი  
(<http://bcs.whfreeman.com/thelifewire/content/chp47/4702001.html>)

მოქმედების პოტენციალის გადატანას სარკოპლაზმურ რეტიკულუმზე ხელს უწყობს მიკრომილაკების სისტემა, ე.წ. *T-მილაკები (T-ტუბულები)*, რომელიც წარმოადგენს უჯრედის კუნთოვანი ბოჭკოს პლაზმური მემბრანის – სარკოლემის გაგრძელებას. სარკოპლაზმაში T-მილაკები მჭიდრო კავშირშია მიოფიბრილებთან. პლაზმური მემბრანის დეპოლარიზაცია T-მილაკების დახმარებით გადაეცემა *პოტენციალ-მგრძობიარე მემბრანულ ცილას (SR-foot-protein)*. T-მილაკები გარშემოხვეულია მიოფიბრილებზე. მათი ფუნქციაა იმპულსის გადატანა უჯრედის ზედაპირიდან (სარკოლემიდან) სარკოპლაზმურ რეტიკულუმზე. ამ სისტემის ფუნქციონირების შედეგია სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან კალციუმის იონის გამოსვლა აქტინური და მიოზინური ფილამენტების სივრცეში. ამრიგად, შეკუმშვის პროცესის გამშვები მექანიზმია  $Ca^{2+}$ -ის გამოსვლა სარკოპლაზმაში და მისი კონცენტრაციის მატება (სურ. VI.13).



**სურათი VI.13. T-მილაკების სტრუქტურა და მოქმედების მექანიზმი**

კუნთის ბოჭკო ავზნებულია მოტორული ნერვით, რასაც მოსდევს მოქმედების პოტენციალის წარმოქმნა, რომელიც ვრცელდება სარკოლემის ზედაპირზე და მილაკოვანი სისტემის დახმარებით ბოჭკოს სიღრმეში. პოტენციალ-მგრძობიარე რეცეპტორი მემბრანის დეპოლარიზაციის შედეგად იცვლის სტრუქტურას და ააქტივებს სარკოპლაზმური რეტიკულუმზე არსებულ რიანოდინის რეცეპტორს, რომლის დახმარებით  $Ca^{2+}$  გამოდის SR-დან. ამის შემდგომ  $Ca^{2+}$  უკავშირდება ტროპონინს და იწყება შეკუმშვის პროცესის აქტივაცია (Jurkat-Rott and Lehmann-Horn-ის მიხედვით 2005).

**მოღუნება.** მოღუნების პროცესი იწყება მაშინ, როცა სარკოპლაზმის შიგნით კალციუმის კონცენტრაცია მცირდება. ამ პროცესს განაპირობებს  $Ca^{2+}$ -ATP-აზა, რომელიც გადაქაჩავს ჭარბი კალციუმის იონს სარკოპლაზმური რეტიკულუმის ცისტერნებში. TnC-4Ca-კომპლექსი კარგავს კალციუმს, რასაც თან სდევს მისი ურთიერთქმედება ტროპომიოზინთან. ATP-ის არსებობის პირობებში მიოზინის თავი სცილდება აქტინს და კუნთი დუნდება – გადადის მოსვენებულ მდგომარეობაში. ამრიგად, კალციუმი ალოსტერიულად აკონტროლებს კუნთის შეკუმშვის მექანიზმს.

მოღუნების პროცესში კუნთის ბოჭკოში ტროპონინისა და ტროპომიოზინის კომპლექსი ენინაალმდეგება მიოზინის თავის დაკავშირებას აქტინთან. სამედიცინო პრაქტიკაში ხშირად ვხვდებით შემთხვევებს, როცა საანესთეზიო პრეპარატების მიღების შემდგომ ვითარდება მძიმე რეაქცია, რასაც *ავთვისებიან ჰიპერთერმიას* უწოდებენ. დაავადება გამოიხატება ჩონჩხის კუნთების გაშეშებით, ჰიპერმეტაბოლიზმითა და მაღალი სიცხით. ამ მოვლენის ძირითად მიზეზს წარმოადგენს ციტოზოლში  $Ca^{2+}$ -ის იონის მაღალი შემცველობა. მკურნალობა

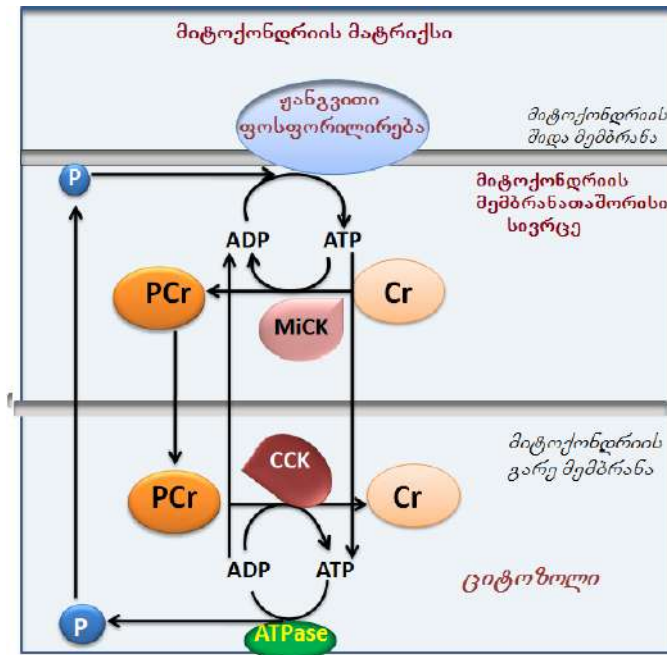
წარმოებს ისეთი პრეპარატებით (მაგ., დანტროლენით), რომლებიც აინჰიბირებს სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან ციტოზოლში  $Ca^{2+}$ -ის გადმოსვლის პროცესს.  $Ca^{2+}$ -ის მაღალი შემცველობა შესაძლებელია განპირობებული იყოს მუტაციური ცვლილებებით  $Ca^{2+}$ -ATP-აზას ან  $Ca^{2+}$ -ის არხის მოლეკულაში.

### VI.1.5. ჩონჩხის კუნთის ენერჯის წყაროები

ცნობილია, რომ უჯრედის ცხოველქმედებისათვის უმნიშვნელოვანესი ფაქტორია ენერგეტიკული ჰომეოსტაზი, ანუ ადენოზინმონოფოსფატის კონცენტრაციული ბალანსის მუდმივობის შენარჩუნება. უჯრედში ATP-ის მოხმარება მუდმივ წონასწორობაში უნდა იყოს მის სინთეზთან. წინააღმდეგ შემთხვევაში იწყება ენერგოდეფიციტი, რომლის ხანგრძლივი დროით შენარჩუნებას როგორც უჯრედისათვის, ასევე მთლიანი ორგანიზმისათვის, ლეტალური შედეგი მოაქვს. ეს პროცესი განსაკუთრებით შესამჩნევია მაღალი ენერგომოხმარების უჯრედებისათვის, მათ შორის, კუნთოვანი უჯრედებისთვისაც. ATP-ის რაოდენობის შენარჩუნება საკმაოდ რთული პროცესია და ამისათვის უჯრედებში, მათ შორის, კუნთის ბოჭკოში არსებობს მეტაბოლური გზები, რომლებიც ფუნქციონირებს სარკოპლაზმასა და მიტოქონდრებში და საფეხურებრივი კატაბოლიზმის შედეგად, ADP-ის ფოსფორილირების გზით, უზრუნველყოფს ATP-ის სინთეზსა და მის რაოდენობრივ შენარჩუნებას.

კუნთში ATP შესაძლებელია რამდენიმე გზით წარმოიქმნას: 1) გლიკოლიზით; 2) ჟანგვითი ფოსფორილირებით; 3) კრეატინფოსფატიდან; 4) ორი მოლეკულა ADP-დან ადენილატიკინაზური (მიოკინაზური) რეაქციების შედეგად. კუნთში არსებული ATP-ის რაოდენობა საკმარისია მხოლოდ ენერჯის მისაწოდებლად 1-2 წამის განმავლობაში, ამის შემდეგ აუცილებელია, რომ უჯრედმა კვლავ შეავსოს ენერჯის მარაგი. ჩონჩხის კუნთების, გულისა და ნერვული ქსოვილის უჯრედებში გვხვდება ორგანული ფოსფატური ნაერთები, რომლებიც შეიცავს მაღალენერგეტიკულ ფოსფატურ ბმებს. ამ ნაერთებიდან ყველაზე მნიშვნელოვანია ფოსფოკრეატინი. ფოსფოკრეატინი წარმოიქმნება კრეატინის ფოსფორილირებით ფერმენტ *კრეატინ-კინაზას* მიტოქონდრიული იზოფორმის ზემოქმედებით. მისი დაშლის შედეგად თავისუფლდება 10კკალ/მოლი ენერჯია, რომელიც გამოიყენება ATP-ის რესინთეზისათვის. ეს უკანასკნელი რეაქცია მიმდინარეობს სარკოპლაზმაში *კრეატინ-კინაზას* ციტოზოლური იზოფორმის მონაწილეობით. კუნთის ბოჭკოებში ATP-ის მარაგის დაქვეითება იწვევს ფოსფოკრეატინის დაშლას, ხოლო ATP-ის კონცენტრაციის მატება – მის სინთეზს კრეატინიდან. კრეატინფოსფატი ჩონჩხის კუნთში (სხვა ტიპის კუნთოვან ქსოვილშიც) ასრულებს მაკროერგული ფოსფატური ჯგუფების არა მარტო საცავის როლს, არამედ წარმოადგენს ჟანგვითი ფოსფორილირების შედეგად წარმოქმნილი მაკროერგული ფოსფატური კავშირების სატრანსპორტო ფორმასაც. მიტოქონდრიის მატრიქსში სინთეზირებული ATP გადაიტანება კრეატინკინაზას მიტოქონდრიული იზოფორმის აქტიურ ცენტრზე სპეციფიკური ATP-A-ტრანსლოკაზას დახმარებით.

კრეატინკინაზას მიტოქონდრიული იზოფორმა განთავსებულია მიტოქონდრიული შიდა მემბრანის გარეთა ზედაპირზე. მემბრანათაშორის სივრცეში ( $Mg^{2+}$ -ის იონების თანაობისას) კრეატინის არსებობისას წარმოიქმნება სამმაგი ფერმენტ-სუბსტრატული კომპლექსი – კრეატინი/კრეატინკინაზა/ATP- $Mg^{2+}$ , რომელიც შემდგომ იშლება კრეატინფოსფატად და ADP- $Mg^{2+}$ -ად. კრეატინფოსფატი დიფუნდირებს ციტოპლაზმაში, სადაც მიმდინარეობს ADP-ის რეფოსფორილირება (სურ. VI.14).



სურათი VI.14. კრეატინკინაზული სისტემის მოქმედების მექანიზმი

*Cr* – კრეატინი, *PCr* – ფოსფოკრეატინი, *CCK* – კრეატინკინაზას კუნთოვანი

(ამ შემთხვევაში ციტოზოლური) იზოფორმა, *MiCK* – მიტოქონდრიული კრეატინკინაზა

ფერმენტი ადენილატკინაზა, უზრუნველყოფს ATP-ის მარაგის შევსებას შემდეგი რეაქციით:



ატფ-ის გამოფიტვის ყველაზე თვალსაჩინო შედეგია გვამური გაშეშების მდგომარეობა, რასაც თან ახლავს კალციუმის იონის უჯრედშიდა კონცენტრაციის უკონტროლო ცვლილებები და აქტინ-მიოზინ-ADP-ის კომპლექსის მუდმივი არსებობა (როგორც ცნობილია, ამ კომპლექსის დასაშლელად აუცილებელია ATP).

### VI.1.6. ბიოქიმიური ცვლილებები ჩონჩხის კუნთების პათოლოგიებისას

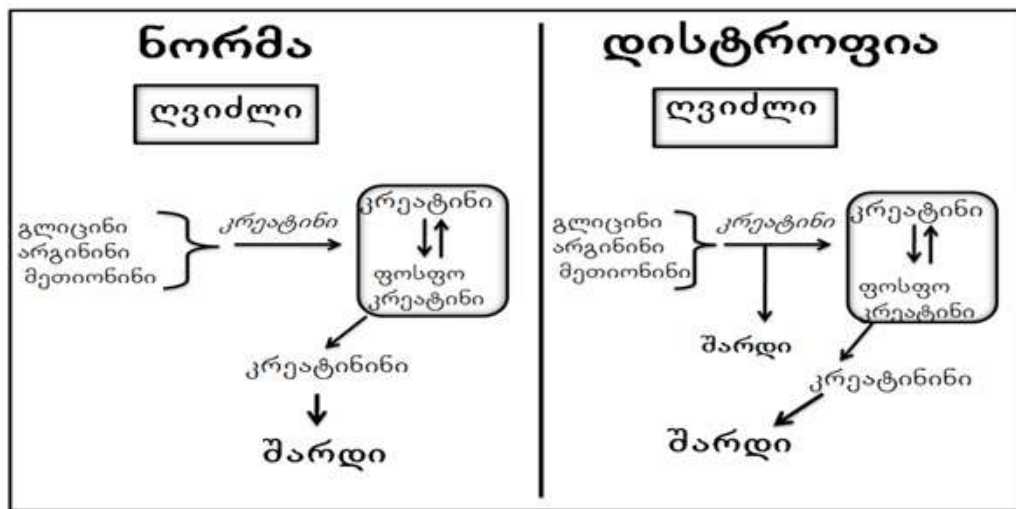
ჩონჩხის კუნთების ძირითადი ფუნქციაა მოძრაობა. კუნთების ფუნქციაში განიხილება ასევე მათი მონაწილეობა პერიფერიული სისხლის გულში დაბრუნების პროცესში. ამავე დროს, ორგანიზმის გადაცივებისას კუნთები ასრულებს თერმო-რეგულატრულ ფუნქციასაც.

ჩონჩხის კუნთების დაავადებებს შორის ყველაზე გავრცელებულია განივზოლიანი კუნთების დისტროფია (მიოპათია) და ანთება (მიოზიტი). კუნთები ასევე შესაძლებელია გახდეს რიგი სიმსივნეების წყარო. მიოპათიებს შორის განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს პროგრესირებადი კუნთოვანი დისტროფია (პროგრესირებადი მიოპათია) და მიოპათია მიასტენიის დროს.

პროგრესირებადი კუნთოვანი დისტროფია (პროგრესირებადი მიოპათია) გულისხმობს განივზოლიანი კუნთის პირველად მემკვიდრულ ქრონიკულ დაავადებებს (პირველადი ენოდება იმიტომ, რომ ამ დაავადების დროს არ აღინიშნება ზურგის ტვინისა და პერიფერიული ნერვების დაზიანებები). დაავადებისათვის დამახასიათებელია ზრდადი, სიმეტრიული ხასიათის კუნთების ატროფია, რომელიც მიმდინარეობს პროგრესირებადი კუნთოვანი სისუსტით,

რისი საბოლოო შედეგია მთლიანი უძრაობა. დაავადების ეტიოლოგია და პათოგენეზი ნაკლებადაა შესწავლილი. განიხილება სარკოპლაზმური რეტიკულუმის სტრუქტურული ცილებისა და ფერმენტების ანომალიები. დაავადების მანიშნებელია სისხლის პლაზმაში კუნთის უჯრედებისათვის დამახასიათებელი ფერმენტების აქტივობის მატება და ასევე კრეატინურია. პროგრესირებადი კუნთოვანი დისტროფიისა და სხვა დაავადებებისას, რომლებიც დაკავშირებულია კუნთოვანი ქსოვილის რღვევასთან ხშირად აღინიშნება ცვლილებები კუნთის ფოსფოლიპიდურ შემადგენლობაშიც: მნიშვნელოვნად კლებულობს ფოსფატიდილქოლინისა და ფოსფატი-დილეთანოლამინის შემცველობა, ხოლო სფინგომიელინისა და ლიზოფოს-ფატიდილქოლინის რაოდენობა, პირიქით, მატულობს. დღესდღეობით ცვლილებების მექანიზმი უცნობია. უცნობია ასევე ამ ცვლილებების მნიშვნელობა კუნთოვანი დისტროფიების პათოგენეზში.

მიუხედავად მრავალრიცხოვანი კვლევებისა და ფაქტობრივი მასალის სიუხვისა, კრეატინურიის მიზეზების საკითხი კუნთის დაავადებების დროს არ შეიძლება ჩაითვალოს საბოლოოდ გადანყვეტილად. ითვლება, რომ მიოპათიით დაავადებულ პაციენტებისათვის დამახასიათებელი კრეატინურიის მიზეზია ჩონჩხის კუნთებში კრეატინის ფიქსაციისა (შეკავების) და მისი ფოსფორილირების პროცესის დარღვევა. თუ დარღვეულია კრეატინფოსფატის სინთეზის პროცესი, შესაბამისად არ წარმოიქმნება *კრეატინინი* და, შესაბამისად, ამ უკანასკნელის შემცველობა შარდში მკვეთრად და დაქვეითებული. კრეატინურიისა და კრეატინინის სინთეზის დაქვეითება ხდება შარდში კრეატინური მახასიათებლის (კრეატინი/კრეატინინი) გაზრდის მიზეზი (სურ. VI.15).



სურათი VI.15. კრეატინის მეტაბოლიზმის დარღვევის შედეგები

მემკვიდრული, ასაკობრივი, სქესობრივი და ასევე ლოკალიზაციის ასპექტების გათვალისწინებით გამოყოფილია პროგრესირებადი კუნთოვანი დისტროფიის 3 ძირითადი ფორმა: *დიუშენის*, *ერბასა* და *ლეიციენის* ტიპი. ამ ფორმების დისტროფიის შემთხვევაში დაავადების მორფოლოგიური სურათი ძალიან მსგავსია.

დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია ჩვეულებრივად ვლინდება 3-5 წლის ასაკში. თავდაპირველად ზიანდება თეძოს ძვლის კუნთები. შემდგომ დაზიანება გადადის მხრის კუნთებსა და, საბოლოოდ, მთლიან სხეულზე. ერბის კუნთოვანი დისტროფია ვითარდება სქესობრივი მომწიფების პერიოდში. დაავადების დროს ზიანდება ძირითადად მკერდისა და მხრის კუნთები, ზოგჯერ სახის კუნთებიც (მიოპათიური სახე – გლუვი შუბლი, თვალების ქუთუთოების არასრული დახუჭვა, სქელი ტუჩები).



კუნთის ბოჭკოს ულტრასტრუქტურის ცვლილებები დეტალურადაა შესწავლილი დიუშენის დისტროფიის შემთხვევაში. დაავადების დასაწყისში აღინიშნება სარკოპლაზმური რეტიკულუმის გაფართოება, მიოფიბრილების დესტრუქცია, ფიბრილათაშორისი სივრცის გაფართოება, სადაც გაზრდილია გლიკოგენის შემცველობა. დაავადების გვიან სტადიაზე მიოფიბრილები განიცდის ფრაგმენტაციასა და დეზორგანიზაციას. ხდება მიტოქონდრიების გაჯირჯვება, T-სისტემის გაფართოება. კუნთოვან ბოჭკოებში იზრდება ლიპიდური ჩანართებისა და გლიკოგენის რაოდენობა. დაავადების ბოლო ეტაპზე კუნთოვანი ბოჭკოები მკვრივდება. დანეკროზირებული ბოჭკოების გარშემო ჩნდება მაკროფაგები და ცხიმოვანი უჯრედები.

*დაავადებები, რომლებიც გამოწვეულია კუნთებში ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის დარღვევით.* ჩონჩხის კუნთებში ენერჯის ორი ძირითადი წყაროა, ესენია გლუკოზა და ცხიმოვანი მჟავები. შესაბამისად, რომელიმე მათგანის უტილიზაციის პროცესის დარღვევა იწვევს კუნთების სხვადასხვა დაავადებას. განსაკუთრებით ამ დაავადებების მძიმე ფორმაა კუნთოვანი ტკივილის სინდრომი, რამაც შესაძლებელია გამოიწვიოს მძიმე ფორმის *რაბდომიოლიზი* და *მიოგლობინურია*.

*გლიკოგენოზი (გლიკოგენის დაგროვების დაავადება) და გლიკოლიტიკური დეფექტები.* ცნობილია გლიკოგენის ცვლის მოშლის 4 ტიპი (II, III, IV და V) და ასევე გლიკოლიზის დარღვევის 4 ფორმა (VII, IX, X და XI), რომლებიც ხასიათდება ჩონჩხის კუნთების ფუნქციონირების მნიშვნელოვანი ცვლილებებით.

კუნთების დაავადებების უმრავლესობისათვის (პროგრესირებადი კუნთოვანი დისტროფია, კუნთების დისტროფია, პოლიმიოზიტი და სხვ.) დამახასიათებელია კუნთებში მიოფიბრილების ცილების რაოდენობის მკვეთრი დაქვეითება, ასევე სტრომისა და ზოგიერთი სარკოპლაზმური ცილების, მათ შორის *მიოალბუმინის* კონცენტრაციის მკვეთრი ზრდა. ცილების ფრაქციული შემადგენლობის ცვლილებების პარალელურად, კუნთებში შეინიშნება ATP-ისა და კრეატინფოსფატის კონცენტრაციის შემცირებაც.

კუნთის ქსოვილის პათოლოგიებისას შეინიშნება გარკვეული კორელაცია კუნთის ფერმენტების აქტივობაშიც: მცირდება სარკოპლაზმური ფერმენტების აქტივობა, მცირედ ქვეითდება მიტოქონდრიული ფერმენტების აქტივობა და მკვეთრად მატულობს ლიზოსომური ფერმენტების აქტიურობა. ამავდროს, კუნთოვანი სისტემის მრავალი პათოლოგიისას იწყება ცვლილებები ადენილატციკლაზურ სისტემაში – კუნთოვან ქსოვილში მცირდება cAMP-ის რაოდენობა, *ფოსფოდიესტერაზას* აქტივობის მატების ფონზე. ასევე დარღვეულია ადრენალინით ადენილატ-ციკლაზას გააქტიურების პროცესიც.

## VI.2. გლუვი კუნთი

### VI.2.1. გლუვი კუნთის უჯრედის მორფოლოგიური თავისებურება

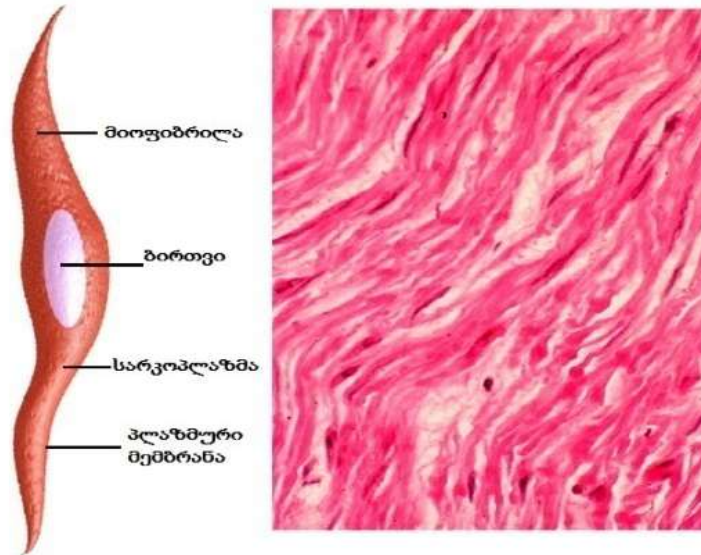
გლუვი კუნთები შეკუმშვადი ქსოვილია, რომელიც შედგება არა ბოჭკოებისაგან, არამედ უჯრედებისაგან, რომლებსაც არ გააჩნია განივზოლიანი სტრუქტურა.

ზოგიერთ უხერხემლო ცხოველში გლუვი კუნთებიტაა წარმოდგენილი ორგანიზმის ყველა მამოძრავებელი კუნთი. ხერხემლიან ცხოველებში გლუვი კუნთები შედის შინაგანი ორგანოების შემადგენლობაში. კერძოდ, გლუვი კუნთები გვხვდება ნაწლავებში, სისხლძარღვების კედლებში, სასუნთქ სისტემაში, გამომყოფ და სასქესო ორგანოებში, ასევე ჯირკვლებში.

გლუვი კუნთის სტრუქტურულ ერთეულს წარმოადგენს ოვალური ან მომრგვალო ფორმის კუნთოვანი უჯრედი, რომლებიც ერთმანეთთან დაკავშირებულია შემაერთებული ქსოვილით. ეს უკანასკნელი ძირითადად კოლაგენითაა წარმოდგენილი. უჯრედები ერთმანეთის

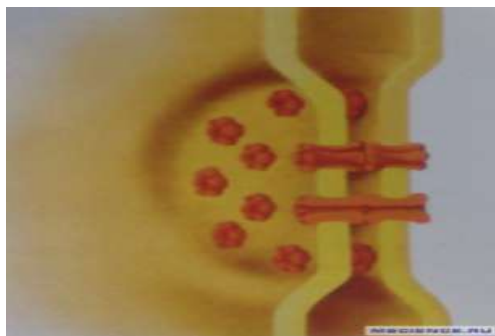
პარალელურადაა განლაგებული, რაც ქმნის კუნთოვან შრეებს. მოდუნებული გლუვი კუნთოვანი უჯრედის სიგრძე 20-500მკმ-ია, ხოლო დიამეტრი 2-5მკმ (სურ. VI.16).

გლუვ კუნთს განივზოლიანის მსგავსი აგებულება აქვს, თუმცა სარკომერების თავისებური განლაგების გამო არ იქმნება განივზოლიანობა. შეკუმშვადი აპარატი წარმოდგენილია მიოფიბრილებით, რომელიც ძირითადად შეიცავს აქტინს. მიოზინი 10-ჯერ ნაკლებია, ვიდრე განივზოლიან კუნთებში.



სურათი VI.16. გლუვი კუნთის უჯრედი

გლუვი კუნთოვანი უჯრედები ერთმანეთთან დაკავშირებულია ნექსუსებითა და გამონაზარდებით. *ნექსუსი* ორი უჯრედის პლაზმური მემბრანის კონტაქტის ადგილია დიამეტრით 0.5-3 მკმ, ხოლო მანძილი მემბრანებს შორის 2-3მკმ-ია (სურ. VI.17). ნექსუსების წარმოქმნაში მონაწილეობს ცილოვანი მოლეკულები – *კონექსონები*, რომლებიც შეიცავს ჰიდროფილურ არხებს. მათი დახმარებით ხდება იონებისა და დაბალმოლეკულური ნაერთების ცვლა მეზობელ უჯრედებს შორის.



სურათი VI.17. ნექსუსი

გლუვ კუნთში აგზნება ვრცელდება საკმაოდ ნელა, რაც განაპირობებს კუნთის ხანგრძლივი შეკუმშვის და მოდუნების პერიოდებს. გლუვი და განივზოლიანი კუნთების შეკუმშვის მექანიზმი ძირითადად ერთნაირია, თუმცა განსხვავებულია მათი მოქმედების რეგულაცია.

გლუვი კუნთის უჯრედები ინერვირდება ვეგეტატიური ნერვული ბოჭკოებით. სიმპათიკური და პარასიმპათიკური ინერვაციის ფუნქციაა გლუვი კუნთის მოქმედების ცვლილება. ერთი ვეგეტატიური ნერვის სტიმულირება აძლიერებს გლუვი კუნთის აქტივობას, ხოლო სხვა ნერვის – ასუსტებს.

## VI.2.2. გლუვი კუნთის შეკუმშვა

გლუვი კუნთის შეკუმშვად აქტივობას განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ორგანიზმის ისეთი სისტემების ფუნქციონირებაში, როგორცაა გულ-სისხლძარღვთა, სასუნთქი, საჭმლის მომნელებელი, მხედველობის, გამომყოფი და რეპროდუქციული სისტემები. გლუვი კუნთის უჯრედები შეიცავს აქტინს, მიოზინს და ტროპომიოზინს, თუმცა არ გვხვდება ტროპონინი, მის მაგივრად წარმოდგენილია ცილა *კალმადულინი*, რომელიც თავის თავზე იღებს რეგულატორის როლს. ჩონჩხის განივზოლიან კუნთში ტროპომიოზინი აქტინ-მიოზინის ურთიერთქმედების ფუნქციას ასრულებს, გლუვ კუნთში მისი ფუნქცია უცნობია. გლუვ კუნთში გვხვდება ასევე სხვა დამხმარე ცილებიც, მაგალითად, *კალდესმონი* და *კალპონინი*, რომლებიც ასევე რეგულატორულ ფუნქციას ასრულებს.

გლუვ კუნთებში, ისევე, როგორც ჩონჩხის კუნთებში, შეკუმშვის პროცესი აქტივდება კალციუმის იონებით, მაგრამ ამ იონების წყარო განსხვავებულია. კერძოდ, სარკოპლაზმატური რეტიკულუმი, რომელიც უზრუნველყოფს  $Ca^{2+}$ -ის პრაქტიკულად მთელ რაოდენობას განივზოლიანი კუნთის შეკუმშვისათვის, გლუვი კუნთების უმეტესობაში ძლიერ სუსტადაა განვითარებული. ამიტომ, გლუვი კუნთების უჯრედებში  $Ca^{2+}$ -ის თითქმის მთელი რაოდენობა, რომელიც იწვევს შეკუმშვას, შედის უჯრედგარე სითხიდან მოქმედების პოტენციალის ან სხვა სტიმულის ზემოქმედებით. გლუვი კუნთის შეკუმშვის პროცესის ძირითადი მომენტებია:

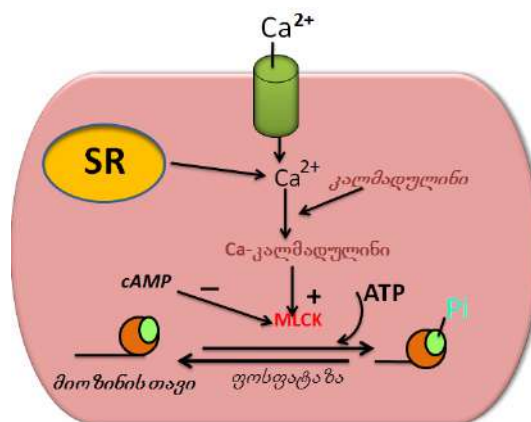
1. მიოზინის ფოსფორილირებული მსუბუქი ჯაჭვი ასტიმულირებს *მიოზინი-Mg<sup>2+</sup>-ATP-აზას*, რომელიც ცნერგიით უზრუნველყოფს შეკუმშვის პროცესს;

2. მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვის ფოსფორილირება მიმდინარეობს სპეციფიკური ფერმენტით – *მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვის კინაზით (MLCK)*;

3.  $Ca^{2+}$ -კალმადულინის კომპლექსი ( $Ca^{2+}$ -CaM) ააქტივებს MLCK-ს;

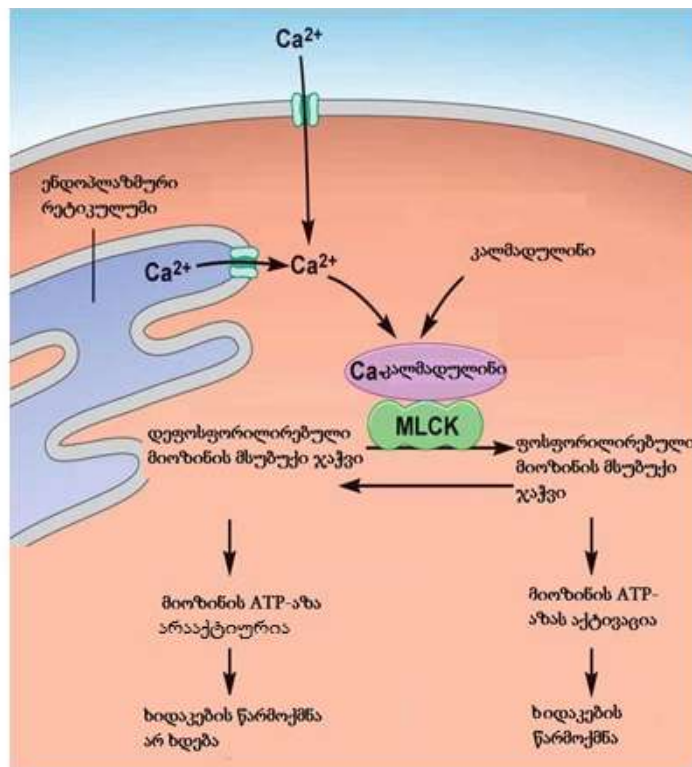
4. თავის მხრივ,  $Ca^{2+}$ -CaM-კომპლექსის წარმოქმნა დამოკიდებულია  $Ca^{2+}$ -ის უჯრედშიდა კონცენტრაციაზე. გლუვი კუნთის უჯრედშიდა  $Ca^{2+}$ , რომელსაც გადამწყვეტი მნიშვნელობა აკისრია კუნთის შეკუმშვაში, უჯრედში ხვდება უჯრედშიდა რეზერვუარიდან – სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან ან უჯრედგარე არედან პლაზმური მემბრანის გავლით. პლაზმური მემბრანის ან სარკოპლაზმური რეტიკულუმის  $Ca^{2+}$ -არხების გახსნა განპირობებულია სხვადასხვა ფაქტორებით;

5. შეკუმშვის პროცესი წყდება ან მცირდება ფერმენტ *მიოზინფოსფატაზას* მოქმედებით ან  $Ca^{2+}$ -ის გამოსვლით უჯრედიდან უჯრედგარე არეში (სურ.VI.18.).



სურათი VI.18. კალციუმის მონაწილეობა გლუვი კუნთის შეკუმშვის პროცესში  
*cAMP*-ციკლიური ადენოზინმონოფოსფატი ; *SR*-სარკოპლაზმური რეტიკულუმი;  
*MLCK* -მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვის კინაზა

როცა მიოზინი დაკავშირებულია F-აქტინთან, ტროპონინების არარსებობის გამო, მიოზინის თავის ATP-აზური აქტივობა ძლიერ დაქვეითებულია. ამით გლუვი კუნთი განსხვავდება განივზოლიანისაგან, სადაც მიოზინის თავებს ახასიათებთ მაღალი ATP-აზური აქტივობა. გლუვი კუნთის მიოზინი შეიცავს მსუბუქ ჯაჭვს (*p-ჯაჭვი*), რომელიც ხელს უშლის მიოზინის თავის დაკავშირებას F-აქტინთან. იმისათვის, რომ *p-ჯაჭვი* დაუშვას F-აქტინის მიერ მიოზინის თავის ATP-აზას ამუშავება, საჭიროა მისი წინასწარი გააქტივება (ფოსფორილირებით). ამ გზით წარმოქმნილი ATP-აზური აქტივობა იწვევს ATP-ის ჰიდროლიზს დაახლოებით 10-ჯერ ნელა, ვიდრე განივზოლიან კუნთში. *p-ჯაჭვის* ფოსფორილირება განაპირობებს აქტინისა და მიოზინის დაკავშირება-დაშორების ციკლს გლუვ კუნთში (სურ. VI.19).



სურათი VI.19. გლუვი კუნთის შეკუმშვისა და მოღუნების მექანიზმი

### VI.2.3. გლუვი კუნთის შეკუმშვის რეგულირება

აღმოჩნდა, რომ გლუვი კუნთის შეკუმშვის რეგულირებაში უფრო მეტი ბიოქიმიური პროცესია ჩართული, ვიდრე განივზოლიანი კუნთის შემთხვევაში. ეს პროცესები რეგულირდება სხვადასხვა ჰორმონითა და ისეთი ნაერთებით, როგორცაა მაგალითად, აზოტის ჟანგი (NO). ასეთი მრავალმხრივი ურთიერთქმედება გლუვ კუნთს ანიჭებს სხვადასხვა სიმძლავრით შეკუმშვის უნარს და ამ მდგომარეობის ხანგრძლივად შენარჩუნების შესაძლებლობას.

გლუვი კუნთის შეკუმშვა იწყება მხოლოდ მას შემდეგ, როცა გლუვ უჯრედში შესრულებულია შემდეგი პირობები:

1. სარკოპლაზმური  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაცია დაქვეითებულია;
2.  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის კლება იწვევს კალმადულინი- $4Ca^{2+}$ -კომპლექსის დაშლას;

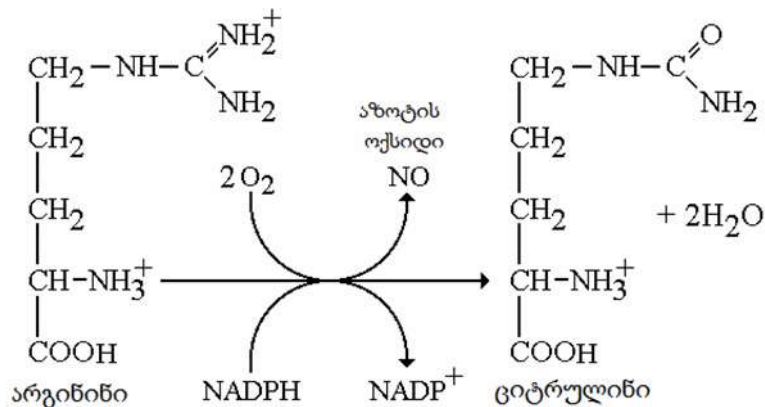
3. კალმადულინ- $4Ca^{2+}$ -კომპლექსის დაშლა, თავის მხრივ, განაპირობებს p-ჯაჭვის კინაზას (MLCK) ინჰიბირებას, რის შედეგადაც მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვი (p-ჯაჭვი) დეფოსფორილირებულია;

4. დეფოსფორილირებული p-ჯაჭვის არსებობა, რომელიც, თავის მხრივ, აინჰიბირებს მიოზინის თავების ATP-აზურ აქტივობას, ხელს უშლის მიოზინის თავების დაკავშირებას F-აქტინთან;

5. მიოზინის თავი მოშორებულია F-აქტინს და, შესაბამისად, არ შეუძლია მასთან ურთიერთქმედება.

გლუვი კუნთის შეკუმვა რეგულირებადი პროცესია, რომელშიც ჰორმონებისა და აზოტის ოქსიდის გარდა ჩართულია, c-GMP და ნახშირბადის მონოქსიდი (CO), თუმცა CO-ით გლუვი კუნთის შეკუმვის რეგულირების შესახებ პირდაპირი მონაცემები არ არსებობს და დასკვნები დაფუძნებულია ამ პროცესის შედეგებზე დაკვირვებით. ცნობილია, რომ CO-ს წარმოქმნა ძუძუმწოვარი ცხოველების უჯრედებში განპირობებულია ფერმენტ *ჰემოქსიგენაზას* მოქმედებით, რომელიც აკატალიზებს პროტოპორფირინ IX-ში რკინის დაყენებას, რასაც მოსდევს ბილივერდინის,  $Fe^{2+}$ -სა და CO-ს წარმოქმნა. CO ზემოქმედებს რა  $Ca^{2+}$ -დამოკიდებულ  $K^+$ -არხებზე, ინვეს მემბრანის ჰიპერპოლარიზაციას, რომელიც, თავის მხრივ, მოქმედებს პოტენციალ-დამოკიდებულ  $Ca^{2+}$ -ის არხებზე. ამრიგად, ჩანს, რომ CO-ს გავლენა  $Ca^{2+}$ -ის უჯრედში-და კონცენტრაციაზე არ არის მნიშვნელოვანი.

განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია NO-ს გავლენა სისხლძარღვების გლუვი კუნთების აქტივობაზე. ცნობილია, რომ NO სინთეზირდება სისხლძარღვების ენდოთელურ უჯრედებში ამინომჟავა არგინინიდან ფერმენტ *NO-სინთაზას* მოქმედებით სამიზნე უჯრედთან ახლოს (სურ. VI.20). ეს აუცილებელი მომენტი, რადგან NO წარმოადგენს აირს და აქვს არსებობის ხანმოკლე პერიოდი.



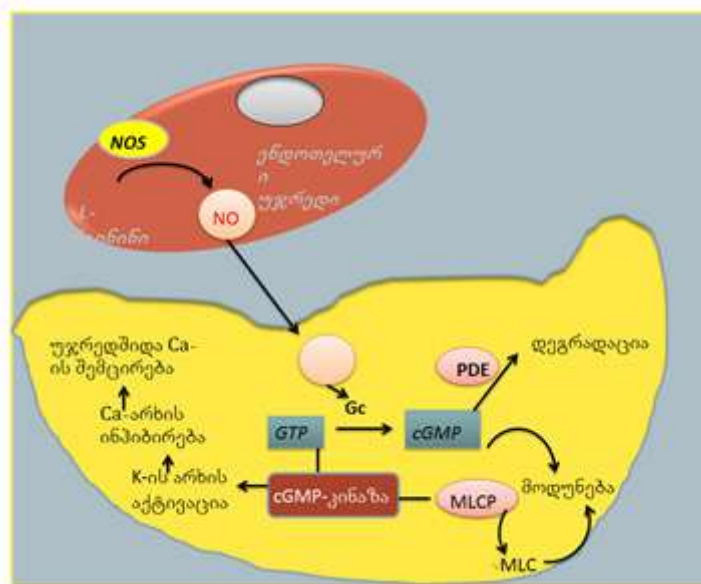
სურათი VI.20. აზოტის ჟანგის (NO) სინთეზი

ცნობილია, რომ სინთეზირებული NO-ს სამიზნეა გლუვი კუნთის უჯრედების ფერმენტი *გუანილატციკლაზა*, რომლის აქტივობა NO-სთან ურთიერთქმედების შედეგად რამდენიმე ასეულჯერ იზრდება. ეს პროცესი ინვეს უჯრედში cGMP-ის რაოდენობის ზრდას და, ციტოზოლში კალციუმის იონის რაოდენობის შემცირებას და შესაბამისად, მიოზინსა და აქტინს შორის კავშირის შესუსტებას, რაც ხელს უწყობს რელაქსაციის საპასუხო რეაქციას და, შესაბამისად, სისხლძარღვების გაფართოებას (სურ. VI.21). აღსანიშნავია, რომ კუნთის მოდუნება გამოწვეულია არა უჯრედშიდა პროცესებით, არამედ დაკავშირებულია გარე ფაქტორებზე.

სისხლძარღვების კედლის შემადგენელ გლუვ კუნთებზე NO-ს გამაფართოებელი მოქმედების აღმოჩენამ შესაძლებელი გახადა კორონალური არტერიების სპაზმის ყველაზე გავრცელებული და ეფექტური სამკურნალო პრეპარატის – *ნიტროგლიცერინის* მოქმედების მე-

ქანიზმის დადგენა. პრეპარატის ორგანიზმში მოხვედრისა და დაშლის შედეგად წარმოიქმნება NO, რომელიც იწვევს გულის სისხლძარღვების გაფართოებას და ამ მიზეზით გამოწვეული ტკივილის მოხსნას.

აზოტის ოქსიდს განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს ასევე ტვინის სისხლის მიმოქცევის რეგულაციაში. ცნობილია ტვინის სისხლძარღვების სანათურის რეგულირებაში მონაწილე NO-ს რამდენიმე წყარო. ესენია სისხლძარღვების ენდოთელიუმი, NO-სინთაზას შემცველი ნეირონები და ასტროციტები. თავის ტვინის რომელიმე უბნის ნეირონების აქტივაციას მოსდევს NO-სინთაზას შემცველი ნეირონების ან ასტროციტების აგზნება და NO-ს წარმოქმნა, რომელიც იწყებს ამ უჯრედიდან გამოყოფას. უჯრედიდან გამოყოფილი NO იწვევს სისხლძარღვების ლოკალურ გაფართოებას. NO-სთანაა ასევე დაკავშირებული ე.წ. სეპტიკური შოკის განვითარება, რაც გამოწვეულია სისხლში ცირკულირებული მიკრობებით, რომლებიც მკვეთრად ააქტივებენ ენდოთელიუმში NO-ს სინთეზს და, შესაბამისად, წვრილი სისხლძარღვების ხანგრძლივ და ძლიერ გაფართოებას.



**სურათი VI.21. აზოტის ჟანგის მოქმედების მექანიზმი გლუვ კუნთზე**

*Gc – გუანილატციკლაზა; GTP – გუანოზინტრიფოსფატი; cGMP – ციკლიური გუანოზინმონოფოსფატი; MLCP – ფოსფორილირებული მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვი; MLC – დეფოსფორილირებული მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვი; PDE – ფოსფოდიესტერაზა*

ენდოთელიუმში წარმოქმნილი NO ეწინააღმდეგება ლეიკოციტების და სისხლის ფირფიტების შენეებას ენდოთელიუმზე და მათ აგრეგაციას. ასეთი ზემოქმედება შესაძლებელია მნიშვნელოვანი იყოს თრომბების განვითარების ადრეულ სტადიაზე და სისხლძარღვების ათეროსკლეროზულ დაზიანებაზე. NO-ს მონაწილეობა ათეროსკლეროზული დაზიანების პროცესში შესაძლებელია გამოწვეული იყოს მისი მოქმედების სხვა ასპექტითაც. კერძოდ, აზოტის ჟანგის შესაძლებლობაზე მოგვევლინოს, როგორც ზრდის ინჰიბიტორული ფაქტორი, რომელიც ხელს უშლის სისხლძარღვების კედლის გლუვი კუნთების პროლიფერაციას.

ჩონჩხის კუნთებში NO, ზემოქმედებს რა სარკოპლაზმურ რეტისკულუმზე, გავლენას ახდენს შეკუმშვის პროცესზე  $Ca^{2+}$ -არხების მოქმედების მოდულირების მეშვეობით.

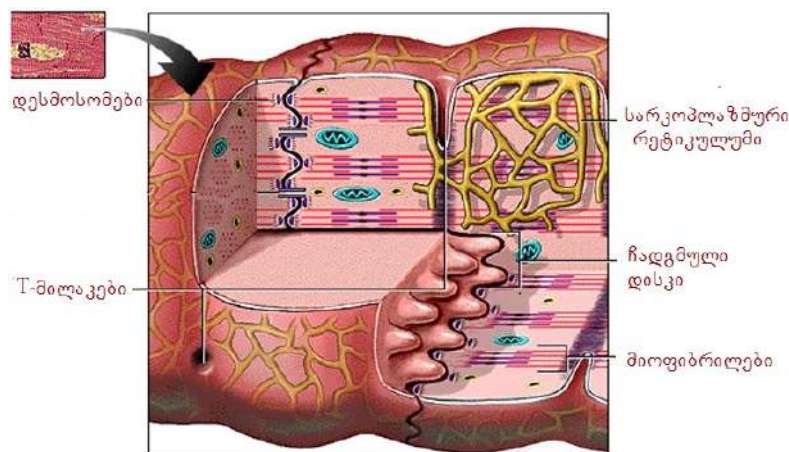
## VI.3. გულის კუნთი

### VI.3.1. გულის კუნთის ზოგადი დახასიათება

*კარდიომიოციტი (მიოციტი)* – გულის კუნთოვანი ქსოვილის ძირითადი უჯრედია. თითოეული უჯრედი, რომელსაც ცილინდრული, წაგრძელებული ფორმა აქვს, დაფარულია რთული აგებულების მემბრანით – *სარკოლემით*. უჯრედის შიგთავსი ამოვსებულია ციტოპლაზმით – *სარკოპლაზმით*, სადაც უჯრედის ორგანოებია განთავსებული. სარკოპლაზმაში გვხვდება ძაფისებური შეკუმშვადი ელემენტები – *მიოფიბრილები*, რომლებიც განივი ხაზებითაა დასერილი. მიოციტების მიოფიბრილები განივზოლიანი ჩონჩხის კუნთის მიოფიბრილების ანალოგიურია.

უჯრედების დაბოლოებებს შორის წარმოდგენილია გამსხვილებული წარმონაქმნი გაფართოებული სარკოლემის სახით – ე.წ. *ჩადგმული დისკი* (სურ. VI.22.), რომლის ზოგიერთი უბნისათვის, დამახასიათებელია იონების მაღალი გამტარებლობა, რაც აიოლებს უჯრედის ელექტრული აქტივობის წარმოქმნას.

მიოციტის სარკოლემა ჩაზნექილია სარკოპლაზმაში და ქმნის მილაკების რთულ სისტემას (T-მილაკები, განივი მილაკები), რომელსაც *სარკოტუბულარულ სისტემა* ეწოდება. უჯრედის ცენტრში განთავსებულია ერთი ან ორი ბირთვი. სარკოლემასთან და ასევე მიოფიბრილებს შორის გვხვდება დიდი რაოდენობით მიტოქონდრიები, რომლებიც იკავებს მიოციტების 25-30%-ს.



სურათი VI.22. კარდიომიოციტის სტრუქტურული აგებულების სქემა

კარდიომიოციტის მნიშვნელოვან ორგანოიდს წარმოადგენს სარკოპლაზმური რეტიკულუმი – ენდოპლაზმური რეტიკულუმის სპეციფიკური ფორმა. სარკოპლაზმური რეტიკულუმი მჭიდრო კავშირშია, ერთი მხრივ, მიოფიბრილებთან, ხოლო მეორე მხრივ – სარკოტუბულარულ სისტემასთან. მიოციტების სარკოპლაზმურ რეტიკულუმზე განასხვავებენ ორ ნაწილს. ერთი ნაწილი აგებულია სარკოპლაზმური რეტიკულუმის არხებისაგან, რომლებიც ქმნის მრგვალი ფორმის სილრუეებს და განთავსებულია სარკოლემის შიდა ზედაპირზე ან კონტაქტირებს T-მილაკებთან. სარკოპლაზმური რეტიკულუმის გაფართოებულ ნაწილს ეწოდება *სარკოპლაზმური ცისტერნები*. ცისტერნების ფუნქციაა კალციუმის დაგროვება და გამოთავისუფლება სპეციალური არხების საშუალებით. სარკოპლაზმური რეტიკულუმის მეორე ნაწილია გასწვრივი, ანუ ბადისებური სარკოპლაზმური რეტიკულუმი, რომელიც შედგება დატოტვილი მილაკებისაგან და აწარმოებს  $Ca^{2+}$ -ის აქტიურ ტრანსპორტს ციტოზოლიდან.

Ca<sup>2+</sup>-ის კონცენტრაცია ციტოზოლში ცვლადი სიდიდეა, უზრუნველყოფს აქტინისა და მიოზინის ძაფების ურთიერთქმედებას და, შესაბამისად, მიოფიბრილების შეკუმშვას ან მოღუნებას.

ჩადგმული დისკების დახმარებით, მიოკარდის ერთი ბოჭკოს აქტივაცია იოლად გადაეცემა სხვა ბოჭკოებს, რის გამოც ისინი სინქრონულად ფუნქციონირებს. ჰიპოქსიის ან ჟანგბადით ღარიბი გაზის შესუნთქვის შემთხვევაში, შეინიშნება ჩადგმული დისკების გაფართოება. ასეთმა გაფართოებამ შესაძლებელია გამოიწვიოს ერთი უჯრედიდან მეორე უჯრედზე ელექტრული იმპულსის გადაცემის ბლოკირება.

ზოგადად, მიოციტი რთული აგებულების სტრუქტურაა, რომელიც, ფუნქციური დანიშნულების მიხედვით, შეიცავს ელემენტების 4 ძირითად ჯგუფს:

1 – სარკოლემას სარკოპლაზმურ რეტიკულუმთან ერთად, რომელიც აწარმოებს დეპოლარიზაციისა და რეპოლარიზაციის პროცესებს, ასევე შეკუმშვა – მოღუნების თანხვედრას და უჯრედგარე და უჯრედშიდა არეებს შორის ნივთიერებათა ცვლას;

2 – შეკუმშვად, კონტრაქტილურ ცილებს – აქტინს, მიოზინს, ტროპონინსა და ტროპომიოზინს, რომლებიც პასუხისმგებელია უჯრედის შეკუმშვის მექანიზმზე;

3 – მიტოქონდრიებს, რომლებიც უზრუნველყოფს ამ პროცესების ენერგეტიკას;

4 – ბირთვებსა და რიბოსომებს, სადაც ინახება გენეტიკური ინფორმაცია და მიმდინარეობს უჯრედის სტრუქტურების რეპარაციული პროცესები.

მიოციტის სიგრძე ნორმაში 40-100 მკმ-ია, ხოლო დიამეტრი 10-20მკმ. მთელ სიგრძეზე უჯრედს გასდევს განივზოლიანი კონები – *მიოფიბრილები*. მიოციტების 50% სწორედ მიოფიბრილებს უჭირავთ. სარკოპლაზმაში დიდი რაოდენობით გვხვდება მიტოქონდრიები და მემბრანული წარმოშობის სარკოპლაზმური განივი არხები. მიოფიბრილები შეიცავენ 200-დან 1000-მდე მიოფილამენტებს – აქტინის წვრილ და მიოზინის სქელ ძაფებს. მიოფიბრილის განივზოლიანობა განპირობებულია აქტინისა და მიოზინის სივრცობრივი ურთიერთმდებარეობით. კარდიომიოციტების მიოფიბრილები, ისევე როგორც ჩონჩხის განივზოლიანი ბოჭკოები, შედგება განმეორებადი სტრუქტურული და ფუნქციური ერთეულებისაგან – სარკომერებისაგან. მიოციტები გულის მასის 50%-ს შეადგენს.

მიოციტები გარშემორტყმულია კოლაგენური შემაერთებელი ქსოვილით, რომელიც ქმნის უჯრედგარე მატრიქსს. კოლაგენის ჭარბი რაოდენობა *დიასტოლური დისფუნქციის* გამომწვევია. მიოციტების გარშემო არსებული შემაერთებელი ქსოვილი მდიდარია კაპილარებითა და პოსტგანგლიონალური არამიელინზირებული ნერვებით. ნერვები ბოლოვდება მსხლისებური წარმონაქმნებით, რომელიც შეიცავს ნეიროტრანსმიტერების (აცეტილქოლინი, ნორადრენალინი) შემცველ გრანულებს. ნეიროტრანსმიტერების მოქმედება რეალიზდება კარდიომიოციტების მემბრანის ზედაპირული რეცეპტორებით. აცეტილქოლინის შემცველი ნეირონები, ძირითადად, ლოკალიზებულია წინაგულში, ხოლო ნორადრენალინის – პარკუჭებში.

როდესაც აგზნების ტალღა აღწევს T-მილაკებს, აქ არსებული Ca<sup>2+</sup>-ის არხები უჯრედგარე არედან უჯრედის შიგნით ატარებს მცირე რაოდენობით Ca<sup>2+</sup>-იონებს, რასაც მოსდევს გაცილებით დიდი რაოდენობის Ca<sup>2+</sup>-ის გადმოსროლა სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან, აქ არსებული Ca<sup>2+</sup>-ის არხებით. ამ მოვლენას *კალციუმით ინდუცირებული Ca<sup>2+</sup>-ის გამოთავისუფლება* ეწოდება. ამ პროცესის შედეგად გულის კუნთი იკუმშება. უკუმიმართულებით Ca<sup>2+</sup>-ის სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში დაბრუნებისას, პირიქით, კუნთი დუნდება.

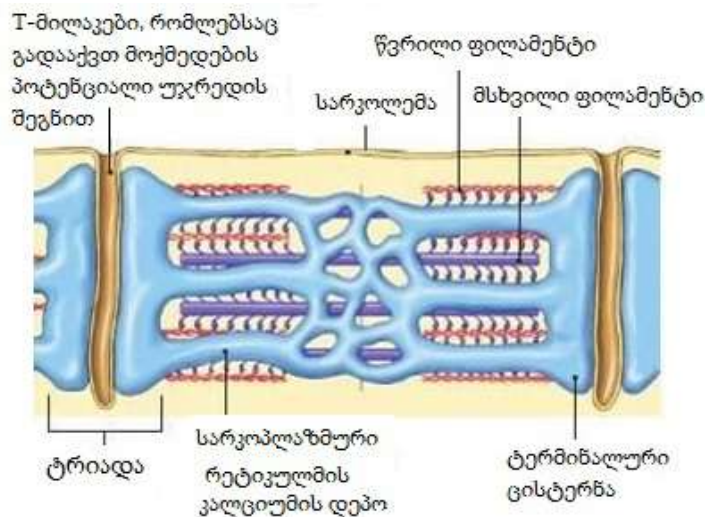
კარდიომიოციტის განსაკუთრებული ორგანოიდია სარკოპლაზმური რეტიკულუმი, რომელიც მჭიდრო კავშირშია, ერთი მხრივ, მიოფილამენტებთან, ხოლო მეორე მხრივ, სარკოტუბულარულ სისტემასთან (სურ.VI. 23.). სარკოპლაზმური რეტიკულუმი მონაწილეობს ციტოზოლური Ca<sup>2+</sup>-ის იონის შენახვასა და საჭიროების დროს უკან, ციტოპლაზმაში დაბრუნებაში. მორფოლოგიურად, სარკოპლაზმური რეტიკულუმი შემოსაზღვრულია ორპრიანი ლიპიდური მემბრანით და იგი პრაქტიკულად სარკოპლაზმის იდენტურია. Ca<sup>2+</sup>-ის არხები გან-



ლაგებულია ცისტერნებზე, რეტიკულუმის გაფართოებულ ნაწილში, T-მილაკების სიახლოვეს.

სარკოპლაზმური რეტიკულუმის მეორე ნაწილი აგებულია დატოტვილი მილაკებით და მონაწილეობს  $Ca^{2+}$ -ის უკუშთანთქმასა და შენახვაში. იონების შთანთქმის პროცესი მიმდინარეობს ATP-დამოკიდებული  $Ca^{2+}$ -საქაჩით, რომელსაც SERCA ეწოდება (sarcoendoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase). SERCA-ს აქტივობა მატულობს მიოციტის ადრენერგული სტიმულაციის პასუხად. შთანთქმის შემდგომ  $Ca^{2+}$ -ის იონი ინახება სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში მაღალი კონცენტრაციით ე.წ. ცილოვან დეპოებთან კავშირში, ამ შემთხვევაში ცილა კალსეკ-ვესტრინთან დაკავშირებული ფორმით.

სარკოლემა – რთული და დინამიკური სტრუქტურაა, რომელიც შედგება გარეთა შრისგან – გლიკოკალიქსისგან და შიდა შრისგან – უშუალოდ მემბრანისაგან. ეს უკანასკნელი აგებულია ლიპიდების ორშრიანი მატრიქსით, სადაც ჩაშენებულია სხვადასხვა ცილის მოლეკულები. მემბრანაში არსებული ცილები, ძირითადად, გლიკოპროტეინული ბუნებისაა (სურ. VI.24). გლიკოკალიქსი წარმოდგენილია ფაშარი გარე ფენისა და შედარებით მკვრივი შიდა ფენისაგან და შედგება ოლიგოსაქარიდებისა და გლიკოპროტეინების კარბოჰიდრატების ჯაჭვებისაგან. სარკოლემის გლიკოპროტეინები ფუნქციონირებს როგორც იონების არხები ან გადამტანები, აქვია ნეიროტრანსმიტერებისა და ჰორმონების რეცეპტორები და სხვადასხვა ფერმენტები, კერძოდ  $Na^+ - K^+ - ATP$ -აზა, ადენილატციკლაზა, გუანილატციკლაზა და სხვა.

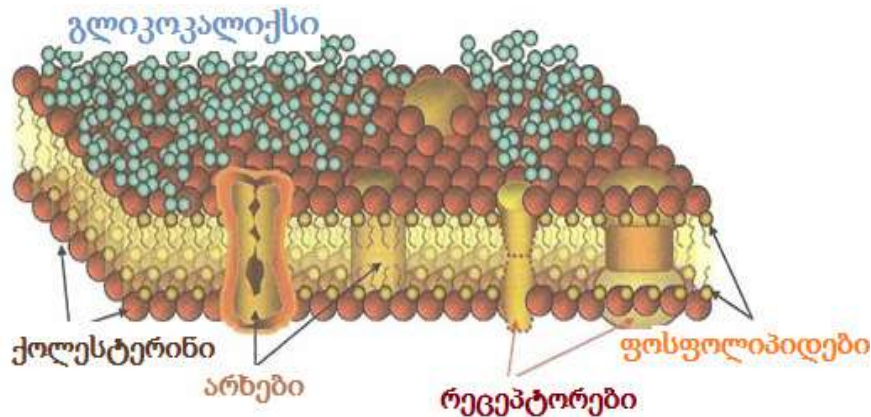


სურათი VI.23. კარდიომიოციტის სარკოპლაზმური რეტიკულუმის აგებულება

სარკოლემის ძირითადი ფუნქციაა  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$  და  $Ca^{2+}$ -ის ტრანსმემბრანული გრადიენტის გენერაცია და შენახვა, რომელიც აუცილებელია აგზნების მიმდინარეობისა და კარდიომიოციტში უჯრედშიდა  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის რეგულირებისათვის. სარკოლემის ჰიდროფობური, ცხიმოვანი მჟავებისაგან აგებული შრე ბარიერის ფუნქციას ასრულებს ჰიდროფილური იონებისათვის, რის შედეგადაც იქმნება კონცენტრაციული გრადიენტი.

ტრანსმემბრანული კონცენტრაციული გრადიენტის ვექტორები  $Na^+$ -ისა და  $Ca^{2+}$ -ისათვის მიმართულია უჯრედის შიგნით, ხოლო  $K^+$ -ისათვის პირიქით, უჯრედიდან გარეთ. ამ იონების გადატანა მემბრანაში ხორციელდება სპეციალური გადამტანებით ან პოტენციალ-დამოკიდებული მემბრანული არხებით.  $K^+$ -ისა და  $Na^+$ -ის შემთხვევაში, იონური გრადიენტი იქმნება  $Na^+, K^+ - ATP$ -აზას აქტივაციით, რომელიც ATP-ის ჰიდროლიზის გზით უზრუნველყოფს  $Na^+$ -ის ტრანსპორტს უჯრედიდან გარეთ, ხოლო  $K^+$ -ისას უჯრედის შიგნით ( $Na, K$ -ტუმბო).  $Ca^{2+}$ -ის იონის შემთხვევაში მემბრანული ტრანსპორტერები გამოიყენებს იმ ენერგიას, რომელიც გამოთავისუფლდება  $Na^+$ -ის შესვლისას უჯრედში კონცენტრაციული გრადიენტით. სქემა-

ტურად შესაძლებელია იმის ვარაუდი, რომ  $\text{Na}^+$ -ისა და  $\text{Ca}^{2+}$ -ის მოძრაობა უჯრედის შიგნით, ხოლო  $\text{K}^+$ -ისა უჯრედის გარეთ მიმდინარეობს კონცენტრაციული ელექტროქიმიური გრადიენტით იონური არხების საშუალებით ენერჯის ხარჯვის გარეშე, რომელთა დახურვა და გაღება დამოკიდებულია ტრანსმემბრანულ ელექტრულ პოტენციალზე. გრადიენტის აღდგენა წარმოებს მემბრანული გადამტანებით და ამ დროს გამოიყენება ენერჯია ამ იონების გრადიენტის გადასალახად. პირველი პროცესი მიმდინარეობს შედარებით სწრაფად, ხოლო მეორე – შედარებით ნელა.



სურათი VI.24. კარდიომიოციტის მემბრანა

მემბრანული სტრუქტურების ასევე მნიშვნელოვანი ფუნქციაა ჰორმონალური და ნეიროტრანსმიტერული სიგნალების ტრანსფორმაცია, რომელიც ხორციელდება შემდეგი თანამიმდევრობით:

**ჰორმონი/მედიატორი → რეცეპტორი → ადენილატციკლაზა/ გუანილატციკლაზა → cAMP, cGMP**

ბუნებრივი აგონისტების ან მათი ანალოგების მოქმედება კარდიომიოციტების  $\alpha$ - და  $\beta$ -ადრენერგულ ან ჰისტამინურ რეცეპტორებთან იწვევს კომპლექსის შექმნას მემბრანის ადენილატციკლაზასთან, რომელიც აკატალიზირებს cAMP-ის წარმოქმნას. აქვე გვხვდება ქოლინერგული რეცეპტორებიც, რომლებიც ლიგანდით გააქტივებისას ქმნის კომპლექსს გუანილატციკლაზასთან და აკატალიზირებს cGMP-ის სინთეზს. ამჟამად cGMP-ის როლი გულის კუნთში ნაკლებადაა შესწავლილი, თუმცა არსებობს მონაცემები მისი ზემოქმედებისა გლიკოგენოლიზურ ციკლზე, სარკოპლაზმურ რეტიკულუმზე, მიოფიბრილებსა და უშუალოდ სარკოლემაზე უჯრედშიდა cAMP-ის კონცენტრაციის ცვლილების გზით. ზოგადად, ციკლიური ნუკლეოტიდები კარდიომიოციტებზე ზემოქმედებს ცილების ფოსფორილირებისა და, შესაბამისად, ფერმენტების აქტივაციის საშუალებით. მაგალითად, ადრენერგული რეცეპტორების სტიმულაციისას cAMP-ის რაოდენობის გაზრდის პარალელურად, აღინიშნება პროტეინკინაზების აქტივაცია, რასაც მოსდევს კალციუმის არხების მახლობლად ლოკალიზებული ცილების გააქტიურება და, შესაბამისად, არხის გახსნის რეგულირება.

### VI.3.2. გულის კუნთის ქიმიური შემადგენლობის თავისებურებანი

ქიმიური შემადგენლობით გულის კუნთი განსხვავდება განივზოლიანი და გლუვი კუნთებისაგან და ამ მახასიათებლით მას გარდამავალი მდგომარეობა უჭირავს ჩონჩხსა და გლუვ კუნთებს შორის. მაგალითად, აზოტის შემცველობა მიოკარდიუმში გაცილებით ნაკლებია, ვიდრე ჩონჩხის კუნთებში. მიოფიბრილარული ცილების კონცენტრაცია გულის კუნთში ნაკ-

ლებია, ვიდრე ჩონჩის კუნთში და მეტია, ვიდრე გლუვ კუნთში. შეინიშნება ასევე განსხვავებები სარკოპლაზმური რეტიკულუმის ცილების შემცველობაშიც. გლუვი კუნთისა და მიოციტების სარკოპლაზმა პროცენტულად მეტ მიაოლბუმის შეიცავს, ვიდრე განივზოლიანი კუნთი. გლიკოგენის შემცველობითაც გულის კუნთის უჯრედებს გარდამავალი მდგომარეობა უჭირავთ ჩონჩხისა და გლუვ კუნთებს შორის.

ATP-ის რაოდენობა გულის კუნთის უჯრედებში ნაკლებია (2.60 მკმოლი), ვიდრე განივზოლიანში (4.42 მკმოლი), თუმცა გლუვ კუნთზე მეტია (1.38 მკმოლი). მიუხედავად ამისა, მიოციტები მოიხმარს გაცილებით მეტ ATP-ს, რის გამოც ATP-ის რესინთეზი მიოციტებში უფრო ინტენსიურად მიმდინარეობს. თბილსისხლიანი ცხოველებისა და ადამიანის გულის კუნთში მაღალი ენერჯის შემცველი ფოსფატური ნაერთების წარმოქმნის ძირითადი გზა ჟანგვითი ფოსფორილირებაა. ნახშირწყლების ანაერობული გარდაქმნის გზით (გლიკოლიზით) რეგენერირებული ATP-ის მნიშვნელობა ადამიანის გულის კუნთის მუშაობისათვის მინიმალურია. ამიტომ მიოციტები განსაკუთრებით მგრძობიარეა ჟანგბადის ნაკლებობისადმი. მიოციტების მეტაბოლიზმის თავისებურებაა ის, რომ ამ შემთხვევაში არანახშირწყლოვანი ნაერთების აერობულ დაჟანგვას გაცილებით დიდი მნიშვნელობა აქვს, ვიდრე ჩონჩხის კუნთებში. მიღებული ჟანგბადის მხოლოდ 30–35% გამოიყენება ნახშირწყლებისა და მათი გარდაქმნის პროდუქტების დაჟანგვისათვის. გულის კუნთის ძირითადი სუნთქვითი სუბსტრატია ცხიმოვანი მჟავები. არანახშირწყლოვანი ნაერთების დაჟანგვა უზრუნველყოფს მიოკარდის მიერ მოხმარებული ენერჯის 65-70%-ს. თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავებიდან გულის კუნთისათვის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ოლეინის მჟავა.

ATP-ის რესინთეზში ცენტრალური ადგილი უჭირავს ტრანსფოსფორილირების პროცესს ATP-სა და კრეატინფოსფატს შორის. რეაქცია მიმდინარეობს *კრეატინკინაზას* მონაწილეობით. ATP-ის რესინთეზის კრეატინკინაზული გზა განსაკუთრებით სწრაფი და მაქსიმალურად ეფექტურია (ერთ მოლეკულა კრეატინფოსფატიდან ერთი ATP-ის მოლეკულა წარმოიქმნება).

### VI.3.3. გულის კუნთის შეკუმშვა

გულის კუნთი რიტმულად იკუმშება გულშივე წარმოქმნილი იმპულსების შედეგად. იმპულსის ტრანსმისიაში მონაწილეობს სარკომერებს შორის არსებული ნაპრალები, რომლებიც სიგნალის უფრო სწრაფი გავრცელების საშუალებას იძლევა. ჩვეულებრივ, თითოეულ შეკუმშვას შორის პერიოდი უფრო დიდია, ვიდრე ჩონჩხის კუნთებში, მაგრამ ის შეიძლება შეიცვალოს ჰორმონებისა და სხვა გარეგანი თუ შინაგანი ფაქტორების ზემოქმედებით.

გულის კუნთში განივი ხიდაკები ორი – ძლიერი და სუსტი კავშირის ფორმით გვხვდება.  $Ca^{2+}$ -ის იონის შემოსვლა და ურთიერთქმედება კონტრაქტილურ ცილებთან წარმოადგენს გადაწყვეტ მომენტს შეკუმშვა-მოდუნების პროცესში.  $Ca^{2+}$ -ის იონის შემდგომი ურთიერთქმედება TpC-თან და TpI-ის გამოთავისუფლება უზრუნველყოფს ძლიერი კავშირის ფორმას. იონის კონცენტრაციის ზრდის პარალელურად ძლიერი ფორმა იწყებს დომინირებას. თუმცა, იმ შემთხვევაში თუ მუდმივად იარსებებს ძლიერი კავშირის ფორმა, კონტრაქტილური ცილები ვეღარ შეძლებს მოდუნებას. გამოითქვა მოსაზრება, რომ ATP-ის ურთიერთქმედება მიოზინის თავებთან იწვევს ხიდაკების გადაყვანას სუსტი კავშირის ფორმაში იმ შემთხვევაშიც კი, როცა  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაცია მაღალია. ხოლო როცა ATP იშლება ADP-ად და არაორგანულ ფოსფატად (Pi), დომინირებას იწყებს ძლიერი კავშირის ფორმა.

გულის კუნთის მუშაობაში, ჩონჩხის კუნთებისაგან განსხვავებით, გადამწყვეტი მნიშვნელობა cAMP-ს და ადრენერგულ სისტემას აკისრია. cAMP მონაწილეობს უჯრედშიდა  $Ca^{2+}$ -ის დონის რეგულირებაში პროტეინკინაზული რეაქციების საშუალებით. კერძოდ, ამ ტიპის რე-

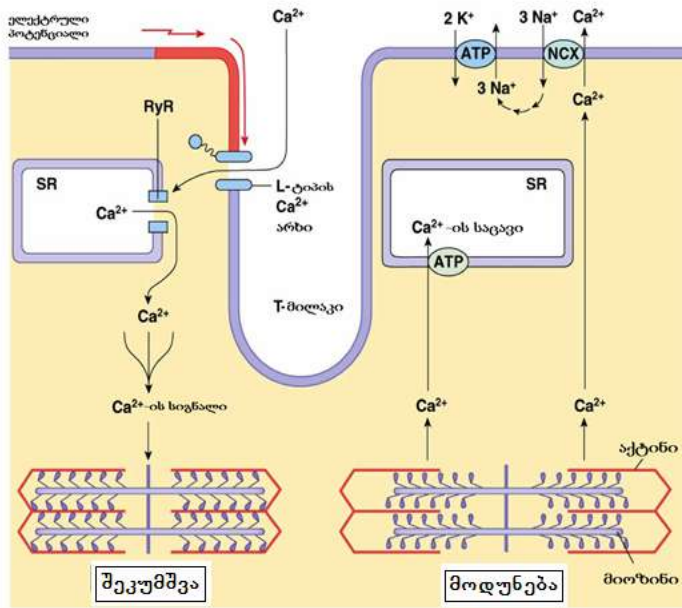
აქციებით მიმდინარეობს სხვადასხვა სატრანსპორტო და არხული ცილებისა და ტროპომიოზინ-ტროპონინული სისტემის ფოსფორილირების პროცესი, რაც, თავის მხრივ, მოქმედებს  $Ca^{2+}$ -ის იონის უჯრედშიდა რაოდენობაზე და ამ იონებით გამოწვეულ უჯრედულ პასუხებზე.

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, კარდიომიოციტების სარკოპლაზმური რეტიკულუმი ორი ტიპის არხებისაგან შედგება, რომელთა ურთიერთდაკავშირებით იქმნება ერთიანი სისტემა: განივი არხები ანუ ე.წ. *T-მილაკები (ტუბულები)*, რომლებიც სარკოლემის გაგრძელებას წარმოადგენს Z-ზოლის მიდამოში და გასწვრივი არხები, ანუ *L-ტუბულები*, რომლებიც გასდევს კარდიომიოციტის ყოველ მიოფიბრილას. Z-ზოლის მიდამოში განივი არხები ქმნიან გაფართოებულ დაბოლოებებს – *ციტერნებს*, რომლებიც კონტაქტირებს T-ტუბულებთან. ციტერნების დაკავშირებით Z-ზოლის მიდამოში T-ტუბულებთან იქმნება ე.წ. *ტრიადა*. სწორედ ამ ადგილას ხდება იმპულსის გადაცემა, რომელიც ვრცელდება სარკოლემაზე და იწვევს მეზობელი სარკომერების სინქრონულ დეპოლარიზაციას. სარკოპლაზმური რეტიკულუმის ძირითადი და ერთადერთი ფუნქციაა, გულის მუშაობის ციკლის ფაზებზე დამოკიდებულებით, ციტოპლაზმაში  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციული ცვლილებების მოდულირება. სარკოპლაზმურ რეტიკულუმს აქვს შესაძლებლობა მოახდინოს კალციუმის იონის გადაადგილება კონცენტრაციული გრადიენტის საწინააღმდეგოდ იმ ენერგიის ხარჯზე, რომელიც განთავისუფლდება ATP-ის ჰიდროლიზის შედეგად.

$Ca^{2+}$ -ის იონი მონაწილეობს აქტინური და მიოზინური ძაფების მუშაობაში. ციტოზოლი შეიცავს სპეციფიკურ ფერმენტებს, რომლებიც განაპირობებს ქიმიური პოტენციური ენერგიის გარდაქმნას კუნთის მუშაობის კინეტიკურ ენერგიად. როცა ელექტრული აგზნების ტალღა მიაღწევს T-მილაკს, მასზე განლაგებული  $Ca^{2+}$ -არხები იწყებს შედარებით მცირე რაოდენობის იონის გატარებას, რათა, საბოლოო ჯამში, მოხდეს სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან ციტოპლაზმაში ამ იონის დიდი რაოდენობის გამოთავისუფლება, რის შედეგად იწყება მიოკარდის შეკუმშვა.  $Ca^{2+}$ -ის უკუტრანსპორტი სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში განაპირობებს მიოკარდის მოდუნებას.  $Ca^{2+}$ -ის გამოთავისუფლება ციტოპლაზმაში ხორციელდება სპეციალური არხებით, რომლებსაც *რიანოდინის რეცეპტორებს* უწოდებენ. სწორედ ეს არხებია განლაგებულია სარკოპლაზმატური რეტიკულუმის გაფართოებულ ნაწილში T-მილაკების სიახლოვეს.

ძირითადი მოლეკულები, რომლებიც შეკუმშვა-მოდუნების ციკლში მონაწილეობს ორი ძირითადი კონტრაქტილური ცილაა: წვრილი აქტინური ფილამენტი და მსხვილი მიოზინური ფილამენტი. უკავშირდება რა ტროპონინ C-ს,  $Ca^{2+}$ -ის იონები ხსნის ტროპონინი I-ით გამოწვეულ ბლოკირებას და ინიცირებს შეკუმშვის ციკლს. შეკუმშვის პროცესი ისეთივე პრინციპით მიმდინარეობს, როგორც განივზოლიან კუნთებში (სურ. VI.25).

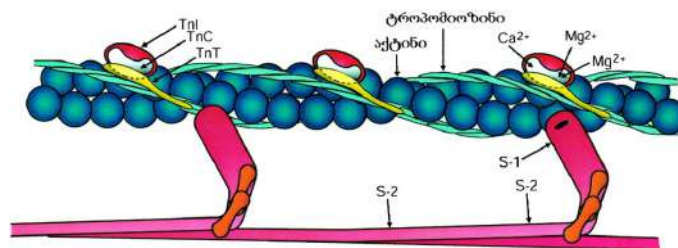
კალციუმის შესვლა ინიცირებს ურთიერთქმედებას ტროპონინის კომპონენტებს შორის, რაც აძლევს საშუალებას ტროპომიოზინის მოლეკულას გადაადგილდეს და უზრუნველყოს ძლიერი კავშირების ფორმა, რაც, თავის მხრივ, შეკუმშვის საფუძველია. წვრილი ფილამენტები წარმოდგენილია სპირალური ფორმის ორი აქტინური ნაწილით. მათ შორის ლოკალიზებულია ტროპომიოზინი, რომელსაც ჩამკეტის ფუნქცია აკისრია. თანაბარი ინტერვალით (38,5ნმ) ამ სპირალთან დამაგრებულია სამი რეგულატორული ცილა – ტროპონინური კომპლექსის შემადგენელი ცილები. ამ კომპლექსის ერთ-ერთი კომპონენტი – TpC, აქტივდება სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან განთავისუფლებული კალციუმით, რის შედეგადაც იწყება განივი ხიდაკების მოქმედების ციკლი. თუ კალციუმის კონცენტრაცია ციტოზოლში მცირეა, ტროპომიოზინი ისეთ კონფორმაციაშია, რომ ვერ ახდენს აქტინთან ურთიერთქმედებას და, შესაბამისად, განივი ხიდაკების უმეტესობა ბლოკირებულია (სურ. VI. 26).



სურათი VI.25. კარდიომიოციტის შეკუმშვის პროცესის ინიცირება Ca<sup>2+</sup>-ის იონებით

SR – სარკოპლაზმური რეტიკულუმი, RyR – რიანოდინის გადამტანი, NCX – Na, Ca – გადამტანი (Kathyjo A. Jackson and al., 2000)

მას შემდეგ, რაც სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან იწყება იონების გადმოსვლა ციტოპლაზმაში, გააქტივებული T<sub>p</sub>C მჭიდროდ უკავშირდება მაინჰიბირებელ მოლეკულას, კერძოდ T<sub>p</sub>I-ს. მიოკარდის შეკუმშვის პროცესში ის გადაადგილდება წვრილ ფილამენტზე, რაც ხსნის შეფერხებას, რომელსაც იწვევს ტროპომიოზინი აქტინისა და მიოზინის ურთიერთქმედებისას. ამგვარად, სუსტი, ანუ ბლოკირებული განივი ხიდაკები გადადის ძლიერი კავშირის ფორმაში, რაც იწვევს განივი ხიდაკების ციკლის დანყებას. ეს კავშირები უზრუნველყოფს ტროპომიოზინის შემდგომ გადაადგილებას. ყოველი მიოზინური თავი წარმოადგენს მიოზინის მძიმე ჯაჭვის ტერმინალურ ნაწილს. ამჟამად არსებული მონაცემების მიხედვით, შეკუმშვის პროცესში სწორედ მიოზინის თავი იცვლის კონფორმაციას. ორთავიანი მიოზინის თავს აქვს ATP-დამაკავშირებელი ჯიბე (ნუკლეოტიდური ჯიბე). ATP და მისი დაშლის პროდუქტები (ADP, Pi) სწორედ ნუკლეოტიდურ ჯიბეს უკავშირდება.



სურათი VI.26. შეკუმშვადი ცილების ურთიერთგანლაგება კარდიომიოციტში (Kathyjo A. Jackson and al., 2000)

შეკუმშვის პროცესში ფილამენტები სრიალებს ერთმანეთში ისე, რომ აქტინისა და მიოზინის ფილამენტების სიგრძე არ იცვლება. სრიალის პროცესში ისინი იზიდავს ძირითადი კონტრაქტიკური ერთეულის – სარკომერის ორივე ბოლოს. ელექტრონულ მიკროსკოპში ჩანს, რომ სარკომერი ორივე მხრიდან შემოსაზღვრულია Z-ბოლით, რომელზეც აქტინური ფილამენტებია დამაგრებული. მიოზინის ფილამენტები მიემართება სარკომერის ცენტრიდან ორივე მხარეს Z-ბოლის მიმართულებით, თუმცა მას არ უერთდება. აქტინური ფილამენ-

ტების ცენტრისაკენ მოძრაობის პარალელურად, ისინი ერთმანეთისაკენ Z-ზოლებსაც იზიდავს, რის შედეგადაც სარკომერი მოკლდება. ამ პროცესის ენერგიით უზრუნველყოფა ხდება ATP-ის ჰიდროლიზით გამოყოფილი ენერგიის ხარჯზე.

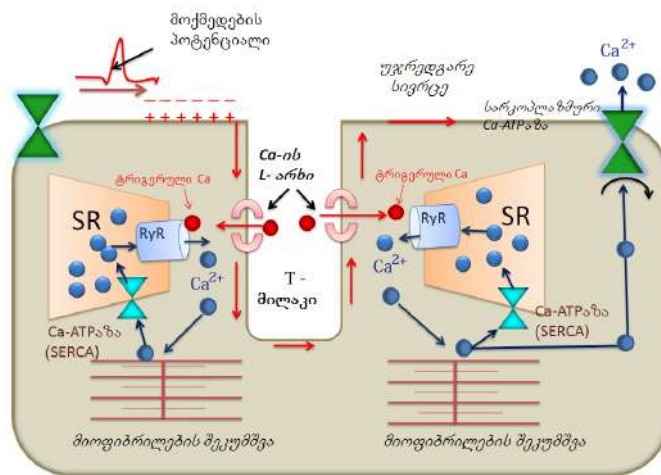
### VI.3.4. $Ca^{2+}$ -ის ტრანსპორტი მიოციტებში

კალციუმი განსაკუთრებულ როლს ასრულებს გულის კუნთის შეკუმშვისა და მოდუნების პროცესში. მისი ტრანსპორტი მიოციტებში სამი მექანიზმით ხორციელდება. კერძოდ, იონი ციტოპლაზმაში შედის  $Ca^{2+}$ -ის არხებით, ხოლო გამოდის  $Na^+/Ca^{2+}$ -ცვლითა და ფერმენტ  $Ca^{2+}$ -ატფ-აზას მოქმედებით. თანამედროვე შეხედულება მიოციტებში  $Ca^{2+}$ -ის იონის მოძრაობის შესახებ ემყარება სარკოპლაზმატური რეტიკულუმიდან კალციუმ-ინდუცირებულ  $Ca^{2+}$ -ის იონის გამოთავისუფლების (CICR) მექანიზმს, რომლის მიხედვით გულის ციკლის დროს შედარებით მცირე რაოდენობის  $Ca^{2+}$ -ის იონი, ე.წ. ტრიგერული კალციუმი, შედის და მალევე ტოვებს კარდიომიოციტებს, თუმცა, ამავდროულად გაცილებით დიდი რაოდენობის იონი თავისუფლდება სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან და ასევე უკანვე შთაინთქმება. ითვლება, რომ დეპოლარიზაციის ყოველი ტალღა, რომელიც ვრცელდება T-მილაკებზე, ხსნის მასზე არსებულ L-ტიპის ნელი მოქმედების  $Ca^{2+}$ -არხს, რათა ამ უკანასკნელით შესულმა იონმა გამოიწვიოს ამავდროულად დიდი რაოდენობის გამოდევნა უშუალოდ სარკოპლაზმურ რეტიკულუმზე მდებარე რიანოდინის რეცეპტორის (RyR) დახმარებით (სურ. VI.27).

კალციუმი უჯრედის ციტოპლაზმაში სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან RyR-ის გარდა ხვდება არხით, რომელიც ასოცირებულია ინოზიტოლ-3-ფოსფატად (IP3R). ორივე არხის აქტივატორია პროტეინკინაზები A, C და  $Ca^{2+}$ -კალმადულინ-დამოკიდებული პროტეინკინაზა.

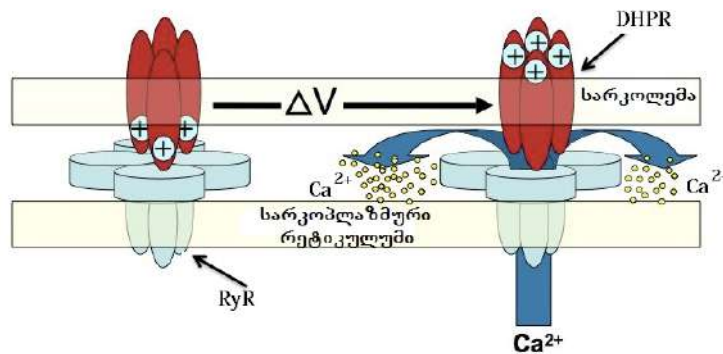
რიანოდინის რეცეპტორები (RyR) გვხვდება აგზნებად ქსოვილებში, კერძოდ კუნთებსა და ნეირონებში. სახელწოდება წარმოსდგება მცენარეული ალკალოიდიდან – რიანოდინიდან, რომელიც ხასიათდება მაღალი თვისობით ამ რეცეპტორისადმი. ცნობილია რეცეპტორის რამდენიმე იზოფორმა:

- RyR1 გვხვდება მხოლოდ ჩონჩხის კუნთებში;
- RyR2 – გულის კუნთში;
- RyR3 ფართოდაა წარმოდგენილი ტვინში;
- თევზებში აღმოჩენილია რეცეპტორის მეოთხე ტიპი – RyR4.



სურათი VI.27. კალციუმის იონის მოძრაობა კარდიომიოციტებში

რიანოდინის რეცეპტორებს ორმაგი ფუნქცია აქვს: 1. დაკავშირებულია სარკოპლაზმური რეტიკულუმის კალციუმ-გამოთავისუფლების არხებთან; 2. წარმოადგენს ცილოვან საყრდენს, სადაც განთავსებულია ძირითადი რეგულატორული ცილები. მაგალითად, მასტაბილიზირებული ცილა FKBP-12.6, რომელიც ფოსფორილირების საპასუხოდ არეგულირებს უახლოესი RyR-ის გახსნას. ამ რეცეპტორის თავისებურებას წარმოადგენს ის, რომ იგი მიემართება სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან T-მილაკებისაკენ და ქმნის მასთან კომპლექსს. ამ კომპლექსის დანიშნულებაა  $Ca^{2+}$ -ის გამოთავისუფლება და სივრცის შევსება სარკოპლაზმურ რეტიკულუმსა და T-მილაკების შორის. RyR-ის რეცეპტორები შეკრებილია ჯგუფებად და თითოეულ ჯგუფში 50-300 რეცეპტორია. ზომით რეცეპტორი საკმაოდ დიდია და ასეთი ოთხი რეცეპტორი ქმნის მეგაკომპლექსს, რომლის შიგნითაც განთავსებულია კალციუმის გამოთავისუფლების არხი. ჯგუფურად განლაგებული რიანოდინის რეცეპტორების გაღება და დახურვა ერთდროულად მიმდინარეობს. მას შემდეგ, რაც დეპოლარიზაციის ტალღა მიაღწევს T-მილაკებს და გაიხსნება L-ტიპის არხები,  $Ca^{2+}$ -იონი ხვდება მიოციტებში და აღწევს რეტიკულუმისა და RyR-ის შემადგენელ უბანს. ამის შედეგად იცვლება RyR-ის მოლეკულური კონფიგურაცია, რომელიც ხსნის  $Ca^{2+}$ -ის გამოთავისუფლების არხს, რათა მოხდეს ამ იონის გადმოსვლა ციტოზოლში. ეს პროცესი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია შეკუმშვისას. ჩონჩხის კუნთებში RyR1 ლოკალიზებულია სარკოპლაზმური რეტიკულუმის ცისტერნებზე და ითვლება, რომ მისი გრძელი ე.წ. „კუდი“ კონტაქტირებს პლაზმალემაზე არსებულ პოტენციალ-მგრძობიარე  $Ca^{2+}$ -არხთან, რომელსაც დიჰიდროპირიდინის რეცეპტორი (DHPR) ეწოდება (სურ. VI.28). რეცეპტორი ლოკალიზებულია T-მილაკებზე. დადგენილია, რომ DHPR გვხვდება როგორც ჩონჩხის კუნთებში, ასევე გულის კუნთში. პოტენციალის ცვლილება მილაკის მემბრანაზე იწვევს DHPR-ის კონფორმაციულ ცვლილებებს, გადაეცემა RyR-ს, რაც იწვევს ამ უკანასკნელის გახსნას და  $Ca^{2+}$ -ის იონის გადმოსვლას სარკოპლაზმაში.



**სურათი VI.28. რიანოდინისა და დიჰიდროპირიდინის რეცეპტორების ურთიერთგანლაგება**

*RyR – რიანოდინის რეცეპტორი; DHPR – დიჰიდროპირიდინის რეცეპტორი*

ითვლება, რომ ჩონჩხის კუნთის DHPR-სა და RyR-ს შორის არსებობს ფიზიკური კონტაქტი, რაც განაპირობებს დეპოლარიზაციის პასუხად კუნთის მყისიერად მექანიკურ შეკუმშვას (მილისეკუნდი). გულის კუნთში და გლუვ კუნთებში DHPR-სა და RyR-ს შორის ასეთი მჭიდრო კავშირი არ არსებობს. DHPR-ით შემოსული კალციუმის იონის დახმარებით ხდება  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის მატება სარკოპლაზმაში, რაც, თავის მხრივ, ააქტივებს RyR-ს, ხდება არხის გახსნა და წარმოებს უფრო დიდი რაოდენობით კალციუმის იონის გადმოსვლა სარკოპლაზმაში ( $Ca^{2+}$ -ინდუცირებული  $Ca^{2+}$ -ის გამოთავისუფლება).

რიანოდინის რეცეპტორი საკმაოდ ახლოსაა ლოკალიზებული მიტოქონდრიებთან და  $Ca^{2+}$ -ის გამოთავისუფლება სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან ასევე არეგულირებს ATP-ის წარმოქმნას გულის კუნთის უჯრედებში.

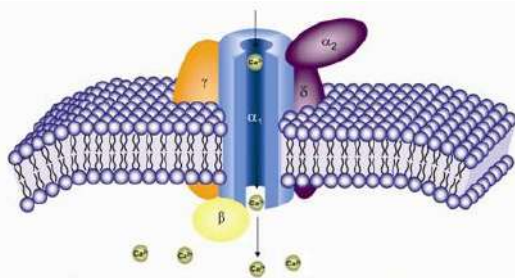
რიანოდინის რეცეპტორებთან სხვადასხვა ფუნქციის ცილებია დაკავშირებული. მაგალითად, RyR2-ს ლუმინალური მხრიდან უკავშირდება სხვადასხვა დამხმარე ცილა, რომლებიც მონაწილეობს რეცეპტორის მეოთხეული სტრუქტურის შექმნაში. ესენია კალსეკვესტრინი, ტრიადინი, ჯანქტინი და ცილა FKBP-12.6.

შეკუმშვაში მონაწილე  $Ca^{2+}$ -ის რაოდენობის 10% მიოციტებში ხვდება უჯრედგარე არედან, ხოლო 90%-ს შეადგენს სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან გადმოსული კალციუმი. ამრიგად, დეპოლარიზაციის შედეგად ციტოზოლში გამოთავისუფლდება  $Ca^{2+}$ -ის გაცილებით დიდი რაოდენობა მიოციტებში მოხვედრილი მცირე რაოდენობის იონის საპასუხოდ. ეს პროცესი გაცილებით მაღალი ხარისხით ზრდის ციტოზოლში  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციას, რაც აძლიერებს ამ იონების ტროპონინ C-თან ურთიერთქმედების ხარისხს. ეს უკანასკნელი, როგორც ცნობილია, წარმოადგენს შეკუმშვის ინიციატორს.

კალციუმის არხები ტრანსმემბრანული, რთული აგებულების ცილებია, რომლებიც რამდენიმე სუბერთეულისაგან შედგება. ამ არხებით გადაადგილდება ასევე ნატრიუმისა და წყალბადის იონები. როგორც ცნობილია,  $Ca^{2+}$ -არხები ორი ტიპისაა – პოტენციალ-დამოკიდებული და ლიგანდ-დამოკიდებული. პოტენციალ-დამოკიდებული არხების მუშაობა რეგულირდება მემბრანაზე არსებული ელექტრული პოტენციალით. მეორე შემთხვევაში, იონების ნაკადის რეგულირებას ახდენს სპეციფიკური აგონისტები (აცეტილქოლინი, კატექოლამინები, სეროტონინი, ჰისტამინი და სხვ.) მათი ურთიერთქმედებით შესაბამის რეცეპტორებთან. დღესდღეობით ცნობილია  $Ca^{2+}$ -ის რამდენიმე ტიპის არხი (L, T, N, P, Q, R), რომლებსაც აქვს სხვადასხვა თვისებები (გამტარობა, გაღების ხანგრძლივობა და სხვ.) და ქსოვილოვანი ლოკალიზაცია. მათგან გულ-სისხლძარღვთა სისტემაში გვხვდება L, T და R ტიპის არხები. მათგან მიოკარდიუმისათვის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია L- და T-ტიპის არხები.

L-ტიპის არხები (*long-lasting, large-capacitance*) ნელა აქტივდება უჯრედის მემბრანის დეპოლარიზაციისას, განაპირობებს  $Ca^{2+}$ -ის ნელ შესვლას უჯრედში და ნელი პოტენციალის ფორმირებას. ამ ტიპის არხები გვხვდება მიოციტებში, გულის გამტარ სისტემებში, არტერიული სისხლძარღვების გლუვ კუნთებში, ბრონქებში, შარდსანვეთსა და საჭმლის მომწელებელ ტრაქტში.

ნელი მოქმედების კალციუმის არხი შექმნილია დიდი ზომის  $\alpha_1$ -სუბერთეულისაგან, რომელიც თვითონ ქმნის არხს და შედარებით მცირე ზომის დამატებითი  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -სუბერთეულებისაგან (სურ. VI.29).  $\alpha$ -სუბერთეულები უზრუნველყოფს შერჩევითობას  $Ca^{2+}$ -ის მიმართ და შეიცავს ელექტრულ სენსორს.  $\beta$ -სუბერთეული განსაზღვრავს არხის აქტივობის კინეტიკას (გაღება, დაკეტვა, ინაქტივაცია), ხოლო დანარჩენი სუბერთეულები მონაწილეობს არხის სტრუქტურის შექმნაში.



სურათი VI. 29. L-ტიპის  $Ca^{2+}$ -ის არხი (Ion Channel & Transporter Laboratory)



L-ტიპის არხების მუშაობაზე ზეგავლენას ახდენს *კალმადულინ-დამოკიდებული პროტეინკინაზა*, რომელიც აწარმოებს მისი შემადგენელი სუბერთეულების ფოსფორილირებას, რითაც აძლიერებს მის ფუნქციას. ამავე დროს, შესაძლებელია კალმადულინის პირდაპირი ზემოქმედება L-არხებზე, მისი დაკავშირებით არხის უჯრედშიდა უბანთან, რასაც მოსდევს არხის მგრძობელობის გაზრდა უჯრედშიდა  $Ca^{2+}$ -ის მიმართ.  $Ca^{2+}$ -ს შესწევს უნარი დაუკავშირდეს არხის უჯრედშიდა ნაწილის C-ბოლოს. ეს მექანიზმი უზრუნველყოფს არხის ინჰიბირებას ციტოპლაზმაში კალციუმის კონცენტრაციის გაზრდისას.

T-ტიპის არხები (**T – Transient** – ტრანზიტორული – სწრაფი, ხანმოკლე – იგულისხმება არხის გახსნის ხანგრძლივობა). სწრაფი მოქმედების არხებია. მათ დაბალზღურბლიან არხებსაც უწოდებენ, ვინაიდან იხსნება დაბალი პოტენციალის შემთხვევაში, კერძოდ, როცა პოტენციალთა სხვაობა 40mV-ია. მისგან განსხვავებით L-ტიპის  $Ca^{2+}$ -ის არხი მიეკუთვნება მაღალზღურბლიან არხს – იხსნება 20 mV-ის დროს. T-ტიპის არხები ლოკალიზებულია პლაზმალემაზე და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს გულის კუნთის შეკუმშვის გენერაციაში. ამავე დროს, მონაწილეობს წინაგულსა და პარაკუჭში იმპულსის გატარების რეგულაციაში. მიოციტებში T-ტიპის  $Ca^{2+}$ -ის არხების რაოდენობა ნაკლებია. სავარაუდოდ, მათი მოქმედება ვლინდება უჯრედშიდა  $Ca^{2+}$ -ის დონის გაზრდის საწყის სტადიაზე.

ამ ტიპის არხების მუშაობა რეგულირდება c-AMP-ითა და c-GMP-ით. პირველი მათგანი ახდენს მათი მუშაობის სტიმულირებას არხის ცილების ფოსფორილირების ხარჯზე, ხოლო მეორე – ინჰიბირებას.

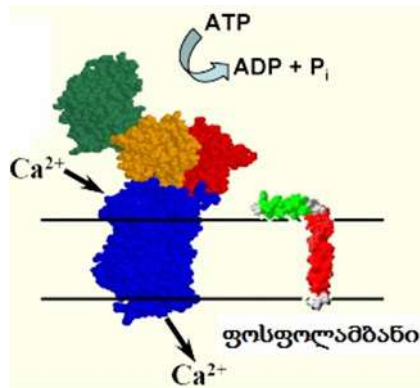
**$Ca^{2+}$ -ატფ-აზა.** კარდიომიოციტებში  $Ca^{2+}$ -ის რაოდენობის რეგულირებაში არხებთან ერთად აქტიურადაა ჩართული  $Ca^{2+}$ -ATP-აზაც, რომლის მოქმედება დამოკიდებულია ATP-ის ჰიდროლიზით გამოთავისუფლებულ ენერჯიაზე.

კუნთის მოდუნების დასაწყებად აუცილებელია ციტოპლაზმიდან  $Ca^{2+}$ -ის მოცილება და მისი ხელახალი აკუმულირება სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში ან უჯრედიდან უჯრედგარე არეში გამოსვლა. მოდუნების პროცესში კუნთის უჯრედებში ციტოპლაზმიდან  $Ca^{2+}$ -ის გამოდევნაზე პასუხისმგებელია სარკოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანაში ჩაშენებული ფერმენტი  $Ca^{2+}$ -ATP-აზა ( $Ca^{2+}$ -ტუმბო). სხვანაირად მას SERCA-ს უწოდებენ (*Sarco(Endo)plasmic Reticulum Calcium ATPase*). ის განეკუთვნება იონური ტიპის სატრანსპორტო ATP-აზებს. ამავე ტიპის ატფ-აზებს მიეკუთვნება ასევე პლაზმური მემბრანის  $Ca^{2+}$ -ATP-აზა,  $N^+, K^+$ -ATP-აზა,  $H^+, K^+$ -ATP-აზა და სხვ.

კალციუმის აკუმულირება სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში მიმდინარეობს SERCA-ს საშუალებით. მისი აქტივობა მატულობს ადრენერგული სტიმულაციით. შთანთქმის შემდგომ  $Ca^{2+}$ -ის იონი სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში ინახება სპეციალიზებულ ცილა-დეპოსთან დაკავშირებული ფორმით. ამ ცილას *კალსეკვესტრინი* ეწოდება. სარკოპლაზმაში გამოთავისუფლებული იონი უკავშირდება უჯრედშიდა  $Ca^{2+}$ -დამაკავშირებელ რეგულატორულ ცილებს და ამ ფორმით ინვევს სხვადასხვა ბიოქიმიური პროცესების აქტივაციას ან ინჰიბირებას. მიოციტებში კალციუმი უკავშირდება ტროპონინ C-ს, რაც ინვევს აქტომიოზინის ATP-აზური აქტივობის გაძლიერებას და კუნთის შეკუმშვას.

ცნობილია SERCA-ს რამდენიმე იზოფორმა. მათგან განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია კარდიალური იზოფორმა SERCA 2 (115კდალ). იგი შედგება ციტოპლაზმისაკენ მოქცეული ჰიდროფილური დომენისაგან და ტრანსმემბრანული დომენებისაგან. ეს უკანასკნელი, თავის მხრივ, აშენებულია ათი ჰიდროფობური  $\alpha$ -სპირალური უბნისაგან. ჰიდროფილური დომენი უზრუნველყოფს ATP-ის დაკავშირებასა და ჰიდროლიზს, ხოლო ტრანსმემბრანულ დომენში ხდება  $Ca^{2+}$ -ის დაკავშირება და მისი ტრანსპორტირება სარკოპლაზმური მემბრანის გავლით სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში. ციტოპლაზმაში Ca-ის იონის უმნიშვნელო მატებაც კი, ინვევს SERCA-ს აქტივაციას და იონის ტრანსპორტს ციტოპლაზმიდან სარკოპლაზმურ

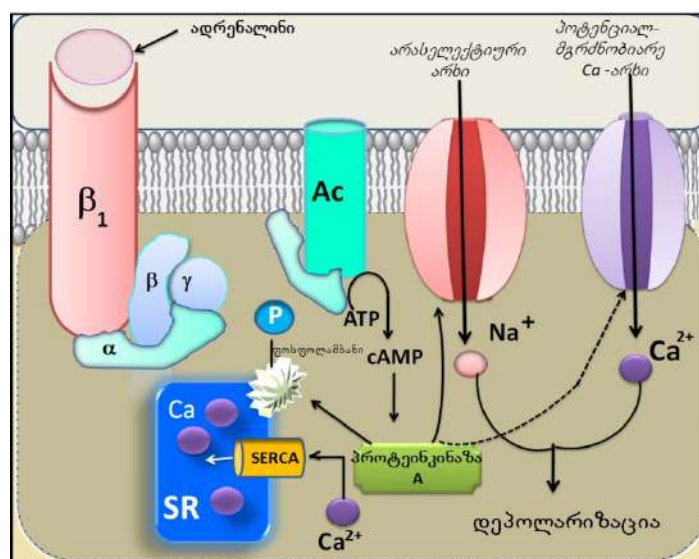
რეტიკულუმში. ყოველ ჰიდროლიზირებულ მოლეკულა ATP-ზე გადაიტანება 2 კალციუმის იონი. ენერჯის წყაროს წარმოადგენს გლიკოლიზის შედეგად წარმოქმნილი ATP. ნანახია მნიშვნელოვანი კავშირი გულის აქტიურობასა და SERCA-ს ფუნქციონირებას შორის.



სურათი VI.30. სარკოპლაზმური რეტიკულუმის  $Ca^{2+}$ -ATP-აზასა და ფოსფოლამბანის ურთიერთგანლაგება

მიოციტების სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში არსებული SERCA2 განსხვავდება ჩონჩხის კუნთებში არსებული SERCA1-გან. ძირითადი განმასხვავებელი ნიშანია, რომ SERCA2 სარკოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანაში მტკიცედ უკავშირდება რეგულატორულ ცილას *ფოსფოლამბანს*, რომელიც ჩვეულებრივ პირობებში (დეფოსფორილირებული)  $Ca^{2+}$ -ATP-აზას ინჰიბიტორია (სურ. VI.30).

ფოსფოლამბანი ოლიგომერული ცილაა, რომელიც შედგება ხუთი ერთნაირი პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან. თითოეული ჯაჭვის მოლეკულური მასა 5კდალ.-ია. მოლეკულის ციტოზოლისაკენ მიმართულ N-ბოლოზე განლაგებულია დადებითად დამუხტული ამინომჟავების ნაშთები, რომლებიც პასუხისმგებელია ამ ცილის ურთიერთქმედებაზე  $Ca^{2+}$ -ATP-აზას ციტოპლაზმურ დომენთან. აქვე გვხვდება სერინისა და ტრეონინის ნაშთებიც, რომლებსაც აქვს ფოსფორილირების უნარი *cAMP-დამოკიდებული-* და *Ca<sup>2+</sup>-კალმადულინდამოკიდებული პროტეინკინაზებით* (სურ. VI.31).



სურათი VI.31. ფოსფოლამბანის აქტივობისა და გულის კუნთის მუშაობის ინტენსივობის ცვლილება  $\beta_1$ -ადრენერგული სისტემით

ამ ნაშთების ფოსფორილირებით კომპენსირდება ფოსფოლამბანის ციტოპლაზმური დომენის დადებითი მუხტი და ირღვევა მისი ურთიერთქმედების ხასიათი  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-აზასთან. სავარაუდოდ, მოსვენებულ მდგომარეობაში გულის კუნთის სარკოპლაზმური რეტიკულუმის  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-აზა მნიშვნელოვნად (თუმცა არა მთლიანად) ინჰიბირებულია ფოსფოლამბანით. დარჩენილი აქტივობა საკმარისია იმისათვის, რომ ციტოპლაზმაში შენარჩუნდეს  $\text{Ca}^{2+}$ -ის დაბალი კონცენტრაცია.  $\text{Ca}^{2+}$ -ის კონცენტრაციის მატებისას ფოსფოლამბანი განიცდის ფოსფორილირებას  $\text{Ca}^{2+}$ -კალმადულინ-დამოკიდებული პროტეინკინაზით, რაც იწვევს  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-აზას აქტივაციას. ანალოგიური სიტუაცია შეინიშნება გულის ადრენერგული სტიმულაციის შემთხვევაშიც: ადრენალინის დაკავშირება b-ადრენერგულ რეცეპტორებთან იწვევს ადენილაციკლზას გააქტიურებას, cAMP-ის დაგროვებას, cAMP-დამოკიდებული პროტეინკინაზას გააქტიურებას და ფოსფოლამბანის ფოსფორილირებას. ფოსფორილირებული ფოსფოლამბანი ხსნის სარკოპლაზმური რეტიკულუმის  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-აზას ინჰიბირებას, რასაც მოსდევს მიოკარდიუმის რელაქსაცია.

**$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  ცვლა.** მიოციტებიდან  $\text{Ca}^{2+}$ -ის უდიდესი ნაწილი სწორედ  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  ცვლით გამოდის უჯრედგარე არეში. მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფ მიოციტებში ეს პროცესი იძლევა იმის შესაძლებლობას, რომ უჯრედის შიგნით შენარჩუნდეს  $\text{Ca}^{2+}$ -ის დაბალი დონე. ყოველ 1 კალციუმზე იცვლება  $3\text{Na}^+$ -ის იონი. ასეთი ტიპის მიმოცვლა მოსვენებული მდგომარეობისათვისაა დამახასიათებელი, მაგრამ აგზნების დროს ამ პროცესს შეუძლია შებრუნებული მიმართულებით მოქმედებაც. კერძოდ, აგზნებისას უჯრედშიდა  $\text{Na}^+$ -ის კონცენტრაციის გაზრდა იწვევს უჯრედშიდა  $\text{Ca}^{2+}$ -ის კონცენტრაციის ზრდასაც. ამ მოვლენას დადებითი იონოტროპული ეფექტი ეწოდება. ამ ეფექტის გამო მიოკარდიუმის შეკუმშვის პროცესი გაძლიერებულია. მაგალითად, პრეპარატი დიგიტალისი, რომელიც გამოიყენება გულის უკმარისობისას, წარმოადგენს  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-აზას ინჰიბიტორს, რის შედეგადაც უჯრედის შიგნით უჯრედგარე არეში ფერხდება  $\text{Na}^+$ -ის გამოსვლა, რასაც მოსდევს მისი უჯრედშიდა კონცენტრაციის გაზრდა, რაც, თავის მხრივ, ზრდის  $\text{Ca}^{2+}$ -ის უჯრედშიდა კონცენტრაციასაც. პასუხად ვიღებთ გულის კუნთის შეკუმშვის ძალის ზრდას, რაც გულის უკმარისობის დაძლევის საშუალებაა.

ზოგადად, გულის კუნთი მდიდარია სხვადასხვა იონური ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  და სხვ.) არხებით. ამ არხების მაკოდირებელ გენებში მომხდარი მუტაციები წარმოადგენს სხვადასხვა დაავადების მიზეზს. ასეთ დაავადებებს მიეკუთვნება *ჰიპერკალიემიური პერიოდული დამბლა* (ნატრიუმის არხის პათოლოგია), *თანდაყოლილი მიოტონია* (ქლორის არხის პათოლოგია), *ჰიპოკალიემიური პერიოდული დამბლა* (კალციუმის არხის პათოლოგია) და სხვ.

### VI.3.5. გულის კუნთის პათოლოგიები

გულისთვის დამახასიათებელია მთელი რიგი პათოლოგიური მდგომარეობა, რომელიც სხვადასხვა მიზეზით არის განპირობებული. ეს მიზეზები საკმაოდ მრავალფეროვანია და მოიცავს როგორც უშუალოდ შეკუმშვადი ცილების ფუნქციონირებაში მომხდარ ცვლილებებს, ასევე რეცეპტორულ სისტემებსაც.

**გულის უკმარისობა.** გულის უკმარისობა წარმოადგენს პათოლოგიას, რომლის დროსაც გული ვერ ტუმბავს იმ რაოდენობით სისხლს, რაც აუცილებელია პერიფერიული ქსოვილებისათვის. დაავადება გამოწვეულია მიოკარდის კუნთების შესუსტებით ან გულის კედლის ელასტიკურობის დაკარგვით. გულის უკმარისობის შემთხვევაში დარღვეულია სისხლის მიმოქცევის პროცესი, რის შედეგადაც ვეღარ ხერხდება ნორმის ფარგლებში ორგანიზმის ქსოვილების მომარაგება ჟანგბადითა და საკვები ნაერთებით. გულის უკმარისობას თან ახლავს კარდიომიოციტების ადაპტაცია, რომელიც მიმართულია ისეთი მახასიათებლის შენარჩუნე-

ბისათვის, როგორცაა გულის ნუთმოცულობა. ადაპტაციის შედეგია მიოკარდიუმის ჰიპერტროფია, რასაც მოსდევს შეკუმშვადი ქსოვილის გადიდება და სიმპათიკური ნერვების პროდუქტიულობის მომატება. განსაკუთრებით ეს ეხება ადრენალინისა და ნორადრენალინის გამოთავისუფლებას, რაც თავისთავად ზრდის მიოკარდიუმის შეკუმშვის ხასიათს. გულის უკმარისობის დასაწყისში ადაპტაციური მოვლენები შესაძლებელია ადეკვატური იყოს გულის ნორმალური კუმშვადობის შესანარჩუნებლად, თუმცა, საბოლოოდ, მაინც ხდება გულის ნუთმოცულობის შემცირება. ეს მოვლენა განსაკუთრებით კარგად ჩანს  $\beta$ -ადრენერგული რეცეპტორების მოქმედებით გამონვეული სასიგნალო სისტემების მუშაობაში.

ნორმალურ გულის კუნთის უჯრედებში ადრენალინი ააქტივებს  $\beta_1$ - და  $\beta_2$ -ადრენერგულ რეცეპტორებთან დაკავშირებულ G-ცილებს. ორივე ეს რეცეპტორი შეუღლებულია მასტიმულირებელ  $G_s$ -ცილებთან, რასაც შესაბამისად მოსდევს ადენილატციკლაზური აქტივობისა და cAMP-ის რაოდენობრივი მატება და პროტეინკინაზა A-ს გააქტიურება, რაც, თავის მხრივ, იწვევს L-ტიპის  $Ca^{2+}$ -არხებისა და ფოსფოლამბანის (ეს უკანასკნელი წარმოადგენს სარკოპლამური რეტიკულუმის  $Ca^{2+}$ -ATP-აზას ალოსტერიულ რეგულატორს) ფოსფორილირებას.  $Ca^{2+}$ -არხების ფოსფორილირების შედეგად იზრდება დრო, რომლის განმავლობაშიც დეპოლარიზაციის შედეგად არხი ღია რჩება და განაპირობებს  $Ca^{2+}$ -იონის მაქსიმალურ შედინებას უჯრედში. დეფოსფორილირებული ფოსფოლამბანი  $Ca^{2+}$ -ATP-აზას ინჰიბიტორია. ინჰიბიტორული ეფექტი სუსტდება მისი ფოსფორილირებით, რასაც მოსდევს სარკოპლამატური რეტიკულუმის მიერ  $Ca^{2+}$ -იონების გადატუმბვის სიჩქარის გაზრდა. პლაზმური მემბრანით უჯრედში  $Ca^{2+}$ -იონების გაძლიერებული შედინება (L-არხების ფოსფორილირების შედეგად) და იქიდან ამავე იონის სარკოპლამურ რეტიკულუმში გადასვლა, განაპირობებს  $Ca^{2+}$ -ით ინდუცირებულ  $Ca^{2+}$ -ის გამოთავისუფლებას. ამრიგად, ადრენერგული სისტემის სტიმულაციისას, თითოეული მოქმედების შესრულების შედეგად უფრო მეტი  $Ca^{2+}$ -იონი გამოთავისუფლდება, რაც კიდევ უფრო აძლიერებს შეკუმშვის ხარისხს (დადებითი იონოტროპული ეფექტი) და ზრდის გადატუმბული სისხლის რაოდენობას. ამ პროცესის შედეგად, შეკუმშვისა და მოდუნების ციკლი გაცილებით სწრაფად მიმდინარეობს. ყოველივე ეს მოითხოვს ენერჯიის დიდ დანახარჯს და, შესაბამისად, ჟანგბადისა და მეტაბოლიტების (ცხიმოვანი მჟავები, გლუკოზა) მიწოდების გაზრდას.

თუ ხდება ადრენერგული რეცეპტორების ფუნქციური აქტივობის დარღვევა ან მათი ბლოკირება რეცეპტორების სასიგნალო ცილების ამა თუ იმ ცვლილების გამო, ზემოაღწერილი პროცესი ირღვევა და ვითარდება გულის შეგუბებითი უკმარისობა.

გული განუწყვეტლივ და რითმულად იკუმშება და დუნდება. გულის კუნთში არსებული პოტენციალ-დამოკიდებული არხები, ისევე როგორც სხვა ქსოვილის არხები, აგზნების შემდგომ მოითხოვს გარკვეულ დროს აღდგენისათვის. ამ პროცესის დარღვევა დაკავშირებულია ისეთი პრობლემების განვითარებასთან, როგორცაა *არიტმიები* და *ფიბრილაცია*. მოცულობაში აგზნების დასაწყისში  $Na^+$ -ის არხების გახსნა და  $Na^+$ -ის შედინება უჯრედში, რაც დეპოლარიზაციის გამომწვევია. ამ დროს იხსნება  $K^+$ -ის არხები და იწყება  $K^+$ -ის გამოსვლა უჯრედგარე არეში. ამ არხების გაღება მნიშვნელოვანია მოქმედების პოტენციალის გამოსათიშად. გულის კუნთის ამ არხების დეფექტებმა შესაძლებელია უეცარი სიკვდილი გამოიწვიოს, განსაკუთრებით ფიზიკურად აქტიურ ახალგაზრდებში.

**კარდიომიოპათია.** კარდიომიოპათია წარმოადგენს გულის კუნთის პირველად დაავადებას, რომლის 3 ტიპია ცნობილი. ესენია *ჰიპერტროფული*, *დილატაციური* და *რესტრიქციული*. ყველა ეს ფორმა შესაძლებელია იყოს როგორც მემკვიდრული, ასევე შეძენილი.

*ჰიპერტროფული კარდიომიოპათიები.* ჰეტეროგენული დაავადებაა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია გულის მარცხენა პარკუჭის მასის გაზრდა. ეს უკანასკნელი განპირობებულია უჯრედების ზომის გაზრდით. გულის კუნთის მასის გაზრდას მოსდევს გულის კუნთის გასქელება. დაავადებული გულის მიერ ხდება სისხლის ძლიერი გადაქაჩვა და ყალიბდება ე.წ.

ჰიპერტროფიული კარდიომიოპათია. დაავადება სხვადასხვა ასაკში შეიძლება გამომჟღავნდეს, ამ შემთხვევაში ხშირია უეცარი სიკვდილიც.

იდენტიფიცირებულია 7 გენი, რომლებიც პასუხისმგებელია აღნიშნული პათოლოგიების ჩამოყალიბებაზე და ყოველი მათგანი აკოდირებს სარკომერის შეკუმშვად ცილებს (ცხრ.VI.1.) თითოეული ამ გენის მუტაცია ცვლის ექოკარდიოლოგიურ სურათს. მაგალითად, გულის ტროპონინი T-ს მუტაციისას გულის პარკუჭის სისქე ნორმაშია, მაგრამ ყველაზე დიდი რისკი უეცარი სიკვდილისა სწორედ ამ მუტაციასთანაა დაკავშირებული.

ცხრილი VI.1.

**ჰიპერტროფიული კარდიომიოპათიების გამომწვევი გენები**

	ცილა	ქრომოსომა
1.	გულის β-მიოზინის მძიმე ჯაჭვი	XIV
2.	გულის თ-ტროპონინი	I
3.	α-ტროპომიოზინის გენი	XV
4.	გულის მიოზინის დამაკავშირებელი ცილა	XI
5.	მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვი	XIX
6.	მიოზინის მარეგულირებელი მსუბუქი ჯაჭვი	XIX
7.	გულის I-ტროპონინი	XIX

გულის β-მიოზინის მძიმე ჯაჭვში სხვადასხვა მუტაცია განსხვავებულ კლინიკურ სურათს განაპირობებს. მაგალითად, 403-ე არგინინის ჩანაცვლება გლუტამინით უეჭველი სიკვდილის მიზეზია, 606-ე ვალინის ჩანაცვლება მეთიონინით გაცილებით მსუბუქ პათოლოგიას იწვევს. სხვადასხვა მუტაციები სხვადასხვა ბიოქიმიური პროცესების დეფექტურობას განაპირობებს. მაგალითად, β-მიოზინის მძიმე ჯაჭვში 403-ე არგინინის ჩანაცვლება გლუტამინით იწვევს ფილამენტების შეცურების სიჩქარის 80%-ით შემცირებას.

გულის ფუნქციის შესაძლო ცვლილებებია მიოზინ-აქტინის ურთიერთქმედებისას წარმოქმნილი ძალის შემცირება, მიოზინის არასწორი მიმაგრება სარკომერში ან ტროპომიოზინისა და ტროპონინის სუბერთეულების რომელიმე ფუნქციის მოშლა.

**დილატაციური კარდიომიოპათიები** პირველადი პათოლოგიებია და მათთვის დამახასიათებელია მარცხენა პარკუჭის დილატაცია, გაზრდილი მოცულობა და სისტოლური დისფუნქცია. გული განელებილი და თხელია, პარკუჭები ივსება ზედმეტი სისხლით, რომლის ეფექტური გადატუმბვა მას აღარ შეუძლია.

დილატაციური მიოპათიების უმეტესობის მიზეზს მემკვიდრული, აუტოსომური დარღვევა წარმოადგენს, ასევე გვხვდება დარღვევები, რომლებსაც მიტოქონდრიული ან X-შეჭიდული ხასიათი აქვს. ამ ტიპის დაავადებათა დიდი ნაწილი შექმნილია და გამომწვეულია მიოკარდიტებით ან წამლების ტოქსიკურობით. ამ მდგომარეობის მიზეზი შესაძლებელია იყოს დეფექტური აქტინი. მიუხედავად იმისა, რომ აქტინის მოლეკულა საკმაოდ კონსერვატორულია, მაინც არსებობს სხვადასხვა გენის მიერ ექსპრესირებული აქტინის რამდენიმე იზოფორმა. ექვსიდან ხუთი იზოფორმა გვხვდება ჩონჩხისა და გულის უჯრედებში. მოზრდილი ადამიანის გულის მიოციტებში აქტინის დაახლოებით 80% სპეციალური კარდიული იზოფორმების ექსპრესიის შედეგია. მუტაციებმა შესაძლებელია გამოიწვიოს სერიოზული შედეგები. მუტაციების მიზეზია ცალკეული ამინომჟავების ჩანაცვლება.

დილატაციური კარდიომიოპათიების ჩამოყალიბებაში სავარაუდოდ მონაწილეობს ციტოჩონჩხის ცილები. ასეთ ცილებს მიეკუთვნება დისტროფინი, დისტროფინ-ასოცირებული გლიკოპროტეინული კომპლექტი (დაგკ), ვინკულინი და აქტინი. დისტროფინი ციტოჩონჩხის დიდი ზომის ცილაა (427 კდ), იგი სარკოლემის შიდა მხარესაა ლოკალიზებული და დაკავშირებულია ცილა ვინკულინთან და სპექტრინთან. კიდურა N-ამინობოლოთი იგი უკავშირდება

დიდი ზომის ტრანსმემბრანულ გლიკოპროტეინულ კომპლექსს – დაგკ-ს. ამ კომპლექსის ზოგიერთი კომპონენტი, თავის მხრივ, დაკავშირებულია უჯრედგარე მატრიქსთან. დისტროფინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კავშირის დამყარებაში შინაგან აქტინურ ციტოჩონჩხსა და გარეგან ბაზალურ მემბრანებს შორის.

სავარაუდოდ, დაგკ სამ ძირითად ფუნქციას ასრულებს: განაპირობებს მემბრანის სტაბილურობას, ძალის გადაცემას (იგი შესაძლებელია მონაწილეობდეს უჯრედის შიგნით წარმოქმნილი შეკუმშვის უჯრედგარე გადაცემაში) და წარმოქმნის სპეციალიზებულ მემბრანულ სტრუქტურებს.

ცილა დისტროფინის მუტაციებით განაპირობებულია ისეთ პათოლოგიები, როგორცაა *დიუქენის კუნთოვანი დისტროფია*, *ბეკერის კუნთოვანი დისტროფია* და *X-შეჭიდული დილატაციური კარდიომიოპათია*. ეს უკანასკნელი მამრობითი სქესის ინდივიდებში ადრეული ასაკიდან ვლინდება, ხოლო ქალებში 50 წლის ასაკის ზემოთ და ნელა პროგრესირებს. დაგკ-ის მუტაციები დამახასიათებელია არა მარტო გულის, არამედ სხვა კუნთების პათოლოგიებთანაც. მაგალითად, კიდურების სარტყლის დისტროფიასთან, თანდაყოლილ კუნთოვან დისტროფიასთან და სხვ.

აღსანიშნავია, რომ კარდიომიოპათიები, ციტოჩონჩხის ცილების მუტაციების გარდა, შესაძლებელია განპირობებული იყოს ასევე იმ მეტაბოლური პროცესების დარღვევით, რომლებიც გულის კუნთს ამარაგებს ენერგიით. ასეთ პროცესებს მიეკუთვნება ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვა და ჟანგვითი ფოსფორილირება.

**ატრიულ-სეპტუმური დეფექტები და ტრანსკრიფციული ფაქტორები.** ზოგიერთი მუტაცია მოქმედებს გულის სტრუქტურის ჩამოყალიბებაზე და განაპირობებს დეფექტური ფორის წარმოქმნას მის კედელში ან ძგიდეში. გულის განვითარება და ჩამოყალიბება რთული პროცესია. ნაყოფის განვითარებისას გულში ორ საკანს, ანუ ატრიუმს შორის შეინიშნება ერთი ან რამდენიმე ფორა. დაბადებისას ეს ფორები იხურება, თუმცა ზოგიერთ შემთხვევაში ფორების დახურვას რამდენიმე კვირა ან თვე სჭირდება. 1500 ახალშობილს შორის ერთში ეს ფორები უფრო დიდია და მეტი, ვიდრე უნდა იყოს. ასეთ დეფექტებს *ატრიულ-სეპტუმური დეფექტები* ეწოდება და მათი გამოსწორება შესაძლებელია მხოლოდ ქირურგიული მეთოდებით.

**გულის იშემიური დაავადება.** გულის იშემიური დაავადების დროს აღინიშნება სისხლის ნაკადის შემცირება, რაც კორონალურ არტერიებში წარმოქმნილი ცვლილებებითაა განპირობებული. გულის იშემიური დაავადების მიზეზს წარმოადგენს ათეროსკლეროზი და კორონალური არტერიების სანათურის შევიწროება ათეროსკლეროზული ფოლაქების გამო. გულის უკმარისობის შედეგია მიოკარდიუმის ინფარქტიც.

იშემიური მიოკარდიუმისათვის დამახასიათებელია ჟანგვითი ფოსფორილების შემცირება და ანაერობული ცვლის მატება. გლიკოგენოლიზის და გლიკოლიზის ინტენსივობის ადრეული მატება გულის კუნთში არსებული გლიკოგენისა და გლუკოზის ხარჯზე მიმდინარეობს. პარალელურად, კატექოლამინებისა და cAMP-ის უჯრედშიდა კონცენტრაციის მატება, თავის მხრივ, ასტიმულირებს ფოსფორილაზას აქტიური ფორმის – ფოსფორილაზა α-ს წარმოქმნას და გლიკოლიზის ფერმენტის ფოსფორუქტიკინაზას აქტივაციას. თუმცა მაქსიმალურად გაძლიერებულ ანაერობულ მეტაბოლიზმს არ შეუძლია ხანგრძლივად დაიცვას დაზიანებული მიოკარდი, ძალიან მალე გლიკოგენის მარაგი იწურება, ხოლო უჯრედშიდა აციდოზის გამო, რომელიც ინჰიბირებს ფოსფორუქტიკინაზას, გლიკოლიზი ნელდება.

მიტოქონდრიებში ჟანგვითი ფოსფორილირების დარღვევის შედეგად ATP-სა და კრეატინფოსფოკინაზას შემცველობა მკვეთრად კლებულობს. ამ მდგომარეობის საწყისი გამოვლენაა მემბრანული გამტარობის დარღვევა, რაც იწვევს უჯრედიდან იონების, მათ შორის  $K^+$ -ისა და ასევე ფერმენტების გამოდევნას. ენერგეტიკული რესურსების დეფიციტი, იონური შემცველობის ცვლილება და უჯრედშიდა კალციუმის რაოდენობის მაკონტროლირებელი მემბრანული „რეზერვების“ დარღვევა განაპირობებს კუნთის უჯრედის ფუნქციური აქტივობის შეფერხებას და მათ თანდათანობით სიკვდილს. ამავე პერიოდში აღინიშნება ცვლილებები მიოკარდიუმის ცილების შემადგენლობაშიც (მიოფიბრილარული ცილების რაოდენობის მკვეთრი შემცირება და

სტრომის ცილების დაგროვება). დარღვევები ნახშირწყლების, ცილებისა და ლიპიდების (თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები კი არ იჟანგება, არამედ ერთება ტრიგლიცერიდებში) ცვლაში მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს გამოიხატება პოულობს გულის კუნთის ცხიმოვანი ინფილტრაციის სახით.

იშემიის შედეგად წარმოქმნილი დაზიანების ხარისხი, ფერმენტების აქტივობის დაქვეითება და შესაბამისი ფერმენტების აქტივობის ზრდა სისხლის პლაზმაში (მაგალითად, კრეატინკინაზა) მნიშვნელოვნად კორელირებენ ერთმანეთთან. აღსანიშნავია, რომ მიოკარდიუმის ინფარქტის დიაგნოსტიკისათვის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ისეთი ფერმენტების აქტივობის განსაზღვრა სისხლის პლაზმაში, როგორცაა კრეატინკინაზა, ასპარტატამინოტრანსფერაზა და ლაქტატდეჰიდროგენაზა. ბოლო წლებია დადგინდა რომ სისხლის პლაზმაში ისეთი სპეციფიკური ცილების განსაზღვრა, როგორცაა მიოგლობინი, ტროპონინი და სხვ. წარმოადგენს ძალზედ მგრძობიარე ადრეულ ტესტს მიოკარდიუმის დაზიანების დასადგენად.

**სტენოკარდია და მიოკარდიუმის ინფარქტი.** ტკივილს გულმკერდის არეში, ასოცირებულია მიოკარდიუმის შექცევად იშემიასთან, ეწოდება *სტენოკარდია*. ტკივილის მიზეზია გულის კუნთში სისხლის მიწოდებასა და მოთხოვნილებას შორის არსებული დისბალანსი. რაც ძირითადად, გამოწვეულია კორონალური არტერიების შევიწროვებით. პაციენტისათვის დამახასიათებელია მძიმე, მოჭერიტი ხასიათის ტკივილები გულმკერდის ძვლის უკან, რომელიც ხშირად გადაეცემა მხარში და მკლავში, ან ყბასა და კისერში. პროცესში ჩართული კორონალური არტერიები დახშულია ათეროსკლეროზის შედეგად (ანუ ამოფენილია ცხიმოვანი ჩანართებით) ან შევიწროებულია სპაზმის გამო. ინფარქტი ვითარდება იმ შემთხვევაში, თუ იშემია შენარჩუნდება საკმარისად დიდი ხნის განმავლობაში, რაც იწვევს გულის კუნთის დაზიანებას (ნეკროზს). შევიწროებულ ადგილას წარმოიქმნება სისხლის კოლტი, რაც სრულიად ახშობს სისხლძარღვს. ინფარქტის დროს იწყება ქსოვილის კვდომა და ტკივილი უფრო ხანგრძლივია.

ნიტროგლიცერინი და მისი მსგავსი პრეპარატები ინიშნება ტკივილის მოსახსნელად, თუმცა შესაძლებელია ისინი გამოყენებული იქნან პროფილაქტიკური მიზნითაც. ცნობილია, რომ ნიტროგლიცერინის ეფექტი გამოწვეულია არტერიების გაფართოებით, ჟანგბადის მიწოდების გაუმჯობესებითა და გულის კუნთის უჯრედებიდან რძის მჟავას გამოდევნით. ნიტროგლიცერინის დაშლით გამოყოფილი აზოტის ოქსიდი ადუნებს გლუვ კუნთს და, აქედან გამომდინარე, იწვევს ვენოდილატაციას. ეს ამცირებს არტერიულ წნევას და ხელს უწყობს სისხლის დაგროვებას ვენებში. ამ ეფექტის შედეგია გულში სისხლის დაბრუნების დაქვეითება და, შესაბამისად, გადმოსატუმბი სისხლის მოცულობის შემცირება, რაც, თავის მხრივ, ამცირებს ენერგიაზე მოთხოვნილებას. პროცესის საბოლოო ეფექტია გულის მიერ ჟანგბადის მოთხოვნილების დაქვეითება და დაზიანებული სისხლძარღვის გავლით ჟანგბადით მომარაგების დაბალანსება.

# VII. სასუნთქი სისტემის ბიოქიმია

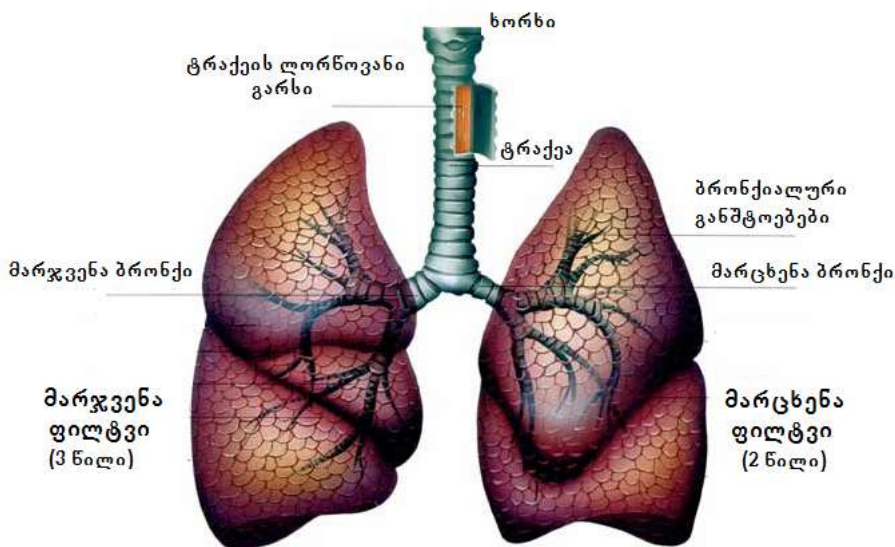
## VII.1. სასუნთქი სისტემის ორგანოები

სასუნთქი სისტემის ორგანოები უზრუნველყოფს ორგანიზმში ჟანგბადის მიწოდებას და ნახშირორჟანგის გამოყოფას. სუნთქვის ორგანოებს მიეკუთვნება ცხვირის ღრუ, ცხვირ-ხახა, ხორხი, ტრაქეა, ბრონქები და ფილტვები. გაზთა ცვლაში მონაწილეობს ფილტვები, ხოლო დანარჩენი ორგანოები წარმოქმნის ჰაერგამტარ გზებს. ცხვირის ღრუ, ცხვირხახა და ხორხი ქმნის ზედა სასუნთქ გზებს, ხოლო ტრაქეა და ბრონქები – ქვედა სასუნთქ გზებს.

ტრაქეა უზრუნველყოფს ჰაერის გატარებას ბრონქებში და უკან. იგი მილის ფორმის ორგანოა სიგრძით 9-15სმ, ხოლო დიამეტრი 15-20მმ-ს აღწევს. მკერდის IV-V მალეების მიდამოში ტრაქეა იყოფა ორ – მარჯვენა და მარცხენა ბრონქად. ტრაქეა შედგება 16-20 ხრტილოვანი ნახევარგოლისაგან, რომლებიც ერთმანეთთან მყესებითაა შეერთებული. ცხვირის ღრუდან ჩასუნთქული ჰაერი ხორხის და შემდეგ ტრაქეის გავლით ხვდება ფილტვებში, სადაც წარმოებს გაზთა ცვლა ფილტვების პარენქიმაში არსებულ ჰაერსა და ფილტვების სისხლძარღვებში გამდინარე სისხლს შორის (სურ. VII.1).

ძუძუმწოვრების უმრავლესობის თითოეული ფილტვი დაყოფილია წილებად. მარჯვენა ფილტვში სამი წილია, ხოლო მარცხენაში – ორი. წილები, თავის მხრივ, იყოფა სეგმენტებად, სეგმენტები წილაკებად, ხოლო წილაკები შედგება აცინუსებისაგან. ფილტვის თითოეულ წილაკში 15-18 აცინუსია. აცინუსები ერთმანეთისაგან გამოყოფილია შემაერთებული ქსოვილის შრეებით. ცალკეული აცინუსი შეიცავს დიდი ოდენობით ალვეოლს (400-600). თითოეულ ფილტვში აცინუსების რაოდენობა 150000-ს აღწევს. (სურ. VII.1).

ფილტვების „ჩონჩხს“ ბრონქები წარმოადგენს, რომლებიც ტრაქეის გაყოფის შედეგად წარმოიქმნება. მთავარი ბრონქი, იყოფა წვრილ, მეორად ბრონქებად, რომლებიც, თავის მხრივ, უფრო წვრილ მესამე და მეოთხე რიგის ბრონქებად იყოფა. ეს უკანასკნელები გადადის სასუნთქ ბრონქიოლებში, რომლებიც მთავრდება ე.წ. ალვეოლური ბრონქიოლებით. ბრონქიოლების ბოლოს განთავსებულია ალვეოლები. სწორედ ბრონქიოლები თავისი განშტოებებით (ფილტვების ალვეოლური ხე) წარმოქმნის ფილტვის აცინუსს (სურ. VII.2).



სურათი VII.1. სასუნთქი სისტემის სქემატური გამოსახულება

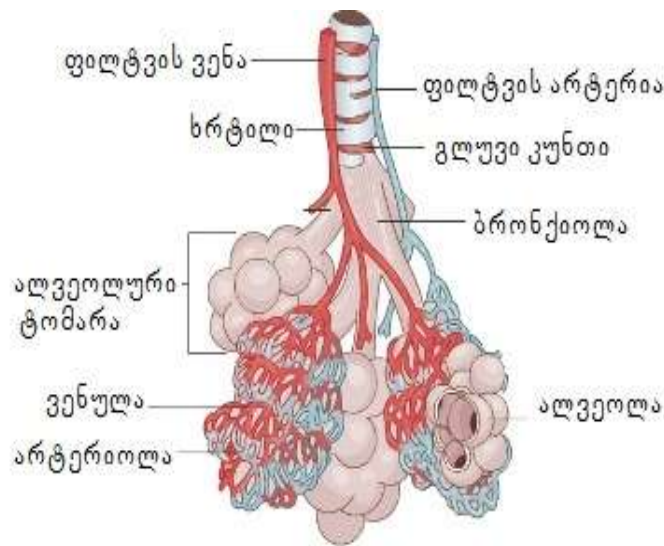
(<http://www.eurolab.ua/anatomy/104/>)



სუნთქვა რეგულირდება ჩასუნთქვისა და ამოსუნთქვის ცენტრის მიერ, რომელიც მოგ-  
რძო ტვინში მდებარეობს. რეცეპტორები, რომელთა დახმარებითაც ხდება სუნთქვის რეგუ-  
ლირება, განთავსებულია სისხლძარღვებზე (ქემორეცეპტორები, რომლებიც რეაგირებს ნახ-  
შირორჟანგის კონცენტრაციის ცვლილებებზე და შედარებით ნაკლებად ჟანგბადის კონცენ-  
ტრაციის ცვლილებებზე). ეს რეცეპტორები ასევე გვხვდება ბრონქების კედლებზე (ბარორე-  
ცეპტორები, რომლებიც რეაგირებს ბრონქებში წნევის ცვლილებებზე). ზოგიერთი რეცეპ-  
ტორული ზონა, რომელთა დახმარებითაც ხდება სუნთქვის რეგულირება, გვხვდება გარე და  
შიდა საძილე არტერიების გაყოფის ადგილას ე.წ. *კაროტიდულ სინუსში*.

სიცოცხლისათვის აუცილებელ ენერჯიას ორგანიზმი იღებს სუნთქვის გზით მიღებული  
ჟანგბადის მეშვეობით განხორციელებული საკვები ნივთიერებების ბიოლოგიური დაჟანგვის  
ხარჯზე.

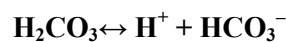
სასუნთქი სისტემის მთავარი ფუნქციაა ორგანიზმის მომარაგება ჟანგბადით და ნახში-  
რორჟანგის გამოყოფა ორგანიზმიდან. ამასთანავე, სასუნთქი გზები უზრუნველყოფს ჩასუნ-  
თქული ჰაერის გატარებას, გათბობას, დატენიანებასა და გასუფთავებას.



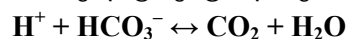
სურათი VII.2. ფილტვის აცინუსის სქემატური გამოსახულება

(<http://www.eurolab.ua/anatomy/104/>)

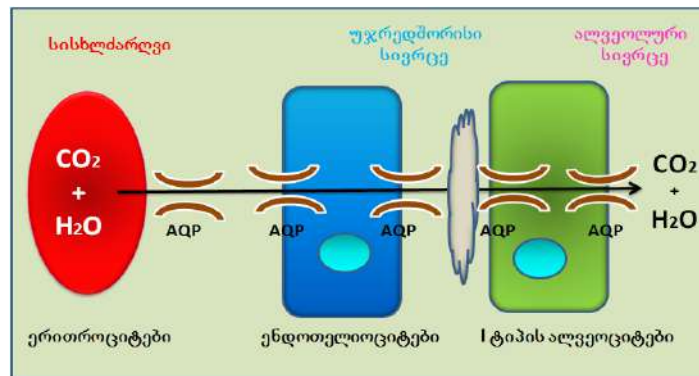
გაზთა ცვლა მიმდინარეობს ფილტვების რესპირატორულ განყოფილებაში, ფილტვების  
ალვეოლებში და მდგომარეობს CO<sub>2</sub>-ის დიფუზიაში ერიტროციტებიდან ალვეოლებში და O<sub>2</sub>-  
ის დიფუზიაში საპირისპირო მიმართულებით, კერძოდ ალვეოლებიდან სისხლში. გაზების  
დიფუზიის სიჩქარე განისაზღვრება მათი *პარციალური წნევით* (pCO<sub>2</sub> და pO<sub>2</sub>). ერიტროცი-  
ტებში ნახშირორჟანგის ძირითადი სატრანსპორტო ფორმაა *კარბჰემოგლობინი*, ხოლო სის-  
ხლის პლაზმაში – *კარბონიონი* (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), რომელიც წარმოიქმნება ნახშირმჟავას სპონტანური  
დისოციაციის შედეგად:



რეაქციის მიმართულება დამოკიდებულია pCO<sub>2</sub>-ზე. ამიტომ, პერიფერიულ ქსოვილებში,  
სადაც pCO<sub>2</sub> მაღალია, რეაქცია მიმართულია H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ის სინთეზისაკენ, ხოლო ფილტვებში,  
სადაც pCO<sub>2</sub> დაბალია (ამოსუნთქვისას CO<sub>2</sub>-ის მოშორების გამო), რეაქცია მიმართულია CO<sub>2</sub>-  
ისა და H<sub>2</sub>O-ის წარმოქმნისაკენ. გაზთა ცვლის განსახორციელებლად აუცილებელია ფერ-  
მენტ *კარბონჰიდრაზას* თანაობა, რომელიც აკატალიზებს შექცევად რეაქციას:



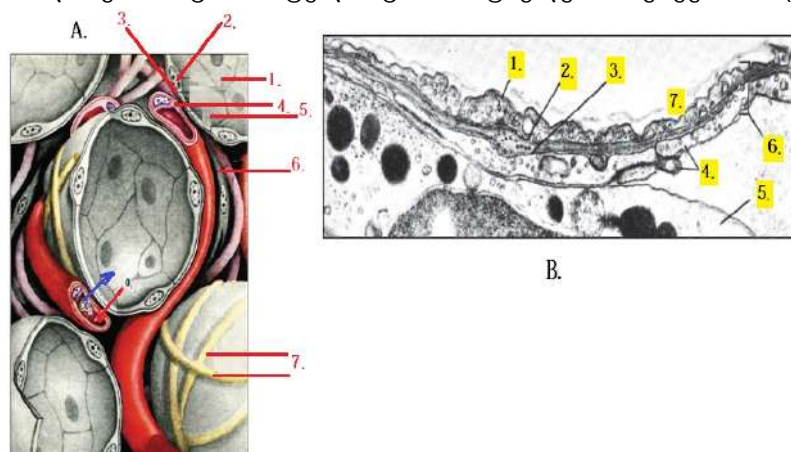
კარბონჰიდრაზა ექსპრესირდება ერითროციტებში, ენდოთელიოციტებსა და I ტიპის ალვეოციტებში. CO<sub>2</sub>-ის დიფუზია ამ უჯრედების მემბრანებში ხორციელდება წყლის არხების – აკვაპორინების (AQP) მეშვეობით. ამიტომ, ამ პროცესის მიმდინარეობისათვის აუცილებელია წყლის მუდმივი დინება ერითროციტებში, ენდოთელიოციტებსა და I ტიპის ალვეოციტებში. არხების არსებობა CO<sub>2</sub>-ისათვის განაპირობებს უჯრედების მაღალ გამტარობას ამ გაზისათვის (25-ჯერ მეტია, ვიდრე ჟანგბადისათვის). ჟანგბადი დიფუნდირებს უჯრედების ფოსფოლიპიდური მემბრანების გავლით (სურ. VII. 3).



სურათი VII.3. CO<sub>2</sub>-ისა და H<sub>2</sub>O-ის ტრანსპორტი ერითროციტების, ენდოთელიოციტებისა და I ტიპის ალვეოციტების მემბრანებში.  
AQP – აკვაპორინი

## VII.2. ალვეოლები და ალვეოლების სატრანსპორტო მექანიზმი

სასუნთქი აპარატის ბოლო განყოფილებას ბუშტის ფორმის ალვეოლა წარმოადგენს, რომელიც იხსნება ალვეოლურ სადინარში. სწორედ ალვეოლები მონაწილეობს სუნთქვით აქტში, ფილტვის კაპილარებთან გაზთა ცვლის განხორციელების მეშვეობით (სურ. VII. 4).

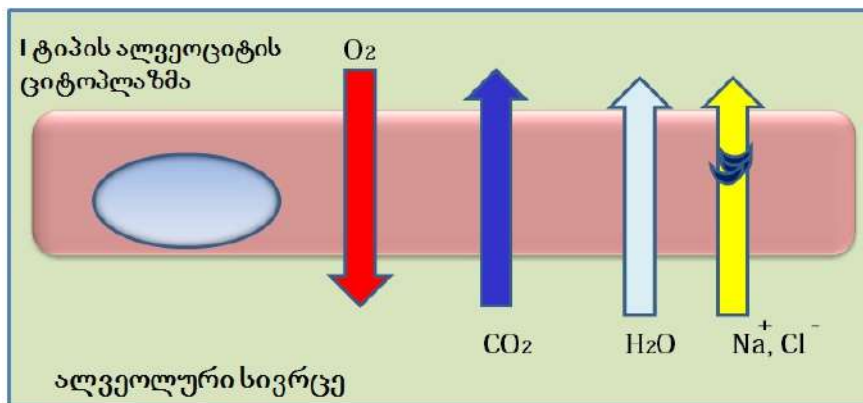


სურათი VII.4. ალვეოლი

- A. – ალვეოლის აგებულება: 1. ალვეოლი; 2. რესპირატორული ეპითელიური უჯრედი – I ტიპის ალვეოციტი; 3. ეპითელის ბაზალური მემბრანა; 4. სისხლის კაპილარის ენდოთელიოციტი; 5. ენდოთელიოციტის ბაზალური მემბრანა; 6. ალვეოლა-შორისი შემაერთებელი ქსოვილი; 7. ალვეოლის გარსშემომფენი ელასტიკური ბოჭკო. B. – ელექტრონული მიკროსკოპით გადაღებული სურათი: 1. I ტიპის ალვეოციტები; 2,3. ალვეოციტის და კაპილარის ბაზალური მემბრანები; 4. ენდოთელიოციტი; 5. გრანულოციტი კაპილარის სანათურში; 6. სისხლის საჰაერო ბარიერი; 7. სურფაქტანტი.

ალვეოლების კედელი შედგება რამოდენიმე ტიპის უჯრედისაგან. ესენია – I ტიპის ალვეოციტები (ახორციელებს გაზთა ცვლას, ანარმოებს იონებისა და წყლის ტრანსპორტს); II ტიპის ალვეოციტები (ასინთეზებს და ასეკრეტირებს *სურფაქტანტს*, ანარმოებს წყლისა და იონების რეაბსორბციას); ალვეოლური მაკროფაგები (ახორციელებს ბაქტერიების, ვირუსებისა და დეტრიტის ფაგოციტოზს); ფიბრობლასტები (ასინთეზირებს უჯრედგარე მატრიქსის ისეთ კომპონენტებს, როგორცაა კოლაგენი, ელასტინი და სხვ.); პერიციტები და სხვა უჯრედები (სურ. VII. 3).

I ტიპის ალვეოციტები ხასიათდება მკვრივი ფორმით და ფარავს ალვეოლების ფართობის 95%-ს. I ტიპის ალვეოციტი ახორციელებს გაზთა ცვლას, რომელიც არ მოითხოვს ენერჯის ხარჯვას. ამიტომ, ამ უჯრედებში ATP-ის წყაროა ანაერობული გლიკოლიზი. I ტიპის ალვეოციტებში ექსპრესირდება აკვაპორინი AQP1, რომელიც მონაწილეობს მემბრანის გავლით CO<sub>2</sub>-ის დიფუზიის პროცესში. I ტიპის ალვეოციტებს შორის არსებული მკვრივი უჯრედშორისი შენაერთები უზრუნველყოფს მემბრანული პროტეინების ასიმეტრიულ განაწილებას. მემბრანაში გვხვდება იონსელექტიური არხები, რომლებიც არეგულირებს Na-ისა და Cl-ის იონების გადატანას. მკვრივი ნაერთების განვლადობა რეგულირდება ციტოჩონჩხით და Ca<sup>2+</sup>-ის კონცენტრაციით. იონების კვალდაკვალ ტრანსცელულარულად დიფუნდირებს წყალიც (სურ. VII.5).

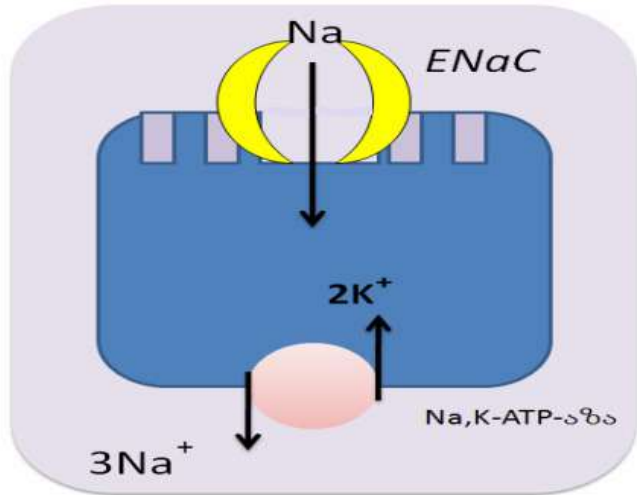


სურათი VII. 5. ჟანგბადის, ნახშირორჟანგის, წყლის და იონების ტრანსპორტი I ტიპის ალვეოციტებით

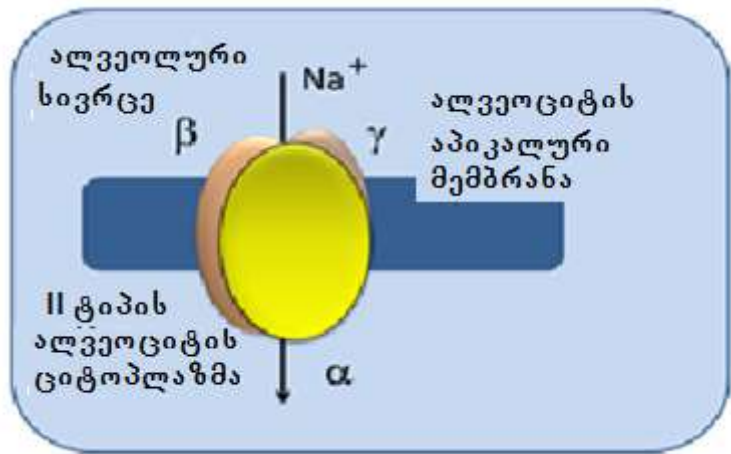
II ტიპის ალვეოციტების მთავარი ფუნქციაა Na-ის იონების რეაბსორბცია. ეს სამუშაო მოითხოვს ენერჯის დიდ დანახარჯებს. ამიტომ, II ტიპის ალვეოციტები ენერჯიას იღებს აერობული პროცესის მეშვეობით. Na-ის იონების კვალდაკვალ, პარაცელულარულად (უჯრედშორის სივრცეში) ტრანსპორტირდება Cl-ის იონები, ხოლო ტრანსცელულარულად (უჯრედში) – წყალი.

II ტიპის ალვეოციტები კუბური ფორმისაა, რომლის აპიკალური მემბრანა ყველაზე ადვილად ნარმოდგენილი, სადაც ექსპრესირდება *ეპითელიალური Na<sup>+</sup>- არხი (ENaC)*, ხოლო ბაზოლატერალურ მემბრანაში Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP-აზა(სურ. VII.6).

ENaC – ეპითელიალური ნატრიუმის არხი შედგება α, β და γ სუბერთეულებისაგან. α-სუბერთეული სინთეზდება კონსტიტუციურად (რეგულაციის გარეშე, მუდმივად), ხოლო β- და γ-სუბერთეულების სინთეზი რეგულირდება ალდოსტერონით, ტრანსკრიპციის დონეზე. ENaC უზრუნველყოფს Na<sup>+</sup>-ის პასიურ გადატანას ალვეოციტებში კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით (სურ. VII. 7).

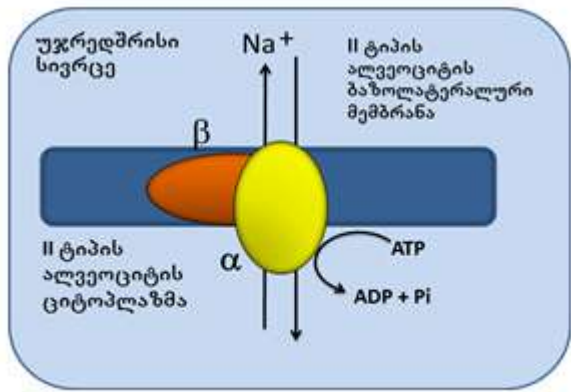


სურათი VII.6. იონების ტრანსპორტი II ტიპის ალვეოციტებით



სურათი VII. 7. II ტიპის ალვეოციტების ეპითელიალური  $\text{Na}^+$ -ის არხი (ENaC)

$3\text{Na}^+ / 2\text{K}^+ \text{-ATP-აზა}$  ახორციელებს ციტოპლაზმიდან უჯრედშორის არეში (ინტერსტიციუმში)  $\text{Na}^+$ -ის ენერგოდამოკიდებულ გადატანას ბაზოლატერალური მემბრანის გავლით, კონცენტრაციული გრადიენტის საწინააღმდეგოდ.  $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATP-აზა}$  შედგება  $\alpha$ - და  $\beta$ -სუბერთეულებისაგან.  $\alpha$ -სუბერთეული კონსტიტუციურია, ხოლო  $\beta$ -სუბერთეულის სინთეზი რეგულირდება ტრანსკრიპციის დონეზე (სურ. VII. 8).

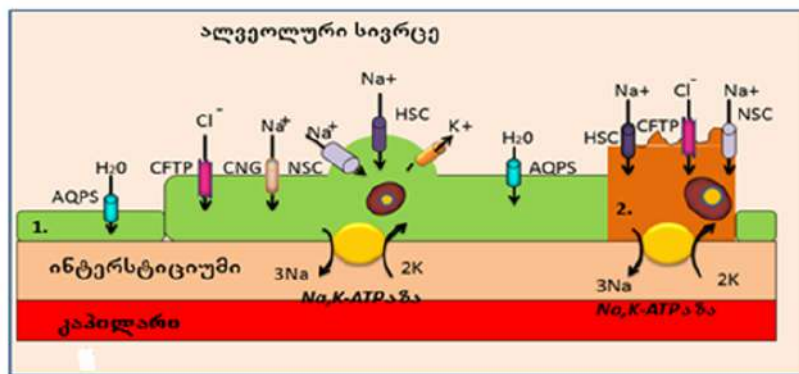


სურათი.VII.8. II ტიპის ალვეოციტების  $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATP-აზა}$

იონების ტრანსპორტის სიჩქარე II ტიპის ალვეოციტებში განისაზღვრება ENaC-ის რაოდენობით და  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-აზას აქტივობით. ამ ფაქტორების მოქმედების რეგულირება ხორციელდება ტრანსკრიპციულ და პოსტტრანსკრიპციულ დონეებზე. იონების ტრანსპორტის ძირითადი რეგულატორებია ადრენალინი, კორტიზოლი, ალდოსტერონი, სუპეროქსიდის რადიკალი ( $\text{O}_2^-$ ) და ატრიული ნატრიურეტიული პეპტიდი (ANP).

ადრენალინი  $\beta$ -ადრენორეცეპტორების მეშვეობით უზრუნველყოფს ENaC-ის სწრაფ ინტერნალიზაციას აპიკალურ მემბრანაში, რისთვისაც სასიგნალო ლიგანდრეცეპტორული კომპლექსი ერთვება ენდოსომებში, სადაც იქ არსებული მუყავე რეაქციის შედეგად დისოცირდება. ნაწილი თავისუფალი რეცეპტორებისა უკან, პლაზმურ მემბრანაში ბრუნდება. ამრიგად, თავისუფალი რეცეპტორების რაოდენობა პლაზმურ მემბრანაზე მცირდება.  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-აზას ინტერნალიზაცია წარმოებს ბაზოლატერალურ მემბრანაში, რის შედეგად სწრაფად იზრდება  $\text{Na}^+$ -ის რეაბსორბციის პროცესი (სურ. VII.9.).

კორტიზოლი და ალდოსტერონი მინერალოკორტიკოსტეროიდების რეცეპტორებზე ზემოქმედების შედეგად არეგულირებს ENaC-ის  $\alpha$ -სუბერთეულისა და  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-აზას  $\beta$ -სუბერთეულის მ-რნმ-ების ტრანსკრიპციის სიჩქარეს.



**სურათი VII.9. იონებისა და სითხის ტრანსპორტი ალვეოლების ეპითელიუმში (ალვეოლური არხებისა და ტრანსპორტერების მოდელი)**

1. I ტიპის ალვეოციტი; 2. II ტიპის ალვეოციტი; HSC (highly selective  $\text{Na}^+$ -channel) – მაღალი სელექტიურობის  $\text{Na}^+$ -ის არხი; NSC (nonselective cation channel) - არასელექტიური კათიონური არხი; AQP5 – აკვაპორინი; CFTR (Cystic fibrosis transmembrane regulator) კისტოზური (კისტოზური) ფიბროზის ტრანსმემბრანული რეგულატორი

ANP სინთეზდება და სეკრეტირდება მარცხენა წინაგულის კარდიომიოციტების მიერ და ჩართულია სისხლის მოცულობის და წნევის რეგულირებაში. ANP, შესაბამისი რეცეპტორების მეშვეობით, იწვევს c-GMP-ის პროდუქციის ზრდას, რაც აქვეითებს ENaC-ისა და  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-აზას აქტივობას. ამრიგად, ANP წარმოადგენს მნიშვნელოვან ფაქტორს ფილტვების ნორმალური ფუნქციონირებისათვის და მისი ცვლილებები შეინიშნება მთლი რიგი პათოლოგიების შემთხვევაში, მაგალითად, შეშუპების და „შეგუბებითი პნევმონიის“, ასევე, გული-სა და სახსრების დაავადებებისას.

კორტიზოლისა და ალდოსტერონის ფუნქციონალურ ანტაგონისტს წარმოადგენს სუპეროქსიდის რადიკალი ( $\text{O}_2^-$ ), რომელიც უჯრედებში პროდუქირდება მიტოქონდრიებს მიერ ჰიპოქსიის საპასუხოდ. იგი ტრანსკრიპციის ფაქტორის NF- $\kappa$ B-ს მეშვეობით ახდენს ENaC-ის  $\alpha$ -სუბერთეულისა და  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP-აზას  $\beta$ -სუბერთეულის მ-რნმ-ების ტრანსკრიპციის ინჰიბირებას.

**K<sup>+</sup>-ის არხები** მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ბრონქების განვლადობის რეგულაციაში. მათი მეშვეობით ხორციელდება უჯრედებიდან კალიუმის იონების გამოსვლა, რაც იწვევს მემბრანების ჰიპერპოლარიზაციას. დღეისათვის ბრონქებისა და ალვეოლების ეპითელიუმის

უჯრედებში აღწერილია  $K^+$ -ის არხების 40-მდე ტიპი. მათი უმეტესობის ფუნქცია ჯერჯერობით უცნობია. ბრონქებში წარმოდგენილია  $K^+$ -ის არხების 4 ტიპი – პოტენციალდამოკიდებული, ლიგანდ-დამოკიდებული,  $Ca^{2+}$ -აქტივირებადი და ატფ-მგრძნობიარე. განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება დიდი გამტარებლობის  $Ca^{2+}$ -აქტივირებად  $K^+$ -ის არხებს. დადგენილია, რომ ამ არხებით  $K^+$ -ის გამოსვლა უჯრედიდან წარმოადგენს აგონისტებისა და მეთილქსანტინების (ალკალოიდები. მათ რიცხვს მიეკუთვნება კოფეინი, პარაქსანტინი, თეოფილინი, თეობრომინი და სხვ.; წარმოადგენენ ნეიროსტიმულატორულ საშუალებებს; არის ფოსფოდესტერაზას ინჰიბიტორები; ადენოზინის კონკურენტული ანტაგონისტები; სპაზმოლიტიკები) ბრონქოდილატაციური მოქმედების ერთ-ერთი მექანიზმის საფუძველს. ეს განპირობებულია ც-ამფ-დამოკიდებული პროტეინკინაზათი  $K^+$ -ის არხების ფოსფორილირებით. გარდა ამისა, ადრენორეცეპტორები უშუალოდ ააქტივებს  $K^+$ -ის არხებს G-ცილების მეშვეობით. დღესდღეობით ცნობილია ატფ-მგრძნობიარე და  $Ca^{2+}$ -აქტივირებადი  $K^+$ -ის არხების სპეციფიკური აქტივატორები (კრომოკალიმი, ნიკორანდილი, პინაციდილი – ანტიჰიპერტენზიული, ვაზოდილატაციური პრეპარატები). ექსპერიმენტალური და კლინიკური კვლევებით დადგენილია, რომ ეს პრეპარატები ხასიათდება ბრონქოგამაფართოებელი მოქმედებით და ეფექტურია ასთმის ლამის შეტევების აღსაკვეთად.

### VII.3. სურფაქტანტი – ფუნქცია და შემადგენლობა

სურფაქტანტი წარმოადგენს II ტიპის ალვეოციტების – *პნევმოციტების* მიერ სინთეზირებულ და სეკრეტირებულ ზედაპირულ, აქტიური ნაერთების (ფოსფოლიპიდების, ცილების და პოლისაქარიდების) ნარევეს (ცხრილი VII. 1). ქიმიური შემადგენლობით სურფაქტანტი შედგება ფოსფოლიპიდების (85%), ცილებისა (10%) და პოლისაქარიდებისაგან (5%). აქტიური ზედაპირული დაჭიმულობის გამო, სურფაქტანტი ამცირებს ალვეოლებში ზედაპირულ დაჭიმულობას და ხელს უშლის მის „ჩაქცევას“. მისი ასეთი მაღალი ზედაპირული დაჭიმულობა გამოწვეულია სურფაქტანტში *დიპალმიტოილფოსფატიდილქოლინის* არსებობით. ეს უკანასკნელი წარმოიქმნება ნაყოფის ფილტვებში მშობიარობის წინ. სურფაქტანტური სისტემა არ არის განვითარებული ნაადრევად დაბადებულ ბავშვებში, რაც ხშირ შემთხვევაში მათი დაღუპვის მიზეზი ხდება. ეს სისტემა ხელს უწყობს ფილტვებს ჟანგბადის შეწოვასა და შეთვისებაში. მისი დაზიანება შესაძლებელია მოხდეს ტრავმების, მათ შორის ქიმიური და თერმული, ასევე ზოგიერთი დაავადების შემთხვევაში.

ცხრილი VII. 1

#### ფილტვების სურფაქტანტის შემადგენლობა

ფოსფოლიპიდები – 85%	ნეიტრალური ლიპიდები – 5%
ფოსფატიდილქოლინი 7.3%	ქოლესტერინი, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები
დიპალმიტოილ ფოსფატიდილქოლინი 47.0 %	ცილები – 10%
უჯერი ფოსფატიდილქოლინი 29.3 %	სურფაქტანტის პროტეინი A
ფოსფატიდილ გლიცეროლი 11.6 %	სურფაქტანტის პროტეინი B
ფოსფატიდილ ინოზიტოლი 3.9 %	სურფაქტანტის პროტეინი C
ფოსფატიდილ ეთანოლამინი 3.3 %	სურფაქტანტის პროტეინი D
სფინგომიელინი 1.5 %	სხვა
სხვა 3.4 %	სურფაქტანტის ცილების ზუსტი შემადგენლობა დღეისათვის უცნობია

ალვეოლური ეპითელიუმის ზედაპირზე განთავსებული სურფაქტანტი შეიცავს ორ ფაზას – ე.წ. *ჰიპოფაზას* და *აპოფაზას*. *ჰიპოფაზა* (ქვედა ფაზა) შედგება ტუბულარული მიელებისაგან, რომელსაც ახასიათებს მესრისებური აგებულება და ასწორებს ეპითელიუმის ზედაპირულ უსწორმასწორობებს. *აპოფაზა* ფოსფოლიპიდების მონომოლეკულური ზედაპირული აპკია, რომელიც ჰიდროფობული უბნებით მიმართულია ალვეოლების სანათურისაკენ. სურფაქტანტი ამცირებს ზედაპირულ დაჭიმულობას და ხელს უშლის ალვეოლების კედლების შენეებას. მისი სინთეზი ინდუცირდება კორტიზოლით. სურფაქტანტის კომპონენტებია ისეთი სპეციფიკური ცილები, როგორცაა SP-A, SP-B, SP-C და SP-D.

SP-A და SP-D პროტეინები განეკუთვნება ე.წ. *კოლექტინების* ჯგუფს, რომლებსაც აქვს ბაქტერიების ზედაპირული ნახშირწყლების სპეციფიკურად ამოიცნობის უნარი (კერძოდ, მანოზისა და N-აცეტილგლუკოზამინის ნაშთების) და შეუძლია მათთან დაკავშირება, რის შემდეგმაც იწყება ფაგოციტოზი ალვეოლური მაკროფაგებით. ამრიგად, სურფაქტანტის SP-A და SP-D ცილები უზრუნველყოფს ორგანიზმის არასპეციფიკურ, ანტიმიკრობულ დაცვას. SP-B და SP-C პროტეინების ფუნქციას წარმოადგენს ფოსფოლიპიდური აპკის სტაბილიზაცია.

სურფაქტანტი მუდმივად გამომუშავდება ალვეოლური ეპითელიუმის უჯრედებით და მისი ნახევარდაშლის პერიოდია 12-16 სთ. ალვეოლების ეპითელიალურ შრეზე სურფაქტანტის დაშრეება ქმნის დამატებით დიფუზიურ გარემოს ალვეოლურ-კაპილარული მემბრანისათვის, რომლის გადალახვა უნევს გაზებს. სურფაქტანტის ხარჯზე იზრდება მანძილი გაზების დიფუზიისათვის, რაც იწვევს კონცენტრაციული გრადიენტის უმნიშვნელო შემცირებას ალვეოლურ-კაპილარულ მემბრანაზე. სურფაქტანტის გარეშე საერთოდ შეუძლებელი იქნებოდა სუნთქვა, რადგან ალვეოლური ეპითელიუმისათვის დამახასიათებელი მნიშვნელოვანი ზედაპირული დაჭიმულობის ზემოქმედების შედეგად ადგილი ექნებოდა ალვეოლების კედლების შენეებას და ალვეოლების ე.წ. ჩაფუშვას.

სურფაქტანტი ამცირებს ალვეოლების კედლების ზედაპირულ დაჭიმულობას თითქმის ნულოვან მნიშვნელობამდე, რაც თავის მხრივ:

1. ქმნის ფილტვების გახსნის შესაძლებლობას ახალშობილის პირველსავე ჩასუნთქვისას;
2. ხელს უშლის ატელექტაზის (ფილტვის ჩავარდნა) განვითარებას ამოსუნთქვისას;
3. უზრუნველყოფს ზრდასრული ადამიანის ფილტვის ქსოვილის ელასტიკურობასა და რესპირატორული ზონის სტაბილურობას;
4. არეგულირებს ალვეოლური ზედაპირიდან წყლის აორთქლების ინტენსივობას და ჟანგბადის აბსორბციის სიჩქარეს აირი-სითხე ფაზების გაყოფის საზღვარზე.

სურფაქტანტის, ENaC-ისა და  $Na^+, K^+$  -ATP -აზას სუბერთეულების სინთეზი იწყება ორსულობის 28-ე კვირიდან. ამიტომ, ნაადრევი მშობიარობა ახალშობილისათვის სახიფათოა, სხვა მიზეზებთან ერთად, სუნთქვის უკმარისობის განვითარების საშიშროების გამოც.

ფილტვების სურფაქტანტის მეტაბოლიზმის დარღვევები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ისეთი დაავადებების პათოგენეზში, როგორცაა ახალშობილებისა და ზრდასრულების მძიმე პნევმონიები, ფილტვების ტუბერკულოზი, სასუნთქი გზების თერმოქიმიური დამწვრობები, სილიკოზი და მრავალი სხვა.

სურფაქტანტის ფუნქციებია:

1. ალვეოლების ეპითელიუმის მფარავი ქსოვილოვანი სითხის აპკის ზედაპირული დაჭიმულობის შემცირება, რაც ხელს უწყობს ალვეოლების ზედაპირის გასწორებას და ხელს უშლის მათი კედლების შენეებას სუნთქვისას;
2. ბაქტერიოციდული;
3. იმუნომოდულატორული;
4. ალვეოლური მაკროფაგების აქტივობის სტიმულირება;
5. შეშუპების სანინაალმდეგო ბარიერის შექმნა, რაც ხელს უშლის ინტერსტიციუმიდან ალვეოლების სანათურში სითხის შეღწევას.

## VII.4. ალვეოლური მაკროფაგები

სისხლის მაკროფაგები წარმოადგენს ორგანიზმის მონონუკლეარული ფაგოციტების საერთო სისტემის ერთ-ერთ კომპონენტს, რომლებიც წარმოიქმნება ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებისაგან. ღეროვანი უჯრედების გაყოფით პროდუცირდება მონოციტების წინამორბედები – *მონობლასტები* და *პრომონოციტები*. მონოციტები ცირკულირებს სისხლით და ნაწილობრივ ხვდება ფილტვის ინტერსტიციალურ ქსოვილში, სადაც გარკვეული ხნით არააქტიურ მდგომარეობაში იმყოფება. დიფერენცირების ინდუქტორის არსებობის შემთხვევაში ისინი აქტივირდება, გადაადგილდება რესპირატორული და ბრონქიალური ეპითელის ზედაპირზე, სადაც გაივლის მომნიშვნის გარკვეულ სტადიებს, გარდაიქმნება რა შესაბამისად *ბრონქიალურ მაკროფაგებად* და *ალვეოლურ მაკროფაგებად*. ამ უჯრედების ძირითადი ფუნქციაა შთანთქმითი ფუნქციის რეალიზირება, რაც გულისხმობს მათ მიერ უცხო მატერიის შთანთქმას. წარმოადგენს რა ორგანიზმის ბუნებრივ რეზისტენტულ ფაქტორს, ისინი პირველი შედის კონტაქტში მიკრობებთან და აბიოგენურ აგენტებთან, ანუ უზრუნველყოფს ფილტვის ამომფენი ეპითელიუმის სტერილურობას. უცხო ნივთიერების უმეტესობა, ასევე, დაშლილი უჯრედული ფრაგმენტები, პრაქტიკულად, მთლიანად მოინელება მაკროფაგების ფაგოსომული ვაკუოლების კონიუგაციით ლიზოსომებთან, რომლებშიც დიდი რაოდენობითაა პროტეოლიტური ფერმენტები (სურ.VII.10).

ფილტვის მაკროფაგებისათვის დამახასიათებელია მჭავე ფოსფატაზას, არასპეციფიკური ესთერაზას, კატეფსინების, ფოსფოლიპაზას  $A_2$ -ის, ასევე კრებსის ციკლის ფერმენტების შემცველობა. ამავე დროს ცნობილია, რომ ზოგიერთი ინფექციური დაავადების გამომწვევს დიდხანს შეუძლია გაუძლოს ალვეოლური მაკროფაგების მოქმედებას, ვინაიდან მათი უჯრედის კედელი მაღალგამძლეობას იჩენს ლიზოსომური ფერმენტების მიმართ. ასეთ ბაქტერიებს მიეკუთვნება ტუბერკულოზის გამომწვევი მიკობაქტერია (*M. tuberculosis*).

ფილტვების მაკროფაგების ენერგეტიკული პროცესები. ძირითადად, განპირობებულია მათ მიტოქონდრიებში მიმდინარე ლიპოპროტეინების ჟანგვითი ფოსფორილირებით. აქვეა ლოკალიზებული სუპეროქსიდისმუტაზა – ფერმენტი, რომელიც აკატალიზირებს სინგლეტური ჟანგბადის დისმუტაციას. ეს პროცესი განასხვავებს ფილტვის მაკროფაგებს პოლიმორფულბირთვიანი ლეიკოციტებისაგან, რომელიც ენერგეტიკულ მოთხოვნილებებს იკმაყოფილებს, ძირითადად, გლიკოლიზის გზით. ამ შემთხვევაში სუბსტრატის დაშლა მიმდინარეობს ციტოზოლში და ფერმენტ პეროქსიდაზას მონაწილეობით წარმოქმნილი ნყალბადის ზეჟანგი წარმოადგენს იმ ძირითად საშუალებას, რომლითაც მაკროფაგი მოქმედებს ბაქტერიაზე.



სურათი VII.10. ალვეოლური მაკროფაგები (Dr. Richard Kessel & Dr. Randy, 2011)

ალვეოლურ მაკროფაგებს აქვს უნარი თავისუფლად გადაადგილდეს ალვეოლებში, მაგრამ ისინი ძირითადად კონცენტრირდება II ტიპის ალვეოციტების მახლობლად. ალვეოლური მაკროფაგები აწარმოებს ინდუქციური NO-სინთაზას (iNOS) ექსპრესიას. iNOS ასინთეზებს ციტოტოქსიკურ NO-ს, რომელიც ახდენს ბაქტერიების, ვირუსების და სიმსივნური უჯრედების ნეიტრალიზაციას.



## VII.5. სასუნთქი სისტემის ლორწოს თვისებები და შემადგენლობა

სასუნთქი გზების შიდა ზედაპირი დაფარულია ლორწოს თხელი ფენით. ლორწო შეიცავს წყალში გახსნილ  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , მუცინებს, სულფატირებულ პროტეოგლიკანებს, სურფაქტანტს, ლიზოციმს და სეკრეტორულ იმუნოგლობულინ A-ს (IgA). ლორწოს შემადგენელი სხვადასხვა კომპონენტი სინთეზდება სასუნთქი გზების სხვადასხვა უბანსა და ფილტვების რესპირატორულ განყოფილებაში. სასუნთქი გზების ზედაპირული ლორწოსათვის დამახასიათებელია განსაზღვრული თვისებები, რაც განაპირობებს მის ძირითად ფუნქციას. ეს თვისებებია ლორწოს რეოლოგია (დენადობა) და ადჰეზიურობა.

ლორწოს რეოლოგიური თვისებები განისაზღვრება სულფატირებული პროტეოგლიკანებისა და  $\text{Ca}^{2+}$ -ის კონცენტრაციების შეფარდებით.  $\text{Ca}^{2+}$ -ის კონცენტრაციის მატება ლორწოში არღვევს ლორწოს დენადობას. სულფატირებული პროტეოგლიკანების სინთეზი რეგულირდება A ვიტამინით. ამიტომ, ვიტამინ A-ს დეფიციტი ორგანიზმში იწვევს ლორწოს კლირენსის დარღვევას, შესაბამისად, ბაქტერიების გამრავლებას და ანთებით პროცესს.

ლორწოს ადჰეზიურობა პირდაპირპროპორციულადაა დამოკიდებული  $\text{Cl}^-$ -ისა და სურფაქტანტის შემცველობაზე. ზედაპირული ეპითელიუმი არეგულირებს ლორწოს რეოლოგიურ და ადჰეზიურ თვისებებს იონების შერჩევითი რეაბსორბციის, სურფაქტანტის სეკრეციის და ლორწოსქვეშა ჯირკვლების პარაკრინული რეგულაციის მეშვეობით.

ლორწო მუდმივად გადაადგილდება წამწამოვანი ეპითელიუმის წამწამების მოძრაობის დახმარებით. სასუნთქი გზები უნდა განვიხილოთ, როგორც რეაბსორბირებადი მონაკვეთი (რეაბსორბციის მაქსიმუმით ცხვირ-ხახაში), ხოლო ფილტვების რესპირატორული განყოფილება, როგორც სეკრეტირებადი მონაკვეთი. ამიტომ, სითხის მიმართული დინება ქვედა განყოფილებებიდან ზედა განყოფილებებში განპირობებულია მხოლოდ სეკრეტირებადი და რეაბსორბირებადი ელემენტების განაწილებით.

ლორწოს ქვედა შრეში გამოვლენილია ლორწოსქვეშა ჯირკვლები, რომლებიც ოთხი ტიპის უჯრედებითაა წარმოდგენილი. ეს უჯრედებია: სეროციტები, მუკოციტები, ზედაპირული ეპითელიოციტები და კამბიალური უჯრედები.

ჯირკვლის ფუნდამენტური ნაწილი წარმოდგენილია სეროზული უჯრედებით (სეროციტებით), რომლებიც ასეკრეტირებს  $\text{Cl}^-$ -ისა და  $\text{Na}^+$ -ის იონებს, წყალს, ლიზოციმს, ლაქტოფერინს და სეკრეტორულ IgA-ს. სეკრეცია იწყება  $\text{Cl}^-$ -ის არხის გახსნით. ჯირკვლის სანათურში შემავალი  $\text{Cl}^-$  უზრუნველყოფს პოტენციალთა ტრანსეპითელურ სხვაობას  $\text{Na}^+$ -ის იონის ტრანსპორტირებისათვის. სეროზული უჯრედების მიერ ხდება ფერმენტ ლიზოციმის სეკრეცია, რომელიც არღვევს ბაქტერიების უჯრედის კედელს და ახდენს ბაქტერიის გაუვნებელყოფას. სეროციტების მიერ სინთეზირებული გლიკოპროტეინი ლაქტოფერინი იკავშირებს რკინის იონებს, რომელიც ლორწოში ჩნდება ეპითელიუმის უჯრედების და ბაქტერიების დაშლისას. იმის გათვალისწინებით, რომ თავისუფალი რკინა ტოქსიკურია უჯრედებისათვის, ლაქტოფერინის მოქმედება მიმართულია ამ იონის ნეიტრალიზაციისაკენ.

მუკოციტებში მიმდინარეობს  $\text{Ca}^{2+}$ -იონებთან კონდენსირებული მუცინების სინთეზი, რომლის სეკრეცია რეგულირდება კისტოზური ფიბროზის ტრანსმემბრანული რეგულატორით (CFTR – Cystic fibrosis transmembrane regulator). კისტოზური ფიბროზი (ცისტოზური ფიბროზი, მუკოვისციდოზი) სისტემური დაავადებაა, რომელიც გამონვებულია CFTR-ის გენის მუტაციით და ხასიათდება გარეგანი სეკრეციის ჯირკვლების დაზიანებით, სასუნთქი ორგანოებისა და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ფუნქციების მძიმე დარღვევებით.

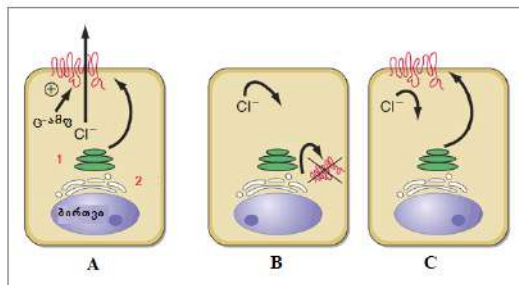
CFTR წარმოადგენს უჯრედების აპიკალური მემბრანის  $\text{Cl}^-$ -ის არხს. კისტოზური ფიბროზის დროს გამოვლენილია ამ არხის დეფექტურობა. CFTR აქტივდება c-AMP-ის სინთეზის და  $\text{Ca}^{2+}$ -ის კონცენტრაციის მატების საპასუხოდ. ის 1480 ამინოჟავური ნაშთისაგან აგებული

პოლიპეპტიდია, რომელიც ნორმალურ შემთხვევაში სინთეზდება მარცვლოვანი ენდოპლაზმატური რეტიკულუმის რიბოსომებზე, შემდეგ ხდება მისი გლიკოზილირება გოლჯის აპარატში და ასეთი სახით ერთვება უჯრედის აპიკალურ მემბრანაში, სადაც ფუნქციონირებს, როგორც cAMP-დამოკიდებული  $Cl^-$ -ის არხი. გარდა ამისა, CFTR არეგულირებს სხვა იონური არხების (უპირატესად  $Na^+$ -ის არხის) მუშაობასაც.

CFTR-გენის მუტაციის (დელტა 508 მუტაცია) შედეგად ირღვევა ცილის პროცესინგი, ცილა იშლება ციტოპლაზმაში და ამიტომ არ ხდება მისი ჩართვა აპიკალურ მემბრანაში. CFTR-გენის სხვა მუტაციების დროს ცილის პროცესინგი არ არის დარღვეული, რის შედეგადაც ის ჩართულია მემბრანის სტრუქტურაში, თუმცა არასწორი სტრუქტურის გამო არ ხდება მისი ფუნქციონირება, ან ფუნქციონირებს ცუდად (სურ. VII.11).

კისტოზური ფიბროზის ტრანსმემბრანული რეგულატორი, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ზემოქმედებს სხვა იონური არხების განვლადობაზე. კერძოდ, ის აქვეითებს აპიკალური მემბრანის  $Na^+$ -ის არხების განვლადობას, რითიც ცვლის უჯრედში  $Na^+$ -ის შესვლისა და უჯრედიდან სასუნთქი გზების სანათურში  $Cl^-$ -ის გამოსვლის თანაფარდობას ( $Cl^-$ -ის გამოსვლის სასარგებლოდ). ამგვარად, CFTR-ის დეფექტები იწვევს ერთდროულად ქლორის იონის სეკრეციის დაქვეითებას და ნატრიუმის იონის ჭარბი ოდენობით შეღწევას უჯრედში. არხის განვლადობა რეგულირდება პროტეინკინაზა A-ს და პროტეინკინაზა C-ს მეშვეობით. ამავე დროს, მუკოვისციდოზისას, ნატრიუმის იონის ჭარბი ოდენობით შესვლა უჯრედში დამახასიათებელია ეპითელიუმის მხოლოდ იმ ტიპებისათვის, სადაც ხდება წყლის ინტენსიური შეწოვა. ყველა ეს პროცესი იწვევს ტრანსეპითელიალური პოტენციალის (პოტენციალთა სხვაობა ეპითელიუმის ლორწოვან და სეროზულ ზედაპირებს შორის) ზრდას. ტრანსეპითელიალური პოტენციალის ეს ცვლილება მუკოვისციდოზის დამახასიათებელი ნიშანია და გამოიყენება დაავადების დიაგნოსტიკისათვის.

მუკოვისციდოზის დროს ასევე დარღვეულია საჭმლის მომნელებელი სისტემის ზოგიერთი ფუნქცია. კუჭქვეშა ჯირკვალში, სადინრების ამომფენი უჯრედების აპიკალურ მემბრანაში ცილა-რეგულატორის არარსებობის გამო, ირღვევა  $Cl^-/HCO_3^-$  კოტრანსპორტი, რასაც მოსდევს  $HCO_3^-$ -ის სეკრეციის შემცირება. ამის პარალელურად, შემცირებულია ასევე  $Na^+$ -იონებისა და  $H_2O$ -ს სეკრეციაც. პანკრეასის წვენის სიბლანტე მნიშვნელოვნად მატულობს, რაც ქმნის ჯირკვლის სადინარის დახშობის და ამ ჯირკვალში სინთეზირებული ფერმენტების შეკავებისა და კისტების წარმოქმნის საშიშროებას. საბოლოოდ, ეს პროცესი იწვევს ჯირკვლის პარენქიმის დაშლას. ანალოგიური პროცესი მიმდინარეობს ბრონქებშიც, სადაც ლორწოს ჰიპერპროდუქციას მოსდევს წვრილი ბრონქების დახშობა, რაც ხელს უწყობს ინფექციური აგენტების დაგროვებას.



**სურათი VII.11. კისტოზური ფიბროზის პათოლოგია მუკოციტებში**

**A** – ნორმალური უჯრედი; **B** – მუკოვისციდოზი, CFTR ცილა იშლება ციტოპლაზმაში და ამიტომ არ ხდება მისი ჩართვა აპიკალურ მემბრანაში;

**C** – მუკოვისციდოზი, CFTR ცილის პროცესინგი არ არის დარღვეული, რის შედეგადაც ის ჩართულია მემბრანის სტრუქტურაში, თუმცა არასწორი სტრუქტურის გამო არ ხდება მისი ფუნქციონირება, ან ფუნქციონირებს ცუდად;

1– გოლჯის აპარატი; 2 – მარცვლოვანი ენდოპლაზმატური რეტიკულუმი.

ლორწოს შემადგენლობის რეგულირება ხორციელდება სპეციალიზებული უჯრედების – ზედაპირული ეპითელიოციტების მიერ, რომელიც ფენოტიპურად II ტიპის ალვეოციტების მსგავსია. ამ უჯრედებში ხდება ასევე ENaC-ის,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP-აზას და სურფაქტანტის მასინ-თეზირებელი ფერმენტების ექსპრესია. ზედაპირული ეპითელიუმი არეგულირებს ლორწოს იონურ შემადგენლობას, ლორწოსქვეშა ჯირკვლების მუშაობას და, ამავე დროს, ასრულებს იმუნომოდულატორულ ფუნქციასაც.

## VII.6. სასუნთქი სისტემის ანტივირუსული და დამცველობითი ფუნქცია

ბაქტერიების გარდა, რომელთა წინააღმდეგაც მიმართულია ყველა ზემოთ ჩამოთვლილი დამცველობითი ფაქტორი, ზოგადად სასუნთქი სისტემა, კერძოდ, სასუნთქი გზების ეპითელიუმი, თავისი სტრატეგიული მდებარეობის გამო, მუდმივ კონტაქტშია ვირუსებთან. ამის გამო, ევოლუციურად გამომუშავდა ანტივირუსული დაცვის უნივერსალური მექანიზმები. ეს მექანიზმი გულისხმობს სპეციფიკური ქემოკინების გამომუშავებას, რომლებიც ექსპრესირდებიან და სეკრეტირდებიან T – უჯრედების აქტივაციისას (RANTES – Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted). ამ ტიპის ქემოკინებს მიეკუთვნება ციტოკინები. ციტოკინები მცირე ზომის ინფორმაციული პეპტიდური მოლეკულებია და მათი მასა არ აღემატება 30კდალ. იგი სეკრეტირდება ერთი უჯრედის ზედაპირზე და ურთიერთქმედებს მის გვერდით მდგომი უჯრედის რეცეპტორთან. ამ მექანიზმის საშუალებით გადაეცემა ინფორმაციული სიგნალი, რომელიც დასაბამს აძლევს მეზობელ უჯრედში შემდგომ რეაქციებს. ციტოკინების ძირითადი პროდუცენტებია ლიმფოციტები. ლიმფოციტების გარდა, ისინი სეკრეტირდება ასევე მაკროფაგების, ენდოთელიუმის, მათ შორის ბრონქების ზედაპირული ეპითელიოციტების მიერაც. ეპითელიოციტის ინფიცირებისას, ვირუსული ცილების ზემოქმედებით იწყება RANTES ცილის სინთეზი და სეკრეცია. RANTES ცილის სინთეზსა და რეპლიკაციას ბლოკირებას უკეთებს გლუკოკორტიკოიდები.

*γ-ინტერფერონი (IFN $\gamma$ )* გლიკოპროტეინია, რომელიც სეკრეტირდება T-ლიმფოციტებით და ასევე, ვირუსებით ინფიცირებული ბრონქების ეპითელიალური უჯრედებით. IFN $\gamma$ -ის სინთეზი რეგულირდება ტრანსკრიპციის დონეზე, ხოლო მისი სეკრეცია იწყება ვირუსის რეპლიკაციის დაწყებისთანავე. IFN $\gamma$  აწარმოებს მეზობელი, არაინფიცირებული უჯრედების მემბრანაზე უჯრედული ადჰეზიის მოლეკულების (ICAM-1 – Intercellular Adhesion Molecule 1), iNOS-ას, ასევე სხვადასხვა ინტერლეიკინის (IL-1, IL-10 და სხვ.) სინთეზისა და სეკრეციის ინდუცირებას, რაც უზრუნველყოფს არაინფიცირებული ეპითელიოციტების დაცვას.

ფილტვის ქსოვილის ჟანგბადთან კონტაქტი განაპირობებს ანტიოქსიდაციური ფერმენტების პროდუცირების აუცილებლობას. ამასთანავე, ფილტვებში სინთეზდება და ფუნქციონირებს ანტიოქსიდაციური ფერმენტების განსაკუთრებული, უჯრედგარე (ექსტრაცელულარული) იზოფორმები – ეც-სოდ (ექსტრაცელულარული სუპეროქსიდდისმუტაზა) და ეც-გპ (ექსტრაცელულარული გლუტათიონპერ-ოქსიდაზა). ეც-სოდ ანეიტრალებს ჟანგბადის აქტიურ ფორმებს სასუნთქი გზებისა და ალვეოლების კედლებში, ხოლო ეც-გპ – სურფაქტანტში და ბრონქიალურ ლორწოში.

ეც-სოდ ექსპრესირდება ბრონქების ეპითელიუმში, ფილტვების სისხლძარღვების ენდოთელიუმში, II ტიპის ალვეოციტებში და ალვეოლურ მაკროფაგებში. ეც-სოდ დაკავშირებულია სისხლძარღვების, სასუნთქი გზების და ალვეოლების კედლების ექსტრაცელულარულ მატრიქსთან. ამ ფერმენტის თავისებურებაა ლიზინითა და არგინინით მდიდარი სპეციალური ჰეპარინ-დამაკავშირებელი უბნის არსებობა. ეს უბანი განაპირობებს ეც-სოდ-ას ფიქსაციას უჯრედშორის მატრიქსში. ანთებისას ლეიკოციტებისა და მაკროფაგების პროტეოლიზური ფერმენტების გავლენით ხდება ფერმენტიდან ჰეპარინ-დამაკავშირებელ უბანის ჩამოცილე-

ბა, რაც აქვეითებს ფილტვის ქსოვილის შესაძლებლობას ანარმოსოს ჟანგბადის აქტიური ფორმების ინაქტივაცია და, შესაბამისად, აძლიერებს დაზიანების ხარისხს.

ეც-გპ-ას ძირითადი წყაროა ბრონქების ეპითელიოციტები და მაკროფაგები. ეც-გპ ხსნადი ცილაა და წარმოადგენს ბრონქების ლორწოსა და ფილტვების რესპირატორული განყოფილების სურფაქტანტის ფიზიოლოგიურ კომპონენტს. ეც-სოდ-ის ანალოგიურად, ეც-გპ ანეიტრალებს ჟანგბადის აქტიურ ფორმებს სასუნთქი სისტემის აღნიშნულ უბნებში.

## VII.7. გაზთა ცვლა ფილტვებსა და ქსოვილებში

ჟანგბადის რაოდენობა, რომელიც შედის ჩასუნთქული ჰაერით ალვეოლურ სივრცეში, დროის ერთეულში, სუნთქვის სტაციონალურ პირობებში, ტოლია ჟანგბადის იმ რაოდენობისა, რომელიც დროის ამ მონაკვეთში გადადის ალვეოლებიდან ფილტვების კაპილარების სისხლში. სწორედ ეს ფაქტი უზრუნველყოფს ჟანგბადის კონცენტრაციის (და პარციალური წნევის) მუდმივობას ალვეოლურ სივრცეში. ფილტვების გაზთა ცვლის ეს კანონზომიერება დამახასიათებელია ნახშირორჟანგისათვისაც. კერძოდ, ნახშირორჟანგის რაოდენობა, შესული ალვეოლებში შერეული ვენური სისხლიდან, რომელიც მიედინება ფილტვების კაპილარებში, ტოლია ნახშირორჟანგის რაოდენობისა, რომელიც თავისუფლდება ალვეოლური სივრციდან ამოსუნთქულ ჰაერთან ერთად.

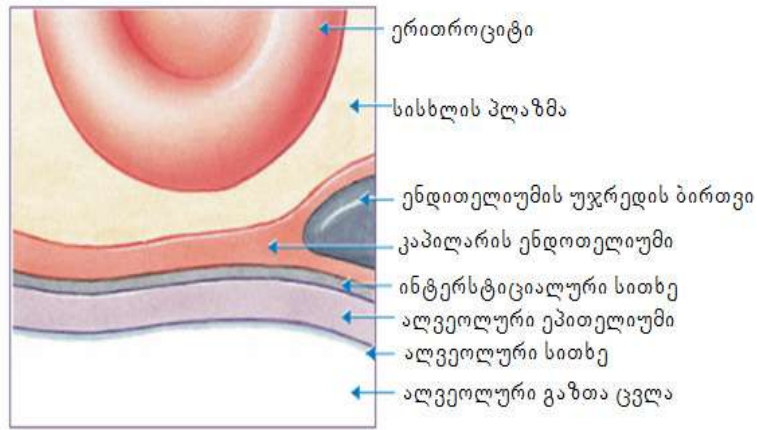
ადამიანის ორგანიზმში, მოსვენებულ მდგომარეობაში ჟანგბადის შემცველობის სხვაობა არტერიულ და ვენურ სისხლს შორის შეადგენს 45-55 მლ O<sub>2</sub> / 1ლ სისხლზე, ხოლო, სხვაობა ნახშირორჟანგის შემთხვევაში ეს სიდიდე ტოლია 40-50მლ CO<sub>2</sub>/ 1ლ სისხლზე. ეს ნიშნავს, რომ ყოველ ლიტრ სისხლში, რომელიც მიედინება ფილტვების კაპილარებში, ალვეოლური სივრციდან შედის დაახლოებით 50მლ O<sub>2</sub>, ხოლო სისხლიდან ალვეოლებში გადადის დაახლოებით 45მლ CO<sub>2</sub>. ამასთანავე, ალვეოლების ვენტილაციის მონანილეობით O<sub>2</sub>-ისა და CO<sub>2</sub>-ის კონცენტრაცია ალვეოლურ ჰაერში პრაქტიკულად რჩება მუდმივი.

გაზთა ცვლა ფილტვებში მოიცავს რამდენიმე ეტაპს:

1. ჟანგბადის გადატანას ალვეოლებიდან სისხლში;
2. ჟანგბადის გადატანა სისხლიდან ქსოვილებში;
3. ქსოვილებიდან სისხლში ნახშირორჟანგის გადატანა;
4. ნახშირორჟანგის გადატანა სისხლიდან ალვეოლებში.

ალვეოლურ ჰაერს და ფილტვების კაპილარების სისხლს ერთმანეთისაგან ჰყოფს ე.წ. *ალვეოლურ-კაპილარული მემბრანა*, რომლის სისქე 0.3-2.0 მკმ-ია. ამ მემბრანის საფუძველს ქმნის *ალვეოლური ეპითელიუმი* და *კაპილარული ენდოთელიუმი*. თითოეული მათგანი განლაგებულია საკუთარ ბაზალურ მემბრანაზე, რაც უზრუნველყოფს ალვეოლისა და სისხლძარღვის შიდა ზედაპირის უწყვეტი ფენის არსებობას. ეპითელიალურ და ენდოთელიალურ ბაზალურ მემბრანებს შორის მდებარეობს *ინტერსტიციუმი*. ცალკეულ უბნებში ბაზალური მემბრანები პრაქტიკულად ეხება ერთმანეთს (სურ.VII.12).

ალვეოლურ-კაპილარული მემბრანა ალვეოლების შიდა მხრიდან დაფარულია ალვეოლური სითხით. ორი ფაზის (სითხე – ალვეოლების გაზი) კონტაქტის არეში, წარმოიქმნება ზედაპირული შრე, რაც მთელი რიგი მოვლენების მიზეზი ხდება. ამ მოვლენებს შორისაა ე.წ. *ფაზა-თაშორისი დაძაბულობა ფილტვების ალვეოლებში*, რომელიც ფილტვების ელასტიკურობის მთავარი მიზეზია.



სურათი VII.12. ალვეოლურ-კაპილარული მემბრანის განივი სქემატური ჭრილი

ფილტვის ელასტიკურობა რეგულირდება ზედაპირული მოვლენებით. თავის მხრივ, ზედაპირული მოვლენების რეგულირება ხდება სურფაქტანტებით, რომელთა სინთეზი, რეზერვირება და საჭიროების შემთხვევაში სეკრეტირება მიმდინარეობს II ტიპის ალვეოციტებით.

კაპილარული ღრუს მხრიდან ალვეოლურ-კაპილარული მემბრანა ეხება სისხლს. ამგვარად, გაზების დიფუზია ხორციელდება ალვეოლურ-კაპილარული მემბრანის, სისხლის პლაზმის, ერითროციტების მემბრანისა და ერითროციტების შინაგანი არეს გავლით. ამ გაზზე გაზების მამოძრავებელ ძალას წარმოადგენს თითოეული მათგანის კონცენტრაციული გრადიენტი.

გაზთა ცვლა ალვეოლურ-კაპილარულ მემბრანაში წარმოებს დიფუზიის კანონების მიხედვით, მაგრამ გაზების გახსნისას სითხეში, დიფუზიის პროცესის სიჩქარე მკვეთრად ეცემა. ეს სიდიდე პირდაპირპროპორციულია მემბრანის ორივე მხარეს არსებული მისი პარციალური წნევის სხვაობისა და უკუპროპორციულია დიფუზიის წინააღმდეგობისა. უკანასკნელი სიდიდე (დიფუზიის წინააღმდეგობა) განისაზღვრება გაზის გადასალახი მემბრანის სისქით, გაზთა ცვლის ფართობით, გაზის დიფუზიის კოეფიციენტით (დამოკიდებულია გაზის მოლეკულურ წონასა და გარემო არის ტემპერატურაზე) და მემბრანის ბიოლოგიურ სითხეებში გაზის ხსნადობის კოეფიციენტით.

ქსოვილები მოიხმარს ფილტვებიდან არტერიულ სისხლში მოხვედრილი ჟანგბადის ნაწილს. ჟანგბადის ამ რაოდენობას, გამოხატულს პროცენტებში, ეწოდება *ჟანგბადის უტილიზაციის კოეფიციენტი* (ჟუკ). მოსვენებულ მდგომარეობაში, ორგანიზმისათვის ჟუკ ორგანიზმში მოხვედრილი ჟანგბადის დაახლოებით 30-40%-ის ტოლია. ამასთანავე, სხვადასხვა ქსოვილში ჟანგბადის მოხმარება საგრძნობლად განსხვავებულია. მაგალითად, მიოკარდიუმში, ტვინის რუხ ნივთიერებაში და ღვიძლში ჟუკ შეადგენს 40-60 %-ს. მოსვენებულ მდგომარეობაში, ტვინის რუხი ნივთიერებით (კერძოდ, დიდი ნახევარსფეროების ქერქით) წუთში მოიხმარება 0.08-დან 0.1 მლ-მდე  $O_2/1g$  ქსოვილზე, ხოლო ტვინის თეთრ ნივთიერებაში მოხმარება 8-10-ჯერ ნაკლებია. თირკმელების ქერქოვანი შრისთვის  $O_2$ -ის საშუალო მოხმარება დაახლოებით 20-ჯერ მეტია, ვიდრე თირკმელების ტვინოვანი ნივთიერების შიდა უბნებისათვის. მძიმე ფიზიკური დატვირთვის პირობებში, ჩონჩხის კუნთის უჯრედებსა და მიოციტებში ჟუკ 90%-ს აღწევს.

ქსოვილებში შესული ჟანგბადი მიტოქონდრიებში ლოკალიზებული სპეციფიკური ფერმენტების მონაწილეობით გამოიყენება უჯრედებში მიმდინარე ჟანგვითი პროცესებისათვის. უჯრედებში ჟანგვა-აღდგენითი პროცესების ნორმალური წარმართვისათვის აუცილებელია, რომ მიტოქონდრიების უბანში  $PO_2$  იყოს არანაკლებ 0.1-1მმ ს.სვ.-ისა. ამ სიდიდეს ეწოდება *მიტოქონდრიებში ჟანგბადის კრიტიკული დაძაბულობა*. ვინაიდან  $O_2$ -ის ერთადერთ რეზერვს ქსოვილთა უმეტესობაში წარმოადგენს  $O_2$ -ის ფიზიკურად გახსნილი ფრაქცია (კუნ-

თის ქსოვილში – *ოქსიგენირებული მიოგლობინი*), სისხლიდან ქსოვილებისათვის  $O_2$ -ის მინოდების შემცირება იწვევს  $O_2$ -ზე მოთხოვნილების დაუკმაყოფილებას, რასაც მოსდევს ჟანგვითი პროცესების შეფერხება.

ფილტვების სისხლით მომარაგების პროცესი რეგულირდება ჰუმორალურად. ჰუმორალური კონტროლის რეალიზებაში კატექოლამინები და აცეტილქოლინი ბევრად ნაკლებ როლს თამაშობს, ვიდრე იგივე ნივთიერებები სისხლის მიმოქცევის დიდ წრეში. სისხლში აცეტილქოლინის კონცენტრაციის მატებას თან ახლავს ფილტვების სისხლძარღვების ზომიერი დილატაცია.

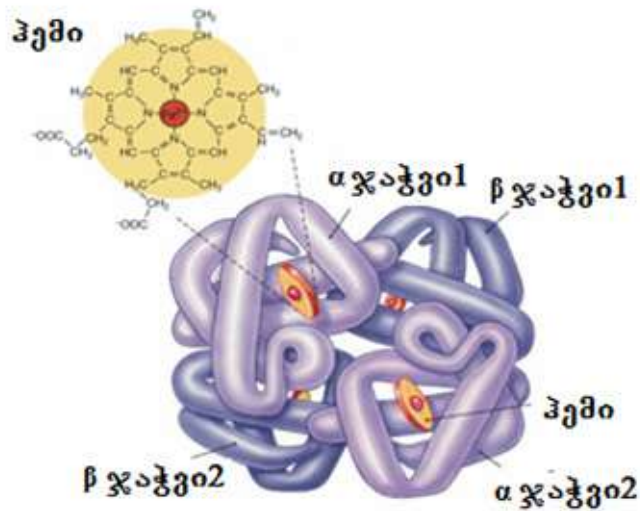
ფილტვების სისხლის მიმოქცევის ჰუმორალურ რეგულაციაში გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება სეროტონინს, ჰისტამინს, ანგიოტენზინ II-ს და პროსტაგლანდინ F-ს. მათი კონცენტრაციის მატებას სისხლის მიმოქცევის მცირე წრეში, მოსდევს ფილტვების სისხლძარღვების შევიწროება და ფილტვების არტერიაში წნევის აწევა. ფილტვების სისხლით მომარაგების რეგულირებაში განსაზღვრულ როლს თამაშობს ალვეოლური ჰაერის შემადგენლობის ცვლილებაც. კერძოდ, ჟანგბადის შემცველობის შემცირება ჩასუნთქულ ჰაერში და, შესაბამისად, ალვეოლურ ჰაერში, ასევე იწვევს ფილტვების სისხლძარღვების შევიწროებას და ფილტვების არტერიაში წნევის მატებას, მაშინ, როცა სისხლის მიმოქცევის დიდი წრის სისხლძარღვები ჰიპოქსიის საპასუხოდ – ფართოვდება.

## VII.8. ჰემოგლობინი

ჰემოგლობინის *აპოპროტეინი*, ანუ ცილოვანი ნაწილი – *გლობინი* შედგება ოთხი პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან. ნორმალურ ჰემოგლობინში ცილოვანი სუბერთეულები შესაძლებელია წარმოდგენილი იყოს სხვადასხვა ტიპის პოლიპეპტიდური ჯაჭვით:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$  (შესაბამისად, ალფა, ბეტა, გამა დელტა, ეპსილონ, ჰესი). ჰემოგლობინის მოლეკულაში შედის ორი განსხვავებული ტიპის ოთხი ჯაჭვი. ჰემოგლობინის ყველაზე გავრცელებული ფორმაა *HbA*, რომელიც წარმოდგენილია 2 $\alpha$  და 2 $\beta$  ჯაჭვით.

ჰემოგლობინის თითოეულ ჯაჭვთან დაკავშირებულია ერთი არაცილოვანი ნაწილი – *ჰემი*, რომლის შემადგენლობაში შედის პორფირინული რგოლი და  $Fe^{2+}$ -ის იონი. რკინის იონი პორფირინის რგოლთან დაკავშირებულია ორი კოორდინაციული და ორი კოვალენტური ბმით. ამრიგად, ჰემოგლობინის მოლეკულა შეიცავს 4 ჰემს და, შესაბამისად, 4 მოლეკულა ჟანგბადის დაკავშირება შეუძლია. გლობინში 574 ამინომჟავური ნაშთია, აქედან 141 ამინომჟავური ნაშთი  $\alpha$ -ჯაჭვებშია, ხოლო  $\beta$ -ჯაჭვები შეიცავს 146 ამინომჟავურ ნაშთს თითოეული. ერთი  $\alpha$  და ერთი  $\beta$  ჯაჭვი ( $\alpha\beta$ ) ქმნის გლობინის მოლეკულის სიმეტრიულ ნახევარს – სუბერთეულს (სურ. VII.13).

ჰემოგლობინისათვის დამახასიათებელია სახეობრივი და ტიპობრივი სპეციფიკურობა. სახეობრივი სპეციფიკურობის შედეგია ის, რომ სხვადასხვა სახეობის ცხოველისა და ადამიანის გლობინი ერთმანეთისაგან განსხვავდება ამინომჟავური შემადგენლობით (მაგ., ადამიანის გლობინი არ შეიცავს ამინომჟავა იზოლეიცინს, ხოლო ძაღლის გლობინში მისი რაოდენობა 1,36%-ს აღწევს). ტიპობრივი სპეციფიკურობა გულისხმობს ინდივიდის განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე ჰემოგლობინის განსხვავებული ტიპების არსებობას, რომლებიც ჩვეულებრივი ჰემოგლობინისაგან განსხვავდება ამინომჟავური შემადგენლობით.



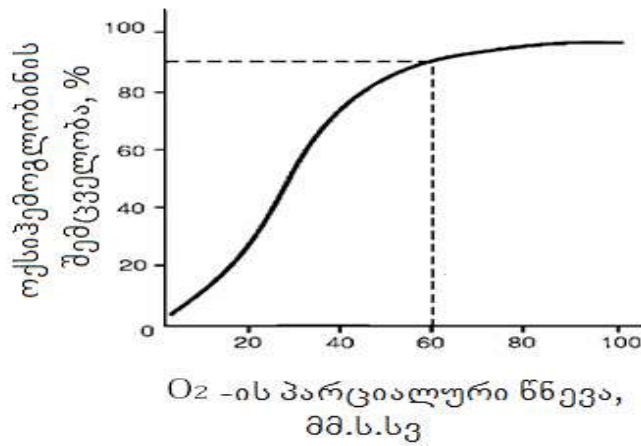
სურათი VII.13. ჰემოგლობინის მოლეკულის სტრუქტურული მოდელი

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, ზრდასრული ადამიანის ჰემოგლობინი (HbA) წარმოდგენილია 2 $\alpha$  და 2 $\beta$  ჯაჭვით ( $\alpha_2\beta_2$ ). სისხლში მცირე რაოდენობით გვხვდება, ასევე, მინორული ჰემოგლობინიც (HbA<sub>2</sub>), რომელიც საერთო ჰემოგლობინის 2%-ია. მინორული ჰემოგლობინი წარმოდგენილია 2 $\alpha$ 2 $\delta$ -ჯაჭვებისაგან. ნორმალურ ჰემოგლობინს მიეკუთვნება ასევე *ფეტალური ჰემოგლობინი* (HbF- 2 $\alpha$ 2 $\gamma$ ) და პრიმიტიული (ჩანასახის ჰემოგლობინი HbP –  $\alpha_2\epsilon_2$ ). HbP გვხვდება ადამიანის 7-12 კვირის ემბრიონში. ემბრიონული განვითარების მე-3 თვიდან იწყება HbF-ის წარმოქმნა. ბავშვის დაბადების შემდეგ HbF თანდათან იცვლება HbA-ით და 4-5 თვის ბავშვის სისხლში HbF-ის რაოდენობა მხოლოდ 1-2%-ია. ყველა დანარჩენი ჰემოგლობინი განიხილება, როგორც პათოლოგიური ჰემოგლობინები (მაგ., HbS- $\alpha_2\delta_2$  – ნამგლისებრი ანემიის ჰემოგლობინი).

ჰემოგლობინები გვხვდება ხერხემლიანი ორგანიზმების ერითროციტებში, სადაც ორ მნიშვნელოვან ბიოლოგიურ ფუნქციას ასრულებს: 1. გადააქვს O<sub>2</sub> ფილტვებიდან პერიფერიულ ქსოვილებში და 2. გადააქვს CO<sub>2</sub> და პროტონები პერიფერიული ქსოვილებიდან სასუნთქ ორგანოებში, ორგანიზმიდან მათი შემდგომი გამოყოფისათვის.

ჰემოგლობინის ტეტრამერული მოლეკულა იკავშირებს 4 მოლეკულა ჟანგბადს. ჰემოგლობინის ჟანგბადით გაჯერების მრუდს *სიგმოიდური* ფორმა აქვს (სურ.VII.14). ჰემოგლობინის მიერ O<sub>2</sub>-ის დაკავშირების უნარი დამოკიდებულია იმაზე, არის თუ არა ტეტრამერში O<sub>2</sub>-ის სხვა მოლეკულა. თუ ტეტრამერში გვხვდება O<sub>2</sub>, მაშინ შემდგომი O<sub>2</sub>-ის მოლეკულების მიერთება იოლდება. აქედან გამომდინარე, ჰემოგლობინისათვის დამახასიათებელია *კოოპერატიული დაკავშირების* კინეტიკა, რომლის მეშვეობითაც ის იკავშირებს O<sub>2</sub>-ის მაქსიმალურ რაოდენობას ფილტვებში და გასცემს ასევე მაქსიმალურ რაოდენობას პერიფერიულ ქსოვილებში იქ არსებული PO<sub>2</sub>-ის პირობებში.

ჰემოგლობინის თვისობა O<sub>2</sub>-ისადმი ხასიათდება P<sub>50</sub> სიდიდით, რაც გულისხმობს PO<sub>2</sub>-ის იმ მაჩვენებელს, რომლის დროსაც ხდება O<sub>2</sub>-ით ჰემოგლობინის 50%-ანი გაჯერება. P<sub>50</sub>-ის მნიშვნელობა სხვადასხვა ორგანიზმში განსხვავებულია, მაგრამ ყველა შემთხვევაში ის აღემატება PO<sub>2</sub>-ის მნიშვნელობას შესაბამისი ორგანიზმის პერიფერიულ ქსოვილებში. ასე, მაგალითად, HbA-სათვის P<sub>50</sub> ტოლია 26 მმ ს.ს.-ს, ხოლო HbF-ისათვის P<sub>50</sub> შეადგენს 20 მმ ს.ს. ამ სხვაობის მეშვეობით ნაყოფის HbF ჟანგბადით მარაგდება პლაცენტარულ სისხლში არსებული HbA-სგან.



სურათი VII.14. ჰემოგლობინის ჟანგბადით გაჯერების მრუდი

ჰემოგლობინის მოლეკულაში პოლიპეპტიდური ჯაჭვების (სუბერთეულების) ტერმინალური კარბოქსი- და ამინობოლოების საპირისპირო ნიშნით დამუხტულ ჯგუფებს შორის წარმოქმნება არაკოვალენტური, ელექტროსტატიკური მიზიდულობით განპირობებული ბმები (იონური ბმები), რომლებსაც *მარილის ხიდაკებს* უწოდებენ. ჰემოგლობინის მოლეკულაში რვა ასეთი ხიდაკი წარმოიქმნება. ამის გამო ჰემოგლობინს, რომელიც არ არის O<sub>2</sub>-თან დაკავშირებული (*დეოქსიჰემოგლობინი*) ხისტი, „დაძაბული“ სტრუქტურა აქვს და მის ამ ფორმას T-ფორმას (ინგლ. Tense – დაძაბული) უწოდებენ. მთლიანად, ოქსიგენირებულ ჰემოგლობინს (*ოქსიჰემოგლობინი*) R-ფორმა აქვს (Relaxed – მოდუნებული).

O<sub>2</sub>-ის მიერთებას თან სდევს მარილის ხიდაკების განწყვეტა, რაც ხელს უწყობს ჟანგბადის მომდევნო მოლეკულების დაკავშირებას. აღნიშნული ცვლილებები მნიშვნელოვნად მოქმედებს ჰემოგლობინის მეორეულ, მესამეულ და განსაკუთრებით მეოთხეული სტრუქტურის კონფორმაციებზე. ამ დროს ხდება αβ-კომპლექსის შემობრუნება მეორე წყვილი αβ-ს მიმართ, ისე რომ ეს იწვევს ტეტრამერის კომპაქტურობის ზრდას და დანარჩენი ჰემების თვისობის გაზრდას O<sub>2</sub>-ის მიმართ. ჰემოგლობინის ოქსიგენირებას, ისევე როგორც მიოგლობინისა, თან სდევს სტრუქტურული ცვლილებები ჰემის ჯგუფის გარშემო. ოქსიგენირების პროცესში რკინის ატომი, რომელიც დეოქსიჰემოგლობინში ჰემის რგოლის სიბრტყიდან ამონეულია 0.06 ნმ-ით, იწვევს ამ სიბრტყისაკენ Fe<sup>2+</sup>-ის კვალდაკვალ ჰემისაკენ გადაადგილებას პროქსიმალური ჰისტიდინიც (HisF8) და მასთან დაკავშირებული მეზობელი ამინომჟავების ნაშთებიც.

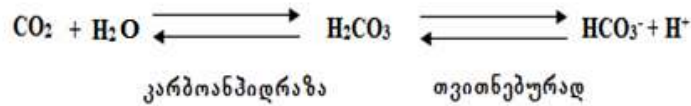
ჟანგბადის თითოეული მოლეკულის მიერთებისას, ჰემოგლობინის თვისობა (სწრაფვა) ჟანგბადისადმი იზრდება. საგულისხმოა, რომ T-ფორმაში ჰემოგლობინის თვისობა ჟანგბადისადმი 300-ჯერ ნაკლებია, ვიდრე R-ფორმაში. T- და R-ფორმაში არსებული ჰემოგლობინის მეოთხეული სტრუქტურა ერთმანეთისაგან განსხვავებულია. კერძოდ, R-ფორმაში ჰემოგლობინის მოლეკულა არ შეიცავს მარილის ხიდაკებს. αβ წყვილების გადაადგილების გამო იგი უფრო კომპაქტური ხდება, ვიდრე T-ფორმაში იყო და ჰემოგლობინის მოლეკულის ცენტრში არსებული ღრუს დიამეტრიც მცირდება. ეს ყველაფერი ქმნის შთაბეჭდილებას, თითქოს ჰემოგლობინის მოლეკულა „სუნთქავს“. ჟანგბადთან დაკავშირების შედეგად იგი იკუმშება („ჩაისუნთქავს“ ჟანგბადს), ხოლო ჟანგბადის გამონთავისუფლების შედეგად – ფართოვდება („ამოისუნთქავს“ ჟანგბადს).

ჰემოგლობინს არა მარტო O<sub>2</sub> გადააქვს ფილტვებიდან პერიფერიულ ქსოვილებში, არამედ ახდენს CO<sub>2</sub>-ისა და H<sup>+</sup>-ის ტრანსპორტს პერიფერიულ ქსოვილებიდან ფილტვებში. როგორც CO<sub>2</sub>-ის, ისე H<sup>+</sup>-ის კონცენტრაციის მატება ამცირებს ჰემოგლობინის თვისობას ჟან-

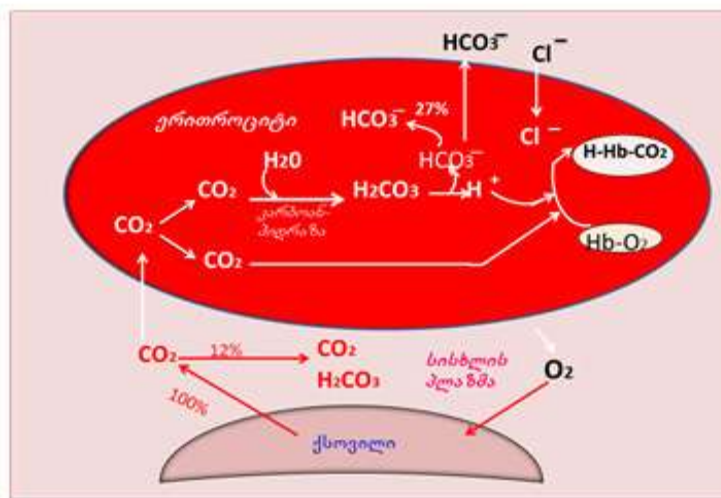


გზადისადმი, რაც ხელს უწყობს ოქსიჰემოგლობინის დისოციაციას და ჟანგბადის გამოთავისუფლებას (R-ფორმა → T-ფორმა).

ჰემოგლობინი იკავშირებს CO<sub>2</sub>-ს ჟანგბადის გამოთავისუფლებისთანავე. ქსოვილებში წარმოქმნილი CO<sub>2</sub>-ის დაახლოებით 15% გადაიტანება ჰემოგლობინის მოლეკულებით. დანარჩენი 85% ერითროციტებში არსებული კარბონჰიდრაზს ზემოქმედებით გარდაიქმნება ნახშირმჟავად. ნახშირმჟავა სწრაფად დისოცირდება ბიკარბონატის იონად და პროტონად. წონასწორობა დისოციაციის მხარესაა გადახრილი (სურ. VII.15).



იმისათვის, რომ თავიდან იქნას აცილებული ამ პროცესის შედეგად სისხლის მჟავიანობის სახიფათო ზრდა, არსებობს ბუფერული სისტემა, რომელსაც აქვს ჭარბი პროტონების შთანთქმის შესაძლებლობა. ჰემოგლობინი იკავშირებს ორ პროტონს ყოველ გამოთავისუფლებულ ოთხ მოლეკულა ჟანგბადზე და განაპირობებს სისხლის ბუფერულ ტევადობას. ფილტვებში მიმდინარეობს საპირისპირო პროცესი – ჟანგბადის დაკავშირებას დეზოქსიჰემოგლობინთან თან სდევს პროტონების გამოთავისუფლება, რომლებიც უკავშირდება ბიკარბონატის იონებს და წარმოიქმნება ნახშირმჟავა. ამის შემდგომ, ფერმენტი კარბონჰიდრაზი აკატალიზებს ნახშირმჟავას გარდაქმნას ნახშირორჟანგად, რომელიც ამოისუნთქება ფილტვებიდან. ამრიგად, ჟანგბადის მიერთება დეზოქსიჰემოგლობინთან მჭიდროდაა დაკავშირებული CO<sub>2</sub>-ის ამოისუნთქვასთან. ეს შექცევადი მოვლენა ცნობილია ვერიგობორის ეფექტის სახელით.



სურათი VII.15. გაზთა ცვლა სისხლსა და ქსოვილებს შორის

ეფექტის არსი მდგომარეობს იმაში, რომ ოქსიჰემოგლობინის დისოციაციის ხარისხი დამოკიდებულია ალვეოლურ ჰაერსა და სისხლში ნახშირორჟანგის პარციალური წნევის სიდიდეზე. კერძოდ, ნახშირორჟანგის პარციალური წნევის კლებისას ჟანგბადის თვისობა ჰემოგლობინისადმი იზრდება, რაც აძნელებს ჟანგბადის გამოთავისუფლებას ოქსიჰემოგლობინიდან და მის გადასვლას კაპილარებიდან ქსოვილებში. ბორის ეფექტი დამახასიათებელია ტეტრამერული ჰემოგლობინისათვის და განპირობებულია ჰემი/ჰემური ურთიერთქმედებით, რაც საფუძვლად უდევს კოოპერატიულ ეფექტებს. პროტონები, რომლებიც პასუხისმგებელია ბორის ეფექტზე, გამოთავისუფლდება მარილის ხიდაკების დაშლის შედეგად და განაპირობებს ჰემოგლობინის T-ფორმასთან O<sub>2</sub>-ის მიერთებას. პროტონები გამოიყოფა β-

ჯაჭვების ტერმინალური (146-ე) ჰისტიდინის ნაშთების აზოტის ატომებისაგან და გადასწევს წონასწორობას ნახშირმჟავას წარმოქმნისაკენ, რომელიც კარბონჰიდრაზატი იშლება CO<sub>2</sub>-ის წარმოქმნით.

ჟანგბადის გამოთავისუფლებისას, პირიქით, R-ფორმიდან კვლავ ფორმირდება T-სტრუქტურა მისთვის დამახასიათებელი მარილის ხიდაკებით. მარილის ხიდაკების წარმოქმნისას პროტონები უკავშირდება β-ჯაჭვების ტერმინალური ჰისტიდინის (146-ე) ნაშთებს. ხიდაკების წარმოქმნა ხელს უწყობს ჟანგბადის გამოთავისუფლებას ჰემოგლობინიდან (R→T). მაშასადამე, პროტონების კონცენტრაციის მატება ხელს უწყობს ჟანგბადის გამოთავისუფლებას, ხოლო ჟანგბადის კონცენტრაციის მატება ასტიმულირებს პროტონების გამოთავისუფლებას. პერიფერიულ ქსოვილებში ჟანგბადის უკმარისობა იწვევს 2,3-დიფოსფოგლიცერატის (2,3-დფგ – გლიკოლიზის შუალედური პროდუქტის – 1,3 დფგ-ის წარმოებულა) დაგროვებას.

ჰემოგლობინის ტეტრამერი იკავშირებს ერთ მოლეკულა 2,3-დფგ-ს, რომელიც თავსდება T-ფორმაში მყოფი ჰემოგლობინის β-ჯაჭვებს შორის. მისი დაკავშირება წარმოებს მარილის ხიდაკების წარმოქმნით 2,3-დფგ-ს ჟანგბადის ატომებსა და ორივე β-ჯაჭვის ამინომჟავების ნაშთების რადიკალებს შორის (Val NA1 და LisEF6-ის ამინოჯგუფები, HisH21-ის იმიდაზოლის ბირთვი). ამრიგად 2,3-დფგ აწარმოებს ჰემოგლობინის დეზოქსიგენირებული T-ფორმის სტაბილიზაციას β-ჯაჭვებს შორის განივი ბმების წარმოქმნით. ეს არის დამატებითი მარილის ხიდაკები, რომლებიც უნდა დაიშალოს ჰემოგლობინის T-დან R-ფორმაში გადასვლისას.

ფეტალურ ჰემოგლობინს (HbF) 2,3-დფგ უკავშირდება ნაკლებად მტკიცედ, ვიდრე HbA-ს, ვინაიდან HbF-ის β-ჯაჭვში H21 ნერტილში გვხვდება არა ჰისტიდინი, არამედ სერინი, რომელსაც არ შეუძლია მარილის ხიდაკების წარმოქმნა. ამის გამო 2,3-დფგ ნაკლებად ახდენს გავლენას HbF-ის T-ფორმის სტაბილიზაციაზე და, შესაბამისად, HbF-ს აქვს ჟანგბადისადმი მეტი თვისობა, ვიდრე HbA-ს

ერიტროციტებში 2,3-დფგ-ის მარეგულირებელი ზეგავლენა ჰემოგლობინის თვისობაზე ჟანგბადის მიმართ დამოკიდებულია O<sub>2</sub>-ის P<sub>O<sub>2</sub></sub>-ზე ფილტვებში. მას შემდეგ, რაც ჯანმრთელი ადამიანი ადის, მაგალითად 4000 მ-ზე ზღვის დონიდან, პირველი საათების განმავლობაში 2,3-დფგ-ის კონცენტრაცია მის ერიტროციტებში იზრდება. ამ დროს იზრდება ჰემოგლობინი + 2,3-დფგ რაოდენობა, რაც იწვევს ჰემოგლობინის თვისობის კლებას ჟანგბადისადმი. ამიტომ, დიდ სიმაღლეზე 2,3-დფგ-ს დაკავშირება ჰემოგლობინთან ხელს უწყობს O<sub>2</sub>-ის გამოყოფას ჰემოგლობინიდან პერიფერიულ ქსოვილებში. ასეთივე სურათია ჰიპოქსიის (პათოლოგიური მდგომარეობა, ჟანგბადის უკმარისობა, რომელიც განპირობებულია სასუნთქი ორგანოების დაავადებებით ან დარღვევებით სისხლის მიმოქცევაში) დროსაც.

2,3-დფგ-ის არსებობა ძლიერ მნიშვნელოვანია ჰემოგლობინიდან პერიფერიულ ქსოვილებში O<sub>2</sub>-ის ნორმალური გამოთავისუფლებისათვის.

ზოგიერთი ფრინველის ერიტროციტებში 2,3-დფგ-ის ნაცვლად გვხვდება *ინოზიტოლჰექსაფოსფატი*, რომელიც 2,3-დფგ-ზე მეტად ამცირებს ჰემოგლობინის თვისობას O<sub>2</sub> -ისადმი.

ჰემოგლობინის R → T ან T → R გადასვლების გამშვები მექანიზმია რკინის ატომის გადაადგილება ჰემის რგოლის სიბრტყეში ან სიბრტყიდან. ამ პროცესების წარმართვისათვის საჭირო თავისუფალი ენერჯიის (3000 კალ/მოლ-მდე) წყაროს წარმოადგენს სხვადასხვა ფაქტორები, მაგალითად ელექტროსტატიკური ფაქტორები. Fe<sup>2+</sup>-ატომის სულ მცირედი გადაადგილებაც კი ჰემის (პორფირინის) ბირთვის მიმართ იწვევს ჰემოგლობინის მოლეკულის მნიშვნელოვან კონფორმაციულ ცვლილებებს და გადამწყვეტ ზემოქმედებას ახდენს ჰემოგლობინის მოლეკულის საპასუხო რეაქციაზე გარემო არედან მოსულ სიგნალზე.

ცნობილია ჰემოგლობინის ორ ფორმა – ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური. ჰემოგლობინის ფიზიოლოგიური ფორმებია:

1. *HbP* – პრიმიტიული (ემბრიონული) ჰემოგლობინი, შეიცავს 2ξ- და 2ε-ჯაჭვს, გვხვდება 7-12 კვირიან ემბრიონში;

2. *HbF* – ფეტალური ჰემოგლობინი (2α- და 2γ-ჯაჭვი, ჩნდება ემბრიონული განვითარების მე-12 კვირის შემდგომ;

3. *HbA* – ზრდასრული ჰემოგლობინი (2α- 2β), რომლის შემცველობა 98%-ია. ჩანასახოვან ორგანიზმში გვხვდება ემბრიონული განვითარების III თვის შემდეგ და დაბადებისას შეადგენს მთელი ჰემოგლობინის 80%-ს;

4. *HbA<sub>2</sub>* – ზრდასრული ჰემოგლობინი (2α- 2 δ ), მისი შემცველობა 2%-ია;

5. *HbO<sub>2</sub>* – ოქსიჰემოგლობინი, წარმოიქმნება ჟანგბადის დაკავშირებით ჰემოგლობინთან ფილტვებში, ფილტვის ვენაში მისი შემცველობა 94-98%-ია;

6. *HbCO<sub>2</sub>* – კარბოჰემოგლობინი; წარმოიქმნება ქსოვილებში ნახშირორჟანგის დაკავშირებით. ვენურ სისხლში მისი შემცველობა 15-20%-ია.

პათოლოგიური ჰემოგლობინის ფორმებია:

1. *HbS* – ნამგლისებური ანემიის ჰემოგლობინი;

2. *MetHb* – მეტჰემოგლობინი, შეიცავს სამვალენტიან რკინის იონს (ორვალენტიანის მაგივრად). ასეთი ფორმა, ჩვეულებრივ, წარმოიქმნება სპონტანურად, თუმცა უჯრედის ფერმენტული შესაძლებლობები საკმარისია მისი აღდგენისათვის. სულფანილამიდების, ნიტრატებითა და ნიტრიტებით მდიდარი საკვების მიღების, ასევე ასკორბინის მჟავას (ვიტამინი C) სიმციროს შემთხვევაში, ჩქარდება  $Fe^{2+}$ -ის გადასვლა  $Fe^{3+}$ -ში. წარმოქმნილ მეტჰემოგლობინს არ გააჩნია ჟანგბადის დაკავშირების შესაძლებლობა;

3. *Hb-CO*-კარბოქსიჰემოგლობინი, წარმოიქმნება შესუნთქულ ჰაერში ნახშირორჟანგის (CO) არსებობისას. ის ყოველთვის გვხვდება სისხლში მცირე კონცენტრაციებით, თუმცა მისი წილი იცვლება გარემო პირობების შესაბამისად. CO წარმოადგენს ჰემ-შემცველი ფერმენტების აქტიურ ინჰიბიტორს, კერძოდ მისი არსებობის პირობებში ინჰიბირებულია სუნთქვის ჯაჭვის ფერმენტის – ციტოქრომოქსიდაზას (IV კომპლექსი) აქტივობა;

4. *HbA<sub>1C</sub>* – გლიკოზილირებული ჰემოგლობინი. მისი კონცენტრაცია მატულობს ქრონიკული ჰიპერგლიკემიისას.

## VII.9. სასუნთქი სისტემის ზოგიერთი დაავადება და მათი ბიოქიმიური ასპექტები

სასუნთქი სისტემის დაავადებათა დიდი ნაწილი დაკავშირებულია რესპირატორულ ინფექციებთან, რომლებიც ინვეს ორგანიზმის ფუნქციური მდგომარეობის მოშლას, განაპირობებს ადაპტაციის დარღვევას და პათოლოგიის ქრონიკული ფორმის ჩამოყალიბებას. დაავადებების განვითარების პათოგენეზში არჩევენ სისტემურ და ლოკალურ ანთებით პროცესებს, რომლებიც წარმოიქმნება *ფლოგოგენური* (ანთებითი) აგენტების გავლენით, ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად, მაგრამ დინამიკაში ავლენს გამომხატულ ურთიერთპოტენცირებად მოქმედებას.

**ფილტვების აბსცესი** (აბსცესირებადი პნევმონია) – ეს არის მეტ-ნაკლებად შემოსაზღვრული სიღრუის წარმოქმნა ფილტვების ქსოვილში, ქსოვილის ჩირქოვანი დაშლის შედეგად. ამ პათოლოგიის გამომწვევია სხვადასხვა მიკროორგანიზმები (უმეტესად ოქროსფერი სტაფილოკოკები). დაავადებისათვის დამახასიათებელია ორგანიზმის საერთო და ადგილობრივი დაცვითი ფუნქციების დაქვეითება, ფილტვებსა და ბრონქებში უცხო სხეულების, ლორწოს და სხვ. მოხვედრის შედეგად. ავადმყოფობის განვითარებას ხელს უწყობს შაქრიანი დიაბეტი, ასევე სხვადასხვა ინფექცია და ბრონქების დრენაჟული ფუნქციის მოშლა, გლუკოკორტიკოიდების, ციტოსტატიკების და იმუნოდეპრესანტების ხანგრძლივი მიღება.

**ბრონქიალური ასთმა** (ძვ. ბერძნულიდან – ἄσθμα – მიძიმე სუნთქვა, ქოშინი) – სასუნთქი გზების ქრონიკული ანთებითი დაავადებაა, სხვადასხვა უჯრედული ელემენტების მონაწილეობით. საკვანძო რგოლს წარმოადგენს ბრონქიალური ობსტრუქცია (ბრონქების სანათურის შევიწროება), რომელიც განპირობებულია სპეციფიკური იმუნოლოგიური (სენსიბილიზაცია და ალერგია) ან არასპეციფიკური მექანიზმებით. დაავადება ვლინდება სტენოტი ხასიათის ხიხინების, ქოშინის, მკერდში შეგუბების შეგრძნების და ხველების განმეორებადი ეპიზოდით. ბრონქიალური ობსტრუქცია შექცევადია ნაწილობრივ ან მთლიანად, სპონტანურად ან მკურნალობის გავლენით. მკურნალობისათვის იყენებენ სიმპტომატურ პრეპარატებს, რომლებიც განკუთვნილია შეტევების კუპირებისათვის. ასევე, იყენებენ საბაზისო თერაპიის პრეპარატებს, რომლებიც ზემოქმედებს დაავადების პათოგენეზურ მექანიზმზე.

**ბრონქიტი** – სასუნთქი სისტემის დაავადებაა, რომლის დროსაც ანთებით პროცესში ჩართულია ბრონქები. არჩევენ ბრონქიტის მწვავე და ქრონიკულ ფორმებს. მწვავე ბრონქიტის მიზეზი, უმეტეს შემთხვევაში, არის ვირუსული ან ბაქტერიული ინფექცია. ამ შემთხვევაში საჭიროა ანტიბიოტიკებით მკურნალობა. ქრონიკული ბრონქიტი შესაძლებელია განვითარდეს, როგორც მწვავე ბრონქიტის გართულების ან არაინფექციური გამაღიზიანებელი ფაქტორების (მაგ., მტვერის) ხანგრძლივი ზემოქმედების შედეგად. ზოგიერთ შემთხვევაში, ბრონქიტის დროს, ბრონქების ლორწოვანი გარსის შეშუპების გამო, ვითარდება ბრონქების დახშობა და ყალიბდება ობსტრუქციული ბრონქიტი. ბრონქიტის მკურნალობა დამოკიდებულია პროვოცირებად ფაქტორებზე, დაავადების მიმდინარეობის ხასიათსა და დაავადების ფორმაზე.

**ბრონქოექტაზია** – ეს არის შეძენილი დაავადება, რომელიც ხასიათდება ქრონიკული ჩირქოვანი პროცესით შეუქცევადად შეცვლილ (გაფართოებული და დეფორმირებული) და ფუნქციურად არასრულფასოვან ბრონქებში, უპირატესად ფილტვების ქვედა განყოფილებაში. დაავადების მიზეზები დადგენილი არაა. დადგენილია, რომ სხვა დაავადებები (ტუბერკულოზი, აბცესი და სხვ.) არ იწიქრებს მის განვითარებას. ავადდებიან უპირატესად ბავშვები და ახალგაზრდები (უფრო ხშირად მამრობითი სქესის).

**ფილტვისმიერი გულის უკმარისობა** – პათოლოგიური მდგომარეობა, რომელიც ხასიათდება სუნთქვის უკმარისობისა და სისხლის მიმოქცევის დარღვევის შეხამებით ავადმყოფებში, რომელთაც აქვთ ფილტვების პათოლოგია. დაავადების თანამედროვე სახელწოდებაა *დეკომპენსირებული ფილტვისმიერი გული*. დაავადების განვითარებისას ადგილი აქვს გულის მარჯვენა განყოფილებების გადიდებას და გაფართოებას, სისხლის მიმოქცევის მცირე წრეში არტერიალური წნევის მატების გამო. თავის მხრივ, სისხლის მიმოქცევის მცირე წრეში არტერიალური წნევის მატება გამოწვეულია ბრონქების და ფილტვების დაავადების, ფილტვების სისხლძარღვების დაზიანების, ან გულმკერდის დეფორმაციის მიზეზით.

**მწვავე ფილტვისმიერი გული** – კლინიკური სიმპტომოკომპლექსია, რომელიც ყალიბდება, უპირველეს ყოვლისა, ფილტვების არტერიის თრომბოემბოლიის განვითარების შედეგად. ასევე, გულ-სისხლძარღვთა და სასუნთქი სისტემის ზოგიერთი პათოლოგიის დროს. ფილტვების არტერიის თრომბოემბოლია ყველაზე ხშირად აღინიშნება ავადმყოფებში გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ისეთი დაავადებებით, როგორცაა წინა-გულეების ფიბრილაცია (მოციმციმე არითმია), გულის იშემიური დაავადება, ჰიპერტონია, გულის რევმატული მანკები, ფლებოთრომბოზები და სხვ.

**ქრონიკული ფილტვისმიერი გული** – ყალიბდება წლების განმავლობაში და საწყის სტადიაზე მიმდინარეობს გულის უკმარისობის გარეშე. დროთა განმავლობაში ვითარდება დეკომპენსაცია.

**პლევრიტი** – პლევრალური ფირფიტების ანთება, მათ ზედაპირზე ფიბრინის გამოლექვით (*მშრალი პლევრიტი – ფიბროზული*), ან პლევრალურ ღრუში სხვადასხვა ხასიათის ექსუდატის დაგროვებით (*ექსუდაციური პლევრიტი – სეროზული, სეროზო-ფიბროზული, ჩირქოვანი, ჰემორაგიული*). პლევრიტის გამომწვევი მიზეზი შეიძლება იყოს სხვადასხვა ინფექცია,

გულმკერდის ტრავმები, სიმსივნეები და სხვ. პლევრიტი შესაძლებელია განვითარდეს, როგორც დამოუკიდებელი დაავადება (პირველადი), მაგრამ, უმეტეს შემთხვევაში, ის არის შედეგი ფილტვებში მიმდინარე მწვავე და ქრონიკული პათოლოგიური პროცესებისა (მეორადი). ეტიოლოგიის თვალსაზრისით პლევრიტი შეიძლება იყოს ბაქტერიული, ვირუსული და ალერგიული. უკანასკნელ წლებში აღინიშნება უმეტესწილად არასპეციფიკური ეტიოლოგიის პლევრიტების განვითარება. სიმპტომებია – სუნთქვასთან დაკავშირებული ტკივილები გულმკერდის არეში, ხველება, ტემპერატურის მატება, ქოშინი და სხვ.

**პნევმონია** (ფილტვების ანთება) – როგორც წესი, ესაა ინფექციური წარმომავლობის ფილტვების ქსოვილის ანთება. ამ დროს უპირატესად მიმდინარეობს ალვეოლების და ფილტვების ინტერსტიციალური ქსოვილის დაზიანება. ტერმინი „პნევმონია“ აერთიანებს დაავადებათა დიდ ჯგუფს, რომელთაგან თითოეულს აქვს საკუთარი ეტიოლოგია, პათოგენები, კლინიკური სურათი, რენდგენოლოგიური ნიშნები, ლაბორატორიული კვლევების დამახასიათებელი მონაცემები და თერაპიის თავისებურებანი. პნევმონია შესაძლებელია მიმდინარეობდეს, როგორც დამოუკიდებელი დაავადება სხვა ავადმყოფობის გართულება.

ფილტვების ქსოვილის არაინფექციურ ანთებით პროცესებს, ჩვეულებრივ, უწოდებენ *პნევმონიტებს* ან *ალვეოლიტებს* (თუ უპირატესად დაზიანებულია ფილტვების რესპირატორული განყოფილებები). ამგვარი ასეპტიკური ანთებითი პროცესების ფონზე ხშირად ვითარდება ბაქტერიული, ვირუსული ან სოკოვანი პნევმონია. მკურნალობის ძირითადი მეთოდია ანტიბაქტერიული თერაპია. დაგვიანებული დიაგნოსტიკა და ანტიბაქტერიული თერაპიის დაგვიანება (8 საათზე მეტი) აუარესებს დაავადების პროგნოზს. შესაძლებელია დადგეს ლეტალური შედეგიც.

**ტუბერკულოზი** (ლათ.-დან tuberculum – ბორცვაკი) ადამიანისა და ცხოველების ფართოდ გავრცელებული ინფექციური დაავადებაა. დაავადების გამომწვევი მიზეზია მიკობაქტერიების სხვადასხვა სახეობა (უმთავრესად კოხის ჩხირები – *Mycobacterium tuberculosis*). ტუბერკულოზი, ჩვეულებრივ, აზიანებს ფილტვებს და იშვიათად ეხება სხვა ორგანოებსა და სისტემებს. *Mycobacterium tuberculosis* გადაეცემა ჰაერ-წვეთოვანი გზით ავადმყოფის ლაპარაკისას, ხველებისას და ცემინებისას. ხშირად, მიკობაქტერიებით ინფიცირების შემდეგ, დაავადება მიმდინარეობს უსიმპტომო, ფარული ფორმით. ფარული ინფექციის დაახლოებით ათი შემთხვევიდან ერთი საბოლოოდ გადადის აქტიურ ფორმაში. ტუბერკულოზის კლასიკური სიმპტომებია – ხანგრძლივი სველი ხველა, ზოგჯერ სისხლის თანხლებით, რომელიც ჩნდება შედარებით გვიან სტადიებზე; ციებ-ცხელება; სისუსტე; ღამის ოფლიანობა და სხეულის წონის მნიშვნელოვანი კლება.

**ფილტვების სისხლძარღვების ემბოლია** (ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლია) – ფილტვების სისხლძარღვების სადინრების მწვავე დახშობა თრომბებით (რომელიც წარმოიქმნება ვენოზურ სისტემაში) ან სხვა თრომბოზული მასალით (ემულგირებული ცხიმების ნვეთები, ჰაერის ბუშტუკები, სიმსივნური უჯრედები, პარაზიტები და სხვ.). ემბოლიის გამომწვევ სხვადასხვა ნაწილაკებს ემბოლები ეწოდება. თრომბის წარმოსაქმნელად საჭიროა სამი პირობა:

- სისხლძარღვის კედლის დაზიანება;
- ამ ადგილზე სისხლის დინების შენელება;
- სისხლის შედედების ინტენსივობის ზრდა.

ვენების კედლები შესაძლებელია დაზიანდეს ანთებითი დაავადებებისას, ინტრავენური ინექციებისას, ტრავმების დროს. სისხლის დინების შენელების პირობები ვითარდება გულის უკმარისობისას, ხანგრძლივი იძულებითი უძრაობისას (მაგ., ხანგრძლივი წოლითი რეჟიმი). სისხლის შედედების უნარის მატებას იწვევს სისხლის შედედების სისტემის ზოგიერთი მემკვიდრული დაღვევა, ჩასახვის სანინაალმდეგო ორალური პრეპარატების მიღება, შიდა. ყველაზე საშიშია თრომბები, რომლებიც ერთი ბოლოთი მიმაგრებულია სისხლძარღვის კედელზე, ხოლო მეორე ბოლო თავისუფლად დაცურავს ვენის სანათურში. მცირედი ძალის ზემოქ-

მედებით (ხველება, მკვეთრი მოძრაობა, დაძაბვა და სხვ.) თრომბი სწყდება კედელს და სისხლის ნაკადით, ღრუ ვენის, მარჯვენა წინაგულის და მარჯვენა პარკუჭის გავლით ხვდება ფილტვების არტერიაში. ზოგჯერ, არტერიის კედლებზე შენარცხებისას, თრომბი იშლება უფრო მცირე ზომის თრომბებად, რომლებიც ახშობს ფილტვების სისხლძარღვების წვრილ განშტოებებს. ყველაზე ხშირად, ფილტვების არტერიის თრომბოემბოლიის მიზეზი ხდება თრომბები, რომლებიც წარმოიქმნება ქვედა კიდურების ღრმა ვენებში. შედარებით იშვიათად ეს თრომბები არის მენჯის, მუცლის ღრუს, ზედა კიდურების და გულის მარჯვენა ნაწილების ვენებიდან. ფილტვების არტერიის განშტოებების დახშობა დიდი რაოდენობის თრომბების არსებობისას იწვევს ფილტვების სისხლძარღვებში წნევის მატებას; იზრდება მარჯვენა პარკუჭის დატვირთვა და ვითარდება გულის უკმარისობა. მარჯვენა პარკუჭის მტუმბავი ფუნქციის დაქვეითება იწვევს სისხლის არასაკმარის მიწოდებას მარცხენა პარკუჭში, მცირდება არტერიებში და აორტაში მოხვედრილი სისხლის რაოდენობა. შედეგად, წარმოებს სისხლის წნევის მკვეთრი ვარდნა და ვითარდება შოკი. ყოველივე ამას, შესაძლებელია თან სდევდეს მარჯვენა პარკუჭის მიოკარდიუმის ინფარქტი და ფილტვების ატელექტაზი.

ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლიის სიმპტომები დამოკიდებულია პროცესის მასიურობაზე, ასევე, გულ-სისხლძარღვთა სისტემის და ფილტვების ფუნქციურ მდგომარეობაზე. ფილტვების არტერიის თრომბოემბოლიის ყველაზე ხშირი გამოვლინებაა ქოშინი და გახშირებული სუნთქვა. ქოშინი წარმოიქმნება მოულოდნელად. ავადმყოფი უკეთ გრძნობს თავს დაწოლილ მდგომარეობაში. გულმკერდის არეში აღენიშნება სხვადასხვა ხასიათის ტკივილი. შესაძლებელია განვითარდეს ციანოზი (ლურჯი შეფერილობა ვლინდება ტუჩებზე, ცხვირსა და ყურებზე) ან სიმკრთალე. ფილტვებში ისმინება ხიხინი, გულის არის ზემოთ – სისტოლური ხმაური. ელექტრო-კარდიოგრამაზე ჩანს მწვავე ფილტვური გულის ნიშნები, ხოლო ექოკარდიოგრამაზე – თრომბები გულის მარჯვენა განყოფილებებსა და ფილტვების არტერიებში. ასევე აღინიშნება მარჯვენა პარკუჭის ფუნქციის მოშლის ნიშნები. რენდგენოგრამაზე აღინიშნება ცვლილებები ფილტვებში.

რესპირატორული დაავადებების პათოგენეზური საფუძველი განპირობებულია არა მარტო ორგანიზმის იმუნოლოგიური აქტივობის ცვლილებით, არამედ მთელი ჰომეოსტაზის ცვლილებითაც. თანამედროვე მოსაზრებების მიხედვით, სისტემური ანთებითი სინდრომის ბუნება მდგომარეობს რიგი პროცესების განვითარების შეთავსებასა და თანმიმდევრობაში. ეს პროცესი იწყება სისხლის ანთებითი უჯრედების გენერალიზირებული აქტივაციით, რასაც მოსდევს სისხლში თავისუფალი რადიკალების, ანთების წინამორბედი ციტოკინების და ქემოკინების წარმოქმნა და დაგროვება, დისლიპიდემიის განვითარება და ლოკალური ანთების გაძლიერება.

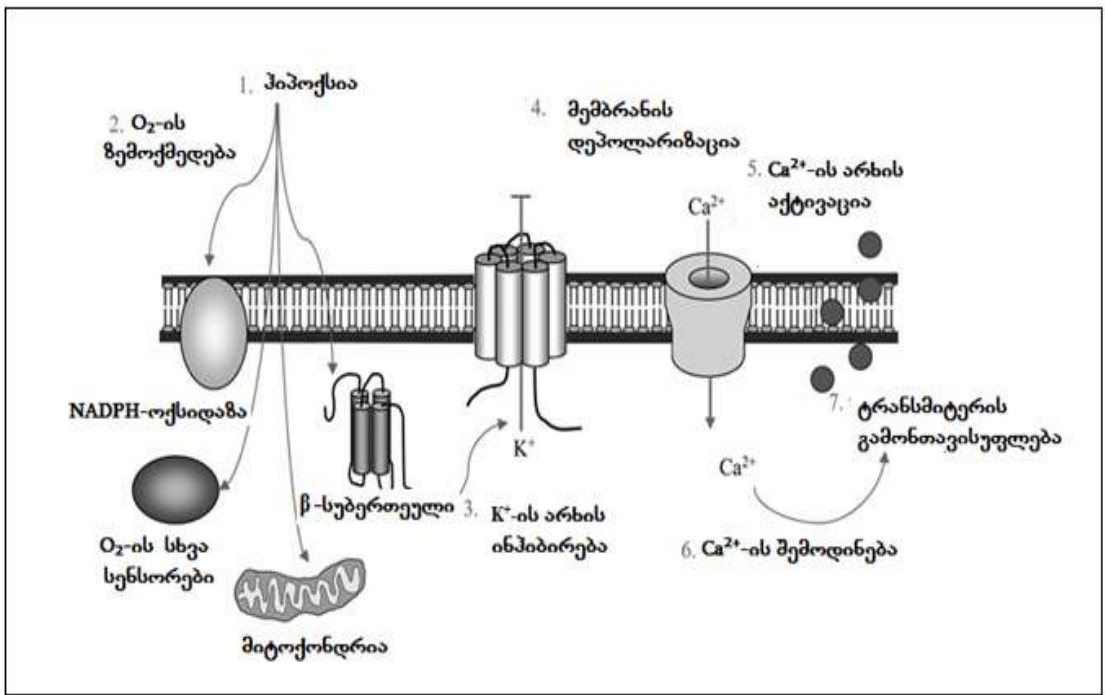
ამ თვალსაზრისით, კლინიკურ პრაქტიკაში პერსპექტიულია ე.წ. „მეტაბოლური“ მიმართულება, რომლის მიზანია მეტაბოლური პროცესების დარღვევების ანალიზი სხვადასხვა დონეზე, რაც წარმოადგენს მრავალი დაავადების ჩამოყალიბების საფუძველს ან ფონს.

ადამიანის ორგანიზმის მეტაბოლიზმის ერთ-ერთ ცენტრალურ რგოლს წარმოადგენს ცილების ცვლა. ცილების მეტაბოლიზმის დარღვევა ანთებითი პროცესებისას ხასიათდება პროტეოლიზის მატებითა და, შესაბამისად, ცილების სინთეზის შემცირებით. ამ დარღვევათა მთავარი მიზეზი განისაზღვრება რამოდენიმე ფაქტორით, რომელთა შორის ერთ-ერთი წამყვანია დაზიანებული პარენქიმული უჯრედებიდან, სტრომის უჯრედებიდან და ლეიკოციტებიდან პროტეოლიზური ფერმენტების მასიური გამოთავისუფლება. ამ ფერმენტების აქტივობა მაღალია, რადგან პროტეაზების უმეტესობისათვის კატალიზური ოპტიმუმი არის pH-ის მჟავე დიაპაზონში, ხოლო ანთების კერაში ადგილი აქვს მეტაბოლურ აციდოზს. შედეგად აქტივდება თავისუფალრადიკალური და ზეჟანგური რეაქციები, რომელთაც თან სდევს ლიპოპროტეინების დესტრუქცია. ლიპოპროტეინების დესტრუქციისას გამოყოფილი პროტეინული ნაწილი იშლება და/ან დენატურირდება. მნიშვნელოვანია აგრეთვე ფილოგენური აგენტის პირდაპირი პათოგენური ზემოქმედება ფერმენტულ პროტეოლიზზე.

ცილების მეტაბოლიზმის დარღვევის საწყისი ეტაპია ფილოგენური ფაქტორით დაზიანებული უჯრედების მემბრანის დესტრუქცია, რასაც მოსდევს იმუნური რეაქციების (მათ შორის იმუნოპათოლოგიური რეაქციების) აქტივაცია და საკუთარი დაღუპული უჯრედების ცილების, ასევე ინფექციური აგენტის ცილების დესტრუქცია. იმუნიტეტის უჯრედული და ჰუმორალური მექანიზმების ჩართვა უზრუნველყოფს ანტიგენურად უცხო სტრუქტურების დესტრუქციას და ელიმინაციას. პროტეოლიზის პროდუქტები წარმოადგენს სუბსტრატებს უჯრედის ახალი კომპონენტების სინთეზისათვის, დაზიანებულის სანაცვლოდ.

აუცილებელია აღინიშნოს, რომ სასუნთქი სისტემის ორგანოთა დაავადებების პათოგენეზის ძირითად რგოლს წარმოადგენს ჰიპოქსია, რომელიც ბიოქიმიური თვალსაზრისით არის ორგანიზმის ქსოვილებში სუბსტრატების ჟანგვის დარღვევა, რასაც მივყავართ სისხლში ბიოგენური ამინების შემცველობის გაზრდასთან. ბიოგენური ამინების დაგროვებას და მათი ტოქსიკური ზემოქმედების გამოვლინებას თან სდევს დეკარბოქსილაზების აქტივობის გაძლიერება და ოქსიდაზების აქტივობის შეფერხება. შედეგად, წარმოიქმნება თავისუფალი ამონიაკი.

სასუნთქი სისტემის დაავადებათა პათოგენეზში მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს არა მარტო ცილების ცვლის დარღვევა, არამედ, ასევე, ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის (ლზჟ) აქტივაცია, თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნა, რომელიც იწვევს ლიზოსომების დესტაბილიზაციას და ფილტვებისა და სისხლძარღვების ინტიმის (intima – არტერიის ან ვენის შიდა შრე, რომელიც მდებარეობს ელასტიკური მემბრანის ქვეშ) უჯრედების დაზიანებას, ასევე, სისხლის რეოლოგიის (დენადობის) გაუარესებას.



**სურათი VII. 16.  $O_2$ -ის ზემოქმედება ფილტვის ნეიროეპითელური ორგანოს უჯრედებზე და უჯრედული პასუხები ჰიპოქსიაზე (სქემატური მოდელი)**  
 უჯრედული პასუხები ჰიპოქსიაზე (1) და ფილტვის ნეიროეპითელური ორგანოს უჯრედებში არსებული სხვადასხვა  $O_2$ -სენსორები (2), მათ შორის NADPH-დამოკიდებული და NADPH-დამოუკიდებელი მექანიზმები და  $K^+$ -ის არხის აქტივობის ცვლილებები (3). ჰიპოქსია იწვევს ვოლტაჟ-დაჭიშკრული ან  $Ca^{2+}$ -ით აქტივირებადი  $K^+$ -ის არხების ინჰიბირებას (3); ამას მოსდევს, შესაბამისად, მემბრანის დეპოლარიზაცია (4) და ვოლტაჟ-დაჭიშკრული  $Ca^{2+}$ -ის არხების აქტივაცია (5); იწყება  $Ca^{2+}$ -ის შემოდინება უჯრედში (6), რასაც მოსდევს ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლება (7).

ლიპოპროტეინების თითოეული კლასი ასრულებს მკაცრად განსაზღვრულ ფუნქციას. მაგ., პნევმონიით დაავადებულ პაციენტებში, ავადმყოფობის პიკზე, მცირდება ქოლესტერინის კონცენტრაცია სისხლში, რასაც თან ახლავს ლეციტინისა და  $\alpha$ -ლიპოპროტეინების კონცენტრაციის მატება და  $\beta$ -ლიპოპროტეინების კონცენტრაციის კლება. მწვავე პნევმონიის განვითარებისას, ნეიტროფილების მემბრანაში მნიშვნელოვნად მცირდება ფოსფოლიპიდების ადვილად დაჟანგვადი ფრაქციების (ფოსფატიდილეთანოლამინი, ფოსფატიდილსერინი) შემცველობა. ამავე დროს, ლიმფოციტების მემბრანაში ამ ფოსფოლიპიდების შემცველობა, პირიქით, იზრდება.

რაც შეეხება გრანულოციტებს, რომელთა ფაგოციტოზის ფუნქციის საფუძველს წარმოადგენს ე.წ. „სუნთქვითი აფეთქება“, მათ ფუნქციონირებაში, პირველ ყოვლისა, ჩართულია ფოსფოლიპიდები პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების მაღალი შემცველობით. შესაძლებელია, ლეიკოციტოზი და ლიპოპროტეინემიები ურთიერთდამოკიდებულია ენერგეტიკულად: ერთი მხრივ, ნეიტროფილები გამოიყენებენ ლიზოლენციტინს და ცხიმოვან მჟავებს მემბრანების განახლებისათვის, მეორე მხრივ, მემბრანების განახლების სიჩქარე განპირობებულია ლიმფოციტების რეაქტიულობის ხარისხით. საბოლოოდ არ არის გამორიცხული ერთგვარი „მანკიერი წრის“ ჩამოყალიბება: მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ფრაქციის შემცირება აქვეითებს მათ დამცველობით შესაძლებლობებს, რითაც კიდევ მეტად აქტიურდება ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა, რაც, თავის მხრივ, იწვევს რეცეპტორული და უჯრედშორის ურთიერთობების დესტაბილიზაციას. ლჟზ პროდუქტების წარმოქმნა და დაგროვება ბიოლოგიურ მემბრანებში საბოლოოდ იწვევს მემბრანების ფუნქციის მნიშვნელოვან შეცვლას და დარღვევასაც კი. ამავე დროს, მაღალი ბიოლოგიური აქტივობის გამო, განსაკუთრებით ძლიერ ზემოქმედებას ახდენენ ალდეჰიდები და დიალდეჰიდები. მაგ., ავადმყოფებში მწვავე ანთების მაჩვენებლებით (სიალის მჟავები, სერომუკოიდი, C-რეაქტიული ცილა, ლეიკოციტები), სისხლის პლაზმასა და ერითროციტებში აღინიშნება მალონის დიალდეჰიდის შემცველობის მნიშვნელოვანი ცვლილებები.

ცილებისა და ლიპიდების ცვლასთან ორგანიზმში პირდაპირაა დაკავშირებული ნახშირწყლებისა და მინერალების ცვლა. ანთების კერაში ნახშირწყლების მეტაბოლიზმი განიცდის მნიშვნელოვან და დამახასიათებელ ცვლილებებს, რაც გამოიხატება გლიკოლიზის პროცესის გააქტიურებაში. გლიკოლიზის აქტივაციას თან ახლავს უჯრედებსა და უჯრედშორის სითხეში ამ პროცესის შუალედური პროდუქტების ჭარბად დაგროვება, მათ შორის, პირუვატისა და ლაქტატის. ეს იწვევს მეტაბოლური აციდოზის ჩამოყალიბებას. ანთებითი პროცესის დროს, ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევის მიზეზებს პირველყოვლისა წარმოადგენს მემბრანული აპარატისა და მიტოქონდრიალური ფერმენტების დაზიანება, რომელიც ვითარდება ფილოგენური აგენტების ზემოქმედებით. ფილოგენური აგენტი, თავის მხრივ, იწვევს ანთებით პროცესს, რომლის დროსაც აქტივდება ან წარმოიქმნება მემბრანებზე და მიტოქონდრიალურ ფერმენტებზე ზემოქმედი ისეთი ფაქტორები, როგორცაა თავისუფალი რადიკალები, ზეჟანგური ნაერთები, ლიზოსომური ჰიდროლაზები, ჭარბი H-ონები და სხვ.

ამ პროცესში, ასევე, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის ზრდა, რაც იწვევს ჟანგვითი ფოსფორილირების გათიშვას. ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ფაქტორს ასევე წარმოადგენს უჯრედებში ADP-ის, AMP-ის და არაორგანული ფოსფატის რაოდენობის ზრდა, რაც იწვევს გლიკოლიზის მაღლიმიტირებელი (საკვანძო) ფერმენტების აქტივაციას. ამასთან დაკავშირებით, ანთების კერაში იზრდება ATP-ის გლიკოლიზური რესინთეზის ხვედრითი წონა. ჟანგბადის შთანთქმის გაძლიერება, ქსოვილოვანი სუნთქვის პროცესში გლუკოზის დაჟანგვის ეფექტურობის კლებასთან ერთად, იწვევს ქსოვილებში ATP-ის რაოდენობის კლებას. გლიკოლიზის პროცესში წარმოქმნილ ATP-ს (თუმცა არასაკმარისი ოდენობით) მაინც შეუძლია უჯრედებში ენერგოდამოკიდებული პროცესების (განსაკუთრებით იონების ტრანსპორტის, კუნთების შეკუმშვის, ანთების კერაში ჰისტოლოგიური ელემენტე-



ბის სიცოცხლისუნარიანობის და ცხოველმყოფელობის შენარჩუნების) უზრუნველყოფა. ანთების სანყის ეტაპზე (როდესაც მიტოქონდრიების უმეტესობას შენარჩუნებული აქვს სტრუქტურული მთლიანობა, ხოლო მათ ფერმენტებს – კინეტიკური აქტივობა) ქსოვილების ნორმალურ ან ნორმასთან მიახლოებულ ოქსიგენიზაციის აღდგენას თან სდევს ქსოვილოვანი სუნთქვის სწრაფი ნორმალიზება, გლიკოლიზის პროცესის ინტენსივობის შემცირება და, შესაბამისად, უჯრედული პროცესების ენერგეტიკული უზრუნველყოფის ნორმალიზაცია.

ზემოთ აღწერილი სისხლის ბიოქიმიური მახასიათებლების ყველა ცვლილება ზემოქმედებს ორგანიზმის ჰომეოსტაზურ პოტენციალზე, რომლის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ნაწილია ბიოქიმიკების სრულფასოვანი შემადგენლობა. ბიოქიმიკები წარმოადგენს არა მარტო ფილტვების ადგილობრივი დაცვის სისტემების კომპონენტებს, არამედ მონაწილეობს, ანთებითი პროცესის განვითარებისას, უჯრედების ფუნქციონალური აქტივობისა და იმუნური პასუხის კონტროლში. ბიოსუბსტრატების ელემენტურმა შემადგენლობამ შესაძლებელია გამოავლინოს პათოლოგიის განვითარების სტადიები ავადმყოფობის გამომყვადენებამდე. არსებობს მრავალი მონაცემი თუთიის როლის შესახებ მწვავე ანთების ფორმირების პათოგენეზში, ნუკლეინის მჟავების სინთეზის რეგულაციის და T-ლიმფოციტების სტიმულაციის გზით. *in vitro* და *in vivo* ჩატარებული გამოკვლევები ცხადყოფს, რომ თუთიისა და სპილენძის დეფიციტზე ყველაზე მეტ მგრძობელობას ავლენს T-ქილერები, T-ჰელპერები, მაკროფაგები და ნეიტროფილები, ხოლო B-ლიმფოციტების მგრძობელობა ამ ელემენტების დეფიციტისადმი ნაკლებადაა გამოხატული. ყოველივე ეს განაპირობებს შინაგანი ორგანოების, მათ შორის ფილტვების, ინფექციურ დაზიანებას. ასევე დადგენილია, რომ რეციდირებადი ბრონქიტით დაავადებული ბავშვების სისხლის შრატში აღინიშნება თუთიის კონცენტრაციის კლება და ნეიტროფილური გრანულოციტებით ჟანგბადის აქტიური ფორმების გენერაცია. ყურადსაღებია მონაცემები ბიოქიმიკების უნარის შესახებ აკონტროლოს ლჟუზის და ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობა. ცნობილია, რომ სპილენძი, თუთია, რკინა და მანგანუმი შედის ანტიოქსიდანტური სისტემის ისეთი ფერმენტების შემადგენლობაში, როგორცაა სუპეროქსიდდისმუტაზა, გლუტათიონოქსიდაზა, კატალაზა და ცერულოპლაზმინი, ხოლო მათი დეფიციტი იწვევს ქსოვილებში თავისუფალი რადიკალების დაგროვებას T- და B-უჯრედების დისბალანსს და ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმის ფერმენტების დეპრესიას. ფილტვების ქსოვილში, ანთებითი პროცესის პიკზე, ასევე აღინიშნება ბრომის, ქრომის, სტრონციუმისა და მოლიბდენის კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი კლება.

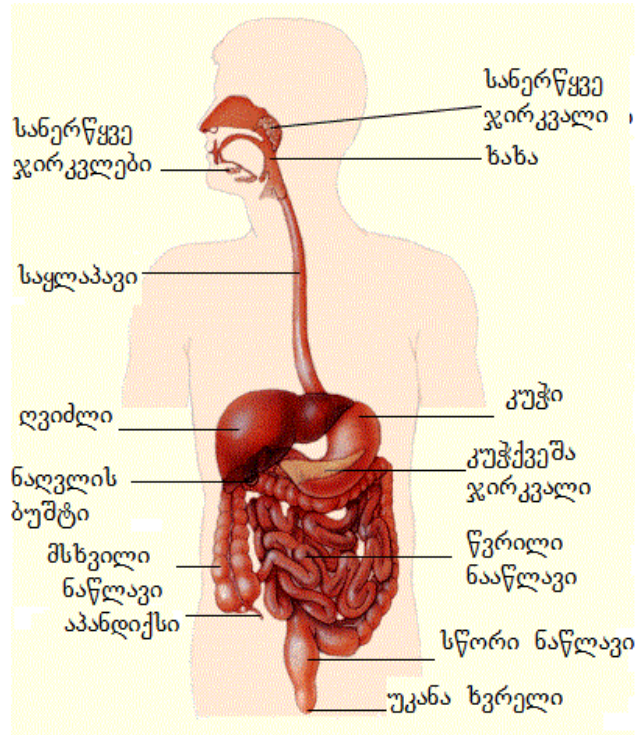
ზემოთ მოყვანილი ფაქტები მიანიშნებს, რომ აუცილებელია ახალი მიდგომების ძიება სასუნთქი სისტემის დაავადებათა პათოგენეზის შესწავლაში, უჯრედულ და სუბუჯრედულ დონეზე ჰომეოსტაზური დარღვევების კორექციისა და, ასევე, კლინიკამდელი დიაგნოსტიკის მეთოდების შემუშავებაში. ყოველივე ეს საშუალებას მოგვცემს ვანარმოთ მინიმალური მეტაბოლური დარღვევების კორელირება, რითაც მიიღწევა დაავადების განვითარების კუპირება. ანთებითი პროცესების განვითარების მწვავე პერიოდში პაციენტების რეაბილიტაციის ახალი მეთოდების შემუშავება საშუალებას მოგვცემს პროცენტულად შევამციროთ დაავადებების გახანგრძლივებული ფორმები და თავიდან ავიცილოთ მათი ქრონიკულ ფორმებად ჩამოყალიბება (ქრონიზაცია) (ცხრ.VII. 2).

სასუნთქი სისტემის დაავადებები და მათი  
დიაგნოსტიკისათვის საჭირო ბიოქიმიური კვლევები

დაავადება	აუცილებელი გამოკვლევები	დამატებითი გამოკვლევები
ფილტვის აბცესი	საერთო ცილა და ცილოვანი ფრაქციები, მწვავე ფაზის ცილები	ლიპოპროტეინების ფრაქციები, ქოლესტერინი, სუქცინატდეჰიდროგენაზა
ბრონქიალური ასთმა	საერთო ცილა და ცილოვანი ფრაქციები, მწვავე ფაზის ცილები	17-ოქსიკორტიკოსტეროიდები (შარდში), 17-კორტიკოსტეროიდები, c-AMP
მწვავე ბრონქიტი	საერთო ცილა და ცილოვანი ფრაქციები, მწვავე ფაზის ცილები	
ბრონქოექტაზია	საერთო ცილა და ცილოვანი ფრაქციები, მწვავე ფაზის ცილები, ფიბრინოგენი	
ფილტვისმიერი გულის უკმარისობა	საერთო ცილა და ცილოვანი ფრაქციები, ლაქტატდეჰიდროგენაზა და მისი იზოფორმები	რძემჟავა, ელექტროლიტები (K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> )
პლევრიტი	სიალის მჟავები, გლიკოპროტეინები, საერთო ცილა და ცილოვანი ფრაქციები, ცილა და ლაქტატდეჰიდროგენაზა პლევრალურ სითხეში	
პნევმონია	<b>მწვავე:</b> საერთო ცილა და ცილოვანი ფრაქციები, მწვავე ფაზის ცილები, ლაქტატდეჰიდროგენაზა და მისი იზოფერმენტები, სიალის მჟავები, გლიკოპროტეინები <b>ქრონიკული:</b> საერთო ცილა და ცილოვანი ფრაქციები, მწვავე ფაზის ცილები, ლაქტატდეჰიდროგენაზა და მისი იზოფერმენტები	2,3-დიფოსფოგლიცერატი, ლიპოპროტეინები
ტუბერკულოზი	საერთო ცილა და ცილოვანი ფრაქციები, სიალის მჟავები, გლიკოპროტეინები	
ფილტვების სისხლძარღვების ემბოლია	კრეატინინაზა და მისი იზოფერმენტები, ლაქტატდეჰიდროგენაზა და მისი იზოფორმები, გლიკოპროტეინები	ბილირუბინი, გლიკოპროტეინები, სიალის მჟავები

## VIII. საჭმლის მომნელებელი სისტემის ბიოქიმია

საკვების მონელება გულისხმობს საკვების მექანიკურ და ქიმიურ დამუშავებას საჭმლის მომნელებელ არხში (სურ.VIII.1) ეს საკმაოდ რთული პროცესია, რომლის დროსაც მიმდინარეობს საკვებში შემავალი მაკრომოლეკულების დაშლა შედარებით მცირე ზომის მოლეკულებად – მონომერებად.



სურათი VIII.1. საჭმლის მომნელებელი სისტემა

ამ პროცესში მონაწილეობას იღებს საჭმლის მომნელებელი (ჰიდროლიზური) ფერმენტები, რომელთა მოქმედების შედეგად, საკვებით მიღებული მაღალმოლეკულური ორგანული ნაერთებისგან (პოლისაქარიდები, ლიპიდები, ცილები) წარმოქმნილი მონომერები შეიწოვება ნაწლავის კედლის უჯრედების მიერ და ხვდება ორგანიზმის თხევად გარემოში – სისხლსა და ლიმფაში. ამგვარად, საკვების მონელება გულისხმობს ორგანიზმის მიერ მიღებული საკვების გადამუშავებას და შეთვისებას.

საკვების მონელების პროცესში მონაწილე ფერმენტების გამომუშავება და სეკრეცია ხდება სანერწყვე ჯირკვლების, ასევე კუჭისა და პანკრეასის სპეციალიზირებული უჯრედების (*აცინური უჯრედები*) მიერ. ჯირკვლების გარდა, პროცესში ჩართულია ასევე წვრილი ნაწლავის ეპითელიუმის უჯრედები – *ენტეროციტები*. ენტეროციტებით ხდება დარჩენილი დიმერებისა და ოლიგომერების საბოლოო დაშლა მონომერებად და მათი შეწოვა. საჭმლის მომნელებელი ფერმენტების სეკრეციას *ეგზოკრინული სეკრეცია* ეწოდება, ვინაიდან ფერმენტების გამოთავისუფლება ხდება სპეციალურ სანათურში. საჭმლის მომნელებელი ფერმენტები სინთეზდება არააქტიური პროფერმენტების *ე.წ. ზიმოგენების* სახით და ინახება შემნახველ ვეზიკულებში (*ზიმოგენური ვეზიკულები*). სეკრეციისათვის საჭირო სტიმულის არსებობის შემთხვევაში ზიმოგენური ვეზიკულები გადაადგილდება პლაზმური მემბრანისაკენ და იხსნება სანათურში. მომნელებელი ფერმენტის გააქტიურება ხდება მხოლოდ მათი უჯრედიდან გამოთავისუფლების შემდგომ. ფერმენტების სეკრეცია რეგულირებადი პროცესია და მიმდინარეობს სხვადასხვა ელექტროლიტის მონაწილეობით. ელექტროლიტები უზ-

რუნველყოფს სისხლიდან ჯირკვლის სადინარებში წყლის გადატანას, რაც განაპირობებს ფერმენტების ხსნადობას და მათ ტრანსპორტს საკვების მომწოდებელ არხში. ფერმენტების სეკრეციის რეგულირებაში ჩართულია *სეკრეტაგოგები* – ენდოგენური ნაერთები, რომლებიც ასტიმულირებს საჭმლის მომწოდებელი სისტემის მოქმედებას. სეკრეტაგოგები ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთებია, რომლებიც ურთიერთქმედებს ეგზოკრინული უჯრედების ზედაპირზე არსებულ რეცეპტორებთან. სეკრეტაგოგების როლს ასრულებს ნეიროტრანსმიტერები, ჰორმონები, ფარმაკოლოგიური პრეპარატები და ზოგიერთი ბაქტერიის ტოქსინი. რეცეპტორთან სეკრეტაგოგის დაკავშირებით წარმოქმნილი სიგნალი გადაეცემა უჯრედის შიგნით და იწვევს ზიმოგენური გრანულების შიგთავსის გამოთავისუფლებას სანათურში. სეკრეციის მთავარი სასიგნალო გზებია ფოსფოლიპაზა C-ს გააქტივებით ინოზიტოლ-1,4,5-ტრიფოსფატისა და დიაცილგლიცეროლის გამოთავისუფლება და, შესაბამისად, უჯრედის შიგთავსში  $Ca^{2+}$ -ის რაოდენობის მატებით ინდუცირებული პროტეინკინაზა C-ს აქტივირება. ეს უკანასკნელი ადენილატციკლაზური ან გუანილატციკლაზური სისტემის ამუშავებით იწვევს შესაბამისად, cAMP-ის ან cGMP-ის რაოდენობის მატებას.

*აცეტილქოლინი* ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი სეკრეტაგოგია. ის ხელს უწყობს ნერწყვისა და კუჭის წვენის სეკრეციას ნერვული სისტემის მეშვეობით. ეგზოკრინული უჯრედების აცეტილქოლინის რეცეპტორი მუსკარინული ტიპისაა. რეცეპტორი სტიმულირდება მუსკარინის მჟავით და იბლოკება ატროპინით. ატროპინის ამ თვისებაზეა დამყარებული მისი, როგორც პირის ღრუს გამოსაშრობი ნაერთის გამოყენება სტომატოლოგიური სამუშაოების ჩატარებისას.

*ჰისტამინი* და *სეროტონინი* ასევე სეკრეტაგოგებია, რომლებიც მოქმედებს პარაკრინულად, ანუ მეზობელ უჯრედებზე. ჰისტამინი სინთეზდება კუჭის ლორწოვანას ე.წ. *ენტეროქრომაფინულ უჯრედებში*, ხოლო სეროტონინი – ნაწლავის კედელში დიფუზურად გაბნეულ სპეციალიზირებულ უჯრედებში.

ჰისტამინის მოქმედებით ძლიერდება მარილმჟავას სეკრეცია, რისთვისაც ის ურთიერთქმედებს სპეციფიკურ  $H_2$ -რეცეპტორთან.  $H_2$ -რეცეპტორის ანტაგონისტები გამოიყენება, როგორც ანტაციდური პრეპარატები. სეროტონინი აძლიერებს ნაწლავის მიერ NaCl-ის სეკრეციას და, ამავე დროს, მოქმედებს როგორც ნეიროტრანსმიტერი.

სეკრეტაგოგებს მიეკუთვნება ასევე ზოგიერთი პეპტიდი, მათგან ნაწილი მოქმედებს როგორც ჰორმონი. ასეთი ტიპის ჰორმონები სინთეზდება *ეპითელიური ენდოკრინული უჯრედების* მიერ. მათგან აღსანიშნავია *ქოლეცისტოკინინი* და *გასტრინი*.

გასტრინი კუჭის G-უჯრედების მიერ გამოიმუშავებული ჰორმონია. მისი სინთეზი ასევე წარმოებს კუჭქვეშა ჯირკვლის D-უჯრედებშიც. იგი უკავშირდება კუჭის პარიეტალურ უჯრედებზე განთავსებულ გასტრინის მეტაბოტროპულ რეცეპტორებს, რომელთა ეფექტების რეალიზება მიმდინარეობს ადენილატციკლაზური სისტემით. ამ პროცესის შედეგია კუჭის პარიეტალური უჯრედების მიერ კუჭის წვენის და განსაკუთრებით მარილმჟავას სეკრეციის გაძლიერება. ის ასევე აძლიერებს კუჭის მთავარი უჯრედების მიერ პეპსინის სეკრეციასაც, რაც კუჭის წვენის მომატებულ მჟავიანობასთან ერთად უზრუნველყოფს პეპსინის მოქმედებისათვის აუცილებელი ოპტიმალური pH-ის წარმოქმნას. ამავე დროს, მისი მოქმედებით გაზრდილია ბიკარბონატებისა და ლორწოს გამოყოფა კუჭის ლორწოვანი გარსის მიერ, რაც უზრუნველყოფს კუჭის უჯრედების დაცვას მარილმჟავასა და პეპსინის ზემოქმედებისაგან. გასტრინი ამუხრუჭებს კუჭის შიგთავსის დაშლას, რითაც გახანგრძლივებულია საკვების გუნდაზე მარილმჟავასა და პეპსინის მოქმედების დრო. გასტრინისადმი მგრძობიარე რეცეპტორები ასევე ნაწილობრივ თორმეტგოჯა და წვრილ ნაწლავშიც. მისი ზემოქმედებით ძლიერდება სეკრეტინის, ქოლეცისტოკინინისა, სომატოსტატინისა და მთელი რიგი ჰორმონალური აქტივობის მქონე ნაწლავური და პანკრეასული პეპტიდებისა და ფერმენტების სეკრეცია.

გასტრინის სეკრეცია მკვეთრად მატულობს კუჭის ან პანკრეასის ჯირკვლის სიმსივნის შედეგად. აღნიშნული ეფექტი კუჭის ლორწოვანი გარსის ჰიპერპლაზიისა და ჰიპერტროფიის

მიზეზი ხდება. გასტრინის სეკრეციის მცირე მატება ასევე აღინიშნება *Helicobacter pylori*-ით დაინფიცირების დროსაც, რაც საკმარისი შეიძლება აღმოჩნდეს კუჭის ან თორმეტგოჯა ნაწლავის გასტრიტის ან წყლულოვანი დაავადებების განვითარებისათვის. ჰორმონის სეკრეცია ასევე მატულობს სტრესული სიტუაციების შემთხვევაში.

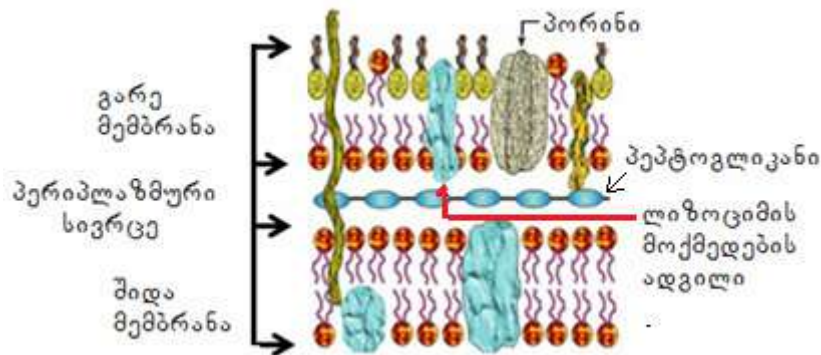
თორმეტგოჯა და წვრილი ნაწლავის პროქსიმალური ნაწილის უჯრედების მიერ სეკრეტირდება პეპტიდი *ქოლეცისტოკინინი*. მისი სეკრეციის სტიმულატორია წვრილ ნაწლავში მოხვედრილი საკვები გუნდის შემადგენლობაში არსებული ცილები და ცხიმები. ამ პეპტიდის ზემოქმედებით ძლიერდება ნაღვლის წვენის გამოყოფა. იგი ასევე ასტიმულირებს პანკრეასული წვენის სეკრეციასაც. საჭმლის მომნელებელ არხში ქოლეცისტოკინინი პროდუცირდება თორმეტგოჯა ნაწლავის ლორწოვანი გარსის I-უჯრედებისა და წვრილი ნაწლავის პროქსიმალური ნაწილის მიერ. ის ასტიმულირებს ნაღვლის ბუშტის გლუვი კუნთების შეკუმშვას, რაც იწვევს ნაღვლის წვენის გადადენას თორმეტგოჯა ნაწლავში. ქოლეცისტოკინინი ზრდის კუჭქვეშა ჯირკვლის სეკრეციას და ხელს უშლის ქიმუსის გადასვლას თორმეტგოჯა ნაწლავში, რაც, თავის მხრივ, ახანგრძლივებს საკვები გუნდის ყოფნას კუჭში და ზრდის პანკრეასისა და მარილმჟავას მოქმედების ეფექტს. ქოლეცისტოკინინი წარმოადგენს კუჭის ამომფენი უჯრედების მიერ მარილმჟავას სეკრეციის ბლოკატორს. ქოლეცოსტოკინინის ინჰიბიტორია სომატოსტატინი.

ანალოგიური სეკრეტორული ფუნქციის მატარებელია ასევე *სეკრეტინი* – პოლიპეპტიდი, რომელიც გამოიყოფა წვრილი ნაწლავის სხვადასხვა ენდოკრინული უჯრედების მიერ. მისი სეკრეცია განსაკუთრებით ძლიერდება მას შემდეგ, რაც ნაწლავის შიგთავსის pH-სიდიდე 5-ზე ნაკლები ხდება. მისი მთავარი ფუნქციაა  $\text{NaHCO}_3$ -ით მდიდარი პანკრეასული წვენის სეკრეციის სტიმულირება. ეს პროცესი აუცილებელია კუჭის მჟავე რეაქციის გასაანეიტრალეზად თორმეტგოჯა ნაწლავში.

### VIII.1. საკვების მონელება პირის ღრუში

საკვების მონელების პროცესი პირის ღრუში იწყება, სადაც ხდება საკვების მექანიკური დამუშავება. ეს პროცესი ასტიმულირებს პირის ღრუს ეგზოკრინულ ჯირკვლებს, რომლებიც გამოყოფს *ნერწყვს*. ნერწყვი – უფერო სითხეა, რომელიც სეკრეტირდება სამი წყვილი მსხვილი (*ენისქვეშა, ყბისქვეშა და ყბაყურა*) და უამრავი წვრილი სანერწყვე ჯირკვლების მიერ. ნერწყვი ასველებს საკვებს და უზრუნველყოფს გემოვნებითი შეგრძნებების წარმოქმნას, ასევე მონაწილეობს საკვები გუნდის შექმნაში, რითაც ხელს უწყობს ყლაპვის პროცესს. მას აქვს ბაქტერიოციდული თვისებები, რაც განპირობებულია მასში *ლიზოციმის* არსებობით. ლიზოციმი ჰიდროლაზების ჯგუფის ფერმენტია, რომელიც ახდენს ბაქტერიების კედლის პეპტიდოგლიკანის ჰიდროლიზურ დაშლას. ცნობილია, რომ პეპტიდოგლიკანები გვხვდება მხოლოდ ბაქტერიული უჯრედის კედლის შემადგენლობაში და ასრულებს მექანიკურ, დამცველობით და ანტიგენურ ფუნქციებს. პეპტიდოგლიკანების სტრუქტურული ერთეულია N-აცეტილგლუკოზამინისა და N-აცეტილმურამის მჟავებით წარმოქმნილი ჰეტეროპოლიმერი, რომლებიც გაკერილია მოკლე პეპტიდური ჯაჭვებით (სურ.VIII.2).

ნერწყვის 95% წყალია, ხოლო 5% მშრალი ნივთიერება. მშრალი ნივთიერებები წარმოადგენილია ორგანული და არაორგანული ნაერთებით. ნერწყვში გვხვდება ცილოვანი მოლეკულები (ალბუმინები, გლობულინები), სხვადასხვა ფერმენტები და სხვ. ყლაპვის რეფლექსის კოორდინირება ხდება მოგრძო ტვინში არსებული ყლაპვის ცენტრის მიერ. ყლაპვის რეფლექსის წარმოქმნაში მონაწილეობს რეცეპტორები, რომლებიც გაბნეულია ხახის ლორწოვან გარსში. ყლაპვის პროცესის კოორდინირებაში მონაწილეობს ასევე ენა და სასა, რომლებიც ხელს უშლის საკვების მოხვედრას ცხვირის სიღრუესა და ტრაქეაში.



სურათი VIII.2. პეპტიდოგლიკანი ბაქტერიული უჯრედის მემბრანაში და მასზე ნერწყვის ლიზოციმის მოქმედება

საჭმლის მომნელებელი ფერმენტებიდან ნერწყვი განსაკუთრებით მდიდარია ნახშირ-წყლების დამშლელი ფერმენტებით – *α-ამილაზით* და *მალტაზით*. ამ ფერმენტების ზემოქმედებით იწყება პირის ღრუში მოხვედრილი საკვების გუნდის შემადგენელი პოლისაქარიდული ნახშირწყლოვანი კომპონენტების (სახამებელი, გლიკოგენი) ნაწილობრივი დაშლა შედარებით დაბალმოლეკულურ კომპონენტებად – *დექსტრანებად*. ნერწყვში ასევე წარმოდგენილია ცხიმის დამშლელი *ენის ლიპაზა* (ტრიაცილგლიცეროლილიპაზა). ეს უკანასკნელი გამოიყოფა ენის *ებნერის უჯრედებიდან* და მოქმედებს ისეთ ცხიმებზე, რომლებიც მოკლე ნახშირბადოვანი ჯაჭვის მქონე ცხიმოვან მუჟავებს შეიცავს (მაგალითად, რძის ცხიმებზე). თუმცა აღსანიშნავია, რომ ამ ფერმენტის მოქმედებით იშლება საკვებში შემავალი ცხიმების ძალზე უმნიშვნელო ნაწილი. ნერწყვის pH სიდიდე მერყეობს 5.6-7.6-ის ფარგლებში.

## VIII.2. საკვების მონელება კუჭში

საკვები პირის ღრუდან ხვდება კუჭში, სადაც იგი შემდგომ ქიმიურ და მექანიკურ ზემოქმედებას განიცდის. საკვების მექანიკური დამუშავება უზრუნველყოფილია კუჭის მოტორული მოქმედებით, ხოლო ქიმიური – კუჭის წვენის ფერმენტებით. დანაწევრებული და ქიმიურად დამუშავებული საკვების მასა, კუჭის წვენთან ერთად, ქმნის თხევად ან ნახევრადთხევად *ქიმუსს*. კუჭი შემდეგ ფუნქციებს ასრულებს: სეკრეტორულს, მოტორულს, ექსკრეტორულს, ინკრეტორულს (გასტრინისა და ჰისტამინის წარმოქმნა), ჰომეოსტატურს, იგი ასევე მონაწილეობს ჰემოპოეზში (გამოიმუშავებს კასლის ფაქტორს).

**კუჭის სეკრეტორული ფუნქცია.** კუჭის სეკრეტორული ფუნქცია უზრუნველყოფილია ლორწოვან გარსში არსებული ჯირკვლებით. ჯირკვლები წარმოდგენილია *მთავარი, პარიეტალური (ამომფენი), დამატებითი უჯრედებითა და მუკოციტებით*. მთავარ უჯრედებში ხდება პეპსინოგენის გამოიმუშავება, პარიეტალურში – მარილმუჟავის, ხოლო დამატებით უჯრედებსა და მუკოციტებში – *მუკოიდური სეკრეტი* – ე.წ. ლორწო. ლორწო, ძირითადად, ორი ტიპის ნაერთებისაგან შედგება. ესენია *გლუკოზამინოგლიკანები* და *პროტეოგლიკანები*.

**კუჭის წვენის შემცველობა და თვისებები.** ზრდასრულ ადამიანში დღე-ღამის განმავლობაში გამოიმუშავდება და გამოიყოფა დაახლოებით 2.0-2.5 ლ კუჭის წვენი. მას მუჟავე რეაქცია აქვს (pH 1,5- 1,8). მისი შემადგენლობის 99% წყალია, ხოლო 1% მშრალი ნივთიერება. მშრალი ნაშთი წარმოდგენილია ორგანული და არაორგანული ნაერთებით. კუჭის წვენის ძირითადი არაორგანული კომპონენტია მარილმუჟავა, რომელიც გვხვდება როგორც თავისუფალი, ასევე პროტეინებთან დაკავშირებული ფორმით. კუჭში მარილმუჟავა მთელ რიგ ფუნქციებს ასრულებს. ესენია: 1. ხელს უწყობს კუჭში ცილების დენატურაციას და გაჯირჯევას,

რაც აიოლებს მათ შემდგომ დაშლას პეპსინით; 2. ააქტივებს პეპსინოგენს და გარდაქმნის მას პეპსინად; 3. ქმნის მჟავე არეს, რომელიც აუცილებელია კუჭის წვენის ფერმენტების მოქმედებისათვის; 4. უზრუნველყოფს კუჭის წვენის ბაქტერიოციდულ მოქმედებას; 5. ხელს უწყობს საკვების ევაკუაციას კუჭიდან; 6. ააქტივებს პანკრეასულ სეკრეციას.

მარილმჟავას წარმოქმნა ხდება კუჭის ჯირკვლების პარიეტალური (ამომფენი) უჯრედების მიერ. ეს უჯრედები ხასიათდება მიტოქონდრიების სიმრავლით, რომლებიც განლაგებულია უჯრედშიდა არხების გასწვრივ.

მარილმჟავას სეკრეციის აქტივაცია მიდინარეობს სეკრეტაგოგების – ჰისტამინის, გასტრინისა და აცეტილქოლინის ზემოქმედებით. პარიეტალური უჯრედის ზედაპირზე განლაგებულ რეცეპტორთან სეკრეტაგოგის ურთიერთქმედების შემდგომ ხდება შესაბამისი G-ცილების გააქტივება. პარიეტალურ უჯრედებზე გვხვდება ჰისტამინის  $H_2$ -რეცეპტორები, მუსკარინული  $M_3$ -რეცეპტორები აცეტილქოლინისათვის და ქოლერცისტოკინინის B-ტიპის რეცეპტორები (CCK-B) გასტრინისათვის.

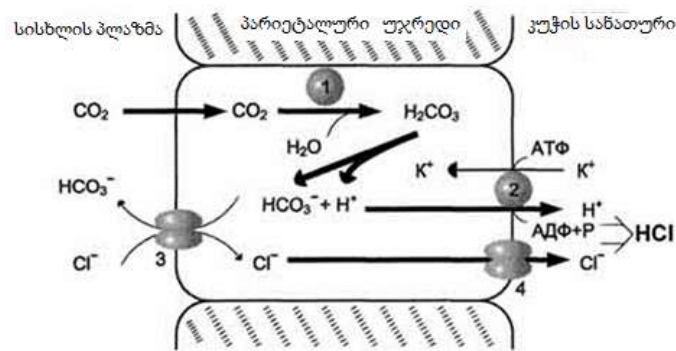
აცეტილქოლინის და გასტრინის რეცეპტორების მოქმედება ხორციელდება იმ G-ცილების აქტივაციის მეშვეობით, რომლებიც ააქტივებს ფოსფოლიპაზა C-ს და, შესაბამისად, ხდება ინოზიტოლტრიფოსფატისა ( $IP_3$ ) და დიაცილგლიცეროლის (DAG) წარმოქმნა.  $IP_3$  იწვევს  $Ca^{2+}$ -ის გამოსვლას ენდოპლაზმატური რეტიკულუმიდან, ხოლო DAG ააქტივებს პროტეინკინაზა C-ს, რომელიც აწარმოებს სხვადასხვა სუბსტრატული ცილების ფოსფორილირებას და, შესაბამისად, ზემოქმედებს მათ ფუნქციონალურ აქტივობაზე.

$H_2$ -რეცეპტორებთან ჰისტამინის დაკავშირების შემდგომ, G-ცილების მეშვეობით აქტივდება ადენილატციკლაზა და შედეგად წარმოებს ც-ამფ-ის უჯრედშიდა კონცენტრაციის მატება. ც-ამფ ააქტივებს პროტეინკინაზა A-ს, რომელიც აწარმოებს სხვადასხვა სამიზნე ცილების ფოსფორილირებას. პროტეინკინაზა A-ს ერთ-ერთი იდენტიფიცირებული სამიზნეა  $Cl^-$ -ის არხი. *in vitro* ცდებში დადგენილია, რომ ამ პროტეინკინაზათი  $Cl^-$ -ის არხის ფოსფორილირება იწვევს არხის გამტარებლობის ზრდას.

მარილმჟავას სეკრეცია მიმდინარეობს გლიკოგენოლიზური და გლიკოლიზური აქტივობის გაზრდის ფონზე. შედეგად იზრდება პირუვატის წარმოქმნა. აცეტილ-CoA-მდე და  $CO_2$ -მდე პირუვატის ჟანგვითი დეკარბოქსილირებას თან სდევს ციტოპლაზმაში ნაღ $H_2$ -ის დაგროვება, რომელიც გამოიყენება HCl-ის სეკრეციისას  $H^+$ -ის გენერირებისათვის.

ამავე დროს, კუჭის ლორწოვან გარსში, ტრიგლიცერიდლიპაზას ზემოქმედებით, ტრიგლიცერიდების დაშლა და წარმოქმნილი ცხიმოვანი მჟავების შემდგომი უტილიზაცია, უზრუნველყოფს ელექტრონების გადამტან მიტოქონდრიალურ ჯაჭვში აღმდგენელი ეკვივალენტების 3-4-ჯერ მეტ მოდინებას. როგორც აერობული გლიკოლიზი, ასევე ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვა ინიცირდება შესაბამისი ფერმენტების ც-ამფ-დამოკიდებული ფოსფორილირებით. ეს ფერმენტები უზრუნველყოფს კრებსის ციკლში აცეტილ-CoA-ს და, შესაბამისად, აღმდგენი ეკვივალენტების გენერირებას მიტოქონდრიალულ სუნთქვის ჯაჭვში.  $Ca^{2+}$  წარმოადგენს HCl-ის სეკრეციის აუცილებელ ელემენტს. ც-ამფ-დამოკიდებული ფოსფორილირება უზრუნველყოფს კუჭის კარბონჰიდრაზას აქტივაციას. „კარბონჰიდრაზული“ თეორიის მიხედვით, მარილმჟავას სინთეზისათვის აუცილებელი  $H^+$  მიიღება  $CO_2$ -ის ჰიდრატაციით და წარმოქმნილი ნახშირმჟავას ( $H_2CO_3$ ) შემდგომი სპონტანური დისოციაციით. კარბონჰიდრაზა  $H_2CO_3$ -ის წარმოქმნის რეაქციის კატალიზატორია. პარიეტალური უჯრედების მუშაობას თან სდევს H-ის იონების მასიური დაკარგვა და, შესაბამისად, დიდი რაოდენობით ჰიდროქსიდის იონების ( $OH^-$ ) დაგროვება, რომელთაც აქვთ უნარი დააზიანონ უჯრედული სტრუქტურები. სწორედ ამ იონების ნეიტრალიზება არის კარბონჰიდრაზას მთავარი ფუნქცია. წარმოქმნილი ჰიდროკარბონატის იონები ელექტრონეიტრალური მექანიზმით გამოდის სისხლში, ხოლო მის სანაცვლოდ სისხლიდან უჯრედში შემოდის  $Cl^-$ . მარილმჟავას მასეკრეტირე-

ბელი უჯრედების გარე მემბრანაზე წარმოდგენილია  $H^+, K^+ ATP$ -აზა – მემბრანული სისტემა, რომელიც აწარმოებს კუჭის პირველადი სეკრეტიდან  $K^+$ -ის ტრანსპორტირებას, პარიეტალურ უჯრედში არსებული  $H^+$ -ის იონის სანაცვლოდ. მარილმჟავას წარმოქმნისა და სეკრეციის სქემა მოცემულია სურათზე VIII.3.

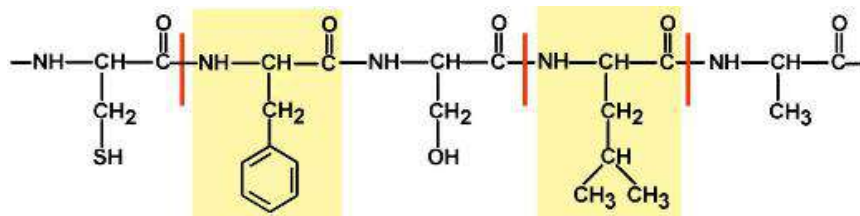


სურათი VIII.3. მარილმჟავას წარმოქმნა და სეკრეცია

1. კარბონანჰიდრაზა; 2.  $H^+/K^+$ -ატფ-აზა; 3. ანიონების გადამტანი; 4. ქლორის არხი

მარილმჟავას სეკრეციის პერიოდში მიტოქონდრიები მთელი მასით გარს ეხვევა სეკრეტორულ არხებს და მათი მემბრანები ერწყმის ერთმანეთს. წარმოიქმნება მიტოქონდრიულ-სეკრეტორული კომპლექსები, სადაც H-იონები უშუალოდ აქცეპტირდება სეკრეტორული მემბრანის  $H^+, K^+ ATP$ -აზათი და ტრანსპორტირდება უჯრედიდან. ამრიგად, პარიეტალური უჯრედების მჟავანარმოქმნელი ფუნქცია ხორციელდება ფოსფორილირება-დეფოსფორილირების პროცესის და მიტოქონდრიული ჟანგვითი სისტემის არსებობის წყალობით. ასევე, სეკრეტორული მემბრანის  $H^+, K^+ ATP$ -აზას მეშვეობით, რომელიც გადაქაჩავს პროტონებს უჯრედიდან ატფ-ის ენერჯის ხარჯზე. პარიეტალური უჯრედების არხებში წყალი შედის ოსმოსის გზით. საბოლოო სეკრეტი, რომელიც ხვდება არხებში შიცავს 155 მმოლ/ლ-ზე HCl-ს, 15 მმოლ/ლ-ზე კალიუმის ქლორიდს და ძალზე მცირე ოდენობით ნატრიუმის ქლორიდს.

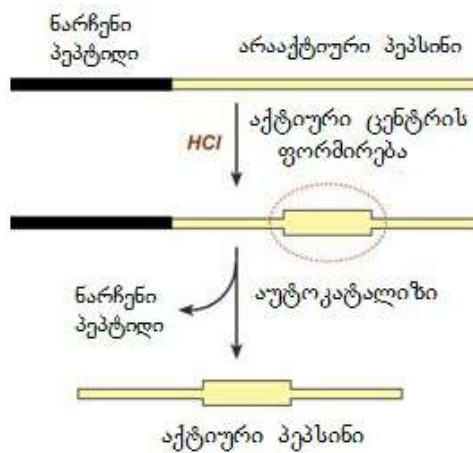
კუჭის წვენის შემადგენლობაში გვხვდება არაორგანული ნაერთებიც: ქლორიდები, ბიკარბონატები, სულფატები, ფოსფატები, ნატრიუმის, კალიუმის, მაგნიუმის, კალციუმის იონები და სხვ. ორგანული ნაერთებიდან კუჭის წვენში გვხვდება პროტეოლიტური და არაპროტეოლიტური ფერმენტები. პეპსინების (პროტეოლიტური) ჯგუფის ფერმენტებიდან განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია პეპსინი A, რომლის მოქმედების არეალს ჰიდროფობური და არომატული ამინომჟავებით წარმოქმნილი პეპტიდური ბმები წარმოადგენს (სურ. VIII.4).



სურათი VIII.4. პეპსინით ცილის მოლეკულის დაშლა

პეპსინი კუჭის სანათურში სეკრეტირდება არააქტიური *პეპსინოგენის* ფორმით. პეპსინოგენის N-ტერმინალური ბოლოდან 46-ამინომჟავიანი ნაშთის ჩამოშორებით წარმოიქმნება აქტიური ფერმენტი. წარმოქმნილი პეპსინის ერთი მოლეკულა ააქტივებს პეპსინოგენის სხვა მოლეკულებს, რათა მათგან კვლავ წარმოიქმნას აქტიური პეპსინის მოლეკულები (სურ. VIII.5). ამ პროცესს *აუტოკატალიზი* ეწოდება. პეპსინი მიეკუთვნება ენდოპეპტიდაზების ჯგუფის ფერმენტებს, ანუ იგი აწარმოებს ცილებისა და პეპტიდების შიდამოლეკულური ბმების განყვეტას.





სურათი VIII.5. პეპსინოგენის გარდაქმნა პეპსინად

პეპსინის მაქსიმალური აქტივობა ვლინდება pH-1.5-2.0 ფარგლებში, რაც კუჭის შიგთავსის pH-ის ტოლია. პეპსინის მოქმედებით ცილები იშლება დიდი ზომის პეპტიდებად.

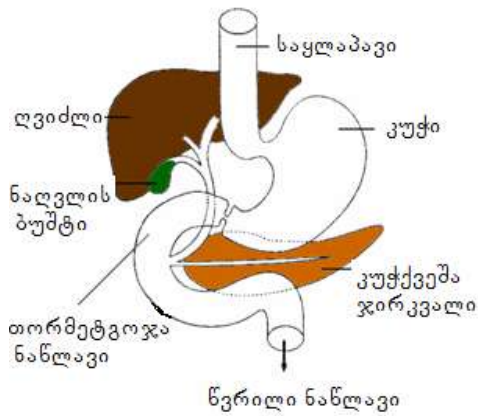
ჩვილ ბავშვთა კუჭის წვენი გვხვდება ცილის დამშლელი მეორე ფერმენტიც, რომელსაც *რენინი* (ქიმოზინი) ეწოდება. მისი აქტივობის ოპტიმუმია pH-4.0. ამ ფერმენტის გამააქტივებელი ფაქტორია  $Ca^{2+}$ -იონი. რენინი მონაწილეობს რძის ცილის – *კაზეინის* გარდაქმნაში, კერძოდ, მისი მოქმედებით მიმდინარეობს რძის შეხაჭოვების პროცესი.

კუჭის წვენი გვხვდება ასევე არაპროტეოლიტური ფერმენტებიც. *კუჭის ლიპაზა* ნაკლებად აქტიურია და ზემოქმედებს მხოლოდ ემულგირებულ ცხიმებზე. კუჭის ლიპაზას ძირითადი სამიზნეა რძის შემადგენლობაში არსებული ემულგირებული ცხიმები. კუჭის ლიპაზას pH-ოპტიმუმი 5.0-5.5-ის ფარგლებშია, რაც არ ემთხვევა კუჭის წვენის pH-ოპტიმუმს, რომელიც საკვების მონელების პროცესში სეკრეტირებული მარილმჟავას გამო მკვეთრად მჟავე ბუნებისაა. კუჭში ასევე გრძელდება ნახშირწყლების დაშლაც ნერწყვის ფერმენტების ზემოქმედებით, ვინაიდან საკვების გუნდის საბოლოო გაჯირჯება მარილმჟავით ხანგრძლივი პროცესია და ამ ხნის განმავლობაში (დაახლოებით 40 წთ) ნერწყვის ფერმენტები განაგრძობს მოქმედებას.

კუჭის წვენის შემადგენლობაშია ლიზოციმი, რომელიც უზრუნველყოფს მის ბაქტერიოციდულ თვისებებს. კუჭში გამოიშვება გასტრომუკოპროტიედი – *კასლის ფაქტორი*. ფაქტორი წარმოქმნის კომპლექსს ვიტამინ B<sub>12</sub>-თან, რაც უზრუნველყოფს ვიტამინის შენთვას ნაწლავების ეპითელიუმით.

### VIII.3. საკვების მონელება თორმეტგოჯა ნაწლავში

პირის ღრუსა და კუჭში დანყებული საკვები ნაერთების მონელებისა და დაშლის პროცესი გრძელდება თორმეტგოჯა ნაწლავში. თორმეტგოჯა ნაწლავი წვრილი ნაწლავის პირველი განყოფილებაა, რომელიც კუჭიდან გამოყოფილია კუჭის სარქველით. მისი სიგრძე 25-30სმ-ია. კუჭის გარდა, თორმეტგოჯა ნაწლავი დაკავშირებულია კუჭქვეშა ჯირკვალთან (პანკრეასთან), ღვიძლთან და ნაღვლის ბუშტთან. მიუხედავად იმისა, რომ თორმეტგოჯა ნაწლავი განიხილება როგორც ცალკე ორგანო, იგი მაინც წარმოადგენს წვრილი ნაწლავის განყოფილებას (სურ.VIII. 6).



**სურათი VIII.6. თორმეტგოჯა ნაწლავის განლაგება საჭმლის მომნელებელ სისტემაში**

თორმეტგოჯა ნაწლავს აქვს სარქველი – ე.წ. *ოდის სფინქტერი*, რომლის დახმარებითაც ის გამოყოფილია კუჭქვეშა ჯირკვლიდან და ნაღვლის სადინარიდან.

თორმეტგოჯა ნაწლავს სამი ძირითადი ფუნქცია აკისრია:

- ქიმუსის მჟავიანობის შემცირება;
- პანკრეასული ფერმენტებისა და ნაღვლის სეკრეციის ინიციაცია და რეგულირება;
- უკუკავშირი კუჭთან – კუჭის წინაკარის გაღება და დახურვა.

როგორც ზემოთ იყო განხილული, კუჭის მიერ ხდება საკვების მხოლოდ ნაწილობრივი გადამუშავება, რომლისთვისაც იგი იყენებს მარილმჟავას. კუჭის სარქველის გაღების შემთხვევაში, საკვები ქიმუსი გადადის თორმეტგოჯა ნაწლავში, მაგრამ ქიმუსი შეიცავს არა მხოლოდ ნახევრად გადამუშავებულ საკვებს, არამედ მარილმჟავასაც. ამრიგად, თორმეტგოჯა ნაწლავში ხვდება არა მარტო სანახევროდ გადამუშავებული საკვები, არამედ მარილმჟავაც. წვრილი ნაწლავი თავისი ფუნქციის შესრულებისათვის საჭიროებს ტუტე არეს. სწორედ ამ ფუნქციას ასრულებს თორმეტგოჯა ნაწლავი – დაბლა სწევს ქიმუსის მჟავიანობის ხარისხს.

კუჭში არ ხდება საკვებში შემავალი ნებისმიერი კომპონენტის გადამუშავება. კერძოდ, მას არ შეუძლია ცხიმების ემულგირება და დაშლა (თუ არ ჩავთლით კუჭის ლიპაზას). ცხიმის ემულგირებისა და გახსნისათვის ორგანიზმი გამოყოფს ნაღვლის წვენს. მისი გამოყოფის აუცილებლობას და რაოდენობას განსაზღვრავს თორმეტგოჯა ნაწლავი. ასევე, ქიმუსის მჟავიანობისა და ქიმიური შემადგენლობის გათვალისწინებით, ხდება პანკრეასული ფერმენტების გამოყოფაც. ისეთი პანკრეასული ფერმენტები, როგორიცაა *ამილაზა*, *ლიპაზა*, *პროტეაზა*, რომლებიც გამოიყოფა კუჭქვეშა ჯირკვლის მიერ, მონაწილეობენ ნახშირწყლების, ცხიმებისა და ცილების გადამუშავებაში.

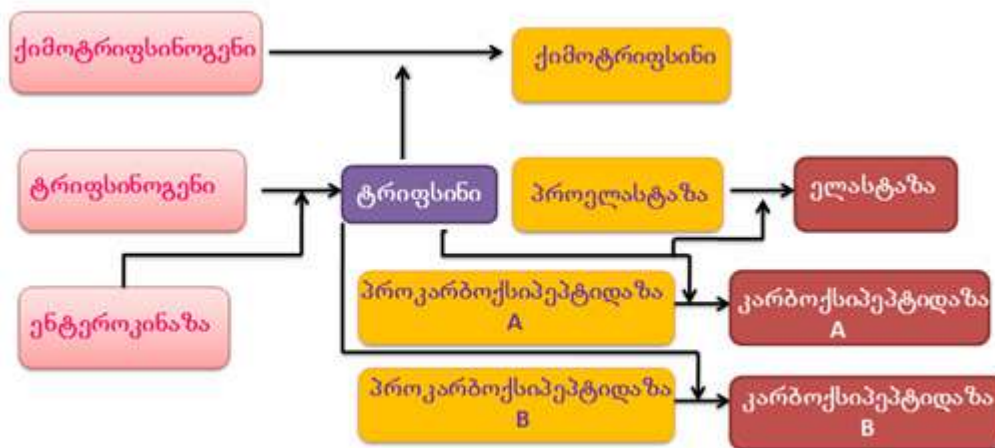
საკვების მონელება თორმეტგოჯა ნაწლავში ორ ეტაპად მიმდინარეობს. I ეტაპზე ხდება მომნელებელი ფერმენტების აქტივაცია. კერძოდ, ტრიფსინოგენიდან წარმოიქმნება ტრიფსინი, რომელიც შემდგომ ახდენს ქიმოტრიფსინოგენის აქტივაციას ქიმოტრიფსინად. II ეტაპზე უკვე იწყება საჭმლის მონელების პროცესი.

### **VIII.3.1. ცილების დაშლა თორმეტგოჯა ნაწლავში**

თორმეტგოჯა ნაწლავში მიმდინარე საჭმლის მომნელებელ პროცესში მონაწილეობს კუჭქვეშა ჯირკვლის (პანკრეასის) მიერ გამოყოფილი ფერმენტები. მათი დახმარებით მიმდინარეობს საკვებში შემავალი ცილების, ნახშირწყლების, ლიპიდებისა და ნუკლეინის მჟავების დაშლა. ეს ფერმენტები თორმეტგოჯა ნაწლავში ხვდება პანკრეასული წვენის საშ-

უალებით. პანკრეასის წვენი უფერო, გამჭირვალე, ტუტე რეაქციის მქონე სითხეა. დღე-ღამეში გამოიყოფა დაახლოებით 500-800მლ წვენი. იგი მდიდარია პროფერმენტებით, რომლებიც ცილის დამშლელი აქტიური ფერმენტების წინამორბედებს წარმოადგენს. პანკრეასის ჯირკვლიდან არააქტიური ზიმოგენის ფორმით სეკრეტირდება ცილის მომწელებელი ფერმენტები – ტრიპსინი, ქიმოტრიპსინი, ელასტაზა და კარბოქსიპეპტიდაზა. კუჭქვეშა ჯირკვლიდან ტრიპსინი სეკრეტირდება არააქტიური ტრიპსინოგენის ფორმით. მისი გააქტიურებისათვის აუცილებელია ფერმენტ ენტეროკინაზას (ენტეროკეპტიდაზას) თანაობა. ეს უკანასკნელი გამომუშავდება თორმეტგოჯა ნაწლავის ეპითელური უჯრედების მიერ და აწარმოებს ტრიპსინოგენიდან აქტიური ტრიპსინის წარმოქმნას. ამისათვის ტრიპსინოგენის N-ბოლოდან ხდება ჰექსაპეპტიდის ჩამოცილება და აქტიური ტრიფსინის ჩამოყალიბება. წარმოქმნილი ტრიპსინი, თავის მხრივ, აწარმოებს ახალი ტრიპსინოგენის მოლეკულიდან სხვა ტრიფსინის მოლეკულების წარმოქმნას და ასევე მოქმედებს სხვა პროფერმენტებზეც. კერძოდ, ახორციელებს ისეთი ფერმენტების წარმოქმნას, როგორცაა ქიმოტრიპსინი, ელასტაზა, კარბოქსიპეპტიდაზა (სურ. VIII.7). აღნიშნული ფერმენტები აქტიურია მხოლოდ pH-8.0-8.6 პირობებში. პანკრეასის წვენის ფერმენტი ელასტაზა, რომელიც ასევე არააქტიური ფორმით – პროელასტაზას სახით გამოიყოფა და რომელსაც ასევე ტრიპსინი ააქტივებს, აწარმოებს საკვებში შემავალი ისეთი ცილების დაშლას, როგორებიცაა ელასტინი და კოლაგენი.

პანკრეასული წვენის სეკრეციაზე გავლენას სხვადასხვა ნაერთები ახდენს. მაგალითად, თორმეტგოჯა ნაწლავის ლორწოვან გარსში წარმოქმნილი ჰორმონი პროსეკრეტინი, რომელიც საკვებ გუნდასთან ერთად მოხვედრილი კუჭის წვენის მარილმჟავას ზემოქმედებით გარდაიქმნება აქტიურ ჰორმონად – სეკრეტინად. სეკრეტინი შეიწოვება სისხლში და მიიტანება კუჭქვეშა ჯირკვალში, სადაც იწვევს პანკრეასული წვენის სეკრეციის გაძლიერებას. სეკრეტინის სისხლში გადასვლას ხელს უწყობს სხვადასხვა მექანიკური და ქიმიური გამღიზიანებლები, მათ შორის ძირითადია კუჭის წვენის მარილმჟავა, რომელიც საკვებ გუნდასთან ერთად ხვდება თორმეტგოჯა ნაწლავში. მარილმჟავას გარდა, სეკრეტინის გამომუშავებაზე მოქმედებს სხვადასხვა ორგანული და არაორგანული მჟავები, ასევე ცილები, ნახშირწყლები და ცხიმები. პანკრეასის წვენის რაოდენობა და შემადგენლობა იცვლება სეკრეტინის რაოდენობის და ასევე კუჭქვეშა ჯირკვლის უჯრედების ფუნქციური მდგომარეობის მიხედვით.



სურათი VIII.7. ენტეროკინაზა და აუტოკატალიზი

საბოლოო ჯამში, ტრიპსინისა და ქიმოტრიპსინის საშუალებით კუჭში დაწყებული ცილების დაშლის პროცესი გრძელდება და წარმოიქმნება დაბალმოლეკულური პეპტიდები და მცირე რაოდენობით თავისუფალი ამინომჟავები. მიღებულ პეპტიდებზე მოქმედებს პანკრეასის წვენის მესამე ფერმენტი – კარბოქსიპეპტიდაზა, რომელიც პეპტიდის C-ბოლოდან სა-

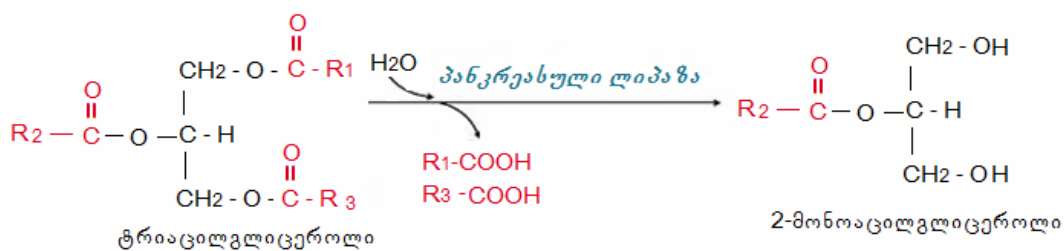
თითაოდ აცილებს ცალკეულ ამინომჟავებს. თორმეტგოჯა ნაწლავში კარბოქსიპეპტიდაზა ექსპრესირდება ორი იზოფორმის სახით – კარბოქსიპეპტიდაზა A და კარბოქსიპეპტიდაზა B. კარბოქსიპეპტიდაზა A აშორებს პეპტიდებიდან ყველა C-კიდურა ამინომჟავას ნაშთს, გარდა არგინინისა, ლიზინისა, პროლინისა და ჰიდროქსიპროლინისა. კარბოქსიპეპტიდაზა B ხლიჩავს მხოლოდ არგინინის და ლიზინის C-კიდურა ნაშთებს.

ვინაიდან პანკრეასის წვენი ღარიბია ამინოპეპტიდაზური აქტივობით, მიღებული დი- და ოლიგოპეპტიდების საბოლოო მონელება დამოკიდებულია წვრილი ნაწლავის ფერმენტებზე. ამ ფერმენტების მოქმედების შედეგად ნაწლავის ხაოიანი კიდის ზედაპირზე წარმოიქმნება თავისუფალი ამინომჟავები და დი- და ტრიპეპტიდები, რომლებიც ტრანსპორტირდება შესაბამისი ტრანსპორტული სისტემებით. ტრანსპორტირებული დი- და ტრიპეპტიდები უჯრედში მოხვედრისთანავე ჰიდროლიზირდება და მხოლოდ ამის შემდეგ ტოვებს უჯრედს. ამიტომ, საკვების მიღების შემდეგ პორტულ სისხლში ცირკულირებს მხოლოდ თავისუფალი ამინომჟავები.

### VIII.3.2. ლიპიდების დაშლა თორმეტგოჯა ნაწლავში

როგორც ზემოთ იყო განხილული, ლიპიდების დაშლა იწყება ენის ლიპაზას ზემოქმედებით, თუმცა ლიპიდების უდიდესი ნაწილი განიცდის გარდაქმნას თორმეტგოჯა ნაწლავში პანკრეასის ჯირკვლის მიერ სეკრეტირებული ლიპიდების დამშლელი *პანკრეასული ლიპაზების ზემოქმედებით*. ამ პროცესში მონაწილეობს ბიკარბონატის იონები და ნაღვლის წვენი. პანკრეასული წვენის ბიკარბონატები ანეიტრალებს კუჭიდან გადმოსულ მარილმჟავას და ხელს უწყობს ნეიტრალური გარემოს შექმნას, რომელიც აუცილებელია საჭმლის დამშლელი ისეთი ფერმენტების მოქმედებისათვის, როგორცაა *პანკრეასული ლიპაზა, ესტერაზა და ფოსფოლიპაზა A*.

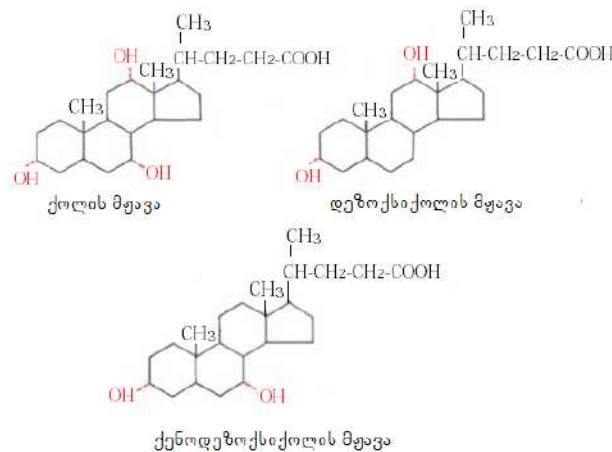
პანკრეასული ლიპაზა აწარმოებს იმ ლიპიდების დაშლას, რომლებიც შეიცავენ 10 და მეტ ნახშირბადმემცველ ცხიმოვან მჟავებს (სურ.VIII.8). დაშლის პროდუქტებია თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები და მონო-აცილგლიცეროლები. ფერმენტის მიერ წარმოებული ჰიდროლიზი მიმდინარეობს ემულგირებული ცხიმოვანი წვეთების *წყალი/ლიპიდის* გამყოფ ზედაპირზე ან ნაღვლის მჟავების მიცელებზე. აღმოჩნდა, რომ ნაწლავის სანათურში არსებული ნაღვლის მჟავები, აინჰიბირებენ ფერმენტს. ამ ეფექტის თავიდან ასაცილებლად პანკრეასის წვენი შეიცავს მეორე ფერმენტს – *კოლიპაზას*, რომელიც უკავშირდება ლიპაზასა და მიცელის ზედაპირს და ამით ხელს უშლის ლიპაზას ინჰიბირებას. კოლიპაზა მცირე ზომის ცილოვანი მოლეკულაა (12 კდალ.) და სეკრეტირდება პროფერმენტის – *პროკოლიპაზას* ფორმით. არააქტიური ფორმის გარდაქმნა აქტიურ კოლიპაზად მიმდინარეობს ტრიფსინის ზემოქმედებით მის N-ბოლოზე.



სურათი VIII.8. პანკრეასული ლიპაზას მოქმედება

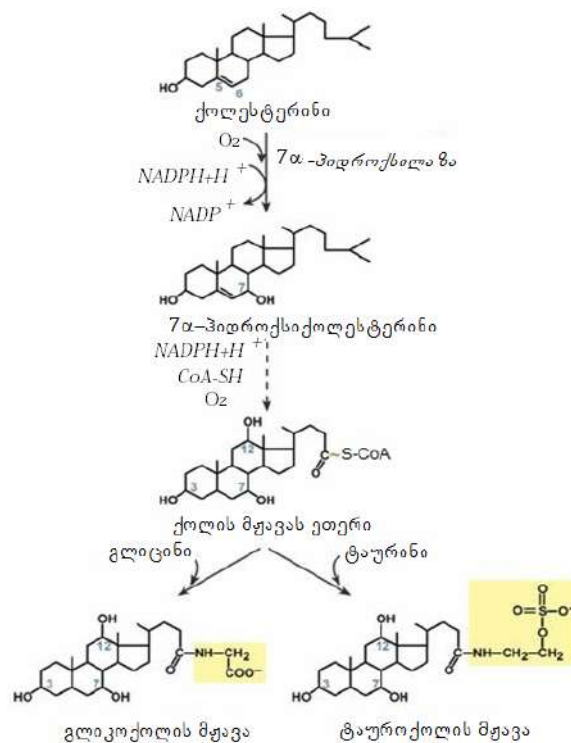


კარის ვენის საშუალებით უკან ღვიძლში ბრუნდება და კვლავ სეკრეტირდება ნაღვლის ბუშტში. ამ მოვლენას *ენტეროჰეპარული ცირკულაცია* ეწოდება (სურ.VIII.12).

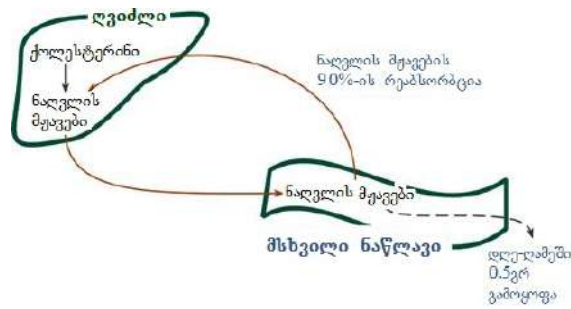


### სურათი VIII.10. ნაღვლის მჟავები

თორმეტგოჯა ნაწლავში საკვებიდან მოხვედრილ ლიპიდებზე, პანკრეასული ლიპაზას გარდა, მოქმედებს *არასპეციფიკური ლიპიდესტერაზა*. პანკრეასული ლიპაზასაგან განსხვავებით, მისი აქტივობისათვის აუცილებელია ნაღვლის მჟავების არსებობა. რაც შეეხება ფოსფოლიპიდების ჰიდროლიზს, ამ პროცესში ჩართულია სპეციფიკური ფერმენტი *ფოსფოლიპაზა A<sub>2</sub>*, რომლის აქტივობისათვის ასევე აუცილებელია ნაღვლის მჟავები. ამ ფერმენტებისა და ნაღვლის მჟავების ზემოქმედებით ლიპიდები განიცდის ჰიდროლიზურ დაშლას, რომლის საბოლოო პროდუქტები შეიწოვება სისხლში და ტრანსპორტირდება დანიშნულების ადგილას, სადაც ერთვება უჯრედულ მეტაბოლიზმში – ხდება ახალი ლიპიდების სინთეზი (ანაბოლური რეაქციები) ან ერთვება ენერგეტიკულ მეტაბოლიზმში (კატაბოლური რეაქციები).



სურათი VIII.11. ქოლესტერინიდან კონიუგირებული ნაღვლის მჟავების წარმოქმნის პროცესი



სურათი VIII.12. ენტეროჰეპარული ცირკულაცია

### VIII.3.3. ნახშირწყლების დაშლა თორმეტგოჯა ნაწლავში

საკვებით მიღებული ნახშირწყლები უზრუნველყოფს ორგანიზმის დღიური კალორიული მოთხოვნილების ძირითად ნაწილს. ადამიანი საკვებად იღებს მონო-, დი- და პოლისაქარიდებს (ცხრ. VIII. 1).

ნახშირწყლების მონელება იწყება პირის ღრუში, სადაც ნერწყვი არსებული ნახშირწყლების დამშლელი ფერმენტები *ამილაზა* და *მალტაზა* მოქმედებენ, კერძოდ ამილაზა ანარმოებს სახამებლისა და გლიკოგენის ჰიდროლიზს, ხოლო მალტაზა – დისაქარიდ მალტოზას დაშლას. სახამებელი და გლიკოგენი ნერწყვის ფერმენტებით ნაწილობრივ იშლება და დაბალმოლეკულურ პოლისაქარიდებს – დექსტრანებს წარმოქმნის. ცნობილია ამილაზას სამი ფორმა, რომლებიც ერთმანეთისაგან განსხვავდება მათი აქტივობით გამოწვეული პროცესების საბოლოო პროდუქტებით. ესენია  $\alpha$ -ამილაზა,  $\beta$ -ამილაზა და  $\gamma$ -ამილაზა.  $\alpha$ -ამილაზა შლის პოლისაქარიდებში შიდა  $\alpha$ -1,4-ბმებს, ამიტომ მას ხშირად მოიხსენიებენ როგორც *ენდოამილაზას*.  $\alpha$ -ამილაზას აქტიურ ცენტრში გვხვდება  $Ca^{2+}$ -იონი, რომელიც აუცილებელია მისი აქტივობის გამოვლენისათვის.  $\beta$ -ამილაზას მოქმედებით სახამებლიდან ხდება დისაქარიდ მალტოზას ჩამოცილება. იგი გვხვდება მცენარეულ ორგანიზმებში, სადაც ასრულებს მნიშვნელოვან როლს სარეზერვო სახამებლის მობილიზაციაში.  $\gamma$ -ამილაზა ანარმოებს პოლიგლიკოზიდური ჯაჭვიდან კიდურა გლუკოზის ნაშთების ჩამოცილებას. განასხვავებენ მჟავე და ნეიტრალურ  $\gamma$ -ამილაზას. განსხვავების საფუძველია ის არე, რომელშიც ეს ფერმენტი ფუნქციონირებს. ნერწყვი გვხვდება  $\alpha$ -ამილაზა. ამ ფერმენტის მოქმედებით მიმდინარეობს სახამებლისა და გლიკოგენის დაშლის პირველი ეტაპი. რეაქციის შედეგად წარმოიქმნება დექსტრანები (მცირე რაოდენობით წარმოიქმნება ასევე მალტოზაც), რის შემდეგაც საკვები გუნდა გადაედინება კუჭში.

ცხრილი VIII. 1.

#### საკვების შემადგენელი ნახშირწყლები

ნახშირწყალი	წყარო
ფრუქტოზა	ხილი, თაფლი
გლუკოზა	ხილი, თაფლი, ყურძენი
ამილოპექტინი	კარტოფილი, ბრინჯი
ამილოზა	ხორბალი, პური
საქაროზა	სუფრის შაქარი
ტრეჰალოზა	სოკო
ლაქტოზა	რძე, რძის პროდუქტები
რაფინოზა	პარკოსანი მცენარეები

სახამებელი მცენარეული წარმოშობის ძირითადი ნახშირწყლოვანი პროდუქტია. მის სტრუქტურაში ვხვდებით დიდი რაოდენობით  $\alpha$ -1,4-გლიკოზიდური ბმებით დაკავშირებულ გლუკოზის მოლეკულების სწორხაზოვან ჯაჭვებს (ამილოზა) და მცირე რაოდენობით  $\alpha$ -1,6-გლიკოზიდური ბმებით წარმოქმნილ განშტოებულ ჯაჭვებს (ამილოპექტინი). გლიკოგენი ცხოველური წარმოშობის პოლისაქარიდია და სტრუქტურულად ამილოპექტინის მსგავსია. განსხვავება განშტოებების რაოდენობაშია (მეტია გლიკოგენში). ამილოპექტინისა და გლიკოგენის 1-6-გლუკოზიდური ბმების განყვეტა მიმდინარეობს სპეციფიკური *ამილო-1,6-გლუკოზიდაზასა* და *ოლიგო-1,6-გლუკოზიდაზას* მოქმედებით.

სახამებლის მონელებისათვის ნერწყვის ამილაზაზე გაცილებით მნიშვნელოვანია *პანკრეასის  $\alpha$ -ამილაზა*. ამ ფერმენტის პროდუქტებია დისაქარიდი მალტოზა, ტრისაქარიდები და დექსტრინები.

დი- და ოლიგოსაქარიდების საბოლოო ჰიდროლიზი მიმდინარეობს წვრილ ნაწლავებში სანათურის ეპითელიური უჯრედების ზედაპირზე არსებული ფერმენტების მიერ. ფერმენტების ამ ჯგუფს მიეკუთვნება *ოლიგოსაქარიდაზები*, რომლებიც ხლეჩენ ოლიგოსაქარიდული ჯაჭვიდან ერთ მონოსაქარიდს.

დი-, ოლიგო- და პოლისაქარიდები, რომელთა ჰიდროლიზი ვერ ხერხდება  $\alpha$ -ამილაზით ან ნაწლავის ზედაპირის ფერმენტებით, ვერ ადსორბირდებიან. ასეთი ფორმით ეს ნაერთები ხვდება ნაწლავის ქვედა ტრაქტში და იქ არსებული ბაქტერიული ფერმენტების დახმარებით განიცდის შემდგომ გარდაქმნას. წარმოქმნილი მონოსაქარიდები პირველ რიგში, მოიხმარება უშუალოდ ამ ბაქტერიების მიერ. კერძოდ, ისინი ერთვება ბაქტერიების უჯრედში მიმდინარე ანაერობულ ცვლაში. ამ პროცესის საბოლოო პროდუქტებად განიხილება დაშლის ისეთი პროდუქტები, როგორცაა ლაქტატი, წყალბადი, მეთანი და ნახშირბადის ოქსიდი ( $\text{CO}_2$ ). ამ ნაერთების ჭარბი რაოდენობით დაგროვების შემთხვევაში შესაძლებელია განვითარდეს სითხის სეკრეცია, ნაწლავური მოტორიკის გაძლიერება და სპაზმები. შებერილობა, რომელიც თან ახლავს პარკოსანი მცენარეების მიღებას, გამოწვეულია ოლიგოსაქარიდებით, რომლებსაც ვერ შლის ადამიანის ნაწლავური ფერმენტები.

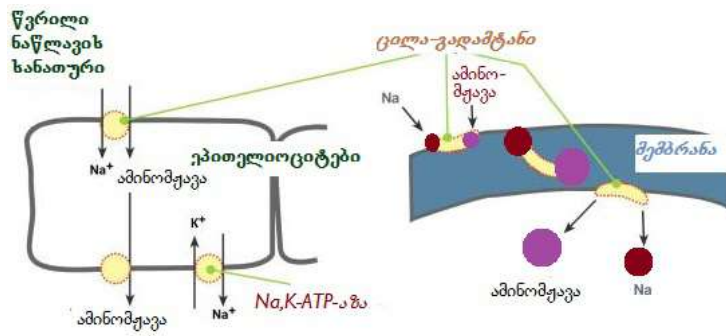
#### VIII.4. საკვები პროდუქტების შენოვა საჭმლის მომნელებელ არხში

##### VIII.4.1. ამინომჟავების შენოვა და ამ პროცესის დარღვევით გამოწვეული პათოლოგიები

ცილების დაშლის შედეგად წარმოქმნილი ამინომჟავების შენოვა ნაწლავის სანათურიდან ენტეროციტებში, ისევე როგორც სისხლიდან სხვადასხვა ქსოვილში, ხორციელდება ორი მექანიზმით: *მეორადი აქტიური ტრანსპორტით* და  *$\gamma$ -გლუტამილური ტრანსპორტული სისტემით*.

წვრილი ნაწლავისათვის დამახასიათებელია თავისუფალი ამინომჟავების, დი- და ტრი-პეპტიდების შენოვის საკმაოდ მაღალი უნარი. ცილების დაშლის შედეგად მიღებული ამინომჟავების შენოვა ნაწლავის ენტეროციტების მიერ მიმდინარეობს მეორადი აქტიური ტრანსპორტის საშუალებით სპეციალური ტრანსპორტერის დახმარებით. ამინომჟავების უმრავლესობა უჯრედში ტრანსპორტირდება  $\text{Na}^+$ -ის იონთან ერთად სიმპორტულად. ენერჯის წყაროდ გამოიყენება ATP (სურ.VIII.13).



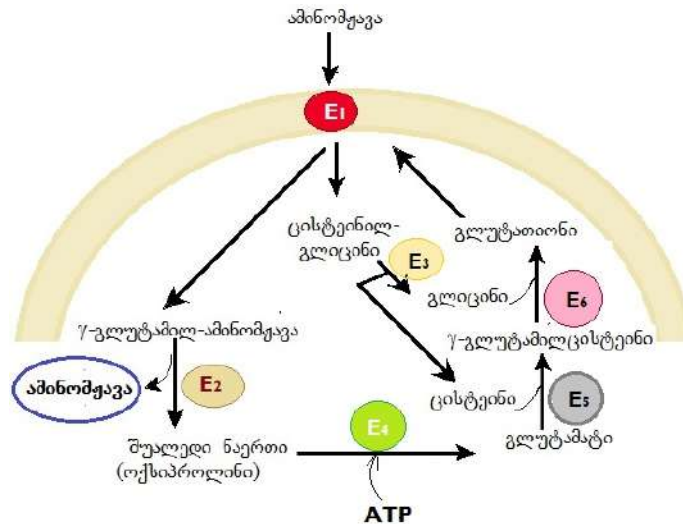


სურათი VIII.13. ამინომჟავების შეწოვა ნაწლავის ეპითელში

ნატრიუმის არარსებობის პირობებში ამინომჟავების შეწოვა აღარ მიმდინარეობს. დღეს-დღეობით ცნობილია ამინომჟავების 5 სპეციფიკური სატრანსპორტო სისტემა. თითოეული მათგანი ფუნქციონირებს დამოუკიდებლად და აწარმოებს გარკვეული ამინომჟავის ტრანსპორტირებას:

- ნეიტრალური, მოკლე გვერდითი ჯაჭვის მქონე ამინომჟავების ტრანსპორტერი (ალანინი, სერინი, ტრეონინი);
- ნეიტრალური, გრძელი გვერდითი ჯაჭვის მქონე ამინომჟავების ტრანსპორტერი (ვალინი, ლეიცინი, იზოლეიცინი);
- კათიონური რადიკალების მქონე ამინომჟავები (ლიზინი, არგინინი);
- ანიონური რადიკალების მქონე ამინომჟავები (გლუტამინისა და ასპარაგინის მჟავები);
- იმინომჟავები (პროლინი, ოქსიპროლინი).

ამინომჟავების სპეციფიკური სატრანსპორტო სისტემა, რომელიც ახდენს ზოგიერთი ნეიტრალური ამინომჟავის ტრანსპორტს ნაწლავებში, თირკმელებსა და, სავარაუდოდ, ტვინშიც, ცნობილია როგორც  $\gamma$ -გლუტამილური ციკლი (სურ. VIII.14).



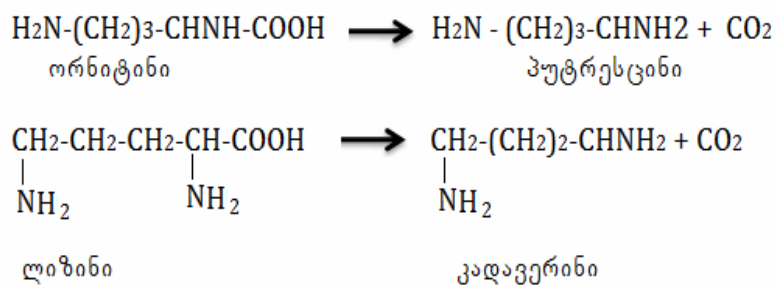
სურათი VIII. 14.  $\gamma$ -გლუტამილური ციკლი

სატრანსპორტო სისტემა შედგება ერთი მემბრანული და ხუთი ციტოპლაზმური ფერმენტისაგან. უჯრედში ამინომჟავების გადატანა ხორციელდება  $\gamma$ -გლუტამილტრანსფერაზით, რის შემდეგაც ამინომჟავა თავისუფლდება, ხოლო  $\gamma$ -გლუტამილური ნაშთი რამდენიმე სტადიის გავლის შემდეგ გარდაიქმნება გლუტათიონად, რომელსაც შეუძლია დაიკავშიროს შემდგომი ამინომჟავა.  $E_1$  –  $\gamma$ -გლუტათიონტრანსფერაზა;  $E_2$  –  $\gamma$ -გლუტათიონციკლოტრანსფერაზა;  $E_3$  – პეპტიდაზა;  $E_4$  – ოქსიპროლინაზა;  $E_5$  –  $\gamma$ -გლუტამილციისტინინთეთაზა;  $E_6$  – გლუტათიონსინთაზა.

მის ფუნქციონირებაში ჩართულია 6 ფერმენტი, რომელთაგანაც ერთი მემბრანულია, ხოლო დანარჩენი – ციტოზოლური. ამ პროცესში ცენტრალური მნიშვნელობისაა მემბრანული ფერმენტი  $\gamma$ -გლუტამილტრანსფერაზა, რომელიც აწარმოებს გლუტათიონიდან (ტრიპეპტიდი –  $\gamma$ -გლუტამილ-ცისტეინილ-გლიცინი, გვხვდება ყველა უჯრედში)  $\gamma$ -გლუტამილური ჯგუფის გადაანაცვლებას გადასატან ამინომჟავაზე და წარმოქმნილი კომპლექსის შემდგომ ტრანსპორტირებას უჯრედში.  $\gamma$ -გლუტამილურ ნაშთთან დაკავშირებულ ამინომჟავაზე, რომელიც აღმოჩნდება უჯრედში, მოქმედებს ფერმენტი გლუტამილციკლოტრანსფერაზა, რომელიც ახდენს კომპლექსიდან  $\gamma$ -გლუტამილური ჯგუფის ჩამოცილებას. დარჩენილი დიპეპტიდი – ცისტეინილ-გლიცინი ფერმენტ კეპტიდაზას ზემოქმედებით იშლება ორ ამინომჟავად – ცისტეინად და გლიცინად. ამ სამი რეაქციის შედეგად წარმოებს ამინომჟავის ერთი მოლეკულის გადატანა უჯრედში. შემდგომი 3 რეაქცია უზრუნველყოფს გლუტათიონის რეგენერაციას, რის შედეგადაც ციკლი მეორდება მრავალჯერადად. უჯრედში ერთი მოლეკულა ამინომჟავის ტრანსპორტირებისათვის იხარჯება 3 მოლეკულა ATP.

შეუთვისებელი ამინომჟავების ნაწილი მსხვილ ნაწლავებში არსებული ბაქტერიების მიერ გამომუშავებული ფერმენტების გავლენით იწყებს ლპობას და წარმოქმნის ე.წ. ლპობის პროდუქტებს. ესენია მეთანი, წყალბადი, გოგირდწყალბადი, კარბომჟავები, სპირტები, ფენოლები, სკატოლი, ინდოლი და სხვა ტოქსიკური ნაერთები.

ბაქტერიული ფერმენტების გავლენით ამინომჟავები, ძირითადად, განიცდის დეკარბოქსილირებას. მაგალითად, ლიზინის დეკარბოქსილირებით წარმოიქმნება კადავერინი, ორნიტინიდან – პუტრესცინი და სხვ (სურ.VIII.15).



**სურათი VIII. 15. მსხვილ ნაწლავში თავისუფალი ამინომჟავების დეკარბოქსილირების პროდუქტები**

ტოქსიკური ნაერთებია ფენოლი, კრეზოლი, ინდოლი და სკატოლი, რომლებიც, თავის მხრივ, წარმოიქმნება არომატული ამინომჟავების დეკარბოქსილირებით. მიღებული ტოქსიკური პროდუქტები კარის ვენით ხვდება ღვიძლში, სადაც მიმდინარეობს მათი გაუვნებელყოფა.

მსხვილ ნაწლავში, ამ ნაერთების გარდა, წარმოიქმნება ამონიაკიც, რომელიც ასევე კარის ვენით მიიტანება ღვიძლში, სადაც შარდოვანას ციკლის საშუალებით მიმდინარეობს მისი გაუვნებელყოფა. მთელი რიგი პათოლოგიისას, როცა ადგილი აქვს ღვიძლის ფუნქციების მოშლას, ამონიაკი გადადის სისხლში, რასაც მოსდევს მისი კონცენტრაციის მატება და ე.წ. ჰეპატიკური კომის განვითარება.

ცილების მონელებისა და ამინომჟავების შენთვის მექანიზმის დარღვევა შესაძლებელია გამონვეული იყოს შემდეგი მიზეზით: 1. პეპსინის დეფიციტით, რომელიც გამონვეულია კუჭის ნაწილობრივი რეზექციით, რაც ამცირებს სეკრეტირებული პეპსინოგენის რაოდენობას; 2. პეპსინის დეფიციტით, რომელიც გამონვეულია კუჭში მარილმჟავას სიმციროს შედეგად პეპსინოგენის პეპსინად გარდაქმნის პროცესის დაქვეითებით; 3. ტრიფსინის, ენტეროპეპტიდაზასა და კარბოქსიპეპტიდაზას დეფიციტით, როგორც შედეგი კუჭში pH-სიდიდის გაზრდისა; 4. მთელი რიგი პათოლოგიებით, რომელთა დროსაც დაქვეითებულია არაჰიდროლიზირე-

ბული ცილებისა და პეპტიდების შენოვა ნაწილის მიერ, რის შედეგადაც იწყება მათი მასიური ლპობის პროცესი, რასაც მოსდევს ორგანიზმის ინტოქსიკაცია სისხლში ამინომჟავების რაოდენობის შემცირების ფონზე; 5. ამინომჟავების შენოვის პროცესის დარღვევით, ამ პროცესში მონაწილე ნებისმიერი ფერმენტის დეფიციტისას.

ამინომჟავების ცვლის მოშლასთან დაკავშირებული პათოლოგიები, ძირითადად, ორი ტიპისაა. პირველი გულისხმობს ამინომჟავების შიდაუჯრედული მეტაბოლიზმის ნორმიდან გადახრას, ამ პროცესში მონაწილე ფერმენტების დეფიციტის გამო. ეს დარღვევები ძირითადად მემკვიდრული ტიპისაა. პათოლოგიების მეორე ტიპი დაკავშირებულია თირკმლის ეპითელიური უჯრედების დაზიანებასთან, რის შედეგადაც დარღვეულია თირკმლის უჯრედებით ამინომჟავების რეაბსორბციის პროცესი.

*გლიცინურია.* დაავადების მიზეზია თირკმლის მილაკების უჯრედებით გლიცინის რეაბსორბციის პროცესის მოშლა, რასაც თან სდევს ორგანიზმიდან შარდით დიდი რაოდენობით გლიცინის გამოყოფა.

*ცისტინურია.* გლიცინურიის ანალოგიურად, დარღვეულია თირკმელებში ცისტინისა და ზოგიერთი სხვა ამინომჟავას (ლიზინი, არგინინი, ორნიტინი) რეაბსორბცია. შარდში მომატებულია ცისტინის კონცენტრაცია, რასაც თან სდევს სხვა ამინომჟავების რაოდენობრივი მატებაც. ვინაიდან ცისტინი წყალში ცუდად ხსნადია, დაავადება მიმდინარეობს თირკმელებში ცისტინური კენჭების წარმოქმნის ფონზე. ცისტინურია ხშირად ლეტალური შედეგით მთავრდება.

*ცისტინოზი,* ანუ *აბდერჰალდენ-ფანკონის სინდრომი.* დაავადებისათვის დამახასიათებელია ელენტაში, ძვლის ტვინში, ლიმფურ კვანძებში, შემაერთებელ და ნერვულ ქსოვილში, თვალის რქოვანაში და სხვა ქსოვილში ცისტინის კრისტალების დაგროვება, რაც ამ ქსოვილების ფუნქციის მოშლას იწვევს. ითვლება, რომ ცისტინოზის მიზეზია ლიზოსომებში ცისტინის მემბრანული ტრანსპორტის დარღვევა.

*პირველადი ჰიპეროქსალურია.* დაავადების მიზეზია გლიცინის დეჰამინირების პროცესის დარღვევა და ოქსალატის წარმოქმნა. ჭარბი ოქსალატი გამოიყოფა შარდთან ერთად, ხოლო თირკმელებში ადგილი აქვს ოქსალოაცეტატის კენჭების წარმოქმნას. ავადმყოფები იღუპებიან ადრეულ ასაკში თირკმლის უკმარისობით.

*ჰომოცისტინურია.* დაავადება გვხვდება ახალშობილებში. მისი მიზეზია ფერმენტ *ცისტათიონინინთაზას* დეფიციტი, რის გამოც ბლოკირებულია მეთიონინის მეტაბოლიზმი. ამის გამო სისხლში მომატებულია მეთიონინის კონცენტრაცია, ხოლო შარდთან ერთად ხდება ჰომოცისტინისა და S-ადენოზილმეთიონინის დიდი რაოდენობით გამოყოფა. ჰომოცისტინურიისათვის დამახასიათებელია გონებრივი ჩამორჩენილობა, თრომბოზები, მხედველობის ფუნქციის მოშლა.

*ნეკერჩხლის წვენის დაავადება* ასევე ახალშობილებში გვხვდება. დაავადებას იწვევს განშტოებული ნახშირბადოვანი ჯაჭვის მქონე ამინომჟავების (ვალინი, იზოლეიცინი, ლეიცინი) ტრანსამინირების შედეგად წარმოქმნილი კეტომჟავების დეკარბოქსილირების პროცესში მონაწილე ფერმენტის *დეკარბოქსილაზას* აქტივობის შემცირება, რის გამოც სისხლში მკვეთრად გაზრდილი მათი რაოდენობა. ასევე გაზრდილია ამ ამინომჟავებისა და მათგან წარმოქმნილი კეტომჟავების რაოდენობა შარდშიც, რაც შარდს ნეკერჩხლის წვენის სუნს აძლევს. აქედან წარმოდგება დაავადების სახელწოდება.

*ალკაპტონურია* მემკვიდრული დაავადებაა, რომლის მიზეზია თიროზინის მეტაბოლიზმის შედეგად წარმოქმნილი ჰომოგენტიზინის მჟავას დაჟანგვაში მონაწილე ფერმენტის *ჰომოგენტიზინატოქსიდაზას* დეფიციტი, რის გამოც ჰომოგენტიზინატი არ იჟანგება და პირდაპირ შარდში გამოიყოფა. დაავადება ვლინდება ახალშობილებში. ავადმყოფის შარდი დაყოვნებისას ხდება ყავისფერი, რისი მიზეზი ჰომოგენტიზინატის დაჟანგვით წარმოქმნილი ალკაპტოქრომია. დაავადებისათვის ასევე დამახასიათებელია *ოქრონოზის სინდრომიც* (ყურის, ცხვირის ხრტილოვანი ნაწილების და სკლერის ყვითელი შეფერილობა).

*ფენილკეტონურია* რეცესიული დაავადებაა, რომელიც ახალშობილებში გვხვდება. მისი მიზეზია ღვიძლსა და სხვა ქსოვილებში ფენილალანინის დაჟანგვაში მონაწილე ფერმენტის *ფენილალანინ-4-მონოოქსიგენაზას* დეფიციტი. ამ შემთხვევაში, ფენილალანინი არ გარდაიქმნება ამინომჟავა თიროზინად. იგი მინორული გზით დეზამინირდება და მისგან ფენილპირუვატი წარმოიქმნება. ეს უკანასკნელი, თავის მხრივ, კვლავ გარდაიქმნება და სხვადასხვა პროდუქტს იძლევა. ამიტომ, ფენილკეტონურიის დროს შარდში ძირითადად გამოიყოფა ფენილპირუვატი. დაავადების დროს ბავშვებს უვითარდებათ ჭკუასუსტობის ფორმა (*Oligophrenia phenylpyruvica*), რომლის დამახასიათებელი ნიშნებია გონებრივი ჩამორჩენილობა, გულყრები, ფსიქოზი და შარდში დიდი რაოდენობით ფენილპირუვატის ან ფენილალანინის არსებობა.

*ჰარტნუპის დაავადება* რეცესიული ტიპის მემკვიდრული დაავადებაა. მისი გამომწვევი მიზეზი საბოლოოდ არ არის დადგენილი. ითვლება, რომ დაავადება დაკავშირებულია ტრიფტოფანის მეტაბოლიზმის მოშლასთან, კერძოდ, ბლოკირებულია ამ პროცესის სტადიები, რის გამოც ტრიფტოფანი დაჟანგვის ნაცვლად განიცდის დეზამინირებას და დიდი რაოდენობით წარმოიქმნება ინდოლილპირუვატი და ინდოლილაცეტატი, რომლებიც გამოიყოფა შარდთან ერთად. ტრიფტოფანის მეტაბოლიზმის ცვლილების პარალელურად, მიმდინარეობს ნიკოტინის მჟავას სინთეზის შემცირებაც, რასაც თან სდევს პელაგრას დამახასიათებელი სიმპტომების განვითარება. დაავადება მიმდინარეობს გონებრივი ჩამორჩენილობისა და ფსიქიკური მოშლილობის ფონზე.

*I ტიპის თიროზინემია, ანუ თიროზინოზი.* დაავადების მიზეზია ფერმენტ *ფუმარილაცეტოაცეტატჰიდროლაზას* დეფიციტი, რის გამოც ბლოკირებულია ამინომჟავა თიროზინის კატაბოლიზმის ბოლო სტადიები. ორგანიზმში გროვდება თიროზინი და მისი გარდაქმნის შუალედი პროდუქტები, რომლებიც გავლენას ახდენს სხვადასხვა ქსოვილში არსებული ფერმენტებისა და მატრანსპორტირებელი სისტემების აქტივობაზე. ჭარბი თიროზინი ორგანიზმიდან გამოიყოფა შარდით. თიროზინოზი ახალშობილებში ვლინდება ლებინებით, ფალარათით, რაქიტით. დაავადებისათვის დამახასიათებელია ღვიძლის ციროზისა და თირკმლის მილაკების დისფუნქციის განვითარება. მკურნალობის ჩაუტარებლობის შემთხვევაში, ბავშვები 6-8 თვის ასაკში იღუპებიან.

*II ტიპის თიროზინემია, ანუ რაიხნერ-ჰანჰარტის სინდრომი.* დაავადების მიზეზია თიროზინის ტრასამინირებაში მონაწილე ღვიძლის ციტოპლაზმური ფერმენტის *თიროზინამინოტრანსფერაზას* მემკვიდრული დეფიციტი. სისხლში მომატებულია თიროზინის,  $\rho$ -ჰიდროქსი-ფენილ-პირუვატის და ამ უკანასკნელის გარდაქმნის პროდუქტები. დაავადების კლინიკური ნიშნებია თვალებისა და კანის დაზიანება და გონებრივი ჩამორჩენილობა.

#### VIII.4.2. ლიპიდების შენოვა და ამ პროცესის დარღვევით გამოწვეული პათოლოგიები

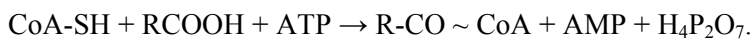
***ტრიგლიცერიდებისა და მათი დაშლის პროდუქტების შენოვა.*** საკვებით მიღებული ლიპიდების 90%-ს ნეიტრალური ცხიმები – ტრიგლიცერიდები შეადგენს, რომელთა დაშლა, როგორც ცნობილია, მიმდინარეობს თორმეტგოჯა ნაწლავში. აღსანიშნავია, რომ ამ ცხიმების მცირე ნაწილის ჰიდროლიზი კუჭშიც მიმდინარეობს *ენის ლიპაზას* მონაწილეობით, თუმცა ამ პროცესის წვლილი ცხიმების მონელების პროცესში უმნიშვნელოა.

ლიპიდების ჰიდროლიზის პროდუქტები – უმაღლესი ცხიმოვანი მჟავები, 2-მონოაცილ-გლიცეროლები, ქოლესტერინი და ასევე ნაღვლის მჟავების მარილები წვრილი ნაწლავის სანათურში წარმოქმნის სტრუქტურებს, რომელთაც *შერეული მიცელა* ეწოდება. მიცელა აგებულია იმგვარად, რომ მისი შემადგენელი მოლეკულების ჰიდროფობური ნაწილი მიმართულია მიცელის შიგნით, ხოლო ჰიდროფილური – გარეთ, რის შედეგადაც მიცელა კარგად იხ-

სნება წვრილი ნაწლავის შიგთავსის წყლიან ფაზაში. მიცელების სტაბილურობას განაპირობებს ნაღვლის მჟავების მარილები. ნაწლავის შიგთავსში არსებული მიცელები გადაიტანება ნაწლავის შემწოვ ზედაპირზე, რის შემდგომაც მიცელების ლიპიდური კომპონენტები დიფუნდირებს მემბრანის გავლით უჯრედებში. ლიპიდების ჰიდროლიზის პროდუქტებთან ერთად, შეინოვება ასევე ცხიმში ხსნადი A, D, E და K ვიტამინები და ნაღვლის მჟავების მარილები. შემდგომში ნაღვლის მჟავები კარის ვენით ხვდება ღვიძლში, სეკრეტირდება ნაღვლის ბუშტში და კვლავ მონაწილეობს ცხიმების ემულგირების პროცესში. ნაღვლის მჟავების მიერ გავლილ ამ გზას *ენტეროჰეპარული ცირკულაცია* ეწოდება. ნაღვლის მჟავების თითოეული მოლეკულა დღე-ღამის განმავლობაში გადის 5-8 ციკლს და მათი მთლიანი რაოდენობის მხოლოდ 5% გამოიყოფა ფეკალურ მასებთან ერთად.

საშუალო და მოკლე ჯაჭვების მქონე ცხიმოვანი მჟავების შემცველი ცხიმების, მაგალითად, რძის ლიპიდების შენოვა მიმდინარეობს მიცელების მონაწილეობის გარეშე. ამ ტიპის ცხიმოვანი მჟავები ლორწოვანი გარსის უჯრედებიდან ხვდება სისხლში, უკავშირდება პლაზმის ალბუმინს და ტრანსპორტირდება ღვიძლში.

**ცხიმების რესინთეზი წვრილი ნაწლავის ლორწოვან გარსში.** შენოვის შემდგომ, ცხიმების ჰიდროლიზის პროდუქტები, კერძოდ, ცხიმოვანი მჟავები და 2-მონოაცილგლიცეროლები, ნაწლავის ლორწოვანი გარსის უჯრედებში ერთვება ტრიგლიცერიდების რესინთეზის პროცესში (სურ. VIII.16). ცხიმოვანი მჟავები ამ პროცესში ერთვება მხოლოდ აქტიური ფორმით. მათი გააქტიურება ხდება კოA-SH-ით. ამრიგად, რესინთეზის პირველი სტადიაა ცხიმოვანი მჟავების აქტივაცია:

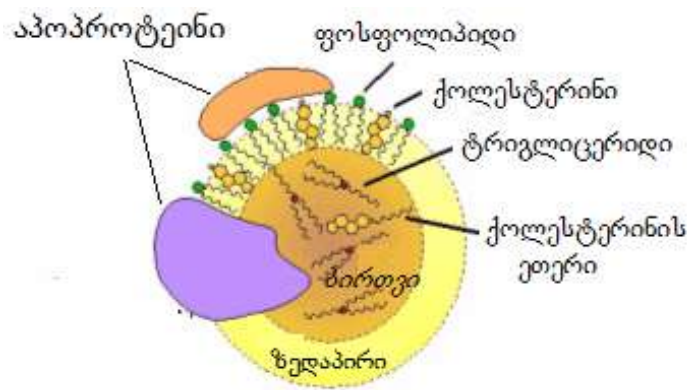


რეაქციის კატალიზატორია ფერმენტი *აცილ-CoA-სინთეზაზა* (თიოკინაზა). წარმოქმნილი აცილ-CoA მონაწილეობს 2-მონოაცილგლიცეროლის ეთერიფიკაციაში, რის შედეგადაც თავდაპირველად წარმოიქმნება დიაცილგლიცეროლი, ხოლო შემდგომ ტრიაცილგლიცეროლი. ცხიმების რესინთეზი კატალიზდება შესაბამისი *აცილტრანსფერაზებით*. ცხიმების რესინთეზში მონაწილეობას იღებს გრძელი ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავები. აღსანიშნავია, რომ ამ პროცესში ჩართულია არა მხოლოდ საკვებით მიღებული, არამედ ორგანიზმში დასინთეზებული ცხიმოვანი მჟავებიც. ლორწოვანი გარსის უჯრედებში ასევე აქტიურად მიმდინარეობს სისხლში არსებული ლიპიდების სატრანსპორტო სტრუქტურების – ლიპოპროტეინების ფორმირებისათვის აუცილებელი გლიცეროფოსფოლიპიდების სინთეზიც.

**ქოლესტერინის შენოვა.** ქოლესტერინის შენოვა მიმდინარეობს წვრილ ნაწლავში. ორგანიზმში ქოლესტერინის წყაროებია: ეგზოგენური ქოლესტერინი, რომელიც მიეწოდება საკვებით (0.3-0.5 გ/დღე-ღამეში) და ნაღვლის წვენში არსებული ნაღვლის ქოლესტერინი (დღე-ღამეში გამოიყოფა 1-2 გ არაეთერიფიცირებული ქოლესტერინი). ეთერიფიცირებული ქოლესტერინი განიცდის პანკრეასულ წვენში არსებული ფერმენტის – *ქოლესტეროლესტერაზას* (ქოლესტეროლჰიდროლაზას) ზემოქმედებას, იშლება ქოლესტერინად და ცხიმოვან მჟავებად და ამ ფორმით ერთვება მიცელების შემადგენლობაში. ნაწლავში ხვდება 1.8-2.5 გ ენდოგენური და ეგზოგენური ქოლესტერინი. აქედან დაახლოებით 0.5 გ გამოიყოფა ფეკალურ მასებთან ერთად. ქოლესტერინის ძირითადი ნაწილი არაეთერიფიცირებული, მიცელებში არსებული ფორმით, შეინოვება წვრილი ნაწლავის მიერ ნაღვლის მჟავებთან, ცხიმოვან მჟავებთან, მონოგლიცერიდებთან და ფოსფოლიპიდებთან ერთად.

**ქილომიკრონების წარმოქმნა და ტრანსპორტი.** წვრილი ნაწლავის ეპითელურ უჯრედებში რესინთეზირებული ტრიგლიცერიდები და ფოსფოლიპიდები, ასევე ქოლესტერინი, უკავშირდება ცილოვან მოლეკულებს (აპოპროტეინებს) და წარმოქმნის შედარებით სტაბილურ ლიპოპროტეინულ კომპლექსურ წარმონაქმნებს – *ქილომიკრონებს* (სურ. VI.17). მათ შემადგენლობაშია 2% ცილები, 7% – ფოსფოლიპიდები, 8% – ქოლესტერინი და მისი ეთერები

და 80%-ზე მეტი ტრიგლიცერიდები. ქილომიკრონების დიამეტრი მერყეობს 0.1-0.5 მკმ-ის ფარგლებში. დიდი ზომის გამო ქილომიკრონებს არ შეუძლია ნაწლავის ენდოთელური უჯრედებიდან სისხლის კაპილარში მოხვედრა, რის გამოც ისინი თავდაპირველად დიფუნდირებს ლიმფურ სისტემაში, საიდანაც ხვდება სისხლის მიმოქცევაში.

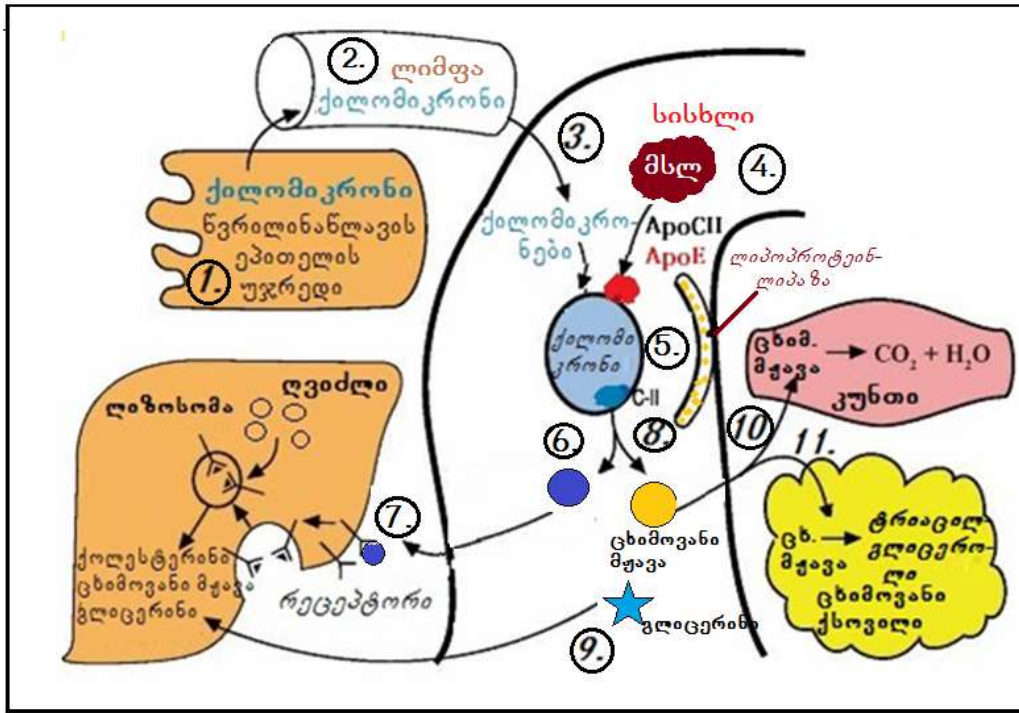


სურათი VI.17. ქილომიკრონი

ქილომიკრონების ზედაპირზე გვხვდება აპოლიპოპროტეინ B-ს იზოფორმა ApoB-48, რომელიც ნაწილობრივ ფარავს მათ ზედაპირს და უზრუნველყოფს ამ სტრუქტურის სტაბილურობას ცირკულაციის პროცესში. ლიმფაში, შემდეგ კი სისხლში ცირკულირებისას, ფორმირებად ქილომიკრონებზე მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებიდან (მსლ) გადაიტანება ასევე სხვა აპოპროტეინები, კერძოდ C-II და E (ApoCII და ApoE), რის შემდეგაც ფორმირებული ქილომიკრონები ფერმენტ ლიპოპროტეინლიპაზას ზემოქმედებით იხლიჩება. ამ პროცესში წარმოქმნილი ცხიმოვანი მჟავა შედის ქსოვილებში (ცხიმოვანი ქსოვილი, კუნთები და სხვ.), სადაც დაჟანგვისას შეიძლება გამოყენებული იყოს, როგორც ენერჯის წყარო. ჭარბი რაოდენობით წარმოქმნისას, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები ერთეულ ცხიმოვან ქსოვილში, სადაც ეთერიფიცირდება, ისევ გარდაიქმნება ტრიგლიცერიდებად და ამ ფორმით დეპონირდება, ხოლო ApoC-II უბრუნდება მსლ-ებს (სურ.VIII.18).

საბოლოოდ, ქილომიკრონის ნაწილაკის ზომა მცირდება და იგი გარდაიქმნება ნარჩენ ქილომიკრონად. ეს უკანასკნელი სწრაფად შთანთქმება ღვიძლის მიერ. შთანთქმის პროცესს განაპირობებს ქილომიკრონის აპოლიპოპროტეინის ApoE-ს დაკავშირება ენდოთელიუმის შესაბამის რეცეპტორთან და წარმოქმნილი კომპლექსის ენდოციტოზი. ქილომიკრონების საბოლოო დეგრადაცია და ქოლესტერინის გამოთავისუფლება მიმდინარეობს ჰეპატოციტებში. პარალელურად, ღვიძლი ასინთეზებს ძდსლ-ებს. ამგვარად, ქილომიკრონები უზრუნველყოფს საკვები ლიპიდების გადატანას (ტრანსპორტს) ნაწლავებიდან ღვიძლსა და სხვა ქსოვილებში.

ამრიგად, ქილომიკრონების დახმარებით მიმდინარეობს ნაწლავებიდან ეგზოგენური ტრიგლიცერიდების, ქოლესტერინის და ფოსფოლიპიდების ტრანსპორტი. საკვების მიღებიდან 1-2სთ-ის შემდეგ შეინიშნება ე.წ. ალიმენტარული ჰიპერლიპემია. ეს უკანასკნელი წარმოადგენს ფიზიოლოგიურ მოვლენას და ხასიათდება, პირველ რიგში, სისხლში ტრიგლიცერიდების კონცენტრაციის მატებით და ქილომიკრონების გამოჩენით. ალიმენტარული ჰიპერლიპემიის პიკი მიიღწევა საკვების მიღებიდან 4-6სთ-ის შემდეგ. ჩვეულებრივ, 10-12სთ-ის შემდეგ სისხლში ტრიგლიცერიდების შემცველობა ნორმას უბრუნდება, ხოლო ქილომიკრონები – ქრება.

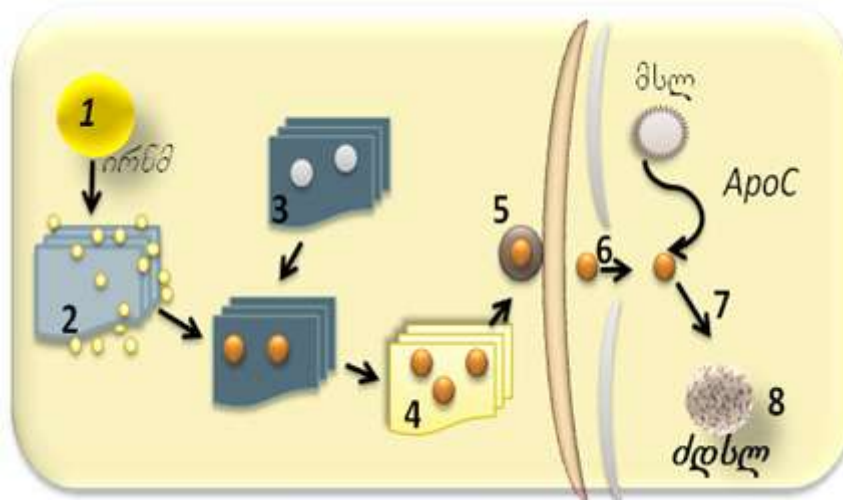


**სურათი VIII.18. ორგანიზმში ქილომიკრონების მეტაბოლიზმი**

1. ქილომიკრონის ფორმირება ნვრილი ნაწლავის ეპითელიურ უჯრედში;
2. ქილომიკრონის ტრანსპორტირება ლიმფაში; 3. ქილომიკრონების ტრანსპორტირება ლიმფიდან სისხლში; 4. სისხლში მსლ-დან ქილომიკრონებზე ApoC-II-ისა და ApoE -ის გადატანა;
5. ფერმენტ ლიპოპროტეინლიპაზას მოქმედებით ქილომიკრონებში არსებული ტრიაცილგლიცეროლის დაშლა ცხიმოვან მჟავად და გლიცერინად; 6. ნარჩენი ქილომიკრონების წარმოქმნა;
7. ნარჩენი ქილომიკრონის დაკავშირება ჰეპატოციტებზე არსებულ რეცეპტორთან, ქილომიკრონი-რეცეპტორული კომპლექსის დაშლა ლიპოპროტეინული ფერმენტებით და თავისუფალი ქოლესტერინის, ცხიმოვანი მჟავებისა და გლიცერინის წამოქმნა; 8. ფერმენტ ლიპოპროტეინლიპაზას მოქმედებით წამოქმნილი ცხიმოვანი მჟავის ტრანსპორტი კუნთში; 9. პროცესში გამოთავისუფლებული გლიცერინის ტრანსპორტი ღვიძლში; 10. კუნთში მოხვედრილი ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვა;
11. ცხიმოვან ქსოვილში მოხვედრილი ცხიმოვანი მჟავების მონაწილეობა ტრიგლიცერიდების სინთეზში.

**ძალიან დაბალი და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების მეტაბოლიზმი** ძსლ-ისა და დსლ-ის ძირითადი აპოპროტეინი B-100 (Apo-B100) სინთეზირდება ჰეპატოციტების გრანულარულ ენდოპლაზმურ ბადეზე. გლუვ ენდოპლაზმურ ბადეზე, სადაც მიმდინარეობს ლიპიდური კომპონენტების სინთეზი, ასევე ხდება ძსლ-ის აწყობა. ამ პროცესის სტიმულს წარმოადგენს არაეთერიფიცირებული ცხიმოვანი მჟავების კონცენტრაციის მატება. ეს უკანასკნელი ღვიძლში ხვდება სისხლით, ან იქვე სინთეზდება. სწორედ არაეთერიფიცირებული ცხიმოვანი მჟავები წარმოადგენს ტრიგლიცერიდების ძირითად წყაროს. ინფორმაცია არაეთერიფიცირებული ცხიმოვანი მჟავებისა და ტრიგლიცერიდების შესახებ შესაბამისი სასიგნალო გზებით გადაეცემა გრანულარულ ენდოპლაზმურ ბადეზე არსებულ რიბოსომებს, რაც, თავის მხრივ, წარმოადგენს სიგნალს Apo-B100 ცილის სინთეზის დასაწყებად. დასინთეზებული ცილა ერთვება გრანულარული ენდოპლაზმური ბადის მემბრანაში. მას შემდეგ, რაც ცილა ურთიერთქმედებს ფოსფოლიპიდებთან, მემბრანიდან ხდება გარკვეული უბნის გამოყოფა, რომელიც არის სწორედ ლიპოპროტეინული ნაწილაკების წინამორბედი. შემდგომ ეტაპზე ცილა-ფოსფოლიპიდური კომპლექსი ხვდება გლუვ ენდოპლაზმურ ბადეში, სადაც ურთიერთქმედებს ტრიგლიცერიდებთან და ეთერიფიცირებულ ქოლესტერინთან, რის შემდეგაც მთელი რიგი სტრუქტურული გარდაქმნების შედეგად ფორმირდება ე.წ. დაუმთავრე-

*ბელი ლიპოპროტეინები.* ისინი გოლჯის აპარატის არხების დახმარებით ხვდება სეკრეტორულ ვეზიკულებში, რომელთა დახმარებით გადაადგილდება უჯრედის ზედაპირისკენ და ეგზოციტოზის გზით გამოიყოფა *დისეს* (პერისინუსოიდულ) *სივრცეში*, ხოლო ამ უკანასკნელიდან სინუსოიდის სივრცეში, სადაც ხდება მსლ-დან აპოპროტეინი C-ს გადმოტანა და საბოლოოდ *დდსლ-ის* ფორმირება (სურ.VIII.19).



**სურათი VIII.19. ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების წარმოქმნა ჰეპატოციტში**

1. ჰეპატოციტის ბირთვი; 2. გრანულარული ენდოპლაზმური ბადე;
3. გლუვი ენდოპლაზმური ბადე, სადაც ხდება ლიპიდების სინთეზი და დაუმთავრებელი *დდსლ-ის* წარმოქმნა; 4. გოლჯის აპარატი;
5. სეკრეტირებული ვეზიკულა დაუმთავრებელ *დდსლ-ით*;
6. დაუმთავრებელი *დდსლ* *დისეს* სივრცეში; 7. აპოლიპროტეინი C-ს გადატანა *მსლ-დან* დაუმთავრებელ *დდსლ-ზე*; 8. ფორმირებული *დდსლ*

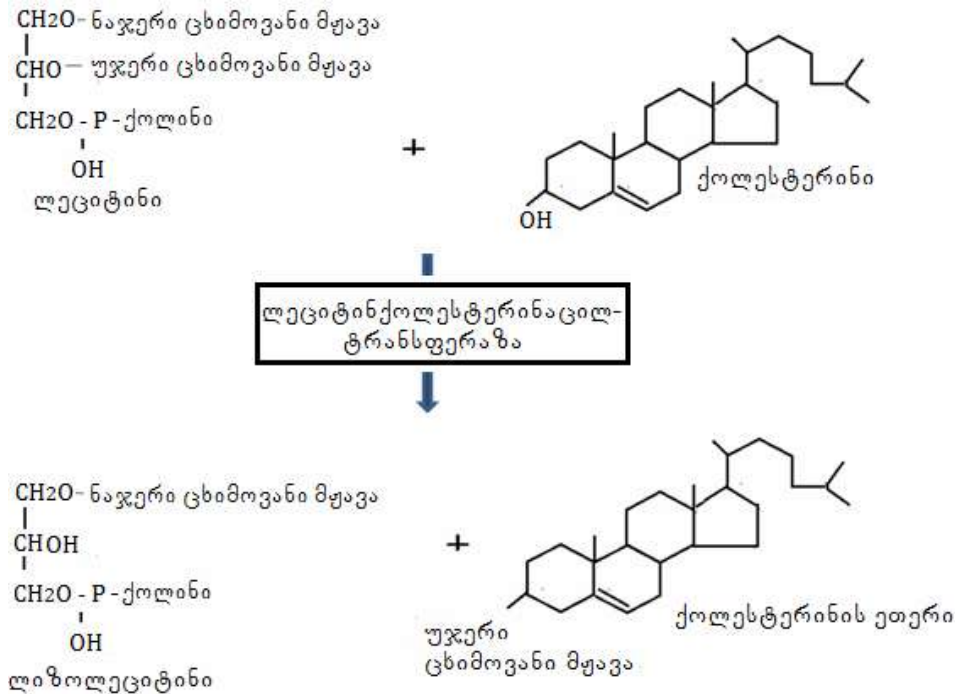
ადამიანში  $\beta$ -ლიპოპროტეინების (დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების – *დსლ*) ძირითადი მასა წარმოიქმნება სისხლის პლაზმაში *დდსლ-დან* ფერმენტ *ლიპოპროტეინლიპაზას* ზემოქმედებით. ამ პროცესში თავდაპირველად წარმოიქმნება შუალედური პროდუქტი, რომლის სიცოცხლის ხანგრძლივობა ძალიან მცირეა (მოკლე ხანგრძლივობის ლიპოპროტეინი), ხოლო შემდგომ ხდება *დსლ-ის* ფორმირება, რომელიც ლარიბია ტრიგლიცერიდებით და მდიდარია ქოლესტერინით.

**მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (*მსლ*) მეტაბოლიზმი.** *მსლ* უზრუნველყოფს ქოლესტერინის უკუტრანსპორტს სხვადასხვა ქსოვილებიდან ღვიძლში. ახლად წარმოქმნილი *მსლ* შეიცავს აპოპროტეინ A1-სა და A2-ს, ასევე ApoC-ს. ApoA1 სინთეზირდება ღვიძლში და ასევე ნაწლავებში, სადაც შედის ქილომიკრონების შემადგენლობაში, თუმცა, შემდგომ გადაიტანება *მსლ-ზე*. ApoC სინთეზირდება ღვიძლში, გამოიყოფა სისხლში და ამის შემდეგ გადაიტანება *მსლ-ზე*. ახლად წარმოქმნილი *მსლ* წააგავს *დისეს*. მას აქვს ფოსფოლიპიდური ბიშრე, რომელიც შეიცავს თავისუფალ ქოლესტერინსა და აპოპროტეინებს. ApoA1 – ფერმენტ *ლექციტინ-ქოლესტერინ-აცილტრანსფერაზას* აქტივატორია. სისხლის პლაზმაში ეს ფერმენტი დაკავშირებულია *მსლ-ის* ზედაპირთან და აკატალიზირებს რეაქციას *მსლ-ის* ფოსფოლიპიდსა და თავისუფალ ქოლესტერინს შორის. რეაქციის შედეგად წარმოიქმნება ქოლესტერინის ეთერი და ლიზოლექციტინი (სურ.VIII. 20).

ქოლესტერინის არაპოლარული ეთერები გადაადგილდება ნაწილაკის შიგნით, ხოლო გამოთავისუფლებულ ადგილს იკავებს ახალი თავისუფალი ქოლესტერინის მოლეკულები. წარმოქმნილი ლიზოლექციტინი, თავის მხრივ, უკავშირდება სისხლის ალბუმინს. ამ პროცესის შედეგად, *მსლ* იძენს სფერულ ფორმას. შემდგომ სტადიებზე ეთერიფიცირებული ქოლესტერი-



ნი სპეციალური ცილით, რომელსაც *ქოლესტერინის ეთერის გადამტანი* (აპოპროტეინი D) ეწოდება, მსლ-დან გადაიტანება ძდსლ, დსლ-სა და ქილომიკრონებზე. ამის საწარმოოდ, მსლ-ზე გამოთავისუფლებულ ადგილს იკავებს ფოსფოლიპიდი და ტრიგლიცერიდი. მსლ-ის შთანთქმა ხორციელდება ღვიძლის უჯრედების მიერ რეცეპტორული ენდოციტოზით. პროცესში მონაწილეობს აპოპროტეინი E-ს რეცეპტორი (სურ.VIII.21).

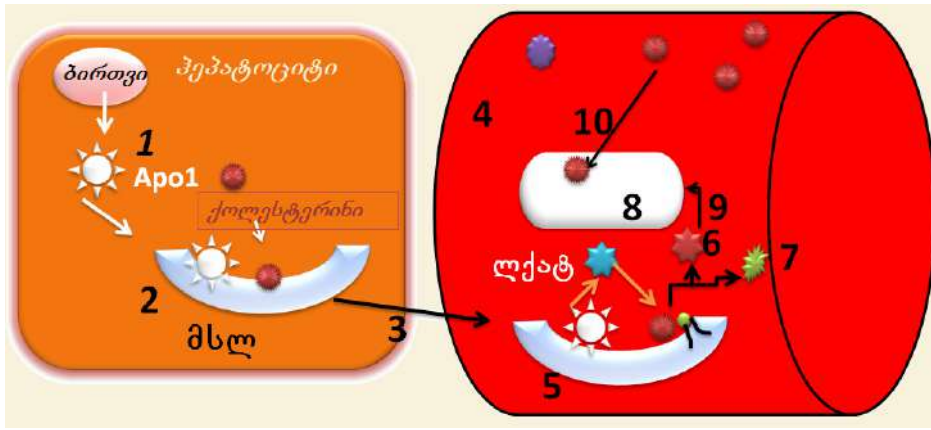


სურათი VIII.20. ქოლესტერინის ეთერის წარმოქმნა

კლინიკური დიაგნოზის დასამისას, ფიზიოლოგიური თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია ლიპოპროტეინების 4 ჯგუფი:

1. ქილომიკრონები, რომლებიც წარმოიქმნება ნაწლავებში ტრიაცილგლიცეროლების შენოვისას;
2. ძდსლ, ანუ პრე-β-ლიპოპროტეინები, რომლებიც წარმოიქმნება ღვიძლში და აწარმოებს ტრიაცილგლიცეროლების ტრანსპორტს პერიფერიულ ქსოვილში;
3. დსლ, ანუ β-ლიპოპროტეინები, რომლებიც წარმოადგენს ძდსლ-ის კატაბოლიზმის საბოლოო პროდუქტს;
4. მსლ ანუ α-ლიპოპროტეინები, რომლებიც მონაწილეობს ქილომიკრონების, ძდსლ-ის და ასევე, ქოლესტერინის მეტაბოლიზმში.

სხვადასხვა დაავადების დროს სისხლის პლაზმაში შეიძლება შეიცვალოს როგორც ლიპოპროტეინების საერთო, ისე მათი ცალკეული ფრაქციების რაოდენობა, რასაც გარკვეული დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა აქვს. მაგალითად, ღვიძლის ცხიმოვანი გადაგვარების ერთ-ერთი მიზეზია ფერმენტ *ლიპოპროტეინლიპაზა* მოქმედებით ქილომიკრონიდან და სხვა ლიპოპროტეინებიდან ტრიაცილგლიცერიდების გამოთავისუფლება და მათი შემდგომი ჰიდროლიზი, ასევე ძდსლ-ის სინთეზის ან სეკრეციის მოშლა. ძდსლ-ის სინთეზის მოშლა, თავის მხრივ, შეიძლება გამოწვეული იყოს მათი წარმოქმნისათვის აუცილებელი აპოპროტეინების (აპოლიპოპროტეინების) სინთეზის დარღვევით. სისხლის პლაზმაში ლიპოპროტეინების კონცენტრაციის მატებას *ჰიპერლიპოპროტეინემია* ეწოდება, დაკლებას – *ჰიპოლიპოპროტეინემია*, ხოლო ლიპოპროტეინების რაოდენობრივი თანაფარდობის ცვლილებას – *დისლიპოპროტეინემია*. ყველა ეს დარღვევა შეიძლება იყოს პირველადი ან მეორადი.



**სურათი VIII.21. მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების გარდაქმნა**

1. ჰეპატოციტებში მიმდინარე ApoA1-ის სინთეზი; 2. ჰეპატოციტებში ახლადწარმოქმნილი დისკისებური მსლ, რომლის ფოსფოლიპიდურ ზედაპირზე განლაგებულია ქოლესტერინისა და ApoA1-ს მოლეკულები; 3. დისკისებური მსლ-ის ტრანსპორტირება სისხლში;
4. სისხლის კაპილარი; 5. ApoA1-ით ფერმენტ ლეციტინქოლესტერინ-აცილტრანსფერაზას (ლქატი) აქტივაცია; 6. გააქტივებული ფერმენტით ქოლესტერინი-ფოსფოლიპიდური კომპლექსის დაშლა ლიზოლექციტინად და ქოლესტერინის ეთერად (7); 8. დისკისებური მსლ-ის სტრუქტურული ცვლილება და სფეროსებური სტრუქტურის წარმოქმნა; 9. ქოლესტერინის ეთერის გადაადგილება მსლ-ის სიღრმეში; 10. მსლ-ის ფოსფოლიპიდურ შრეზე ახალი ქოლესტერინის მოლეკულა იკავებს ეთერიფიცირებული ქოლესტერინის ადგილს

პირველადი ჰიპერ- და ჰიპოლიპოპროტეინემიის მიზეზია ლიპოპროტეინების სინთეზის, ტრანსპორტირებისა და კატაბოლიზმის პროცესებში მონაწილე ფერმენტების გენეტიკური დეფექტები.

მეორეული ჰიპერ- და ჰიპოლიპოპროტეინემია ვითარდება ისეთი დაავადების დროს, რომელიც ხასიათდება ლიპოპროტეინების ცვლის მოშლით.

დ. ფრედრიქსონის კლასიფიკაციის მიხედვით პირველადი (მემკვიდრეობითი ანუ ოჯახური) ჰიპერლიპოპროტეინემიები, თავის მხრივ, იყოფა 5 ძირითად ტიპად:

**I ტიპი – ჰიპერქილომიკრონემია –** ხასიათდება სისხლში დიდი რაოდენობით ქილომიკრონების არსებობით, ძდსლ-ის რაოდენობა ნორმალურია ან უმნიშვნელოაა მომატებული, ხოლო ძდსლ-ის და მსლ-ის რაოდენობა შემცირებულია. დაავადების მიზეზია ცხიმოვან ქსოვილში ფერმენტ ლიპოპროტეინლიპაზას მემკვიდრეობითი დეფიციტი, რის გამოც დარღვეულია ქილომიკრონების კატაბოლიზმი. ამ დარღვევის დროს შესაძლებელია განვითარდეს ჰეპატოსპლენომეგალია.

**II ტიპი – ჰიპერ-β-ლიპოპროტეინემია –** ხასიათდება სისხლში დიდი ოდენობის β-ლიპოპროტეინების (ძსლ-ის) შემცველობით. მომატებულია ქოლესტერინის რაოდენობა (ჰიპერქოლესტეროლემია), ხოლო ძდსლ-ის და ტრიაცილგლიცეროლების შემცველობა – ნორმალურია. ამ დარღვევის მიზეზია ქსოვილებში ძსლ-ის რეცეპტორების მემკვიდრეობითი დეფექტი, რის გამოც დაქვეითებულია ძსლ-ის დაშლის სიჩქარე. დაავადება ხასიათდება ათეროსკლეროზის (განსაკუთრებით კორონალური სისხლძარღვების ათეროსკლეროზის) განვითარების მაღალი რისკით.

**III ტიპი – დის (პრე)- β-ლიპოპროტეინემია –** β-ლიპოპროტეინების (ძსლ) რაოდენობის მკვეთრი მატების გამო სისხლის პლაზმაში, ელექტროფორეგრამაზე ხდება ამ ფრაქციების ზოლების შერწყმა, რის გამოც ამ ტიპის ლიპოპროტეინემიას „ფართო ზოლიან“ ლიპოპროტეინემიასაც უწოდებენ. ამ დროს სისხლში ასევე მომატებულია ქოლესტერინისა და ტრიაცილგლიცერიდების რაოდენობაც, რის მიზეზია ძდსლ-ის აპოლიპოპროტეინ E<sub>2</sub>, რომელიც ვერ ურთიერთქმედებს რეცეპტორებთან, რასაც მოსდევს აპოლიპოპროტეინ E<sub>2</sub>-ის შემცველობის

მკვეთრი მატება. ამ დეფექტის მქონე ინდივიდებში ხშირია კორონალური არტერიების ადრეული ათეროსკლეროზი.

*IV ტიპი – ჰიპერ-პრე-β-ლიპოპროტეინემია* – დაავადებას თან ახლავს *ჰიპერტრიაცილ-გლიცერილემია*, ნორმალურია ან მომატებულია ქოლესტერინის რაოდენობაც. ეს დარღვევა დამახასიათებელია შაქრიანი დიაბეტის, ალკოჰოლიზმის, სიმსუქნისა და გულის კორონალური სისხლძარღვების დაავადებებისათვის. დაავადების მიზეზი უცნობია.

*V ტიპი – ჰიპერ-პრე-β-ლიპოპროტეინემია ქილომიკრონემიით* – სისხლში ძდსლ-ისა და ქილომიკრონების რაოდენობის მკვეთრი მატება. დაავადებისათვის დამახასიათებელია ძდსლ-ის და მსლ-ის კონცენტრაციის შემცირების ფონზე ტრიაცილგლიცერიდების რაოდენობის მკვეთრი მატებაც. ამ დარღვევის მქონე ინდივიდებში ხშირია შაქრიანი დიაბეტი, ჰეპატოპათია და ნეფროპათია.

პირველადი ჰიპოლიპოპროტეინემიები გამომწვევი მიზეზის მიხედვით შეიძლება დაიყოს 3 ტიპად:

*I ტიპი – აბეტალიპოპროტეინემია*. აუტოსომურ-რეცესული ტიპის მემკვიდრეობითი დაავადებაა, რომელიც ხასიათდება სისხლის პლაზმაში β-ლიპოპროტეინების (ძდსლ-ის) არარსებობით. მისი მიზეზია ნაწლავებში და ღვიძლში აპოპროტეინების სინთეზის დეფექტი. სისხლში მკვეთრად შემცირებული აცილგლიცეროლების კონცენტრაცია, ვინაიდან არ წარმოებს ქილომიკრონებისა და ძდსლ-ის წარმოქმნა.

*II ტიპი – ჰიპობეტალიპოპროტეინემია*. სისხლის პლაზმაში შემცირებულია ძდსლ-ის კონცენტრაცია, მაგრამ ქილომიკრონების წარმოქმნა ხორციელდება. დაავადების მიზეზია ღვიძლში აპოპროტეინების სინთეზის დაქვეითება.

*III ტიპი – α-ლიპოპროტეინის უკმარისობა (ტანჯერის დაავადება)* – ესაა აუტოსომურ-რეცესიული ტიპის მემკვიდრეობითი დაავადება, რომლის დროსაც სისხლში მკვეთრად შემცირებული მსლ-ის კონცენტრაცია. ქსოვილებში აღინიშნება ქოლესტერინის ეთერების დაგროვება. ვლინდება *ჰეპატომეგალია* (ღვიჭლის გადიდება) და *სპლენომეგალია* (ელენთის გადიდება). დაავადებისას ქილომიკრონებისა და ძდსლ-ის სინთეზი და სეკრეცია ნორმალურად მიმდინარეობს. მსლ-ის უკმარისობის მიზეზია ApoC II-ის სინთეზის დეფექტი (ApoC II ააქტივებს ლიპოპროტეინლიპაზას და ამით ხელს უწყობს მსლ-ის წარმოქმნას).

*ათეროსკლეროზის ბიოქიმია*. ათეროსკლეროზი (ბერძნ.-დან ἄθηρος – რბილობი, და σκληρός – მყარი, მკვრივი) – არტერიების ქრონიკული დაავადებაა, რომელიც წარმოიქმნება ლიპიდური ცვლის დარღვევის დროს. ამ დროს ხდება ქოლესტერინისა და ლიპოპროტეინების ათეროგენული ფრაქციების დალექვა *სისხლძარღვების ინტიმაში* (სისხლძარღვის შიდა გარსი, რომელიც შედგება ენდოთელიუმის შრისაგან და შემაერთებელქსოვილოვანი ფენისაგან – სუბენდოთელიუმისაგან). დანალექები ფორმირდება *ათერომატოზური ფოლაქების* სახით. შემაერთებელი ქსოვილის შემდგომი ჩაზრდა ათერომატოზური ფოლაქების მიდამოში დაზიანებული სისხლძარღვის კედელში (სკლეროზი) და სისხლძარღვების კედლის კალციინოზი იწვევს სისხლძარღვის სანათურის დეფორმაციას და, ხშირ შემთხვევაში, დავინროვებას ობლიტერაციამდეც (დახშობამდე) კი.

დღეისათვის ათეროსკლეროზის წარმოქმნის მიზეზების შესახებ ერთიანი თეორია არ არსებობს. გამოთქმულია სხვადასხვა ვარიანტი და მათი შეხამება:

– *ლიპოპროტეიდული ინფილტრაციის თეორია* – პირველადია ლიპოპროტეინების დაგროვება სისხლძარღვის კედელში;

– *ენდოთელიუმის დისფუნქციის თეორია* – პირველადია ენდოთელიუმისა და მისი მედიატორების დამცველობითი თვისებების დარღვევა;

– *აუტოიმუნური თეორია* – პირველადია მაკროფაგებისა და ლეიკოციტების ფუნქციის დარღვევები;

- მონოკლონალური თეორია – პირველადია გლუვკუნთოვანი უჯრედების პათოლოგიური კლონის წარმოქმნა;
- ვირუსული თეორია – პირველადია ენდოთელიუმის ვირუსული დაზიანება (ჰერპესი, ციტომეგალოვირუსი და სხვ.);
- ზეჟანგური თეორია – პირველადია ანტიოქსიდანტური სისტემის დარღვევები;
- გენეტიკური თეორია – პირველადია სისხლძარღვის კედლის მემკვიდრეობითი დეფექტი;
- ქლამიდოზური თეორია – პირველადია სისხლძარღვის კედლის დაზიანება ქლამიდიებით, ძირითადად *Chlamydia pneumoniae*-ით;
- ჰორმონალური თეორია – გონადოტროპული და ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონების დონის ასაკობრივი მატება იწვევს ქოლესტერინის საშენი მასალის გაძლიერებულ სინთეზს.

1913 წ. ნ. ანიჩკოვმა წამოაყენა ათეროსკლეროზის ქოლესტერინული ჰიპოთეზა – „უქოლესტერინოდ არ არის ათეროსკლეროზი“. მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს, რომლებსაც გამოაქვთ ქოლესტერინი უჯრედიდან, ეწოდება ანტიათეროგენები. რაც მეტია მსლის კონცენტრაცია, მით ნაკლებია ათეროსკლეროზით დაავადების რისკი. დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს (დღსლ და დსლ), რომლებსაც მოაქვთ უჯრედში ქოლესტერინი, ეწოდებათ ათეროგენები. ათეროსკლეროზი ვითარდება ლიპოპროტეინების ცვლის დარღვევისას, რომლის დროსაც ადგილი აქვს ათეროგენული ლიპოპროტეინების რაოდენობის მომატებას. ფრედრიქსონის კლასიფიკაციის მიხედვით, ამ კუთხით განსაკუთრებით საინტერესოა ჰიპერლიპოპროტეინემიის IIა, IIბ, III და IV ტიპი. ტიპი II არსებობს ჰომოზიგოტური (ა) და ჰეტეროზიგოტური (ბ). ჰიპერქოლესტერინემიის ჰომოზიგოტური ფორმა გვხვდება 1:1000000 სიხშირით (დსლ-ის კონცენტრაცია სისხლში ნორმაზე ექვსჯერ მეტია; ავადმყოფები იღუპებიან 20 წლის ასაკში გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით). ჰეტეროზიგოტური ფორმა გვხვდება სიხშირით 1:500 (დსლ-ის კონცენტრაცია მომატებულია 2-3-ჯერ; გულ-სისხლძარღვთა დაზიანება ვითარდება 35 წლის ასაკში). ჰიპერლიპოპროტეინემიის IV ტიპი დაკავშირებულია ასაკთან დაკავშირებული ლიპიდების ცვლის მოშლით, რასაც თან სდევს ძღსლ-ის დაგროვება.

ათეროგენული დსლ-ის სისხლში დაგროვების ძირითადი მიზეზია დსლ-ის რეცეპტორის დეფექტი. ამის შედეგად დსლ აღწევს სისხლძარღვის კედლის უჯრედებში არარეგულირებადი გზით, რასაც მოსდევს ათეროსკლეროზული დანალექების ფორმირება. განვიხილოთ დანალექების წარმოქმნის მექანიზმი ენდოთელიუმის უჯრედების დაზიანების პირობებში. დაზიანებული ენდოთელიუმის საშუალებით სისხლძარღვის კედელში აღწევს თრომბოციტები და დსლ, ასევე მაკროფაგები. თრომბოციტები ასეკრეტირებს ზრდის ფაქტორს, რომლებიც აწარმოებს გლუვი კუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციას. გლუვი კუნთის უჯრედები და მაკროფაგები არასპეციფიკური ენდოციტოზით შთანთქავენ დსლ-ს, რასაც მოსდევს ქოლესტერინის ეთერების დაგროვება – ე.წ. ქსანტომური, ანუ ქაფისებური უჯრედების წარმოქმნა. ამ უჯრედების შემდგომი დატვირთვა ქოლესტერინით იწვევს მათ დაშლას. გამოთავისუფლებული ქოლესტერინის ეთერების კრისტალები აღიზიანებს შემაერთებელ ქსოვილს. დაზიანების ხარისხის მატებასთან ერთად ვითარდება ლიპიდური ლაქები. ათეროსკლეროზის დიაგნოსტიკისას იხმარება ათეროგენუროზის ინდექსი (აი). აი = (საერთო ქოლესტერინი – მსლის შემადგენლობაში არსებული ქოლესტერინი) : მსლ-ის შემადგენლობაში არსებული ქოლესტერინი. ნორმაში ათეროგენუროზის ინდექსი ტოლია 3,0-3,5-ის.

ათეროსკლეროზის დროს დარღვეულია ქილომიკრონებისა და ძღსლ-ის ლიპოლიზი, ქოლესტერინისა და მსლ-ის უკუტრანსპორტის სისტემის მუშაობა და სისხლის პლაზმაში ლიპოპროტეინების მეტაბოლიზმი. ერთი მხრივ, დსლ-ის რაოდენობის და მათში ქოლესტერინის შემცველობის ზრდა, ხოლო მეორე მხრივ, მსლ-ის კონცენტრაციის კლება, ხელს უწყობს ათეროსკლეროზული ფოლაქების ფორმირებას და გულის იშემიური დაავადების განვითარე-

ბას. ნაჩვენებია პირდაპირი კავშირი დსლ-ის ქოლესტერინის რაოდენობის ზრდასა და გულის იშემიური დაავადების ჩამოყალიბებას შორის. ქოლესტერინის ძალიან მაღალი რაოდენობისას გულის იშემიური დაავადება შეიძლება განვითარდეს ახალგაზრდებში, იმ შემთხვევაშიც კი, თუ არ არსებობს სხვა რისკფაქტორები. ათეროსკლეროზის განვითარების რისკფაქტორებია:

- თამბაქოს ნევა;
- ჰიპერლიპოპროტეინემია (საერთო ქოლესტერინი  $>5$  მმოლი/ლ, დსლ  $>3$  მმოლი/ლ);
- არტერიული ჰიპერტენზია (სისტოლური არტ. წნევა  $>140$  მმ ს.ს., დიასტოლური არტ. წნევა  $>90$  მმ ს.ს.);

- შაქრიანი დიაბეტი;
- ჭარბი წონა;
- ნაკლებმოძრავი ცხოვრების სტილი;
- ემოციური დაძაბულობა;
- ალკოჰოლის მოხმარება;
- არასწორი კვება;
- მემკვიდრული განწყობა;
- პოსტმენოპაუზა;
- ჰიპერფიბრინოგენემია;
- ჰომოცისტეინურია.

მკურნალობამ, რომელიც მიმართულია დსლ-ის ქოლესტერინის დონის კლებისა და მსლ-ის ქოლესტერინის დონის მატებისაკენ, შესაძლებელია შეანელოს გულის იშემიური დაავადების განვითარება.

ათეროგენული ლიპოპროტეინები თავიდან გროვდება ინტიმაში პროტეოგლიკანებთან დაკავშირების ხარჯზე. ლიპიდური ლაქების ჩამოყალიბებაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ჰეპარანსულფატების დიდი რაოდენობა, სხვა გლიკოზამინო-ნოგლიკანებთან, კერძოდ, კერატანსულფატებსა და ქონდრიოტინსულფატებთან შედარებით. ინტიმაში პროტეოგლიკანებთან დაკავშირებულ ლიპოპროტეინებს აქვს უნარი მონაწილეობა მიიღოს არაფერმენტული გლიკოზილირების და ჟანგვით რეაქციებში. ინტიმაში, პლაზმისაგან განსხვავებით, ცოტაა ანტიოქსიდანტების რაოდენობა, ამიტომ წარმოიქმნება დაჟანგული დსლ-ის ნარევი. ამასთანავე იჟანგება როგორც ლიპიდური, ასევე ცილოვანი კომპონენტები. ლიპიდების დაჟანგვისას წარმოიქმნება ჰიდროპეროქსიდები, ლიპოფოსფოლიპიდები და ალდეჰიდები. აპოპროტეინების დაჟანგვა იწვევს პეპტიდური ბმების რღვევას და ამინომჟავების გვერდითი ჯაჭვების შეერთებას (ჩვეულებრივ ლიზინის β-ამინოჯგუფების) ცხიმოვანი მჟავების ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტებთან (4-ჰიდროქსინონენალთან და მალონის დიალდეჰიდთან). მდგრადი ჰიპერგლიკემია შაქრიანი დიაბეტისას, ხელს უწყობს აპოლიპოპროტეინების და ინტიმის საკუთარი ცილების არაფერმენტულ გლიკოზილირებას, რაც ასევე არღვევს მათ ფუნქციებს და აჩქარებს ათეროგენეზს.

მოდულიცირებული ლიპოპროტეინების შთანთქმისას მაკროფაგები გამოყოფს ციტოკინებს და სხვადასხვა ზრდის ფაქტორებს, რომლებიც ხელს უწყობს ათერომატოზური ფოლაქის წარმოქმნას. ზოგიერთი ციტოკინი და ზრდის ფაქტორი ასტიმულირებს გლუვკუნთოვანი უჯრედების დაყოფას და უჯრედშორისი ნივთიერების სინთეზს, რომელიც გროვდება ათერომატოზურ ფოლაქში. სხვა ციტოკინები, განსაკუთრებით γ-ინტერფერონი აქტივირებული T-ლიმფოციტებიდან, ამუხრუჭებს გლუვკუნთოვანი უჯრედების დაყოფას და კოლაგენის სინთეზს. ისეთი ფაქტორები, როგორცაა ინტერლეიკინი-1 (ინგლ. – Interleukin-1, IL-1) და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი (ინგლ. – tumor necrosis factor, TNF) იწვევს ინტიმაში ზრდის თრომბოციტარული ფაქტორის და ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორის გამომუშავებას, რაც თამაშობს თავის როლს ათერომატოზური ფოლაქების შემდგომ ბედაში. ამგვარად, წარ-

მოებს ათეროგენეზის დამაჩქარებელი და შემაკავებელი ფაქტორების რთული ურთიერთქმედება. ამ პროცესში დიდი როლი არაცილოვან მედიატორებსაც აკისრია. აქტივირებული მაკროფაგები და სისხლძარღვების კედლის უჯრედები (ენდოთელიარული და გლუვკუნთოვანი) გამოიმუშავენ ჟანგბადის თავისუფალ რადიკალებს, რომლებიც ასტიმულირებს გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციას, აძლიერებს ციტოკინების სინთეზს, ბოჭავს NO-ს. მეორე მხრივ, აქტივირებულ მაკროფაგებს აქვს უნარი ინდუცირებადი NO-სინთაზას სინთეზის. ეს მაღალეფექტური ფერმენტი გამოიმუშავენს NO-ს მაღალ, პოტენციურად ტოქსიკურ კონცენტრაციებში, განსხვავებით NO-ს მცირე კონცენტრაციისა, რომელიც წარმოიქმნება ფერმენტის კონსტიტუციური ფორმის – ენდოთელიალური NO-სინთაზას მეშვეობით. მაკროფაგების გარდა, დაზიანებული ინტიმიდან ქოლესტერინის მოშორებაში მონაწილეობს მსლ-ები, რომლებიც უზრუნველყოფს ქოლესტერინის ე.წ. უკუტრანსპორტს.

ექსპერიმენტულად დამტკიცებულია მკაფიო უკუდამოკიდებულება მსლ-ის ქოლესტერინის კონცენტრაციასა და გულის იშემიური დაავადების ჩამოყალიბების რისკს შორის. რეპროდუქციულ ასაკში მყოფ ქალებში მსლ-ის ქოლესტერინის კონცენტრაცია უფრო მაღალია, ვიდრე იგივე ასაკის მამაკაცებში. ამიტომ, ამ ფაქტის წყალობით, ქალები უფრო იშვიათად ავადდებიან ათეროსკლეროზით. ექსპერიმენტულად დადასტურებულია, რომ მსლ-ს აქვს უნარი მოაშოროს ქოლესტერინი ქსანტომური უჯრედებიდან.

**ლიპიდების მეტაბოლიზმის მოშლით გამოწვეული პათოლოგიები.** კუჭქვეშა ჯირკვლის ანთების (პანკრეატიტის) შედეგად პანკრეასული ლიპაზას სეკრეციის ან აქტივობის დაქვეითება, ან ნაწლავის სანათურში ნაღვლის წვენის არასაკმარისი რაოდენობის მიწოდების შედეგად ცხიმების ემულგირების ხარისხის დაქვეითება, იწვევს ცხიმების მონელებისა და შეწოვის დარღვევას და ფეკალურ მასებში ცხიმების გაჩენას (სტეატორეა). ამ პროცესის გახანგრძლივებით ქვეითდება საკვების ისეთი აუცილებელი კომპონენტების შეწოვა, როგორცაა ცხიმში ხსნადი ვიტამინები და პოლიენური ცხიმოვანი მჟავები, რასაც მოსდევს ჰიპოვიტამინოზის განვითარება მისთვის დამახასიათებელი სიმპტომებით. მაგალითად, K-ვიტამინის ნაკლებობისას ადგილი აქვს სისხლის შედედების სიჩქარის დაქვეითებას და სისხლდენას; A-ვიტამინის უკმარისობისას ქვეითდება მხედველობა, განსაკუთრებით სიბნელეში („ქათმის სიბრმავე“).

**კარნიტინის უკმარისობა.** კარნიტინის უკმარისობა, ძირითადად, გვხვდება ბავშვებში, განსაკუთრებით დღენაკლულებში. მისი მიზეზი ბოლომდე გარკვეული არ არის. ითვლება, რომ დაავადება შესაძლებელია განვითარდეს ორგანიზმში კარნიტინის არასაკმარისი რაოდენობით ბიოსინთეზის დროს. ასევე ორგანიზმიდან დიდი რაოდენობით კარნიტინის დაკარგვის შემთხვევაშიც, მაგალითად, ჰემოდიალიზის შედეგად. კარნიტინის უკმარისობისათვის დამახასიათებელია კუნთების სისუსტე, კრუნჩხვები, ჰიპოგლიკემია. ცხიმოვანი მჟავების მიტოქონდრიუმში შეღწევისა და იქ მიმდინარე მათი β-დაჟანგვის დარღვევის გამო, მცირდება გლუკონოგენეზისა და კეტოგენეზის მიმდინარეობის ინტენსივობა. სისხლის პლაზმაში შესაბამისად მატულობს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების კონცენტრაცია, ხოლო კუნთებში ადგილი აქვს ტრიგლიცერიდების დაგროვებას.

**დიკარბონმჟავების აციდურია.** ამის მიზეზია მიტოქონდრიუმში მოკლე ნახშირბადოვანი ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების β-დაჟანგვაში მონაწილე ფერმენტის *აცილ-კოA-დეჰიდროგენაზას* დეფიციტი. დაჟანგვის ამ ფორმის ბლოკირების გამო, ცხიმოვანი მჟავები ერთვება α-დაჟანგვაში, რის გამოც დიდი რაოდენობით ხდება დიკარბონმჟავების წარმოქმნა, რომლებიც გამოიყოფა შარდთან ერთად.

**რეფსუნის დაავადება.** დაავადების დროს ძირითადად ნერვულ ქსოვილსა და სისხლის პლაზმაში დიდი რაოდენობით გროვდება ფიტანმჟავა, რომელიც ქლოროფილის შემადგენელი კომპონენტის – ფიტოლის მეტაბოლიზმის პროდუქტია. ფიტოლი ორგანიზმში ხვდება მცენარეული საკვებიდან. ფიტანმჟავა გვხვდება რძისა და ცხოველური ცხიმების შემადგენლობაშიც. ფიტანმჟავას β-დაჟანგვა იწყება მხოლოდ მას შემდეგ, რაც წინასწარ მოხდება

მისი  $\alpha$ -დაჟანგვა.  $\beta$ -დაჟანგვის შედეგად წარმოიქმნება სამი მოლეკულა პროპიონილ-კოA, სამი მოლეკულა აცეტილ-კოA და იზობუთირილ-კოA. დაავადების მიზეზია  $\alpha$ -დაჟანგვაში მონაწილე ფერმენტული სისტემის მემკვიდრული დეფიციტი, რის გამოც ორგანიზმში გროვდება დიდი რაოდენობით ფიტანმჟავა, რაც იწვევს მძიმე პათოლოგიური ცვლილებების განვითარებას.

ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმის მოშლის გარდა, პათოლოგიების გამომწვევია ასევე ლიპიდების ცალკეული ჯგუფების გარდაქმნისა და ტრანსპორტირების დარღვევის შედეგად გამოწვეული ცვლილებები. ამ დაავადებათა ნაწილი მემკვიდრული ტიპისაა.

*გოშეს დაავადება.* დაავადების მიზეზია ლიზოსომური ფერმენტის  $\beta$ -გლუკოციტრეობროზიდაზას დეფიციტი. ფერმენტი აკატალიზირებს გლუკოციტრეობროზიდების დაშლას გლუკოზად და ცერამიდად. ფერმენტის უკმარისობისას რეტიკულურ-ენდოთელიალურ უჯრედებში დიდი რაოდენობით გროვდება დაუშლელი გლუკო-ციტრეობროზიდები, რაც ზოგიერთ ორგანოს ქსოვილებში (ღვიძლი, ელენთა, ლიმფური კვანძები, ძვლის ტვინი) იწვევს ე.წ. გოშეს უჯრედების წარმოქმნას. ეს დიდი ზომის, ოვალური ან მრგვალი უჯრედებია, რომლებიც ერთ ან რამდენიმე ბირთვს შეიცავს და აქვს ქაფისებური ციტოპლაზმა. კლინიკური სურათებია ჰეპატომეგალია, სპლენომეგალია (ელენთა, ხშირ შემთხვევაში, მუცლის 3/4-ს შეადგენს), ცხვირიდან სისხლის დენა, კანზე ჰემორაგიული გამონაყარი, ლეიკოციტოპენია და თრომბო-ციტოპენია, ძვლების დესტრუქცია, რასაც ხშირად სდევს მოტეხილობები, გონებრივი ჩამორჩენილობა, კრუნჩხვები და დამბალა.

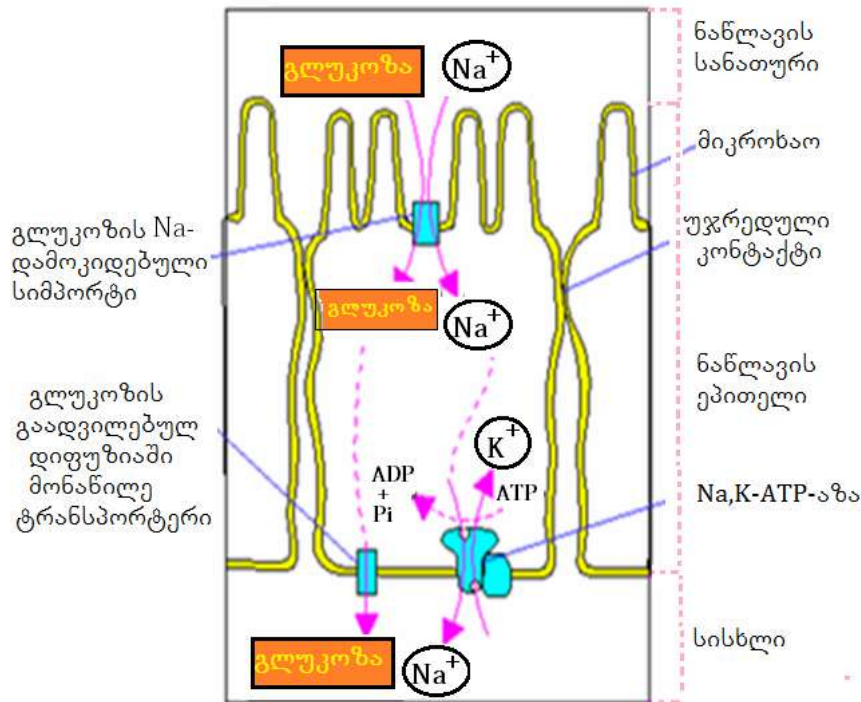
*ნიმან-პიკის დაავადება.* დაავადების მიზეზია ენდოთელიალური სისტემის უჯრედებსა და სხვა ქსოვილებში სფინგომიელინის დამშლელი ფერმენტის *სფინგომიელინაზას* დეფიციტი. ამ პათოლოგიისას ზიანდება ცენტრალური ნერვული სისტემა, ელენთა, ღვიძლი, ძვლის ტვინი და ფილტვები. ამ ქსოვილების უჯრედებში გროვდება სფინგომიელინი, რასაც მოსდევს ქაფისებური ციტოპლაზმის მქონე უჯრედების წარმოქმნა, სადაც დიდი რაოდენობითაა დაგროვილი სფინგომიელინი. ამ უჯრედებს ნიმანპიკის უჯრედები ეწოდება. დაავადება ვლინდება დაბადებისთანავე, რასაც თან სდევს ფილტვების ანთება, ოსტეოპოროზი, ლიმფური კვანძების გადიდება, კანსა და ლორწოვან გარსებზე რუხი ფერის პიგმენტაცია, ენასა და ღრძილებზე მელნისფერი ლაქები, ფსიქიკური დეგრადაცია, სიყრუე, ანემია, ლეიკოციტოზი და თრომბოციტოპენია. ავადმყოფობის დიაგნოზის დასასმელად აუცილებელია ლეიკოციტებსა და კანის ფიბრობლასტებში ფერმენტ სფინგო-მიელინაზას აქტივობის დადგენა.

*ტეი-საქსის დაავადება.* დაავადების მიზეზია ღვიძლის, ელენთის და ცენტრალური ნერვული სისტემის უჯრედებში ლიზოსომური ფერმენტის *ჰექსოზამიდინაზას* იზოფორმის დეფიციტი. ფერმენტი აკატალიზებს განგლიოზიდების მოლეკულაში N-აცეტილგალაქტოზამინის ნაშთის მოწყვეტას. დაავადების შემთხვევაში, თავის ტვინის რუხ ნივთიერებაში, ღვიძლსა და ელენთაში დიდი რაოდენობით გროვდება განგლიოზიდები, რაც ამ ორგანოების დაზიანების მიზეზია. დაავადება ვლინდება აპათიით, გონებრივი განვითარების შეფერხებით, კრუნჩხვებით, ხმაურისადმი მომატებული მგრძობელობით, მხედველობის გაუარესებით. მხედველობის ნერვის ატროფიის შედეგად ავადმყოფი ბრმავდება. დაავადებიდან 2-3 წელიწადში პაციენტები იღუპებიან.

აღსანიშნავია, რომ ლიზოსომური ფერმენტის  $\beta$ -გალაქტოზიდაზას დეფიციტის შემთხვევაში ვითარდება ე.წ. *გენერალიზებული განგლიოზიდოზი*. გარდა ამისა, ცნობილია სხვა ტიპის სფინგოლიპიდოზებიც, რომელთა მიზეზი სხვადასხვა ფერმენტის დეფიციტია. მაგალითად *ფაბრის დაავადების* მიზეზია ფერმენტ  $\alpha$ -გალაქტოზიდაზას დეფიციტი, *კრაბეს დაავადებისა* – *გალაქტოციტრეობროზიდაზას*, *ფარბეს დაავადებისა* – ცერამიდაზას, *სენდჰოფის დაავადებისა* და *ჰექსოზამიდინაზას* დეფიციტი.

### VIII.4.3. ნახშირწყლების შენოვა და ამ პროცესის დარღვევით გამოწვეული პათოლოგიები

დი- და პოლისაქარიდების მონელების შედეგად, ძირითადად, წარმოიქმნება მონოსაქარიდები – გლუკოზა, გალაქტოზა და ფრუქტოზა, რომელთა შენოვა ხორციელდება ორი გზით: *პასიური* და *აქტიური* ტრანსპორტით. ეს პროცესები მიმდინარეობს სწორ ნაწლავში. მხოლოდ პასიური დიფუზიით ხდება ფრუქტოზის შენოვა, ანუ პროცესი მიმდინარეობს კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით ნაწლავის ხაოებით და მისი სიჩქარე საკმაოდ დაბალია. პასიური დიფუზიით შეინოვება ასევე მანოზა და პენტოზებიც.



სურათი VIII.22. ნაწლავის ეპითელიუმის მიერ გლუკოზის შენოვა

გლუკოზა და გალაქტოზა შეინოვება როგორც პასიური, ასევე აქტიური გზით. ნაწლავის ხაოების მემბრანაში აღმოჩენილია გლუკოზის ტრანსპორტერი, რომელიც უნიპორტის საშუალებით მოქმედებს, არ საჭიროებს  $\text{Na}^+$ -იონებს და პასიური დიფუზიის გზით უზრუნველყოფს გლუკოზის შენოვას. ტრანსპორტერი მოქმედებს მაშინ, როცა გლუკოზის კონცენტრაცია ნაწლავის სანათურში მეტია, ვიდრე ენტეროციტებში. ჩვეულებრივ, ენტეროციტებში გლუკოზის კონცენტრაცია აღემატება მის კონცენტრაციას სანათურში, ამიტომ ამ შემთხვევაში მიმდინარეობს გლუკოზის აქტიური ტრანსპორტი. ამ ტიპის ტრანსპორტერის მუშაობა სიმპორტულად მიმდინარეობს და გლუკოზასთან ერთად ნაწლავის სანათურიდან ენტეროციტებში გადაიტანება ასევე  $\text{Na}^+$ . პროცესის მიმდინარეობისათვის აუცილებელი ენერგია მიიღება ATP-ის ჰიდროლიზით. რეაქციაში მონაწილეობას იღებს ფერმენტი  $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATP-აზა}$ . ფერმენტის მოქმედებით  $\text{Na}^+$ -ის იონი ენტეროციტებიდან უკან გამოდის და მის მაგივრად შედის  $\text{K}^+$ -ის იონი (სურ.VIII.22). ენტეროციტებიდან გამოსული  $\text{Na}^+$  კვლავ სანათურში ხვდება და გლუკოზის სხვა მოლეკულების შენოვის პროცესში იღებს მონაწილეობას. ეს პროცესი მიმდინარეობს ნახშირწყლებით მდიდარი საკვების მიღების შემდგომ. გლუკოზის შენოვა ძირითადად აქტიური ტრანსპორტით ხდება.



ადამიანის მრავალი დაავადება ნახშირწყლების ცვლის მოშლითაა განპირობებული. მათ შორისაა, როგორც უჯრედშიდა მეტაბოლიზმის ცვლილებებით, ასევე უჯრედგარე გარდაქმნისა და შენთვის პროცესების დარღვევით განპირობებული პათოლოგიები.

მიუხედავად იმისა, რომ უჯრედი განუწყვეტლივ საჭიროებს და მოიხმარს გლუკოზას, როგორც ცხოველქმედებისათვის აუცილებელ ენერგეტიკულ მასალას, მისი რაოდენობა სისხლში მაინც მუდმივია და იგი 3,3-5,5 მმოლ/ლ-ს (60-100მგ%) შეადგენს. გლუკოზის რაოდენობის მუდმივობის შენარჩუნება საკმაოდ მძლავრი რეგულატორული მექანიზმით ხორციელდება. მიუხედავად ამისა, სხვადასხვა პათოლოგიის დროს გლუკოზის რაოდენობა სისხლში მატულობს ან პირიქით, კლებულობს. სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის ზრდას (6,6 მმოლ/ლ-ზე მეტი) ჰიპერგლიკემია ეწოდება, ხოლო შემცირებას (3 მმოლ/ლ-ზე ნაკლები) – ჰიპოგლიკემია.

**ჰიპერგლიკემია.** არსებობს ჰიპერგლიკემიის რამდენიმე ფორმა, რომელიც შეიძლება სხვადასხვა მიზეზით იყოს გამოწვეული:

**პანკრეასული ჰიპერგლიკემია** გვხვდება შაქრიანი დიაბეტის დროს. მისი მიზეზია ორგანიზმში ინსულინის რაოდენობის ნაკლებობა. ამ შემთხვევაში პანკრეასის ლანგერჰანის კუნძულების  $\beta$ -უჯრედების მიერ შემცირებულია ინსულინის გამომუშავება, რასაც თან სდევს ღვიძლში გლიკოგენის დაშლის პროცესის გაძლიერება და დიდი რაოდენობით თავისუფალი გლუკოზის სისხლში გადასვლა (ჰიპერგლიკემია). ჰიპერგლიკემია, თავის მხრივ, ხელს უწყობს გლუკოზის პერიფერიული მოხმარების შემცირებას. დაავადების გამომწვევია პანკრეასის სხვადასხვა დაავადება (პანკრეატიტი, ნეკროზი და სხვ.), რომლებიც აზიანებს  $\beta$ -უჯრედებს.

**ჰორმონული ჰიპერგლიკემია.** ზოგიერთი ენდოკრინული ჯირკვლის (ჰიპოფიზი, ფარისებრი, თირკმელზედა) დაზიანება იწვევს ამ ჯირკვლების მიერ იმ ჰორმონების ჭარბი რაოდენობით გამომუშავებას, რომლებიც მოქმედებს ინსულინის სინთეზისა და სეკრეციის პროცესზე, კერძოდ იწვევს მის შემცირებას. ასეთ ჰორმონებს მიეკუთვნება თიროქსინი, ადრენალინი და გლუკოკორტიკოიდები.

**ღვიძლისეული ჰიპერგლიკემია.** ღვიძლის ზოგიერთი დაავადების დროს დარღვეულია ღვიძლის პარენქიმა, რაც იწვევს ღვიძლში გლიკოგენის დაგროვების პროცესის მოშლას.

**ნერვული ჰიპერგლიკემია.** ცენტრალური ნერვული სისტემის დაზიანება (ტრავმა, სიმსივნე, ტოქსიკური დაზიანება) ან სიმპათიკური ნერვის გაღიზიანება იწვევს ღვიძლში გლიკოგენის გაძლიერებულ დაშლას, რასაც მოსდევს სისხლში გლუკოზის რაოდენობის მნიშვნელოვანი ზრდა და ჰიპერგლიკემიის განვითარება. ნერვული ჰიპერგლიკემიის მიზეზი ასევე შესაძლებელია იყოს ემოციური ფაქტორებიც (ძლიერი ფსიქიკური აგზნება, ალელვება, შიში, სიხარული), რასაც მოსდევს თირკმელზედა ჯირკვლიდან ადრენალინის ჭარბი რაოდენობით სეკრეცია და, შესაბამისად, ჰიპერგლიკემია. ამ ტიპის ემოციური ჰიპერგლიკემია პათოლოგიური არ არის და ემოციური ფაქტორის მოხსნის შემდგომ სისხლში გლუკოზის რაოდენობა სწრაფადვე ნორმალიზდება.

**ალიმენტური ჰიპერგლიკემია** ვითარდება ნახშირწყლებით მდიდარი საკვების მიღებისას. საკვების მიღებიდან 2-3 საათში გლუკოზის რაოდენობა კვლავ ნორმას უბრუნდება. ალიმენტური ჰიპერგლიკემია არ არის პათოლოგიური.

**გლუკოზურია.** შარდში შაქრის არსებობას გლუკოზურია ეწოდება. ჯანმრთელი ადამიანის შარდში ნახშირწყლები უმნიშვნელო რაოდენობითაა და მისი რაოდენობის მომატება გარკვეული პათოლოგიის ჩამოყალიბების ნიშანია. გლუკოზურიის მიზეზი შესაძლებელია იყოს სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის მატება (ჰიპერგლიკემია) ან გლუკოზისადმი თირკმელების ზღურბლის შემცირება.

ჰიპერგლიკემიით განპირობებული გლუკოზურია ვითარდება იმ შემთხვევაში, როცა სისხლში შაქრის რაოდენობა ძალზე მაღალია (8,8 მმოლ/ლ-ზე მეტი). ცნობილია, რომ თირკმელებს შეუძლია გლუკოზის შეკავება იმ შემთხვევაში, თუ მისი კონცენტრაცია 8,8 მმოლი/ლ ან მასზე

ნაკლებია. თუ სისხლში გლუკოზის რაოდენობა ამ ნიშნულზე მეტია, თირკმლის მილაკებს აღარ შესწევთ გლუკოზის რეაბსორბციის უნარი და გლუკოზა გადადის შარდში. მაშასადამე, გლუკოზურია ვითარდება იმ დროს, როცა ადგილი აქვს ჰიპერგლიკემიას. ჰიპერგლიკემიით გამოწვეული გლუკოზურიაც შესაძლებელია იყოს პანკრეასული და ექსტრაპანკრეასული ფორმების. თუმცა ჰიპერგლიკემიის გარდა, გლუკოზურია შესაძლებელია გამოწვეული იყოს ასევე თირკმლის ზღურბლის შემცირებითაც, რასაც რენული. ანუ თირკმლისეული გლუკოზურია ეწოდება. ასეთი ტიპის დაავადების შემთხვევაში, გლუკოზურია მიმდინარეობს ჰიპერგლიკემიის გარეშე.

**შაქრიანი დიაბეტი.** შაქრიანი დიაბეტის ჩამოყალიბებას ხელს უწყობს რამდენიმე ფაქტორი, კერძოდ:

1. პანკრეასის  $\beta$ -უჯრედების გადაგვარება, რის გამოც ორგანიზმში ვითარდება ინსულინის ნაკლებობა;
2. დარღვეულია პროინსულინის ინსულინად გარდაქმნის პროცესი;
3. სინთეზირებულ ინსულინს არ გააჩნია საკმარისი ბიოლოგიური აქტივობა;
4. ორგანიზმში მომატებულია ფერმენტ ინსულინაზას აქტივობა, რასაც მოსდევს ინსულინის აქტიური დაშლა.

შაქრიანი დიაბეტის კლინიკური სურათია პოლიურია (შარდის დიდი რაოდენობით გამოყოფა), პოლიდიფსია (გაძლიერებული ნყურვილი), ჰიპერგლიკემია, გლუკოზურია და სხვ. დიაბეტის შემთხვევაში გლუკოზის რაოდენობა სისხლში 11-24 მმოლი/ლ და მეტია. ამის მიზეზია ინსულინის უკმარისობის ფონზე გლიკოგენის მობილიზაცია ღვიძლსა და კუნთებში. ამავე დროს, მიუხედავად ქსოვილებში სისხლით მიტანილი გლუკოზის რაოდენობის მატებისა, მათი უჯრედში მოხვედრის ალბათობა შემცირებულია. სისხლში გლუკოზის ქარბი რაოდენობის მიუხედავად, უჯრედები განიცდის გლუკოზის დეფიციტს, რის შედეგადაც იწყება უჯრედების ქემორეცეპტორების გაღიზიანება და მათში სხვადასხვა ტიპის სიგნალების წარმოქმნა. სიგნალები გადაეცემა ცენტრალურ ნერვულ სისტემას, რაც იწვევს ღვიძლში გლიკოგენის დაშლას, რასაც მოსდევს სისხლში გლუკოზის ისედაც მომატებულ რაოდენობის უფრო გაზრდა.

ცნობილია, რომ ინსულინი წარმოადგენს ღვიძლის სპეციფიკური ფერმენტის გლუკოკინაზას ინდუქტორს. ფერმენტი ახორციელებს გლუკოზის ფოსფორილირების პროცესს. ინსულინის ნაკლებობისას მცირდება ფერმენტის როგორც რაოდენობა, ასევე აქტივობაც, რის შედეგადაც შეფერხებულია გლუკოზის ფოსფორილირებისა და გლიკოგენის მოლეკულაში მისი ჩართვის პროცესი.

ინსულინი გლუკონეოგენეზის პროცესში (გლუკოზის წარმოქმნა არანახშირწყალბადოვანი ნაერთებიდან) მონაწილე ზოგიერთი ფერმენტის რეპრესორია, რის გამოც დიაბეტის დროს ადგილი აქვს გლუკონეოგენეზის ინტენსივობის მატებას. ამის გამო საკვებიდან ნახშირწყლოვანი პროდუქტების ამოღება დიდად არ მოქმედებს სისხლში ნახშირწყლების რაოდენობის შემცველობაზე, რადგან გლუკოზის სინთეზში ერთვება საკვებით მიღებული სხვა კომპონენტებიც.

შაქრიანი დიაბეტის შემთხვევაში დარღვეულია არა მარტო გლუკოზის, არამედ ცხიმებისა და ცილების ცვლა. ქსოვილებში გლუკოზის ენერგეტიკული ფუნქციის წილის შემცირება ზრდის ცხიმების მობილიზაციისა და დაშლის პროცესების, ე.წ. ლიპოლიზის ინტენსივობას. ამის შედეგად ადგილი აქვს დიდი რაოდენობით აცეტილ-CoA-ს წარმოქმნას, რომლის ნაწილი ერთვება კრების ციკლში, ხოლო დიდი ნაწილი კი კეტოსხეულებად და ქოლესტერინად გარდაიქმნება. პროცესის საბოლოო შედეგია ჰიპერქოლესტეროლემია, ჰიპერკეტონემია და აცეტონურია.

შაქრიანი დიაბეტისათვის ასევე დამახასიათებელია ცილების ცვლის მოშლაც, კერძოდ, შეფერხებულია როგორც ანაბოლური რეაქციები (მათ შორის შემცირებულია ალბუმინებისა და გლობულინების სინთეზი), ასევე კატაბოლური პროცესებიც, რაც განპირობებულია ენერჯის სიმცირით.

**ჰიპოგლიკემია.** პათოლოგიური მდგომარეობა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის დაქვეითება 3.5მმოლ/ლ-ზე დაბლა, რასაც თან ახლავს ჰიპოგლიკემიური სინდრომის განვითარება. დაავადების მიზეზი სხვადასხვაა. მაგალითად, ინსულინით და შაქრის დამწვევი პრეპარატებით მკურნალობა, საკვების არასაკმარისი ან დაგვიანებული მიღება, მძიმე ფიზიკური შრომა, ალკოჰოლის გადაჭარბებული მიღება და მრავალი სხვ. ჰიპოგლიკემიის განვითარების მექანიზმი მისი ეტიოლოგიისაგან დამოკიდებულებით სხვადასხვაა. მაგალითად, ალკოჰოლის დიდი რაოდენობით მიღების შემთხვევაში ეთანოლის მეტაბოლიზმი ღვიძლში კატალიზირდება ფერმენტით – ალკოჰოლდეჰიდროგენაზით, რომლის კოფერმენტია ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდი (NADH), რომელიც ასევე აუცილებელია გლუკონეოგენეზის წარმართვისათვის. ეთანოლის დიდი რაოდენობით მიღება სწრაფად ამცირებს NADH-ის რაოდენობას, რასაც თან სდევს ღვიძლში გლუკონეოგენეზის პროცესის დაქვეითება.

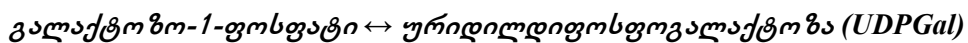
**ცალკეული ნახშირწყლების ცვლის მოშლა.** გლუკოზის ცვლის მოშლის გარდა, ცნობილია ცალკეული ნახშირწყლის მეტაბოლიზმის მოშლით გამოწვეული პათოლოგიები, რომლებიც სხვადასხვა დაავადების ჩამოყალიბების მიზეზი ხდება. მათ შორისაა ისეთი ნახშირწყლები, როგორცაა ფრუქტოზა, გალაქტოზა და სხვ.

**ფრუქტოზის თანდაყოლილი აუტანლობა.** დაავადების მიზეზია ღვიძლში, თირკმელებსა და ნაწლავის უჯრედებში ფრუქტოზის ცვლაში მონაწილე ფერმენტის კეტოზა-1-ფოსფატალდოლაზას არარსებობა, რის გამოც ფრუქტოზა დიდი რაოდენობით გროვდება, ძირითადად, ღვიძლის უჯრედებში და იწვევს მათ გადაგვარებას. ნახშირწყლების ცვლის სხვა ფერმენტები ნორმალურად ფუნქციონირებს. დაავადება ძირითადად ჩვილ ბავშვებში ვლინდება მას შემდეგ, რაც ისინი შერეულ კვებაზე გადაყავთ. მისი სიმპტომებია: ღებინება, კრუნჩხვები, თირკმლისა და ღვიძლის დაზიანება.

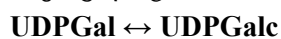
**ესენციური ფრუქტოზურია.** დაავადება ხშირ შემთხვევაში უსიმპტომოდ მიმდინარეობს. დაავადების მიზეზია ღვიძლის უჯრედებში ფერმენტ ფრუქტოკინაზას დეფიციტი.

**გალაქტოზემია** მემკვიდრული ტიპის მძიმე დაავადებაა, რომლის დროსაც სისხლში მომატებულია გალაქტოზისა და გალაქტოზა-1-ფოსფატის რაოდენობა, რასაც თან სდევს გალაქტოზურია. დაავადების მიზეზია ღვიძლში ფერმენტ ჰექსოზო-1-ფოსფატურიდილტრანსფერაზას უკმარისობა, რომლის დახმარებითაც გალაქტოზა გარდაიქმნება გლუკოზად. სისხლში შაქრის რაოდენობა 11,1-16,6 მმოლ/ლ-ია, თუმცა ჰიპერგლიკემია არ აღინიშნება, ვინაიდან შაქრის უდიდესი წილი მოდის გალაქტოზაზე. ფოსფორილირებული გალაქტოზა გროვდება თვალის, ნერვული ქსოვილის, ღვიძლის და სხვა ორგანოების ქსოვილებში, რაც სიცოცხლისათვის საშიშია. გალაქტოზის მომატებული რაოდენობა იწვევს გლიკოლიზის ფერმენტების ბლოკირებას და, შესაბამისად, ჰიპოგლიკემიის განვითარებას.

ორგანიზმში გალაქტოზის გლუკოზად გარდაქმნის სხვა გზაც არსებობს – ფერმენტი ურიდილდიფოსფოგალაქტოზა-პიროფოსფორილაზა აკატალიზირებს რეაქციას:



რეაქცია მიმდინარეობს ურიდილტრიფოსფატიდან პიროფოსფატის გამოყოფის თანხლებით. წარმოქმნილი UDPGal ფერმენტ ეპიმერაზას მონაწილეობით განიცდის ეპიმერიზაციას და წარმოიქმნება UDPGal-ის ეპიმერული ფორმა – UDPGalc.

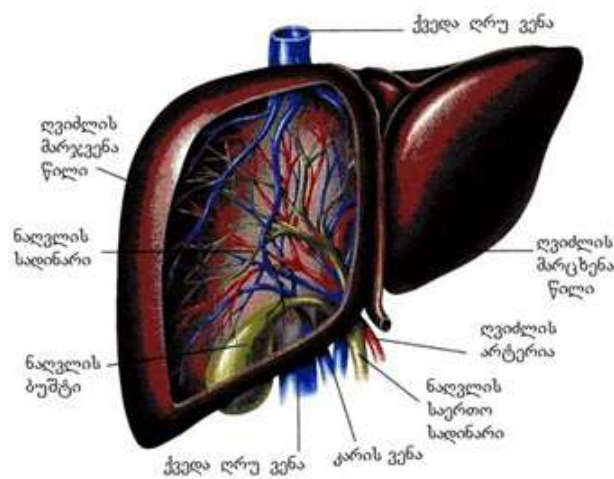


გალაქტოზის ეს ფორმა ფერმენტ გლუკოზა-1-ფოსფატურიდილტრანსფერაზას მონაწილეობით ურთიერთქმედებს პიროფოსფატთან (PiPi) და რეაქციის შედეგად წარმოიქმნება გლუკოზა-1-ფოსფატი, რომელიც იოლად ერთვება გლუკოზის მეტაბოლიზმში. აღმოჩნდა, რომ ფერმენტი ურიდილდიფოსფოგალაქტოზა-პიროფოსფორილაზას აქტივობა ახალშობილებში ძალზე მცირეა. ასაკის მატების პარალელურად ადგილი აქვს ფერმენტული აქტივობის ზრდასაც, რაც ხელს უწყობს დაავადების განკურნებას.

## VIII.5. ღვიძლი

### VIII.5.1. ღვიძლის სტრუქტურა და ფუნქციები

ღვიძლი ხერხემლიანი ორგანიზმის, მათ შორის ადამიანის, ყველაზე მსხვილი ჯირკვალა (სურ. VIII.23). ზრდასრული ჯანმრთელი ადამიანის ღვიძლის წონა საშუალოდ 1,5 კგ-ია. სისხლის 70%-ზე მეტი ადამიანის ღვიძლში კარის ვენის საშუალებით შედის, ხოლო დანარჩენი – ღვიძლის არტერიებით. ნივთიერებათა უმეტესი ნაწილი, რომელიც ორგანიზმში ხვდება საჭმლის მომნელებელი ტრაქტიდან, კარის ვენით ხვდება ღვიძლში. გამონაკლისია ლიპიდები, რომელთა ტრანსპორტი ლიმფური სისტემის საშუალებით მიმდინარეობს. ღვიძლში წარმოებს შთანთქმული ნივთიერებების მეტაბოლიზმი და მათი გადანაწილება ორგანიზმის სხვადასხვა ქსოვილში. ღვიძლში მიმდინარეობს ნაღვლის მჟავების სინთეზი, რის გამოც ღვიძლი აქტიურად მონაწილეობს საკვების მონელებაში. ღვიძლში ასევე მიმდინარეობს ბიოლოგიურად მნიშვნელოვანი ისეთი ნაერთების ბიოსინთეზი, როგორცაა: შარდოვანა, ცალკეული ამინომჟავები, აზოტოვანი ფუძეები და სხვ. ის მრავალი ჰორმონის ინაქტივაციის ადგილია. ღვიძლში მიმდინარეობს სხვადასხვა ტოქსიკურ და უცხო ნაერთთა, ე.წ. *ქსენობიოტიკების* დეტოქსიკაცია.



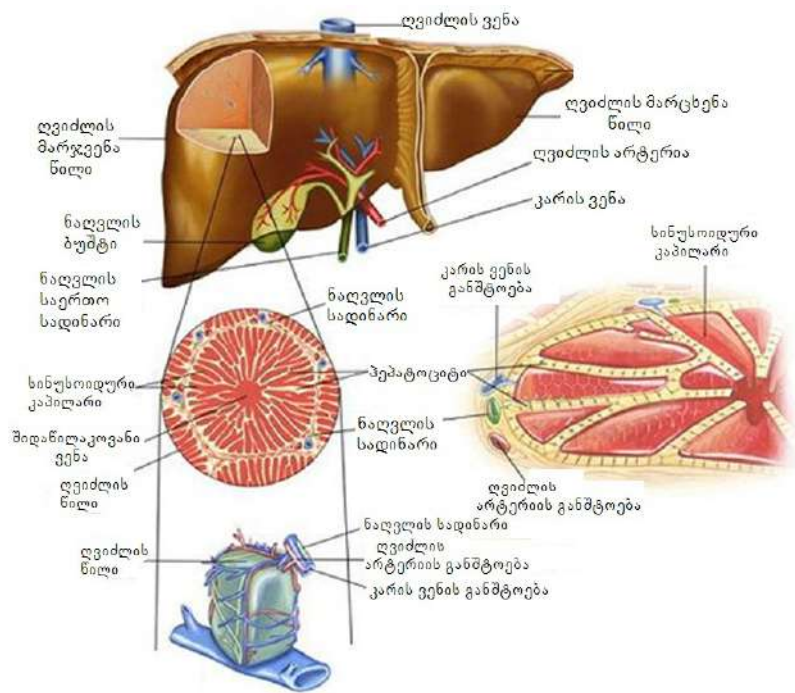
სურათი VIII.23. ღვიძლი

ღვიძლის მრავალფეროვანი ფუნქცია განპირობებულია მისი სტრუქტურისა და სისხლის მიმოქცევის სპეციფიკურობით. ღვიძლი შეიძლება გარკვეულ ანატომიურ ბარიერად ჩაითვალოს. ორგანოს განლაგება მეტად მოსახერხებელია იმისათვის, რომ მან მრავალრიცხოვანი მეტაბოლური და ანტიტოქსიკური ფუნქცია შეასრულოს. ღვიძლის პარენქიმის ძირითად მიკროსკოპულ ერთეულს კლასიკური *ნილაკი* წარმოადგენს (სურ. VIII.24). კარის ვენისა და ღვიძლის არტერიის განშტოებებიდან სისხლი შედის ნილაკებში და განსაკუთრებული შენების მქონე *ჰემოკაპილარებში* (სინუსოიდებში) მიედინება. სინუსოიდების ენდოთელიუმი ფოროვანია და ძირითადად (~ 90%) მოკლებულია ბაზალურ მემბრანას, რის შედეგად, სისხლში არსებული მაკრომოლეკულები დაუბრკოლებლად გადის პერივასკულურ, ე.წ. *დისეს სივრცეში*, სადაც კონტაქტირებს ჰეპატოციტების მიკროხაოებთან. სინუსოიდები და ჰეპატოციტების მიერ წარმოქმნილი *ტრაბეკულები* მიემართება ნილაკის შუაში განლაგებული ცენტრალური ვენისაკენ. ტრაბეკულების რთული სტრუქტურული არქიტექტონიკის მეშვეობით ყოველი ჰეპატოციტი ერთი ნაწილით შეხებაშია სინუსოიდებთან, ხოლო მეორე ნაწილით – მოსაზღვრე ჰეპატოციტთან. მეზობელ ჰეპატოციტებს შორის წარმოიქმნება ნაღვლის კაპილა-

რები. ნორმალურ ღვიძლში არ ხდება სისხლისა და ნაღვლის ურთიერთშეხება. ამგვარად, გამიჯნულია ორგანოს „ენდოკრინული“ და „ეგზოკრინული“ ფუნქციები. ნაღვლის კაპილარები ერთიანდება ნაღვლის სადინრებად. კარის ვენისა და ღვიძლის არტერიის განშტოებებისაგან განსხვავებით, ნაღვლის სადინარებისა და ლიმფური სისხლძარღვების შიგთავსი გამოედინება წილაკიდან. შესაბამისად, ნაღველი მიედინება სისხლის დინების სანინაალმდეგო მიმართულებით.

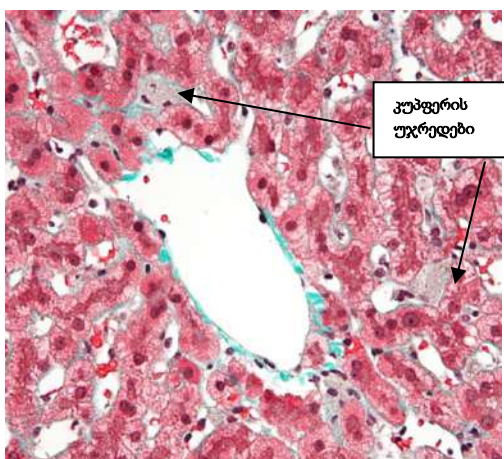
ნაღვლის ბუშტში დაგროვებული ნაღველი ჩაედინება თორმეტგოჯა ნაწლავში, სადაც ასრულებს საჭმლის მომნელებელ ფუნქციას. ღვიძლში გავლილი სისხლი მიემართება სანინაალმდეგო მიმართულებით, კერძოდ, ცენტრალური ვენებიდან წილაკქვეშა ვენებში და ბოლოს, ღვიძლის ვენების მეშვეობით, ქვემო ღრუ ვენაში ჩაედინება.

ჰეპატოციტების ულტრასტრუქტურა წარმოდგენილია მორფოლოგიური ერთეულით, რომელიც აუცილებელია მათი ფუნქციონირებისათვის. მეტაბოლური ფუნქციის ენერგეტიკული უზრუნველყოფა ხორციელდება მრავალრიცხოვანი მიტოქონდრიის მეშვეობით. ყოველ ჰეპატოციტში ათასი და მეტი მიტოქონდრიაა. ასევე კარგად არის განვითარებული ხორკლიანი და გლუვი ენდოპლაზმური ბადეები. ეს შესაძლებელს ხდის არა მარტო დასინთეზირდეს და ტრანსპორტირდეს დიდი რაოდენობით ცილები და ლიპიდები, არამედ წარმოქმნება ორგანიზმისთვის მეტად მნიშვნელოვანი ლიპოპროტეინებიც. ცილის აქტიურ სინთეზზე მიუთითებს აგრეთვე ციტოპლაზმაში განლაგებული თავისუფალი და მემბრანასთან შეკავშირებული პოლირიბოსომების სიმრავლეც. ღვიძლში არსებული გლიკოგენის მარაგი წარმოდგენილია გრანულების სახით.



სურათი VIII.24. ღვიძლის წილაკის სტრუქტურული გამოსახულება

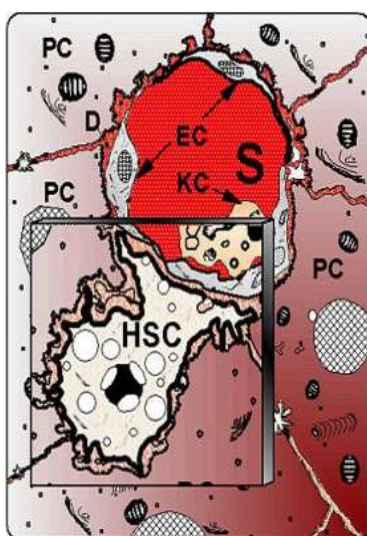
ჰეპატოციტების გარდა, ღვიძლის უჯრედული კომპონენტებიდან აღსანიშნავია სინუსოიდების კედლების წარმომქმნელი ჩვეულებრივი ენდოთელიოციტები, ფიქსირებული *მაკროფაგები*, ანუ *კუბფერის უჯრედები* და *ლიპოციტები*. კუბფერის უჯრედების ფუნქციას წარმოადგენს სისხლის მობერებული არაფუნქციონირებადი უჯრედების შთანთქმა და გადამუშავება. ამავე დროს მიმდინარეობს ჰემოგლობინის დაშლაც, რის შედეგადაც გლობინური ჯაჭვები უტილიზირდება, ხოლო ჰემი იშლება რკინად და ბილირუბინად (სურ.VIII.25).



სურათი VIII.25. კუჭერის უჯრედები

ლიპოციტები, ანუ ე.წ. იტოს უჯრედები (ვარსკვლავისებური უჯრედები), რომლებიც სინუსოიდალურ სივრცეშია (სურ.VIII.26), გვხვდება ორ – აქტიურ და მოსვენებულ მდგომარეობაში. აქტიურ მდგომარეობაში იტოს უჯრედების ძირითადი ფუნქციაა მონაწილეობა ფიბრონოგენეზში – დაზიანებულ ღვიძლში კვანძების წარმოქმნაში. დაუზიანებელ ღვიძლში იტოს უჯრედები მოსვენებულ მდგომარეობაშია. ასეთ მდგომარეობაში მათ რამდენიმე გამონაზარდი აქვს, რომლებითაც გარს ეხვევა სინუსოიდურ კაპილარებს. იტოს უჯრედების თავისებურებას წარმოადგენს მათ ციტოპლაზმაში ვიტამინ A-ს მარაგების არსებობა ცხიმოვანი წვეთების სახით. მოსვენებული იტოს უჯრედების რაოდენობა ღვიძლის უჯრედების 5-8%-ს შეადგენს.

ღვიძლის დაზიანების შემთხვევაში იტოს უჯრედები გადადის აქტიურ მდგომარეობაში, რაც გულისხმობს მათ პროლიფერაციას, ქემოტაქსს, შეკუმშვადობას, ვიტამინ A-ს მარაგის დაკარგვას და უჯრედების ნამოქმნას, რომლებიც სტრუქტურულად მიოფიბრობლასტომებს წააგავს. იტოს უჯრედების აქტივაცია გამოიხატება ახალი გენების ( $\alpha$ -SMA, ICAM-1), ქემოკინებისა და ციტოკინების მომატებული რაოდენობით. აქტივაციას თან ახლავს უჯრედგარე მატრიქსის ცილების პროდუქცია. ღვიძლის შეხორცების ფინალური სტადიაა ამ უჯრედების გაძლიერებული აპოპტოზი, რის შემდეგაც მათი რაოდენობა მკვეთრად მცირდება.



სურათი VIII. 26. იტოს (ვარსკვლავისებური) უჯრედები

HSC – იტოს უჯრედები; PC – შუბატოციტები;  
 EC – სინუსოიდების ეპითელიალური უჯრედები;  
 S-სინუსოიდები; KC – კუჭერის უჯრედები

ღვიძლის სტრუქტურის სტაბილურობა განპირობებულია ბოჭკოვანი შემაერთებელი ქსოვილით. ზოგიერთი პათოლოგიის დროს, მაგალითად, *ციროზის* შემთხვევაში, ღვიძლში შემაერთებელქსოვილოვანი ელემენტების შემცველობა იზრდება, ძირითადად კოლაგენის ხარჯზე, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს სისხლძარღვებზე ზენოლა და ნალვლის გადინების დარღვევა. ამ დროს განსაკუთრებით ზიანდება პორტული სისხლის მიმოქცევა.

ხერხემლიანთა ღვიძლის თითქმის ყველა უჯრედში გვხვდება მეტაბოლიზმის ის ძირითადი ფერმენტები, რომლებიც აქტიურად მონაწილეობს ისეთ მნიშვნელოვან მექანიზმებში, როგორცაა ენერჯის მობილიზაცია ATP-ის მოლეკულაში, გლიკოგენისა და ლიპიდების მარაგის განახლება, ცილებისა და ნუკლეინის მჟავების შემცველობის სტაბილურობის უზრუნველყოფა და სხვა მნიშვნელოვანი პროცესები. ღვიძლი გამოირჩევა მეტაბოლური პროცესების განსაკუთრებული მოქნილობითა და ფართო დიაპაზონით. პრაქტიკულად, ორგანიზმში ღვიძლი ასრულებს „გამანაწილებელი ცენტრის“ და „დეტოქსიკატორის“ ფუნქციას. ღვიძლის ძირითადი ფუნქციები წარმოდგენილია ცხრილში VIII.2.

*ცხრილი VIII. 2.*

**ღვიძლის ძირითადი ფუნქციები**

<b>აქტიური პროცესი</b>	<b>მონაწილეობის ხასიათი</b>
ნახშირწყლების ცვლა	გლუკონეოგენეზი; გლიკოგენის სინთეზი და დაშლა
ციხიმების ცვლა	ციხიმოვანი მჟავების სინთეზი; ქოლესტერინის სინთეზი და მისი გამოყვანა ორგანიზმიდან; ლიპოპროტეინების სინთეზი; კეტოგენეზი; ნალვლის მჟავების სინთეზი; D- ვიტამინის 25-ჰიდროქსილირება
ჰორმონების ცვლა	სტეროიდული ჰორმონების მეტაბოლიზმი და გამოყვანა ორგანიზმიდან; პოლიპეპტიდური ჰორმონების მეტაბოლიზმი
ცილების ცვლა	სისხლის პლაზმის ცილების სინთეზი (კოაგულაციის ზოგიერთი ფაქტორის ჩათვლით, მაგრამ არა იმუნოგლობულინები); შარდოვანას სინთეზი
წამლები და უცხო ნივთიერებანი	მეტაბოლიზმი და ექსკრეცია
დეჰონირება	ვიტამინი A; ვიტამინი B12; რკინის იონი
ბილირუბინის მეტაბოლიზმი და ექსკრეცია	

**VIII.5.2. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმი ღვიძლში**

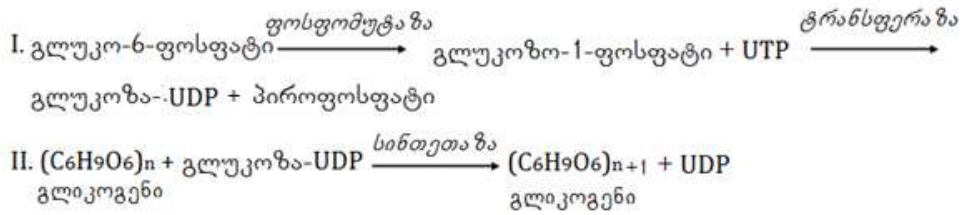
ღვიძლს აქვს გლუკოზის გამოყენების სხვადასხვაგვარი შესაძლებლობა. ღვიძლში მოხვედრილი თავისუფალი D-გლუკოზას დიდი ნაწილი ATP-ის ხარჯზე ფერმენტ *გლუკოკინაზას* (ჰექსოკინაზა) მოქმედებით ფოსფორილირდება და წარმოიქმნება გლუკოზო-6-ფოსფატი. ასევე, საკვებით მიღებული D-ფრუქტოზა, D-გალაქტოზა და D-მანოზა რიგი ფერმენტების ზემოქმედებით გარდაიქმნება გლუკოზო-6-ფოსფატად.

ორგანიზმის ფუნქციური მდგომარეობიდან გამომდინარე, გლუკოზო-6-ფოსფატის მეტაბოლიზმი ღვიძლში შეიძლება წარმართოს რამდენიმე მიმართულებით:

1. D-გლუკოზო-6-ფოსფატი  $\xrightarrow{\text{ფოსფატაზა}}$  D-გლუკოზა + ფოსფატის ნაშთი

ამ გზით წარმოქმნილი თავისუფალი D-გლუკოზა სისხლის ნაკადით მიეწოდება სხვა ქსოვილებს. გლუკოზო-6-ფოსფატის გარდაქმნის ეს გზა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია სისხლში გლუკოზის მუდმივი დონის შესანარჩუნებლად, რაც განაპირობებს თავის ტვინისა და სხვა ქსოვილების ენერჯით მაქსიმალურ უზრუნველყოფას.

2. თავისუფალი გლუკოზო-6-ფოსფატი ფერმენტების *ფოსფოგლუკომუტაზასა* და *გლიკოგენსინთეტაზას* მოქმედებით ერთვება გლიკოგენის მოლეკულაში, რის შედეგადაც ამ უკანასკნელის მოლეკულა გრძელდება.



3. ექვსნახშირბადიანი გლუკოზო-6-ფოსფატი წარმოქმნის სამნახშირბადიან პირუვატს, რომელიც ფერმენტ *პირუვატდეჰიდროგენაზას* ზემოქმედებით გარდაიქმნება აცეტილ-CoA-ად, რომელიც შემდგომ გარდაქმნას აგრძელებს ლიმონმჟავას ციკლში. იგი ასევე მოიხმარება ცხიმოვანი მჟავებისა და ქოლესტერინის სინთეზისათვის. ცხიმოვანი მჟავები კი, თავის მხრივ, გამოიყენება ტრიაცილგლიცეროლებისა და ფოსფოლიპიდების სინთეზში. ცხიმები და ფოსფოლიპიდები, პლაზმის ლიპოპროტეინების სახით, ნაწილობრივ ტრანსპორტირდება სხვა უჯრედებში, სადაც ხდება მათი შემდგომი მეტაბოლიზმი.

4. გლუკოზო-6-ფოსფატი პენტოზოფოსფატური გზის საწყისი სუბსტრატია. ამ პროცესში წარმოიქმნება NADPH (ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდფოსფატი), რომელიც მოიხმარება ცხიმოვანი მჟავებისა და ქოლესტეროლის ბიოსინთეზში.

ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, ორგანიზმის მოთხოვნის შესაბამისად, ფერმენტებისა და ჰორმონების ზემოქმედებით, ღვიძლში წარმოებს გლუკოზისა და მისი მეტაბოლიზმის შუალედი პროდუქტების ნაკადების გადანაწილება. ღვიძლი ნახშირწყლების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი სამარაგო ორგანოა. ძუძუმწოვართა სახეობისაგან დამოკიდებულებით, ღვიძლში გლიკოგენის რაოდენობა სხეულის საერთო მასის 2-8%-ის ფარგლებში მერყეობს.

ნებისმიერი ნივთიერება, რომელიც იწვევს ღვიძლში გლიკოგენის რაოდენობის ზრდას, განიხილება, როგორც გლუკოზო-6-ფოსფატის წყარო, ამიტომ ტერმინები: „გლიკოგენური“ და „გლუკოგენური“, თავისი არსით, სინონიმებია. გლიკოგენურ ნივთიერებებს მიეკუთვნება არა მარტო ჰექსოზები, არამედ „გლიკოგენური“ ამინომჟავები, გლიცერინი, გლიკოლიზის შუალედური პროდუქტები და ისეთი მრავალატომიანი სპირტებიც კი, როგორიცაა სორბიტი და ინოზიტი.

ღვიძლში მიმდინარე გლიკოგენის დეგრადაცია, ანუ *გლიკოგენოლიზი* და სინთეზი – *გლიკოგენეზი* პრაქტიკულად არ განსხვავდება სხვა ქსოვილებში მიმდინარე ამ პროცესებისგან, თუმცა განსხვავება აღინიშნება ღვიძლის და სხვა ქსოვილების გლიკოგენის მასინთეზებელი ფერმენტების სტრუქტურაში.

გლიკოგენის დანიშნულება ენერჯის შენახვაა. გლიკოგენი კუნთებსა და ღვიძლში სრულიად სხვადასხვა მიზნით ინახება. კუნთის გლიკოგენი წარმოადგენს საწვავს დამარაგებული ATP-ის პროდუქციისათვის, ხოლო ღვიძლში იგი გლუკოზას მარაგია სისხლში ამ უკანასკნელის კონცენტრაციის შესანარჩუნებლად.

ადამიანებში გამოვლენილია რიგი დაავადებებისა *გლიკოგენოზის* სახელწოდებით, რომლებიც გლიკოგენის მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების მოქმედების დარღვევებთანაა



დაკავშირებული. მათი უმეტესობა განპირობებულია გენური მუტაციებით. საბედნიეროდ, გენეტიკური დარღვევები ყოველთვის არ მთავრდება ლეტალურად, თუმცა ხშირად დაავადება რთულად მიმდინარეობს (ცხრ.VIII.3). ეს დეფექტები იწვევს სხვადასხვა ქსოვილში გლიკოგენის დაგროვების დარღვევას, განსაკუთრებით ღვიძლსა და კუნთებში. გლიკოგენოზები ხასიათდება ქსოვილში გლიკოგენის სიჭარბით ან მისი უკმარისობით. დღეისათვის გამოვლენილია 9 ტიპის გლიკოგენოზი, აქედან ღვიძლში გვხვდება 7 ტიპი.

1. გირკეს დაავადება დაკავშირებულია გლუკოზო-6-ფოსფატის მეტაბოლიზმის დარღვევასთან. კერძოდ, ამ დაავადებისას ღვიძლში, თირკმელებსა და გულის კუნთში ჭარბი რაოდენობით გროვდება გლიკოგენი. მისი დაშლა შეჩერებულია ფერმენტ გლუკოზა-6-ფოსფატაზას დეფიციტის გამო. ავადმყოფს შეიძლება არ გააჩნდეს ფერმენტი ან გლუკოზა-6-ფოსფატის ტრანსპორტერი. დაავადების სიმპტომური ნიშნებია: ფიზიური განუვითარებლობა, ღვიძლის ძლიერი გადიდება, ჰიპოგლიკემია, გახშირებული ჰიპოგლიკემიური კრიზები, ორგანიზმის ინსულინისადმი მგრძობელობის გაზრდა, სისხლში კეტონური აციდოზი, ჰიპერქოლესტერინემია, იმუნური სისტემის ფუნქციის საგრძობი დაქვეითება და ამის შედეგად, ინფექციური დაავადებებისადმი წინააღმდეგობის განევის უნარის შემცირება.

ცხრილი VIII. 3.

**გლიკოგენის მეტაბოლიზმის დარღვევებით გამოწვეული დაავადებები**

დაზიანების ტიპი	დეფექტური ფერმენტი	გლიკოგენის სტრუქტურა	ორგანო	დაავადების სახელწოდება
I	გლუკოზო-6-ფოსფატაზა	ნორმალური	ღვიძლი, თირკმელი	გირკეს დაავადება
II	α-1,4-გლუკოზიდაზა	ნორმალური	ღვიძლი, სხვა ორგანო	პომპეს დაავადება
III	ამილო-1,6-გლუკოზიდაზა	ანომალური, გარე ჯაჭვები არაა ან დამოკლებულია	ღვიძლი, გული, კუნთი	კორის დაავადება
IV	ამილო-(1,4→-1,6)-ტრანსგლიკოზილაზა	ანომალური, გრძელი შიდა და გარე ჯაჭვები	ღვიძლი	ანდერსენის დაავადება
V	კუნთის გლიკოგენფოსფორილაზა	ნორმალური	კუნთები	მაკ-არდლ-შმიდ-პირსონის დაავადება
VI	ღვიძლის გლიკოგენფოსფორილაზა	ნორმალური	ღვიძლი, ლეიკოციტები	ჰერსის დაავადება
VII	კუნთის ფოსფოფრუქტოკინაზა	ნორმალური	კუნთები	-
VIII	კუნთის გლიკოგენფოსფორილაზა	ნორმალური	ღვიძლი	-
IX	ღვიძლის გლიკოგენსინთაზა	შეზღუდული რაოდენობის	ღვიძლი	-

*II. პომპეს (პომპე-ბიშოფის) დაავადების* გამომწვევი მიზეზია ლიზოსომური ფერმენტის  $\alpha 1,4$ -გლუკოზიდაზას არარსებობა, რაც ვლინდება გლიკოგენის დაგროვებით. დაავადების დროს ასევე აღინიშნება გულის ჰიპერტროფიაც, რაც გულის კუნთში დიდი რაოდენობით გლიკოგენის დაგროვებითაა გამოწვეული. დაავადება ძირითადად ვლინდება ადრეულ ასაკში (ბავშვებში 2-6 თვემდე). სიმპტომურად აღინიშნება უმადობა, არ ხდება წონაში მატება, ვითარდება ხუთვითი ტიპის შეტევები, ციანოზი, ენა ჰიპერტროფირებულია, შეიძლება განვითარდეს შეშუპება. ბავშვი დისტროფიულია, გული – გიგანტური, გულის მუშაობის რიტმი აჩქარებულია. შედეგი ჩვეულებრივ, ლეტალურია.

*III. კორის დაავადება* I ტიპის მსგავსია, იმ განსხვავებით, რომ ავადმყოფობა ნაკლები სიმწვავეთა მიმდინარეობს. მისი გამომწვევი მიზეზია ფერმენტ ამილო-1,6-გლუკოზიდაზას ნაკლებობა.

*IV. ანდერსენის დაავადება* ფერმენტ ამილო-(1,4-1,6)-ტრანსგლიკოზიდაზას (გლიკოგენის დამტოტავი ენზიმი) მუტაციის შედეგია. ამ დროს აქტიურად ვლინდება ღვიძლის პროგრესირებადი ციროზი. შედეგი ლეტალურია 2 წლის ასაკამდე.

*V. მაკ-არდლის დაავადება* დაკავშირებულია კუნთის გლიკოგენფოსფორილაზას დეფექტთან.

*VI. ჰერსის დაავადება* დაკავშირებულია ღვიძლის გლიკოგენფოსფორილაზას დეფექტთან. სიმპტომურად ავადმყოფობა მიმდინარეობს ისე, როგორც გირკეს დაავადება (ტიპი I), თუმცა ნაკლები სიმწვავეთა.

*VII. ტარუსის დაავადება* დაკავშირებულია ფერმენტ მიოფოსფოფრუქტოკინაზას უკმარისობასთან. ფერმენტის დეფექტი ნაწილობრივ კუნთებსა და ერითროციტებში.

*VIII. თომპსონის დაავადება* გვხვდება იშვიათად. ფერმენტის დეფექტი ნაწილობრივ ღვიძლსა და თავის ტვინში.

*IX. ჰავის დაავადება.* დეფექტი გამოვლენილია ღვიძლში. პაციენტებს აღინიშნებათ ჰეპატომეგალია.

ბოლო ხანებია გლიკოგენოზების ტიპების რაოდენობა გაიზარდა და 12-ს მიაღწია.

ღვიძლში მოხვედრილი გლუკოზა გამოიყენება პენტოზოფოსფატურ ციკლში NADP-ის წარმოსაქმნელად. ეს უკანასკნელი საჭიროა სხვადასხვა ალდგენითი რეაქციებისათვის. კერძოდ, ალდგენილი გლუტათიონის დონის შესანარჩუნებლად, ენდოპლაზმური ბადის მრავალრიცხოვანი ფერმენტული სისტემების მიერ კატალიზირებული რეაქციებისათვის, ნუკლეოტიდების სინთეზის უზრუნველსაყოფად და სხვა. გლუკოზა ასევე გამოიყენება გლუკურონ-მჟავას მეტაბოლიზმში, რომელიც, თავის მხრივ, უზრუნველყოფს დეტოქსიკაციის პროცესს. ღვიძლში მიმდინარე გლიკოლიზის პროცესი, რომელიც გლუკოზიდან იწყება, წარმოადგენს გააქტივებული ძმარმჟავას (აცეტილ-CoA) წყაროს, ეს უკანასკნელი აუცილებელია ლიმონ-მჟავა ციკლის სრული დაჟანგვისა და ცხიმოვანი მჟავების სინთეზისათვის. ღვიძლი ასევე გარდაქმნის სამნახშირბადიან ნაერთებს (პირუვატი, ლაქტატი, ალანინი) გლუკონეოგენეზური გზით გლუკოზად, რათა დააკმაყოფილოს, პირველ რიგში, თავის ტვინისა და ასევე, სხვა ქსოვილების მოთხოვნილება გლუკოზაზე, როგორც ენერგეტიკულ მოლეკულაზე.

### VIII.5.3. ამინომჟავების მეტაბოლიზმი ღვიძლში

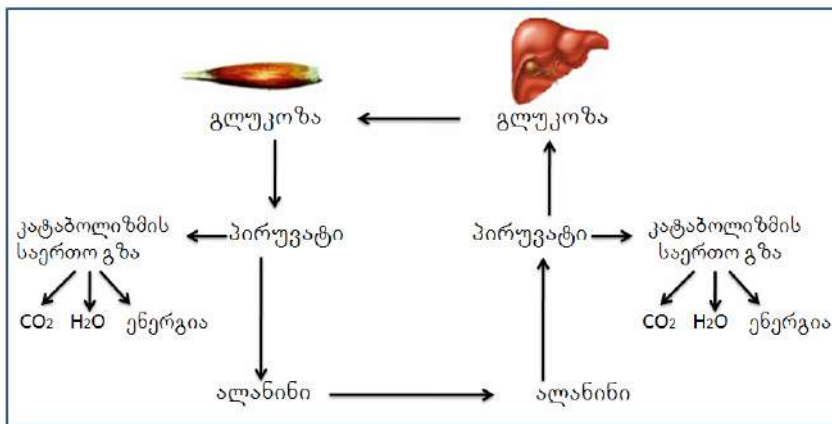
ამინომჟავების გარდაქმნა ღვიძლში ხუთი ძირითადი მიმართულებით წარმოებს. ღვიძლიდან ამინომჟავების ნაწილი უცვლელად გადადის სისხლში და გადაიტანება სხვა ქსოვილებსა და ორგანოებში, სადაც გამოიყენება, როგორც „საშენი ბლოკები“ ამა თუ იმ ქსოვილისათვის დამახასიათებელი სპეციფიკური ცილების ბიოსინთეზისათვის. თავად ღვიძლშიც ინტენსიურად მიმდინარეობს ამინომჟავების გამოყენება ღვიძლის სპეციფიკური ცილების და-

/ან სისხლის პლაზმის ცილების ბიოსინთეზისათვის. საგულისხმოა, რომ სისხლის პლაზმის ცილების უმეტესობა სწორედ ღვიძლში სინთეზდება.

ამინომჟავები, რომელიც არ იყო გამოყენებული ცილების სინთეზში, განიცდის დეზამინირებას, მათი ნახშირწყლოვანი ჩონჩხი ლიმონმჟავას ციკლში ერთვება და წარმოიქმნება შუალედური პროდუქტების მრავალსახეობა. არის შესაძლებლობა, რომ ამინომჟავები გლუკონეოგენეზის გზით მოხმარდეს გლუკოზის სინთეზს. ამინომჟავების დეზამინირების პროცესში გამოთავისუფლებული ამონიაკი ერთვება ღვიძლში მიმდინარე შარდოვანას სინთეზის ციკლში.

ღვიძლში შემოსული ამინომჟავების 30% ალანინზე მოდის, რაც იმით აიხსნება, რომ კუნთოვანი ცილების დაშლისას, წარმოქმნილი ამინომჟავების უმეტესობა მაშინვე გარდაიქმნება პირუვატად ან თავდაპირველად ოქსალოცეტატად და შემდეგ პირუვატად. ეს უკანასკნელი, ამინომჟავებიდან ამინოჯგუფის მიერთების ხარჯზე, სწორედ ალანინს წარმოქმნის. ალანინი კუნთებიდან სისხლის საშუალებით მიიტანება ღვიძლში, სადაც კვლავ პირუვატად გარდაიქმნება. ეს უკანასკნელი ნაწილობრივ იჟანგება, და ასევე ერთვება გლუკონეოგენეზის პროცესში. შესაბამისად, არსებობს მოვლენების შემდეგი თანამიმდევრობა (ე.წ. გლუკოზო-ალანინური ციკლი): კუნთის გლუკოზა → კუნთის პირუვატი → ალანინი კუნთებში → ალანინი ღვიძლში → ღვიძლის პირუვატი → გლუკოზა ღვიძლში → გლუკოზა კუნთებში (სურ.VIII.27). ამ ციკლის საშუალებით არ ხდება კუნთებში გლუკოზის რაოდენობრივი მატება, თუმცა მისი დახმარებით ხდება ამინური აზოტის ტრანსპორტირება კუნთიდან ღვიძლში.

ცნობილია, რომ ამინომჟავები წარმოადგენს ნუკლეოტიდების, აზოტოვანი ფუძეების, პორფირინების, ჰორმონებისა და სხვა აზოტშემცველი ნაერთების წინამორბედებს. ყველა ეს რეაქცია ღვიძლში მიმდინარეობს.



სურათი VIII.27. გლუკოზო-ალანინური ციკლი

ღვიძლის ფუნქციის შესაფასებლად გამოყენებულია ზოგიერთი ფერმენტის აქტივობის მაჩვენებელი. ამ ფერმენტების რიცხვს განეკუთვნება ასპარტატ- და ალანინამინოტრანსფერაზები (ASAT და ALAT, შესაბამისად), ტუტე ფოსფატაზა (ტფ) და  $\gamma$ -გლუტამილტრანსფერაზა (გგტ).

პლაზმაში ამინოტრანსფერაზული (ტრანსამინაზური) აქტივობის ზრდა მეტყველებს ღვიძლის უჯრედების დაზიანებაზე. ჰეპატიტით დაავადებულ პაციენტებში ეს მაჩვენებელი შეიძლება 20-ჯერ აღემატებოდეს ნორმის ზედა ზღვარს. ქოლესტაზის დროს, ფერმენტის ინდუქციის შედეგად, პლაზმაში მატულობს ტფ-ას აქტივობა. ამ მოვლენის მექანიზმი უცნობია. მძიმე ობსტრუქციული სიყვითლისას ტფ-ას აქტივობა პლაზმაში შეიძლება 10-ჯერ აღემატებოდეს ნორმის ზედა ზღვარს. გგტ-ას აქტივობა იზრდება პლაზმაში ჰეპატოციტების დაზიანების და ქოლესტაზის შემთხვევაში.

#### VIII.5.4. ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმი ღვიძლში

ღვიძლში ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმის რამდენიმე გზა არის შესწავლილი. პროცესი იწყება თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების გააქტივებით, რაშიც მონაწილეობს CoA-SH და ATP. რეაქციის შედეგად წარმოიქმნება გააქტივებული ცხიმოვანი მჟავა (acyl-CoA), რომელიც შემდგომი დაჟანგვით თავისუფალ აცეტილ-CoA-ს ( $\text{CH}_3\text{CO-CoA}$ ) წარმოქმნის. ეს უკანასკნელი შეიძლება ჩაერთოს სინთეზურ რეაქციებში, ან კატაბოლიზირდეს ლიმონმჟავას ციკლში და მოხმარდეს ჟანგვით ფოსფორილირებას სუნთქვის ჯაჭვში, რასაც მოსდევს ATP-ის გაძლიერებული სინთეზი. როგორც ჩანს, ცხიმოვანი მჟავები ღვიძლის ენერგეტიკული ცვლის ერთ-ერთი ძირითადი სუბსტრატია. ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვის დროს გამოთავისუფლებული აცეტილ-CoA-ს ხარჯზე შეიძლება მოხდეს ქოლესტეროლის ან კეტონური სხეულების, კერძოდ, აცეტოაცეტატისა და D- $\beta$ -ჰიდროქსიბუთირატის სინთეზი, რომლებიც სისხლით გადაიტანება პერიფერიულ ქსოვილებში, სადაც ისინი ლიმონმჟავა ციკლში იჟანგება. კეტონური სხეულები განიხილება, როგორც აცეტილური ჯგუფების სატრანსპორტო ფორმა. პერიფერიული ქსოვილების ენერგეტიკაში მათი წილი საკმაოდ დიდია. მაგალითად, გულის კუნთის ენერგეტიკული მოთხოვნილების ერთი მესამედის დაკმაყოფილება კეტონური სხეულების ხარჯზე ხდება.

აღსანიშნავია ისიც, რომ ღვიძლში ცხიმოვანი მჟავებიდან წარმოიქმნება სისხლის პლაზმის ლიპოპროტეინები. მათ ფორმირებაში უპირატესად მონაწილეობს შრატის ალბუმინი. ლიპოპროტეინები სისხლით გადაიტანება გულისა და ჩონჩხის კუნთებში, სადაც მიმდინარეობს მათი მეტაბოლიზმი.

*ღვიძლის ცხიმოვანი გადაგვარება.* ღვიძლის უჯრედებში ტრიაცილგლიცერიდების დაგროვებით ვითარდება *ღვიძლის ცხიმოვანი გადაგვარება და ციროზი*.

ღვიძლის ცხიმოვანი გადაგვარების მრავალი მიზეზი არსებობს. უპირველეს ყოვლისა აღსანიშნავია, რომ ღვიძლის უჯრედებში ტრიაცილგლიცერიდების დაგროვება ძირითადად დამოკიდებულია სისხლში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის მატებაზე. ამ შემთხვევაში ცხიმოვანი მჟავები ღვიძლში ეთერიფიცირდება და ნეიტრალური ცხიმების სახით გროვდება. თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის გაზრდის მიზეზი შესაძლებელია იყოს ცხიმოვანი დეპოებიდან ტრიაცილგლიცეროლების მობილიზაცია (მაგ., შიმშილის, შაქრიანი დიაბეტის და ზოგიერთი ენდოკრინული დაავადებისას), ან ფერმენტ *ლიპოპროტეინლიპაზის* მოქმედებით ქილომიკრონებიდან ტრიაცილგლიცეროლების გამოთავისუფლება და მათი შემდგომი ჰიდროლიზი.

ცხიმოვანი გადაგვარების მიზეზია ასევე ღვიძლის უჯრედებში ლიპოპროტეინების (ძირითადად ძალიან დაბალი სიმკვრივის – VLDL) სინთეზის ან სეკრეციის მოშლა. თავის მხრივ, VLDL-ს სინთეზის მოშლა ხშირად გამოწვეულია VLDL-ის სინთეზისათვის აუცილებელი აპოლიპოპროტეინების წარმოქმნის პროცესის დარღვევით, რის გამოც ვერ ხერხდება მათი წარმოქმნა და ტრიაცილგლიცეროლების გადასვლა სისხლში, რასაც მოსდევს ღვიძლში მათი დაგროვება და შესაბამისად, ღვიძლის ცხიმოვანი გადაგვარება.

ღვიძლის ცხიმოვანი გადაგვარება ვითარდება ფოსფოლიპიდების სინთეზის მოშლის შემთხვევაშიც, მაგალითად, ორგანიზმის ქოლინით არასაკმარისი მომარაგების და მისი ბიოსინთეზის დარღვევისას. ქოლინის ბიოსინთეზისათვის აუცილებელი მეთილის ჯგუფების დონორის ფუნქციას ასრულებს S-ადენოზილ-მეთიონინი. ფოსფოლიპიდების უკმარისობის დროს ღვიძლის უჯრედებში ფოსფოლიპიდების შემცველი პლაზმის ლიპოპროტეინები არ წარმოიქმნება და შესაბამისად, შეფერხებულია ღვიძლში არსებული ტრიაცილგლიცეროლების სისხლში გადატანა, რასაც მოსდევს მათი დიდი რაოდენობით დაგროვება.

ღვიძლის ცხიმოვანი გადაგვარება შესაძლებელია განვითარდეს ქრონიკული ალკოჰოლიზმის და ზოგიერთი ნივთიერებით მონამვლის შედეგადაც.

### VIII.5.5. პლაზმის ცილები – ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობის მაჩვენებლები

ღვიძლში მიმდინარეობს სისხლის პლაზმის სპეციფიკური ცილების სინთეზი. ამ ცილების რაოდენობა ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობის მაჩვენებელია. მაგალითად, სისხლის პლაზმის ალბუმინი სინთეზდება ღვიძლში და ამიტომ, მისი კონცენტრაცია პლაზმაში ნაწილობრივ ასახავს ღვიძლის ფუნქციურ მდგომარეობას. ალბუმინის კონცენტრაცია პლაზმაში იკლებს ღვიძლის ქრონიკული დაავადებებისას, ასევე მწვავე ჰეპატიტის ადრეულ სტადიებზე.

შრატში პროთრომბინის მოქმედების დროის განსაზღვრა წარმოადგენს ტესტს პლაზმის შედეგების აქტივობის შესაფასებლად და გამოხატავს K-ვიტამინზე დამოკიდებული შედეგების ფაქტორების (სინთეზდება ღვიძლში) აქტივობას. პროთრომბინის დროის გაზრდა ხშირად ღვიძლის მწვავე დაავადების ადრეული ნიშანია, თუმცა ასევე შეიძლება იყოს K-ვიტამინის უკმარისობის შედეგიც.

*ცხრილი VIII.4.*

#### ღვიძლის დაავადებების სადიაგნოსტიკო პლაზმის ცილები

ცილა	პათოლოგიური მდგომარეობა	კონცენტრაციის ცვლილება
ალბუმინი	ღვიძლის ქრონიკული დაავადება	კლებულობს
γ-გლობულინები	აუტოიმუნური ციროზი	მატულობს
α <sub>1</sub> -ანტიტრიპსინი	α <sub>1</sub> -ანტიტრიპსინის უკმარისობით გამონვეული ციროზი	↓ კლებულობს
ცერულო-პლაზმინი	ვილსონის დაავადება	კლებულობს ↓
ფეტოპროტეინი	ჰეპატოცელულარული კარცინომა	მნიშვნელოვნად კლებულობს ↑
ტრანსფერინი	ჰემოქრომატოზი	ნორმაშია, მაგრამ რკინით გაჯერება აღწევს 100%-ს

იმუნოგლობულინების კონცენტრაციის პოლიკლონური ზრდა, ხშირ შემთხვევაში, დაკავშირებულია ციროზთან, განსაკუთრებით მაშინ, როცა დაავადება აუტოიმუნურია და ის შეიძლება პლაზმაში საერთო ცილის მომატების ფონზე მიმდინარეობდეს.

ღვიძლის სხვადასხვა დაავადებისას პლაზმის ცილების კონცენტრაციის დიაგნოსტიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილებები მოცემულია ცხრილში VIII.4.

### VIII.5.6. ნალვლის მჟავების მეტაბოლიზმი ღვიძლში

როგორც ზემოთ იყო განხილული (თავი VIII.3), ღვიძლის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ფუნქციაა ნალვლის მჟავების სინთეზი. დღეისათვის ცნობილია ნალვლის მჟავების ბიოსინთეზის ორი გზა: I – *კლასიური* (ნეიტრალური) და II – *მჟავური*.

ნალვლის მჟავების ბიოსინთეზის მჟავური გზა იწყება ქოლესტეროლის (ქოლესტერინის) ჰიდროქსილირებით. რეაქციას აკატალიზებს *ოქსისტეროლ-7 $\alpha$ -ჰიდროქსილაზა*. რეაქციის შედეგად წარმოიქმნება *27-ჰიდროქსიქოლესტეროლი*. ეს გზა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ბავშვებისათვის.

ნალვლის მჟავების ბიოსინთეზის ნეიტრალური გზის პირველი ეტაპია ქოლესტეროლის *7 $\alpha$ -ჰიდროქსილირება* (სურ.VIII.11). რეაქციას აკატალიზებს მიკროსომული ფერმენტი *7 $\alpha$ -ჰიდროქსილაზა*. ფერმენტი ტიპური მონოოქსიგენაზაა და საჭიროებს ციტოქრომ P<sub>450</sub>-ის, NADPH-ისა და მოლეკულური ჟანგბადის თანაობას. C-ვიტამინის ნაკლებობისას აღინიშნება რეაქციის სიჩქარის დაქვეითება. შესაბამისად, მცირდება ნალვლის მჟავების სინთეზი და იზრდება ქოლესტეროლის რაოდენობა, რაც წარმოადგენს ისეთი მძიმე დაავადების მიზეზს, როგორცაა ათეროსკლეროზი. *7 $\alpha$ -ჰიდროქსიქოლესტეროლის* წარმოქმნის შემდეგ, ნალვლის მჟავების ბიოსინთეზი ორი მიმართულებით მიმდინარეობს. ერთი მხრივ, ხდება ქოლილ-CoA-ს სინთეზი, ხოლო, მეორე მხრივ, ქენოდეზოქსიქოლილ-CoA-ს წარმოქმნა. რეაქციის შემდგომ ეტაპზე მიღებული ნაერთები კონიუგირებს ტაურინთან ან გლიცინთან და წარმოქმნის ტაურინის და გლიცინის კონიუგატებს, რომლებიც ნალველში გადადის. ტაურო- და გლიკოქოლის მჟავები ისევე, როგორც ტაურო- და გლიკოქენოდეზოქსიქოლის მჟავები – პირველადი ნალვლის მჟავებია (სურ.VIII.28). აღსანიშნავია, რომ პირველადი ნალვლის მჟავების გლიცინის კონიუგატები რაოდენობრივად სამჯერ აღემატება ტაურინის კონიუგატებს. ნალველთან ერთად, პირველადი ნალვლის მჟავები ხვდება ნაწლავებში, სადაც ნაწლავის ბაქტერიების ზემოქმედებით განიცდის დეკონიუგაციას და *7 $\alpha$ -დეჰიდროქსილირებას*. შედეგად, წარმოიქმნება მეორადი ნალვლის მჟავები, კერძოდ ქოლის მჟავასაგან – *დეზოქსიქოლის მჟავა*, ხოლო ქენოდეზოქსიქოლის მჟავასაგან – *ლიტოქოლის მჟავა* (სურ. VIII.28).

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, ნაწლავებში მოხვედრილი ნალვლის მჟავების 98% პორტული ცირკულაციით უბრუნდება ღვიძლს. გამონაკლისს წარმოადგენს ლიტოქოლის მჟავა, რომელიც ცუდი ხსნადობის გამო არ შეინოვება. როგორც ცნობილია, ამ გზას ენტერულ-ჰეპატარული ცირკულაცია წოდება.

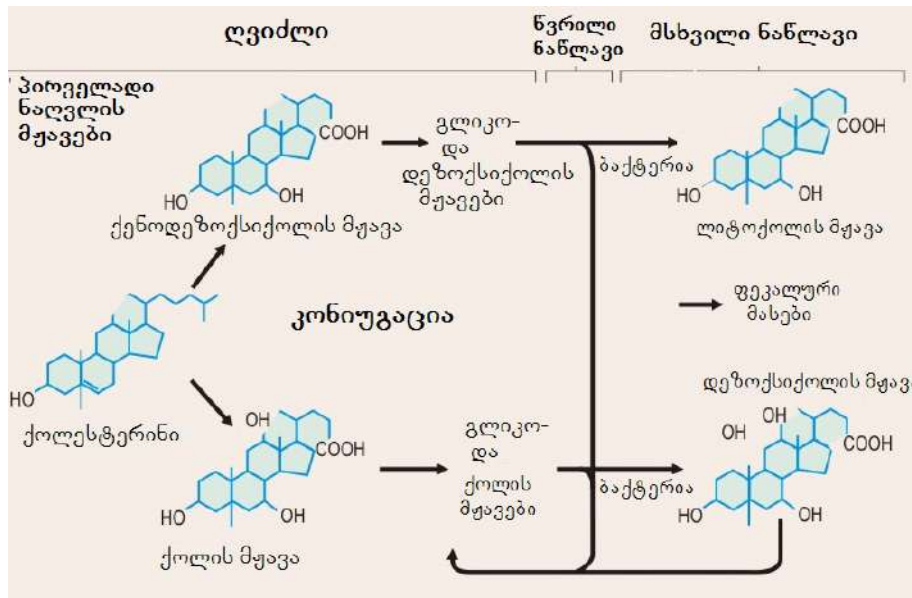
ქოლესტეროლი და ნალვლის მჟავები ნალვლის შემადგენელი ნაერთებია. ნალველი – მოყვითალო-ყავისფერი თხევადი სეკრეცია, რომელიც ღვიძლის უჯრედებიდან გამოიყოფა. ნალვლის წარმოქმნა იწყება ჰეპატოციტების მიერ წყლის, ნალვლის მჟავებისა და ნალვლის პიგმენტების (ბილირუბინი და მისი კონიუგატები) აქტიური სეკრეციით. შედეგად, ნალვლის სადინარებში იქმნება ე.წ. *პირველადი ნალველი*.

ნალველისა და სისხლის პლაზმის ურთიერთქმედების შედეგად მყარდება ელექტროლიტური წონასწორობა პლაზმასა და ნალველს შორის. ამრიგად, ნალვლის წარმოქმნისას მოქმედებს ორი მექანიზმი – ფილტრაცია და სეკრეცია. ნალველში შეიძლება გამოვყოთ ნივთიერებათა ორი ძირითადი ჯგუფი:

I – ნივთიერებები, რომელთა კონცენტრაცია ნალველსა და პლაზმაში მცირედ განსხვავდება ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , კრეატინინი და სხვა);

II – ნივთიერებები, რომელთა კონცენტრაცია ნალველში ბევრად აღემატება მათ კონცენტრაციას სისხლის პლაზმაში (ბილირუბინი, ნალვლის მჟავები და სხვა).

ნალველი დიდი რაოდენობით შეიცავს  $\text{Na}^+$ -ს და  $\text{K}^+$ -ს, მისი pH-სიდიდე ტუტეა. სავარაუდოა, რომ ნალვლის მჟავები და მათი კონიუგატები ნალველში მარილის ფორმით უნდა იყოს წარმოდგენილი. ნალვლის მჟავების ნაკლებობის დროს წარმოიქმნება ნალვლის ქვები. ნალვლის ქვების ინტენსიურ წარმოქმნას ადგილი აქვს ნალვლის ექსკრეციის შეკავებისა და ინფექციების დროს. მაგალითად, ცნობილია ბაქტერიებით გააქტივებული ფერმენტი  *$\beta$ -გლუკურონიდაზა*, რომელიც ხელს უწყობს ბილირუბინის კონიუგატების დაშლას. თავის მხრივ, გამოთავისუფლებული არაკონიუგირებული ბილირუბინი ნალვლის ქვების წარმოქმნის საუკეთესო სუბსტრატია.



სურათი VIII.28. მეორეული ნაღვლის მჟავების წარმოქმნა

ნაღვლის ქვები, უპირატესად, შედგება ბილირუბინთან და კალციუმის მარილებთან სხვადასხვა პროპორციით დაკავშირებული ქოლესტეროლის ნაერთებისაგან. ქოლესტეროლი ნაღველში ხსნად მდგომარეობაშია, ნაღვლის მჟავების აქტიური ზედაპირული თვისებებისა და ფოსფატიდიქოლინის (ლექციტინის) წყალობით. ამ კომპონენტების თანაფარდობის ცვლილებები პროვოცირებს ნაღვლის ქვების წარმოქმნას. გარდა ამისა, ქვები, რომლებიც შედგება ბილირუბინის დიგლუკურონიდისაგან, შეიძლება წარმოიქმნას ქრონიკული ჰემოლიზური ანემიით დაავადებულ პაციენტებში. ნაღვლის ქვები შეიძლება არ ვლინდებოდეს კლინიკურად, მაგრამ ისინი ხშირად იწვევს დისკომფორტს და ნაღვლის სადინარების ობსტრუქციას, ხელს უწყობს ქოლეცისტიტის, ქოლანგიტისა და პანკრეატიტის განვითარებას.

ნაღველში აღმოჩენილია მთელი რიგი ფერმენტები, რომელთაგან აღსანიშნავია *ტუტე ფოსფატაზა* (ლვიძლის). ნაღვლის გადინების დარღვევისას, ფერმენტის აქტივობა მკვეთრად მატულობს სისხლის შრატში. სისხლის შრატში ასევე გვხვდება ძვლოვანი წარმოშობის *ტუტე ფოსფატაზა*, რომელიც ოსტეობლასტებში სინთეზდება. შრატში ამ ფორმის ტუტე ფოსფატაზას აქტივობა მატულობს ძვლების დაზიანებისას, ამიტომ დიაგნოსტიკისთვის მნიშვნელოვანია დადგენილ იქნეს, ტუტე ფოსფატაზას რომელ იზოფორმასთან გვაქვს საქმე. ნაღვლის მჟავების მეტაბოლიზმის დარღვევა მთელი რიგი პათოლოგიების მიზეზი ხდება.

*ცელევერის სინდრომი* – მიტოქონდრიების სტრუქტურის დაზიანებისა და პეროქსისომების არარსებობის შედეგად დარღვეულია ქოლისა და დეზოქსიქოლის მჟავების სინთეზი. დაავადებისათვის დამახასიათებელია მძიმე ფორმის ჰიპოტონია, კიდურების ზრდის დარღვევა, გონებრივი ჩამორჩენილობა, გულის მანკის განვითარება, სიყვითლე და სხვა დარღვევები. სისხლში აღინიშნება პროთრომბინისა და ფიბრინოგენის დონის დაქვეითება და ამინოტრანსფერაზული აქტივობის მატება.

*პროგრესირებადი ლვიძლის ქოლესტეზი (ბილერის დაავადება)* ხასიათდება ნაღვლის მჟავებისა და ბილირუბინის შეჭრით ნაღვლის გამტარი მილაკების უჯრედის მემბრანაში და ვლინდება დაბადებიდან 10 თვეში კანის ქავილით, სიყვითლით, ჰეპატოსპლენომეგალიით და სხვა სიმპტომებით. ბიოქიმიური ანალიზისას სისხლში ვლინდება ნაღვლის მჟავების, ტუტე ფოსფატაზას აქტივობისა და ციტოზოლური მარკერების მატება ქოლესტერინისა და ლიპიდების რაოდენობრივი შემცირების ფონზე. პარალელურად აღინიშნება ზრდის შეჩერება და რაქიტი. დაავადებული პაციენტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა 2-17 წელია.

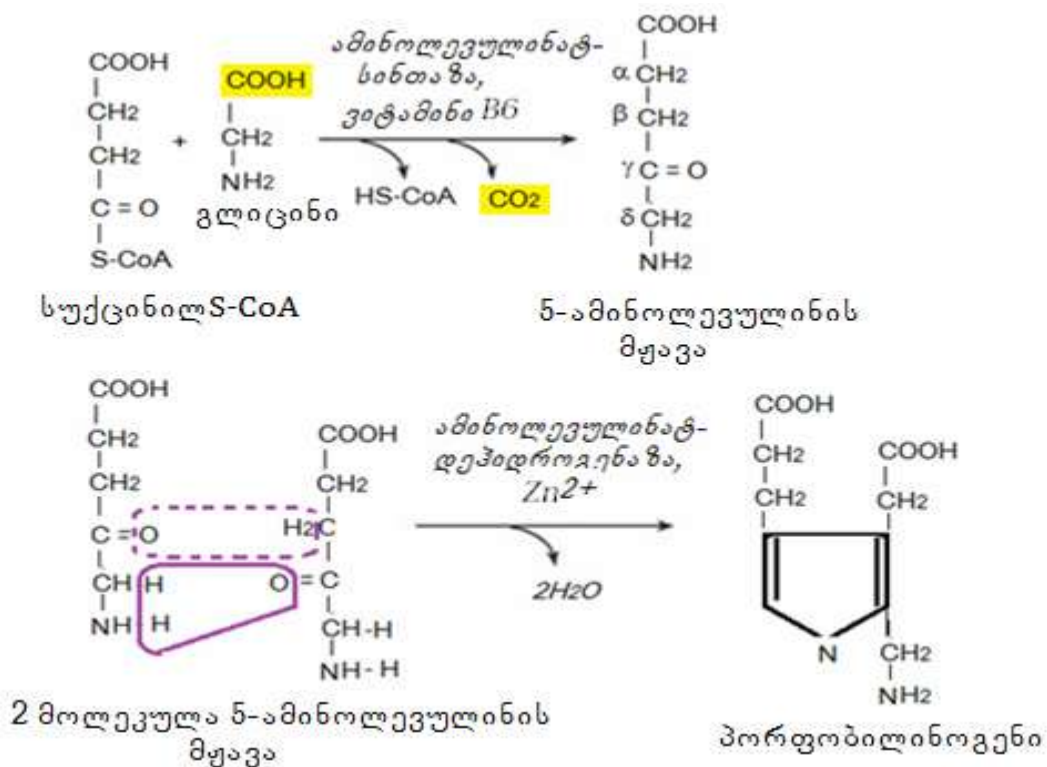
მემკვიდრული ლიმფოდემა რეციდიული ქოლესტაზით დაავადების შემთხვევაში ვლინდება დეფექტები ქვედა კიდურების ლიმფურ ძარღვებსა და ღვიძლში ნალვლის მჟავებისა და ბილირუბინის გაძლიერებული სინთეზი. დაავადების საწყისი ნიშნებია – ციება, სტეატორეა და სიყვითლე, ხოლო ასაკის მატებასთან ერთად იზრდება ქვედა კიდურების ლიმფოდემა და ანემია. სისხლში რეგისტრირდება ბილირუბინის, ქოლესტერინის, ტუტე ფოსფატაზასა და ციტოზოლური ფერმენტების რაოდენობრივი მატება.

THCA-სინდრომი (3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -ტრიჰიდროქსიკოპროსტანის მჟავას სინდრომი). სინდრომის საფუძველია ნალვლის მჟავების მეტაბოლიზმის ბლოკადა. დაავადება ვლინდება ქოლესტაზით, ჰეპატოსპლენომეგალიით, სწრაფად განვითარებადი ღვიძლის ციროზით. სისხლისა და ნალვლის ბიოქიმიურ ანალიზში ვლინდება 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -ტრიჰიდროქსიკოპროსტანის მჟავას დაგროვება (ნორმალურ შემთხვევაში 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -ტრიჰიდროქსიკოპროსტანის მჟავა მეტაბოლიზირდება). მკურნალობის თერაპიული მეთოდები არ არსებობს, ლეტალური შედეგი დგება სიცოცხლის პირველივე წლებში.

### VIII.5.7. პიგმენტების ცვლა

პიგმენტების ცვლა ორგანიზმის შეფერილი, რთული ქიმიური შენების მქონე ორგანული ნაერთების წარმოქმნის, გარდაქმნისა და დაშლის პროცესების ერთობლიობაა. ცხოველური ორგანიზმის ძირითადი პიგმენტებია პორფირინები, ქრომოპროტეიდები, მელანინები და სხვ.

ისეთი პიგმენტები, როგორცაა ჰემოგლობინი, მიოგლობინი და ციტოქრომები, პროსთეტიკული ჯგუფის სახით შეიცავს რკინაშემცველ პორფირინის კომპლექსს. პორფირინები ჰემის ბიოსინთეზის შუალედი პროდუქტებია, ხოლო ნალვლის პიგმენტები – ბილირუბინი და მისი კონიუგატები წარმოადგენს ჰემის დაშლის შედეგად წარმოქმნილ ნაერთებს. ამრიგად, პორფირინის შემცველი პიგმენტების ცვლა – ჰემის მეტაბოლიზმია.

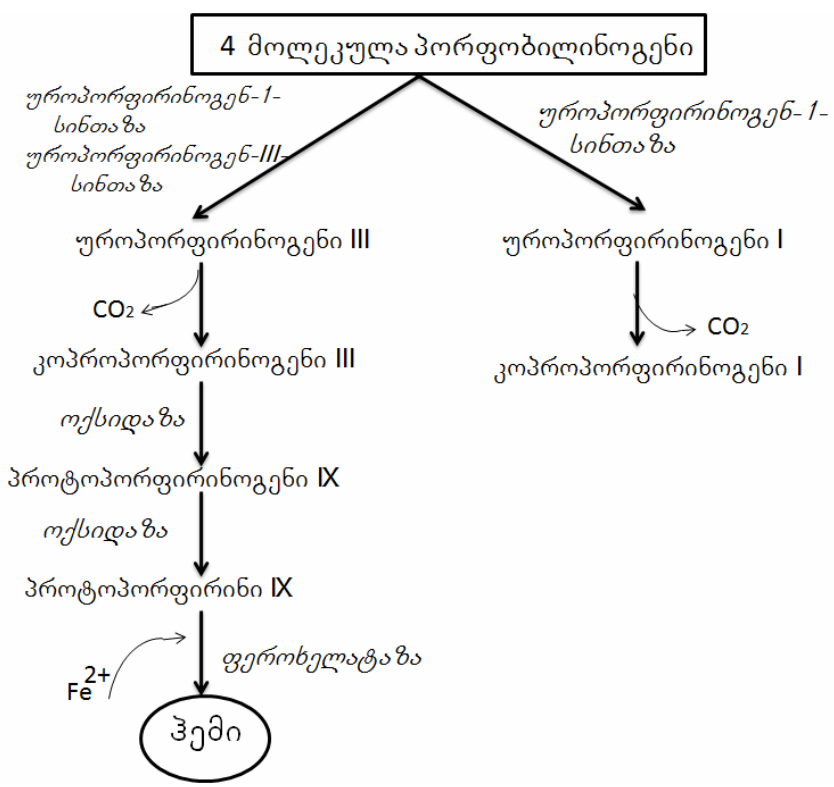


სურათი VIII.29. ჰემის ბიოსინთეზის I სტადია



**ჰემის ბიოსინთეზი.** ჰემი რკინაშემცველი ტეტრაჰიდროპიროლური ნაერთია. მისი ბიოსინთეზი, ძირითადად, მიმდინარეობს ძვლის ტვინში (85%) და ნაკლები ინტენსივობით ღვიძლში. ჰემის სინთეზში მონაწილეობს მიტოქონდრიები და ციტოპლაზმა. ტეტრაჰიდროპიროლური რგოლის სინთეზი იწყება მიტოქონდრიაში. ლიმონმჟავა ციკლის შუალედი პროდუქტი სუქცინილ-CoA კონდენსირდება ამინომჟავა გლიცინთან, რასაც მოსდევს *5-ამინოლევკულინატის* წარმოქმნა. ეს უკანასკნელი მიტოქონდრიიდან გადადის ციტოპლაზმაში, სადაც ორი მოლეკულიდან კონდენსაციის გზით წარმოიქმნება პორფობლინოგენი, რომელიც შეიცავს პიროლურ რგოლს (სურ.VIII.29).

ბიოსინთეზის შემდგომ სტადიებზე ხდება პორფირინისათვის დამახასიათებელი ტეტრაპიროლური სტრუქტურის წარმოქმნა. ოთხი მოლეკულა პორფობლინოგენის დაკავშირებით და NH<sub>2</sub>-ჯგუფის ჩამოცილებით წარმოიქმნება უროპორფირინოგენი III. ამ შუალედური მეტაბოლიტის წარმოქმნისათვის აუცილებელია ფერმენტი *უროპორფირინოგენ III-სინთაზა*, რომლის არარსებობისას იქმნება „არასწორი“ იზომერი – უროპორფირინოგენი I (სურ. VIII.30).

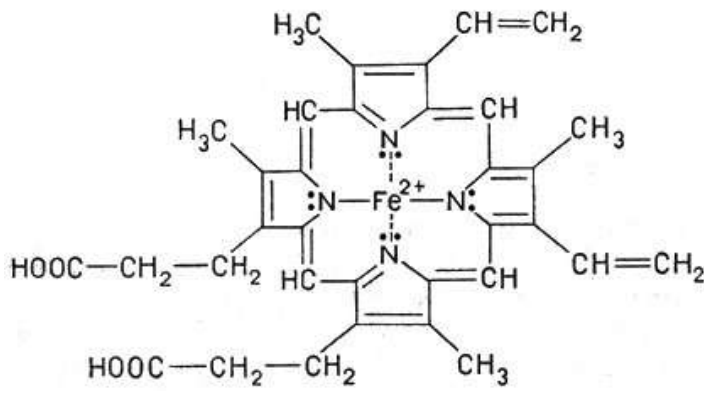


სურათი VIII.30. ჰემის სინთეზის დამამთავრებელი სტადიები

უროპორფირინოგენი III-ის ტეტრაპიროლური სტრუქტურა განსხვავდება ჰემის სტრუქტურისაგან. მაგალითად, უროპორფირინოგენი III-ში არ გვხვდება რკინის ატომი, ხოლო რგოლი თერთმეტი ორმაგი ბმის მაგივრად შეიცავს მხოლოდ რვას. ამავე დროს, რგოლი შეიცავს დამუხტულ გვერდით ჯაჭვებს (4 აცეტატის და 4 პროპიონატის ნაშთები). ვინაიდან ჰემი ცილებში ფუნქციონირებს არაპოლარულ გარემოცვაში, აუცილებელია პოლარული გვერდითი ჯაჭვების გარდაქმნა ნაკლებად პოლარულად. თავდაპირველად ოთხი აცეტატის ნაშთი დეკარბოქსილირდება და გარდაიქმნება მეთილის ჯგუფად. წარმოქმნილი *კოპროპორფირინოგენი III* კვლავ ბრუნდება მიტოქონდრიაში, სადაც განიცდის შემდგომ გარდაქმნას მიტოქონდრიების მემბრანაში არსებული ფერმენტებით. გვერდითი ჯაჭვების შემდგომი მოდიფიკაციით წარმოიქმნება *პროტოპორფირინოგენი IX*.

ჰემის ბიოსინთეზის შემდგომ სტადიებზე დაჟანგვის ხარჯზე მოლეკულაში წარმოიქმნება π-ელექტრონული სისტემა, რომელიც ანიჭებს ჰემს წითელ შეფერილობას. დასასრულს,

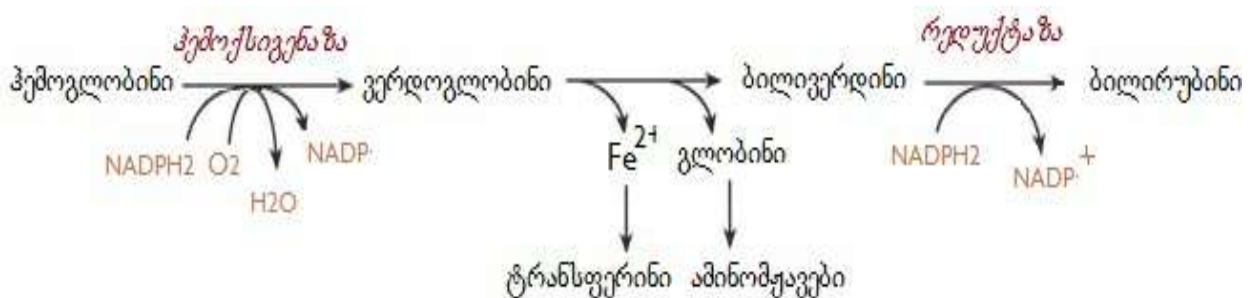
სპეციფიკური ფერმენტით – *ფეროხელატაზა*, მოლეკულაში ერთვება ორვალენტური რკინის ატომი. ამ გზით წარმოქმნილი ჰემი ერთვება ჰემოგლობინის და მიოგლობინის შემადგენლობაში, სადაც ის დაკავშირებულია არაკოვალენტურად, ხოლო ციტოქრომ C-სთან – კოვალენტურად (სურ.VIII.31).



სურათი VIII.31. ჰემი

*ჰემის კატაბოლიზმი.* ერთროციტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა ხანმოკლეა (დაახლოებით 120 დღე). ფიზიოლოგიურ პირობებში ზრდასრული ადამიანის ორგანიზმში დღე-ღამეში იშლება დაახლოებით  $1-2 \times 10^{11}$  ერთროციტი. მათი კატაბოლიზმი ძირითადად მიმდინარეობს ელენთაში, ლიმფურ კვანძებში, ძვლის ტვინსა და ღვიძლში. ერთროციტების დაბერებისას მცირდება პლაზმური მემბრანის გლიკოპროტეინების შემადგენლობაში სიალის მჟავების შემცველობა. ერთროციტების მემბრანული გლიკოპროტეინების შეცვლილი ნახშირწყლოვანი კომპონენტები უკავშირდება რეტიკულოენდოთელიალური სისტემის უჯრედების რეცეპტორებს და ენდოციტოზის საშუალებით „იძირება“ ამ უჯრედებში, სადაც იწყება მათი კატაბოლიზმი. ამ პროცესის პირველი სტადიაა ჰემოგლობინის დაშლა ჰემად და გლობინად, რასაც მოსდევს ლიზოსომებში არსებული ფერმენტებით გლობინის ჰიდროლიზი.

ჰემის კატაბოლიზმის პირველი რეაქცია მიმდინარეობს *NADPH-დამოკიდებული ჰემოქსიგენაზით*. ფერმენტი ლოკალიზებულია ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანაში, მიკროსომული ჟანგვის ელექტრომატრანსპორტირებელი ჯაჭვის სიახლოვეს, რასაც მოსდევს *ბილივერდინის* (ყვითელი პიგმენტი) და ნახშირბადის მონოქსიდის (CO) წარმოქმნა. რკინის იონები, რომლებიც გამოთავისუფლდება ჰემის დაშლისას შესაძლებელია გამოყენებული იყოს სხვა რკინაშემცველი ცილების სინთეზისათვის. ბილივერდინი აღდგება ბილირუბინამდე *NADPH-დამოკიდებული ბილივერდინრედუქტაზით*. ბილირუბინი წარმოიქმნება არა მარტო ჰემოგლობინის, არამედ სხვა ჰემშემცველი ცილების დაშლისას. მათ რიცხვშია ციტოქრომები და მიოგლობინი. წარმოქმნილი ბილირუბინი (ელენთა, ძვლის ტვინი) ცუდად იხსნება წყალში, რის გამოც სისხლით მისი ტრანსპორტირება ღვიძლში წარმოებს ალბუმინთან კომპლექსის ფორმით (სურ.VIII.32).



სურათი VIII.32. ჰემოგლობინის ცელა ღვიძლში

ღვიძლში სისხლით მიტანილი „ალბუმინ-ბილირუბინის“ კომპლექსი ჰეპატოციტების პლაზმურ მემბრანაზე მოხვედრისას დისოცირდება და ჰეპატოციტებში ხვდება გაიოლებული დიფუზიით. ამ პროცესში მონაწილეობს ორი გადამტანი ცილა – *ლიგანდინი* და *პროტეინი-Z*. ჰეპატოციტების ენდოპლაზმურ რეტიკულუმზე ბილირუბინი უკავშირდება გლუკურონის მჟავას (კონიუგაციის რეაქცია). მას აქვს 2 კარბოქსილის ჯგუფი, შესაბამისად, შეუძლია დაიკავშიროს 2 მოლეკულა გლუკურონის მჟავა, რის შედეგადაც წარმოიქმნება წყალში ხსნადი კონიუგატი – ბილირუბინის დიგლუკურონიდი – ე.წ. *კონიუგირებული*, ანუ *პირდაპირი ბილირუბინი*. გლუკურონის მჟავის დონორია UGP-გლუკურონატი. სპეციფიკური ფერმენტები – *UGP-გლუკურონილტრანსფერაზები* აკატალიზირებს ბილირუბინის მონო- და დიგლუკურონიდების წარმოქმნას.

კონიუგირებული ბილირუბინი ATP-დამოკიდებული პროცესით გადაედინება ნაღვლის გამომტან სადინარში, ხოლო შემდგომ ნაწლავში, სადაც ბაქტერიული  $\beta$ -*გლუკურონიდაზა*თი გარდაიქმნება თავისუფალ ბილირუბინად. ამრიგად, სისხლში ერთდროულად არსებობს ბილირუბინის ორი ფორმა: თავისუფალი, რომელიც ხვდება რეტიკულოენდოთელური სისტემიდან და დაკავშირებული, რომელიც ხვდება ნაღვლის სადინარებიდან.

ნაწლავში მოხვედრილი ბილირუბინი განიცდის მიკროფლორის ფერმენტების ზემოქმედებას, რის შედეგადაც წარმოიქმნება *მეზობილირუბინი* და *ურობილინოგენი*. ამ უკანასკნელების გარკვეული ნაწილი შეინოვება და სისხლით კვლავ ხვდება ღვიძლში, ხოლო მსხვილ ნაწლავში დარჩენილი ნაწილი მიკროფლორის ფერმენტების დახმარებით აღდგება *სტერკობილინოგენამდე*, რომელიც გამოიყოფა ორგანიზმიდან.

ჰემის მასინთეზებელი ფერმენტების გენებში მუტაციური დარღვევები იწვევს დაავადებებს, რომელთაც *პორფირიები* ეწოდება.

ნორმალურ პირობებში დღე-ღამეში შარდთან ერთად გამოიყოფა დაახლოებით 0,05 მგ პორფირინი. შარდში პორფირინების რაოდენობის მატებას პორფირინურია (პორფირია) ეწოდება. პორფირიის მიზეზი შეიძლება გახდეს ჰემის ბიოსინთეზში მონაწილე რომელიმე ფერმენტის დეფექტი.

პორფირიების დროს აღინიშნება თანდაყოლილი მეტაბოლური დარღვევები, რომლებიც განპირობებულია მუტაციებით ჰემის მასინთეზებელი ფერმენტების გენებში. პორფირიები არაა ფართოდ გავრცელებული დაავადებები, თუმცა სხვადასხვა სახის ფსიქიკური დარღვევებისას აუცილებელია მათი გათვალისწინება. აღწერილია პორფირიების ექვსი მთავარი ტიპი. თითოეული მათგანი განპირობებულია პორფირინების სინთეზში მონაწილე სხვადასხვა ფერმენტის მუტაციით. ექვსივე ტიპის დაავადებებისათვის დამახასიათებელია სხვადასხვა ინტენსივობის აბდომინური ტკივილები, ნეიროფსიქიკური დარღვევები და ფოტოსენსიტიურობა. ფოტოსენსიტიურობა – ეს არის რეაქცია 400 ნმ ტალღის სიგრძის ხილულ სინათლეზე. ამ დროს ხდება პორფირინების „აგზნება“, ისინი ურთიერთქმედებს მოლეკულურ ჟანგბადთან, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ჟანგბადის რადიკალები. რადიკალები აზიანებს ლიზოსომებს და უჯრედის სხვა ორგანოებს. დაზიანებული ლიზოსომებიდან გამოიყოფა მადეგრატირებული ფერმენტები, რომლებიც იწვევს კანის სხვადასხვა დაზიანებას, მათ შორის გაურკვეველი ეტიოლოგიის კანის იარებს. პორფირიის ტიპის მიხედვით, რიგ შემთხვევაში, ეს სიმპტომი შეიძლება არ იყოს გამოვლენილი. პორფირიების შედეგად უმთავრესად ზიანდება ის ორგანოები და უჯრედები, რომლებშიც აქტიურად მიმდინარეობს ჰემის სინთეზი. ასე მაგალითად, ჰემოგლობინი აქტიურად სინთეზდება ძვლის ტვინში, ხოლო ციტოქრომი P<sub>450</sub> – ღვიძლში. ამ ნიშნით პორფირიები იყოფა სამ ტიპად: *ერიტროპოეზული*, *ჰეპარული* და *შერეული*.

*ერიტროპოეზული პორფირიის* დროს ჰემის ბიოსინთეზი ბლოკირებულია ძვლის ტვინში, რომელიც ჩვეულებრივ დიდი რაოდენობით ჰემოგლობინს ასინთეზებს, ხოლო *ჰეპარული პორფირიის* შემთხვევაში – ღვიძლში, რომელიც ჩვეულებრივ შემთხვევაში ასინთეზებს სხვა

ჰემოპროტინს, კერძოდ ციტოქრომ P<sub>450</sub>-ს. ცნობილია მემკვიდრეობითი (პირველადი) პორფირიების ექვს ტიპი.

მწვავე ხანგამოშვებითი პორფირია ჰეპარული პორფირიაა და ვლინდება სქესობრივი მომნიშვნის შემდგომ. მისი მიზეზია ღვიძლის უჯრედებში ფერმენტ უროპორფირინოგენ-I-სინთაზას დეფიციტი. დეფექტური ფერმენტი თავისი აქტივობის მხოლოდ 50%-ს ავლენს, რის გამოც შეფერხებულია უროპორფირინოგენის – ჰემის სინთეზის პროცესის შუალედური პროდუქტის წარმოქმნა. ავადმყოფს აღენიშნება პერიოდულად განმეორებადი ტკივილები და ფსიქიკური აშლილობა. თუმცა არ შეინიშნება ფოტოდერმატოზი. დაავადების პროვოცირება შესაძლებელია სხვადასხვა მედიკამენტებით და სტეროიდული ჰორმონებით.

*თანდაყოლილი ერთროპოეზური პორფირია.* მისი მიზეზია ერთროპოეზურ უჯრედებში ფერმენტ უროპორფირინოგენ-III-სინთაზას გენეტიკური დეფიციტი, რის შედეგადაც პორფობლინოგენიდან დიდი რაოდენობით წარმოიქმნება უროპორფირინოგენი I, რომელიც არ წარმოადგენს ჰემის წინამორბედს. თანდაყოლილი ერთროპოეზური პორფირიის დროს კლინიკურად გამოხატულია წითელი შარდი, ფოტოდერმატოზი და ჰემოლიზური ანემია.

*კანის მოგვიანებითი პორფირია* ჰეპარული პორფირიაა. დაავადების მიზეზია ღვიძლის უჯრედებში ფერმენტ უროპორფირინოგენ-კარბოქსილაზას დეფიციტი. დაავადება ვლინდება ღვიძლის ალკოჰოლური დაზიანების შემთხვევაში. ძირითადი სიმპტომია კანის ფოტომგრძობელობის მომატება, რაც ფოტოდერმატოზის გამომწვევი მიზეზი ხდება.

*მემკვიდრეობითი კოპროპორფირია* ჰეპარული პორფირიაა, რომლის მიზეზია ფერმენტ კოპროპორფირინოგენოქსიდაზას ნაწილობრივი დეფიციტი. ეს მიტოქონდრიული ფერმენტი აკატალიზებს კოპროპორფირინოგენიდან პროტოპორფირინოგენ I-ის წარმოქმნას. ამ ფერმენტის უკმარისობისას ჭარბი რაოდენობის კოპროპორფირინოგენი გამოიყოფა შარდით, რის გამოც შარდს წითელი შეფერილობა ახასიათებს. დაავადების შედეგად უჯრედებში შემცირებულია ჰემის რაოდენობა. დაავადება მიმდინარეობს აბდომინური ტკივილებითა და ნეიროფსიქიკური მოშლილობით. დამახასიათებელია ასევე ფოტოდერმატოზიც.

*ლაქოვანი პორფირია* ჰეპარული პორფირიაა, რომლის მიზეზია მიტოქონდრიული ფერმენტის პროტოპორფირინოგენოქსიდაზას ნაწილობრივი უკმარისობა. ამ შემთხვევაში მცირდება ჰემის შიდაუჯრედული კონცენტრაცია. შარდში მომატებულია უროპორფირინისა და კოპროპორფირინის რაოდენობა. ავადმყოფისათვის დამახასიათებელია ფოტოდერმატოზი, კანი იფარება წითელი ლაქებით. სტრესული მდგომარეობა იწვევს ჰემის ბიოსინთეზის წინამორბედების ჭარბ წარმოქმნას, რასაც თან სდევს სპეციფიკური სიმპტომები (ფოტოდერმატოზი, აბდომინალური ტკივილები, ფსიქიკური მოშლილობა). არასტრესულ მდგომარეობაში სიმპტომები არ ვლინდება.

*პროტოპორფირია* შერეული ტიპის პორფირიაა, რომლის მიზეზია მიტოქონდრიუმში ფერმენტ ჰემსინთაზას უკმარისობა. ამ შემთხვევაში ერთროციტები და განავალი დიდი რაოდენობით შეიცავს პროტოპორფირინ IX-ს. ავადმყოფისათვის დამახასიათებელია ფოტოდერმატოზი, წითელი ფერის გამონაყარი, რომელიც ადვილად ჩირქდება.

*შეძენილ, ანუ მეორეულ პორფირიებს* მიეკუთვნება ინტოქსიკაციური პორფირია, რომლის მიზეზია სხვადასხვა პრეპარატის (ასპირინი, ვერონალი, სულფონალი და სხვ.) დიდი რაოდენობით მიღება, რაც ვლინდება პორფირინების სიჭარბით. ინტოქსიკაციური პორფირია შესაძლებელია განვითარდეს ტყვიისა და სხვა მძიმე მეტალების იონებით მოწამვლისას, ვინაიდან ეს იონები აინჰიბირებს ჰემის სინთეზის ფერმენტებს.

ბილირუბინის მეტაბოლიზმის დარღვევები სხვადასხვა პათოლოგიის ჩამოყალიბების მიზეზი ხდება. ნორმალურ მდგომარეობაში სისხლში ბილირუბინის დონე 17,1 მკმოლ/ლ-ს არ აღემატება. მეტაბოლიზმის დარღვევისას სისხლში ბილირუბინის რაოდენობა მატულობს, ანუ ადგილი აქვს *ჰიპერბილირუბინემიას*.

ჰიპერბილირუბინემია შეიძლება გამოწვეული იყოს რამდენიმე მიზეზით:

1. ბილირუბინი წარმოიქმნება ქარბი რაოდენობით და ღვიძლი ნორმალური ფუნქციონირებისას ვერ ახერხებს მის გამოყოფას;

2. ბილირუბინი წარმოიქმნება ნორმალური რაოდენობით, მაგრამ, ღვიძლის დაზიანების გამო ვერ ხერხდება საჭირო ინტენსივობით მისი გამოყოფა.

3. ღვიძლის გამომყოფი სადინრები მექანიკურადაა დაზიანებული და დახშული. ასეთ პირობებში სისხლში ქარბი რაოდენობით გროვდება ბილირუბინი, ხდება მისი დიფუზია ქსოვილებში და შედეგად ვილებთ სიყვითლეს – კანის საფარი და კონიუქტივები იფერება ყვითლად.

ჰიპერბილირუბინემიის გამომწვევი მიზეზიდან გამომდინარე, არჩევენ სიყვითლის სამ სახეს:

1. *პრეჰეპარული*, ანუ *ჰემოლიზური სიყვითლე*, რომლის გამომწვევი მიზეზია ერითროციტების თანდაყოლილი მემბრანოპათიები. ამ დროს ხდება ერითროციტების ქარბი რაოდენობის დაშლა და ღვიძლი ვეღარ ასწრებს მის მეტაბოლიზმს.

2. *ჰეპარული*, ანუ *ჰეპატოცელარული სიყვითლე* შეიძლება გამომწვეული იყოს სხვადასხვა პათოლოგიით:

ა) ღვიძლში ანთებითი პროცესის შედეგად ირღვევა ბილირუბინის მეტაბოლიზმის სამივე საფეხური – სისხლიდან მისი ელიმინაცია, კონიუგაცია და გამოყოფა. ასეთი პროცესები აღინიშნება ღვიძლის ტოქსიკური დაზიანებისას და ღვიძლის ციროზის დროს, როცა სისხლში იზრდება თავისუფალი და კონიუგირებული ბილირუბინის რაოდენობა;

ბ) უდფ-გლუკურონიდტრანსფერაზას თანდაყოლილი დეფექტის გამო დარღვეულია ბილირუბინის კონიუგაცია;

გ) დარღვეულია ჰეპატოციტებით ბილირუბინის შთანთქმა და გამოყოფა, რაც შეიძლება განპირობებული იყოს სატრანსპორტო სისტემების ცილების გენეტიკური დეფექტით.

3. *პოსტჰეპარული*, ანუ *ქოლესტაზური სიყვითლე* ვლინდება ნალვლის გზების დახშობის, ანუ მათი ობსტრუქციის დროს. ამიტომ სიყვითლის ამ სახეს ხშირად ობსტრუქციულ სიყვითლეს უწოდებენ. ამ დროს შეფერხებულია ღვიძლიდან ბილირუბინის კონიუგატების გამოყოფა.

სიყვითლის ტიპის განსაზღვრის კლინიკური ინდიკატორია ურობილინოგენი. ნორმალურ შემთხვევებში ურობილინოგენი შარდში კვალის სახითაა. შარდში ურობილინოგენის არარსებობა მიუთითებს ობსტრუქციულ სიყვითლეზე, რადგან ბილირუბინის კონიუგატები, ნალვლის გზების დახშობის გამო, ვერ აღწევს ნაწლავებამდე და, შესაბამისად, არ ხდება მათი გარდაქმნა ურობილინოგენად. შარდში ურობილინოგენის ქარბი რაოდენობა მიუთითებს ჰემოლიზურ სიყვითლეზე, ვინაიდან ბილირუბინის ქარბი რაოდენობით წარმოიქმნა ინვეს ნაწლავებში ურობილინოგენის გაძლიერებულ პროდუქციას.

ღვიძლის პათოლოგიურ მდგომარეობაზე მსჯელობენ აგრეთვე სისხლის შრატის ფერმენტების აქტივობის მიხედვითაც. კერძოდ, დაავადებისას სისხლში მატულობს *ასპარტატამინოტრანსფერაზას* (ASAT) და *ალანინამინოტრანსფერაზას* (ALAT) აქტივობა. ორივე ფერმენტი დიდი რაოდენობითაა ღვიძლში და უჯრედების დაზიანებისას ქარბი რაოდენობით ხვდება სისხლში. ღვიძლის პათოლოგიების დროს ასევე მატულობს *ლექტატდეჰიდროგენაზას* აქტივობა, მაგრამ ვინაიდან ეს ფერმენტი ორგანიზმის თითქმის ყველა უჯრედშია, მას ღვიძლის დაავადებებისას არ ენიჭება სპეციფიკური მნიშვნელობა.

როგორც აღვნიშნეთ, ჰიპერბილირუბინემიის დროს სისხლში შეიძლება მომატებული იყოს ბმული (კონიუგირებული) ან არაკონიუგირებული ბილირუბინის დონე, ან ორივე ერთდროულად. არაკონიუგირებული ჰიპერბილირუბინემიის გამომწვევი მიზეზი ჰემოლიზური ანემიაა. თუ ამ პათოლოგიას თან ერთვის ჰეპარული სისტემის დეფექტები, მაშინ მკვეთრად ვლინდება არაკონიუგირებული ჰიპერბილირუბინემია. არაკონიუგირებული ჰიპერბილირუბინემია ხშირად ვლინდება ახალშობილებშიც „ფიზიოლოგიური სიყვითლის“ სახით. ამ დროს ადგილი აქვს გაძლიერებულ ჰემოლიზს, ჰეპარული სისტემა ჯერ კიდევ „მოუმწიფებელია“ ბილირუბინის ნორმალურად შთანთქმის, კონიუგაციისა და გამოყოფისათვის. პარალელურ-

რად შეიძლება გამოვლენილ იქნეს UDP-გლუკურონიდაზას აქტივობის დაქვეითება ან/და სუბსტრატის – UDP-გლუკურონის მჟავას არასაკმარისი რაოდენობით არსებობა. თუ არაკონიუგირებული ბილირუბინის დონე აღემატება ალბუმინთან მისი დაკავშირების ზღვარს (20-25 მგ/დლ), ის შეიძლება გავიდეს ჰემატოენცეფალურ ბარიერში. შედეგად ვითარდება ტოქსიკური ენცეფალოპათია, რაც იწვევს გონებრივ ჩამორჩენილობას. ბილირუბინის მეტაბოლური სისტემის ინდუქციის უნარით ხასიათდება ფენობარბიტალი, რომლის ინტრაპერიტონალური შეყვანა სიყვითლით დაავადებულ ახალშობილებში საკმაოდ ეფექტურ საშუალებად ითვლება. ღვიძლის მიერ არაკონიუგირებული ბილირუბინის გამოყოფის პროცესი შეიძლება გააქტიურდეს ფოტოთერაპიითაც (ხილულ სინათლეზე ექსპოზიცია).

არაკონიუგირებული ჰიპერბილირუბინემია ზოგჯერ ვლინდება *ჟილბერ-ლერბულეს სინდრომის* სახითაც. ეს არის გენეტიკური დაავადება, რომლის გამომწვევი მიზეზია დეფექტი *გლუკურონილტრანსფერაზას* წარმოქმნაში. დაავადებისთვის დამახასიათებელია სიყვითლის პერიოდულად განვითარება.

არაკონიუგირებული ჰიპერბილირუბინემიის გამომწვევი მიზეზი შეიძლება იყოს აგრეთვე არა ჰემოლიზური ანემია, არამედ ფერმენტ *UDP-გლუკურონილ-ტრანსფერაზას* მემკვიდრული დეფიციტიც. ეს პათოლოგია *კრიგლერ-ნაიარის სინდრომის I ტიპის* სახელითაა ცნობილი. როგორც წესი, დაავადება ლეტალური შედეგით მთავრდება სიცოცხლის პირველი 15 თვის განმავლობაში.

*კრიგლერ-ნაიარის სინდრომის II ტიპიც* მემკვიდრული დაავადებაა. ამ შემთხვევაში ბილირუბინის კონიუგაციური სისტემის დეფექტი უფრო ნაკლებადაა გამოხატული. კერძოდ, აღინიშნება ფერმენტ *გლუკურონილტრანსფერაზას* ნაწილობრივი დეფიციტი. ნაღველში გვხვდება ბილირუბინის მონოგლუკურონიდები. ამ სინდრომით დაავადებული პაციენტების მკურნალობა ფენობარბიტალით (*UDP-გლუკურონილტრანსფერაზას* ინდუქტორი), რომელიც ეფექტურად აქვეითებს ბილირუბინის დონეს სისხლში, იძლევა დადებით შედეგს.

არაკონიუგირებული ჰიპერბილირუბინემია შეიძლება გამომწვეული იყოს ტოქსინ-ინდუქციურებული ღვიძლის დისფუნქციით. ასეთი ტოქსინების რიცხვს მიეკუთვნება ქლოროფორმი, ნახშირბადის ტეტრაქლორიდი, აცეტამინოფენი და სხვა. ამ პათოლოგიას ტოქსიკური ჰიპერბილირუბინემია ეწოდება.

კონიუგირებული ბილირუბინემიის დროს აღინიშნება ღვიძლის ან ნაღველის გზების დახშობა (ობსტრუქცია). სადინრების დახშობის გამო ბილირუბინის დიგლუკურონიდის გამოყოფა ფერხდება, რის გამოც ხდება სისხლსა და ლიმფაში მისი ხელახალი შენოვა. შედეგად, ვლინდება ბილირუბინის დიგლუკურონიდის თანაობა შარდშიც.

კონიუგირებული ბილირუბინემიის აუტოსომურ რეცესიულ პათოლოგიას ადგილი აქვს ქრონიკული იდიოპათიური სიყვითლის, ანუ დაბინ-ჯონსონის სინდრომის დროს, როდესაც დარღვეულია კონიუგირებული ბილირუბინის ბილიარული ექსკრეცია. პათოლოგია ვლინდება ბავშვობის ასაკში. მიზეზი ჰეპარული დეფექტი უნდა იყოს. სამწუხაროდ, დაავადების ეტიოლოგია ჯერ კიდევ არაა სათანადოდ შესწავლილი.

ქრონიკული კონიუგირებული ბილირუბინემია ვლინდება *როტოსის სინდრომის* სახითაც, რომლის დროსაც არ აღინიშნება ჰეპატოციტებში პიგმენტის დაგროვება. ასეთ პირობებში ღვიძლის ჰისტოლოგიური სურათი ნორმალურია. პათოლოგიის გამომწვევი მიზეზი ჯერჯერობით დაუდგენელია.

კონიუგირებულ ბილირუბინემიის გახანგრძლივებისას, ბილირუბინი კოვალენტურად უკავშირდება ალბუმინს. პლაზმის ჩვეულებრივ კონიუგირებულ ბილირუბინთან შედარებით, ბილირუბინის ეს ფრაქცია გამოირჩევა ნახევარდაშლის დიდი პერიოდით. ამის გამო, ობსტრუქციული სიყვითლისას გამოჯანმრთელების ფაზის დროსაც კი, ზოგიერთ შემთხვევაში, კანი კვლავ რჩება ყვითლად შეფერილი, მაშინაც კი, როცა პლაზმის კონიუგირებული ბილირუბინის დონე ნორმას აღწევს.

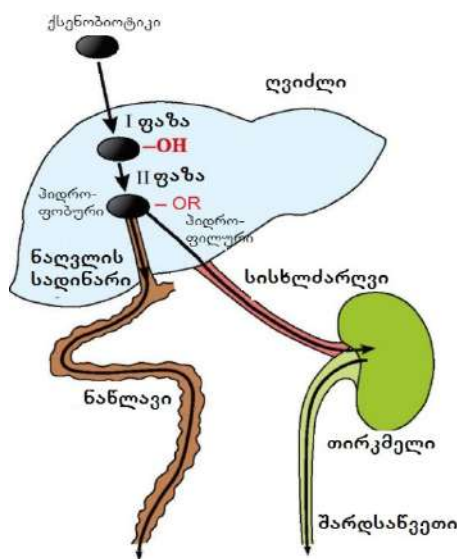
### VIII.5.8. ჰორმონების მეტაბოლიზმი ღვიძლში

ჰორმონთა უმეტესობის მეტაბოლური გარდაქმნა ღვიძლში მიმდინარეობს. ღვიძლი წარმოადგენს მთავარ ორგანოს, რომელიც არეგულირებს ჰორმონის დონეს სისხლში. მაგალითისათვის შეიძლება განვიხილოთ ღვიძლში თიროქსინისა და ტრიიოდთირონინის მეტაბოლიზმი. ღვიძლის ამინოტრანსფერაზას ზემოქმედებით ხდება ამ ჰორმონებიდან ამინოჯგუფების ჩამოშორება. ამინოტრანსფერაზას ასევე შეუძლია სუბსტრატად მონო- და დიიოდთირონინის გამოყენება. წარმოქმნილი ნივთიერებები (პირუვატის ანალოგები), ისე, როგორც ჰორმონების ნაწილი, ღვიძლში განიცდის დეიოდირებას. ღვიძლში აგრეთვე მიმდინარეობს ჰორმონის სულფატური ეთერებისა და გლუკოზიდურონიდების წარმოქმნაც. კონიუგატები გამოიყოფა ნაღველთან ერთად და შემდგომ, ნაწლავის ფლორის ბაქტერიების ზეგავლენით განიცდის ჰიდროლიზს. შედეგად წარმოებს თავისუფალი თიროქსინისა და ტრიიოდთირონინის კვლავწარმოქმნა. გამოთავისუფლებული ჰორმონი შეიწოვება და გადადის სისხლში. ბაქტერიული დეკარბოქსილაზების ზემოქმედებით, ნაწლავებში ხდება ჰორმონების ნაწილობრივი დაკარგვა.

ამრიგად, ღვიძლში წარმოებს იოდირებული თირეოიდული ჰორმონების მეტაბოლიზმი დეიოდირების, ამინოჯგუფების ჩამოშორებისა და თირონინული ბირთვის დაშლის გზით. შემდგომში თირეოიდული ჰორმონები, ისე, როგორც ზოგიერთი მათი მეტაბოლიტი, კონიუგაციის გზით უკავშირდება გლუკურონის მჟავას და შიდაჰეპარული ცირკულაციით ხვდება სისხლში. განსაკუთრებულ შემთხვევებში შესაძლებელია კონიუგაცია სულფატთან ან მეთილირება.

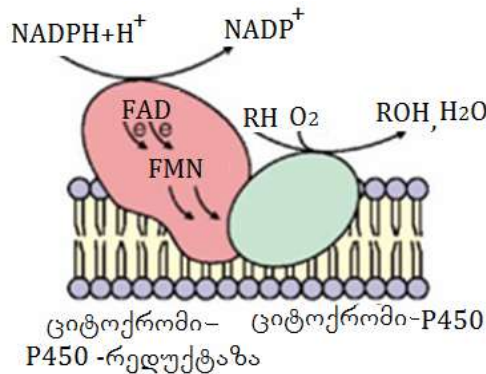
### VIII.5.9. ქსენობიოტიკების დეტოქსიკაცია ღვიძლში

ნაერთებს, რომლებსაც ორგანიზმი იღებს საკვებიდან, კანიდან ან ფილტვებიდან და არ გამოიყენებს ენერგეტიკული და პლასტიკური მიზნებისათვის, ქსენობიოტიკები ეწოდება. ეს ნაერთები, როგორც წესი, ჰიდროფობული, ტოქსიკური ნივთიერებებია და აუცილებელია მათი ორგანიზმიდან გამოდევნა. მათი ტოქსიკურობის შემცირებისა და ხსნადობის მატებისათვის ისინი განიცდის დეტოქსიკაციას, რაც მდგომარეობს მათ ქიმიურ მოდიფიკაციასა და ორგანიზმიდან გამოდევნაში.



სურათი VIII.33. ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმი და ორგანიზმიდან გამოდევნა R- კონიუგირების პროცესში გამოყენებული რადიკალი (გლუტათიონი, გლუკურონის მჟავა და სხვ.)

- პირველი ფაზის რეაქციებში ჰიდროფობური ნივთიერება განიცდის მოდიფიცირებას უმეტეს შემთხვევაში ჰიდროქსილირების საშუალებით;
- მეორე ფაზაში მიმდინარეობს კონიუგაციის რეაქცია.



**სურათი VIII.33. მონოოქსიგენაზური სისტემის სტრუქტურული ორგანიზაცია**

*RH – ციტოქრომი P<sub>450</sub>-ის სუბსტრატი. ელექტრონების დონორს წარმოადგენს NADPH, რომელიც იჟანგება ციტოქრომ P<sub>450</sub>-რედუქტაზით*

გაუვნებელყოფის პირველი ფაზა. ეს ფაზა აუცილებელია ჰიდროფობური ნაერთების გაუვნებელყოფისათვის, ვინაიდან ისინი ცუდად იდევნება ორგანიზმიდან და ამიტომ შესაძლებელია მათი დაგროვება ლიპიდებით მდიდარ ქსოვილებში (ცხიმოვანი ქსოვილი, უჯრედის მემბრანები, ნერვული ქსოვილი). ამ ფაზაში ეს ნაერთები განიცდის ისეთ გარდაქმნებს, როგორცაა ჰიდროქსილირება, აღდგენა, დეზამინირება, ჰიდროლიზი და სხვ.

პრაქტიკულად ყველა ქსოვილის ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანებში ლოკალიზებულია სპეციფიკური სისტემა, რომელსაც მიკროსომული ჟანგვის (მონოოქსიგენაზური) სისტემა ეწოდება. ეს სისტემა პასუხისმგებელია I ფაზის მიმდინარეობაზე. მონოოქსიგენაზური სისტემა განსაკუთრებით აქტიურია ღვიძლში. ზოგიერთი ქსოვილის უჯრედებში (მაგალითად, თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში) ჟანგვითი სისტემა ლოკალიზებულია მიტოქონდრიის მემბრანაში. ძირითადი ფერმენტები, რომლებიც მონაწილეობს ჟანგვითი სისტემის მუშაობაში არის ჰემოპროტეინული ბუნების ციტოქრომი P<sub>450</sub> და ფლავოპროტეინი ციტოქრომ P<sub>450</sub>-რედუქტაზა. ამ უკანასკნელის კოფაქტორებია FAD და FMN .

ციტოქრომ P<sub>450</sub>-ს შეუძლია დაუკავშირდეს ლიპოფილური ბუნების RH- ნივთიერების აქტიურ ცენტრს და მოლეკულურ ჟანგბადს. ცნობილია, რომ ჟანგბადის ერთი ატომი იერთებს ორ ელექტრონს და გადადის O<sup>2-</sup>-ფორმაში. ამ შემთხვევაში ელექტრონებისა და პროტონების დონორს წარმოადგენს NADPH+H<sup>+</sup>, რომელიც იჟანგება ციტოქრომ P<sub>450</sub>-რედუქტაზით. წარმოქმნილი O<sup>2-</sup> ურთიერთქმედებს პროტონებთან და წარმოქმნის წყალს: O<sup>2-</sup>+ 2H<sup>+</sup>→ H<sub>2</sub>O.

ჟანგბადის მეორე ატომი ერთვება RH ნაერთში ჰიდროქსილის ჯგუფის წარმოქმნით. RH-ნაერთის ჰიდროქსილირების სუბსტრუქტურული რეაქცია მიკროსომული ჟანგვის ფერმენტებით შესაძლებელია გამოისახოს შემდეგნაირად:



ჰიდროქსილირების შედეგად იზრდება ჰიდროფობური ნაერთის ხსნადობის მაჩვენებელი, რაც ამცირებს მის ტოქსიკურობას, აადვილებს შემდგომ ინაქტივაციას და ორგანიზმიდან გამოდევნას.

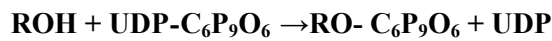
ციტოქრომი P<sub>450</sub>-სთვის დამახასიათებელია შედარებითი სუბსტრატული სპეციფიკურობა. ცნობილია მისი სხვადასხვა იზოფორმა, რომელთაგანაც თითოეული ურთიერთქმედებს სხვადასხვა, მაგრამ სტრუქტურულად მსგავს ქსენობიოტიკთან. ციტოქრომი P<sub>450</sub>-ის სუბსტრატები შესაძლებელი იყოს როგორც ეგზო-, ასევე ენდოგენური ლიპოფილური ნაერთები,



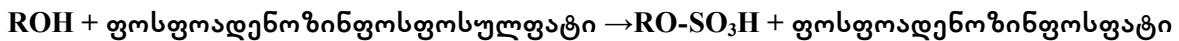
ხოლო მათი გარდაქმნის პროდუქტები შესაძლებელია მონაწილეობდეს ნორმალურ მეტაბოლურ პროცესებში. ამ ტიპის ციტოქრომებით ხდება ისეთი ფარმაკოლოგიური პრეპარატების ბიოტრანსფორმაცია, რომლებიც ჰიდროფობურ მდგომარეობაში ვერ გამოიდევენება ორგანიზმიდან.

*გაუვნებელყოფის მეორე ფაზა – კონიუგაცია.* კონიუგაცია გულისხმობს პირველი ფაზის დროს წარმოქმნილ ფუნქციურ ჯგუფებთან სხვადასხვა მოლეკულების ან ჯგუფების მიერთებას, რაც ასევე ზრდის ქსენობიოტიკების ჰიდროფილურობას და ამცირებს ტოქსიკურობის ხარისხს. კონიუგაცია შესაძლებელია წარმართის ისეთ ნაერთებთან დაკავშირებით, როგორცაა გლიცინი, გლუკურონატი, სულფატი, აცეტატი, მეთილის ჯგუფი, გლუტათიონი.

კონიუგაციის პროცესში მონაწილეობს სხვადასხვა ტრანსფერაზები. წარმოქმნილი პროდუქტები, როგორც წესი, კარგად ხსნადი ნაერთებია და იოლად გამოიდევენება ორგანიზმიდან ნალველით და შარდით. მაგალითად, *ურიდინდიფოსფო-ტრანსფერაზები*, რომლებიც ლოკალიზებულია ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში, აკავშირებს გასაუვნებელსაყოფ ნაერთს გლუკურონის მჟავასთან. პროცესის სუმარული რეაქცია შემდეგია:

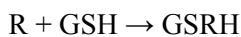


ციტოპლაზმური *სულფოტრანსფერაზა* აკატალიზირებს ქსენობიოტიკურ ნაერთებზე სულფატის ნაშთის მიერთებას:

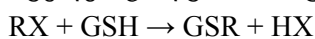


ქსენობიოტიკების გაუვნებელყოფის პროცესში განსაკუთრებული ადგილი უჭირავს ფერმენტ *გლუტათიონტრანსფერაზას*. ეს ფერმენტი გვხვდება ყველა ორგანიზმსა და ქსოვილში და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ისეთი ენდოგენური მეტაბოლიტების გაუვნებელყოფაში, როგორცაა ზოგიერთი სტეროიდული ჰორმონი, პროსტაგლანდინები, ბილირუბინი, ნალვლის მჟავები, ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტები და სხვ. გლუტათიონტრანსფერაზათი ქსენობიოტიკების გაუვნებელყოფის პროცესი სამი გზით ხორციელდება:

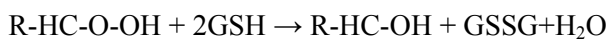
I. სუბსტრატის გლუტათიონთან კონიუგაცია:



II. ნუკლეოფილური ჩანაცვლება:

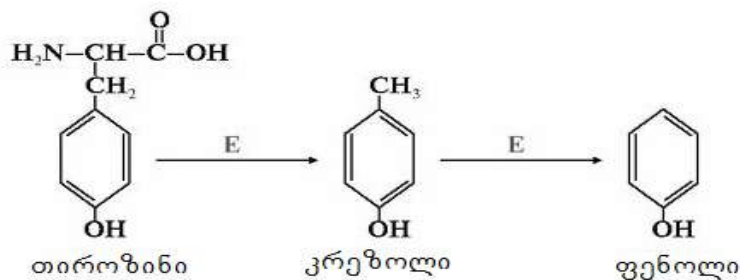


III. პეროქსიდების აღდგენა სპირტებამდე ფერმენტ *გლუტათიონპეროქსიდაზას* მოქმედებით:



სადაც GSSG დაჟანგული გლუტათიონია.

ზოგიერთ შემთხვევაში, ქსენობიოტიკების გაუვნებელყოფის დროს წარმოქმნილი მეტაბოლიტები გაცილებით ტოქსიკურია, ვიდრე საწყისი ფორმები. ამ ნაერთების გაუვნებელყოფა სწორედ გლუტათიონტრანსფერაზათი მიმდინარეობს.

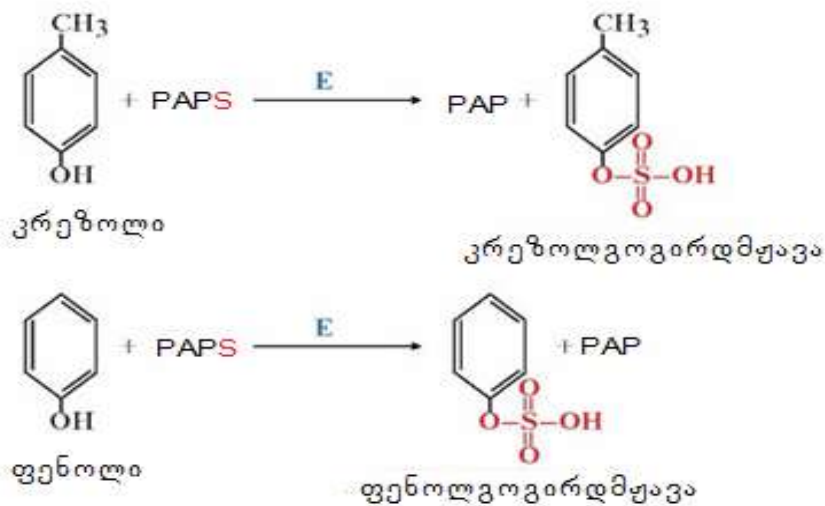


სურათი VIII.34. კრეზოლისა და ფენოლის წარმოქმნა ბაქტერიების დახმარებით  
E- ბაქტერიული ფერმენტი

ამინომჟავების კატაბოლიზმის პროდუქტების გაუვნებელყოფა. ამინომჟავები, რომლებიც არ შეიწოვება ნაწლავებში, გამოიყენება ნაწლავის მიკროფლორის მიერ. მიკროორგანიზმების ფერმენტები გარდაქმნიან ამინომჟავებს ამინებად, ფენოლებად, ინდოლად, სკატოლად და ორგანიზმისათვის ტოქსიკურ სხვა ნაერთებად. ამ პროცესს ცილების ლაბობის პროცესი ეწოდება. პროცესის საფუძველს წარმოადგენს ამინომჟავების დეკარბოქსილირება და დეზამინირება. ლაბობის პროდუქტები ნაწილობრივ შეიწოვება ნაწლავების მიერ და სისხლის საშუალებით ხვდება ღვიძლში.

ბაქტერიული ფერმენტების ზემოქმედებით ამინომჟავა თიროზინიდან გვერდითი ჯაჭვის ჩამოცილებით შესაძლებელია წარმოიქმნას ფენოლი ან კრეზოლი (სურ.VIII.34).

ამ ნაერთების ნაწილი კარის ვენის დახმარებით ხვდება ღვიძლში, სადაც განიცდის ორი ტიპის კონიუგაციას: სულფატირებას და გლუკურონირებას. წამოქმნილი ფენოლი და კრეზოლი კონიუგირდება ფოსფოადენოზინფოსფო-სულფატთან ფერმენტ სულფოტრანსფერაზას მონაწილეობით (სურ.VIII.35).



სურათი VIII.35. ფენოლისა და კრეზოლის კონიუგაცია

*E* – სულფოტრანსფერაზა; *PAPS* – ფოსფოადენოზინფოსფოსულფატი;  
*PAP* – ფოსფოადენოზინფოსფატი.

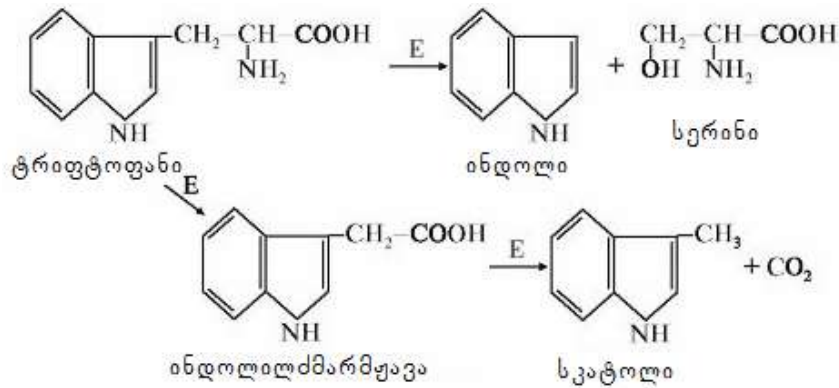
ნაწლავებში ამინომჟავა ტრიფტოფანიდან მიკროორგანიზმების დახმარებით წარმოიქმნება ინდოლი და სკატოლი (სურ.VIII.36)

ორივე ეს ნაერთი ჰიდროფობური ბუნებისაა და ღვიძლში მათი გაუვნებელყოფა მიმდინარეობს ორ ეტაპად: საწყის ეტაპზე ინდოლი მიკროსომული ჟანგვის საშუალებით იძენს ჰიდროქსილის ჯგუფს და გარდაიქმნება ინდოქსილად, ხოლო შემდგომ სტადიაზე ინდოქსილი ურთიერთქმედებს PAPS-თან და წარმოიქმნის ინდოქსილგოგირდმჟავას, რომლის კალიუმის მარილს ცხოველური ინდიკანი ეწოდება. ამ უკანასკნელის შარდში არსებობა გამოიყენება ღვიძლში მიმდინარე დეტოქსიკაციის პროცესის შესაფასებლად (სურ.VIII.37).

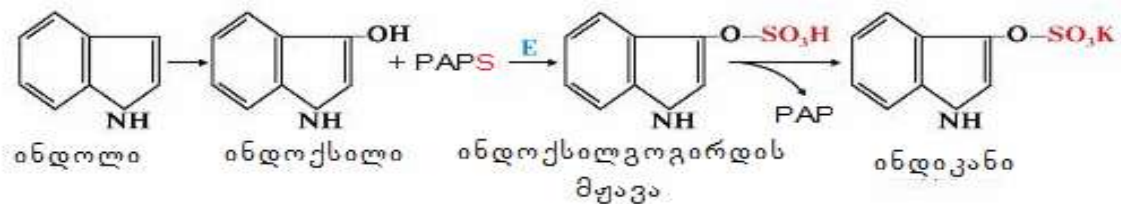
ფარმაკოლოგიური პრეპარატების ბიოტრანსფორმაცია. ორგანიზმზე პრეპარატების სამკურნალო მოქმედება მკაცრად დოზირებულია და ზემოქმედების შემდგომ აუცილებელია მათი ინაქტივაცია და ორგანიზმიდან გამოდევნა. მათი ინაქტივაციის პროცესი, ისევე როგორც ტოქსიკური ნაერთების შემთხვევაში, ძირითადად ორ ეტაპად მიმდინარეობს:

1 ეტაპი – ქიმიური მოდიფიკაცია ენდოპლაზმური სისტემის მონოოქსიგენაზური სისტემის დახმარებით (მიკროსომული ჟანგვა);

2 ეტაპი – პრეპარატების კონიუგაცია გლიცინთან, აცეტატთან, გლუკურონის მუავასთან, სულფატთან, გლუტათიონთან და სხვ. (სურ. VIII.38).



**სურათი VIII.36. ბაქტერიების ზემოქმედებით მიმდინარე ტრიფტოფანის კატაბოლიზმი**  
*E* – ბაქტერიული ფერმენტები

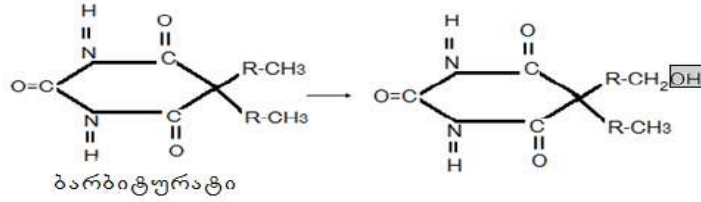


**სურათი VIII.37. ინდოლის გაუვნებელოება**  
*E* – სულფოტრანსფერაზა; PAPS – ფოსფოადენოზინფოსფოსულფატი;  
 PAP – ფოსფოადენოზინფოსფატი.

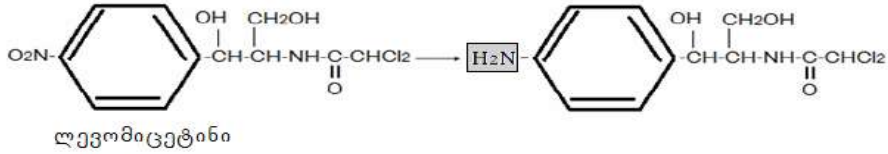
მიღებული ნაერთების კონიუგაცია მიმდინარეობს შესაბამისი ტრანსფერაზების დახმარებით. ცნობილია, რომ ზოგიერთი პრეპარატის სისტემატური მიღებისას აუცილებელია მათი დოზების გაზრდა, ვინაიდან მათი ზემოქმედების ინტენსივობა ორგანიზმზე მცირდება. ეფექტი გამოწვეულია იმით, რომ ეს პრეპარატები, ისევე როგორც ყველა ორგანიზმისათვის უცხო ნაერთი, ინდუცირებს მონოოქსიგენაზული სისტემის ფერმენტების სინთეზს და კონიუგაციის რეაქციებს. ეს მოვლენა უდევს საფუძვლად ორგანიზმის შეჩვევას ზოგიერთი პრეპარატისა და შხამისადმი. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ორგანიზმისათვის ისეთი ნაერთის გაუვნებელოების პროცესი, როგორიცაა ეთანოლი (სპირტი). ეთანოლი სინთეზირდება უშუალოდ ადამიანის ორგანიზმში ან მიიღება საკვებთან ერთად. ენდოგენური ეთანოლის კონცენტრაცია სისხლში შეადგენს 0.0004-0.001 გ/ლ. მისი წყაროა:

- გლუკოზის გარდაქმნა: გლუკოზა → პირუვატი → აცეტალდეჰიდი → ეთანოლი;
- ნანლავის მიკროფლორით წარმოებული ნახშირწყლების სპირტული დუღილი.

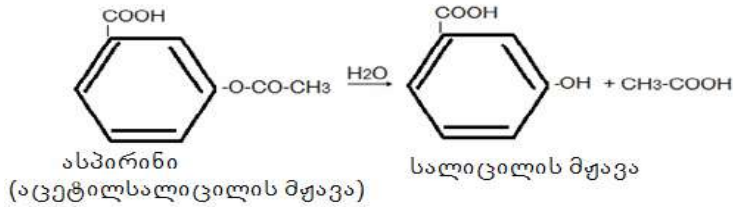
a. RH-დაჟანგვა (RH → ROH)



b. ნიტრონაერთის აღდგენა RNO<sub>2</sub> → RHNH<sub>2</sub>



c. ჰიდროლიზი



სურათი VIII.38. ზოგიერთი ფარმაკოლოგიური პრეპარატის მოდიფიკაცია

ეგზოგენური ეთანოლის წყაროა სპირტიანი სასმელები და ზოგიერთი საკვები პროდუქტი. ეგზოგენური ეთანოლი სწრაფად შეიწოვება სისხლში და მისი შემდგომი მეტაბოლიზმი გრძელდება სხვადასხვა ორგანოში, მაგრამ ამ პროცესის ძირითადი ადგილი ღვიძლია (70-90%). მცირე კონცენტრაციის შემთხვევაში ეთანოლი იჟანგება NAD-დამოკიდებული დეჰიდროგენაზებით (სურ. VIII.39).

რეაქციის შედეგად მიღებული ძმარმჟავა გარდაიქმნება აცეტილ-CoA-ად, რომელიც წარმოადგენს ეთანოლის მეტაბოლიზმის საბოლოო პროდუქტს. თავის მხრივ, აცეტილ-CoA იჟანგება ლიმონმჟავა ციკლში, ხოლო სიჭარბის შემთხვევაში ღვიძლში გამოიყენება ცხიმოვანი მჟავების, ცხიმებისა და ქოლესტერინის სინთეზისათვის.

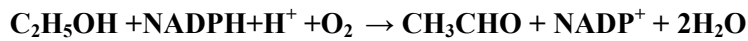


სურათი VIII.39. ეთანოლის დაჟანგვა NAD-დამოკიდებული დეჰიდროგენაზებით

ეთანოლის ბიოლოგიური ეფექტები მრავალფეროვანია: ფიზიკო-ქიმიური, მემბრანოტროპული, მეტაბოლური, ნარკოტიკული, ტოქსიკური და კარცეროგენული. ეთანოლი ზრდის ჰემოტონცენტრალური ბარიერის განვლადობას, აღწევს თავის ტვინში და აზიანებს უჯრედების სტრუქტურასა და ფუნქციებს. თუმცა გაცილებით ტოქსიკური ეფექტის მქონეა ეთანოლის მეტაბოლიზმის პროდუქტი აცეტალდეჰიდი, რომელსაც შეუძლია ურთიერთქმედება ცი-

ლების, ფერმენტების და რეცეპტორების ფუნქციურ ჯგუფებთან, რითაც ირღვევა მათი ფუნქცია. აცეტალ-დეჰიდრი ნარმოადგენს NADH-დეჰიდროგენაზების ინჰიბიტორს და აქვეითებს ჰემოგლობინის მიერ ჟანგბადის ტრანსპორტირების პროცესს, რაც იწვევს ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის და, შესაბამისად, ATP-ის სინთეზის მოშლას, ასევე, სხვა გვერდით მოვლენებს.

ეგზოგენური ეთანოლის დიდი რაოდენობის შემთხვევაში ინდუცირდება ე.წ. *მიკროსომული ეთანოლ-დამჟანგავი სისტემა (MEOS)*, სადაც ძირითად როლს ასრულებს ციტოქრომი P<sub>450</sub>-ის იზოფერმენტი *ციტოქრომი P<sub>450</sub>-II-E1*. ამ დროს ეთანოლის დაჟანგვა მიმდინარეობს შემდეგი სქემის მიხედვით:



ნარმოქმნილი აცეტალდეჰიდი შემდგომ იჟანგება *აცეტალდეჰიდდეჰიდროგენაზით*. ამავე დროს, ციტოქრომი P<sub>450</sub>-II-E1 აკატალიზებს ჟანგბადის აქტიური ფორმების წარმოქმნას, რომლებიც ასტიმულირებს ლიპიდების ზეჟანგურ ჟანგვას და იწვევს უჯრედების მემბრანის დაზიანებას.

### VIII.5.10. ღვიძლის პათოლოგიები

ღვიძლის პათოლოგიებიდან განსაკუთრებით ხშირად გვხვდება *ჰეპატიტი* ღვიძლის უჯრედების დაზიანებით; *ციროზი*, რომლის დროსაც ფიბროზული ქსოვილის გაძლიერებული წარმოქმნა იწვევს ღვიძლის ქსოვილის დანაოჭებას, ჰეპატოციტულად ფუნქციის დაქვეითებას და ნალვლის ნაკადის ობსტრუქციას; *სიმსივნეები*, უფრო ხშირად მეორადი წარმოშობის, მაგალითად: მსხვილი ნაწლავის, კუჭის და ბრონქების სიმსივნეების მეტასტაზები. ღვიძლის პათოლოგიებით დაავადებულ პაციენტებს ხშირად დამახასიათებელი სიმპტომები და ნიშნები აქვთ. თუმცა, კლინიკური გამოვლინებები შეიძლება იყოს არასპეციფიკური და ამიტომ, ზოგიერთ პაციენტში ღვიძლის დაავადება შეიძლება შემთხვევით იყოს აღმოჩენილი. ვინაიდან ღვიძლი და ბილიარული სისტემა მჭიდროდაა ურთიერთდაკავშირებული, ნალვლის გამომყოფი სისტემის ღვიძლგარე დაავადებებს შეიძლება ღვიძლის დაავადებებისთვის დამახასიათებელი კლინიკური გამოვლინება ჰქონდეს. ასევე, ამ დაავადებებმა შეიძლება გამოიწვიოს მეორადი ეფექტები ღვიძლზე. მაგალითად, ნალვლის საერთო სადინრის ობსტრუქციას შესაძლებელია მოჰყვეს სიყვითლე და თუ ეს მდგომარეობა გახანგრძლივდა, განვითარდეს ციროზის ერთ-ერთი ფორმა.

ღვიძლის დაავადებებს შორის განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს *ვირუსული ჰეპატიტი*. დაავადებას საფუძვლად უდევს ღვიძლის მწვავე ანთება და ნეკროზი, რომელიც გამომწვეულია A, B, C, D, E და G ფორმის ჰეპატიტის ვირუსებით. ჰეპატიტი ორალურ-ფეკალური გზით გადაეცემა, ხოლო ჰეპატიტის B და C ვირუსები ვრცელდება ინტრავენული გზით ან მჭიდრო პერსონალური კონტაქტით. დაავადების სიმპტომები შეიძლება საკმაოდ სუსტად იყოს გამოხატული მაშინ, როცა ფარულად მიმდინარეობს ღვიძლის უჯრედების ნეკროზი, სუბუჯრედული სტრუქტურების დაზიანება, ენდოპლაზმური რეტიკულუმის ჰიპერპლაზია, სინუსოიდური და მეზენქიმური უჯრედების პროლიფერაცია და სხვა. ამ დროს ირღვევა პორტული სისხლის მიმოქცევა და ჰეპატოციტებისთვის დამახასიათებელი მეტაბოლური პროცესები. უჯრედების დაშლას თან სდევს სისხლის ნაკადში ღვიძლის ფერმენტების – *ალანინამინოტრანსფერაზასა და ასპარტატამინოტრანსფერაზას* გადასვლა. შედეგად, ისევე, როგორც ჰეპატოციტების დაზიანების სხვა შემთხვევებშიც, სისხლის შრატში ამ ფერმენტების აქტივობა მკვეთრად იზრდება. დაავადების სიღრმის შესაფასებლად გამოიყენება ამ ფერმენტების აქტივობის შეფარდების მაჩვენებელი (ALAT/ASAT), ე.წ. *დე რიტისის კოეფიციენტი*. ნორმაში ეს კოეფიციენტი ბევრად მეტია ერთზე. ვირუსული ჰეპატიტის დროს კი ეს

მაჩვენებელი ერთს უახლოვდება ან ერთზე დაბალია. ჰეპატოციტების ნეკროზის გამო სისხლში იზრდება მიტოქონდრიული ფერმენტების, კერძოდ, *გლუტამატდეჰიდროგენაზას* აქტივობაც. შეცვლილია ასევე სისხლში ცილების რაოდენობა – ღვიძლში ცილების მასინთეზირებელი ფუნქციის დაქვეითების გამო, კლებულობს ალბუმინების რაოდენობა, ხოლო მეზენქიმური ქსოვილის გააქტივებასთან დაკავშირებით, იზრდება იმუნოგლობულინების რაოდენობა. ხშირად ადგილი აქვს ჰიპერლიპიდემიასაც, რაც გამოწვეულია ტრიაცილ-გლიცერიდებისა და ფოსფოლიპიდების რაოდენობის გაზრდით. აღწერილი ცვლილებები დამახასიათებელია ვირუსული ჰეპატიტის ყველა ტიპისათვის. მათი დიფერენცირება შეიძლება მხოლოდ დაავადების გამომწვევი ვირუსის ლიპოპროტეინული კომპლექსის (ანტიგენის) განსაზღვრით.

ჰეპატიტი C-ს შემთხვევაში მწვავე ინფექციებს იშვიათად აქვს ადგილი. ხშირ შემთხვევაში დაავადების გამოვლენა არ ხდება ათი-ოცი წლის განმავლობაშიც კი. დაავადება შეუმჩნევლად იწყება, თუმცა მოგვიანებით შეიძლება სწრაფად განვითარდეს ციროზი და მასთან დაკავშირებული გართულებები.

ზემოთ ჩამოთვლილი ვირუსების გარდა, ჰეპატიტის გამომწვევ აგენტებს განეკუთვნება *ეპშტეინ-ბარის ვირუსი* და *ციტომეგალოვირუსი*. მწვავე ჰეპატიტი შეიძლება გამოიწვიოს მრავალმა ტოქსინმა და პრეპარატებმაც, რომლებიც შეიცავს ალკოჰოლს, პარაცეტამოლს და ოთხქლორიან ნახშირბადს.

უმეტეს შემთხვევაში ვირუსული ჰეპატიტი იკურნება მთლიანად. მძიმე შემთხვევებში შესაძლებელია განვითარდეს ღვიძლის უკმარისობა, თუმცა პაციენტები, რომლებმაც გადაიტანეს მწვავე პერიოდი, ბოლოს და ბოლოს სრულად გამოჯანმრთელდებიან და ტრანსამინაზური აქტივობა 10-12 კვირის შემდეგ ეცემა ნორმამდე. B და C ვირუსებით ინფიცირების ზოგიერთ შემთხვევაში ტრანსამინაზური აქტივობა რჩება მაღალი, ანტიგენემია შენარჩუნებულია და დაავადება გადადის ქრონიკულ ფორმაში.

*ქრონიკული ჰეპატიტი* განისაზღვრება, როგორც ღვიძლის ანთება. მისი მიზეზი შეიძლება იყოს ღვიძლის აუტოიმუნური დაზიანება, ჰეპატიტის B და C ვირუსებით ქრონიკული ინფიცირება, ალკოჰოლი, წამლები და ნარკოტიკები. არსებობს ქრონიკული ჰეპატიტის რამდენიმე ჰისტოლოგიური ტიპი, რომლებიც განსაზღვრავს დაავადების პროგნოზს. *ქრონიკული მდგრადი ჰეპატიტისას* პროგნოზი საიმედოა. *ქრონიკული აქტიური ჰეპატიტი* შეიძლება დაექვემდებაროს მკურნალობას იმუნო-დეპრესანტებით ან ანტივირუსული პრეპარატებით, მაგრამ ძირითადად ის პროგრესირებს ციროზისკენ. ყველა შემთხვევაში გაზრდილია პლაზმის ტრანსამინაზური აქტივობა, რაც მეტყველებს ღვიძლის უჯრედების დაზიანების უწყვეტ პროცესზე. ტუტე ფოსფატაზას აქტივობა, ჩვეულებრივ, ნორმაშია. პლაზმის ალბუმინის კონცენტრაცია და პროთრომბინის დრო, როგორც წესი, შეცვლილია ქრონიკული აქტიური ჰეპატიტისას, ხოლო მდგრადი ქრონიკული ჰეპატიტის დროს არ იცვლება.

*ციროზი*. ციროზის მიზეზები შეიძლება იყოს ქრონიკული ალკოჰოლიზმი, აუტოიმუნური დაავადებები, ჰეპატიტის B და C ვირუსები, სხვადასხვა თანდაყოლილი დარღვევები, მაგალითად ვილსონის დაავადება, ჰემოქრომატოზი ან  $\alpha_1$ -ანტიტრიპსინის უკმარისობა. ღვიძლის ფუნქციური რეზერვის გამო, მეტაბოლური და კლინიკური ანომალიები შეიძლება არ გამოიყვანდეს დაავადების გვიან სტადიებამდე. მთელი ამ ხნის განმავლობაში ციროზს უწოდებენ „კომპენსირებულს“.

დეკომპენსირებული ციროზისა და მწვავე ჰეპატიტის მძიმე ფორმას ხშირად თან ახლავს ენცეფალოპათია, რომელიც ხასიათდება გონებისა და უმაღლესი ნერვული მოქმედების დარღვევებით. ენცეფალოპათიის განვითარებასთან კავშირშია ამიაკი, რომელიც გროვდება შარდოვანას სინთეზის დარღვევისას.

ქრონიკული ალკოჰოლიზმის შემთხვევაში ღვიძლში ხშირად გროვდება ცხიმი, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ღვიძლის გადიდება, რომელსაც თან ახლავს პლაზმაში ტრანსამინაზური აქტივობის ზომიერი გაზრდა. ალკოჰოლური ციროზის გვიანი სტადიის ერთ-ერთი გართუ-

ლებაა თირკმელების უკმარისობა, რომელიც შეიძლება განვითარდეს მილაკების მწვავე ნეკროზის ფორმით, როგორც სისხლჩაქცევების ან ინფექციებისას.

*სიმსივნეები და ინფილტრაციები.* ღვიძლი არის ადგილი, სადაც წარმოიქმნება ავთვისებიანი სიმსივნეების მეტასტაზები. ღვიძლის პირველადი სიმსივნეები დაკავშირებულია ციროზთან და სხვადასხვა კანცეროგენის მოქმედებასთან. პირველადი ჰეპატოცელულარული კარცინომით დაავადებული პაციენტების 70%-ში ვლინდება  $\alpha$ -ფეტოპროტეინის მომატებული კონცენტრაცია პლაზმაში. ინფილტრაციული მდგომარეობები, რომლებიც მოქმედებს ღვიძლის ფუნქციაზე, მოიცავს ლიმფომებს და ამილოიდოზებს. ასეთი დაავადებების მქონე პაციენტებს, ისევე, როგორც ღვიძლის სიმსივნიან ავადმყოფებს, ხშირად არ ახასიათებთ სიყვითლე. ერთადერთი ბიოქიმიური გადახრა შეიძლება იყოს სისხლის პლაზმაში ტფ-ას აქტივობის ზრდა.

*ქოლესტაზი.* თუ სიყვითლე განპირობებულია კონიუგირებული ბილირუბინით, შესაძლო დიაგნოზია ჰეპატოცელულარული დაავადება და შიდა- და გარე- ღვიძლოვანი ქოლესტაზი, ანუ სიტუაცია, რომლის დროსაც თორმეტგოჯა ნაწლავში გადადის ნაღვლის არასაკმარისი რაოდენობა. ამ მდგომარეობისთვის დამახასიათებელია ტუტე ფოსფატაზას მაღალი აქტივობა პლაზმაში. შიდა- და გარეღვიძლოვანი ქოლესტაზის დიფერენცირებისთვის აუცილებელია პაციენტის ულტრაბგერითი სკანირება, იზოტოპური ვიზუალიზაცია, ქსოვილების ჰისტოლოგიური გამოკვლევა ბიოფსიის დახმარებით და სპეციალური რადიოლოგიური კვლევები.

*ღვიძლის სწრაფად განვითარებადი უკმარისობა.* ეს კლინიკური სინდრომი ვითარდება ღვიძლის უჯრედების მასიური ნეკროზისას. საბედნიეროდ, ეს ხდება იშვიათად, ვირუსული ჰეპატიტის ან პარაცეტამოლით მოწამვლის შედეგად. ღვიძლის დაზიანება ამ შემთხვევაში პოტენციურად შექცევადია, რადგან მას რეგენერაციის მნიშვნელოვანი უნარი აქვს, მაგრამ წარმოქმნილი მეტაბოლური დარღვევები ძლიერია და პროგნოზი არაა სასურველი. გარდა ამისა, ღვიძლის სწრაფად განვითარებად უკმარისობას ხშირად თან ახლავს თირკმელების უკმარისობა. ამ დაავადების მეტაბოლური გამოვლინებებია მძიმე ჰიპონატრიემია, ჰიპოკალციემია და ჰიპოგლიკემია. ირღვევა ნყალბადის იონების ჰომეოსტაზი. ლაქტატიდან გლუკოზ-ნეოგენეზის უკმარისობა შეიძლება გახდეს მიზეზი ლაქტატური აციდოზისა, რომელიც შეიძლება შენიღბული იყოს რესპირატორული (სუნთქვითი) ალკალოზით, რაც გამოწვეულია სუნთქვის ცენტრის ტოქსინებით სტიმულაციით. თავის ტვინის ღეროვანი ნაწილის გენერალიზებული დეპრესია იწვევს სუნთქვის გაჩერებას. ზოგიერთ შემთხვევაში უპირატესია მეტაბოლური ალკალოზი, ნაწილობრივ გამოწვეული კალიუმის იონების ქარბი რაოდენობის შარდში გამოყოფით (უჯრედებით კალიუმის დაკარგვისა და მეორადი ალდოსტერონიზმის შედეგად) და ნაწილობრივ, სისხლში ტუტე ნაერთების (მაგ., ამონიაკის) დაგროვებით.

## IX. შარდ-სასქესო სისტემის ბიოქიმია

ადამიანისა და ხერხემლიანი ცხოველების შარდის გამომყოფი სისტემა მჭიდრო კავშირშია სასქესო სისტემის განვითარებასა და ფუნქციონირებასთან. ამიტომ, ამ ორ სისტემას ხშირად აღწერენ ერთად, როგორც *შარდ-სასქესო სისტემას*.

### IX.1. შარდის წარმოქმნის და გამოყოფის მოლეკულური მექანიზმი

შარდის გამომყოფი სისტემა უზრუნველყოფს ორგანიზმიდან აზოტის ცვლის საბოლოო პროდუქტების, უცხო და ტოქსიკური ნაერთების, ასევე ჭარბი ორგანული და არაორგანული ნივთიერებების გამოყოფას. ამის გარდა, შარდის გამომყოფი სისტემა მონაწილეობს ცილებისა და ნახშირწყლების ცვლაში, ასევე ისეთი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების წარმოქმნაში, რომლებიც არეგულირებს არტერიული წნევის დონეს, თირკმელზედა ჯირკვლებით ალდოსტერონის სეკრეციის ინტენსივობას და ერითროციტების წარმოქმნის სიჩქარეს. შარდის გამომყოფი სისტემა ასევე მონაწილეობს მინერალური ნივთიერებებისა და წყლის ბალანსის რეგულირებაში და, შესაბამისად, ჩართულია ორგანიზმის შინაგანი ჰომეოსტაზის შენარჩუნების პროცესში.

ძუძუმწოვარი ორგანიზმების და მათ შორის ადამიანის შარდის გამომყოფი სისტემა შედგება ორგანოებისაგან, რომლებიც ახდენს შარდის ფორმირებას, დაგროვებასა და გამოყოფას. კერძოდ, წარმოდგენილია წყვილი თირკმელით, ორი შარდსადენით, შარდის ბუშტითა და შარდის გამომყოფი არხით.

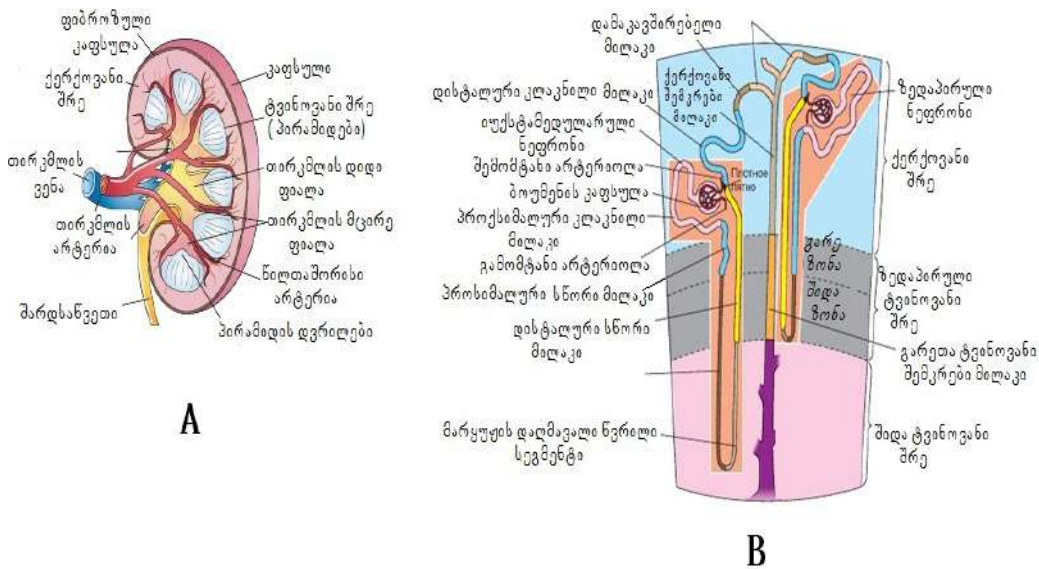
#### IX.1.1. თირკმელი – სტრუქტურა და ფუნქცია

თირკმელი – ორგანიზმის მთავარი სეკრეტორული წყვილი ორგანოა, რომელიც რამდენიმე ძირითად ფუნქციას ასრულებს. ესენია ორგანიზმში მიმდინარე მეტაბოლური პროცესების საბოლოო პროდუქტების ექსკრეცია, უჯრედგარე სითხის მოცულობისა და შემადგენლობის მუდმივობის უზრუნველყოფა, აზოტოვანი ნარჩენების გამოყოფა, ორგანიზმის სითხის ოსმოსური წნევის შენარჩუნება, სისხლის წნევის რეგულირება, ერითროპოეზის სტიმულირება და სხვ. თირკმელების მიერ პლაზმის კომპონენტებიდან გამომუშავებულ სითხეს *შარდი* ეწოდება. შარდის შემადგენლობა და მოცულობა, სხვა სეკრეტებისაგან განსხვავებით, შეიძლება მერყეობდეს ფართო დიაპაზონში, რაც იმის მაჩვენებელია, რომ თირკმელებს შეუძლია შეცვალოს შარდის შემადგენლობა ორგანიზმში მიმდინარე პროცესების შესაბამისად.

თირკმელი შედგება მკვრივი კაფსულისაგან, პარენქიმისაგან და შარდის შემკრები და გამომყოფი სისტემისაგან (სურ. IX.1A). თირკმლის პარენქიმა წარმოდგენილია გარეგანი ქერქოვანი და შიდა ტვინოვანი შრით. შარდის დამგროვებელი სისტემა შედგება თირკმლის ფიალებისაგან, რომლებიც ერთიანდება თირკმლის თასში, რომელიც უშუალოდ გადადის შარდსანვეთში.

თირკმლის მორფოფუნქციურ ერთეულს წარმოადგენს *ნეფრონი* – სპეციფიკური სტრუქტურა, რომელიც ასრულებს შარდწარმოქმნის პროცესს (სურ. IX.1B). თითოეულ თირკმელში 1 მლნ-ზე მეტი ნეფრონია.





**სურათი IX.1. A – თირკმლის სტრუქტურული აგებულება; B–ნეფრონის აგებულება**

ძუძუმწოვრების ნეფრონში გამოყოფენ *თირკმლოვან (მალპიგის) სხეულს*, რომელიც, თავის მხრივ, შედგება კაპილარული გორგლისა და ორშრიანი კაფსულისაგან (*ბოუმენის კაფსულა*) და ნეფრონის მილაკების სისტემას (სურ. IX.1B). გორგლის კაფსულიდან გამოდის თირკმლოვანი არხი, რომელიც ქერქოვან შრეში ქმნის ნეფრონის მილაკის პროქსიმალურ ნაწილს, ხოლო ეს უკანასკნელი გადადის ნეფრონის მარყუჟში, რომელსაც *ჰენლეს მარყუჟი* ეწოდება. მარყუჟში გამოყოფენ დაღმავალ და აღმავალ მილაკებს. აღმავალი ნაწილი გრძელდება დისტალური მილაკით, რომელიც, თავის მხრივ, უერთდება შემკრებ არხს (მილაკს). სისხლძარღვოვანი გორგალი შეიცავს 50-160 კაპილარს, რომლებიც შემოსული არტერიოლის გაგრძელებებს წარმოადგენს. კაპილარებს შორის გვხვდება სპეციალიზირებული უჯრედები – *მეზანგიოციტები*. კაპილარები ერთიანდება და ქმნის ე.წ. *გამომტან არტერიოლს*. კაპილარებზე შემოხვეულია თირკმლის გორგლის ორშრიანი კაპსულის შიდა კედელი, რომელიც წარმოქმნილია ეპითელიური უჯრედებისაგან – *პოდოციტებისაგან*. კაპსულის შიდა და გარე კედლებს შორის გვხვდება *კაფსულის სივრცე*.

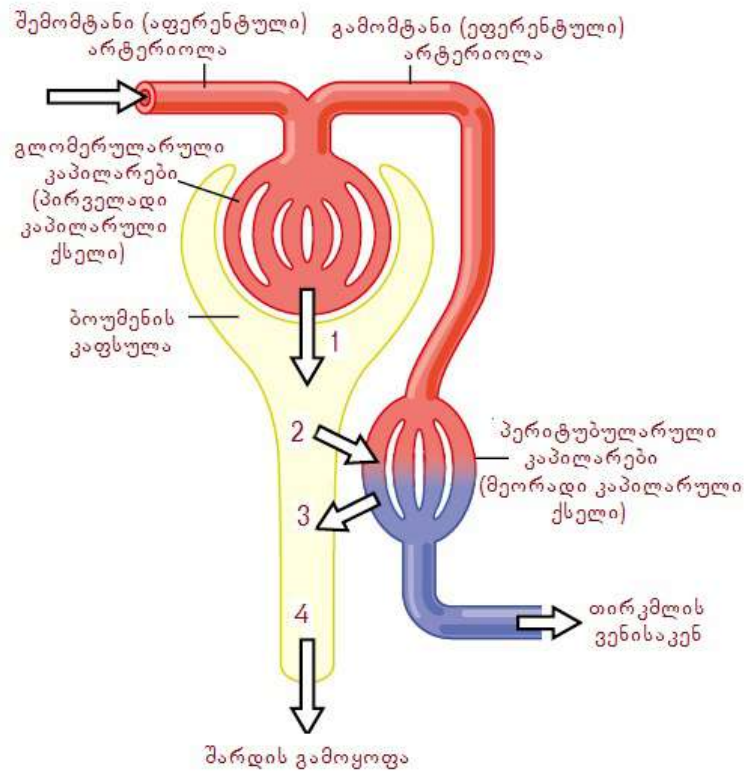
ძუძუმწოვრების თირკმელში განასხვავებენ ორი ტიპის ნეფრონს: *ქერქოვანს* (85%), რომლის თირკმლოვანი სხეული ლოკალიზებულია ქერქოვან ნივთიერებაში და *იუქსტამედულარულს* (15%), რომლის გორგლები განლაგებულია ქერქოვანი და ტვინოვანი ნივთიერებების საზღვარზე, ხოლო მარყუჟები აღმავალი და დაღმავალი ნაწილებით – ტვინოვან ნივთიერებაში.

თირკმელებში მიმდინარეობს ორი სახის პროცესი: 1. შარდწარმოქმნა (*ექსკრეტორული ფუნქცია*) და 2. სისხლში ჰორმონებისა და ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების გამოთავისუფლება (*ინკრეტორული ფუნქცია*).

### IX.1.2. შარდის წარმოქმნის პროცესი

შარდი წარმოიქმნება თითოეულ ნეფრონში მიმდინარე სამი ძირითადი პროცესის შედეგად (სურ. IX.2):

1. თირკმლის გორგლებში მიმდინარე *გლომერულური ფილტრაცია*;
2. სითხის და მასში გახსნილი ნივთიერებების *რეაბსორბცია* პროქსიმალურ და დისტალურ მილაკში, *ჰენლეს მარყუჟსა* და შემგროვებელ მილაკებში;
3. *შერჩევითი სეკრეცია* პროქსიმალური და დისტალური მილაკების სანათურებში.



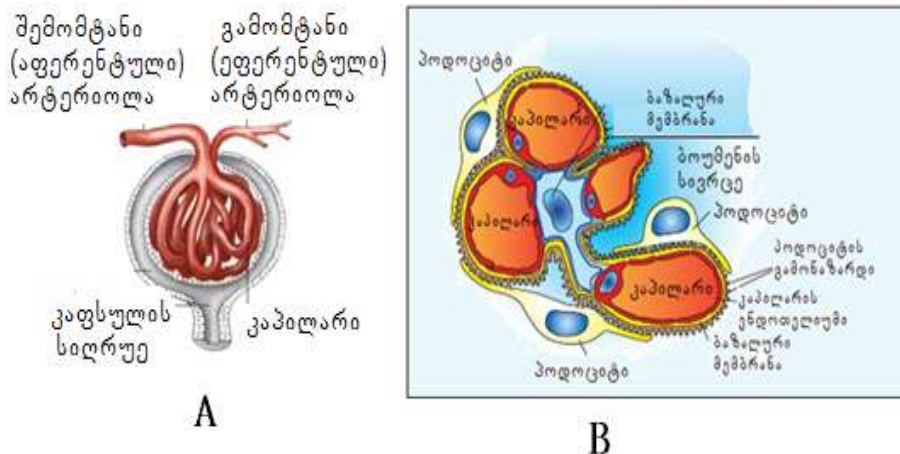
### IX.2. შარდის წარმოქმნის ძირითადი სქემა

1 – ფილტრაცია; 2 – რეაბსორბცია; 3 – სეკრეცია; 4 – შარდის გამოყოფა

#### IX.1.2.1. გორგლოვანი ფილტრაცია

შარდის წარმოქმნის საწყისი ეტაპია გლომერულური ფილტრაცია: ბოუმენის კაფსულაში არსებული სისხლის კაპილარული გორგლიდან კაფსულის სიღრუეში სისხლის თხევადი ნაწილის პასიური გაფილტვრა. გორგლოვანი ფილტრაცია ხორციელდება გლომერულურ ფილტრში ფიზიკო-ქიმიური და ბიოლოგიური ფაქტორების ზემოქმედებით.

გლომერულური ფილტრი იქმნება სამი ძირითადი კომპონენტისაგან: სისხლის კაპილარების ენდოთელიუმის, ბაზალური მემბრანის და კაფსულის ვისცერალური ფურცლის ეპითელიუმის უჯრედების – *პოდოციტებისაგან* (სურ. IX.3).



სურათი IX. 3. გლომერულური ფილტრი

A – ბოუმენის კაფსულა; B – გლომერულარული ფილტრის მიკროსტრუქტურა

კაპილარების ენდოთელიუმის უჯრედებს შორის გვხვდება ცარიელი სივრცეები, რომლებიც ქმნის ხვრელებს. მათი დიამეტრი 100ნმ-ია. კაპილარის ენდოთელიუმის ზედაპირი წარმოდგენილია უარყოფითად დამუხტული გლიკოპროტეინებით აგებული განსაკუთრებული ფენით, რომელიც ხელს უშლის სისხლის ფორმიანი უჯრედებისა და დიდი ზომის მოლეკულების, მათ შორის ცილების მოხვედრას ენდოთელიუმის შრის ქვეშ არსებულ ბაზალურ მემბრანაზე. ფილტრის ძირითადი ნაწილია ბაზალური მემბრანა, რომელიც ეწინააღმდეგება სისხლის პლაზმიდან მსხვილი მოლეკულების (ცილების) მოხვედრას ფილტრატში. აღსანიშნავია, რომ ამ პროცესში მემბრანის ხვრელის ზომის გარდა, მნიშვნელოვანია ასევე ბაზალური მემბრანის უარყოფითი მუხტიც, რომელიც ხელს უშლის უარყოფითად დამუხტული მოლეკულების, მაგალითად, სისხლის პლაზმის ალბუმინის შეღწევას ფილტრატში. ასეთი აქტიური მოქმედების შედეგად, ბაზალური მემბრანის უჯრედები სწრაფად ილუპება და მოითხოვს აქტიურ განახლებას. ბაზალური მემბრანის შექმნაში მონაწილეობს კოლაგენი IV, ლამინინი და ცილა ნიდოგენი. ფილტრის მესამე შრეს ქმნის პოდოციტების გამონაზარდები, რომელთა შორის რჩება უჯრედებისაგან თავისუფალი სივრცე. ამ სივრცის დიამეტრი დაახლოებით 10ნმ-ია. იგი დაფარულია გლიკოკალიქსით, რის გამოც საბოლოოდ წარმოიქმნება ხვრელი რადიუსით 3ნმ. აღსანიშნავია, რომ ფილტრის ეს ნაწილიც უარყოფითი მუხტის მატარებელია.

ფილტრაციული მემბრანის ფუნქციონირებაში მნიშვნელოვანია ე.წ. *მეზენჰიალიური უჯრედებიც*. მეზენჰიალიური უჯრედები ხასიათდება ფაგოციტარული თვისებებით – მათ მიერ ხდება მაკრომოლეკულების შთანთქმა.

ამ ტიპის მემბრანულ ხვრელებში გადის ნაერთები, რომელთა მოლეკულური მასა 5500 დალ.-ზე ნაკლებია. რაც მეტია გასაფილტრი მოლეკულის მასა, მით უფრო ნაკლებად იფილტრება კონკრეტული მოლეკულა. მაგალითად, ჰემოგლობინის (მოლეკულური მასა 64500დალ.) ფილტრაციული შესაძლებლობა მხოლოდ 3%-ია, ხოლო ალბუმინის (მოლეკულური მასა – 69000დალ.) – 1%-ზე ნაკლები. მოლეკულების გავლა ფილტრში გაძნელებულია არა მარტო მათი ზომით, არამედ ფორის კედლის უარყოფითი მუხტითაც. აქედან გამომდინარე, უარყოფითად დამუხტული მოლეკულები იფილტრება გაცილებით ნაკლები ხარისხით, ხოლო დადებითად დამუხტულები – უფრო მეტად, ვიდრე ელექტრონეიტრალური მოლეკულები. სწორედ პლაზმის ცილების უმრავლესობაში უარყოფითი მუხტის სიმრავლე ქმნის წინააღმდეგობას იმისათვის, რათა მათ ვერ გადალახონ ბარიერი. ფილტრაციული უარყოფითი მუხტი წარმოადგენს ბარიერს მხოლოდ მაკრომოლეკულებისათვის და არ მოქმედებს არაორგანულ იონებსა და დაბალმოლეკულურ ნაერთებზე.

ამრიგად, ფიზიოლოგიურ პირობებში ფორების ზომა განსაზღვრავს გორგლოვანი ფილტრატის შემცველობას. ნორმალურ პირობებში, ფილტრატში, რომელსაც *პირველად შარდი* ეწოდება, შესაძლებელია აღმოჩნდეს ყველა ის ნივთიერება, რომელიც პლაზმაში გვხვდება, ცილების გარდა. ზოგიერთი პათოლოგიის შემთხვევაში თირკმლის ფილტრის მემბრანის განვლადობა იზრდება, რასაც შესაბამისად, მოსდევს ფილტრატის შემადგენლობის ცვლილება. განვლადობის ზრდა წარმოადგენს ძირითად მიზეზს ისეთი დაავადებებისას, როგორცაა *პროტეინურია* და *ალბუმინურია*. გორგლოვანი ფილტრატის თითქმის ყველა ცილა რეაბსორბირდება პროქსიმალური მილაკების უჯრედებით. ამ პროცესების შედეგად, ნორმალურ შემთხვევაში, შარდით ცილის ექსკრეცია მინიმალურია და არ აღემატება 150 მგ-ს დღე-ღამეში.

ფილტრატის რაოდენობა და მისი წარმოქმნის სიჩქარე დამოკიდებულია ფილტრაციულ წნევაზე და ფილტრაციის კოეფიციენტზე. თუმცა, ზოგადად, ფილტრაცია მიმდინარეობს ენერჯის ხარჯვის გარეშე და წარმოადგენს ნივთიერებათა ტრანსპორტის პასიურ ფორმას. *გორგლოვანი (გლომერულური) ფილტრაციის სიჩქარე (გფს)* განისაზღვრება სხვადასხვა ფაქტორით, კერძოდ, სხვაობით გორგლების კაპილარებში სისხლის წნევაზე და ნეფრონის სანათურში ჰიდროსტატიკურ წნევაზე შორის, ბაზალური მემბრანის მდგომარეობითა და გორგლების რიცხვით. ეს სიდიდე დაახლოებით 120 მლ/წთ-ია (170 ლ/დღე-ღამე). გამომდინარე იქიდან, რომ დღე-ღამეში წარმოიქმნება მხოლოდ 1-2 ლ შარდი, ცხადია, რომ პირველა-

დი შარდის მოცულობა დაახლოებით 100-ჯერ აღემატება საბოლოო შარდის პროდუქციას. ფილტრაციის სიჩქარე დამოკიდებულია ფილტრაციულ წნევაზე, რომელიც განისაზღვრება შემდეგი ფორმულით:

**ფილტრაციული წნევა = კაპილარული წნევა – (ონკოზური წნევა + შიდაკაფსულის წნევა)**

როგორც ჩანს, ფილტრაციის პროცესისათვის აუცილებელია კაპილარებში სისხლის ჰიდროსტატიკური წნევა მეტი იყოს ონკოზური და შიდაკაფსულარულ წნევათა ჯამზე. ნივთიერებები, რომლებიც აძლიერებს სისხლის მიმოქცევას თირკმელებში, მაგალითად, თეობრომინი, თეოფილინი და სხვ., ხასიათდება შარდმდენი თვისებებით.

გორგლოვანი ფილტრაციის ეფექტურობის შეფასებისათვის გამოიყენება ე.წ. განმენდის კოეფიციენტი – *კლირენსი*. ნივთიერების კლირენსი არის პლაზმის ის მოცულობა, რომელიც მთლიანად იწმინდება რომელიმე ნივთიერებისაგან დროის გარკვეულ ერთეულში. პლაზმაში არსებული თითოეული ნივთიერებისათვის დამახასიათებელია საკუთარი კლირენსი (ანუ განმენდის დრო).

გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის დასადგენად იყენებენ არატოქსიკურ ინერტულ ნივთიერებებს, რომლებიც არ არის დაკავშირებული პლაზმის ცილებთან, ფილტრაციის გზით თავისუფლად გადის მემბრანის ფორებს და არ ხდება მათი რეაბსორბცია და სეკრეცია. ასეთ ნაერთებად ითვლება *ინულინი*, *ენდოგენური კრეატინინი* და სხვ. გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარე იზომება მილილიტრი/წუთში ერთეულში და ჩვეულებრივ პირობებში ეს სიდიდე რაოდენობრივად ინულინის კლირენსს უთანაბრდება:

$$C_{in} = U_{in} - P_{in}V,$$

სადაც:  $C_{in}$  – ინულინის კლირენსია, ანუ გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარე;

$U_{in}$  – ინულინის კონცენტრაცია შარდში;

$P_{in}$  – ინულინის კონცენტრაცია სისხლის პლაზმაში;

$V$  – შარდის რაოდენობა (მლ/წთ).

გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარე რეგულირებადი სიდიდეა და ამ პროცესში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ორი რეგულაციური მექანიზმი: *მიოგენური* და *არხულ-გორგლოვანი უკუკავშირი*.

მიოგენური მექანიზმი სისხლძარღვოვანი სისტემის სხვა უბნებში მიმდინარე მექანიზმის ანალოგიურია. მისი პრინციპი მდგომარეობს იმაში, რომ შემომავალი და გამომავალი არტერიოლების გლუვი კუნთები იკუმშება არტერიული წნევის მატებისას, რასაც მოსდევს გორგლოვანი ფილტრაციის შემცირება.

არხულ-გორგლოვანი უკუკავშირის მექანიზმი გაცილებით რთული რეგულაციური პროცესია და გულისხმობს, რომ ფილტრაციის სიჩქარის ზრდა, რომლის მიზეზი თირკმელებში არტერიული წნევის ზრდაა, იწვევს სითხის დინების გაზრდას ნეფრონის მილაკებში, რასაც მოსდევს *ადენოზინის* გამოყოფა, რომელიც, თავის მხრივ, ვაზოდილატაციური ეფექტით ხასიათდება. მეორე მხრივ, ადენოზინის ეფექტი აფერენტულ არტერიებზე საპირისპიროა. კერძოდ, მისი მოქმედებით არტერიების კედლის გლუვი კუნთები იკუმშება, რასაც მოსდევს გორგლოვანი ფილტრაციის ინტენსივობის შემცირება.

გორგლების აფერენტული (შემომავალი) და ეფერენტული (გამომავალი) არტერიოლები ინერვირდება სიმპათიკური ნერვული სისტემით. ნორადრენალინი, რომელიც გამოიყოფა ამ ნერვების დაბოლოებაზე, მოქმედებს  $\alpha$ -ადრენერგულ რეცეპტორებზე და იწვევს არტერიოლების შეკუმშვას. შესაბამისად, გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარე მცირდება.

სიმპათიკური ნერვები  $\beta$ -ადრენორეცეპტორების საშუალებით ასტიმულირებს *რენინის* სეკრეციას, რასაც მოსდევს ანგიოტენზინი II-ის კონცენტრაციის ზრდა. ანგიოტენზინი II, რომელიც იწვევს არტერიოლების შეკუმშვას, ამცირებს გორგლოვანი ფილტრაციის ინტენსივობას. აღსანიშნავია, რომ მეზანჰილურ უჯრედებს აქვს ანგიოტენზინი II-ის რეცეპტორები, რომელიც *ფოსფოლიპაზა C-ინოზიტოლ-1,4,5-ტრიფოსფატური* მექანიზმის საშუალებით

ბით ინვევს მეზანჰიოციტების შეკუმშვას, რაც ასევე ამცირებს ფილტრაციის ინტენსივობას. გორგლოვანი ფილტრაციის ინტენსივობის შემცირება შეინიშნება ასევე ვაზოპრესინის ზემოქმედებითაც.

თირკმლის სიმპათიკური ნერვების აქტივობის ზრდა და ანგიოტენზინი II-ის პროდუქციის მატება ხელს უწყობს *პროსტაგლანდინების* – არტერიოლების ვაზო-დილატატორების სინთეზს, რაც არტერიოლების გაფართოებას და გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის მატებას ინვევს. მსგავსი ეფექტი აღინიშნება ასევე აცეტილ-ქოლინის, დოფამინის და აზოტის ოქსიდის (NO) მოქმედებითაც. კონცენტრაციაზე დამოკიდებული ეფექტები შეინიშნება სისხლში ცირკულირებადი კატექოლამინების ზემოქმედებითაც. მათი მაღალი კონცენტრაცია განაპირობებს შემომტანი არტერიოლების შევიწროებას, რასაც თან სდევს გორგლოვანი ფილტრაციის ინტენსივობის შემცირება, ხოლო მათი შედარებით დაბალი კონცენტრაცია ინვევს საპირისპირო ეფექტს – გამომტანი არტერიოლების შევიწროებას, რაც ზრდის ფილტრაციის სიჩქარეს.

ფილტრაციის პროცესის რეგულაციური თვისებით გამოირჩევა *წინაგულის ნატრიურეტიული პეპტიდი*, რომელიც განაპირობებს აფერენტული არტერიოლების დილატაციას და ეფერენტული არტერიოლების შევიწროებას, რაც ზრდის გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარეს. ამას ხელს უწყობს წინაგულის ნატრიურეტიული პეპტიდის ზემოქმედება მეზანჰიალურ უჯრედებზეც. კერძოდ, შეინიშნება უჯრედების მოდუნება, გორგლებში სისხლის მიმოქცევის გააქტიურება და, შესაბამისად, გორგლოვანი ფილტრაციის ინტენსივობის გაზრდა.

### **XI.1.2.2. რეაბსორბციის პროცესის თავისებურება**

პირველადი შარდი თირკმლის არხებსა და მილაკებში გავლისას, საბოლოო შარდად გარდაქმნამდე განიცდის მნიშვნელოვან ცვლილებებს. განსხვავება აღინიშნება არა მარტო რაოდენობაში (180ლ-დან რჩება 1-1.5ლ), არამედ ხარისხშიც. ორგანიზმისთვის აუცილებელი ზოგიერთი ნივთიერება ქრება შარდიდან ან რეაბსორბციის შედეგად მათი შემცველობა მნიშვნელოვნად მცირდება, ხოლო ზოგიერთის, პირიქით, მრავალჯერადად იზრდება – ისინი კონცენტრირდება წყლის რეაბსორბციის შედეგად. საბოლოო შარდში ასევე ჩნდება ნივთიერებები, რომლებიც არ ჩანდა პირველად შარდში. ამის მიზეზი სხვადასხვა ნაერთის სეკრეციაა.

წარმოქმნილი გორგლოვანი ფილტრატი (*პირველადი შარდი*) გაედინება პროქსიმალურ მილაკებში, სადაც მისი დიდი ნაწილი განიცდის უკუმშვას – *რეაბსორბციას*. ნორმალურ შემთხვევაში მთელი გლუკოზა, ამინომჟავები, კალიუმი, ბიკარბონატი, ასევე ნატრიუმის იონების და წყლის 75% რეაბსორბირდება. მათი უკუმშვოვა განსხვავებული მექანიზმებით ხორციელდება. რეაბსორბციის პროცესში პირველადი შარდიდან წარმოქმნება *მეორადი*, ანუ *საბოლოო შარდი*, რომელიც ხვდება რა თირკმლის ფიალებში, შარდსანვეთის საშუალებით გადადის შარდის ბუშტში, საიდანაც საბოლოოდ გამოიყოფა ორგანიზმიდან.

მილაკოვანი რეაბსორბცია (ნივთიერებების მოძრაობა მილაკების სანათურიდან სისხლში) მიმდინარეობს ყველა განყოფილებაში, თუმცა მილაკის სხვადასხვა ნაწილში ამ პროცესის მექანიზმი არ არის ერთნაირი. ცნობილია რეაბსორბციის ორი გზა – უჯრედის გავლით (ტრანსუჯრედული) და უჯრედებსშორისი (პარაუჯრედული). ტრანსუჯრედული გზის დროს იონები, მაგალითად,  $Na^+$  და  $Cl^-$  თანამიმდევრულად გადალახავს აპიკალურ და ბაზოლატერალურ მემბრანას და ამ გზით ხვდება სისხლში. პარაუჯრედული გზით რეაბსორბციისას ეს იონები მოძრაობს მეზობელ უჯრედებს შორის არსებული უჯრედგარე გზებით. ტრანსუჯრედული გზით იონების ტრანსპორტის სიჩქარე დამოკიდებულია ელექტროქიმიურ გრადიენტზე, იონურ არხებსა და მემბრანულ ტრანსპორტერებზე, ხოლო პარაუჯრედული გზით იონების რეაბსორბციის მამოძრავებელი ძალაა მხოლოდ ელექტროქიმიური გრადიენტი.

**წყლის რეაბსორბცია.** წყლის რეაბსორბციის პროცესი მიმდინარეობს ნეფრონის ყველა განყოფილებაში. მილაკების ეპითელიურ უჯრედებში არსებობს სპეციალური სისტემა წყლის ტრანსპორტირებისათვის – ე.წ. *წყლის ფორები*, რომლებიც აგებულია სპეციალიზირებული ცილოვანი მოლეკულებით – *აკვაპორინებით*. დღესდღეობით გამოყოფილია აკვაპორინები, რომლებიც უზრუნველყოფს მხოლოდ წყლის განვლადობას და *აკვაგლიცეროპორინები*, რომლებიც წყალთან ერთად ატარებს გლიცერინს, შარდოვანას და სხვა მოლეკულებს. პროქსიმალური მილაკებისა და ჰენლეს მარყუჟის დაღმავალი მუხლისათვის დამახასიათებელია  $AQP_1$  აკვაპორინის არსებობა. ამ ტიპის აკვაპორინები გვხვდება უჯრედების აპიკალურ და ბაზოლათერალურ მემბრანებში. შემკრებ მილაკებში გვხვდება 3 ტიპის აკვაპორინი:  $AQP_2$ ,  $AQP_3$  და  $AQP_4$ .  $AQP_2$  ლოკალიზებულია აპიკალურ მემბრანებში. ბაზოლათერალურ მემბრანაში გვხვდება ასევე აკვაგლიცეროპორინებიც.

წყლის რეაბსორბციას საფუძვლად უდევს ოსმოსური პროცესი. წყალი რეაბსორბირდება იონების კვალდაკვალ. ძირითადი იონი, რომელიც უზრუნველყოფს წყლის პასიურ შენოვას არის ნატრიუმი. სხვა ნაერთების (გლუკოზა, ამინომჟავები და სხვ.) რეაბსორბცია, რომელიც ხორციელდება ნეფრონის ამ ნაწილში, ასევე ხელს უწყობს წყლის შენოვას. წყლის შენოვა გრძელდება დისტალურ მილაკებში, თუმცა ეს პროცესი არ არის დამოკიდებული ნატრიუმის იონებზე და მთლიანად რეგულარდება ანტიდიურეტიული ჰორმონით.

წყლის რეაბსორბციის სიდიდე ( $RH_2O$ ) განისაზღვრება სხვაობით გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარესა ( $C_{in}$ ) და საბოლოო შარდის რაოდენობას შორის და გამოისახება პროცენტებით გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის მიმართ:

$$RH_2O = C_{in} - V / C_{in} \times 100\%$$

სადაც:  $C_{in}$  – ინულინის კლირენსია, ანუ გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარე;

$V$  – შარდის რაოდენობა (მლ/წთ).

ჩვეულებრივ, წყლის რეაბსორბციის სიდიდე 98-99%-ია. წყლის რეაბსორბციის შემცირების მიზეზებია:

- ჰორმონალური რეგულაციის დარღვევა (ალდოსტერონისა და ჰიპოფიზის უკანა წილის ჰორმონის – ვაზოპრესინის პროდუქციის დარღვევა, რაც ვლინდება უშაქრო დიაბეტის განვითარებით);

- აკვაპორინების არასაკმარისი რაოდენობა;

- თირკმლის დენერვაცია;

- ადრენობლოკატორების შეყვანა ორგანიზმში;

- მილაკების ეპითელიუმის ანთება და დისტროფიული ცვლილებები;

- პირველად შარდში ისეთი ნივთიერებების რაოდენობის მატება, რომლებიც ზრდის მის ოსმოსურ კონცენტრაციას (გლუკოზა, შარდოვანა და სხვ.).

**$Na^+$ -ის რეაბსორბცია ნეფრონის სხვადასხვა განყოფილებაში.**  $Na^+$ -ის ტრანს-უჯრედული რეაბსორბცია ნეფრონის ყველა სეგმენტში ერთნაირია და მოიცავს ორ საფეხურს. I საფეხური გულისხმობს  $Na^+$ -ის პასიურ შესვლას უჯრედში მილაკის უჯრედების აპიკალური მემბრანის გავლით (ვინაიდან უჯრედშიდა  $Na^+$ -ის კონცენტრაცია მცირეა და უჯრედის პოტენციალი მილაკის სანათურთან შედარებით უარყოფითია). II საფეხურია  $Na^+$ -ის აქტიური გამოდევნა უჯრედიდან ბაზოლათერალურ მემბრანაში არსებული  $Na^+ / K^+ -ATP$ -აზას მონაწილეობით.

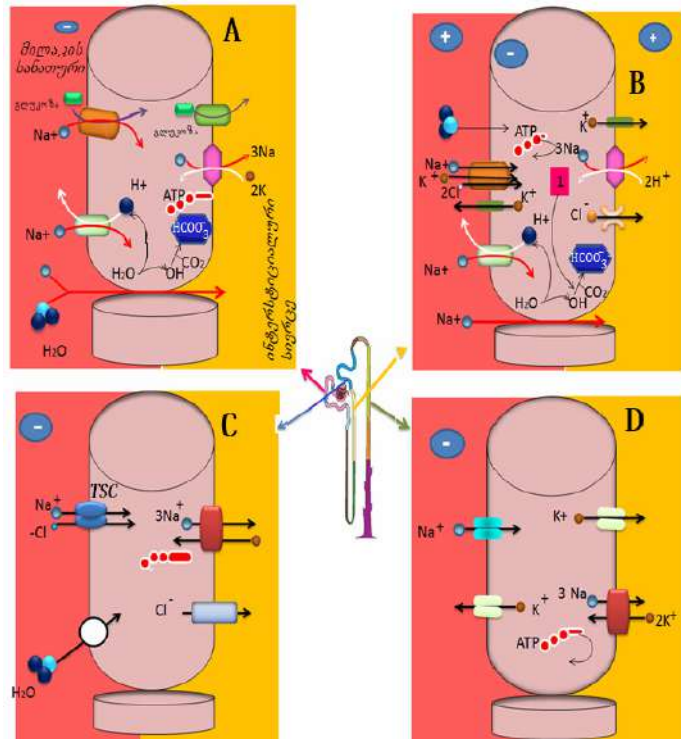
პროქსიმალურ კლაკნულ მილაკებში  $Na^+$  მილაკის სანათურიდან უჯრედში ხვდება ელექტროქიმიური გრადიენტით ცილა-გადამტანების საშუალებით, რომლებსაც  $Na^+$ -თან ერთად უჯრედში ერთდროულად გადააქვთ გლუკოზა, ასევე ამინომჟავები, ფოსფატი და ზოგიერთი სხვა ნივთიერება (სურ. IX. 4A). ამავე პროცესში მონაწილეობს  $Na^+ / H^+$ -ანტიპორტიული გადამტანიც, რომლის მოქმედება განაპირობებს ბიკარბონატის იონის ( $HCOO_3^-$ ) რეაბსორბციასაც. ამ პროცესში მონაწილე ტრანსპორტირების უმრავლესობა ელექტროგენურია, რის გამოც მილაკის სანათურში წარმოიქმნება უარყოფითი მუხტის სიჭარბე, რაც განაპირობებს არხის ქვე-

და ნაწილში  $\text{Cl}^-$ -ის რეაბსორბირებას. ცნობილია, რომ ნივთიერების რეაბსორბციის შედეგად მყარდება ოსმოსური სხვაობა მილაკის სანათურსა და ინტერსტიციალურ სითხეს შორის, რომლის ოსმოსური წნევა იზრდება, რასაც მოსდევს წყლის გადმოსვლა სანათურიდან ოსმოსური გრადიენტისაკენ. გადმოსულ წყალს პასიურადად თან მოაქვს მასში გახსნილი ნივთიერებებიც.

ამრიგად,  $\text{Na}^+$ -ის რეაბსორბცია პროქსიმალურ კლაკნილ მილაკებში ხორციელდება ორი გზით. I გულისხმობს ამ პროცესში  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -ანტიპორტული გადამტანის მონაწილეობას, რომლის დახმარებით ყოველ რეაბსორბირებულ ერთ  $\text{Na}^+$ -ზე არხის სანათურში გამოიყოფა ერთი  $\text{H}^+$ -იონი, რომელიც, თავის მხრივ, ჩართულია ბიკარბონატის ( $\text{HCO}_3^-$ ) რეაბსორბციის მექანიზმში; II პროცესში მონაწილეობს მთელი რიგი  $\text{Na}^+$ -გადამტანები, რომლებიც ამ იონის გარდა იკავშირებს და გადაიტანს უჯრედში გლუკოზას, ნეიტრალურ ან მჟავე ამინომჟავებს, ფოსფატს, სულფატს, გალაქტოზას, ლაქტატს, ციტრატს და სხვა ნივთიერებებს. ამ შემთხვევაში  $\text{Na}^+$  მოძრაობს უჯრედში ელექტროქიმიური გრადიენტის მიმართულებით, ხოლო ზემოჩამოთვლილი ნივთიერებები – გრადიენტის საწინააღმდეგოდ. აღსანიშნავია, რომ ნატრიუმის შეღწევა უჯრედში ყველა შემთხვევაში პასიური პროცესია და არ მოითხოვს ენერჯიას.

დისტალურ სწორ მილაკში (ჰენლეს მარყუჟის აღმავალი მილაკი) რეაბსორბციის პროცესი ხორციელდება ცილა-გადამტანების საშუალებით, რომლებიც ლოკალიზებულია უჯრედის აპიკალურ მემბრანაზე. მათ ერთდროულად გადააქვს  $1\text{Na}^+$ ,  $1\text{K}^+$  და  $2\text{Cl}^-$ , ხოლო მამოძრავებელი ძალაა  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-აზას მონაწილეობით შემნილი  $\text{Na}^+$ -ის გრადიენტი (სურ. IX. 4B).

უჯრედის ლუმინალურ მხარეზე ლოკალიზებული არხებით ხდება  $\text{K}^+$ -ის დიფუზია უკან, მილაკის სანათურში (რეცირკულაცია), რასაც მოსდევს ლუმინალური მემბრანის ჰიპერპოლარიზაცია. ამავე დროს,  $\text{K}^+$ -ის არსებობა სანათურში ქმნის ტრანსეპითელიალურ პოტენციალს, რომლის დროსაც სანათურში არსებული სითხე ინტენსტიციალურ სითხესთან შედარებით დადებითი მუხტის მატარებელია. ამ პოტენციალის მოქმედებით  $\text{Na}^+$  და ასევე სხვა კატიონები შესაძლებელია რეაბსორბირდეს პასიურად, კატიონების გამტარი არხებით.



სურათი IX.4.  $\text{Na}^+$ -ის რეაბსორბციის მოდელები ნეფრონის სხვადასხვა უბანში  
 A – პროქსიმალური კლაკნილი მილაკი; B – დისტალური აღმავალი მილაკი;  
 C – დისტალური კლაკნილი მილაკი; D – ქერქის დამაკავშირებელი მილაკი

დისტალურ კლაკნილ მილაკში  $\text{Na}^+$ -ის რეაბსორბცია გრძელდება  $\text{Cl}^-$ -თან ერთად (სურ. IX. 4C). ორივე ეს იონი სანათურიდან უჯრედში ხვდება მეორადი აქტიური ტრანსპორტის მეშვეობით, რაც უზრუნველყოფს  $\text{Na}^+$ -ისა და  $\text{Cl}^-$ -ის ერთდროულ გადატანას.  $\text{NaCl}$  შედის უჯრედში მემბანაში ლოკალიზებული სპეციფიკური TSC-გადამტანით (thiazid-sensitive cotransporter), ხოლო ბაზოლატერალურ მხარეზე არსებული  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-აზას მონაწილეობით აქტიურად გამოდის უჯრედიდან. TSC-გადამტანის აქტივობა რეგულირდება ალდოსტერონით. ქერქის შემკრები მილაკების უჯრედებში  $\text{Na}^+$  ხვდება  $\text{Na}^+$ -არხებით (სურ. IX. 4D).

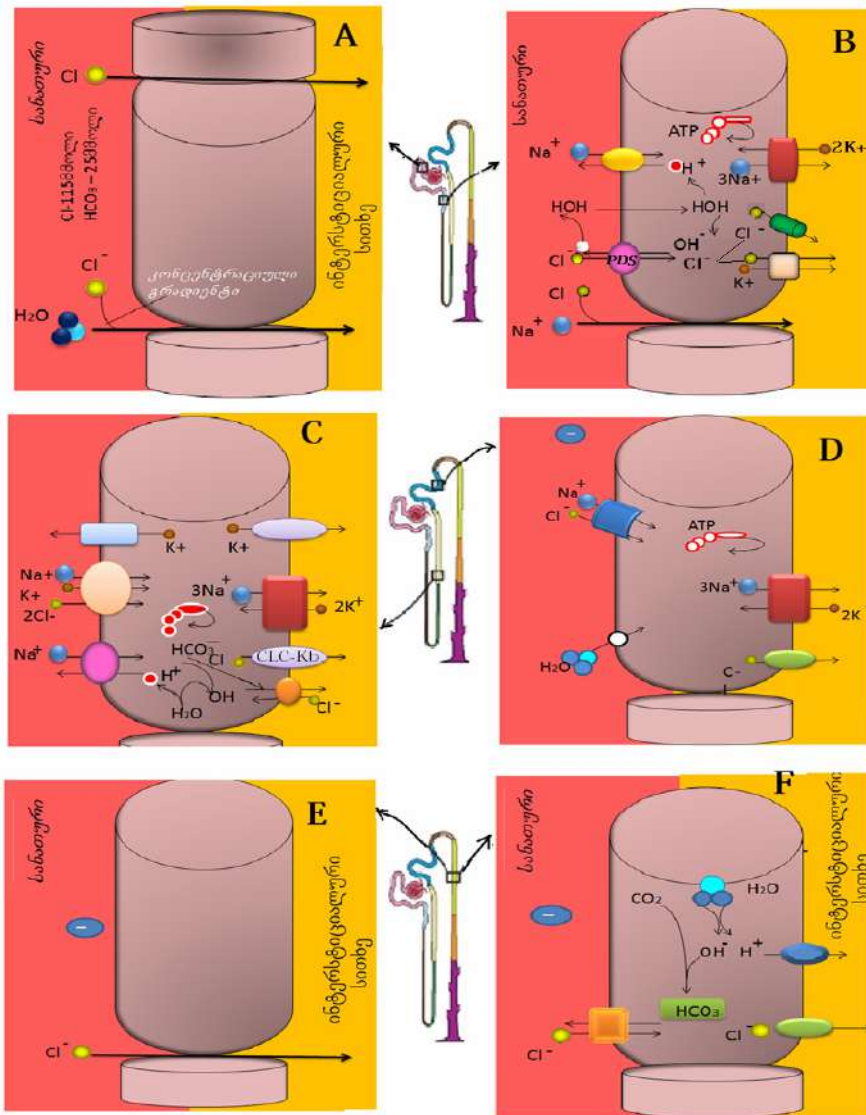
***Cl<sup>-</sup>-ის რეაბსორბცია ნეფრონის სხვადასხვა განყოფილებაში.*** ქლორი პროქსიმალურ კლაკნილ მილაკში რეაბსორბირდება, ძირითადად, უჯრედშორისი გზით. მილაკის დასაწყისში, სადაც მისი კონცენტრაცია 115 მმოლ/ლ-ია, რეაბსორბცია მიმდინარეობს წყლის რეაბსორბციის პარალელურად (სურ. IX. 5A). ფილტრაციის კვალდაკვალ,  $\text{Cl}^-$ -ის კონცენტრაცია იზრდება, ვინაიდან მილაკიდან ადგილი აქვს წყლისა და  $\text{Na}^+$ -ის გამოსვლას. ამ დროს,  $\text{Cl}^-$ -ის კონცენტრაცია მილაკის სანათურში 135 მმოლ/ლ-ს აღწევს, ანუ უფრო მეტია, ვიდრე ინტერსტიციალურ სითხეში, რაც ხდება მამოძრავებელი ძალა ამ იონის უჯრედშორისი დიფუზიისათვის მილაკიდან სისხლის კაპილარისაკენ. ამრიგად,  $\text{Cl}^-$ -ს შეუძლია დატოვოს პროქსიმალური კლაკნილი მილაკი ქიმიური გრადიენტის საშუალებით ეპითელურ უჯრედებს შორის არსებული მჭიდრო კონტაქტების გავლით (უჯრედებსშორისი დიფუზია). ამ ტიპის დიფუზიის დახმარებით იქმნება ტრანსეპითელური პოტენციალი, სადაც მილაკის შიგთავსი დადებითი მუხტის მატარებელია, რაც უზრუნველყოფს კათიონების ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  და  $\text{Mg}^{2+}$ ) უჯრედებსშორის რეაბსორბციას.

პროქსიმალურ სწორ მილაკში  $\text{Cl}^-$  რეაბსორბირდება როგორც უჯრედშორისი გზით  $\text{Na}^+$ -თან ერთად, ასევე გადამტანის დახმარებით (სურ. IX. 5B). უჯრედის ლუმინალურ მემბრანაზე ნანახია  $\text{Cl}^-$ -ის სპეციფიკური გადამტანი *პენდრინი*, რომელიც აწარმოებს  $\text{Cl}^-$ -ის გაცვლას ჭიანჭველმჟავას მარილებზე – *ფორმატებზე* ( $\text{HCOO}^-$ ). უჯრედის მემბრანა განვლადია ჭიანჭველმჟავასთვის ( $\text{HCOOH}$ ). NHE3-გადამტანის (sodium-hydrogen exchanger 3;  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  ანტიპორტერი) მონაწილეობით, რომლის აქტივობა ხელს უწყობს ფორმატების ცირკულაციას ლუმინალურ მემბრანაში,  $\text{Cl}^-$  გროვდება უჯრედში. ბაზოლატერალური მემბრანის გავლით უჯრედში დაგროვილი  $\text{Cl}^-$  უჯრედს ტოვებს სპეციფიკური არხებისა და  $\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -გადამტანის დახმარებით.

დისტალურ სწორ მილაკში (ჰენლეს მარყუჟის მსხვილი აღმავალი ნაწილი) რეაბსორბციის პროცესი ხორციელდება ცილა-გადამტანის მიერ, რომელიც ლოკალიზებულია ეპითელური უჯრედის აპიკალურ მემბრანაზე და გადააქვს ერთდროულად  $1\text{Na}^+$ ,  $1\text{K}^+$  და  $2\text{Cl}^-$  (სურ. IX. 5C). მამოძრავებელ ძალას ამ შემთხვევაშიც ბაზალური მემბრანის  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-აზას მონაწილეობით შექმნილი  $\text{Na}^+$ -ის გრადიენტი წარმოადგენს. უჯრედში დაგროვებული  $\text{Cl}^-$ -ის გამოსვლა უჯრედიდან შესაძლებელია ბაზალურ მემბრანაზე არსებული  $\text{Cl}^-$ -Kb-ტიპის არხითაც (Chloride channel Kb, ასევე ცნობილია, როგორც CLCNKB არხი).

რეაბსორბცია დისტალურ სწორ მილაკებში ხასიათდება  $\text{Na}^+$ -ის რეაბსორბციის მაღალი აქტივობითაც, რაც ქმნის  $\text{Na}^+$ -ის გრადიენტს. ეს უკანასკნელი გამოიყენება  $\text{Cl}^-$ -ისა და  $\text{K}^+$ -ის მეორადი აქტიური ტრანსპორტისათვის. არხების დახმარებით  $\text{K}^+$  დიფუნდირებს უკან სანათურში, ხოლო  $\text{Cl}^-$  – სისხლძარღვებისაკენ.  $\text{K}^+$ -ის დიფუზია უჯრედიდან იწვევს ლუმინალური მემბრანის ჰიპერპოლარიზაციას. ამავე დროს,  $\text{K}^+$ -ის არსებობა მილაკის სანათურში აძლიერებს ტრანსეპითელურ პოტენციალს, რომლის დროსაც სითხე სანათურში ინტერსტიციალურ სითხესთან შედარებით დამუხტულია დადებითად. ამის გამო, ისეთი იონები, როგორცაა  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  და  $\text{Mg}^{2+}$  რეაბსორბირდება პასიურად. ამრიგად, ადგილი აქვს  $\text{NaCl}$ -ის აქტიურ რეაბსორბციას, რომელსაც პასიურად მისდევს სხვა კათიონები ( $\text{Na}^+$ -ის ჩათვლით).





**სურათი IX.5. Cl-ის ტრანსპორტი ნეფრონის სხვადასხვა განყოფილებაში**

A – Cl-ის რეაბსორბცია პროქსიმალურ კლაკნილ მილაკში; B – Cl-ის რეაბსორბცია სწორ პროქსიმალურ მილაკში; C – Cl-ის რეაბსორბცია დისტალურ სწორ მილაკში (ჰენლეს მარყუჟის აღმავალი მილაკი); D – Cl-ის რეაბსორბცია დისტალურ კლაკნილ მილაკში; E – Cl-ის რეაბსორბცია ქერქოვან შემკრებ არხში; F – Cl-ის რეაბსორბცია ქერქოვანი შემკრები არხის ჩადგმულ უჯრედებში

დისტალურ კლაკნილ მილაკში (სურ. IX. 5D) გრძელდება  $\text{Na}^+$ -ისა და  $\text{Cl}^-$ ის რეაბსორბცია, რომელიც უფრო მეტად ჩაინაცვლება შარდოვანას რეაბსორბციით. ეს უკანასკნელი დისტალურ კლაკნილ მილაკს მიეწოდება თირკმლის ტვინოვანი შრიდან.  $\text{NaCl}$  მილაკის სანათურიდან დისტალური კლაკნილი მილაკის უჯრედებში გადადის მეორადი აქტიური ტრანსპორტის მექანიზმით, რაც განაპირობებს  $\text{Na}^+$ -ისა და  $\text{Cl}^-$ -ის ერთდროულ მეორად აქტიურ ტრანსპორტს (კოტრანსპორტი, ცილა-გადამტანი TSC).  $\text{Na}^+$ -ის უჯრედში შესვლა იწვევს ლუმინალური მემბრანის დეპოლარიზაციას, რაც აძლიერებს  $\text{K}^+$ -ის სეკრეციას და ხელს უწყობს ტრანსეპითელური პოტენციალის წარმოქმნას, ეს განაპირობებს  $\text{Cl}^-$ -ის რეაბსორბციას. პროცესი ხორციელდება დისტალური კლაკნილი მილაკის უჯრედების ლუმინალურ მემბრანაზე ლოკალიზებული  $\text{Na}^+$ -ის და  $\text{Cl}^-$ -ის გადამტანის დახმარებით. ამავე დროს, ბაზალურ მემბრანაზე განთავსებულ  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-აზას აქტიურად გამოჰყავს  $\text{Na}^+$  უჯრედიდან და ამით ქმნის

ელექტროქიმიურ გრადიენტს, რომელიც უზრუნველყოფს  $\text{Na}^+$ -ის შესვლას უჯრედში ლუმინალური მემბრანით.  $\text{Cl}^-$  უჯრედიდან გამოდის  $\text{Cl}^-$ -ის არხით.

ქერქის შემკრებ მილაკებში (სურ. IX. 5.E,F)  $\text{Cl}^-$  შესაძლებელია რეაბსორბირდეს ქიმიური გრადიენტის საპირისპიროდ, ამიტომ  $\text{NaCl}$ -ის კონცენტრაცია საბოლოო შარდში შესაძლებელია შემცირდეს რამდენიმე მილიმოლამდე.

$\text{K}^+$ -ის რეაბსორბცია, ძირითადად, მიმდინარეობს გორგლოვანი ფილტრატის პროქსიმალურ მილაკებში გავლისას, ხოლო დისტალურ მილაკებში წარმოებს შარდის  $\text{K}^+$ -ის დიდი ნაწილის სეკრეტირება. პროქსიმალურ მილაკებში  $\text{K}^+$ -ის რეაბსორბცია მიმდინარეობს აქტიური ტრანსპორტით, ხოლო მისი სეკრეცია დისტალურ მილაკებში ხორციელდება  $\text{K}^+/\text{Na}^+$ -ცვლის საშუალებით.  $\text{Na}^+$ -ის რეაბსორბციის დარღვევისას (მაგ., თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის უკმარისობისას),  $\text{K}^+$ -ის სეკრეცია მცირდება და შეიძლება განვითარდეს ჰიპერკალიემია. ამგვარად,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ცვლა დისტალურ მილაკებში ალდოსტერონით კონტროლირებადი  $\text{Na}^+$ -ის რეაბსორბციის პროცესის ნაწილია. ამ მექანიზმის ნორმალური ფუნქციონირება უზრუნველყოფს ყოველდღიურად დაახლოებით 25 მილიეკვივალენტი  $\text{K}^+$ -ის გამოყოფას იმ შემთხვევაშიც კი, თუ არ წარმოებს  $\text{K}^+$ -ის შეყვანა, ან პლაზმაში მისი კონცენტრაცია დაბალია. თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის ჰიპერაქტივობისას,  $\text{Na}^+$ -ის გაძლიერებული რეაბსორბცია იწვევს  $\text{K}^+$ -ის გაძლიერებულ გამოყოფას, რაც ქმნის ორგანიზმში ჰიპოკალიემიის საშიშროებას.

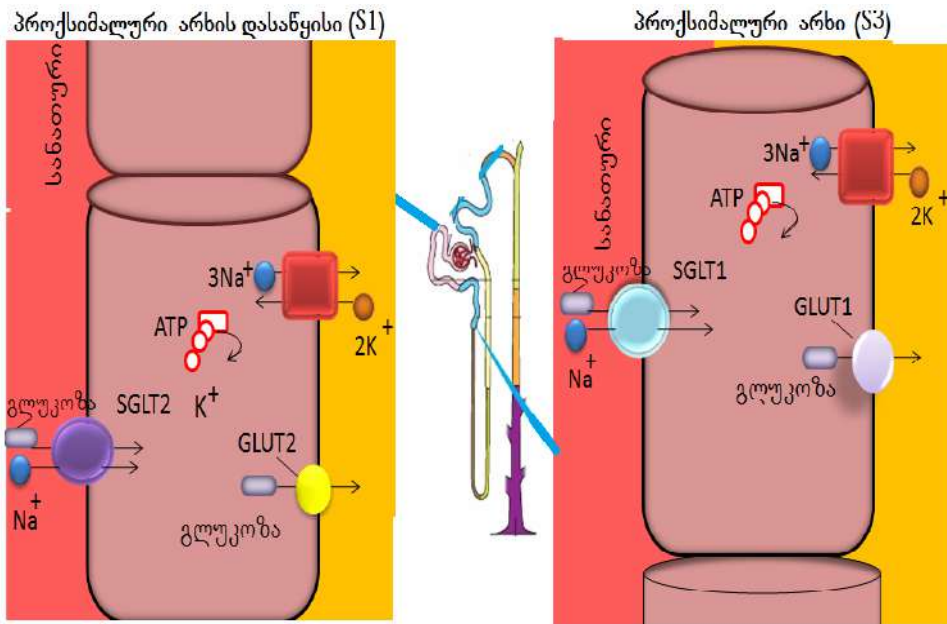
**გლუკოზის რეაბსორბცია.** თირკმელებში გლუკოზა პრაქტიკულად მთლიანად რეაბსორბირდება და ეს პროცესი მიმდინარეობს პროქსიმალურ მილაკში (სურ. IX.6).

პროქსიმალური კლაკნილი მილაკის S1-სეგმენტში მოქმედებს მეორადი აქტიური ტრანსპორტის მექანიზმი, რომელიც ხორციელდება ცილა-გადამტანით SGLT2 (sodium/glucose cotransporter 2), რომელსაც აქვს დაბალი აფინურობა გლუკოზისადმი. მას ერთდროულად გადააქვს  $\text{Na}^+$  და გლუკოზა შეფარდებით 1:1. ამ გადამტანის საშუალებით პროქსიმალური კლაკნილი მილაკის ბოლოს რეაბსორბირებულია გაფილტრული გლუკოზის 95%. პროქსიმალური მილაკის სწორი მილაკის S3 სეგმენტის აპიკალურ მემბრანაზე აღმოჩენილია გლუკოზის კიდევ ერთი გადამტანი SGLT1, რომელიც ხასიათდება მაღალი თვისობით გლუკოზისადმი და ყოველ ერთ მოლეკულა გლუკოზაზე გადააქვს  $2\text{Na}^+$ .

გლუკოზის მოხვედრა სისხლის კაპილარებში პასიური პროცესია, რაშიც მონაწილეობს GLUT2-გადამტანი. ის გაადვილებული დიფუზიით ახდენს გლუკოზის გადატანას უკან სისხლში. მას ასევე გადააქვს გალაქტოზა და ფრუქტოზა. გალაქტოზა სანათურიდან უჯრედში ხვდება მეორადი აქტიური ტრანსპორტით SGLT1-ის დახმარებით, ხოლო ფრუქტოზა – პასიურად GLUT5-გადამტანით.

**ამინომჟავების რეაბსორბცია.** ცნობილია, რომ გაფილტრული ამინომჟავების 98% რეაბსორბირდება. ამინომჟავებისათვის არსებობს სხვადასხვა ცილა-გადამტანები, რომლებიც სპეციფიკურია სტრუქტურულად მსგავსი L-ამინომჟავების ცალკეული ჯგუფებისადმი (სურ. IX. 7). მაგალითად, პროქსიმალური მილაკის ეპითელიუმში ცნობილია ცილა-გადამტანები, რომლებიც ახორციელებს  $\text{Na}^+$ -ისა და შემდეგი ამინომჟავების ერთდროულ გადატანას:

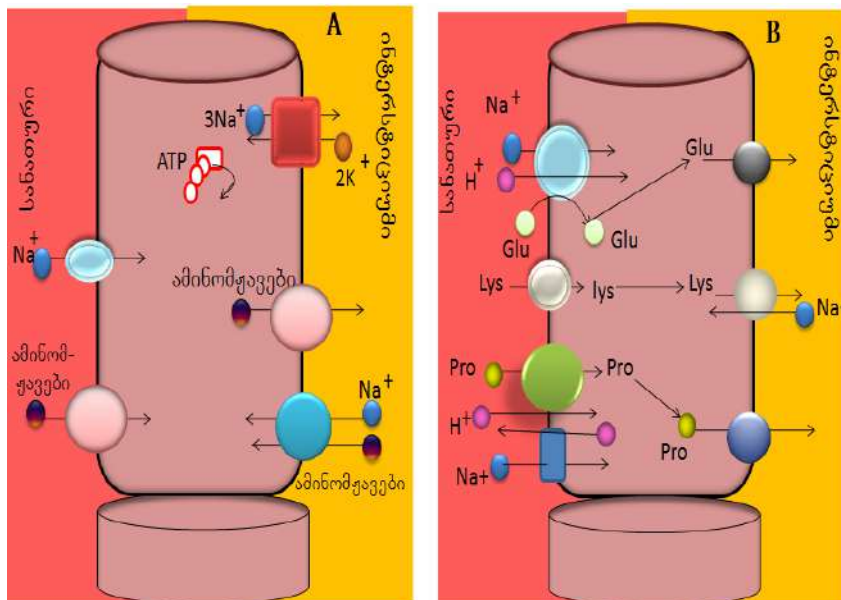
1. ანიონური ამინომჟავები L-გლუტამატი და L-ასპარტატი ( $2\text{Na}^+ / 1$  ამინომჟავა);
2. ნეიტრალური L-ამინომჟავების უმრავლესობა ( $2\text{Na}^+ / 1$  ამინომჟავა);
3. პროლინი;
4.  $\beta$ -ამინომჟავები (ტაურინი,  $\beta$ -ალანინი და სხვ.).



სურათი IX.6. გლუკოზის ტრანსპორტი

გადამტანების დახმარებით, ამინომჟავების კონცენტრაცია უჯრედის შიგნით, სისხლის პლაზმასთან შედარებით, რამდენჯერმე მატულობს, რაც საშუალებას იძლევა მოხდეს უჯრედიდან მათი გამოსვლა ინტერსტიციალურ სივრცეში პასიურად (გაადვილებული დიფუზია) სხვადასხვა გადამტანებით.

კათიონური ამინომჟავები (არგინინი, ლიზინი, ორნიტინი) უჯრედში ხვდება როგორც პასიურად, ასევე მეორადი აქტიური ტრანსპორტით Na<sup>+</sup>-იონთან ერთად. ამ ტიპის გადამტანებს ასევე გადააქვს ცისტეინი და სხვა ნეიტრალური ამინომჟავებიც.

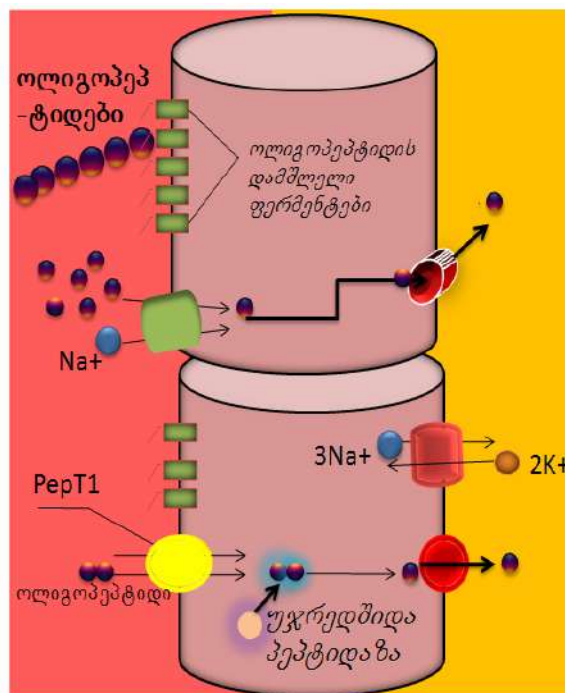


სურათი IX.7. ამინომჟავების ტრანსპორტი

**ოლიგოპეტიდებისა და ცილების რეაბსორბცია.** პეპტიდების რეაბსორბცია შესაძლებელია ნარიმართოს როგორც დამლილი, ასევე დაუშლელი ფორმით. ზოგიერთი დი- და ტრი-პეპტიდი (მაგალითად, კარნოზინი) გამძლეა მილაკის სანათურის პეპტიდაზების მოქმედების

მიმართ. მათთვის პროქსიმალური მილაკის უჯრედების აპიკალურ მემბრანში ფუნქციონირებს ორი გადამტანი, რომლებიც უზრუნველყოფს პეპტიდის და  $H^+$ -ის გადატანას (კოტრანსპორტი) უჯრედში: PepT1 და PepT2. მათი დახმარებით დიპეპტიდები მეორადი აქტიური ტრანსპორტის დახმარებით შესაძლებელია ტრანსპორტირდეს უჯრედში  $Na^+$ -ის გრადიენტის მიმართულებით (სურ. IX. 8). ასეთი პეპტიდები შემადგენელ ამინომჟავებად იშლება უჯრედის შიგნით.

მოკლე ჯაჭვის მქონე პეპტიდებისათვის ცნობილია რეაბსორბციის კიდევ ერთი გზა. კერძოდ, პროქსიმალური მილაკის უჯრედების მემბრანაზე ნანახია ამინოპეპტიდაზების, ენდოპეპტიდაზებისა და  $\gamma$ -გლუტამილტრანსფერაზას ( $\gamma$ -GT), მაღალი აქტივობა, რომელიც მოქმედებს ნეფრონის სანათურში. ამ ფერმენტების მოქმედებით მილაკის სანათურში ადილი აქვს პეპტიდების სწრაფად დაშლას შემადგენელ ამინომჟავებად.



სურათი IX.8. ოლიგოპეპტიდების რეაბსორბცია

დიდი ზომის ცილებისათვის გორგლოვანი ფილტრი განუვლადია, განსაკუთრებით თუ ისინი დამუხტულია უარყოფითად. პირველად შარდში მოხვედრის შემთხვევაში, ცილების რეაბსორბცია მიმდინარეობს პროქსიმალურ მილაკებში ენდოციტოზის გზით, რომელიც იწყება მას შემდეგ, რაც ცილები ურთიერთქმედებს სპეციფიკურ რეცეპტორულ კომპლექსებთან. ეს პროცესი ენერგოდამოკიდებულია და მოითხოვს ATP-ის ჰიდროლიზს. ცილები ურთიერთქმედებს რეცეპტორებთან, ამ ფორმით გადაადგილდება უჯრედების მიკროხაობისაკენ, სადაც ხდება მათი გარდაქმნა უჯრედშია ენდოსომებად. ეს უკანასკნელები ერწყმის ლიზოსომებს და ლიზოსომური პროტეაზებით იშლება ამინომჟავებად. წარმოქმნილი ამინომჟავები გადამტანების საშუალებით რეაბსორბირდება. ამ პროცესის მიმდინარეობისას, ცილებთან ერთად რეაბსორბირდება სხვადასხვა ვიტამინი (რეტინოლი, კობალამინი, ქოლექალციფეროლი).

**შარდოვანასა და ამიაკის ტრანსპორტი.**  $NH_3$ -ის გამოდევნას ორგანიზმიდან საფუძვლად უდევს დიფუზიის პრინციპი. ამიაკი ეპითელიუმში ხვდება ამინომჟავების ცვლის შედეგად, ძირითადად გლუტამინის ცვლისას. ამიაკი კარგად იხსნება ცხიმში და იოლად ხვდება შარდში მემბრანის გავლით. შარდში წყალბადის კათიონის არსებობის გამო ამიაკი წონასწორობაშია ამონიუმის იონთან.

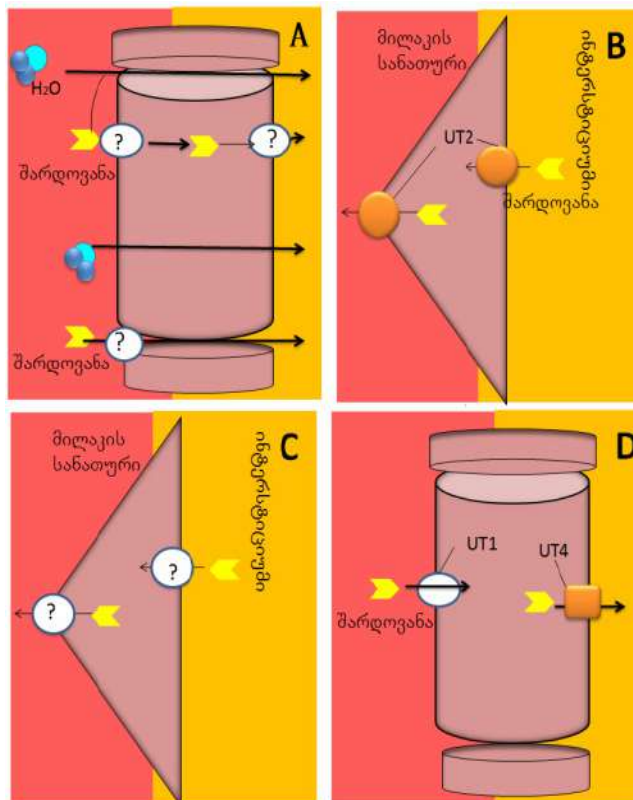


ამიაკისაგან განსხვავებით, ამონიუმის იონი ძნელად გადის მემბრანაში და უკავშირდება რა ანიონებს, გამოიყოფა შარდთან ერთად. ამრიგად, მჟავე შარდი, რომელიც შეიცავს დიდი რაოდენობის  $\text{H}^+$ -ს, ხელს უწყობს ამიაკის ექსკრეციას.

პროქსიმალური მილაკი განვლადია შარდოვანასთვის, ამიტომ ამ სეგმენტის დამთავრებამდე პასიურად რეაბსორბირდება გაფილტრული შარდოვანას დაახლოებით ნახევარი (სურ. IX. 9A). ვინაიდან ჰენლეს მარყუჟი ჩაძირულია შარდოვანით მდიდარ თირკმლის ტვინოვანი ნივთიერების ინტერსტიციუმში, შარდოვანა ტრანსპორტირდება ინტერსტიციუმიდან ჰენლეს მარყუჟის წვრილ დაღმავალ მილაკში, რომლის კედელში ლოკალიზებულია შარდოვანას II ტიპის გადამტანი – UT2 (Urea Transporter).

ჰენლეს მარყუჟის აღმავალ სეგმენტში შარდოვანა ტრანსპორტირდება დიფუზიით პასიურად კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით. ინტერსტიციალურ სივრცეში შარდოვანას კონცენტრაცია აღემატება მის შემცველობას ჰენლეს მარყუჟის აღმავალი მილაკის სანათურში.

ნეფრონის სხვა სეგმენტები (ჰენლეს მარყუჟის მსხვილი აღმავალი და დისტალური არხები, ასევე ქერქოვანი და გარე შემკრები არხი) განუვლადია შარდოვანასთვის, ამიტომ მისი შემცველობა ნეფრონის სანათურში იზრდება ამ სეგმენტებში წყლის რეაბსორბციის პარალელურად. შარდოვანასადმი განვლადია მხოლოდ შემკრები მილაკების ქვედა განყოფილების კედლები. სწორედ ამ ნაწილების უჯრედების აპიკალურ მემბრანაზე ლოკალიზებულია გადამტანი UT1, ხოლო ბაზოლათერალურ მემბრანაზე – გადამტანი UT4. მათი დახმარებით შარდოვანა შემკრები მილაკების სანათურიდან ქიმიური გრადიენტის მიმართულებით გადაიტანება უჯრედში, ხოლო აქედან ტვინოვანი ნივთიერების ინტერსტიციუმში (სურ. IX.9B). საბოლოოდ მიმდინარეობს შარდოვანას ცირკულაცია ჰენლეს მარყუჟის წვრილ დაღმავალ და აღმავალ სეგმენტებსა და შემკრებ მილაკს შორის, რომელიც ლოკალიზებულია თირკმლის ტვინოვანი ნივთიერების სიღრმეში (სურ. IX. 9C,D).



სურათი IX.9. შარდოვანას ტრანსპორტი და რეაბსორბციის მექანიზმი

შემკრები მილაკის მოდულარული განყოფილებიდან, სადაც ძალიან მაღალია შარდოვანას განვლადობა, განსაკუთრებით ანტიდიურეზული ჰორმონის თანაობისას, შარდოვანა კონცენტრაციული გრადიენტით პასიურად შედის თირკმლის ტვინოვან ნივთიერებაში, სადაც მისი კონცენტრაცია იმდენად იზრდება, რომ აღემატება მის შემცველობას დაღმავალ ნვრილ და აღმავალ მილაკებში, რომლებიც განვლადია შარდოვანასადმი.

ნეფრონის შემდგომი განყოფილებები – ჰენლეს მარყუჟის მსხვილი სეგმენტი, დისტალური და შემკრები მილაკების დიდი ნაწილი, განუვლადია შარდოვანასადმი, რის გამოც მას არ შეუძლია ნეფრონის ამ ნაწილების დატოვება და მონაწილეობს შარდის კონცენტრირების პროცესში. ეს პროცესი გრძელდება მანამ, სანამ შარდი არ დატოვებს ორგანიზმს.

რეაბსორბციის გარდა, თირკმლის მილაკებში მიმდინარეობს ზოგიერთი იონისა და ნივთიერების სეკრეციაც. *სეკრეცია* – ეს არის პროცესი, რომელიც მიმართულია ნივთიერებების აქტიურ გადატანაზე სისხლიდან მილაკების უჯრედების გავლით შარდში (ორგანული, უცხო ნაერთები, შუალედი მეტაბოლიტები, ელექტროლიტები და სხვ.). სეკრეცია შესაძლებელია იყოს აქტიური, ანუ გამოყენებული იყოს სატრანსპორტო სისტემები და ATP-ის ენერგია და ასევე პასიურიც. მაგალითად, კალიუმის იონის შემთხვევაში.

### IX.1.3. თირკმელების ფუნქციური მდგომარეობის ბიოქიმიური მახასიათებლები

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, თირკმელებში სისხლის გავლის შედეგად სისხლიდან ამა თუ იმ ნივთიერების მოშორების პროცესის ინტენსივობა ხასიათდება შესაბამისი ნივთიერების *კლირენსით*, ანუ *გასუფთავების კოეფიციენტით*. იმ ნივთიერების კლირენსი, რომლის კონცენტრაცია პლაზმასა და გორგლოვან ფილტრატში ერთნაირია, რომელიც არ რეაბსორბირდება არ განიცდის მეტაბოლიზმს თირკმელების მილაკებში (მილაკების ეპითელიუმში), მიღებულია გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის საზომად. ასეთ მოთხოვნებს აკმაყოფილებს ინულინი (მცენარეული პოლისაქარიდი, რომელიც აგებულია  $\beta$ -2,1 ბმებით დაკავშირებული ფრუქტოზის 27-35 მონომერისაგან და ერთი  $\alpha$ -D-გლუკოზის ნაშთისაგან პოლიმერის ბოლოში). მამაკაცებში ინულინის კლირენსი ტოლია 125 მლ/წთ სხეულის ზედაპირის 1,73 მ<sup>2</sup>-ზე (ეს სიდიდე შედარებით დაბალია ქალებისთვის). მაშასადამე, ნებისმიერი ნივთიერება, რომელიც არაა პლაზმის ცილებთან დაკავშირებული, სრულად იფილტრება გორგლებში, მაგრამ აქვს კლირენსის უფრო დაბალი მნიშვნელობა, ვიდრე ინულინს, რეაბსორბირდება გორგლოვანი ფილტრატიდან თირკმელების მილაკებში. ასეთი ნივთიერებების რიცხვს განეკუთვნება:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , გლუკოზა, შარდოვანა, ამინომჟავები და შარდის მჟავა. ნებისმიერი ნივთიერება, რომლის კლირენსი მეტია ინულინის კლირენსზე – სეკრეტირდება შარდში მილაკების უჯრედების მიერ. ამ ნივთიერებათა რიცხვს განეკუთვნება  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{N}^1$ -მეთილ-ნიკოტინამიდი, პენიცილინი, *n*-ამინოჰიპურის მჟავა, ფენოლსულფოფტალეინი და სხვ.

*n*-ამინოჰიპურის მჟავას (*n*-აჰმ) მილაკოვანი სეკრეცია იმდენად ძლიერია, რომ პლაზმაში მისი ზომიერი კონცენტრაციისას თირკმლის ვენის სისხლში იგი მეტად უმნიშვნელო რაოდენობით რჩება. ამ პირობებში *n*-აჰმ-ას კლირენსი წარმოადგენს თირკმელების გავლით პლაზმის საერთო დინების საზომს. ეს სიდიდე დაახლოებით 650 მლ/წთ-ია სხეულის 1,73 მ<sup>2</sup> ფართობზე. ინულინის კლირენსის ფარდობას *n*-აჰმ-ას კლირენსთან ეწოდება ფილტრაციის წილი და ნორმალურ შემთხვევაში, იგი დაახლოებით 18%-ის ტოლია.

თირკმელების ექსკრეტორული ფუნქციის მახასიათებელი პარამეტრია, ასევე, *სატრანსპორტო მაქსიმუმი* (*Tm*). ეს არის თირკმელების მაქსიმალური უნარი, აწარმოონ ამა თუ იმ ნივთიერების რეაბსორბცია ან სეკრეცია. მაგალითად, ვინაიდან გლუკოზის ექსკრეცია პრაქტიკულად არ ხდება, თუ მისი კონცენტრაცია პლაზმაში ტოლია 0,1%-ის (100 მგ/%, ანუ 100

მგ/100 მლ), თირკმელების პროქსიმალურ მილაკებში უნდა მიმდინარეობდეს 125 მგ გლუკოზის რეაბსორბცია 1 წთ-ში პლაზმაში გლუკოზის დონის 0,4%-მდე გაზრდისას, გლუკოზის სრული რეაბსორბციისათვის გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარე (კლირენსი) უნდა იყოს 500 მგ/წთ. მაგრამ ამ პირობებში გლუკოზის სრული რეაბსორბცია არ ხდება და იგი გამოიყოფა 200 მგ/წთ სიჩქარით. სხვაობა (300 მგ/წთ) შეესაბამება მაქსიმალურ სიჩქარეს, რომლითაც თირკმელებს შეუძლიათ გლუკოზის რეაბსორბცია. ეს სიდიდე აღინიშნება, როგორც Tm გლუკოზისთვის.

თირკმელების ფუნქციურ ტესტებში ინულინის კლირენსის დასადგენად აუცილებელია პაციენტების სისხლში მისი შეყვანა. კლინიკურ პრაქტიკაში ამ ტესტის გამოყენება მიზანშეწონილი არაა ინულინის არაენდოგენური ბუნების გამო. ამიტომ, ჩვეულებრივ, ანარმოებენ კრეატინინის კლირენსის განსაზღვრას. კრეატინინი ენდოგენური ნივთიერებაა, რომელიც არის სისხლში ნორმალურ შემთხვევაში და გამოიყოფა ორგანიზმიდან გორგლოვანი ფილტრაციის პროცესის გავლის შედეგად.

კრეატინინი, ძირითადად, წარმოიქმნება კუნთების კრეატინფოსფატის გარდაქმნის შედეგად. მისი დღე-ღამის პროდუქცია შედარებით მუდმივია და ნორმალურ შემთხვევაში დამოკიდებულია მხოლოდ კუნთების საერთო მასაზე. ზრდასრულ ადამიანებში, კრეატინინის კლირენსი დაახლოებით 120 მლ/წთ-ია, სხეულის ზედაპირის 1,73 მ<sup>2</sup>-ზე.

კრეატინინი აქტიურად სეკრეტირდება თირკმელების მილაკებით, ამიტომ კრეატინინის კლირენსი აღემატება გფს-ის ჭეშმარიტ მაჩვენებელს. ეს სხვაობა უმნიშვნელოა, თუ გფს ნორმის ფარგლებშია, მაგრამ თუ იგი დაბალია (<10 მლ/წთ), კრეატინინის საერთო ექსკრეციაში მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვს მილაკოვან სეკრეციას. ამიტომ გფს, რომელიც განსაზღვრულია კრეატინინის კლირენსით, შეცდომით ჩანს მაღალი. აგრეთვე, კრეატინინის კლირენსის გამოსათვლელად საჭიროა კრეატინინის კონცენტრაციის ორჯერ და შარდის მოცულობის ერთხელ განსაზღვრა. ამ გაზომვებიდან თითოეული იძლევა თავის ცდომილებას, რამაც შეიძლება მნიშვნელოვნად იმოქმედოს საბოლოო შედეგის სიზუსტეზე. იმ შემთხვევაშიც კი, თუ პაციენტი კარგად ასრულებს ყველა რეკომენდაციას და გამოკვლევები ჩატარებულია იდეალურ პირობებში, კრეატინინის კლირენსის გაზომვების ვარიაციის კოეფიციენტმა შეიძლება მიაღწიოს 10%-ს, ხოლო ჩვეულებრივ შემთხვევებში ეს სიდიდე 2-3-ჯერ უფრო მაღალია.

ჩვეულებრივ, ფილტრაციის სიჩქარის ზუსტი გაზომვა იშვიათადაა საჭირო. ზუსტი ანალიზების საჭიროების მაჩვენებლები შემდეგია: თირკმელების პოტენციური დონორების გამოკვლევები; გამოკვლევები ისეთი პაციენტებისა, რომლებსაც აღენიშნებათ თირკმელების ფუნქციის მინიმალური დარღვევები; სანყისი დოზირების განსაზღვრა პოტენციურად ტოქსიკური ნამლისა, რომელიც ორგანიზმიდან თირკმელებით გამოიყოფა. ავადმყოფთა უმეტესობისთვის, რომელთაც დადგენილი აქვთ თირკმელების დაავადება, კრეატინინის კლირენსის ხელმეორედ განსაზღვრა საჭირო არაა. როგორც წესი, თირკმელების ფუნქცია ამ შემთხვევებში შეიძლება მაღალი სარწმუნოებით შეფასდეს პლაზმაში კრეატინინის კონცენტრაციის სერიული განსაზღვრებით.

გლომერულური ფუნქციის ყველაზე საიმედო და მარტივი ბიოქიმიური ტესტია კრეატინინის კონცენტრაციის განსაზღვრა სისხლის პლაზმაში. საკვებად შემწვარი ხორცის გამოყენება იწვევს პლაზმაში კრეატინინის კონცენტრაციის მატებას 30%-ით საკვების მიღებიდან 7 სთ-ის განმავლობაში, ამიტომ სისხლის სინჯების აღება რეკომენდებულია დილით უზმოზე. პლაზმაში კრეატინინის კონცენტრაციის მცირე და დროებით მატებას იწვევს ძლიერი ფიზიკური დატვირთვა. ეს მაჩვენებელი დამოკიდებულია კუნთების მასაზე, ამიტომ კრეატინინის კონცენტრაცია 120 მკმოლ /ლ შეიძლება ნორმალური იყოს ახალგაზრდა ათლეტისთვის, მაგრამ გამხდარი, 70 წლის ქალბატონისთვის თირკმელების ფუნქციური მოშლის მაჩვენებელია (თუმცა არაა აუცილებელი ამას კლინიკურად ყურადსაღები მნიშვნელობა ჰქონდეს).

მოზრდილებში კრეატინინის კონცენტრაციის ნორმალური მნიშვნელობა მერყეობს 60-120 მკმოლ/ლ ფარგლებში. ამავდროულად, ცალკეულ ინდივიდში ეს მაჩვენებელი ვარიირებს

დღითიდღე გაცილებით ნაკლებ ფარგლებში. კლირენსის გამოსათვლელი ფორმულის თანახმად, გფს-ის სიდიდე პლაზმაში კრეატინინის კონცენტრაციის უკუპროპორციულია.

კრეატინინის კონცენტრაციის ცვლილებები პლაზმაში შეიძლება ხდებოდეს თირკმელების მდგომარეობისგან დამოუკიდებლად, კუნთების მასის ცვლილების შედეგად. კრეატინინის კონცენტრაცია კლებულობს შიმშილის ან ხანგრძლივი ავადმყოფობის შედეგად. ასევე, ქირურგიული ოპერაციების შემდეგ ან კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობისას. კონცენტრაციის მატებას ადგილი აქვს ნორმალური კვების აღდგენისას. თუმცა ამ მიზეზებით გამონეული კრეატინინის კონცენტრაციის ცვლილებები იშვიათად იწვევს დიაგნოსტიკურ შეცდომებს.

ორსულობისას გფს იზრდება, რაც ჩვეულებრივ კომპენსირდება ამავე პერიოდისათვის დამახასიათებელი კრეატინინის სინთეზის გაძლიერებით, რაც იწვევს პლაზმაში კრეატინინის კონცენტრაციის კლებას.

თირკმელების გლომერულური ფუნქციის მახასიათებლად ხშირად იყენებენ პლაზმაში შარდოვანას კონცენტრაციის მაჩვენებლებს. შარდოვანა სინთეზდება ღვიძლში, უპირატესად, როგორც ამინომჟავების დეზამინირების პროდუქტი. მისი გამოყოფა შარდით – აზოტის ექსკრეციის ძირითადი გზაა. შარდოვანა სისხლიდან იფილტრება გორგლებში, ხოლო მილაკებში მიმდინარეობს მნიშვნელოვანი რაოდენობით მისი პასიური რეაბსორბცია. ამ პროცესს უფრო ინტენსიური ხასიათი აქვს შარდის ნაკადის დაბალი სიჩქარისას.

შარდოვანას სინთეზი იზრდება ცილების დიდი რაოდენობით მიღებისას, კატაბოლური მდგომარეობების პირობებში და ამინომჟავებისა და ცილების შენთვისას კუჭ-ნაწლავური სისხლდენის შემდეგ. შარდოვანას სინთეზის კლებას ადგილი აქვს მცირე რაოდენობით ცილებით კვებისას და ზოგჯერ ღვიძლის დაავადებების შემთხვევაში. პლაზმაში შარდოვანას კონცენტრაცია იზრდება ორგანიზმის გაუნყოფის პირობებში, ვინაიდან თირკმელების მილაკებში ამ დროს მიმდინარეობს გაძლიერებული პასიური რეაბსორბცია იმ შემთხვევაშიც კი, თუ თირკმელები ნორმალურად ფუნქციონირებს.

ფაქტორები, რომლებიც ზეგავლენას ახდენს სისხლის პლაზმაში შარდოვანასა და კრეატინინის კონცენტრაციის ფარდობაზე, მოცემულია ცხრილში IX.1. შარდოვანას კონცენტრაციის ცვლილებები პლაზმაში თირკმელების უკმარისობის მაჩვენებელია, თუმცა სანამ აღმოჩენილ ცვლილებებს მივანერთ თირკმელების ფუნქციის დარღვევას, აუცილებლად უნდა განვიხილოთ ამ ცვლილებების არათირკმლოვანი შესაძლებლობები.

*ცხრილი IX. 1.*

**პლაზმაში შარდოვანასა და კრეატინინის კონცენტრაციის ანომალური თანაფარდობის მიზეზები**

<b>მომატება</b>	<b>დაკლება</b>
დიდი რაოდენობით ცილების მიღება	ცილების მცირე რაოდენობა საკვებში
კუჭ-ნაწლავის სისხლდენა	ჰემოდიალიზი
ჰიპერკატაბოლური მდგომარეობები	ღვიძლის მძიმე დაავადებები
გაუნყოფნება	
შარდის შეგუბება	
კუნთების მასის შემცირება	
ამპუტაცია	
კრეატინინის დაქვეითებული სინთეზი, სხვა ფაქტორები მოქმედებს ძირითადად შარდოვანას კონცენტრაციაზე	



ასევე ყურადსაღებია, რომ შარდოვანა ადვილად დიფუნდირებს დიალიზატორის მემბრანებში და ამიტომ, დიალიზის ჩატარებისას, პლაზმაში შარდოვანას კონცენტრაციის კლება არ შეიძლება ჩაითვალოს სისხლიდან სხვა ტოქსიკური ნივთიერებების მოშორების საიმედო მაჩვენებლად.

გფს-ის კარგ მაჩვენებელს წარმოადგენს სისხლის პლაზმაში  $\beta_2$ -მიკროგლობულინის კონცენტრაციის სიდიდე. ჯანმრთელ ადამიანებში ეს მაჩვენებელი არაა დამოკიდებული დიეტაზე და კუნთების მასაზე.  $\beta_2$ -მიკროგლობულინი მცირე ზომის პეპტიდია (12კდალ.). ის გვხვდება უჯრედების უმეტესობის ზედაპირზე, ხოლო პლაზმაში მისი კონცენტრაცია საკმაოდ მცირეა. ეს ცილა სრულად იფილტრება გორგლებში, ხოლო რეაბსორბირდება და კატაბოლიზდება თირკმელების პროქსიმალური მილაკების უჯრედებით. პლაზმაში  $\beta_2$ -მიკროგლობულინის კონცენტრაცია იზრდება ზოგიერთი სიმსივნური დაავადებისა და ანთებითი პროცესების დროს. რადგან  $\beta_2$ -მიკროგლობულინი რეაბსორბირდება და იშლება თირკმელების მილაკებში, მისი ექსკრეციის გაზომვა რადიოიზოტოპული მეთოდებით წარმოადგენს თირკმელების მილაკების მთლიანობის შეფასების მგრძნობიარე, თუმცა ძვირად ღირებულ საშუალებას.

თუ კლინიკაში არის რადიოაქტიურ იზოტოპებთან მუშაობის შესაძლებლობა, გფს-ის განსასაზღვრად საუკეთესო საშუალებაა ავირჩიოთ მეთოდები, რომლებიც ემყარება  $^{51}\text{Cr}$ -ით ნიშანდებულ ედტა-ს (ეთილენდიამინტეტრააცეტატის) ან  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ით ნიშანდებულ დტპა-ს (დიეთილენტრიამინპენტააცეტატი) შეყვანას. ეს ნივთიერებები სრულად იფილტრება თირკმელების გორგლებში, არ სეკრეტირდება და არ რეაბსორბირდება მილაკებში. იზოტოპის შეყვანის შემდეგ იღებენ სისხლის სერიულ სინჯებს და გფს გამოითვლება პლაზმის რადიოაქტიურობის კლების სიჩქარიდან გამომდინარე, ვინაიდან ეს კლება გამოწვეულია თირკმელების მეშვეობით იზოტოპის ორგანიზმიდან გამოყოფით.

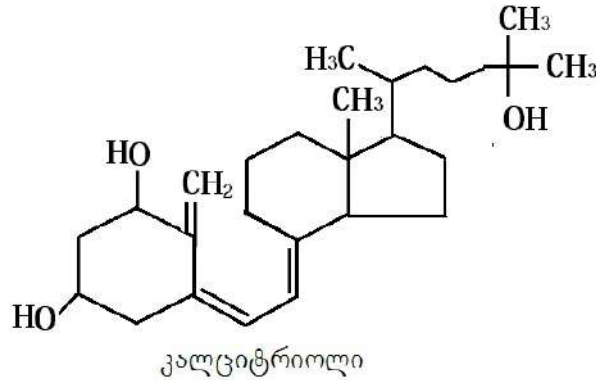
გორგლების მთლიანობის დარღვევა იწვევს ისეთი დიდი მოლექულების ფილტრაციას, რომლებიც ჩვეულებრივ კავდება თირკმელებით, რასაც მოსდევს პროტინურია. თუმცა პროტინურია შეიძლება სხვა მიზეზებითაც იყოს გამოწვეული.

გორგლების ძლიერი დაზიანებისას შარდში ჩნდება ერთროციტები (ჰემატურია). ჰემატურიის გამომწვევი მიზეზი შეიძლება იყოს შარდგამტარი გზების ნებისმიერი უბნის დაზიანება, მაგრამ გლომერულური დარღვევებისას ერთროციტებს ხშირად აქვს ანომალური ფორმა. თუ შარდში წარმოქმნილი ნალექი შეიცავს ერთროციტების შენაწებებს (უჯრედები, რომლებიც მოთავსებულია ცილის მსგავს მატრიქსში), უდავოა, რომ გლომერულური ფუნქცია დარღვეულია.

თირკმელების მილაკების ფუნქციის ტესტირება ტარდება უფრო იშვიათად, ვიდრე გორგლოვანი ფუნქციის სიდიდის განსაზღვრა. გლუკოზურია პაციენტებში, რომელთა პლაზმაში გლუკოზის ნორმალური კონცენტრაციაა, მიუთითებს თირკმელების პროქსიმალური მილაკების ფუნქციის მოშლაზე. ეს დარღვევა შეიძლება იყოს იზოლირებული (*თირკმლოვანი გლუკოზურია*) ან წარმოადგენდეს მილაკების გენერალიზებული დეფექტის ნაწილს (*ფანკონის სინდრომი*). მილაკების ზოგიერთი დეფექტის გამომჟღავნებული ნიშანი შეიძლება იყოს ამინომჟავების კონცენტრაციის მატება შარდში (გამოვლენა ხდება ამინომჟავების ქრომატოგრაფიით). პროქსიმალური მილაკების აციდოზის გამოსავლენად შეიძლება საჭირო გახდეს ტესტების ჩატარება ამ მილაკებით ბიკარბონატის რეაბსორბციაზე. დისტალური მილაკების ფუნქციის შესაფასებლად ფართოდ გამოიყენება ტესტი ნყლის დეჰრივაციით (თირკმელების კონცენტრაციის უნარის შემოწმება) და ტესტები შარდის შემჟავებით, რომლებიც გამოიყენება დისტალური მილაკების აციდოზის დიაგნოსტიკისათვის.

#### IX.1.4. თირკმელების ენდოკრინული ფუნქცია

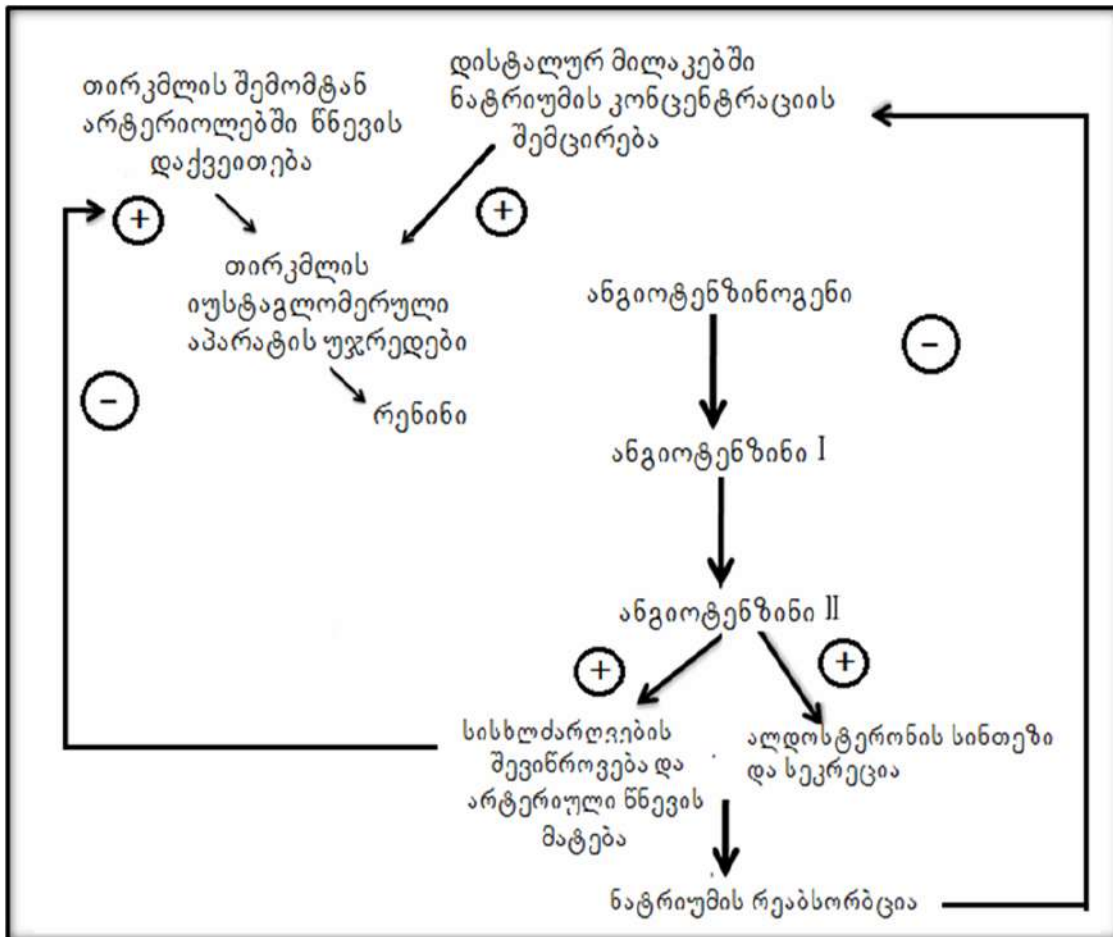
როგორც აღინიშნა, თირკმელები, ექსკრეტორულ და მეტაბოლურ ფუნქციებთან ერთად, ახორციელებს მნიშვნელოვან ენდოკრინულ ფუნქციებსაც. კერძოდ, ისინი წარმოადგენს ისეთი ჰორმონების წარმოქმნის ადგილს, როგორებიცაა *ერიტროპოეტინი* და *კალციტრიოლი*. ასევე იღებს აქტიურ მონაწილეობას ჰორმონ *ანგიოტენზინის* მეტაბოლიზმში, *ფერმენტ რენინის* სეკრეციის გზით.



*კალციტრიოლი* (ვიტამინ D-ს აქტიური ფორმა, რომელიც არეგულირებს ფოსფატებისა და კალციუმის იონის ცვლას ორგანიზმში) სინთეზდება თირკმელების პროქსიმალური მილაკების უჯრედების მიტოქონდრიებში კალციდიოლიდან C-1 ნახშირბადის ჰიდროქსილირების გზით. ეს პროცესი მიმდინარეობს ფერმენტ *ჰიდროქსილაზას* (კალციდიოლ-1-მონოოქსიგენაზას) ზემოქმედებით და რეგულირდება *პარათჰორმონით* (სურ. IX.10).

კალციტრიოლის ძირითადი ფუნქცია ნაწლავებში  $Ca^{2+}$ -იონების შეწოვის აქტივაციაა. ჰორმონი ასტიმულირებს შეწოვის სამივე ეტაპს: უჯრედების ხაოუბიანი ზედაპირით იონის დაკავებას, კალციუმის შიდაუჯრედულ ტრანსპორტსა და კალციუმის გამოთავისუფლებას ბაზოლატერალური მემბრანიდან უჯრედშორის არეში.

კალციტრიოლის ზემოქმედება ნაწლავების ეპითელიურ უჯრედებზე გამოიხატება ენტიროციტებით სპეციალური  $Ca^{2+}$ -დამაკავშირებელი და მატრანსპორტირებელი ცილების სინთეზის სტიმულაციაში. კალციტრიოლი ასევე ზრდის ნაწლავებში ფოსფატების შეწოვას. თირკმელებში კალციტრიოლის ეფექტი გამოიხატება მილაკოვანი ეპითელიუმით ფოსფატებისა და კალციუმის რეაბსორბციის სტიმულაციაში. ის ასევე გავლენას ახდენს ძვლოვან ქსოვილზე. კერძოდ, ჰორმონის ზემოქმედებით ხდება ოსტეობლასტების პირდაპირი სტიმულირება და ძვლის ქსოვილის უზრუნველყოფა ნაწლავებით შეწოვილი კალციუმით, რაც ააქტივებს ძვლების ზრდასა და მინერალიზაციას. სხვადასხვა ქსოვილების (სარძევე ჯირკვალი, ენდოკრინული ჯირკვლები, ნერვული ქსოვილი) უჯრედების მემბრანებზე არსებულ შესაბამის რეცეპტორებზე ზემოქმედებით კალციტრიოლი იწვევს მეორადი მესენჯერის – დიაცილგლიცეროლის (DAG) წარმოქმნას და პროტეინკინაზა C-ს აქტივაციას. ასევე, კალციტრიოლი ზეგავლენას ახდენს უჯრედებში cAMP-ისა და cGMP-ის რაოდეობრივ შემცველობაზე.



სურათი IX.10. რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემა

კალციტრიოლის მეტაბოლიზმის დარღვევები მიზეზია ისეთი დაავადების, როგორცაა რაქიტი, რომელიც დაკავშირებულია ძვლოვანი ქსოვილის არასაკმარის მინერალიზაციასთან. დაავადების შემთხვევაში აღინიშნება მზარდი ძვლების ბოლოებზე კალციუმის ფოსფატის არასაკმარისი დაშრევა, რაც გამოწვეულია კალციუმის დეფიციტით, რისი მიზეზი შესაძლებელია იყოს:

1. საკვების რაციონში ვიტამინ D<sub>3</sub>-ის ნაკლებობა;
2. წვრილ ნაწლავში ვიტამინ D<sub>3</sub>-ის შეწოვის დარღვევა;
3. კალციტრიოლის წინამორბედების სინთეზის დაქვეითება მზეზე არასაკმარისი დროით ყოფნის გამო;
4. ფერმენტ კალციდიოლ-1-მონოოქსიგენაზას დეფექტი;
5. სამიზნე უჯრედებში კალციტრიოლის რეცეპტორების დეფექტი.

ყოველივე ეს იწვევს ნაწლავებში კალციუმის შეწოვის დაქვეითებას, შესაბამისად, მისი კონცენტრაციის კლებას სისხლში და ძვლებიდან კალციუმის იონების მობილიზაციას.

ერიტროპოეტინი – გლიკოპროტეინული ჰორმონია, რომელიც წარმოიქმნება ღვიძლსა და თირკმელებში (ინტერსტიციალური ფიბრობლასტების მიერ). ეს ჰორმონი აკონტროლებს ძვლოვანი ქსოვილის ღეროვანი უჯრედების დიფერენცირებას. ერიტროპოეტინის სეკრეცია სტიმულირდება ჰიპოქსიის (pO<sub>2</sub>↓) დროს. რამდენიმე საათის განმავლობაში ჰორმონი უზრუნველყოფს ძვლის ტვინის არადიფერენცირებული უჯრედების გარდაქმნას ერიტროციტებად (ერიტროპოეზი). შედეგად, ერიტროციტების რაოდენობა სისხლში მატულობს. თირკმელების ფუნქციის მოშლა იწვევს ერიტროპოეტინის სეკრეციის შემცირებას და ანემიის განვითარებას.

ერიტროპოეტინის სეკრეცია თირკმელებით ძლიერდება გლუკოკორტიკოიდების ზემოქმედებით, რაც უზრუნველყოფს ჰემოგლობინის დონისა და, შესაბამისად, სისხლით ქსოვილების ჟანგბადით მომარაგების ზრდას სტრესული მდგომარეობების პირობებში. ჰემოგლობინის დონე და ერიტროციტების რაოდენობა სისხლში იზრდება ეგზოგენური ერიტროპოეტინის შეყვანიდან რამოდენიმე საათში.

ერიტროპოეტინი ასტიმულირებს ძვლის ტვინით რკინის, სპილენძის, B<sub>12</sub> ვიტამინის, ფოლიუმის მჟავისა და მისი წარმოებულების მოხმარებას, რაც იწვევს სისხლის პლაზმაში რკინის, სპილენძის და B<sub>12</sub> ვიტამინის რაოდენობის კლებას, ასევე სატრანსპორტო ცილების – ფერიტინისა და ტრანსკობალამინის დონის შემცირებას. ერიტროპოეტინი ზრდის არტერიულ წნევას, ასევე სისხლის სიბლანტეს ერიტროციტარული მასისა და სისხლის პლაზმის შეფარდების გაზრდის ხარჯზე.

ერიტროპოეტინის სინთეზის განმსაზღვრელ ფაქტორს წარმოადგენს ჟანგბადის რეჟიმი მთელ ორგანიზმსა და კერძოდ თირკმელებში. ამ ფუნქციის შემსრულებელ სტრუქტურულ ერთეულს წარმოადგენს ჰემშემცველი ცილა – *ციტოქრომი*. მისი ოქსიფორმა აინჰიბირებს თირკმელებში ე.წ. *ჰიპოქსიით ინდუცირებადი ფაქტორის* – HIF-1-ის (Hypoxia-inducible factor, HIF) გამომუშავებას. ეს ფაქტორი სინთეზდება თირკმელებში წნევის 40-დან – 20 მმ სინ. სვ.-მდე დაწევისას. ციტოქრომის აღდგენილი ფორმა იწვევს HIF-1-ის აქტივობის ზრდას, რის შედეგადაც იწყება ერიტროპოეტინის ექსპრესია. კერძოდ, წარმოებს ფოსფოლიპაზას აქტივაცია, რაც, თავის მხრივ, იწვევს პროსტაგლანდინების აქტივობის ზრდას, რის შედეგადაც ხდება ერიტროპოეტინის გამომუშავების სტიმულირება.

თირკმელების აქტიური მონაწილეობა ორგანიზმის ჰორმონალური სტატუსის რეგულირებაში კარგად ჩანს ისეთი სისტემის ფუნქციონირების მაგალითზე, როგორცაა რენინ-ანგიოტენზური სისტემა, რომელიც წინა თავებში იყო დეტალურად განხილული (იხ. III.2.6.).

*რენინი* (ანგიოტენზინაზა) რენინ-ანგიოტენზინური სისტემის კომპონენტია, რომელიც წარმოადგენს ადამიანისა და ხერხემლიანი ცხოველების *პროტეოლიზურ* ფერმენტს. ის გამომუშავდება თირკმლის გორგლების არტერიოლების კედლის სპეციალიზირებული უჯრედების მიერ, საიდანაც ხვდება სისხლსა და ლიმფაში. მისი სეკრეცია კონტროლდება ტრადიციული ჰორმონალური უკუკავშირის პრინციპით. მისი სამიზნეა სისხლის გლიკოპროტეინი – ანგიოტენზინოგენი, რომელიც ძირითადად სინთეზდება ღვიძლში და იქიდან სეკრეტირდება სისხლში. რენინი ახდენს ანგიოტენზინოგენის მოლეკულაში ორი ლეიცინისაგან შემდგარი პეპტიდური კავშირის ჰიდროლიზს. ამ პროცესის შედეგად წარმოიქმნება არააქტიური დეკაპეპტიდი *ანგიოტენზინი I*, რომელიც *ანგიოტენზინ-მაკონვერტირებელი ფერმენტის* მოქმედებით გარდაიქმნება აქტიურ ჰორმონად – *ანგიოტენზინ II*-ად. ეს უკანასკნელი ახდენს სისხლძარღვების შევიწროებას და, ამავე დროს, ასტიმულირებს თირკმელზედა ჯირკვლების მიერ ალდოსტერონის სეკრეციას. ეს ორი ეფექტი არტერიული წნევის გაზრდის მიზეზი ხდება. ანგიოტენზინისათვის დამახასიათებელია პირდაპირი გავლენა პროქსიმალურ მილაკებზე, რაც ზრდის ნატრიუმის შეკავებას. ზოგადად, ანგიოტენზინი აძლიერებს გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარეს თირკმლის ეფერენტული არტერიოლების შევიწროების და თირკმელებში წნევის გაზრდის ხარჯზე (სურ. IX.10.).

### IX.1.5. თირკმლის დაავადებები

თირკმლის ფუნქციის უკმარისობა შეიძლება სწრაფად განვითარდეს და გამოიწვიოს *თირკმელების მწვავე უკმარისობის სინდრომი*. ასეთი დარღვევები პოტენციურად შექცევადია: თუ პაციენტმა გადაიტანა მწვავე შეტევა, თირკმელების ნორმალური ფუნქცია შეიძლება აღდგეს. თირკმელების ქრონიკული უკმარისობა ვითარდება თანდათანობით, ხშირად მრავალი წლის განმავლობაში. ეს შეუქცევადი პროცესია და ბოლოს ტერმინალურ სტადიას

აღწევს. ტერმინალურ სტადიაზე პაციენტის სიცოცხლის შესანარჩუნებლად საჭიროა ან ხანგრძლივი მკურნალობა თირკმელების ფუნქციის ჩანაცვლებით (დიალიზი), ან თირკმლის ტრანსპლანტაცია.

ტერმინით „*გლომერულონეფრიტი*“ აღნიშნავენ თირკმელების დაავადებათა ჯგუფს, რომელიც ხასიათდება თირკმელების გორგლებში (გლომერულებში) პათოლოგიური ცვლილებებით, რომელსაც იმუნოლოგიური საფუძველი აქვს. გლომერულონეფრიტი შესაძლებელია გამომჟღავნდეს სხვადასხვანაირად: როგორც *მწვავე ნეფროტული სინდრომი* – ჰემატურიით, ჰიპერტენზიითა და შეშუპებით; როგორც *თირკმელების მწვავე ან ქრონიკული უკმარისობა*, ან როგორც *პროტეინურია*, რომელიც იწვევს ე.წ. *ნეფროტულ სინდრომს* (პროტეინურია, ჰიპოპროტეინემია და შეშუპება).

არსებობს მრავალი დაავადება, რომელთა მიზეზია თირკმელების მილაკების ფუნქციების მოშლა. თუმცა ამ დაავადებათა უმეტესობა იშვიათად გვხვდება. მათი მეტაბოლური და კლინიკური შედეგები იცვლება ტრიადალურიდან (მაგ., იზოლირებული თირკმლოვანი გლუკოზურია) მძიმემდე (მაგ., ცისტინურია).

*თირკმლოვანი ჰიპერტონია*. გარდა იმისა, რომ თირკმელები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს უჯრედგარე სითხის მოცულობისა და შემადგენლობის შენარჩუნებაში, ისინი ასევე მონაწილეობს წნევის ჰომეოსტატიკურ კონტროლშიც. ადამიანებში ჰიპერტონიის ზოგიერთი ფორმა დაკავშირებულია სხვადასხვა თირკმლოვან დარღვევასთან. ძაღლებში ჰიპერტონიის გამონვევა შესაძლებელია თირკმელების არტერიების ნაწილობრივი გადაკეცვით, რაც იწვევს თირკმელების სისხლის მიმოქცევის შეზღუდვას. ეს პროცედურა ეფექტურია თირკმელების დენერვაციის შემდეგაც, რაც მიგვანიშნებს ექსპერიმენტული ჰიპერტონიის ამ ტიპის პათოგენეზის ჰუმორულ მექანიზმზე. როგორც ცნობილია, ფერმენტი *რენინი* (*ასპარტილ-პროტეინაზა*), რომელიც სინთეზდება და სეკრეტირდება თირკმელებიდან, აქტიურადაა ჩართული ჰორმონ *ანგიოტენზინი II*-ის წარმოქმნაში. ეს უკანასკნელი განაპირობებს ესენციალური ჰიპერტონიის განვითარებას. ანგიოტენზინი II სწრაფად იშლება პეპტიდაზებით, რომლებიც აქტიურია ყველა ქსოვილში, განსაკუთრებით ნაწლავებსა და თირკმელებში. რენინის წარმოქმნა და გამოყოფა ხორციელდება ე.წ. *იუგსტაგლომერული აპარატით*, სადაც აღმოჩენილია სპეციფიკური ბარორეცეპტორები, რაც ამ სისტემას ანიჭებს არტერიული წნევის ჰომეოსტატიკური კონტროლის შესაძლებლობას. გარდა ამისა, სისხლის მოცულობის კლება და ასევე, უჯრედგარე  $Na^+$ -ის ან  $K^+$ -ის კონცენტრაციის შემცირება, მოქმედებს როგორც სტიმულატორები. ეს ფაქტორები, სიმპათიკური ნერვული სისტემის მონაწილეობით, განაპირობებს რენინის სინთეზისა და გამოყოფის გაძლიერებას. ანგიოტენზინი II ასევე მოქმედებს უშუალოდ თირკმელზედა ჯირკვალზე და იწვევს ალდოსტერონის სეკრეციის სტიმულაციას. შედეგად მიმდინარეობს  $Na^+$ -ის შეკავება.

*თირკმელების მწვავე უკმარისობა*. ეს დაავადება ხასიათდება თირკმელების ფუნქციის სწრაფი გაუარესებით, რაც იწვევს შარდოვანას, კრეატინინის,  $H^+$ -ისა და მეტაბოლიზმის სხვა პროდუქტების შეკავებას და ხშირად (მაგრამ არა ყოველთვის) ოლიგურიას (<400 მლ შარდი დღე-ღამეში). თუმცა ასეთი დარღვევები პოტენციურად შექცევადია, მათი შედეგები ჰომეოსტატიკური მექანიზმებისათვის იმდენად სერიოზულია, რომ თირკმელების მწვავე უკმარისობის დროს სიკვდილიანობა საკმაოდ მაღალია. ამასთანავე, თირკმელების მწვავე უკმარისობა ხშირად უვითარდებათ იმ პაციენტებს, რომლებიც უკვე მძიმე ავადმყოფები არიან.

თირკმელების მწვავე უკმარისობა პირობითად იყოფა სამ კატეგორიად იმის მიხედვით, თუ როგორი სახის დაზიანებითაა გამონვეული. ესენია: *პრერენალური* (თირკმელებში სისხლის მიმოქცევის დაქვეითება); *ინტრარენალური* (თირკმელების დაზიანება); *პოსტრენალური* (შარდგამტარი გზების ობსტრუქცია).

ტერმინი „ურემია“ (შარდის არსებობა სისხლში) ხშირად გამოიყენება, როგორც სინონიმი ტერმინისა „თირკმელების უკმარისობა“ (როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკული).

თირკმელების მწვავე პრერენალური უკმარისობა ვითარდება თირკმელების სისხლით არასაკმარისი მომარაგებისას, რაც შეიძლება გამოწვეული იყოს სისხლდენით, დამწვრობებით, სითხის დაკარგვით, გულის უკმარისობით ან ჰიპოტენზიით, რაც იწვევს თირკმელების ჰიპერფუზიას და გფს-ის კლებას. თირკმელების ჰიპერფუზია იწვევს ძლიერ რენალურ ვაზოკონსტრუქციას, რომელსაც თან სდევს სისხლის დინების გადანაწილება თირკმელებში, რაც იწვევს გფს-ის კლებას, თირკმელების მილაკების ფუნქციის შენარჩუნების ფონზე. თუ პრერენალურ ურემიას არ ვუმკურნალებთ, იგი შეიძლება განვითარდეს ინტარენალურ ურემიამდე (თირკმელების მილაკების მწვავე ნეკროზი). მოვლენათა ამგვარი განვითარება შეიძლება ავიცილოთ თავიდან, თუ თირკმელების პერფუზია აღდგება მანამდე, სანამ მათში განვითარდება სტრუქტურული ცვლილებები.

თირკმელების მწვავე პრერენალური უკმარისობა არის ნორმალური ფიზიოლოგიური რეაქცია სისხლის წნევის კლებაზე (ჰიპოვოლემია). რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონული სისტემის სტიმულაცია და ვაზოპრესინის სეკრეცია იწვევს მცირე მოცულობის ძლიერ კონცენტრირებული შარდის წარმოქმნას, რომელიც ხასიათდება  $Na^+$ -ის დაბალი შემცველობით. თირკმელების მილაკების ფუნქცია არ ირღვევა, მაგრამ გფს-ის შემცირება იწვევს სხვადასხვა ნივთიერებების, კერძოდ, შარდოვანასა და კრეატინინის შეკავებას (ჩვეულებრივ, შარდოვანა და კრეატინინი იფილტრება და ექსკრეტირდება). დისტალურ მილაკებში  $Na^+$ -ის გადასვლის შემცირება არღვევს წყალბადისა და კალიუმის იონების ექსკრეციას, ამიტომ თირკმელების მწვავე უკმარისობის დამახასიათებელი ნიშნებია: აციდოზი (წყალბად-იონთა კონცენტრაციის მატება) და ჰიპერკალიემია.

თირკმელების მწვავე ინტარენალური უკმარისობა შეიძლება წარმოიქმნას ორგანიზმის სხვადასხვა მდგომარეობისას (ცხრ. IX.3). შემთხვევების უმეტესობა შედეგია ან ნეფროტოქსინების მოქმედებისა, ან თირკმელების იშემიის. ორივე მიზეზს მიყვავართ თირკმელების მილაკების ნეკროზამდე. ინტარენალური ურემიის შედარებით იშვიათი მიზეზებია თირკმელების სპეციფიკური დაავადებები, რომლებიც იწვევს თირკმელების ძლიერ დაზიანებას. ინტარენალური ურემიის პათოგენეზი ბოლომდე გასაგები არაა და ყოველ ცალკეულ შემთხვევაში მნიშვნელოვანი შეიძლება იყოს სხვადასხვა ფაქტორი.

თირკმელების მწვავე უკმარისობისას ანამნეზში ხშირად არის მძიმე ტრავმები, ქირურგიულ ჩარევასთან დაკავშირებული სისხლდენები, სეფსისი ან პოტენციურად ნეფროტოქსიკური წამლების მიღება. პრერენალური ურემიის დროს შარდი კონცენტრირებულია, მაგრამ, დაზიანების განვითარების შემდეგ, თირკმელების მილაკები კარგავს შარდის კონცენტრირების უნარს და შარდის იონური შემადგენლობა უახლოვდება პლაზმისას. ამ დროს ყოველთვის ვითარდება პროტეინურია, ხოლო შარდი, მასში სისხლიდან გადმოსული ჰემემცველი პიგმენტების გამო, იღებს მუქ ფერს.

თირკმელების მწვავე უკმარისობისათვის დამახასიათებელი სისხლის პლაზმაში მიმდინარე ბიოქიმიური ცვლილებები მოყვანილია ცხრილში IX.4. ასეთ შემთხვევებში ჩვეულებრივია ჰიპონატრიემია. მის განვითარებას იწვევს ისეთი ფაქტორები, როგორიცაა ჟანგვითი მეტაბოლიზმის პროცესში წყლის გაძლიერებული წარმოქმნა, წყლის ხანგრძლივი მიღება ან სითხის გაუმართლებლად დიდი ოდენობით შეყვანა, წყლის გამოყოფის შემცირება და, შესაძლებელია, გახსნილი ნივთიერებების დაკარგვა უჯრედების მიერ.

ჰიპერკალიემია ვითარდება კალიუმის ექსკრეციის შემცირების შედეგად, რაც შეთავსებულია უჯრედებიდან უჯრედგარე სითხეში კალიუმის გამოსვლასთან (ქსოვილების დაზიანებისას) და უჯრედებში დარჩენილი წყალბადის იონების უჯრედშიდა ბუფერულობასთან. წყალბადის იონების შემცირებული ექსკრეცია იწვევს არარესპირატორულ აციდოზს. ფოსფატის შეკავება და უჯრედშიდა ფოსფატის გადინება ინტერსტიციალურ სითხეში იწვევს ჰიპერფოსფატემიას, რომელიც აინჰიბირებს 25-ჰიდროქსიქოლექალციფეროლის 1-ჰიდროქსილირებას კალციტრიოლის წარმოქმნით. შედეგად, პლაზმაში მცირდება კალციტრიოლის კონცენტრაცია, რის გამოც ძვლის ქსოვილი ხდება რეზისტენტული პარათირეოიდული ჰორ-

მონის მიმართ. წარმოიქმნება ჰიპოკალციემიის ტენდენცია. გარდა ამისა, ასეთ შემთხვევებში, მაგნიუმის ექსკრეციის შემცირების გამო, მისი კონცენტრაცია პლაზმაში იზრდება.

თუ პაციენტი გადაიტანს ავადმყოფობის მწვავე ფაზას, რამდენიმე დღეში ან კვირაში (საშუალოდ 10-11 დღე) დიურეზი, როგორც წესი, იწყებს მატებას, რაც ნიშნავს დიურეზული ფაზის დაწყებას. გვს იზრდება, მაგრამ თირკმელების მილაკების ფუნქციის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება სანყის ეტაპზე არ ხდება.

*ცხრილი IX.3.*

**თირკმელების მწვავე ინტარენალური უკმარისობა**

<b>მიზეზები</b>	<b>მაგალითები</b>
თირკმელების სპეციფიკური დაავადებები და ასევე სისტემური დაავადებები, რომლებიც ეხება თირკმელებს	პროგრესირებადი გლომერულონეფრიტი; სისტემური წითელი მგლურა
ნეფროტოქსიკური ნივთიერებები	ამინოგლიკოზიდები; ცისპლატინი; ცეფალოსპორინები; ნამლები და ტოქსინები
თირკმელების ჰიპერფუზია	ჰიპოტენზია; სისხლდენა; სეფსისი; დამწვრობები; ხანგრძლივი დაწოლის სინდრომი
ინტარენალური ობსტრუქცია	ბენს-ჯონსის ცილა

შარდის შემადგენლობა უახლოვდება უცილო პლაზმის შემადგენლობას. ამ ფაზის დროს შარდის დღე-ღამის მოცულობა შეიძლება აღემატებოდეს 5 ლ-ს. შარდში იონების მაღალი კონცენტრაციის გამო, წარმოიქმნება გაუნყლოებისა და კალიუმისა და ნატრიუმის დაკარგვის რისკი. დიურეზული ფაზის დაწყება ნიშნავს ავადმყოფის კლინიკური მდგომარეობის გაუმჯობესებას, თუმცა ამ პერიოდში შარდოვანასა და კრეატინინის კონცენტრაცია პლაზმაში არ მცირდება, ვინაიდან გვს ჯერ კიდევ დაბალია და არაა საკმარისი ამ ნივთიერებების წარბი რაოდენობის გამოსაყვანად. შარდოვანას მაღალი კონცენტრაცია პლაზმაში და, შესაბამისად, გორგლოვან ფილტრატში, ასტიმულირებს დიურეზს ოსმოსური მექანიზმების საშუალებით. თირკმელების მილაკების ფუნქციის აღდგენამდე შენარჩუნებულია აციდოზი. ამ ფაზაში შესაძლებელია პლაზმაში კალციუმის კონცენტრაციის ზრდა, განსაკუთრებით ე.წ. *ზენოლის სინდრომის* დროს (დაზიანებული კუნთებიდან კალციუმის გამოსვლის გამო). პლაზმაში პარათირეოიდული ჰორმონის კონცენტრაციის დროებითი მომატება ახდენს კალციტრიოლის სინთეზის სტიმულაციას და ასევე შეიძლება გამოიწვიოს ჰიპერკალციემიაც.

აღდგენის ფაზაში, როდესაც თირკმელების მილაკების უჯრედები თანდათანობით რეგენერირდება და მილაკების ფუნქცია აღდგება, დიურეზი კლებულობს და თირკმელების ფუნქციის სხვადასხვა დარღვევა ქრება. პაციენტები, რომლებმაც გადაიტანეს ავადმყოფობის მწვავე ფაზა, ჩვეულებრივ, სრულიად გამოჯანმრთელდებიან.

თირკმელების მწვავე უკმარისობის ძალიან მძიმე შემთხვევებისას ადგილი აქვს თირკმელების ქერქის ნეკროზს და თირკმელების ფუნქცია აღარ ექვემდებარება აღდგენას.

*თირკმელების მწვავე პოსტრენალური უკმარისობის* დროს ხდება თირკმლის მილაკების ხელმეორედ დაზიანება. ამის მიზეზია შარდის გამოყოფის გზაზე არსებული წინააღმდეგობებით გამოწვეული ჰიდროსტატიკური წნევის ზრდა, რაც ეწინააღმდეგება გლომერულურ ფილტრაციას. ამ მდგომარეობის გახანგრძლივება იწვევს მილაკების დაზიანებას. ეფექტი შეიძლება გამოიწვიოს ქვიშის არსებობამ თირკმელებში, წინამდებარე ჯირკვლის გადიდე-

ბამ, შარდის გამომყოფი გზების სიმსივნეებმა და რეტროპერიტონულმა ფიბროზმა. ხშირ შემთხვევაში ეფექტი ცვლადი ან არასრულია და, შესაბამისად, შარდის წარმოქმნა შეიძლება იყოს ნორმალური, ხოლო გამოყოფა – ჭარბი. პოსტრენალური უკმარისობისას თირკმელების დაზიანების შექცევადობის ხარისხი დამოკიდებულია ობსტრუქციის ხანგრძლივობაზე. მწვავე ობსტრუქციისას თირკმელების ფუნქციის აღდგენის ალბათობა უფრო მაღალია.

*თირკმელების ქრონიკული უკმარისობა.* მრავალი პათოლოგიური პროცესი იწვევს თირკმელების ფუნქციის პროგრესირებად და შეუქცევად მოშლას, რაც განპირობებულია ფუნქციონირებადი ნეფრონების რაოდენობის კლებით. პაციენტებში სიმპტომები შეიძლება არ გამოვლინდეს მანამ, სანამ გფს არ დაეცემა 15 მლ/წთ-მდე და უფრო ქვემოთ. მკურნალობის გარეშე ავადმყოფობა პროგრესირებს თირკმელების ტერმინალურ უკმარისობამდე, რომლის დროსაც კონსერვატორული თერაპია აღარ არის ეფექტური. ამ შემთხვევაში პაციენტის სიცოცხლის გადასარჩენად აუცილებელია დიალიზი ან თირკმლის ტრანსპლანტაცია. დროის მონაკვეთი ავადმყოფობის პირველ ნიშნებსა და ბოლო სტადიას შორის შეიძლება იყოს სხვადასხვა ხანგრძლივობის – რამდენიმე კვირიდან რამდენიმე წლამდე. თირკმელების ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტების ძირითადი პათოლოგიური და კლინიკური სიმპტომები ერთნაირია იმის მიუხედავად, თუ რა არის დაავადების მიზეზი.

ცხრილი IX.4.

**ბიოქიმიური ცვლილებები სისხლის პლაზმაში  
თირკმელების მწვავე უკმარისობის დროს**

მომატება	დაკლება
კალიუმი	ნატრიუმი
წყალბადის იონები	ბიკარბონატი
შარდოვანა	კალციუმი
შარდის მჟავა	
მარილები	
კრეატინინი	
ფოსფატი	
მაგნიუმი	

ტერმინალური უკმარისობის მნიშვნელოვანი მეტაბოლური მაჩვენებლები მოცემულია ცხრილში IX. 4. და IX. 5. მართალია, შარდის კონცენტრირების პროცესი დარღვეულია, მაგრამ პოლიურია არასოდეს არ არის ძლიერი (არაუმეტეს 4 ლ დღეში), ვინაიდან გფს ძლიერ დაბალია. შარდის ხვედრითი წონა პრაქტიკულად მუდმივია. ნატრიუმის ბალანსი ჩვეულებრივ შენარჩუნებულია მანამ, სანამ გფს არ მცირდება 20 მლ/წთ-მდე. ავადმყოფთა უმეტესობაში ვლინდება ნატრიუმის შენარჩუნების ტენდენცია, თუმცა მძიმე შემთხვევებში, ადგილი აქვს თირკმელების მიერ  $Na^+$ -ის დაკარგვას – ე.წ. „გაუმარილებების სინდრომს.“

*ჰიპერკალიემია* – თირკმელების ქრონიკული უკმარისობის გვიანი გამოვლინებაა. იგი შეიძლება პროვოცირებული იყოს თირკმელების ფუნქციის უეცარი გაუარესებით ან კალიუმის შემცველი დიურეტიკების გაუმართლებელი გამოყენებით.

ქრონიკული უკმარისობისას პაციენტებში ვლინდება აციდოზის განვითარების ტენდენცია. შარდის ბუფერული შესაძლებლობები უარესდება ფოსფატის ექსკრეციის და ამიაკის სინთეზის შემცირების გამო. ხშირად მცირდება ნეფრონთა შესაძლებლობა სისხლში პარათირეოიდული ჰორმონის მომატებული კონცენტრაციის გამო, რეაბსორბცია გაუკეთოს გაფილტრულ ბიკარბონატს. მართალია, პლაზმაში  $H^+$ -ის კონცენტრაცია გაზრდილია, ხოლო ბიკარბონატისა – შემცირებული. ეს ცვლილებები პროგრესირებს ნელა, ძვლის ქსოვილში წყალბადის იონების ჭარბი რაოდენობის გამო.



**თირკმელების ქრონიკული უკმარისობის კლინიკური მახასიათებლები**

ნევროლოგიური მოდუნება, პერიფერიული ნეიროპათია	გულ-სისხლძარღვოვანი ანემია, ჰიპერტენზია, პერიკარდიტი
ჩონჩხ-კუნთოვანი არასაკმარისი ზრდა, ტკივილები ძვლებში, მიოპათია	კანის ქავილი, სიფერმკრთალე, პურპურა
კუჭ-ნაწლავური ანორექსია, ლებინება, კუჭ-ნაწლავური სისხლდენები	შარდ-სასქესო ღამის შარდის გამოყოფა, იმპოტენცია

თირკმელების ქრონიკული უკმარისობისას პაციენტების უმეტესობაში ვითარდება ჰიპოკალციემია, რომელიც გარკვეული დროის მერე იწვევს *ოსტეოდისტროფიას*. ძვლების ამ დაავადების პათოგენეზი საკმაოდ რთულია. ფოსფატის შეკავება ქმნის ჰიპერფოსფატემიის ტენდენციას, რაც აფერხებს კალციტრიოლის სინთეზს და იწვევს ჰიპოკალციემიას. ამის შედეგად იზრდება პარათირეოიდული ჰორმონის სეკრეცია (*მეორადი ჰიპერპარათირეოზი*). პარათირეოიდული ჰორმონის ჭარბი რაოდენობა ამცირებს ფოსფატის რეაბსორბციას ყველა ნეფრონში. საბოლოოდ, ფოსფატის ექსკრეციის მალიმიტირებელი ფაქტორი ხდება გფს-ის შემცირება. ამის შედეგია მდგრადი ჰიპერფოსფატემია. თუ ფოსფატის კონცენტრაცია იმდენად მაღალია, რომ აღემატება კალციუმისა და ფოსფატის ხსნადობის ნამრავლს ( $[Ca^{2+}] \times [P_{არაორგ.}]$ ), შეიძლება განვითარდეს *მეტასტაზური კალციფიკაცია*. ეს პათოლოგია განსაკუთრებით შესამჩნევია სისხლძარღვებსა და ძვლებში, სადაც წარმოიქმნება სკლეროტული ნალექები. თირკმელების უკმარისობის შორს წასული ფორმის დროს, ფუნქციონირებადი ქსოვილის მოცულობის კლება ასევე ხელს უწყობს კალციტრიოლის პროდუქციის შემცირებას. ძვლის ქსოვილში წარმოქმნილი დარღვევების სხვა მნიშვნელოვან მიზეზს წარმოადგენს ძვლების მიერ ნყალბადის იონების დაბუფრება, რაც იწვევს დემინერალიზაციას.

კალციტრიოლის სინთეზზე ზემოქმედების გარდა, თირკმელების ქრონიკული უკმარისობის ენდოკრინული შედეგებია ტესტოსტერონისა და ესტროგენების სინთეზის შემცირება, გადახრები ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციაში, გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევა ჰიპერინსულინემიის ფონზე, რაც გამოწვეულია ინსულინისადმი რეზისტენტულობით. ამასთანავე, ინსულინ-დამოკიდებული დიაბეტიკა და თირკმელების პათოლოგიებით ერთდროულად დაავადებულ პაციენტებში ინსულინის მოთხოვნა ხშირად შემცირებულია, ვინაიდან მიმდინარეობს ინსულინის მეტაბოლიზირება თირკმელებით.

*ნეფროტული სინდრომი*. თუ ცილის დიდი რაოდენობა ექსკრეტირდება შარდში (5 გ-ზე მეტი დღე-ღამეში), პაციენტს შეიძლება განუვითარდეს ჰიპოპროტეინემია. ღვიძლში მიმდინარეობს დიდი რაოდენობით ცილის სინთეზი, მაგრამ ენდოციტოზის შემდეგ ფილტვირებადი ცილის ძირითადი ნაწილი კატაბოლიზდება თირკმელების მილაკების უჯრედებით და ამგვარად შორდება სისხლის ნაკადს, თუმცა არ ექსკრეტირდება შარდით. ნეფროტული სინდრომის წარმოქმნის პირობები მოცემულია ცხრილში IX.6.

პროტეინურიის დონე ყოველთვის არაა თირკმელების დაავადების სიმძიმის მაჩვენებელი. მაგალითად, მინიმალური გლომერულონეფრიტის დროს პროტეინურიის დონე შეიძლება იყოს უფრო მაღალი, ვიდრე პაციენტებში თირკმელების გორგლების უფრო აგრესიული დაზიანებებით. მინიმალური გლომერულონეფრიტი ხშირად ექვემდებარება კორტიკოსტეროიდებით ან იმუნოსუპრესიული პრეპარატებით მკურნალობას. გლომერულონეფრიტის სხვა ტიპები, როგორც წესი, მკურნალობისადმი უფრო მდგრადია.

ცილების დაკარგვის მკურნალობა, ჩვეულებრივ, ხდება ცილების მაღალი და მარილების დაბალი შემცველობის დიეტით, თუმცა დაქვეითებული მადა და საკვები ნივთიერებების შენთვის დარღვევა, ნაწლავების შეშუპების გამო, ამცირებს ამ მკურნალობის ეფექტურობას. თუ ნეფროტულ სინდრომს თან ახლავს თირკმელების უკმარისობა, ცილებით მდიდარი საკვები სიფრთხილით უნდა დავნიშნოთ. მნიშვნელოვანია, არ გამოვიწვიოთ ძლიერ სწრაფი დიურეზი, ვინაიდან შედეგად შეიძლება მივიღოთ ჰიპოვოლემია და, შესაბამისად, თირკმელების ფუნქციის მოშლა. ასევე თავიდან უნდა ავიცილოთ ორგანიზმის გაღარიბება კალიუმით. ასეთ შემთხვევებში დიურეტიკის სახით მიზანშეწონილია სპირონოლაქტონის დანიშვნა, ასევე დამატებით შეიძლება დაინიშნოს თიაზიდები და ფუროსემიდი. სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია ინფექციების თავიდან აშორება. ამ მიზნით ხშირად ატარებენ ანტიბიოტიკებით პროფილაქტიკას. თრომბოზების თავიდან ასაცილებლად, რომლებიც თირკმელების ვენების დაზიანების გამო იწვევს პროტეინურიის გაძლიერებას, აუცილებელია ანტიკოაგულანტების პროფილაქტიკური გამოყენება.

ცხრილი IX. 6.

**თირკმელების დაავადების ტერმინალური სტადიის მეტაბოლური და ბიოქიმიური შედეგები**

მეტაბოლური ცვლილებები	ბიოქიმიური ცვლილებები პლაზმაში	
	მომატებულია	დაკლებულია
შარდის კონცენტრირების და განზავების დარღვევა	კალიუმი	ნატრიუმი
ელექტროლიტებისა და წყალბადის იონების ჰომეოსტაზის დარღვევა	შარდოვანა კრეატინინი	ბიკარბონატი კალციუმი
მეტაბოლიზმის პროდუქტების გამოყოფის შეკავება	წყალბადის იონები ფოსფატი მაგნიუმი	
D ვიტამინის მეტაბოლიზმის დარღვევა		
ერიტროპოეტინის სინთეზის შემცირება		

*თირკმელების მილაკების დაზიანებები.* დაზიანებები თირკმელების მილაკებში შეიძლება იყოს თანდაყოლილი ან შეძენილი. ამ დარღვევებმა შეიძლება გამოიწვიოს ერთი ან რამდენიმე ფუნქციის მოშლა. თანდაყოლილი დარღვევები იშვიათია, მაგრამ მათი კლინიკური შედეგები დაკავშირებულია ორგანიზმის მიერ ისეთი ნივთიერებების დაკარგვასთან, რომლებიც ნორმალურ შემთხვევებში ნაწილობრივ ან მთლიანად რეაბსორბირდება მილაკებში.

*ფანკონის სინდრომი* წარმოადგენს თირკმელების მილაკების ფუნქციის გენერალიზებულ მოშლას, რომელიც ხასიათდება გლუკოზურიით, შარდში ამინომჟავების არსებობით, ფოსფატურიითა და აციდოზით. ის შეიძლება წარმოიქმნას მეორადად სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობის შედეგად (ცხრ. IX. 7). ერთ-ერთი ასეთი დაავადებაა *ცისტინოზი*, ანუ *ლინიაკ-ფანკონის დაავადება*. ცისტინოზი იშვიათი თანდაყოლილი დაავადებაა, რომელიც გამოწვეულია ლიზოსომებიდან ცისტინის ტრანსპორტის დარღვევით. ეს იწვევს ცისტინის დაგროვებას და კრისტალების სახით მის გამოყოფას მრავალ ქსოვილში, მათ შორის თირკმელებშიც. ცისტინოზით დაავადებული ახალშობილები ცუდად ვითარდებიან. მათ უვითარდებათ რაქიტი და პოლიურია თანდართული გაუწყლოვნებით, რაც თირკმელების უკმარისობის მიზეზია. ამ დაავადების სპეციფიკური მკურნალობა არ არსებობს. ცისტინოზი არ უნდა აგვერიოს *ცისტინურიაში* (თირკმელების მილაკებში სატრანსპორტო პროცესების დარღვევა).

ფანკონის სინდრომი შეიძლება განუვითარდეს ახალგაზრდა ზრდასრულ ადამიანებსაც. დაავადება მემკვიდრეობითია, თუმცა დეფექტის ბუნება არაა გარკვეული.

*თირკმელების მილაკოვანი აციდოზი (თმა).* არსებობს თირკმელების მილაკოვანი აციდოზის რამდენიმე ტიპი. მათ შორის განსაკუთრებით გავრცელებულია I და IV ტიპის თმა. *პროქსიმალური თმა (II ტიპი),* რომელიც ვითარდება ბიკარბონატის რეაბსორბციის დარღვევის შედეგად, წარმოადგენს ფანკონის სინდრომის კომპონენტს, თუმცა ზოგჯერ ვითარდება, როგორც იზოლირებული ფენომენი. ამ ტიპის გარდამავალი ფორმა დამახასიათებელია ჩვილებისთვის.

*დისტალური (I ტიპი),* ანუ *კლასიკური თმა* გვხვდება უფრო ხშირად. ის შეიძლება იყოს როგორც თანდაყოლილი, ასევე შეძენილი. მაგალითად, მეორად ჰიპერკალციემიასთან ან აუტოიმუნურ დაავადებებთან მიმართებაში. თმა-ის ამ ტიპის დროს დეფექტი ეხება წყალბადის იონების ექსკრეციას, რის გამოც შარდი არ არის ხოლმე შემჟავებული. ამ დაავადების შედეგების რიცხვს განეკუთვნება *ოსტეომალაჯია, ჰიპერკალციურია, ნეფროკალცინოზი, თირკმელების ქვები* და ხშირად *ჰიპოკალციემია*. მკურნალობა მდგომარეობს ბიკარბონატის გამოყენებაში ისეთი დოზებით, რომელიც საკმარისია ორგანიზმის მიერ წარმოებული წყალბადის იონების ნორმალური რაოდენობის (1-3 მგ სხეულის მასის 1 კგ-ზე დღე-ღამეში) დაბუფებისათვის და კალიუმის დამატებით შეყვანაში.

*ცხრილი IX.7.*

**ნეფროტული სინდრომი: მიზეზები, კლინიკური და ბიოქიმიური მაჩვენებლები**

მიზეზები	კლინიკური და ბიოქიმიური მახასიათებლები	
	მახასიათებელი	მექანიზმი
მინიმალური გლომერულონეფრიტი	პროტეინურია	გორგლების დაზიანება
მემბრანული გლომერულონეფრიტი: იდიოპათური	შემუშება	ალბუმინის დაბალი კონცენტრაცია შრატში, მეორადი ჰიპერალდოსტერონიზმი
დაკავშირებული კარცინომასთან, სამკურნალო პრეპარატებთან ან ინფექციებთან (მაგ., მალარია ან ჰეპატიტი)	ინფექციებისადმი გაზრდილი მგრძობელობა	იმუნოგლობულინებისა და კომპლემენტის დაბალი კონცენტრაციები პლაზმაში
სისტემური წითელი მგლურა	თრომბოზებისადმი მიდრეკილება	ჰიპერფიბრინოგენემია და დაბალი ანტითრომბინ III
გლომერულონეფრიტის სხვა ფორმები	ჰიპერლიპიდემია	აპოლიპოპროტეინების სინთეზის გაზრდა.

ყველაზე ხშირად გვხვდება IV ტიპის თმა. ის დაკავშირებულია ჰიპოალდოსტერონიზმთან, რომელიც მეორადია თირკმელზედა ჯირკვლებისა და თირკმელების დაავადებების მიმართ, რასაც თან სდევს რენინის სეკრეციის შემცირება (*ჰიპორენინემური ჰიპოალდოსტერონიზმი*, მაგ., *დიაბეტური ნეფროპათია*) ან რეზისტენტულობა ალდოსტერონისადმი (მაგ., *ობსტრუქციული ნეფროპათია*). სხვებისგან განსხვავებით, თმა-ის ეს ტიპი დაკავშირებულია ჰიპერკალციემიასთან. შარდი შეიძლება იყოს მაქსიმალურად შემჟავებული, ოღონდ მხოლოდ სისტემური აციდოზის ხარჯზე. კლინიკური გამოვლინებანი შეესაბამება დარღვევის ძირითად მიზეზს. მკურნალობა უნდა წარიმართოს დაავადების მიზეზის აღმოფხვრისა და ჰიპერკალციემიის კორექციის მიმართულებით.

**ფანკონის სინდრომის მიზეზები**

<b>იდიოპათიური მემკვიდრეობითი მეტაბოლური დაავადება:</b>	
ცისტინოზი (ლინიაკ-ფანკონის დაავადება)	
გალაქტოზემია	
ფრუქტოზის გადაუტანლობა	
გლიკოგენის დაგროვების დეფექტები	
თიროზინემია	
ვილსონის დაავადება	
	<b>ნეფროტოქსინები:</b>
მძიმე მეტალები	
ნამლები	
	<b>პარაპროტეინემია</b>

**ჰიპოფოსფატემიური რაქიტი.** ეს მდგომარეობა, რომელიც აგრეთვე ცნობილია *რეზისტენტული რაქიტის* სახელით, გადაეცემა მემკვიდრულად, დომინანტური, X-ქრომოსომასთან შეჭიდული გენით. რაქიტის ეს მძიმე ფორმა ვითარდება თირკმელების მილაკებით ფოსფატის რეაბსორბციის დარღვევისას. ის არ იკურნება მხოლოდ D ვიტამინით (უზარმაზარი დოზებითაც კი), მაგრამ ეფექტურად ექვემდებარება მკურნალობას, რომელიც გულისხმობს ფოსფატური პრეპარატებისა და D ვიტამინის 1 $\alpha$ -ჰიდროქსილირებული ნარმოებულის ერთობლივ მიღებას.

ჰიპოფოსფატემიური რაქიტი არ უნდა აგვერიოს ვიტამინ-დამოკიდებულ რაქიტში, რომელიც გადაეცემა მემკვიდრეობით აუტოსომურ-რეცესიული გენებით.

**IX.1.6. შარდი – თვისებები და შემადგენლობა**

ვინაიდან შარდის ნარმოქმნის სიჩქარე და მისი შემადგენლობა დამოკიდებულია დიურეზის ცვლილებებზე, კუნთების აქტივობაზე, საჭმლის მონელებაზე და ემოციებზეც კი, შარდის ანალიზები ჩვეულებრივ ტარდება დღე-ღამის (24 სთ-ში შეგროვილ) შარდზე.

დღე-ღამის შარდის ნორმალური ბიოქიმიური მახასიათებლები მოყვანილია ცხრილში IX.9. ამ კომპონენტების გარდა, ნორმალური შარდი შეიცავს ასევე მთელი რიგი ორგანული და არაორგანული შენაერთების მცირე რაოდენობასაც.

**IX.1.6.1. შარდის შემჯავება**

მძიმე აციდოსის შემთხვევაში, წყალბად-იონთა კონცენტრაცია შარდში შეიძლება 1000-ჯერ აღემატებოდეს მის კონცენტრაციას პლაზმაში. შემჯავების პროცესი იწყება თირკმელების პროქსიმალურ მილაკებში და მთავრდება დისტალურ და შემკრებ მილაკებში. შარდის შემჯავების ძირითადი მექანიზმი განპირობებულია თირკმელების მილაკებში კათიონების ცვლით.

ამ მექანიზმის მიხედვით, დისტალური მილაკების უჯრედებში მიმდინარე მეტაბოლიზმის პროცესში ნარმოქმნება CO<sub>2</sub>, რომლის ჰიდრატაციით ფერმენტ *კარბოანჰიდრაზას* მონაწილეობით მიიღება H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. ეს უკანასკნელი დისოცირდება H<sup>+</sup>-ად და HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-ის იონებად.

თირკმლის მილაკის სანათურისაკენ არსებული უჯრედის მემბრანის გავლით  $H^+$  იცვლება მილაკის სანათურში გამდინარე შარდის  $Na^+$ -თან, რომელიც დიფუნდირებს უჯრედში და იქ არსებულ  $HCO_3^-$ -იონებთან ერთად გადაადგილდება უჯრედის საპირისპირო, სისხლძარღვის სანათურისკენ მიმართული მემბრანისაკენ (სურ. IX. 4 A; IX. 11.). მემბრანის გავლით იონები ხვდება სისხლძარღვის სანათურში გამდინარე ვენურ სისხლში.

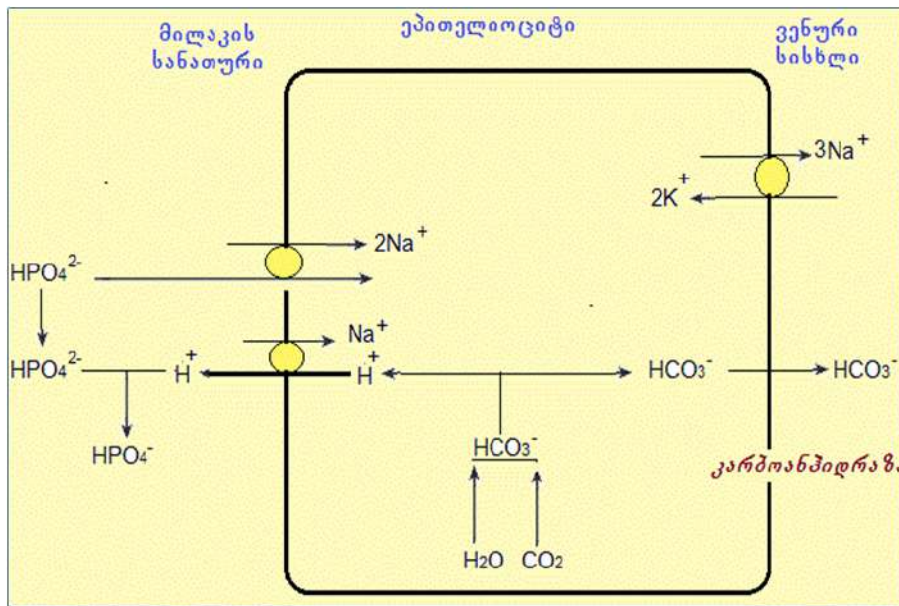
ანალოგიური მექანიზმით ( $Na^+$ -თან ცვლის გზით) მიმდინარეობს  $K^+$ -ის სეკრეცია დისტალური არხებით. კარბონჰიდრატის ინჰიბიცია იწვევს შარდის შეტუტიანებას,  $Na^+$ -ის რეაბსორბციის შემცირებას და შარდში  $K^+$ -ის კონცენტრაციის 3-5-ჯერ გაზრდას.  $K^+$ -ის დეფიციტის შემთხვევაში, როცა  $K^+$ -ის სეკრეცია შედარებით შეზღუდულია, შარდის შემჟავების პროცესი საგრძნობლად ძლიერდება, გამოიყოფა მჟავე შარდი დაბალი  $K^+$ -ის კონცენტრაციით, ხოლო ამის პარალელურად,  $HCO_3^-$ -ის კონცენტრაცია პლაზმაში იზრდება 50-60 მილიეკვივალენტი/ლ-მდე. ამ პროცესის საპირისპიროდ,  $K^+$ -ის დიდი რაოდენობით გამოყოფისას, წარმოიქმნება ტუტე შარდი. სუნთქვითი აციდოზის დროს, როდესაც  $PCO_2$  წნევა პლაზმასა და უჯრედებში მომატებულია, შარდი მჟავეა და მასში  $K^+$ -ის კონცენტრაცია დაბალია. სუნთქვითი ალკალოზისას შარდი ტუტეა, ხოლო  $K^+$ -ის კონცენტრაცია კი – მაღალი.

ცხრილი IX.9.

**ჯანმრთელი, ზრდასრული ადამიანის  
დღე-ღამის შარდის შემადგენლობის საშუალო მაჩვენებლები**

კომპონენტი	რაოდენობა გ-ში	რაოდენობა მილიეკვივ.-ში	შ/ვ*
ნატრიუმი	2-4	100-200	0.8-1.5
კალიუმი	1.5-2	50-70	10-15
მაგნიუმი	0.1-0.2	8-16	
კალციუმი	0.1-0.3	2.5-7.5	
რკინა	0.0002		
წყალბადის იონები		$4 \cdot 10^{-8}$ - $4 \cdot 10^{-6}$	1-100
შარდის მჟავა	0.08-0.2		20
ამინომჟავეები	0.08-0.15		
ჰიპურის მჟავა	0.04-0.08		
ქლორიდი		100-250	0.8-2
ბიკარბონატი		0-50	0-2
ფოსფატი	0.7-1.6	20-50	25
არაორგანული სულფატი	0.6-1.8 შ	40-120	50
ორგანული სულფატი	0.06-0.2 შ		
შარდოვანა	6-18		35
კრეატინინი	0.3-0.8		70
პეპტიდები	0.3-0.7		
ამონიაკი	0.4-1.0	30-75	

შ/ვ\* – შარდში ნივთიერების კონცენტრაციის ფარდობა მის კონცენტრაციასთან პლაზმაში.



სურათი IX.11. შარდის შემჟავების სქემა

ეს მონაცემები საშუალებას იძლევა დავასკვნათ, რომ შესაძლებელია არსებობდეს კონკურენცია  $K^+$ -სა და  $H^+$ -ს შორის  $Na^+$ -თან ცვლის მექანიზმის რომელიმე კომპონენტთან მიმართებაში. სწორედ ეს კონკურენცია უნდა იყოს ალდოსტერონით  $Na^+$ -ის რეაბსორბციის პროცესის რეგულაციის ერთ-ერთი მიზეზი. შარდის შემჟავება არ ხდება ალდოსტერონის არარსებობის შემთხვევაში და ძლიერდება მისი შეყვანის ან მომატებული სეკრეციისას, მაგალითად თირკმელზედა ჯირკვლების სიმსივნის დროს.

ჩვეულებრივ, თირკმელები გამოყოფენ ძლიერ მცირე რაოდენობის  $HCO_3^-$ -ს. მისი კონცენტრაცია შარდში pH-6.0-ის პირობებში უმნიშვნელოა.  $HCO_3^-$ -ის რეაბსორბცია მიმდინარეობს როგორც პასიურად, ასევე  $Na^+/H^+$ -ცვლის შედეგად, შარდის შემჟავების პროცესში. ეს მექანიზმი უზრუნველყოფს მთელი  $HCO_3^-$ -ის რეაბსორბციას, თუ მისი კონცენტრაცია პლაზმაში 24 – 28 მილიეკვივალენტი/ლ-ია. პლაზმაში  $HCO_3^-$ -ის უფრო მაღალი კონცენტრაციისას, იონის პრაქტიკულად მთელი ჭარბი რაოდენობა რჩება შარდში, რაც იწვევს ტუტე შარდის წარმოქმნას. ასეთ პირობებში გამოყოფილი გატუტიანებული შარდი შეიცავს 250 მილი-ეკვ./ლ-მდე  $HCO_3^-$ -ს.

შარდის შემჟავების პროცესში თირკმელების მილაკების ეპითელიუმის ფუნქციას განსაზღვრავს  $H^+$ -ისა და  $K^+$ -ის უჯრედშიდა კონცენტრაცია. დაბალი  $P_{CO_2}$ -ის პირობებში (სუნთქვითი ალკალოზი)  $KHCO_3/H_2CO_3$  შეფარდება უჯრედში მომატებულია.  $H^+$ -იონი მცირე რაოდენობითაა, ხოლო  $K^+$ -ის კონცენტრაცია ნორმალურია და გამოიყოფა  $K^+$ -ის შემცველი ტუტე შარდი. როდესაც  $P_{CO_2}$  მაღალია (სუნთქვითი აციდოზი), უჯრედშიდა  $CO_2$ -ის კონცენტრაცია გაზრდილია და, შესაბამისად, მაღალია  $H^+$ - იონთა კონცენტრაცია, რასაც მოსდევს მჟავე შარდის გამოყოფა.  $K^+$ -ის კონცენტრაციის მომატება პლაზმაში, მაგალითად  $KCl$ -ის შეყვანის შედეგად, იწვევს  $K^+$ -ის უჯრედშიდა კონცენტრაციის გაზრდას. ჭარბი  $K^+$  კონკურირებს უჯრედის პროტონებთან და შარდი ტუტე ხდება. ამის საპირისპიროდ, ორგანიზმში კალიუმის შემცველობის კლებისას, ადგილი აქვს შარდის მჟავიანობის მატებას. პროცესი მიმდინარეობს ზემოაღწერილი მექანიზმის შებრუნებულად.

ნორმალურ შემთხვევებში, მიღებული საკვების სახეობაზე დამოკიდებულებით, შარდის pH მერყეობს 4,6-8,0 ფარგლებში, რძის დიეტაზე მყოფი ადამიანების შარდის pH დაახლოებით 6,0-ია მაშინ, როცა ვეგეტარიანელთა შარდის pH 8,0-ს უახლოვდება. მძიმე აციდოზის დროს შარდის pH შეიძლება 4,6-ზე დაბალი იყოს, ხოლო ალკალოზის შემთხვევაში მისი pH

აღემატება 7,4-ს. გარდა სუნთქვითი აციდოზისა და ალკალოზისა, შარდის pH-ის ანომალური მნიშვნელობები ვლინდება მეტაბოლური აციდოზის და მეტაბოლური ალკალოზის შემთხვევაშიც. ამ დარღვევების მექანიზმი ბევრად უფრო რთულია, ვიდრე სუნთქვითი აციდოზის ან ალკალოზის (ცხრ. IX. 10).

თირკმელების არტერიულ და ვენურ სისხლში გლუტამინის კონცენტრაციის სხვაობის განსაზღვრისას დაადგინეს, რომ აციდოზიან ძაღლებში შარდის ამიაკის 2/3 წარმოიქმნება არტერიული სისხლის გლუტამინის ამიდური აზოტისაგან. ალკალოზის დროს გლუტამინი პრაქტიკულად არ შორდება სისხლის პლაზმას. შარდის ამიაკის დანარჩენი 1/3-ის წყაროა ამინომჟავების α-ამინოჯგუფის აზოტი.

თირკმელებში აციდოზი ზეგავლენას ახდენს გლუტამინის მიტოქონდრიულ ტრანსპორტზე. ვინაიდან გლუტამინი ფოსფატ-დამოკიდებული გლუტამინაზას სუბსტრატია, გლუტამინის ტრანსპორტის აქტივაციის შედეგად მიმდინარეობს ამიაკის გაძლიერებული წარმოქმნა (სურ. IX.12).

ამგვარად, მეტაბოლური აციდოზის დროს შარდში ამიაკის გაზრდილი რაოდენობით გამოყოფა ასახავს კომპლექსური ბიოქიმიური რეგულატორული მექანიზმის ფუნქციონირებას. ამ პროცესში ფერმენტის მეშვეობით პროლუქტის წარმოქმნის სიჩქარე რეგულირდება სუბსტრატის მიწოდების სიჩქარით.

ცხრილი XI. 10.

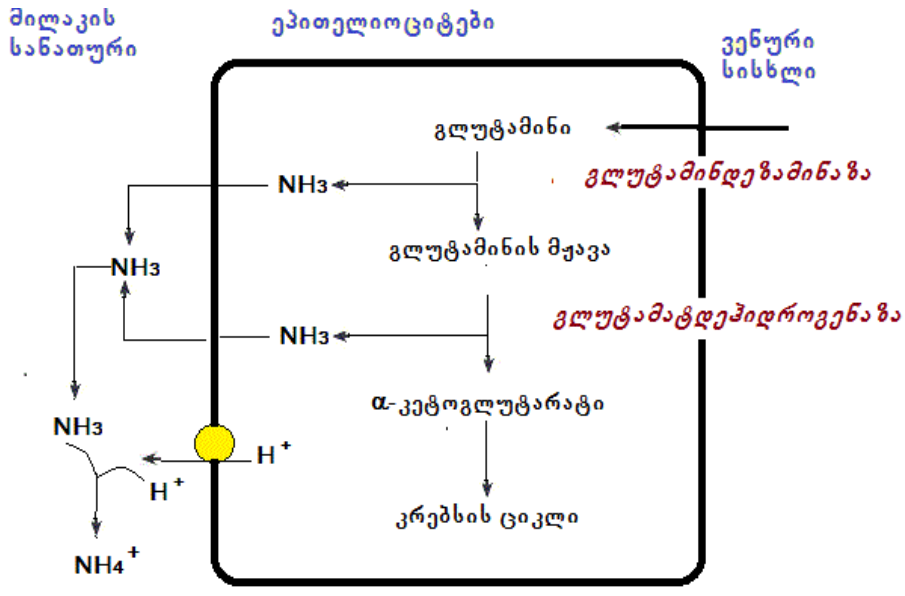
**ფაქტორები, რომლებიც განაპირობებს შარდის pH-სიდიდეს**

	პლაზმა			თირკმელების არხების ეპითელიუმის უჯრედები			შარდი		
	[H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ]	[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]	[K <sup>+</sup> ]	[H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ]	[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]	[H <sup>+</sup> ]	[K <sup>+</sup> ]	[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]	[H <sup>+</sup> ]
სუნთქვითი ალკალოზი	↓	-	↑	↓	-	↓	↑	↑	↓
სუნთქვითი აციდოზი	↑	-	↓	↑	-	↑	↓	↓	↑
კალიუმის შეყვანა	-	-	↑	-	-	-	↑	↑	↓
კალიუმის უკმარისობა	-	-	↓	-	-	-	↓	↓	↑
მეტაბოლური ალკალოზი	↑	↑	↓	↑	↑	↓	↑	↑	↓
მეტაბოლური აციდოზი	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↑	↓	↑

დასაშვებია, რომ მილაკების ეპითელიუმის გავლით შარდში დიფუზირდება არა NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, არამედ NH<sub>3</sub>, რომელიც ნეიტრალდება ზემოთ აღწერილ პროცესში გამოყოფილი H<sup>+</sup>-იონით. H<sup>+</sup>-ის კონცენტრაცია შარდში იკლებს, რასაც შესაძლებელია მოჰყვეს Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-ცვლის ინტენსივობის გაზრდა. ამასთანავე, Na<sup>+</sup> ბრუნდება ვენურ სისხლში (სურ. IX.9.).

თუ ხდება NH<sub>3</sub>-ის და არა NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-ის დიფუზია, მაშინ მყარდება კონცენტრაციის უფრო მაღალი გრადიენტი, რაც ხელს უწყობს NH<sub>3</sub>-ის ექსკრეციას. იმ შემთხვევაში, თუ სითხე თირკმელების მილაკების სანათურში ტუტეა, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-ის წარმოქმნა ითრგუნება, ხოლო NH<sub>3</sub>-ის დიფუზია და ექსკრეცია შეზღუდულია, ვინაიდან ამ პირობებში მისი წონასწორული კონცენტრაცია დაბალი უნდა იყოს. H<sup>+</sup>-ის კონცენტრაცია შარდში არის ერთადერთი ფაქტორი, რომელიც არეგულირებს ამონიაკის გამოყოფას. აციდოზის დროს მაღალი სიმჟავის შარდის მუდმივი წარმოქმნის მიუხედავად, საჭიროა რამდენიმე დღე, რათა დაიწყოს NH<sub>3</sub>-ის მაქსიმალური რაოდენობით გამოყოფა. ეს ფაქტი შეიძლება ნაწილობრივ დაკავშირებული იყოს ქრონიკული აციდოზის პირობებში ღვიძლის გლუტამინაზას ან ამინოტრანსფერაზას აქტივობის

„ადაპტირებულ“ გაზრდასთან. თუმცა, მეტაბოლური აციდოზის დროს ღვიძლის გლუტამინაზას აქტივობის ზრდა არ არის საკმარისი მიზეზი ამიაკის მომატებული გამოყოფისათვის. ადაპტაციის მექანიზმი უცნობია. შესაძლებელია ამ მექანიზმის ფუნქციონირებაში გარკვეულ როლს თამაშობდეს თირკმელზედა ჯირკვლების ქერქი, რადგან ადრენალექტომირებულ ცხოველებში  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -ის შეყვანის შემდეგ გამოიყოფა ამიაკის ნაკლები რაოდენობა, ვიდრე საკონტროლო ცხოველებში.



სურათი IX.12. შარდში ამიაკის გამოყოფა

### IX.1.6.2. შარდის თვისებები

**შარდის მოცულობა.** ჯანმრთელი, ზრდასრული ადამიანი დღე-ღამეში გამოყოფს 600 მლ-დან 2500 მლ-მდე შარდს. შარდის უფრო დიდი რაოდენობით გამოყოფა ჩვეულებრივ, ავადმყოფობის (შაქრიანი დიაბეტის, უშაქრო დიაბეტის, ნეფრიტის და სხვ.) სიმპტომია. შარდის მოცულობა დამოკიდებულია მიღებული სითხის რაოდენობაზე. ყავა ან ჩაი (მეთილქსანტინის შემცველობის გამო), ალკოჰოლი (ეთანოლის შემცველობის გამო), აფერხებს რა ანტიდიურეზული ჰორმონის გამოყოფას, იწვევს შარდის მოცულობის ზრდას. თირკმელების სხვადასხვა დაავადების ადრეულ სტადიაზე, ასევე შაქრიანი დიაბეტისას ადგილი აქვს ნიკტურიას, ანუ ღამის 12-საათიან პერიოდში 500 მლ-ზე მეტი მოცულობის დაბალი ხვედრითი წონის (1,018) შარდის წარმოქმნას. თირკმელების დაავადებების შემდგომი განვითარებისას, როდესაც თირკმელების ფუნქცია სერიოზულად ირღვევა, ნიკტურია კლებულობს და შეიძლება განვითარდეს ოლიგურია (შარდის მოცულობის ანომალიური შემცირება). დაავადების ბოლო სტადიაზე შესაძლებელია შარდის გამოყოფის საერთოდ შეწყვეტა, ანუ ვითარდება ანურია. ოლიგურია წარმოიქმნება აგრეთვე გაუწყლოებისას, გულის უკმარისობისას და ზოგიერთი სახის ციებ-ცხელების დროს.

**შარდის ფერი.** ნორმალური შარდი ქარვისფერია, მისი მთავარი პიგმენტი უროქრომი, შენაერთი, რომელიც წარმოიქმნება ურობილინის ან ურობილინოგენის ურთიერთქმედებით ჯერჯერობით დაუდგენელი სტრუქტურის მქონე პეპტიდთან. შარდი შეიძლება შეიცავდეს სხვა პიგმენტებსაც, მაგალითად, უროერიტრინს (ითვლება, რომ ის წარმოიქმნება მელანინის მეტაბოლიზმის პროცესში) და უროპორფინებს. ეს პიგმენტები ნორმალურ შარდში უმნიშვნელო რაოდენობითაა. კვალის სახით შარდი შეიცავს რიბოფლავინს.



შეგუბების შემთხვევაში შარდი იღებს მუქ ფერს ურობილინოგენის დაჟანგვის გამო. არანორმალურად მუქი შარდი გამოიყოფა ბილირუბინის ექსკრეციისას. *ბილირუბინურია* (პირდაპირი რეაქცია) ვლინდება ობტურაციული სიყვითლის ყველა ფორმისას და თირკმლოვანი წარმოშობის სიყვითლების უმეტესობის შემთხვევაში. შარდში დიდი რაოდენობით პორფირინების მოხვედრისას მისი შეფერილობა ასევე მუქდება.

*შარდის ნორმალური ნალექები.* ახლადგამოყოფილი შარდი, როგორც წესი, გამჭვირვალეა. დაყოვნების შემდეგ ზოგჯერ წარმოიქმნება ფიფქისებრი ნალექი, რომელიც ჩვეულებრივ, ნუკლეოპროტეინების ან მუკოპროტეინების მცირე რაოდენობებისგან შედგება. ნალექი შეიძლება წარმოიქმნას ასევე შარდგამტარი გზების ეპითელიუმის უჯრედებისაგან. თუ შარდის pH-სიდიდე ტუტეა, შესაძლებელია კალციუმის ფოსფატებისა და ამონიუმ-მაგნიუმის ფოსფატების გამოლექვა. ზოგჯერ გამოილექება ოქსალატები და ურატები, რომლებიც შარდის შემყავებისას იხსნება. მჟავე შარდში შეიძლება გამოილექოს შარდის მჟავა.

*შარდის სიმკვრივე.* შარდში არსებული სხვადასხვა ნივთიერების კონცენტრაცია ქმნის შარდის ოსმომოლარულ კონცენტრაციას, რომელიც ნორმალურ შემთხვევებში მერყეობს 50-1400 მილიოსმომოლი/ლ ფარგლებში. ბავშვებში თირკმელების მუშაობის ინტენსივობა შედარებით ნაკლებია და შარდის ოსმომოლარული კონცენტრაცია მერყეობს 100-800 მილიოსმომოლი/ლ ფარგლებში.

შარდის ოსმოლარობა და, შესაბამისად, ხვედრითი წონა იცვლება შარდის მოცულობის უკუპროპორციულად. დაბალი ხვედრითი წონის შარდის გამოყოფა დამახასიათებელია ისეთი დაავადებებისათვის, როგორიცაა: ნეფროგენული უშაქრო დიაბეტი, კრანიალური უშაქრო დიაბეტი, თირკმლების ქრონიკული უკმარისობა, თირკმელების არხების პირველადი დაზიანება. დაბალი ხვედრითი წონის შარდის წარმოქმნა დაკავშირებული უნდა იყოს ჰიპერკალციემიასთან და ჰიპოკალიემიასთან. ასევე, დაბალი ხვედრითი წონის შარდის წარმოქმნას იწვევს ლითიუმის შემცველი პრეპარატები.

ნეფროგენული უშაქრო დიაბეტისას ვაზოპრესინის სეკრეცია ნორმალურია, მაგრამ დეფექტი აქვთ მის რეცეპტორებს ან მოშლილია პოსტრეცეპტორული პროცესის ერთ-ერთი რგოლი. ვაზოპრესინის მოქმედების ეფექტურობაზე ზეგავლენას ახდენს აგრეთვე ჰიპერკალციემია და ჰიპოკალიემია, რადგან ვაზოპრესინის სიგნალის გადაცემა დამოკიდებულია cAMP-ზე.

მაღალი ხვედრითი წონის შარდი გამოიყოფა ორგანიზმის მდგომარეობებისას, რომლებიც დაკავშირებულია გაუწყლოების პროცესთან (პირღებინება, ძლიერი ოფლიანობა, დიარეა და სხვ.).

### IX.1.6.3. შარდის არაორგანული კომპონენტები

*შარდის ანიონები.* შარდის მთავარ ანიონს წარმოადგენს ქლორი. ისეთი დიეტის დროს, რომელიც გულისხმობს მარილის მცირე მოხმარებას, Cl<sup>-</sup> შეიძლება სრულად გაქრეს შარდიდან. Cl<sup>-</sup>-ის მაქსიმალური რაოდენობა, რომელიც შარდით გამოიყოფა, არ არის დადგენილი, თუმცა მისი კონცენტრაცია შეიძლება აღწევდეს დაახლოებით 340 მილიეკვ./ლ.

*ფოსფორის* კონცენტრაცია შარდში ასევე დამოკიდებულია საკვებ რაციონზე. აციდოზის, ალკალოზის, პირველადი და მეორეული ჰიპერპარათირეოიდოზის დროს ფოსფატების კონცენტრაცია შარდში იზრდება. შარდში მისი კონცენტრაციის შემცირებას ადგილი აქვს თირკმელების დაზიანებისას, ფეხმძიმობისას (ნაყოფის მიერ ფოსფატების მოხმარების გამო), დიარეის დროს (ნაწლავებში მათი აბსორბციის დარღვევის გამო). გლუკოზის ან ინსულინის შეყვანა აგრეთვე იწვევს ფოსფატების გამოყოფის დროებით შემცირებას, ვინაიდან ამ დროს პლაზმაში მცირდება ფოსფატების კონცენტრაცია.

გოგირდი შარდში წარმოდგენილია  $\text{SO}_4^-$ -იონების სახით (80%). გოგირდის შემცველობა შარდში არსებულ ცილებში გოგირდშემცველი ამინომჟავების რაოდენობაზე დამოკიდებული.  $\text{SO}_4^-$ -ის მნიშვნელოვანი რაოდენობა შარდში წარმოდგენილია ოლიგოსაქარიდებისა და ფენოლური ნაერთების ეთერების სახით.

*შარდის კათიონები.* შარდის ძირითად კათიონებს ნატრიუმი და კალიუმი წარმოადგენს. შარდში არსებული  $\text{Na}^+$ -ის კონცენტრაცია მერყეობს 2,0-4,0 გ/დღე-ღამეში ფარგლებში, ხოლო  $\text{K}^+$ -ისა – 1,5-2,0 გ/დღე-ღამეში ფარგლებში. ეს მაჩვენებლები, ბუნებრივია, დამოკიდებულია პლაზმაში  $\text{Na}^+$ -ისა და  $\text{K}^+$ -ის კონცენტრაციებზე. თუ საკვები ღარიბია, ან არ შეიცავს  $\text{Na}^+$ -ს, შარდით გამოყოფილი ამ იონის რაოდენობა დღე-ღამეში 50 მგ-ზე ნაკლებია. ამავე დროს,  $\text{K}^+$ -ის შემცველობა იშვიათად ეცემა 1 გ/დღე-ღამეში მაჩვენებელზე ქვემოთ. ამ კათიონების კონცენტრაციის მაქსიმალური ზღვარი დადგენილი არ არის, თუმცა არსებული მაქსიმალური მაჩვენებლებია:  $\text{Na}^+$ -სთვის დაახლოებით 340 მილიეკვივალენტი/ლ, ხოლო  $\text{K}^+$ -სთვის დაახლოებით 200 მილიეკვივალენტი/ლ. ეს კონცენტრაციები შარდში აღინიშნება დიდი რაოდენობით ჰიპერტონული ხსნარების შეყვანის შედეგად.

შედარებით მცირე რაოდენობითაა შარდში  $\text{Ca}^{2+}$  და  $\text{Mg}^{2+}$ . მათი კონცენტრაციაა 0,1-0,3 გ/დღე-ღამეში. ამ იონების კონცენტრაციის მატება სისხლის პლაზმაში, ასევე ზრდის მათ გამოყოფას შარდში.

*ამონიუმის იონის რაოდენობა* შარდში შეიძლება იცვლებოდეს ძლიერ მცირე კონცენტრაციებიდან (ალკალოზისას), ამონიუმის აზოტის 5 გ-მდე დღე-ღამეში (მძიმე აციდოზის დროს).  $\text{NH}_4^+$ -ის კონცენტრაცია შარდში, ნორმალურ შემთხვევაში მერყეობს 0,5-1,0 გ (35-70 მილიეკვივალენტი)/დღე-ღამეში ფარგლებში.

#### IX.1.6.4. შარდის ორგანული კომპონენტები

*შარდოვანას* გამოყოფა უშუალოდაა დამოკიდებული აზოტის საერთო მოხმარებაზე და საშუალო სიმკაცრის დიეტის დროს მისი რაოდენობა შარდში მერყეობს 12-36 გ/დღე-ღამეში ფარგლებში. შარდოვანას აზოტი გამოყოფილი აზოტის საერთო რაოდენობის 90%-ია.

ჩვეულებრივი საკვების მიღებისას შარდით ყოველდღიურად გამოიყოფა 0,7გ *შარდის მჟავა*. ეს მაჩვენებელი იშვიათად ეცემა 0,5-0,6 გ/დღე-ღამეში სიდიდეზე დაბლა. ამასთანავე, შარდის მჟავას კონცენტრაცია შარდში შეიძლება გაიზარდოს 1 გ და მეტი/დღე-ღამეში მაჩვენებელამდე, თუ მიღებული საკვები პროდუქტები შეიცავს დიდი რაოდენობით ნუკლეოპროტეინებს. შარდის მჟავას დიდი რაოდენობით გამოყოფა მიმდინარეობს ლეიკემიის, პოლიციტემიის, ჰეპატიტებისა და პოდაგრის დროს. მსგავსი სურათი მჟლავნდება ორგანიზმში ასპირინის, კორტიკოსტეროიდების ან პრობენციდის შეყვანის შემდეგ. იმის გამო, რომ შარდის მჟავა და მისი მარილები ცუდად ხსნადი შენაერთებია, ისინი ნალექის სახით გამოიყოფა დაგროვებულ შარდში ან წარმოქმნის ქვებს შარდსადენი გზების ქვედა განყოფილებებში.

*კრეატინინის რაოდენობა* შარდში უშუალოდაა დაკავშირებული ინდივიდის კუნთების მასის ზომებთან და ეს სიდიდე თითქმის მუდმივია. ეს კავშირი გამოისახება კრეატინინის კოეფიციენტით (24 სთ-ში გამოყოფილი კრეატინინის რაოდენობა მგ-ში, სხეულის მასის 1 კგ-ზე). ნორმალურ შემთხვევებში კრეატინინის კოეფიციენტი 18-32 (მამაკაცებში) და 10-25 (ქალებში) ფარგლებშია. ის დაბალია მსუქანი და ასთენური ადამიანებისათვის და მაღალია განვითარებული მუსკულატურის მქონე საშუალო სიმაღლის ადამიანებისათვის.

*კრეატინის* გამოყოფა უფრო რეგულარულად მიმდინარეობს ჩვილებში, ვიდრე ზრდასრულ ადამიანებში. ქალები გამოყოფენ მეტ კრეატინს და ნაკლებ კრეატინინის, ვიდრე მამაკაცები. კრეატინის გამოყოფა მატულობს ფეხმძიმობისა და ფეხმძიმობის შემდგომ პეროდში. კუნთების მასის შემცირებისას, ხანგრძლივი უარყოფითი აზოტოვანი ბალანსის შედეგად,

კრეატივის კონცენტრაცია შარდში მატულობს, ხოლო კრეატინინისა – მცირდება. ამასთანავე აღსანიშნავია, რომ ამ ორი ნაერთის ჯამური კონცენტრაცია შარდში ძირითადად მუდმივია. ხანგრძლივი უარყოფითი აზოტოვანი ბალანსი ვითარდება შიმშილობის, დიაბეტის, ჰიპერთირეოზისა და ციებ-ცხელების დროს. კუნთების ატროფიისას (კუნთოვანი დისტროფიის სხვადასხვა ფორმების შემთხვევაში) ადგილი აქვს ასევე, კრეატივის გამოყოფის მატებას და კრეატინინის გამოყოფის კლებას. კრეატივის დიდი დოზებით შეყვანა ინვევს შარდში კრეატივის კონცენტრაციის უმნიშვნელო მატებას, მაშინ, როცა შეყვანილი კრეატინინი უკლებლივ გამოიყოფა შარდთან ერთად.

*ჰიპურონის მჟავა (ბენზოილგლიცინი)* პირველად აღმოჩენილ იქნა ცხენის შარდში. ნორმალურ შემთხვევაში, ჰიპურონის მჟავას კონცენტრაცია შარდში დღე-ღამეში 0,7 გ-ია. მიღებული საკვები პროდუქტების შემადგენლობაში არსებული ბენზოინის მჟავა გამოიყოფა ჰიპურონის მჟავას სახით. ბენზოის მჟავას შეიცავს ხილი და კენკრა. ის ასევე გამოიყენება კონსერვანტად კონსერვირებული საკვების მომზადებისას. ვინაიდან ჰიპურონის მჟავას სინთეზი ღვიძლში მიმდინარეობს, ბენზოის მჟავას შეყვანის შემდეგ ჰიპურონის მჟავის გამოყოფის სიჩქარის დადგენა გამოიყენება ღვიძლის ფუნქციური სინჯისათვის.

*ინდიკანი*, რომელიც წარმოადგენს ინდოლის ნეიტრალიზაციის პროდუქტს, შარდში ჩნდება ნაწლავებში ტრიფტოფანზე ბაქტერიების ზემოქმედების შედეგად. ამ პროცესში წარმოიქმნება ინდოლი, რომელიც აბსორბირდება და იჟანგება ღვიძლში ინდოქსილის წარმოქმნით. ეს უკანასკნელი ღვიძლში უერთდება სულფატს და წარმოქმნილი ეთერი  $K^+$ -ის მარილის სახით გადადის შარდში 5-25 მგ/დღე-ღამეში ოდენობით. ინდიკანის კონცენტრაციის ზრდას შარდში ადგილი აქვს *აქლორჰიდრიისას* (კუჭის წვენის ბაქტერიოციდული მოქმედების დაქვეითების გამო), ნაწლავების გაუვალობის, *პარალიტიკური ილეუსისა* და *ობტურაციული სიყვითლის* დროს.

*ურობილინოგენი* შარდის ნორმალური პიგმენტის – *ურობილინის* წინამორბედეა. ნორმალურ შარდში ურობილინოგენის კონცენტრაცია უმნიშვნელოა. მისი რაოდენობა შარდში მატულობს ჰემოლიზთან დაკავშირებული დაავადებების განვითარებისას.

*გლუკოზიდურონიდები* შარდის ნორმალური კომპონენტებია. მეტაბოლიზმის პროცესში წარმოქმნილი ან ორგანიზმში შეყვანილი მრავალი ნივთიერება შარდში ნაწილობრივ გლუკოზიდურონიდების სახით გამოიყოფა (მაგ., მენტოლი, ფენოლი, მორფინი, ასპირინი, სხვადასხვა სტეროიდული ჰორმონი). ზოგიერთი ეს ნაერთი შარდში შეიძლება გამოიყოს სულფატური ეთერების სახითაც.

ზემოთ განხილული ნივთიერებების გარდა ნორმალური შარდი მცირე კონცენტრაციით შეიცავს სხვა ორგანულ ნაერთებს – წყალში ხსნად ვიტამინებს, ჰიპოფიზის პეპტიდურ ჰორმონებს და ზოგიერთი ენდოკრინული ჯირკვლის ჰორმონებს ან მათი მეტაბოლიზმის პროდუქტებს. ასევე კვალის სახით ნორმალურ შარდში გვხვდება იონები:  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $F^+$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $I^+$ ,  $Hg^+$  და  $Pb^+$ .

#### IX.1.6.5. შარდის პათოლოგიური კომპონენტები

*ამინოაციდურია*. თირკმლოვანი ამინოაციდურია შეიძლება განვითარდეს პლაზმაში ამინომჟავების ნორმალური კონცენტრაციის ფონზე, თირკმელების მილაკებში რეაბსორბციის დარღვევის შედეგად (მაგ., ჰარტნაპის დაავადება და ცისტინურია). ამინომჟავების ჭარბი გამოყოფა შეიძლება იყოს მეორადიც, პლაზმაში ამინომჟავების კონცენტრაციის მატების გამო, როდესაც თირკმელების მილაკების სატრანსპორტო მექანიზმის აქტივობა აღწევს მაქსიმუმს (მაგ., ფენილკეტონურიისას).

*ცისტინურია გვხვდება* 7000-დან ერთ ახალშობილში. ცისტინის, ორნიტინის, არგინინისა და ლიზინის დარღვეული რეაბსორბციის შედეგად ადგილი აქვს ამ ამინომჟავების ექსკრეცი-

ას შარდში. თავისთავად, ამ ამინომჟავების დაკარგვა არ იწვევს მნიშვნელოვან დარღვევებს, მაგრამ ცისტინი, რომელიც შედარებით ცუდად იხსნება, თირკმელებში ქვების წარმოქმნის მიზეზი ხდება.

*გლიკოზურები* ეწოდება შარდში რედუცირებადი შაქრის უჩვეულოდ დიდ რაოდენობას. ეს საერთო სახელწოდება გამოიყენება იმ შემთხვევაში, თუ უცნობია, რომელი შაქრითაა განპირობებული ნახშირწყლების მაღალი შემცველობა შარდში. თუ შაქარი ზუსტადაა იდენტიფიცირებული, იყენებენ უფრო კონკრეტულ ტერმინებს – *გლუკოზურია*, *ფრუქტოზურია* და სხვ.

*გლუკოზურია*. ახლადგამოყოფილი შარდი, ჩვეულებრივ, შეიცავს 10-20 მგ გლუკოზას 100 მლ-ზე. გლუკოზის მაღალი კონცენტრაცია შარდში ვლინდება ანესთეზიისა და ასფიქსიის შემდეგ, ასევე სხვადასხვა ემოციური მდგომარეობისას. ჰიპერთირეოზით დაავადებულთა 25%-ს აღენიშნება გლუკოზურია. თირკმლოვანი გლუკოზურია პერიოდულად ვლინდება პრაქტიკულად ჯანმრთელ ადამიანებში და ასევე თირკმელების მილაკების ფუნქციის ზოგიერთი დარღვევისას. გლუკოზურია ძირითადად შაქრიანი დიაბეტის შედეგია. დიაბეტით დაავადებულთა შარდში გლუკოზის კონცენტრაცია მერყეობს 0,5-დან 12%-მდე (50-120 მგ/დლ). გლუკოზურიის მექანიზმი განხილულია ზემოთ. აქვე აღსანიშნავია, რომ ფეხმძიმეთა დაახლოებით 15%-ში აღინიშნება გლუკოზურია ჰიპერგლიკემიის გარეშე.

*პენტოზურია*. არსებობს პენტოზურიის რამდენიმე ტიპი. ალიმენტარული პენტოზურია ვლინდება უზომოდ დიდი რაოდენობით ხილისა და ხილის წვენების მიღებისას. ამ პირობებში შარდში ხდება იმ პენტოზების (მაგ., არაბინოზის) გამოყოფა, რომლებიც შედის მიღებული ხილის შემადგენლობაში. იდიოპათიური პენტოზურია თანდაყოლილი დაავადებაა, რომლის დროსაც L-ქსილულოზის დეჰიდროგენაზას არარსებობის გამო შარდში გამოიყოფა L-ქსილულოზა. კლინიკური გამოვლინება ამ დარღვევას არ ახასიათებს და, როგორც ჩანს, სიცოცხლისათვის საშიში არაა. ვინაიდან ქსილულოზა აღადგენს  $\text{Cu}^{2+}$ -იონებს გლუკოზაზე სწრაფად, ქსილულოზურიით დაავადებულ პაციენტებში სინჯი რედუცირებად შაქარზე ყოველთვის დადებითია, რის გამოც შეიძლება პენტოზურია შეცდომით შაქრიან დიაბეტად იყოს მიჩნეული.

*ლაქტოზურია* ზომიერი ფორმებით ხშირად აღინიშნება მეძუძურ ქალებში, თუმცა ფეხმძიმობის დროს იგი იშვიათად ვლინდება.

*გალაქტოზურია* გალაქტოზემიის შედეგია. ეს არის იშვიათი მემკვიდრული დაავადება, რომელიც ვლინდება ახალშობილებში, ადრეულ ეტაპზე. ამ დაავადებისას გალაქტოზა შარდში ჩნდება ჩვილების რძით კვებისას (რძე გალაქტოზას შემცველი ძირითადი პროდუქტია), თუმცა მოზრდილ, გალაქტოზურიით დაავადებულ ბავშვებში მკაცრი, უგალაქტოზო დიეტის დაცვისას, გალაქტოზა შარდში არ ვლინდება.

*ფრუქტოზურია* იშვიათი დაავადებაა. ფრუქტოზის გამოვლენა შარდში შეიძლება იყოს თირკმელების მეტაბოლიზმის გენეტიკური ხასიათის დარღვევების შედეგი. ფრუქტოზურია იდიოპათიურ პენტოზურიაზე უფრო იშვიათად გვხვდება.

*პროტეინურია*. ნორმალურ შემთხვევაში თირკმელების გორგლები აწარმოებენ 7-10 გ ცილის ფილტრაციას დღე-ღამეში, მაგრამ თითქმის სრულად ეს ცილები ექვემდებარება უკუშეწოვას ენდოციტოზის გზით და პროქსიმალურ მილაკებში შემდგომ კატაბოლიზებას. ნორმალურ შარდში ცილების რაოდენობა არ აღემატება 150 მგ-ს დღე-ღამეში. ამ რაოდენობის დაახლოებით ნახევარს შეადგენს *ურომოდულინი* (*ტამა-ხორსფალის ცილა*). მეორე ნახევარი წარმოდგენილია ალბუმინების (35 მგ), გლობულინების, შარდსადენი გზების ლორწოვანი გარსების გლიკოპროტეინების და მუკოპროტეინების სახით. ტამა-ხორსფალის ცილა გლიკოპროტეინია, რომელიც სეკრეტირდება თირკმელების მილაკების უჯრედებით. პროტეინურიის მექანიზმები წარმოდგენილია ცხრილში IX.11.

პროტეინურიის დროს შარდში ჩნდება, ძირითადად, შრატის ალბუმინი და გლობულინები. პროტეინურიის მიზეზი უპირატესად არის თირკმელების დაავადებები, მაგ., მწვავე გლომერულონეფრიტი, ქრონიკული გლომერულონეფრიტის ადრეული სტადიები, ნეფროზული

სინდრომი და ტოქსიკოზი ფეხმძიმობისას. ალბუმინურია ასევე აღინიშნება გულის უკმარი-სობისას, ციებ-ცხელების დროს, ანემიებისას, ღვიძლის დაავადებების ან გულის სხვადასხვა ანომალიის დროს.

პროტეინურიის ექსტრატირკმლოვანი მიზეზების რიცხვს ასევე განეკუთვნება დამწვრობები და მნიშვნელოვანი ფიზიკური დატვირთვები. ხანგრძლივი დგომის ან სიარულის შედეგად, პრაქტიკულად ჯანმრთელ ადამიანებში შესაძლებელია გამოვლინდეს ე.წ. *ორთოსტატიკური პროტეინურია*. ეს არის კეთილთვისებიანი დარღვევა, რომელიც უვითარდება ახალგაზრდების დაახლოებით 5%-ს. ასაკის მატებასთან ერთად ამ მდგომარეობის სიხშირე კლებულობს. ორთოსტატიკური პროტეინურია არის თირკმელების ვენებში ჰიდროსტატიკური წნევის მატების შედეგი, რაც, თავის მხრივ, გამონეულია ქვედა ღრუ ვენაზე ღვიძლის დაწოლის გაძლიერებით. პროტეინურიის ამ ფორმას კლინიკური მნიშვნელობა არ გააჩნია.

თირკმელების მილაკებში არსებული დაზიანების შედეგად წარმოქმნილი პროტეინურიის დროს შარდში ქარბობს დაბალი მოლეკულური მასის მქონე ცილები, რომლებიც იფილტრება, მაგრამ არ რეაბსორბირდება. გლომერულური წარმოშობის პროტეინურიისას შარდში გვხვდება უფრო დიდი მოლეკულური მასის ცილები.

მრავლობითი მიელომით დაავადებულთა შარდი შეიცავს ე.წ. ბენს-ჯონსის ცილას, რომელიც ნალექის სახით გამოიყოფა შარდის გაცხელებისას 50°C-მდე და ისევ იხსნება დუღილის დროს. ბენს-ჯონსის პროტეინურიის გამოსავლენად საუკეთესო საშუალებაა კონცენტრირებული შარდის ელექტროფორეზი.

**შარდის სხვა „ანომალიური“ კომპონენტები.** თუ მეტაბოლიზმის პროცესში წარმოქმნილი სხვადასხვა ნივთიერების კონცენტრაცია პლაზმაში მეტად მაღალია, ეს ნივთიერებები შეიძლება გამოვლინდეს შარდში. ასეთ ნივთიერებათა რიცხვს განეკუთვნება კეტონური სხეულები (აცეტოჰმარმჟავა, B-ოჰსიერბოს მჟავა, აცეტონი), რომლებიც შარდში ჩნდება კეტოზის დროს; ბილირუბინი – ჰეპატოციტული ან ობტურაციული სიყვითლეებისას; ურობილინოგენი – დაავადებებისას, რომელთაც თან სდევს ჰემოლიზი; ჰომოგენტიზინის მჟავა – ალკაპტონურიის დროს; ცისტინი და სხვა ამინომჟავები (უპირატესად ლიზინი, არგინინი და ორნიტინი) – ცისტინურიისას (იხ. ზემოთ) და თირკმელების ზოგიერთი სხვა დაავადებისას, მაგალითად, ფანკონის სინდრომის (იხ. ზემოთ) დროს.

*ცხრილი IX. 11.*

### პროტეინურიის მექანიზმები

მექანიზმი	დაავადების მიზეზი
ჭარბი გამოყოფა	პლაზმის დაბალმოლეკულური ცილების მაღალი კონცენტრაცია, რომლებიც იფილტრებიან იმ რაოდენობით, რაც აღემატება თირკმელების მილაკების რეაბსორბციის უნარს, მაგალითად, ბენს-ჯონსის ცილა
გლომერულური მექანიზმი	გორგლების გამტარობის გაზრდა კონკრეტული ცილისათვის, მაგალითად, ალბუმინისათვის
არხოვანი მექანიზმი	გლომერულებით გაფილტრული ცილის დარღვეული ან ზღვრული რეაბსორბცია
სეკრეტორული მექანიზმი	თირკმელებით ან შარდსადენი გზების ეპითელიუმით ცილის სეკრეცია, მაგალითად, ურომოდულინის

ნორმალური შარდი შეიცავს მცირე რაოდენობით (300 მკგ-მდე დღე-ღამეში) *პორფირინები I-ს*. მათი გამოყოფა 10-20-ჯერ იზრდება ღვიძლის დაავადებებისას და *პერნიციოზური ანემიის* (ლათ.-დან perniciosus – დამლუბველი, საშიში. მისი სინონიმებია B<sub>12</sub>-დეფიციტური ანემია, მეგალობლასტური ანემია, ადისონ-ბირმერის დაავადება) დროს. *თანდაყოლილი პორფირია გენეტიკური დაავადებაა*, რომელიც ხასიათდება პორფირინები I-ის ჰიპერპროდუქციით. ამ დაავადებისას უროპორფირინი I და კოპროპორფირინი I არ მეტაბოლიზდება, გროვდება რბილ ქსოვილებში, ძვლებსა და კბილებში. ამ ნივთიერებათა ნარევის 100 მგ-მდე შეიძლება გამოიყოს შარდში ყოველდღიურად. *მწვავე პორფირია* ხასიათდება დიდი რაოდენობით უროპორფირინი III-ისა და კოპროპორფირინი III-ის გამოყოფით. ამავე დროს გამოიყოფა დიდი რაოდენობით პორფობლინოგენი და სხვა ნაერთები, რომლებიც წარმოიქმნება აღნიშნული პორფირინების მეტაბოლიზმის პროცესში. კოპროპორფირინი III-ის გამოყოფა შარდში დამახასიათებელია, აგრეთვე, ტყვიით მონამვლის შემთხვევებისთვის.

**შარდის კონკრემენტები.** შარდის ქვები, ანუ კონკრემენტები შეიძლება წარმოიქმნება შარდის გაჯერებით ისეთი შენაერთებით, რომელთაც აქვს კრისტალიზაციის უნარი. ასეთი ქვების თითქმის მესამედი შედგება Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, MgNH<sub>4</sub>PO<sub>4</sub>, CaCO<sub>3</sub> ან მათი ნარევისაგან. ქვების წარმოქმნა ხშირად განპირობებულია შარდის ქრონიკული გატუტიანებით. გატუტიანების მიზეზია ბაქტერიული ინფექციები (ბაქტერიების ფერმენტები აწარმოებს შარდოვანას ჰიდროლიზს ამიაკის წარმოქმნით). შარდის ქვებით დაავადებული პაციენტების 25%-ს აღნიშნება *ჰიპერკალციურია*, რომელიც ვითარდება ჰიპერპარათირეოზმისა და ოსტეოპოროზის (გამონვებული უძრაობით), ასევე საკვებში Ca<sup>2+</sup>-ის არანორმალურად მაღალი შემცველობის დროს. აღსანიშნავია, რომ მრავალი პაციენტი კალციუმის შემცველი კონკრემენტებით, არ არის დაავადებული ჰიპერკალციემიით. მათ უმეტესობას ახასიათებთ ნაწლავებში კალციუმის გაძლიერებული აბსორბცია.

თირკმელებში ქვების წარმოქმნას ხელს უწყობს ჰიპეროქსალურია. პირველადი ჰიპეროქსალურია იშვიათი მემკვიდრული მეტაბოლური დაავადებაა. აღწერილია მისი ორი ტიპი, რომელთათვის დამახასიათებელია ოქსალატის სინთეზის გაძლიერება ღვიძლში.

*I ტიპის ჰიპეროქსალურია* დაკავშირებულია შარდით მჟაუნმჟავასა და გლიკოლის მჟავას გაძლიერებულ ექსკრეციასთან. ამ დაავადებისას, უმეტეს შემთხვევაში, ვითარდება თირკმელების უკმარისობა. *I ტიპის ჰიპეროქსალურია* უფრო იოლი დაავადებაა, რომლის დროსაც შარდით გამოიყოფა დიდი რაოდენობით მჟაუნმჟავა და გლიცერინის მჟავა, ხოლო თირკმელების უკმარისობა არ ვითარდება. ოქსალურიის დროს მჟაუნმჟავას ქარბი რაოდენობის წარმოქმნა დაკავშირებულია გლიცინის მეტაბოლიზმის მემკვიდრულ დარღვევასთან. ამ დროს ორგანიზმში სინთეზირებული პრაქტიკულად მთელი გლიცინი იჟანგება გლიოქსილის მჟავიდან მჟაუნმჟავამდე. თირკმელების ქვების დაახლოებით ნახევარი შედგება ან კალციუმის ოქსალატისაგან სუფთა სახით, ან მისი ნარევისაგან ზემოთ აღნიშნულ მარილებთან. შედარებით იშვიათად გვხვდება უხსნადი ორგანული ნაერთებისაგან წარმოქმნილი ქვები. პოდაგრით დაავადებულებში, როგორც წესი, გვხვდება შარდის მჟავადან წარმოქმნილი ქვები. ასევე იშვიათად გვხვდება ქსანტინური ქვები. ცისტინური დაავადებულებში აღნიშნება ცისტინის ნალექები. ფაქტორები, რომლებიც განაპირობებს ქვების წარმოქმნას და კლინიკურ პრაქტიკაში შედარებით ხშირად გამოვლინებადი კონკრემენტების ტიპები ჩამოთვლილია ცხრილში IX.12.

**თირკმლის ქვეები – შემადგენლობა, ფაქტორები, რომლებიც განაპირობებენ მათ წარმოქმნას და გამოსავლენი ბიოქიმიური კვლევები**

<b>ფაქტორები, რომლებიც განაპირობებს კონკრემენტების წარმოქმნას:</b>	
გაუწყლობა შარდის სტაბილური გატუტიანება ჰიპერკალციურია ჰიპეროქსალურია ჰიპერურიკოზურია შარდგამომყოფი გზების ინფექცია შარდის შეგუბება (ობსტრუქციის გამო) კრისტალიზაციის ინჰიბიტორების უკმარისობა შარდში	
<b>კონკრემენტების შემადგენლობა:</b>	
კალციუმის ოქსალატი (ფოსფატით ან უფოსფატოდ) კალციუმის ფოსფატი მაგნიუმისა და ამონიუმის ფოსფატი („სამმაგი“ ფოსფატი) შარდის მჟავა ცისტინი	
<b>ბიოქიმიური კვლევები:</b>	
<b>პლაზმა:</b> კალციუმი ურატი ფოსფატი	<b>შარდი:</b> ქვების ანალიზი pH-ის დადგენა ტესტი ცისტინზე კალციუმის, ოქსალატისა და ურატის დღე-ღამის ექსკრეცია ტესტი შარდის შემჟავებაზე

**IX.2. სასქესო სისტემის ბიოქიმია**

ძუძუმწოვარი ცხოველებისა და ადამიანის *სასქესო, ანუ რეპროდუქციული სისტემა* – ესაა ფუნქციური თვითრეგულირებადი სისტემა, რომელიც შეგუბებულია გარემო არისა და თავად ორგანიზმის მდგომარეობის ცვლილებებს.

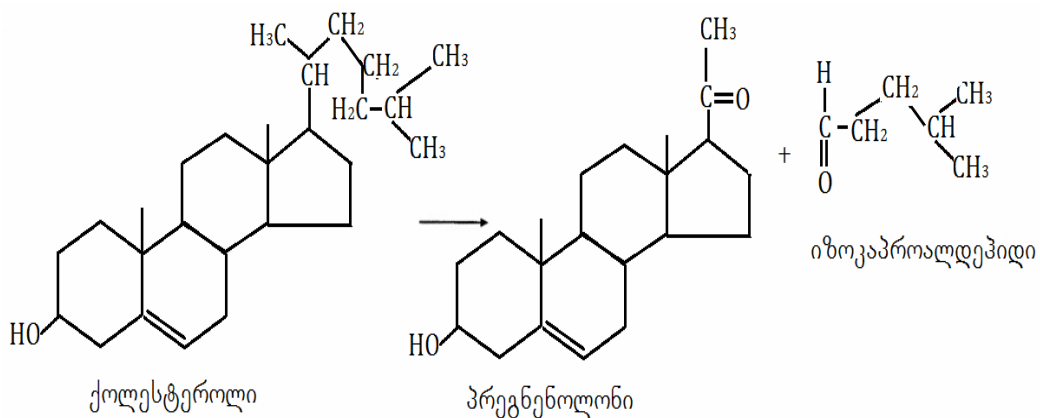
რეპროდუქციული სისტემა ასრულებს გამრავლების ფუნქციას. სასქესო ჯირკვლები (გონადები) – სათესლეები და საკვერცხეები ბიფუნქციონალური ორგანოებია, რომლებიც გამოიმუშავებს სასქესო უჯრედებს (*სპერმატოზოიდებს და კვერცხუჯრედებს*) და სასქესო ჰორმონებს. სასქესო ჰორმონები არეგულირებს როგორც თავად რეპროდუქციული სისტემის, ასევე სხვა ორგანოთა სისტემების მოქმედებას. სათესლეებში წარმოიქმნება *ტესტოსტერონი*, ხოლო საკვერცხეებში – *ესტროგენები* და *პროგესტინები*. სასქესო ჰორმონების სინთეზი და სეკრეცია კონტროლდება ჰიპოფიზის გონადოტროპული ჰორმონებით, კერძოდ, *ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონით* (FSH – follicle stimulating hormone) და *მალუთეინიზირებელი ჰორმონითა* (LH – Luteinizing hormone) და პროლაქტინით. ეს სამი ჰორმონი, რომელიც სინთეზდება ჰიპოფიზის წინა წილის მიერ, აუცილებელია რეპროდუქციული სისტემის

ნორმალური ფუნქციონირებისათვის. ისინი გადამწყვეტ როლს ასრულებს საკვერცხეების მუშაობაში, არეგულირებს ფოლიკულების წარმოქმნასა და მომნიფებას, ახორციელებს სტეროიდოგენეზს, საკვერცხეების მომნიფებას, ოვულაციას და ყვითელი სხეულის წარმოქმნას (იხ. თავი III. 2. 2).

სასქესო ჯირკვლების ნორმალური ფუნქციონირება აუცილებელია გამრავლებისათვის და, შესაბამისად, სახეობების გადარჩენისათვის. რეპროდუქციული პროცესის ფიზიოლოგიისა და ბიოქიმიის ცოდნა საფუძვლად უდევს რეპროდუქციული სისტემის მრავალი პათოლოგიის განკურნების და კონტრაცეპციის ახალი მიდგომების შემუშავებას. სასქესო ჰორმონები, თავისი ძირითადი ფუნქციის (გამრავლებაზე ზემოქმედება) გარდა, მონაწილეობს ორგანიზმში მიმდინარე სხვა მნიშვნელოვან პროცესებშიც. მაგალითად, მათ აქვს ანაბოლური ზემოქმედების უნარი და ამიტომ აუცილებელია ნივთიერებათა ცვლის ხელშეწყობისათვის სხვა ორგანოებში, მაგალითად კანში, ძვლებსა და კუნთებში.

ყველა სტეროიდული ჰორმონის, მათ შორის *ანდროგენების* (მამაკაცის სასქესო ჰორმონები) და *ესტროგენების* (ქალის სასქესო ჰორმონები), წინამორბედს (პრეკურსორს) წარმოადგენს *პრეგნენოლონი*, რომელიც, თავის მხრივ, წარმოიქმნება *ქოლესტერინიდან*, მისი გვერდითი ჯაჭვის მოხლეჩის შედეგად (იხ. III. 3.2).

ქოლესტერინი სასქესო ჯირკვლების ქსოვილებში 2 გზით აღწევს. ესენია სისხლის პლაზმიდან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (LDL) დახმარებით, ან სინთეზდება თვითონ ჯირკვლებში აცეტილ-კოA-დან. ქოლესტეროლიდან პრეგნენოლონის წარმოქმნა ერთნაირად მიმდინარეობს თირკმელზედა ჯირკვლებში, სათესლეებსა და საკვერცხეებში. თუმცა, სათესლეებსა და საკვერცხეებში რეაქციას ასტიმულირებს მალუთეინიზირებელი ჰორმონი (LH), ხოლო თირკმელზედა ჯირკვლებში – *ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი* (ACTH) (სურ. IX.13). LH უკავშირდება რა სამიზნე უჯრედების პლაზმური მემბრანის შესაბამის რეცეპტორებს, იწვევს cAMP-ის შიდაუჯრედული კონცენტრაციის მატებას და, შესაბამისად, ქოლესტერინის გარდაქმნის აქტივაციას. ქოლესტერინის გარდაქმნის პროცესი მიმდინარეობს ყველა სტეროიდ-პროდუქტირებად ქსოვილში და ითვლება, რომ სწორედ ეს რეაქციაა სტეროიდოგენეზის სიჩქარის მალიმიტირებელი რეაქცია. ვინაიდან, ფერმენტი, რომელიც აკატალიზებს ქოლესტეროლის გვერდითი ჯაჭვის ჩამოშორებას, ლოკალიზებულია უპირატესად მიტოქონდრიალურ ფრაქციაში, სტეროიდების სინთეზისათვის აუცილებელია ქოლესტერინის ტრანსპორტი ციტოზოლიდან მიტოქონდრიაში. აქედან გამომდინარე, ქოლესტერინის ტრანსპორტის რეგულაცია მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სტეროიდული ჰორმონების, მათ შორის სასქესო ჰორმონების ბიოსინთეზის კონტროლში.



სურათი IX.13. ქოლესტერინის გარდაქმნა პრეგნენოლონად



### IX.2.1. ჰორმონების მონაწილეობა მამრობითი სასქესო ჯირკვლების ფუნქციონირებაში

მამრობითი სასქესო ჯირკვლები თავის ფუნქციებს ასრულებს სამი ტიპის სპეციალიზირებული უჯრედებით:

1. სპერმატოგონიებით;

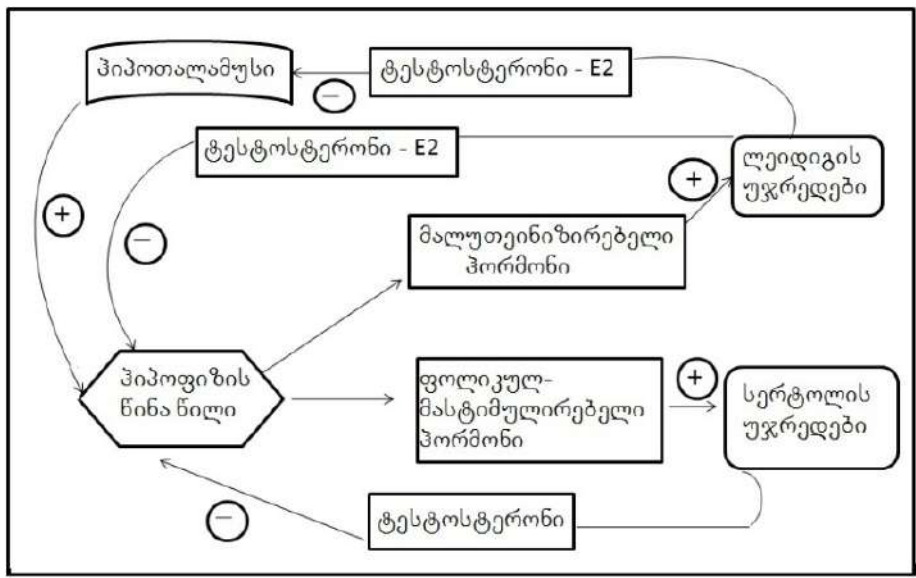
2. ლეიდიგის (ინტერსტიციალური) უჯრედებით, რომლებიც გაბნეულია ხვეულ სათესლე არხებს შორის არსებულ შემაერთებელ ქსოვილში. ეს უჯრედები LH-ის ზემოქმედების საპასუხოდ პროდუცირებს ტესტოსტერონს; ლეიდიგის უჯრედები დიდი რაოდენობით შეიცავს  $\beta$ -ჰიდროქსი-სტეროიდ-დეჰიდროგენაზას, ფერმენტს, რომელიც აკატალიზებს ტესტოსტერონის ბიოსინთეზის საკვანძო ეტაპს;

3. სერტოლის უჯრედებით, რომლებიც ქმნის სათესლე არხების ბაზალურ მემბრანას. ამ უჯრედებით ხდება იმ ნაერთების წარმოქმნა, რომელიც აუცილებელია სასქესო უჯრედების დიფერენცირებისა და მომწიფებისათვის. კერძოდ, FSH-ის ზემოქმედებით ისინი ასინთეზებენ ე.წ. ანდროგენების დამაკავშირებელ ცილას (ABH).

ABH გლიკოპროტეინია, რომელსაც შეუძლია ტესტოსტერონის დაკავშირება. იგი სინთეზდება სერტოლის უჯრედებში და ამ პროცესის სტიმულატორია მალუთეინიზირებელი ჰორმონი – LH. ABH სეკრეტირდება სათესლე არხების სანათურში, რასაც მოსდევს ტესტოსტერონის გადმოტანა სინთეზის ადგილიდან, კერძოდ ლეიდიგის უჯრედებიდან სპერმატოგენეზის მიმდინარეობის ადგილას (სურ. IX.14).

როგორც აღინიშნა, ტესტოსტერონის წყაროს წარმოადგენს ქოლესტერინის გარდაქმნით მიღებული პრეგნენოლონი. პროცესი მიმდინარეობს ხუთი მიკროსომალური ფერმენტის მონაწილეობით. ესენია: 1.  $\beta$ -ჰიდროქსი-სტეროიდ-დეჰიდროგენაზა; 2.  $\Delta^{5,4}$ -იზომერაზა; 3.  $17\alpha$ -ჰიდროქსილაზა; 4.  $C_{17-20}$ -ლიაზა და 5.  $17\beta$ -ჰიდროქსისტეროიდდეჰიდროგენაზა. რეაქციების შესაბამისი თანმიმდევრობა, რომელსაც ტესტოსტერონის ბიოსინთეზის პროგესტერონულ გზას უწოდებენ, ნაჩვენებია სურათზე IX. 15.A.

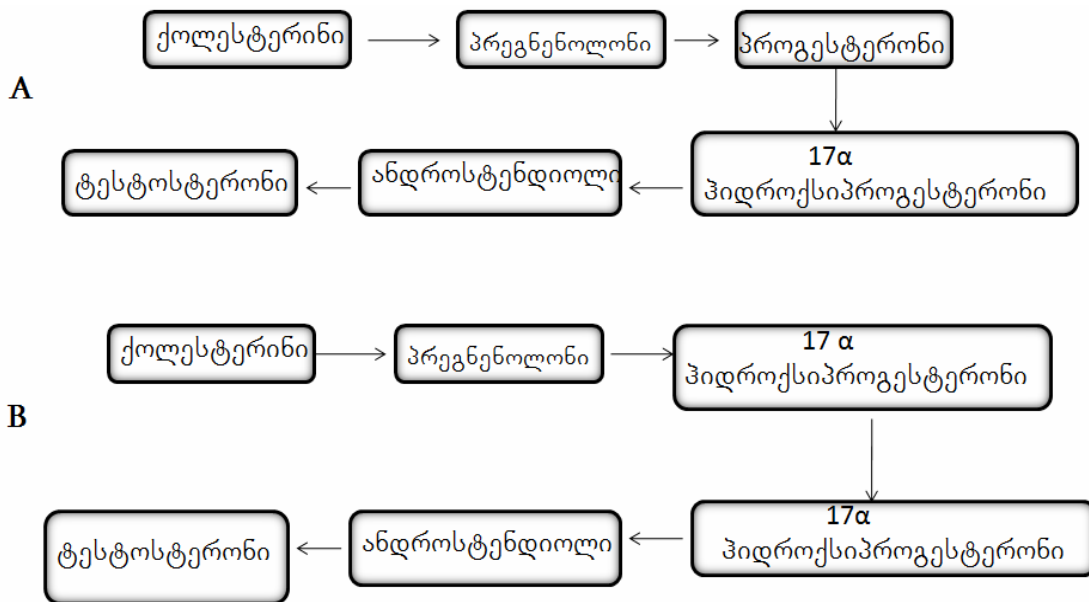
პრეგნენოლონის გარდაქმნა ტესტოსტერონად შესაძლებელია წარიმართოს, ასევე დეჰიდროეპიანდროსტერონული გზითაც (სურ. IX.15.B). ფიქრობენ, რომ ადამიანის სათესლეებში უპირატესობა პირველ გზას აქვს.



სურათი IX.14. ტესტოსტერონის ტრანსპორტირების სქემა

ტესტოსტერონის დღეღამური სეკრეცია მამაკაცებში დაახლოებით 5 მგ-ია და შენარჩუნებულია ორგანიზმის მთელი სიცოცხლის განმავლობაში. ცნობილია, რომ ტესტოსტერონის საერთო რაოდენობის მხოლოდ 2% ტრანსპორტირდება სისხლში თავისუფალ მდგომარეობაში და სწორედ ეს მოლეკულები ავლენს ბიოლოგიურ აქტივობას. ძირითადად, ჰორმონი ცირკულირებს სისხლში სისხლის პლაზმის ცილებთან ბმულ მდგომარეობაში. ეს ცილებია – ალბუმინი (40%) და სასქესო ჰორმონების დამაკავშირებელი სპეციფიკური *p*-*გლობულინი* (ე. წ. *სექს-ჰორმონ-დამაკავშირებელი გლობულინი SHBG*).

ეს უკანასკნელი იკავშირებს ტესტოსტერონს მაღალი თვისობით და მისი სინთეზის ადგილია ღვიძლი. ჰიპერთიროზისა და ღვიძლის ზოგიერთი დაავადების დროს *SHBG*-ის პროდუქცია ესტროგენების მოქმედებით ძლიერდება. ალბუმინი და *SHBG* იკავშირებენ სისხლში არსებული ტესტოსტერონის 97-99%-ს. თავისუფალი, ბიოლოგიურად აქტიური ჰორმონის შემცველობა სისხლში ძალზე მცირეა. სავარაუდოა, მის ძირითად ფუნქციას წარმოადგენს პლაზმაში თავისუფალი ტესტოსტერონის რაოდენობის შეზღუდვა. ტესტოსტერონი *SHBG*-ს უკავშირდება უფრო მაღალი თვისობით, ვიდრე ესტრადიოლი. ამიტომ, ამ ცილის რაოდენობრივი ცვლილება გაცილებით მაღალი ხარისხით აისახება ტესტოსტერონზე, ვიდრე ესტრადიოლზე.



**სურათი IX.15. პრეგნენოლონიდან ტესტოსტერონის წარმოქმნა**  
*A* – პროგესტერონული გზა; *B* – დეჰიდროეპიანდროსტერონული გზა

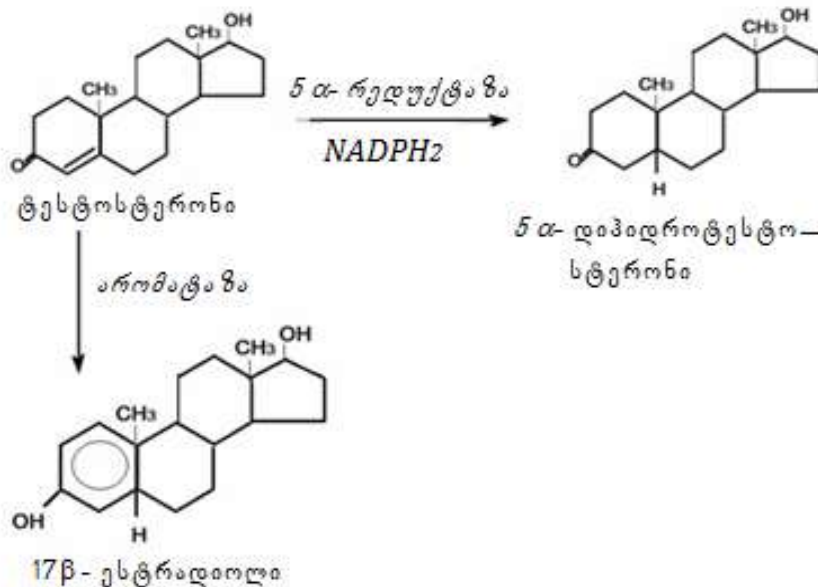
სათესლე არხებში, წინამდებარე ჯირკვალში, კანსა და გარეგან სასქესო ორგანოებში ტესტოსტერონის მეტაბოლიზმის შედეგად მიმდინარეობს ძლიერი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთის – დიჰიდროტესტოსტერონის სინთეზი. დიჰიდროტესტოსტერონი წარმოიქმნება ტესტოსტერონის A-რგოლის ალდგენის შედეგად, ფერმენტ *5α-რედუქტაზა*ს ზემოქმედებით. ფერმენტის კოფერმენტია NADPH (სურ. IX.16). დიჰიდროტესტოსტერონის თვისობა ანდროგენული რეცეპტორებისადმი გაცილებით დიდია, ვიდრე ტესტოსტერონის.

წინამდებარე ჯირკვლის – პროსტატის ქსოვილში ტესტოსტერონიდან დიჰიდროტესტოსტერონის წარმოქმნის მომატებასთანაა დაკავშირებული პროსტატის ჰიპერტროფია და ჰიპერპლაზია, პროსტატის ადენომის განვითარება და პროსტატის კიბოს ჩამოყალიბების ალბათობის მატება. დიჰიდროტესტოსტერონის წარმოქმნის მატება თმების ფოლიკულებში იწვევს სხეულის ჭარბთმიანობას და/ან თავის თმის ცვენის „მამაკაცურ“ ტიპს ორივე სქესის ინდივიდებში.

ტესტოსტერონიდან დიჰიდროტესტოსტერონის წარმოქმნის კლებასთან, ან მის არწარმოქმნასთანაა დაკავშირებული ანდროგენებისადმი რეზისტენტულობის სინდრომის (ე.წ. მორისის სინდრომი, ტექსტიკულარული ფემინიზაციის სინდრომი – Androgen insensitivity syndrome – AIS – სქესობრივი განვითარების ენდოკრინული დარღვევა, რომელიც გამონვეულია ანდროგენული რეცეპტორის გენის მუტაციით) ერთ-ერთი ფორმის განვითარება, კერძოდ ქსოვილების უგრძობლობა ტესტოსტერონისადმი.

სათესლეებში ასევე ხდება ქალის სასქესო ჰორმონის –  $17\beta$ -ესტრადიოლის ( $E_2$ ) გამომუშავება, რომლის რაოდენობა, მართალია საკმაოდ მცირეა, მაგრამ ძალზე მნიშვნელოვანია ორგანიზმისათვის.  $E_2$ -ის დიდი ნაწილი – ესაა ტესტოსტერონისა და მისი წინამორბედი ანდროსტენდიონის პერიფერიული არომატიზაციის შედეგი.  $E_2$ -ის სინთეზში მონაწილეობს ლეიდიგისა და სერტოლის უჯრედები და ასევე სათესლე არხებიც. მისი როლი მამაკაცებში დადგენილი არაა, თუმცა შესაძლებელია, რომ ჰორმონი მონაწილეობას იღებდეს FSH-ის რეგულაციის მექანიზმებში. მამაკაცების სისხლის პლაზმაში  $E_2$ -ის სიჭარბე ვლინდება ე.წ. პუბერტატული ან პოსტპუბერტატული გინეკომასტიისას (ყმანვილობის პერიოდის ან შემდგომი ასაკის მამაკაცებში სარძევე ჯირკვლების გადიდება ენდოკრინული დარღვევების გამო) და ასევე, ღვიძლის ქრონიკული დაავადებების, ან ჰიპერთიროზისას.

მამრობითი სასქესო ჰორმონების სინთეზი და სეკრეცია რეგულირდება ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზარული სისტემის უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით (მეტაბოლური გზის ბლოკირება რეაქციის პროდუქტით). ცნობილია, რომ LH-ის და FSH-ის სეკრეცია სტიმულირდება ჰიპოთალამუსის გონადოტროპინ-მასტიმულირებელი ჰორმონის (გონადოტროპინი, გონადოლიბერინი – GnRH) მიერ. ტესტოსტერონი ასტიმულირებს სპერმატოგენეზს და აინჰიბირებს გონადოლიბერინისა (GnRH) და მალუთეინიზირებელი LH-ის სინთეზსა და სეკრეციას.

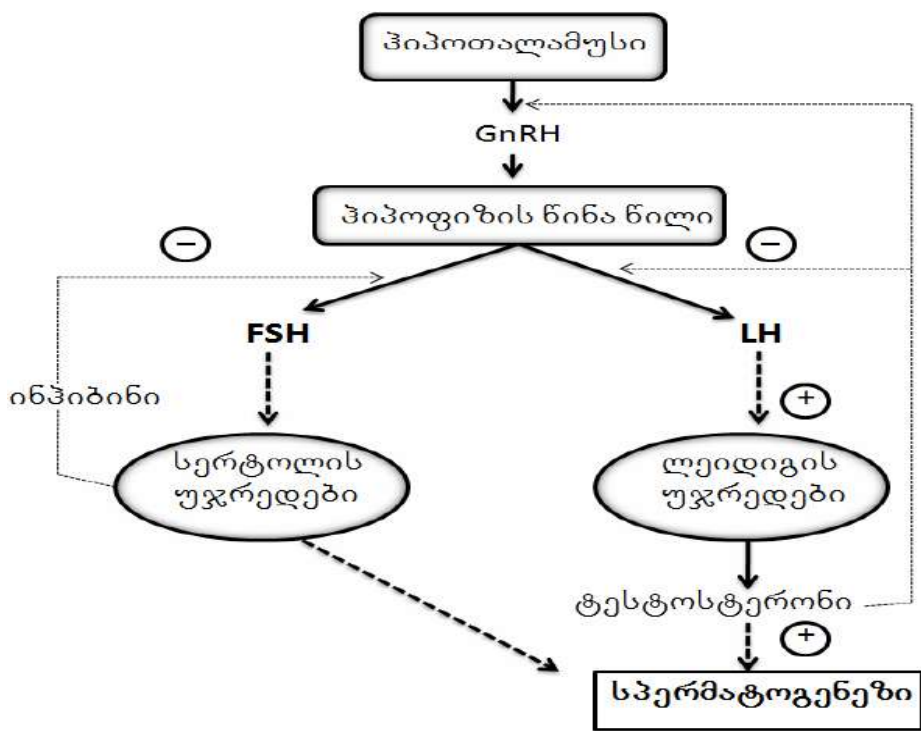


სურათი IX.16. დიჰიდროტესტოსტერონისა და ესტრადიოლის წარმოქმნა

ანდროგენების სეკრეცია სქესობრივ მომწიფებამდე პერიოდში თრგუნავს GnRH-ის სეკრეციას. სქესობრივი მომწიფებისას ჰიპოფიზარული უჯრედები ხდება ნაკლებადმგრძობიარე სისხლში ცირკულირებადი ანდროგენების მაინჰიბირებელი ზემოქმედებისადმი. მგრძობელობის ამგვარი დაკარგვა იწვევს GnRH-ისა და FSH-ის ციკლურად იმპულსურ გამოთავისუფლებას. LH უკავშირდება რა ლეიდიგის უჯრედების რეცეპტორებს, ასტიმულირებს ტესტოსტერონის სინთეზსა და სეკრეციას, ხოლო ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონი სათესლეებში სერტოლის უჯრედების რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებით, ასტიმულირებს

სპერმატოგენეზის პროცესს. ტესტოსტერონის რაოდენობრივი მატება უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით ჰიპოფიზისა და ჰიპოთალამუსის დონეზე, ამცირებს LH-ის სეკრეტორული იმპულსების სიხშირეს. FSH-ის სეკრეციის შეკავება ადენოჰიპოფიზით წარმოებს ცილინჰიბინით, რომელიც გამომუშავდება სერტოლის უჯრედების მიერ (სურ. IX.17). FSH ასტიმულირებს ამ ცილის სინთეზს, რომელიც უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით ამუხრუჭებს FSH-ის შემდგომ სეკრეციას.

ტესტოსტერონის სამიზნეებია ემბრიონალური ვოლფის სტრუქტურები (ემბრიონის სტრუქტურები, რომლებიდანაც ყალიბდება მამაკაცის შინაგანი სასქესო ორგანოები), სპერმატოგონიები, კუნთები, ძვლები, თირკმელები, ტვინი. სხვა სტეროიდული ჰორმონების მსგავსად, ანდროგენები უჯრედის შიგნით წარმოქმნის კომპლექსს რეცეპტორთან, რომელიც უკავშირდება ქრომატინის გარკვეულ უბანს, ააქტივებს სპეციფიკურ გენებს, რომელთა ცილოვანი პროდუქტები განაპირობებს ანდროგენების ბიოლოგიურ ეფექტებს.



სურათი IX.17. მამრობითი სასქესო ჰორმონების სინთეზისა და სეკრეციის რეგულაცია

ანდროგენების ფიზიოლოგიური მოქმედება განსხვავებულია ორგანიზმის სიცოცხლის სხვადასხვა პერიოდში. ემბრიონებში ანდროგენების ზემოქმედებით ვოლფის სადინრიდან წარმოიქმნება სათესლე ჯირკვლის დანამატი, სათესლე არხი და სათესლე ბუშტუკი. მამრობითი სქესის ნაყოფში წარმოებს ტვინის მასკულინიზაცია. ვინაიდან ორგანიზმში ანდროგენებს ახასიათებს ძლიერი ანაბოლური ზემოქმედება და ასტიმულირებს უჯრედულ დაყოფას, მათი მომატებული დონე პრეპუბერტატულ (სქესობრივ მომწიფებამდე) პერიოდში იწვევს სხეულის ზომების ნახტომისეულ მატებას, კუნთების და ძვლების ზრდას, ამასთანავე, ხელს უწყობს სიმაღლის ზრდის შეჩერებას, ვინაიდან ასტიმულირებს გრძელი ძვლების ეპიფიზების შეზრდას მათ მილებთან. ანდროგენები განაპირობებს კანისა და თმების სტრუქტურის შეცვლას, ხმის ტემბრის დაწევას, ხმის იოგების გასქელებას და ცხიმოვანი ჯირკვლების სეკრეტორულ ფუნქციას.

## IX.2.2. მდედრობითი სასქესო სისტემის ფუნქციონირების თავისებურება

მდედრობითი სასქესო სისტემის ფუნქცია დაკავშირებულია პროცესებთან (ფეხმძიმობა, მშობიარობა), რომლის საბოლოო შედეგია შთამომავლობის მიღება. მდედრობითი რეპროდუქციული სისტემა წარმოდგენილია საკვერცხეებითა და საშვილოსნოთი და, ასევე, ამ სისტემის მოქმედების მექანიზმის მარეგულირებელი ნეიროჰუმორალური სისტემით.

ხერხემლიანი ორგანიზმების, კერძოდ ძუძუმწოვრების და მათ შორის ადამიანის რეპროდუქციული პერიოდი რამდენიმე ეტაპისაგან შედგება. ესენია: ჩანასახოვანი, ახალშობილობის, ბავშვობის, სქესობრივი მომწიფების, პრეპუბერტატული და პუბერტატული ეტაპები. საბოლოოდ დგება ე.წ. *მენოპაუზა* (საბოლოო მენსტრუალური ციკლი) და *პოსტმენოპაუზა*. მენოპაუზის ეტაპს წინ უძღვის ე.წ. პრემენოპაუზის ეტაპი, რომელსაც *კლიმაქტერიული პერიოდი* ეწოდება. ამ პერიოდში საკვერცხეები კარგავენ ფუნქციას, აღინიშნება იმ ჰორმონების დისბალანსი, რომლებიც ჩართულია რეპროდუქციული ფუნქციის რეგულაციაში. რეპროდუქციული სისტემის ჩამოყალიბების მაჩვენებელია მენსტრუალური ციკლის არსებობა.

მენსტრუალური ციკლი გულისხმობს მდედრობითი ორგანიზმის რეპროდუქციულ სისტემაში მიმდინარე ცვლილებებს, რომლებსაც ციკლურად განმეორებადი ხასიათი აქვს. ამ ცვლილებებს *მენსტრუალური ციკლი* ეწოდება. ამ ციკლის განმავლობაში საკვერცხეებში მიმდინარეობს კვერცხუჯრედის მომწიფება, ხოლო განაყოფიერების შემთხვევაში – ჩანასახის იმპლანტაცია საშვილოსნოს ლორწოვან გარსში.

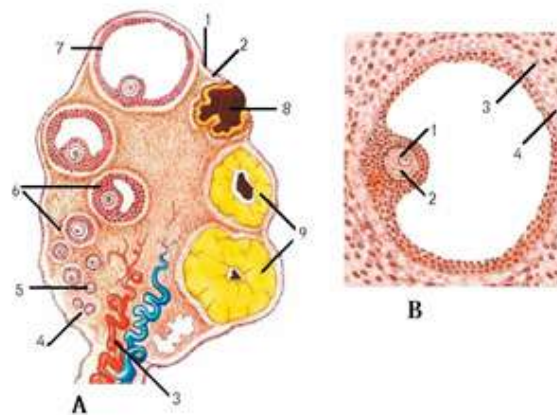
მენსტრუალურ ციკლს ორი ფაზა აქვს: I ფაზა – *ფოლიკულინური*, II ფაზა – *ლუტეინური*. I ფაზის დროს ადგილი აქვს ფოლიკულების ზრდას (ფოლიკულო-გენეზს) და კვერცხუჯრედის მომწიფებას, რასაც მოსდევს *ოვულაცია* – ფოლიკულის მთლიანობის დარღვევა და კვერცხუჯრედის მოხვედრა მუცლის ღრუში. II ფაზის დროს დარღვეული ფოლიკულის მაგივრად წარმოიქმნება ე.წ. *ყვითელი სხეული*.

ადამიანის დაბადების მომენტში მას დაახლოებით 2 მლნ-მდე მოუმწიფებელი ფოლიკული აქვს, რომლებიც განიცდის ცვლილებებს მთელი სიცოცხლის მანძილზე და მხოლოდ ძალზე მცირე ნაწილი გაივლის სრულ ციკლს, რის შედეგადაც ადგილი აქვს მომწიფებული ფოლიკულის და, შესაბამისად, ყვითელი სხეულის წარმოქმნას. ერთი მენსტრუალური ციკლის მანძილზე, როგორც წესი, მწიფდება მხოლოდ კვერცხუჯრედიანი ფოლიკული. დიდი რაოდენობის ფოლიკულების მომწიფებას მოსდევს მრავალჩანასახოვანი მაკეობა. ფოლიკულოგენეზში განასხვავებენ პრომორდიალურ, პრეანტრალურ, ანტრალურ და დომინანტურ ფოლიკულებს (სურ. IX.18). პრომორდიალური ფოლიკული წარმოადგენს მოუმწიფებელ კვერცხუჯრედს, რომელიც გარშემორტყმულია ფოლიკულური და გრანულოზური (მარცვლოვანი) ეპითელიუმით. გარედან ფოლიკული დაფარულია შემაერთებული *ტეკა-უჯრედებით*. მენსტრუალური ციკლის პერიოდში 3-დან 30-მდე პრომორდიალური ფოლიკული გარდაიქმნება პრეანტრალურში.

პრეანტრალური, ანუ პირველადი ფოლიკული ზომით პრომორდიალურ ფოლიკულაზე დიდია, რისი მიზეზიცაა გრანულოზური შრის პროლიფერაცია. *ანტრალური*, ანუ *მეორადი* ფოლიკულები ზომაში იზრდება და ახდენს ფოლიკულური სითხის პროდუცირებას, რომლის დაგროვებით წარმოიქმნება კვერცხუჯრედის სიღრუე.

*დომინანტური* (პრეევიულატორიული) ფოლიკული გამოიყოფა ციკლის VIII დღეს ანტრალური ფოლიკულებიდან. ის ყველაზე დიდია და მისი დიამეტრი 20მმ-ს აღწევს. დომინანტური ფოლიკული მდიდარია გრანულოზური და ტეკა-უჯრედებით. დომინანტური ფოლიკულის ზრდის პარალელურად მწიფდება კვერცხუჯრედიც (ოოციტი), სადაც ხდება მეიოზის პროცესი. დომინანტური ფოლიკულის წარმოქმნის პარალელურად მიმდინარეობს დანარჩენი რეკრუტირებული (განვითარებადანიყებული) ფოლიკულების უკუგანვითარება. ამ სტადიე-

ბის გავლის შემდგომ ხდება დომინანტური ფოლიკულის გახლეჩა – *ოვულაცია* და მომნიფებული კვერცხუჯრედის გამოსვლა მუცლის ღრუში. პროცესი მიმდინარეობს დაზიანებული სისხლის კაპილარებიდან სისხლდენის ფონზე. კვერცხუჯრედის გამოსვლის შემდგომ ფოლიკულის სიღრუეში ადგილი აქვს კაპილარების ჩაზრდას, გრანულოზური უჯრედის ლუტეინიზაციას – იზრდება მათი ციტოპლაზმის მოცულობა და ჩნდება ლიპიდური ჩანართები – ნარმოქმნება ყვითელი სხეული. ეს უკანასკნელი აქტიური ნარმონაქმნია, რომელიც მენსტრუალური ციკლის ხანგრძლივობის მიუხედავად ფუნქციონირებს გარკვეული ხანი. იმ შემთხვევაში, თუ არ მოხდა განაყოფიერება, ყვითელი სხეული რეგრესირდება.



**სურათი.IX.18. საკვერცხე (A) და ფოლიკულა (B)**

- A. საკვერცხის აგებულება: 1 – ჩანასახოვანი ეპითელიუმი; 2 – გარსი; 3 – საკვერცხის სისხლძარღვები; 4 – პრიმორდიალური ფოლიკულა; 5 – ტრეანტრალური ფოლიკულა; 6 – ანტრალური ფოლიკულა; 7 – პრეოვულაციური ფოლიკულა; 8 – ოვულაცია; 9 – ყვითელი სხეული.*
- B. მომნიფებული ფოლიკულა: 1 – ოოციტი; გრანულეზური უჯრედები; 3 – თეკა უჯრედები; 4 – ბაზალური მემბრანა.*

ფოლიკულების ზრდა, განვითარება და ყვითელი სხეულის წარმოქმნა მიმდინარეობს სასქესო ჰორმონების პროდუცირების ხარჯზე როგორც ფოლიკულების გრანულოზური, ასევე ტეკა-უჯრედების მიერ.

სასქესო სტეროიდულ ჰორმონებს მიეკუთვნება ესტროგენები, პროგესტერონი და ანდროგენები. მათი 90% დაკავშირებულ ფორმაშია და მხოლოდ დარჩენილი 10% ბიოლოგიურად აქტიურია.

ცნობილია ესტროგენების სამი ფრაქცია: ესტრადიოლი, ესტრიოლი და ესტრონი. განსაკუთრებულ მაღალ აქტივობას ავლენს ესტრადიოლი, ხოლო ყველაზე დაბალ აქტიურია – ესტრონი. სასქესო ჰორმონების რაოდენობა მენსტრუალური ციკლის მთელ მანძილზე იცვლება, რაც გამოწვეულია გრანულარული უჯრედების აქტივობით. ფოლიკულის ზრდის პარალელურად, ყველა სასქესო ჰორმონის სინთეზი იზრდება. ეს განსაკუთრებით ეხება ესტრადიოლს. მენსტრუალური ციკლის დაწყებამდე ყვითელი სხეულის უჯრედებიდან იწყება პროგესტერონის გამოყოფა. ანდროგენები წარმოიქმნება საკვერცხის ტეკა-უჯრედებში და მათი შემცველობა მთელი მენსტრუალური ციკლის მანძილზე არ იცვლება.

ამრიგად, ფოლიკულების მომნიფების ფაზაში მიმდინარეობს ძირითადად ესტროგენების სეკრეცია, ხოლო ყვითელი სხეულის წარმოქმნისას – პროგესტერონის. საკვერცხეებში სინთეზირებული სასქესო ჰორმონების ის უჯრედები, სადაც აღინიშნება ამ ჰორმონების შესაბამისი რეცეპტორების არსებობა. ასეთი უჯრედები სხვადასხვა ქსოვილსა და ორგანოში გვხვდება. ესენია სასქესო ორგანოები (საშვილოსნო, სარძევე ჯირკვლები), ძვლის ღრუბლისებური ნივთიერება, ტვინი, სასხლძარღვების ენდოთელიუმი და გლუვი კუნთები, მიოკარდიუმი, კანი და სხვა.

სასქესო ჰორმონები განსაზღვრავენ არა მარტო რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციონალურ მდგომარეობას, არამედ ზემოქმედებენ სხვა ორგანოებზე და ქსოვილებზე, სადაც აღინიშნება მათი რეცეპტორების არსებობა და აქტიურად მოქმედებენ ამ ორგანოებში მიმდინარე ნივთიერებათა ცვლაზე. რეცეპტორები არის ციტოპლაზმური და ბირთვული. ციტოპლაზმური რეცეპტორები მაღალსპეციფიკურია ესტროგენების, პროგესტერონისა და ტესტოსტერონის მიმართ. რაც შეეხება ბირთვულ რეცეპტორებს, ისინი ასევე აქცეპტირებენ სხვა ჰორმონებსაც, კერძოდ ამინოჰეპტიდებს, ინსულინსა და გლუკაგონს.

კანის უჯრედებში ესტრადიოლისა და ტესტოსტერონის მოქმედებით აქტივდება კოლაგენის სინთეზი, რაც ხელს უწყობს მის ელასტიკურობას. მომატებული ცხიმინობა, ფოლიკულიტები, ფორიანობა და თმინობა ასოცირდება ანდროგენების გაძლიერებული ზემოქმედებით. ძვლოვან ქსოვილში ესტროგენები, პროგესტერონი და ტესტოსტერონი იცავენ ძვლოვან ქსოვილს რეზორბციისაგან. ამავე დროს, ესტროგენებისა და ანდროგენების ბალანსი განსაზღვრავს მეტაბოლიზმის აქტივობასა და ცხიმოვანი ქსოვილის განაწილებას მთლიან ორგანიზმში. აღსანიშნავია, რომ სასქესო ჰორმონები მოდულირებს თერმორეგულაციის ჰიპოთალამუსური ცენტრის მუშაობას.

სასქესო ჰორმონების გარდა, საკვერცხეები ასევე გამოიმუშავენ და გამოყოფენ ბიოლოგიურად აქტიურ სხვა ნაერთებსაც: პროსტაგლანდინებს, რელაქსინს, ეპიდერმალურ ზრდის ფაქტორს და ინსულინის მსგავს ზრდის ფაქტორებს. ითვლება, რომ სწორედ ზრდის ფაქტორები უწყობენ ხელს ფოლიკულების ზრდას და მომწიფებას, ასევე დომინანტური ფოლიკულის სელექციას.

ოვულაციის პროცესში განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ფოლიკულის სითხის პროტეოლიზური ფერმენტები, კოლაგენაზა, ოქსიტოცინი, რელაქსინი და პროსტა-გლანდინები, კერძოდ პროსტაგლანდინი F2 და პროსტაგლანდინი E2. ავლენს რა სისხლძარღვების შემავიწროვებელ მოქმედებას, პროსტაგლანდინი F2-ის გავლენით ადგილი აქვს საკვერცხეების სპირალური არტერიების შევიწროებას, რასაც მოსდევს იშემიური მოვლენები. ამავე დროს, იგი ხელს უწყობს საშვილოსნოს შეკუმშვას და, შესაბამისად, მისი ლორწოვანი გარსის ჩამოშორებას. მენსტრუალური ციკლის დროს პროსტაგლანდინების გამოყოფის გაძლიერება უკავშირდება ზოგიერთი ლიზოსომური ფერმენტების გამოთავისუფლებას.

*საშვილოსნოს ლორწოვანი გარსის (ენდომეტრიუმის) ცვლილებები.* მენსტრუალური ციკლის დროს საშვილოსნოს ამომფენი ლორწოვანი გარსი სცილდება და ესტროგენების მოქმედებით გადადის ე.წ. პროლიფერაციულ, ხოლო პროგესტერონის ზემოქმედებით – სეკრეციის ფაზაში, რომლის დროსაც ესტროგენების რეცეპტორების რიცხვი კლებულობს და პროლიფერაცია შეფერხებულია. პროგესტერონის ზემოქმედებთ საშვილოსნოს კედლის უჯრედებში ჩნდება გლიკოგენმცველი ენაიმები, ხოლო ჯირკვლებში – სეკრეტი, რომელიც შეიცავს გლიკოგენს, გლიკოპროტეინებსა და გლუკოზამინოგლიკანებს.

იმ შემთხვევაში, თუ არ მოხდება განაყოფიერება, ადგილი აქვს ყვითელი სხეულის ინვოლუციას. სისხლში ესტროგენებისა და პროგესტერონის შემცველობა კლებულობს, რაც ხელს უწყობს მენსტრუალური ციკლის მიმდინარეობას.

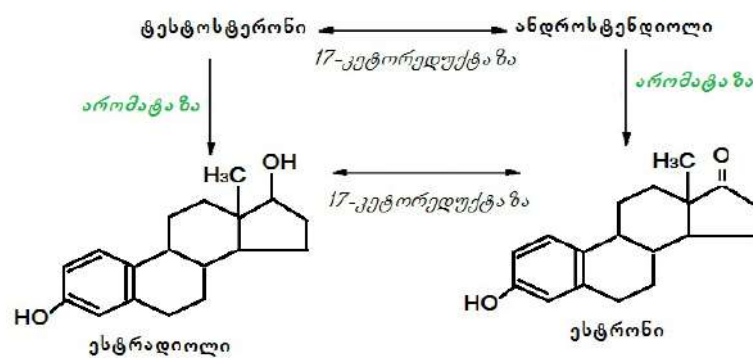
განსაკუთრებით მაღალი აქტივობით ხასიათდება 17 $\beta$ -ესტრადიოლი და პროგესტერონი (იხ. სურ. III. 33.).

თანამედროვე მონაცემების თანახმად, საკვერცხეებში ესტროგენების წარმოქმნის პროცესი გულსხმობს ანდროგენების (კერძოდ, ანდროსტენდიონის) გამომუშავებას ფოლიკულების ტეკა-უჯრედებსა და გრანულოზის უჯრედებში (ფოლიკულარული ეპითელიუმის მარცვლოვანი შრის უჯრედები) და მათ შემდგომ არომატიზაციას.

ტეკა-უჯრედებში სინთეზდება LH-ის რეცეპტორები, ხოლო FSH-ის რეცეპტორები წარმოიქმნება გრანულოზურ უჯრედებში. ტეკა-უჯრედების რეცეპტორებთან დაკავშირების შედეგად, LH ააქტივებს ფერმენტს, რომელიც აკატალიზებს ქოლესტეროლის გვერდითი ჯაჭვის მოხლეჩას და მის გარდაქმნას პრეგნენოლონად, რასაც მოსდევს საკვერცხეების ძირითა-

დი ანდროგენის – ანდროსტენდიონის წარმოქმნა. FSH ურთიერთქმედებს გრანულოზის უჯრედების რეცეპტორებთან და შედეგად, ააქტივებს ამ უჯრედებში არსებულ არომატაზულ ფერმენტულ კომპლექსს, რაც იწვევს ტეკა-უჯრედებით გამოიმუშავებული ანდროგენების ესტროგენებად გარდაქმნის პროცესის სტიმულირებას. ანდროსტენდიონი გარდაიქმნება ესტრონად, ტესტოსტერონი – ესტრადიოლად, ხოლო მათი 16-ჰიდროქსინარმოებულები – 16-ოქსიესტრონად და ესტრიოლად (სურ IX.19) ანდროგენების არომატიზაცია წარმოებს ჰიდროქსილირების სამი რეაქციის შედეგად, რომლებიც ხორციელდება O<sub>2</sub>-ისა და ნაღფ H-ის მონაწილეობით.

უშუალოდ ტეკა-უჯრედებში სინთეზდება ესტროგენების ძალიან მცირე რაოდენობა. ესტროგენების მნიშვნელოვანი ნაწილი პროდუცირდება ყვითელ სხეულში, ფეტოპლაცენტარულ კომპლექსში (ფეხმძიმობის დროს), თირკმელზედა ჯირკვლების ქერქში, ცხიმოვან უჯრედებში, ღვიძლში, კანში და სხვა ქსოვილებში, სადაც ვლინდება მომატებული არომატაზული აქტივობა.



სურათი IX.19. მდედრობითი სასქესო ჰორმონების წარმოქმნა

გრანულოზის უჯრედებში შესაძლებელია დასინთეზდეს ნაკლებად აქტიური ესტროგენი – ესტრონი, ხოლო სისხლში ესტრონიდან წარმოიქმნება კიდევ ნაკლებად აქტიური ესტრიოლი. ღვიძლში β-ესტრადიოლი ინაქტივდება არომატული რგოლის C<sub>2</sub>-ატომის ჰიდროქსილირების და გოგირდმჭავასა და გლუკურონის მჭავასთან კონიუგატების წარმოქმნის შედეგად. კონიუგატები გამოიყოფა ორგანიზმიდან შარდით ან ნალველთან ერთად.

სისხლში ცირკულირებადი ესტროგენების დაახლოებით 95% დაკავშირებულია სატრანსპორტო ცილებთან – ალბუმინთან და სექს-ჰორმონდამაკავშირებელ ცილასთან. ბიოლოგიურ აქტივობას ამჟღავნებს მხოლოდ ესტროგენების თავისუფალი ფორმები.

**რეპროდუქციული ფუნქციის რეგულირება.** რეპროდუქციული სისტემის რეგულირება განისაზღვრება ნეიროენდოკრინული სისტემის ურთიერთობით. ნეიროენდოკრინული სისტემა გულისხმობს როგორც, ცენტრალურ, ასევე პერიფერიულ, ეფექტორულ სტრუქტურებს. ურთიერთობა შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლებისა და სამიზნე ორგანოების მოქმედებას შორის პირველ რიგში განისაზღვრება ამ უჯრედებზე შესაბამისი სპეციფიკური რეცეპტორების არსებობით (სურ.IX.20).

პრეპუბერტატულ პერიოდში მოუმწიფებელი საკვერცხეები გამოიმუშავებს ჰორმონების მცირე რაოდენობას, რის გამოც, ესტროგენების კონცენტრაცია სისხლში დაბალია. პუბერტატულ პერიოდში ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზარული სისტემის მგრძნობელობა LH-ისა და FSH-ის ზემოქმედებისადმი დაბალია. GnRH-ის იმპულსური სეკრეცია იწვევს LH-ისა და FSH-ის სეკრეციის დღელამური რითმის ჩამოყალიბებას. ყოველი მენსტრუალური ციკლის დასაწყისში LH-ისა და FSH-ის სეკრეცია იწვევს პირველადი ფოლიკულების განვითარებას. მომწიფებული ფოლიკული, LH-ის (რომელიც ასტიმულირებს ანდროგენების სეკრეციას ტეკა-უჯრედებით) და FSH-ის (რომელიც ასტიმულირებს ანდროგენების არომატიზაციას) ერთობლივი



მოქმედებით ასევე რეგულირებს ესტროგენებს, რომლებიც უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით თრგუნავს FSH-ის სეკრეციას. FSH-ის კონცენტრაცია სისხლში რჩება დაბალი ცილა ინჰიბინით (გამომუშავდება საკვერცხეებით) ამ ჰორმონის სეკრეციის ინჰიბირების გამო.

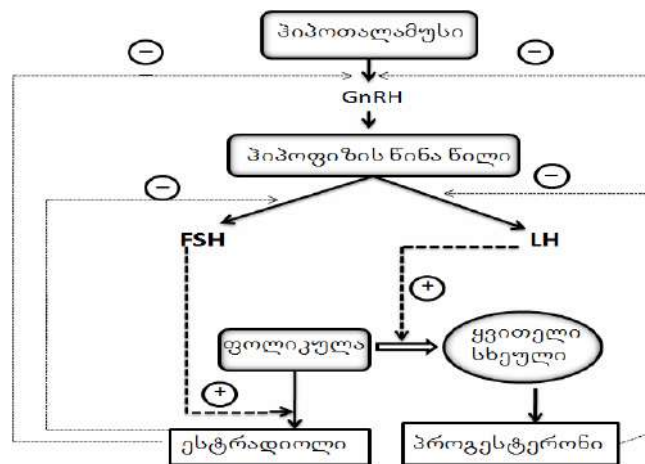
ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, GnRH ასტიმულირებს LH-ისა და FSH-ის სეკრეციას, რომლებიც ესტროგენთან და პროგესტერონთან ერთად არეგულირებს სქესობრივ ციკლს ქალებში. ესტრადიოლი და პროგესტერონი უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით არეგულირებს LH-ისა და FSH-ის სინთეზსა და სეკრეციას (სურ. XI.15). ფოლიკულის მომწიფებასთან (ფოლიკულარული ფაზა) ერთად, ესტრადიოლის კონცენტრაცია მატულობს, ჰიპოფიზარული უჯრედების მგრძობელობა გონადოლიბერინისადმი იზრდება და ესტრადიოლი დადებითი უკუკავშირის მექანიზმით იწვევს LH-ისა და FSH-ის სეკრეციის გააქტივებას.

LH-ის სეკრეციის მატება განაპირობებს ოვულაციას – კვერცხუჯრედის გამოთავისუფლებას გამსკდარი ფოლიკულიდან. ოვულაციის შემდეგ გრანულეზის უჯრედები გარდაქმნება ყვითელ სხეულად, რომელიც ესტრადიოლის გარდა, იწყებს სულ უფრო მეტი პროგესტერონის (პროგესტინის) – ლუთეინური ფაზის ძირითადი ჰორმონის გამომუშავებას.

დაფეხმძიმების შემთხვევაში ყვითელი სხეული აგრძელებს ფუნქციონირებას და პროგესტერონის სეკრეციას. ამასთანავე, უნდა აღინიშნოს, რომ ფეხმძიმობის უფრო გვიან ეტაპებზე პროგესტერონი ძირითადად პროდუცირდება პლაცენტით. თუ განაყოფიერება არ ხდება, სისხლის პლაზმაში პროგესტერონის მაღალი კონცენტრაცია, უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით, თრგუნავს ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზარული სისტემის აქტივობას, მუხრუჭდება LH-ისა და FSH-ის სეკრეცია, ყვითელი სხეული იშლება და, შესაბამისად, იკლებს სტეროიდების სინთეზი და სეკრეცია კვერცხუჯრედებით. შედეგად იწყება მენსტრუაცია, რომელიც გრძელდება საშუალოდ 5 დღე, რის შემდეგაც წარმოებს ენდომეტრიუმის ახალი ზედაპირული შრის ფორმირება და ახალი ციკლის დაწყება.

ესტროგენები უკავშირდება უჯრედშიდა რეცეპტორებს და სხვა სტეროიდული ჰორმონების მსგავსად, არეგულირებს სტრუქტურული გენების ტრანსკრიპციას. ითვლება, რომ ესტროგენები ინდუცირებს 50-ზე მეტი სხვადასხვა ცილის სინთეზს, რომლებიც მონაწილეობს ესტროგენების ფიზიოლოგიური ეფექტების გამოვლენაში.

ესტროგენები ასტიმულირებს გამრავლებაში მონაწილე ქსოვილების განვითარებას, განსაზღვრავს ქალის მეორადი სასქესო ნიშნების ჩამოყალიბებას, არეგულირებს პროგესტინის რეცეპტორის გენის ტრანსკრიპციას. ლუთეინურ ფაზაში, ესტროგენების და პროგესტინების ზეგავლენით, პროლიფერატიული ენდომეტრიუმი (საშვილოსნოს ეპითელიუმი) გარდაიქმნება სეკრეტორულ ეპითელიუმად, რითაც ამზადებს საშვილოსნოს ეპითელიუმს განაყოფიერებული კვერცხუჯრედის იმპლანტაციისათვის.



სურათი IX.20. მდებრობითი სასქესო ჰორმონების სეკრეციის რეგულაცია

F<sub>2a</sub> პროსტაგლანდინთან ერთად, ესტროგენები მშობიარობის დროს ზრდის მიომეტრიუმის მგრძობელობას ოქსიტოცინისადმი. ასევე, ახდენს ანაბოლურ ზემოქმედებას ძვლებსა და ხრტილებზე, ხელს უწყობს კანისა და სისხლძარღვების ნორმალური სტრუქტურის შენარჩუნებას ქალებში, ინდუცირებს აზოტის ოქსიდის წარმოქმნას გლუვი კუნთების სისხლძარღვებში, რაც იწვევს მათ გაფართოებას და აძლიერებს სითბოს გაცემას. ესტროგენები ასტიმულირებს თირეოიდიული და სასქესო ჰორმონების სატრანსპორტო ცილების სინთეზს, ასევე შეუძლია სისხლის შედედების II, VII, IX და X ფაქტორების ინდუცირება და ანტითრომბინი III-ის კონცენტრაციის შემცირება.

ესტროგენები ზემოქმედებს ლიპიდების ცვლაზე. კერძოდ, ესტროგენებით გამოწვეული მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (HDL) სინთეზის სიჩქარის ზრდა და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (LDL) სინთეზის ინჰიბირება იწვევს სისხლში ქოლესტერინის შემცველობის კლებას.

*პროგესტერონი*, რომელიც უმეტესწილად ყვითელ სხეულში ლუთეინურ ფაზაში, მენსტრუაციის დროს წარმოიქმნება, ასევე სეკრეტირდება ორსულობისას ფეტოპლაცენტარული კომპლექსით. მცირე რაოდენობით ის გამომუშავდება მამაკაცებისა და ქალების ორგანიზმში თირკმელზედა ჯირკვლების ქერქშიც. მენსტრუალური ციკლის ფოლიკულარულ ფაზაში პროგესტერონის კონცენტრაცია სისხლის პლაზმაში, ჩვეულებრივ, არ აღემატება 5 ნმოლი/ლ კონცენტრაციას, ხოლო ლუთეინურ ფაზაში იზრდება 40-50 ნმოლი/ლ-მდე. სისხლში პროგესტერონი უკავშირდება სატრანსპორტო გლობულინს *ტრანსკორტინს* და ალბუმინს. ჰორმონის მხოლოდ 2% იმყოფება თავისუფალ ბიოლოგიურად აქტიურ ფორმაში. სამიზნე უჯრედებში დიფუნდირებისას, პროგესტერონი უკავშირდება სპეციფიკურ ბირთვულ რეცეპტორს, ხოლო წარმოქმნილი ჰორმონ-რეცეპტორული კომპლექსი ურთიერთქმედებს დნმ-ის პრომოტორულ უბანთან და ააქტივებს გენების ტრანსკრიპციას. სისხლში პროგესტერონის ნახევარსიცოცხლის ხანგრძლივობა შეადგენს 5 წთ-ს. ღვიძლში წარმოებს პროგესტერონის კონიუგაცია გლუკურონის მჟავასთან და შარდით გამოყოფა. პროგესტერონის მოქმედება, უპირატესად, მიმართულია ორგანიზმის რეპროდუქციულ სისტემაზე – მისი აქტივობა, ძირითადად, ვლინდება ფეხმძიმობის პერიოდში, რის გამოც პროგესტერონს ორსულობის ჰორმონს უწოდებენ. მაღალი კონცენტრაციისას პროგესტერონი ურთიერთქმედებს თირკმელების არხებში ლოკალიზებულ რეცეპტორებთან და ამ გზით კონკურირებს ალდოსტერონთან. კონკურენტული ინჰიბირების შედეგად, ალდოსტერონი კარგავს ნატრიუმის რეაბსორბციის სტიმულაციის უნარს.

პროგესტერონს ასევე შეუძლია ზემოქმედება ცნს-ზე. კერძოდ, პრემენსტრუაციულ პერიოდში ის განსაზღვრავს ქცევის ზოგიერთ თავისებურებას.

### **IX.2.3. სასქესო სისტემის ჰორმონების სინთეზისა და სეკრეციის მოშლის მიზეზები**

სასქესო ჰორმონების მეტაბოლიზმი წარმოადგენს ნატიფ და რთულ პროცესს, რომელიც ადვილად განიცდის სხვადასხვა ფაქტორის ზემოქმედებას, რომელიც იწვევს სერიოზულ დარღვევებს სასქესო ჰორმონების ცვლაში.

ესტროგენების მეტაბოლიზმის დარღვევა ხდება გარემო არის არასასურველი ფაქტორების და გენეტიკური წინასწარგანწყობის ურთიერთქმედების შედეგად. გენეტიკური ფაქტორებიდან შეიძლება აღვნიშნოთ იმ გენების პოლიმორფიზმები, რომლებიც აკოდირებს დეტოქსიკაციის პროცესის პირველი და მეორე ფაზის ფერმენტების ბოსინთეზს (CYP 1A1, CYP 1B1, CYP 3A4, COMT, MTHFR, GST და სხვ.). გარემო არის არასასურველი ფაქტორებიდან აღსანიშნავია:

1. სიგარეტის მონევა – ინვეს ციტოქრომ P<sub>450</sub>-ის აქტივობის დაქვეითებას, რომელიც, თავის მხრივ, პასუხისმგებელია ესტროგენებიდან 2-ჰიდროქსიესტროგენების წარმოქმნაზე. ეს უკანასკნელები აუცილებელია ქალის ორგანიზმისათვის პრემენოპაუზის პერიოდში. გარდა ამისა, მონევა ინვეს ოქსიდაციურ სტრესს, რაც განაპირობებს 2-ჰიდროქსი- და 4-ჰიდროქსიესტროგენების გარდაქმნას 2- და 4-სემიკვინონებად და კვინონებად, რომელთაც აქვს კანცეროგენული თვისებები და ზემოქმედებს საშვილოსნოს, სარძევე ჯირკვლისა და საკვერცხეების ქსოვილებზე;

2. ჰორმონალური კონტრაცეპტივებისა და ქალის სასქესო ჰორმონების მიღება სამკურნალო მიზნებით – სამწუხაროდ, გაყიდვაში არსებული ჰორმონალური პრეპარატების უმეტესობა სინთეტიკური ბუნებისაა. სინთეტიკური ჰორმონები ორგანიზმში გარდაიქმნება ნაერთებად, რომლებიც პოტენციურად კანცეროგენული მოქმედებისაა. გარდა ამისა, სინთეტიკური ჰორმონები აქვეითებს ორგანიზმის დეტოქსაციურ შესაძლებლობებს. შედეგად, ისინი გროვდება ორგანიზმში, რამაც შესაძლებელია გამოიწვიოს ქალის რეპროდუქციული სისტემის დაავადებანი და ზრდის სარძევე ჯირკვლის კიბოს რისკს;

3. ინსექტიციდები – ეს ტოქსიკური ნაერთები შესაძლებელია მოხვდეს ორგანიზმში ყოფაცხოვრებაში მათი გამოყენებისას, საკვებით ან ინჰალაციის გზით. მათი ორგანიზმში მოხვედრა ინვეს ციტოქრომ P<sub>450</sub>-ის ბლოკირებას. შედეგად, ესტროგენები გარდაიქმნება 16-ჰიდროქსი- და 4-ჰიდროქსი-ესტროგენებად. ასეთი მეტაბოლიტების დაგროვება ქსოვილებში საშვილოსნოსა და სარძევე ჯირკვალში სიმსივნის წინამორბედი დაავადებების განვითარების მიზეზი ხდება;

4. ჰორმონები საკვებ პროდუქტებში – საკვებ პროდუქტებთან ერთად ადამიანის ორგანიზმში მოხვედრისას, ჰორმონები შეიწოვება საჭმლის მომნელებელი ტრაქტიდან და კონკურენტულად ურთიერთქმედებს საშვილოსნოს, სარძევე ჯირკვლისა და საკვერცხეების ჰორმონების რეცეპტორებთან;

5. ჭარბი ნონა – ხელს უწყობს ორგანიზმში ესტროგენების დაგროვებას. ამის მიზეზია ის, რომ ცხიმოვანი უჯრედისი შეიცავს დიდი რაოდენობით ფერმენტ *არომატაზას*, რომელიც თირკმელზედა ჯირკვლებში სინთეზირებულ ანდროგენებს გარდაქმნის ესტროგენებად. ქალებში ესტროგენების სიჭარბე არის ისეთი დაავადებების გამომწვევი მიზეზი, როგორცაა *ენდომეტრიოზი*, *საშვილოსნოს ფიბრომიომა*, *ენდომეტრიუმის პოლიპები*, *საშვილოსნოს ყელის დისპლაზია*, *ფიბროზულ-კისტოზური მასტოპათია* და სხვ.;

6. ფტალატები – ესაა ტოქსიკური ნაერთები, რომლებსაც შეიცავს ყველა პლასტიკური ნაწარმი და პოლიმერული საყოფაცხოვრებო საშუალებები (ცელოფანი, პროდუქტების შესაფუთი აპკები, პოლიეთილენის პაკეტები, ჰაერის არომატიზაციის საშუალებები, პოლიროლები, საღებავები, ლაქები და ა.შ.). ფტალატებს აქვს ესტროგენების რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების უნარი, რითაც ხელს უშლის ესტროგენების ზემოქმედების განხორციელებას;

7. სხვადასხვა სახის სტრესი;

8. ბიოელემენტებისა და ვიტამინების დეფიციტი – მრავალი ვიტამინი და მინერალი წარმოადგენს იმ ფერმენტების კოფაქტორებს, რომლებიც იღებს მონაწილეობას ორგანიზმში ესტროგენების გარდაქმნის პროცესებში. ამ ნაერთების დეფიციტისას, ფერმენტების გაუმართავი მუშაობა ხდება მიზეზი ორგანიზმში ესტროგენების ჭარბი ოდენობით დაგროვებისა, რაც, თავის მხრივ, სხვადასხვა დაავადების მიზეზი ხდება. მაგალითად, ორგანიზმში ბეტა-კაროტინის (A ვიტამინის წინამორბედი), ფოლიუმის მჟავას და/ან სელენის უკმარისობა, ზრდის საშვილოსნოს ყელის დისპლაზიის განვითარების რისკს.

9. ნაკლებად მოძრავი ცხოვრების სტილი – დადგენილია, რომ ფიზიკური დატვირთვა ასტიმულირებს ესტროგენების 2-ჰიდროქსილირებას და დეტოქსიკაციას.

არსებობს მცდარი მოსაზრება, რომ ჰორმონალური დარღვევები მხოლოდ ქალების ხვედრია. ეს სრულიადაც არ შეესაბამება სინამდვილეს. დადგენილია, რომ მამაკაცთა ჯან-

მრთელობა და განსაკუთრებით პოტენცია, ბევრადაა დამოკიდებული ჰორმონალურ ფონზე და ენდოკრინული სისტემის მდგომარეობაზე.

მამაკაცებში ჰორმონალური ბუნების ყველაზე გავრცელებული პრობლემაა ტესტოსტერონის არასამართლი რაოდენობა (ჰიპოგონადიზმი). ჰიპოგონადიზმი უმეტესწილად დაკავშირებულია ქარბნონიანობასთან. დღესდღეობით ქარბნონიანობა არა მარტო სამედიცინო პრობლემაა, არამედ უმეტეს წილად სოციალური. ძირითადი პათოფიზიოლოგიური მექანიზმები, რომლებიც იწვევს ამ პათოლოგიას საკმაოდ კარგადაა შესწავლილი:

1. ცხიმოვან ქსოვილში, არომატაზას აქტივობის ზრდის გამო, იზრდება ტესტოსტერონის გარდაქმნის ინტენსივობა ესტრადიოლად და ესტრონად;

2. იცვლება ტესტოსტერონის მეტაბოლიზმი ღვიძლში, ღვიძლის არაალკოჰოლური გაცხიმოვნების და სტეატოჰეპატიტის (ანთებითი პროცესი ღვიძლის ქსოვილში, მისი ცხიმოვანი გადაგვარებისას) ფონზე;

3. ღვიძლში სექს-დამაკავშირებელი გლობულინის სინთეზის დარღვევა, რის შედეგადაც სისხლში კლებულობს თავისუფალი ტესტოსტერონის კონცენტრაცია;

4. 5A-რედუქტაზას აქტივობის კლება, რაც იწვევს დეჰიდროტესტოსტერონის ნარმოქმნის შემცირებას;

5. სტრესული ფაქტორებისადმი მგრძობელობის ზრდის შედეგად, პროლაქტინის კონცენტრაციის მატება, ტესტოსტერონის კონცენტრაციის შემცირება ქვედა ზღვრულ ნორმამდე და LH-ის აქტივობის კლება, რაც უშუალოდ მოქმედებს სპერმატოგენეზზე და იწვევს ამ პროცესის დარღვევებს.

ტესტოსტერონის სინთეზის დარღვევა შესაძლებელია გამოწვეული იყოს სათესლეების მექანიკური დაზიანებით, სათესლეების ქსოვილის ანთებით, ჰიპოფიზის იშემიური ან სიმსივნური დაავადებით და სომატური დაავადებების ფართო სპექტრით (აივ-ინფექცია, შაქრიანი დიაბეტი, თირკმელების უკმარისობა, ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიები, ანემია, ავთვისებიანი სიმსივნეები). ზოგიერთი პრეპარატის მიღება, ალჰოკოლის ჭარბი მოხმარება და ნარკოტიკები ასევე იწვევს მამაკაცების ჰორმონალური ფონის მოშლას.

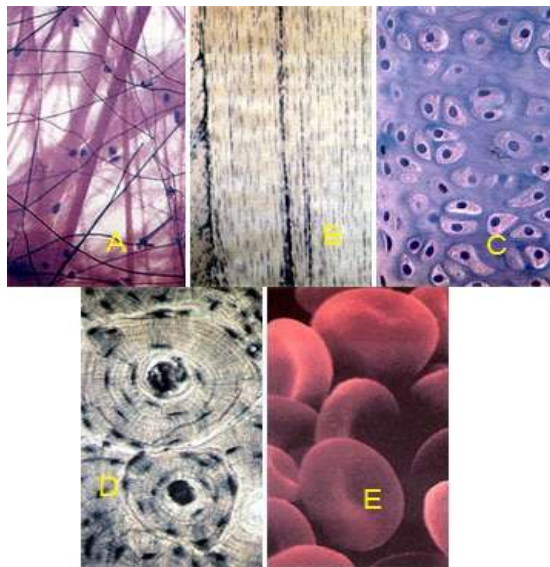
სასქესო ჰორმონები მნიშვნელოვან ზემოქმედებას ახდენს ნივთიერებათა ცვლაზე ცნსშიც, რაც გამოიხატება ადამიანის ქცევების შეცვლაში. ანდროგენები და ესტროგენები ზემოქმედებს ყოველი სქესისათვის დამახასიათებელ სექსუალურ ქცევებზე. ყველასათვის ცნობილია თუ როგორ იცვლება ბავშვების ფსიქიკა და ქცევა პუბერტატულ პერიოდში. ამაში უმეტესწილად „დამნაშავეა“ სასქესო ჰორმონები, რომელთა სეკრეცია ამ პერიოდში მკვეთრადაა მომატებული. სასქესო ჯირკვლების ენდოკრინული ფუნქციის თანდათანობითი შესუსტების დროს, ე.წ. კლიმაქტერულ პერიოდში, ასევე შესაძლებელია ფსიქიკის დროებითი შეცვლა. დარღვევების ასეთ კომპლექსს *კლიმაქტერული ნევროზები* ეწოდება.

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ცხადია, რომ სასქესო ჰორმონების ზემოქმედება ადამიანის ორგანიზმის სხვადასხვა სისტემაზე მეტად რთული და მრავალმხრივი პროცესია.

# X. შემაერთებული ქსოვილის ბიოქიმია

## X.1. შემაერთებული ქსოვილის სტრუქტურული თავისებურება

შემაერთებული ქსოვილი ცოცხალი ორგანიზმის ყველა ორგანოში გვხვდება, სადაც მას ძირითადად დამხმარე ფუნქცია აკისრია (საყრდენი, დამცველობითი, ტროფიკული). შემაერთებული ქსოვილი ძირითადად მეზენქიმალური წარმოშობისაა. კანქვეშა უჯრედის ფაშარი ქსოვილი, დერმა (საკუთრივ კანი), ძვალი და კბილები, მყესები და იოგები, კუნთებშორისი ფასციალური აპკები და პარენქიმული ორგანოების (ღვიძლი, კუნთები) შიდაორგანული სტრომა, ნეიროგლია და პერიტონიუმი (მუცლის სეროზული გარსი) – ყოველი მათგანი შემაერთებული ქსოვილია (სურ.X.1).



სურათი X.1. შემაერთებული ქსოვილი

A – ფაშარი შემაერთებული ქსოვილი; B – მკვრივი შემაერთებული ქსოვილი;  
C – ძვლოვანი შემაერთებული ქსოვილი; D – ხრტილოვანი შემაერთებული ქსოვილი;  
E – თხევადი შემაერთებული ქსოვილი – სისხლი

შემაერთებული ქსოვილი შეადგენს ძუძუმწოვარი ცხოველების, მათ შორის ადამიანის ორგანიზმის 50%-ს. ცნობილია მისი 3 ძირითადი ტიპი:

- საკუთრივ შემაერთებული ქსოვილი;
- ხრტილოვანი შემაერთებული ქსოვილი;
- ძვლოვანი შემაერთებული ქსოვილი.

შემაერთებელ ქსოვილში განასხვავებენ უჯრედშორის (ძირითად) ნივთიერებას, უჯრედულ ელემენტებს და ბოჭკოვან სტრუქტურებს. აღსანიშნავია, რომ შემაერთებელ ქსოვილში უჯრედშორისი ნივთიერება გაცილებით დიდი რაოდენობითაა, ვიდრე უჯრედული ელემენტები.

შემაერთებული ქსოვილის ყველა ტიპი, მათი მორფოლოგიური, ქიმიური შემადგენლობისა და თვისობრივი ნაირსახეობების მიუხედავად, ერთიანი პრინციპითაა აგებული, კერძოდ:

I. ნებისმიერი სხვა ქსოვილის ანალოგიურად, ის შეიცავს უჯრედებს (*ქონდროციტები, ფიბრობლასტები, მაკროფაგები და პოხიერი უჯრედები*), თუმცა სხვა ქსოვილებთან შედარებით მცირე რაოდენობით, უჯრედშორისი (ძირითადი) ნივთიერების – მატრიქსის შემცველობა კი საკმაოდ მაღალია;

II. შემავრთებელი ქსოვილის მატრიქსში გვხვდება უხსნადი ძაფისებრი ბოჭკოვანი (ფიბრილური) სტრუქტურა, რომელსაც ქმნის ოთხი ტიპის ნივთიერება – კოლაგენი, ელასტინი, არაკოლაგენური სტრუქტურული გლიკოპროტეინები და პროტეოგლიკანები.

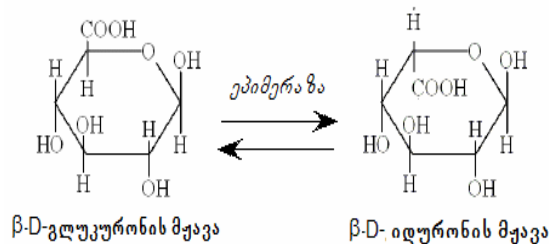
## X.2. უჯრედშორისი მატრიქსი

უჯრედშორისი ნივთიერება (მატრიქსი) – მაკრომოლეკულების სტრუქტურირებული კომპლექსია, რომელიც გარს აკრავს შემავრთებელი ქსოვილის უჯრედებს და უზრუნველყოფს მათ განვითარებას, ორგანიზაციას, პროლიფერაციას და მეტაბოლიზმს. ის რამდენიმე მნიშვნელოვან ფუნქციას ასრულებს: წარმოქმნის ორგანოებისა და ქსოვილების შემავრთებელ საფუძველს, აკავშირებს ერთმანეთთან უჯრედებს, მონაწილეობს ქსოვილის მექანიკური სიმტკიცისა და ტურგორის, ასევე მაღალსპეციფიკური სტრუქტურების – ძვლების, ხრტილების, მყესებისა და სხვ. შექმნაში. მატრიქსის ძირითადი კომპონენტებია სტრუქტურული ცილები – კოლაგენი და ელასტინი, გლუკოზამინოგლიკანები, პროტეოგლიკანები, ასევე არაკოლაგენური ცილები, კეროდ ფიბრონექტინი, ლამინინი, ოსტეონექტინი და სხვ.

უჯრედშორისი ნივთიერება ჟელესებური წარმონაქმნია, რაც აიხსნება მისი ქიმიური შემადგენლობით. ის ჰიდრატირებული გელია, რომლის 30% მაღალმოლეკულური ნაერთებია, ხოლო დანარჩენ 70%-ს შეადგენს წყალი. მაღალმოლეკულურ ნივთიერებებს ქმნის ცილები და ნახშირწყლები. ნახშირწყლებიდან აღსანიშნავია ჰეტეროპოლისაქარიდული ბუნების გლიკოზამინოგლიკანები (გაგ), რომლებიც დისაქარიდული ბუნების მონომერებითაა წარმოდგენილი. მონომერების აგებულებით განასხვავებენ 7 ტიპის გაგ-ს:

- ჰიალურონის მჟავა;
- ქონდრიოტინ -4-სულფატი;
- ქონდრიოტინ -6-სულფატი;
- დერმატანსულფატი;
- კერატანსულფატი;
- ჰეპარანსულფატი;
- ჰეპარინი.

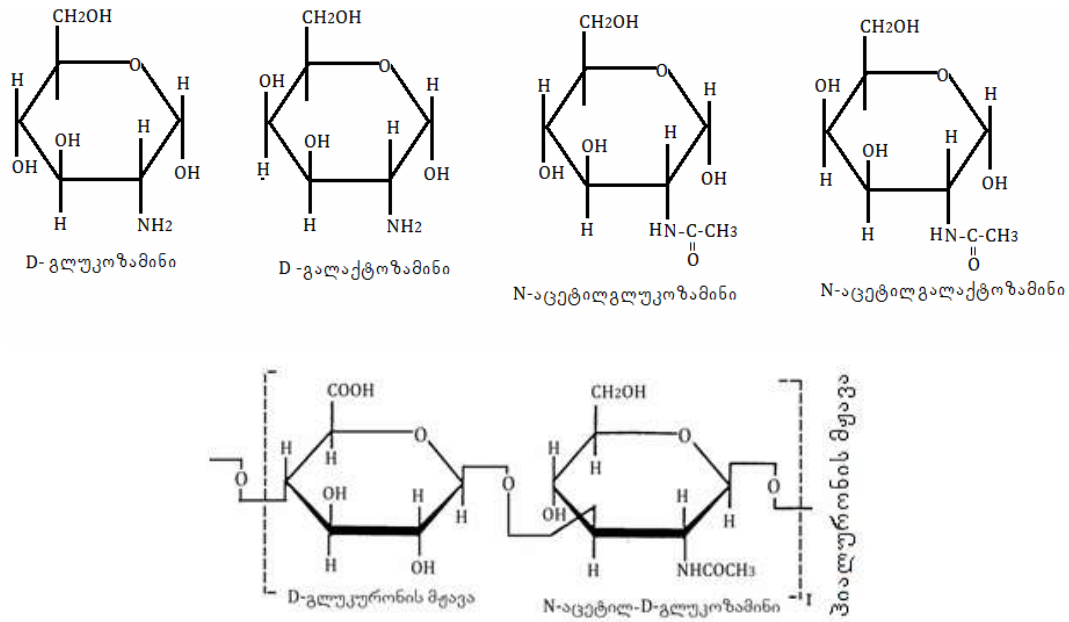
სხვადასხვა ტიპის გაგ-ის მონომერები ერთნაირი პრინციპითაა აგებული. მათ შემადგენლობაში შედის β-D-გლუკურონის მჟავა ან β-D-იღურონის მჟავა:



გაგ-ის მეორე კომპონენტია ჰექსოზამინი, კერძოდ გლუკოზამინი ან გალაქტოზამინი, თუმცა უფრო ხშირად გვხვდება მათი აცეტილური ნაწარმები – β-D-N-აცეტილგლუკოზამინი და β-D-N-აცეტილგალაქტოზამინი.

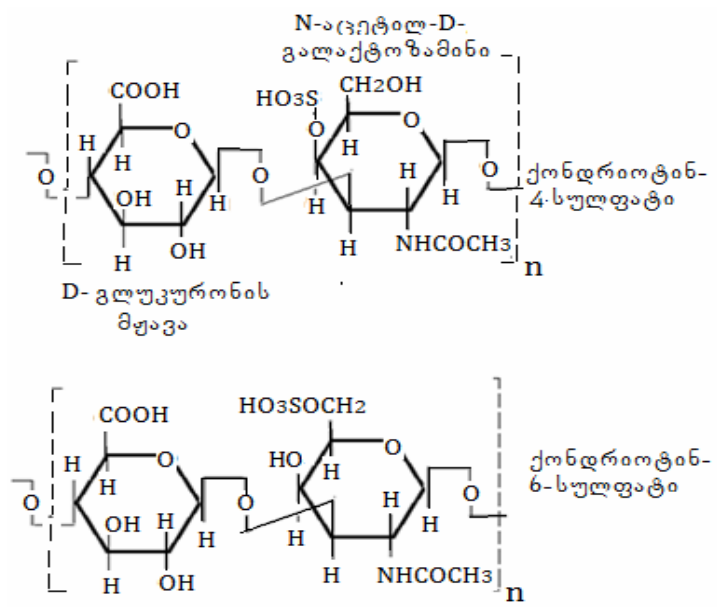
ჰიალურონის მჟავა. მისი მონომერია გლუკურონის მჟავა და N-აცეტილ-გლუკოზამინი. ჰიალურონის მჟავა გვხვდება როგორც თავისუფალი სახით, ასევე რთული აგრეგატების შემადგენლობაში. იგი ერთადაერთი გაგ-ია, რომელიც არ განიცდის სულფატირებას და არ არის დაკავშირებული ძირითად ცილასთან. გვხვდება როგორც ცხოველურ ორგანიზმებში, ასევე

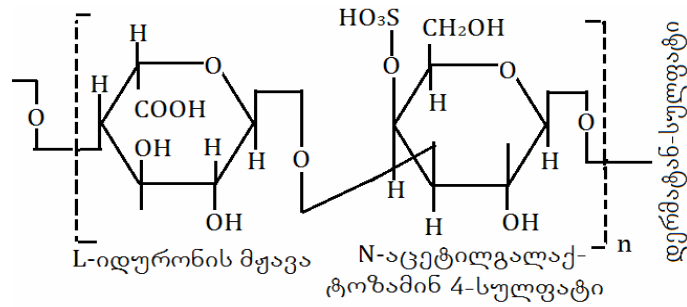
ბაქტერიებშიც. მისი სტრუქტურა სხვა გლიკოზამინოგლიკანებთან შედარებით მარტივია, ზომები კი ხშირად  $10^5-10^7$  კდალტონს აღწევს. დიდი მასა, ელექტრული თვისებები და ხსნარში დიდი მოცულობის დაკავების შესაძლებლობა განაპირობებს მის საპოხ და ამორტიზატორულ თვისებას. იგი გვხვდება სინოვიალურ სითხეში, მინისებურ სხეულში, ქიპლარში და სხვ.



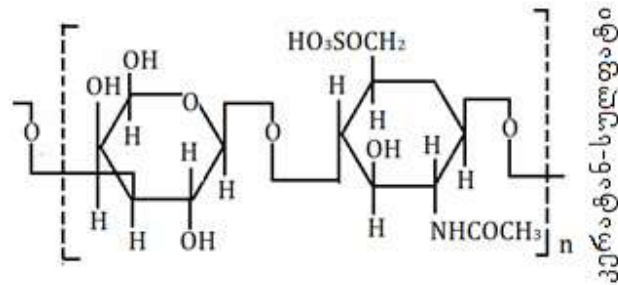
*ქონდრიოტინ-სულფატები.* ყველაზე მეტად გავრცელებული გაგ-ია, რომლის შემადგენლობაში გვხვდება გოგირდმჟავას ნაშთი. ცნობილია ქონდრიოტინ-სულფატების 2 ფორმა: ქონდრიოტინ-4-სულფატი და ქონდრიოტინ-6-სულფატი, რომლებიც ერთმანეთისაგან განსხვავდება გოგირდმჟავას ნაშთის ადგილმდებარეობით. მონომერი აგებულია გლუკურონის მჟავასა და N-აცეტილ-გალაქტოზ-ამინსულფატისაგან. გვხვდება სახსრების, მყესების, იოგების და აორტის კედლის შემადგენლობაში, ასევე თირკმელებისა და ფილტვების ძირითადი შემადგენელი კომპონენტებია.

*დერმატან-სულფატი.* მისი მონომერი აგებულია იდურონის მჟავასა და გალაქტოზამინ-4-სულფატისაგან. დერმატან-სულფატი ხრტილოვანი ქსოვილის ერთ-ერთი ძირითადი კომპონენტია, თუმცა მისი ბიოლოგიური როლი საკმაოდ ბუნდოვანია.

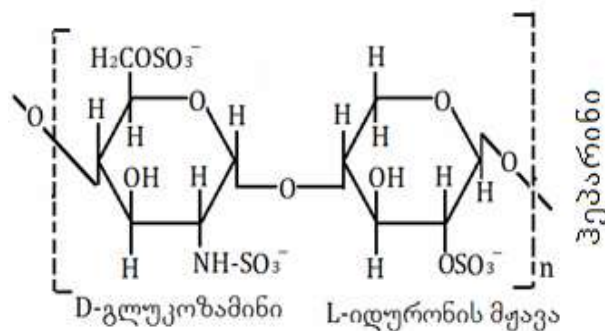




**კერატან-სულფატი.** მისი მონომერია გალაქტოზა და N-აცეტილგლუკოზამინ-6-სულფატი. გვხვდება ძვლოვან და ხრტილოვან ქსოვილებში, ასევე რქოვანაში. გლიკანური ჯაჭვის ერთი ბოლო დაკავშირებულია ცილასთან, რომელსაც *ძირითადი ცილა* ეწოდება (ინგლ. სიტყვიდან – „core protein“). ძირითადი ცილა წარმოადგენს უჯრედის ზედაპირის გარკვეულ ნაწილს ან უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტს. კერატან-სულფატის სტრუქტურისა და სინთეზის დარღვევები აღინიშნება მთელი რიგი პათოლოგიების შემთხვევაში.



**ჰეპარინი და ჰეპარანსულფატი.** ჰეპარინის მოლეკულა წარმოადგენილია რამდენიმე პოლისაქარიდული ჯაჭვით, რომლებიც ერთმანეთთან დაკავშირებულია საერთო ცილოვანი ბირთვით. პოლისაქარიდული ჯაჭვის საფუძველია განმეორებადი დისაქარიდი – გლუკოზამინი და ურონის მჟავა, რომლებიც ერთმანეთთან 1-4-გლუკოზიდური ბმებითაა დაკავშირებული. გლუკოზამინის ნაშთების უმრავლესობა ამინო- და ჰიდროქსილის ჯგუფებზეა სულფატირებული, ხოლო მცირე ნაწილი – აცეტილირებული.



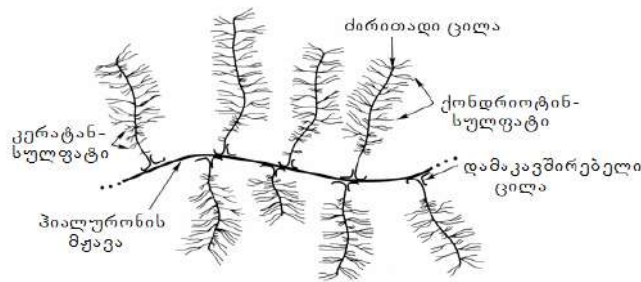
ჰეპარინი სინთეზდება პოხიერ უჯრედებში, რომლებიც დიდი რაოდენობითაა ღვიძლში, ფილტვებში, სისხლძარღვების კედლებში და ასრულებს ენდოგენური ანტიკოაგულანტის როლს. ის როგორც *in vivo*, ისე *in vitro* პირობებში სისხლის კოაგულაციის ინჰიბიტორთან – ანტირომბინ III-თან დაკავშირებით ხელს უშლის შემადედებელი ფაქტორის აქტივაციას.

ყველა გლიკოზამინოგლიკანის გრძელი პოლისაქარიდული ჯაჭვი ფაშარი გლობულების ფორმისაა (არ გააჩნია კომპაქტური წყობა) და იკავებს დიდ მოცულობას. გაგ ჰიდროფილური ნაერთებია, რომლებიც შეიცავს დიდი რაოდენობით ჰიდროქსილის ჯგუფებს და გააჩნია მნიშვნელოვანი უარყოფითი მუხტი. უარყოფითი მუხტის სიჭარბე ხელს უწყობს დიდი რაოდენობის



დენობით კალიუმის, ნატრიუმის, კალციუმისა და მაგნიუმის დადებითი მუხტების დაკავშირებას, რაც ასევე ზრდის წყლის მიერთებასაც.

გლიკოზამინოგლიკანები შედის რთული ცილების შემადგენლობაში, რომლებსაც პროტეოგლიკანები ეწოდება. პროტეოგლიკანებში გაგ-ის შემცველობა 95%-ია, ხოლო დარჩენილი 5% – ცილაა. ცილოვანი და არაცილოვანი კომპონენტები ერთმანეთთან დაკავშირებულია მტკიცე კოვალენტური კავშირებით. ცილოვანი კომპონენტის ფუნქციას ასრულებს ე.წ. ძირითადი ცილა (core protein). ერთ მოლეკულა ძირითად ცილას შეუძლია დაიკავშიროს 100-მდე გაგ. უჯრედში პროტეო-გლიკანები, თავის მხრივ, დაკავშირებულია ჰიალურონის მჟავასთან, რაც იძლევა იმის საშუალებას, რომ წარმოიქმნას რთული კომპლექსი – პროტეოგლიკანური აგრეგატი. არიგად, კომპლექსის შემადგენლობაში შედის ჰიალურონის მჟავა, სპეციალური დამაკავშირებელი ცილები და პროტეოგლიკანები (სურ. X. 2).



სურათი X.2. პროტეოგლიკანური აგრეგატი

პროტეოგლიკანურ აგრეგატებში სულფატირებული პროტეოგლიკანების ჰიდრატაციის უნარი განაპირობებს მათ ურთიერთგანზიდვას. ამიტომ კომპლექსები იკავებს მაქსიმალურ ფართობს. ამავე მიზეზით ხდება თვით კომპლექსების ერთმანეთისაგან განზიდვაც, რის გამოც მათი საერთო მოცულობა ბევრად აღემატება თავად კომპლექსების მოცულობას. გარემო წნევის ზრდის შემთხვევაში, კომპლექსები უახლოვდება ერთმანეთს და მოლეკულათაშორისი შუალედებიდან ხდება წყლის გამოდევნა. წნევის ნორმალიზაციის შემდეგ კომპლექსი უბრუნდება საწყის მდგომარეობას. კომპლექსების ეს თვისება განაპირობებს მატრიქსის ამორტიზაციის უნარს. გლიკოზამინოგლიკანებთან წყლის დაკავშირების შედეგად წარმოიქმნება გელი, რომელიც ზღუდავს უჯრედშორისი ნივთიერების დიფუზიას და განვლადობას. განვლადობა და დიფუზია მატულობს ფერმენტ ჰიალურონიდაზით ჰიალურონის მჟავას დაშლის შედეგად. ჰიალურონიდაზა გამოიყოფა ზოგიერთი მიკროორგანიზმიდან და ხელს უწყობს პათოგენური მიკროორგანიზმების შეჭრას ქსოვილში (აიროვანი განგრენისა და ჩირქოვანი ინფექციების პათოგენები).

პროტეოგლიკანებისათვის სულფატირების პროცესი უაღრესად მნიშვნელოვანია და ბევრ მის თვისებას განაპირობებს. პროცესი მოიცავს არაორგანული გოგირდის გადატანას უჯრედში პლაზმური მემბრანის ტრანსპორტერის დახმარებით და მის შემდგომ ტრანსფორმირებას ფოსფოადენოზინფოსფოსულფატად (PAPS) ფერმენტ PAPS-სინთეზაზას მონაწილეობით. შემდგომში PAPS ფერმენტ სულფოტრანსფერაზას მიერ გადაიტანება გოლჯის აპარატში შემდგომი უტილიზაციისათვის.

ცნობილია სამი აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება, რომელიც გამოწვეულია სულფატის ტრანსპორტერის მაკოდირებელი გენის მუტაციით. ესენია დისტროფიული დისპლაზია (DTD), II ტიპის ატელოსტეოგენეზი (AOII) და IB ტიპის აქონდროგენეზი (IB-ACG). DTD-ის მქონე პაციენტები ხასიათდებიან დისპროპორციული, მოკლე აღნაგობით და სახსრების გენერალიზებული დისპლაზიით, მაგრამ აქვთ ცხოვრების ნორმალური ხანგრძლივობა; ACG-IB პაციენტებისათვის დამახასიათებელია უკიდურესად მოკლე კიდურები და ტორსი; AOII ქონდრიოდისპლაზია პერინატალურ პერიოდშივე ფატალურად მთავრდება. ფერმენტ PAPS-

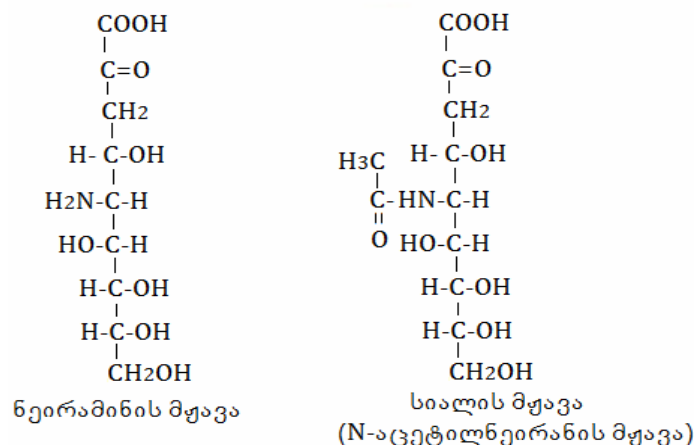
სინთეზას დეფექტის შედეგად გამოწვეული გენეტიკური დარღვევები აღმოჩენილია ცხოველებში და ადამიანშიც (ე.წ. სპონდილოეპიმეტაფიზიალური დისტროფიის პაკისტანური ტიპი, რომელსაც ახასიათებს მოკლე და მოლუნული ქვედა კიდურები, მუხლის სახსრების გადიდება და ნაადრევად დაწყებული სახსრების დეგენერაციული ცვლილებები). ეს მუტაციები ნათლად აჩვენებს პოსტრანსლაციური მოდიფიცირების მნიშვნელობას პროტეოგლიკანების ფუნქციონირებაში, განსაკუთრებით საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის განვითარებასა და შენარჩუნებაში.

გლიკოზამინოგლიკანების, როგორც პოლივალენტური ანიონების უნარი, დაიკავშიროს ნატრიუმისა და სხვა კათიონების დიდი რაოდენობა, განაპირობებს მათ მონანილეობას იონებისა და წყლის ცვლაში. ასეთი ქიმიური აგებულება უზრუნველყოფს გარკვეული დიამეტრის მქონე ფორებიანი მოლეკულური საცერის არსებობას, რაც საშუალებას იძლევა განხორციელდეს სხვადასხვა ნაერთისა და მეტაბოლიტის ტრანსპორტირება. ფორის ზომა დამოკიდებულია გაგ-ის ტიპზე.

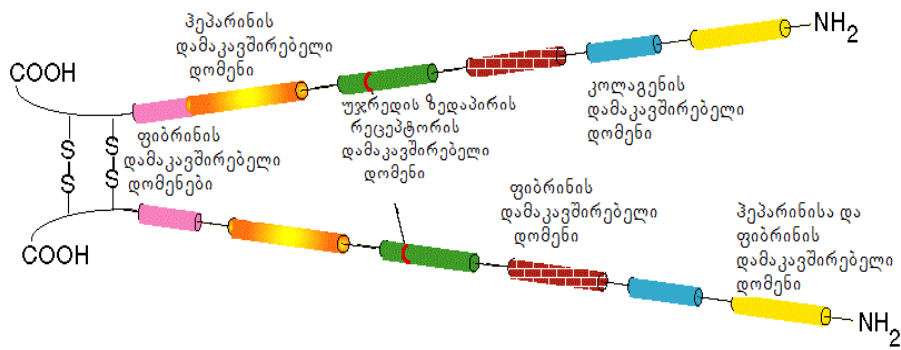
პროტეოგლიკანების შემადგენლობაში არსებული ცილოვანი კომპონენტის სინთეზი მიმდინარეობს ენდოპლაზმურ რეტიკულუმთან დაკავშირებულ რიბოსომებზე. პეპტიდური ჯაჭვის ელონგაცია წარმოებს ენდოპლაზმური რეტიკულუმის სილრუეში, სადაც ასევე ხდება პროტეოგლიკანების ნახშირწყლოვანი ნაწილის სინთეზიც. ოლიგოსაქარიდები სინთეზირებულ ცილას უკავშირდება ამინომჟავა სერინის ნაშთების ჰიდროქსილის ჯგუფებით. რეტიკულუმის ღრუში სინთეზის პროცესში ასევე ხდება პროტეოგლიკანის ნახშირწყლოვანი კომპონენტის სულფატირებაც. მშენებარე მოლეკულები ინაცვლებს გოლჯის აპარატისაკენ და ეგზოციტოზის გზით ერთვება სეკრეტორულ გრანულაში. ერთ პოლიპეპტიდურ ჯაჭვს თანმიმდევრულად უკავშირდება გლიკოზამინოგლიკანები და წარმოიქმნება ჯაგრისის მსგავსი წარმონაქმნი. უჯრედშორის მატრიქსში იქმნება კომპლექსები, სადაც ჰიალურონის მჟავასთან დაკავშირებულია სხვა პროტეოგლიკანების მოლეკულები.

### X.3. შემაერთებული ქსოვილის გლიკოპროტეინები

შემაერთებული ქსოვილის მატრიქსში პროტეოგლიკანების გარდა, გვხვდება გლიკოპროტეინებიც, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს უჯრედშორისი მატრიქსის სტრუქტურულ ორგანიზაციაში. მათი ნახშირწყლოვანი კომპონენტი 10-15 მონომერისაგან წარმოქმნილი ოლიგოსაქარიდია. მონომერული ერთეულებია მანოზა, მეთილირებული რამნოზა, ფუკოზა, არაბინოსა და ქსილოზა. თითოეული ოლიგოსაქარიდის ბოლოში ვხვდებით კიდევ ერთ მონოსაქარიდს – სიალის მჟავას (ნეირამინის მჟავას აცილ-წარმოებულს). ანთებითი პროცესების დროს სისხლში სიალის მჟავას რაოდენობის მატება უჯრედშორისი მატრიქსის დაშლის მაჩვენებელია.

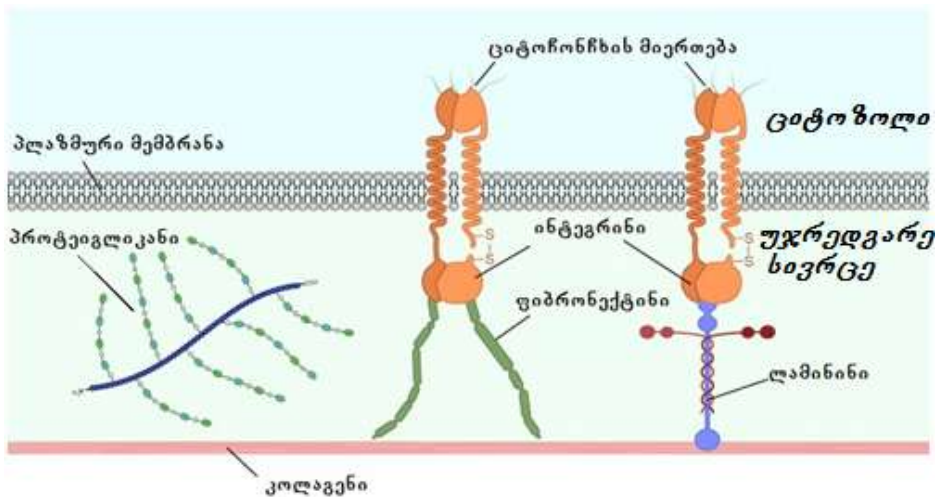


შემაერთებელი ქსოვილის გლიკოპროტეინები ორი ტიპისაა: ხსნადი და უხსნადი. ხსნადი გლიკოპროტეინებიდან ყველაზე უკეთ შესწავლილია ცილა *ფიბრონექტინი*, რომლის მოლეკულური მასა 440კდალტონია. იგი შედგება ორი პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან, რომლებიც ერთმანეთთან დისულფიდური ბმებითაა დაკავშირებული (სურ. X.3).



სურათი X.3. ფიბრონექტინის მოლეკულის სტრუქტურა

ფიბრონექტინის მოლეკულას აქვს სპეციალური ცენტრები პროტეოგლიკანების, ბოჭკოვანი სტრუქტურებისა და უჯრედის მემბრანის გლიკოლიპიდების დასაკავშირებლად. ამიტომ მას *მოლეკულურ ნებოსაც* უწოდებენ. ის ჩვეულებრივ ფიბრობლასტების ზედაპირზეა ლოკალიზებული და მონაწილეობს ყველა უჯრედული სტრუქტურების ადჰეზიაში. ცნობილია, რომ სიმსივნური დაავადებების შემთხვევაში ფიბრონექტინის რაოდენობა კლებულობს, რაც ხელს უწყობს სიმსივნის მეტასტაზირებას. პლაზმაში ფიბრონექტინის რაოდენობა ასევე მცირდება სხვადასხვა სახის ტრავმებისას, ხოლო ქრონიკული შეხორცებისას კი, პირიქით, მისი კონცენტრაცია პლაზმაში მკვეთრად მატულობს. ფიბრონექტინი დიდი რაოდენობით გვხვდება ორგანიზმის იმ უბნებში, სადაც მიმდინარეობს აქტიური მორფოგენეზი, უჯრედების მიგრაცია და ანთებითი პროცესები.

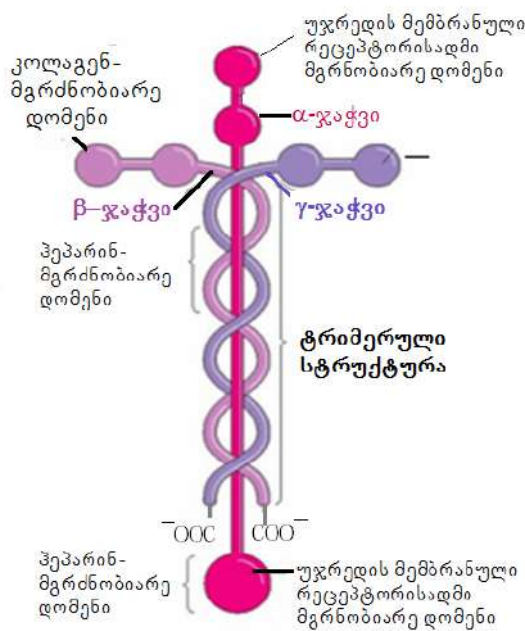


სურათი X.4. ფიბრონექტინის მონაწილეობა უჯრედშიდა კომპონენტების უჯრედგარე მატრიქსთან ადჰეზიაში

ფიბრონექტინი უზრუნველყოფს მატრიქსის, არაუჯრედული სტრუქტურებისა და უჯრედების გაერთიანებას. ის გვხვდება როგორც პლაზმური მემბრანების ზედაპირზე, ისე ბაზალურ მემბრანებში, შემაერთებელი ქსოვილის უჯრედშორის ნივთიერებასა და სისხლის პლაზმაში. მისი როლი ძირითადად განისაზღვრება უჯრედშორისი მატრიქსის კომპონენტების გაერთიანებაში ერთიანი ქსოვილის სახით, რაც განპირობებულია მისი სტრუქტურით.

ფიბრონექტინზე ფერმენტ *ტრანსგლუტამინაზას* მოქმედებით, რომელიც ცილის მოლეკულებში აკატალიზებს გლუტამინისა და ლიზინის ნაშთების დეზამინირებას, ხდება ფიბრონექტინის მოლეკულების გადაბმა და მათი დაკავშირება კოლაგენტან, პლაზმურ მემბრანასთან და მატრიქსის არაუჯრედულ ელემენტებთან (სურ. X.4). ის გავლენას ახდენს უჯრედთა დიფერენციაციაზე, უჯრედის ფორმის ცვლილებაზე, ციტოჩონჩხის ჩამოყალიბებასა და უჯრედების მიგრაციაზე.

უხსნად გლიკოპროტეინებს მიეკუთვნება ადჰეზიური გლიკოპროტეინების ჯგუფის ცილები – *ლამინინები*, რომლებიც წარმოადგენს ბაზალური მემბრანის მნიშვნელოვან კომპონენტებს და ასრულებს მრავალფეროვან ფუნქციებს, კერძოდ მონაწილეობს უჯრედის დიფერენცირებაში, მიგრაციასა და უჯრედების ურთიერთდაკავშირებაში. სტრუქტურულად ლამინინები ჰეტეროტრიმერებია, რომლებიც აგებულია  $\alpha$ -,  $\beta$ - და  $\gamma$ -ჯაჭვებისაგან (სურ. X.5). ცალკეული ჯაჭვის მასინთეზებელი გენების მუტაცია განპირობებს მთელ რიგ პათოლოგიებს.

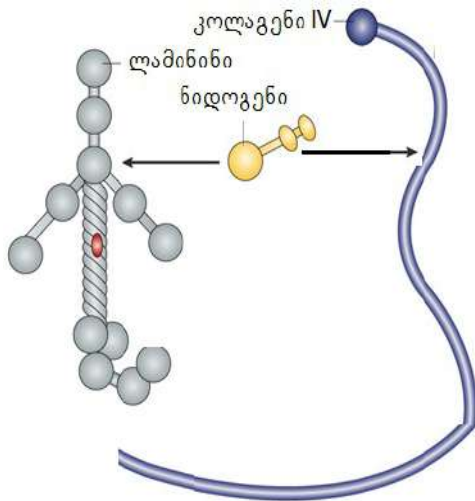


სურათი X. 5. ცილა ლამინინი

ამ ფორმის სტრუქტურული ორგანიზაცია განაპირობებს ლამინინების თვისებას დაუკავშირდეს უჯრედის მემბრანას და უჯრედგარე მატრიქსის მოლეკულებს და, შესაბამისად, მონაწილეობა მიიღოს ქსოვილისა და ორგანოს ფორმირებაში.

ლამინინების ოჯახის ცილები ორგანიზმის ყველა ქსოვილის უჯრედგარე მატრიქსის აუცილებელი სტრუქტურული კომპონენტია და მათი არსებობა უზრუნველყოფს ქსოვილების სიცოცხლისუნარიანობას. დეფექტური ლამინინის არსებობა განაპირობებს კუნთოვანი ქსოვილის დისტროფიას, არასწორ თირკმლოვან ფილტრაციას (*ნეფროზული სინდრომი*) და სხვა ტიპის პათოლოგიებს.

*ნიდოგენი (ენტაქტინი)* – ბაზალური მემბრანის სულფატირებული გლიკოპროტეინია, რომელიც ქმნის ლამინინთან მტკიცე, არაკოვალენტურ კომპლექსს. მას ასევე შეუძლია ურთიერთქმედება კოლაგენ IV-თან. ნიდოგენის მოლეკულა წარმოდგენილია ერთი პოლიპეპტიდური ჯაჭვით, რომელიც შეიცავს სამ გლობულარულ დომენს (სურ. X. 6). ერთი დომენით იგი უკავშირდება ლამინინს, ხოლო მეორე დომენით კოლაგენ IV-ს.



სურათი X.6. ნიდოგენით შექმნილი კომპლექსი

ამგვარად, ნიდოგენს შეუძლია შეასრულოს დამაკავშირებელი ხიდის როლი უჯრედგარე მატრიქსის სხვადასხვა კომპონენტებს შორის და მონაწილეობა მიიღოს ლამინინი-ნიდოგენი-კოლაგენის სამმაგი კომპლექსების წარმოქმნაში. ამავე დროს, მას აქვს უჯრედის ზედაპირთან ურთიერთქმედების შესაძლებლობაც.

#### X.4. შემაერთებელი ქსოვილის ბოჭკოვანი სტრუქტურები

უჯრედშორის მატრიქსში გვხვდება 2 ტიპის ბოჭკოვანი სტრუქტურა – კოლაგენური და ელასტინური ბოჭკოები. მათი ძირითადი კომპონენტია უხსნადი ცილა კოლაგენი.

**კოლაგენი.** შემაერთებელი ქსოვილის უხსნადი ძაფები შედგება ცილა კოლაგენისაგან, რომელიც უზრუნველყოფს ქსოვილებისა და ორგანოების სტრუქტურულ ჩონჩხს და ფართო-დაა გავრცელებული ცხოველებისა და ადამიანის ორგანიზმში. ორგანოების ფიზიოლოგიური ეფექტები მაღალი ხარისხითაა დამოკიდებული კოლაგენზე. იგი ფიბრილარული ცილაა, რომელიც გვხვდება ცხოველური ორგანიზმის სხვადასხვა ტიპის შემაერთებელ ქსოვილებში (მყესებში, ძვალში, ხრტილში, დერმასა და სხვ.) და განსაზღვრავს მათ სიმტკიცესა და ელასტიკურობას. კოლაგენი ძუძუმწოვარი ორგანიზმების ყველაზე გავრცელებული ცილაა და საერთო ცილების 25-35%-ია, ანუ მთელი სხეულის მასის დაახლოებით 6%. დღესდღეობით შესწავლილია კოლაგენის 28 ტიპი, რომლებიც კოდირდება სხვადასხვა გენებით (ამ გენების რაოდენობა 40-ზე მეტია). ეს ტიპები განსხვავდება ერთმანეთისაგან ამინომჟავური შემადგენლობით, ასევე მოდიფიცირების ხარისხით – ჰიდროქსილირების ან გლიკოზილირების ინტენსივობით. ყველა ტიპის კოლაგენისათვის დამახასიათებელია 1 ან მეტი დომენის არსებობა, რომელიც წარმოდგენილია სამმაგი სპირალით. კოლაგენების საერთო რაოდენობის 90%-ზე მეტი მოდის I, II, III და IV ტიპის კოლაგენზე.

კოლაგენის სინთეზის დარღვევები და სტრუქტურის ცვლილება იწვევს მთელი რიგი ორგანოების დისფუნქციას, მათ შორის კარდიოვასკულარული სისტემის (აორტისა და არტერიული ანევრიზმები, გულის სარქველების ფუნქციის მოშლა), ძვლის (სიმყიფე და ადვილად მტვრევადობა), კანის (ცუდი შეხორცება და უჩვეულო ჭიმვადობა), სახსრების (ჰიპერმობილურობა და ართრიტები) დაავადებებს. კოლაგენისათვის დამახასიათებელია პოსტრანსლაციური მოდიფიცირების ფართო სპექტრი, რაც პირდაპირ მოქმედებს მის სტრუქტურასა და ფუნქციაზე, ხოლო მოდიფიცირების პროცესში წარმოქმნილი სხვადასხვა ტიპის დეფექტები სერიოზული დაავადებების საფუძველი ხდება.

კოლაგენის მაკოდირებელი გენები რამდენიმე ქრომოსომაზეა განლაგებული და იგი სინთეზდება სხვადასხვა ქსოვილში. კოლაგენების ამინომჟავური თანმიმდევრობა განსხვავებუ-

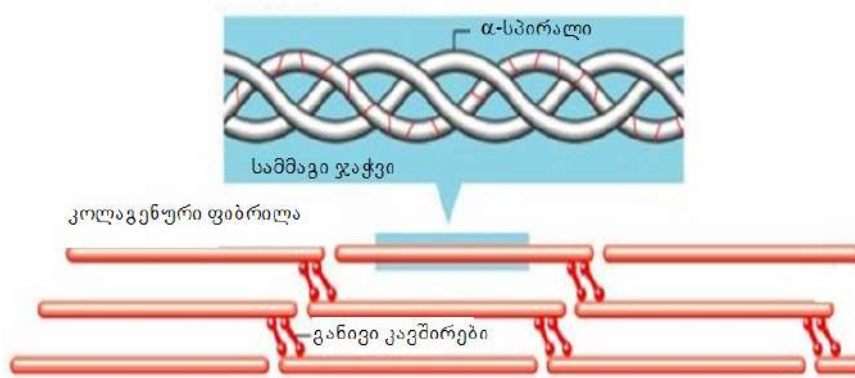
ლია, თუმცა ყოველ მათგანში ჭარბობს ალანინი, გლიცინი და პროლინი (ცხრ. VII.1). კოლაგენი სხვა ცილებისაგან განსხვავდება ისეთი არატიპური ამინომჟავების არსებობითაც, როგორცაა 4-ჰიდროქსიპროლინი, 3-ჰიდროქსიპროლინი და 3-ჰიდროქსილიზინი.

ცხრილი X.1.

**სხვადასხვა ტიპის კოლაგენის განაწილება ქსოვილებში**

კოლაგენის ტიპი	მაკოდირებელი გენები	შემაერთებული ქსოვილის სახეობა
I	<i>COL1A1, COL1A2</i>	კანი, ძვალი, იოგები, გულის სარქველები, ნაწლავისა და საშვილოსნოს ყელის კედელი, მყესები, რქოვანა
II	<i>COL2A1</i>	ხრტილი, მალეზმორისი დისკები, მინისებრი სხეული
III	<i>COL3A1</i>	კარდიოვასკულური სისტემა, ემბრიონის კანი, რეტიკულური ბოჭკოები
IV	<i>COL4A1-COL4A6</i>	ბაზალური მემბრანა
V	<i>COL5A1-COL5A3</i>	იმ ქსოვილების მინორული კომპონენტები, რომლებიც შეიცავენ I და II ტიპის კოლაგენს (კანი, რქოვანა, ძვალი, ხრტილი, მალათაშორისი დისკები, პლაცენტა)
VI	<i>COL4A1-COL4A6</i>	ხრტილი, სისხლძარღვები, მყესები, კანი, საშვილოსნო, ფილტვები, თირკმელები
VII	<i>COL7A1</i>	ამნიონური სითხე, კანი, საყლაპავი, რქოვანა
VIII	<i>COL8A1-COL8A2</i>	რქოვანა, სისხლძარღვები, ენდოთელიუმი
IX	<i>COL9A1-COL9A3</i>	ქსოვილები, რომლებიც შეიცავენ II ტიპის კოლაგენს
X	<i>COL10A1</i>	ჰიპერტროფირებული ხრტილები
XI	<i>COL11A1-COL11A2</i>	ქსოვილები, რომლებიც შეიცავენ II ტიპის კოლაგენს
XII	<i>COL12A1</i>	ქსოვილები, რომლებიც შეიცავენ I ტიპის კოლაგენს
XIII	<i>COL13A1</i>	სხვადასხვა ქსოვილი
XIV	<i>COL14A1</i>	ქსოვილები, რომლებიც შეიცავენ I ტიპის კოლაგენს
XV	<i>COL15A1</i>	სხვადასხვა ქსოვილი
XVI	<i>COL16A1</i>	სხვადასხვა ქსოვილი
XVII	<i>COL17A1</i>	კანის ჰემიდესმოსომები
XVIII	<i>COL18A1</i>	სხვადასხვა ქსოვილი
XIX	<i>COL19A1</i>	მიოსარკომის უჯრედები

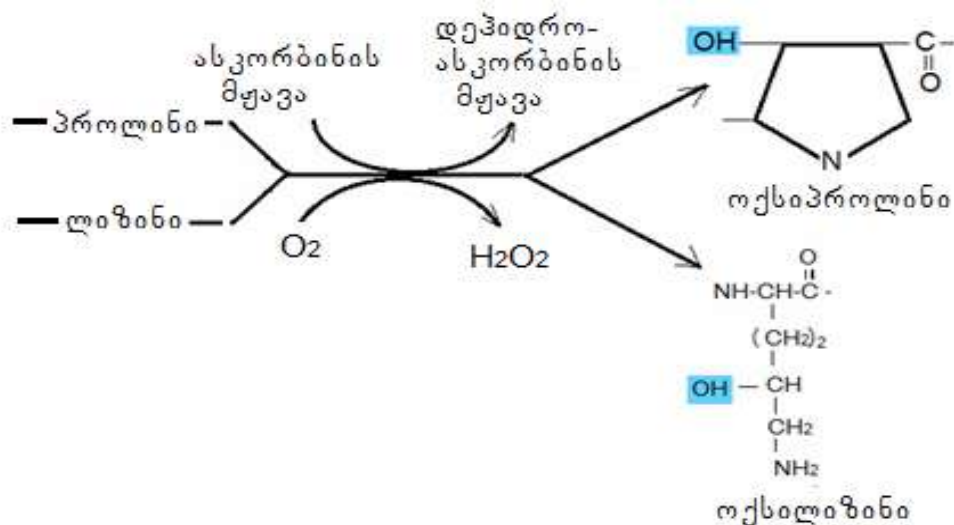
კოლაგენური ბოჭკოები წარმოდგენილია ფიბრილებით, რომლებიც, თავის მხრივ, შეიცავენ გაჭიმულ მდგომარეობაში ერთმანეთთან ბოლოებით დაკავშირებული ტროპოკოლაგენის მოლეკულებს. აღსანიშნავია, რომ ცნებები „კოლაგენური ბოჭკო“ და „კოლაგენი“ განსხვავებული შინაარსის მატარებელია. „კოლაგენური ბოჭკო“ მორფოლოგიური ცნებაა და გულისხმობს ჰეტეროგენულ წარმონაქმნს, რომელიც ცილა კოლაგენის გარდა, შეიცავს სხვა ქიმიურ კომპონენტებსაც.



სურათი X.7. კოლაგენის მოლეკულის სტრუქტურა

კოლაგენის მოლეკულა წარმოდგენილია სამი პეპტიდური ჯაჭვით (სამმაგი სპირალი). თითოეული ჯაჭვი შედგება დაახლოებით 1000 ამინომჟავას ნაშთისაგან. ყოველი ჯაჭვი სპირალისებურია. სამი სპირალი ქმნის მჭიდრო მეორე რიგის სპირალს, რომელშიც ჯაჭვები პარალელურადაა განთავსებული. თითოეული ჯაჭვის მოლეკულური მასა დაახლოებით 120 კდალტონია (სურ. X.7). კოლაგენის ჯაჭვების ამინომჟავური შემადგენლობა განსაზღვრავს კოლაგენის ტიპს, რომელიც დამახასიათებელია სხვადასხვა შემადგენელი ქსოვილისათვის.

კოლაგენის სინთეზი მიმდინარეობს ფიბრობლასტებში თავისუფალი ამინომჟავებისაგან. თავდაპირველად სინთეზდება კოლაგენის მაღალმოლეკულური წინამორბედი – პროკოლაგენი, სადაც ყოველი ჯაჭვის C- და N- ბოლოებში გვხვდება დამატებითი ჯაჭვები. კოლაგენის სამმაგი სპირალის აწყობა იწყება თითოეული ჯაჭვის სინთეზის დამთავრების შემდგომ, რომელიც პოლირიბოსომებზე მიმდინარეობს. აქვე ხდება კოლაგენისათვის დამახასიათებელი ჰიდროქსიპროლინისა და ჰიდროქსილიზინის ნაშთების წარმოქმნა პროლინისა და ლიზინის ჰიდროქსილირების გზით. ამ რეაქციაში მონაწილეობს α-კეტოგლუტარატი (α-კეტოგლუტამინის მჟავა) და მოლეკულური ჟანგბადი ( $O_2$ ). კოფაქტორების სახით რეაქციაში ჩართულია ასკორბინის მჟავა (C ვიტამინი) და ორვალენტური რკინის იონები ( $Fe^{2+}$ ). რეაქციას აკატალიზებს ოქსიგენაზების ჯგუფის ფერმენტები, კერძოდ, პროლინ-ჰიდროქსილაზა და ლიზინ-ჰიდროქსილაზა (სურ.X.8). ჰიდროქსიპროლინის ჰიდროქსილის ჯგუფი მონაწილეობს წყალბადური ბმების წარმოქმნაში და ქმნის განივ ნაკერებს, რითაც ხელს უწყობს კოლაგენის სამჯაჭვიანი სტრუქტურის სტაბილიზაციას.



სურათი X.8. ოქსიპროლინისა და ოქსილიზინის სინთეზი

ჰიდროქსილირების რეაქციის შემდეგ ოქსილიზინის ჰიდროქსილის ჯგუფს უკავშირდება გალაქტოზა ან გალაქტოზილგლუკოზა. რეაქციას აკატალიზებს სპეციფიკური *ნუკლეოტიდ-ნახშირწყალ-გლიკოზილ-ტრანსფერაზა*. ნახშირწყლოვანი ჯგუფების როლი ჯერ კიდევ არაა საბოლოოდ გარკვეული, თუმცა ცნობილია, რომ ფერმენტ *ლიზინ-ჰიდროქსილაზას* დეფიციტი ადამიანის ორგანიზმში ვლინდება მემკვიდრული დაავადების – *ელერს-დანლოსის სინდრომის* სახით.

კოლაგენის ბიოსინთეზი 8 ეტაპად მიმდინარეობს (სურ. X.9):

I ეტაპი – სინთეზდება წინამორბედი მოლეკულა – *პრეპროკოლაგენი*;

II ეტაპი – პრეპროკოლაგენი ტრანსპორტირდება ენდოპლაზმური რეტიკულუმის არხებში, სადაც გარკვეული ამინომჟავური შემადგენლობის ჩამოცილებით მიმდინარეობს *პროკოლაგენის* წარმოქმნა;

III ეტაპი – პროკოლაგენის მოლეკულაში არსებული ლიზინისა და პროლინის ნაშთები განიცდის დაჟანგვას ფერმენტების *პროლილ-ჰიდროქსილაზასა* და *ლიზილ-ჰიდროქსილაზას* მონაწილეობით. ვიტამინი C-ს ნაკლებობისას სინთეზდება კოლაგენის დეფექტური მოლეკულა, რაც ისეთი დაავადების გამომწვევი მიზეზი ხდება, როგორიცაა *სურავანდი*;

IV ეტაპი – პროკოლაგენის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაცია (პროკოლაგენის მოლეკულის გლიკოზილირება ფერმენტ *გლიკოზილტრანსფერაზას* მონაწილეობით, რაც გულისხმობს გლუკოზის ან გალაქტოზის გადატანას ოქსილიზინის ჰიდროქსილის ჯგუფზე);

V ეტაპი – სამმაგი სპირალის ფორმირება პოლიპეპტიდური ჯაჭვებში არსებული ცისტეინის ნაშთების HS-ჯგუფების დახმარებით, რომლებიც წარმოქმნიან კავშირებს მოლეკულის შიგნით (ე.წ. *ტროპოკოლაგენის* – ხსნადი კოლაგენის მოლეკულის ფორმირება);

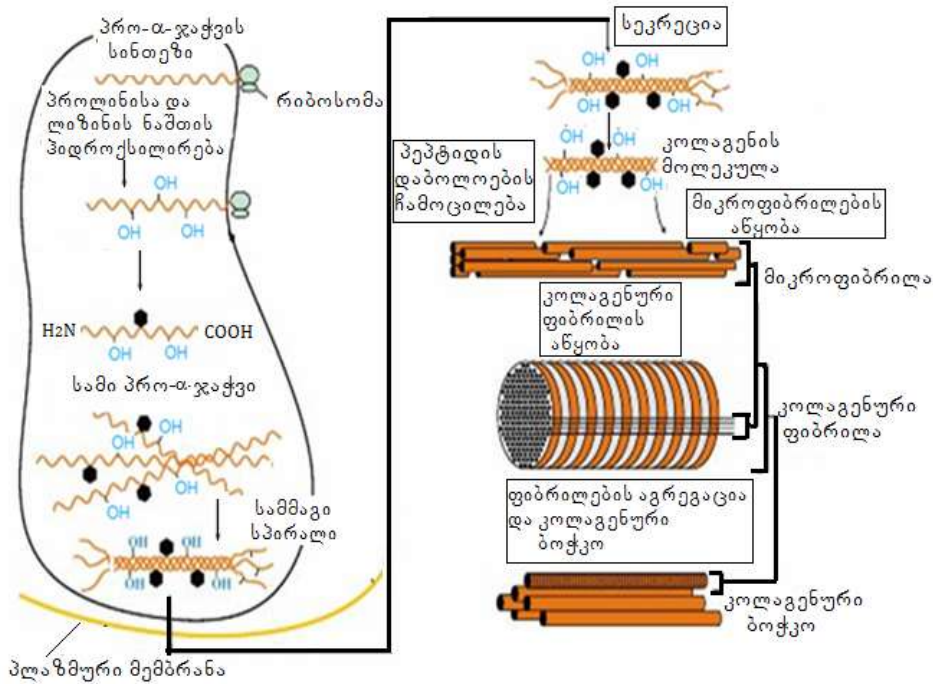
VI ეტაპი – ტროპოკოლაგენის სეკრეტირება უჯრედგარე არეში, სადაც ამინო- და კარბოქსიპროტეინაზების დახმარებით მიმდინარეობს გარკვეული ამინომჟავური შემადგენლობის ჩამოცილება;

VII ეტაპი – ტროპოკოლაგენის მოლეკულების ბოლოების კოვალენტური „გაკერვა“ და უხსნადი კოლაგენის მოლეკულის წარმოქმნა. პროცესში ჩართულია ფერმენტი *ლიზილოქსიდაზა* (ფლავომეტალოპროტეინი, რომლის შემადგენლობაშია FAD და  $Cu^{2+}$ ). რეაქცია გულისხმობს ამინომჟავა ლიზინის რადიკალის დაჟანგვას და დეზამინირებას შემდგომი ალდეჰიდური ჯგუფის წარმოქმნით. ფიბრილების მხოლოდ მრავალჯერადი „გაკერვით“ კოლაგენი იძენს თავის უნიკალურ სიმტკიცეს და გარდაიქმნება ბოჭკოდ, რომელსაც არ გააჩნია გაჭიმვის შესაძლებლობა. ლიზილ-ოქსიდაზა  $Cu^{2+}$ -დამოკიდებული ფერმენტია, ამიტომ ორგანიზმში სპილენძის ნაკლებობისას მომატებულია ხსნადი კოლაგენის (ტროპოკოლაგენის) რაოდენობა, რის გამოც შემაერთებელი ქსოვილი კარგავს სიმტკიცეს;

VIII ეტაპი – უხსნადი კოლაგენის მოლეკულების ასოციაცია.

ნატიური კოლაგენი ჰიდროლიზდება ფერმენტ *კოლაგენაზით* – მატრიქსული მეტალოპროტეინაზათი, რომელიც მოლეკულას შლის ორ ფრაგმენტად (მოლეკულის 1/4 და 3/4 ნაწილად). კოლაგენაზა მიეკუთვნება უჯრედმორისი მატრიქსის ფერმენტებს, რომლებიც სეკრეტირდება სხვადასხვა ტიპის უჯრედების მიერ და მონაწილეობს არა მარტო კოლაგენის, არამედ ლამინინის, ფიბრონექტინის და მატრიქსის სხვადასხვა სტრუქტურული ცილების დეგრადაციაში. ჩვეულებრივ მდგომარეობაში ეს ფერმენტები უჯრედებში მცირე რაოდენობითაა და ისინი მიეკუთვნება ინდუციბელურ ფერმენტებს, რომლებიც კონტროლდება ტრანსკრიფციის დონეზე ისეთი რეგულატორული მოლეკულებით, როგორიცაა ციტოკინები, ესტროგენები, პროგესტერონი და სხვ.





სურათი X.9. კოლაგენის მოლეკულის სინთეზი და მომნიფება

მეტალოპროტეინაზები ასრულებს მნიშვნელოვან როლს სხვადასხვა პათოლო- გიის ჩა- მოყალიბებაში. მაგალითად, ამ ფერმენტების მაღალი აქტივობა იწვევს ჰემატოენციფალური ბარიერის ჩაშლას, სახსრების ხრტილის დესტრუქციას ართრიტებისა და ოსტეოართრიტი- ბის დროს, ასევე გულ-სისხლძარღვთა სისტემის პათოლოგიას, რომელიც დაკავშირებულია სისხლძარღვების ელასტიკურობის დაკარგვასთან. ფერმენტის დაბალი აქტივობის შემთხვე- ვაში იწყება ქსოვილების ფიბროზი და არაადეკვატური იმუნური პასუხი. ზოგიერთ პათოგე- ნურ ბაქტერიას შეუძლია მაღალი აქტივობის კოლაგენაზას გამომუშავება, რაც ხელს უწყ- იობს მათ ინვაზიას და პათოგენური პროცესების გავრცელებას.

ზოგიერთი მემკვიდრეობითი დაავადება დაკავშირებულია სხვადასხვა ტიპის კოლაგენის დეფექტთან. ამ დაავადებებს *კოლაგენოზები* ეწოდება. ცნობილია რამდენიმე ტიპის კოლა- გენოზი:

I ტიპი – არასრულფასოვანი ოსტეოგენეზი, რომლისთვისაც დამახასიათებელია ძვლის მტვრევადობა, კბილების ანომალია, სახსრების ჰიპერელასტიკურობა;

II ტიპი – ქონდროდისპლაზია და სტიკლერის სინდრომი, რომელიც მიმდინარეობს კოლა- გენის სინთეზის დარღვევით მინისებურ სხეულში;

III ტიპი – ელერს-დანლოსის სინდრომი (კანის, სისხლძარღვების და სწორი ნაწლავის და- ზიანება), აორტის ოჯახური ანევრიზმა და პროგრესირებადი მიოპათია;

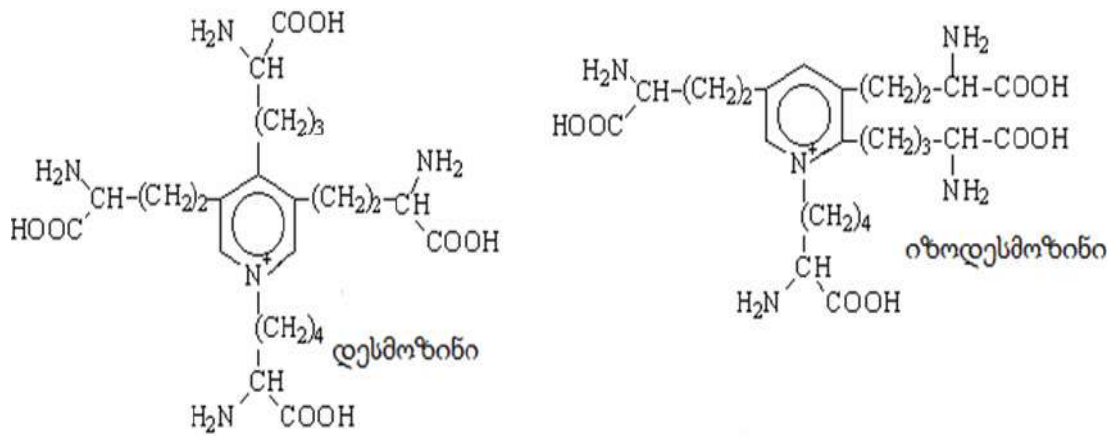
IV ტიპი – ალპორტის სინდრომი თირკმლის ფილტრაციული ფუნქციის დაზიანებით;

VII ტიპი – ბულეზური ეპიდერმოლიზი, რომელიც მიმდინარეობს კანზე ადვილად დაზიანებადი და ეროზირებადი ბუშტუკების წარმოქმნით;

IX ტიპი – მრავალჯერადი ეპიფიზალური დისპლაზია.

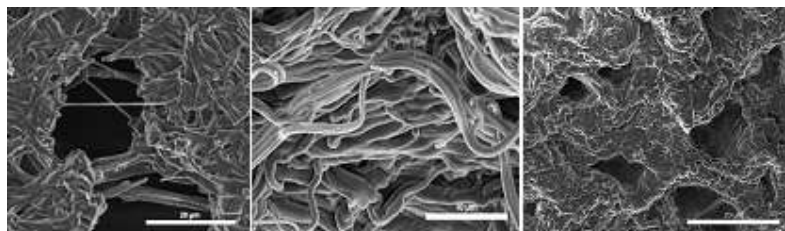
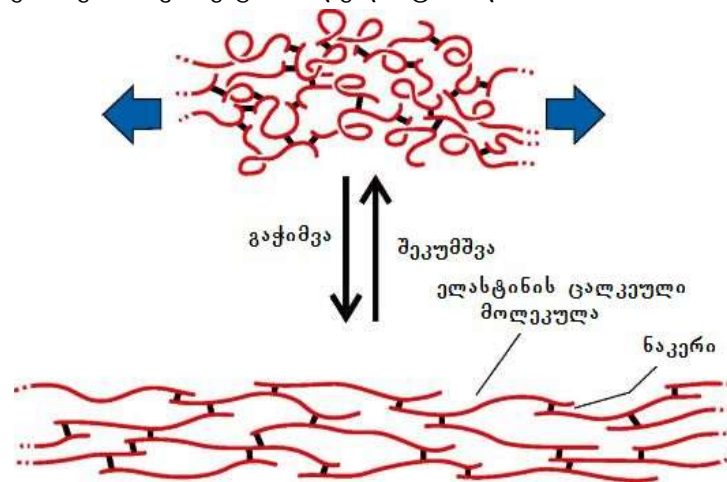
უჯრედგარე მატრიქსის ფიბრილების წარმოქმნაში მონაწილეობას იღებს რამდენიმე ტიპის კოლაგენი, ესენია I, II, III, V და XI ტიპის კოლაგენები.

*ელასტინი* – იმ ბოჭკოების ძირითადი სტრუქტურული კომპონენტი, რომლებიც გვხვდება მაღალი ელასტიკური თვისებების მქონე ქსოვილებში (სისხლძარღვები, მყესები, ფილტვები). ამ ქსოვილებისათვის დამახასიათებელია დატვირთვისას გაჭიმვის მაღალი ხარისხი და მისი მოხ- სნის შემთხვევაში საწყისი ზომის სწრაფი აღდგენის უნარი (სურ. X.10).



ელასტინი გლიკოპროტეინია (70კდალ.), რომელიც შეიცავს 800-მდე ამინომჟავას ნაშთს; აქედან 70%-ს შეადგენს ჰიდროფობური ამინომჟავები. ელასტინის მოლეკულაში, ყველა სხვა ცილისაგან განსხვავებით, გვხვდება არასპეციფიკური ამინომჟავები – დესმოზინი და მისი იზომერი იზოდესმოზინი. ელასტინის ნატიური ბოჭკოები აშენებულია მცირე, სფერული მოლეკულებისაგან, რომლებიც ერთმანეთთან დაკავშირებულია დესმოზინითა და იზოდესმოზინით, რომელთა სტრუქტურა იძლევა იმის საშუალებას, რომ ისინი ერთდროულად დაუკავშირდეს ოთხ პეპტიდურ ჯაჭვს. სწორედ ამით აიხსნება ელასტინის უნიკალური უნარი – გაიჭიმოს ორი მიმართულებით. ელასტინის ჰიდროლიზატში გამოვლენილია კიდევ ერთი უჩვეულო ამინომჟავა – ლიზინორლეიცინი. ეს უკანასკნელი, დესმოზინთან და იზოდესმოზინთან ერთად, უზრუნველყოფს ელასტინის მოლეკულაში განივი ბმების ფორმირებას.

ელასტინი, ისევე, როგორც კოლაგენი, პროტეოგლიკანები, გლიკოპროტეინები და გლიკოზამინოგლიკანები, სინთეზდება ფიბრობლასტებში. თავდაპირველად წარმოიქმნება ელასტინის წინამორბედი – ხსნადი ტროპოელასტინი განივი ბმების გარეშე, რომელიც შემდეგ გარდაიქმნება განივი ბმების მქონე უხსნად ელასტინად.



**A** **B** **C**  
 სურათი X.10. კანის (A), აორტის (B) და ხრტილოვანი ქსოვილის (C) ელასტინური ბოჭკოები

ელასტინის დაშლაში მონაწილეებს ლეიკოციტების ფერმენტი *ელასტაზა*. იგი ენდოპეპტი- დაზური აქტივობის ფერმენტია, რომელიც ახდენს ასევე უჯრედგარე მატრიქსის სხვა ცი- ლების დაშლასაც, კერძოდ პროტეოგლიკანების, ჰემოგლობინის, კოლაგენის და იმუნოგლო- ბულინების. მისი აქტივობის ინჰიბიტორია ცილა  $\alpha_1$ -ანტიტრიფსინი ( $\alpha_1$ -AT).  $\alpha_1$ -AT სინთეზდე- ბა ღვიძლში და მისი აქტივობა გამოვლენილია ძირითადად სისხლში. ქსოვილებში  $\alpha_1$ -AT სინ- თეზდება მაკროფაგების მიერ.

დესმოზინის, იზოდესმოზინისა და ლიზინორლეიცინის წარმოქმნის დარღვევა აქვეი- თებს ქსოვილების ელასტიკურ თვისებებს. ელასტინის სტრუქტურული ცვლილებები შესაძ- ლებელია განპირობებული იყოს ფერმენტ ლიზილოქსიდაზას მემკვიდრული ან შეძენილი დეფექტებით, ასევე სპილენძის დეფიციტით. ელასტინის სტრუქტურული ცვლილებები ვლინდება გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ისეთი პათოლოგიების შემთხვევაში, როგორცაა ანევრიზმა და აორტის გახლეჩა, ასევე დეფექტები გულის სარქველებში, პნევმონია და ფილ- ტვის ემფიზემა.

## X.5. შემაერთებელი ქსოვილის პათოლოგიები

შემაერთებელი ქსოვილის პათოლოგიებს შორის განსაკუთრებული ადგილი უჭირავს რევმატიულ დაავადებებს, რომელთა დროს ზიანდება შემაერთებელი ქსოვილის ბოჭკოები, უჯრედები და უჯრედშორისი ნივთიერება. რევმატიულ დაავადებებს განეკუთვნება: რევმა- ტიზმი, რევმატიული ართრიტი, სისტემური წითელი მგლურა, სისტემური სკლეროდერმია, დერმატომიოზიტი და სხვა. შემაერთებელი ქსოვილის სისტემური პირველადი დაზიანება, უპირატესად, დაკავშირებულია იმუნოგენეზის დარღვევასთან, რაც მორფოლოგიურად ვლინდება შემაერთებელი ქსოვილის არაუჯრედული კომპონენტების (ძირითადად კოლაგე- ნური ბოჭკოების და ცილა კოლაგენის) გადაგვარებასთან.

ცალკეული რევმატიული დაავადება მნიშვნელოვნად განსხვავდება ერთმანეთისაგან კლინიკური სურათისა და ეტიოლოგიის მიხედვით. ამავე დროს, პათოგენური მექანიზმების ერთიანი საფუძველი განაპირობებს ბიოქიმიური დარღვევების ერთგვარობას. კერძოდ, უპირველეს ყოვლისა, აღინიშნება ანთებითი პროცესის ბიოქიმიური ნიშნები: დისპროტეინე- მია ( $\gamma$ - და  $\alpha$ -გლობულინების და სერომუკოიდის დონის მომატება, C-რეაქტიული ცილის წარ- მოჩენა,  $\alpha_1$ -ანტიტრიპსინის და  $\alpha_1$ -გლიკოპროტეინის რაოდენობის მატება სისხლში), ჰიპოალ- ბუმინემია, ერითროციტების დალექვის სიჩქარისა და ფიბრინოგენის დონის გაზრდა, გლი- კოზამინოგლიკანებისა და ჰიდროქსიპროლინის რაოდენობის მატება შარდში, სისხლის შრატ- ში N-აცეტილ-ნეირამინის მუავას და ცილასთან დაკავშირებული ჰექსოზების კონცენტრაცი- ის მატება. ყველა ეს მაჩვენებელი მნიშვნელობას იძენს დაავადების სიმძიმის შეფასებისა და ეფექტური მკურნალობის თვალსაზრისით.

*რევმატიზმი*, გარდა ზემოთ აღნიშნული ცვლილებებისა, ხასიათდება სტრუქტოკოკების ანტისტრუქტოლიზინური და ანტისტრუქტოკინაზული ანტისხეულების შემცველობის მატე- ბით. დასაშვებია ფერმენტ დნმ-აზას მიმართ ანტისხეულების მატებაც. რევმატიული პროცე- სის ბიოქიმიური მაჩვენებლები წარმოდგენილია ცხრილში VIII. 2.

*რევმატიული ართრიტი* გამოირჩევა შრატში რევმატიზმული ფაქტორების მაღალი ტიტ- რით. აღინიშნება იმუნოგლობულინ M-ის მიმართ ანტისხეულების არსებობაც. რევმატიული ართრიტის მნიშვნელოვანი მაჩვენებელია შარდში ჰიდროქსიპროლინის შემცველობის მატე- ბა.

*დერმატომიოზიტი* ხასიათდება კუნთოვანი ქსოვილის დესტრუქციით. აღინიშნება კრეა- ტინურია, კრეატინფოსფოკინაზას აქტივობის მატება, ალდოლაზას აქტივაცია, ტრანსფერა- ზას აქტივობის მატება და ტრანზიტორული პროტეინურია.

სისტემური წითელი მგლურა ხასიათდება ანტინუკლეალური ფაქტორის გამოვლენით. ამ დროს აღინიშნება მთელი რიგი უჯრედების, ლიზოსომების, მიტოქონდრიების, ნუკლეოპროტეინების, კარდიოლიპიდებისა და სისხლის შედედების ფაქტორების მიმართ ანტისხეულების წარმოქმნა, რის შედეგადაც ფორმირდება ანტისხეულების ცირკულირებადი იმუნური კომპლექსები, რომლებიც ფიქსირდება თირკმლის ბაზალურ მემბრანაზე, კანში, ლორწოვან და სეროზულ გარსებზე და, როგორც ანთებითი რეაქციის ინიციაციის კომპონენტი, იწვევს მათ დაზიანებას. ლაბორატორიული მონაცემების მიხედვით, სისტემური წითელი მგლურას დროს ჰემოგლობინის დონე მცირდება, მათულობს ერითროციტების დალექვის სიჩქარე (I ხარისხი – 16-20-მდე; II – 30-40-მდე და III – 45 და მეტი მმ/სთ), აღინიშნება ჰიპოალბუმინემია (ცილის საერთო კონცენტრაცია 30-35%-ით მცირდება), ჰიპერგამაგლობულინემია (ცილის საერთო კონცენტრაცია გლობულინების ხარჯზე 20-40%-ით მათულობს), ეცემა კომპლემენტის აქტივობა. დაზიანების ხარისხის მიუხედავად, ფიბრინოგენის შემცველობა იზრდება და რჩება დაახლოებით მუდმივ დონეზე.

ცხრილი VII.2.

### რევმატიული დაავადებების ძირითადი ბიოქიმიური მაჩვენებლები

№	ბიოქიმიური მაჩვენებელი	ნორმალური მაჩვენებლის სიდიდე
1	ცილასთან ბმული ჰექსოზები	0,6-1,3 გ/ლ შრატზე
2	N-აცეტილ ნეირამინის მჟავა	0,56-0,74 გ/ლ შრატზე
3	ანტისტრეპტოლიზინის ტიტრი	30-100 ერთეული/მლ შრატზე ბავშვებში 70-200 ერთეული/მლ შრატზე მოზრდილებში
4	ანტისხეულები	I ხარისხის ტიტრი
5	საერთო ჰიდროქსიპროლინი	120-200 მკმოლი/24 სთ
6	თავისუფალი ჰიდროქსიპროლინი	საერთო ჰიდროქსიპროლინის რაოდენობის 5-10%

მიღებულია, რომ ფიბრობლასტებით ხდება დამატებული ფერმენტების შთანთქმა და კატაბოლური გზის ნორმალიზაცია ლიზოსომებში მათი აკუმულაციის შემდეგ. ფერმენტების შთანთქმა ხორციელდება ფიბრობლასტის ზედაპირზე არსებული სპეციფიკური რეცეპტორებით. მუკოპოლისაქარიდოზების დროს ლიზოსომური ფერმენტების ნაკლებობა იწვევს ღვიძლში, ელენთაში, ძვალში, კანსა და ნერვულ სისტემაში მრავალი მეტაბოლიტის დაგროვებას, რის შედეგადაც ხდება შესაბამისი ორგანოების გადიდება, ღვიძლისა და კანის სტრუქტურის დარღვევა, შეიძლება განვითარდეს გონებრივი ჩამორჩენილობა და სხვა. მუკოპოლისაქარიდოზები მემკვიდრული აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებებია. მათ შორის ყველაზე უკეთ შესწავლილია *ჰანტერ-შეისა* და *ჰანტერის სინდრომები*. აღნიშნული დაავადებების ამოცნობისათვის საჭიროა: 1) შარდში გლიკოზამინოგლიკანების განსაზღვრა; 2) სხვადასხვა ენზიმის აქტივობის განსაზღვრა ლეიკოციტებში, ფიბრობლასტებსა და ზოგჯერ შრატშიც. სპეციალური მიზნით ახდენენ ქსოვილის ბიოფსიას და იკვლევენ დაგროვილი გლიკოზამინოგლიკანების ფრაქციებს ელექტროფორეზულად. აღსანიშნავია, რომ ამ დაავადებათა დიაგნოსტიკა შესაძლებელია ორსული ქალების ამნიონური სითხის უჯრედებში პრენატალური სადიაგნოსტიკო ფერმენტების აქტივობის მიხედვითაც.

როგორც ცნობილია, პროტეოგლიკანების დაშლა მიმდინარეობს სპეციფიკური პროტეინაზების, გლუკოზიდაზების, დეაცეტილაზებისა და სულფატაზების თანმიმდევრული მონაწილეობით. ცნობილია რიგი მემკვიდრული დაავადებები, რომლებიც გამოწვეულია პროტეოგლიკანების შემადგენლობაში არსებული ოლიგოსაქარიდების რაოდენობრივი ცვლილებებით. მათ *მუკოპოლისაქარიდოზები* ეწოდება. მუკოპოლისაქარიდოზების ძირითად მიზეზს

ნარმოადგენს ოლიგოსაქარიდების ჭარბი რაოდენობით დაგროვება და ექსკრეცია, რასაც აღნიშნული ჰიდროლაზების დეფიციტი იწვევს. ეს ფერმენტები პასუხისმგებელია დერმატანის და/ან ჰეპარან-სულფატის დაშლაზე, ამიტომ ფერმენტების დეფიციტი იწვევს დერმატანის და ჰეპარანსულფატის დიდი რაოდენობით დაგროვებას (ცხრ. VII.3.).

ცხრილი VII.3.

**მუკოპოლისაქარიდოზების გამომწვევი ბიოქიმიური დეფექტები**

სინდრომი	მეტაბოლიტი შარდში	დეფექტური ფერმენტი
ჰანტერის სინდრომი	ჰეპარანსულფატი; დერმატანსულფატი	იდურონატსულფატაზა
ჰურლერ-შეიეს სინდრომი	ჰეპარანსულფატი; დერმატანსულფატი	α-სულფატაზა
მაროტეუქს-ლამის სინდრომი	დერმატანსულფატი	N-აცეტილგლუკოზამინ-სულფატაზა
მუკოლიპოზი VII	ჰეპარანსულფატი; დერმატანსულფატი	β-გლუკურონიდაზა
სანფილიპოს სინდრომი (A)	ჰეპარანსულფატი	ჰეპარანსულფამიდაზა
სანფილიპოს სინდრომი (B)	ჰეპარანსულფატი	N-გლუკოზამიდაზა
სანფილიპოს სინდრომი (C)	ჰეპარანსულფატი	N-აცეტილ-გლუკოზ-ამინიდ-აცეტილ-ტრანსფერაზა
სანფილიპოს სინდრომი (D)	ჰეპარანსულფატი	N-გლუკოზამინ-6-სულფატაზა
მარქუოს სინდრომი (A)	კერატან/ქონდრიოტინსულფატი	გალაქტოზ-6-სულფატაზა
მარქუოს სინდრომი (B)	კერატანსულფატი	β-გალაქტოზიდაზა
სლაის სინდრომი	ჰეპარანსულფატი; დერმატან-სულფატი; ქონდრიოტინ-4-სულფატი; ქონდრიოტინ -6-სულფატი	β-გლუკურონიდაზა

პროტეოგლიკანების შემადგენლობა ცხოველურ უჯრედებში კანონზომიერად იცვლება ასაკთან დამოკიდებულებით. მაგალითად, კერატანსულფატების რაოდენობა ასაკის მატებასთან ერთად იზრდება, ქონდრიოტინსულფატისა და ჰიალურონის მჟავას რაოდენობა კი ხრტილებში, მალათაშორის დისკებსა და კანში – პირიქით, ასაკის მატებასთან ერთად მცირდება. შაქრიანი დიაბეტის დროს, ავადმყოფების მგრძნობელობა ინფექციებისადმი იზრდება, იარების შეხორცების უნარი ქვეითდება და აღინიშნება სისხლძარღვების დეგენერაციის გაძლიერება, რაც შეიძლება განპირობებული იყოს ორგანიზმის მიერ გლიკოზამინოგლიკანების სინთეზის უნარის დათრგუნვით.

არის მოსაზრება, რომ ჰიალურონის მჟავა ააქტივებს სიმსივნური უჯრედების მიგრაციას უჯრედგარე არეში. სიმსივნური დაავადებისას აღინიშნება ფიბრობლასტებით ჰიალურონის მჟავას სინთეზის გაძლიერება, რითაც იოლდება სიმსივნური უჯრედების გავრცელება. სიმსივნის ზოგიერთი ფორმის დროს უჯრედების ზედაპირზე ჰეპარანსულფატის რაოდენობა მცირდება, რის გამოც ვერ ხერხდება ამ უჯრედების ადჰეზია. აღსანიშნავია ის ფაქტიც, რომ

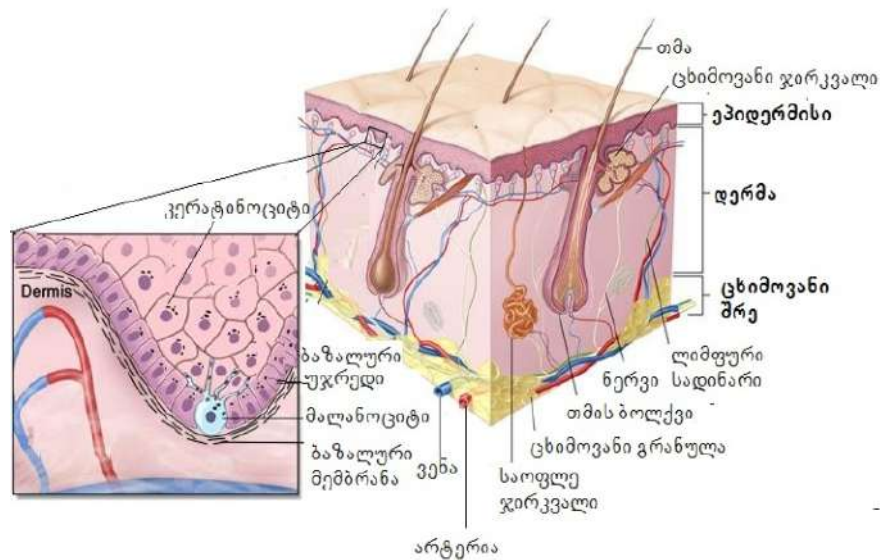
არტერიების ათეროსკლეროზული დაზიანებისას დერმატანსულფატის კონცენტრაცია მატულობს.

მრავალრიცხოვანი ლიტერატურული მონაცემების არსებობის მიუხედავად, პროტეოგლიკანების ბიოსინთეზის ჰორმონალური კონტროლი დღეისათვის ჯერ კიდევ არაა სათანადოდ შესწავლილი.

## X.6. კანი

ძუძუმწოვრების და მათ შორის, ადამიანის საფარველი – კანი რთული სტრუქტურაა, რომელიც აგებულია სამი ძირითადი შრისაგან. ესენია ეპიდერმისი, დერმა და ცხიმოვანი შრე (სურ. X.11). კანი რთული სტრუქტურაა არა მარტო მორფოლოგიურად, არამედ ქიმიურადაც. ის სხვადასხვა ტიპის ქიმიური ნივთიერებებითაა წარმოდგენილი და აქედან 69-70% წყალია.

კანის უჯრედების ნორმალური ცხოველქმედება მიმდინარეობს ორგანიზმის იონური შემადგენლობისა და სითხეების pH-ის მუდმივობის პირობებში. კანის მშრალი წონის 0.5-1% მინერალური ნივთიერებებია. ის კათიონების ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  და  $\text{Mg}^{2+}$ ) მნიშვნელოვანი დეპოა.  $\text{Ca}^{2+}$ -ის იონებთან ერთად,  $\text{Na}^+$ -ის იონები მონაწილეობს წყლისა და ელექტროლიტების და მჟავე-ტუტოვანი წონასწორობის რეგულაციაში. კანში  $\text{Na}^+$ -ის იონები ძირითადად გვხვდება უჯრედშორის არეში, ხოლო  $\text{K}^+$ -ის იონები – უჯრედების ციტოპლაზმაში. კალციუმი ძირითადად წარმოდგენილია დერმაში და ის აქტიურადაა ჩართული პროსტაგლანდინების სინთეზში.  $\text{Mg}^{2+}$  წარმოადგენს უჯრედშიდა კათიონს, რომლითაც განსაკუთრებით მდიდარია ეპიდერმისი. ის მონაწილეობს იღებს ფოსფორილირების რეაქციებში, როგორც სხვადასხვა კონაზების აქტივატორი.



სურათი X.11. კანის სტრუქტურული აგებულება

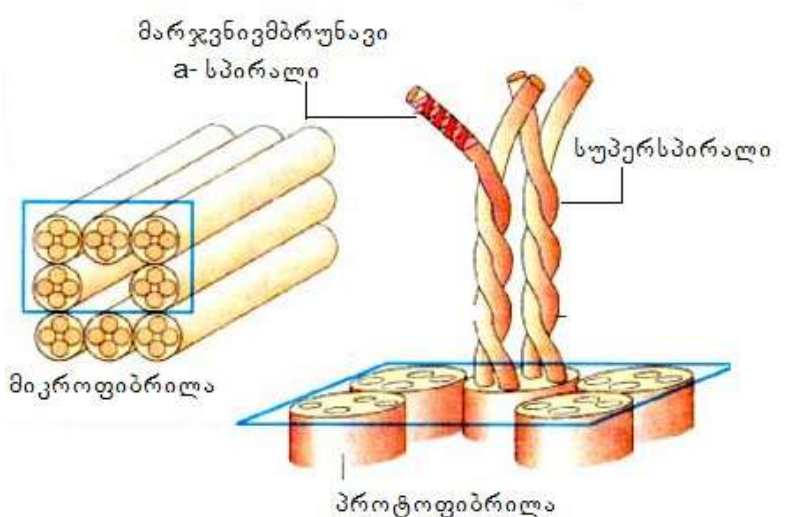
განსაკუთრებულ როლს ორგანიზმის ბიოლოგიურ სისტემებში და, მათ შორის, კანშიც, ასრულებს ფოსფატები. ფოსფორი ძირითადად გვხვდება ორგანულ შენაერთებში – ფოსფოლიპიდებში, ნუკლეოპროტეიდებში, ადენოზინფოსფატებში და სხვ. გოგირდი შედის ამინომჟავების ცისტეინისა და მეთიონინის შემადგენლობაში, რომლებიც მონაწილეობს ცილა კერატინის წარმოქმნაში. კერატინი ძირითადად წარმოდგენილია კანის რქოვან გარსში, ფრჩხილებსა და თმებში.

კანის ნორმალური ფუნქციონირებისათვის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ისეთი მიკროელემენტები, როგორცაა სპილენძი, თუთია და რკინა, რომლებიც წარმოადგენს ფერმენტების და ვიტამინების შემადგენელ ქიმიურ კომპონენტებს და ასრულებს მნიშვნელოვან როლს ბიოლოგიური პროცესების აქტივაციაში. მაგალითად, სპილენძი მონაწილეობს მელანინის სინთეზში, ელასტინისა და კოლაგენის ცვლასა და კერატინიზაციის პროცესებში.

კანის მნიშვნელოვან ქიმიურ კომპონენტს წარმოადგენს მის შემადგენლობაში არსებული სხვადასხვა სტრუქტურული ცილები – კოლაგენი, ელასტინი, რეტიკულინი და კერატინი. კანის ძირითადი სტრუქტურული ცილა კოლაგენი შედის დერმის შემადგენლობაში (კანის მშრალი წონის 70%), ხოლო ელასტინი და რეტიკულინი, რომლებიც შედარებით მცირე რაოდენობითაა, წარმოადგენს რეტიკულური და ელასტინური ბოჭკოების ძირითად საფუძველს. კერატინი რქოვანი გარსის საფუძველია. მისი სინთეზი იწყება ბაზალურ კერატინოციტებში პრეკერატინის სახით, რომლის მოლეკულური მასა კერატინთან შედარებით, გაცილებით მცირეა. ამავე დროს, პრეკერატინი არ შეიცავს შიდა- და ჯაჭვთაშორის დისულფიდურ ბმებს, რაც კერატინისათვის არის დამახასიათებელი და ანიჭებს ამ უკანასკნელს სიმტკიცესა და უხსნადობას. რქოვანი გარსის ქვედა ფენებში სპეციფიკური ფერმენტების დახმარებით პრეკერატინი გარდაიქმნება კერატინად.

კერატინი მიეკუთვნება ფიბრილარული ცილების ჯგუფს, რომელთათვისაც დამახასიათებელია მექანიკური სიმტკიცე. კერატინისაგან შედგება კანის ეპიდერმისის ისეთი წარმონაქმნები, როგორცაა თმა, ფრჩხილები, ბუმბული და სხვ. ამ ჯგუფს მიეკუთვნება ასევე ცილა ციტოკერატინი, რომელიც წარმოქმნის ეპითელიური უჯრედების უჯრედშიდა ციტოჩონჩხს. კერატინები იყოფა ორ ჯგუფად:  $\alpha$ -კერატინებად (აქვს  $\alpha$ -სპირალის კონფორმაცია) და  $\beta$ -კერატინებად (აქვს  $\beta$ -სტრუქტურა). კერატინები დიდი რაოდენობით შეიცავს ცისტეინის ნაშთებს (15%).  $\alpha$ -კერატინის სტრუქტურული კომპონენტია პროტოფიბრილები (დიამეტრი 2ნმ), რომლებიც წარმოქმნილია სამი სუპერსპირალიზირებული პოლიპეპტიდით. პარალელურად განლაგებული ცხრა პროტოფიბრილა წარმოქმნის მიკროფიბრილას (8ნმ), ხოლო მიკროფიბრილების კონებისგან წარმოიქმნება მაკროფიბრილები (200ნმ), რომლებიც ავსებს უჯრედის შიგთავსს (სურ. X.12). კერატინის ფილამენტების აგრეგაცია მიმდინარეობს ცილა ფილაგრინის მონაწილეობით.

$\beta$ -კერატინის მექანიკური სიმტკიცე უზრუნველყოფილია მრავალრიცხოვანი დისულფიდური კავშირებით. ამ კავშირების განწყვეტა გაცხელებით ან სხვადასხვა რეაგენტის მოქმედებით იწვევს  $\alpha$ -კერატინის მოლეკულის დისოციაციას და მისი მოლეკულის სიგრძის შემცირებას (სწორედ ამ მოვლენას აქვს ადგილი შალის ნაწარმის გარეცხვისას, როცა ისინი ზომაში პატარავდება).



სურათი X.12.  $\alpha$ -კერატინი

β-კერატინებიდან ყველაზე კარგად შესწავლილია ცილა *ფიბროინი*, რომელიც გამოიყოფა თუთის აბრეშუმხვევიას ჯირკვლების მიერ. β-კერატინი α-კერატინისაგან განსხვავდება დისულფიდური ჯგუფების არარსებობით. მისი მოლეკულის სტაბილიზაცია განპირობებულია იონური კავშირებითა და ჰიდროფობური ურთიერთქმედებით. β-კერატინს აქვს გარკვეული მექანიკური სიმტკიცე, თუმცა ის ნაკლებად ელასტიკურია, ვიდრე α-კერატინი. მის მოლეკულაში არ გვხვდება ცისტეინი და მეთიონინი.

ცილის დაშლის პროდუქტების (შარდოვანა, შარდის მჟავა, ამინომჟავები, ამონიაკი და სხვ.) რაოდენობა კანში დაახლოებით სამჯერ აღემატება მათ შემცველობას სისხლში. როგორც სხვა ქსოვილებში, კანის უჯრედების მნიშვნელოვან ნაწილს იკავებს ნუკლეოპროტეინები და ნუკლეინის მჟავები. კანში დნმ და რნმ ძირითადად გვხვდება ეპიდერმისში.

კანში მიმდინარეობს ნახშირწყლოვანი ცვლის დაახლოებით 20%. ეპიდერმისში გლუკოზის კონცენტრაცია შეადგენს დაახლოებით 30-60მგ%-ს, ხოლო გლიკოგენისა – 70-80მგ%-ს. მცირე რაოდენობის მიუხედავად, გლიკოგენი წარმოადგენს მნიშვნელოვან ენერგეტიკულ წყაროს კანის უჯრედების გაყოფისა და გარქოვანებისათვის. გლიკოზამინოგლიკანები ხელს უწყობს უჯრედების ურთიერთქმედებას და მათ დაკავშირებას. კანის სტრუქტურისა და ფუნქციების რეალიზაციაში განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ჰიალურონის მჟავა, ქონდროტინსულფატები და ჰეპარინი. გლიკოზამინოგლიკანების როგორც რაოდენობრივი, ასევე სტრუქტურული ცვლილება ზრდის კანის უჯრედების განვლადობას მიკრობებისა და სხვადასხვა ტოქსინების მიმართ.

როგორც კანი, ასევე მისი ზედაპირი შეიცავს სხვადასხვა ლიპიდს. ეპიდერმისის ლიპიდებში 20% თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავებია, 17% ტრიგლიცერიდები, 6% მონო- და დიგლიცერიდები და 16% ქოლესტერინი. კანქვეშა ცხიმოვანი შრის ძირითად მასას შეადგენს ნეიტრალური ცხიმები.

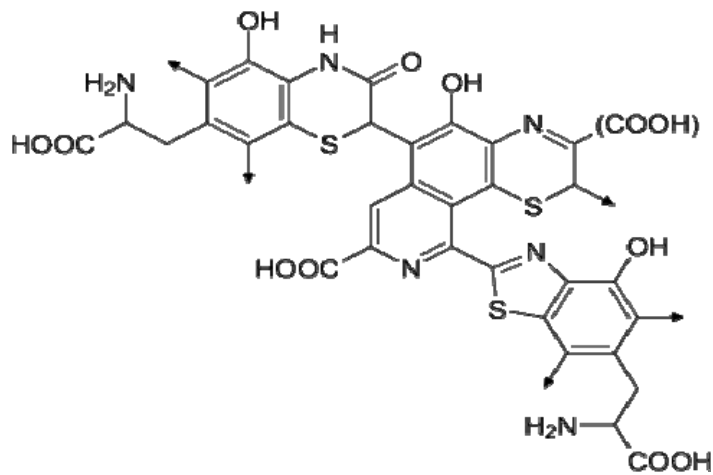
კანი შეიცავს დიდი რაოდენობით ისეთ ფერმენტებს, როგორიცაა *ამილაზა*, *ფოსფორილაზა*, *ალდოლაზა*, *ლაქტატდეჰიდროგენაზა*, *სუქცინატდეჰიდროგენაზა*, *ციტოქრომოქსიდაზა*, *ტრანსამინაზა*, *არგინაზა*, *ლიპაზა*, *თიროზინაზა* და სხვ.

კანში დიდი რაოდენობით გვხვდება ანტიგენები. სხვადასხვა დაავადებებისას, განსაკუთრებით კანის პათოლოგიებისას, მათ მიმართ ხდება ანტისხეულებისა და აუტოანტისხეულების გამომუშავება, რომელთა განსაზღვრას სადიაგნოსტიკო მნიშვნელობა აქვს.

*კანის ფუნქციები.* კანის ძირითადი ფუნქციებია: გარემო არეს და სხეულს შორის დამცავი ბარიერის შექმნა, იმუნური და რეცეპტორული ფუნქციების განხორციელება, ასევე თერმორეგულაცია, სეკრეტორული, ექსკრეტორული, რესორბციული და სასუნთქი ფუნქციების რეალიზება.

*კანის დამცავი ფუნქცია* გულისხმობს ორგანიზმის დაცვას გარეგანი დაზიანებებისაგან და განპირობებულია ეპიდერმისის რეპარაციით, დერმის ბოჭკოვანი სტრუქტურების ელასტიკურობით და მათი მექანიკური გამძლეობით, ასევე კანქვეშა ცხიმოვანი შრის ბუფერული თვისებებით. კანის დამცავი ფუნქციის როლის რეალიზაციაში განსაკუთრებული მნიშვნელობა აკისრია ეპიდერმისს. ამ შრის მნიშვნელოვანი კომპონენტის – რქოვანი გარსის სიმტკიცე და ელასტიკურობა განპირობებულია სხვადასხვა ცილებითა და ლიპიდებით. კანის დამცავი ფუნქცია რადიაციული ზემოქმედებისაგან პირველ რიგში რეალიზდება რქოვანი გარსით, რომელიც აფერხებს ინფრანითელ გამოსხივებას სრულად, ხოლო ულტრაიისფერს – ნაწილობრივ. კანს ულტრაიისფერი რადიაციისაგან დასაცავად აქვს ორი ბარიერი: 1. მელანინური ბარიერი ეპიდერმისში; 2. პროტეოგლიკანური ბარიერი, რომელიც კონცენტრირებულია რქოვან შრეში. თითოეული მათგანის მოქმედება მიმართულია დნმ-ითა და უჯრედის სხვა კომპონენტებით სხივების ადსორბციის შემცირებისაკენ. კანში არსებულ პიგმენტ *მელანინს* აქვს სინათლის სხივის ფართო სპექტრის (200-2400ნმ) შთანთქმის უნარი, რითაც იცავს უჯრედებს სინათლის სხივების ჭარბი ზემოქმედებისაგან. მელანინი სინთეზდება ეპიდერმისის შრის ბაზალურ ფენაში. მის სინთეზზე ასევე მოქმედებს ჰიპოფიზის მელანოციტ-მასტიმულირებელი ჰორმონი.





მელანინი

მელანინი წარმოიქმნება ამინომჟავა თიროზის დაჟანგვის პროდუქტების პოლიმერიზაციით ეპიდერმისის სპეციალიზირებულ უჯრედებში – *მელანოციტებში*. მელანინით სავსე გრანულები – მელანოსომები მელანოციტების გამონაზარდების დახმარებით ტრანსპორტირდება და გადაეცემა კერატინოციტებს, სადაც მელანინი მოქმედებს ფილტრის პრინციპით და ახდენს ულტრაიისფერი სხივების შთანთქმას. მზის სხივების გავლენით მელანინის სინთეზი ძლიერდება, რაც თავის მხრივ ვლინდება ადამიანის კანის გარუჯვით. ამრიგად, მზით გარუჯვის ეფექტი ფუნქციონალური მელანოციტებისა და მასში სინთეზირებული მელანინის რაოდენობის მატებაშია. ამავე დროს, მზის სხივების ქრონიკული და ხანგრძლივი ზემოქმედებისას იწყება ეპიდერმისის გასქელება და სხივური ელასტოზისა და კერატოზის, ასევე კანის სიმსივნური გადაგვარების განვითარება.

კანი წარმოადგენს ბუნებრივ და მუდმივ საბინადრო არეს სხვადასხვა მიკროორგანიზმებისათვის: ბაქტერიების, სოკოების და ვირუსებისათვის, ვინაიდან მისი ზედაპირი შეიცავს მრავალრიცხოვან ცხიმოვან და ცილოვან ინგრედიენტებს, რომლებიც აუცილებელია ამ ორგანიზმების არსებობისათვის. ამავე დროს, ის განუვლადია სხვადასხვა პათოგენური მიკროორგანიზმებისათვის. კანის ბაქტერიოციდული თვისებები განპირობებულია კერატინის, კანის ცხიმისა და ოფლის მჟავე რეაქციით (pH 3,5-6,7). ამავე დროს, პროცესში განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია რქოვანი შრის მთლიანობა და ასევე ცხიმოვანი და საოფლე ჯირკვლების სეკრეტი. მიკრობების შეღწევა ეპიდერმისის შრეებში თან ახლავს ლეიკოციტების მიგრაცია სისხლძარღვებიდან, მათი გადაადგილება დერმასა და ეპიდერმისში და დამცველობითი ანთებითი რეაქციის ფორმირება.

კანი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს იმუნურ პროცესებშიც. კანის იმუნური სისტემის ძირითად ელემენტებს წარმოადგენს *კერატინოციტები* და ეპიდერმალური T-ლიმფოციტები. კერატინოციტები ხელს უწყობს T-ლიმფოციტების მომნიჭებას ფერმენტ *დეზოქსინუკლეოტილტრანსფერაზას* ზემოქმედებით. ადამიანის კანის T-ლიმფოციტების უმრავლესობა განთავსებულია დერმაში. იმუნური დარღვევები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს კანის სხვადასხვა დაავადების (ალერგოიდერ-მატოზების, *ფსორიაზის*, *კანის ავთვისებიანი ლიმფომისა* და სხვ.) განვითარებაში.

კანის ფუნქციების განხილვისას, განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს მისი *რეცეპტორული ფუნქცია*, რომელიც რეალიზდება მრავალრიცხოვანი ნერვული რეცეპტორით. კანის რეცეპტორებით ხდება ტკივილის, ტაქტილური (ვიბრაცია, წნევა) და ტემპერატურული (სიცხვე, სითბო) გამღიზიანებლების ზემოქმედების აღქმა. კანი ნერვებით დაკავშირებულია ცენტრალურ და პერифერიულ ნერვულ სისტემასთან და მუდმივად რეაგირებს გარემო არედან, ცნს-იდან და შინაგანი ორგანოებიდან მოსულ სხვადასხვა გამღიზიანებელზე. ცნობი-

ლია ფუნქციურად სპეციფიკური აფერენტული რეცეპტორების სამი ჯგუფი: მექანორეცეპტორები, თერმორეცეპტორები და ტკივილის რეცეპტორები. პერიფერიული ნერვები, რომლებიც კანში ბოლოვდება, კლასიკური ნეიროტრანსმიტერების (ნორადრენალინი, აცეტილქოლინი) გარდა, შეიცავს სხვადასხვა ნეიროპეპტიდებს, მაგალითად სუბსტანცია P-ს, ვაზოაქტიური ინტესტინალურ პეპტიდს, სომატოსტატინს, ნეიროპეპტიდ V-ს და ბომბეზინს.

კანის თერმომარეგულირებელი ფუნქცია ხორციელდება მის მიერ სითბოს შთანთქმითა და გამოყოფით. ამ პროცესში გადამწყვეტი როლი აკისრია სისხლის მიმოქცევის ცვლილებას. ვინაიდან კანისათვის დამახასიათებელია ვასკულარიზაციის მაღალი ხარისხი, გარემო არის ტემპერატურის მატება ინვევს კანის სისხლძარღვების გაფართოებას და მათში სისხლის მოცულობის ზრდას (ზოგიერთ შემთხვევაში 1ლ-მდე). გარემოში ტემპერატურის დაქვეითებას თან ახლავს სისხლძარღვების შევიწროება და სითბოს გაცემის მკვეთრი შემცირება.

კანის სხვადასხვა ფუნქციას შორის, განსაკუთრებული ადგილი უჭირავს კანის სეკრეტორულ ფუნქციას, რომელიც ხორციელდება ცხიმოვანი და საოფლე ჯირკვლებით. კანის ცხიმი რთული შემცველობის ცხიმოვანი ნივთიერებაა, რომლის შემადგენლობაში შედის თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები, ასევე ქოლესტერინთან ეთერიფიცირებული ცხიმოვანი მჟავები, გლიცერინი, მცირე რაოდენობის ნახშირწყლები, თავისუფალი ქოლესტერინი და აზოტ- და ფოსფორშემცველი ნაერთების მცირე რაოდენობა. კანის ცხიმის მასტერილიზირებელი მოქმედება განპირობებულია მასში დიდი რაოდენობის თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების არსებობით. ცხიმოვანი ჯირკვლების ფუნქციონირება რეგულირდება ნერვული სისტემითა და ენდოკრინული სისტემის ჰორმონებით. კანის ზედაპირზე, ცხიმისა და ოფლის შერევით წარმოიქმნება ცხიმოვან-წყლოვანი ემულსია, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კანის ფიზიოლოგიური მდგომარეობის შენარჩუნებაში.

ოფლის გამოყოფა და მისი აორთქლება სხეულის ზედაპირიდან უზრუნველყოფს ორგანიზმის გაგრილებას. როდესაც ოფლის გამოყოფა არ არის ინტენსიური, საოფლე ჯირკვლები გამოყოფს პრაქტიკულად სუფთა წყალს. ამ შეუმჩნეველი ოფლიანობისას (perspiration insensibilis) დღე-ღამეში გამოიყოფა დაახლოებით 600-700 მლ ოფლი. ორგანული და არაორგანული ნივთიერებების მცირე რაოდენობა, რომელიც გროვდება ასეთ პირობებში კანზე, ძირითადად გამოიყოფა ცხიმოვანი ჯირკვლებით. ოფლის გამოყოფის ინტენსივობის გაზრდისას, ოფლის მოცულობა და შემადგენლობა იცვლება და დამოკიდებულია აორთქლების სისწრაფეზე, მიღებული სითხის რაოდენობაზე, გარემო არეს ტემპერატურასა და ტენიანობაზე, ასევე ჰორმონალურ ფაქტორებზე. „შესამჩნევი“ ოფლის მოცულობა და მარილოვანი შემადგენლობა დამოკიდებულია ინდივიდის აკლიმატიზაციაზე. ადამიანები, რომლებიც არ არიან შეჩვეული ცხელ და ნესტიან ატმოსფეროს, ასეთ პირობებში, გამოყოფენ დიდი რაოდენობის და მარილების მაღალი შემცველობის ოფლს, სადაც  $\text{Na}^+$ -ისა და  $\text{Cl}^-$ -ის კონცენტრაცია 75 მილიეკვ./ლ-ს აღწევს. აკლიმატიზირებული ინდივიდები გამოყოფენ ნაკლები რაოდენობით ოფლს, მარილების დაბალი კონცენტრაციით. ოფლიანობისას სითხის დიდი რაოდენობის არაკომპენსირებულმა დაკარგვამ შესაძლებელია გამოიწვიოს სისხლის მოცულობის ჰიპერტონული შემცირება. მარილების დაკარგვა წარმოადგენს კრუნჩხვების წარმოქმნის მიზეზს მეშახტეებსა და ცეცხლფარეშებში. თანდაყოლილი კისტოზური დაავადებისას, რომლის დროსაც სრულად ან ნაწილობრივ ზიანდება სხეულის ჯირკვლოვანი ეპითელიალური სტრუქტურები, ოფლი და ცრემლები ხასიათდება  $\text{NaCl}$ -ის მაღალი შემცველობით. ნორმალური მაჩვენებლებისაგან განსხვავება იმდენად შესამჩნეველია, რომ შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას დიაგნოსტიკურ მახასიათებლად. ცხელ ამინდში ასეთ ავადმყოფებს შეიძლება განუვითარდეს მდგომარეობა, რომელიც ადისონის დაავადების მწვავე შეტევის მსგავსია. ეს განპირობებულია  $\text{Na}^+$ -ის დიდი რაოდენობის დაკარგვით. მდგომარეობის გამოსწორება შესაძლებელია ორგანიზმში  $\text{NaCl}$ -ის შეყვანით. მცირე შესამჩნევი ოფლის გამოყოფისას არაცილოვანი აზოტშემცველი შენაერთების კონცენტრაცია ოფლში რამდენჯერმე მაღალია, ვიდრე

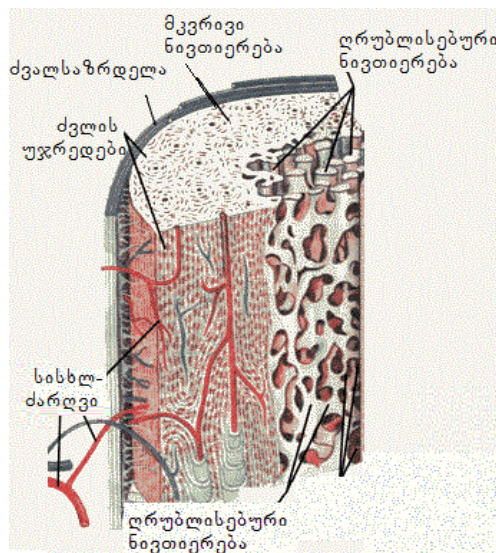
პლაზმაში. როგორც ჩანს, ამის მიზეზი ოფლიდან წყლის აორთქლებაა. ამასთანავე, საოფლე ჯირკვლებს შეუძლია ასევე აქტიურად მოახდინოს რძის მჟავას კონცენტრირება. ათლეტების ოფლში რძის მჟავას კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად აღემატება მის კონცენტრაციას პლაზმასა და შარდში. ოფლის ხვედრითი მასა იცვლება 1,002-1,005 ფარგლებში, ხოლო pH - 4,5-7,5 ფარგლებში.

კანის ექსკრეტორული ფუნქცია დაკავშირებულია მის სეკრეტორულ ფუნქციასთან და ხორციელდება ცხიმოვანი და საოფლე ჯირკვლების მიერ. მათ მიერ გამოყოფილი ორგანული და არაორგანული ნერთების რაოდენობა (მინერალური ცვლის პროდუქტები, ნახშირწყლები, ვიტამინები, ჰორმონები, მიკროელემენტები და წყალი) დამოკიდებულია სხვადასხვა ფაქტორზე, მათ შორის სქესზე და ასაკზე. ღვიძლისა და თირკმელების უკმარისობის დროს კანის დახმარებით ხდება ისეთი ნერთების გამოყოფის გაძლიერება, რომლებიც, ჩვეულებრივ პირობებში, გამოიყოფა შარდით (აცეტონი, ნალვლის პიგმენტები და სხვ.).

### X.7. ძვლოვანი შემაერთებელი ქსოვილი

ძვლოვანი ქსოვილი შემაერთებელი ქსოვილის სპეციალიზირებული ტიპია, რომელიც ხერხემლიან ცხოველებში მნიშვნელოვან ფუნქციებს ასრულებს.

ძვალი რთული აგებულების ორგანოა. იგი დაფარულია *ძვალსაზრდელით* (პერიოსტი), რომელიც ძირითადად წარმოქმნილია მკვრივი ბოჭკოვანი შემაერთებელი ქსოვილით, სადაც განასხვავებენ ორ შრეს: გარეთა შრეს – *ბოჭკოვან შრეს* და შიდა შრეს – *ოსტეოგენურ შრეს*, რომელიც შეიცავს ოსტეობლასტებს. კოლაგენური ბოჭკოები აკავშირებენ ძვალს ძვალსაზრდელასთან. ძვალსაზრდელა ასრულებს არა მარტო ტროფიკულ ფუნქციას, არამედ მონაწილეობს ძვლის ზრდასა და რეგენერაციაში (სურ.X.13).



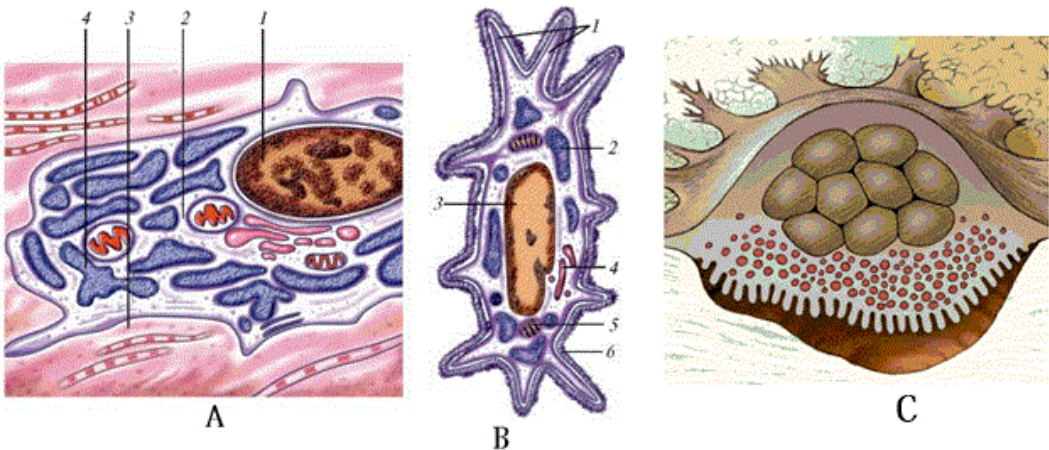
სურათი X.13. ძვლის ქსოვილი

ორგანიზმში მუდმივად მიმდინარეობს ძვლის ქსოვილის განახლება და ამ პროცესში აქტიურად არის ჩართული ძვლოვანი ქსოვილის სხვადასხვა უჯრედები., ცნობილია ძვლის ქსოვილის უჯრედების 4 ტიპი – *ოსტეოციტები*, *ოსტეობლასტები*, *ოსტეოკლასტები* და *ძვლის მეზენქიმალური არადიფერენცირებული უჯრედები* (სურ. X.14).

ძვლის მეზენქიმალური არადიფერენცირებული უჯრედები, ძირითადად, ლოკალიზებულია ძვალსაზრდელას შიდა მხარეს და ასევე ძვლის ყველა სიღრუის ამომფენ ზედაპირზე.

მათ ამომფენი უჯრედები ეწოდებათ. ამ უჯრედებიდან შესაძლებელია წარმოიქმნას ძვლის ახალი უჯრედები – ოსტეობლასტები და ოსტეოკლასტები. ამ უჯრედებს *ოსტეოგენურ უჯრედებსაც* უწოდებენ.

*ოსტეობლასტები* ახალგაზრდა ოსტეონარმომქმენლი უჯრედებია, რომლებიც ასინთეზებს უჯრედშორის ნივთიერებას – მატრიქსს. უჯრედშორის ნივთიერების დაგროვების პარალელურად, ადგილი აქვს ოსტეობლასტების გარდაქმნას ოსტეოციტებად. ოსტეობლასტები მდიდარია გოლჯის აპარატით, ენდოპლაზმური ბადითა და რიბოსომებით. მათი მრავალრიცხოვანი გამონაზარდები კონტაქტირებს როგორც ერთმანეთთან, ასევე ოსტეოციტების გამონაზარდებთან. მათ ფუნქციას წარმოადგენს კალციუმის მარილების ჩალაგება ძვლის ქსოვილის მატრიქსში (მატრიქსის კალციფიკაცია).



**სურათი X.14. ძვლის უჯრედები**

- A. ოსტეობლასტები: 1 – ბირთვი; 2 – ციტოპლაზმა; 3 – ოსტეოდი; 4 – ენდოპლაზმური ბადე;*  
*B: 1 – გამონაზარდები; 2 – ენდოპლაზმური ბადე; 3 – ბირთვი; 4 – ბადისებური აპარატი;*  
*5 – მიტოქონდრია; 6 – ოსტეოიდური ნივთიერება; C – ოსტეოკლასტები*

ოსტეობლასტები ძირითადად გვხვდება ძვლის ზედა და შიდა ზედაპირზე ძვლის წარმომქმნელ ზონებში. ისინი საკმაოდ დიდი რაოდენობით შეიცავს გლიკოგენსა და გლუკოზას. ასაკის მატებასთან ერთად ამ ნაერთების რაოდენობა ოსტეობლასტებში 2-3-ჯერ მცირდება. ATP-ის სინთეზი ძირითადად გლიკოლიზის პროცესში ხდება. უჯრედებში მიმდინარეობს ციტრატული ციკლის რეაქციები. სინთეზირებული ციტრატი შემდგომში გამოიყენება  $Ca^{2+}$ -ის დასაკავშირებლად, რომელიც შემდგომ მინერალიზაციის პროცესში ერთვება.

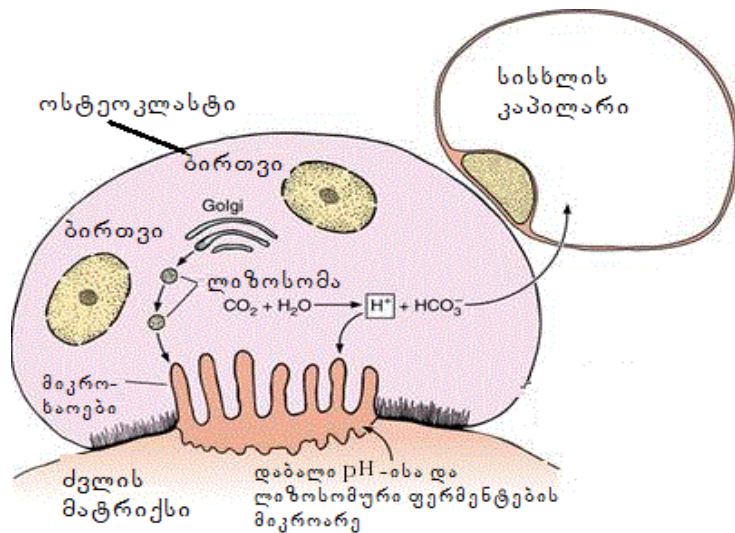
ოსტეობლასტებში სინთეზდება ძვლის უმთავრესი ცილები, ზრდის ფაქტორები და ციტოკინები, რომლებიც პასუხისმგებელია ახალი ძვლის მატრიქსის ჩამოყალიბებაზე და შემდგომ მინერალიზაციაზე. მატრიქსის მინერალიზაციის პროცესი კონტროლდება ოსტეობლასტების ზედაპირულ მემბრანაში კალციუმისა და ფოსფორის განვლადობის სიჩქარით.

ვინაიდან ოსტეობლასტების ფუნქციას წარმოადგენს ორგანული უჯრედგარე მატრიქსის შექმნა, ეს უჯრედები დიდი რაოდენობით შეიცავს ცილის სინთეზისათვის აუცილებელ რნმ-ს. ოსტეობლასტები აქტიურად ასინთეზირებს და უჯრედგარე სივრცეში გამოყოფს გლიცეროფოსფოლიპიდებს, რომლებსაც შეუძლია  $Ca^{2+}$ -ის დაკავშირება და მინერალიზაციის პროცესში მონაწილეობა. აქვე ხდება კოლაგენის ფიბრილების, პროტეოგლიკანებისა და გლიკოზამინოგლიკანების სინთეზიც. ისინი ასევე უზრუნველყოფს ჰიდროქსიპაპტიტების კრისტალების ზრდას.

*ოსტეოციტები* – განტოტვილი უჯრედებია, რომლებიც ერთმანეთთან კონტაქტირებს გამონაზარდების საშუალებით. ისინი ურთიერთქმედებს ასევე ძვლოვანი ქსოვილის სხვა უჯრედებთანაც.

ოსტეოკლასტები – დიდი ზომის, მრავალბირთვიანი, მრგვალი ფორმის უჯრედებია, რომელთა წინამორბედი ძვლის ტვინის მცირედდიფერენცირებადი უჯრედები, ასევე სისხლის მონოციტები. ოსტეოკლასტების ძირითადი ფუნქციაა ძვლოვანი ქსოვილის რეზორბცია. ამ უჯრედების დიამეტრი 90 მკმ და მეტია, ხოლო მის ციტოზოლში 3-დან რამდენიმე ათეული ბირთვია. წარმოიქმნება მაკროფაგებისაგან და ჩართულია ძვლის დაშლის პროცესში. ოსტეოკლასტები ახორციელებს ძვლოვანი ქსოვილის რეკონსტრუქციისა და განახლების უწყვეტ პროცესს, ჩონჩხის ზრდასა და განვითარებას, ძვლების სიმტკიცესა და ელასტიკურობას. ამ უჯრედების დამშლელი მოქმედება ძვლოვან ქსოვილზე დაკავშირებულია ამ უჯრედებით ნახშირორჟანგის გამოყოფაზე, რომელიც ფერმენტ კარბონჰიდრაზას ზემოქმედებით იძლევა ნახშირმჟავას, რომელსაც აქვს კალციუმის მარილების გახსნის უნარი (სურ. X.15). რეზორბციის პროცესის რეალიზაციისათვის აუცილებელია ოსტეობლასტების მიერ ფერმენტ კოლაგენაზის სეკრეცია, რომელიც უზრუნველყოფს ოსტეოკლასტების წვდომას ძვლის მინერალურ მატრიქსთან.

ოსტეოკლასტები პასუხისმგებელია ძვლის დემინერალიზაციაზე. მათ აქვს მემბრანის დაკბილული უბანი, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ამ პროცესში. დაკბილული საზღვრის გავლით ფერმენტ  $H^+$ -ატფ-აზას პროტონები გადააქვს დემინერალიზაციის უბანში, სადაც pH საკმაოდ დაბალია (მერყეობს pH-4-ის ფარგლებში), რაც კიდევ უფრო აძლიერებს პროტონების შემდგომ გადატანას. ამის გამო ჰიდროქსიაპატიტების ხსნადობა იზრდება და იწყება დემინერალიზაცია.



სურათი X.15. ოსტეოკლასტებით მიმდინარე რეაბსორბცია

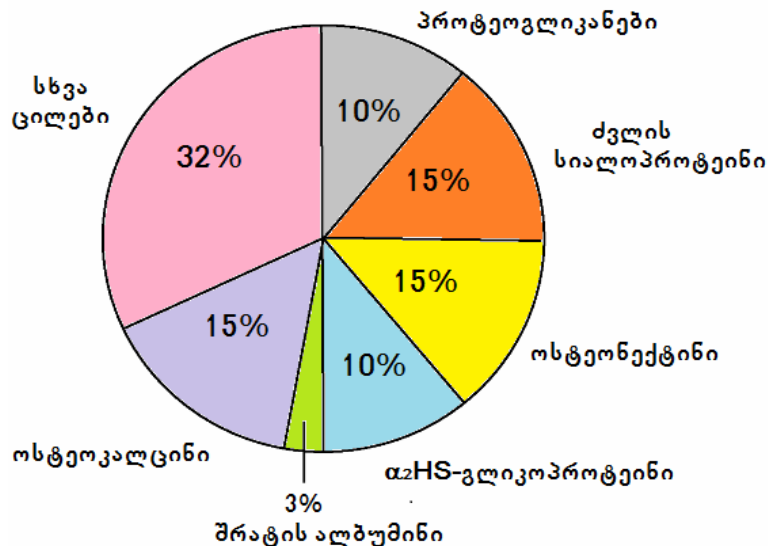
დაბალი pH ოპტიმალურია ლიზოსომური პროტეაზებისთვისაც, რაც იწვევს მატრიქსული ცილების ინტენსიურ დაშლას. ოსტეობლასტებისა და ოსტეოკლასტების აქტივობის ფარდობით ხდება ძვლის შემადგენლობის სტაბილურობის უზრუნველყოფა.

ძვლოვანი ქსოვილის უჯრედშორისი ნივთიერება წარმოდგენილია უჯრედშორისი მატრიქსით, რომელიც აგებულია კოლაგენური ბოჭკოებით (90-95%) და მინერალური ნივთიერებებით (5-10%). კოლაგენური ბოჭკოები განაპირობებენ ძვლების სიმტკიცესა და ელასტიკურობას. უჯრედშორისი მატრიქსის ძირითადი ნივთიერება შედგება უჯრედგარე სითხისაგან, გლიკოპროტეინებისა და პროტეო-გლიკანებისაგან, რომლებიც მონაწილეობს არაორგანული იონების გადაადგილებასა და განაწილებაში. მინერალური ნივთიერება წარმოდგენილია კრისტალებით, ძირითადად ჰიდროქსიაპატიტებით –  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ . ძვალში ნაწარმილია  $Mg^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $SO_4^{2-}$ ,  $HCO_3^-$  და სხვა იონები, რომლებიც მონაწილეობს კრისტალების წარმოქ-

მნაში. ძვლის მინერალიზაცია დაკავშირებულია ძვლოვანი ქსოვილის გლიკოპროტეინებსა და ოსტეობლასტების აქტივობასთან.

ფორმირებულ მკვრივ ძვალში მატრიქსის 90-95% კოლაგენია, უმნიშვნელო რაოდენობით გვხვდება პროტეოგლიკანებიც. ძვლოვანი მატრიქსის კოლაგენური ფიბრილები წარმოქმნილია I ტიპის კოლაგენისაგან, თუმცა გვხვდება V, XI და XII ტიპის კოლაგენების კვალიც. ძვლოვან ქსოვილში კოლაგენი I შეიცავს მონოსაქარიდების წარმოებულებს და აქვს უფრო მცირე რაოდენობის განივი ნაკერები. მისი პროპექტიდის ბოლო ფოსფორილირებულია.

*არაკოლაგენური ცილები.* ძვლის ქსოვილი შეიცავს ასევე არაკოლაგენურ ცილებსაც, ძირითადად გლიკოპროტეინებსა და პროტეოგლიკანებს (სურ.X16).



სურათი X.16. არაკოლაგენური ცილების შემცველობა ძვლოვანი ქსოვილის უჯრედგარე მატრიქსში

არაკოლაგენური ცილების 10% პროტეოგლიკანებია. თავდაპირველად სინთეზირდება დიდი ზომის ქონდრიოტინ-შემცველი პროტეოგლიკანი, რომელიც ძვლის ქსოვილის ფორმირებასთან ერთად იშლება და იძლევა ორ, მცირე ზომის პროტეოგლიკანს: *დეკორინს* და *ბიგლიკანს*. ორივე პროტეოგლიკანი მონაწილეობს მინერალიზირებული მატრიქსის ფორმირებაში. კერძოდ, ააქტივებს უჯრედების დიფერენცირებისა და პროლიფერაციის პროცესებს, ასევე მონაწილეობს მინერალების ჩალაგების პროცესში, განაპირობებს მინერალური კრისტალების მორფოლოგიას და ორგანული მატრიქსის ელემენტების ურთიერთქმედებას.

პირველად სინთეზდება დერმატანსულფატის შემცველი ბიგლიკანი, რომელიც მოქმედებს უჯრედების პროლიფერაციის პროცესზე, ხოლო მინერალიზაციის ფაზაში ჩნდება ქონდრიოტინსულფატის შემცველი ბიგლიკანი. დეკორინი სინთეზდება მოგვიანებით. ითვლება, რომ დეკორინის მონაწილეობით მიმდინარეობს კოლაგენის მოლეკულების „შესწორება“ და კოლაგენური ფიბრილების დიამეტრის რეგულირება. ძვლის ფორმირების პროცესში ორივე ცილა პროდუცირდება ოსტეობლასტების მიერ, ხოლო როცა ეს უჯრედები გარდაიქმნება ოსტეოციტებად, სინთეზდება მხოლოდ ბიგლიკანი.

ძვლოვანი მატრიქსიდან გამოყოფილია ასევე სხვა ტიპის პროტეოგლიკანებიც, რომელთა ფუნქცია ძირითადად რეცეპტორულია და მათი დახმარებით ხდება ზრდის ფაქტორების დაკავშირება უჯრედებთან. ამ ტიპის მოლეკულები მემბრანაშია ლოკალიზებული ან დამაგრებულია მემბრანაზე ფოსფოინოზიტოლური კავშირებით. ძვლოვან ქსოვილში ასევე გვხვდება ჰიალურონიდაზაც. სავარაუდოდ, ის ამ ქსოვილის მორფოგენების პროცესშია ჩართული.

ძვლოვან ქსოვილში პროტეოგლიკანების გარდა, გვხვდება ასევე დიდი რაოდენობით სხვადასხვა გლიკოპროტეინიც (ცხრ. X.4). როგორც წესი, ეს ცილები სინთეზდება ოსტეობლასტებით, შეუძლია დაიკავშიროს ფოსფატები ან კალციუმი და ამ გზით მონაწილეობს მატრიქსის მინერალიზაციის პროცესში. უკავშირდება რა უჯრედებს, კოლაგენებსა და პროტეოგლიკანებს, გლიკოპროტეინები ასევე ჩართულია ძვლოვანი ქსოვილის მოლეკულური კომპლექსების ფორმირებაშიც.

ძვალი შეიცავს როგორც ორგანულ, ასევე არაორგანულ ნივთიერებებს. ძვლის მინერალური ნაწილი უმთავრესად კალციუმის ფოსფატისაგან –  $Ca_3(PO_4)_2$  შედგება. ძვალში ასევე წარმოდგენილია კარბონატები ( $CaCO_3$ -ის სახით), ფტორიდები და სხვა. ორგანიზმში არსებული  $Mg^{2+}$ -ის უდიდესი ნაწილი,  $Na^+$ -ის მეოთხედი და  $K^+$ -ის მცირე რაოდენობა აგრეთვე ძვლებშია წარმოდგენილი. ძვალი შეიცავს არაორგანული ფოსფორის დიდ რაოდენობას. ძვლის კრისტალები ჰიდროქსიპაპტიტებისაგანაა –  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  წარმოქმნილი. ჰიდროქსიპაპტიტების კრისტალებს აქვს ფირფიტების ან წკირების ფორმა. ძვლის საერთო მოცულობის 1/4 არაორგანული კომპონენტებითაა ამოვსებული, ხოლო დანარჩენი ნაწილი ორგანულ მატრიქსს უკავია.

ცხრილი X.4.

**ძვლოვანი ქსოვილის სპეციფიკური გლიკოპროტეინები**

ცილა	თვისებები და ფუნქცია
ოსტეონექტინი	გლიკოფოსფოპროტეინი, მონაწილეობს $Ca^{2+}$ -ის დაკავშირებაში
ტუტე ფოსფატაზა	ტუტე არეში ორგანული ნაერთებიდან ფოსფატის ჩამოშორებას
თრომბოსპონდინი	სამი იდენტური სუბერთეულისაგან აშენებული ცილა, რომლებიც დაკავშირებულია-S-S- ხიდაკებით. თითოეულს აქვს სხვადასხვა დომენი, რომლითაც იგი უკავშირდება ძვლოვანი მატრიქსის ცილებს. ამავე დროს, მოლეკულის N-ბოლოზე ვხვდებით თანამიმდევრობას, რომელიც უზრუნველყოფს უჯრედების დამაგრებას. თრომბოსპონდინისა და უჯრედის ზედაპირის რეცეპტორის ურთიერთქმედება განპირობებულია $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციით. სინთეზირდება ოსტეობლასტებში
ფიბრონექტინი	უკავშირდება უჯრედების ზედაპირს, ფიბრინს, ჰეპარინს, კოლაგენს. ძვლოვან ქსოვილში სინთეზდება ოსტეოგენეზის ადრეულ სტადიაზე და გვხვდება მინერალიზებულ მატრიქსში
ოსტეოპონტინი	გლიკოფოსფოპროტეინი, მონაწილეობს უჯრედების ადჰეზიაში
ძვლის მჟავე გლიკოპროტეინი-75	ლიპოპროტეინი, შეიცავს სიალის მჟავას და ფოსფატის ნაშთებს შეუძლია $Ca^{2+}$ -ის დაკავშირება. გვხვდება ასევე დენტინში და ხტილოვან ქსოვილში. ინჰიბირებს ძვლის რეზორბციას
მჟავე სიალოპროტეინი	ადჰეზიური გლიკოპროტეინი, მისი 50% ნახშირწყალა
მატრიქსული Gla-ცილა	შეიცავს 7-კარბოქსიგლუტამინის მჟავის 5 ნაშთს; შეუძლია ურთიერთქმედება ჰიდროქსიპაპტიტთან. ჩნდება ძვლოვანი ქსოვილის განვითარების ადრეულ სტადიაზე; ნანახია ასევე სხვა ქსოვილებში
ოსტეოკალცინი	სინთეზდება ოსტეობლასტებში, შეიცავს 7-კარბოქსი-გლუტამინის მჟავის 3 ნაშთს; ურთიერთქმედებს ჰიდროქსიპაპტიტთან;

	ლოკალიზებულია ძვლოვანი ქსოვილის უჯრედგარე მატრიქსში
<b>პროტეინი -S</b>	შეიცავს 7-კარბოქსიგლუტამინის მჟავის ნაშთებს; სინთეზდება ძირითადად ღვიძლში. უცნობია, ძვლის რომელ უჯრედებში ხდება მისი სინთეზი. სავარაუდოა მისი მონაწილეობა ძვლის ქსოვილის მეტაბოლიზმში. მისი დეფიციტისას აღინიშნება ჩონჩხის ცვლილებები

ქსოვილის წარმოქმნა იწყება ფიბრობლასტებსა და ოსტეობლასტებში (მეზენქიმური უჯრედები) კოლაგენის ფიბრილების სინთეზით, რომელიც გამოიყოფა გარმომცველ არეში. ამის შედეგად, კოლაგენის ფიბრილები აღმოჩნდება მატრიქსში, რომელიც შეიცავს პროტეოგლიკანებსა და გლიკოზამინოგლიკანებს. მინერალური ნაერთების აკუმულაცია ხდება მარილებით გადაჯერებული თხევადი ფაზიდან. ძვლის მინერალური „კარკასის“ კრისტალების წარმოქმნა ინდუცირდება ჩვეულებრივი სამჯაჭვიანი კოლაგენით. მინერალური კრისტალური ბადის ფორმირება იწყება კოლაგენურ ფიბრილებს შორის უბანში. ამის შემდეგ კრისტალები თავად ხდება კოლაგენის ბოჭკოებს შორის სივრცეში ჰიდროქსიაპათიტის დაგროვების ნუკლეაციის ცენტრი. ტერმინი „ნუკლეაცია“ ნიშნავს ისეთი ზედაპირის შექმნას, რომელზეც იოლად შეიძლება მოხდეს კრისტალური ბადის ფორმირება. ძვალი არ არის მინერალების სტატიკური დეპო. ის დინამიკური სტრუქტურაა, რომელიც მუდმივად განიცდის განახლებას. ამ პროცესში მონაწილეობს ოსტეოკლასტები და ოსტეობლასტები.

ცნობილია, რომ ორგანიზმში D ვიტამინის ნაკლებობის გამო ახალშობილებში ვითარდება რაქიტი. როგორც ცნობილია, ვიტამინი D დიოქსიქოლექალციფეროლის წინამორბედს წარმოადგენს. ვინაიდან დიოქსიქოლექალციფეროლის თანაობისას ძლიერდება ნაწლავებში  $Ca^{2+}$ -ის შეწოვა, D ვიტამინის ნაკლებობა უპირველესად ვლინდება სისხლში  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის კლებით. D ვიტამინით ინტოქსიკაციისას, პირიქით, აღინიშნება ძვლების განლევა და შედეგად,  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის გაზრდა სისხლში. ეს ეფექტი განაპირობებს თირკმელებში დიოქსიქოლექალციფეროლის წარმოქმნას, რასაც მოსდევს  $Ca^{2+}$ -ისა და ფოსფორის მარილების რაოდენობის მნიშვნელოვანი ზრდა შარდში და თირკმელებში ქვების წარმოქმნა.

ძვლის ფორმირებაზე გავლენას ახდენს აგრეთვე ვიტამინი A, რომლის ნაკლებობა იწვევს ჩონჩხის ზრდის შეჩერებას. A ვიტამინის ჭარბი რაოდენობისას კი შეიმჩნევა ძვლების დეფორმაცია. ეს მოვლენები, სავარაუდოდ, ხრტილის შემადგენლობაში არსებული ქონდროიტინსულფატის ჰიდროლიზური დაშლით უნდა იყოს განპირობებული.

ჩონჩხის ნორმალურ ფორმირებაში მონაწილეობს ასკორბინის მჟავაც (C ვიტამინი). C ვიტამინის ნაკლებობისას, მეზენქიმურ უჯრედებში არ სინთეზდება ნორმალური კოლაგენი, რის გამოც ირღვევა მინერალიზაციის პროცესი.

ძვლებში  $Ca^{2+}$ -ისა და არაორგანული ფოსფორის მეტაბოლიზმის რეგულაციაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ზოგიერთი ტიპის პროსტაგლანდინი ( $PGE_1$ ) და პარათიროიდული ჯირკვლის ჰორმონები – პარათჰორმონი და კალციტონინი.

ძვალში მიმდინარე მეტაბოლიზმის დარღვევის შედეგად ხშირად შეიმჩნევა ძვლის ქსოვილის ინტენსიური ზრდა, რის შედეგადაც წარმოიქმნება არანორმალურად სქელი და მკვრივი ძვლები. ეს ანომალიები გამოვლენილ იქნა ქრონიკული ჰიპოპარათირეოზისა და ქრონიკული ტეტანის დროს. ძვლების გაძლიერებული ზრდა მიმდინარეობს აგრეთვე *ჰიპერტროფიული ოსტეოართრიტის* პირობებშიც. ეს დაავადება საკმაოდ გავრცელებულია და უპირატესად ვლინდება ორმოც წელს გადაცილებულ ადამიანებში. პირიქით, ძვლების ნაწილობრივი განლევა შეიძლება განვითარდეს ძვლოვანი მატრიქსის მინერალიზაციის დარღვევების შედეგად (ოსტეომალაცია), ან მატრიქსის არასწორი ფორმირებისას (ოსტეოპოროზი). ოსტეოპოროზის



დროს ხდება ძვლის ქსოვილის გენერალიზებული, პროგრესული შემცირება მოცულობაში და ჩონჩხის მტვრევადობის გაზრდა. განსაკუთრებით ხშირია ბარძაყის ძვლის თავის მოტეხილობა. ოსტეოპოროზი უპირატესად ვლინდება მენოპაუზის შემდგომ პერიოდში ესტროგენული აქტივობის დაქვეითებისას. ოსტეოპოროზის მიზეზი შეიძლება იყოს C ვიტამინის ნაკლებობა და არარაციონალური კვება, რის შედეგადაც ირღვევა ოსტეობლასტებში კოლაგენის წარმოქმნის პროცესი.

ჰიპერპარათირეოზი იწვევს ოსტეოკლასტების აქტივობის სტიმულაციას, რაც ვლინდება ძვლების არათანაბარ დაზიანებაში. შედეგად, ზოგიერთ ძვალში წარმოიქმნება ღრუები. ეს დაავადება *ფიბროზული ოსტიტის* სახელითაა ცნობილი.

ბავშვებში გვხვდება თანდაყოლილი ქრონიკული დაავადება – თანდაყოლილი *ჰიპოფოს-ფატაზა*, რომლის ეტიოლოგია ჯერ არაა სათანადოდ შესწავლილი. ამ დაავადების მქონე პაციენტებს ახასიათებთ ძვლების არასრული ფორმირება. ჰისტოლოგიური ცვლილებები რაქიტისათვის დამახასიათებელი ნიშნების მსგავსია. დაავადება მიმდინარეობს ტუტე ფოსფატაზას დაბალი აქტივობის ფონზე.

*არასწორი ოსტეოგენეზი* თანდაყოლილი, მემკვიდრული დაავადებაა და ხასიათდება ძვლების მაღალი მტვრევადობით. ამ დაავადების დროს, შემაერთებული ქსოვილის დეფიციტის გამო, სკლერა ძლიერ თხევადი და გამჭვირვალეა, ხშირად ხასიათდება ცისფერი შეფერილობით. აღწერილია არასწორი ოსტეოგენეზის 4 ტიპი: მსუბუქი, ფართო (ექსტენსიური), მძიმე და ცვლადი. ამ ოთხი ტიპიდან ახალშობილებში ყველაზე საშიშია ფართო ტიპის არასწორი ოსტეოგენეზი. დაავადებული ბავშვები იზადებიან ძვლების მრავლობითი მოტეხილობით, ხშირად შედეგი შეიძლება ლეტალურიც იყოს. არასწორი ოსტეოგენეზი სხვადასხვა გენური მუტაციებითაა განპირობებული. მუტაციების გამო მცირდება კოლაგენის წარმოქმნა, ან აღინიშნება მისი სტრუქტურული დეფექტები. შედეგად წარმოიქმნება არანორმალური ბოჭკოები, რაც იწვევს ძვლების სისუსტეს.

*ოსტეოპეტროზი (მარმარილოს დაავადება)* ხასიათდება ძვლების მომატებული სიმკვრივით. ძვლის ქსოვილი მოკლებულია დემინერალიზაციის უნარს. დაავადება გენური მუტაციების შედეგია.

## X.8 ხრტილოვანი შემაერთებული ქსოვილი

ხრტილი შემაერთებული ქსოვილის ერთ-ერთი სახეა, გამოირჩევა მტკიცე, ელასტიკური უჯრედშორისი ნივთიერებით, რომელიც წარმოქმნილია სპეციფიკური უჯრედების – ქონდროციტების გარშემო. ძვლოვანი ქსოვილისაგან ხრტილოვანი ქსოვილი განსხვავდება იმით, რომ მასში არ გვხვდება ნერვები და სისხლძარღვები. ის საკვებ კომპონენტებს სინოვიური ქსოვილიდან იღებს. ამავე დროს, ხრტილი ხასიათდება კომპონენტების ნელი, მაგრამ მუდმივი განახლების უნარით. ხრტილის მთავარი ცილოვანი კომპონენტია II ტიპის კოლაგენი, თუმცა მის შედგენილობაში ვხვდებით სხვა ტიპის პროტეინებსაც. ადამიანის ორგანიზმში გამოყოფენ სამი სახის ხრტილოვან ქსოვილს: *ჰიალინურს*, *ელასტიკურს* და *ბოჭკოსებურს*. კლასიფიკაციას საფუძვლად უდევს უჯრედშორისი ნივთიერების აგებულება, კერძოდ, კოლაგენური და ელასტინური ბოჭკოების რაოდენობის შეფარდება. მაგალითად, ელასტიკური ხრტილი, უპირატესად, ელასტინს შეიცავს, ხოლო ფიბროელასტიკური – I ტიპის კოლაგენს. ხრტილის შემადგენლობაში ასევე წარმოდგენილია პროტეოგლიკანები, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მის ფუნქციონირებაში. ხრტილის მთავარი პროტეოგლიკანია *აგრეკანი*. ის სხვადასხვა იზოფორმების სახით გვხვდება. აგრეკანისათვის დამახასიათებელია სპეციფიკური სტრუქტურა, რომელიც ქონდრიოტინსულფატის, კერატანსულფატისა და ჰიპურონის მჟავის სახითაა წარმოდგენილი. ჯაჭვები დაკავშირებულია ცილოვან ბირთვთან. აგრეკანს განსაკუთრებული როლი ენიჭება ჰიალინური ხრტილის ფუნქციონირებაში.

ბრტილში იდენტიფიცირებულია სხვა გლიკოპროტეინებიც, რომლებიც აგრიკანთან შედარებით, მარტივი სტრუქტურით ხასიათდება.

ბრტილოვანი ქსოვილის დაავადებებიდან აღსანიშნავია *ქონდროდისპლაზიები*. ქონდროდისპლაზიებს განეკუთვნება *სტიკლრეის სინდრომი*, რომლისთვისაც დამახასიათებელია სახსრის ბრტილებისა და თვალის ბადურას დეგენერაცია. *აქონდროპლაზიაც* ქონდროდისპლაზიების ერთ-ერთი სახეობაა. ეს არის ქონდროცაიტიზის ერთ-ერთი ფართოდ გავრცელებული ფორმა. დაავადება მემკვიდრული აუტოსომურ-დომინანტური ტიპისაა.

ბრტილოვანი ქსოვილის დაავადებათა რიცხვს შეიძლება მივაკუთვნოთ *პოდაგრაც*. შარდის მჟავა წარმოადგენს პურინული ნუკლეოტიდების მეტაბოლიზმის პროდუქტს. pH-ის ფიზიოლოგიური მნიშვნელობებისას, შარდის მჟავას 98% იონიზებულ მდგომარეობაშია, ანუ წარმოდგენილია ურატის იონის სახით. უჯრედშორის სითხეში, რომლის ძირითად კათიონს ნატრიუმი წარმოადგენს, შარდის მჟავა ნატრიუმის ურატის ხსნარის სახითაა. ეს მარილი ხასიათდება მცირე ხსნადობით. უჯრედშორის სითხის გაჯერება ნატრიუმის ურატით წარმოებს იმ შემთხვევაშიც კი, თუ ურატის კონცენტრაცია მხოლოდ მცირედ აღემატება ნორმის ფარგლებს. ამის გამო ადამიანებში, რომელთაც ახასიათებთ ჰიპერურიკემია, შეინიშნება ნატრიუმის ურატის კრისტალების წარმოქმნის ტენდენცია. ამ პროცესის ნათელი გამოვლინებაა პოდაგრა, რომლის დროსაც კრისტალები წარმოიქმნება ბრტილებში, სინოვიურ გარსში და სახსრების სინოვიურ სითხეში. პოდაგრის განვითარების რისკი იზრდება პლაზმაში ურატის კონცენტრაციის მატებასთან ერთად (ცხრ. X. 5.). უდავოა, რომ შემაერთებულ ქსოვილში ნატრიუმის ურატის კრისტალების დაგროვებაზე გავლენას ახდენს მრავალი ფაქტორი. ჰიპერურიკემიით დაავადებულ პაციენტებში ყოველთვის არ ვითარდება პოდაგრა (85% ასეთ პაციენტებში მთელი ცხოვრების მანძილზე პოდაგრის არავითარი სიმპტომი არ მჟღავნდება), მაგრამ ჰიპერურიკემია არის აუცილებელი წინაპირობა პოდაგრის განვითარებისთვის. პოდაგრის წარმოქმნა შეიძლება პროვოცირებული იყოს ურატის კონცენტრაციის უეცარი ცვლილებით (როგორც გაზრდით, ასევე შემცირებით). ნატრიუმის ურატის ხსნადობა სწრაფად კლებულობს ტემპერატურის დაწვევისას, ამით ნაწილობრივ შეიძლება აიხსნას პერიფერიული სახსრების უფრო ხშირი დაზიანების ტენდენცია, ვინაიდან მათ ახასიათებთ უფრო დაბალი სახსარშიდა ტემპერატურა.

ცხრილი X.5.

**პოდაგრის განვითარების რისკი პლაზმაში ურატის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულებით**

შარდის მჟავას (ურატის) კონცენტრაცია პლაზმაში (მმოლი/ლ)	პოდაგრის განვითარების რისკი (%)	
	მამაკაცები	ქალები
<0,41	2	3
0,42-0,47	17	17
0,48-0,53	25	ასეთი კონცენტრაციები ქალებში ძალიან იშვიათია, ამიტომ მონაცემები არასაკმარისია
>0,54	90	

ტრადიციულად ანსხვავებენ პოდაგრის ორ ტიპს: პირველადს (იდიოპათიურს) და მეორედს (თუ არის რაიმე დაავადება, რომელიც იწვევს ჰიპერურიკემიას). მაგრამ მეორადი პოდაგრა შედარებით იშვიათად ვითარდება. არსებობს მემკვიდრეობითი მიდრეკილება პოდაგრისა და ჰიპერურიკემიის განვითარებისადმი. ამ მიმართულებით ჩატარებულმა კვლევებმა ცხადყო, რომ პირველადი პოდაგრის უმეტეს შემთხვევებში მეტაბოლიზმის არანაირი დარღვევა არ მჟღავნდება. პაციენტების დაახლოებით 90%-ში შარდის მჟავას გამოყოფა ძალიან

დაბალია, პლაზმაში მის კონცენტრაციასთან შედარებით, ხოლო 10%-ს ახასიათებს შარდის მჟავას ჭარბი წარმოქმნა. დიეტური ფაქტორები და ალკოჰოლი შემთხვევათა ნახევარში აძლიერებს ჰიპერურიკემიას. ამ მიზეზების აღმოფხვრას შეუძლია მცირედ დაწიოს სისხლში ურატის კონცენტრაცია, მაგრამ ჩვეულებრივ ის მაინც მაღალი რჩება. პოდაგრა იშვიათად ჩნდება ქალებში პრედმენსტრუალურ პერიოდში, მათ სისხლში ურატის საშუალო კონცენტრაცია ბევრად დაბალია იმავე ასაკის მამაკაცებთან შედარებით. მენოპაუზის შემდეგ პოდაგრის გავრცელება მნიშვნელოვნად მატულობს.

პოდაგრის დიაგნოზი ისმება კლინიკური ნიშნების საფუძველზე, ხოლო ჰიპერურიკემია ამყარებს დასაშვებ დიაგნოზს. სინოვიურ სითხეში ნატრიუმის ურატის ტოფუსების ან კრისტალების აღმოჩენა საბოლოოდ ამტკიცებს დიაგნოზს. ნატრიუმის ურატის კრისტალები არის ნეიტროფილებში, აქვთ ტიპური ნემსისებრი ფორმა და სიგრძეში აღწევს 2-10 მკმ-ს. სახსრებში ფორმირებადი ნატრიუმის კრისტალები, ნეიტროფილებით მათი შთანთქმის შემდეგ, აზიანებს მათ ლიზოსომებს და იწვევს უჯრედების დაშლას. თავისუფალი სუპეროქსიდური რადიკალების წარმოქმნა და ლიზოსომების ფერმენტების სახსრის ღრუში გამოთავისუფლება იწვევს ძლიერ ანთებით რეაქციას. ინტერლეიკინი-1-ის მონოციტებიდან და ქსოვილური მაკროფაგებიდან გამოთავისუფლება უზრუნველყოფს დამატებით ანთებით სტიმულს.

მწვავე პოდაგრის სამკურნალოდ ეფექტურად გამოიყენება ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები (ინდომეტაცინი ყველაზე ეფექტურია), თუმცა ისინი არ ახდენს გავლენას ჰიპერურიკემიაზე.

პოდაგრის ბუნებრივ განვითარებაში აღწერენ ოთხ სტადიას: I – უსიმპტომო ჰიპერურიკემია; II – მწვავე პოდაგრა; III – შეტევებს შორის პოდაგრა; IV – ქრონიკული ტოფუსური პოდაგრა. უსიმპტომო ჰიპერურიკემია შეიძლება მიმდინარეობდეს მრავალი წლის განმავლობაში, სანამ მწვავე შეტევა არ იქნება პროვოცირებული რაიმე ფაქტორით (მაგ., ტრავმით ან გადახრებით დიეტაში). შემდეგ დგება სტადია (შეტევებს შორის პოდაგრა), რომელიც ხასიათდება უსიმპტომო პერიოდებისა (რომელიც შეიძლება გაგრძელდეს თვეები და წლები) და მწვავე შეტევების მონაცვლეობით, მკურნალობის გარეშე შემთხვევაში შეიძლება გადაიზარდოს ქრონიკულ ტოფუსურ პოდაგრაში. საბედნიეროდ, ტოფუსური პოდაგრა დღესდღეობით იშვიათად გვხვდება. ის უვითარდებათ ძირითადად ხანდაზმულ ქალებს, რომლებიც მრავალი წლის განმავლობაში იღებენ დიურეტიკებს.

აღწერილია ნივთიერებათა ცვლის დარღვევის ზოგიერთი იშვიათი მემკვიდრული დაავადება, რომლებიც იწვევს ჰიპერურიკემიასა და პოდაგრას (ცხრ. X. 6.). ყველა ამ დაავადების დროს ჰიპერურიკემია არის შარდის მჟავას სინთეზის გაძლიერების შედეგი.

პოდაგრა ერთადერთი კრისტალური არტოპათია არ არის. სახსარში კალციუმის პიროფოსფატის ნალექების დაგროვებამ შეიძლება შექმნას პოდაგრის კლინიკური სურათი (ფსევდოპოდაგრა) და გამოიწვიოს ქონდროკალცინოზი (სახსრის ხრტილში კალციუმის დაგროვება). ფსევდოპოდაგრა მემკვიდრული დაავადებაა და წარმოიქმნება ჰიპერპარათირეოზის, ჰემოქრომატოზის ან ნივთიერებათა ცვლის სხვა დარღვევების ფონზე. კალციუმის პიროფოსფატის კრისტალები რომბისებური ფორმისაა.

*ცხრილი X.6.*

**ჰიპერურიკემიის გამომწვევი ნივთიერებათა ცვლის დარღვევის მემკვიდრული დაავადებები**

ფერმენტის ანომალია	შედეგები
ჰიპოქსანტინ-გუანინფოსფორიბოზილ-ტრანსფერაზას დეფიციტი (ლემბანაიხენის სინდრომი და ნაკლებად მძიმე ვარიანტები)	მცირდება პურინების ხელმეორე უტილიზაცია და ამგვარად იზრდება შარდის მჟავას სინთეზი

<p>გლუკოზო-6-ფოსფატაზას დეფიციტი (I ტიპის გლიკოგენის დაგროვება)</p>	<p>1) გლუკოზო-6-ფოსფატის მეტაბოლიზმის გაძლიერება პენტოზოფოსფატური გზით ზრდის რიბოზო-6-ფოსფატის წარმოქმნას, რომელიც წარმოადგენს სუბსტრატს პურინული ნუკლეოტიდების სინთეზისათვის; 2) ჰიპერლაქტატემია ამცირებს შარდის მჟავას სეკრეციას თირკმელების არხებში</p>
<p>ფოსფორიბოზილპიროფოსფატსინთეზა-ზას გაზრდილი აქტივობა</p>	<p>ფოსფორიბოზილპიროფოსფატი არის პურინული ნუკლეოტიდების სინთეზის სუბსტრატი, აგრეთვე ააქტივებს ფერმენტს, რომელიც ზღუდავს რეაქციის სიჩქარეს</p>

### X.9. კბილები

კბილი შედგება კალციფიცირებული ქსოვილის სამი შრისაგან. კბილის ღრუ ამოვსებულია პულპით, რომელშიც სისხლძარღვები და ნერვული დაბოლოებებია. პულპა გარემოცულია დენტინით – ძირითადი კალციფიცირებული ქსოვილით. კბილის გარე ნაწილზე დენტინი დაფარულია ემალით. ყბაში ჩაფლული კბილის ფესვები დაფარულია ცემენტით. ცემენტი სტრუქტურულად ძვლის მსგავსია. დენტინის 75%-ს მინერალები შეადგენს. თავად ემალი კი მტკიცე და მკვრივი ქსოვილია, რომლის 98% მინერალებია. მათგან აღსანიშნავია მაგნიუმი, ნატრიუმი, კალიუმი და ქლორი (ცხრ. X.7.). დენტინისა და ცემენტის ორგანული მატრიქსი ძვლის მატრიქსის მსგავსია. ემბრიონული ემალის ფიბრილარული ცილა მდიდარია პროლინითა და ოქსილიზინით. ემალის ფორმირების პროცესში ჯერ წარმოიქმნება ცილოვანი მატრიქსი, რომელიც შემდგომ განიცდის მინერალიზაციას. საბოლოოდ ფორმირებულ ემალში თავისუფალი ცილა პრაქტიკულად არ რჩება – ის უმნიშვნელო რაოდენობით დაბალმოლეკულური პეპტიდების სახითაა წარმოდგენილი. მათ *ამალოგენინები* ეწოდება. მათი ძირითადი ფუნქცია მდგომარეობს უხსნადი ორგანული მატრიქსის შექმნაში, რომელიც შემდგომ განიცდის მინერალიზაციას.

ცხრილი X.7.

#### კბილის ქსოვილების ქიმიური შემადგენლობა

ქიმიური ნაერთი	ემალი	დენტინი	ცემენტი
წყალი	2%	13%	32%
ორგანული ნაერთები	2%	18%	22%
მინერალური ნაშთები	96%	69%	46%
კალციუმი	36%	35.3%	35.3%
ფოსფორი	17%	17.1%	17.1%
კარბონატის ნაშთი	2.5%	4.5%	4.4%
ფტორი	0.02%	0.04%	0.02%

ემალის შემადგენლობაში გვხვდება გლუკოზამინო-გლიკანები და ციტრატი. ჰიდროქსი-აპატიტის კრისტალები ემალში ბევრად უფრო დიდი ზომისაა, ვიდრე დენტინში, ცემენტში ან ძვალში. ამრიგად, ემალი უფრო მეტადაა მინერალიზებული, ვიდრე ძვალი. ზოგადად, ემალის მეტაბოლიზმის თავისებურებად მიიჩნევა ნივთიერებათა მეტაბოლიზმის საკმაოდ დაბალი სიჩქარე.

მინერალური ნივთიერებების ცვლა კბილებში შედარებით ნელა მიმდინარეობს, რაც ხელს უწყობს მათ სტრუქტურულ სტაბილურობას ისეთ პირობებშიც კი, როცა იქმნება საფუძველი დეკალციფიკაციისათვის, მაგალითად, ორსულობის ან ავიტამინოზების შემთხვევაში.

დენტინი, ემალისაგან განსხვავებით, შეიცავს დიდი რაოდენობით სიალოპროტეინებს (არაკოლაგენური ცილები). მინერალიზაციის ხარისხით ის ძვლოვანი ქსოვილის ანალოგიურია. მინერალურ კომპონენტში გვხვდება დიდი რაოდენობით ჰიდროქსი-აპატიტი და მაგნიუმის იონი. დენტინში არის ასევე ფტორიდის მარილებიც. ორგანული ნაერთებიდან დენტინი მდიდარია ქონდრიოტინ-სულფატებით, ჰიალურონის მჟავით და კოლაგენით. კარიესის შემთხვევაში დენტინში საგრძნობლად მატულობს გლუკოზამინო-გლიკანების რაოდენობაც.

კბილში გვხვდება განსაკუთრებული ტიპის შემაერთებელი ქსოვილი – *პულპა*, რომელიც ემბრიონალურ შემაერთებელ ქსოვილს მოგვაგონებს. ის ხასიათდება მაღალი მეტაბოლური აქტივობით, რაც გამონვეულია მასში დიდი რაოდენობით სხვადასხვა ფერმენტის არსებობით. პულპის უჯრედული ერთეულია ფიბრობლასტები. ნივთიერება წარმოდგენილია გლიკოპროტეინებითა და გლუკოზამინო-გლიკანებით. პულპის ბოჭკოვან სტრუქტურას ქმნის კოლაგენური ბოჭკოები. პულპის ძირითადი ფუნქციაა დენტინის ფორმირება და მისი უზრუნველყოფა მეტაბოლური პროცესებით.

# XI. ორგანიზმის უჯრედგარე სითხეები

სითხეები, ძირითადად მარილებისა და სხვადასხვა ნერთების წყალხსნარები, შეადგენენ ცოცხალი ორგანიზმის დაახლოებით 60%-ს. მათი დიდი ნაწილი უჯრედებშია და უჯრედშიდა სითხეები ეწოდება, ხოლო დაახლოებით 1/3 – უჯრედგარე სივრცეში და ქმნის ე.წ. უჯრედგარე არეს. უჯრედგარე არე მუდმივ მოძრობაშია. კერძოდ, იგი ერევა სისხლს და შემდგომ დიფუზიით კაპილარის კედლების გავლით გამოდის და ქსოვილოვან სითხეს უერთდება.

უჯრედგარე სითხეს დიდი მნიშვნელობა აქვს უჯრედების, ქსოვილების, ორგანოებისა და, შესაბამისად, მთელი ორგანიზმის ფუნქციონირებისათვის და მას სხვადასხვა ფუნქცია აკისრია. ეს ფუნქციებია:

1. საკვები ნივთიერებებით (გლუკოზა, ცხიმოვანი მჟავები, ამინომჟავები), ჟანგბადითა და სხვადასხვა მაკრო-და მიკროელემენტებით უჯრედების მომარაგება;

2. უჯრედებთან ჰორმონებისა და სხვადასხვა რეგულატორული თვისების მქონე ნივთიერებების ტრანსპორტირება;

3. უჯრედული მეტაბოლიზმის საბოლოო პროდუქტების (სხვადასხვა ტოქსიკური ან გაუფრთხილებელი ნაერთების, ასევე CO<sub>2</sub>) გამოყოფა.

ორგანოების უმეტესობაში უჯრედგარე არეს წარმოადგენს ინტერსტიციალური სითხე, რომელიც, თავის მხრივ, უჯრედგარე სითხეების სისტემის ნაწილია. ამ სითხეებს შორის დამაკავშირებელი რგოლის ფუნქციას სისხლის პლაზმა ასრულებს. უჯრედგარე სითხეებს ასევე განეკუთვნება ლიმფა (წარმოიქმნება ქსოვილური სითხეების ფილტრაციით ლიმფურ კაპილარებში) და რიგი უჯრედგარე სითხეები, რომლებიც ასრულებს სპეციალურ ფუნქციებს და გამომუშავდება სხვადასხვა ორგანოსა თუ ქსოვილის მიერ (თვალი, შემაერთებელი ქსოვილი, კანი, ცენტრალური ნერვული სისტემა, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი და სარძევე ჯირკვლები).

## XI.1. ორგანიზმში მიმდინარე კაპილარული ცვლა

კაპილარებში მიმდინარე სითხის გაცვლის (ინტერსტიციალურ სითხესა და პლაზმას შორის) მექანიზმი ცნობილია სტარლინგის ჰიპოთეზის სახელით. ამ ჰიპოთეზის მიხედვით, კაპილარის გასწვრივ, ნებისმიერ წერტილში ჰიდროსტატიკურ წნევაზე უკუქმედებს პლაზმის ცილების ოსმოსური წნევა. ქსოვილების წნევა და სისხლის სადინარების გარეთ არსებული ცილების ოსმოსური წნევა უგულვებელყოფილია მათი სიმცირის გამო. თუ პლაზმა და მისგან მიღებული არაცილოვანი ფილტრატი (ინტერსტიციალური სითხის მოდელი) გაყოფილია მემბრანით, რომელიც განვლადია ყველა გახსნილი ნივთიერებისათვის, პლაზმის ცილების გარდა, ეს უკანასკნელი ქმნის ეფექტურ ოსმოსურ წნევას (სინ. სვ. 30 მმ.). ეს სიდიდე შედარებით ნაკლებია კაპილარის არტერიულ ბოლოზე არსებული წნევის მაჩვენებელზე და ოდნავ მეტია ვენურ ბოლოზე არსებულ ჰიდროსტატიკურ წნევაზე. შესაბამისად, შეიძლება ჩაითვალოს, რომ სისხლის გავლისას კაპილარის არტერიულ ნაწილში მოხდება სითხის გარკვეული ოდენობის დაკარგვა, რომელიც გაედინება კაპილარის კედელში. ეს დანაკარგი აღდგება სისხლის ნაკადის გავლისას კაპილარის ვენურ მონაკვეთში. კაპილარის გასწვრივ წნევა (P) ნებისმიერ ადგილზე, რომელიც განსაზღვრავს კაპილარის კედელში სითხის დინების მიმართულებას, შეიძლება გამოითვალოს ფორმულით:

$$P = (P_1 + P_2) - (P_3 + P_4),$$

სადაც : P<sub>1</sub> წნევაა სისხლძარღვებში;

P<sub>2</sub> – ოსმოსური წნევა სისხლძარღვის გარეთ;

P<sub>3</sub> – წნევა სისხლძარღვის გარეთ;

*P<sub>4</sub> – ოსმოსური წნევა სისხლძარღვში.*

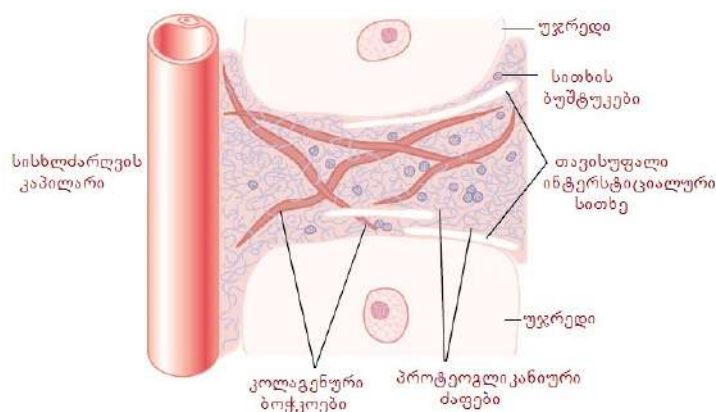
თუ პროცესები განიხილავთ, მაშინ კაპილარებში შემავალი სითხის მოცულობა ტოლია ვენებში შესული მოცულობისა. ქსოვილთა უმეტესობაში სითხის ასეთი გადაადგილება კაპილარის კედელში შეესატყვისება კაპილარებში გამდინარე პლაზმის მოცულობის დაახლოებით 2%-ს. ითვლებოდა, რომ ამგვარად ხორციელდება წყლისა და გახსნილი ნივთიერებების ცვლა კაპილარების გავლით. მაგრამ, ეს მოსაზრება არ შეესაბამება კაპილარების გავლით პლაზმასა და ინტერსტიციალურ სითხეს შორის მიმდინარე წყლისა და გახსნილი ნივთიერებების ცვლის დიდ სიჩქარეს. კაპილარებში შემავალი და გამომავალი წყლის, ელექტროლიტების და მცირე ორგანული მოლეკულების დიფუზიის სიჩქარე 10 – 100-ჯერ აღემატება პლაზმის დინების სიჩქარეს. დიფუზიის სიჩქარე იცვლება ნაწილაკთა ზომის უკუპროპორციულად. ეს ფაქტი მიუთითებს, რომ კაპილარების მემბრანის ფორები მოქმედებს მოლეკულური „საცრის“ ანალოგიურად. Na<sup>+</sup>-ის იონი დიფუნდირებს დაახლოებით 2-ჯერ სწრაფად, ვიდრე გლუკოზა და 10-ჯერ სწრაფად, ვიდრე ინულინი. ნორმალური სიჩქარის პირობებში, პლაზმის ცილები ვერ აღწევენ კაპილარების კედლებში, მაგრამ თუ სიჩქარე ეცემა, ცილების დიფუზიის სიჩქარე მნიშვნელოვნად იზრდება. ელექტრონულ-მიკროსკოპიული ანალიზიდან ჩანს დიდი ზომის მოლეკულების შესამჩნევი გადაადგილება კაპილარების უჯრედების გავლით ან შედარებით მსხვილი სისხლძარღვების ამომფენ ენდოთელიალურ უჯრედებს შორის. ენდოთელიალური უჯრედებისათვის დამახასიათებელია შეკუმშვა-მოდუნების რითმულობა, რაც განპირობებულია მათ მემბრანაში აქტინისა და მიოზინის არსებობით. ამგვარი პროცესით შესაძლებელია მემბრანული არხების წარმოქმნა, რომელთა გავლითაც გახსნილი ნივთიერებები გადადის სისხლძარღვთა სისტემიდან ინტერსტიციალურ კომპარტმენტში. ცხიმში ხსნადი ნივთიერებების (მაგ., O<sub>2</sub>, NO და დიეთილის ეთერი) გადატანა მიმდინარეობს ისე სწრაფად, რომ შესაძლებელია მათი გადაადგილება კაპილარების კედლის უჯრედების მემბრანის ლიპიდურ უბნებში. პროცესი მიმდინარეობს დიფუზიის საშუალებით. ნივთიერებათა გადაადგილება კაპილარების კედლებში დიდი სისწრაფით ხდება და მასში არ არის ჩართული სითხის ფილტრაცია, რომელიც ჰიდროსტატიკური და ოსმოსური წნევის შედეგია. კაპილარების არტერიულ ბოლოზე არსებული ჰიდროდინამიკური წნევის მთავარ ფუნქციას წარმოადგენს სითხის გადაადგილება კაპილარებში და არა მისი იძულებითი გატარება კაპილარის კედელში. ამავე დროს, ფორების არსებობის წყალობით, ფილტრაცია წარმოებს იმ შემთხვევაში, როდესაც არ არის წინააღმდეგობის ფაქტორი და სითხის რაოდენობა, რომელიც გაედინება კაპილარებიდან ფილტრაციისა და დიფუზიის მეშვეობით, ბევრად აღემატება მის შემოსვლას მხოლოდ დიფუზიის ხარჯზე. კომპენსაციის ფაქტორს წარმოადგენს პლაზმის ცილების ეფექტური ოსმოსური წნევა. ამავე დროს, ორივე მიმართულებით გადაადგილებული სითხის მოცულობა ფაქტობრივად ერთნაირია. სისხლძარღვოვან და უჯრედ-შორის კომპარტმენტებს შორის სითხის ბალანსის ცვლილება იწვევს ორ კლინიკურად მნიშვნელოვან შედეგს – შოკს და შეშუპებას.

*შოკი* – ცირკულაციის დარღვევა, რომელიც წარმოიქმნება სისხლის მიმოქცევის სისტემიდან სითხის დაკარგვის შედეგად, რაც შეიძლება გამოწვეული იყოს სისხლდენით ან კაპილარების განვლადობის გაზრდით. პაციენტებში, რომელთაც მიიღეს ძლიერი დამწვრობა ან სერიოზული ტრავმა, ან გადაიტანეს რთული ოპერაცია, კაპილარები განვლადი ხდება პლაზმის ცილებისათვის, რასაც მოსდევს უჯრედ-შორის სივრცეში ალბუმინის შემცველი სითხის დიდი მოცულობის გადაადგილება და, შესაბამისად, სისხლის მოცულობის კლება. სისხლით მომარაგებისა და ჟანგბადის მიწოდების დაქვეითების გამო, კაპილარების განვლადობა კიდევ უფრო ირღვევა. ამ პირობებში ღვიძლიდან შესაძლებელია ფერიტინის გამოყოფა, რაც იწვევს სისხლის წნევის შემდგომ კლებას, რაც გამოჯანმრთელებას ძლიერ აფერხებს და პროცესი შესაძლებელია ლეტალურად დამთავრდეს. ასეთ მდგომარეობას შეუქცევადი შოკი ეწოდება.

შეშუპება – მდგომარეობაა, რომლის დროსაც მიმდინარეობს სისხლძარღვების გარეთ სითხის დიდი რაოდენობით დაგროვება. შეშუპება ვითარდება სისხლის მიმოქცევის სისტემიდან სითხის ტრანსუდაციასა და ამ სისტემაში მის დაბრუნებას შორის ბალანსის დარღვევის შედეგად. შეშუპების განვითარების მიზეზია პლაზმაში ალბუმინის კონცენტრაციის კლება, რაც გამოწვეულია მისი სინთეზის შემცირებით (არასრულფასოვანი კვება ან ღვიძლის დაავადებები), ან დაკარგვის სიჩქარის ზრდით (ალბუმინურია ნეფროზის დროს). ჰიპოალბუმინემიის შემთხვევაში სისხლის ოსმოსური წნევის კლებას მოსდევს ცირკულაციის სისტემიდან სითხის გამოსვლა და სისხლის მოცულობის შემცირება, რაც, შესაბამისად, ალდოსტერონის (ჰორმონი, რომელიც ხელს უწყობს მარილის დაკავებას სისხლში) სეკრეციის გაზრდას იწვევს. ყოველივე ამის შედეგად იზრდება შრატის ოსმოსური წნევა, რასაც მოსდევს ნყურვილის გაძლიერება. ეს უკანასკნელი, თავის მხრივ, ვაზოპრესინის სეკრეციის ზრდას უწყობს ხელს, რის გამოც ძლიერდება წყლის მოხმარება და მცირდება მისი გამოყოფა. ქსოვილებში დაგროვილი წყალი და მარილები წარმოქმნის შეშუპებას. „კვებითი“ წარმოშობის შეშუპება ჰიპოალბუმინემიის გარდა, განპირობებულია სხვა მნიშვნელოვანი ფაქტორებით. მაგალითად, ე.წ. *ასციტური სითხე*, რომელიც გროვდება მუცლის ღრუში ღვიძლის მძიმე დაზიანებებისას, სავარაუდოდ, წარმოიქმნება ჰიპოალბუმინემიისა და კარის ვენის სისტემაში სისხლის წნევის მატების ურთიერთშერწყმის შედეგად. ასციტური სითხის დაგროვების მიზეზი შესაძლებელია გამონწვეული იყოს ასევე გულის გარკვეული ტიპის დაავადებებისას, მაგალითად, გულის უკმარისობის შედეგად.

## XI.2. ინტერსტიციალური სითხე, სინოვიალური სითხე და ლიმფა

ძუძუმწოვარი ორგანიზმების საერთო მოცულობის დაახლოებით მეექვსედი წარმოდგენილია უჯრედშორისი (ინტერსტიციალური) სივრცით, რომელიც ამოვსებულია სითხით. ამ სითხეს *ინტერსტიციალური სითხე* ეწოდება. უჯრედშორისი სივრცეში სითხე ხვდება სისხლძარღვების კაპილარებიდან ფილტრაციისა და დიფუზიის საშუალებით. მის შემადგენლობაშია დაახლოებით ყველა ის ნივთიერება, რომელიც გვხვდება სისხლის პლაზმაში, გამონაკლისია ცილის მოლეკულები. ეს მოლეკულები იმდენად დიდია, რომ არ შეუძლია კაპილარის ენდოთელიუმში არსებული ფორების გავლა. ამის მიზეზით, ინტერსტიციალურ სითხეში ცილების შემცველობა ძალზე მცირეა. ინტერსტიციალური სითხე განთავსებულია პროტეოგლიკანურ ბოჭკოებს შორის არსებულ უმცირეს სივრცეებში და მას გელის თვისებები ახასიათებს (სურ. XI. 1).



**სურათი XI.1. უჯრედშორისი სივრცე**  
(Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology, 12th ed., 2006)



პროტეოგლიკანური ბოჭკოებისა და ინტერსტიციალური სითხისაგან შემდგარ ხსნარს *ქსოვილოვან გელს* უწოდებენ. ვინაიდან პროტეოგლიკანური ბოჭკოები ქმნიან ფაშარ, ნვრილოფოროვან ბადეს, გამხსნელის და სხვა მოლეკულების თავისუფალი მოძრაობა შეზღუდულია. ამის მაგივრად, ცალკეული მოლეკულების ტრანსპორტი ქსოვილოვან გელში ხორციელდება უბრალო დიფუზიის დახმარებით. დიფუზიის მაღალი სიჩქარე და უჯრედებსა და კაპილარებს შორის მანძილის სიმცირე საშუალებას აძლევს არა მარტო წყალს, არამედ ელექტროლიტებს, საკვებ ნივთიერებას, ჟანგბადს, ნახშირორჟანგს, მეტაბოლიზმის საბოლოო პროდუქტებსა და სხვა ნივთიერებებს გაიარონ ინტერსტიციალურ სივრცეში.

*ლიმიფა.* ტერმინები ლიმიფა და ინტერსტიციალური სითხე ხშირად იხმარება, როგორც ურთიერთშეცვლადი. თუმცა, ვინაიდან ინტერსტიციალური სითხის ზუსტი ბუნება განსაზღვრული არაა, მიზანშეწონილია ტერმინი ლიმიფა გამოყენებული იქნას ლიმიფურ სადინარებში არსებული სითხისათვის. ყოველდღიურად ნორმალური, ჯანმრთელი ადამიანის სისხლის კალაპოტში ჩაედინება 1-2 ლიტრამდე ლიმიფა. ლიმიფის ელექტროლიტური შემადგენლობა განსხვავდება პლაზმის შემადგენლობისაგან. ცილის შემცველობა ლიმიფაში მერყეობს მისი წარმოქმნის წყაროზე დამოკიდებულებით. კისრის სადინარების ლიმიფა შეიცავს 3%-მდე ცილას, კანქვეშა ლიმიფა – 0,25%-ს, ხოლო ღვიძლის ლიმიფაში ცილის შემცველობა 6%-ს აღწევს. ლიმიფაში ალბუმინების რაოდენობის შეფარდება გლობულინებთან, გაცილებით მაღალია, ვიდრე პლაზმაში და მერყეობს 3:1-დან 5:1-მდე ფარგლებში. ლიმიფა ასევე შეიცავს ფიბრინოგენს და პროთრომბინს, რაც უზრუნველყოფს მისი შედედების უნარს.

*სინოვიალური სითხე* სახსრებში არსებული სითხეა. ელექტროლიტური შემადგენლობის მიხედვით სინოვიალური სითხე შეესაბამება პლაზმის ტრანსუდატს. ის შეიცავს პროტეოგლიკანებს, რომელთა წყაროა სინოვიალური გარსის უჯრედები. ნორმალურ შემთხვევაში სინოვიალური სითხის pH 7,3 – 7,4-ია; ხვედრითი მასა დაახლოებით 1,01-ის ტოლია, ხოლო ცილის შემცველობა დაახლოებით 1%-ია; ალბუმინების რაოდენობის შეფარდება გლობულინების რაოდენობასთან, 4,0-ის ფარგლებშია. სინოვიალურ სითხეში ფიბრინოგენი არ გვხვდება, ხოლო არაცილოვანი აზოტოვანი შენაერთების კონცენტრაცია, პლაზმასთან შედარებით, საკმაოდ დაბალია. სინოვიალურ სითხეში ლიპიდები ჩვეულებრივ არ არის, ხოლო გლუკოზის კონცენტრაცია ცვალებადია. სინოვიალურ სითხეში ჰიალურონის მჟავას მაღალი შემცველობა (0,85%) განაპირობებს მის მაღალ სიბლანტეს. სახსრების ანთებითი დაავადებებისას, კერძოდ, რევმატიული ართრიტისას, ადგილი აქვს ჰიალურონის მჟავას რაოდენობისა და საშუალო მოლეკულური მასის კლებას, რაც მიუთითებს ამ ნაერთის მნიშვნელოვან როლზე.

სინოვიალური სითხესა და პლაზმას შორის მიმდინარეობს ელექტროლიტებისა და ადვილად დიფუზირებადი ნივთიერებების ცვლა, მაშინ, როცა დიდი ზომის ნაწილაკები სახსრებსში და არედან შეიძლება გამოვიდეს მხოლოდ ლიმიფური სადინარებით. ამგვარად, სინოვიალური სითხე წარმოადგენს ინტერსტიციალური სითხის ნაწილს და არა სეკრეტორული აქტივობის პროდუქტს.

ინტერსტიციალური სითხე წარმოიქმნება პლაზმიდან წყლისა და მასში გახსნილი ნივთიერებების დიფუზიითა და ამ ნივთიერებებისათვის კაპილარების კედლების განვლადობით. უჯრედშიდა და უჯრედგარე სითხეების შემადგენლობაში ძირითადი განსხვავება გამოიხატება იმ მექანიზმის ფუნქციონირებაში, რომლის წყალობითაც მეტაბოლიზმის პროცესში გამოთავისუფლებული ენერჯია შეიძლება გამოყენებული იყოს რიგი უჯრედშიდა კომპონენტების კონცენტრაციული გრადიენტის შესანარჩუნებლად. მიუხედავად ნივთიერებების უჯრედგარე და უჯრედშიდა კონცენტრაციების მუდმივობისა, გარკვეულ პირობებში მიმდინარეობს სეკრეციის პროცესი. ამ პროცესს ახორციელებს უჯრედები, რომლებიც სპეციფიკური სვეტების სახითაა განლაგებული. ერთი მხრიდან ეს უჯრედები ირეცხება ინტერსტიციალური სითხით, ვიტამინებით ან პლაზმით, ხოლო მეორე მხრიდან სხვა შემადგენლობის სითხით. განსხვავება ამ სითხეების შემადგენლობაში არ აიხსნება არც სპონტანური დიფუზიით, არც ოსმოსით ან განვლადობით. ოსმოსური, ელექტრო-ქიმიური ან ჰიდროსტატიკური გრა-

დინტის სანინალმდეგოდ განხორციელებული სეკრეციის პროცესი საჭიროებს მეტაბოლიზმის პროცესში გამოთავისუფლებული ენერჯის გამოყენებას. სეკრეცია ხასიათდება შემდეგი ძირითადი ნიშნებით: **1.** ის ითრგუნება უჯრედის მეტაბოლიზმის დარღვევებისას (ციანიდით ან ფტორიდით მოწამვლისას); **2.** კათიონები და ანიონები გადაიტანება ერთდროულად, ეკვივალენტური რაოდენობით და ერთი მიმართულებით, დონანის ნონასწორობის მოთხოვნების დარღვევით; **3.** ამავე მექანიზმით გადაიტანება არაელექტროლიტები; **4.** უჯრედები ერთმანეთის მიმართ განლაგებულია იმგვარად, რომ სეკრეტირებადი სითხე, ჩვეულებრივ, გამოდის არხით და ამ არხის შიგნით არსებული წნევა არ არის დამოკიდებული არტერიულ წნევაზე.

დუძუმწოვრებში სეკრეტების რიცხვს განეკუთვნება რძე, ოფლი, ცრემლები, ზურგის ტვინის სითხე, წყლოვანი ნამი და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის სითხეები. ნაწლავების ლორწოვან გარსებში მიმდინარე შერჩევითი შეწოვა, წყლისა და გახსნილი ნივთიერებების უკუშეწოვა თირკმელების მილაკებში და თირკმელების დისტალური მილაკების სანათურში მიმდინარე სეკრეცია განიხილება, როგორც სეკრეციის სახეები. სეკრეციის ყველაზე საინტერესო მაგალითებად შეიძლება დავასახელოთ კუჭში 0,16N HCl-ის წარმოქმნა, ოფლის ჯირკვლების მიერ თითქმის სუფთა წყლის გამოყოფა და  $\text{Na}^+$ -ის და გლუკოზის უკუშეწოვა შარდიდან. ყოველ ცალკეულ შემთხვევაში ეს პროცესები რეალიზდება იმ მექანიზმების წყალობით, რომელთაც უჯრედები გამოიყენებენ თავისი შინაგანი შემცველობის მუდმივობის შესანარჩუნებლად. ცნობილია სეკრეციის ძირითადი მექანიზმების სხვადასხვა ტიპი. უჯრედებში, რომლებშიც აქტიურად მიმდინარეობს ცილის სინთეზი და სეკრეცია, ძლიერადაა განვითარებული ენდოპლაზმატური რეტიკულუმი. სწორედ აქ მიმდინარეობს სეკრეტირებადი ცილების, მაგალითად ზიმოგენების და ჰორმონების სინთეზი. შემდეგ ისინი გადაიტანება გოლჯის აპარატში, სადაც ხდება მაკონდენსირებელ ვაკუოლებში, რომლებიც წარმოქმნილია გოლჯის აპარატის ბუშტუკებისაგან. როგორც ენდოპლაზმატური რეტიკულუმის მიკროსომები, ასევე გოლჯის აპარატის მემბრანები ხასიათდება სპეციფიკური ფერმენტების არსებობით, რომელთაც შესწევს ამ ცილების მოდიფიცირების უნარი. ვაკუოლებში სეკრეტორული მასალა კონცენტრირდება ან კონდენსირდება, რაც იწვევს მკვრივი გრანულების წარმოქმნას. ვაკუოლები, რომლებიც შეიცავს ასეთ გრანულებს, გადაადგილდება უჯრედის ზედაპირისაკენ და ტოვებს უჯრედს ეგზოციტოზის მეშვეობით. სეკრეციის ასეთი მიმდინარეობა დამახასიათებელია არა მარტო საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ცილებისათვის, არამედ ნერწყვის და შემაერთებელი ქსოვილის გლიკოპროტეინებისათვისაც, ასევე ზოგიერთი ცილოვანი ჰორმონის და რიგი დაბალმოლეკულური შენაერთის (მაგ., ადრენალინი) სეკრეციისათვის. სეკრეტირებად უჯრედებში, სეკრეციის სიგნალის ბუნებისაგან (ნერვული იმპულსი, ჰორმონის ან ნამლის მოქმედება) დამოუკიდებლად, ხშირად შეინიშნება  $\text{Ca}^{2+}$ -ის კონცენტრაციის ზრდა და ც-ამფ-ის უჯრედშიდა დონის ცვლილება. სეკრეცია შეიძლება ინჰიბირდეს ისეთი აგენტებით, როგორიცაა კოლხიცინი. კოლხიცინი ანადგურებს მიკრომილაკებს, რომლებიც გარკვეულ როლს თამაშობს უჯრედის გარსისაკენ სეკრეტორული გრანულების მოძრაობაში.

უჯრედები, რომელთა მთავარ ფუნქციას წარმოადგენს იონების სეკრეცია, ხასიათდება შედარებით ნაკლებად განვითარებული ენდოპლაზმატური რეტიკულუმითა და გოლჯის აპარატით. კუჭის ლორწოვანი გარსის გამომდენი უჯრედებში, რომლებიც აწარმოებენ ჩლ-ის სეკრეციას, სადინარის მხარეს მიმართული უჯრედის ზედაპირი მნიშვნელოვნადაა გაზრდილი მრავალი მიკროხაოსა და ჩაღრმავებების, ე.წ. კანალიკულების წყალობით. წყალბადის იონები უჯრედიდან არხის სანათურში სეკრეტირდება აქტიური ტრანსპორტის მექანიზმით. ამომდენი უჯრედები შეიცავს დიდი რაოდენობით დიდი ზომის მიტოქონდრიებს მრავალრიცხოვანი კრისტებით, რომლებშიც მაღალია ჟანგვითი რეაქციების მაკატალიზებელი ფერმენტების კონცენტრაცია. ამ ტიპის სეკრეტორული მექანიზმი ფუნქციონირებს ასევე თირკმელების მილაკების უჯრედებშიც.

### XI.3. ზურგის ტვინის სითხე

ზურგის ტვინის სითხე წარმოიქმნება ქოროიდალურ წნულში და უკან ბრუნდება სისხლში წელის არეში არსებული სისხლძარღვებით. ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს) უჯრედების მხოლოდ მცირე რაოდენობა არის უშუალო შეხებაში ამ სითხესთან. ცნს-ის სხვა უჯრედები იკვებება სისხლძარღვებით. ჯანმრთელი ადამიანის ზურგის ტვინის სითხის საერთო მოცულობა დაახლოებით 125 მლ-ია, განახლება წარმოებს ყოველ 3-4 საათში. ქირურგიული დრენაჟირებისას შესაძლებელია დღეში რამდენიმე ლიტრი ზურგის ტვინის სითხის მიღება. ზურგის ტვინის სითხის შემადგენლობა მოწმობს, რომ ის ძირითადად წარმოადგენს პლაზმის ტრანსუდატს ან ულტრაფილტრატს. წელის არედან ან პარკუჭებიდან აღებული სითხე ყოველთვის არის ოსმოსურ წონასწორობაში პლაზმასთან და შეიცავს 15-40 მგ-მდე ცილას 100 მლ-ზე, ხოლო ალბუმინებისა და გლობულინების კონცენტრაციის შეფარდება 4-ის ტოლია.

ზურგის ტვინის სითხეში პლაზმის ლიპიდები არ გვხვდება. პლაზმის ულტრაფილტრატსა და ზურგის ტვინის სითხეს შემადგენლობაში არსებული განსხვავებები მოწმობს, რომ ამ სითხის წარმოქმნა მიმდინარეობს ქოროიდალური წნულით განხორციელებული სეკრეციით. ზურგის ტვინის სითხისა და პლაზმის კათიონებისა და ანიონების ჯამური რაოდენობების შეფარდება შეესაბამება *ჰიბს-დონანის წონასწორობას*, თუმცა ამ იონების განაწილება განსხვავებულია (ცხრ. XI.1).

*ცხრილი XI. 1.*

#### მთავარი ელექტროლიტების კონცენტრაციის მაჩვენებლები უჯრედგარე სითხეებში

უჯრედგარე სითხე	pH	მილიეკვ. /ლ წყალზე					ცილა მგ/100მლ	სხვა ნაერთები მილიეკვ./ლ
		Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>		
პლაზმა	7,3-7,4	144	4,5	5,0	103	28	6-8 %	ორგანული მჟავები
ინტერსტიციალური სითხე	7,4	135	3,3	3,5	105	30	<250	
სინოვიალური სითხე	7,3-7,4	142	4	–	117	25	1%	
ზურგის ტვინის სითხე	7,4	146	3,5-4,0	3,0	125	25	15-40	
წყლოვანი ნამი	7,4	140	4,7	3,5	108	28	50	
ცრემლები	7,0-7,4	142	3-6	–	155	5-25	750	
ოფლი	4,5-7,5	<85	3-6	3-5	<85	0-10	კვალი	
ნერწყვი	6,4-7,0	20-40	15-25	3-8	20-40	10-20	ცვლადი	
კუჭის წვენი	<1,0	0	7		162			H <sup>+</sup> 155
კუჭის ლორწო	7,4-7,5	145	5	–	115	30	ცვლადი	
კუჭის შერეული სეკრეტი	1-2	20-60	6-7	–	145	0	ცვლადი	H <sup>+</sup> 60-120
პანკრეასის წვენი	7-8	148	7	6	80	80	ცვლადი	

წვრილი ნაწლავის წვენი	7,2-7,8	142	7-10	-	105	30	ცვლადი	
ნაღვლის ბუშტის ნალველი	5,6-7,2	130	7-10	-	40-90	0-15	ცვლადი	ნაღვლის მჟავები 40-60
ღვიძლის ნალველი	7,4-8,0	145	5	5	75-110	25-40	ცვლადი	ნაღვლის მჟავები 10-20

მაგალითად, ზურგის ტვინის სითხის  $\text{Na}^+$ -ის კონცენტრაცია ფაქტიურად ტოლია პლაზმის  $\text{Na}^+$ -ის კონცენტრაციისა, მაშინ როცა  $\text{K}^+$ -ის კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად დაბალია. ამასთანავე, ზურგის ტვინის სითხეში  $\text{Cl}^-$ -ის კონცენტრაცია მეტია პლაზმაში ამავე იონის კონცენტრაციაზე, ხოლო  $\text{HCO}_3^-$ -ის კი ორივე სითხეში იდენტურია.

თავისუფალი  $\text{CO}_2$ -ის კონცენტრაცია ზურგის ტვინის სითხეში უცნობია, თუმცა ითვლება, რომ მისი რაოდენობა დაახლოებით ტოლია მისი კონცენტრაციისა ვენურ სისხლში.  $\text{Ca}^{2+}$ -ის კონცენტრაცია ზურგის ტვინის სითხეში მუდმივია და მცირედ იცვლება პლაზმაში ამ იონის კონცენტრაციის ცვლილებისას. ეს განსაკუთრებით შესამჩნევია პარაფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნის პაციენტებში, რომელთა პლაზმაში  $\text{Ca}^{2+}$ -ის კონცენტრაცია მაღალია, მაშინ, როცა ზურგის ტვინის სითხეში – ნორმალურია. გლუკოზის კონცენტრაცია ზურგის ტვინის სითხეში პლაზმასთან შედარებით დაბალია, მაგრამ იგი იმატებს ან მცირდება სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის შესაბამისი ცვლილებებისას. არაცილოგანი აზოტემიციური ნაერთების შემცველობა ზურგის ტვინის სითხეში ყოველთვის მნიშვნელოვნად დაბალია, ვიდრე პლაზმაში.

#### XI.4. წყლოვანი ნამი

წყლოვანი ნამი ავსებს თვალის წინა საკანს, უზრუნველყოფს თვალისშიდა წნევის მუდმივობის შენარჩუნებას და ასევე, კვებავს არასისხლძარღვოვან რქოვანასა და ბროლს. მისი მოცულობა ვარიირებს სხვადასხვა სახეობის ცხოველებში თვალის კაკლის ზომასა და წინა საკნის სიღრმეზე დამოკიდებულებით. ადამიანის თვალში წყლოვანი ნამის მოცულობა დაახლოებით 0,25 მლ-ია, იგი ხასიათდება ცილების დაბალი შემცველობით (0,05%). ალბუმინებისა და გლობულინების კონცენტრაციის შეფარდება იგივეა, რაც სისხლის პლაზმაში. დიფუზიის უნარის მქონე ნივთიერებების კონცენტრაცია წყლოვან ნამში არ განსხვავდება მათი კონცენტრაციისაგან სისხლის პლაზმაში. გამონაკლისს წარმოადგენს ასკორბინის მჟავა, რომლის კონცენტრაცია წყლოვან ნამში 20-ჯერ მეტია, ვიდრე პლაზმაში.

წყლოვანი ნამი სეკრეტირდება *ცილიარული სხეულით*, თვალის უკანა საკნიდან ხვდება თვალის წინა საკანში და გამოიდევენება *შლემის არხის* გავლით. ელექტროლიტების ცვლა ძირითადად წარმოებს სითხის გავლისას თვალში გაცვლითი დიფუზიის გზით მინისებრ სხეულთან, ფერად გარსთან, ცილიარულ კუნთთან, რქოვანასთან და ბროლთან. სითხის გამომტანი არხების დახშობა იწვევს თვალის შიდა წნევის მატებას, რასაც მივყავართ ისეთი პათოლოგიის განვითარებამდე, როგორიცაა *გლაუკომა*. თუ მოვამორებთ ნორმალურ წყლოვან ნამს, თვალის წინა საკანი სწრაფად ივსება სითხით, რომელსაც *პლაზმოიდური წყლოვანი ნამი* ეწოდება. ეს სითხე შეიცავს დიდი რაოდენობით ცილებს. პროცედურის გამეორებისას, სითხე, რომელიც ავსებს წინა საკანს, ნელ-ნელა ხდება პლაზმისაგან განურჩეველი. თვალის უკანა

საკანი შეესაბამება ე.წ. *მინისებრი ნამით*, რომელიც შედგება მინისებრი სხეულის (კოლაგენური მატრიცის) შემავსებელი, ბადურით სეკრეტირებადი ჰიალურონის მჟავასაგან. გახსნილი ნივთიერებების ცვლა მინისებრ სხეულსა და სისხლს შორის ხორციელდება ბადურის გავლით. ასეთივე ცვლა ნაწილობრივ მიმდინარეობს ნეკლოვან ნამთან თვალის წინა საკანში. დიფუზიის გზით ნივთიერებების ცვლასთან ერთად ადგილი აქვს რიგი იონების (ორგანული ანიონების, იოდიდის და სხვ.) აქტიურ ტრანსპორტს მინისებრი სხეულიდან.

## XI.5. ოფლი

ოფლის გამოყოფა და მისი აორთქლება სხეულის ზედაპირიდან უზრუნველყოფს ორგანიზმის გაგრილებას. როდესაც ოფლის გამოყოფა არ არის ინტენსიური, საოფლე ჯირკვლები გამოყოფს პრაქტიკულად სუფთა წყალს. ამ შეუმჩნეველი ოფლიანობისას (*perspiration insensibilis*) დღე-ღამეში გამოიყოფა დაახლოებით 600-700 მლ ოფლი. ორგანული და არაორგანული ნივთიერებების მცირე რაოდენობა, რომელიც გროვდება კანზე ასეთ პირობებში, გამოიყოფა ძირითადად ქონის ჯირკვლებით, ვიდრე საოფლე ჯირკვლებით. ოფლის გამოყოფის ინტენსივობის გაზრდისას, ოფლის მოცულობა და შემადგენლობა ცვალებადია და განისაზღვრება აორთქლების სისწრაფით, მიღებული სითხის რაოდენობით, გარემო არეს ტემპერატურითა და სინესტიტით და ჰორმონალური ფაქტორებით. „შესამჩნევი“ ოფლის გამოყოფის მოცულობა და მარილოვანი შემადგენლობა დამოკიდებულია ინდივიდის აკლიმატიზაციაზე. ადამიანები, რომლებიც არ არიან შეჩვეული ცხელ და ნესტიან ატმოსფეროს, ასეთ პირობებში, გამოყოფენ დიდი რაოდენობის და მარილების მაღალი შემცველობის ოფლს.  $\text{Na}^+$ -ისა და  $\text{Cl}^-$ -ის კონცენტრაცია აღწევს 75 მილიეკვ./ლ-ს. აკლიმატიზირებული ინდივიდები გამოყოფენ ნაკლები რაოდენობით ოფლს, მარილების დაბალი კონცენტრაციით. სითხის დიდი რაოდენობის არაკომპენსირებულმა დაკარგვამ ოფლიანობისას შესაძლებელია გამოიწვიოს მოცულობის ჰიპერტონული შემცირება. მარილების დაკარგვა წარმოადგენს კრუნჩხვების წარმოქმნის მიზეზს მუშახტებებსა და ცეცხლფარეშებში. თანდაყოლილი კისტოზური დაავადებისას, რომლის დროსაც სრულად ან ნაწილობრივ ზიანდება სხეულის ჯირკვლოვანი ეპითელიალური სტრუქტურები, ოფლი და ცრემლები ხასიათდება  $\text{NaCl}$ -ის მაღალი შემცველობით. ნორმალური მაჩვენებლებისაგან განსხვავება იმდენად დიდია, რომ შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას დიაგნოსტიკურ მახასიათებლად. ცხელ ამინდში ასეთ ავადმყოფებს შეიძლება განუვითარდეს მდგომარეობა, რომელიც ადისონის დაავადების მწვავე შეტევის მსგავსია. ეს განპირობებულია  $\text{Na}^+$ -ის დაკარგვით. მდგომარეობის გამოსწორება შესაძლებელია ორგანიზმში  $\text{NaCl}$ -ის შეყვანით. მცირე შესამჩნევი ოფლის გამოყოფისას არაცილოვანი აზოტემცველ შენაერთების კონცენტრაცია ოფლში რამდენადმე მაღალია, ვიდრე პლაზმაში. ეს აიხსნება, როგორც ჩანს, ოფლიდან წყლის აორთქლებით. ამასთანავე, საოფლე ჯირკვლებს შეუძლია ასევე აქტიურად აწარმოოს რძის მჟავას კონცენტრირება. ათლეტების ოფლში რძის მჟავას კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად აღემატება მის კონცენტრაციას პლაზმასა და შარდში. ოფლის ხვედრითი მასა იცვლება 1,002-1,005 ფარგლებში, ხოლო pH – 4,5-7,5 ფარგლებში.

## XI.6. ცრემლი

სითხე, რომელიც ნორმალურ პირობებში ასველებს რქოვანას ზედაპირს, წარმოადგენს საცრემლე ჯირკვლებისა და დამხმარე ქონის ჯირკვლების შერეულ სეკრეტს და მას ცრემლი ეწოდება. ვინაიდან, სიფხიზლის პერიოდში რქოვანა ურთიერთქმედებს ჰაერთან, მისი ზედაპირიდან წარმოებს სითხის მუდმივი აორთქლება, რაც იწვევს ცრემლის სითხის კონცენტრირე-

ბას. დიფუზიის უნარის მქონე აზოტოვანი შენაერთებისა და ელექტროლიტების კონცენტრაცია ცრემლში უტოლდება პლაზმაში მათ კონცენტრაციას. ცილის კონცენტრაცია ჩვეულებრივ 0,6-დან 0,8 გ-მდეა 100 მლ-ში, ხოლო ალბუმინებისა და გლობულინების შეფარდება 2-ის ტოლია. ცრემლში არსებული ცილები ამცირებს მის ზედაპირულ დაჭიმულობას, რისი დახმარებითაც შესაძლებელი ხდება ეპითელიარული ზედაპირის დანამვა. დაახლოებით 8მკმ სისქის სითხის აპკის არსებობა განაპირობებს რქოვანას ეპითელიუმის მიკროსკოპული არაერთგვაროვნების აღმოფხვრას, რაც უზრუნველყოფს სრულიად გლუვი ზედაპირის წარმოქმნას და შედეგად, თვალის ოპტიკური თვისებების მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას. ეს აპკი აგრეთვე იცავს თვალს უცხო ნაწილაკებით (მტვერი ან ჰაერში არსებული ბაქტერიები) დაზიანებისაგან. ცრემლების განსაკუთრებულ კომპონენტს წარმოადგენს ფერმენტი ლიზოციმი, რომელიც იცავს რქოვანას ინფექციური აგენტებისაგან. კერძოდ, მისი მეშვეობით კატალიზდება ჰაერში არსებული მრავალი კოკის უჯრედული კედლის შემადგენლობაში შემავალი ზოგიერთი მუკოპეპტიდის ჰიდროლიზი.

## XI.7. რქე და სხენი

მუცლადყოფნის პერიოდში ემბრიონი საკვებ ნივთიერებებს იღებს დედისაგან პლაცენტის მეშვეობით. დაბადების შემდგომ, ახალშობილის ორგანიზმს საკვები ნივთიერებები მიეწოდება რძით, რომელსაც გამოიმუშავენ დედის სარძევე ჯირკვლები. სარძევე ჯირკვლების მომზადება ლაქტაციისათვის იწყება ორსულობის ადრეულ ვადებში, ხოლო რძის სეკრეცია, ჩვეულებრივ, იწყება ორსულობის ბოლოს. ეს პროცესები იმყოფება ჰორმონალური კონტროლის ქვეშ.

რქე უნიკალური პროდუქტია, რომელიც შეიცავს ორგანიზმისათვის აუცილებელი ბუნებრივი ნივთიერებების თითქმის მთელ ნაკრებს. ამის გამო რქე მოიხმარება ყველა ასაკის ადამიანის მიერ და მისგან ამზადებენ მნიშვნელოვან საკვებ პროდუქტებს. რქე შეიცავს ცილებს, ლიპიდებს, ნახშირწყლებს, მინერალურ მარილებს, ვიტამინებს და სხვ. იმ კომპონენტებიდან, რომლებიც არაა საკმარისი რქეში სრულფასოვანი კვებისათვის, აღსანიშნავია რკინა, სპილენძი, ვიტამინი C და ვიტამინი D. რძის განსაკუთრებული საკვები თვისებები განისაზღვრება მასში ზოგიერთი მაღალი კვებითი ღირებულების მქონე ცილების, აგრეთვე ლაქტოზასა და მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების შემცველი აცილგლიცერიდების არსებობით. რქე გამოირჩევა ასევე კალციუმისა და ფოსფატის მაღალი შემცველობითაც.

მართალია, რძის საერთო შემცველობა თითქმის ერთნაირია ყველა ძუძუმწოვარში, ზოგიერთი შემადგენელი ნაწილის კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად იცვლება სახეობიდან სახეობამდე. სხვადასხვა სახეობის ცხოველების რძის შემადგენლობის შედარება საშუალებას იძლევა გამოვლინდეს ურთიერთკავშირი ნაშიერის ზრდის სიჩქარესა და რქეში ცილის შემცველობას შორის (ცხრ. XI.2). ლაქტაციის დაწყებიდან ნაშიერის ზრდასთან ერთად იცვლება რძის შემადგენლობაც.

**ძუძუმწოვართა ახალშობილების ზრდის სიჩქარე და რძის შემადგენლობა**

სახეობა	ახალშობილის მასის გაორმაგების დრო, (სთ)	ცილის შემცველობა, %	მინერალური ნივთიერებები (%)
ადამიანი	180	1,6	0,2
ცხენი	60	2,0	0,4
ძროხა	47	3,5	0,7
თხა	19	4,3	0,8
ღორი	18	5,9	0,8
ცხვარი	10	6,5	0,8
ძაღლი	8	7,1	1,3
ბოცვერი	6	10,4	2,5

ცხრილში XI.3. მოცემულია ქალისა და ძროხის რძის შემადგენლობა. ძირითადი განსხვავება იმაშია, რომ ძროხის რძეში აღინიშნება არაორგანული ნივთიერებების და ცილების უფრო მაღალი შემცველობა, მაშინ როცა ქალის რძეში მეტია ნახშირწყლების რაოდენობა. იმისათვის, რომ ძროხის რძე გამოყენებული იყოს ბავშვის საკვებად, მას ანზავებენ წყლით, ცილისა და მინერალური მარილების კონცენტრაციის შესამცირებლად და უმატებენ ლაქტოზას ან სხვა ნახშირწყლებს ისეთი რაოდენობით, რომელიც შეესაბამება მათ კონცენტრაციას ქალის რძეში.

რძის თეთრი ფერი განპირობებულია ნაწილობრივ ლიპიდების ემულსიითა და ნაწილობრივ რძის ცილის – კაზეინის კალციუმის მარილის მაღალი შემცველობით. ზოგჯერ წარმოქმნილი ყვითელი ფერი მიუთითებს რძეში კაროტინული პიგმენტების არსებობაზე. ახალი რძის pH ჩვეულებრივ არის 6,6 – 6,8. არასტერილიზებული რძე სწრაფად მჟავდება მიკროორგანიზმებით გამოწვეული დუღილის გამო.

არაორგანული კომპონენტების რაოდენობა ქალისა და ძროხის რძეში თითქმის ერთნაირია (ცხრ. XI.4). მაღალი შემცველობით გამოირჩევა კალციუმი, ფოსფორი, კალიუმი, ქლორი. რძე, როგორც საკვები პროდუქტი, შეიძლება ჩაითვალოს კალციუმისა და ფოსფორის იდეალურ წყაროდ. ეს ელემენტები აუცილებელია ყველა უჯრედისათვის და დიდი რაოდენობით გამოიყენება ძვლებისა და კბილების წარმოქმნისას.

**ქალისა და ძროხის რძის შემადგენლობა**

შემადგენელი ნაწილი	ქალის რძე, %	ძროხის რძე, %
წყალი	87,5	87
მყარი ნაშთი	12,5	13
ცილები	1,0 – 1,5	3,0 – 4,0
ლიპიდები	3,0 – 4,0	3,5 – 5,0
ნახშირწყლები	7,0 – 7,5	4,5 – 5,0
მინერალური ნივთიერებები	0,2	0,75

## მინერალური ნივთიერებების განაწილება რძეში, %

წყარო	Ca <sup>2+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
ქალის რძე	16,7	2,2	5,3	23,5	16,5
ძროხის რძე	16,8	1,7	5,3	20,7	13,6

სარძევე ჯირკვლის სეკრეტორული აქტივობის წყალობით მიიღწევა მნიშვნელოვანი განსხვავება სისხლისა და რძის არაორგანული კომპონენტების კონცენტრაციას შორის. ნატრიუმის და ქლორის შემცველობა რძეში გაცილებით ნაკლებია, ვიდრე პლაზმაში, მაშინ როცა, კალციუმის, კალიუმის, მაგნიუმის და ფოსფატის კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად მაღალია.

დისაქარიდი ლაქტოზა, რომლის შემადგენლობაში შედის გალაქტოზა და გლუკოზა, გვხვდება მხოლოდ რძეში. ის წარმოიქმნება სარძევე ჯირკვალში სისხლის გლუკოზისაგან.

რძის ლიპიდები ძირითადად ტრიაცილგლიცერიდებითაა წარმოდგენილი. ძროხის რძის ცხიმი შეიცავს წყვილი რიცხვის C-ატომის მქონე ნაჯერ ცხიმოვან მჟავებს. მთელი ცხიმის 10%-ს შეადგენს მოკლე ჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების აცილგლიცერიდები. დომინირებად ცხიმოვან მჟავებს წარმოადგენს ოლეინის (32 %), პალმიტინის (15%), მირისტინის (20%), სტეარინის (15%) და ლაურინის (6 %) მჟავები. გვხვდება აგრეთვე ფოსფოგლიცერიდებიც და ქოლესტერინიც. ქალის რძის ცხიმი არ შეიცავს მოკლეჯაჭვიან ცხიმოვან მჟავებს, რითაც განსხვავდება ძროხის რძის ცხიმისაგან. სხვა ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობა ქალისა და ძროხის რძეში მსგავსია.

რძე მდიდარია A ვიტამინითა და რიბოფლავინით. შედარებით მცირე რაოდენობითაა ვიტამინი C, ვიტამინი D, თიამინი, პანტოთენის მჟავა და ნიაცინი. პასტერიზაციის შედეგად C ვიტამინის უმეტესი ნაწილი იშლება.

ძროხის რძის ძირითად ცილას *კაზეინი* წარმოადგენს. მის წილზე მოდის ცილოვანი აზოტის დაახლოებით 80 %. გაუსუფთავებელი კაზეინი წარმოადგენს მსგავსი სტრუქტურის რამდენიმე ცილის ნარევს. ამ ცილებს აღნიშნავენ, როგორც  $\alpha$ - ,  $\beta$ - ,  $\gamma$ - და  $\kappa$ -კაზეინებს.  $\alpha$ - და  $\beta$ - კაზეინები მდიდარია ფოსფატით, რომელიც ძირითადად ფოსფო-სერინული ნაშთების სახითაა წარმოდგენილი. ძროხის რძის  $\beta$ -კაზეინი აგებულია ამინომჟავების 209 ნაშთისაგან (მოლ. მასა 23000 დალ.). ისინი ძლიერად გამოხატული ჰიდროფობული ხასიათისაა და არ შეიცავს ცისტეინსა და ცისტინს. მათ არ გააჩნია მესამეული სტრუქტურა და ხსნარში ნახევრადმონესრიგებული გორგლების სახით გვხვდება. ეს ცილები მომარჯვებულია სწრაფი პროტეოლიზისათვის და, შესაბამისად, წარმოადგენს ამინომჟავების კარგ წყაროს. რძის ორი მნიშვნელოვანი კომპონენტი – ფოსფორი და კალციუმი დაკავშირებულია კაზეინთან. ფოსფატთან ერთად კაზეინებთან კოვალენტურად დაკავშირებულია პოლისაქარიდები, რომლებიც შეიცავს გალაქტოზას, გალაქტოზამინს და N-აცეტილ-ნეირამინის მჟავას. კაზეინის მონელების პირველ სტადიაზე იგი პეპსინის მოქმედებით გარდაიქმნება პარაკაზეინად.

რძის შრატის ცილები ისევე მრავალრიცხოვანია, როგორც სისხლის შრატის. ძროხის რძის შრატის ძირითად ცილას *ბეტა-ლაქტოგლობულინი* წარმოადგენს. ეს ცილა რძის შრატის მთელი ცილების 50-60%-ს შეადგენს და აღმოჩენილია მხოლოდ მცოხნელების რძეში. რძის შრატში ასევე გვხვდება ლაქტოზის სინთეზისათვის აუცილებელი ცილა – ლაქტალბუმინი. შრატის ცილების 10% იმუნოგლობულინებია.

რძეში მრავალი ფერმენტია: ლაქტოპეროქსიდაზა, პროტეინაზა, ქსანტინოქსიდაზა, და სხვ. ვინაიდან, რძის ტუტე ფოსფატაზა გაცხელებისას ინაქტივირდება უფრო ნელა, ვიდრე ილუპება ბაქტერიები, რძის ფოსფატაზური აქტივობის განსაზღვრა გამოიყენება პასტერიზაციის ეფექტურობის შესამოწმებლად.



ქალის რძე შეიცავს უფრო ნაკლები რაოდენობით ცილას, ვიდრე ძროხის რძე. კაზეინი შეადგენს ცილების მხოლოდ 40%-ს, 60% – შრატის ცილებია. ქალის რძის კაზეინების შემადგენლობა ძროხის რძის კაზეინების შემადგენლობის მსგავსია. ქალის რძის სხვა ცილები ნაკლებადაა დახასიათებული. რძე შეიცავს მცირე რაოდენობით ალბუმინს, რომელიც იმუნოლოგიურად იდენტურია სისხლის შრატის ალბუმინისა. რძის იმუნოგლობულინური ფრაქცია მდიდარია IgA-ით.

*ხსენი*, რომელიც გამოიყოფა მშობიარობის შემდეგ რამდენიმე დღის განმავლობაში, ფიზიკური და ბიოლოგიური თვისებებით მნიშვნელოვნად განსხვავდება ჩვეულებრივი რძისაგან. ადულებსას ახალი რძე არ დედება, მაგრამ მის ზედაპირზე წარმოიქმნება აპკი, რომელიც შეიცავს კაზეინს და  $Ca^{2+}$ -მარილებს, ხოლო ხსენის ადულებისას წარმოიქმნება მასიური კოაგულანტი. ეს სხვაობა ფიზიკურ თვისებებში განპირობებულია ცილების ბევრად მაღალი შემცველობით ხსენში და მათი რამდენადმე განსხვავებული შემადგენლობით. ხსენის ცილების უმეტესობა იმუნოგლობულინებია (40-55 %-მდე). მათ რიცხვს განეკუთვნება ყველა ანტისხეული, რომელიც გამოვლენილია დედის სისხლში. ლაქტაციის დაწყებიდან რამდენიმე დღეში ხსენის რძედ გარდაქმნის პროცესში, ცილების შემადგენლობისა და რაოდენობის ძირითადი ცვლილება მდგომარეობს იმუნოგლობულინების რაოდენობის მნიშვნელოვან შემცირებაში. ძროხის ხსენის ლიპიდები ჩვეულებრივ მუქი ყვითელი ან წარინჯისფერია, რაც განპირობებულია მასში  $\beta$ -კაროტინით (ვიტამინის წინამორბედი). ხსენი შეიცავს 50-100-ჯერ მეტ  $\beta$ -კაროტინს, ვიდრე ჩვეულებრივი რძე. რძესთან შედარებით, ხსენში დიდი რაოდენობითაა რიბოფლავინი, ნიაცინამიდი და სხვა ვიტამინები. აქედან გამომდინარე, ხსენის მოხმარება მნიშვნელოვნად ზრდის ახალშობილი ძუძუმწოვარის სიცოცხლისუნარიანობას.

## XII. ორგანიზმის საპასუხო რეაქციები სხვადასხვა გარეგან და შინაგან ზემოქმედებაზე

### XII.1. ანთებითი პროცესი

*ანთება* – ორგანიზმის კომპლექსური, ადგილობრივი რეაქციაა ისეთ ზემოქმედებაზე, რომელიც იწვევს უჯრედის ჰომეოსტაზის დარღვევას და მიმართულია სანყისი მდგომარეობის აღდგენისკენ. ანთება პათოლოგიური პროცესია, რომელიც ვითარდება ვასკულარიზირებულ ორგანოებსა და ქსოვილებში ნებისმიერი დაზიანების შედეგად. ანთების პროცესი მიმართულია იმ აგენტის გაუვნებელყოფისაკენ, რომელმაც გამოიწვია ეს დაზიანება და ემსახურება დაზიანებული ქსოვილის აღდგენას. ანთებითი პროცესი სამ ფაზად მიმდინარეობს: I – ალტერაცია; II – ექსუდაცია და ინფილტრაცია; III – პროლიფერაცია.

ალტერაციის ფაზა მოიცავს უჯრედის დაზიანებასა და მთელ რიგ პროცესებს, უჯრედის კვდომის ჩათვლით. უჯრედების დაზიანების მრავალ მიზეზთაგან უმნიშვნელოვანესია *იშემია* – ჟანგბადის მიწოდების შემცირება. ალტერაციის პირველ სტადიაზე, რომელსაც *შექცევადი ცვლილებების სტადია* ეწოდება, აღინიშნება უჯრედისათვის ჟანგბადისა და სუბსტრატების მიწოდების შემცირება, მეტაბოლური პროდუქტების გამოყოფის შენელება, ენერგეტიკული ბალანსის დარღვევა და სხვა. ჟანგბადის ნაკლებობა იწვევს ელექტრონების ტრანსპორტირების დაქვეითებას სუნთქვის ჯაჭვში, რის შედეგადაც ირღვევა პროტონული გრადიენტი და ხდება ATP-ის სინთეზის შეკავება. ამის პარალელურად, დაქვეითებულია  $Ca^{2+}$ -ის ტრანსპორტი მიტოქონდრიებში და გაზრდილია მიტოქონდრიებიდან  $Na^{+}$ -ის გამოდევნა. როგორც ცნობილია, ციტოპლაზმაში  $Ca^{2+}$ -ის დაგროვებით აქტივდება მთელი რიგი პროტეინკინაზული აქტივობის მქონე ფერმენტები, მათ შორის პროტეინკინაზა A, რასაც მოსდევს არააქტიური *ფოსფორილაზა* b-ს გარდაქმნა აქტიურ ფოსფორილაზა a-დ. შედეგად აქტივდება გლიკოლიზის პროცესი. ჭარბად დაგროვილი პირუფატი ვერ ასწრებს აცეტილ-კო-A-ად სრულად გარდაქმნას და აღინიშნება ლაქტატისა (რძის მჟავა) და  $H^{+}$ -ის ჭარბი რაოდენობით დაგროვება. pH-ის მაჩვენებელი მცირდება, წარმოიქმნება მჟავე არე, რის გამოც კიდევ უფრო მცირდება ATP-ის რაოდენობა, იზრდება მემბრანების განვლადობა და ძლიერდება იონების პასიური ტრანსპორტი მემბრანებში. მიტოქონდრიებიდან,  $K^{+}$ -თან ერთად, უჯრედშორის სივრცეში გადადის  $H_2O$ . წყლის რაოდენობის შემცირების გამო ხდება ენდოპლაზმური რეტიკულუმის გაფაშრება და ცილის სინთეზის ინჰიბირება. ამ დროისათვის ლიზოსომები ჯერ კიდევ არ ექვემდებარება სტრუქტურულ ცვლილებებს და ჟანგბადის მიწოდების აღდგენის შედეგად უჯრედული მეტაბოლიზმი ნორმალიზდება. ამ შემთხვევაში სტრუქტურული ცვლილებები ქრება.

თუ დროულად არ მოხერხდა ქსოვილების უზრუნველყოფა ჟანგბადით, იწყება ალტერაციის მეორე, ე.წ. *შექცევადი ცვლილებების სტადია*. მიტოქონდრიული მემბრანებიდან გამოთავისუფლდება ფოსფატიდები და წარმოიქმნება ლიპოსომის მსგავსი მულტიმემბრანული სტრუქტურები. რიბოსომები სცილდება ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანას, ციტოპლაზმური მემბრანა განვლადი ხდება მაკრომოლეკულებისთვის (ცილები და ფერმენტები) და იზრდება ლიპოსომების მოცულობა.

ამ პროცესების შემდეგ იწყება ალტერაციის მესამე – *ნეკროზის* სტადია. ამ სტადიაზე მიმდინარეობს უჯრედის სტრუქტურების დეზინტეგრირება, აღინიშნება დნმ-ის და რნმ-ის მოლეკულების დახლეჩა ლიპოსომებიდან გამოთავისუფლებული ჰიდროლაზების ზემოქმედებით. ციტოპლაზმური სტრუქტურების მემბრანების ფრაგმენტაციის შემდეგ, სპონტანუ-

რად წარმოიქმნება მილაკოვანი წარმონაქმნები, ხოლო ამ უკანასკნელიდან – მრავალშრიანი სტრუქტურები, რასაც თან სდევს უჯრედის საბოლოო კვდომა. ალტერაციის ფაზაში მიმდინარე მოლეკულური პროცესების თანმიმდევრობა სქემატურია და ვარიებს მავნე ფაქტორთა ბუნებასა და ორგანიზმის ფუნქციურ მდგომარეობაზე დამოკიდებულებით.

ექსუდაციის და ინფილტრაციის ფაზაში იწყება ე.წ. *ქემოტაქსისი*. დაზიანებულ ქსოვილში აღწევს სპეციალიზებული ფაგოციტური უჯრედები, რომელთა მოქმედებით წარმოებს დაზიანებული ან მკვდარი უჯრედების უტილიზაცია. ამ პროცესში მონაწილეობს აგრეთვე ნეიტროფილები, მონოციტები და მასტოციტები, ანუ პოხიერი უჯრედები.

ანთებითი ექსუდაციის და ინფილტრაციის ფაზა იწყება პოხიერი უჯრედებიდან ჰისტამინისა და ჰეპარინის გამოთავისუფლებით. ჰისტამინი იწვევს სისხლძარღვების გაფართოებას და მათი კედლების განვლადობის გაზრდას. ჰეპარინით ხდება დაზიანებული უჯრედებიდან გადმოსული ძირითადი ცილების შეკავშირება, რაც ამცირებს მათ უარყოფით გავლენას ციტოპლაზმურ მემბრანაზე. მასტოციტებიდან გამოყოფილი სეროტონინი, კონცენტრაციაზე დამოკიდებულებით, დაზიანების ზონაში იწვევს დილატაციას ან ვაზოკონსტრიქციას.

დაზიანებული უჯრედებიდან გამოთავისუფლებული ლიზოსომური ჰიდროლაზებით მიმდინარეობს შემაერთებული ქსოვილის სტრუქტურული კომპონენტების დაშლა, ხოლო სისხლის  $\alpha_2$ -გლობულინიდან – *კინინების* წარმოქმნა, რომლებიც ახანგრძლივებს სისხლძარღვების მომატებულ განვლადობას. სისხლძარღვების გაზრდილი განვლადობის შედეგად, ანთების კერაში იწყება ფიბრინოგენის, თრომბოციტების, იმუნოგლობულინებისა და კომპლემენტის ნაწილის გამოყოფა. ფიბრინოგენი გარდაიქმნება ფიბრინად, ზღუდავს ანთების კერას და ხელს უწყობს თრომბოციტების აგრეგაციას, რის შედეგად, საბოლოოდ წარმოიქმნება თრომბები. არაქიდონის მჟავადან, რომელიც ფოსფოლიპიდების ჰიდროლიზის შედეგად გამოთავისუფლდება, წარმოიქმნება პროსტაგლანდინები, რომლებიც, კინინების ანალოგიურად, ზრდის სისხლძარღვების განვლადობას. დაზიანებული უჯრედებიდან გამოსული მაღალმოლეკულური კომპონენტების დეზაგრეგაცია ანთების კერაში იწვევს ოსმოსური წნევის ზრდას. ამის შედეგად იზრდება წყლის მიწოდება და ვითარდება შეშუპებები. წყალთან ერთად ანთების კერაში პლაზმიდან შედის ჰიდროლაზების ინჰიბიტორები და იმუნოგლობულინები, რომლებიც კომპლემენტის სისტემასთან ერთად უზრუნველყოფს იმუნური რეაქციების მიმდინარეობას. მაკროფაგებით წარმოებული ფაგოციტოზის შედეგად ანთების კერა თავისუფლდება უჯრედების დაშლის პროდუქტებისაგან. ეს არის პროლიფერაციის ფაზის დაწყების წინაპირობა.

*პროლიფერაციის*, ანუ ანთებითი რეპარაციის ფაზა, ექსუდატის ბუნებიდან გამომდინარე, შეიძლება წარიმართოს ორი გზით: დაღუპული უჯრედები იცვლება იმავე სახისა და ფუნქციის ახალი უჯრედებით, ან დაღუპულ უჯრედებს ჩაანაცვლებს შემაერთებული ქსოვილი (ნაწიბური). ამ პროცესში მონაწილეობს ენდოთელიუმის უჯრედები, ფიბროციტები, ფიბრობლასტები და სპეციალიზებული უჯრედები, რომლებიც სპეციფიკურია მოცემული ორგანოსა თუ ქსოვილისათვის. ამ დროს ხდება ნუკლეოტიდებისა და რიბონუკლეინის მჟავების ბიოსინთეზის გააქტივება, იზრდება ცილების სინთეზის ინტენსივობა, ძლიერდება ფოსფოლიპიდების დაგროვება და ენერგონარმოების პროცესები.

ანთების დროს მეტაბოლიზმი იცვლება არა მარტო დაზიანების ზონაში, არამედ სხვა ორგანოებსა და ქსოვილებშიც, რასაც თან სდევს ცოცხალი სისტემების ფუნქციის დარღვევა. მთავარი ორგანო, რომელიც რეაგირებს ქსოვილთა ალტერაციაზე, ღვიძლია. აქ სინთეზირებული და სისხლის ნაკადში გადასული ცილები განაპირობებს ანთებითი პროცესის მიმდინარეობას. სისხლში მათი შემცველობის ცვლილება მიგვანიშნებს ორგანიზმში ანთებითი პროცესის არსებობაზე, ამის გამო ამ ცილებს *მწვავე ფაზის რეაქტანტებს* უწოდებენ. მათ რიცხვს მიეკუთვნება: *მჟავა  $\alpha_1$ -გლიკოპროტეინი*, ანუ *ოროზომუკოიდი* (ნორმალურ შემთხვევაში პლაზმაში მისი რაოდენობა 0,2-0,4 გ/ლ-ია),  *$\alpha_2$ -ანტიტრიპსინი* (2-4 გ/ლ) და *C-რეაქტიული ცილა* (<0,01 გ/ლ). ამ ცილების მოლეკულური მასები ალბუმინების მოლეკულური მასე-

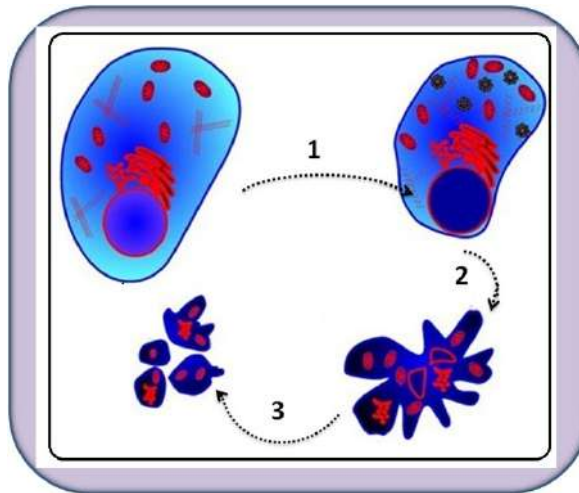
ბის მსგავსია, ამიტომ ანთების დროს მათი საერთო რაოდენობის მატება იწვევს ერთროციტების დაღეჭვის სიჩქარის ზრდას, რაც შეიძლება ერთ-ერთი დიაგნოსტიკური საშუალება იყოს.

ზოგადად, ანთებითი რეაქციის დამახასიათებელი ბიოქიმიური მაჩვენებელია სისხლში დისპროტეინემია, რომელიც გამოიხატება ჰიპერპროთრომბინემიით,  $\alpha_2$ -გლობულინებისა და სერომუკოიდის კონცენტრაციის მატებითა და ჰიპოალბუმინემიით.

## XII.2. აპოპტოზი

**აპოპტოზი** (ძვ. ბერძნ.-დან ἀπόπτωσις – ფოთლების ჩამოცვენა) – უჯრედების კვდომის გენეტიკურად დაპროგრამირებული რეგულირებადი პროცესია. აპოპტოზის შედეგადად უჯრედი ფრაგმენტირდება ცალკეულ აპოპტოზურ სხეულაკებად, რომლებიც შემოსაზღვრულია პლაზმური მემბრანით. დაღუპული უჯრედის ეს ფრაგმენტები, ჩვეულებრივ, სწრაფად (საშუალოდ 90 წუთში) ფაგოციტირდება მაკროფაგებით ან მეზობელი უჯრედებით, ანთებითი რეაქციის განვითარების გვერდის ავლით (სურ. XII.1).

აპოპტოზის ერთ-ერთი ძირითადი ფუნქციაა დეფექტური (დაზიანებული, მუტანტური, ინფიცირებული) უჯრედების განადგურება. ამასთანავე, მრავალუჯრედიან ორგანიზმებში აპოპტოზი მონაწილეობს დიფერენცირებისა და მორფოგენეზის პროცესებში, უჯრედების ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში, იმუნური სისტემის განვითარებისა და ფუნქციონირების მნიშვნელოვანი ასპექტების უზრუნველყოფაში.



**სურათი XII.1. უჯრედის პროგრამირებული სიკვდილი – აპოპტოზი**

1. აპოპტოსომების წარმოქმნა; ციტოქრომჩხის დესტრუქცია; ქრომატინის კონდენსაცია; უჯრედის შეჭმუხვნა; 2. ბირთვის ფრაგმენტაცია; ციტოქრომჩხის ჩაშლა; პლაზმურ მემბრანაზე ბუშტუკების გაჩენა;
3. აპოპტოზური სხეულების გაჩენა და მათი ფაგოციტოზი

აპოპტოზი გვხვდება ყველა ეუკარიოტში, დანყებული ერთუჯრედიანი უმარტივესებიდან, დამთავრებული უმაღლესი ორგანიზმებით. პროკარიოტების დაპროგრამებულ სიკვდილში მონაწილეობს ეუკარიოტების აპოპტოზის ცილების ანალოგები. სავარაუდოდ, ევოლუციურად აპოპტოზი წარმოიქმნა პროკარიოტებში და დაფიქსირდა ერთუჯრედიან ეუკარიოტებში პოპულაციების ვირუსებისაგან დაცვის მექანიზმის როლში. მრავალუჯრედიანი ორგანიზმების გაჩენასთან ერთად, უჯრედული დაპროგრამებული სიკვდილის მექანიზმი დაიხვენა და პათოგენებისაგან დაცვასთან ერთად, ემსახურება უჯრედის მნიშვნელოვანი

სასიცოცხლო ფუნქციების რეალიზებას. კერძოდ, აპოპტოზის მეშვეობით მიმდინარეობს უჯრედებისა და ქსოვილების დიფერენცირების რეგულაცია ემბრიოგენეზისა და პოსტემბრიონალური განვითარების პროცესში, ასევე იმუნური სისტემის დაბერებული, ან მუტაგენური ფაქტორებით დაზიანებული უჯრედების ელიმინირება.

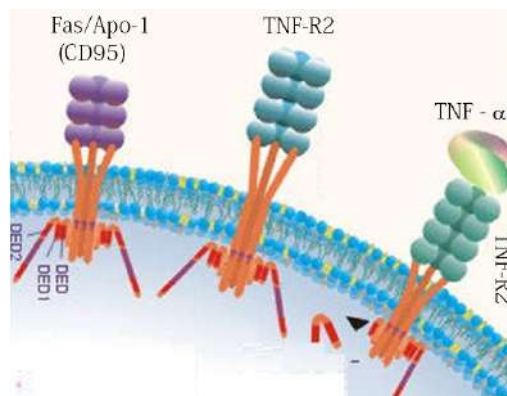
კვლევები დაპროგრამებული უჯრეული სიკვდილის საკითხებზე მიმდინარეობს 1960 წლიდან. ტერმინი „აპოპტოზი“ პირველად გამოიყენეს ბრიტანელმა მკვლევარებმა ჯ. კერიმ, ე. უაილიმ და ა. კერიმ. პირველები აპოპტოზის მოლეკულური მექანიზმების შესწავლას შეუდგნენ ს. ბრენერი, ჯ. სალსონი და რ. ხორვიცი. სამივე მეცნიერი 2002 წელს დაჯილდოვდა ნობელის პრემიით აპოპტოზის მექანიზმების კვლევის საკითხებში მიღწეული წარმატებებისათვის. დღესდღეობით დადგენილია ეუკარიოტულ უჯრედებში აპოპტოზის რეალიზაციის ძირითადი მექანიზმები, აქტიურად მიმდინარეობს კვლევები აპოპტოზის რეგულატორებისა და აქტივატორების შესახებ, ასევე, აპოპტოზის შესაძლო გამოყენების შესახებ ონკოლოგიური, აუტოიმუნური და ნეიროდეგენერაციული დაავადებების სამკურნალოდ.

აპოპტოზის პროცესი პირობითად შეიძლება დაიყოს სამ ფაზად: სასიგნალო (ინდუქტორული), ეფექტორულ და დეგრადაციულ (ეგზეკუციური, ანუ დესტრუქციული) ფაზებად.

*სასიგნალო ფაზა.* აპოპტოზის ინიციაცია შეიძლება წარმართოს უჯრედგარე ან შიდა-უჯრედული ფაქტორებით. მაგალითად, ჰიპოქსიის, ჰიპეროქსიის, სხვადასხვა ქიმიური და ფიზიკური აგენტების ზემოქმედებით, შესაბამისი რეცეპტორების ურთიერთდაკავშირებით, უჯრედული ციკლის სასიგნალო გზისა და ასევე მეტაბოლიზმის დარღვევით და სხვ. მიუხედავად მაინიცირებელი ფაქტორების მრავალფეროვნებისა, გამოყოფენ აპოპტოზის სიგნალის ტრანსდუქციის (გადაცემის) 2 ძირითად გზას: 1. *რეცეპტორ-დამოკიდებულ სასიგნალო გზას, უჯრედის სიკვდილის რეცეპტორების მონაწილეობით* და 2. *მიტოქონდრიულს.*

## XII.2.1. აპოპტოზის რეცეპტორ-დამოკიდებული სასიგნალო გზა

აპოპტოზის პროცესი ხშირად (განსაკუთრებით ძუძუმწოვრებში) იწყება სპეციფიკური უჯრედგარე ლიგანდების ურთიერთქმედებით უჯრედის მემბრანულ რეცეპტორებთან. რეცეპტორებს, რომლებიც იღებს სიგნალს უჯრედის დაღუპვის შესახებ, *სიკვდილის რეცეპტორები* ეწოდება. ეს რეცეპტორები მიეკუთვნება TNF – რეცეპტორების სუპეროჯახს (tumor necrosis factor receptor – TNFR, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის რეცეპტორი). სიკვდილის რეცეპტორებიდან განსაკუთრებით დეტალურადაა შესწავლილი *CD95 – რეცეპტორი* (ცნობილია ასევე Fas-ის ან APO-1-ის სახელწოდებით) და რეცეპტორი TNFR1 (ე.წ. p55 ან CD120a). სიკვდილის რეცეპტორებს მიეკუთვნება ასევე CAR1, DR3 (death receptor 3 – სიკვდილის რეცეპტორი 3), DR4 და DR5 (სურ. XII.2).



სურათი XII.2. სიკვდილის რეცეპტორები

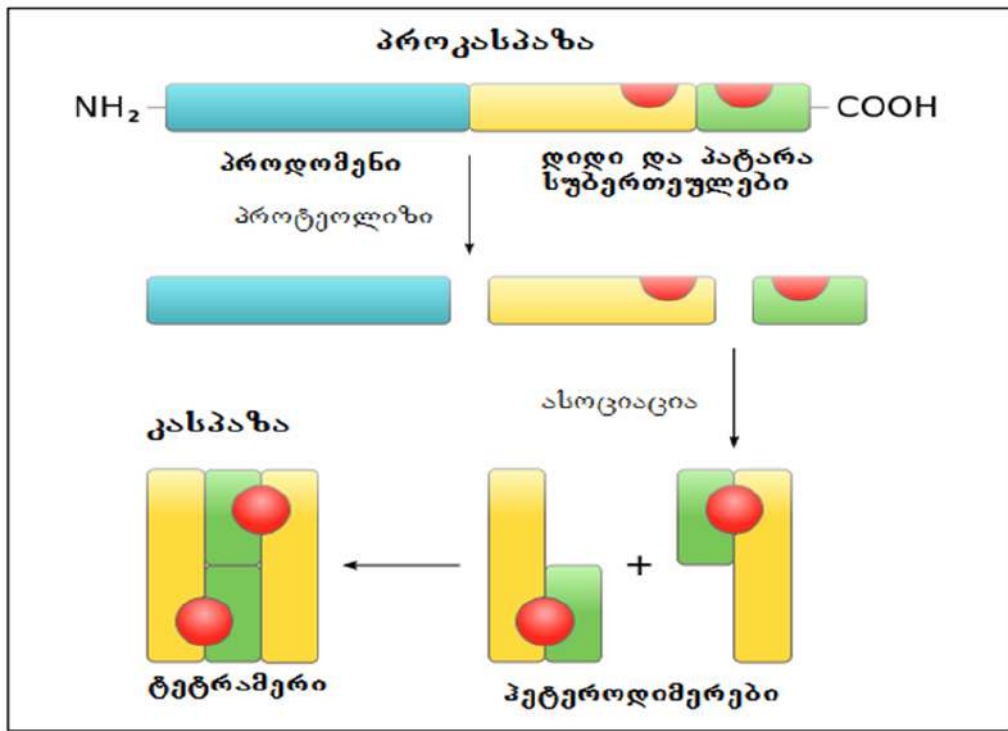
ყველა სიკვდილის რეცეპტორი წარმოადგენს ტრანსმემბრანულ ცილას, რომლისთვისაც დამახასიათებელია 80 ამინომჟავისაგან შემდგარი იდენტური ტრანსმემბრანული დომენი. ამ თანამიმდევრობას *სიკვდილის დომენი* ეწოდება (death domain – DD). ამ დომენის არსებობა აუცილებელია აპოპტოზის სიგნალის ტრანსდუქციისათვის. ყველა რეცეპტორს აქვს შესაბამისი ლიგანდი, მაგალითად CD95L, TNF, Apo3L, Apo2L და ა.შ. ლიგანდები ტრიმერული ცილებია, რომლებიც სინთეზდება ამავე უჯრედში ან მის მეზობელ უჯრედში. რეცეპტორების უჯრედგარე უბნების ურთიერთქმედება ლიგანდებთან იწვევს მათ ტრიმერიზაციას, რაც გულისხმობს სამი რეცეპტორის მოლეკულის ერთად „გაკერვას“ და ამ გზით მათ გააქტივებას. ამ ფორმით გააქტივებულ ტრიმერულ რეცეპტორს შეუძლია ურთიერთქმედება უჯრედში არსებულ სპეციფიკურ ცილასთან, რომელსაც *ადაპტორული ცილა* ეწოდება. CD95-რეცეპტორისათვის (Fas/APO-1) ადაპტორს წარმოადგენს ცილა-FADD (Fas-associated DD-protein – ცილა, რომელიც ურთიერთქმედებს Fas-რეცეპტორის სიკვდილის დომენთან). ისეთი რეცეპტორებისათვის, როგორცაა TNFR1 და DR3, ადაპტორია TRADD (TNFR1-associated DD-protein – ცილა, რომელიც ურთიერთქმედებს TNFR1-რეცეპტორის სიკვდილის დომენთან).

რეცეპტორთან ასოცირებული ადაპტორი იწყებს გააქტივებას და ურთიერთქმედებს ე.წ. *ეფექტორულ მოლეკულებთან – პროკასპაზებთან* – საინიციაციო ფერმენტების – *კასპაზების* არააქტიურ წინამორბედებთან. კასპაზები (caspase – cysteine-dependent aspartate specific protease) – ცისტეინური პროტეაზების ჯგუფის ფერმენტებია, რომლებიც ახდენს ასპარტატის ნაშთების შემდგომი პეპტიდური ბმების განყვეტას.

დღესდღეობით ადამიანის ორგანიზმში აღწერილია 11 კასპაზა, აქედან 7 მათგანი ჩართულია აპოპტოზის პროცესში, 3 მონაწილეობს ანთებითი ციტოკინების აქტივაციაში, ხოლო ერთი – კერატინოციტების დიფერენცირებაში. აპოპტოზის პროცესში სხვადასხვა კასპაზა განსხვავებულ ფუნქციას ასრულებს. იმის მიხედვით, თუ რომელ სტადიაზე ერთვება ეს ცილები აპოპტოზის კასკადში, განასხვავებენ კასპაზების 2 ჯგუფს – *ინიციატორულს* და *ეფექტორულს*. ინიციატორულ კასპაზებს მიეკუთვნება კასპაზა 8,9 და 10, ხოლო ეფექტორულს – კასპაზა 3 და 7.

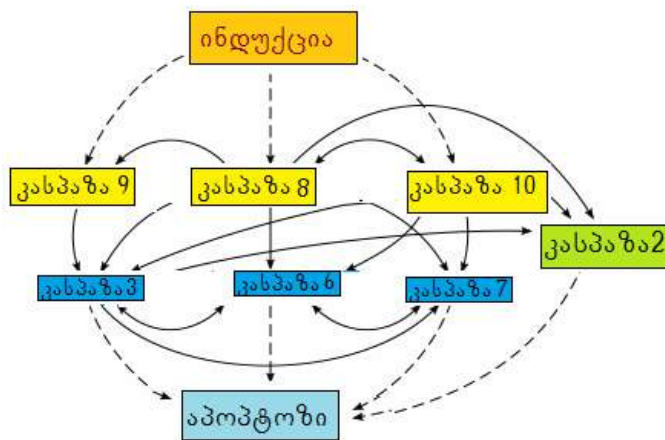
აღსანიშნავია, რომ ყველა კასპაზა თავდაპირველად წარმოიქმნება არააქტიური ფორმით და აქტივდება ინიციატორული კასპაზებით, რაც გულისხმობს მათი მოლეკულიდან მცირე ზომის უბნის ჩამოცილებას. თავის მხრივ, ინიციატორული კასპაზას გააქტიურება მიმდინარეობს უფრო რთული მექანიზმით – სპეციალიზირებული ცილოვანი კომპლექსებით – *აპოპტოსომებით*. ეს უკანასკნელი წარმოადგენს მეოთხეული სტრუქტურის მქონე ცილას, რომელიც წარმოიქმნება უჯრედში აპოპტოზის დროს. აპოპტოსომების აწყობა იწყება იმ შემთხვევაში, თუ ადგილი აქვს რომელიმე შინაგანი ან გარეგანი სტიმულის საპასუხოდ მიტოქონდრიებიდან *ციტოქრომი c*-ს გამოსვლას ციტოზოლში. წარმოქმნილი აპოპტოსომა ააქტივებს ინიციატორულ კასპაზებს, რომლებიც, თავის მხრივ, რთავს აპოპტოზური რეაქციების კასკადს.

როგორც აღინიშნა, კასპაზები წარმოიქმნება წინამორბედების – პროკასპაზების (32 – 56 კდ) აქტივაციის შედეგად. უშუალოდ პროკასპაზები 3 დომენით არის წარმოდგენილი. ესენია რეგულატორული N-კიდურა დომენი (პროდომენი), დიდი დომენი (17 – 21 კდ) და მცირე დომენი (10 -13 კდ). პროკასპაზების აქტივაცია მიმდინარეობს პროტეოლიზური პროცესინგის გზით: სამივე დომენი იხლიჩება, გამოცალკევდება პროდომენი, ხოლო დიდი და მცირე დომენები ასოცირდება ჰეტეროდიმერის წარმოქმნით. ორი ჰეტეროდიმერი შემდგომ ქმნის ტეტრამერს – სრულყოფილ აქტიურ კასპაზას ორი კატალიზური უბნით (სურ. XII.3). კასპაზების აქტივაცია ხდება ძირითადად ორი გზით: მემბრანული რეცეპტორების და მიტოქონდრიების საშუალებით.



სურათი XII. 3. აქტიური კასპაზას წარმოქმნა პროკასპაზას პროტეოლიზური გახლეჩვის გზით

პირველი კასპაზა, რომელიც აღმოჩენილი იყო Nematode *C. elegans*-ში, იყო Ced-3 (Cell Death-3). მის ჰომოლოგს ძუძუმწოვრებში წარმოადგენს ე.წ. ინტერ-ლეიკინ-1-ალფა-გარდაქმნელი ფერმენტი (ICE – interleukin-1alfa-converting enzyme, კასპაზა-1). ინიციატორული კასპაზები (კასპაზა 2, 8 და 10) ხლეჩს და ააქტივებს ეფექტორულ კასპაზებს (მაგალითად, კასპაზა-3-ს). ეფექტორული კასპაზის აქტივაცია იწვევს პროტეოლიზური რეაქციების კასკადის ჩართვას, რასაც მივყავართ უჯრედის დაღუპვამდე. ამ პროცესში ერთი სახის კასპაზები ააქტივებს სხვა კასპაზებს, ანუ ადგილი აქვს სიგნალის ამპლიფიკაციას. ეფექტორული კასპაზების აქტივაციას ინიციატორული კასპაზებით ეწოდება ტრანსაქტივაცია. საინციაციო კასპაზები აქტივდება ავტოაქტივაციით, რომელიც მიმდინარეობს რამდენიმე პროკასპაზას ურთიერთქმედების შედეგად (სურ. XII.4).

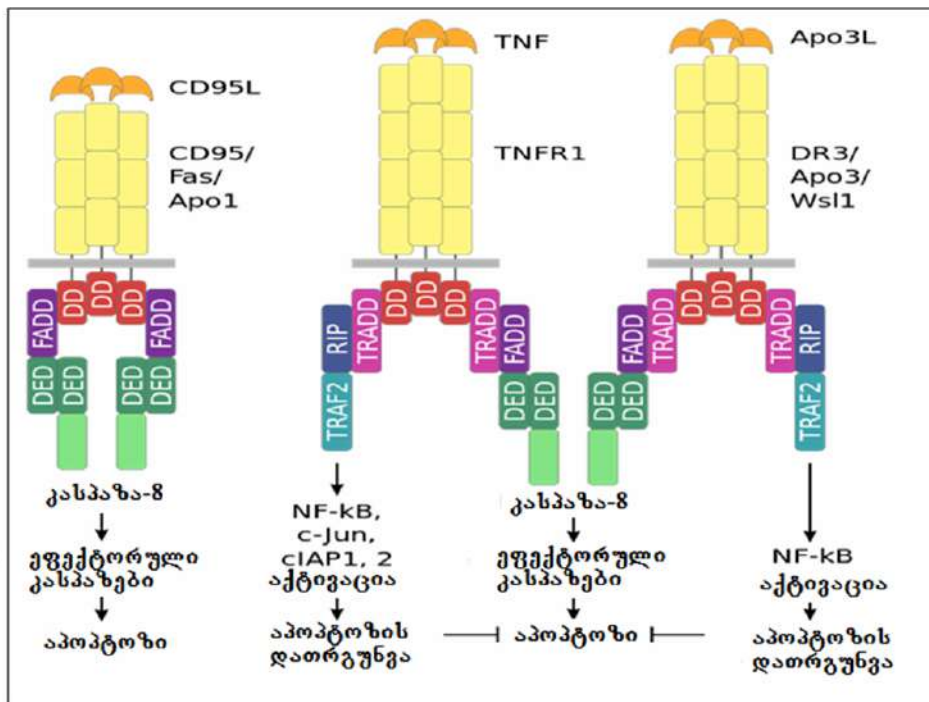


სურათი XII. 4. საინციაციო (ყვითელი) და ეფექტორული (ცისფერი) კასპაზების ფუნქციალური ურთიერთქმედებები კასპაზა 2 (მწვანე) არსებობს ორი იზომერის სახით – საინციაციო და აპოპტოზის დამრთველური ფორმით.

„ლიგანდი – რეცეპტორი – ადაპტორი – ეფექტორი“ ურთიერთქმედების ჯაჭვის წარმოქმნის შედეგად ყალიბდება აგრეგატიები, სადაც წარმოებს კასპაზების აქტივაცია. ამ აგრეგატებს *აპოპტოსომები*, *აპოპტოსომური შაპერონები*, ან *სიკვდილის მაინდუცირებელი სასიგნალო კომპლექსები* (DISC – death-inducing signaling complex) ეწოდება. აპოპტოსომის მაგალითია აგრეგატი FasL-Fas-FADD-პროკასპაზა-8, სადაც ხდება აქტიური კასპაზა-8-ის წარმოქმნა.

სიკვდილის რეცეპტორის, ადაპტორისა და ეფექტორის ურთიერთქმედება ერთმანეთთან მიმდინარეობს სტრუქტურულად მსგავსი დომენებით. ეს დომენებია DD-, DED- და CARD - დომენი. DD (სიკვდილის დომენი) მონაწილეობს Fas-რეცეპტორის ურთიერთქმედებაში FADD-ადაპტორთან და TNFR1- და DR3-რეცეპტორის ურთიერთქმედებაში TRADD-ადაპტორთან. DED-დომენის საშუალებით ხორციელდება ურთიერთქმედება FADD-ადაპტორისა პროკასპაზა 8- და 10-თან. CARD-დომენი (caspase activation and recruitment domain – კასპაზას აქტივაციისა და რეკრუტირების დომენი) – მონაწილეობს RAIDD-ადაპტორის ურთიერთქმედებაში პროკასპაზა 2-თან.

სიკვდილის რეცეპტორების საშუალებით შესაძლებელია სამი მაინცირებელი კასპაზას გააქტივება. ესენია კასპაზა – 2, -8 და -10. გააქტივებული მაინცირებელი კასპაზები შემდგომში ერთვება ეფექტორული კასპაზების აქტივაციაში (სურ. XII.5).



სურათი XII. 5. CD95 -, TNFR1 - და DR3 – სიკვდილის რეცეპტორებით აპოპტოზის სიგნალის გადაცემა

ეფექტორული კასპაზების აქტივაცია იწვევს სხვადასხვა შედეგს. მაგალითად, კასპაზა-9 ანგრევს ბირთვის ფორებს, რაც იწვევს ბირთვში კასპაზა-3-ის და კასპაზა-7-ის შეღწევას. კასპაზა-3 სპეციფიკურად ააქტივებს ფერმენტ *ენდონუკლეაზა CAD-ს*, რომელიც პროლიფერაციულ უჯრედში გარკვეულ ურთიერთობაშია ენდონუკლეაზას ინჰიბიტორთან ICAD-თან (Inhibitor of Caspase Activated DNase). უჯრედში აქტიური კასპაზა-3 ხლეჩს ფერმენტის ინჰიბიტორს, რაც ათავისუფლებს *ენდონუკლეაზას* ინჰიბიტორისაგან. ფერმენტის გააქტივება იწვევს ქრომოსომული დნმ-ის დეგრადაციას და ქრომატინის კონდენსაციას. დნმ-ის



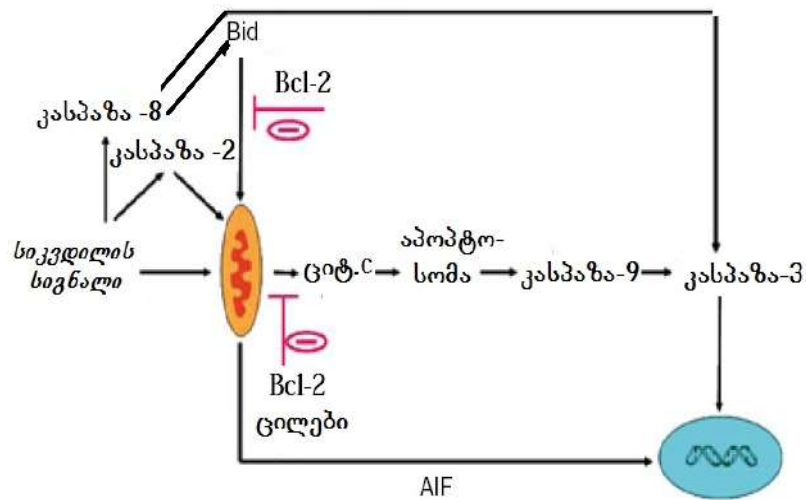
დეგრადაციაში მონაწილეობს  $Ca^{2+}$ - და  $Mg^{2+}$ -დამოკიდებული ენდონუკლეაზები. ამის შედეგად, უჯრედში არსებული დნმ იშლება 180-200 წყვილი ნუკლეოტიდის ზომის ფრაგმენტებად. აპოპტოზის მნიშვნელოვანი ბიოქიმიური გამოხატულებაა აპოპტოზური უჯრედის ზედაპირზე მისი ფაგოციტოზისათვის აუცილებელი მარკერების გამოჩენა. ეს მოვლენა მიიღწევა მემბრანაში არსებული ფოსფოლიპიდის – *ფოსფატიდილსერინის* გადაადგილებით უჯრედის შიდა ზედაპირიდან მემბრანის გარე ზედაპირზე. ფოსფატიდილსერინი ერთ-ერთი ძირითადი ლიგანდია ფაგოციტების მიერ სამიზნე უჯრედის ამოსაცნობად. აღსანიშნავია, რომ მემბრანის ზედაპირზე ექსპრესირდება არამხოლოდ ფოსფატიდილსერინი. ამ დროს მემბრანის ზედაპირზე ჩნდება სხვა ცილებიც, მაგალითად, *ანექსინი V*, რომელსაც ხშირად იყენებენ როგორც აპოპტოზის მარკერს. ხშირ შემთხვევაში, ასეთი უჯრედების მემბრანის ზედაპირზე ექსპრესირდება ასევე ადჰეზიური გლიკოპროტეინი *თრომბოსპონდინი -1*.

ენდონუკლეაზას გააქტიურება არ არის კასპაზა 3-ის მხოლოდ ერთადერთი ფუნქცია. მისი გააქტიურება ასევე იწვევს ციტოქრომ c-ის რეორგანიზაციას და უჯრედში აპოპტოზური სხეულის წარმოქმნას.

კასპაზების გააქტივების შედეგად უჯრედში იწყება აპოპტოზისათვის დამახასიათებელი ცილების მასიური დაშლა და პეპტიდების აქტიური ჯვარედინი დაკავშირება. ეს პროცესი მიმდინარეობს ფერმენტ *ქსოვილოვანი ტრანსგლუტამინაზას* გაძლიერებული ექსპრესიისა და აქტივაციის შედეგად. აპოპტოზის ბოლო ეტაპია აპოპტოზური უჯრედების დაჭერა ფაგოციტებით. ამ ფაზის მარკერებია ფოსფოლიპიდების სტრუქტურის შეცვლა და მემბრანის ზედაპირზე ფოსფატიდილ-სერინის წარმოჩენა. უჯრედები, რომლებიც განიცდის აპოპტოზს, სწრაფად ფაგოციტირდება მაკროფაგებით.

## XII.2.2. აპოპტოზის მიტოქონდრიალური სასიგნალო გზა

ძუძუმწოვრებში აპოპტოზის ფორმების უმეტესობა რეალიზდება მიტოქონდრიალური სასიგნალო გზით და არა სიკვდილის რეცეპტორების მეშვეობით. აპოპტოზის მიტოქონდრიალური სასიგნალო გზა იწყება მას შემდეგ, რაც მიტოქონდრიების მემბრანათშორის სივრციდან ციტოპლაზმაში გამოსვლას იწყებს აპოპტოგენური ცილები. ეს პროცესი, სავარაუდოდ, უნდა ხორციელდებოდეს ორი გზით: 1. მიტოქონდრიალური მემბრანის დაზიანების (განყვეტის) შედეგად ან 2. მიტოქონდრიის მემბრანაზე მაღალი გამტარებლობის არსების გახსნით. აპოპტოზის მიტოქონდრიალური სასიგნალო გზის საკვანძო ეტაპია მიტოქონდრიების მემბრანის გამტარებლობის ზრდა. ამ მოვლენას *MOMP* ეწოდება (Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization). MOMP-ის მატებაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს აპოპტოზური *Bcl-2* (*B-cell lymphoma 2*), *Bax* (*Bcl-2-associated X protein*) და *Bak* (*Bcl-2 homologous antagonist/killer*) ცილები. ეს ცილები მიტოქონდრიების გარეთა მემბრანაში ჩაშენების შედეგად განიცდის ოლიგომერიზაციას, რის გამოც, სავარაუდოდ, ირღვევა მიტოქონდრიების მემბრანის მთლიანობა. ამ პროცესის მექანიზმი ჯერჯერობით უცნობია. MOMP-ის მიმდინარეობისას მიტოქონდრიების მემბრანათშორის სივრციდან ციტოზოლში გადმოდის აპოპტოზში მონაწილე ხსნადი ცილები – *ციტოქრომი c*, *პროკასპაზები -2, -3 და -9*, ასევე ფლავოპროტეინური ბუნების ცილა - *AIF* (*apoptosis inducing factor* – აპაპტოზის ინდუცირების ფაქტორი) (სურ.XII.6).



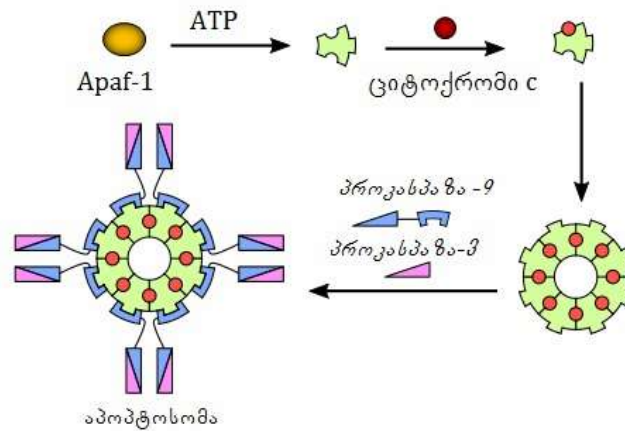
სურათი XII.6. აპოპტოზის მიტოქონდრიალური გზის სქემატური სურათი

გარეთა მემბრანის გახლეჩის სავარაუდო მიზეზია უჯრედში კალციუმის იონის რაოდენობის ზრდა და, შესაბამისად, მიტოქონდრიალური მატრიქსის მოცულობის გაზრდა, მიტოქონდრიალური ფორების გახსნა, მატრიქსში ციტოპლაზმიდან წყლის შესვლა, შესაბამისად, მემბრანული პოტენციალის დაქვეითება და მიტოქონდრიების გაჯირჯება, რასაც მოსდევს ციტიპლაზმაში ციტოქრომი c-ს გადმოსვლა. ციტოქრომი c-ს გამოსვლა მიტოქონდრიიდან შესაძლებელია მოხდეს არა მარტო კალციუმის კონცენტრაციის ზრდის საპასუხოდ, არამედ იმ შემთხვევაშიც, როცა პროცესი კონტროლირდება Bcl-2 ცილებით. სწორედ ეს ცილები არეგულირებს აპოპტოზს მიტოქონდრიულ დონეზე. ამ ცილების მოქმედების მექანიზმი ურთიერთსაპირისპიროა. მათი ერთი ჯგუფი, კერძოდ Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1, Al და Boo ხელს უწყობს უჯრედების დაღუპვას, მეორე ჯგუფის ცილებს (Bax, Bad, Bok, Bcl-xS, Bak, Bid, Bik, Bim, Krk, Mtd), პირიქით, ამ პროცესის საწინააღმდეგო ეფექტი ახასიათებს. მაგალითად, ციტოზოლური ცილა Bid იხლიჩება კასპაზა-8-ით, რომელიც, თავის მხრივ, აქტივდება სიკვდილის რეცეპტორებით და ლიზოსომური ფერმენტებით – კატექსინებით. ამ უკანასკნელების ციტოზოლში გამოსვლა სტუმულირდება თვითონ კასპაზა-8-ით. გააქტივებული Bid (tBid) ცვლის სხვა ცილის, კერძოდ, პროაპოპტოზური Bax-ის კონფორმაციას, რის შემდეგაც ეს უკანასკნელი ერთვება მიტოქონდრიის გარე მემბრანაში, სადაც ახდენს პორინთან კომპლექსის ფორმირებას და გამტარი არხის წარმოქმნას, რასაც მოსდევს ციტოქრომი c-ს და სხვა პროაპოპტოზური ცილების გამოსვლა ციტოზოლში. მაგრამ იმ შემთხვევაში, თუ პროცესში ჩართულია Bcl-2, რომელიც მოქმედებს როგორც ანტიოქსიდანტი, ციტოქრომის გამოსვლა ბლოკირებულია (სურ. XII.6).

ფორების გახსნა სტიმულირდება ისეთი ფაქტორებით, როგორცაა არაორგანული ფოსფატი, HS-რეაგენტები (ნივთიერებები, რომლებიც ზემოქმედებს სხვა ნაერთებზე და იწვევს მათი HS-ჯგუფების დაჟანგვას), ჟანგბადის აქტიური ფორმები,  $Ca^{2+}$ -ის შემცველობის ზრდა ციტოპლაზმაში, ჟანგვითი ფოსფორილირების გათიშვა, ATP-ის მიტოქონდრიალური შუნტის გამოფიტვა და სხვ. უჯრედის ციტოპლაზმაში გადმოსული ციტოქრომი c მონაწილეობს აპოპტოზომის ფორმირებაში ცილა Apaf-1-თან (Apoptosis Protease Activating Factor-1 – აპოპტოზური პროტეაზა-1-ის აქტივირების ფაქტორი) ერთად. იმისათვის, რომ Apaf-1 დაუკავშირდეს ციტოქრომი c-ს, ის წინასწარ განიცდის ATP-ის ენერჯის ხარჯზე გარკვეულ კონფორმაციულ ცვლილებებს.

ამ ცვლილებების გამო Apaf-1-ის CARD-დომენი ხელმისაწვდომი ხდება პროკასპაზა-9-სათვის. საბოლოოდ, იწყება ტრანსფორმირებული Apaf-1-ის არანაკლებ 8 სუბერთეულის

ოლიგომერიზირება ციტოქრომ c-სა და პროკასპაზა 9-ს მონაწილეობით. ამგვარად, იქმნება აპოპტოსომა, რომელიც წარმოქმნის აქტიურ კასპაზა-9-ს. თავის მხრივ, გააქტივებული კასპაზა-9 უკავშირდება და ააქტივებს პროკასპაზა-3-ს, რასაც მოსდევს ეფექტორული კასპაზა-3-ის წარმოქმნა (სურ.XII.7).



**სურათი XII. 7. „ციტოქრომი c -Apaf-1- CARD –პროკასპაზა 9“-ით შექმნილი აპოპტოსომის მოდელი**

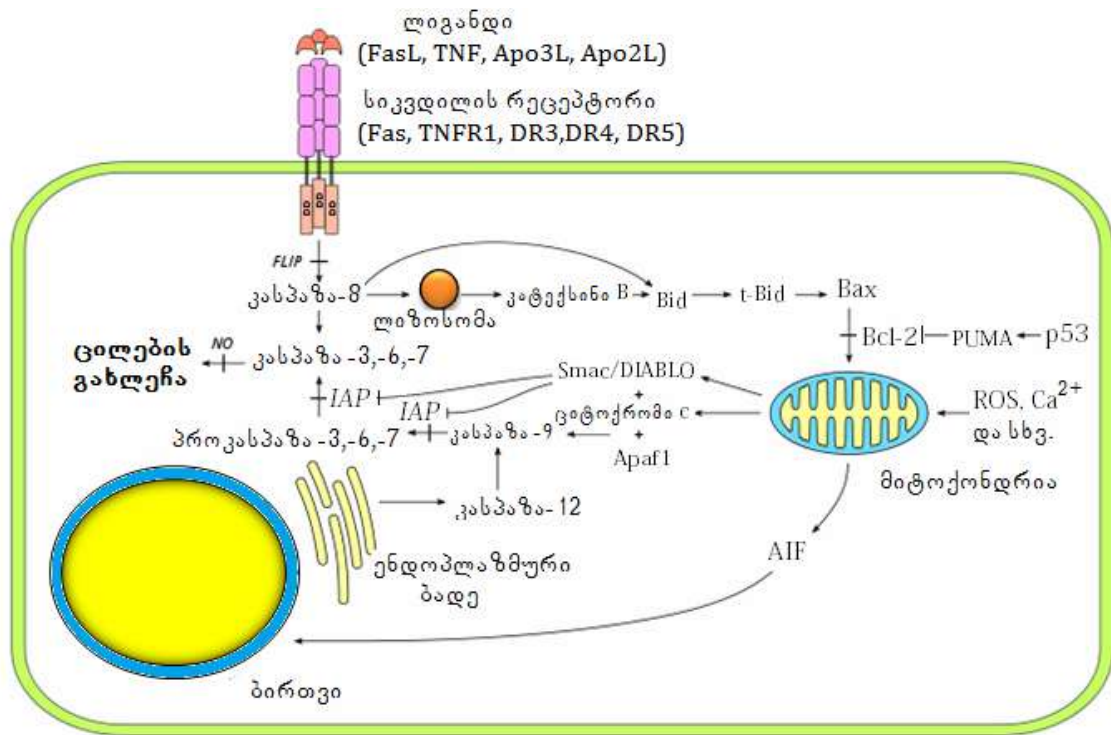
*ამ გზით გააქტივებული კასპაზა -9 რეკრუტირებს პროკასპაზა -3-ს, რომელიც, თავის მხრივ, აქტივდება კასპაზა-3-მდე*

მიტოქონდრიის მემბრანათაშორისი სივრციდან ციტოქრომი c-სთან ერთად გამოთავისუფლებული ფლავოპროტეინი AIF წარმოადგენს აპოპტოზის ეფექტორს, რომელიც მოქმედებს კასპაზებისაგან დამოუკიდებლად. კერძოდ, უჯრედის ბირთვში მოხვედრისას, AIF იწვევს ქრომატინის კონდენსაციას და ააქტივებს *ენდონუკლეაზებს*, რომლებიც იწყებს დნმ-ის ფრაგმენტაციას. ექსპერიმენტულ მონაცემებზე დაყრდნობით დადგენილია, რომ აპოპტოზი, რომელიც მიმდინარეობს AIF-ის თანაობისას, არ წყდება კასპაზების ინჰიბიტორის ზემოქმედებით.

აპოპტოზის ეფექტორების რიცხვს ასევე მიაკუთვნებენ *კალპაინებს* – ციტოზოლურ  $Ca^{2+}$ -ით აქტივირებად ცისტეინურ პროტეაზებს. მათი როლი აპოპტოზის პროცესში ჯერჯერობით სუსტადაა შესწავლილი.

### XII.2.3. აპოპტოზის ინდუქციის სხვა გზები

უნდა აღინიშნოს, რომ აპოპტოზის რეალიზაციის ორი ძირითადი სასიგნალო გზის (რეცეპტორ-დამოკიდებული და მიტოქონდრიალური) გარდა, პროცესი შესაძლოა წარიმართოს მათი კომბინირებული მოქმედების შედეგად (სურ.XII.8). არსებობს აპოპტოზის ინიციაციის ნაკლებად გავრცელებული მექანიზმებიც. მაგალითად, ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში ლოკალიზებული პროკასპაზა-12-ის აქტივაციის ხარჯზე. ეს პროცესი განპირობებულია  $Ca^{2+}$ -ის უჯრედშიდა ჰომეოსტაზის დარღვევებით. აპოპტოზის აქტივაცია ასევე, შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს უჯრედების ადჰეზიის დარღვევასთანაც.



სურათი XII.8. უჯრედის აპოპტოზის ზოგადი სქემა

აპოპტოზის ინდუქციის ფაქტორად შესაძლებელია განხილული იყოს, ასევე, ინფიცირებულ უჯრედებზე ციტოტოქსიური T-ლიმფოციტების შეტევა. ამ უკანასკნელებს Fas-რეცეპტორის აქტივაციის გარდა, აქვს უნარი ინფიცირებული უჯრედის მემბრანის სიახლოვეს მოახდინოს *პერფორინის* (ციტოტოქსიკური ცილები, რომლებსაც შეიცავს T-ლიმფოციტებისა და NK-ლიმფოციტების გრანულები) სეკრეტირება. სეკრეტირებული პერფორინი იწყებს პოლიმერიზებას და წარმოქმნის ტრანსმემბრანულ არხებს, რომელთა საშუალებით უჯრედში შედის *ლიმფოტოქსინი-ალფა* და *სერინული პროტეაზების* (გრანზიმების) ნარევი. შემდეგ, გრანზიმი B ააქტივებს კასპაზა-3-ს, რაც, თავის მხრივ, რთავს კასპაზურ კასკადს.

ეფექტორული ფაზის განმავლობაში ინიციაციის სხვადასხვა გზა თავს იყრის აპოპტოზის ერთ საერთო გზაში, რაც იწვევს სხვადასხვა ცილა-ეფექტორებისა და მათი მარეგულირებელი ცილა-მოდულატორების კასკადის აქტივაციას (სურ. XII.8).

მოლეკულარულ დონეზე აპოპტოზის ერთ-ერთი შედეგია დნმ-ის ფრაგმენტაცია *ნუკლეოზების* მონანილეობით. თავდაპირველად წარმოიქმნება დნმ-ის მსხვილი ფრაგმენტები (30 000 – 70 000 ნუკლეოტიდი), რომლებიც შემდგომში ნუკლეოსომათაშორის უბნებში იყოფა უფრო პატარა მონაკვეთებად.

აპოპტოზის ასევე მნიშვნელოვანი შედეგია პლაზმური მემბრანის გარეთა მხარეს სპეციფიკური მარკერების ექსპრესია, რომლებიც ამოიცნობა ფაგოციტირებადი უჯრედებით. ეს მარკერებია: *თრომბოსპოდინი* და *ფოსფატიდილსერინი*.

მომაკვდავი უჯრედის ფაგოზიტოზში მონანილე სიგნალები პირობითად შეიძლება დაიყოს სამ ჯგუფად: „შემჭამე“, „არ შემჭამო“ და „მიპოვე“. კრიტიკული სიგნალი „შემჭამე“ წარმოიქმნება ფოსფატიდილსერინის ექსტერნალიზაციისას. ჩვეულებრივ, ფოსფატიდილსერინი ლოკალიზდება პლაზმური მემბრანის შიდა შრეზე. ამ მდგომარეობას უზრუნველყოფს ფერმენტი *ATP-დამოკიდებული ფლიპაზა*, რომელიც განაპირობებს ფოსფოლიპიდის გადაადგილებას პლაზმური მემბრანის გარეთა შრიდან შიდა შრეზე. აპოპტოზის დროს, ფოსფატიდილსერინი, პირიქით, კასპაზების ზემოქმედებით გადაადგილდება საპირისპირო მიმართულებით – პლაზმური მემბრანის გარეთა შრეზე. აქ ის ასოცირდება ისეთ ცილებთან, რო-

გორიცაა *ანექსინი 1* და *MFG-E8*, რომლებიც მონაწილეობს ფაგოციტირებადი უჯრედების ურთიერთქმედებაში შესაბამის რეცეპტორებთან.

აპოპტოზის პროცესში ასევე იკლებს „არ შემქამო“ სიგნალების (CD31) ინტენსივობა, რაც დამახასიათებელია ნორმალური ფაგოციტიზისა და უჯრედების უმეტესობისათვის.

სიგნალების მესამე ჯგუფი – „მიპოვე“ (ლიზოფოსფატიდილქოლინი) პროდუცირდება მომაკვდავი უჯრედით ფაგოციტიზის მისაზიდად. თავის მხრივ, ეფექტორული კასპაზები ააქტივებს ფოსფოლიპაზა A-ს, რომელიც მონაწილეობს ლიზოფოსფატიდილქოლინის წარმოქმნაში.

#### XII.2.4. აპოპტოზის რეგულაცია

აპოპტოზის მიტოქონდრიალური გზის ძირითად რეგულატორებს წარმოადგენს *Bcl-2*-ოჯახის ცილები. *Bcl-2* უჯრედშიდა ცილოვანი ფაქტორია, რომელიც თრგუნავს აპოპტოზს სხვადასხვა უჯრედულ სისტემაში. ის არეგულირებს უჯრედულ სიკვდილს, აკონტროლებს რა მიტოქონდრიის მემბრანის გავლადობას. *Bcl-2* კასპაზების ინჰიბიტორია, ვინაიდან ხელს უშლის ციტოქრომი c-ს გამოსვლას მიტოქონდრიიდან ციტოპლაზმაში და ამავე დროს, იკავშირებს აპოპტოზის აქტივატორ APAF1-ს. ის გადამწყვეტ გავლენას ახდენს მიტოქონდრიების გარეთა მემბრანის განვლადობის (MOMP) ცვლილებაზე. *Bcl-2* ცილების ოჯახში არჩევენ პროაპოპტოზურ და ანტიაპოპტოზურ ცილებს. სტრუქტურული და ფუნქციური განსხვავებების საფუძველზე გამოყოფენ *Bcl-2* ცილების სამ ქვეჯგუფს:

- *ანტიაპოპტოზური Bcl-2 ცილები*, რომლებიც შეიცავს 4 BH-დომენს (BH1-4 ცილები). ეს ცილებია: *Bcl-2*, *Bcl-xL*, *Bcl-W*, *Mcl-1*, *A1*, *Boo/Diva*;
- *პროაპოპტოზური Bcl-2 ცილები*, რომლებიც შეიცავს 3 BH-დომენს (BH123-ცილები). ეს ცილებია: *Bax*, *Bak*, *Bok/Mtd*;
- *Bcl-2 ცილები*, რომლებიც შეიცავს მხოლოდ BH3-დომენს (BH3-ცილები). ამ ცილებს შეუძლია შეასრულოს აპოპტოზის აქტივატორების ან რეპრესორების როლი. ეს ცილებია: *Bid*, *Bad*, *Bim*, *Bmf*, *Bik*, *Hrk*, *Blk*, *Nip3*, *BNip3/Nix*, *Puma*, *Noxa*.

MOMP-ის ზრდაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს აპოპტოზური *Bcl-2* ცილების ორი წარმომადგენელი – *Bax* და *Bak*. ერთეობა რა მიტოქონდრიების გარეთა მემბრანაში, *Bax* და *Bak* განიცდის ოლიგომერიზაციას, რასაც სავარაუდოდ მოსდევს მიტოქონდრიის გარეთა მემბრანის მთლიანობის რღვევა, თუმცა ამ პროცესის მექანიზმი ჯერჯერობით უცნობია. *Bax* და *Bak* ცილების ფუნქციონირება დამოკიდებულია მათ წინასწარ აქტივაციაზე სხვა ცილებით (მაგ., *Bid* და *Bim*), რომლებიც განეკუთვნება *BH3-ცილების ქვეჯგუფს*. მეორე მხრივ, *Bax*-ისა და *Bak*-ის ფუნქციონირება შესაძლებელია დაიბლოკოს სხვა, ანტიაპოპტოზური *Bcl-2* ცილების სხვა წარმომადგენლებით: *Bcl-xL*, *Mcl-1* და სხვ. თავის მხრივ, ანტიაპოპტოზური ცილები ასევე შეიძლება დაიბლოკოს ცილა-დეპრესორებით (მაგ., *Bad*), რომელიც განეკუთვნება ასევე *BH3-ცილების ქვეჯგუფს*. საბოლოოდ მიიღწევა MOMP-ის კომბინირებული რეგულაცია და, შესაბამისად, აპოპტოზის რეგულაცია აპოპტოზური და ანტიაპოპტოზური ცილების, ასევე *BH3* ცილა-აქტივატორებისა და ცილა-დეპრესორების ურთიერთქმედებით. *BH3-ცილების* ფუნქციის რეგულაცია ხორციელდება ტრანსკრიპციის დონეზე, სხვა ცილებთან ურთიერთქმედებისას და ასევე სხვადასხვა მოდიფიკაციის დროს.

დადგენილია, რომ ცილა *Bid* წარმოადგენს დამაკავშირებელ რგოლს აპოპტოზის რეცეპტორ-დამოკიდებულ და მიტოქონდრიალურ გზებს შორის. უჯრედის სიკვდილის რეცეპტორების მეშვეობით გააქტივებულ ინიცირებად კასპაზა 8-ს აქვს უნარი გაააქტივოს ცილა *Bid*.

შემდეგ, ცილა Bid მონაწილეობს Bax და Bak ცილების აქტივაციაში, რომლებიც რთავს აპოპტოზის მიტოქონდრიალურ გზას. არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, რომ Bcl-2 ოჯახის ცილებს აქვს უნარი გამოვიდეს ადაპტერების როლში, რომლებიც უკავშირდება აპოპტოზის პროცესში მონაწილე ცილებს. მაგალითად, Bcl-xL ცილას შეუძლია APAF-1-ის პროკასპაზა-9-სთან დაკავშირების ინჰიბირება, რითაც ითრგუნება კასპაზა-9-ს აქტივაცია.

აპოპტოზის ცილების ინჰიბიტორები (inhibitors of apoptosis proteins, IAPs) პირველად აღმოჩენილი იყო ბაკულოვირუსებში. ამის შემდგომ, IAP-ის ჰომოლოგები გამოვლენილი იყო ყველა ეუკარიოტში – საფუერებიდან ძუძუმწოვრებამდე. IAP-ის სტრუქტურაში გამოყოფენ 1-დან 3-მდე 70 ამინომჟავური ნაშთისაგან შექმნილ N-ბოლო BIR-დომენს (baculoviruses inhibitor of apoptosis repeat domains). ამასთანავე, X-ქრომოსომული XIAP და უჯრედული cIAP1,2 (cellular IAP) შეიცავს C-ბოლო RING- დომენს (interesting new gene).

აპოპტოზის ცილების ინჰიბიტორების ძირითადი როლი მდგომარეობს კასპაზების -3, -7, და -9 ფუნქციონირების დათრგუნვაში. ამ დროს BIR-დომენები იკავშირებს კასპაზების აქტიურ საიტებს, ხოლო RING-დომენები მონაწილეობს კასპაზების დეგრადაციაში უბიქვიტინ-ლიგაზური აქტივობის ხარჯზე. IAP-ის მოქმედება ითრგუნება ისეთი რეგულატორებით, როგორცაა Smac/DIABLO და Omi/HtrA2, რომლებიც თავისუფლდება მიტოქონდრიების მემბრანათშორისი სივრციდან. გარდა ამისა, კასპაზებს -3 და -9 დამოუკიდებლადაც შეუძლია XIAP-ის გახლეჩა.

FLIP (FLICE-inhibitory protein – FADD-like interleukin-1 beta-converting enzyme-ის მაინჰიბირებელი ცილა) არის კასპაზა-8-ს უჯრედშიდა ინჰიბიტორი, რომელიც ბლოკავს აპოპტოზის სიგნალის გადაცემას სიკვდილის რეცეპტორების საშუალებით. FLIP-ის მოქმედებები ურთიერთსაინააღმდეგოა, ვინაიდან მისი მაღალი ექსპრესია ან აინჰიბირებს, ან პირიქით, ააქტივებს აპოპტოზს.

## **XII.2.5. სიკვდილის რეცეპტორებიდან სიგნალის გადაცემის ალტერნატიული გზები**

TNFR1 ან DR3 სიკვდილის რეცეპტორების აქტივაცია იწვევს ორი ალტერნატიული გზიდან ერთ-ერთის ჩართვას. ერთი მათგანი მთავრდება აპოპტოზით, ხოლო მეორე წინააღმდეგობას უწევს აპოპტოზის ინდუქციას. საქმე იმაშია, რომ ადაპტერი TRADD, რომელიც დაკავშირებულია TNFR1 და DR3 რეცეპტორებთან, პროკასპაზა-8-ს აქტივაციასთან ერთად, მონაწილეობს ტრანსკრიპციის ბირთვული ფაქტორების NF-κB (nuclear factor kappa B – კაპა B ბირთვული ფაქტორი) და JNK/AP-1 (JNK, *Jun-N-ბოლო კინაზა*, რომელიც წარმოადგენს მიტოგენ-აქტივირებადი კინაზური გზის კომპონენტს, რომელსაც მიყვავართ AP-1 ტრანსკრიპციის ფაქტორის აქტივაციამდე) აქტივაციაშიც. NF-κB და JNK/AP-1 ფაქტორები, თავის მხრივ, აკონტროლებს ისეთი ცილოვანი რეგულატორების სინთეზს, რომლებიც ბლოკირებას უკეთებს კასპაზა-8-ს აქტივაციას, რომელიც ინდუცირებულია TNF-ით ან Anp3L-ით, რაც, თავის მხრივ, თრგუნავს სიკვდილის რეცეპტორებით განპირობებულ აპოპტოზს. აპოპტოზის ამ გზაში დამატებით რეგულატორებად გვევლინება ე.წ. „ცრუ“ DcR-რეცეპტორები, რომლებიც კონკურენციას უწევს DR4- და DR5-რეცეპტორებს Apo2L- ლიგანდის დაკავშირებისათვის. DcR1-რეცეპტორი – უჯრედული ზედაპირული ცილაა, რომელსაც საერთოდ არ აქვს ციტოპლაზმური კუდი, ხოლო DcR2-ის კუდი მნიშვნელოვნადაა დამოკლებული. ორივე რეცეპტორი (DcR1 და DcR2) DR4- და DR5-რეცეპტორებთან სტრუქტურული მსგავსების გამო თრგუნავს აპოპტოზის აქტივაციას Apo2L - ლიგანდით.

ნორმალურ უჯრედებში გვხვდება ცილა-*p53*, რომელიც, როგორც წესი, არააქტიურ, ლატენტურ ფორმაშია. მისი აქტივაცია იწყება დნმ-ის დაზიანების საპასუხოდ, რომელიც გამოწვეულია ულტრაიისფერი ან გამა-გამოსხივებით, ონკოგენების ჰიპერექსპრესიით, ვირუსული ინფექციით, სტრესით, ჰიპო- და ჰიპერთერმიით და სხვ. აქტივირებული *p53* კოორდინაციას უკეთებს დნმ-ის რეპარაციის პროცესს და ასევე დნმ-ის შუქცევადი დაზიანების ან უჯრედული ციკლის რეგულაციის დარღვევის შემთხვევაში, არეგულირებს აპოპტოზის რიგი აქტივატორი გენების ტრანსკრიპციას. ის ასევე მონაწილეობს აპოპტოზის ჩართვაში სიკვდილის რეცეპტორების სტიმულაციის გზით. დნმ-ის დაზიანების საპასუხოდ, *p53*-ის რაოდენობის ზრდა, იწვევს აპოპტოზს კანის უჯრედებში, ნაწლავების ეპითელიუმის უჯრედებში და სხვ.

## XII.2.6. აპოპტოზის როლი უჯრედულ ჰომეოსტაზსა და მორფოგენებში

მრავალუჯრედიან ორგანიზმში აპოპტოზის ერთ-ერთი მთავარი ფუნქციაა უჯრედული ჰომეოსტაზის მუდმივობის ხელშეწყობა. ამ დროს ხდება სხვადასხვა ტიპის უჯრედების სწორი რაოდენობრივი შეფარდების, პოპულაციის შიგნით უჯრედების სახესხვაობის სელექციის და გენეტიკურად დეფექტური უჯრედების მოშორების უზრუნველყოფა. ზრდასრულ ორგანიზმში დაპროგრამებული უჯრედული სიკვდილი, რომელიც აწონასწორებს მიტოზურ დაყოფას, უზრუნველყოფს ქსოვილების განახლებას უჯრედების ბალანსირებული რაოდენობის უზრუნველყოფის გზით.

განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია აპოპტოზის როლი ფორმანარმომქმნელ პროცესებში, ქსოვილთა და ორგანოების სხვადასხვა ნაწილების დიფერენცირებაში. ცხოველებში ცალკეული ორგანოების ან მათი ნაწილების მორფოგენებში აპოპტოზის როლი ნათლად ჩანს ემბრიოგენეზის პროცესში. მაგალითად, ამფიბიების ჩანასახების მიერ კუდის დაკარგვა ან ჰიპოქორდის ატროფია აიხსნება მთლიანი უჯრედული პოპულაციების მასობრივი აპოპტოზით. მეორე მხრივ, უკვე ზრდასრულ ორგანიზმში ჰორმონდამოკიდებული ქსოვილების ატროფია, შესაბამისი ჰორმონების კონცენტრაციის დაქვეითების პირობებში, ასევე განპირობებულია აპოპტოზით. მაგალითად, ამგვარი პროცესები პერიოდულად მიმდინარეობს ქალების სასქესო ორგანოებში მენსტრუალური ციკლის დროს, ან მამაკაცების წინამდებარე ჯირკვალში, ანდროგენების კონცენტრაციის კლებასა.

*აპოპტოზის როლი იმუნურ პროცესებში.* ცხოველების იმუნურ სისტემაში დაპროგრამებული უჯრედული სიკვდილი უზრუნველყოფს იმუნიტეტის მთელ რიგ სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვან ფუნქციას. აპოპტოზის პროცესი უდევს საფუძვლად T- და B-ლიმფოციტების პოზიტიური და ნეგატიური სელექციის პროცესს, რითაც უზრუნველყოფილია ანტიგენ-სპეციფიკური კლონების სიცოცხლის შენარჩუნება და აუტორეაქტიული ლიმფოციტების შემდგომი გამომუშავება. სელექციის ორივე ეტაპზე უჯრედები, რომლებმაც ვერ გაიარა გადარჩევა, იღუპება აპოპტოზის შედეგად.

ასევე მნიშვნელოვანია დაპროგრამებული უჯრედული სიკვდილის როლი ციტო-ტოქსიკური T- და HK-უჯრედების ეფექტორული ფუნქციის რეალიზებაში. ამ უჯრედებს აქვს უნარი შეუშვას სამიზნე-უჯრედებში სერინული პროტეაზები (გრანზიმები), რომლებიც რთავს აპოპტოზის მექანიზმს. გარდა ამისა, ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტები ინიცირებს უჯრედის სიკვდილს სამიზნე უჯრედების ზედაპირზე არსებული სიკვდილის რეცეპტორების აქტივაციის მეშვეობით.

აპოპტოზის კიდევ ერთი ფუნქცია იმუნური სისტემის ჩარჩოებში არის „იმუნო-ლოგიურად პრივილიგირებული“ ზონების (მაგ., თვალის ან სათესლეების შიდა არე) იზოლაცია. ამ დროს უჯრედები, რომლებიც ასრულებს ბარიერულ ფუნქციას, ინიცირებს ეფექტორული T-

ლიმფოციტების (უჯრედები, რომლებიც მიგრირებს „ბარიერულ“ ქსოვილებში) რეცეპტორ-დამოკიდებულ აპოპტოზს.

*აპოპტოზის როლი დაბერების პროცესებში.* ვარაუდი აპოპტოზური სიკვდილის როლის შესახებ დაბერების პროცესებში, გამოთქმული იყო 1982 წელს. გაირკვა, რომ უჯრედების მრავალ ტიპს ახასიათებს აპოპტოზის ასაკ-დამოკიდებული დისრეგულაციის ფორმები. მაგალითად, დაბერების პროცესში მყოფ ორგანიზმში იზრდება მგრძნობელობა აპოპტოზის ინდუქციისადმი უჯრედების შემდეგ ტიპებში: ჰეპატოციტებში, კარდიომიოციტებში, მაკროფაგებში, მეგაკაროციტებში, ნეირონებში, ოოციტებში, T-ლიმფოციტებში, ქონდროციტებში, ენდოთელიოციტებში. ამავე დროს, ფიბრობლასტებში ადგილი აქვს აპოპტოზისადმი მგრძნობელობის შემცირებას, მაშინ, როცა კერატინოციტებში აპოპტოზისადმი მგრძნობელობა საერთოდ არ იცვლება.

დღეისათვის არსებობს ორი მოსაზრება აპოპტოზის კავშირის შესახებ დაბერების პროცესებთან. ერთი ვერსიის თანახმად, ნორმალური (ჰომეოსტაზური) აპოპტოზური პროცესები შესაძლებელია მონაწილეობდეს ასაკობრივი პათოლოგიების და დაბერების ფენოტიპების განვითარებაში. მაგალითად, პოსტმიტოზური უჯრედების (კარდიომიოციტების, ნეირონების) აპოპტოზურ სიკვდილთან დაკავშირებულია გულის კუნთის დაბერების პროცესები ან ასაკობრივი ნეიროდეგენერაციული პათოლოგიების განვითარება. იმუნური სისტემის დაბერებას ასევე უკავშირებენ ლეიკოციტების სხვადასხვა ტიპის დაპროგრამებულ სიკვდილს, რომელიც დაკავშირებულია სხვადასხვა ასაკში პრო- და ანტი-აპოპტოზური ფაქტორების შეფარდების ცვლილებასთან. ასაკობრივი ხრტილოვანი დეგენერაცია კორელირებს ქონდროციტების აპოპტოზის დონის ზრდასთან თავგებისა და ვირთავების სახსრების ხრტილებში. ანალოგიური შედეგებია ნანახი ადამიანის დაბერებისას მალათშორის დისკებშიც.

მეორე მოსაზრების თანახმად, დაბერებული უჯრედების დაგროვება ქსოვილებში აიხსნება აპოპტოზისადმი ასაკობრივი რეზისტენტულობით. მაგალითისათვის განიხილება დაბერების პროცესში მყოფი ფიბრობლასტების მდგრადობა აპოპტოზისადმი, რასაც, საბოლოოდ, მიყვარს ნორმალური ფიბრობლასტების ნაადრევ დაბერებამდე და შემაერთებელი ქსოვილის ფუნქციების შესაძლო დარღვევამდე.

*აპოპტოზის დარღვევებით გამოწვეული პათოლოგიები.* აპოპტოზის დარღვევებით გამოწვეული პათოლოგიების ფართო სპექტრის მქონე ორგანიზმები ილუპებიან ონტოგენეზის ადრეულ სტადიებზე. ორგანიზმის განვითარების უფრო გვიან სტადიებზე წარმოქმნილი აპოპტოზის დარღვევები იწვევს სხვადასხვა პათოლოგიას. პათოლოგიური პროცესები ვითარდება, როგორც აპოპტოზის ანომალური დათრგუნვისას, ასევე მისი ანომალური გაძლიერების შემთხვევაში.

აპოპტოზის გაძლიერების შემთხვევაში ვითარდება აპლაზიები და დეგენერაციული პროცესები. ამავე მიზეზთანაა დაკავშირებული ქსოვილების დეფექტებით გამოწვეული ზოგიერთი სიმახინჯე. აპოპტოზის გაძლიერებასთან დაკავშირებულ დაავადებათა ერთ-ერთი ჯგუფია სისხლის სისტემის პათოლოგიები. ყველაზე ხშირად პათოლოგიური პროცესები ვითარდება ძვლის ტვინში ერითროციტების დალუპვის შედეგად, რისი მიზეზიც მათი წინამორბედი უჯრედების აპოპტოზია. დალუპვის მიზეზია მათი სიცოცხლისთვის აუცილებელი ფაქტორების უკმარისობა. პათოლოგიის ეს ტიპი იწვევს აპლასტიკურ ანემიას, რკინის, ფოლატებისა და ვიტამინ B<sub>12</sub>-ის დეფიციტით გამოწვეული ანემიების განვითარებას, ასევე თრომბოციტოპენიებს, ლიმფოპენიებსა და ნეიტროპენიებს.

ზოგიერთი ინფექციური დაავადების პროგრესირება შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს აპოპტოზის გაძლიერებასთან. ამ შემთხვევაში, დაპროგრამებული უჯრედული სიკვდილის ინდუქტორები არის ბაქტერიული ენდო- და ეგზოტოქსინები. მასიური აპოპტოზი ვითარდება სეფსისის დროს. ლიმფოციტების დალუპვა აპოპტოზის მეშვეობით დადებით კორელაციაშია შიდსის სწრაფ პროგრესირებასთან.



აპოპტოზის ანომალური გაძლიერებით გამოწვეული პათოლოგიების ცალკე ჯგუფს შეადგენს ნერვული სისტემის დაავადებები, რომლებიც განპირობებულია აპოპტოზის შედეგად ნერვული ქსოვილის განსაზღვრული უბნების ატროფიით. მაგალითად, ასეთი დაავადებებია გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზი, ალცჰეიმერის დაავადება, სპინალური კუნთოვანი ატროფია და სხვ.

ინფარქტის განვითარების ადრეულ პერიოდში აპოპტოზი წარმოადგენს მიოციტების დაღუპვის უპირატეს ფორმას. ექსპერიმენტულ მონაცემებზე დაყრდნობით, დადგენილია, რომ კარდიომიოციტების დაპროგრამირებული სიკვდილი შესაძლებელია განპირობებული იყოს  $Ca^{2+}$ -ით, იმემით, უჯრედის  $Ca^{2+}$ -ით გადატვირთვით, ანთებით, ტოქსინებით. ტოქსიკური (მათ შორის ალკოჰოლური) ჰეპატიტის განვითარების პროცესში ძირითადი როლი ასევე აპოპტოზს ეკუთვნის.

აპოპტოზის გაძლიერებით განპირობებული პათოლოგიური პროცესების ნაწილი ინდუცირდება გარეგანი პათოგენური ფაქტორებით. აპოპტოზის პროგრესირება ხდება იონიზირებადი რადიაციის გავლენით. ამ დროს უპირატესად ილუპება ლიმფოციტური უჯრედები და ვითარდება იმუნური უკმარისობა. ანალოგიურ შედეგებს იძლევა მრავალი ქიმიოთერაპიული პრეპარატი, რომლებიც გამოიყენება სიმსივნეების მკურნალობისას და ჰორმონები, რომლებიც გამოიყენება სხვადასხვა დაავადების სამკურნალოდ.

აპოპტოზის უკმარისობისას პროგრესირებს აუტოიმუნური პროცესები და ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნები. აპოპტოზის დასუსტებასთან დაკავშირებულ დაავადებათა პირველ ჯგუფს წარმოადგენს ვირუსული დაავადებები. ნორმალურ შემთხვევაში, ვირუსებით ინფიცირებული უჯრედები ილუპება რეცეპტორ-დამოკიდებული აპოპტოზის შედეგად. ამით იზღუდება ვირუსის გავრცელება. ამავე დროს, ზოგიერთ ვირუსს აქვს უნარი დაარღვიოს აპოპტოზის მექანიზმის ნორმალური რეგულაცია, ან უფრო მეტიც, აქტიურად შეწყვიტოს აპოპტოზი. უჯრედის დაპროგრამირებული სიკვდილის ვირუსული ბლოკადა, სავარაუდოდ, დაფუძნებულია ვირუსით გამოწვეულ IAP-ის, Bcl-2 ცილის და აპოპტოზის სხვა ინჰიბიტორების სინთეზზე. მწერების ბაკულოვირუსები ახდენს აპოპტოზის ბლოკირებას IAP-ის ექსპრესიის ხარჯზე, რომელიც, თავის მხრივ, აინჰიბირებს ინიციატორული და ეფექტორული კასპაზების აქტივობას. ამავე დროს ბაკულოვირუსები აწარმოებს ცილა p35-ის ექსპრესიას, რომელიც იკავშირებს და აინჰიბირებს აქტიურ კასპაზებს. ძუძუმწოვართა ვირუსები ინვეცს აპოპტოზის ბლოკირებას ანტი-აპოპტოზური Bcl-2 ოჯახის ცილების სინთეზის გზით. ამასთანავე, ძუძუმწოვართა ვირუსები ხშირად წყვეტს აპოპტოზის პროცესს, რომელიც ინიცირებულია იმუნური სისტემის უჯრედებით. მაგალითად, ყვავილის ვირუსი აწარმოებს სერპინებს, რომლებიც ბლოკავს გრანზიმ B-ს და კასპაზა-8-ს. შედეგად, ინფიცირებული უჯრედი ხდება დაცული ციტოტოქსიკური ლიმფოციტების ზემოქმედებისაგან და თავიდან იშორებს აპოპტოზს. ჰერპესის ვირუსი აწარმოებს ცილა v-FLIP-ს, რომელიც ბლოკავს რეცეპტორ-დამოკიდებულ აპოპტოზს.

აპოპტოზის დასუსტებასთან დაკავშირებულ დაავადებათა ცალკე ჯგუფს ქმნის *ავთვისებიანი სიმსივნეები*. ამ პათოლოგიების მიზეზია ცილა p53-ის მაკოდირებელი გენის სომატური მუტაციები. აპოპტოზის დათრგუნვის მექანიზმი ასევე შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს Bcl-2 გენის მომატებულ ექსპრესიასთან ან მუტაციასთან. დადგენილია, რომ ბერკიტის ლიმფომის და ფოლიკულარული ლიმფომების ზოგიერთი ფორმის დროს ხდება Bcl-2 გენის რეკომბინაცია.

აპოპტოზის დასუსტებასთან დაკავშირებულ დაავადებათა მესამე ჯგუფია *აუტოიმუნური დაავადებები*. აუტოიმუნური პათოლოგიის ძირითადი ნიშანია ორგანიზმის იმუნური რეაქცია, რომელიც მიმართულია საკუთარი ქსოვილების და უჯრედების წინააღმდეგ. ამის მიზეზი შესაძლებელია იყოს დარღვევა I-ლიმფოციტების ნეგატიური სელექციის პროგრამაში. T-ლიმფოციტების აპოპტოზის დაქვეითება იძლევა T-ლიმფოციტების აუტორეაქტიული კლონების გადარჩენის საშუალებას.

### XII.3. ონკოგენეზის მოლეკულური საფუძვლები

სიმსივნეები წარმოადგენს გენური დაავადებების ჯგუფს, რომელიც ხასიათდება არაკონტროლირებადი უჯრედული პროლიფერაციით. ორგანიზმში გავრცელების ხასიათის მიხედვით მათ ყოფენ 2 ჯგუფად:

- კეთილთვისებიან (ლოკალურ) სიმსივნეებად, რომელსაც არ შეუძლია გავრცელება მეზობელ ქსოვილებში;
- ავთვისებიან სიმსივნეებად, რომლებსაც შესწევს უნარი, გავრცელდეს გარკვეულ ქსოვილებში (ინვაზია) ან/და სხეულის სხვა ნაწილებში და აძლევს დასაბამს მეორეულ სიმსივნეს (მეტასტაზირება).

სიმსივნეები კლასიფიცირდება ასევე იმ ქსოვილებისა და უჯრედების ტიპების მიხედვით, საიდანაც მოხდა მათი წარმოქმნა:

- კარცინომები – ექტოდერმალური ან ენდოდერმალური წარმოშობის სიმსივნეები;
- სარკომები – მეზოდერმალური უჯრედებიდან წარმოქმნილი სიმსივნეები;
- ჰემობლასტოზები (ლეიკოზები და ლიმფოზები) – სისხლმბადი ან ლიმფური ქსოვილის კამბიალური უჯრედებიდან წარმოქმნილი სიმსივნეები.

სიმსივნის წარმოქმნის ძირითადი მიზეზია რადიაცია, ქიმიური კანცეროგენები და ვირუსები. ვირუსების, როგორც ონკოლოგიური დაავადებების გამომწვევი მიზეზების, შესწავლამ საფუძველი მისცა ე.წ. ონკოგენური თეორიის შექმას, რომელმაც შესაძლებელი გახადა ახსნილიყო ის მექანიზმები, რომელთა მეშვეობითაც სხვადასხვა აგენტი იწვევს ნორმალური უჯრედის გარდაქმნას სიმსივნურ უჯრედად.

#### XII.3.1. სიმსივნური ზრდის გამომწვევი აგენტები

ადამიანების სიმსივნური დაავადებების 80% გარემო ფაქტორების ზემოქმედების შედეგია. აგენტები, რომლებიც ხელს უწყობს კანცეროგენეზის განვითარებას, შესაძლებელია 3 ჯგუფად დავყოთ: გამოსხივება, ქიმიური შენაერთები და ვირუსები.

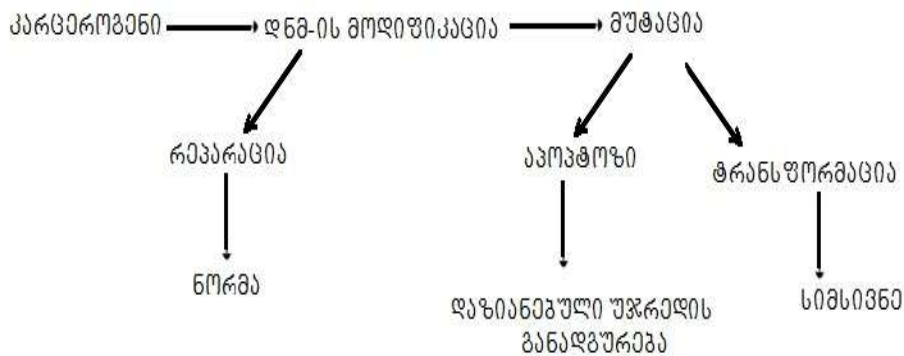
*გამოსხივება.* დადგენილია, რომ ულტრაიისფერი გამოსხივება და ასევე  $\gamma$ -სხივები ავლენს მუტაგენურ და კანცეროგენულ ზემოქმედებას. ისინი აზიანებს დნმ-ის მოლეკულას რამდენიმე გზით. გამოსხივების ზემოქმედებით ადგილი აქვს პოლინუკლეოტიდური ჯაჭვიდან აზოტოვანი ფუძეების ჩამოცილებას და აპუ-რინიზირებული და აპირიმიდინიზირებული უბნების წარმოქმნას, რასაც მოსდევს დნმ-ის მოლეკულის რღვევა ან პირიქით, მის მოლეკულაში ნაკერების წარმოქმნა.

პირდაპირი ზემოქმედების გარდა,  $\gamma$ -სხივები იწვევს ქსოვილში თავისუფალი რადიკალების ( $O_2^{\cdot-}$ ,  $OH^{\cdot}$ ,  $OH^+$ , და სხვ.) წარმოქმნის ინიცირებას, რომელთა ზემოქმედება დნმ-ზე ან სხვა მაკრომოლეკულებზე აზიანებს გენეტიკურ აპარატს და ცვლის უჯრედში მატრიცული სინთეზის მიმდინარეობას.

*ქიმიური კანცეროგენები.* კანცეროგენული თვისებებით ხასიათდება მრავალი ქიმიური ნივთიერება. ლვიძლში ამ ნაერთების უმრავლესობა ხვდება, როგორც პროკანცეროგენული ნაერთი, ანუ წარმოადგენს ნივთიერებას, რომელსაც არ შესწევს უნარი ზემოქმედება მოახდინოს უჯრედის გენეტიკურ აპარატზე. თუმცა, დამატებითი მეტაბოლური მოდიფიკაციების შემდგომ, ისინი გარდაიქმნება კანცეროგენებად – ნაერთებად, რომლებიც ურთიერთქმედებს ნუკლეინის მუჟავებთან და ცილებთან, რითაც ცვლის უჯრედის რეგულატორული მექანიზმების მუშაობას და იწვევს სიმსივნურ ზრდას. უჯრედების სიმსივნურ ტრანსფორმაციას ქიმიური ნაერთების ზემოქმედებით *ქიმიური კანცეროგენები* ეწოდება.

დადგენილია, რომ დეტოქსიკაციის ფერმენტებს, რომლებიც მონაწილეობს პროკანცეროგენების მეტაბოლიზმში, ახასიათებს პოლიმორფიზმის ძალიან მაღალი ხარისხი. მათი ცალკეული იზოფორმები ხასიათდება დაბალი აქტივობით. ინდივიდებს, ასეთი ფერმენტული ვარიანტებით, ახასიათებთ პროკანცეროგენების მეტაბოლიზმის დაბალი სიჩქარე და ისინი ასწრებენ ორგანიზმიდან მათ გამოდევნას ისე, რომ არ ხდება პროკანცეროგენების გარდაქმნა კანცეროგენებად.

მოსვენებულ უჯრედში დნმ ორმაგსპირალიანია, სადაც აზოტოვანი ფუძეები დაცულია დამაზიანებელი აგენტების ზემოქმედებისაგან. თუმცა, რეპლიკაციის პროცესში პოლინუკლეოტიდური ჯაჭვის მგრძობელობა კანცეროგენებისადმი მატულობს, რასაც მოსდევს უჯრედის დაზიანება. დაზიანებული უჯრედი შემდგომ ვითარდება სხვადასხვა გზით (სურ. XII. 9)

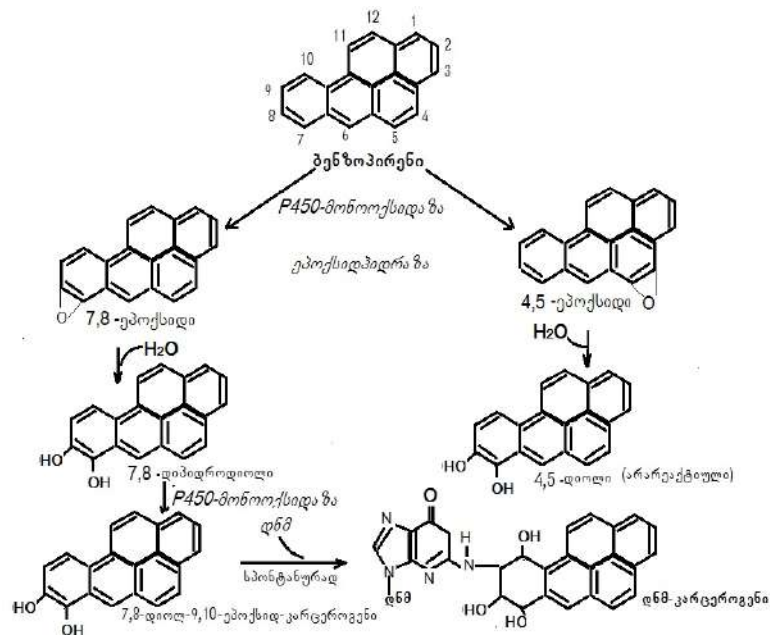


სურათი XII.9. კანცეროგენით უჯრედის დნმ-ის დაზიანების შედეგები

პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადები გვხვდება ნახშირისა და ნავთობპროდუქტების არასრული წვის შედეგად გამოყოფილ პროდუქტებში, ასევე დამწვარ ცხიმში და თამბაქოს კვამლში. ამ ნაერთებს შეუძლია დაუკავშირდეს პურინულ ფუძეებს მხოლოდ მას შემდეგ, რაც მოხდება მათი ფერმენტული აქტივაცია მონოოქსიგენაზებით, ციტოქრომ P<sub>450</sub>-ის მონაწილეობით. ეს ფერმენტები აკატალიზებს ეპოქსიდების წარმოქმნას, რომლებიც შემდგომ გარდაიქმნება დიოლებად, ეპოქსიდჰიდროლაზების დახმარებით. ეპოქსიდები, რომლებისთვისაც დამაზიანებელია მაღალი რეაქციისუნარიანობა, ურთიერთქმედებს დნმ-ის მოლეკულის ნუკლეოფილურ ჯგუფებთან (სურ. XII. 10).

*არომატული ამინები.* არომატულ ამინებს მიეკუთვნება ნაერთები, რომლებიც გამოიყენება ანილინის საღებავებისა და რეზინის წარმოებისათვის. მათთან კონტაქტი იწვევს შარდის ბუშტის სიმსივნის განვითარებას. ამ ჯგუფის ნაერთების ერთ-ერთი წარმომადგენელია 2-ნაფტილამინი, რომლის ქიმიური გარდაქმნა – ძირითადად, ღვიძლში მიმდინარეობს.

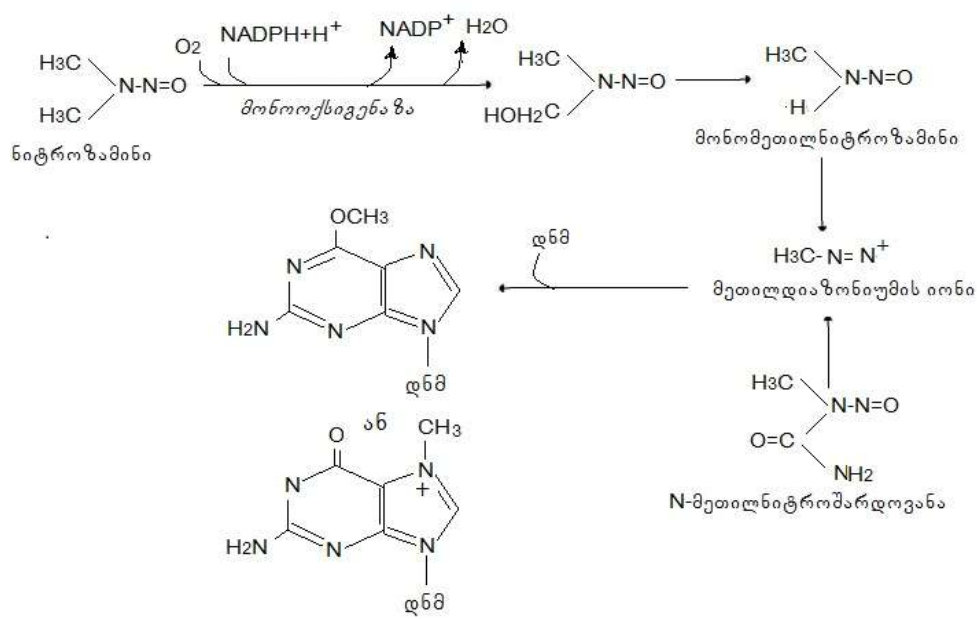
კანცეროგენი 2-ამინო-1-ნაფტოლი წარმოიქმნება 2-ნაფტილამინის ჰიდროქსილირებით. ღვიძლში ის ურთიერთქმედებს 3-ფოსფოადენოზილ-5-ფოსფოსულფატთან და იძლევა ნეიტრალურ პროდუქტს, რომელიც სწრაფად გამოიყოფა შარდით. ამავე დროს, შარდში კონიუგატების გარკვეული ნაწილი განიცდის აქ არსებული ჰიდროლაზების ზემოქმედებას. კვლავ წარმოქმნილი 2-ამინო-1-ნაფტოლი კანცეროგენია, რომელიც იწვევს შარდის ბუშტის სიმსივნეს.



სურათი XII. 10. კანცეროგენების წარმოქმნა

ნიტროამინები წარმოიქმნება ორგანიზმში მეორადი ალიფატური ამინების ურთიერთქმედებით ნიტრიტებთან. მეორადი ამინები და ნიტრიტები საკვების მუდმივი კომპონენტებია. ნიტროამინების სინთეზი მიმდინარეობს ცხოველური საკვებისა და თევზის პროდუქტების თერმულად დამუშავების (შენვის) პროცესში. ისინი წარმოიქმნება ასევე მწვანე მცენარეებშიც.

ნიტროამინების მეტაბოლიზმი, მიკროსომალური ჟანგვის სისტემის მონაწილეობით, იწვევს მეთილდიაზონიუმის იონის წარმოქმნას, რომელსაც შეუძლია უჯრედში დნმ-ის მეთილირება და ამ გზით ახდენს ავთვისებიანი სიმსივნის წარმოქმნის პროვოცირებას (სურ. XII. 11). ნიტროამინებისა და დნმ-ის ურთიერთქმედების ძირითადი პროდუქტია *N*<sub>7</sub>-მეთილგუანინ-დნმ, თუმცა გაცილებით ძლიერი კანცეროგენული ეფექტით ხასიათდება ამ ურთიერთქმედების მინორული პროდუქტი *O*<sub>6</sub>-მეთილირებული გუანინ-დნმ.



სურათი XII.11. ნიტროამინების მეტაბოლიზმის პროდუქტებით დნმ-ის მეთილირება

*დნმ-ისა და რნმ-ის შემცველი ვირუსები.* მონაცემები სიმსივნური ზრდის პროცესში ვირუსების მონაწილეობის შესახებ ჯერ კიდევ XX საუკუნის დასაწყისში გაჩნდა. 1908 წ. შესაძლებელი გახდა ქათმებში ლეიკოზის გამონვევა სიმსივნური უჯრედების ექსტრაქტით, ხოლო 1910 წ.-ს რ. რაუსმა აღწერა პირველი ონკოგენური ვირუსი, რომელსაც შეეძლო ქათმებში სარკომის გამონვევა. 1968 წ. რუსმა მეცნიერმა ლ. ზილბერმა ჩამოაყალიბა სიმსივნის ვირუსულ-გენეტიკური თეორია ონკოგენური ვირუსების მონაწილეობით. მიუხედავად იმისა, რომ ვირუსული კანცეროგენეზი თავდაპირველად აღწერილი იყო მხოლოდ ფრინველებსა და ცხოველებში, ბოლო წლებში მიღებული მონაცემები ადასტურებს ვირუსების მონაწილეობას სიმსივნეების წარმოქმნაში ადამიანის ორგანიზმში. მაგალითად, დნმ-შემცველი ეპშტეინ-ბარის ვირუსი ადამიანში იწვევს *ბერკიტის ლიმფომის*, კანისა და გენიტალიების კიბოს განვითარებას, ხოლო ადამიანის იმუნოდეფიციტის რნმ-შემცველი ვირუსი – სარკომის განვითარებას.

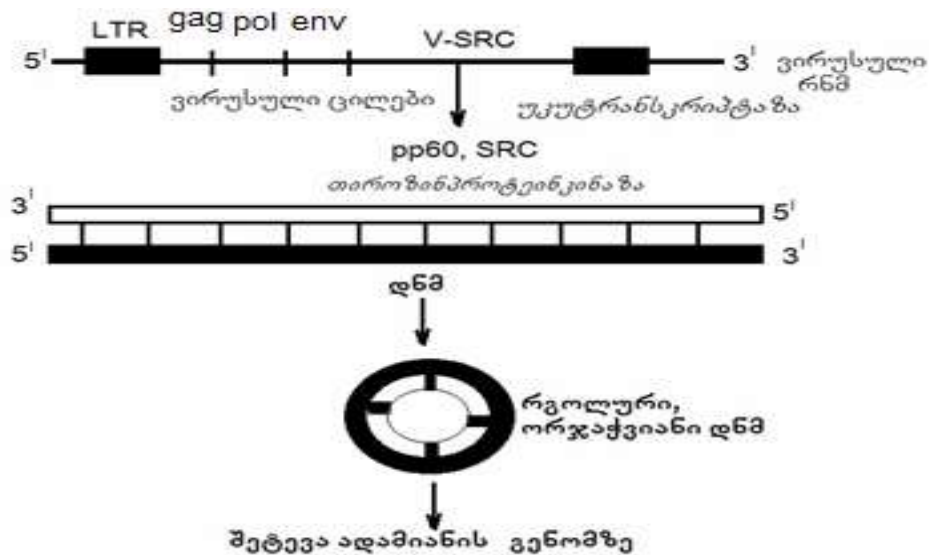
დნმ-შემცველი ვირუსები ნაწილობრივ ან მთლიანად ერთვება ადამიანის გენომის შემადგენლობაში, რის შედეგადაც ბირთვში წამოქმნილი ცილები არღვევს უჯრედული ციკლის რეგულირების მექანიზმს. დნმ-შემცველ ონკოვირუსებს, ზემოთ ჩამოთვლილის გარდა, მიეკუთვნება ასევე ჰერპესის ვირუსი, ადენოვირუსი, ჩუტყვავილას გამომწვევი ვირუსი და სხვ. როგორც წესი, ეს ვირუსები მხოლოდ მილიონი შემთხვევიდან ერთში იწვევს უჯრედების ავთვისებიან ტრანსფორმაციას. მეორე მხრივ, დნმ-შემცველი ჰეპატიტი B-ს ვირუსი წარმოადგენს ღვიძლის სიმსივნის მიზეზს, რის შედეგადაც ყოველწლიურად იღუპება დაახლოებით 500 000 ადამიანი. აქვე აღსანიშნავია, რომ ადამიანის ინფიცირება ხდება სიმსივნის წარმოქმნამდე 20-25 წლით ადრე.

*რნმ-შემცველი ვირუსები*, ხვდება ადამიანის ორგანიზმში, აწარმოებს დნმ-ის სინთეზს უკუტრანსკრიპტაზას დახმარებით და ნაწილობრივ ან მთლიანად ახდენს მის ჩართვას ეუკარიოტების გენომში პროვირუსების (ლატენტური ვირუსი) სახით.

1976 წ. რეკომბინანტული დნმ-ის ტექნიკის გამოყენებით გაიშიფრა რაუსის სარკომის ვირუსის გენომი (სურ. XII.12). ყველა ვირუსისათვის საერთო სამი ჩვეულებრივი გენის გარდა აღმოჩენილი იყო გენი, რომელიც პასუხისმგებელია ავთვისებიან ტრანსფორმაციაზე. მას src-ონკოგენი ეწოდა. ნაჩვენებია, რომ როცა src-ონკოგენი ერთვება ნორმალური ქსოვილოვანი კულტურების უჯრედების გენომში, ეს უჯრედები კარგავს კონტაქტური შეფერხების უნარს და იძენს უჯრედების ტრანსფორმირების შესაძლებლობას.

*მემკვიდრული განწყობა.* მემკვიდრული ცვლილებები გენომში ასრულებს განსაკუთრებულ როლს კანცეროგენეზის პროცესში. მაგალითად, ბავშვებში, რომლებსაც აქვთ მიდრეკილება *რეტინობლასტომისაკენ* (თვალის ბადურის ავთვისებიანი სიმსივნე), დაახლოებით 40%-ის შემთხვევაში ეს დაავადება ატარებს ოჯახურ ხასიათს. ანალოგიურად მემკვიდრული ხასიათისაა მსხვილი ნაწლავის პოლიპოზი. პრაქტიკულად ყველა შემთხვევაში მონიფულუბის ასაკში ამ პაციენტებს უფითარდებათ ადენოკარცინომა.

ქრომოსომული დნმ-ის არასტაბილურობა შესაძლებელია გამონვეული იყოს ფერმენტული რეპარაციის დეფექტით. მაგალითად, ეს დარღვევა აღენიშნებათ პიგმენტური ქსეროდერმიით დაავადებულ პაციენტებს. დაავადება, ხშირ შემთხვევაში, ვლინდება კარცინომის განვითარებით კანის იმ უბნებზე, რომლებიც ზიანდება ულტრაიისფერი გამოსხივებით.



### სურათი XII. 12. რაუსის სარკომის ვირუსის სტრუქტურა

**LTR**-გრძელი, დამაბოლოებელი განმეორებებია (ინგ. long terminal repeats), რომლებიც შეიცავს პრომოტორებს, რომლებსაც უკავშირდება რნმ-პოლიმერაზა; **gag, pol, env** – გენები, რომლებიც აკოდირებს ვირუსულ ცილებს; **src** – გენი, რომელიც აკოდირებს თიროზინულ პროტეინკინაზას, რომელიც იწვევს კონტაქტური შეფერხების დარღვევას (უჯრედების გაყოფის შეფერხება, მათ შორის ფიზიკური კონტაქტით) და უჯრედების ტრანსფორმაციას. **უკუტრანსკრიპტაზა** – ფერმენტი, რომელიც ასინთეზირებს დნმ-ის მოლეკულას რნმ-ის მატრიცაზე. ამ ფერმენტის აქტივობით ვირუსის გენეტიკური მასალა მასპინძლის უჯრედში გარდაიქმნება ორჯაჭვიან რგოლურ დნმ-ად, რომელსაც შეუძლია ჩაერთოს ადამიანის გენომში.

### XII.3.2. სიმსივნური უჯრედების დახასიათება

დიფერენცირებული უჯრედები მოქცეულია ქსოვილის საზღვრებში და კონტაქტური შეფერხების წესების გათვალისწინებით, არ იჭრება სხვა ქსოვილებში. ტრანსფორმაციის შემთხვევაში ეს წესი ირღვევა. სიმსივნური უჯრედები, როგორც წესი, მრგვალი და ვარსკვლავისებური ფორმისაა და უფრო მსხვილია, ვიდრე ნორმალური. მათში დარღვეულია ბირთვულ-ციტოპლაზმური შეფარდება, ადგილი აქვთ პოლიპლოდიას ან ანეუპლოდიას. მათ შეუძლიათ ზრდა ისე, რომ არ დაუკავშირდნენ ზედაპირს, ვინაიდან დაქვეითებული აქვთ ადჰეზიის უნარი და არ შეუძლიათ ქსოვილოვანი მულტიფენის წარმოქმნა.

სიმსივნური უჯრედის მეტაბოლიზმის თავისებურებანი. სიმსივნური უჯრედების მეტაბოლიზმში აღინიშნება მთელი რიგი თავისებურება, რომლებიც მას გარკვეულ უპირატესობას ანიჭებს, ნორმალურ უჯრედთან შედარებით. სიმსივნურ უჯრედებში:

- იზრდება რიბონუკლეოტიდ-რედუქტაზას აქტივობა და მცირდება პირიმიდინული და პურინული ნუკლეოტიდების კატაბოლიზმი. შესაბამისად, ძლიერდება დნმ-ისა და რნმ-ის სინთეზი;
- იზრდება გლიკოლიზის (როგორც აერობული, ასევე ანაერობული) სიჩქარე. სხვადასხვა სიმსივნისათვის დამახასიათებელი ლაქტატის სეკრეციის მატება „ვარბურგის ეფექტის“ სახელითაა ცნობილი. ანაერობული გლიკოლიზის ინტენსიფიცირება, სავარაუდოდ, გამოწვეულია სიმსივნური უჯრედის სწრაფი ზრდით, სისხლძარღვების კაპილარებით სუსტი უზრუნველყოფის ფონზე. დადგენილია, რომ რაც ნაკლებადაა დიფერენცირებული სიმსივნე და რაც მეტია მისი ზრდის სიჩქარე, მით უფრო ინტენსიურად მიმდინარეობს ანაერობული გლიკოლიზი და მით ნაკლებია ჟანგვითი ფოსფორილირების ხარისხი;

- სხვადასხვა ცილებისა და ფერმენტების იზოფერმენტულ სპექტრში იზრდება ფეტა-ლური ფორმების შემცველობა. მაგალითად, ნახშირწყლების ცვლაში მონაწილე ფოსფორუქტოკინაზა, რომელიც არ ინიჰიბირდება ატფ-ით და ციტრატით, ასევე ლაქტატდეჰიდროგენაზა, რომელიც გამოირჩევა ძალიან მაღალი აქტივობით.

ასეთი ცვლილებები უზრუნველყოფს სიმსივნური უჯრედის ძალიან მაღალ თვისობას გლუკოზისადმი და მის შესაძლებლობას, მოახდინოს გლუკოზის ასიმილირება სისხლში მისი ძალიან დაბალი შემცველობის დროს. ანალოგიური ძვრები იზოფერმენტულ სპექტრში აღინიშნება სხვა ნაერთების ცვლაშიაც. ეს აძლევს სიმსივნურ უჯრედს საშუალებას, რომ კონკურენცია გაუწიოს მის გარემომცველ ქსოვილებს სასიცოცხლოდ აუცილებელი მნიშვნელოვანი მეტაბოლიტების მოპოვებაში.

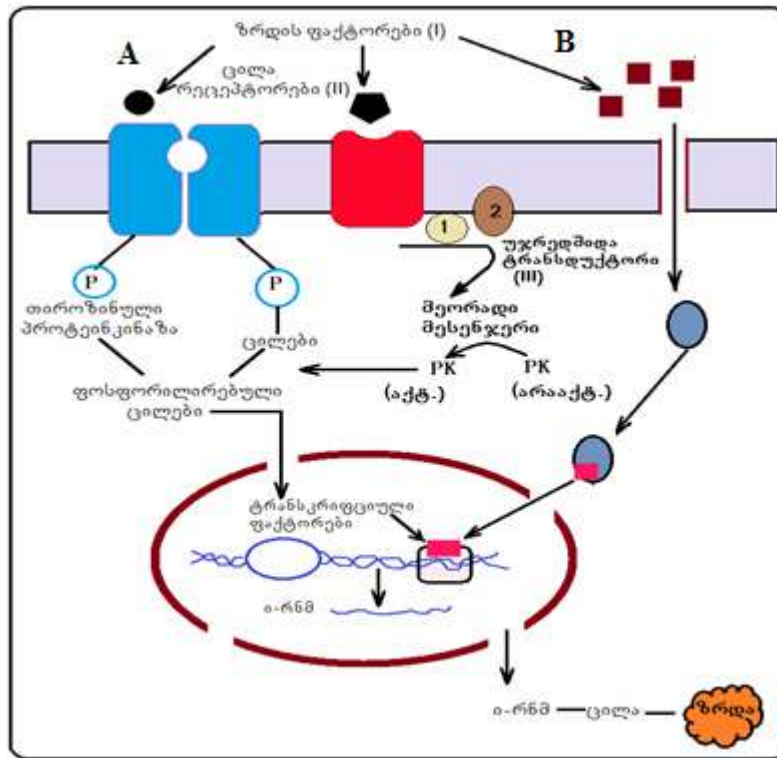
უჯრედები ასინთეზირებს და ხშირად ასეკრეტირებს სისხლში ემბრიონალურ ცილებსა და ანტიგენებს, მაგალითად *α-ფეტოპროტეინს*, *კარცინომბრიონალურ ანტიგენს* და სხვ. მათში ჩნდება ასევე ემბრიონალური ქსოვილისათვის დამახასიათებელი მაღალაქტიური ფერმენტი *ტელომერაზა*. როგორც ცნობილია, ადამიანისა და ცხოველების ქრომოსომების დაბოლოებებზე განლაგებულია ათასობით მაღალკონსერვატული განმეორებები TTAGGG, რომლებსაც ტელომერები ეწოდება. ტელომერების საშუალებით ქრომოსომა უკავშირდება ბირთვის გარსს და იცავს მას დაშლისა და რეკომბინაციებისაგან. ყოველი რეპლიკაციის შემდგომ, ტელომერის სიგრძე მოკლდება დაახლოებით 120 ნუკლეოტიდით. სომატური უჯრედისათვის ტელომერის დამოკლება რეპლიკომეტრის ფუნქციას ასრულებს. მას შემდეგ, რაც ტელომერი მიაღწევს კრიტიკულ ზომას, უჯრედები კარგავს გაყოფის უნარს, ბერდება და იწყება მათი აპოპტოზი.

სიმსივნურ და ემბრიონალურ ქსოვილებში ფერმენტი *ტელომერაზა* დნმ-ის 3'-ბოლოზე იწყებს ტელომერის აღდგენას სანყის სიგრძემდე. ამ ფერმენტის მოქმედებით წყდება უჯრედების დაბარება და ისინი ხდება „უკვდავი“.

უჯრედების ტრანსფორმაციას მოსდევს ცვლილებები პლაზმური მემბრანის გლიკოპროტეინებისა და გლიკოსფინგოლიპიდების ოლიგოსაქარიდული ჯაჭვების შემადგენლობაში და სტრუქტურული ცვლილებები, რაც საბოლოოდ ცვლის მემბრანის განვლადობასა და მუხტს. კერძოდ, მცირდება ადჰეზიური მოლეკულების ინტეგრირებული რეცეპტორების სინთეზი და იცვლება მათი სტრუქტურა, რაც დამახასიათებელია სიმსივნური უჯრედებისათვის.

ამავე დროს, შეინიშნება ზოგიერთი პროტეაზას, კოლაგენაზასა და გლიკოზიდაზას სეკრეცია, რაც იწვევს კოლაგენის, სხვადასხვა ცილებისა და უჯრედგარე მატრიქსის გლიკოზამინოგლიკანების დაშლას და ხელს უწყობს სიმსივნის ინვაზიას მეზობელ ქსოვილებსა და სისხლძარღვებში. ძლიერდება ასევე ანგიოგენეზის ფაქტორების სინთეზი, რაც ასტიმულირებს იმ სისხლძარღვების განვითარებას, რომლებიც ამარაგებს სიმსივნურ უჯრედებს საკვები ნივთიერებებით.

ნორმალური და სიმსივნური უჯრედების ზრდა და განვითარება იწყება უჯრედზე ზრდის ფაქტორების ზემოქმედებით. მოქმედებს რა უჯრედის ზედაპირულ, თუ უჯრედშიდა რეცეპტორებზე, ისინი ასტიმულირებს უჯრედში მოვლენათა ჯაჭვს, რომელიც იწვევს იმ გენების აქტივაციას, რომლებიც პასუხისმგებელია უჯრედის ზრდასა და განვითარებაზე (სურ. XII.13.).



**სურათი XII.13 . ზრდის ფაქტორების მოქმედება უჯრედზე**

ზრდის ფაქტორი უკავშირდება მემბრანულ ან უჯრედშიდა რეცეპტორებს.

**A** – ზრდის ფაქტორი იწვევს ცილების ფოსფორილირებას უშუალო ზემოქმედებით თირო-ზინკინაზულ რეცეპტორზე ან პროტეინკინაზების გააქტიურებით ადენილატკინაზური ან ფოსფატიდილინოზიტური კასკადის საშუალებით. ფოსფორილირებული ცილები ააქტივებს ტრანსკრიფციულ ფაქტორებს, რომლებიც ახდენს ახალი ი-რნმ-ისა და ცილების სინთეზს.

**B** – ზრდის ფაქტორი შედის უჯრედში, უჯრედშიდა რეცეპტორთან კომპლექსში ხვდება ბირთვში, ააქტივებს ტრანსკრიფციულ გენებს, რომლებიც ასტიმულირებს უჯრედის ზრდას. გენებს, რომლებიც აკოდირებს ზრდის ფაქტორებს (I), ცილა რეცეპტორებს (II), სიგნალის ტრანსდუქტორებს (III) და ტრანსკრიფციულ ფაქტორებს – პროტოონკოგენები ეწოდება. სტრუქტურის შეცვლით პროტოონკოგენები ხდება ონკოგენები და იწვევს ანომალიურ ზრდას.

1 – G-ცილა; 2 – ფერმენტები, რომლებიც ასინთეზებს მეორად მესენჯერებს:

ადენილატციკლაზას, ფოსფოლიაზას C-ს და გუანილატციკლაზას

ამკარაა, რომ იმ შემთხვევაში, თუ მუტაციის შედეგად შეცვლილია ის გენები, რომლებიც აკოდირებს რეცეპტორებს, სიგნალის ტრანსდუქტორებსა და ტრანსკრიპციულ ფაქტორებს, მაშინ კონტროლირებადი ზრდა იცვლება უკონტროლო განუსაზღვრელი პროლიფერაციით. სიმსივნურ უჯრედებში იზრდება ზოგიერთი ჰორმონისა და ზრდის ფაქტორის სინთეზი და სეკრეცია. სიმსივნე იძენს ავტონომიური ზრდის შესაძლებლობას უჯრედული ზრდის მექანიზმის გადაყვანით პარაკრინულ ან აუტოკრინულ რეგულაციაზე. აუტოკრინული მექანიზმის შემთხვევაში, სიმსივნის უჯრედები ასინთეზებს ზრდის ფაქტორებს და მათ რეცეპტორებს, ან ონკოცილებს, რომლებიც წარმოადგენს ზრდის ფაქტორების, ან მათი რეცეპტორების ანალოგებს. ეს უკანასკნელები, ურთიერთქმედებს რა ერთმანეთთან, იწვევს უჯრედის ზრდისა და გაყოფის აუტოსტიმულაციას. პარაკრინული რეგულაცია გულისხმობს ერთი უჯრედის მიერ გამომუშავებული ზრდის ფაქტორის მოქმედებას მის მეზობლად მდებარე უჯრედზე.

ონკოგენები, პროტოონკოგენები და სუპრესორული გენები. მრავალი წლის განმავლობაში არ იყო ცნობილი, თუ საიდან და რატომ გაუჩნდა ვირუსებს გენები, რომლებიც იწვევს



სიმსივნურ ზრდას. თავდაპირველად ითვლებოდა, რომ ასეთი გენები მიეკუთვნება ვირუსულ გენომს. თუმცა 1989 წელს ცდებით, რომელიც ტარდებოდა ვირუსული და ცხოველური უჯრედების დნმ-ების ჰიბრიდიზაციით, დადგეილი იქნა, რომ ონკოგენები არ არის სპეციფიკური ვირუსებისათვის და ისინი მიღებულია იმ უჯრედისაგან, სადაც ვირუსები ბინადრობს. არსებობის პერიოდში ვირუსული გენომის შემადგენლობაში მოქცეული ცხოველური და ადამიანის შესაბამისი გენები განიცდიდა მრავლარიცხოვან მუტაციას და ამგვარად შეიძინა ონკოგენური თვისებები. იმისათვის, რომ განვასხვაოთ მასპინძელი ორგანიზმის ნორმალური გენი ვირუსული ონკოგენისაგან, მათთვის შემოღებულია დასახელება *პროტოონკოგენი*. პროტოონკოგენების ჯგუფში გაერთიანდა ვირუსები, რომლებიც აკოდირებს ზრდისა და განვითარებაში მონაწილე ცილებს (ზრდის ფაქტორებს), ტრანსკრიფციულ ფაქტორებს და ასევე რეცეპტორულ ცილებს.

ჩვეულებრივ, ონკოგენებს აღნიშნავენ სამი ლათინური ასოთი შექმნილი კოდით, რომელიც მიუთითებს იმ ობიექტს, საიდანაც ონკოგენი არის გამოყოფილი. მაგალითად, ონკოგენი *ras* მიუთითებს გენს, რომელიც პირველად გამოყოფილი იყო ვირთაგვას სარკომიდან (*rat sarcomas*). ზოგიერთ შემთხვევაში სამასოიანი კოდის შემდგომ გვხვდება რიგითობის აღმნიშვნელი ასო ან ციფრი. მაგალითად, ერთობლასტომის ვირუსიდან იდენტიფიცირებულია გენები: *erb A*, რომელიც წარმოადგენს თიროიდული ჰორმონის რეცეპტორის ვირუსულ ანალოგს და *erb B*, რომელიც ეპიდერმალური ზრდის ფაქტორის ანალოგია. ონკოგენის აღნიშვნაში რიცხვის დამატება მიაწინებს იმ ფაქტს, რომ გენები წარმოადგენს ერთი ოჯახის წევრებს, ხოლო ნომერი – კონკრეტული გენის ადგილია ამ ოჯახში. მაგალითად, *bcl 1*, *bcl 2* და ა.შ.

ვირუსული ონკოგენების აღსანიშნად სამასოიანი დასახელების წინ იწერება ასო *v* (*virus-ვირუსი*), ხოლო უჯრედული ონკოგენებისათვის იხმარება ასო *c* (*cell-უჯრედი*), მაგალითად, *v-onc* და *c-onc*.

სიმსივნის გენი-სუპრესორების აღსანიშნად, რომლებიც აინჰიბირებს უჯრედის ზრდასა და გაყოფას, შემოღებულია ასევე მრავალგვარი ნომეკლატურა. 2- ან 3-ასოიანი კოდის გარდა, ზოგიერთ შემთხვევაში, მიუთითებენ ასევე ცილოვანი პროდუქტის ზომას. მაგალითად გენი *p53* ეწოდება იმიტომ, რომ იგი ასინთეზებს ცილას მოლეკულური მასით 53კდ. ანალოგიურად, გენების შესაბამისი ცილოვანი პროდუქტები ისევე აღინიშნება, როგორც გენი, თუმცა დიდი ასოთი. მაგალითად, გენი *ras* აკოდირებს ცილა *Ras*-ს, გენი *p53* – ცილა *P53*-ს.

ვირუსული ონკოგენების შესწავლამ აჩვენა, რომ მათგან 50%-ზე მეტი აკოდირებს თიროზინულ პროტეინკინაზებს (TK), ხოლო დანარჩენები შეიცავს ინფორმაციას ისეთი ფუნქციურად აქტიური ცილების შესახებ, როგორიცაა თრომბოციტების ზრდის ფაქტორი, ეპიდერმალური ზრდის ფაქტორი (EGF) და ამ ფაქტორის რეცეპტორი, ასევე ინფორმაციას დნმ- და გტფ-დამაკავშირებელი და სხვა რეგულატორული ცილების შესახებ.

განვიხილოთ ცილების ის ძირითადი წარმომადგენლები, რომელთა კოდირება ხდება ონკოგენებით:

*თიროზინული პროტეინკინაზები.* ამ ჯგუფს მიეკუთვნება: ფრინველების ერთობლასტოზის ვირუსის *erb-B* ონკოგენი, რომელიც აკოდირებს ეპიდერმისის ზრდის ფაქტორის β-სუბერთეულის იდენტურ ცილას, ასევე თრომბოციტების ზრდის ფაქტორისა და ინსულინის მსგავსი I და II ფაქტორების რეცეპტორების ჰომოლოგებს. *Sir*-გენი, რომელიც გამოყოფილია რაუსის სარკომის ვირუსიდან, აკოდირებს ცილა *PP60*-ს, რომელიც ხასიათდება თიროზინკინაზული აქტივობით. ის ახდენს გლიკოლიზის ზოგიერთი ფერმენტის ფოსფორილირებას და აჩქარებს გლუკოზის მოხმარებას ტრანსფორმირებული უჯრედების მიერ, არღვევს უჯრედის კონტაქტურ შეფერხებას და ასტიმულირებს უჯრედების ტრანსფორმირებას.

თიროზინკინაზულ ჯგუფს ონკოგენების გარდა მიეკუთვნება ტროტოონკოგენები (ინსულინის რეცეპტორი, ეპითელური ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი, თრომბოციტების ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი). აღსანიშნავია, რომ მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთი ცილა ხასი-

ათდება თიროზინკინაზული აქტივობით, ნორმალურ უჯრედებში ფოსფოთიროზინის რაოდენობა ძალიან მცირეა (ყველა ფოსფორილირებული ამინომჟავის მხოლოდ 1%). ქსოვილის გარდაქმნისას სიმსივნურ ქსოვილად, თიროზინკინაზული აქტივობა მკვეთრად მატულობს, ხოლო ფოსფოთიროზინის რაოდენობა საგრძნობლად იზრდება.

*Ras-ონკოგენები.* ონკოცილების კოდირება ასევე ხდება ras-გენებითაც. ras-პროტოონკოგენები შეიცავს ინფორმაციას Ras-ცილების ოჯახზე, რომლებიც წარმოადგენს G-ცილების განსაკუთრებულ ჯგუფს. G-ცილების ანალოგიურად, ეს ცილები იკავშირებს GTP-ს და მათ ახასიათებს GTP-აზური აქტივობა, თუმცა G-ცილებისაგან განსხვავებით, რომლებსაც ოლიგომერული აფუ-სტრუქტურა აქვს, Ras-ცილები მონომერული ცილებია. ისინი მონაწილეობს სიგნალების ტრანსდუქციაში, რომლებსაც იღებს უჯრედის მემბრანული რეცეპტორებიდან და ლოკალიზებულია რა მემბრანის შიდა ზედაპირზე, მჭიდროდ კონტაქტირებს მემბრანულ ცილებთან და ფოსფოლიპიდებთან. დამტკიცებულია Ras-ცილების მონაწილეობა ციტოჩინ-ჩხის სტრუქტურის შეცვლაში, ენდო- და ეგზოციტოზის რეგულაციაში, მიტოგენური სიგნალების რეალიზაციაში და იმ ცილების აქტივაციაში, რომლებიც ახდენს გენების ტრანსკრიპციას. Ras-ონკოცილები, რომლებიც წარმოიქმნება GTP-დამაკავშირებელი დომენების მუტაციებით, ხასიათდება ძალიან დაბალი GTP-აზური აქტივობით. შედეგად, ადენილატციკლაზა და ფოსფოლიპაზა C რჩება აქტივირებულ მდგომარეობაში უფრო მეტხანს, ვიდრე ჩვეულებრივ მდგომარეობაში და, ამრიგად, უზრუნველყოფს უფრო ხანგრძლივი სიგნალის გატარებას.

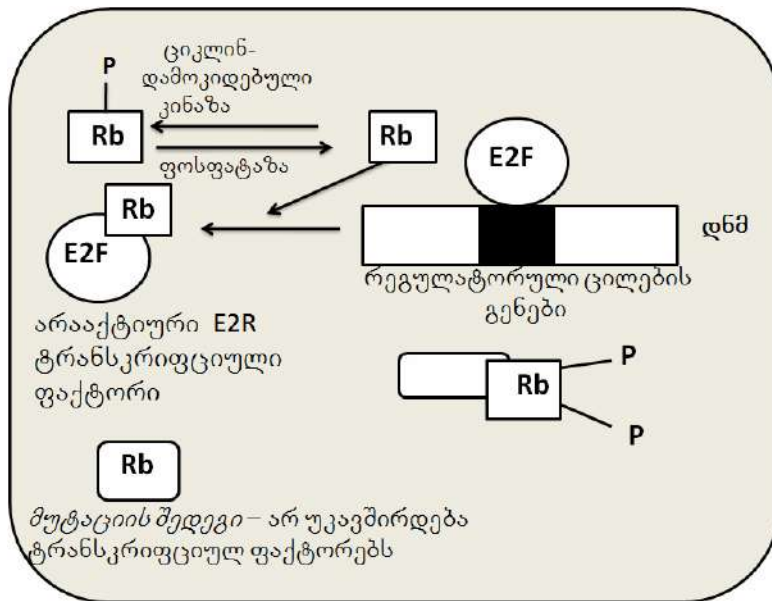
*ბირთვული ონკოცილები.* ბირთვული ონკოგენების ჯგუფში გაერთიანებულია jun, fos, myc, myb და erb A გენები. ონკოცილები, რომლებიც წარმოიქმნება ამ გენების ექსპრესიით, უკავშირდება დნმ-ის გარკვეულ თანამიმდევრობებს და მოქმედებს როგორც ტრანსკრიფციული ფაქტორები. მაგალითად, ისეთი ონკოცილები, როგორცაა Jun და Fos, წარმოქმნის დიმერს, რომელიც უკავშირდება დნმ-ს. Erb A წარმოადგენს თიროიდული ჰორმონის რეცეპტორის შეცვლილ ფორმას, რომელიც ასევე უკავშირდება დნმ-ის მოლეკულაში სპეციფიკურ თანამიმდევრობას.

*სიმსივნური სუპრესორების როლი უჯრედის მეტაბოლიზმში.* ნორმალური და სიმსივნური უჯრედების შერწყმისას წარმოიქმნება ჰიბრიდული უჯრედები, რომლებიც, როგორც წესი, არ ხასიათდება ავთვისებიანობით. აქედან გამომდინარე, დაადგინეს, რომ ნორმალურ უჯრედებში არსებობს გენები, რომელთა ცილოვანი პროდუქტები აფერხებს უჯრედის რეპლიკაციურ პოტენციალს და ხელს უშლის სიმსივნის განვითარებას. ამ გენებს სიმსივნის გენი-სუპრესორები, ანუ ანტიონკოგენები ეწოდა. დადგენილია, რომ ავთვისებიანი ტრანსფორმაციისას ამ გენების ფუნქცია დარღვეულია, რასაც მოსდევს უჯრედული პროლიფერაციის კონტროლის დარღვევა. დღესდღეობით აღწერილია 10-ზე მეტი სიმსივნის გენი-სუპრესორი (rb1, p53, p21, p16, p15, wtl და სხვ.), რომლებიც აკოდირებს უჯრედების ანომალური ზრდისა და ტრანსფორმირების მაინჰიბირებელ ცილებს.

*rb1 გენი.* ამ გენის პროდუქტია ბირთვული ცილა (105კდალ.), რომელიც მონაწილეობს უჯრედის გადასვლაში მოსვენების  $G_0$  ფაზიდან დნმ-ის სინთეზის მოსამზადებელ G-ფაზაში. ცილა Rb1, ციკლინ-დამოკიდებული კინაზების მსგავსად, განიცდის მოდიფიცირებას ფოსფორილირებითა და დეფოსფორილირებით. დეფოსფორილირებულ მდგომარეობაში მას შეუძლია დაიკავშიროს და მოახდინოს ტრანსკრიფციული ფაქტორის E2F-ის ინაქტივირება, რომელიც, თავის მხრივ, აძლიერებს ზრდისა და სტიმულაციის გამომწვევი ისეთი ცილებისა და ფერმენტების ექსპრესიას, როგორცაა დნმ-პოლიმერაზა  $\alpha$ , MYC, CDC2 და ზოგიერთი სხვა. (სურ. XII.14.).

ციკლინ-დამოკიდებული პროტეინკინაზების მსგავსი ცილა განიცდის მოდიფიცირებას ფოსფორილირებისა და დეფოსფორილირების გზით. დეფოსფორილირებულ მდგომარეობაში მას შეუძლია დაუკავშირდეს ტრანსკრიფციულ ფაქტორს და მოახდინოს მისი ინაქტივი-

რება, რაც, თავის მხრივ, აძლიერებს ზრდის მასტიმულირებელი ცილებისა და ფერმენტების (დნმ პოლიმერაზა და სხვ.) ექსპრესიას. ნორმალურ შემთხვევაში, როცა უჯრედი შედის S-ფაზაში და იწყებს დნმ-ის გაორმაგებას, Rb1-ცილა ფოსფორილირებულია და ველარ აფერხებს უჯრედულ ციკლს.



**სურათი XII. 14. ცილა Rb1-ის მოქმედების მექანიზმი**

*E2F – ტრანსკრიფციის ფაქტორი, რომელიც აძლიერებს უჯრედის ზრდისა და გაყოფის მარეგულირებელი რიგი ცილებისა და ფერმენტების ტრანსკრიფციას. უკავშირდება რა E2F-ს, ცილა სუპრესორი Rb1 აინჰიბირებს უჯრედების მომზადებას მიტოზისათვის. Rb1-ცილის ჰიპერფოსფორილირებულ და მუტანტურ ფორმებს არ ახასიათებს თვისობა E2F-სადმი, რის გამოც ის ვერ აფერხებს უჯრედის ზრდას.*

გენი p53 აკოდირებს ბირთვულ ფოსფოპროტეინს (53კდალ.), რომელიც აფერხებს უჯრედის შესვლას S-ფაზაში და დნმ-ის ამპლიფიკაციასა და მუტაციებს. ითვლება, რომ ცილა P53-ის ფიზიოლოგიური ფუნქცია მდგომარეობს იმ უჯრედების G<sub>1</sub>- და G<sub>2</sub>-ფაზებში შეჩერებაში, რომლებსაც აქვს დაზიანებული დნმ, მანამ, სანამ არ მოხდება ამ დაზიანებების აღმოფხვრა. იმ შემთხვევაში, თუ რეპარაციულ სისტემას არ შეუძლია დეფექტების აღმოფხვრა დნმ-ის სტრუქტურაში, ეს ცილა უზრუნველყოფს აპოპტოზის მექანიზმის ჩართვას და შედეგად, დაზიანებული უჯრედის განადგურებას. ადამიანის P53- ცილა შეიცავს 393 ამინომჟავას ნაშთს და 3 დომენს: 1. N-ბოლო, რომელიც მდიდარია დიკარბომჟავებით და მონაწილეობს ტრანსკრიფციის პროცესის რეგულირებაში; 2. ცენტრალური დომენი, რომელიც ჩართულია დნმ-ის დაკავშირების პროცესში; 3. C-ბოლო, რომელიც პასუხისმგებელია ამ ცილის ოლიგომერული სტრუქტურის შექმნაზე. P53-ცილა ფუნქციონირებს ტეტრამერის ფორმით და უკავშირდება დნმ-ის რეგულატორულ უბნებს. მისი ძირითადი ფუნქცია რეალიზდება ბირთვში. p53-გენი მუდმივად ტრანსკრიფციირდება და ტრანსლირდება, თუმცა სინთეზირებული ცილა პროტეოსომებში სწრაფად განიცდის უბიქვიტინირებით დეგრადაციას. ამიტომ, უჯრედში მისი რაოდენობა საკმაოდ მცირეა. ამ ცილის აქტივაცია სხვადასხვა სტრესის და დაზიანების საპასუხოდ ძირითადად მიმდინარეობს პოსტტრანსლაციურ დონეზე მისი დეგრადაციის შენელების საპასუხოდ, რაც მიიღწევა მთელი რიგი რეგულატორული ცილების მონაწილეობით. არააქტიური P53 წარმოდგენილია ციტოზოლში, ხოლო აქტივაციისას მისი ლოკალიზაცია იცვლება და ექსპრესირდება ბირთვში. ცილის აქტივაციის პარალელურად, იზრდება მისი სტაბილურობაც. აქტივაციასა და მის სტაბილურობაში ძირითადი როლი ეკუთვნის ცილა

Mdm2-ს. მისი აქტივობის ცვლილება აღინიშნება ფოსფორილირების დონეში და წარმოადგენს კიდევ ერთ საშუალებას ამ ცილის აქტივობის შესაცვლელად. ის არის სუბსტრატი სხვადასხვა უჯრედული კინაზებისათვის, მაგალითად, პროტეინკინაზებისათვის, რომლებიც აქტივებს მის დაკავშირებას დნმ-თან, ასევე კაზინ-კინაზა 2-სათვის, MAP-კინაზებისათვის და სხვ. ბირთვის გარდა, P53-ცილა ნანახია ციტოპლაზმაშიც. ის ბირთვში ხვდება სპეციალური ცილოვანი ტრანსპორტერის დახმარებით.

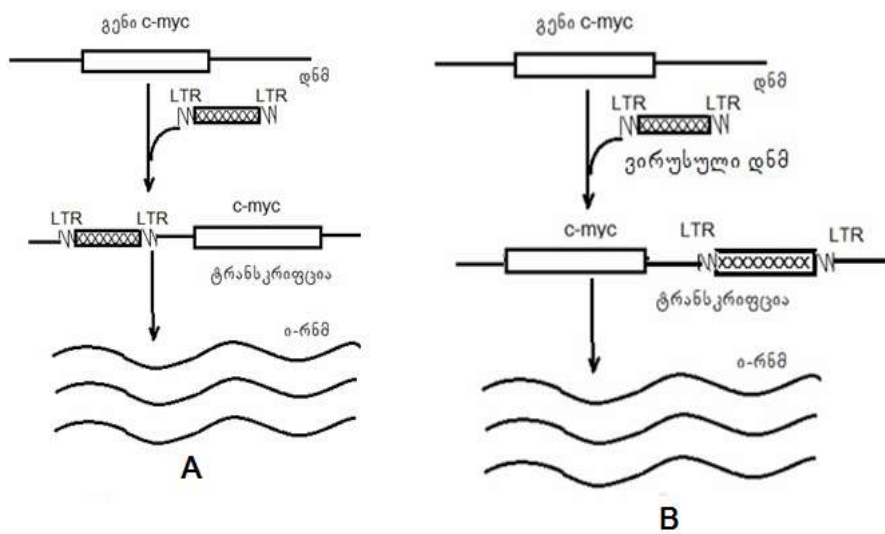
P53-ცილის აქტივაციის გამომწვევი სტიმულებია: დნმ-ის უშუალო დაზიანება, გენეტიკური აპარატის მუშაობის მოშლა, მაგალითად, თითისტარას ძაფების, თავისუფალი რიბონუკლეოტიდების შემცირება, ჰიპოქსია, სითბური შოკი, NO-ის მაღალი კონცენტრაცია, იონიზირებადი გამოსხივება და სხვ. ცნობილია უამრავი გენი, რომლებსაც შესწევს უნარი დაიკავშიროს P53- ცილა და ამ გზით მოახდინოს ექსპრესიის ცვლილება. მათ რიცხვშია გენი, რომელიც აწარმოებს *ციკლინ-დამოკიდებული კინაზების* ინჰიბიტორის – *ცილა P21*-ის სინთეზს. P21-ისადმი მგრძობიარეა გენები *bcl-2* და *bax*, რომლებიც აკოდირებს აპოპტოზის პროცესის რეგულატორულ ცილებს. აპოპტოზი აქტივდება იმ შემთხვევაში, როცა P53 უკავშირდება *bcl-2* და *bax* გენების რეგულატორულ უბნებს, რის შედეგადაც ანტი-აპოპტოზური გენი *bcl-2*-ის ექსპრესია კლებულობს, ხოლო პრო-აპოპტოზურის გენი *bax*-ის ექსპრესია – იზრდება. აქტივებს რა იმ გენებს, რომლებიც მონაწილეობს უჯრედების პროგრამირებული დაღუპვის პროცესში, P53 აჩქარებს პოტენციურად საშიში და დაზიანებული უჯრედების დაღუპვას, რომლებსაც შეუძლია ტრანსფორმირება. დადგენილია, რომ უჯრედების ზრდასა და დიფერენცირებაში მონაწილეობს 100-ზე მეტი გენი და სიმსივნის 10-მდე გენ-სუპრესორი.

*პროტოონკოგენების გარდაქმნა ონკოგენებად.* დღესდღეობით ცნობილია პროტოონკოგენების ონკოგენებად გარდაქმნის 5 ძირითადი მექანიზმი, რომელიც ემყარება სტრუქტურული გენების დაზიანებას, ან ექსპრესიის დონის ცვლილებას. მათგან ერთ-ერთია დნმ-ის მოლეკულაში ახალი პროტომერების ჩართვა. ცნობილია, რომ დნმ- ან რნმ-შემცველი ვირუსები ინტეგრირდება მასპინძელი უჯრედის დნმ-თან პროვირუსების ფორმით, რომელთა დნმ-ს ორივე ბოლოში აქვს საკმაოდ გრძელი განმეორებები – LTR, რომლებიც ასრულებს ტრანსკრიფციის პრომოტერების როლს (სურ. XII.15.). მაგალითად, ნინილის B-ლიმფოციტების დაზიანება ფრინველის ლეიკოზის ზოგიერთი ფორმის ვირუსით, იწვევს პროვირუსის ჩართვას *c-myc*-გენის სიახლოვეს, რასაც მოსდევს ამ გენის აქტივირება, მისი ტრანსკრიფციის ზრდა და *myc*-ი-რნმ-ის დიდი რაოდენობით წარმოქმნა, შესაბამისი ტრანსლაციური პროცესებით. ზოგიერთ შემთხვევაში, პროვირუსი ერთვება დნმ-ის მოლეკულაში გენის წინ ან მის შემდეგ, ან შესაძლებელია ის საერთოდ ორიენტირებული იყოს სანინალმდეგო მიმართულებით. მიუხედავად ამისა, *c-myc*-გენი იწყებს აქტივირებას. ეს ეფექტი ამტკიცებს, რომ პროვირუსში გვაქვს ენჰანსერული თანამიმდევრობები, რომლებიც ზრდის გენის ექსპრესიას.

პროტოონკოგენების გარდაქმნა ონკოგენებად შესაძლებელია ე.წ. *ნერტილოვანი მუტაციებით*. ონკოგენი *c-ras*, რომელიც თავდაპირველად აღმოჩენილი იყო ზოგიერთ რეტროვირუსში, აკოდირებს ცილას მოლეკულური მასით 21 კდალ. ამ ცილას P21 ეწოდა. ნორმალური უჯრედებიდან *c-ras*- პროტოონკოგენის და ნაღვლის ბუშტის სიმსივნური უჯრედებიდან *c-ras* – ონკოგენის თანამიმდევრობის შესწავლამ აჩვენა, რომ ეს გენები ერთმანეთისაგან განსხვავდება ერთი აზოტოვანი ფუძით, ხოლო შესაბამისი ცილები ერთი ამინომჟავით მე-12 მდგომარეობაში.

ანალოგიური მონაცემები იქნა მიღებული *c-ras*-ონკოგენის კვლევისას სხვა სიმსივნეების შემთხვევაშიც. ყველა შემთხვევაში შედეგები იყო ანალოგიური: ონკოგენის სტრუქტურაში აღმოჩენილია ერთი ნერტილოვანი მუტაცია, თუმცა მუტაციის მდებარეობა შესაძლებელია იყოს განსხვავებული. მიუხედავად ამისა, ამ მუტაციის შედეგად იცვლება დაკოდირებული

ცილის კონფორმაცია და ქვეითდება მისი გტფ-აზური აქტივობა. მუტაციური ცილა იწვევს ადენილატციკლაზას ხანგრძლივ სტიმულაციას, შედეგად, უჯრედში cAMP-ის კონცენტრაციის ზრდას და cAMP-დამოკიდებული პროტეინკინაზების აქტივაციას.

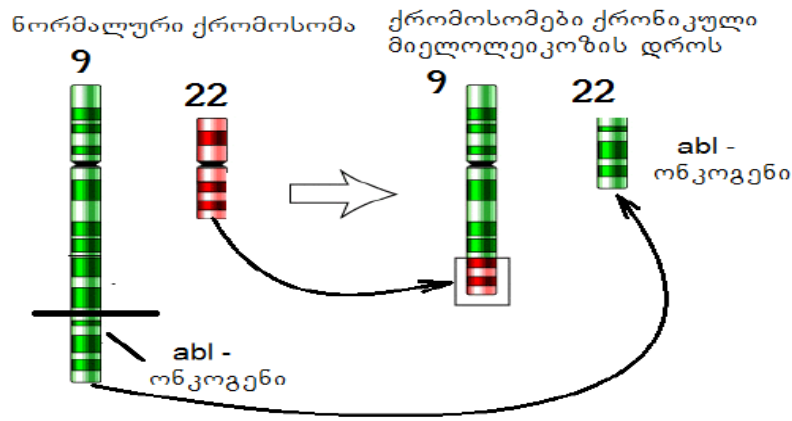


სურათი XII. 15. ადამიანის გენომში ენჰანსერული თანამიმდევრობის შემცველი პროვირუსის ჩართვა

აღმოჩენილია მუტაციები, რომლებიც იწვევს ციტოზოლური თიროზინკინაზებისა და სერინ/ტრეონინ-პროტეინკინაზების აქტივაციას, რის შედეგადაც აქტივდება ფოსფოლიპაზა C-ს იზოფორმა, რომელიც რთავს სიგნალის გადაცემის ინოზიტოლფოსფატურ გზას და ააქტივებს იმ ტრანსკრიფციულ ფაქტორებს, რომლებიც ასტიმულირებს უჯრედების პროლიფერაციასა და გაყოფას.

სარძევე ჯირკვლებისა და საკვერცხეების კარცინომაში აღმოჩენილია ონკოგენი erbB2 ანუ neu, რომელიც წარმოადგენს ეპიდერმალური ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ჰომოლოგს. რეცეპტორის მოლეკულა 3 დომენითაა წარმოდგენილი: უჯრედგარე, ანუ რეცეპტორული დომენი; მემბრანის განმჭვალავი დომენი და უჯრედშიდა დომენი, რომლისთვისაც დამახასიათებელია თიროზინკინაზული აქტივობა. ტრანსფორმაციის განმავლობაში რეცეპტორის ეს გენი ამპლიფიცირდება და კარგავს დომენს, რომელიც პასუხისმგებელია ზრდის ფაქტორის დაკავშირებაზე. ამის შედეგად, უჯრედში წარმოიქმნება ცილა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია არარეგულირებული თიროზინკინაზული აქტივობა და ასტიმულირებს მიტოგენურ უჯრედშიდა პროცესებს.

სიმსივნურ უჯრედებში ხშირად აქვს ადგილი ე.წ. ქრომოსომულ ტრანსლოკაციებს. – კერძოდ, ერთი ქრომოსომის ფრაგმენტის ჩართვას მეორე ქრომოსომაში, რა დროსაც ადგილი აქვს პროტონკოგენის გააქტივებას (სურ. XII.16.).



სურათი XII.16. ქრომოსომული ტრანსლოკაცია

მრავალსაფეხურიანი კანცეროგენების თეორია. ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ ავთვისებიან სიმსივნეს მიეკუთვნება სწორი ნაწლავის სიმსივნე. ამ ეტიოლოგიის დაავადებების უმრავლესობა იწყება კეთილთვისებიანი სიმსივნის წარმოქმნით, რომელსაც ადენომა ეწოდება. სიმსივნის წარმოქმნას წინ უსწრებს 5-7 მუტაცია ონკოგენებში და სიმსივნის გენ-სუპრესორებში, დნმ-ის ჰიპომეთილირება და დარღვევები დნმ-რეპარაციულ სისტემებში. ადრეულ პროცესად მიიჩნევა ასევე მუტაცია სიმსივნის გენ-სუპრესორში, რომელიც ლოკალიზებულია V ქრომოსომაში. მას *fas*-გენი ეწოდება. პროცესის ადრეულ სტადიაზე მიმდინარეობს დნმ-ის მეთილირების ხარისხის მატება და XII ქრომოსომაზე *ras*-ონკოგენის აქტივაცია, რაც ხელს უწყობს ადენომის ზრდას. დეფექტები რეპარაციულ სისტემაში, გენი-სუპრესორების ინაქტივაცია ან დაკარგვა იწვევს გენეტიკურ არასტაბილურობას და ავთვისებიანი სიმსივნის ჩამოყალიბებას.

# XIII. უჯრედის ფუნქციონირებისათვის აუცილებელი მოლეკულები და ელემენტები

ცოცხალი უჯრედის ნორმალური ცხოველქმედებისათვის ძირითადი ორგანული ნივთიერებების (ცილები, ლიპიდები, ნახშირწყლები) გარდა, აუცილებელია დაბალმოლეკულური ნაერთებისა და მინერალური კომპონენტების არსებობა. ორგანული ნაერთების ანალოგიურად, უჯრედის ეს კომპონენტები აუცილებელია უჯრედში წარმოებული ბიოქიმიური პროცესების წარმართვისათვის და მათი ნაკლებობა ან არარსებობა შეიძლება მთელი რიგი პათოლოგიის მიზეზი გახდეს. ამ პათოლოგიების ნაწილი, ხშირ შემთხვევაში, ორგანიზმისათვის ლეტალურად მთავრდება.

## XIII.1. წყალი

XX საუკუნის 60-იან წლებში ნობელის პრემიის ლაურიატმა, გამოჩენილმა ბიოქიმიკოსმა ალბერტ სენტ-ჯორჯმა წარმოთქვა ცნობილი ფრაზა: „ბიოლოგიამ დაივიწყა წყლის როლი ან საერთოდ არ იფიქრა მასზე“, რითაც ხაზი გაუსვა წყლის მოლეკულების როლს ცოცხალი სისტემისათვის. ცოცხალი ორგანიზმის ძირითადი სუბსტანცია – წყალი განიხილება, როგორც თითქმის ნეიტრალური გამხსნელი, სადაც მიმდინარეობს ბიოქიმიური რეაქციები და რომლის საშუალებითაც ხდება სხვადასხვა ნივთიერებების ტრანსპორტირება როგორც უჯრედში, ასევე გარემომცველ არეში. ითვლებოდა, რომ წყალი ორგანიზმში საჭიროზე მეტია, ხოლო დანაკარგის (ოფლით, შარდით, ამოსუნთქული ჰაერით) შევსება ადვილად კომპენსირდება ნებისმიერი ხსნარით, რომელიც შეიცავს წყალს.

დადგენილია, რომ ორგანიზმში წყალი მაღალორგანიზირებულია, ანუ მისი მნიშვნელოვანი ნაწილი დაკავშირებულია ბიოლოგიურ მოლეკულებთან, რაც მიაწინებს მის უმნიშვნელოვანეს როლზე უჯრედის სტრუქტურული ორგანიზაციის ფორმირების პროცესში. პარალელურად, წყალი უშუალოდაა ჩართული ნივთიერებათა ცვლაში, რაც საბოლოოდ სიცოცხლის საფუძველს წარმოადგენს. ნივთიერებათა ცვლის წარმოება უწყვეტად საჭიროებს ენერჯის მიწოდებას, რომლის პროდუქციაშიც წყალს ასევე გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება.

ცნობილია, რომ უჯრედში მიმდინარე ენერგეტიკული პროცესების მნიშვნელოვანი ნაწილი უზრუნველყოფილია ATP-ით (ადენოზინტრიფოსფატი) – უნივერსალური ენერგეტიკული მოლეკულით. ATP-ის მოლეკულები შეიცავენ ადვილად ხელმისაწვდომ ენერჯიას. მისი დაშლისას გამოთავისუფლებული ენერჯია გადაეცემა საჭირო ადგილას და საჭირო დროს. ცხოველქმედების ნებისმიერი აქტის განსახორციელებლად ATP-ის მოლეკულა იშლება ორ ფრაგმენტად – ADP-ს მოლეკულად და ფოსფორმჟავას ნაშთად. დაშლის ამ პროცესს საფუძვლად უდევს ჰიდროლიზი. ენერჯია თავისუფლდება ATP-ისა და წყლის მოლეკულების შეუღლებული დაშლის შედეგად. იმ შემთხვევაში, თუ ეს პროცესი გაძნელებულია, ATP-ის მოლეკულის ენერჯიის რეალიზება შეუძლებელია.

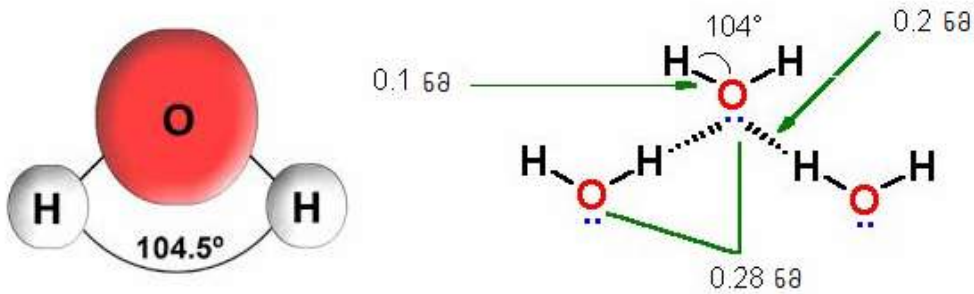
წყალი – ცოცხალი ორგანიზმის შინაგანი გარემოს საფუძველი – უნივერსალური გამხსნელი და ნივთიერების გადამტანია. ორგანიზმში წყალი უმნიშვნელოვანეს ფუნქციებს ასრულებს:

- იგი აკავშირებს ცოცხალ ორგანიზმს გარემო არესთან, უზრუნველყოფს სხვადასხვა ნაერთის ორგანიზმში მოხვედრას და მისგან გამოდევნას;
- მონაწილეობს ბიოქიმიურ რეაქციებში (ჰიდროლიზი, დეჰიდრატაცია და სხვ.);

- ჩართულია თერმორეგულაციაში, ნივთიერებათა ცვლის ჰუმორალურ რეგულირებაში (ჰორმონების ტრანსპორტირება) და ა.შ., რითაც აძლევს ორგანიზმს საშუალებას, იმოქმედოს როგორც ერთიანმა სისტემამ.

წყლის შემცველობა ცოცხალ ორგანიზმებში განსხვავებულია. მაგალითად, ცხოველური ორგანიზმის შინაგან ორგანოებში მისი რაოდენობა 70-85%-ს აღწევს (ადამიანის თავის ტვინის ქერქში – 85%, კანში – 72%.) გამონაკლისს წარმოადგენს კბილის მინანქარი, სადაც მხოლოდ 3%-ია და ძვლოვანი ქსოვილი (10%). წარმოდგენილი რიცხვები მიუთითებს, რომ წყლის რაოდენობა ინტენსიურად მომუშავე ორგანოში გაცილებით დიდია.

არსებული ჟანგბადის ატომის ჭარბი ელექტრონების გამო, წყლის მოლეკულაში H – O ბმის ელექტრული წყვილი ჟანგბადისკენაა გადახრილი. ამის გამო ბმა პოლარულია, რაც იწვევს წყალბადის ატომების დადებითი მუხტის, ხოლო ჟანგბადის ატომების უარყოფითი მუხტის სიჭარბეს და დიპოლის წარმოქმნას, რომელიც პოლუსებზე დადებითად და უარყოფითადაა დამუხტული. ვინაიდან ჟანგბადის ბირთვის მასა და მუხტი გაცილებით დიდია წყალბადის ბირთვზე, ელექტრონული ღრუბელი გადანეულია ჟანგბადის ბირთვისაკენ, რასაც მოსდევს წყალბადის ბირთვის „გამიშვლება“. ელექტრონულ ღრუბელს ახასიათებს არაერთგვაროვანი სიმკვრივე. წყალბადის ბირთვის სიახლოვეს ელექტრონული ღრუბელი ნაკლებად მკვრივია, ხოლო სანინააღმდეგო მხარეს, ჟანგბადის ბირთვის სიახლოვეს – პირიქით, შეინიშნება ელექტრონული ღრუბლის სიმკვრივის სიჭარბე. სწორედ ასეთი სტრუქტურა განაპირობებს წყლის მოლეკულის პოლარულობას (სურ. XIII.1).



სურათი XIII.1. წყლის მოლეკულის სტრუქტურა და წყალბადური ბმები

წყალი დიპოლური მოლეკულაა. ასეთი სტრუქტურის გამო იგი კარგი გამხსნელია და მასში იოლად დისოცირდება ელექტროლიტები. წყალში ხსნადობის მიხედვით ნაერთები იყოფა ორ ჯგუფად. ნაერთებს, რომლებიც კარგად იხსნება წყალში, *ჰიდროფილური ნაერთები* ეწოდება, ხოლო წყალში უხსნად ნაერთებს – *ჰიდროფობური*. წყლის ამ თვისებებს განაპირობებს მის მოლეკულაში ე.წ. *წყალბადური ბმების* არსებობა. წყალბადური ბმა წარმოიქმნება წყლის ერთი მოლეკულის უარყოფითად დამუხტულ ჟანგბადის ატომსა და მეორე მოლეკულის დადებითად დამუხტულ წყალბადის ატომს შორის არსებული მიზიდულობის შედეგად.

წყალბადური ბმა, სხვა ცნობილ ქიმიურ ბმებთან შედარებით, საკმაოდ სუსტია. წყალბადური ბმები განაპირობებს წყლის მოლეკულების ასოციაციას. წყლის ერთ მოლეკულას შეუძლია ოთხი წყალბადური ბმის წარმოქმნა. აქედან, ორ ბმას წარმოქმნის ჟანგბადის ატომი, ხოლო დანარჩენებს – წყალბადის ატომები. წყლის ერთი მოლეკულა მეზობელ ოთხ მოლეკულასთან ასოცირებული მხოლოდ მყარ მდგომარეობაში, ანუ ყინულის ცხაურში გვხვდება. თხევად მდგომარეობაში წყლის მოლეკულა სხვა 3,4 მოლეკულასთანაა დაკავშირებული. ეს იმიტია განპირობებული, რომ თხევად მდგომარეობაში წყლის მოლეკულები გამუდმებულ მოძრაობაშია, რის გამოც მუდმივად ხდება ამ ბმების განყვეტა და კვლავწარმოქმნა.

წყალბადური ბმები წარმოიქმნება არამარტო წყლის მოლეკულებს შორის. ასეთი ბმები გვხვდება წყლისა და სპირტის მოლეკულებს შორისაც.



წყლის დიდი სითბოტევადობის დახმარებით ადამიანის ორგანიზმს ეძლევა საშუალება სხეულის ტემპერატურის მომატების გარეშე შთანთქოს დიდი რაოდენობით სითბო. აორთქლების მაღალი სითბოს გამო, ადამიანის ორგანიზმს ასევე შესწევს უნარი წყლის მცირე რაოდენობის აორთქლებით გამოყოფს დიდი რაოდენობით ენერგია. ორივე ეს თვისება გადამწყვეტ როლს ასრულებს გარემო პირობებისაგან დამოუკიდებლად სხეულის ტემპერატურის მუდმივობის შენარჩუნებაში.

ცხრილი XIII. 1.

**ორგანიზმში წყლის შემცველობის რაოდენობრივი ცვლილებები**

ასაკი	სხეულის მასის %
2 თვის ემბრიონი	97
3 თვის ემბრიონი	96
5 თვის ემბრიონი	88
9 თვის ემბრიონი	84
ახალშობილი	80
6-8 თვე	72-76
1 წელი	70
1-5 წელი	65-68
10 წელი	60-65

წყალი ორგანიზმში არსებული ნივთიერებების იდეალური გამხსნელია. ის ხელს უწყობს ელექტროლიტების დისოციაციას უჯრედსა და ბიოლოგიურ სითხეებში. ის წარმოადგენს არეს, სადაც მიმდინარეობს ნივთიერებათა ცვლა. წყლის საშუალებით ხდება ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების ტრანსპორტირება. მისი დახმარებით ასევე წარმოებს ამავე ნაერთების გადანაწილება ქსოვილებსა და უჯრედებში. წყლის საშუალებით მიმდინარეობს ნივთიერებათა ცვლის საბოლოო პროდუქტების გამოყოფაც. ის თავადაა უჯრედში მიმდინარე პროცესების მონაწილე. წყალი მონაწილეობს უჯრედის მაკრომოლეკულების სტრუქტურების შექმნაში.

ცოცხალ ორგანიზმში წყალის შემცველობა გაცილებით მეტია სხვა ნივთიერებების რაოდენობაზე. ზრდასრული ადამიანის სხეულის მასის 60-65%-ს წყალი წარმოადგენს. ამასთანავე, მისი შემცველობა არ არის მუდმივი ორგანიზმის სხვადასხვა მდგომარეობაზე დამოკიდებულებით. რაც უფრო ახალგაზრდაა ორგანიზმი, მით მეტია მასში წყლის რაოდენობა. რაც მეტია ორგანიზმში ცხიმი, მით ნაკლებია მასში წყლის შემცველობა.

ადამიანის ორგანიზმში წყალი სხვადასხვა სახითაა წარმოდგენილი. არჩევენ უჯრედში არსებულ წყალს, რომელსაც ინტრაცელულარული წყალი ეწოდება, და უჯრედგარე, ანუ ექსტრაცელულარულ წყალს. ინტრაცელულარული წყალი სხეულის მასის 40-45%-ს, ხოლო ექსტრაცელულარული – 20%-ს შეადგენს. ექსტრაცელულარული წყალი, თავის მხრივ, იყოფა ინტერსტიციულ (უჯრედშორისი) და ძარღვებშიდა წყლად.

ადამიანის ორგანიზმის სხვადასხვა ბიოლოგიური სითხეები და ქსოვილები ასევე სხვადასხვა რაოდენობით წყალს შეიცავენ. მაგალითად, ნერწყვი წყლის შემცველობა 99%-ია; კუჭის წვენში – 99,3%; ზურგის ტვინის სითხეში – 98,9%; პლაზმაში – 90-91%. რაც უფრო მაღალდიფერენცირებულია ორგანო და რაც უფრო რთულ ფუნქციას ასრულებს, მით მეტია მასში წყლის შემცველობა. მაგალითად, ნერვული სისტემის რუხ ნივთიერებაში წყალი დიდი რაოდენობითაა, ხოლო პერიფერიულ ნერვებში კი მცირე.

დღე-ღამეში ზრდასრულ ადამიანს სჭირდება სხეულის მასის ყოველ 1 კგ-ზე დაახლოებით 30-49 მლ წყალი, ე.ი. 70 კგ წონის ადამიანს დღე-ღამეში ესაჭიროება 2500-3000 მლ. წყალი. რაც უფრო ახალგაზრდაა ორგანიზმი, მით მეტია მისი მოთხოვნილება წყალზე და პირიქით.

ადამიანი წყალს იღებს per os, ხოლო ორგანიზმიდან გამოყოფს ძირითადად შარდთან ერთად. დღე-ღამეში ორგანიზმიდან გამოყოფილი წყალი აღემატება მიღებულს, ვინაიდან მას ემატება ნახშირწყლების, ცილებისა და ცხიმების დაჟანგვის შედეგად წარმოქმნილი მეტაბოლური წყალიც. წყლის რაოდენობის ნაწილი შარდის გარდა გამოიყოფა ოფლის და ფილტვების საშუალებითაც.

წყლის შენოვა, ძირითადად, ხდება ნაწლავებიდან, რასაც ხელს უწყობს სისხლის გაცილებით მაღალი ოსმოსური წნევა, ნაწლავის შიგთავსთან შედარებით. წყლის ცვლის რეგულაციაში მონაწილეობს ცენტრალური ნერვული სისტემა, თირკმელები, შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლები და სხვა სისტემები.

### **XIII.1.1. წყლის ცვლის მოშლით გამოწვეული პათოლოგიები**

წყლის ცვლის მოშლა სხვადასხვა ფაქტორებმა შეიძლება გამოიწვიოს: ესენია: რეგულაციური მექანიზმების მოშლა, შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლების ფუნქციის დარღვევა, ცენტრალური ნერვული სისტემის დაზიანება და სხვა. ამის მიხედვით განასხვავებენ *ჰიპერჰიდრატაციას* (ორგანიზმში წყლის დაგროვება) ან *დეჰიდრატაციას* (წყლის რაოდენობის დაკარგვა).

*ჰიპერჰიდრატაცია* ვითარდება სითხის დიდი რაოდენობით მიღების ან ორგანიზმიდან არასაკმარისი რაოდენობით გამოდენისას. ამის მიხედვით განასხვავებენ ჰიპერჰიდრატაციის სამ სახეს: უჯრედგარე, უჯრედშიდა და ზოგადი.

1. უჯრედგარე ჰიპერჰიდრატაცია (ჰიპერჰიდრია) ხასიათდება უჯრედშორის სივრცეში სითხის მოცულობის მატებით. ის შეიძლება გამოწვეული იყოს სისხლის ონკოზური წნევის შემცირებით. მაგალითად, სისხლში ცილების რაოდენობის შემცირების – ჰიპოპროტეინემიის შედეგად მცირდება სისხლის ოსმოსური წნევა. ჰიპოპროტეინემია შესაძლებელია განვითარდეს ნეფრიტის დროს, როცა ავადმყოფი დიდი რაოდენობით კარგავს ცილებს შარდთან ერთად; ასევე ღვიძლის მძიმე დაავადებებისას, რომლის დროსაც ღვიძლში მცირდება სისხლის ცილების (მაგ., ალბუმინების) სინთეზი. სისხლის ოსმოსური წნევის შემცირებისას შეფერხებულია უჯრედშორისი სივრციდან წყლის გადასვლა პლაზმაში. ამის შედეგად უჯრედშორისი სივრცეში მატულობს სითხის მოცულობა – ვითარდება ე.წ. შეშუპება. დაავადება ასევე შესაძლებელია გამოიწვიოს გულის უკმარისობამაც.

2. უჯრედშიდა ჰიპერჰიდრატაცია შეიძლება გამოიწვიოს ორგანიზმში ქარბი მარილების შეყვანამ, ასევე დიდი რაოდენობით წყლის მიღებამ და მისმა არასაკმარისმა გამოდენამ ორგანიზმიდან (ნევროპათიების, თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის და სხვ. შემთხვევებში), რასაც მოსდევს ე.წ. „წყლით ინტოქსიკაცია“, რომლის ნიშნებია: თავის ტკივილი, დეპრესია, ფსიქიკური მოშლილობა, კრუნჩხვები, კომა, თავის ტვინის შეშუპება და სხვ. ასეთ ავადმყოფებს საერთოდ არ აქვთ წყურვილის შეგრძნება.

3. ზოგადი ჰიპერჰიდრატაციისას წყალი გროვდება როგორც უჯრედშიგნით, ასევე უჯრედგარე არეში. დაავადება აღინიშნება სისხლის მიმოქცევის დარღვევისა და ღვიძლის ციროზის დროს. ხშირად დაავადება ვითარდება უმარილო დიეტის შემთხვევაში.

*დეჰიდრატაცია* ვითარდება ორგანიზმში წყლის არასაკმარისი რაოდენობით მოხვედრის ან დიდი რაოდენობით დაკარგვის შედეგად. არსებობს სამი სახის დეჰიდრატაცია: უჯრედგარე (ექსტრაცელულარული), უჯრედშიდა (ინტრაცელულური) და ზოგადი.

ექსტრაცელულარული, ანუ ჰიპოსმოლური დეჰიდრატაცია ვითარდება ორგანიზმის მიერ მარილების დიდი რაოდენობით დაკარგვისას – ხანგრძლივი ლებინების, ძლიერი ოფლიანობის, ფალარათის, კუჭის ხანგრძლივი გამორეცხვის და სხვ. მსგავსი მდგომარეობებისას. ორგა-

ნიშნის მიერ მარილების დაკარგვა იწვევს უჯრედგარე არეში ელექტროლიტების და, შესაბამისად, წნევის შემცირებას. ამის გამო უჯრედის შიგნით, უჯრედგარე არესთან შედარებით, წნევა მატულობს და წყალი უჯრედგარე არედან გადადის უჯრედის შიგნით, რასაც მოსდევს უჯრედშიდა ჰიპერჰიდრატაცია. ამრიგად, უჯრედგარეთა დეჰიდრატაციას მოსდევს უჯრედგარეთა სითხის მოცულობის შემცირება და უჯრედების ჰიპერჰიდრატაცია. ასეთ ავადმყოფებს აღენიშნებათ კანისა და ლორწოვანი გარსების სიმშრალე, მათ საერთოდ არ გააჩნიათ წყურვილის გრძნობა. ასეთ პაციენტებს მკურნალობენ ნატრიუმის ქლორიდის იზოტონური (0,9%) ხსნარით.

ინტრაცელულური, ანუ ჰიპეროსმოლური დეჰიდრატაცია ვითარდება მაშინ, როცა ავადმყოფი წყალს უფრო მეტი რაოდენობით კარგავს, ვიდრე მარილებს, რის გამოც უჯრედგარეთა სითხეში მატულობს მარილების შემცველობა და, შესაბამისად, უჯრედგარეთა სითხის ოსმოსური წნევა. ეს იწვევს წყლის გამოსვლას უჯრედის შიგნიდან უჯრედგარე არეში, რის გამოც ვითარდება უჯრედშიდა დეჰიდრატაცია.

ჰიპეროსმოლური დეჰიდრატაცია ვითარდება საყლაპავი მილის სტენოზების, ნაფრიტების, შაქრიანი და უშაქრო დიაბეტისას. კლინიკურად ვლინდება კანის, ენისა და ლორწოვანი გარსების სიმშრალით, მაგრამ ჰიპოსმოლური დეჰიდრატაციისაგან განსხვავებით, ავადმყოფს აქვს ძლიერი წყურვილი. ამ სახის დეჰიდრატაცია ხშირად აღინიშნება ძუძუმწოვარ ბავშვებში.

ზოგადი, ანუ იზოსმოლური დეჰიდრატაცია ვითარდება წყლის მიღების შეწყვეტის და წყლისა და მასთან ერთად მარილების დიდი რაოდენობით დაკარგვისას. ზოგადი დეჰიდრატაცია აღინიშნება საჭმლის მომნელებელ ტრაქტზე ოპერაციული ჩარევისას, ძლიერი ფალარათისა და ოფლიანობის, ასევე დამწვრობის შემთხვევაში. ახალშობილები სიცოცხლის პირველ დღეებში კარგავენ სხეულის მასის დაახლოებით 10%-ს. ეს გამოწვეულია, ერთი მხრივ, კატაბოლური პროცესების გაძლიერებით და, მეორე მხრივ, წყლის უარყოფითი ბალანსით. ნაყოფადყოფნის პერიოდში კანსა და კუნთებში ჭარბად დეჰონირებული წყალი სოცოცხლის პირველივე დღეებში იწყებს ორგანიზმიდან გამოყოფას. უჯრედშორისი და უჯრედშიდა წყალი გადადის სისხლის პლაზმაში და გარეთ გამოიყოფა თირკმელებით. ამ მოვლენას ახალშობილების ფიზიოლოგიური დეჰიდრატაცია ეწოდება. ეს მოვლენა არ არის საშიში და იგი ერთი კვირის შემდეგ ქრება.

### XIII.2. ვიტამინები

XIX ს.-ის მეორე ნახევარში დადგინდა, რომ საკვები ნივთიერებების კვებითი ღირებულება განისაზღვრება მათში ცილების, ცხიმების, ნახშირწყლების, მინერალური მარილების და წყლის შემცველობით. ამასთანავე, პრაქტიკა ცხადყოფდა, რომ დიდი რაოდენობით საკვების მიღება ყოველთვის ვერ უზრუნველყოფდა კვებასთან დაკავშირებული ზოგიერთი დაავადების თავიდან აცილებას. 1880 წ. რუსი მეცნიერის ლუნინის მიერ ჩატარდა ექსპერიმენტების სერია, რომელიც ცხადყოფდა, რომ შეუძლებელია ისეთი თეთრი თაგვების გადარჩენა, რომლებიც იმყოფებიან ხელოვნური რძის დიეტაზე (რძე შეიცავდა ცილებს, ცხიმს, შაქარს, მინერალურ მარილებსა და წყალს). ამავე დროს, თაგვები, რომლებიც იკვებებოდნენ ნატურალური, ახალი რძით, არ იღუპებოდნენ. ლუნინის მიერ პირველად გამოითქვა მოსაზრება, რომ რძეში კაზეინის, ცხიმის, ლაქტოზის და მარილების გარდა უნდა იყოს სხვა ნივთიერებებიც, რომლებიც განაპირობებენ ცოცხალი ორგანიზმის ნორმალურ განვითარებას. 1890 წ. იგივე ცდები, დიეტის განსხვავებული ვარიანტით, ჩატარებულ იქნა მეცნიერ სოსინის მიერ და გაკეთდა ანალოგიური დასკვნები. ექიმ ეიკმანის მიერ, რომელიც აკვირდებოდა კუნძულ იავას ციხეების ტუსაღების ჯანმრთელობას, დადგინდა იქნა, რომ გასუფთავებული (ქერქის გარეშე) ბრინჯით კვებისას 40 ადამიანიდან ერთს უვითარდებოდა დაავადება *ბერი-ბერი*, მაშინ

როცა გაურჩეველი ქერქიანი ბრინჯით კვებისას ეს დაავადება უვითარდებოდა 10 000-დან ერთ ადამიანს. 1911 წ. პოლონელმა მეცნიერმა ფუნკმა ბრინჯის ქერქიდან გამოყო ორგანული ნივთიერება, რომელიც შეიცავდა ამინოჯგუფს და აფერხებდა ბერი-ბერის განვითარებას. ფუნკმა ამ ნივთიერებას „ვიტამინი“ (ლათ. „ვიტა“ – ცხოვრება) უწოდა.

ვიტამინები – საკვების შეუცვლელი კომპონენტებია, რომლებიც მასში მცირე ოდენობით შემცველობისას უზრუნველყოფენ ორგანიზმში ბიოქიმიური და ფიზიოლოგიური პროცესების ნორმალურ მიმდინარეობას, ვინაიდან იღებენ მონაწილეობას ნივთიერებათა ცვლის რეგულაციაში. ამავე დროს, ვიტამინები არ გამოიყენება ორგანიზმის პლასტიკური და ენერგეტიკული საჭიროებისათვის. ადამიანი დღე-ღამეში იღებს დაახლოებით 600 გ საკვებს (მშრალ ნივთიერებაზე გადაანგარიშებით). ამ რაოდენობიდან ვიტამინების წილი 100-200 მგ-ია.

ვიტამინების ერთიანი ნომენკლატურა დიდი ხნის განმავლობაში არ იყო მიღებული. დღეისათვის არსებობს ვიტამინების კლასიფიკაციის რამოდენიმე ვარიანტი:

1) მაკ-კოლუმის წინადადებით (1913 წ.) მათ აღნიშნავენ ლათინური ასოებით A, B, C, D, E, K და სხვ.

2) სახელწოდება ფიზიოლოგიური მოქმედების მიხედვით – იმ ავადმყოფობის სახელს, რომელსაც თავიდან აგვაცილებს ან განკურნავს ესა თუ ის ვიტამინი, უმატებენ წინსართს „ანტი“ (ანტისკორბუტინული, ანტიჰემორაგიული, ანტისტერილური და სხვ.).

3) ქიმიური სახელწოდება.

1974 წელს მიღებულია ვიტამინების საერთაშორისო კლასიფიკაცია:

**წყალში ხსნადი ვიტამინები:** B<sub>1</sub> – თიამინი, ანტინევროზული; B<sub>2</sub> – რიბოფლავინი, ზრდის ვიტამინი; B<sub>5</sub> – პანთოთენის მჟავა, ანტიდერმატიტული; B<sub>3</sub> (PP) – ნიკოტინის მჟავა, ანტიპელაგრული; B<sub>6</sub> – პირიდოქსოლი, ანტიდერმატიტული; B<sub>12</sub> – ციანკობალამინი, ანტიანემიური; B<sub>c</sub> – ფოლიუმის მჟავა, ანტიანემიური; H – ბიოტინი, ანტისებორეული; C – ასკორბინის მჟავა, ანტისკორბუტული; P – რუტინი, კაპილარგამამაგრებელი.

**ცხიმში ხსნადი ვიტამინები:** A – რეტინოლი, ანტიქსეროფტალმური; D – კალციფეროლი, ანტირაქიტიული; E – ტოკოფეროლი, ანტისტერილური; K – ნაფთოქინონი, ანტიჰემორაგიული.

**ვიტამინის მსგავსი ნივთიერებანი:** ქოლინი, ლიპოის მჟავა, ოროტის მჟავა, ვიტამინი B<sub>15</sub>, ინოზიტი, პარაამინობენზოის მჟავა, ვიტამინი U.

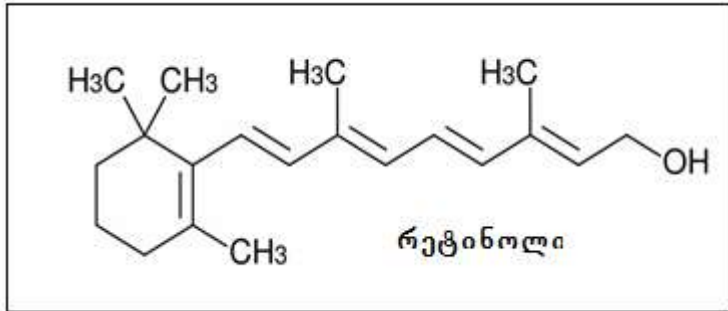
ვიტამინების ბიოლოგიური მოქმედება უმეტესად გამოიხატება მათი მონაწილეობით სხვადასხვა ფერმენტულ რეაქციებში კოფერმენტების სახით (კოფერმენტული ფუნქცია).

ცნობილია წყალში ხსნადი ვიტამინების ანტივიტამინები. ეს არის ვიტამინების ანალოგები, რომლებიც ავლენენ ვიტამინების საწინააღმდეგო მოქმედებას (მაგ., თიამინის ანტივიტამინს წარმოადგენს ოქსითიამინი). ცხიმში ხსნადი ვიტამინებიდან ანტივიტამინები აქვს მხოლოდ ვიტამინ K-ს. ესენია კუმარინის წარმოებულები – დიკუმარინი, ვარფარინი, ტრომექსანი.

საკვებში ვიტამინების არასაკმარისი რაოდენობა იწვევს დაავადებებს, რომელთაც ჰიპო-ვიტამინოზები ეწოდება. საკვებში ერთი ვიტამინის უკმარისობა იწვევს ავიტამინოზს, რამდენიმე ვიტამინის უკმარისობა – პოლიჰიპოვიტამინოზს, ხოლო ვიტამინების არარსებობა საკვებში – პოლიავიტამინოზს. ვიტამინების დიდი რაოდენობით შეყვანისას ორგანიზმში (როგოც წესი, ცხიმში ხსნადი ვიტამინების) შეიძლება განვითარდეს ჰიპერვიტამინოზი. სამედიცინო პრაქტიკაში უფრო ხშირად გვხვდება ჰიპოვიტამინოზები, რომელთა მიზეზი შეიძლება იყოს: საკვებ პროდუქტებში ვიტამინების უკმარისობა; ვიტამინების შენოვის დარღვევები; ვიტამინების მეტაბოლიზმის დარღვევები; ზოგიერთი ვიტამინის გამომუშავებული ნაწილის მიკროფლორის ცხოველმყოფელობის დაქვეითება, ანტიბიოტიკებისა და სულფანილამიდური პრეპარატების პერორალური მიღება.

### XIII.2.1. ცხიმში ხსნადი ვიტამინები

**ვიტამინი A (რეტინოლი, ანტიქსეროფტალმური ფაქტორი)** წარმოადგენს პოლიიზოპრენოიდს, რომელიც შეიცავს ციკლოჰექსანურ რგოლს. ვიტამინ A-ს ჯგუფში შედის რეტინოლი, რეტინალი და რეტინის მჟავა. მხოლოდ რეტინოლს აქვს ვიტამინ A-ს სრული ფუნქცია. ტერმინი „რეტინოიდები“ გულისხმობს რეტინოლის როგორც ბუნებრივ, ასევე სინთეტიკურ ფორმებს. A ვიტამინის მცენარეული წინამორბედაა  $\beta$ -კაროტინი, რომელსაც ახასიათებს ვიტამინ A-ს აქტივობის 1/6.



რეტინოლის ეთერები იხსნება საკვების ცხიმებში, რასაც მოსდევს მათი ემულგირება ნაღვლის მჟავებით და ნაწლავის ეპითელიუმით შეწოვა. შეწოვილი  $\beta$ -კაროტინი იშლება რეტინალის ორ მოლეკულად, რომლებიც ეპითელიუმის უჯრედებში აღდგება რეტინოლად.

რეტინოლის უმეტესი რაოდენობა განიცდის ესთერიფიკაციას ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავებით. და ქილომიკრონებით ლიმფის გავლით ხვდება სისხლში. ლიპოლიზური გარდაქმნის შედეგად ქილომიკრონები შთაინთქმება ღვიძლით, სადაც A ვიტამინი ინახება ეთერების სახით. პერიფერიულ ქსოვილებში ტრანსპორტირებისთვის რეტინოლის ეთერები ჰიდროლიზდება და გამოთავისუფლებული რეტინოლი სისხლის პლაზმაში უკავშირდება ე.წ. პლაზმის რეტინოლ-დამაკავშირებელ პროტეინს (პრდპ). პერიფერიულ უჯრედებში მოხვედრისას რეტინოლი უკავშირდება უჯრედების რეტინოლ-დამაკავშირებელ პროტეინს (ურდპ). ვიტამინი A-ს ტოქსიკური გავლენა მჟღავნდება ვიტამინის თავისუფალი ფორმის დაგროვებისას, ანუ მაშინ, როცა პრდპ-ს რაოდენობა არასაკმარისია. რეტინოლი და რეტინალი ურთიერთგარდაიქმნება ნად<sup>+</sup>-დამოკიდებულ დეჰიდროგენაზებით ან რედუქტაზებით. რაც შეეხება რეტინის მჟავას, იგი არ განიცდის გარდაქმნას. სწორედ ამის გამო რეტინის მჟავა ხელს უწყობს ქსოვილების დიფერენცირებას და ზრდას, მაგრამ ვერ შეცვლის რეტინალს, რომელიც მხედველობის პროცესში მონაწილეობს, ან რეტინოლს, რომელიც მონაწილეობს რეპროდუქტიული ორგანოების ფუნქციონირებაში.

რეტინოლის მოქმედება მსგავსია უჯრედში ჰორმონების მოქმედებისა – უჯრედში შეღწევის შემდეგ ის უერთდება ბირთვის ცილებს და ახდენს განსაზღვრული გენების ექსპრესიის რეგულაციას. რეტინოლი აუცილებელია ნორმალური რეპროდუქტიული ფუნქციების განსახორციელებლად.

რეტინალი მონაწილეობს მხედველობის პროცესში. 11-ცის-რეტინალი უკავშირდება ცილა ოპსინს და წარმოქმნის როდოპსინს. სინათლეზე როდოპსინი დისოცირდება და ცის-რეტინალი გადადის ტრანს- მდგომარეობაში. რეაქციას თან ახლავს ჩხირების მემბრანების კონფორმაციული ცვლილებები და შედეგად კალციუმის არხების გახსნა. კალციუმის იონების სწრაფი შესვლა უჯრედში ახდენს ნერვული იმპულსის ინიცირებას, რომელიც მხედველობის ნერვს გადაეცემა. მეორეული აღქმისათვის (ანუ სიბნელებაში) ტრანს-რეტინალი აღდგება ალკოჰოლდეჰიდროგენაზით ტრანს-რეტინოლად (ამ შემთხვევაში შესაძლებელია A ვიტამინის რაოდენობის შემცირება), რომელიც იზომერიზირდება (შესაძლებელია A ვიტამინის რაოდენობის აღდგენა). ცის-რეტინოლი იჟანგება ცის-რეტინალის წარმოქმნით, რომელიც ოპსინთან შეერთების შედეგად წარმოქმნის როდოპსინს. ამის შემდეგ შუქმგრძობელობის სისტემა მზადაა შემდგომი სინათლის კვანტის მისაღებად.

რეტინის მჟავა მონაწილეობს გლიკოპროტეინების სინთეზში, აძლიერებს ქსოვილების დიფერენცირებას და ზრდას.

რეტინოიდებს აქვს ანტისიმსივნური აქტივობა და ასუსტებს კანცეროგენების მოქმედებას.

β-კაროტინი ძლიერი ანტიოქსიდანტია და შეუძლია პეროქსიდული თავისუფალი რადიკალების (ROO<sup>•</sup>) გაუვნებელყოფა ჟანგბადის დაბალი პარციალური წნევის მქონე ქსოვილებში.

ვიტამინი A-ს წყაროა ცხოველური წარმოშობის პროდუქტები (ღვიძლი, თირკმელები, კარაქი, თევზის ქონი). ვიტამინი A<sub>2</sub>-ის ბიოლოგიური აქტივობა ძუძუმწოვრებისთვის ვიტამინი A-ს აქტივობის 40%-ს შეადგენს. მცენარეებში არის პიგმენტები – α, β და γ-კაროტინები (სტაფილო, ტომატი), რომლებიც წარმოადგენს A-ვიტამინის წინამორბედებს. ვიტამინი A-ს სადღეღამისო მოთხოვნილება ადამიანისთვის 1-2,5 მგ-ია (5000-7000 ME). 1 ME შეესაბამება 0,344 მკგ რეტინოლაცეტატს. ნაწილობრივ ეს მოთხოვნილება შეიძლება ანაზღაურდეს კაროტინის ხარჯზე (2-5 მგ). 1 მგ კაროტინი შეესაბამება 0,67 მგ რეტინოლს.

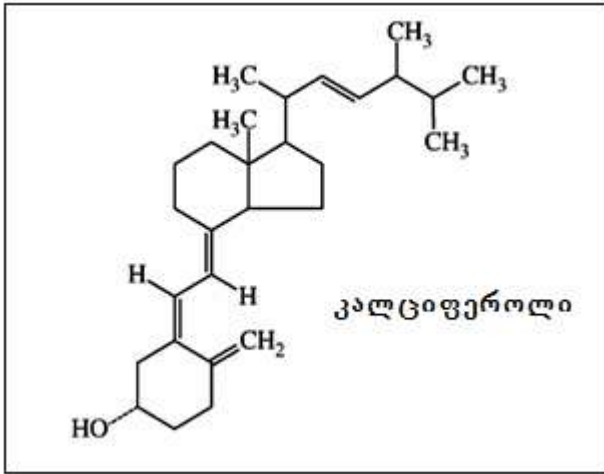
რამდენადაც ვიტამინი A ღვიძლში მარაგდება, დეფიციტი შესაძლებელია განვითარდეს მხოლოდ ვიტამინის არმილების გახანგრძლივებით. დეფიციტის მსუბუქი ფორმაა ფოლიკულური ჰიპერკერატოზი (უხეში კერატინიზირებული კანი), ანემია (მიუხედავად იმისა, რომ რკინის მიღება ადეკვატურია) და ინფექციებისა და სიმსივნეებისადმი მიდრეკილების გაზრდა. ვიტამინი A-ს ჰიპოვიტამინოზი ვლინდება *ჰემერალოპიის* სახით (*ქათმის სიბრძავე*). ეს არის ვიტამინი A-ს ნაკლებობის ადრეული ნიშანი: ადამიანი ნორმალურად ხედავს დღის სინათლეზე და ძალიან ცუდად ბინდში. ავიტამინოზი ხასიათდება სხეულის მასის კლებით, ზრდის შეწყვეტით, ეპითელიუმის პროლიფერაციითა და გარქოვანებით, კანისა და ლორწოვანი გარსების სიმშრალით, ეპითელიუმის აქერცვლით, რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევებით. თვალის რქოვანას სიმშრალეს *ქსეროფტალმია* ეწოდება (აქედანაა ვიტამინი A-ს სახელწოდება – ანტიქსეროფტალმური ფაქტორი). საშარდე გზების და ნაწლავების ეპითელიუმის დაზიანება იწვევს ანთებით პროცესებს. ვიტამინი A-ს უკმარისობის უმნიშვნელოვანეს მიზეზს წარმოადგენს ლიპიდების შეწოვისა და ტრანსპორტის დარღვევები.

ვიტამინი A-ს დიდი დოზებით ორგანიზმში შეყვანა იწვევს ჰიპერვიტამინოზს. ტოქსიკური დოზებია 1.000.000 – 6.000.000 ME. მწვავე ჰიპერვიტამინოზის დროს ჩვილ ბავშვებში იზრდება თავის ქალის შიდა წნევა, უძილობა იცვლება მოთენთილობით, გამობურცულია ყიფილობანი. 1-4 წლამდე ბავშვებში ქრონიკული ინტოქსიკაციის ნიშნებია გაღიზიანებადობა, საჭმლისადმი გულგრილობა, გახდომა, თმის სიმშრალე, დაცვენა, ნახეთქები კანზე (ხელის-გულები, ტერფები), სებორეა, ღვიძლის და ელენთის გადიდება.

**ვიტამინი D (კალციფეროლი, ანტირაქიტული ფაქტორი).** მცენარეული პროდუქტები შეიცავს ერგოსტერინს, რომელიც ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედებით გარდაიქმნება D<sub>2</sub>-ვიტამინად (ერგოკალციფეროლი). ცხოველურ ქსოვილებში გავრცელებულია 7-დეჰიდრო-ქოლესტერინი, რომელიც ულტრაიისფერი სხივებით დასხივებისას გარდაიქმნება ვიტამინ D<sub>3</sub>-ად (ქოლექალციფეროლი).

საკვებით მიღებული ვიტამინი D შთაინთქმება მიცელების შემადგენლობაში. სისხლში ვიტამინი D ტრანსპორტირდება სპეციფიკური სატრანსპორტო გლობულინებით. ჰეპატოციტებში ვიტამინი D განიცდის ჰიდროქსილირებას 25-ჰიდროქსი-ქოლექალციფეროლის (25-OH-D<sub>3</sub>) წარმოქმნით. ეს არის ვიტამინი D-ს მთავარი სარეზერვო ფორმა ღვიძლში და სატრანსპორტო ფორმა სისხლში.

25-OH-D<sub>3</sub>-ის ნაწილი მონაწილეობს ღვიძლის შიდა ცირკულაციაში, ისევე, როგორც ნალვლის მჟავები. ამ პროცესის დარღვევისას შეიძლება წარმოიქმნას D ვიტამინის დეფიციტი. თირკმელებში, პლაცენტასა და ძვლებში 25-OH-D<sub>3</sub> შეიძლება ჰიდროქსილირდეს I მდგომარეობაში 1,25-დიჰიდროქსიქოლექალციფეროლის (1,25-(OH)<sub>2</sub>D), ანუ კალციტრიოლის წარმოქმნით.

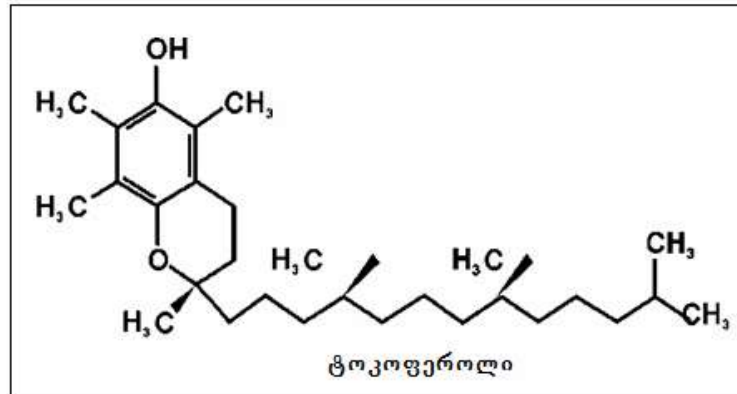


კალციტრიოლის წარმოება რეგულირდება მისივე კონცენტრაციით, პარათჰორმონის და შრატის ფოსფატების მეშვეობით. კალციტრიოლი მოქმედებს უჯრედშიდა მოქმედების ჰორმონების ანალოგიურად. ის ენტეროციტების მემბრანაში გრადიენტის საწინააღმდეგოდ  $Ca^{2+}$ -ის იონის გადაადგილების ერთადერთი რეგულატორია. კალციტრიოლის მეშვეობით ხდება ენტეროციტებში კალციუმდამაკავშირებელი ცილის ბიოსინთეზის სტიმულირება, რაც უზრუნველყოფს კალციუმისა და ფოსფატების შენოვას წვრილ ნაწლავში. ვიტამინი  $D_3$  აძლი-

ერებს ფოსფატების რეაბსორბციას თირკმლის მილაკებში, რაც უზრუნველყოფს კალციუმისა და ფოსფორის ნორმალური თანაფარდობის შენარჩუნებას პლაზმასა და უჯრედშორის სივრცეებში. თირკმლის ქრონიკული უკმარისობის დროს განვითარებული მოვლენები იწვევენ *თირკმლისმიერ ოსტეოდისტროფიას*. თირკმლის უკმარისობა შეუძლებელს ხდის  $1,25-(OH)_2D$ -ის პროდუქციას და ამგვარად, ძვლის კალციუმი შრატის კალციუმის ერთადერთი წყარო ხდება. მოგვიანებით სტადიებზე სიტუაციას ართულებს თირკმლის მიერ ფოსფატების ინტენსიური შეკავება, რაც *ჰიპერფოსფატემიას* იწვევს. შრატში ფოსფორის დონე იმდენად მაღალია, *მეტასტაზური კალციფიკაციის* (რბილი ქსოვილების კალციფიკაცია) მიზეზი ხდება, რაც უფრო ამცირებს შრატში კალციუმის რაოდენობას. ჰიპერფოსფატემია და ჰიპოკალციემია ასტიმულირებენ პარათჰორმონის სეკრეციას, რაც, თავის მხრივ, კიდევ უფრო აჩქარებს ძვლების განლევას. ვიტამინი D-ს ან მისი აქტიური მეტაბოლიტების მაღალი დოზებით შეყვანა არ არის საკმარისი, ვინაიდან ჰიპერფოსფატემია და ჰიპოკალციემია იწვევს მეტასტაზური კალციფიკაციის უფრო მეტად განვითარებას. შრატის კალციუმის დონის კოლექცია შესაძლებელია საკვებით მიღებული კალციუმით და/ან ფოსფატების შემამცირებელი თერაპიით. ყველაზე ხშირად გამოიყენება ფოსფატების შემამცირებელი ანტაციდები, რომლებიც ფოსფატს გარდაქმნის ადსორბციისათვის გამოუსადეგარ ფორმად. პერორალურად მიღებული  $1,25-(OH)_2D$  ეფექტურია ნაწლავების ლორწოვან გარსში კალციუმის აბსორბციის სტიმულაციისათვის, მაგრამ იგი მნიშვნელოვანი რაოდენობით ვერ ხვდება პერიფერიულ ცირკულარულ სისტემაში. ამრიგად, ძლიერი ჰიპერპარათიროიდიზმის დროს, ხშირ შემთხვევაში, საჭირო ხდება  $1,25-(OH)_2D$ -ის ინტრავენურად შეყვანა. ამჟამად მიმდინარეობს რიგი კალციმიმეტური პრეპარატების კვლევა, რომლებიც უკავშირდებიან პარათიროიდული ჯირკვლის მემბრანაზე არსებულ კალციუმის სენსორებს და ამით ამცირებს პარათიროიდული ჰორმონის პროდუქციასა და სეკრეციას.

ვიტამინი D-ს წყაროა თევზის ქონი, თევზებისა და ცხოველების ღვიძლი, ნაღების კარაქი, კვერცხის გული, რძე. მოთხოვნილება D ვიტამინზე დამოკიდებულია ორგანიზმის ასაკზე და მდგომარეობაზე და შეადგენს 12-25 მკგ (500-1000) დღე-ღამეში. D ვიტამინის უკმარისობისას ბავშვებში ვითარდება *რაქიტი*, რასაც თან სდევს ძვლების მინერალიზაციის დარღვევა, კბილების გვიანი განვითარება, კუნთების ჰიპოტონია. მოზრდილებში D ვიტამინის უკმარისობისას იწყება *ოსტეოპოროზი*. D-ჰიპოვიტამინოზის პროფილაქტიკისთვის იყენებენ კანისა და საკვების ულტრაიისფერ დასხივებას. D ვიტამინის ზედმეტი დოზების მიღების შემთხვევაში (დოზები აჭარბებს სამკურნალოს 2-3-ათასჯერ), ვითარდება ჰიპერვიტამინოზი. ბავშვებში D-ჰიპერვიტამინოზის შედეგებია: ზრდის შეჩერება, გულისრევა, გახდომა, მომატებული არტერიული წნევა, აგზნება – გარდამავალი ჩაბჭირებაში. ამის საფუძველია ჰიპერკალციემია და შინაგანი ორგანოების კალციფიკაცია.

**ვიტამინი E (ტოკოფეროლი)** – ეს არის ბუნებრივი ნაერთების ჯგუფი – ტოკოლის წარმომადგენელი. იგი შეიწოვება ნაწლავებში და ქილომიკრონების შემადგენლობით ლიმფიდან ხვდება სისხლსა და შემდგომ ქსოვილებში, რომელთა კაპილარებში მოქმედებს სპეციფიკური ფერმენტები – *ლიპოპროტეინლიპაზები*. ღვიძლში ტოკოფეროლი ქილომიკრონებით ხვდება, საიდანაც ტრანსპორტირდება პერიფერიულ ქსოვილებში დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების საშუალებით და საბოლოოდ ცხიმოვან ქსოვილში დეპონირდება.



ვიტამინი E გროვდება უჯრედების მემბრანებში და მოქმედებს, როგორც ანტიოქსიდანტი, რაც გამოიხატება თავისუფალი რადიკალების წარმომქმნელი პროცესების რეაქციების ჯაჭვის განწყვეტით. შედეგად, ხელი ეშლის ფოსფოლიპიდების პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების პროქსიდაციას. ამ დროს ხდება ფენოლური წყალბადის გადატანა უჯერი ცხიმოვანი მჟავის ზეჟანგის თავისუფალ რადიკალზე. ტოკოფეროლის გარდაქმნის პროდუქტი, რომელიც არ შეიცავს თავისუფალ რადიკალს, კონიუგირდება გლუკურონის მჟავასთან ღვიძლში და გამოიყოფა ნაღველთან ერთად. აქედან გამომდინარე, ვიტამინი E, სხვა ვიტამინებისგან განსხვავებით, არ გამოიყენება ხელმეორედ და თავისი მოქმედების შემდეგ იცვლება ტოკოფეროლის ახალი მოლეკულებით. ტოკოფეროლის ანტიოქსიდანტური მოქმედება ეფექტურია ჟანგბადის მაღალი კონცენტრაციის დროს. ამის გამო იგი გვხვდება ისეთი უჯრედების მემბრანებში, სადაც ჟანგბადის პარციალური წნევა მაღალია (ერითროციტების მემბრანები, რესპირატორული ორგანოების უჯრედები). მოთხოვნილება E ვიტამინზე იზრდება საკვებად უჯერი ცხიმოვანი მჟავების გამოყენებისას. ვიტამინი E და სელენი (Se) მოქმედებს, როგორც სინერგისტები. სელენი შედის ფერმენტ *გლუტათიონპეროქსიდაზა* შემადგენლობაში, რომელიც აუვნებელყოფს პროქსიდაულ რადიკალებს. იგი ასევე აუცილებელია კუჭქვეშა ჯირკვლის ნორმალური ფუნქციონირებისთვის. კუჭქვეშა ჯირკვლის ფუნქციის მოშლისას ირღვევა ლიპიდების მონელების და შეწოვის პროცესი და ვიტამინი E-ს მეორადი შეწოვა. ვიტამინი E მონაწილეობს იღებს SH-შემცველი ფერმენტების ფუნქციონირებაში, მოქმედებს CoQ-ს ბიოსინთეზზე, მონაწილეობს მიტოქონდრიების სუნთქვით ჯაჭვში ელექტრონების გადატანის მექანიზმებში. E ვიტამინის წყაროა მცენარეული ზეთები, მარცვლოვანი კულტურები, ასკილის ნაყოფი, სალათა, კომბოსტო. დღეღამური მოთხოვნილება 20-30 მგ-ია.

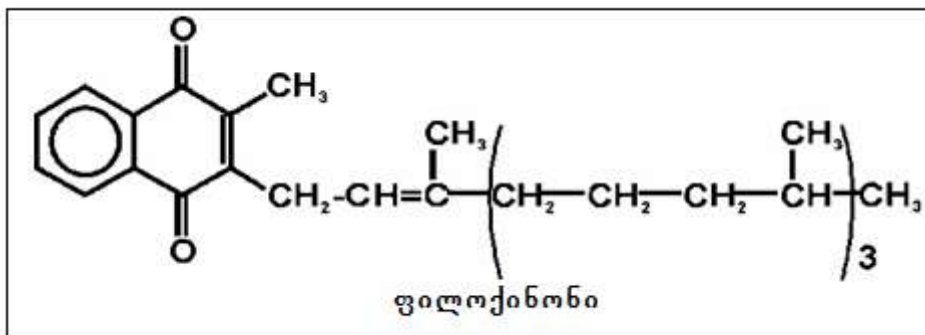
ვიტამინ E-ს დეფიციტისას ირღვევა სპერმატოზოიდების წარმოშობის პროცესი მამაკაცებში და ნაყოფის განვითარება ქალებში. ვითარდება რეპროდუქციული ორგანოების უჯრედების დეგენერატიული ცვლილებები, კუნთოვანი დისტროფია, ზურგის ტვინის უჯრედების დეგენერატიული ცვლილებები, ღვიძლის ცხიმოვანი გადაგვარება, დისლიპოპროტეინემია. ახალშობილებში შეიძლება განვითარდეს ანემია, ამიტომ სასურველია ვიტამინ E-ს მიღება ორსულობისა და ლაქტაციის პერიოდში. ანემია ვითარდება ჰემოგლობინის პროდუქციის და ერითროციტების სიცოცხლის ხანგრძლივობის შემცირების გამო. E-ჰიპოვიტამინოზი ვითარდება ლიპიდების მონელებისა და შეწოვის დარღვევისას, რომლის საბოლოო შედეგია ნევროლოგიური დაავადებები.



როგორც მაღალი, ასევე დაბალი ტემპერატურა იწვევს ვიტამინ E-ს დაშლას. სამკურნალო პრაქტიკაში მიღებულია A და E ვიტამინების ერთობლივი გამოყენება.

**ვიტამინი K (ფილოქინონი, ანტიჰემორაგიული ფაქტორი).** K ვიტამინი წარმოადგენს 2-მეთილ-1,4 ნაფტოქინონის წარმოებულს, რომელიც მე-3 მდგომარეობაში შეიცავს გვერდით ჯაჭვს (ფიტოლს). K<sub>1</sub> ვიტამინი გამოყოფილია იონჯიდან. ვიტამინი K<sub>2</sub> გამოყოფილია გახრწნილი თევზის ფქვილიდან და K<sub>1</sub> ვიტამინისგან განსხვავდება გვერდითი ჯაჭვის შენეებით, რომელიც წარმოადგენს ფარნეზილდიგერანილს. ვიტამინი K<sub>3</sub> (სინთეზური) არ შეიცავს გვერდით ჯაჭვს მე-3 მდგომარეობაში. მის საფუძველზე შეიქმნა წყალში ხსნადი პრეპარატი *ვიკასოლი* (2-მეთილ-1,4 ნაფტოქინონის ნატრიუმის მარილის ბისულფიტური წარმოებული).

ბუნებრივი K ჯგუფის ვიტამინების (ნაფტოქინონების) შენოვისათვის საჭიროა ნაღვლის მჟავები. სისხლში ისინი ხვდება ლიმფიდან ქილომიკრონების შემადგენლობაში. ვიკასოლის შენოვისთვის ნაღვლის მჟავები საჭირო არ არის და ის პირდაპირ ხვდება კარის ვენასა და ღვიძლში. K ვიტამინი ჯერ აკუმულირდება ღვიძლში, მაგრამ სწრაფადვე იხარჯება. ვიტამინი K-ს დეფიციტის მთავარი მიზეზი მისი მცირე აღსორბციაა.



K ვიტამინი ასტიმულირებს სისხლის შედედების ოთხი ცილოვანი ფაქტორის (II-პროთრომბინი; VII-პროკონვერტინი; IX-კრისტმანის ფაქტორი, ანუ ანტიჰემოფილური გლობულინი; X-სტიუარტ-პრაუერის ფაქტორი) სინთეზს. იგი მოქმედებს, როგორც ფერმენტ *კარბოქსილაზას* კოფაქტორი პროთრომბინის გლუტამინური ნაშთების პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციის ეტაპზე. პროთრომბინი შეიცავს 10 ნაშთს, რომლებიც კარბოქსილირდება ვიტამინ K-დამოკიდებული კარბოქსილაზათი და შემდეგ ხელატირდება კალციუმით, რაც მნიშვნელოვანია სისხლის შედედებისთვის. კარბოქსილირების რეაქცია საჭიროებს CO<sub>2</sub>-ისა და ვიტამინ K-ს აღდგენილი ფორმის მონაწილეობას. K-ს კარბოქსილაზური რეაქციის პროდუქტის აღდგენის ციკლი (ქინოიდური ფორმა გადადის ჰიდროქინოიდურში) მიმდინარეობს ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში. ამ ციკლში ცენტრალური ადგილი უკავია ორ რედუქტაზულ რეაქციას (პირველში გამოიყენება დითიოლური აღმდგენელი, მეორეში – ნაღფ-დამოკიდებული რედუქტაზა). პირველი რეაქცია მგრძობიარეა ანტიკოაგულანტების (დიკუმაროლები, მაგალითად, ვარფარინი) მაინჰიბირებელი მოქმედებისადმი, ამიტომ K ვიტამინის უმთავრესი თერაპიული გამოყენება ხდება დიკუმაროლური ანტიკოაგულანტების ზედმეტი დოზების მიღებისას. ცნობილია K ვიტამინის მონაწილეობა ჟანგვით ფოსფორილირებაში, ასევე იგი ხასიათდება მრავალმხრივი ანაბოლური მოქმედებით.

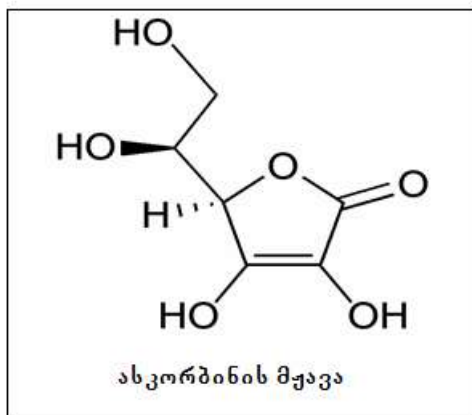
K ვიტამინის წყაროს ნაწლავის მიკროფლორა წარმოადგენს. დღელამური მოთხოვნილება 0,2-0,3 მგ-ია. შესაძლებელია ნაფტოქინონების მიღება საკვებით (ისპანახი, გოგრა, კომბოსტო, ცხოველთა ღვიძლი, ცირცელის ნაყოფი). ნაწლავის ნორმალური მიკროფლორის პირობებში K ვიტამინის დეფიციტი მოზრდილებში არ გვხვდება. ჰიპოვიტამინოზის ძირითადი მიზეზებია: ნაწლავების სტერილიზაცია ანტიბიოტიკებით და სულფანილამიდური პრეპარატებით. ცნობილია ვიტამინის დეფიციტი ახალშობილებში, რისი მიზეზია ის, რომ ვიტამინი პლაცენტაში ვერ გადის, ხოლო ნაწლავები ჯერ სტერილურია. მშობიარობის შემდეგ K ვიტა-

მინის შემცველობა პლაზმაში კლებულობს, მაგრამ საკვების მიღების შემდეგ ნორმას უბრუნდება. ისევე აღდგება. პროთრომბინის დაბალი შემცველობისას შესაძლებელია ე.წ. *ჰემორაგიული სინდრომის* განვითარება. K-ჰიპოვიტამინოზი გვხვდება აბსორბციის შემცირების, ჰეპატობილარული და პანკრეატული სისტემების დისფუნქციისა და ნაწლავის ლორწოვანის ატროფიის შემთხვევაში. K-ჰიპოვიტამინოზის ძირითადი გამოვლინებები დაკავშირებულია შიდასისხლძარღვოვანი სისხლის შედედების დარღვევასთან და სისხლდენასთან. მკურნალობა ხდება პრეპარატ ვიკასოლით.

### XIII.2.2. წყალში ხსნადი ვიტამინები

**ვიტამინი C (ასკორბინის მჟავა).** ასკორბინის მჟავა წარმოადგენს ლაქტონს. ამ შენაერთის მჟავე თვისებები განპირობებულია ორი ენოლური ჰიდროქსილით, რომლებსაც აქვს დისოციაციის უნარი (განსაკუთრებით მე-3 მდგომარეობაში). ასკორბინის მჟავას ვიტამინური აქტივობა განისაზღვრება ლაქტონური რგოლის არსებობით. მისი გაშლის შემდეგ (2,3 დიკეტოგულონის მჟავა) ვიტამინური აქტივობა ქრება. ასკორბინის მჟავა შექცევადად გარდაიქმნება დეჰიდროასკორბინის მჟავად, რომელიც C ვიტამინის სატრანსპორტო ფორმას წარმოადგენს.

ასკორბინის მჟავა მონაწილეობს უჯრედის ჟანგვა-აღდგენითი პოტენციალის ( $E_0$ ) წარმოქმნაში და, შესაბამისად, მოქმედებს რიგი ფერმენტების აქტივობაზე. „ასკორბინის მჟავა – დეჰიდროასკორბინის მჟავა“ სისტემის  $E_0$  ტოლია 0,08 ვოლტისა, ამიტომ ასკორბინის მჟავა შეიძლება მონაწილეობდეს ციტოქრომი c-ს და a-ს, ასევე ჟანგბადის და ნიტრატების აღდგენაში. ვიტამინი C იცავს ჰემოგლობინს დაჟანგვისაგან; მონაწილეობს კოლაგენის სინთეზში, ხელს უწყობს შემაერთებული ქსოვილის ქონდროიტინსულფატების ბიოსინთეზს; მონაწილეობს იღებს თიროზინის ცვლაში (მონაწილეობს ადრენალინის ბიოსინთეზში დოფამინის ჰიდროქსილირების ეტაპზე და იცავს ადრენალინს დაჟანგვისაგან; მონაწილეობს თიროზინის ცვლის პროცესში ნ-ოქსიფენილპიროყურძნის მჟავას დაჟანგვის ეტაპზე ჰომოგენტიზინის მჟავას წარმოქმნითა და მისი დაჟანგვით), ასევე ნაღვლის მჟავების წარმოქმნაში, მათი წინამორბედის 7 $\alpha$ -ჰიდროქსილირების ეტაპზე; მონაწილეობს ფოლის მჟავას სინთეზში და, აქედან გამომდინარე, ნუკლეინის მჟავების ცვლაში და რიბოზის დეზოქსირიბოზად გარდაქმნის პროცესში; ასევე ირიბად ჩართული ასისხლწარმოქმნის აქტივაციაში, რეგენერაციულ პროცესებში და რკინის შენთვის გააქტივებაში. თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქი შეიცავს დიდი რაოდენობით ასკორბინის მჟავას, რომელიც გამოიყენება კორტიკოსტეროიდული ჰორმონების ბიოსინთეზში. ეს პროცესი ძლიერდება კორტიკოტროპინით. ვიტამინი C მოქმედებს, როგორც მთავარი წყალში ხსნადი ანტიოქსიდანტი და შეუძლია საკვების მიღებისას ნიტროზამინების (კანცეროგენებია) წარმოქმნის ინჰიბირება.



ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ვიტამინი C-ს ფიზიოლოგიური ეფექტებია: 1. არასპეციფიკური რეზისტენტულობის გაზრდა; 2. რეგენერაციული პროცესებისა და სისხლწარმოქმნის აქტივაცია; 3. დაძაბულობის პირობებში ორგანიზმის მთელი რიგი სისტემების ფუნქციის შენარჩუნების ხელშეწყობა.

C ვიტამინის წყაროებია: ზაფხულში – ასკილი, შავი მოცხარი, ცირცელი, მწვანე ხახვი, მჟაუნა, კენკრა; ზამთარში – ხახვი, კომბოსტო, კარტოფილი, კენკრა (თერმული დამუშავების გარეშე). არ შეიძლება C ვიტამინის შენახვა ტენიან გარემოში და სინათლეზე. დღე-ღამის მოხმარება შეადგენს 70-120 მგ-ს.

C ვიტამინის უკმარისობისას ვითარდება დაავადება *სურავანდი* (სკორბუტი). ამ დაავადების ნიშნებია: საერთო სისუსტე, დაღლილობა, ორგანიზმის მდგრადობის (რეზისტენტობის) დაქვეითება, ღრძილების სისხლდენა, სისხლჩაქცევები (სისხლძარღვების სიმციფის გამო), ძვლების სიმციფე, კბილების გაძლიერებული კარიესი, რეგენერაციული პროცესების დათრგუნვა, ანემიის განვითარება.

**ვიტამინი P (განვლადობის ვიტამინი).** ვიტამინი P – ეს არის ნივთიერებათა ჯგუფი, რომლებიც წარმოადგენს ფლავონის (დიფენილპროპანის ჩონჩხი, ანუ ორი არომატული რგოლი დაკავშირებული სამქლორნახშირბადის ალიფატური ფრაგმენტით) წარმოებულებს.



ვიტამინი P-ს ბიოლოგიური მოქმედება განპირობებულია მისი კავშირით ასკორბინის მჟავასთან. იგი იცავს ასკორბინის მჟავას დეჰიდროასკორბინის მჟავად გარდაქმნისაგან და გლუტათიონის მონაწილეობით ასევე აღადგენს დეჰიდროასკორბინის მჟავას ასკორბინის მჟავამდე. არის მონაცემები ვიტამინი P-ს მონაწილეობის შესახებ ქსოვილურ სუნთქვაში. ვიტამინი P, ჰიალურონიდაზას აქტივობის შეკავების ხარჯზე, არეგულირებს კაპილარების კედლების განვლადობას. ბიოფლავონოიდები წყალში ხსნადი ანტიოქსიდანტებია, მათთვის ასევე დამახასიათებელია ჰიპოლიპიდემური მოქმედება.

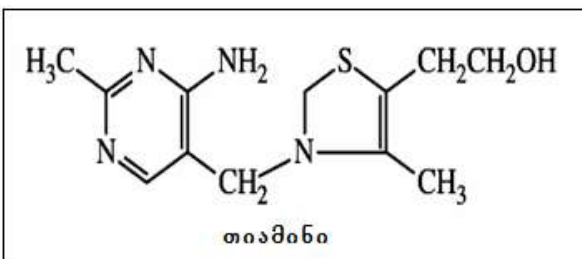
ვიტამინი P-ს წყაროებია ისეთი პროდუქტები, რომლებიც შეიცავს C ვიტამინს. დღელამური მოთხოვნილებაა 30-50 მგ. P-ჰიპოვიტამინოზის სურათი C-ჰიპოვიტამინოზის მსგავსია.

**ვიტამინი B<sub>1</sub> (თიამინი, ანტინევრიტული ფაქტორი).** თიამინის ქიმიურ შენებას საფუძვლად უდევს სტრუქტურა, რომელიც შედგება მეთილის ხიდით შეერთებული პირიმიდინის და თიაზოლის რგოლებისაგან. ძირითად თვისებებს ავლენს მეოთხეული აზოტი, რის გამოც მჟავე არეში წარმოიქმნება თიამინქლორიდი. მჟავე არეში თიამინი ავლენს მდგრადობას და უძლებს გახურებას 140°C-მდე. ტუტე არეში სწრაფად იშლება. ატფ-დამოკიდებული თიამინდიფოსფორანსფერაზას მეშვეობით (უმეტესწილად თავის ტვინში, ღვიძლში) თიამინი გარდაიქმნება თიამინდიფოსფატად, ანუ თიამინპიროფოსფატად (აქტიური ფორმა).

თიამინპიროფოსფატი, როგორც კოფერმენტი, მონაწილეობს ორ უმნიშვნელოვანეს რეაქციაში:

1) α-კეტომჟავების ჟანგვითი დეკარბოქსილირება (პირუვატი, α-კეტოგლუტარატი, განტოტვილრადიკალიანი ამინომჟავების – ლეიცინი, იზოლეიცინი, ვალინი – კეტონალოგები). ამ რეაქციებს ცენტრალური ადგილი უკავია კატაბოლიზმის საერთო პროცესში.

2) პენტოზოფოსფატური გზის ტრანსკეტოლაზური რეაქციები. ამ რეაქციებში მონაწილეობს პენტოზოფოსფატები, რომლებიც აუცილებელია ნუკლეოტიდების ბიოსინთეზისთვის.



B<sub>1</sub> ვიტამინის წყაროა მარცვლეული და პარკოსანი კულტურების თესლის კანი, შავი პური, წინიბურა, მწვანე ბარდა. ცხოველთა ორგანიზმში ვიტამინი B<sub>1</sub> დიდი რაოდენობითაა ღვიძლში, თირკმელებში, გულის კუნთში, თავის ტვინში. დღელამური მოთხოვნილება 2-3 მგ-ია.

B<sub>1</sub>-ჰიპოვიტამინოზის დროს ვითარდება დაავადება *ბერი-ბერი*. აღწერილია ამ დაავადების ოთხი ტიპი: 1. მშრალი ბერი-ბერი (ნერვული სიმპტომატიკა და პოლინევრიტები); 2. ნოტიო ბერი-ბერი (ვითარდება შეშუპებები და სე-

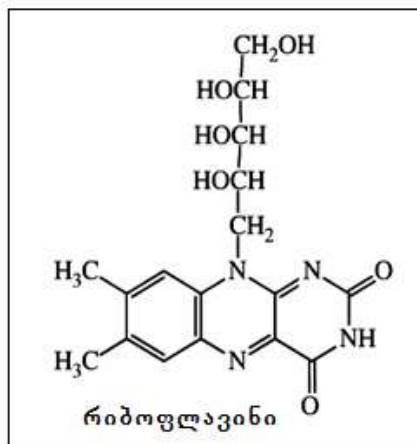
როზული გამონადენები); 3. მწვავედ მიმდინარე ბერი-ბერი (გულის კუნთის დაზიანებები); 4. შერეული ფორმის ბერი-ბერი (ზემოთ ჩამოთვლილი ყველა სინდრომი გამოხატულია სხვადასხვა ხარისხით). დაავადებისათვის დამახასიათებელია მრავალგვარი მეტაბოლური დარღვევა. პირველ რიგში ხდება პირუფატის, პენტოზოფოსფატების და განტოტვილრადიკალიანი ამინომჟავების კეტონანალოგების დაგროვება ნერვულ ქსოვილში. შემდგომ ვითარდება პერიფერიული ნეიროპათიები (კანის უბნების გაშეშება, ჩხვლეტა, ქავილი), მადის დაკარგვა, გამოფიტვა. შემდეგ ეტაპზე მიმდინარეობს დეგენერატიული ცვლილებები ნერვულ, გულ-სისხლძარღვთა და კუნთოვან სისტემებში, ფიზიოლოგიური და რეპარაციული რეგენერაციის პროცესების გაუარესება.

თიამინის დეფიციტთანაა დაკავშირებული ასევე *ვერნიკეს ენცეფალოპათია*. იგი გვხვდება ქრონიკული ალკოჰოლიზმით დაავადებულ ადამიანებში. B<sub>1</sub> ჰიპოვიტამინოზს იწვევს ერთფეროვანი მალალნახშირწყლოვანი კვება (შაქარი, გასუფთავებული ბრინჯი, თეთრი ფქვილი). ჰიპოვიტამინური მდგომარეობის მკურნალობისათვის იყენებენ თიამინის ქლორის ან ბრომის მარილებს და თიამინფოსფატს (კოკარბოქსილაზა). თიამინის დიდი დოზებით და ხანგრძლივად შეყვანისას შეიძლება განვითარდეს B<sub>1</sub> ჰიპერვიტამინოზი. შედეგად ვითარდება ალერგიული რეაქციები (გამონაყარი, ქავილი, სუნთქვის გაძნელება, კრუნჩხვები).

**ვიტამინი B<sub>2</sub> (რიბოფლავინი, ზრდის ვიტამინი).** რიბოფლავინის მოლეკულის საფუძველს წარმოადგენს ჰეტეროციკლური შენაერთი – იზოალოქსაზანი (ბენზოლური, პირაზინული და პირიმიდინული რგოლების ერთობლიობა), რომელთანაც მე-9 მდგომარეობაში მიერთებულია სპირტი რიბიტოლი. რიბოფლავინი კარგად იხსნება წყალში, მდგრადია მჟავა ხსნარებში, ადვილად იშლება ნეიტრალურ და ტუტე არეში. რიბოფლავინი მგრძობელობას ავლენს ხილული და ულტრაიისფერი სხივებისადმი და შედარებით ადვილად ექვემდებარება შექცევით აღდგენას. იგი იერთებს წყალბადს ორმაგი ბმების ადგილზე (I და X მდგომარეობა) და ნარინჯისფერ-ყვითელი ხსნარიდან გარდაიქმნება უფერო ლეიკოფორმად. რიბოფლავინის ეს თვისება (ადვილად აღდგენა და დაჟანგვა) საფუძვლად უდევს B<sub>2</sub> ვიტამინის ბიოლოგიურ მოქმედებას.

ქსოვილებში რიბოფლავინი შედის ფლავინური ფერმენტების – ფლავო-პროტიდების შემადგენლობაში პროსთეტული ჯგუფის სახით (აზოფერმენტთან დაკავშირებულია მე-3 მდგომარეობის აზოტით). კოფაქტორულ ფუნქციას რიბოფლავინი ასრულებს ფმნ-ის და ფად-ის სახით. ფმნ სინთეზირდება თავისუფალი რიბოფლავინიდან, ფლავოკინაზას და ატფ-ის მონაწილეობით. ფლავინუკლეო-ტიდფოსფორილაზას (ფად-სინთეტაზა) დახმარებით ფად სინთეზდება ფმნ-დან და ატფ-დან.

განასხვავებენ რეაქციების ორ ტიპს, რომლებიც კატალიზდება ფლავოპროტიდებით: 1. მარტივ სუნთქვით სისტემებში მონაწილეობა (სუბსტრატის პირდაპირი დაჟანგვა ჟანგბადით, მასზე წყალბადის ატომების გადატანა H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-ის წარმოქმნით და ენერჯის გამოყოფით სითბოს სახით); ამ ტიპის რეაქციებს აკატალიზებს L- და D- ამინომჟავების ოქსიდაზები, ქსანტინოქსი-



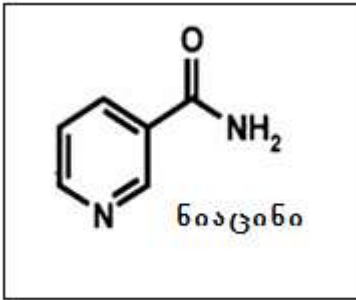
დაზა და ალდეჰიდდეჰიდროგენაზა. 2. რთულ სუნთქვით სისტემებში მონაწილეობა (ელექტრონების ტრანსპორტირება მიტოქონდრიის შიდა მემბრანაზე). ამ რეაქციების კატალიზატორია ფერმენტი სუქცინატდეჰიდროგენაზა, გლიცეროლ-3-ფოსფატდეჰიდროგენაზა, ნადH-დეჰიდროგენაზა, დიჰიდროლიპოილდეჰიდროგენაზა, აცილ-კოA-დეჰიდროგენაზა.

B<sub>2</sub> ვიტამინის წყაროა ღვიძლი, თირკმელები, გული, რძე, საფუარი. დღეღამური მოთხოვნილება 2-4 მგ-ს შეადგენს.

B<sub>2</sub> და PP ვიტამინების დაფიციტისას ვითარდება *პელაგრა*. დერმატიტის ბევრი სიმპტომი ქრება ამ ვიტამინე-

ბით თერაპიის შეხამებისას. B<sub>2</sub> ჰიპოვიტამინოზის დროს ადამიანებში ვითარდება ხეილოზი (პირის კუთხეების დაზიანება), ანგულარული სტომატიტი, გლოსიტი (ენის ანთება), თვალების დაზიანება (ფოტოფობია, კერატიტი), რქოვანაში სისხლძარღვების შეზრდა, (კატარაქტა). შესაძლებელია გულის კუნთის მეტაბოლური დარღვევები და ანემიები. B<sub>2</sub> ვიტამინის მწვავე ავიტამინოზის დროს მისალოდნელია კომის განვითარება. რიბოფლავინით მდიდარია რძე, ხორცი, კვერცხი და სინთეზდება მარცვლეული პროდუქტები.

**ვიტამინი PP (ნიკოტინამიდი, ნიკოტინის მჟავა, ნიაცინი, ანტიპელაგრული ფაქტორი, ვიტამინი B<sub>3</sub>)** წარმოადგენს პირიდინის შენაერთს. მისი სახელწოდება ნიშნავს "preventive pellagra" – პელაგრის თავიდან აცილება (პრევენცია).



PP ვიტამინის ცვლაში წამყვანი როლი ენიჭება ნად<sup>+</sup>-ის და ნადფ<sup>+</sup>-ის ბიოსინთეზს. ამ კოფერმენტების საშუალებით ხდება ვიტამინის ბიოლოგიური ფუნქციების რეალიზება. PP ვიტამინის კოფერმენტული ფორმების წარმოქმნისათვის ცნობილია სამი ძირითადი წყარო: 1. საკვების ნიკოტინამიდი, რომელიც დეზამინირების შედეგად გარდაიქმნება ნიკოტინის მჟავად; 2. საკვების ნიკოტინის მჟავა, რომლისაგან წარმოიქმნება ნიკოტინატმონონუკლეოტიდი (ნმნ); 3. საკვების ტრიფტოფანი. უჯრედების ციტოზოლში რიგი ფერმენტული სტადიების გავლით,

რომელთათვის აუცილებელია B<sub>6</sub> ვიტამინი, წარმოიქმნება ქინოლინის მჟავა და მისგან – ნმნ. ნიკოტინამიდური ნუკლეოტიდები ასრულებს კოფერმენტულ ფუნქციას ორი ტიპის რეაქციებში: 1) ნად<sup>+</sup> შედის იმ დეჰიდროგენაზების შემადგენლობაში, რომლებიც აკატალიზებს პირუვატის ჟანგვა-აღდგენითი გარდაქმნის რეაქციებს (გლიკოლიზი). ასევე, იზოციტრატის, α-კეტოგლუტარატის და მალატის ჟანგვა-აღდგენით გარდაქმნებს (ლიმონმჟავა ციკლი). ეს რეაქციები ძირითადად ლოკალიზებულია მიტოქონდრიებში და ემსახურება ენერჯის გამონთავისუფლებას იქ მიმდინარე ჟანგვითი ფოსფორილირების პროცესში. 2) ნადფ<sup>+</sup> შედის დეჰიდროგენაზების (რედუქტაზების) შემადგენლობაში, რომლებიც უმეტესად ლოკალიზებულია ციტოზოლში ან ენდოპლაზმურ რეტისკულუმში და ემსახურება აღდგენით სინთეზურ რეაქციებს (პენტოზოფოსფატური გზის ნადფ-დამოკიდებული დეჰიდროგენაზები, ცხიმოვანი მჟავებისა და ქოლესტერინის სინთეზი, ნალვლის მჟავებისა და კორტიკოსტეროიდული ჰორმონების ბიოსინთეზი).

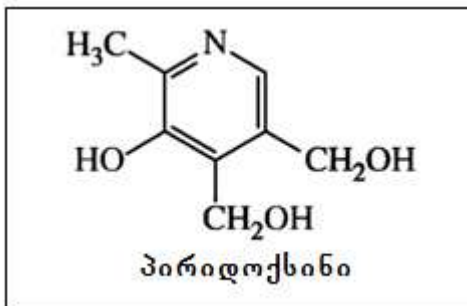
PP ვიტამინის წყაროებია: ძუძუმწოვართა ღვიძლი, თირკმელები, გული, ხორცი, თევზი, მარცვლოვნები და პარკოსნები, ბოსტნეული. დიდი რაოდენობითაა ნიაცინია მარცვლეულის კანში და საფუარში. დღე-ღამური მოთხოვნილებაა 15-25 მგ.

ვიტამინის უკმარისობა ვითარდება შემდეგ შემთხვევებში: 1. სიმინდით მუდმივი კვებისას. სიმინდში ნიაცინი ბმული ფორმითაა – ნიაციტინის სახით; 2. მუდმივი კვებისას სორგოთი, რომლის მარცვლები შეიცავს ლეიციტინის მაღალ კონცენტრაციას. ლეიციტინი წარმოადგენს ტრიფტოფანის ნად<sup>+</sup>-ად გარდაქმნის რეაქციის ძირითადი ფერმენტის – *ქინოლინფოსფორი-ბოზილტრანსფერაზას* ინჰიბიტორს; 3. B<sub>6</sub> ვიტამინის და მისი კოფერმენტული ფორმის – პირიდოქსალფოსფატის დეფიციტის დროს, რომელიც აუცილებელია ტრიფტოფანის ქინოლის მჟავად გარდასაქმნელად; 4. ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო პრეპარატის – *იზონიაზიდის* ხანგრძლივად მიღებისას; 5. სიმსივნური კარცინოიდული სინდრომისას (შესაძლებელია ტრიპტოფანის გაძლიერებული გარდაქმნა სეროტონინად და არა ნად<sup>+</sup>-ად); 6. *ჰარტნუპის დაავადების* დროს (ტრიპტოფანის აბსორბციის დარღვევა).

PP, B<sub>6</sub> და B<sub>2</sub> შეუღლებული ჰიპოვიტამინოზის დროს ვითარდება დაავადება *პელაგრა*, რომლისთვისაც დამახასიათებელია სამი ძირითადი სიმპტომი: 1. კანის დაზიანება – *დერმატიტი*; 2. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დაზიანება – *დიარეა*; 3. ნერვული მოქმედების დარღვევები – *დემენცია*. ამ დროს წარმოიქმნება მრავალგვარი მეტაბოლური დარღვევა.

ორგანიზმიდან PP ვიტამინი გამოიყოფა მეთილნიკოტინამიდის სახით, შარდთან ერთად. ამის გამო ჰიპოვიტამინოზის არარსებობის დროს მიზანშეწონილი არაა ნიკოტინამიდის დი-დი დოზების დანიშვნა, რადგან მისი გამოყოფისათვის საჭიროა მეთილის ჯგუფი. ამ დროს შეიძლება დაირღვეს მეთილირების და ტრანს-მეთილირების პროცესები და წარმოიშვას ლიპოტროპული ნივთიერებების უკმარისობა. ნიკოტინის მჟავა (მაგრამ არა ნიკოტინამიდი) დი-დი დოზებით (გრამებში) გამოიყენება ათეროსკლეროზის სამკურნალოდ. თვლიან, რომ ნიკოტინის მჟავა აძლიერებს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების კატაბოლიზმს. ამასთანავე, კარდიოლოგიურ ავადმყოფებს დაბალი არტერიული წნევით არ უნიშნავენ ნიაციის, რადგან მას ჰიპოტონური ვაზოდilatაციური მოქმედება ახასიათებს. PP ვიტამინის ანტივიტამინებია: 3-აცეტილპირიდინი, 6-ამინონიკოტინამიდი, იზონიაზიდი (მოქმედებს, როგორც ნადის ანალოგი).

**ვიტამინი B<sub>6</sub> (პირიდოქსინი, ანტიდერმატიტული ფაქტორი)** შეიცავს სამ წარმოებულს, რომელთაც აქვს ვიტამინური აქტივობა: პირიდოქსოლი, პირიდოქსალი, პირიდოქსამინი. პირიდოქსალის და პირიდოქსამინის ფოსფორილირებული წარმოებულები ასრულებენ B<sub>6</sub> ვიტამინის კოფერმენტულ ფუნქციას.



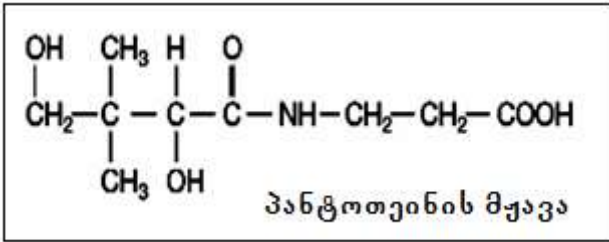
B<sub>6</sub> ვიტამინის ფოსფორილირებული და არაფოსფორილირებული ფორმები შეინოვება ნაწლავებით. ამ დროს წარმოებს არაფოსფორილირებული ფორმების ფოსფორილირება. პირიდოქსალფოსფატი სისხლის პლაზმაში ვიტამინის მთავარი სატრანსპორტო ფორმაა. დღეისათვის ცნობილია 20-ზე მეტი პირიდოქსალ-დამოკიდებული ფერმენტი, რომელთა სპეციფიკურობა განისაზღვრება აპოფერმენტებით. პირიდოქსალფოსფატი წარმოადგენს ამინოტრანსფერაზების პროსთეტიულ

ჯგუფს, რომლებიც აკატალიზებს ამინოჯგუფის შექცევად გადატანას ამინომჟავადან α კეტომჟავაზე (ამინომჟავების წარმოქმნა, არაპირდაპირი დეზამინირება და ამინომჟავების აღდგენითი ამინირება). პირიდოქსალფოსფატის მონაწილეობით მიმდინარეობს ამინომჟავების დეკარბოქსილირება, რასაც მივყავართ ბიოგენური ამინების წარმოქმნამდე (დეკარბოქსილაზების პროსთეტიული ჯგუფია). კუნთის ფოსფორილაზას (დიმერი) შემადგენლობაში ყოველ მონომერზე მოდის პირიდოქსალფოსფატის 1 მოლი. ითვლება, რომ პირიდოქსალფოსფატი მონაწილეობს გლიკოგენის ფოსფორილაზურ დაშლაში (კუნთის ფოსფორილაზა შეიცავს ვიტამინი B<sub>6</sub>-ის მთელი მარაგის 70-80%-ს).

B<sub>6</sub> ვიტამინის წყაროებია: ლუდის საფუარი, ცხოველური ღვიძლი, გული, თირკმელები, ხორცი, თევზი, მარცვლეულთა თესლი, ფეტვი, ლობიო, ახალი მწვანე წინაკა. ვიტამინი ფართოდაა გავრცელებული ბუნებაში, სინთეზდება მცენარეების და მიკროორგანიზმების მიერ, ასევე ნაწლავის მიკროფლორით. დღე-ღამური მოთხოვნილებაა 2-3 მგ; ორსულთათვის – 6-7 მგ.

ვინაიდან B<sub>6</sub> ვიტამინი სინთეზდება ნაწლავის მიკროფლორით, მისი დეფიციტი იშვიათია. ჰიპოვიტამინოზი ვითარდება ნაწლავის მიკროფლორაზე ანტიბიოტიკებისა და სულფანილამიდური პრეპარატების მოქმედებით, ჩვილ ძუძუმწოვარ ბავშვებში, რომელთა დედებმა ამოწურეს ვიტამინი B<sub>6</sub>-ის მარაგი კონტრაცეპტივების ხანგრძლივი პერორალური მიღებით (B<sub>6</sub> ვიტამინი ცოტაა რძეში), ალკოჰოლიზმით დაავადებულ პაციენტებში, ტუბერკულოზის სანი-ნაალმდეგო პრეპარატის – იზონიაზიდის ხანგრძლივი მიღებისას, ვინაიდან იგი პირიდოქსალთან წარმოქმნის ჰიდრაზონს, რომელიც სწრაფად ექსკრეტირდება. B<sub>6</sub> ვიტამინის დეფიციტი იწვევს დერმატიტებს, სტომატიტს, გლოსიტს, კონიუნქტივიტს, ჰიპოქრომულ ანემიას, ზრდის შეჩერებას. პირიდოქსინის უკმარისობა ხშირად შეინიშნება პელაგრის დროსაც.

**ვიტამინი B<sub>5</sub> (პანტოთენის მჟავა, ანტიდერმატიკული ფაქტორი)** შედგება β-ალანინისა და α,γ-დიჰიდროქსი-β,β-დიმეთილერბოს მჟავასაგან, რომლებიც პეპტიდური ბმითაა დაკავშირებული.



პანტოთენის მჟავა წარმოადგენს ბლანტ ღიაყვითელ სითხეს, რომელიც კარგად იხსნება წყალში. ის არამდგრადი და ადვილად ჰიდროლიზირებადი ნაერთია. ჰიდროლიზი ხდება პეპტიდური ბმის ადგილზე სუსტი მჟავების და ტუტეების ზემოქმედებით.

პანტოთენის მჟავას ბიოლოგიური მოქმედება რეალიზდება კოფერმენტ A-ს საშუალებით, რომლის შემადგენლობაშიც იგი შედის. ფოსფოპანტეინი – ვიტამინი B<sub>3</sub>-ის კოფერმენტული ფორმაა; 4-ფოსფოპანტეინი – კოენზიმ A-სა და აცილკოქსილანი ცილის პროსტეტული ჯგუფია. ვინაიდან კოA-ს მოლეკულის რეაქციულ ნაწილს SH-ჯგუფი წარმოადგენს, მიღებულია კოფერმენტ A-ს შემოკლებული აღნიშვნა – კოA-SH. პანტოთენის მჟავა კოA-SH-ს ფორმით მონაწილეობს მრავალ ბიოქიმიურ რეაქციაში. კოA-SH-ს სულფჰიდრილური ჯგუფი ემსახურება აცილური ნაშთების გადატანას.

კოA-SH მონაწილეობს ნახშირწყლების ცვლაში – პირუვატის ჟანგვითი დეკარბოქსილაცია აცეტილ-კოA-ს წარმოქმნით და α-კეტოგლუტარატის (2-ოქსოგლუტარატის) გარდაქმნა სუქცინილ-კოA-ად კოA-SH-ს დახმარებით მიმდინარეობს. იგი ასევე მონაწილეობს ცხიმოვანი მჟავების β-დაჟანგვაში, მათი აქტივაციის იმ ეტაპზე, როცა ხდება აცეტილ-კოA-ს წარმოქმნა. აცეტილ-კოA-ს სახით აცეტილის ნაშთი გადაიტანება ქოლინზე და წარმოიქმნება მედიატორი – აცეტილქოლინი. სუქცინილ-კოA-ს ფორმით ხდება პორფირინების სინთეზის ინიცირება. ცხიმოვანი მჟავების ბიოსინთეზის პროცესში მეტაბოლიტების გადამტანის როლს პალმიტატსინთაზურ კომპლექსში ასრულებს 4-ფოსფოპანტოთენი. აცეტილ-კოA გამოიყენება კეტონური სხეულების სინთეზში, ასევე ქოლესტერინისა და სტეროიდული ჰორმონების სინთეზის პროცესებში.

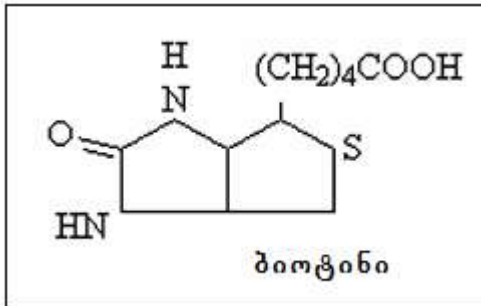
აცეტილ-კოA-ს ცენტრალური ადგილი უჭირავს ნახშირწყლების, ამინომჟავებისა და ცხიმოვანი მჟავების ცვლის ურთიერთკავშირის პროცესებში. ეს არის კატაბოლიზმის საერთო გზის ცენტრალური მეტაბოლიტი.

პანტოთენის მჟავას წყაროებია ცხოველური წარმოშობის კვების პროდუქტები – ღვიძლი, თირკმელები, კვერცხი, ხორცი, რძე და სხვ. ასევე მცენარეული კვების პროდუქტები – კარტოფილი, კომბოსტო, ხილი და სხვ. დღეღამური მოთხოვნილება ზუსტად არ არის დადგენილი და დაახლოებით შეადგენს 10-15 მგ-ს.

იმის გამო, რომ ვიტამინი B<sub>5</sub> დიდი რაოდენობითაა წარმოდგენილი თითქმის ყველა საკვებ პროდუქტში, B<sub>5</sub>-ავიტამინოზი პრაქტიკულად არ გვხვდება. B<sub>5</sub>-ჰიპოვიტამინოზი შეიძლება გამოწვეული იყოს მეტაბოლური დარღვევებით. ჰიპოვიტამინური სიმპტომატიკა ერთობ მრავალფეროვანია: დერმატიტები, ნევრიტები, საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ლორწოვანი გარსების წყლულები, სტეროიდული ჰორმონების პროდუქციის დარღვევები.

**ვიტამინი H (ბიოტინი, ანტისებორეული ფაქტორი)** – ეს არის პირველი ნივთიერება, რომელიც განისაზღვრა, როგორც მიკროორგანიზმებისათვის აუცილებელი ზრდის ფაქტორი. 1916 წ.-ს აღმოჩენილ იქნა უმი კვერცხის ცილის ტოქსიკური მოქმედება ვირთაგვებში. საკვებ რაციონში ღვიძლის ან საფუარის დამატება ამ ეფექტს ხსნიდა. ტოქსიკოზის განვითარების ხელისშემშლელ ფაქტორს ვიტამინი H, ბიოტინი (ბერძნ. „bios“ – სიცოცხლე) უწოდეს. უმი კვერცხის ცილაში აღმოჩნდა გლიკოპროტეინი ავიდინი, რომელსაც აქვს უნარი დაიკავშიროს ბიოტინი და წარმოქმნას წყალში უხსნადი კომპლექსი. ეს კომპლექსი არ მოინელება საჭმლის მომნელებელ ტრაქტში, რაც იწვევს H-ავიტამინოზის განვითარებას. ბიოტინის მო-

ლეკულა შედგება იმიდაზოლისა და თიოფენის რგოლებისაგან, რომლებიც მოლეკულის ჰეტეროციკლურ ნაწილს წარმოადგენენ. გვერდითი ჯაჭვი ვალერიანის მჟავითაა წარმოდგენილი. ბიოტინი – სპეციფიკური ოლიგომერული ფერმენტების კომპონენტია. ეს ფერმენტები აკატალიზებენ კარბოქსილირების რეაქციებს. კარბოქსილური ჯგუფი უერთდება ბიოტინის მოლეკულის აზოტს I მდგომარეობაში და წარმოქმნის ჰოლოფერმენტს (კარბოქსიბიოტინი--ფერმენტი). რეაქციის ამ ეტაპზე საჭიროა  $\text{HCO}_3^-$ -ის, ატფ-ის,  $\text{Mg}^{2+}$ -ის და აცეტილ-კოA-ს მონაწილეობა. აცეტილ-კოA ასევე წარმოადგენს ალოსტერულ ეფექტორს, რასაც მოსდევს აქტიური კარბოქსილური ჯგუფის გადატანა რეაქციის სუბსტრატზე.



ფერმენტი *პირუვატკარბოქსილაზა* აკატალიზებს სამნახშირბადიანი წინამორბედების (ტრიოზების) გარდაქმნას გლუკოზად (გლუკო-ნეოგენეზის პროცესში). ამ რეაქციის მოდულატორია აცეტილ-კოA, ანუ მისი სიჭარბის შემთხვევაში ხდება პირუვატის კარბოქსილირების სტიმულაცია. აცეტილ-კოA-კარბოქსილაზა აკატალიზებს მალონილ-კოA-ს წარმოქმნის რეაქციას. მალონილ-კოA კი თამაშობს წამყვან როლს ცხიმოვანი მჟავების ბიოსინთეზში.

პროპიონატის სუქცინატად გარდასაქმნელად აუცილებელია კარბოქსილირების ეტაპი, რომელიც კატალიზდება პროპიონილ-კოA-კარბოქსილაზით. ეს არის ნახშირბადატომთა მოკლე ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების და ნახშირბადის ატომების კენტი რიცხვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების დაშლის პროდუქტების მეტაბოლიზმის მთავარი გზა. განსაკუთრებული მნიშვნელობა ამ გზას აქვს ნაწლავის მიკროფლორისა და მთელი ორგანიზმის ურთიერთქმედებისათვის.

ბიოტინი დიდი რაოდენობითაა საქონლის ღვიძლში, გულში, კვერცხის გულში, ლობიოში, სოიოში, ყვავილოვან კომბოსტოსა და სხვ. ვიტამინი სინთეზდება ნაწლავის მიკროფლორით. სადღეღამისო მოთხოვნილებაა 150-200 მკგ.

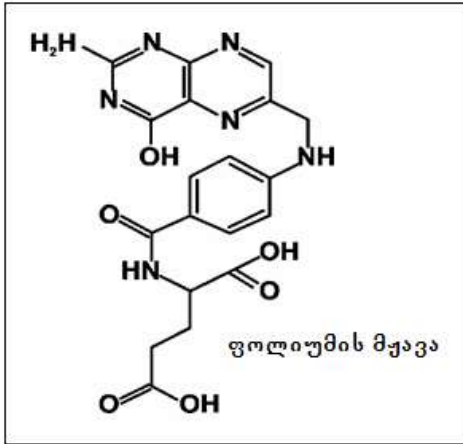
H-ავიტამინოზი ადამიანებში არ გვხვდება. ჰიპოავიტამინოზი წარმოიქმნება იმ ფერმენტის მემკვიდრეობითი დეფექტისას, რომელიც ბიოტინს აერთებს აპოფერმენტის ლიზინის ნათშებთან. ჰიპოავიტამინოზი იწვევს *ბიოტინური უკმარისობის სინდრომს*, რაც გამოიხატება ბიოტინდამოკიდებული ფერმენტების სუბსტრატების (ლაქტატი,  $\beta$ -მეთილკროტონატი,  $\beta$ -ჰიდროქსიიზოვალერიკი,  $\beta$ -ჰიდროქსიპროპიონატი) დაგროვებით შარდში. ასეთი დეფექტის მქონე ბავშვებში ვითარდება იმუნოდეფიციტური დაავადებები. H ვიტამინის უკმარისობა შეიძლება გამოწვეული იყოს ნაწლავის მიკროფლორის დათრგუნვით ანტიბიოტიკებისა და სულფანილამიდური პრეპარატების ხანგრძლივი მოხმარებისას. H-ჰიპოავიტამინოზის გამოვლინებებია დერმატიტი, სებორეა, გამელოტება, დამბლა.

**ფოლიუმის მჟავა (ფოლაცინი)** – წარმოადგენს ნაერთს, რომელიც აგებულია პტერიდინის წარმოებულის, პარამინობენზოინის მჟავას (პაბმ) და გლუტამინის მჟავასაგან. ცხოველთა უჯრედებს არა აქვთ უნარი პაბმ-ას სინთეზისა და გლუტამატის პტერის მჟავასთან მიერთებისა, ამიტომ ფოლიუმის მჟავა საკვების ესენციალური (შეუცვლელი) კომპონენტია. სწორედ ამიტომ ითვლება, რომ ფოლიუმის მჟავა ვიტამინია. მცენარეებში ფოლიუმის მჟავა წარმოადგენს კონიუგატს, რომელიც შეიცავს გლუტამატის შვიდ ნაშთს. ცხოველურ ღვიძლში იგი წარმოდგენილია პენტაგლუტამილური კონიუგატის სახით. ნაწლავებში გადაამუშავებისას ფოლიუმის მჟავა ეხლიჩება ბუნებრივ კონიუგატებს და ისე შეინოვება. ნაწლავების უჯრედებში ხდება ფოლიუმის მჟავას ჰიდრირება ნადფH-დამოკიდებულ ფოლატრედუქტაზით, ჯერ წარმოიქმნება 7,8-დიჰიდროფოლატი, ხოლო შემდგომ ეტაპზე 5,6,7,8-ტეტრაჰიდროფოლატი (ტჰფმ). ტჰფმ ფოლიუმის მჟავას კოფერმენტული ფორმაა. იგი წარმოადგენს ისეთი



ერთნახშირბადიანი ჯგუფების გადამტანს, როგორებიცაა  $O=C-H$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH=NH$ ,  $-CH_3$ ,  $=CH_2$ ,  $HCOO-$ . ეს ჯგუფები უკავშირდება აზოტს ატომს მე-5 და მე-10 მდგომარეობაში.

$N^5$ -ფორმิล-ტჰიმ – ფოლინიკურ მჟავადაა წოდებული. იგი წარმოადგენს ფოლიუმის მჟავას დერივატების მთავარ ფორმას სისხლში. ფოლიუმის მჟავა თამაშობს მნიშვნელოვან როლს გლიცინის, სერინის, გლუტამატის, ჰისტიდინის, ბეტაინისა და ქოლინის მეტაბოლიზმში. მისი წარმოებულები მონაწილეობენ ბიოსინთეზურ რეაქციებში, რომლის საბოლოო ნაერთებს წარმოადგენს პურინის ჩონჩხი თიმინი. უმდაბლეს ორგანიზმებში ფოლიუმის მჟავა აუცილებელია  $N$ -ფორმิลმეთიონინის წარმოსაქმნელად, რომელიც წარმოადგენს საინიციაციო ამინომჟავას ცილების სინთეზის პროცესში.



ფოლიუმის მჟავას წყაროა სალათი, კომბოსტო, სტაფილო, პომიდორი, ხახვი. დღე-ღამის მოთხოვნილებაა 50-200 მკგ.

ფოლიუმის მჟავას ნაკლებობისას ვითარდება მეგალობლასტური ანემია (სისხლში ჩნდება ბირთვის შემცველი ერითროციტები – მეგალობლასტები ანუ მეგალოციტები). მკურნალობა შესაძლებელია პრეპარატ ფოლაცინის მეშვეობით – 200 მგ-მდე per os ან 10-20 მგ ინტრავენურად.  $B_{12}$  ვიტამინთან შეხამების შემთხვევაში დოზა კლებულობს.

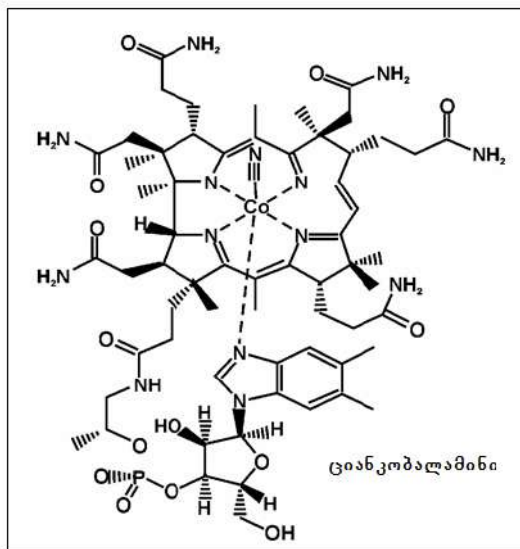
**ვიტამინი  $B_{12}$  (ციანკობალამინი)** – ერთადერთი

მეტალოშემცველი (კობალტი) ვიტამინია. მასში ოთხი პიროლური რგოლი დაკავშირებულია მეთილენური ხიდაკებით.

ცენტრში კობალტის ატომია. რგოლების ამ სისტემას *კორინი* ეწოდება.  $B_{12}$  ვიტამინში კობალტი სამვალენტიანია და დაკავშირებულია – CN-ჯგუფთან. მთელ სტრუქტურას *ციანკობალამინს* ან *კობალამინს* უწოდებენ. ითვლება, რომ ციანიდ-იონი არტეფაქტს წარმოადგენს და მისი არსებობა გამოყოფის მეთოდზეა დამოკიდებული.  $B_{12}$  ვიტამინის კოენზიმური ფორმები ციანიდის ნაცვლად შეიცავს ადენოზილურ ან მეთილურ ჯგუფებს.

კობალამინებია:

- R-CN – ციანკობალამინი (საწარმოო ფორმა)
- R-OH – ჰიდროქსიკობალამინი
- R- $CH_3$  – მეთილკობალამინი
- R- $5'$ -დეზოქსიადენოზინი – ადენოზილკობალამინი



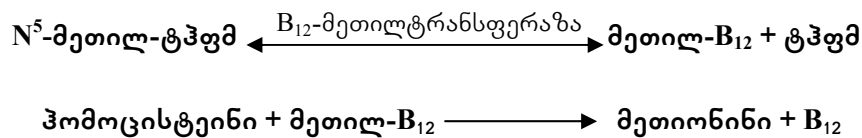
კობალამინები წყალში ხსნადი, თერმოსტაბილური და მჟავების მიმართ მდგრადი ნაერთებია. კობალამინ-დამაკავშირებელი ცილები ცნობილია, როგორც „R-პროტეინები“. მათი სეკრეცია ხდება სანერწყვე ჯირკვლებითა და კუჭით. R-პროტეინები იკავშირებს კობალამინებს მჟავე pH-ის პირობებში. R-პროტეინები ჩვეულებრივ იშლება პანკრეასული პროტეაზებით.

ვიტამინი  $B_{12}$ -ის აბსორბციისათვის კუჭში საჭიროა  $B_{12}$  ვიტამინის წინასწარი განთავისუფლება HCl-ის დახმარებით. ამიტომ,  $B_{12}$  ვიტამინის ორგანიზმში მოსახვედრად აუცილებელია კუჭის წვენის ნორმალური მჟავიანობა და კუჭქვეშა ჯირკვლის ნორმალური ფუნქციონირება. R-პროტეინებისგან

განთავისუფლების შემდეგ კობალამინები უკავშირდება ე.წ. *კასტლის შინაგან ფაქტორს* (დაბალმოლეკულური სპეციფიკური გლიკოპროტეინი, სეკრეტირდება პარინტალური უჯრედებით) და კომპლექსის ფორმით გადაკვეთს ლორწოვან გარსს. სისხლის პლაზმაში B<sub>12</sub> ვიტამინი თავისუფლდება კასტლის შინაგანი ფაქტორისაგან და უკავშირდება ტრანსპორტულ ცილას – ტრანსკობალამინ II-ს. სისხლის პლაზმასა და ღვიძლში ასევე არსებობს ტრანს-კობალამინ I. ეს ცილა ასრულებს უნიკალურ ფუნქციას – მისი საშუალებით ხდება წყალში ხსნადი B<sub>12</sub> ვიტამინის რეზერვირება ღვიძლსა და სისხლის პლაზმაში (ცირკულირებადი რეზერვი). სისხლში ძირითადი სატრანსპორტო ფორმაა მეთილკობალამინი. უჯრედების პლაზმური მემბრანის ზედაპირზე კობალამინი უკავშირდება რეცეპტორს და შემდეგ ხდება მისი ინტერნალიზება. უჯრედების ციტოზოლში თავისუფალი ვიტამინი გარდაიქმნება ჰიდროქსილკობალამინად და მეთილკობალამინად, ხოლო მიტოქონდრიებში – ადენოზილკობალამინად. კასტლის შინაგანი ფაქტორის არარსებობის შემთხვევაში B<sub>12</sub> ვიტამინის აბსორბცია არ ხდება. ასეთ შემთხვევაში მისი შეყვანა ხდება პარენტერალურად.

ცხოველური ქსოვილების უჯრედების მიტოქონდრიებში მიმდინარეობს L-მეთილმალონილ-კოA-ს გარდაქმნა სუქცინილ-კოA-დ. რეაქციის ფერმენტია L-მეთილმალონილ-კოA მუტაზა, ხოლო კოფერმენტი 5'-დეზოქსიადენოზილკობალამინი. ეს არის გლუკონეოგენეზის მთავარი რეაქცია. მეთილმალონის მჟავა ჩნდება *პერნიციოზული ანემიით* დაავადებულთა შარდში და ქრება B<sub>12</sub> ვიტამინით მკურნალობის შედეგად. პერნიციოზული B<sub>12</sub> – დეფიციტური ანემიისათვის დამახასიათებელი ნევროლოგიური სიმპტომები დაკავშირებულია მეთილმალონის მჟავას დაგროვებასთან.

უჯრედების ციტოზოლში მეთილკობალამინი წარმოადგენს ჰომოცისტეინის მეთიონინად და მეთილ-ტჰჰმ-ის ტჰჰმ-ად ურთიერთდაკავშირებული გარდაქმნების რეაქციების კოფერმენტს:



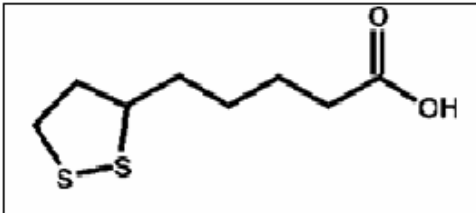
ეს რეაქცია მნიშვნელოვანია მეთილირებისა და ტრანსმეთილირების პროცესებისათვის (მეთიონინის სინთეზი, პურიინის და პირიმიდინის ფუძეების სინთეზი და სხვ.). B<sub>12</sub> ვიტამინის დეფიციტის დროს ფოლის მჟავა მუდმივად იმყოფება N<sup>5</sup>-მეთილ-ტჰჰმ ფორმაში (ფოლური ხაფანგი), რის გამოც დარღვეულია ერთნახშირბადიანი ფრაგმენტების გადატანის პროცესი. ყოველივე ამას მივყავართ თიმიდილატისა და დნმ-ის სინთეზის დარღვევამდე. B<sub>12</sub> ვიტამინი აუცილებელია D-რიბონუკლეოტიდების გარდასაქმნელად დეზოქსი-D-რიბონუკლეოტიდებად. ამ რეაქციას პროკარიოტებში აკატალიზებს სპეციფიკური *რიბონუკლეოტიდრედუქტაზა*. B<sub>12</sub> ვიტამინის შეყვანის შემდეგ ტჰჰმ თავისუფლდება ფოლური ხაფანგიდან, ნორმალიზდება დნმ-ის ბიოსინთეზი, რაც, თავის მხრივ, მოქმედებს ერითროპოეზზე (იზრდება ერითროციტების რაოდენობა).

B<sub>12</sub> ვიტამინის წყაროა ღვიძლი, რძე, კვერცხის გული და სხვ. იგი არ გვხვდება მცენარეებში. მისი სინთეზი წარმოებს მიკროორგანიზმების მიერ, მაგალითად *Streptomyces*-ის ჯგუფის ორგანიზმებით, რის გამოც წარმოადგენს თანმდევ პროდუქტს სტრეპტომიცინის მიღების პროცესში. B<sub>12</sub> ვიტამინი ასევე სინთეზირდება ნაწლავის მიკროფლორით. სადღეღამისო მოთხოვნილებაა 2-5 მკგ.

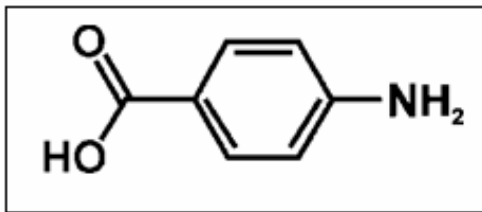
B<sub>12</sub> ვიტამინის უკმარისობა შესაძლებელია კუჭის სიმსივნეებისა და გასტრო-ექტომიისას. როგორც წესი, B<sub>12</sub> ჰიპოვიტამინოზის განვითარების მიზეზი არის კასტლის შინაგანი ფაქტორის სრული ან ნაწილობრივი უკმარისობა. B<sub>12</sub> ვიტამინის დეფიციტის დროს ვითარდება პერნიციოზული ანემია, ირღვევა მეთიონინისა და დნმ-ის სინთეზი, ასევე დარღვეულია

ერთროპოების პროცესიც, შარდში თავს იჩენს ჰომოცისტეინურია და მეთილმალონილაცი-  
დურია. მეორადად ვითარდება ნევროლოგიური დარღვევები.

### XIII.2.3. ვიტამინის მსგავსი ნივთიერებები

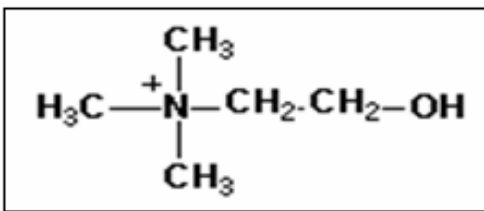


**ლიპოის მჟავა (6,8-დითიოოქტანის მჟავა)** ცხიმ-  
ში ხსნადი ნაერთია, მაგრამ თიამინპიროფოსფატთან  
კომპლექსში წყალში ხსნადია. ლიპოის მჟავა მონანი-  
ლეობს პირუვატის და  $\alpha$ -კეტოგლუტარატის ჟანგვით  
დეკარბოქსილირებაში.



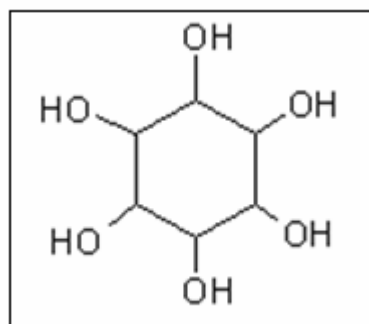
**პარაამინობენზოის მჟავა** შედის ფოლის მჟავას  
შემადგენლობაში, წარმოადგენს ზრდის და მიკრო-  
ორგანიზმების გამრავლების ფაქტორს. პარაამინო-  
ბენზოის მჟავას (პაბმ) მოქმედებას საფუძვლად  
უდევს ფოლის მჟავას სინთეზის სტიმულაცია, რის  
შედეგადაც ხდება პურინებისა და პირიმიდინების ბი-  
ოსინთეზის აქტივაცია. პაბმ ავლენს ანტიჰიპოქსიურ,

ანტიათეროგენულ მოქმედებას, ხელს უშლის ადრენალინის დაჟანგვას, დადებითად მოქმე-  
დებს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციაზე.



**ქოლინი** მცირე რაოდენობით შეიძლება წარმო-  
იქმნას ორგანიზმში, მაგრამ გარკვეულ პირობებში  
ხდება საკვების ესენციალური ფაქტორი. ქოლინის  
უკმარისობა ჩვეულებრივ მეორადი მოვლენაა. მისი  
პირველადი მიზეზი ცილოვანი უკმარისობა ან ცილე-  
ბის კატაბოლიზმის და საჭმლის მომნელებელ ტრაქ-  
ტში ამინომჟავების შეწოვის დარღვევაა.

ქოლინის უკმარისობა იწვევს ღვიძლის ცხიმოვან გადაგვარებას, დეგენერაციულ ცვლი-  
ლებებს თირკმელებში, სისხლის შედედების დაქვეითებას, რაც დაკავშირებულია V ფაქტო-  
რის (პროაქცელერინი) სინთეზის დარღვევასთან. ქოლინი აუცილებელია ფოსფოლიპიდების,  
ლიპოპროტეინების, მემბრანებისა და აცეტილქოლინის სინთეზისათვის.

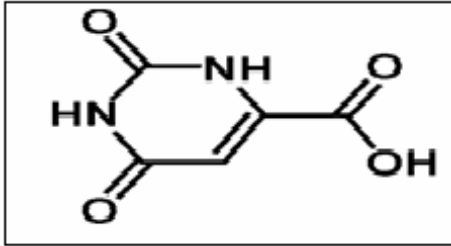


**ინოზიტი** (ინოზიტოლი) – ციკლოჰექსანის ექვსატომიანი  
სპირტია. ბიოლოგიური აქტივობით ხასიათდება ინოზიტის  
მხოლოდ ერთი ოპტიკურად არააქტიური იზომერი – მეზოი-  
ნოზიტი. ავიტამინოზი ადამიანებში არ არის აღწერილი.

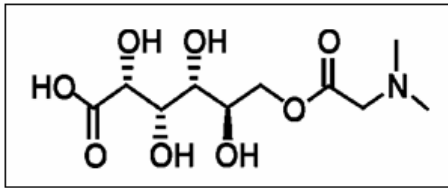
ინოზიტი მოქმედებს, როგორც ლიპოტროპული აგენტი  
ქოლინთან ერთად, მონანილეობს ფოსფატიდის მჟავასა და  
ფოსფატიდილინოზიტოლების ბიოსინთეზში. ფოსფატიდი-  
ლინოზიტოლები წარმოადგენს მეორად უჯრედშიდა შუამავ-  
ლებს რიგი ჰორმონების მოქმედებისას, ხელს უწყობს  $Ca^{2+}$ -ის  
გამოთავისუფლებას. ინოზიტოლი აუცილებელია ტვინის

ფოსფოლიპიდების სინთეზისთვის, ხოლო ტოკოფეროლთან კომპლექსში კუნთებში კრეატი-  
ნის მომარაგებისათვის. ინოზიტოლის წყაროებია საფუარი, რძე, თხილი, ხილი. ინოზიტის  
ნაკლებობა ცხოველებში ვლინდება ზრდის შეწყვეტით, ბალანის ცვენით, ნერვულ-ტროფი-  
კული დარღვევებით, ნანლავის პერისტალტიკის მოშლით.

**ოროტის მჟავა** მიეკუთვნება ვიტამინისმაგვარ ნივთიერებებს მისი უნარის გამო – გააძლიეროს მიკროორგანიზმებისა და უმაღლესი ცხოველების ზრდა. ქიმიური აგებულებით იგი წარმოადგენს ურაცილ-4-კარბონის ან 2,6-დიოქსიპირი-მიდინ-4-კარბონის მჟავას.



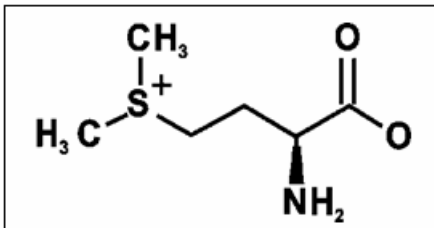
ძუძუმწოვრებსა და ფრინველებში ის სინთეზდება ასკორბინის მჟავასა და კარბამოილფოსფატისაგან და მონაწილეობს პირიმიდინული ნუკლეოტიდების და, შესაბამისად, ნუკლეინის მჟავების სინთეზში. ნუკლეინის მჟავების ცვლაზე ზემოქმედების შედეგად ოროტის მჟავას ერთროპოზისა და ლეიკოპოზის გაძლიერების უნარი აქვს. ასევე, ის ახდენს ღვიძლსა და გულში რეგენერაციული პროცესების სტიმულაციას.



**ვიტამინი B<sub>15</sub> (პანგამის მჟავა)** წარმოადგენს გლუკონიდიმეთილამინოაცეტატს. B<sub>15</sub> ვიტამინის მოქმედება გამოიხატება ჟანგბადური შიმშილისადმი მდგრადობის მატებასა და ქსოვილებით ჟანგბადის უტილიზაციის გაძლიერებაში, ასევე ფიზიკური დატვირთვისას ქსოვილებში ლაქტატის ჭარბი რაოდენობით დაგროვების თავიდან

აცილებასა და ღვიძლის გლიკოგენური რეზერვების შენარჩუნებაში.

B<sub>15</sub> ვიტამინის ზემოქმედებით ხდება ღვიძლის ცხიმოვანი ინფილტრაციის შენელება, ექსპერიმენტული ათეროსკლეროზის განვითარების დამუხრუჭება, კრეატინისა და კრეატინფოსფატის გაძლიერებული წარმოქმნა, თირკმელზედა ჯირკვლების ქერქში ჰორმონების წარმოქმნის გაძლიერება, ძლიერდება დეტოქსიკური ეფექტი.



**ვიტამინი U (S-მეთილმეთიონინი, წყლულის საწინააღმდეგო ფაქტორი)** ვიტამინის მსგავს ნივთიერებებს განეკუთვნება იმის გამო, რომ იგი გვხვდება საკვებ პროდუქტებში და ახდენს ზემოქმედებას ზოგიერთი მიკროორგანიზმის ზრდაზე. კუჭის და თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულის, წყლულოვანი კოლიტის და გასტრიტის მკურ-

ნალობა ხდება U ვიტამინით.

U ვიტამინის მოქმედების მექანიზმი მდგომარეობს შემდეგში: სულფონიდის ჯგუფი მდიდარია ენერგიით და რიგი ბიოსინთეზური პროცესებისთვის წარმოადგენს თავისუფალი მეთილური ჯგუფების დონორს. მათ რიცხვს მიეკუთვნება პროცესები, რომლებიც უზრუნველყოფს საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ლორწოვანის რეგენერაციას.

### XIII.3. უჯრედის ძირითადი მაკრო- და მიკროელემენტები

ცოცხალი ორგანიზმის ერთ-ერთი ძირითადი თვისებაა ქიმიური შემადგენლობის მსგავსება. მიუხედავად იმისა, თუ რომელი ტიპის ან კლასის წარმომადგენელია ესა თუ ის ორგანიზმი, მათი უჯრედების შემადგენლობაში ერთი და იგივე ქიმიური ელემენტები გვხვდება. სხვადასხვა უჯრედის ქიმიური შემადგენლობის ასეთი მსგავსება მიუთითებს ევოლუციურად მათ ერთიან წარმოშობაზე.

უჯრედში აღმოჩენილია დაახლოებით 90-მდე ქიმიური ელემენტი. ელემენტი, რომელიც მხოლოდ ცოცხალი სისტემისათვის არის დამახასიათებელი, არ არსებობს, რაც ცოცხალი და არაცოცხალი ბუნების ერთიანობას ამტკიცებს. თუმცა, სხვადასხვა ელემენტის რაოდენობრივი შემცველობა ცოცხალ ორგანიზმებსა და მათ გარემომცველ არაცოცხალ ბუნებაში გან-

სხვაგვებულა. ცოცხალი უჯრედის შემადგენლობაში არსებული ქიმიური ელემენტები, რაოდენობრივი შემცველობის მიხედვით იყოფა მაკროელემენტებად და მიკროელემენტებად.

ბიოლოგიური აქტივობის მქონე ყველა ორგანული ნაერთის ძირითადი კომპონენტია ჟანგბადი, ნახშირბადი, წყალბადი და აზოტი. მაგალითად, ლიპიდი და ნახშირწყალი შეიცავს წყალბადს, ნახშირბადსა და ჟანგბადს, ხოლო ცილების და ნუკლეინის მჟავების შემადგენლობაში, მათ გარდა გვხვდება აზოტი. ამ ოთხ ელემენტზე მოდის უჯრედის მასის 98% და მათ *მაკროელემენტები* ეწოდებათ. მაკროელემენტების ჯგუფს მიეკუთვნება ასევე ფოსფორი, გოგირდი, მაგნიუმი, ნატრიუმი, კალციუმი, რკინა და ქლორი. ეს ქიმიური ელემენტები წარმოადგენს ყველა ცოცხალი ორგანიზმის აუცილებელ ქიმიურ კომპონენტს. თითოეული მათგანის შემცველობა უჯრედში 0,1 – 0,01%-ს შეადგენს.

უჯრედში ისეთი ქიმიური ელემენტების რაოდენობა, როგორცაა სპილენძი, მანგანუმი, კობალტი, თუთია, ასევე ბორი, ფტორი, სელენი, ალუმინი, სილიციუმი და იოდი, ძალიან მცირეა და შეადგენს უჯრედის საერთო მასის 0,01%. მათ *მიკროელემენტებს* უწოდებენ.

**კალციუმი (Ca)** – ორგანიზმში ყველაზე დიდი რაოდენობით წარმოდგენილი მინერალია. მისი დიდი ნაწილი ძვალშია, მაგრამ ძვლის გარეთ არსებული  $Ca^{2+}$ -ის მცირე რაოდენობა უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს უჯრედებისა და მთელი ორგანიზმის ფუნქციონირებაში. ის საჭიროა უამრავი ფერმენტის კატალიზური აქტივობის გამოსავლენად, ზოგიერთ ჰორმონალური პასუხის რეალიზებისათვის. კალციუმი, ასევე, აუცილებელია სისხლის შედეგებისათვის, როგორც ერთ-ერთი ფაქტორი; კუნთის შეკუმშვისათვის და ნერვ-კუნთოვანი გაღიზიანების ნორმალურად წარმართვისათვის. უჯრედში და უჯრედგარე არეში  $Ca^{2+}$ -ის რაოდენობა მკაცრად რეგულირებადი და სიცოცხლისათვის მეტად მნიშვნელოვანი სიდიდეა. ეს სიდიდე რეგულირდება სხვადასხვა ფაქტორებით. არსებობს  $Ca^{2+}$ -ის ჰომეოსტაზის კონტროლის სისტემა, რომელშიც ჩართულია ისეთი ჰორმონები, როგორცაა პარათჰორმონი (ასტიმულირებს ძვლის რეზორბციას) და 1,25-დიჰიდროოქსიქოლე-კალციფეროლი (ხელს უწყობს ნაწლავებიდან  $Ca^{2+}$ -ის აბსორბციას). განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია კალციუმის როლი ნერვული დაბოლოებიდან ეფექტორზე აგზნების გადაცემის პროცესში. როგორც გაირკვა, დაკავშირებული კალციუმი თავისუფლდება და ასეთი ფორმით აქტივებს იმ ფერმენტულ სისტემებს, რომლებიც არეგულირებს ეფექტორულ მოლეკულაში მიმდინარე პროცესებს.  $Ca^{2+}$ -ის დეფიციტის სიმპტომები ძლიერ ნააგავს ვიტამინი D-ს დეფიციტით გამოწვეული დაავადებების სიმპტომებს.

**ფოსფორი (P).** ცოცხალ ორგანიზმში უჯრედში არსებული ფოსფორი წარმოდგენილია არაორგანული მარილების სახით, ასევე გვხვდება როგორც ორგანული ნაერთების ერთ-ერთი კომპონენტი. განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს ფოსფორის შემცველი ორგანული ნაერთები, რომლებიც *მაკროერგულ*, ე.წ. ენერგიის მარაგის შემცველ ბმას შეიცავს. ამ ნაერთების დაშლის დროს გამოთავისუფლებული ენერგია უშუალოდ გამოიყენება უჯრედის მიერ სასიცოცხლო ფუნქციების შესასრულებლად. ენერგიის ეს ფორმა ასევე მოიხმარება უჯრედში მიმდინარე სხვადასხვა სინთეზური (ანაბოლური) რეაქციების წარმართვისათვის.

**მაგნიუმის (Mg)** როლი ცხოველური უჯრედის ფუნქციონირებაში განისაზღვრება მისი აქტიური მონაწილეობით სხვადასხვა ფერმენტების შენებაში, განსაკუთრებით იმ ფერმენტებისა, რომლებიც ჩართულია ნახშირწყლების მეტაბოლიზმში. მაგნიუმის დეფიციტი ვითარდება ალკოჰოლიზმის, ზოგიერთი შარდმდენი პრეპარატის მიღებისას და მეტაბოლური აციდოზის დროს.  $Mg^{2+}$ -ის დეფიციტის ძირითადი სიმპტომებია სისუსტე, კანკალი და გულის არითმია.  $Mg^{2+}$ -ის დამატებით მიღება ხელს უშლის თირკმელებში კალციუმის ოქსალატის კენჭების ჩამოყალიბებას, ამცირებს არტერიული სისხლის წნევას. არსებობს უკუდამოკიდებულება საკვებით  $Mg^{2+}$ -ის მიღებასა და ინსულტის რისკს შორის.

**ნატრიუმი (Na) და კალიუმი (K).** ცხოველური ორგანიზმების ქსოვილებში ნატრიუმის რაოდენობა კალიუმის რაოდენობაზე მეტია. ამ იონების გადანაწილებას უჯრედგარე და უჯ-

რედშიდა სივრცეში გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს უჯრედის სასიცოცხლო ფუნქციების რეალიზებაში. ამ იონების არათანაბარი გადანაწილება უჯრედის აგზნებადობისა და ბიოელექტრულ მოვლენების არსებობის ძირითადი ქვაკუთხეა.

**რკინა (Fe)** ყველა ორგანიზმისთვის აუცილებელ ელემენტს წარმოადგენს. ცხოველთა ორგანიზმისათვის რკინა საჭიროა სრულფასოვანი ჰემოგლობინის სინთეზისათვის. ის ასევე წარმოადგენს ჟანგვით ფოსფორილირებაში მონაწილე ცილების აუცილებელ სტრუქტურულ კომპონენტს. რკინის დეფიციტის ყველაზე გავრცელებული სიმპტომია *მიკროციტული ჰიპოქრომული ანემია*. რკინის დეფიციტი ასევე დაკავშირებულია იმუნოკომპეტენტურობის დაქვეითებასთან. რკინის საჭარბისას ვითარდება იშვიათი დაავადება – ე.წ. *ჰემოქრომატოზი*, რომლის დროსაც რკინა დიდი რაოდენობით გროვდება ქსოვილებში, რაც იწვევს ღვიძლის, პანკრეასისა და გულის დისფუნქციას, ასევე კანის პიგმენტაციის შეცვლას.

**გოგირდი (S)**. ცხოველურ უჯრედში გოგირდი წარმოდგენილია ან როგორც არაორგანული ნაერთი, ან დაკავშირებულია ორგანულ რადიკალებთან. ორგანულ ნაერთებში გოგირდი წარმოდგენილია სულფჰიდრილის ან სულფატ-ანიონების სახით. ორგანული გოგირდი მონაწილეობს იღებს მრავალი ნაერთის შენებაში. ეს ნაერთებია ლიპოის მჟავა, კონენზიმი A, ქონდრიოტინის მჟავა, ამინომჟავები ცისტეინი და მეთიონინი, ცისტეინის გარდაქმნის პროდუქტი ტაურინი, ტრიპეპტიდი გლუტათიონი, ჰორმონი ინსულინი და სხვ. უჯრედისათვის განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს სულფჰიდრილის ჯგუფებს (-SH), რომლებიც მონაწილეობს ჟანგვა-აღდგენით პროცესებში.

**იოდი (I)**. საკვებით მიღებული იოდი შეიწოვება და გადაიტანება ფარისებრ ჯირკვალში, სადაც ის ინახება და გამოიყენება ტრიიოდთირონინისა და თიროქსინის სინთეზისათვის.

**თუთია (Zn)** წარმოადგენს 300-მდე მეტალოფერმენტის კატალიზური ცენტრის ნაწილს (რნმ- და დნმ-პოლიმერაზები, ტუტე ფოსფატაზები, კარბონანჰიდრაზა). ამავე დროს, თუთია ზოგიერთი ცილის მოლეკულაში ქმნის ე.წ. „თუთიის თითებს“, რომელთა დახმარებით ცილები უკავშირდება დნმ-ს (ტრანსკრიფციული ფაქტორები). თუთიის დეფიციტი ბავშვებში ვლინდება ნელი ზრდითა და სქესობრივი განვითარების დარღვევით. ბავშვებსა და მოზრდილებში თუთიის დეფიციტი იწვევს ჭრილობების შეხორცების შეფერხებას და დერმატიტს. თუთიას შეიცავს ასევე ნერწყვის შემადგენელი ცილა *გუსტინი*, რომელიც მონაწილეობს იღებს გემოვნების ბოლქვების განვითარებაში. თუთია ასევე აუცილებელია მონოციტებისა და T-უჯრედების მიერ ციტოკინების წარმოქმნისათვის. თუთიის დეფიციტი დაკავშირებულია ორგანიზმის იმუნური ფუნქციის მოშლასთან. თუთიის დეფიციტს ადგილი აქვს ალკოჰოლიზმით დაავადებულ პაციენტებში. იგი აქტიურად გამოიყენება ჭრილობების შესახორცებლად და კუჭის წყლულის სამკურნალოდ.

**სპილენძი (Cu)**. სპილენძი შედის ძალიან ბევრი მნიშვნელოვანი ცილისა და ფერმენტის შემადგენლობაში. ესენია *ცერულოპლაზმინი*, *ციტოქრომ C ოქსიდაზა*, *სუპეროქსიდდისმუტაზა*, *პეროქსიდოქსიდაზა* და სხვ. ამ ფერმენტების ფუნქციიდან გამომდინარე, სპილენძი ჩართულია ისეთ პროცესებში, როგორიცაა ელასტინისა და კოლაგენის, ასევე შემადგენელი ქსოვილის სხვა ცილების სინთეზი, ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური სტატუსის შექმნა და ფუნქციონირება, აუტოიმუნური დაავადებების სიმპტომების დაქვეითება, მიკრობული ტოქსინების შებოჭვა და ანტიბიოტიკების ეფექტის გაძლიერება. ნერვულ სისტემაში, კერძოდ თავის ტვინში, სპილენძი აუცილებელია მემბრანული ფოსფოლიპიდების სინთეზისათვის. ამავე დროს, ის იცავს მიელინის დეგრადაციისაგან და ამით ხელს უწყობს ნერვული ბოჭკოს ფუნქციონირებას, ასევე მონაწილეობს ნეირომედიატორების მოქმედების რეგულაციაში. სპილენძი მონაწილეობს იღებს ცხიმების და ნახშირწყლების ჰიდროლიზში, პროსტაგლანდინების სინთეზში და, ამავე დროს, წარმოადგენს ინსულინის აქტივატორს და მისი მოქმედების რეგულატორს. ამის პარალელურად, სპილენძი განაპირობებს ნახშირწყლებისა და ცილების უტილიზაციას. ის აქტიურადაა ჩართული ერიტროციტების წარმოქმნაში. სპილენძი

ხელს უწყობს რკინის გადმოსვლას რეზერვებიდან და მის შეთვისებას და, შესაბამისად, ჰემოგლობინის გამომუშავებას. სპილენძი აძლიერებს ორგანიზმის წინააღმდეგობას ინფექციებისადმი და აუცილებელია ვიტამინი C-ს უტილიზაციისათვის. სპილენძის დეფიციტი ვლინდება მთელი რიგი სინდრომების ჩამოყალიბებით. ეს სიმპტომებია ანემია, ჰიპერქოლესტეროლემია, ძვლების დემინერალიზაცია, ლეიკოპენია, ნერვული ქსოვილის დემიენილიზაცია და მსხვილი არტერიების სიმციფე. სპილენძის დეფიციტი შედარებით იშვიათია და ვითარდება თუთიის ჭარბი რაოდენობით მიღებისას (თუთია და სპილენძი აბსორბციის პროცესში ერთმანეთის კონკურენტებია) და *მენკეს დაავადების* (საკმაოდ იშვიათი მემკვიდრული დაავადება) დროს. ხშირად გვხვდება ორგანიზმში სპილენძის ჭარბი რაოდენობით დაგროვების ფაქტებიც (*ვილსონის დაავადება*).

**სელენი (Se).** სელენი შედის ისეთი ფერმენტების აქტიურ ცენტრში, როგორიცაა *გლუტათიონპეროქსიდაზა*, *თიორედოქსინრედუქტაზა* და სხვ. ეს ცილები შეიცავს ერთ ან მეტ სელენოციისტინის ნაშთებს, რომლებიც ცილის მოლეკულაში ერთვება პოსტრანსლაციური პროცესის მეშვეობით. ადამიანის ორგანიზმში სელენის რაოდენობა 10-14მგ-ია, მისი დიდი ნაწილი კონცენტრირებულია ღვიძლში, თირკმელებში, პანკრეასში, გულში, საკვერცხეებსა და სათესლეებში. ორგანიზმში სელენი ურთიერთქმედებს ვიტამინებთან, ფერმენტებთან და ბიოლოგიურ მემბრანებთან და ასეთი ფორმით მონაწილეობს ცილების, ნახშირწყლებისა და ცხიმების ცვლაში, ასევე, ჟანგვა-აღდგენით პროცესებში. სელენი წარმოადგენს ორგანიზმისათვის აუცილებელი 30-მდე სხვადასხვა ნივთიერების შემადგენელ კომპონენტს. ის ხელს უწყობს ტრიიოდთირონინების წარმოქმნას. სელენი ვიტამინი E-სა და იოდის სინერგისტია. მისი დეფიციტისას იოდის შეთვისება შეფერხებულია. იგი ითვლება ერთ-ერთ მძლავრ ანტიკარცეროგენად.

**კობალტი (Co)** მონაწილეობს ანტიანემიური ფაქტორის – ვიტამინ B<sub>12</sub>-ის შენებაში. მისი ნაკლებობა ანემიის გამომწვევია. ის მონაწილეობს სისხლის წარმოქმნის პროცესში, ნერვული სისტემის ფუნქციონირებაში, სხვადასხვა ფერმენტულ რეაქციებში. ადამიანის ყოველდღიური მოთხოვნილება კობალტზე დღეში 0.007-0.015მგ-ია.

## ტერმინების განმარტებითი ლექსიკონი

**ადჰეზია უჯრედული** – უჯრედების თვისება დაუკავშირდეს ერთმანეთს და ასევე სხვადასხვა სუბსტრატს, რაც განპირობებულია მემბრანასთან დაკავშირებული სპეციფიკური ცილებით – ადჰეზინებით. ადჰეზინები, ხშირ შემთხვევაში, განჭოლავს მემბრანას და უკავშირდება ციტოჩონჩხს. არსებობს უჯრედული ადჰეზიის ორი ტიპი: უჯრედი-უჯრედგარე მატრიქსი და უჯრედი-უჯრედი. ადჰეზიური ცილებია: ინტეგრინები (ფუნქციონირებს, როგორც უჯრედ-სუბსტრატული, ასევე უჯრედშორისი რეცეპტორები), სელექტინები (უზრუნველყოფს ლეიკოციტების ადჰეზიას ენდოთელურ უჯრედებთან), კადგერინები ( $Ca^{2+}$ -დამოკიდებული უჯრედშორისი ცილები), იმუნოგლობულინების ადჰეზიური რეცეპტორები (განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ემბრიოგენეზის პროცესში, ქრილობების შეხორცებისას და იმუნურ პასუხებში). უჯრედული ადჰეზიის შერჩევითობის დარღვევა საფუძვლად უდევს სიმსივნური უჯრედების მეტასტაზირებას.

**ალფა-1-მჟავე გლიკოპროტეინი (ოროზომუკოიდი)** – ანთების განვითარების მაჩვენებელი ცილა. ადამიანის ორგანიზმში ეს ცილა სხვადასხვა ფუნქციას ასრულებს: ახორციელებს ლიმფოციტების პასუხის სუპრესიას ზოგიერთ მიტოგენზე, ხელს უწყობს ფიბრობლასტების ზრდას, ახასიათებს ანტიჰეპარინული აქტივობა და, ასევე, ახდენს თრომბოციტების აგრეგაციის ინჰიბირებას. ოროზომუკოიდის შემცველობა იზრდება სხვადასხვა ინფექციის, სიმსივნური პროცესის, ქირურგიული ჩარევის შემთხვევაში. ნანახია გარკვეული კორელაცია ოროზომუკოიდის, კრეატინინაზას და ლაქტატდეჰიდროგენაზას შემცველობასა და მიოკარდიუმის ინფარქტის მიმდინარეობას შორის.

**ალფა-1 ანტიტრიფსინი** – გლიკოპროტეინი, რომელიც სინთეზდება ღვიძლში. აფერხებს ტრიფსინის, ქემოტრიფსინის, ელასტაზას, კალიკრეინის, კატეფსინების და სხვა ქსოვილოვანი პროტეაზების მოქმედებას. ალფა-1-ანტიტრიფსინის დეფიციტი იწვევს პროტეაზული ფერმენტების დაგროვებას და ქსოვილების დაზიანებას.

**ალპორტის სინდრომი** – მემკვიდრეობითი დაავადება, ხასიათდება თირკმლის ფუნქციის პროგრესირებადი დაქვეითებით, რომელიც მიმდინარეობს მხედველობისა და სმენის პათოლოგიით. დადგენილია, რომ დაავადების ჩამოყალიბებაზე პასუხისმგებელია X ქრომოსომაზე ლოკალიზებული გენი. დაავადების მიზეზია IV ტიპის კოლაგენის სტრუქტურული ცვლილება, რასაც მოსდევს თირკმლოვანი არხის კედლის, შიდა ყურის და თვალში ბროლის კაპსულის დეფექტები.

**ამფიფილობა** – ნივთიერების თვისება, მის მოლეკულაში ერთდროულად არსებობდეს როგორც ლიპოფილური (ჰიდროფობული), ასევე ლიპოფობური ((ჰიდროფილური) უბნები.

**ანექსინები (annexins)** –  $Ca^{2+}$ -დამოკიდებული ფოსფოლიპიდ-დამაკავშირებელი უჯრედული ცილები, რომლებიც ნანახია ეუკარიოტულ ორგანიზმებში (ცხოველები, მცენარეები და სოკოები ზოგიერთი მათგანი (ანექსინი 1, ანექსინი 2 და ანექსინი 5) უჯრედგარე არეშიც, მაგალითად სისხლში. თუმცა არ არის დადგენილი უჯრედიდან სისხლში ამ ცილის ტრანსპორტირების მექანიზმი. ანექსინი ცნობილია სახელწოდებით *ლიპოკორტინი*. მისი ლიგანდებია ცილა S-100, ციტოჩონჩხთან ასოცირებული სხვადასხვა ცილები, ნუკლეინის მჟავები და ნახშირწყლები (ძირითადად გლუკოზამინოგლიკანები). ა. მონაწილეობს სხვადასხვა პროცესებში როგორც უჯრედის შიგნით, ასევე გარეთ: სისხლის შედედების ინჰიბირებაში, ენდოდა ეგზოციტოზში, უჯრედების პროლიფერაციასა და დიფერენცირებაში, მემბრანის გავლით იონების ტრანსპორტსა და სხვ. ანექსინი V-ს აქვს მაღალი თვისობა ფოსფატიდილსერინისადმი – აპოპტოზის მარკერისადმი, რაც გამოიყენება ექსპერიმენტებში აპოპტოზური უჯრედების განსაზღვრისათვის. აინჰიბირებს ფერმენტ ფოსფოლიპაზა A<sub>2</sub>-ს.

**ანორექსია** – სინდრომი, რომელიც მდგომარეობს მადის სრულ დაკარგვაში. ა. მიმდინარეობს მეტაბოლური დაავადებების, ინფექციების, საჭმლის მომნელებელი სისტემის დაზიანების



ნების და სხვა მიზეზებით. ხშირ შემთხვევაში ა. ინვეს ცილოვან და ენერგეტიკულ უკმარისობას.

**ანსერინი** (მეთილკარნოზინი  $C_{10}H_{16}N_4O_3$ ) – ბუნებრივი დიპეპტიდი. ითვლება, რომ ა. წარმოიქმნება ხერხემლიანი ცხოველების კუნთში კარნოზინის მეთილირებით. სხვა ორგანოებსა და ქსოვილებში არ გვხვდება ან ძალიან მცირე რაოდენობითაა. ა. დაკავშირებულია კუნთის ფიზიოლოგიურ ფუნქციასთან: კუნთოვან ქსოვილში მისი წარმოქმნა დადებით კორელაციაშია დროში მათი შეკუმშვითი ფუნქციის რეალიზირებასთან; კუნთებში, რომლებიც გამოირჩევიან მაღალი ფუნქციური დატვირთვით, ხასიათდებიან ა. მაღალი შემცველობით. კუნთოვანი აქტივობის დაქვეითება რიგი პათოლოგიების დროს ინვეს ა. რაოდენობრივ შემცირებას. იგი მოქმედებს კუნთოვან ქსოვილში მიმდინარე ნახშირწყლოვან და ჟანგვით მეტაბოლიზმზე, ინარჩუნებს რა ამ უჯრედების თვისებას წარმოქმნას მაღალი ენერგეტიკული ფოსფორული შენაერთები, ასევე შეინარჩუნოს კუნთის უჯრედული სტრუქტურები იმ ცვლილებებისას, რომლებიც თან ახლავს ქსოვილების დაბერებას.

**ანტიტრიფსინი-ა-1**-ცილა, რომელიც გამოიშვავდება ღვიძლში. ის ეხმარება ორგანიზმს ფერმენტების ინაქტივაციაში, თუმცა მის ძირითად ფუნქციას წარმოადგენს ფილტვების დაცვა ფერმენტ ელასტაზასაგან. ეს უკანასკნელი სინთეზდება ნეიტროფილების მიერ დაზიანების და ანთების საპასუხოდ. ელასტაზა შლის ფერმენტებს, რომლებიც შემდგომ გადაიშვავდება ორგანიზმის მიერ. იმ შემთხვევაში, თუ მისი აქტივობა არ კონტროლდება ალფა-ანტიტრიფსინით, იგი იწყებს ფილტვის ქსოვილის დაშლას. ანტიტრიფსინი ალფას სინთეზირეგულირდება პროტეაზების ინჰიბიტორის – სერპინ-1-ით.

**აპლასტიკური ანემია** – სისხლის დაავადება, რომელიც გამოიხატება ძვლის ტვინში უჯრედების ზრდისა და განვითარების მკვეთრი შეზღუდვით ან მთლიანად შეწყვეტით. დაავადებისათვის დამახასიათებელია ანემია, ლეიკოპენია, თრომბოციტოპენია და ლიმფოპენია. დაავადება ვითარდება სხვადასხვა ფაქტორების, კერძოდ, მაიონიზირებელი გამოსხივების და ქიმიური ნაერთების (ბენზოლი, ოქროს მარილები, დარიშხანის, ზოგიერთი ფარმაკოლოგიური პრეპარატის, მაგალითად, ლევომიციტინის, ქლორპრომაზინი და სხვ.) ზემოქმედებით.

**აპლაზია** – რომელიმე ორგანოს ან მისი კონკრეტული ნაწილის თანდაყოლილი არარსებობა. ა. ვითარდება ჩანასახოვან პერიოდში სხვადასხვა ქიმიური ან გენეტიკური ფაქტორების ზემოქმედებით. კენტი ორგანოების, მაგალითად, ტვინის აპლაზიას თან სდევს ცხოველქმედების დარღვევა, რასაც, ხშირ შემთხვევაში, მოსდევს ნაყოფის დაღუპვა. იგი ხშირ შემთხვევაში განიხილება, როგორც ატროფიის გამოვლენა.

**ატელექტაზი** – ფილტვის წილის ჩავარდნა. ცნობილია მისი რამდენიმე ფორმა, კერძოდ ტოტალური, სუბტოტალური და კერითი. ასევე განასხვავებენ პირველად და შექცნილ ფორმებს. პირველადი ა. შემთხვევაში ახალშობილებს ფილტვები მთლიანად, ან ნაწილობრივ არ უსწორდებათ, ალვეოლის სანათურები ჩავარდნილია, რის გამოც არ ხდება ჰაერის შესვლა. იგი შესაძლებელია გამონვეული იყოს სასუნთქი გზების დაცობით ლორწოთი ან სურფაქტანტის არასრული გამომუშავებით.

**ბაკულოვირუსი** – ვირუსების ოჯახი, რომლებიც ინვევენ ვირუსულ დაავადებებს მწერებში, უვნებელია ადამიანისა და სხვა თბილსისხლიანებისათვის.

**ბიგლიკანი** – მცირე ზომის, ლეიციინის განმეორებებით მდიდარი პროტეოგლიკანი, რომელიც ნაწილობრივ სხვადასხვა ქსოვილის უჯრედგარე არეებში (ძვალი, მყესი, ხრტილი). ადამიანში ბ. კოდირებულია BGN გენით, რომელიც ლოკალიზებულია X ქრომოსომაზე. ტერმინი „ბიგლიკანი“ შემოვიდა მას შემდეგ, რაც აღმოჩნდა, რომ იგი შეიცავს 2 გაგ-ს. მანამდე იგი იწოდებოდა, როგორც პროტეოგლიკანი I (PG-I).

**ბილიარული სისტემა** – ნაღვლის სადინარებისა და სფინქტერების სისტემა, რომელიც არეგულირებს ნაღვლის დინებას ორგანიზმში.

**ბომბეზინი** – 14 ამინომჟავისაგან შექმნილი ნეიროპეპტიდი. ცნობილია მისი პეპტიდური ჰომოლოგები: ნეირომედინი B და გასტროლიბერინი. მისი რეცეპტორები აღმოჩენილია თა-

ვის ტვინში. როგორც ნებისმიერი ენდოგენური წარმოშობის აუტოკრინული, პარაკრინული და ენდოკრინული ნივთიერება, ბ. სხვა ბიოლოგიურად აქტიურ ენდოგენურ ნივთიერებებთან ურთიერთქმედებით მონაწილეობს ორგანიზმის სხვადასხვა სტრუქტურულ და ფუნქციურ ორგანიზაციაში. კერძოდ, ბ. სტიმულირებენ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის G-უჯრედებში გასტრინის სინთეზსა და მის სეკრეციას. ქოლესისტოკინინის ანალოგიურად, ბ. და მისი ანალოგები იწვევენ სიმაძღრის შეგრძნების ჩამოყალიბებას.

**გასტროფერინი** – გლიკოპროტეინი, სინთეზირდება კუჭის ლორწოვანი უჯრედების მიერ. იკავშირებს რკინის იონს. ხელს უწყობს ამ იონის შენთვის პროცესს, იცილებს რა უხსნადი  $Fe^{2+}$ -ის მარილების წარმოქმნას თორმეტგოჯა ნაწლავში.

**გლაუკომა** – მხედველობის ორგანოს მძიმე დაავადება. დღეისათვის გლაუკომას უწოდებენ თვალის ქრონიკულ დაავადებას, რომელიც ხასიათდება მუდმივი ან პერიოდულად განმეორებადი შიდათვალის წნევის მატებითა და შიდათვალის სითხის გამდინარე გზების მოშლით. ამგვარად, გლაუკომა აერთიანებს დაავადებების საკმაოდ დიდ ჯგუფს, რომელთათვისაც დამახასიათებელია შემდეგი ნიშნები: მაღალი თვალისშიდა წნევა, მხედველობის ნერვის ბოჭკოების დაზიანება, რასაც საბოლოოდ მოსდევს მისი ატროფია და გლაუკომისათვის დამახასიათებელი მხედველობითი ფუნქციის დარღვევა.

**გლიკანი** – პოლი- ან ოლიგოსაქარიდი, პოლიმერი, რომელიც შედგება მონოსაქარიდული რგოლისაგან, რომლებიც ერთმანეთს უკავშირდებიან O-გლიკოზიდური ბმით. მაგალითად, ცელულოზა წარმოადგენს გლიკანს, რომელიც შედგება ბეტა-1,4-D-გლუკოზისაგან, ხოლო ქიტინი – ბეტა-1,4- N- აცეტილ-D – გლუკო-ზამინისაგან. გლიკანები, რომელთა შემადგენლობაშია ერთნაირი ნახშირწყლოვანი რგოლები (ჰომოპოლისაქარიდები) იწოდებიან როგორც ჰომოპოლიგლიკანები. იმ შემთხვევაში, თუ ჯაჭვი აგებულია განსხვავებული ნახშირწყლოვანი რგოლებისაგან (ჰეტეროპოლისაქარიდები), წარმოქმნიან ჰეტეროგლიკანებს.

**გლიკოგენსინთაზა** – ფერმენტი, რომელიც ახორციელებს 1-4- გლიკოზიდური ბმის წარმოქმნას ურიდინ-აქტივირებულ (UDPGlc) გლუკოზასა და გლიკოგენის მოლეკულის ბოლო გლუკოზას შორის, რასაც თან სდევს UDP-ის გამოთავისუფლება. ამ რეაქციისათვის აუცილებელია ფალის სახით გლიკოგენის მოლეკულის არსებობა. უჯრედში გ. ორი ფორმით გვხვდება – ფოსფორილირებული ან დეფოსფორილირებული. აქტიური დეფოსფორილირებული გლიკოგენსინთაზა a შესაძლებელია ინაქტივირდეს გლიკოგენსინთაზა b-ს წარმოქმნით ფოსფორილირების დახმარებით, რომელიც ხორციელდება 5 სხვადასხვა პროტეინკინაზას დახმარებით 7 სერინულ ნაშთზე. ფოსფორილირების შვიდივე უბანი განთავსებულია ფერმენტის 4 იდენტურ სუბერთეულზე. 2 პროტეინკინაზა  $Ca^{2+}$ /კალმადულინ-დამოკიდებულია. ერთი მათგანი – ფოსფორილაზა კინაზაა, ხოლო მეორე – cAMP-დამოკიდებული პროტეინკინაზა. დანარჩენი სამი ცნობილია, როგორც გლიკოგენსინთაზას კინაზა 3-, 4- და 5.

**გლიკოლიზი** – გლუკოზის დაჟანგვის პროცესი, რომლის დროსაც ერთი მოლეკულა გლუკოზიდან წარმოიქმნება ორი მოლეკულა პიროყურძნის მჟავა. გლიკოლიზი შედგება ფერმენტული რეაქციების თანამიმდევრული ჯაჭვისაგან და მიმდინარეობს ენერჯის შენახვით ATP-ისა და  $NADH_2$ -ის მოლეკულის ფორმით. იგი წარმოადგენს გლუკოზის კატაბოლიზმის უნივერსალურ გზას, რომელიც გვხვდება ცოცხალ უჯრედში. სუმარული ფორმით გ. გამოსახება შემდეგი რეაქციით:  $გლუკოზა + 2NAD^+ + 2ADP + 2Pi \rightarrow 2პირუვატი + 2NADH + 2H^+ + 2ATP + 2H_2O$ . პროცესისათვის არ არის საჭირო ჟანგბადის არსებობა. აერობულ პირობებში პიროყურძენმჟავა დეკარბოქსილირდება, უერთდება კოფერმენტ A-ს და ამ ფორმით ერთვება ლიმონმჟავა ციკლში. ანაერობულ პირობებში იგი განიცდის შემდგომ გარდაქმნას დუღილის ფორმით.

**გლუტამატდეჰიდროგენაზა** (L-გლუტამატ: NAD-ოქსიდორედუქტაზა) – ფერმენტი, რომელიც აკატალიზებს გლუტამატის  $\alpha$ -კეტოგლუტარის მჟავად გარდამნის შებრუნებულ რეაქციას. ლიმონმჟავა ციკლის  $\alpha$ -კეტოგლუტამატის სტადიაზე შესაძლებელია ადგილი

ჰქონდეს კეტომჟავის გამოსვლას ციკლიდან და მის გარდაქმნას L-გლუტამინის მჟავად თავისუფალი ამიაკის ამინირების ხარჯზე ან გადაამინირების შებრუნებული რეაქციით. ამ ფერმენტის არაცილოვანი კომპონენტია NAD ან NADP.

**გლუტათიონპეროქსიდაზები (Glutathione peroxidase-GP)**- ფერმენტების ჯგუფი, რომელიც იცავს ორგანიზმს ჟანგვითი დაზიანებისაგან. გ. აკატალიზებს ლიპიდური ზეჟანგების აღდგენას სპირტებამდე და წყალბადის პეროქსიდის აღდგენას წყლამდე. ცნობილია რამდენიმე გენი, რომლებიც აკოდირებს სხვადასხვა იზოფორმებს, რომლებიც ერთმანეთისაგან განსხვავდებიან ლოკალიზაციით უჯრედში. სტრუქტურულად წარმოადგენენ სელენ-შემცველ ტეტრამერულ გლიკოპროტეინებს. ყველაზე გავრცელებული იზოფორმაა GP1, რომელიც გვხვდება ძუძუმწოვრების ყველა ქსოვილის უჯრედების ციტოზოლში. მისი სუბსტრატია წყალბადის ზეჟანგი. GP4-ს აქვს განსაკუთრებული მნიშვნელობა ლიპიდების პეროქსიდების მეტაბოლიზმში. იგი ასევე ექსპრესირდება ძუძუმწოვრების ყველა უჯრედში. GP2 ექსპრესირდება ნაწლავის უჯრედებში და წარმოადგენს უჯრედგარე ფერმენტს; GP3 ასევე უჯრედგარე ფერმენტია და წარმოადგენილია პლაზმაში. ადამიანის ორგანიზმში იდენტიფიცირებულია ფერმენტის 8 იზოფორმა. გ. აკატალიზებს შემდეგ რეაქციას:  $2\text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{GS-SG} + 2\text{H}_2\text{O}$ .

**გლუტათიონტრანსფერაზა** – ანტიოქსიდანტური სისტემის მულტიფუნქციური ფერმენტების ჯგუფი, რომლებიც იყენებენ აღდგენილ გლუტათიონს (GSH) ჰიდროფობური ნაერთების მეტაბოლიზმისათვის და აკატალიზირებენ რეაქციას:  $\text{RX} + \text{GSH} = \text{HX} + \text{GS-SG}$ . ცნობილია გ., რომელიც ურთიერთქმედებს კათიონებთან (ღვიძლი, ნაწლავი, თირკმელი) და ანიონებთან (თავის ტვინი, ელენთა, ფილტვები, პლაცენტა, ერითროციტები). ძირითადად ლოკალიზებულია ციტოზოლსა და ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში, თუმცა გვხვდება ასევე ბირთვსა და მიტოქონდრიებშიც.

**დეკორინი** – მცირე ზომის (90-140კდალ.) პროტეიგლიკანი, რომელიც მდიდარია ამინომჟავა ლეიცინით. შედგება ცილოვანი ბირთვისაგან, რომელიც შეიცავს ლეიცინურ გამეორებებს და ქონდრიოტინსულფატსა და დერმატანსულფატს. იგი დაკავშირებულია ცილა ბიგლიკანთან. როგორც ფიქრობენ, დეკორინი და ბიგლიკანი, წარმოადგენენ გენების დუპლიკაციის პროდუქტს. შემაერთებული ქსოვილის ეს კომპონენტი დაკავშირებულია კოლაგენურ ბოჭკოებთან და განსაკუთრებულ როლს ასრულებს მატრიქსის აწყობის პროცესში.

**დემენცია** – შეძენილი ჭკუასუსტობა, შემეცნებითი შემოქმედების დაკარგვა. გონებრივი განუვითარებლობისაგან (ოლიგოფრენია) განსხვავებით, დ. ფსიქიკური ფუნქციების ჩაშლას, რისი მიზეზიც ტვინის დაზიანებაა.

**დეტრიტი** – წვრილი (რამდენიმე მკმ-დან რამდენიმე სანტიმეტრამდე) მცენარეული და ცხოველური ორგანიზმების გაუხრწნელი ნაწილაკები ან მათი ნაწარმები, რომლებიც შეტივტივებულია წყალში ან დალექილია ფსკერზე.

**დისტროფინი** – კუნთოვანი უჯრედის ციტოპლაზმის სტრუქტურული ცილა. წარმოადგენს დისტროფინ-ასოცირებული გლიკოპროტეინული კომპლექსის აუცილებელ კომპონენტს (დაგ-კომპლექსი). ეს კომპლექსი აკავშირებს კუნთის ბოჭკოს ციტოჩონჩხს უჯრედგარე მატრიქსთან. დაგ-კომპლექსი ასევე ცნობილია როგორც კოსტამერი. კომპლექსში დისტროფინთან ასოცირებულია მრავალი კუნთოვანი ცილა, მაგალითად, დისტობრეინი, სინემინი, სარკოგლიკანი, დისტროგლიკანი და სარკოსპანი. იგი შედგება 4 დომენისაგან და მისი მოლეკულური მასა 427კდალ. მისი გენი ადამიანის გენომის ერთ-ერთ ყველაზე გრძელი გენია (2.5 მილიონი ნუკლეოტიდური წყვილი). დ. როლი გამოიხატება ენერჯის შთანთქმვაში (კუნთის შეკუმშვის პროცესში დ. მოლეკულის ზომა იცვლება და მისი ფენოვანი სტრუქტურა ასრულებს ზამბარის ფუნქციას, რაც საშუალებას იძლევა დაიცვას მიოციტის მემბრანა ჭარბი მექანიკური დატვირთვით გამოწვეული დაზიანებისაგან), ზოგიერთი პროცესის რეგულაციაში (კალციუმის შემცველობის მუდმივობა და კუნთის ზრდის კონტროლი) და ასევე დაგ-კომპლექსის ფორმირებაში. ნანახი იქნა, რომ დ. დეფიციტი წარმოადგენს ისეთი დაავადების

მიზეზს, როგორცაა კუნთოვანი დისტროფია. ნორმალურ პირობებში კუნთოვან ბოჭკოში დ. შემცველობა მცირეა, თუმცა მისი არარსებობა ან ცვლილება იწვევს ისეთ მძიმე და მოურჩენილ დაავადებას, როგორცაა კუნთის დისტროფია, რომლის დროსაც მიმდინარეობს კუნთოვანი ბოჭკოების ნეკროზი.

**დომენები SH2- და SH3** – სიგნალის გადაცემის პროცესში მონაწილე მრავალი ცილისათვის დამახასიათებელია სტრუქტურაში ე.წ. SH2- და SH3-დომენების არსებობა. SH2 კომპაქტური გლობულარული დომენია, რომელიც ურთიერთქმედებს ფოსფორილირებული თიროზინის შემცველ ცილებთან, SH2-დომენის შემადგენლობაშია 100 ამინომჟავური ნაშთი. იგი აღმოჩენილია სხვადასხვა ზრდის ფაქტორის, ფოსფოლიპაზა C-ს მოლეკულაში. ამ დომენის ფუნქციაა ფერმენტის მიმართვა სუბსტრატისაკენ და ფერმენტ-სუბსტრატული ურთიერთქმედების გაიოლება. ორივე დომენი ამჟღავნებს მაღალ სპეციფიკურობას განსაზღვრული ამინომჟავური თანამიმდევრობებისადმი. მაგ., SH2-სათვის დამახასიათებელია იმ თანამიმდევრობის ამოცნობა და დაკავშირება, რომელიც შეიცავს ფოსფოთიროზინს. ხშირად გვხვდება ისეთი ცილის მოლეკულა, სადაც ორი SH2-დომენია. SH3-დომენი უკავშირდება მოკლე (10 ამინომჟავური ნაშთი) კონსერვატულ თანამიმდევრობებს, რომლებიც მდიდარია პროლინით. ამგვარად, ჩანს, რომ SH2-და SH3-დომენების ფუნქციაა ცილა-ცილოვანი ურთიერთქმედების წარმართვა.

**ეგზოციტოზი** – ეუკარიოტულ უჯრედებში ეგზოციტოზის პროცესი გულისხმობს, უჯრედშიდა ვეზიკულების (მემბრანული ბუშტუკების) შერწყმას უჯრედის პლაზმურ მემბრანასთან. ე. დროს სეკრეტორული ვეზიკულების შიგთავსი გამოიყოფა უჯრედგარე სივრცეში, ხოლო მემბრანა ერწყმება უჯრედის მემბრანას. პრაქტიკულად, ყველა მაკრომოლეკულა (ცილები, პეპტიდური ჰორმონები და სხვ.) უჯრედიდან გამოიყოფა ამ გზით. პროკარიოტებში ეგზოციტოზის ვეზიკულური მექანიზმი არ გვხვდება. ამ უჯრედებში ეგზოციტოზი ეწოდება ცილების ჩაშენებას მემბრანაში და გამოყოფას უჯრედიდან გარემო არეში ან პერიპლაზმურ სივრცეში ამ ფორმით. ეგზოციტოზი ასრულებს 3 ძირითად ფუნქციას: 1. იმ ლიპიდების მიწოდებას უჯრედის მემბრანასთან, რომელიც აუცილებელია უჯრედის ზრდისათვის; 2. უჯრედიდან სხვადასხვა ნაერთების გამოყოფას, მაგალითად, მეტაბოლიზმის ტოქსიკური პროდუქტების ან სასიგნალო მოლეკულების (ჰორმონები ან ნეირომედიატორები); 3. უჯრედის მემბრანასთან ფუნქციურად მნიშვნელოვანი ცილების, მაგალითად, რეცეპტორებთან ცილა-ტრანსპორტირების მიტანა.

**ელერს-დანლოსის სინდრომი** – მემკვიდრული ტიპის შემაერთებელი ქსოვილის დაავადებების ჯგუფი, რაც გამოწვეულია დეფექტით კოლაგენის სინთეზში. მუტაციებზე დამოკიდებულებით დაავადება შესაძლებელია წარიმართოს მსუბუქად და ან გახდეს სიცოცხლისათვის საშიში. მკურნალობას არ ექვემდებარება.

**ელიმინაცია** – ბიოლოგიაში ნიშნავს ცალკეული ან მთელი ჯგუფი ორგანიზმების დაღუპვას ბუნებრივი მიზეზების შედეგად. აქედან გამომდინრე, ეს ტერმინი ასევე იხმარება ზოგიერთი მოლეკულის რაოდენობრივი შემცველობის შემცირების აღსანიშნავად. მაგალითად, ცილების ელიმინაცია გულისხმობს ცილის მოლეკულის დეგრადაციას და მათ გაქრობას უჯრედში მიმდინარე ზოგიერთი პათოლოგიური პროცესის შედეგად.

**ენდოციტოზი** – უჯრედგარე შემცველობის შთანთქმა (ინტერნალიზაცია), რომელიც ხორციელდება მემბრანული ვეზიკულების წარმოქმნის გზით. მისი საშუალებით უჯრედი ღებულობს სასიცოცხლო ფუნქციებისათვის აუცილებელ ჰიდროფილურ მასალას, რომელსაც სხვა გზით არ შესწევს უნარი გადალოხოს პლაზმური მემბრანა. განასხვავებენ რამდენიმე ტიპს: ფაგოციტოზს, პინოციტოზს და რეცეპტორ-დამოკიდებულ ენდოციტოზს.

**ენდონუკლეაზები** – ფერმენტები, რომლებიც ხლეჩენ ფოსფოდიეთერულ კავშირს პოლინუკლეოტიდური ჯაჭვის შიგნით. ცნობილია ამ ფერმენტების რამდენიმე ჯგუფი, მაგალითად, რესტრიქტაზის ენდონუკლეაზა (რესტრიქტაზა) ხლეჩს დნმ-ს განსაზღვრულ ადგილებში.

**ენდოთელიუმი** – მეზოდერმალური წარმოშობის ეპითელის ერთ-ერთი ნაირსახეობა. წარმოდგენილია უჯრედების ერთი შრით, რომლებიც ამოფენენ სხეულის ზოგიერთ სიღრუეს, მაგალითად, გულის სიღრუეს, სისხლძარღვებს და ლიმფურ სადინრებს.

**ენდოსომა** – მემბრანული უჯრედშიდა ორგანელი, ვეზიკულის ერთ-ერთი ტიპი, რომელიც წარმოიქმნება ენდოციტური ბუშტუკების შერწყმით. მომნიშვნელო ე. ზომაა 300-400ნმ. მას შემდეგ, რაც წარმოიქმნება ენდოციტოზის პროცესში პლაზმური მემბრანიდან, მათი უმრავლესობა ტრანსპორტირდება უჯრედის შიგნით, სადაც ერწყმიან იქ არსებულ ენდოსომებს, ან ხდება მათი შემჯავება პროტონული H-ATP-აზას მიერ. მომნიშვნელების პროცესში ე. გადის რამდენიმე სტადიას და გარდაიქმნება ლიზოსომად. სანყისი პლაზმური მემბრანა შესაძლებელია დაბრუნდეს უკან მომდევნო გამოყენებისათვის (რეციკულაცია). მრავალი მემბრანული რეცეპტორი სუბსტრატის დაკავშირების შემდგომ ინტერნალიზირდება ენდოსომის შემადგენლობაში. ეს პროცესი თავდაპირველად ითვლებოდა როგორც რეცეპტორის დეგრადაცია ან მისი რეციკულაცია. თუმცა დღესდღეობით მიიჩნევა, რომ ე.-ში მათი ლოკალიზაცია შესაძლებელია ასრულებდეს განსაკუთრებულ როლს სიგნალის გადაცემის პროცესში. მაგალითად, ცნობილია, რომ ეპიდერმალურ ზრდის ფაქტორს შეუძლია სიგნალის გადაცემა მყისიერად, რაც დაუკავშირდება რეცეპტორს პლაზმურ მემბრანაზე, თუმცა მისი აქტივობა განსაკუთრებით ე.-ში. ამავე დროს, განიხილება მოსაზრება იმის შესახებ, რომ გააქტივებულ რეცეპტორს მემბრანაზე და ენდოსომებში შესაძლებელია შესწევს უნარი ჩართოს განსხვავებული სასიგნალო გზა. განასხვავებენ 3 ტიპის ენდოსომას: ადრეულს (პირველადი), გვიანს და რეციკულირებულს. მისი ჩამოყალიბებისა და მომნიშვნელების პროცესში განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია H-ATP-აზას როლი.

**ენტეროქრომაფინული უჯრედები** – საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ეპითელის ამოფენი შრის უჯრედები, რომლებიც გამოყოფენ მრავალრიცხოვან ჰორმონებს, მათ შორის სეროტონინს. სეროტონინის გარდა, ასევე ხდება სეროტონინის სინთეზიც და მისი დამარაგებაც. ადამიანის ორგანიზმში დასინთეზებული სეროტონინის 90% სწორედ ამ უჯრედებში სინთეზდება.

ერიტროპოეზი – ჰემოპოეზის (სისხლწარმოქმნის) ერთ-ერთი ფორმა, რომლის დროსაც წარმოიქმნება სისხლის წითელი უჯრედები – ერითროციტები. ერითროპოეზი სტიმულირდება ქსოვილებში ჟანგბადის მიწოდების შემცირებით, რომელიც დეტექტირდება თირკმელეებით. თირკმელები ქსოვილოვანი ჰიპოქსიის საპასუხოდ წარმოქმნიან ჰორმონ ერითროპოეტინს, რომელიც, თავის მხრივ, ასტიმულირებს ერითროციტების წარმოქმნას – ერითროპოეზს.

**ერიტროპოეტინი** – თირკმლის მიერ სინთეზირებული გლიკოპროტეინული ჰორმონი. წარმოადგენს ერითროპოეზის სტიმულატორს. ააქტივებს მიტოზს და ერითროციტების მომნიშვნელებას წინამორბედი უჯრედებიდან.

**ვერნიკეს დაავადება** – შუა ტვინისა და ჰიპოთალამუსის მწვავე დაზიანება B1ვიტამინის დეფიციტის შედეგად.

**ვილსონის დაავადება** – ამ დაავადებას მოზარდებისა და ახალგაზრდების დაავადებასაც უწოდებენ. კლინიკურად არ ვლინდება ხუთ წლამდე. დაავადების გამოვლენა ძირითადად ხდება 15 წლისთვის. დაავადების შემთხვევაში მიმდინარე პათოლოგიურ პროცესებში ჩართულია ღვიძლი, მათ შორის ისეთებშიც, ვისაც ასევე აღენიშნებათ ნევროლოგიური სიმპტომებიც. დაავადება ასევე აზიანებს თვალებს, სახსრებს, თირკმელებს და ინვესს ერითროციტების ჰემოლიზს. პაციენტებს შესაძლებელია განუვითარდეს ღვიძლის ციროზი, ნევროლოგიური დარღვევები (ტრემორი, ქორეა), ოფთალმოლოგიური პრობლემები, ფსიქიკური სტატუსის დარღვევები, ჰემოლიზური ანემია.

**თირკმლოვანი გლუკოზურია** – დაავადება, რომელიც ვითარდება თირკმლის მილაკებში გლუკოზის ტრანსპორტის დარღვევით. დაავადების დროს გაძლიერებულია გლუკოზის ექსკრეცია. დაავადება შეიძლება განვითარდეს როგორც დამოუკიდებლად, ასევე მილაკების

სხვა დაავადებების შემთხვევაში. თ.გ. არ არის დამოკიდებული დიეტაზე – შარდის ყველა პორცია, მათ შორის ლამის შარდი, შეიცავს შაქარს, კერძოდ გლუკოზას. დაავადების მიზეზი სხვადასხვაა, მათ შორის პროქსიმალური მილაკების შემცირება; იმ სისტემის ფუნქციური აქტივობის დაქვეითება, რომელიც პასუხისმგებელია გლუკოზის ტრანსპორტზე; თირკმლის მილაკების უჯრედების მემბრანის გამტარებლობის დაქვეითება; სპეციფიკური გლუკოზის მემბრანული ტრანსპორტერის აქტივობის დაქვეითება.

**თრომბოსპონდინი 1** – თრომბოსპონდინების ოჯახის წარმომადგენელი, ადჰეზიური ცილა, რომელიც არეგულირებს უჯრედებში ურთიერთქმედებას და ასევე მათ ურთიერთობას უჯრედგარე მატრიქსთან. სინთეზის შემდგომ თ.-ის მოლეკულები ერთიანდებიან და ქმნიან ჰომოტრიმერებს და ამ სახით ურთიერთქმედებენ სხვადასხვა რეცეპტორებთან, მათ შორის CD36, CD47 და ინტეგრინებთან.

**თუთიის თითები (zinc finger)** – ცილოვანი სტრუქტურის ტიპი, რომელიც სტაბილიზდება თუთიის ერთი ან ორი იონით, რომელიც ამინომჟავურ ნაშთებთან დაკავშირებულია კოორდინაციული ბმებით. როგორც წესი, თუთიის თითი შეიცავს 20-მდე ამინომჟავას, ხოლო თუთიის იონი იკავშირებს 2 ჰისტიდინს და 2 ცისტეინს. თ.თ. წარმოადგენს ცილოვან მოდულს, რომელიც ურთიერთქმედებს დნმ-თან, რნმ-თან, სხვა ცილებთან და მცირე ზომის მოლეკულებთან. თუთიის თითების სტრუქტურის მქონე ცილები, ძირითადად, დნმ-დამაკავშირებელი ტრანსკრიფციული ფაქტორებია.

**იმუნიტეტი** – ორგანიზმის წინააღმდეგობა ინფექციებისა და უცხო ორგანიზმების ინვაზიებისადმი (მათ შორის დაავადების გამომწვევი მიკროორგანიზმებისადმი), ასევე უცხო ნერთების ზემოქმედებისადმი, რომლებსაც აქვს ანტიგენური თვისებები. ზოგიერთ შემთხვევაში, იმუნური რეაქციები ასევე წარმოიქმნება ორგანიზმში საკუთარი უჯრედებისადმი.

**ინდიკანი** – ინდოქსილგოგირდმჟავას მარილი. სინთეზდება ცხოველური ორგანიზმის ღვიძლში გოგირდმემცველი ნაერთებიდან, რომლებიც წარმოიქმნება ცილოვანი გოგირდის (ცისტეინის) დაჟანგვით და ინდოლის დაჟანგვით მიღებული ინდოქსილიდან. ნორმალურ პირობებში ინდიკანის შემცველობა შარდში უმნიშვნელოა, თუმცა ნაწლავებში მიმდინარე ლპობითი პროცესების (მაგალითად, წვრილი ნაწლავის გაუვალობა), ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს ცილების გაძლიერებული დაშლისას მისი რაოდენობა საგრძნობლად მატულობს. ასეთ პირობებში ი. რაოდენობრივ განსაზღვრას დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა ენიჭება.

**ინტერფერონები** – ორგანიზმში შეჭრილი ვირუსების საპასუხოდ უჯრედების მიერ სინთეზირებული და გამოყოფილი, მსგავსი თვისებების მქონე ცილების ჯგუფი. ი. დახმარებით უჯრედები ხდებიან ვირუსების მიმართ არამგრძნობიარე. ადამიანის ინტერფერონები იყოფა ჯგუფებად, რომლებსაც საფუძვლად უდევს უჯრედის ის ტიპი, სადაც ხდება მათი წარმოქმნა. ესენია:  $\alpha$ ,  $\beta$  და  $\gamma$ . ინტერფერონის პროდუქცია ძუძუმწოვრების უჯრედებში იწყება ვირუსული ინფექციის საპასუხოდ. ი. გამოდის უჯრედის გარეთ და შედის კონტაქტში მეზობელ უჯრედებთან, რასაც მოსდევს ისეთი ცვლილებები, რაც ხელს უშლის ვირუსის გამრავლებას.

**ინტერლეიკინები** – ციტოკინების ჯგუფი, რომლებიც სინთეზდება ძირითადად ლეიკოციტების მიერ. ასევე წარმოიქმნებიან მონონუკლეარული ფაგოციტებისა და სხვა უჯრედების მიერაც. ი. წარმოადგენენ იმუნური სისტემის ნაწილს. ცნობილია 15-მდე ინტერლეიკინი, რომლებიც სხვადასხვა პროცესში არიან ჩართულები.

**ინტერლეიკინი 1** – ციტოკინების ჯგუფის წარმომადგენელი, ანთებისა და იმუნიტეტის მედიატორი, სინთეზდება სხვადასხვა უჯრედის მიერ, პირველ რიგში, გააქტივებული მაკროფაგებით, კერატინოციტებით, სტიმულირებული B-უჯრედებითა და ფიბრობლასტებით. ცნობილია ი. ორი იზოფორმა  $\alpha$  და  $\beta$ . ორივე სინთეზდება წინამორბედის სახით და მათი გარდაქმნა სრულფასოვან ცილად ხდება მას შემდეგ, რაც მასზე მოქმედებს ან კასპაზა-1, ან ე.წ.

ინტელექტუალური-მაკონვენტირებელი ფერმენტი (ICE). ორივე იზოფორმას აქვს β-სტრუქტურა, რომელიც წარმოქმნის ცილინდრის ფორმის ცილას.

**ინტერსტიციალური სითხე (ქსოვილოვანი სითხე)** – წარმოდგენილია ხერხემლიანი ორგანიზმების უჯრედშორის სივრცეში. სისხლსა და ლიმფასთან ერთად, ქმნის ორგანიზმის შინაგან არეს. ი.ს.-დან უჯრედები იღებენ საკვებ ნივთიერებას და აქვე გამოყოფენ მეტაბოლიზმის საბოლოო პროდუქტებს. ი.ს. წარმოიქმნება სისხლის პლაზმისა და ქსოვილების უჯრედების ფილტრაციის შედეგად. სითხე ძირითადად დაკავშირებულია ცილებთან და აქვს გელის ფორმა. ვინაიდან წყალი ძირითადად დაკავშირებულ მდგომარეობაშია, იგი ძალიან ნელა მოძრაობს. ამ შემთხვევაში ძირითად მამოძრავებელ ძალას წარმოადგენს დიფუზია. დიფუზიონის არა მარტო წყალი, არამედ უჯრედული ცვლის პროდუქტები, გაზები ( $O_2$  და  $CO_2$ ) და ელექტროლიტები.

**ინტერსტიციალური სივრცე (უჯრედშორისი სივრცე)** – სივრცე უჯრედებს შორის, რომელიც ამოვსებულია ინტერსტიციალური (უჯრედებსშორისი) სითხით. უჯრედშორისი სივრცე, სითხის გარდა, შეიცავს ორი სახის მყარ სრუქტურას – კოლაგენურ ბოჭკოებსა და პროტეოგლიკანურ ძაფებს. უჯრედშორისი სივრცეში სითხე ხვდება სისხლძარღვის კაპილარიდან ფილტრაციისა და დიფუზიის გზით. სითხე შეიცავს თითქმის ყველა იმ ნივთიერებას, რომელიც წარმოდგენილია სისხლის პლაზმაში. გამონაკლისს წარმოადგენს ცილები, რომელთა მოლეკულის ზომები ხელს უშლის მათ გავლას კაპილარის ენდოთელიუმის ფორებში.

**იონოტროპული ეფექტი** – გულის შეკუმშვის ძალის ცვლილება. ეს სიდიდე შესაძლებელია იყოს დადებითი ან უარყოფითი.

**კალდესმონი** – კალმადულინ-დამაკავშირებელი ცილა. გლუვ კუნთებში კ. ინჰიბირებს მიოზინის ATP-აზურ აქტივობას.

**კალსეკვესტრინი** – ჩონჩხის კუნთების ცილა, რომელიც ლოკალიზებულია სარკოპლაზმური რეტიკულუმის ტერმინალურ ცისტერნებში. კ მკვავე ცილაა და ტერმინალში მისი შემცველობა იქ არსებული ცილების 20%-ს შეადგენს. მისთვის დამახასიათებელია დაბალი თვისობის მქონე კალციუმ-დამაკავშირებელი ცენტრების დიდი რაოდენობა (40-ზე მეტი), რაც ხდება იმის მიზეზი, რომ ტერმინალურ ცისტერნებში დიდი რაოდენობითაა ამ იონის შემცველობა. ითვლება, რომ ცისტერნებში  $Ca^{2+}$ -ატფ-აზას მოქმედების შედეგად მოხვედრილი იონი სწორედ ამ ცილასთანაა დაკავშირებული. ერთი მოლეკულა კ. იკავშირებს  $Ca^{2+}$ -ის სამ იონს და წარმოადგენს  $Ca^{2+}$ -ბუფერს სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში. იგი ძირითადად ლოკალიზებულია რიანოდინ-მგრძნობიარე  $Ca^{2+}$ -არხების სიახლოვეს. ამდენად, კალსეკვესტრინი წარმოადგენს არა მარტო  $Ca^{2+}$ -ბუფერს ტერმინალურ ცისტერნებში, არამედ მონაწილეობს ასევე ამ იონის კონცენტრირებაში  $Ca^{2+}$ -არხების სიახლოვეს, რაც ზრდის  $Ca^{2+}$ -ის გამოთავისუფლების სიჩქარეს.

**კალციინერიინი** –  $Ca^{2+}$ -კალმადულინით აქტივირებული სერინ-ტრეონინ-ფოსფატაზა, მონაწილეობს სასიგნალო გზებში, რომელიც აუცილებელია გენების რეგულირებისათვის, ასევე სხვადასხვა ტიპის უჯრედების ბიოლოგიურ პასუხზე გარე სტიმულაციაზე.  $Ca^{2+}$ -ის დონის აწევა ციტოპლაზმაში მიმდინარეობს 2  $Ca^{2+}$ -დამოკიდებული ფერმენტის კალმადულინისა და კალციინერიინის აქტივაციით. ეს უკანასკნელი, წარმოადგენს კალმადულინ-დამოკიდებული სერინ-ტრეონინ-ფოსფატაზას და ფერმენტს, რომელიც აკონტროლებს NFAT-ცილების აქტივობას. უკავშირდება რა NFAT-ცილების რეგულატორულ სუბერთეულს, კ. ახდენს მათ დეფოსფორილირებას და ინიცირებს მათ ტრანსლოკაციას ბირთვში, დნმ-თან დაკავშირებას და სხვადასხვა გენების ტრანსკრიფციას. კ. ჰეტეროდიმერია, რომელიც შედგება კატალიზური (59კდალ.) და  $Ca^{++}$ -დამაკავშირებელი რეგულატორული (19კდალ) სუბერთეულისაგან. ამავე დროს, კატალიზურ სუბერთეულში წარმოდგენილია კალმადულინის დამაკავშირებელი უბანიც და აუტონიჰიბიტორული უბანი, რომლის მოშორება იწვევს კალციინერიინის პერმანენტულ აქტივაციას. აუტონიჰიბიტორული დომენი წარმოქმნის მარყუჭს, რომე-

ლიც ფარავს კატალიზურ დომენს და ამით ხელს უშლის მის ურთიერთქმედებას NFAT-თან. კალციინერინის რაოდენობა ზოგიერთი ნეიროდეგენერაციული ცვლილებების დროს დაქვეითებულია.

**კანცეროგენეზი** – სიმსივნის წარმოქმნისა და განვითარების რთული, მრავალსაფეხურიანი პათოფიზიოლოგიური პროცესი.

**კაპილარი** – ადამიანისა და ცხოველების ყველაზე წვრილი სისხლძარღვი, რომლის საშუალო დიამეტრი 5-10მკმ-ია. აკავშირებს რა ერთმანეთთან არტერიებსა და ვენებს, მონაწილეობენ სისხლსა და ქსოვილებს შორის მიმდინარე ნივთიერებათა ცვლაში. კ. კედლები ერთობრიანია და აგებულია ენდოთელიუმის უჯრედებით, რაც საშუალებას იძლევა ჟანგბადის, წყლის, ლიპიდების და სხვა ნაერთების გავლას დროის მცირე მონაკვეთში. ორგანიზმის ცხოველქმედების შედეგად გამოყოფილი პროდუქტები (ნახშირბადის დიოქსიდი და შარდოვანა) ასევე კაპილარის კედლის გავლით გადადიან სისხლში, რაც იძლევა შესაძლებლობას, მოხდეს მათი ტრანსპორტირება გამოყოფის ადგილებში. კ. კედლის გამტარებლობაზე ზემოქმედებას ახდენენ ციტოკინები.

**კარნიტინი (L-carnitine, ვიტამინი Bt, იგივე ვიტამინი B11)** – B-ჯგუფის ვიტამინების მონათესავე ბუნებრივი ნივთიერება, რომელიც ორგანიზმში ასრულებს მთელ რიგ მნიშვნელოვან ფუნქციებს, მათ შორის აქტიურადაა ჩართული ცხიმის დანვის პროცესში. დამტკიცებულია, რომ კ. დახმარებით მიმდინარეობს გრძელი ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების ტრანსპორტი მიტოქონდრიულ მატრიქსში. ძუძუმწოვრების, მათ შორის, ადამიანის ორგანიზმში გვხვდება კუნთებსა და ღვიძლში.

**კარნოზინი** (β-ალანინი-L-ჰისტიდინი) – დიპეპტიდი, მაღალი კონცენტრაციებით ნანახია კუნთსა და ტვინის ქსოვილებში. დადასტურებულია კ. ანტიოქსიდანტური თვისებები, კერძოდ მისი მონაწილეობა ჟანგბადის აქტიური ფორმების აცილების პროცესში.

**კასლის შინაგანი ფაქტორი** – გლუკოპოპროტეინი, კომპლექსური შენაერთი, შედგება პეპტიდებისაგან, რომლებიც სცილდება პეპსინოგენს ამ უკანასკნელის გარდაქმნისას პეპსინად, ხოლო მუკოიდი – სეკრეტია, რომელიც გამოიყოფა კუჭის ლორწოვანი გარსის უჯრედების – მუკოციტების მიერ. კომპლექსის მუკოიდური ნაწილი იცავს მას საჭმლის მომწელებელი ფერმენტების ჰიდროლიზისაგან და ნაწლავის ბაქტერიების მიერ უტილიზაციისაგან. ცილოვანი ნაწილი განსაზღვრავს კომპლექსის ფიზიოლოგიურ აქტივობას. კასლის შინაგანი ფაქტორის ძირითადი როლი მდგომარეობს ვიტამინ B12-თან ლაბილური კომპლექსის შექმნაში, რომელიც შეინოვება სწორი ნაწლავის ეპითელიუმის უჯრედების მიერ. შენოვის პროცესი ძლიერდება კალციუმის იონების, ბიკარბონატებისა და კუჭქვეშა ჯირკვლის ფერმენტების არსებობისას. სისხლის პლაზმაში ვიტამინი უკავშირდება პლაზმის ცილებს, წარმოქმნის რა ცილა-ვიტამინურ კომპლექსს, ხოლო ეს უკანასკნელი დეპონირდება ღვიძლში.

**კაზეინი** – რთული ცილა, რომელიც წარმოიქმნება წინამორბედისაგან (კაზეინოგენისაგან) რძის შეხაჭოვების პროცესში. კ. რძეში იმყოფება დაკავშირებული ფორმით Ca-ის მარილებთან (კალციუმის კაზეინატი). მისი შედეგება მიმდინარეობს პროტეოლიზური ფერმენტების, მჟავების, რძემჟავა ბაქტერიების საშუალებით. კ. რძის, ყველის, ხაჭოს და სხვა რძის პროდუქტების ერთ-ერთი ძირითადი ცილაა. ის არ გვხვდება სისხლში და სინთეზდება სარძევე ჯირკვალში სისხლში არსებული თავისუფალი ამინომჟავებისაგან. ისევე როგორც სხვა ცილები, იშლება თერმული დამუშავებით +45<sup>0</sup> C-ზე.

**კაზეინკინაზა 2 (casein kinase 2)** – მაღალკონსერვატული პოლიფუნქციური სერინ/ტრეონინკინაზა, ასრულებს უმნიშვნელოვანეს როლს ეუკარიოტულ ორგანიზმებში მიმდინარე პროცესებში უჯრედების პროლიფერაციისა და დიფერენცირებიდან დაწყებული დაღუპვის ჩათვლით. ფერმენტი ექსპრესირდება ყველა უჯრედში და მისი მაღალი აქტივობა განსაკუთრებით დამახასიათებელია სიმსივნური უჯრედებისათვის. სხვა რეგულატორული ცილებისაგან განსხვავებით, კ. ყოველთვის იმყოფება აქტიურ კონფორმაციაში. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია კ. ანტიაპოპტოური ფუნქცია: იგი არეგულირებს უჯრედების სიცოცხლისუნა-



რიანობას სხვადასხვა დონეზე, კერძოდ ხელს უწყობს დნმ-ის რეპარაციას, მოქმედებს NF-B, Wnt, PI3K/Akt და JAK-STAT სასიგნალო კასკადზე, ურთიერთქმედებს შაპერონებთან, ააქტივებს ანტიაპოპტოზურ და ინაქტივირებს პროაპოპტოზურ ცილებს, მათ შორის კასპაზებს. ამ ფერმენტით განხორციელებული ფოსფორილირების მრავალფეროვნება უზრუნველყოფს სიმსივნური უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობას. ამ თვისებების გამო, კ. განიხილება, როგორც ერთ-ერთი ანტისიმსივნური თერაპიული სამიზნე.

**კერატინოციტი** – ექტოდერმალური წარმოშობის ეპითელური ქსოვილის უჯრედი, რომლის შუალედი ფილამენტები წარმოდგენილია ცილა კერატინით. კერატინოციტები შეადგენენ ძუძუმწოვრების კანის ეპიდერმისის ძირითად მასას. ამ უჯრედების დიფერენცირება წარმოადგენს გარქოვანების პროცესის საფუძველს.

**კეტომჟავების ჟანგვითი დეკარბოქსილირება** – პროცესის შედეგად ადგილი აქვს კეტომჟავის ჯაჭვის შემცირებას ერთი ატომი ნახშირბადით და მიმდინარეობს ფერმენტული სისტემის საშუალებით. მაგალითად, მთელი რიგი გარდაქმნების შედეგად პიროყურძენმჟავა, რომელიც წარმოადგენს ნახშირწყლების გარდაქმნის პროდუქტს, ერთვება ლიმონმჟავა ციკლში დეკარბოქსილირების და თანამიმდევრული დეჰიდრირების შედეგად წარმოქმნილი პროდუქტის – აცეტილ-კოA- ის ფორმით. პროცესში მონაწილეობს თიამინდიფოსფატი. შემდგომ რეაქციებში ჩართულია ფერმენტი პიროუვატდეჰიდროგენაზა, ასევე დაჟანგული ლიპონის მჟავა, NAD<sup>+</sup> და FAD<sup>+</sup>.

**კვანტი** – რომელიმე კონკრეტული სიდიდის განუყოფელი პორცია (რაოდენობა).

**კინინები** – ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებათა (პეპტიდები) ჯგუფი ცხოველისა და ადამიანის სისხლში. ახასიათებთ მრავალმხრივი მოქმედება – ინვევენ კუნთების მოღუნებას, ზრდიან კაპილარების განვლადობას. ასევე მონაწილეობენ ტკივილის აღქმის პროცესში და სხვ. ამ ნაერთების ძირითადი წარმომადგენელია ბრადიკინინი.

**კოკაინ-ამფეტამინ-რეგულირებადი ტრანსკრიფტი (CART)** – სხვადასხვა ბიოლოგიური ეფექტის მქონე ნეიროპეპტიდი. ფართოდ ექსპრესირდება ცნს და პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში, თუმცა განსაკუთრებით მაღალი შემცველობით გამოირჩევა ჰიპოთალამუსი. სავარაუდოდ, ჩართულია ენერგეტიკული ჰომეოსტაზის რეგულაციაში. ურთიერთქმედებს მადის რეგულაციის ცენტრალურ პროცესებში. CART-ის ექსპრესია ჰიპოთალამუსში რეგულირდება ზოგიერთი პერიფერიული ფაქტორით, მათ შორის ცხიმოვანი ქსოვილის ჰორმონით ლეპტინით. ნაჩვენებია, რომ CART-ის შეყვანა აქვეითებს მადას და ასტუმულირებს ენერჯის მოხმარებას.

**კოოპერატიულობა** – მოვლენა ბიოქიმიაში, რომელიც დამახასიათებელია იმ ფერმენტებისა და რეცეპტორებისათვის, რომლებსაც აქვს მრავალრიცხოვანი დამაკავშირებელი საიტები. კ. დამახასიათებელია ასევე დიდი ზომის, მრავალრიცხოვანი იდენტური სუბერთეულების მქონე მოლეკულებისათვის (დნმ, ცილები, ფოსფოლიპიდები). როცა სუბსტრატი უკავშირდება ფერმენტის ერთი სუბერთეულის აქტიურ ცენტრს, დანარჩენი სუბერთეულები აქტივირდებიან. ლიგანდებს შეიძლება გააჩნდეთ არაკოოპერატიული, დადებითი ან უარყოფითი კოოპერატიულობის ეფექტი. დადებითი კოოპერატიულობის მაგალითია O<sub>2</sub>-ის მიერთება ჰემოგლობინზე. უარყოფითი კ. მაგალითია გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატისა და გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატდეჰიდროგენაზას ურთიერთქმედება.

**კრეატინი** – აზოტშემცველი კარბომჟავა, რომელიც გვხვდება ხერხემლიან ორგანიზმებში. მონაწილეობს კუნთებსა და ნერვულ უჯრედებში მიმდინარე ენერგეტიკულ ცვლაში. წარმოიქმნება კრეატინფოსფატიდან ფერმენტ კრეატინკინაზას მონაწილეობით. როგორც ენერგეტიკული მარაგი, ხელს უწყობს ATP/ADP დონის შენარჩუნებას იმ უჯრედებში, სადაც აუცილებელია ATP-ის მაღალი კონცენტრაციის შენარჩუნება. ფოსფოკრეატინკინაზული სისტემა უჯრედში მოქმედებს როგორც ენერჯის უჯრედშიდა გადამცემი სისტემა იმ ადგილებიდან, სადაც ხდება ენერჯის დამარაგება ATP-ის სახით (მიტოქონდრიები და ციტოპლაზმა-

ში გლიკოლიზის რეაქციები) იმ ადგილებში, რომლებიც ამ ენერგიას მოიხმარენ (მაგალითად, მიოფიბრილები კუნთის შეკუმშვის პროცესში, ან სარკოპლაზმური რეტუკულუმი, სადაც ხდება კალციუმის შედინება და იქ მისი შენახვა).

**კრეატინინი** – კრეატინ-ფოსფატური რეაქციის სბოლო პროდუქტი. იგი წარმოიქმნება კუნთებში და შემდგომ გამოიყოფა სისხლში. კ. მონაწილეობს კუნთებისა და სხვა ქსოვილების ენერგეტიკულ ცვლაში. ორგანიზმიდან კ. გამოიყოფა თირკმელებიდან შარდთან ერთად. ამიტომ იგი წარმოადგენს თირკმლის მოქმედების მნიშვნელოვან მარკერს.

**ლექტინები** – ცილები (ძირითადად გლიკოპროტეინები), რომლებსაც აქვს უნარი მაღალ-სპეციფიკურად დაიკავშიროს უჯრედის ზედაპირზე არსებული ნახშირწყლოვანი ნაშთები და მოახდინოს ამ უჯრედების აგლუტინაცია. ლ. ხშირ შემთხვევაში მონაწილეობენ უჯრედების ამოცნობაში, მაგალითად ზოგიერთი პათოგენური მიკროორგანიზმი იყენებს ლექტინებს დაზიანებული ორგანიზმის უჯრედებთან დასაკავშირებლად. თავდაპირველად ლ. გამოყოფილი იქნა მცენარეთა თესლებიდან, თუმცა ისინი ნახსია უმეტესობა ცხოველურ ორგანიზმებშიც. მათ შეუძლიათ ერთროციტების აგლუტინაცია, და ასევე ახასიათებთ შერჩევითი მიტოგენეზური აქტივობა სისხლის ზოგიერთი უჯრედული პოპულაციების მიმართ.

**ლიმფოციტები** – იმუნური სისტემის უჯრედები, რომლებიც წარმოადგენენ ლეიკოციტების, კერძოდ გრანულოციტების სახესხვაობას. ლიმფოციტები ლიმფური სისტემის ძირითადი უჯრედებია, რომლებიც განსაზღვრავენ ჰუმორალურ იმუნიტეტს, უჯრედულ იმუნიტეტს და ასევე არეგულირებენ სხვა ტიპის უჯრედების მოქმედებას. ზრდასრული ადამიანის ორგანიზმის ლეიკოციტების 25-40% ლიმფოციტებია (500-1500 უჯრედი/1 მკლ).

**ლიმფოტოქსინი** –  $\alpha$  – ციტოკინი სიმსივნის ზრდის ნეკროზის ფაქტორების სუპეროჯახიდან, მონაწილეობს ლიმფოიდურ ორგანოგენეზში და უჯრედების დიფერენცირებაში. ადრე იწოდებოდა, როგორც სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი  $\beta$ . ჰომოტრიმერული მოლეკულაა და წარმოადგენს ლიგანდს შემდეგი რეცეპტორებისათვის: TNFRSF1A/TNFR1, TNFRSF1B/TNFR1 და TNFRSF14/HVEM. ამავე დროს, მას შეუძლია ურთიერთქმედება ლიმფოტოქსინ-ბეტასთან და ჰეტეროტრიმერების წარმოქმნა, რომლებიც უკავშირდებიან TNFRSF3/LTBR რეცეპტორს. ლიმფოტოქსინი- $\alpha$  სინთეზდება ლიმფოციტების მიერ და ციტოტოქსიკურია უმეტესობა სიმსივნის უჯრედებისათვის.

**ლიმფური კვანძები** – იმუნური სისტემის პერიფერიული ორგანოები, რომლებიც განლაგებულია ლიმფური ძარღვების გასწვრივ. ყოველ კვანძში განასხვავებენ ქერქოვან და ტვინოვან ნივთიერებას. ქერქოვან ნივთიერებაში გვხვდება B-დამოკიდებული ზონა და T-დამოკიდებული ზონა, ხოლო ტვინოვან ნივთიერებაში მხოლოდ T-დამოკიდებული ზონა.

**ლიმონმჟავა ციკლი (კრებსის ციკლი, ტრიკარბომჟავების ციკლი)** – კატაბოლიზმის საერთო გზის ცენტრალური ბიოქიმიური პროცესი, რომლის დროსაც აცეტილური ნაშთები ( $\text{CH}_3\text{CO}-$ ) მოკლდება ნახშირის ორჟანგამდე ( $\text{CO}_2$ ). ერთი ციკლის განმავლობაში წარმოიქმნება 2  $\text{CO}_2$ , 3  $\text{NADH}_2$ , 1  $\text{FADH}_2$  და 1  $\text{GTP (ATP)}$ .  $\text{NADH}_2$  -სა და  $\text{FADH}_2$ -ზე არსებული ელექტრონები შემდგომში გადაიტანება სუნთქვის ჯაჭვზე, სადაც ჟანგვითი ფოსფორილირების ხარჯზე წარმოიქმნება  $\text{ATP}$ . ლ.ც. წარმოადგენს სუნთქვის პროცესის საკვანძო ეტაპს ყველა იმ უჯრედისათვის, რომლებიც მოიხმარენ ჟანგბადს, ამავე დროს იგი არის შუალედი ეტაპი გლიკოლიზისა და ელექტრომატრანსპორტირებელ ჯაჭვს შორის. ამავე დროს, მას პლასტიკური ფუნქციაც ეკისრება. კერძოდ, იგი მნიშვნელოვანი წყაროა წინამორბედი მოლეკულებისათვის, საიდანაც სხვა ბიოქიმიური გარდაქმნების შედეგად სინთეზდება უჯრედის ცხოველქმედებისათვის აუცილებელი ნაერთები, მაგალითად ამინომჟავები, ნახშირწყლები, ცხომოვანი მჟავები და სხვ. ეუკარიოტულ უჯრედებში პროცესი მიმდინარეობს მიტოქონდრიებში, ხოლო ბაქტერიებში – ციტოზოლში.

**ლიპოპროტეინები** – რთული ცილების კლასი, რომელთა პროსთეტიული ჯგუფი წარმოადგენილია რომელიმე ლიპიდით. ლ. შემადგენლობაში შეიძლება გვხვდებოდეს თავისუფალი

ცხიმოვანი მჟავები, ნეიტრალური ცხიმები, ფოსფოლიპიდები და ქოლესტერიდები. ლ ნარ-მოადგენენ კომპლექსს, რომელიც აგებულია ცილებისაგან (აპოლიპროტეინებისა და ლიპიდებისაგან, რომელთა შორის კავშირი ხორციელდება ჰიდროფობური და ელექტროსტატიკური ურთიერთქმედებით. ლ. იყოფა თავისუფალ, ანუ ნყალში ხსნად (პლაზმის ლიპოპროტეინები) და უხსნად, ე.წ. სტრუქტურულ (უჯრედის მემბრანის შემადგენლობაში არსებულ) ლიპოპროტეინებად. რაც მეტია ლ.-ში ცილის შემცველობა, მით მაღალია მათი სიმკვრივე.

**ლიპოპროტეინლიპაზა** – ლიპაზების კლასის ფერმენტი, რომელიც ახორციელებს ტრიგლიცერიდების და ლიპოპროტეინების დაშლას და ამით არეგულირებს ლიპიდების დონეს სისხლში. სინთეზდება უმეტესობა ქსოვილში, ღვიძლის გარდა, სადაც გვხვდება სპეციფიკური ღვიძლის ლიპაზა. ამ ფერმენტით განსაკუთრებით მდიდარია გულის და ჩონჩხის კუნთის უჯრედები და ცხიმოვანი ქსოვილი.

**მეგალობლასტული ანემია** - იხ. პერნიციოზული ანემია.

**მემბრანის შემტევი კომპლექსი (MAC – membrane attack complex)** – კომპლემენტის კლასიკური და ალტერნატიული გზის C5-კონვერტაზა უკავშირდება C5-კომპონენტს და ხლეჩს მას C5a და C5b-ად. C5b უკავშირდება C6-ს და წარმოქმნილი C5b6-კომპლექსი სცილდება C5-კონვერტაზას. მას შემდგომ, რაც C5b6-კომპლექსი უკავშირდება C7-ს, ფორმირდება ჰიდროფობური კომპლექსი C5b67, რომელიც ფიქსირდება უჯრედის მემბრანაზე. C8, რომელიც რეცეპტირდება ფაქტორ C5b-თან, განჭვალავს მემბრანას და ამით უზრუნველყოფს C9-ს პოლიმერიზაციას (nC9) და ტრანსმემბრანული არხის წარმოქმნას.

**მენკესის დაავადება** – სპილენძის უჯრედული ტრანსპორტის დარღვევა, რომლის დროსაც აღინიშნება ზრდის შეფერხება, ნერვული სისტემის პათოლოგია და თმის ღეროების სპეციფიკური დახვევა. ამ სიმპტომების კომპლექსს იწვევს ATP7A-გენში მომხდარი მუტაცია. სწორედ ეს გენი აკოდირებს სპეციფიკურ ATP-აზას, რომელიც მონაწილეობს სპილენძის შეთვისებაში საკვებიდან და ამ იონის გადატანაში უჯრედებში.

**მიკროგლუბულინი β2** – დაბალმოლეკულური ცილა, რომელიც გვხვდება ბირთვიანი უჯრედების ზედაპირზე, როგორც ჰისტოშეთავსებადობის (HLA) მთავარი კომპლექსის მსუბუქი ჯაჭვი. მიუხედავად იმისა, რომ ეს ცილა გვხვდება ყველა უჯრედის ზედაპირზე, მისი შემცველობა სისხლში ძირითადად გამოხატავს ლიმფოციტების პროლიფერაციას, სადაც მისი რაოდენობა საკმაოდ მაღალია. ზრდასრულ ადამიანებში მისი პროდუქციის სიჩქარე ძირითადად მუდმივია, იგი ელიმინირდება თირკმელებში, სადაც იგი იფილტრება და შემდგომ რეაბსორბირდება და კატაბოლიზირდება თირკმლის პროქსიმალურ არხებში. მისი შემცველობა სისხლში მატულობს თირკმლის უკმარისობის დროს.

**მიკროსომული ეთანოლ-დამჟანგავი სისტემა (MEOS)** – ორგანიზმში ალკოჰოლის მეტაბოლიზმის ერთ-ერთი გზა, რომელიც მოიცავს მთელ რიგ ფერმენტებს. ეს სისტემა უზრუნველყოფს არა მარტო სპირტის, არამედ სხვა უცხო ნერთების და პროდუქტების დაჟანგვასაც, რომლებიც წარმოიქმნება ორგანიზმში. აცეტალდეჰიდი, რომელიც ეთანოლზე გაცილებით მეტად ტოქსიკურია, წარმოიქმნება ღვიძლში აცეტალდეჰიდდეჰიდროგენაზასა და MEOS-ის მოქმედებით და განაპირობებს ეთანოლის ტოქსიკური ეფექტის მნიშვნელოვან ნაწილს. ეს გზა ორგანიზმში ირთვება მხოლოდ მაშინ, როცა ეთანოლის შემცველობა სისხლში ძალიან მაღალია. ადამიანში ამ სისტემის ფერმენტების ინდუქცია იწყება მხოლოდ სპირტის ხანგრძლივი და სისტემური მოხმარების პირობებში.

**მიკროსომული ჟანგვა** – ქსენობიოტიკებისა და ზოგიერთი ენდოგენური ნაერთის ბიოტრანსფორმაციის პროცესის პირველი ფაზის რეაქციების ერთობლიობა, რომელიც მიმდინარეობს ჰეპატოციტების ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანის ფერმენტული სისტემით ციტოქრომი P<sub>450</sub>-ის მონაწილეობით. რეაქციის არსი მდგომარეობს R-H ტიპის ნაერთის ჰიდროქსილირებაში ჟანგბადის მოლეკულის ერთი ატომის მონაწილეობით, რომლის მეორე ატომი ნყალბადის პროტონთან ურთიერთქმედებით წარმოქმნის ნყლის მოლეკულას. ნყალ-

ბადის პროტონის დონორია აღდგენილი  $NADPH+H^+$ . ამრიგად, იცვლება სანყისი ნივთიერების სტრუქტურა და შესაბამისად, მისი თვისებებიც. ჰიდროქსილირება საშუალებას იძლევა დაიწყოს გაუვნებელყოფის მეორე ფაზა – კონიუგაციის რეაქცია, რომლის მიმდინარეობისას შექმნილ ფუნქციურ ჯგუფთან მოხდება ენდოგენური ნაერთის სხვა მოლეკულების მიერთება.

**მიოგენი** – კუნთოვანი ცილების ფრაქცია, რომელიც ადვილად იხსნება წყალში. თვისებებით მ. ალბუმინის მსგავსია, თუმცა ამ უკანასკნელისაგან განსხვავდება შედარებით მცირე ელექტროფორული ძვრადობით. ამ ფრაქციაში შემავალი ცილების დიდი ნაწილი ხასიათდება ფერმენტული აქტივობით.

**მიოშის პროგრესირება კუნთოვანი დისტროფია** – დაავადება პირველად აღწერილი იქნა 1986 წელს Miyoshi-ისა და თანაავ. მიერ. დაავადება იწყება 16-დან 20 წლამდე ასაკში. პათოლოგიურ პროცესებში თავდაპირველად ერთვება ფეხის კუნთები, განსაკუთრებით წვივის უკანა კუნთები. დაავადების პროგრესირებასთან ერთად ზიანდება მხრის კუნთებიც, თუმცა ხელებისა და ფეხების დისტალური ნაწილის წვრილი კუნთები რჩება დაუზიანებელი. დაავადება პროგრესირდება წელა და არ ამცირებს პაციენტის სიცოცხლის ხანგრძლივობას. ყველა დაავადებულს (პრეკლინიკურ გამოვლენამდეც) აღენიშნება ფერმენტ კრეატინკინაზას რაოდენობის 4-5-ჯერადი მატება. დაავადებულების კუნთოვანი ბოჭკოების ბიოფსიაში ნანახია კუნთოვანი დაზიანების ნიშნები – ნეკროზი, კუნთოვანი ბოჭკოების რეგენერაცია და ფილამენტური სტრუქტურების დეზორგანიზაცია. დაავადება აუტოსომურ-რეცესიულია და, უმეტეს შემთხვევაში, აღინიშნება ცილა დისფელინის გენში წერტილოვანი მუტაცია. ცილა დისფელინის (2080 ამინომ. ნაშთი) ფუნქცია დღესდღეობით ბოლომდე არ არის დადგენილი. ცილის სტრუქტურაში ნანახია უბნები, რომლებიც უზრუნველყოფენ მის დაკავშირებას სარკოპლაზმური რეტიკულუმის სტრუქტურებთან და ბირთვულ მემბრანასთან.

**მიტოგენებით აქტივირებული პროტეინკინაზები (MAP-კინაზები, MAPK)** – მიტოგენებით აქტივირებადი კანაზები, პასუხობენ არაუჯრედული მიტოგენების სტიმულებს და არეგულირებენ სხვადასხვა უჯრედულ პროცესებს (გენების ექსპრესია, უჯრედების გაყოფა და დიფერენცირება, ასევე აპოპტოზი). MAP-კინაზები ჩართულია სხვადასხვა არაბირთვული ცილების – ონკოგენების პროდუქტების მუშაობაში. უჯრედგარე სტიმულებს მოსდევს ფერმენტის გააქტიურება სასიგნალო კასკადით, რომლის კომპონენტებია MAPK, MAPKK (MAP2K) და MAPKKK (MAP3K). MAP3K აქტივირდება უჯრედგარე სტიმულით და ახდენს MAP2K-ის ფოსფორილირებას. ეს უკანასკნელი ასევე ფოსფორილირების გზით აწარმოებს MAPK-ის გააქტივებას.

**მონოციტი** – მსხვილი, ჩამოყალიბებული ერთბირთვიანი ლეიკოციტი. ისევე როგორც ლეიკოციტებს, მონოციტებს აქვს არასეგმენტური ბირთვი. მონოციტი პერიფერიული სისხლის ყველაზე აქტიური ფაგოციტია, რომლის ციტოპლაზმა განსაკუთრებით მდიდარია ლიზოსომებით. ისინი სისხლში ჩერდებიან 2-3 დღე, რის შემდეგაც გადადიან ქსოვილებში, სადაც გარდაიქმნებიან ქსოვილოვან მაკროფაგებად – ჰისტოციტებად. ისინი ასევე წარმოადგენენ ლანგერჰანის უჯრედების, მიკროგლიისა და იმ უჯრედების წინამორბედებს, ვისთვისაც დამახასიათებელია გადამუშავების შესაძლებლობა. მონოციტები წარმოიქმნება ძვლის ტვინში და არა რეტიკულო-ენდოთელიარულ სისტემაში, როგორც ეს ითვლებოდა ადრე. აწარმოებენ რა ციტოტოქსინებს, ინტერლეიკინებს, ინტერფერონსა და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორს, აქვთ ანტისიმსივნური, ანტივირუსული, ანტიმიკრობული თვისებები.

**მუსკარინი** – ალკალოიდი, რომელიც გვხვდება სოკოებში. სახელწოდება წარმოდგება წითელი ბუზის ლათინური დასახელებისაგან. ამ ორგანიზმებში მ. შემცველობა 0.02%-ზე ნაკლებია. მუსკარინი შერჩევითად აღაგზნებს ქოლინერგულ რეცეპტორებს, რომლებიც განლაგებულია ქოლინერგული ნერვების დაბოლოებასთან არსებული სხვადასხვა ორგანოს უჯრედების პოსტსინაფსურ მემბრანაზე. სწორედ ამიტომ, ასეთ რეცეპტორებს M-რეცეპტორები, ანუ მუსკარინული რეცეპტორები ეწოდება. ნაერთებს, რომლებიც ახდენენ ასეთი რეცეპ-

ტორების აგზნებას M-ქოლინომიმეტიკები ეწოდებათ, ხოლო ნაერთებს, რომლების თრგუნავენ მათ აქტივობას – M-ქოლინობლოკატორები. ქოლინობლოკატორის წარმომადგენელია სტროპინი.

**ნებულინი** – გიგანტური ცილა მოლეკ. მასით 500-800კდალ. გვხვდება კუნთოვან ქსოვილში. ასოცირებულია ჩონჩხის კუნთის წვრილ ფილამენტებთან და უზრუნველყოფს მათ მექანიკურ სტაბილურობას. ნ. სტრუქტურაში აღინიშნება 35 ამინომჟავისაგან შემდგარი განმეორებადი უბნები, რომლებიც, სავარაუდოდ, მონაწილეობენ აქტინ-დამაკავშირებელი ზონების შექმნაში. იგი განთავსებულია აქტინური ძაფის ცენტრში და გამოდის ე.წ. ყალიბის როლში, რომელზედაც ხდება მკაცრად განსაზღვრული ზომის აქტინური ფილამენტების ფორმირება.

**ნეიროპეპტიდი Y** – გამოყოფილი იქნა, როგორც პანკრეასული პეპტიდების ჯგუფის წარმომადგენელი, თუმცა აღმოჩენილი იყო ასევე ჰიპოთალამუსსა და ტვინის კორტიკალურ უბნებში. დაკავშირებულია კვებითი და სექსუალური ხასიათის ქცევებთან, ასევე ადამიანის ნევროლოგიურ და ფსიქიკურ დარღვევებთან. ზემოქმედებას ახდენს ჰიპოფიზური ჰორმონების გამოყოფაზე, მონაწილეობს კარდიოვასკულარული პასუხების მოდულაციაში. თირკმელზედა ჯირკვალში ნანახია ნორადრენალინთან ერთად. ჰიპოთალამუსური ნეიროპეპტიდი Y წარმოადგენს კვებითი აქტივობის მძლავრ სტიმულატორს. მისი სინთეზისა და სეკრეციის დათრგუნვა ხორციელდება ლეპტინით. მის აქტივობაზე განსაკუთრებით ძლიერი ზეგავლენით ხასიათდება ლეპტინი. სავარაუდოდ, ნ. ქარბი სეკრეცია წარმოადგენს ჰიპოთალამუსური სიმსუქნის ერთ-ერთ სავარაუდო მიზეზს. იგი აძლიერებს შიმშილის გრძნობას, მოქმედებს რა ჰიპოთალამუსის სიმაძღრისა და შიმშილის ცენტრებზე. მისი გავლენით ირღვევა სქესობრივი ფუნქციებიც.

**ოლიგოფრენია** – თანდაყოლილი ან ადრეულ ასაკში შეძენილი გონებრივი განუვითარებლობა, რაც გამოიხატება ინტელექტის დარღვევით. ო. მიზეზია თავის ტვინის პათოლოგია, რაც იწვევს სოციალურ დეზადაპტაციას. დაავადება ვლინდება, პირველ რიგში, გონებრივ განუვითარებლობაში, ასევე ემოციებში, მეტყველებაში და მოტორიკაში.

**ონკოგენი** – გენი, რომელიც განსაზღვრავს უჯრედის სიმსივნურ თვისებებს.

**ოპსონინები** – ნებისმიერი ნივთიერება, რომელსაც შეუძლია დაიკავშიროს ბაქტერია და ანტიგენები ფაგოციტებით, რათა მოახდინოს შემდგომში მათი ფაგოციტოზი. ოპსონინებია ანტისხეულები (IgA, IgG), მანოზო-სპეციფიკური ლექტინები და კომპლემენტის აქტივაციის შუალედი პროდუქტები C3b, C4b, iC3b. ოპსონინზაციის ეფექტის საფუძველია მონონუკლეარულ ფაგოციტებზე IgG-ის Fc-ფრაგმენტისათვის სპეციალური რეცეპტორის არსებობა. ოპსონინზაციის შესაძლებლობა აქვს ასევე ფიბრონექტინს, C-რეაქტიულ ცილას და სხვ.

**ოპსონინზაცია** – ოპსონინების ადსორბციის პროცესი მიკროორგანიზმებსა და სხვადასხვა უცხო ნაწილაკებზე, რაც ასტიმულირებს და აიოლებს მათ ფაგოციტოზს. ოპსონინების ფუნქციას ასრულებს ანტისხეულები და კომპლემენტი. ანტისხეულები უკავშირდება პათოგენს Fab-ფრაგმენტით, ხოლო Fc-ფრაგმენტი, თავის მხრივ, დაკავშირებულია ფაგოციტის რეცეპტორთან. ფაგოციტების გარდა, ასეთი რეცეპტორები დამახასიათებელია ლეიკოციტებისთვისაც, რომლებიც მართალია ვერ ახდენენ ფაგოციტოზს, თუმცა პათოგენის საპასუხოდ, ასინთეზებენ ციტოკინებს და გამოყოფენ ტოქსიკურ ნაერთებს, რომლებიც კლავენ ოპსონინიზირებულ უჯრედებს. ამ პროცესს ეწოდება ანთება და იგი აზიანებს მეზობელ, ჯანმრთელ უჯრედებსაც.

**ოსტეომალაცია** – სისტემური დაავადება, რომელიც ხასიათდება ძვლოვან ქსოვილში მინერალიზაციის ნაკლებობით. შესაძლებელია განპირობებული იყოს ვიტამინ D-ს ნაკლებობით, ასევე მიკრო-და მაკროელემენტების დეფიციტით, რაც არის მიზეზი თირკმელებში მიმდინარე გაძლიერებული ფილტრაციით ან ნაწლავებში მიმდინარე შეწოვის პროცესის დარ-

ღვევით. ო. დროს იზრდება ძვლოვანი ნივთიერების საერთო მოცულობა, თუმცა მისი მინერალიზაციის ხარისხი მცირდება.

**ოსტეონექტინი (BM-40, SPARC, secreted protein acidic and rich in cysteine)** – ცისტინით მდიდარი მჟავე ცილა. შედგება 4 დომენისაგან, საიდანაც 2-ს შეუძლია  $Ca^{2+}$ -ის დაკავშირება. ნაჩვენებია ო.-ით ენდოთელიალური უჯრედებისათვის  $G_1$ -S-ფაზის ინჰიბირება.

**პერფორინები** – ციტოტოქსიკური ცილების ჯგუფი, რომლებიც გვხვდება T-ლიმფოციტებსა და NK-უჯრედებში. პ. მოლეკულები, რომლებსაც გამოყოფენ ლიმფოციტები, ხვდებიან სამიზნე უჯრედის ციტოპლაზმაში და ქმნიან ფორას, რასაც მოსდევს უჯრედის ლიზისი ან აპოპტოზი. პ. აქვს როგორც სტრუქტურული, ასევე ფუნქციური მსგავსება კომპლემენტის სისტემის C9 მოლეკულასთან.

**პერნიციოზული ანემია (მეგალობლასტული ანემია, ავთვისებიანი სისხლნაკლებობა)** – დაავადება, რომელიც გამოწვეულია ორგანიზმში  $B_{12}$  ვიტამინისა და ფოლიუმის მჟავის ნაკლებობით. ამ ვიტამინის ნაკლებობისადმი განსაკუთრებით მგრძობიარეა ძვლის ტვინი და ნერვული სისტემის ქსოვილები. დაავადების გამომწვევი რამდენიმე მიზეზია. ესენია: საკვებში  $B_{12}$  ვიტამინის ნაკლებობა, ნაწლავის ფუნქციონირების მოშლა, კასლის შინაგანი ფაქტორის აუტოიმუნური დაზიანება, სამედიცინო პრეპარატების ხანგრძლივი მიღება, რომლებიც დაბლა სწევენ კუჭის მჟავიანობას და სხვ.

**პინოციტოზი** – უჯრედის მიერ გარემომცველი არედან ხსნადი ფაზის შთანთქმა, რომელიც შეიცავს მასში გახსნილ ნივთიერებებს, მათ შორის ცილებს, პოლისაქარიდებს და სხვ. პინოციტოზის დროს უჯრედის მემბრანიდან უჯრედის შიგნით ხდება მცირე ზომის ბუშტუკების – ენდოსომების მონყვეტა, რომელიც ფაგოსომებზე მცირეა. წარმოქმნის შემდეგ, ენდოსომას უახლოვდება პირველადი ლიზოსომა და ორი მემბრანა ერწყმის ერთმანეთს. წარმოქმნილ ორგანელას მეორადი ლიზოსომა ეწოდება. პ.-ის პროცესს მუდმივად ახორციელებს ყველა ეუკარიოტული უჯრედი.

**პერფორინები** – ციტოტოქსიკური ცილები, რომელსაც შეიცავს T- და NK-ლიმფოციტების (ბუნებრივი კილერები) გრანულები. ლიმფოციტების მიერ გამოყოფილი პ. აღწევს სამიზნე უჯრედის ციტოპლაზმაში, უერთდება ერთმანეთს და ქმნიან ფორას. პერფორინის იმ უბანს, რომელიც აღწევს მემბრანაში, ეწოდება პერფორინის მემბრანის შემტევი კომპლექსი (MACPF). პ. აქვს გარკვეული სტრუქტურული და ფუნქციური მსგავსება კომპლემენტი C9-ს კომპონენტებთან. ისევე როგორც C9, პ. ქმნის ტრანსმემბრანულ არხებს და შეუძლია არაშერჩევითად მოახდინოს სხვადასხვა ტიპის სამიზნე უჯრედების განადგურება. პ. ერთ-ერთი მთავარი ციტოტოქსიკური ცილაა და წარმოადგენს ასევე უჯრედული ლიზისის ძირითად ეფექტორს, რომელიც ხორციელდება T-ლიმფოციტების და სხვა ბუნებრივი კილერების მიერ.

**პლაზმოციტი** – ძირითადი უჯრედები, რომლებიც ადამიანის ორგანიზმში პროდუცირებენ ანტისხეულებს. წარმოადგენენ ლიმფოციტების განვითარების ბოლო ეტაპს. პ. იმყოფებიან ძვლის ტვინში, ელენთასა ლიმფურ კვანძებში. ითვლება, რომ ძვლის ტვინის პ. ცოცხლობენ გაცილებით ხანგრძლივად და ფუნქციონირებენ რამდენიმე ათწლეული.

**პროსტაგლანდინები** – ფიზიოლოგიურად აქტიური ლიპიდური ბუნების ნაერთების ჯგუფი, რომელიც წარმოიქმნება ორგანიზმში ფერმენტული გზით ზოგიერთი შეუცვლელი ცხიმოვანი მჟავისაგან და შეიცავს 20-ნახშირბადიან ჯაჭვს. პ. წარმოადგენს გარკვეული ფიზიოლოგიური ეფექტის მქონე მედიატორებს. პ. თრომბოქსანებთან და პროსტაციკლინებთან ერთად წარმოქმნის პროსტანოიდების კლასს, რომელიც, თავის მხრივ, შედის ეიკოანოიდების ჯგუფში. ითვლებოდა, რომ სინთეზის შემდეგ პ. გამოდიან უჯრედიდან პასიური დიფუზიის გზით, ვინაიდან აქვს მაღალი ლიპოფილური თვისებები. თუმცა, მოგვიანებით გამოყოფილი იქნა პროსტაგლანდინების ცილა-გადამტანი (PGT, SLCO2A1), რომელიც განაპირობებს პ. უჯრედულ შთანთქმას. მათი სეკრეცია ხორციელდება სხვა ცილით – multidrug resis-

tance protein 4(MRP4, ABCC4). შესაძლებელია, რომ აპ პროცესში ჩართული იყოს აქამდე უცნობი გადამტანიც.

**პროტეასომა** – მსხვილი, მულტისუბერთეულიანი სტრუქტურის მქონე პროტეაზა, რომელიც გვხვდება ეუკარიოტულ უჯრედებსა და ზოგიერთ ბაქტერიაში. ეუკარიოტულ უჯრედში პროტეასომა წარმოდგენილია ბირთვსა და ციტოპლაზმაშიც. ძირითად ფუნქციას წარმოადგენს არასაჭირო და დაზიანებული ცილების დეგრადაცია პეპტიდებად (4-25 ამინომჟავური ნაშთი), რომლებიც საბოლოოდ იშლებიან ცალკეულ ამინომჟავებად. უჯრედში და ცილების 80-90%-ის დეგრადაცია მიმდინარეობს პროტეასომების დახმარებით. იმისათვის, რათა ეს პროცესი განხორციელდეს, საჭიროა ამ ცილების მონიშვნა ცილა უბიქვიტინის დახმარებით. პროცესის კატალიზატორია ფერმენტი უბიქვიტინ-ლიგაზა. უბიქვიტინის პირველი მოლეკულის დაკავშირება სამიზნე ცილასთან წარმოადგენს სიგნალს უბიქვიტინის შემდგომი მოლეკულის დაკავშირებისათვის. პროცესის შედეგად ცილასთან დაკავშირებული აღმოჩნდება პოლიუბიქვიტინური ჯაჭვი, რომელიც, თავის მხრივ, უკავშირდება პროტეასომას და უზრუნველყოფს სამიზნე ცილის დაშლას. ამ სისტემას ცილების უბიქვიტინ-დამოკიდებული დეგრადაცია ეწოდება.

**პროტოონკოგენი** – უჯრედის გენი, რომელიც მასტიმულირებელ გავლენას ახდენს უჯრედის გაყოფის პროცესზე მათი ექსპრესიის შედეგად გამოყოფილი სპეციფიკური პროდუქტების საშუალებით. დღესდღეობით დეტალურადაა შესწავლილი *ras*-ჯგუფის პროტოონკოგენების (HRAS, KRAS2) კარცეროგენული აქტივობა. სხვადასხვა ონკოლოგიური დაავადებების დროს (პანკრეასის ჯირკვლის და შარდის ბუშტის კიბო და სხვ.) რეგისტრირდება ამ გენების აქტივობის მნიშვნელოვანი მატება.

**რაბდომიოლიზი** – მიოპათიის უკიდურესი ხარისხის ფორმა, რომელიც ხასიათდება კუნთოვანი ქსოვილის რღვევით, კრეატინკინაზას და მიოგლობინის დონის მკვეთრი მატებით და მიოგლობინურიით, ასევე თირკმლის უკმარისობის განვითარებით. დაავადების დიაგნოსტიკური სურათია კრეატინკინაზას, ალდოლაზასა და ლაქტატდეჰიდროგენაზას რაოდენობრივი შემცველობის მატება სისხლში, ასევე აღინიშნება კალიუმისა და ფოსფორის შემცველობის მომატებაც.

**რეცეპტორ-განპირობებული ენდოციტოზი** – აქტიური, სპეციფიკური პროცესი, რომლის დროსაც უჯრედის მემბრანა ილუნება უჯრედის შიგნით და წარმოქმნის სპეციფიკურ ორმოს, რომლის უჯრედშიდა მხარე შეიცავს ადაპტორულ ცილებს (კლატრინი, ადაპტინი და სხვ.). მაკრომოლეკულები, რომლებიც უკავშირდებიან უჯრედგარე სპეციფიკურ რეცეპტორს, შედიან უჯრედში გაცილებით მაღალი სიჩქარით, ვიდრე პინოციტოზის შემთხვევაში. მემბრანის გარე ზედაპირი შეიცავს სპეციფიკურ რეცეპტორებს, მაგალითად, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების რეცეპტორებს. უჯრედგარე არედან ლიგანდის დაკავშირება იწვევს ორმოებიდან უჯრედშიდა ვეზიკულების წარმოქმნას. რ.გ. ენდოციტოზი ირთვება მას შემდეგ, როცა დგება საჭიროება შესაბამისი ლიგანდის, მაგალითად, დსლ-ის კონტროლირებადი და სწრაფი შთანთქმისათვის. ბუშტუკები სწრაფად კარგავენ მემბრანას და ერწყმიან ერთმანეთს, ქმნიან რა უფრო დიდი ზომის ბუშტუკებს – ენდოსომებს, რასაც მოსდევს მათი შერწყმა უკვე პირველად ლიზოსომებთან და მეორეული ლიზოსომების ფორმირება. მაგალითად, როცა დგება უჯრედის მემბრანის სინთეზისათვის ქოლესტერინის საჭიროება, ისინი ექსპესირებენ დსლ-ს პლაზმურ მემბრანაზე. ქოლესტერინითა და ქოლესტერინის ეთერებით მდიდარი დსლ, უკავშირდება რა შესაბამის რეცეპტორს, სწრაფად ახორციელებს ქოლესტერინით უჯრედის მომარაგებას.

**რელაქსინი** – ძუძუმწოვრების, მათ შორის ადამიანის ჰორმონი, რომელიც გამომუშავდება საკვერცხეებსა და პლაცენტაში. რ. პოლიპეპტიდია (6000დალ.), შედგება ერთმანეთის ტოლი A და B ჯაჭვებისაგან, რომლებიც კოვალენტურად არიან ერთმანეთთან დაკავშირებული. სინთეზირდება წინამორბედის – პრეპრორელაქსინის სახით, რომლის გარდაქმნა სრულ-

ფასოვან ჰორმონად ხდება მას შემდეგ, რაც მას სცილდება ე.წ. სასიგნალო პეპტიდი და მოხდება ორი ჯაჭვის ურთიერთდაკავშირება.

**რესტრიქცია** – ორჯაჭვიანი დნმ-ის მოლეკულის დაჭრა სპეციფიკური ფერმენტებით – ენდონუკლეაზებით.

**რეტიკულო-ენდოთელიალური სისტემა (მაკროფაგების სისტემა)** – უჯრედთა სისტემა, რომელიც გაბნეულია ორგანიზმის სხვადასხვა ნაწილში, აქვს ბარიერული და ფაგოციტარული ფუნქცია. ამ სისტემის მაღალი კონცენტრაცია აღინიშნება ელენთაში, ძვლის ტვინსა და ლიმფურ კვანძებში. მისი ძირითადი შემადგენელი ელემენტებია ჰისტიოციტები – ქსოვილოვანი ფაგოციტები (მაკროფაგები). ამავე სისტემის უჯრედებს მიეკუთვნება ლიმფოიდური კვანძების, ელენთის, ღვიძლის, ძვლის ტვინის, ლიმფური სადინარებისა და სისხლძარღვების გარე შრის რეტიკულური და ენდოთელიური უჯრედები და კუფლერის უჯრედები. ასევე ფაშარი შემაერთებული ქსოვილის ჰისტიოციტები – მაკროფაგები. ამ უჯრედების ძირითადი დამახასიათებელი ნიშნებია: 1. სისხლში არსებული სხვადასხვა ნივთიერების შთანთქმა და ციტოპლაზმაში დაგროვება; 2. დაავადების გამომწვევი მიკრობების ფაგოციტოზი და მათი უჯრედშიდა გაუვნებლყოფა; 3. სისხლის დაბარებული უჯრედების დაშლა და დაშლის პროდუქტების შემდგომი გამოყენება; 4. სისხლის უჯრედების წარმოქმნა, სადაც საწყის მასალას წარმოადგენს რეტიკულური უჯრედი; 5. აქტიური მონაწილეობა იმუნიტეტში ანტისხეულების წარმოქმნის გზით. ამ სისტემის აქტივობის ხარისხზე დამოკიდებული მრავალი დაავადების, განსაკუთრებით ინფექციურის მიმდინარეობა.

**სარკოტუბულარული სისტემა** – მიოციტის მილაკოვანი სისტემების ერთობლიობა, რომელიც ახორციელებს სარკოლემის სტრუქტურულ-ფუნქციურ ურთიერთქმედებას სარკოპლაზმაში განლაგებულ მიოფიბრილებთან.

**სეპტიკური შოკი** – სიცოცხლისათვის საშიში მძიმე ინფექციური დაავადებების გართულება, რომელიც ხასიათდება ქსოვილების პერფუზიის დაქვეითებით, რაც, თავის მხრივ, არღვევს ჟანგბადისა და სხვა საკვები ნივთიერებების ტრანსპორტირებას ქსოვილებში და რასაც მოსდევს ე.წ. პოლიორგანული უკმარისობის სინდრომის განვითარება. ყველაზე ხშირად სეპტიკური შოკი გვხვდება ბავშვებსა და ხანდაზმულებში, ასევე იმონოდეფიციტის მქონე პირებში. ლეტალური შემთხვევა ფიქსირდება 25-50%-ში.

**სერპინები (serine protease inhibitor-ის შემოკლებული ვარიანტი Serpins)** – ცილების ჯგუფი, რომლებისთვისაც დამახასიათებელია ერთმანეთთან გარკვეული სტრუქტურული მსგავსება და აწარმოებენ სერინული პროტეაზების ინჰიბირებას.

**სიალის მჟავები (NANA)** – ნეირამინის მჟავის N- და O-ჩანაცვლებული ნაწარმები (მონოსაქარიდი, ცხრა ნახშირბადისაგან შემდგარი ჯაჭვით). ფართოდაა გავრცელებული ცხოველური ორგანიზმის სხვადასხვა ქსოვილში, თუმცა ასევე გვხვდება მცენარეებშიც, ბაქტერიებსა და სოკოებში. ნანახია NANA-ის 30-მდე სხვადასხვა წარმოებული. სიალის მჟავები წარმოადგენენ გლიკანებისა და გლიკოლიპიდების მნიშვნელოვან სტრუქტურულ ერთეულს. მათი ტიპური მდებარეობაა N- და O-გლიკანებისა და განგლიოზიდების დაბოლოება. NANA-ის ამ ტიპის ლოკალიზაცია ცხოველური გლიპოპროტეინების ნახშირწყლოვან ჯაჭვზე უზრუნველყოფს ამ უკანასკნელის ცირკულაციას სისხლში, ისე რომ არ ხდება მათი შთანთქმა ღვიძლის უჯრედებით. შედიან რა ცხოველური უჯრედების პოლიმერების შემადგენლობაში, NANA დიდწილად განსაზღვრავს მათი უჯრედების ზედაპირის თვისებებს. მაგალითად, იმყოფება რა გლიკოპროტეინებისა და გლიკოლიპიდების ოლიგოსაქარიდების ჯაჭვის ბოლოზე, NANA ახდენს ბიოპოლიპერების ანტიგენური დეტერმინანტების მასკირებას. აქვს განსაკუთრებული მნიშვნელობა ისეთ პათოლოგიურ პროცესებში, როგორცაა ანთება, იმუნური პასუხი, კარცეროგენეზი (NANA მონაწილეობს სისხლძარღვებში მეტასტაზირების პროცესში), ვირუსების, ბაქტერიებისა და სოკოების ორგანიზმში შეჭრაში და ა.შ. სიმსივნის მეტასტაზირებული უჯრედები გამოირჩევიან იმ გლიკოპროტეინების მაღალი ექსპრესიით, რომლებიც შეიცავენ სიალის მჟავებს. სწორედ სიალის მჟავების მაღალი ექსპრესია უჯრედის



ზედაპირზე განაპირობებს უარყოფითი მუხტის შექმნას, რომელიც მოქმედებს უჯრედის მემბრანაზე. ამ პროცესის შედეგად, ჯანმრთელი უჯრედები განიზიდავენ ერთმანეთს, რაც ხელს უწყობს მეტასტაზებს მოხვდეს სისხლში. დადგენილი იქნა, რომ სიალის მჟავა წარმოადგენს უჯრედის ზედაპირზე ვირუსების რეცეპტორს და იშლება ფერმენტ ნეირამინიდაზას მოქმედებით. სწორედ ეს თვისება უდევს საფუძვლად ზოგიერთი გრიპის საწინააღმდეგო პრეპარატის (ზანამივირი, ოსელტამივირი) მოქმედებას, რომლებიც წარმოადგენენ სიალის მჟავების ანალოგს და ამით ხელს უშლიან ვირუსის შეჭრას უჯრედში, ახდენენ რა ნეირამინიდაზას ინჰიბირებას.

**სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი (tumor necrosis factor, TNF)** – უჯრედგარე ცილა, მრავალფუნქციური პროანთებითი და აპოპტოზის გამომწვევი ციტოკინი, სინთეზდება, ძირითადად, მონოციტებისა და მაკროფაგების მიერ. მოქმედებს ლიპიდურ მეტაბოლიზმზე, კოაგულაციაზე, ინსულინისადმი მგრძობელობაზე, ენდოთელიუმის ფუნქციონირებაზე, ასტიმულირებს ინტერფერონის პროდუქციას, ააქტივებს ლეიკოციტებს, უჯრედშიდა პარაზიტებისა და ვირუსებისაგან დაცვის ერთ-ერთი ძირითადი ფაქტორი. სინთეზდება როგორც მემბრანული ცილა (26 კდალ. 223 ამინომჟავა). სპეციფიკური მეტალოპროტეაზების (ADAM17), ზემოქმედებით სცილდება მემბრანა-დამაკავშირებელი ფრაგმენტი და წარმოიქმნება ცილის ხსნადი ფორმა (157 ამინომჟავა). ცილის აქტიურ ფორმად ითვლება ჰომოტრიმერი, რომელიც დისოციაციისას კარგავს აქტივობას. ეს პროცესი მიმდინარეობს მას შემდეგ, რაც TNF უკავშირდება შესაბამის რეცეპტორს და ოლიგომერიზირდება, რაც აუცილებელია სასიგნალო კასკადის გასაშვებად.

**სინერგიზმი** – ორი ნივთიერების გაერთიანებული მოქმედება პროცესზე, რომელიც წარმოადგენს გაცილებით ძლიერ ეფექტს, ვიდრე თითოეულისა ცალკე. ამ პროცესში მონაწილე ნივთიერებებს სინერგისტები ეწოდებათ.

**სინერგული მოქმედება** – ორი ან მეტი ფაქტორის ჯამური ეფექტი, რომელიც ხასიათდება იმით, რომ ეს ეფექტი აღემატება ცალკეული ფაქტორების მიერ განხორციელებულ ეფექტებს.

**სინგლეტური ჟანგბადი** – ნორმაში ჟანგბადი ( $O_2$ ) იმყოფება სტაბილურ, ე.წ. ტრიპლეტურ მდგომარეობაში და ხასიათდება მცირე მოლეკულური ენერგიით. განსაკუთრებულ პირობებში, მაგალითად სინათლეზე,  $O_2$ -ის მოლეკულა გადადის აგზნებულ, სინგლეტურ, მაღალენერგეტიკულ მდგომარეობაში ( $*O_2$ ). ცოცხალი უჯრედებისათვის სინგლეტური ჟანგბადის წყაროს წარმოადგენს სუპეროქსიდ-ანიონების სპონტანური დისმუტაცია. სინგლეტური ჟანგბადის წყაროა ასევე ორი რადიკალის ურთიერთმედებაც. სავარაუდოა, რომ ნებისმიერი ბიოლოგიური სისტემა, სადაც ხდება  $O_2$ -ის წარმოქმნა, შესაძლებელია გახდეს სინგლეტური ჟანგბადის წყარო. აღსანიშნავია, რომ ამ ფორმის ჟანგბადი შესაძლებელია წარმოიქმნას ასევე სიბნელეშიც,  $O_2$ -ის არარსებობისას გარკვეული ფერმენტული რეაქციების შედეგად. ცნობილია, რომ სინათლეზე მოლეკულური ჟანგბადის ტოქსიკურობა ორგანიზმისათვის მატულობს, რასაც ხელს უწყობს უჯრედში იმ ნივთიერებების არსებობა, რომლებსაც შეუძლიათ ხილული სინათლის შთანთქმა – ფოტოსენსიბილიზატორები. ფოტომასინთეზირებელ უჯრედში ასეთი თვისებებით ხასიათდება ქლოროფილი და ფიკობილიპროტეინი. ფოტოსენსიბილიზატორების გარდა, ცოცხალ უჯრედში გვხვდება ნაერთები, რომლებიც ხასიათდებიან საპირისპირო ეფექტით. კერძოდ, მათ შეუძლიათ სინგლეტური ჟანგბადის „ჩაქრობა“, რაც, თავის მხრივ, სხვადასხვა ხასიათის დაზიანების აცილებას უწყობს ხელს. ამ ფუნქციას ასრულებს მაგალითად, კაროტინოიდები.  $*O_2$ -ის დამჭერების როლში გამოდიან ასევე ლიპიდები, ტოკოფეროლი, ნუკლეოტიდები და სხვ.

**სკრამბლაზა** – ფერმენტი, რომელსაც გადააქვს ფოსფოლიპიდი მემბრანის შრეებს შორის.

**სპერმატოგენეზი** – პირველადი დიჰაპლოიდური სასქესო უჯრედების გარდაქმნა ცხოველურ და მრავალ მცენარეულ უჯრედში დიფერენცირებულ ჰაპლოიდურ მამრობით სასქესო უჯრედებად (სპერმატოციტებად), რომელიც მიმდინარეობს ცხოველურ ორგანიზმში სათესლეების არხებში, ხოლო მცენარეში ანთერიდიებში.

**სტიკლერის სინდრომი** – მემკვიდრული კოლაგენოპათიების ჯგუფი (II, IX და XI ტიპის კოლაგენი). დაავადების ნიშანია სახის ფორმის შეცვლა, თვალების დაზიანება, სმენის დაკარგვა და პათოლოგიები სახსრებში.

**სუბსტანცია P** – 11 ამინომჟავისაგან შემდგარი ნეიროპეპტიდი. აღმოჩენილია თავისა და ზურგის ტვინში, ფარისებრ ჯირკვალში, ენტერალურ ნერვულ სისტემაში, კანსა და კუნთებში. იგი ასევე ნაწილობრივ ენტეროქრომაფინულ უჯრედებში და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ნეირონებში, კერძოდ, საყლაპავში, მსხვილ ნაწლავში, წვრილი ნაწლავის პროქსიმალურ ნაწილში, განსაკუთრებით დიდი რაოდენობით – თორმეტგოჯა ნაწლავში. ახასიათებს ბიოლოგიური აქტივობის ფართო სპექტრი: ხასიათდება სისხლძარღვების გამაფართოებელი ეფექტით, მოქმედებს არტერიულ წნევაზე, აძლიერებს კაპილარების განვლადობას, ხელს უწყობს პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციას, ააქტივებს ანთებითი მედიატორების სინთეზსა და გამოთავისუფლებას, იწვევს გლუვი კუნთების შეკუმშვას, ახასიათებს სეკრეტორული მოქმედება, ასტიმულირებს პროლაქტინისა და საჭმლის მომნელებელი ჰორმონების გამოთავისუფლებას. იგი ასევე პასუხისმგებელია ტკივილის იმპულსების გადაცემაზე ცნს-ში. სუბსტანცია ჩართულია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მოტორული და სეკრეტორული მოქმედების რეგულაციაში, ასტიმულირებს საყლაპავი მილის, კუჭის, წვრილი და მსხვილი ნაწლავის მოტორულ თვისებებსა და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის მექანიკურ და ელექტრულ აქტივობას. ასევე აძლიერებს პანკრეასული და სანერწყვე ჯირკვლების სეკრეციას. ამის საპირისპიროდ, აინჰიბირებს ნაღვლისა და სომატოსტატინის გამოყოფას.

**ტანჯერის დაავადება** – მემკვიდრული დაავადება, რომელიც ხასიათდება მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების უკმარისობით სისხლში, რასაც მოსდევს ქოლესტერინის ეთერების დაგროვება რეტიკულო-ენდოთელიალურ სისტემაში. ამ უჯრედების გროვები აღინიშნება ლიმფურ კვანძებში, ძვლის ტვინში, ელენთაში, ნუშისებურ ჯირკვლებში.

**ტრანსგლუტამინაზა** – ფერმენტების ოჯახი, რომელიც აკატალიზებს კოვალენტური ბმების წარმოქმნას თავისუფალ ამინოჯგუფებსა და გლუტამინის  $\gamma$ -კარბოქსიამიდის ჯგუფებს შორის. კოვალენტური ბმები, რომელიც წარმოიქმნება ტრანსგლუტამინაზით, გამძლეა პროტეოლიზის მიმართ.

**ტრანსკრიფციული ფაქტორი CREB (cAMP response element-binding protein)** – იგი უკავშირდება დნმ-ის გარკვეულ თანამიმდევრობას, რომელსაც ეწოდება CRE (cAMP response elements). ეს უკანასკნელი არეგულირებს (აძლიერებს ან ასუსტებს) შესაბამისი გენების ტრანსკრიფციას. იმ გენების რაოდენობა, რომელთა ტრანსკრიფციას არეგულირებს CREB, საკმაოდ დიდია. დამტკიცებულია CREB-ის როლი ნეირონალურ პლასტიკურობასა და ხანგრძლივი მეხსიერების ფორმირებაში. CREB-ის მოქმედება შემდეგი თანამიმდევრობით ხორციელდება: უჯრედის მემბრანულ რეცეპტორზე მოქმედებს სასიგნალო ნივთიერება, უჯრედში მატულობს მეორადი მესენჯერის, მაგალითად cAMP-ის ან Ca-ის კონცენტრაცია, რომელიც ააქტივებს პროტეინკინაზას. გააქტივებული ფერმენტი გადაადგილდება ბირთვში და ააქტივებს CREB-ს. ეს უკანასკნელი უკავშირდება პრომოტორის CRE-უბანს, ხოლო შემდგომ ე.წ. CBP-ცილას (CREB-binding protein), რომელიც მას აქტივირებს და უზრუნველყოფს გენების ჩართვას ან გამორთვას.

**ტუბულინი** – ცილა, რომლისგანაც აგებულია მიკრომილაკები.

**ტურგორი** – ცოცხალი უჯრედის შინაგანი ოსმოსური წნევა, რომელიც იწვევს უჯრედის გარსის დაჭიმვას.

**უბიქვიტინი** – ეუკარიოტული უჯრედის მცირე ზომის კონსერვატორული ცილა, რომელიც უკავშირდება სხვა ცილებს. უბიქვიტინირება წარმოადგენს ცილების პოსტრანსლაციურ დაკავშირებას, რომელიც ხორციელდება უბიქვიტინ-ლიგაზით. უბიქვიტინის დაკავშირება მოქმედებს დასაშლელი ცილების ფუნქციასა და უჯრედშიდა ლოკალიზაციაზე. უბიქვიტინის სისტემა ჩართულია ისეთ პროცესებში, როგორცაა უჯრედების პროლიფერაცია, განვითარება და დიფერენცირება, ასევე რეაქცია სტრესსა და პათოგენებზე.

**უჯრედული იმუნიტეტი** – იმუნური პასუხის ფორმა, სადაც არ მონაწილეობენ ანტისხეულები და კომპლემენტის სისტემა. უჯრედული იმუნიტეტის საპასუხოდ აქტივირდება მაკროფაგები, ბუნებრივი ქილერები, ანტიგენ-სპეციფიკური ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტები და ანტიგენების საპასუხოდ ადგილი აქვს ციტოკინების გამოყოფას. ზოგადად, იმუნური სისტემა გაყოფილია ორ ნაწილად – ჰუმორალურ იმუნიტეტად და უჯრედულ იმუნიტეტად. ჰუმორალური იმუნიტეტის შემთხვევაში დამცველობით ფუნქციას ასრულებენ სისხლის პლაზმის მოლეკულები, ხოლო მეორე შემთხვევაში – იმუნური სისტემის უჯრედები. კერძოდ, CD4 ტიპის ლიმფოციტები ან T-ჰალპერები. უჯრედული იმუნიტეტის ფუნქცია რეალიზირდება შემდეგი მექანიზმით: 1. ციტოტოქსიკური ანტიგენ-სპეციფიკური T-ლიმფოციტებით, რომლებიც ინვევენ სომატური უჯრედების აპოპტოზს. ამის მაგალითია უჯრედები, რომლებიც დაინფიცირებულია ვირუსით და ასევე, სიმსივნის უჯრედები, რომლებიც ავლენენ ანტიგენურ თვისებებს; 2. მაკროფაგებისა და ბუნებრივი ქილერების გააქტივება, რომლებიც შლიან უჯრედშიდა პათოგენებს; 3. ციტოკინების სეკრეციის სტიმულირება, რომლებიც ახდენენ ზეგავლენას იმუნური სისტემის სხვა უჯრედებზე. ზოგადად, უჯრედული იმუნიტეტი ძირითადად მიმართულია მიკროორგანიზმების საწინააღმდეგოდ.

**უშაქრო დიაბეტი** – იშვიათი დაავადება დაკავშირებული ჰიპოთალამუსის ან ჰიპოფიზის ფუნქციის მოშლასთან. ხასიათდება პოლიურიით და პოლიდიფსიით (წყურვილის შეგრძნება). უშაქრო დიაბეტის გამომწვევია: ჰიპოთალამუსის ან ჰიპოფიზის სიმსივნე, მეტასტაზების არსებობა თავის ტვინში, რომელიც მოქმედებს ტვინის ფუნქციონირებაზე; ასევე თავის ტვინის ტრამვა, უშაქრო დიაბეტის მემკვიდრული ფორმები და ვაზოპრესინის სამიზნე უჯრედებში ჰორმონის სიგნალის აღქმის დარღვევა.

**ფაგოციტოზი** – ენდოციტოზის ერთ-ერთი ფორმა, რომელიც გულისხმობს მყარი ობიექტის შთანთქმას უჯრედების მიერ. ამ ობიექტის ირგვლივ წარმოიქმნება დიდი ზომის უჯრედშიდა ვაკუოლი – ე.წ. ფაგოსომა. მისი შერწყმით პირველად ლიზოსომასთან წარმოიქმნება მეორადი ლიზოსომა. მჟავა არეში ჰიდროლიზური ფერმენტები ახდენენ მეორად ლიზოსომაში მოხვედრილი მაკრომოლეკულების ჰიდროლიზს. დაშლის პროდუქტები (ამინომჟავები, მონოსაქარიდები და სხვ.) ტრანსპორტირდებიან ლიზოსომური მემბრანის გავლით უჯრედის ციტოპლაზმაში.

**ფანკონის სინდრომი** – თანდაყოლილი დაავადება, რომელსაც აუტოსომურ-რეცესიული ხასიათი აქვს. დაავადების მსვლელობისას ადგილი აქვს თირკმლის პროქსიმალური მილაკის დაზიანებას, რაც იწვევს ფოსფატის, გლუკოზის ამინომჟავების და ბიკარბონატის რეაბსორბციის მოშლას. პათოგენეზის ძირითადი გამოვლენაა – მიტოქონდრიული ფერმენტების, მათ შორის კრებსის ციკლის ფერმენტების, დეფექტი. ეს უკანასკნელი ვლინდება გლუკოზის რეაბსორბციის მოშლით.

**ფიბრობლასტი** – ორგანიზმის შემაერთებელი ქსოვილის უჯრედი, რომელიც ასინთეზებს უჯრედგარე მატრიქსს. ფ. სეკრეტირებენ ისეთი ცილების წინამორბედებს, როგორცაა კოლაგენი და ელასტინი, ასევე მუკოპოლისაქარიდებს. ფ.-ის ფორმა მრავალფეროვანია და დამოკიდებულია მათ აქტივობასა და ლოკალიზაციაზე ორგანიზმში. აქტიური ფ. გადიდებული ზომისაა, აქვს გამონაზარდები და ოვალური ფორმის ბირთვი, მდიდარია რიბოსომებით. არააქტიური ფიბრობლასტები (ფიბროციტები) ზომით უფრო მცირეა და წაგრძელებული, თითისტარის ფორმისაა. ემბრიოგენეზში ფ. წარმოიქმნება მეზენქიმალური წარმოშობის ლეროვანი უჯრედებიდან. ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს ქრილობის შეხორცების პროცეს-

ში, მათ ძირითად ფუნქციას წარმოადგენს უჯრედშორისი ნივთიერების კომპონენტების სინთეზი (კოლაგენი, ელასტინი – ბოჭკოების ფორმირება; პროტეოგლიკანები და გლიკოპროტეინები – ძირითადი ამორფული ნივთიერება).

**ფიბრონექტინი** – უჯრედგარე არის გლიკოპროტეინი. ის წარმოდგენილია ჰომოდიმერის ფორმით, რომელიც შედგება 2 პოლიპეპტიდისაგან. პოლიპეპტიები ერთმანეთთან დისულფიდური ბმებითაა დაკავშირებული. თითოეული ჯაჭვის მოლ. მასა 235 კდალ.-ია. ფ. სინთეზდება პრაქტიკულად ყველა უჯრედში, ზოგიერთი ტიპის ნერვული უჯრედის გარდა. ძუძუმწოვრების ორგანიზმში ფ. ორი ფორმით არსებობს – უხსნადი, რომელიც ქმნის უჯრედის ზედაპირსა და უჯრედგარე მატრიქსში ფიბრილარულ ბადეს და ხსნადი ფორმით. ეს უკანასკნელი წარმოდგენილია სისხლის პლაზმაში. ხსნადი ფ. სინთეზდება ლვიძლში და რეტიკულოენდოთელურ სისტემაში.

**ფეტოგლობულინი α** – პლაზმის ცილა, რომელიც აღმოჩენილია მცირე რაოდენობით ზრდასრული ადამიანის პლაზმაში. მისი რაოდენობა გაცილებით დიდია ნაყოფში, ფეხმძიმობისას და ასევე პაციენტებში ლვიძლის დაავადებებითა და ავთვისებიანი სიმსივნეებით.

**ფლავინადენინდინუკლეოტიდი (FAD)** – კოფერმენტი, რომელიც მონაწილეობს მრავალ ჟანგვა-აღდგენით ბიოქიმიურ პროცესში. უჯრედში არსებობს ორი ფორმით – დაჟანგული და აღდგენილი ( $FADH_2$ , FAD) და მისი ბიოლოგიური ფუნქცია ამ ორი ფორმის ურთიერთგადასვლაშია.  $FADH_2$  წარმოადგენს ენერჯის გადამტანს, ხოლო FAD გამოიყენება, როგორც მიტოქონდრიაში მიმდინარე ჟანგვითი ფოსფორილირების რეაქციის სუბსტრატი. ძირითადი წყარო ეუკარიოტულ უჯრედებში კრებსის ციკლი და ლიპიდების β-დაჟანგვაა, კრებსის ციკლში წარმოადგენს სუქცინატდეჰიდროგენაზას პროსთეტულ ჯგუფს, ხოლო β-დაჟანგვაში იგი აცეტილ-CoA-დეჰიდროგენაზას კოფერმენტია. FAD-ის წყარო რიბოფლავინია.

**ფლავინმონონუკლეოტიდი (FMN)** – წარმოიქმნება რიბოფლავინისაგან და პროსთეტული ჯგუფია სხვადასხვა დეჰიდროგენაზისათვის, მათ შორის NADH-დამოკიდებული დეჰიდროგენაზისათვის. ბიოქიმიურ პროცესებში ორი ფორმითაა – დაჟანგული (FMN) და აღდგენილი ( $FMNH_2$ ). FMN უფრო ძლიერი დამჟანგველია, ვიდრე NAD, ვინაიდან ერთდროულად შეუძლია მიიღოს ორი ელექტრონი.

**ფოსფოლამბანი** – ცილა (25 კდალ.) შედგება 5 იდენტური პროტომერისაგან, რომელთა მოლეკულური მასები დაახლოებით 5 კდალ. თითოეული პროტომერი განჭოლავს სარკობლაზმატურ მემბრანას და მჭიდროდ ურთიერთქმედებს ერთმანეთთან მემბრანის შიგნით. ფ. იკავშირებს ATP-ს და შეუძლია cAMP-დამოკიდებული პროტეინკინაზისა და  $Ca^{2+}$ -კალმადულინ-დამოკიდებული პროტეინკინაზას ფოსფორილირება. ითვლება, რომ დეფოსფორილირებული ფოსფოლამბანი დაკავშირებულია  $Ca^{2+}$ -ATP-აზასთან, რითაც ახდენს ამ უკანასკნელის ინჰიბირებას. ფოსფორილირება იწვევს ფ-ის ჩამოცილებას  $Ca^{2+}$ -ATP-აზასგან და მის აქტივაციას. ნაჩვენებია, რომ ფ-ს შესწევს უნარი მოახდინოს SERCA 1-ისა და SERCA 2-ის ინჰიბირება. ფ-ის ფოსფორილირება ხდება პროტეინკინაზა A-ით, პროტეინკინაზა C-ით, Ca-კალმადულინ-დამოკიდებული პროტეინკინაზით და ასევე cGMP-დამოკიდებული პროტეინკინაზით. შესაძლებელია, რომ პროტეინკინაზა C ახდენს არა მარტო ფოსფოლამბანის, არამედ  $Ca^{2+}$ -ATP აზას ფოსფორილირებასაც, რაც აძლიერებს  $Ca^{2+}$ -ის ტრანსპორტს.

**ქემოანტრაქტანტი** – ქიმიური ნივთიერებები, რომელიც ლეიკოციტებისა და მონონუკლეარული უჯრედების სპეციალურ რეცეპტორებთან დაკავშირების შემდგომ იწვევენ გადაადგილებას (ქემოტაქსის) კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით. ენდოგენურ ქ. მიეკუთვნება C-C5 a, C3a-ს ფრაგმენტები, კომპლექსი C567, კომპლემენტის სისტემის ალტერატიული გზის C3-კონვერტაზა, ლიმფოკინები, კალიკრეინი კოლაგენი და სხვ. ქ. აქტივობით ხასიათდებიან სხვადასხვა მიკრობების პეპტიდები, ლიპიდები და ლიპოპროტეინები, ასევე სხვადასხვა ეგზოგენური ქიმიური ნაერთი. ნაერთები, რომლებსაც ახასიათებს საპირისპირო ეფექტი, იწოდებიან რეპელენტებად.

**ქემოტაქსისი** – ცოცხალი უჯრედების მიმართული მოძრაობა მათ მიერ ამოცნობილ ნივთიერების კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით. ნივთიერებას, რომელიც იწვევს ამ უჯრედების მოძრაობას, ეწოდება ქემოატრაქტანტი. ქემოატრაქტანტული თვისება ახასიათებს მაგალითად, ლეიკოციტებს.

**ქონდროდისპლაზია** – ხრტილის მემკვიდრეობითი დაავადება, რომელიც არღვევს მის ფუნქციას, როგორც მატრიცისას ძვლების ზრდის პროცესში. კლინიკური სურათი ძირითადად გამოიხატება სხვადასხვა ხარისხის ქონდროდისპლაზიაში, ასევე ძვლებისა და სახსრების დეფორმაციაში.

**ქოროიდალური წნული** – წარმოიქმნება კაპილარის უჯრედებისა და ტვინის პარაკუჭების ამომფენი ერთშიანი კუბური ფორმის ეპითელიუმისაგან. ქ.წ. – ეს არის ადგილი, სადაც წარმოიქმნება ლიქვორი (სითხე, რომლითაც ამოვსებულია ტვინის პარაკუჭები). ნივთიერების გადასვლა სისხლიდან ლიქვორში განისაზღვრება კაპილარის კედლის უჯრედებისა და წნულის ეპითელიუმის უჯრედების განვლადობით (ჰამატოლიქვორული ბარიერი) და ზოგადად, მასში გაძნელებულია წყალში ხსნადი და დამუხტული მოლეკულების განვლადობა. თავის მხრივ, ლიქვორსა და ტვინის ქსოვილს შორის ნივთიერებათა ცვლა შეზღუდულია ეპენდიმის კარგად განვლადი შრით. მრავალი ნივთიერება, რომლისთვისაც განუვლადია როგორც ჰემატოენცეფალური, ასევე ჰემატოლიქვორული ბარიერი, ტვინზე მოქმედებას ახორციელებს მათი პირდაპირი შეყვანით ტვინის პარაკუჭებში.

**ქსანტომური (ქაფისებური) უჯრედები** – ქოლესტერინის ეთერით დატვირთული მაკროფაგები. ითვლება, რომ მონოციტებიდან წარმოქმნილი მაკროფაგები, გარდაიქმნებიან ქაფისებურ უჯრედებად დსლ-ის შემადგენლობაში არსებული ქოლესტერინის ეთერების შთანთქმის, ჰიდროლიზისა და რეეტერიფიკაციის შედეგად. აღსანიშნავია, რომ რაც უფრო იმატებს ქოლესტერინის რაოდენობა, მონოციტების დსლპ-ის რეცეპტორების ფუნქცია მით უფრო მცირდება.

**შარდოვანა (კარბამიდი)** – ქიმიური შენაერთი, ნახშირმჟავას დიამიდი.

**შიზოფრენია** – პოლიმორფული ფსიქიკური დარღვევა ან ფსიქიკური დარღვევების ჯგუფი, რომელიც დაკავშირებულია აზროვნებითი პროცესებისა და ემოციური რეაქციების დარღვევასთან.

**ცერებროზიდები** (გლიკოსფინგოლიპიდები) – რთული ლიპიდების წარმომადგენელი ბუნებრივი ორგანული ნაერთები. უჯრედის მემბრანის შემადგენელი მოლეკულები. პირველად აღმოჩენილი იქნა თავის ტვინში. ცერებროზიდების შენებაში მონაწილეობს ამინოსპირტი სფინგოზინი, ცხიმოვანი მჟავა და ნახშირწყალი (გალაქტოზა, იშვიათად გლუკოზა). ცხიმოვანი მჟავები ძირითადად ნაჯერია. ცნობილია გალაქტოცერებროზიდები და გლუკოცერებროზიდები. გალაქტოცერებროზიდი გვხვდება ტვინის უჯრედის მემბრანაში, ხოლო გლუკოცეროზოიდები ასევე წარმოდგენილია არა მარტო ნეირონის, არამედ სხვადასხვა ტიპის უჯრედებში.

**ცერულოპლაზმინი** – სპილენძშემცველი გლიკოპროტეინი, რომელიც გვხვდება სისხლის პლაზმაში. ც. შეიცავს სისხლის პლაზმაში არსებული სპილენძის 95%-ს. ცერულოპლაზმინის თანდაყოლილი დეფიციტი იწვევს თავის ტვინისა და ღვიძლის განვითარების დეფექტებს. ცერულოპლაზმინი ასრულებს მნიშვნელოვან ფერმენტულ როლს, კერძოდ ის აკატალიზებს პოლიფენოლებისა და პოლიამინების დაჟანგვას პლაზმაში. ც-ის სინთეზი მიმდინარეობს ჰეპატოციტებში და რეგულირდება ჰორმონებით. მთელი სიცოცხლის მანძილზე ამ ცილის დონე პლაზმაში სტაბილურია. ცერულოპლაზმინი ვერ ლახავს (ან ძალიან მცირედად) ჰემატოენცეფალურ ბარიერს. თავის ტვინში ეს ცილა გამომუშავდება გლიური უჯრედების განსაზღვრული პოპულაციით, რომელიც დაკავშირებულია მიკროსისხლძარღვებთან. ასტროციტების მიერ სინთეზდება ამ ცილის განსაკუთრებული ფორმა, რომელიც აუცილებელია ცნს-ის უჯრედებიდან რკინის იონების გამოსადევნად. ცერულოპლაზმინის მიმართ ნო-

კაუტირებულ თავგებში აღინიშნება ნათხემში რკინის იონის დაგროვება, დოფამინერგული ნეირონების დაკარგვა და მოძრაობის კოორდინაციის დარღვევა.

**ციკლინ-დამოკიდებული კინაზები (cyclin-dependent kinases, CDK)** – ფერმენტების ჯგუფი, რომლებიც რეგულირდებიან ციკლინითა და ციკლინის მსგავსი მოლეკულებით. CDK-ების უმრავლესობა მონაწილეობს უჯრედული ციკლის ცვლაში. ისინი ასევე არეგულირებენ ტრანსკრიფციასა და ი-რნმ-ის პროცესინგს. CDK-ები სერინ-ტრეონინული კინაზებია და ახდენენ სამიზნე ცილების შესაბამისი ნაშთების ფოსფორილირებას. ცნობილია რამდენიმე CDK, რომელთაგან თითოეული აქტივირდება ერთი ან რამდენიმე ციკლინით მხოლოდ მას შემდეგ, როცა ამ უკანასკნელის კონცენტრაცია მიაღწევს კრიტიკულ ზღვარს. ციკლინის კონცენტრაციის შემცირების საპასუხოდ იწყება შესაბამისი CDK-ის ინაქტივირება. ცნობილია CDK-ს 11 იზოფორმა.

**ციკლინები** – ცილების ჯგუფი – ციკლინ-დამოკიდებული კინაზების (CDK) აქტივატორები. ამ ცილების სახელწოდება აღნიშნავს, რომ მათი უჯრედშიდა კონცენტრაცია იცვლება უჯრედული ცილის მიმდინარეობის შესაბამისად და მაქსიმუმს აღწევს ამ ციკლის გარკვეულ სტადიაზე.

**ცილა Mdm-2** – წარმოადგენს ცილა p53-ის ბუნებრივ ინჰიბიტორს, ახდენს რა p53-ის ტრანსაქტივაციური დომენის ბლოკირებას და, ამავდროულად, ხელს უწყობს მის ექსპორტს ბირთვიდან პროტეოსომებში დეგრადაციისათვის. დნმ-დამოკიდებული პროტეინკინაზა ახდენს ცილა Mdm-2-ის p53-დამაკავშირებელი უბნების ფოსფორილირებას, რის საპასუხოდაც ცილა Mdm-2-ს არ შესწევს უნარი მოახდინოს p53-ის მომატებული რაოდენობის აქტივობის დათრგუნვა. მხოლოდ დნმ-დამოკიდებული პროტეინკინაზას რეპარაციის შედეგად წარმოიქმნება Mdm-2-ის არაფოსფორილირებული ფორმა, რომელსაც შეუძლია აწარმოოს p53-ის ინაქტივირება.

**ცილა ავუტი (ASIP) და ავუტის მონათესავე ცილა (AgRP)** – წარმოადგენს მელანოკორტინის (მელანოციტ-მასტიმულირებელი ჰორმონი, MMH) რეცეპტორების MC3-R-ისა და MC4-R-ის ენდოგენურ ანტაგონისტს, რომელიც ასრულებს მნიშვნელოვან როლს პიგმენტაციისა და ენერგეტიკული ბალანსის რეგულაციაში.

**ცილა GAP** – ციტოპლაზმური ცილა (120კდალ). ექსპრესირდება ძუძუმწოვრების პრაქტიკულად ყველა უჯრედში. GAP-ის კატალიზური დომენი განთავსებულია მის C-ბოლოზე. N-ბოლო შეიცავს ორ SH2-ს და ერთ SH3-დომენს. SH2-ს დომენი უზრუნველყოფს GAP-ის დაკავშირებას ზრდის ფაქტორების გააქტივებულ რეცეპტორებთან, ხოლო SH3-დომენი, სავარაუდოდ, მონაწილეობს სიგნალის „ქვევით“ გადაცემაში. GAP-ის აქტივობა რეგულირდება. ნაჩვენებია, რომ პროტეინკინაზა C-ს აქტივაცია აქვეითებს GAP-ის აქტივობას.

**ცილა GEF** – ნუკლეოტიდების ცვლის ფაქტორი (იგივე Sos). 1993 წელს გამოყოფილი იქნა ცილა (150კდალ.), რომელიც ასტიმულირებს Ras-Tan დაკავშირებული GDP-ის შეცვლას GTP-ით. ცილები, რომლებიც ასტიმულირებენ GDP-ის ჩანაცვლებას GTP-ით, იწოდებიან როგორც GEFs (guanine-nucleotide-exchange factors), მათ ასევე მოიხსენიებენ როგორც GNRPs (guanine-nucleotide-releasing proteins), ან GDSs (guanine-nucleotide-dissociation stimulators). GEFs აჩქარებს ნუკლეოტიდურ ცვლას GDP-დაკავშირებულ Ras-თან მემბრანასთან ასოციაციის შედეგად. ამასთან GDP სწრაფად დისოცირდება და Ras-ცილა მყისიერად უკავშირდება GTP-ს, რასაც მოსდევს GEF-ის დისოციაცია და Ras-ის გადასვლა აქტიურ ფორმაში.

**ცილა Grb2 (Growth Receptor Binding protein 2)** – მარტივი ცილა (215 ამინომჟავური ნაშთი), რომლის შემადგენლობაშია ორი SH3 და ერთი SH2 დომენი. ითვლება, რომ იგი გადასცემს სიგნალს ზრდის ფაქტორებიდან ცილა p21ras-ზე. Grb2-ით ინდუცირებული Ras-ცილის გადასვლა აქტივირებულ (GTP-დაკავშირებული) მდგომარეობაში იწვევს მთელი რიგი ეფექტორების სტიმულაციას, მათ შორის, სერინ-ტრეონინკინაზური აქტივობის მქონე Raf-ის.

**ცილა Ras** – მონომერული GTP-დამაკავშირებელი ცილები. ამ ოჯახის წარმომადგენლები ფართოდ არიან გავრცელებული (ძუძუმწოვრები, მწერები, საფუარები) და არეგულირებენ უჯრედული პროლიფერაციის, დიფერენცირებისა და მორფოლოგიის სხვადასხვა ასპექტებს. ისინი წარმოადგენენ პროტოონკოგენების პროდუქტებს, კერძოდ მათი მუდმივი აქტივაცია იწვევს უჯრედების ავთვისებიან გარდაქმნას. ისინი აღმოჩენილი იქნა, როგორც ონკოგენების პროდუქტები. ეს ცილები პირველად აღმოჩენილი იქნა, როგორც რეტროვირუსებთან დაკავშირებული მატრანსფორმირებელი პროდუქტები. Ras-ცილები მონაწილეობენ ზრდის ფაქტორებით გამონეული უჯრედების გაყოფის სტიმულაციაში. ყველა ტიპის Ras- ცილა ერთჯაჭვიანი პოლიპეპტიდია, რომელიც შედგება 189 ამინომჟავის ნაშთისაგან და დაკავშირებულია პლაზმურ მემბრანასთან ბოლოზე არსებული ლიპიდური უბნებით. მათთვის დამახასიათებელია გუანინური ნუკლეოტიდების (GTP და GDP) დაკავშირების უნარი და წარმოადგენენ GTP-აზას. ამ ცილების GTP-აზური აქტივობა, რომლის გააქტივებას მოსდევს უჯრედების ტრანსფორმაცია, საკმაოდ დაბალია. თუმცა უჯრედში ვხვდებით ცილებს, რომლებიც უშუალოდ ურთიერთქმედებენ Ras-თან და ზრდიან მის ფერმენტულ აქტივობას. GTP-აზას გამააქტივებელ ცილებს (GAP) აქვს შესაძლებლობა მოახდინოს ზრდის ფაქტორების მიტოგენური აქტივობის დათრგუნვა. GAP-ების აქტივობის შემცირებით შესაძლებელი ხდება მიტოგენური სიგნალის გაზრდა, რაც ხდება მაგალითად T- და B-ლიმფოციტებში და ადიპოციტებში. GAP-ცილებით GTP-აზური აქტივაციის მექანიზმი მდგომარეობს დროებითი სტეკიომეტრიული კომპლექსების წარმოქმნაში, მაგალითად, GAP-Ras კომპლექსის. ამ ჯგუფის ცილების არაონკოგენური ფორმები(c-Ras) გვხვდება ყველა უჯრედში და წარმოადგენს ზრდისა და დიფერენცირების რეგულატორებს. ონკოგენური მუტანტები წარმოადგენილია ავთვისებიანი უჯრედების 40%-ში და დაკავშირებული არიან უჯრედის მემბრანის შიდა მხარეს. ყველა ეუკარიოტულ უჯრედში იდენტიფიცირებულია RAS ჰომოლოგები, რომლებიც ასრულებენ უმნიშვნელოვანეს ფუნქციას უჯრედგარე არედან უჯრედში სიგნალის გადაცემის სხვადასხვა ჯაჭვში. ძუძუმწოვრებში ცნობილია 21 კდალ. ცილები, რომელიც კოდირებულია სამი ras გენით. ეს გენებია N-Ras-გენი, H-Ras-გენი და K-Ras გენი. სამივე ცილის სტრუქტურა და ფუნქცია მაღალი კონსერვატულობით გამოირჩევა. ნორმალურ მდგომარეობაში RAS არააქტიურია, ანუ იმყოფება GDP-დაკავშირებული ფორმით, იმ დროს, როცა ონკოგენური Ras აქტიურია, კერძოდ დაკავშირებულია GTP-თან.

**ცილა Sos** - იხ. ცილა GEF.

**ცილიარული სხეული** – თვალის სისხლძარღვოვანი ტრაქტის ნაწილი, რომლის შემადგენლობაში შედის ასევე ფერადი გარსი და საკუთრივ სისხლძარღვოვანი გარსი. ცილიარული სხეულის ძირითადი ნაწილია ცილიარული კუნთი და ცილიარული გამონაზარდები. ცილიარული კუნთი გლუვი კუნთია, რომელსაც აქვს სხვადასხვა მიმართულების ბოჭკოები და უზრუნველყოფს თვალის აკომოდაციას. იგი ამარაგებს თვალს დიდი რაოდენობით სისხლძარღვებით (ძირითადად წვრილ ვენებს), რომლებიც შიდა მხრიდან დაფარულია ორშრიანი ეპითელით. სწორედ ცილიარულ ეპითელიუმს მიაწერენ უჯრედშიდა სითხის გამომუშავებელი ორგანოს როლს.

**ციტოკინები** – მცირე ზომის პეპტიდური ინფორმაციული მოლეკულები. მოლეკულური მასა არ აღემატება 30 კდალტონს. ც. გამოიყოფა A უჯრედის ზედაპირზე და მოქმედებს მის გვერდზე მყოფი B -უჯრედის რეცეპტორზე. ამ გზით A უჯრედიდან B-უჯრედზე გადაეცემა სიგნალი, რომელიც რთავს ამ უჯრედში შემდგომი რეაქციების კასკადს. ძირითადი პროდუცენტებია ლიმფოციტები. ამის გარდა, სეკრეტირდებიან მაკროფაგების, გრანულოციტების, რეტიკულური ფიბრობლასტების, ენდოთელური უჯრედებისა და სხვ. მიერაც. ც. არეგულირებენ უჯრედშორის და სისტემათაშორის ურთიერთობებს, განსაზღვრავენ უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობას, მათი ზრდის სტიმულაციას ან დათრგუნვას, ფუნქციურ აქტივობას და აპოპტოზს, უზრუნველყოფენ იმუნური, ენდოკრინული და ნერვული სისტემების შეთან-

ხმებულ მოქმედებას ნორმალურ და ასევე პათოლოგიურ პირობებში. ც. აქტიურია დაბალი კონცენტრაციის პირობებში. ბიოლოგიური ეფექტი უჯრედზე რეალიზდება სამიზნე უჯრედის პლაზმური მემბრანაზე არსებულ რეცეპტორთან ურთიერთქმედებით. ც. წარმოქმნა და სეკრეცია მიმდინარეობს მოკლე დროში და მკაცრად რეგულირებული. ცნობილია 30-ზე მეტი ციტოკინი. მოქმედების მექანიზმის მიხედვით ცნობილია პროანთები, ანთების სანინა-ალმდეგო და უჯრედული და ჰუმორალური იმუნიტეტის რეგულატორული ციტოკინები.

**ციტოქრომები (ჰემოპროტეინები)** – მცირე ზომის გლობულარული ცილა, რომელიც შეიცავს კოვალენტური ბმით დაკავშირებულ ჰემს. ეს უკანასკნელი ლოკალიზებულია ამინომჟავური ნაშთებისაგან წარმოქმნილ ცილის შიდა ჯიბეში. ც. გვხვდება ორგანიზმის ყველა უჯრედში. ეუკარიოტებში ისინი ძირითადად ლოკალიზებულია მიტოქონდრიულ მემბრანაში. ც. აკატალიზებენ ჟანგვა-აღდგენით რეაქციებს. ცნობილია 30-მდე სხვადასხვა ციტოქრომი. ყველა ისინი შეიცავენ ჰემ, როგორც პროსთეტულ ჯგუფს და ერთმანეთისაგან განსხვავდებიან გვერდითი პოლიპეპტიდური ჯაჭვებით. ჰემის ტიპის მიხედვით გამოყოფენ 8 ტიპის ციტოქრომს. სინათლის სპექტრის მიხედვით ცნობილია ციტოქრომი a, b, c.

**ციტოქრომი - II-E1** – ადამიანის ორგანიზმში აღმოჩენილი ციტოქრომი P<sub>450</sub>-ის ერთ-ერთი იზოფორმა.

**ციტოქრომი P<sub>450</sub>** – ჰემოპროტეინური ბუნების ფერმენტების ჯგუფი (ციტოქრომ P<sub>450</sub> – დამოკიდებული მონოოქსიგენაზა). აქვს სინათლის შთანთქმის მაქსიმუმი 450 ნმ ტალღის სიგრძეზე, საიდანაც წარმოდგება მისი სახელწოდებაც. აღმოჩენილია ყველა ცოცხალ ორგანიზმში. ციტოქრომი P<sub>450</sub> სისტემა მონაწილეობს მრავალრიცხოვანი ეგზოგენური და ენდოგენური ნაერთების დაჟანგვაში. ამ ჯგუფის ფერმენტები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სტეროიდების, ნალვლის მჟავების, უჯერი ცხიმოვანი მჟავების, ფენოლური მეტაბოლიტების ცვლაში, ასევე ქსენობიოტიკების (წამლები, შხამები, ნარკოტიკები) ნეიტრალიზაციის პროცესში. ციტოქრომ P<sub>450</sub> – დამოკიდებული მონოოქსიგენაზები აკატალიზებენ სხვადასხვა ნაერთის დაშლას ჰიდროქსილირების საშუალებით მოლეკულური ჟანგბადისა და ელექტრონების დონორის NADPH-ის მონაწილეობით. ამ რეაქციაში ერთი ატომი ჟანგბადი უერთდება სუბსტრატს, ხოლო მეორე ატომი აღდგება წყლამდე.

**ხელატორი (ხელატი)** – კომპლექსური ნაერთები, რომლებიც წარმოიქმნება პოლიდენტატური ლიგანდის (ნაერთი, რომელსაც აქვს რამდენიმე დონორული ცენტრი) ურთიერთქმედებით მეტალის იონთან. მედიცინასა და სოფლის მეურნეობაში ხელატები გამოიყენება საკვებ პროდუქტებში ზოგიერთი ელემენტის (Fe, Cu, Ca, Mn) შესაყვანად, ვინაიდან ხელატორული კომპლექსებისათვის დამახასიათებელია მათი ორგანიზმის მიერ შეთვისების ძალიან მაღალი ხარისხი.

**პარტნუპის დაავადება** – იშვიათი მემკვიდრეობითი დაავადება, რომელსაც საფუძვლად უდევს ცილებისა და კუნთოვანი ქსოვილის ძირითადი სამშენებლო ნაერთების – ზოგიერთი ამინომჟავას (ტრიფტოფანი, ლიზინი, მეთიონინი, გლიცინი) ცვლის მოშლა. ვლინდება კანისა და ნერვული სისტემის დაზიანებით. დაავადების მიზეზია მუტაცია გენში, რომელიც პასუხისმგებელია ამინომჟავების, პირველ რიგში, ტრიფტოფანის ცვლაზე.

**ჰიპოფიზარული ნანიზმი (ქონდრისკაცობა)** – ზრდისა და ფიზიკური განვითარების შეფერხება, რაც გამოწვეულია ორგანიზმში სომატოტროპული ჰორმონის (ზრდის ჰორმონი) სამცირით. საკმაოდ იშვიათი დაავადებაა.

**ჰემატოენცეფალური ბარიერი** – ფორმირდება თავის ტვინის ანატომიური სტრუქტურის უნიკალური თავისებურების შედეგად. პირველ რიგში, თავის ტვინის სისხლის კაპილარების ენდოთელიუმი განსხვავდება სხვა ორგანოების ენდოთელიუმისაგან. ეს განსხვავება ეხება თავის ტვინის ქსოვილში ამ უჯრედების ძალიან მჭიდრო კონტაქტს ერთმანეთთან. კაპილარების ფორების რადიუსი თავის ტვინში გაცილებით მცირეა, ვიდრე სხვა ქსოვილში. მაგალითად, ბოცვერის თავის ტვინში ეს სიდიდე 0.7-0.9 ნმ-ია. მსხვილ მოლეკულებს არ შეუძლია ენდოთელიუმის ბარიერის გადალახვა. წყალში ხსნადი და დამუხტული მოლეკულები



გადის უშუალოდ ენდოთელური უჯრედების მემბრანაში და ციტოპლაზმაში მხოლოდ იმ შემთხვევაში ხვდება, თუ აქვს მცირე ზომები (მაგ., CN<sup>-</sup>). ნორმაში ტვინის ენდოთელიუმის უჯრედები მოკლებულია პინოციტოზის უნარს. მხოლოდ ზოგიერთ პათოლოგიურ შემთხვევაში, მაგალითად ჰიპოქსიისას, ცნს-ის ენდოთელური უჯრედები წარმოქმნის პინოციტარულ ვაკუოლებს, რასაც მოსდევს ჰემატონეკროზული ბარიერის განვლადობის ზრდა, თუმცა ამ შემთხვევაში იზრდება სხვადასხვა ტოქსინების ტვინში შეჭრის საშიშროება. მეორე რიგში, ტვინის კაპილარები მჭიდროდაა გარშემორტყმული ასტროციტული გლიის გამონაზარდებით. ასტროციტული გარსი ასევე ხელს უშლის სისხლიდან ტვინში ჰიდროფილური ქსენობიოტიკების შემოსვლას და მათ ურთიერთქმედებას უჯრედის სხვა ელემენტებთან. ბოლო სტრუქტურა, რომელიც ასევე მონაწილეობს ჰემატონეკროზული ბარიერის შექმნაში, კაპილარების ენდოთელიუმის უჯრედებსა და ასტროციტების გამონაზარდებს შორის არსებული ბაზალური მემბრანაა. მას აქვს თანმიმდევრული ფიბრილარული მაკროპროტეინული სტრუქტურა, რომელიც უზრუნველყოფს ტვინში ისეთი მოლეკულების შერჩევით შეღწევადობას, რომელიც აუცილებელია ამ ორგანოს ცხოველქმედებისათვის (გლუკოზა, O<sub>2</sub> და სხვ.). ანალოგიური ბარიერი აქვს პერიფერიულ ნერვულ სისტემას (ჰემატონეკროზული ბარიერი).

**ჰემორაგიული სინდრომი** – ვითარდება ჰემოსტაზის ერთი ან რამდენიმე რგოლში მიმდინარე ცვლილებების საპასუხოდ. დაავადება შესაძლებელია გამოვლინდეს სისხლძარღვის კედლის დაზიანებით, თრომბოციტების სტრუქტურის, ფუნქციისა და რაოდენობის ცვლილებებით და ასევე კოაგულაციური ჰემოსტაზის დარღვევით.

**ჰეპატოსპლენომეგალია** – დაავადება, რომელიც ხასიათდება ელენთისა და ღვიძლის ერთდროული გადიდებით. დაავადების განვითარების მიზეზები სხვადასხვაა, მათ შორის განიხილება ნივთიერებათა ცვლის მოშლა, განსაკუთრებით ეს ეხება ლიპიდების მეტაბოლიზმს.

**ჰისტოშეთავსებადობის მთავარი კომპლექსი (MHC – major histocompatibility complex)** – ხერხემლიანი ცხოველების გენების ჯგუფი, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს იმუნური სისტემის ფუნქციონირებასა და იმუნიტეტის განვითარებაში. კომპლექსის გენები აკოდირებს მემბრანაზე ლოკალიზებულ ცილებს, რომლებიც უზრუნველყოფს ორგანიზმში მოხვედრილი მიკრობების ანტიგენების ექსპრესირებას, რაც მნიშვნელოვანია იმუნური სისტემის უჯრედების კოორდინირებული მოქმედებისათვის ინფექციის გაუვნებელყოფის პროცესში. ადამიანის MHC VI ქრომოსომაზეა ლოკალიზებული და მას ადამიანის ლეიკოციტარულ ანტიგენს უწოდებენ.

## საგნობრივი საძიებელი

ა

- ავიდინი 534  
ალდოსტერონი 68  
ალფა-1 ანტიტრიფსინი 543  
აბდერჰალდენ-ფანკონის სინდრომი 346  
აბსცესი 232, 322  
აგლუტინაცია 237, 245, 247, 248, 553  
აგლუტინოგენები 245  
აგრიკანი 473  
ადენილატკინაზა 228, 277, 278, 511  
ადისონის დაავადება 83, 84, 100, 465, 484  
ადრენალინი 19, 29, 33, 36, 58, 68, 71, 81, 100, 101, 102, 105, 144, 145, 165, 166, 168, 196, 280, 298, 299, 308, 360, 481, 529, 538  
ადრენოკორტიკოტროპინი (კორტიკოტროპინი) 29, 71, 74, 76, 81, 96, 97, 99, 100, 103, 120, 220, 355, 431  
ათეროგენურობის ინდექსი 221, 355  
ათეროსკლეროზი 219, 220, 221, 222, 232, 301, 302, 353, 354, 355, 356, 357, 373, 533, 539  
აზოტის ჟანგი 116, 145, 283, 284, 285  
აკრომეგალია 78, 84  
ალანინამინოტრანსფერაზა 380, 388  
ალცჰეიმერის დაავადება 163, 173, 174, 175, 179, 185, 504  
ალიმენტარული ჰიპერლიპემია 349  
ალკაპტონურია 346, 428  
ალოქოლის მჟავა 340  
ალპორტის სინდრომი 456, 543  
ალტერაცია 489, 490  
ამენორეა 83  
ამფეტამინი 168  
ამფიფილური ნაერთები 9  
ამილაზა 209, 333, 337, 342, 343, 463  
ამილო-1,6-გლუკოზიდაზა 343, 368, 369  
ამილოპექტინი 342, 343  
ამილოზა 342, 343  
ამინოაციდურია 426  
ამინოჰიპურის მჟავა 405  
ამინოლევულინატი 376  
ანალბუმინემია 208  
ანგიოტენზინაზა 411  
ანდერსენის დაავადება 368, 369  
ანდროგენები 81, 94, 95, 114, 115, 228, 431, 432, 434, 435, 437, 438, 439, 443, 502  
ანდროგენებისადმი რეზისტენტულობის სინდრომი 434  
ანგიოტენზინი 29, 98, 99, 100, 103, 395, 396, 409, 411, 412  
ანექსინი 496, 500, 543  
ანიონ-გამცველი ცილა 224  
ანკირინი 224, 225  
ანტიგენ-დამაკავშირებელი ფრაგმენტი 211  
ანტიჰემოფილიური გლობულინი 250, 252  
ანტიკონვერტინი 262  
ანტითრომბინი 116, 261, 418, 441, 447  
ანტიტრიფსინი- $\alpha_1$  261, 262, 458, 543, 544  
აპლაზია 503, 544  
აპლასტიკური ანემია 503, 544  
აპოპროტეინი 214, 221, 317, 348, 349, 350, 351, 352, 354, 356  
აპუდოციტი 122, 123, 124  
არარესპირატორული აციდოზი 413  
არასელექტიური არხები 15, 53, 60, 226, 308  
არასპეციფიკური ლიპიდესთერაზა 341  
არასწორი ოსტეოგენეზი 472  
არესტინი 193, 194  
აფერენტული ნეირონი 127  
აქცესორული უბანი 70  
აქონდროგენეზი 448  
აქონდროპლაზია 473  
აქსონალური ტრანსპორტი 145, 148, 155, 156, 178  
აქსონი 66, 85, 127, 132, 139, 150, 155, 156, 171, 183, 195  
აქტინი 22, 61, 62, 128, 151, 224, 225, 265, 268, 270, 271, 273, 274, 283, 287, 292, 300, 478  
აქტინინი 265, 268  
აქტიური ზონა 149  
აქტომიოზინური კომპლექსი 270  
აქტონი 70  
აქვაპორინი 57, 86, 87, 226, 305, 308, 397  
ასპარტატამინოტრანსფერაზა 302, 380, 388

ასციტური სითხე 479  
ასტროციტები 129, 130, 183, 186, 285, 564, 568  
ატელოსტეოგენეზი 448  
ატრიულ-სეპტუმიური დეფექტები 301  
ატროპინი 158, 331  
აუტოკატალიზი 335, 338  
ატფ 16, 17, 21, 222, 227, 230, 260, 267, 278, 293, 296, 309, 335, 468, 510, 530, 531, 535, 550  
აცეტილქოლინესთერაზა 156, 157, 187, 204  
აცეტილქოლინი 29, 32, 51, 79, 141, 143, 144, 145, 146, 156, 157, 158, 160, 170, 179, 186, 187, 204, 273, 274, 287, 295, 317, 331, 334, 465, 534, 538  
აცილტრანსფერაზა 348, 351, 353  
აციური უჯრედები 330

## ბ

ბარბიტურატები 143, 163, 164  
ბაზოფილები 81, 232, 233, 243  
ბაკულოვირუსი 501, 504, 544  
ბეკერის კუნთოვანი დისტროფია 301  
ბილერის დაავადება 374  
ბენზოდიაზეპიმები 163  
ბეტა-ლაქტოგლობულინი 487  
ბილირუბინი 208, 224, 329, 364, 366, 373, 374, 375, 377, 378, 379, 380, 381, 384, 390, 424, 428  
ბილივერდინი 173, 284, 377  
ბილივერდინრედუქტაზა 377  
ბიოგენური ამინები 165, 167, 326, 533  
ბომბეზინი 124, 465, 544  
ბირთვული ონკოცილები 513  
ბოუმენის კაფსულა 392, 393  
ბრინჯაოს დაავადება 100

## გ

გაიოლებული დიფუზია 14, 15, 223, 378  
გალაქტოზემია 362, 419, 427  
გალაქტოზიდაზა 358, 460  
გალაქტოზურია 362, 427  
გამა-ამინოჰერბოს მჟავა 141, 143, 204  
განივზოლიანი კუნთი 365, 266, 268, 273, 274, 278, 281, 282, 283, 290  
გასტრინი 71, 123, 124, 331, 332, 333, 334, 545

გასტროფერინი 228, 545  
გაფანტული სკლეროზი 133, 134, 186  
გენერალიზებული განგლიოზიდოზი 358  
გენი p53 512, 514  
გიგანტიზმი 78, 84  
გინეკომასტია 434  
გირკეს დაავადება 368, 369  
გლანცმან-ნეგელის თრომბოსტენია 254  
გლაუკომა 483, 545  
გლიკანი 13, 447, 545, 559  
გლიკოფორინი 224, 225  
გლიკოგენოზი 280, 367, 368, 369  
გლიკოგენსინთაზა 35, 106, 109, 368, 545  
გლიკოგენსინთეტაზა 367  
გლიკოპროტეინული კომპლექტი 300, 546  
გლიკოზილფოსფატიდილინოზიტოლური ლუზა (GPI) 13  
გლიკოზილტრანსფერაზა 245, 455  
გლიცინურია 346  
გლობულინი X 268  
გლომერულონეფრიტი 412, 414, 416, 418, 427  
გლუკაგონ-ანალოგიური პეპტიდი-1 119  
გლუკაგონი 29, 36, 71, 75, 77, 104, 105, 109, 110, 124, 438  
გლუკოცერებროზიდაზა 358, 564  
გლუკოკინაზა (ჰექსოკინაზა) 105, 106, 361, 366  
გლუკოკორტიკოიდი 41, 62, 63, 81, 84, 94, 95, 97, 99, 100, 103, 122, 227, 314, 322, 360, 411  
გლუკოზო-ალანინური ციკლი 370  
გლუკოზურია 360, 361, 408, 412, 417, 427, 548  
გლუკურონიდაზა 232, 373, 378, 381, 460  
გლუკურონილტრანსფერაზა 378, 381  
გლუტამატ-დეკარბოქსილაზა 163, 182  
გლუტამილციკლოტრანსფერაზა 345  
გლუტამილური ციკლი 344  
გლუტამინის მჟავა (გლუტამატი) 60, 73, 136, 141, 159, 163, 182, 199, 256, 267, 454, 535, 546  
გლუტათიონტრანსფერაზა 344, 384, 546  
გონადები 430  
გონადოლიბერინი 73, 74, 80, 113, 115, 434, 440  
გომეს დაავადება 258  
გრანზიმი 499, 502, 504

გრანულოციტები 231, 232, 243, 305, 327,  
328, 553, 566  
გრეივისის დაავადება 93  
გრელინი 117, 119, 120  
გუანილატიციკლაზა 30, 42, 43, 54, 89, 103,  
172, 173, 191, 194, 284, 285, 288, 289,  
331, 511  
გულის იშემიური დაავადება 221, 222, 301,  
323, 355, 356, 357  
გულის უკმარისობა 58, 100, 298, 299, 301,  
323, 324, 325, 329, 413, 423, 428, 479, 521  
გუსტინი 541

## დ

დაბინ-ჯონსონის სინდრომი 381  
დადებითი იონოტროპული ეფექტი 298, 299  
დე რიტისის კოეფიციენტი 388  
დეზოქსიკორტიზოლი 95  
დეზოქსიქოლის მუავა 340, 373, 374  
დეკორინი 469, 546  
დემენცია 160, 173, 182, 532, 546  
დენდრიტი 127, 155, 171, 183  
დერმატომიოზიტი 458  
დესმოზინი 457, 458  
დეჰიდროქოლესტეროლი 112  
დიასტოლური დისფუნქცია 287  
დინეინი 129, 156  
დისლიპოპროტეინემია 217, 352, 527  
დისტროფია 173, 266, 278, 279, 280, 300,  
301, 369, 397, 426, 448, 449, 451, 527,  
547, 555  
დისტროფინი 300, 301, 546  
დისტროფიული დისპლაზია 448  
დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია 279  
დიჰიდროტესტოსტერონი 115, 433, 534  
დოფამინი 33, 77, 79, 84, 100, 141, 144, 145,  
160, 165, 168, 169, 170, 179, 182, 183,  
187, 188, 205, 396

## ე

ეგზოკრინული სეკრეცია 330  
ეთილ-მალეიმიდ-მგრძნობიარე ფაქტორი 152  
ელასტაზა 338, 458, 543, 544  
ელასტინი 268, 306, 338, 445, 452, 456, 457,  
458, 462, 472, 541, 562, 563  
ელერს-დანლოსის სინდრომი 455, 456, 547

ენდემური ჩიყვი 93  
ენდოთელიუმი 42, 119, 216, 220, 243, 252,  
253, 254, 255, 258, 259, 262, 285, 314,  
315, 349, 354, 355, 363, 393, 394, 437,  
453, 479, 490, 548, 550, 551, 560, 567, 568  
ენდორფინი 74, 77, 81, 125, 171, 172  
ენდოციტოზი 19, 20, 91, 107, 147, 150, 151,  
152, 210, 216, 220, 349, 352, 355, 377,  
403, 416, 427, 447, 548, 558, 562  
ენის ლიპაზა 333, 339, 347  
ენკეფალინები (ენდორფინები) 125, 171,  
172, 182  
ენტაქტინი 451  
ენტეროგლუკაგონი 123, 124  
ენტეროჰეპარული ცირკულაცია 340, 341,  
342, 358  
ენტეროკინაზა 338  
ენტეროქრომაფინულ უჯრედები 331, 561  
ენტეფალომიელიტი 133  
ეპენდიმალური უჯრედები 129  
ეპიფიზი 77, 87, 89, 90, 122, 435, 456  
ეპოქსიდჰიდროლაზა 506  
ეპშტეინ-ბარის ვირუსი 389, 508  
ერიტრონი 228  
ერიტროციტები 9, 10, 15, 206, 222, 223,  
223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230,  
231, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 255,  
304, 305, 316, 318, 320, 321, 327, 369,  
377, 379, 380, 391, 408, 410, 411, 458,  
459, 491, 503, 527, 536, 537, 541, 546,  
548, 553  
ერიტროიდი 227  
ერიტროპოეტინი 227, 409, 410, 411, 417, 548  
ერიტროპოეზი 227, 228, 229, 378, 379, 391,  
410, 537, 538, 539, 548  
ესენციური ფრუქტოზურია 362  
ესტროგენები 77, 79, 80, 81, 96, 99, 105,  
113, 114, 115, 116, 430, 431, 433, 437,  
438, 439, 440, 441, 442, 443, 455, 472  
ეუმელანინი 83  
ეფერენტული ნეირონი 127

## ვ

ვაზოპრესინი (ანტიდიურეზული ჰორმონი)  
57, 68, 70, 71, 77, 81, 84, 85, 86, 87, 204,  
396, 397, 413, 424, 479, 562  
ვასტინგ-სინდრომი 121

ვერნიკეს ენციფალოპათია 531  
ვილენბრანდის ფაქტორი 252, 258  
ვილსონის დაავადება 210, 372, 389, 419,  
542, 548  
ვინკულინი 300

## ზ

ზიმოგენი 338

## თ

თანდაყოლილი მიოტონია 298  
თერმოლაბილური ფაქტორი 238  
თიროზინკინაზური აქტივობის მქონე ცი-  
ლა 78  
თიმოზინი 121, 122  
თირეოგლობულინი 90, 91  
თირეოლიბერინი 68, 73, 74, 79  
თირეოპეროქსიდაზა 91  
თირეოტროპინი 71, 74, 76, 79, 80, 93  
თირკმელების მწვავე უკმარისობა 412  
თირკმლოვანი გლუკოზურია 408, 412, 427, 548  
თირკმლოვანი ჰიპერტონია 412  
თიროზინემია (თიროზინოზი) 347, 419  
თიროზინული პროტეინკინაზა 512  
თიროქსინ-დამაკავშირებელი გლობულინი  
92  
თრომბოკინაზა 255  
თრომბომოდულინი 262  
თრომბოზი 255, 262, 324, 346, 417, 418  
თრომბოსტენინი 251, 260  
თრომბოსპონდინი 470, 496, 549  
თრომბოქსანი 41, 237, 254, 557  
თრომბოციტები 87, 103, 206, 220, 236, 237,  
238, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255,  
257, 258, 260, 263, 355, 490, 512, 543, 568  
თრომბოციტოპათია 237, 255  
თრომბოციტარული ზრდის ფაქტორი 48,  
222, 254

## ი

იანუს-კინაზა (JAK-2- რეცეპტორული) 78  
იზონიაზიდი 532, 533  
იმიპრამინი 157  
ინდიკანი 385, 426, 549  
ინდოლი 88, 144, 345, 385, 386, 426, 549,

ინსულინი 36, 48, 49, 68, 71, 75, 77, 78, 81,  
84, 97, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110,  
111, 118, 124, 125, 174, 360, 361, 362,  
416, 424, 438, 512, 541  
ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 77,  
78, 84, 111, 438  
ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატები 107  
ინტერლეიკინი 50, 118, 122, 222, 232, 314,  
356, 474, 549, 555  
ინტერსტიციალური სითხე 477, 479, 482, 550  
ინტესტინალური პეპტიდი (VIP) 123, 204  
ინჰიბინი 435, 440  
იოდთირონინები 76, 80, 90, 91, 92, 93  
იონოტროპული ეფექტი 298, 299, 550  
იონოტროპული რეცეპტორი 55, 147, 158,  
159, 163, 165, 187, 201  
იონოფორი 17, 18  
იუგსტაგლომერულური აპარატი 412

## კ

კადავერინი 345  
კალციდიოლ-1-მონოოქსიგენაზა 409, 410  
კალციინერინი 137, 550  
კალციტონინი 68, 71, 75, 110, 113, 121, 471  
კალციტრიოლი 71, 110, 112, 113, 409, 410,  
413, 414, 414, 416, 525, 526  
კალციუმ-ინდუცირებული  $Ca^{2+}$ -ის გამოთა-  
ვისუფლება (CICR) 293  
კალციუმის მიკროდომენი 154  
კალციუმის საქაჩი 275  
კალდესმონი 282, 550  
კალიკრეინი 250, 256, 258, 259, 261, 262,  
263, 543, 563  
კალმადულინ-დამოკიდებული პროტეინ-  
კინაზა 35, 45, 54, 62, 137, 138, 153, 163,  
203, 293, 296, 297, 298, 563  
კალმადულინი 35, 45, 55, 61, 62, 136, 137,  
138, 273, 282, 296, 550  
კალსეკვესტრინი 275, 288, 295, 296, 550  
კანცეროგენი 390, 442, 505, 506, 507, 508,  
517, 525, 529, 551  
კარბოანჰიდრაზა 226, 229, 304, 305, 320,  
321, 334, 335, 419, 420, 468, 541  
კარბოქსიდიპეპტიდილპეპტიდაზა 99  
კარბოქსიჰემოგლობინი 322  
კარბოქსიპეპტიდაზა 338, 339, 345  
კარცინომა 372, 390, 418, 505, 508, 516

კარდიომიოციტი 102, 286, 287, 288, 289,  
291, 292, 293, 289, 308, 503, 504  
კარდიომიოპათია 266, 299, 300, 301  
კარნიტინი 357, 551  
კარნიტინის უკმარისობა 357  
კასლის შინაგანი ფაქტორი 551  
კატექოლამინები 100, 101, 103, 143, 144,  
146, 157, 165, 168, 253, 295, 301, 317, 396  
კაზეინი 336, 486, 487, 488, 522, 551  
კეტამინი 159, 163, 188  
კინეზინი 129, 156  
კინინები 490, 552  
კინინოგენი 250, 256, 258, 259, 263, 264  
კისტოზური ფიბროზი 124, 312, 313  
კორტიკოლიბერინი 73, 74, 81, 96, 119  
კლიმაქტერული ნევროზი 443  
კლირენსი 312, 395, 397, 405, 406, 407  
კოლაგენაზა 111, 438, 455, 456, 468, 510  
კოლაგენი 97, 222, 237, 238, 241, 252, 253,  
254, 258, 268, 280, 287, 306, 338, 356, 366,  
394, 438, 445, 451, 452, 453, 454, 455, 456,  
457, 458, 462, 466, 467, 468, 469, 470, 471,  
472, 476, 484, 510, 529, 445, 451, 452, 453,  
454, 455, 456, 457, 458, 462, 466, 467, 468,  
469, 470, 471, 472, 476, 484, 510, 529, 541,  
543, 546, 547, 550, 562, 563  
კოლაგენოზები 456  
კოლიპაზა 339  
კომპლემენტის სისტემა 236, 238, 239, 240,  
241, 242, 243, 244, 490, 557, 562, 563  
კონექსინი 140  
კონექსონი 140, 281  
კონის სინდრომი 99  
კონვერტაზა 239, 240, 242, 243, 554, 563  
კორის დაავადება 368, 369  
კორტიზოლი 71, 81, 84, 94, 95, 96, 97, 100,  
105, 308, 310  
კრაბეს დაავადება 358  
კრეატინფოსფატი 267, 277, 279, 280, 290,  
406, 539, 552  
კრეატინი 267, 277, 278, 279, 425, 426, 538,  
539, 552  
კრეატინინი 279, 373, 395, 406, 407, 412,  
413, 414, 415, 417, 420, 425, 426, 553  
კრეატინკინაზა 209, 277, 278, 290, 302,  
329, 543, 552, 555, 558  
კრიგლერ-ნაიარის სინდრომი 381  
კუჭფერის უჯრედები 364, 365

კუშინგის სინდრომი 84, 100  
კუჭის მაინჰიბირებელი პეპტიდი 105, 123

## ლ

ლამინინი 394, 445, 451, 455  
ლაქტოფერინი 312  
ლაქტოზურია 362, 427  
ლარონის სინდრომი 48  
ლექციტინქოლესტერინი 353  
ლეიდივის უჯრედები 79, 81, 113, 114, 432, 434  
ლეიკოციტები 169, 206, 213, 220, 231, 233,  
236, 242, 244, 285, 311, 314, 325, 327,  
354, 358, 368, 458, 459, 464, 503, 543,  
549, 553, 555, 556, 560, 563, 564  
ლექტინი 117, 118, 119, 120, 552, 556  
ლემბა-ნაიხენის სინდრომი 474  
ლიგანდინი 378  
ლიზილოქსიდაზა 455, 458  
ლიზინორლეიციანი 457, 458  
ლიზინჰიდროქსილაზა 454, 455  
ლიზოფოსფოლიპიდი 40, 221, 340, 356  
ლიზოციმი 236, 312, 332, 333, 336, 485  
ლიმფა 99, 216, 330, 349, 350, 381, 411, 477,  
479, 480, 550  
ლიმფოციტები 67, 87, 97, 120, 121, 122,  
211, 231, 233, 234, 236, 314, 327, 328,  
356, 464, 499, 502, 503, 504, 515, 543,  
553, 554, 557, 562, 566  
ლიმფოტოქსინი-ალფა 499, 553  
ლინიაკ-ფანკონის დაავადება 417, 419  
ლიპოციტები (იტოს უჯრედები) 364, 365  
ლიპოფილური ლუზები 13  
ლიპოტროპული ჰორმონი 74  
ლიქვორი 97, 564  
ლიტოქოლის მჟავა 373  
ლეიკოტრიენები 41, 96, 97, 236, 243

## მ

მაკ-არდლის დაავადება 369  
მაკროგლობულინი 209, 261, 262  
მალპიჯის სხეული 392  
მალტაზა 333, 342  
მალუთეინიზირებელი ჰორმონი (ლუთეო-  
ტროპინი) 29, 68, 71, 74, 76, 79, 80, 430,  
431, 432  
მარილის ხიდაკები 319, 320, 321

მარმარილოს დაავადება (ოსტეოპეტროზი) 472  
მაროტეუქს-ლამის სინდრომი 460  
მარქუოს სინდრომი 460  
მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორი 566  
მეზანქიოციტები 392  
მეზობილირუბინი 378  
მეთილმალონილ-კოA მუტაზა 537  
მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონები (მელანოტროპები, ინტერმედიინები, MSH) 81, 82  
მემბრანის შემტევი კომპლექსი 239, 240, 244, 557  
მემკვიდრული ჰიპერტროფული კარდიომიოპათია 266  
მემკვიდრული ლიმფოდემა 375  
მენკესის დაავადება 557  
მეტაბოტროპული რეცეპტორი 27, 28, 54, 144, 147, 158, 159, 167, 171, 199, 202  
მეტალოპროტეინაზა 455, 456  
მეტჰემოგლობინი 230, 322  
მიელინ-ასოცირებული გლიკოპროტეინი – (MAG) 133  
მიელინის კათიონური ცილა 133  
მიელინის პროტეოლიპიდი 133  
მიელინ-ოლიგოდენდროციტული გლიკოპროტეინი (MOG) 133  
მიელოიდური უჯრედები 131  
მიელომა 213, 428  
მიკროგლია 129, 131, 132, 172, 174, 186, 555  
მიკროგლობულინი  $\beta_2$  408  
მიკროსომული ეთანოლ-დამჟანგავი სისტემა 388, 554  
მიკროსომული ჟანგვა 377, 383, 385, 554  
მინერალოკორტიკოიდი 62, 84, 94, 97, 100  
მინიატურული პოსტინაფსური პოტენციალი 146  
მიოგენი 268, 385, 555  
მიოგლობინი 268, 280, 302, 317, 319, 375, 377, 558  
მიოგლობინურია 280, 558  
მიოიდური უჯრედები 121  
მიოკარდიუმის ინფარქტი 237, 301, 302, 325, 543  
მიოზინი 35, 62, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 276, 281, 282, 283, 284, 285, 287, 290, 291, 292, 300, 478, 550  
მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვის კინაზა 35, 282, 284, 285, 300

მიოზინფოსფატაზა 282  
მიოზიტი 278  
მიოფიბრილა 265, 266, 267, 268, 275, 276, 280, 281, 286, 287, 289, 291, 301, 553, 559  
მიქსიდემა 93  
მონოამინოოქსიდაზა (მაო) 165, 182  
მონოციტი 131, 233, 234, 236, 242, 311, 468, 474, 490, 541, 555, 560, 564  
მონოსიალოგანგლიოზიდი 133  
მორისის სინდრომი 434  
მოტილინი 123, 124  
მუკოციტები 228, 312, 313, 333, 551  
მუკოლიპოზი 460  
მუკოპოლისაქარიდოზი 459, 460

## 6

ნამგლისებრი ანემია 318  
ნებულინი 266, 556  
ნეირინი 139  
ნეიროგლია 126, 129, 131, 140, 147, 444  
ნეიროლეპტიკები 145  
ნეირომოდულატორი 141, 142, 144, 145  
ნეირონის ადჰეზიის ცილა – NCAM 133  
ნეიროპეპტიდი Y 117, 118, 119, 120, 123, 556  
ნეიროსტენინი 139  
ნეიროტენზინი 123, 124  
ნეიროტრანსმიტერი 25, 33, 36, 58, 61, 130, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 147, 148, 149, 153, 154, 156, 157, 158, 159, 166, 167, 168, 170, 171, 173, 179, 186, 187, 287, 288, 289, 326, 331, 465  
ნეიროტუბულელები 128, 129, 138  
ნეიროფიბრილები 128, 178  
ნეიროფიზინი 84, 85  
ნეიროფილამენტები 127, 128, 138, 139  
ნეიტროფილები 232, 235, 242, 243, 244, 327, 328, 474, 490, 544  
ნეკერჩხლის წვენის დაავადება 346  
ნერვული ჰიპერგლიკემია 360  
ნერწყვი 125, 331, 332, 333, 336, 342, 343, 481, 482, 541  
ნეფრონი 57, 98, 391, 392, 394, 395, 397, 398, 399, 400, 403, 404, 405  
ნეფროტული სინდრომი 412, 416, 418  
ნექსუსი 281  
ნიდოგენი 394, 451, 452  
ნიმან-პიკის დაავადება 183, 358

ნიტროზამინი 529  
ნორადრენალინი 19, 29, 33, 60, 71, 75, 77,  
90, 100, 101, 102, 141, 144, 145, 160,  
165, 166, 167, 168, 183, 187, 204, 287,  
299, 395, 465, 556  
ნუკლეოტიდ-ნახშირწყალ-გლიკოზილ-ტრან-  
სფერაზა 455

## ო

ოდორანტი 196  
ონკოცილები 511, 513  
ოლიგო-1,6-გლუკოზიდაზა 343  
ოლიგოდენდროციტები 129, 130, 132, 133,  
136, 183, 186  
ორთოსტატიკური პროტეინურია 428  
ოროზომუკოიდი 490, 543  
ოსტეობლასტები 111, 374, 409, 466, 467,  
468, 469, 470, 471, 472  
ოსტეოდისტროფია 416, 526  
ოსტეოკლასტი 111, 113, 466, 467, 468, 471, 472  
ოსტეომალცია 112  
ოსტეოპეტროზი (მარმარილოს დავადება)  
472  
ოსტეონექტინი 445, 470, 557  
ოსტეოპოროზი 112, 358, 429, 471, 472, 526  
ოქსონინები 242, 556  
ოქსონინირება 242, 243, 556  
ოვლი 93, 102, 324, 424, 464, 465, 466, 481,  
482, 484, 518, 521, 522  
ოქრონოზის სინდრომი 346  
ოქსისტეროლ-7 $\alpha$ -ჰიდროქსილაზა 373  
ოქსიტოცინი 68, 70, 71, 79, 84, 85, 86, 438, 441

## პ

პანკრეასული პოლიპეპტიდი 123  
პანკრეატიტი 124, 357, 360, 374  
პარაამინოპენზოის მუავა 523, 538  
პარათჰორმონი 71, 75, 110, 111, 112, 113,  
409, 471, 526, 540  
პარიეტალური (ამომფენი) უჯრედები 120,  
124, 331, 333, 334, 335  
პარკინსონიზმი 145, 168, 181, 187  
პერიფერიული მიელინური ცილა 22 (PMP-  
22) 134  
პერნიციოზული ანემია 537, 554, 557  
პერონეალური ამიოტროფია 135

პინეალოციტი 135  
პინოციტოზი 19, 547, 557, 558, 568  
პინოციტოზური ბუშტუკები 19  
პირუვატდეჰიდროგენაზა 367, 552  
პირუვატკარბოქსილაზა 535  
პირუვატკინაზას უკმარისობა 230  
პირველადი ჰიპერალდოსტერონიზმი (კო-  
ნის სინდრომი) 99  
პირველადი შარდი 18, 394, 396  
პლაზმინი 177, 261, 262, 263, 372  
პლაზმოლემა 127  
პოდაგრა 425, 429, 473, 474  
პოდოციტები 492, 493, 494  
პოლიციტემია 425  
პომპეს (პომპე-ბიშოფის) დაავადება 368, 369  
პორფირია 378, 379, 429  
პორინები 15, 21  
პოსტპრანდიალური პლაზმა 216  
პოსტურალური არამდგრადობა 179  
პროსტაგლანდინები 29, 41, 70, 96, 97, 236,  
244, 254, 255, 317, 384, 396, 411, 418,  
441, 461, 471, 490, 541, 557  
პრეგნენოლონი 82, 94, 95, 97, 114, 115,  
431, 432, 433, 438  
პრეკალიკრეინი 250, 256, 258, 259, 263, 264  
პროგესტერონი 71, 81, 95, 97, 113, 114,  
115, 116, 117, 144, 432, 433, 437, 438,  
440, 441, 455  
პროგესტინები 113, 115, 430, 440  
პროგლუკაგონი 109  
პროგრესირებადი მიოპათია 279, 456  
პროგრესირებადი მიოზის კუნთოვანი დის-  
ტროფია 266  
პროგრესირებადი ღვიძლის ქოლესტეზი 374  
პროლაქტინი 71, 73, 76, 79, 86, 118, 120,  
430, 443, 561  
პროლილჰიდროქსილაზა 455  
პროპიომელანოკორტინი (პომკ) 118  
პროპიონილ-კოA-კარბოქსილაზა 535  
პროტეასომა 180, 181, 558  
პროტეინი C 256, 261, 262, 309  
პროტეინი-Z 378  
პროტეინკინაზა C 34, 35, 39, 54, 89, 99,  
135, 137, 313, 331, 334, 409, 563, 565  
პროთრომბინაზა 251, 257, 258, 259  
პროთრომბინი 250, 251, 255, 256, 257, 258,  
259, 264, 372, 274, 389, 480, 528, 529  
პურინული რეცეპტორები 170



პუტრესცინი 345

ჟ

ჟილბერ-ლერბულეს სინდრომი 381

რ

რაბდომიოლიზი 280, 558

რაიხნერ-ჰანჰარტის სინდრომი 247

რანვიეს შვეინროება 132

რაქიტი 112, 347, 374, 410, 417, 419, 471, 472, 526

რაუსის სარკომის ვირუსი 508, 509, 512

რეაქტიული ცილა C 327, 490

რეფსუნის დაავადება 357

რელაქსინი 103, 438, 558

რენინ-ანგიოტენზური სისტემა 97, 98, 99, 410, 411, 413

რენინი (ქიმოზინი) 98, 99, 100, 103, 176, 336, 395, 409, 411, 412, 418

რეპელენტი 563

რეტიკულინი 462

რეტინობლასტომა 508

რეტინოლ-დამაკავშირებელი პროტეინი 524

რეტროგრადული ტრანსპორტი 138, 156

რევმატიული ართრიტი 458, 480

რეზიდენტულ მაკროფაგები 131

რეზუსსისტემა 244, 245, 246

რიანოდინის რეცეპტორი 61, 276, 291, 292, 293, 294, 295

რიბოფლავინი 228, 423, 487, 488, 523, 531, 532, 563

რილიზინგ-ჰორმონები 70, 73, 78, 81, 84, 116

როდოფსინი 190, 191, 192, 193, 194

როდოფსინკინაზა 194

როტოსის სინდრომი 381

ს

სანფილიპოს სინდრომი 460

სარკოლემა 265, 276, 286, 287, 288, 289, 291, 300, 559

სარკომერი 265, 266, 267, 270, 274, 281, 287, 290, 291, 292, 293, 300

სარკოპლაზმა 61, 265, 268, 272, 274, 275, 276, 277, 279, 280, 282, 283, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294,

295, 296, 297, 298, 299, 550, 553, 555, 559, 563

სარკოპლაზმური  $Ca^{2+}$ -დამოკიდებული ATP-აზა 275

სარკოტუბულარული სისტემა (T-მილაკე-ბი) 286, 287, 559

სახსრული უბანი 211

სეკრეტაგოგი 331, 334

სეკრეტინი 71, 105, 123, 331, 332, 338

სეკრეტოსომა 150

სელექტიური არხები 15

სენდჰოფის დაავადება 358

სეპტიკური შოკი 285, 559

სეროტონინი (5-ჰიდროქსიტრიფტამინი - 5-HT) 167

სერპინები 261, 559

სერტოლის უჯრედები 114, 432, 434, 435

სიალოგალაქტოზილცერამიდი- 4 133

სიალოგლიკოპროტეინი GP-350 137

სიკვდილის რეცეპტორი 492, 493, 495, 496, 497, 500, 501, 502

სიმსივნის ნეკროზის  $\alpha$ -ფაქტორი (TNF- $\alpha$ ) 132, 222, 356, 560

სინაფსი 51, 53, 64, 127, 128, 135, 137, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 151, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 174, 179, 187, 189, 190, 191, 197, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 279, 274

სინაფსინი 62, 137, 138, 151, 153

სინაფტობრევინი 151, 152, 153

სინაფტოტაგმინი 151, 152, 153

სინგლეტური ჟანგბადი 311, 560

სინოვიალური სითხე 446, 479, 480, 482

სინტაქსინი 151, 152, 153, 154

სისტემური წითელი მგლურა 243, 414, 418, 458, 459

სისხლის კოაგულაცია 249, 447

სისხლის წარმოქმნის გარეგანი ფაქტორი 227, 228, 542

სკატოლი 345, 385

სლაის სინდრომი 460

სომატოლიბერინი 73, 74, 75, 77, 78

სომატომედინი 77, 78

სომატოსტატინი 71, 73, 75, 77, 103, 104, 110, 123, 124, 331, 332, 465, 561

სომატოტროპინი 71, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79

სპექტრინი 153, 224, 225, 226, 300

სპლენომეგალია 219, 354, 358  
სპონდილოეპიმეტაფიზიალური დისტროფია 449  
სტარლინგის ჰიპოთეზა 477  
სტეატორეა 357, 375  
სტენინი 139  
სტენოკარდია 302  
სტიკლერის სინდრომი 456, 561  
სუბსტანცია P 123, 125, 465, 561  
სულფოტრანსფერაზა 384, 385, 386, 448  
სუნთქვითი აციდოზი 420, 421, 422  
სუნთქვითი ალკალოზი 420, 421, 422  
სურფაქტანტი 306, 309, 310, 312, 314, 315, 316, 544  
სფინგომიელინაზა 183, 358

## ტ

ტამა-ხორსფალის ცილა 427  
ტანჯერის დაავადება 219, 354, 561  
ტარუის დაავადება 369  
ტეი-საქსის დაავადება 358  
ტელოდენდრონები 127  
ტელომერაზა 510  
ტექსტიკულარული ფემინიზაციის სინდრომი 434  
ტესტოსტერონი 71, 79, 81, 94, 113, 114, 115, 416, 430, 432, 433, 434, 435, 438, 439, 443  
ტიტინი (კონექტინი) 266  
ტრაბეკულა 363  
ტრანსფერინი 210, 229, 236, 372  
ტრანსგლუტამინაზა 256, 260, 451, 456, 561  
ტრანსკალციფერინი 112  
ტრანსკორტინი 96, 441  
ტრანსლოკაზა 15, 16, 18, 223, 277  
ტრანსმემბრანული რეგულატორი 308, 312, 313  
ტრანსპორტერი 10, 16, 17, 27, 39, 98, 105, 130, 146, 157, 159, 163, 165, 203, 223, 226, 288, 308, 343, 344, 359, 368, 396, 397, 448, 515, 547, 549  
ტრანსუდატი 480, 482  
ტრიაცილგლიცეროლილიპაზა 107, 109, 333  
ტრიგერული კალციუმი 293  
ტრიპსინი 338  
ტრიჰიდროქსიკოპროსტანის მუავას სინდრომი 375  
ტროპოელასტინი 457

ტროპომიოზინი 267, 268, 271, 272, 273, 276, 282, 287, 291, 292, 300  
ტროპონინი 62, 267, 268, 271, 272, 273, 276, 282, 283, 287, 291, 295, 296, 300, 302  
ტუბოკურარინი 158  
ტუბულინი 22, 129, 133, 138, 561

## უ

უბიქვიტინი 180, 181, 186, 501, 514, 558, 562  
უბიქვიტინ-ლიგაზა 501, 558, 562  
ურობლინოგენი 378, 380, 423, 424, 426, 428  
უროპორფირინოგენ III-სინთაზა 376, 379

## ფ

ფაბრის დაავადება 358  
ფაგოციტები 19, 131, 190, 210, 213, 214, 231, 232, 242, 311, 496, 500, 549, 556, 559  
ფანკონის სინდრომი 408, 417, 418, 419, 428, 562  
ფენციკლიდინი 188  
ფენილკეტონურია 135, 163, 347, 426  
ფეოქრომოციტომა 102  
ფერიტინი 210, 229, 411, 478  
ფერომონი 195  
ფეროქსიდაზა 209  
ფეროხელატაზა 377  
ფიბრინოგენი 207, 208, 250, 251, 254, 256, 257, 259, 260, 329, 365, 374, 458, 459, 480, 490  
ფიბრინოლიზი 249, 261, 262, 263  
ფიბრონექტინი 97, 254, 445, 450, 451, 455, 470, 556, 563  
ფიბროზული ოსტიტი 472  
ფილაგრინი 462  
ფილამენტები 22, 45, 127, 137, 156, 173, 225, 265, 266, 267, 271, 276, 291, 292, 300, 462, 552, 556  
ფიტანმუავა 357, 358  
ფიზიოლოგიური სიყვითლე 380  
ფლიპაზები 10  
ფოდრინი 137, 202  
ფოლჩის ცილა 133  
ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონი 29, 71, 73, 74, 76, 80, 81, 113, 430, 434  
ფოლიუმის მუავა 227, 228, 229, 411, 442, 443, 535, 536, 557

ფორმიატები 399  
ფოსფოადენოზინფოსფოსულფატი 384, 385, 386, 448  
ფოსფოდიესთერაზა 29, 34, 37, 42, 44, 45, 106, 133, 191, 192, 193, 194, 285, 309  
ფოსფოლამბანი 297, 298, 299, 563  
ფოსფოლიპაზა A<sub>2</sub> 30, 40, 41, 54, 97, 105, 254, 311, 340, 543  
ფოსფოლიპაზა C 29, 30, 34, 38, 39, 40, 49, 54, 61, 85, 89, 111, 135, 168, 169, 170, 198, 201, 202, 331, 334, 395, 511, 513, 516, 547  
ფოსფოპროტეინი F1-20 137  
ფოსფორილაზა 35, 82, 109, 301, 463, 489, 533, 545  
ფრუქტოზის მალაბსორბციის სინდრომი 17  
ფრუქტოზის თანდაყოლილი აუტანლობა 362  
ფსორიაზი 464  
ფტალატები 442  
ფუმარილაცეტოაცეტატჰიდროლაზა 347

## ქ

ქემოატრაქტანტი 564  
ქემოტაქსისი 232, 243, 490, 563, 564  
ქინოლინფოსფორიბოზილტრანსფერაზა 532  
ქლორპრომაზინი 137, 187, 544  
ქოლინაცეტილტრანსფერაზა 173, 203, 204  
ქოლინერგული რეცეპტორი 135, 158, 289  
ქონდროდისპლაზია 456, 473, 564  
ქონდროკალცინოზი 474  
ქორიონული გონადოტროპინი 71, 80  
ქსანტომური (ქაფისებური) უჯრედები 221, 222, 255, 267, 564  
ქსოვილოვანი ფაქტორი 250, 256, 258, 259, 261, 262  
ქსოვილოვანი ფაქტორის ინჰიბიტორი 261, 262  
ქსოვილოვანი ჰიპოქსია 548

## ღ

ღვიძლის ცხიმოვანი გადაგვარება 217, 352, 371, 527  
ღვიძლის სწრაფად განვითარებადი უკმარისობა 390  
ღვიძლისეული ჰიპერგლიკემია 360

## შ

შარდი 18, 57, 86, 88, 97, 100, 113, 171, 267, 346, 347, 361, 379, 384, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 401, 404, 405, 406, 407, 408, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 439, 441, 463, 466, 473, 474, 475, 481, 506, 518, 521, 549, 558  
შარდის კონკრემენტები 429  
შარდოვანა 14, 21, 267, 345, 363, 366, 370, 389, 397, 400, 403, 404, 405, 407, 408, 412, 413, 414, 415, 417, 420, 425, 429, 463, 551, 564  
შარკო-მარი-ტუსას დაავადება 135  
შაქრიანი დიაბეტი 107, 108, 109, 219, 221, 222, 322, 354, 356, 360, 361, 371, 423, 427, 443, 460  
შვანის უჯრედები 132  
შეჭიდული დილატაციური კარდიომიოპათია 301  
შეშუპება 93, 208, 308, 310, 323, 369, 412, 417, 418, 478, 479, 490, 521, 530  
შლემის არხი 483  
შოკი 63, 64, 182, 214, 227, 285, 325, 478, 515, 559

## ც

ცელევეგერის სინდრომი 374  
ცერულოპლაზმინი 209, 210, 328, 372, 541, 564  
ციანკობალამინი 228, 229, 523, 536  
ციკლინ-დამოკიდებული კინაზები 513, 515, 565  
ციკლინები 565  
ცილა S100 61, 62, 136  
ცილა GAP 46, 565, 566  
ცილა GEF 46, 565, 566  
ცილა Grb 46, 47, 565  
ცილა Rab3 152  
ცილა SNAP-25 152  
ცილა ზოლი 224, 225, 226  
ცილიარული სხეული 483, 566  
ციროზი 57, 347, 366, 369, 371, 372, 375, 380, 388, 389, 390, 521, 548  
ცისტათიონსინთაზა 346

ცისტინოზი (აბდერჰალდენ-ფანკონის სინ-  
დრომი) 346, 417  
ცისტინურია 346, 412, 417, 426  
ციტოკერატინი 462  
ციტომეგალოვირუსი 220, 355, 389  
ციტოქრომ - P<sub>450</sub> 21, 115, 196, 373, 378, 379,  
383, 388, 442, 567  
ციტოქრომი P450-II-E1 388, 567

## ბ

ნინაგულის ნატრიურეტული ფაქტორი 102  
ნელოვანი ნამი 481, 482, 483

## ხ

ხსენი 485, 488

## ჭ

ჰანტერის სინდრომი 459, 460  
ჰაპტოგლობინი 209  
ჰაპტონი 70  
ჰარტნუპის დაავადება 17, 347, 532, 567  
ჰასელის სხეულაკები 121  
ჰემატოენცეფალური ბარიერი 129, 130, 131,  
456, 567, 568  
ჰემატურია 408, 412  
ჰემობლასტოზა 505  
ჰემოლიზური სიყვითლე 246, 380  
ჰემოქსიგენაზა 284, 377  
ჰემორაგიული სინდრომი 284, 377  
ჰემოსტაზი 249, 252, 253, 254, 255, 257, 262,  
268  
ჰენლეს მარყუჟი 392, 397, 398, 399, 400,  
404, 405  
ჰეპატიკური კომა 345  
ჰეპატომეგალია 319, 354, 358, 369  
ჰიდროქსი-სტეროიდ-დეჰიდროგენაზა 95, 432

ჰიპერალდოსტერონიზმი 99, 100, 418  
ჰიპერკალციურია 418, 429, 430  
ჰიპერკალიემია 298, 401, 413, 415, 418  
ჰიპერკალიემიური პერიოდული დამბლა  
298  
ჰიპერკორტიციზმი 100  
ჰიპერლიპოპროტეინემია 217, 218, 220, 221,  
352, 353, 355, 356  
ჰიპეროქსალურია 346, 429, 430  
ჰიპერპარათირეოზი 111, 112, 416, 429, 472,  
474  
ჰიპერქოლესტეროლემია 219, 353, 361, 542  
ჰიპერთირეოზი 80, 93, 426, 427, 433, 434  
ჰიპერტროფიული ოსტეოართრიტი 471  
ჰიპერტროფული კარდიომიოპათია 266, 299,  
300  
ჰიპოალბუმინემია 208, 458, 459, 479, 491  
ჰიპოფიზური ნანიზმი (ქონდრიკაცოზა) 83  
ჰიპოფოსფატემიური რაქიტი 419  
ჰიპოგამაგლობულინემია 213  
ჰიპოგლიკემია 108, 109, 357, 360, 362, 368, 390  
ჰიპოკალიემიური პერიოდული დამბლა 298  
ჰიპოკინეზია 179  
ჰიპოლიპოპროტეინემია 217, 218, 219, 352,  
353, 354  
ჰიპოპარათირეოზი 112, 471  
ჰიპორენინემური ჰიპოალდოსტერონიზმი 418  
ჰიპოთირეოზი 92, 93, 111  
ჰიპოვოლემია 413, 417  
ჰიპურონის მყავა 426  
ჰისტამინი 29, 71, 125, 160, 165, 169, 243,  
289, 295, 317, 331, 333, 334, 490  
ჰისტამინ-მეთილტრანსფერაზა 169  
ჰომეოსტაზი 42, 72, 83, 111, 177, 206, 277,  
325, 390, 391, 417, 489, 491, 198, 502,  
540, 552  
ჰომოცისტეინურია 221, 346, 356, 538  
ჰომოგენტიზინის მყავა 346, 428, 529  
ჰურლერ-შეიეს სინდრომი 460

## გამოყენებული ლიტერატურა

1. ალექსიძე ნ. – „ნეიროქიმიის საფუძვლები“, თბილისი, 1993.
2. ალექსიძე ნ. – „ნორმალური და პათოლოგიური ბიოქიმია მედიკოსებისათვის“, I და II ტ. თბილისი, 2008.
3. კოშორიძე ნ. – „ზოგადი ბიოქიმია“, თბილისი, 2008.
4. კოშორიძე ნ. – „უჯრედის პირველადი საინფორმაციო სისტემები“, გამომც. უნივერსალი, თბილისი, 2005.
5. კოშორიძე ნ., ალექსიძე ნ. – „ციკლიური ნუკლეოტიდებისა და კალციუმის როლი უჯრედშიდა რეგულაციაში“, გამომც. უნივერსალი, თბილისი, 2005.
6. კოკჩიაშვილი მ. – „სამედიცინო ბიოქიმია“, თბილისი, 1996.
7. მიქელაძე დ. – „ბიოქიმია“, თბილისი, 2005.
8. მენაბდე ქ., ალექსიძე ნ. – „ღვიძლის ნორმალური და პათოლოგიური ბიოქიმია“, გამომც. უნივერსალი, თბილისი, 2005.
9. მენაბდე ქ., ალექსიძე ნ. – „შემაერთებელი ქსოვილის ნორმალური და პათოლოგიური ბიოქიმია“, გამომც. უნივერსალი, თბილისი, 2005.
10. ქომეთიანი ზ. – „მემბრანოლოგიის შესავალი“, თბილისი, 2004.
11. სოლომონია რ. – „ბიოქიმია“, თბილისი, 1995.
12. Марри Р., Греннер Д., Мейс П., Родуэлл В. – „Биохимия человека“, в 2-х т., Москва, Изд. Мир, 2004.
13. Campbel P.N., Smith A.D. Biochemistry Illustrated. London, 1994.
14. Darnell J., Lodish H., Baltimore D. „ Molecular Cell Biology“, Scientific American Books, New York, 1990y
15. Devlin T. M. – „Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations“, 6-th ed., 2006.
16. Horton H.R., Moran L. Principles of biochemistry, USA, 2002.
17. Marshal W.J. Clinical Chemistry. Third Edition, Mosby, London, UK, 2000.
18. Murray R.K., Granner D.K., Mayer P.A., Rodwell V.W. Haaspe's Biochemistry-25th Edition, Stanford, Connecticut, 2000.
19. Textbook of Biochemistry (With Clinical Correlations). Edit. by Devlin Th. WILEY-LISS, 2006.
20. Smith A. (Managing Editor). Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology. Oxford University Press, USA., 2001.

## სარჩევი

<b>I. უჯრედი და უჯრედული კომპარტმენტები</b> .....	7
I.1. ბიოლოგიური მემბრანები .....	8
I.2. ნივთიერებების ტრანსპორტი მემბრანაში .....	13
I.3. ენდოციტოზი და ეგზოციტოზი .....	19
I.4. უჯრედული ორგანელები .....	20
<b>II. უჯრედული რეგულაციის მოლეკულური მექანიზმი</b> .....	23
II.1. უჯრედული სიგნალის ტრანსდუქციის ზოგადი გზები .....	23
II.2. უჯრედული პასუხის რეგულირება .....	25
II.3. რეცეპტორების ტიპები .....	27
II.3.1. G-ცილებთან დაკავშირებული მეტაბოტროპული რეცეპტორები .....	28
II.3.1.1. ჰეტერომერული G-ცილები .....	30
II.3.1.2. პროტეინკინაზები .....	34
II.3.1.2.1. ადენილატციკლაზა, cAMP, პროტეინკინაზა A და მასთან დაკავშირებული სიგნალის ტრანსდუქცია .....	36
II.3.1.2.2. ფოსფოლიპაზა C, პროტეინკინაზა C და მასთან დაკავშირებული სასიგნალო გზები .....	38
II.3.1.2.3. სხვა ფოსფოლიპაზები და მათთან დაკავშირებული სასიგნალო გზები .....	40
II.3.2. გუანილატციკლაზა, cGMP და მასთან დაკავშირებული სიგნალის ტრანსდუქცია .....	42
II.3.3. ფოსფოდიესტერაზები .....	44
II.3.4. მონომერული G-ცილები .....	45
II.3.5. ფერმენტული აქტივობის მქონე რეცეპტორები .....	48
II.3.6. არხული ტიპის რეცეპტორები .....	51
II.3.6.1. იონური არხების აგებულება .....	52
II.3.7. კალციუმის იონი, როგორც უჯრედშიდა მესენჯერი .....	57
II.3.8. კალციუმის არხები .....	59
II.3.9. უჯრედშიდა რეცეპტორები .....	62
II.3.10. რეცეპტორების მოქმედების აცილების გზები .....	64
<b>III. ორგანიზმის ფუნქციონირების ჰორმონალური რეგულაცია</b> .....	66
III.1.1. მეტაბოლიზმის რეგულაციის ძირითადი სისტემები .....	66
III.1.2. ჰორმონების კლასიფიკაცია .....	70
III.2. ენდოკრინული ჰორმონების აგებულება, ბიოსინთეზი და ბიოლოგიური აქტივობა .....	72
III.2.1. ჰიპოთალამუსის ჰორმონები .....	72
III.2.2. ჰიპოფიზის ჰორმონები .....	75
III.2.2.1. ჰიპოფიზის წინა ნილის ჰორმონები .....	76
III.2.2.2. ჰიპოფიზის შუა ნილის ჰორმონები .....	82
III.2.2.3. ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზური სისტემის მოშლით გამონვეული ზოგიერთი პათოლოგია .....	83
III.2.2.4. ჰიპოფიზის უკანა ნილის ჰორმონები .....	84

III.2.3. მელატონინი .....	87
III.2.4. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები .....	90
III.2.5. თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვანი შრის ჰორმონები .....	94
III.2.6. რენინ-ანგიოტენზური სისტემა .....	98
III.2.7. თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვანი შრის ჰორმონების მეტაბოლიზმის მოშლით გამონვეული პათოლოგიები .....	99
III.2.8. თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრის ჰორმონები .....	100
III.2.9. წინაგულის ნატრიურეტიული ფაქტორი .....	102
III.2.10. კუჭქვეშა ჯირკვლის ჰორმონები .....	103
III.2.10.1. ინსულინი – აგებულება, სინთეზი და სეკრეცია .....	104
III.2.10.2. გლუკაგონი .....	109
III.2.11. კალციუმისა და ფოსფატების ცვლაში მონაწილე ჰორმონები .....	110
III.2.12. რეპროდუქციული ფუნქციის ჰორმონები .....	113
III.2.13. ლეპტინი და გრელინი .....	117
III.2.14. მკერდუკანა ჯირკვლის ჰორმონები .....	120
III.2.15. გასტროენტეროპანკრეასული ენდოკრინული სისტემა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ჰორმონები .....	122
<b>IV. ნერვული სისტემის ფუნქციონირების მოლეკულური საფუძვლები .....</b>	<b>126</b>
IV.1. ნერვული ქსოვილის მორფოლოგიური და ქიმიური თავისებურებანი .....	126
IV.1.1. ნეირონი .....	127
IV.1.2. გლია .....	129
IV.1.3. მიელინი .....	132
IV.1.4. ნერვული ქსოვილის სპეციფიკური ცილები .....	135
IV.2. სინაფსი .....	139
IV.2.1. სინაფსები ნერვულ სისტემაში .....	139
IV.2.2. ნეიროტრანსმიტერები .....	141
IV.2.3. სინაფსური გადაცემის ეტაპები .....	146
IV.2.4. ნეირომედიატორების გამოთავისუფლების მექანიზმი .....	149
IV.2.5. მედიატორების ეგზო- და ენდოციტოზში მონაწილე ცილები .....	151
IV.2.6. $Ca^{2+}$ -ის არხების როლი ნეიროტრანსმიტერების ეგზოციტოზში .....	154
IV.2.7. აქსონალური ტრანსპორტი .....	155
IV.2.8. ნეიროტრანსმიტერების გარდაქმნა .....	156
IV.2.9. სინაფსური გადაცემის პოსტსინაფსური ეტაპი .....	157
IV.3. ტრანსმიტერების ტიპები და მათი მოქმედების მექანიზმი .....	158
IV.4. ნერვული სისტემის დაავადებები .....	173
IV.4.1. ნეიროდეგენერაციული დაავადებები .....	173
IV.4.2. ნერვული სისტემის აუტოიმუნური დაავადებები .....	186
IV.5. სენსორული პროცესები .....	188
IV.5.1. მხედველობის პროცესის მოლეკულური მექანიზმი .....	188
IV.5.1.1. ფოტორეცეპტორული უჯრედები .....	189
IV.5.1.2. ფოტორეცეპცია .....	191
IV.5.2. ყნოსვის ნეიროქიმიური საფუძვლები .....	195
IV.5.3. გემოვნების რეცეპტორების მოქმედების მექანიზმი .....	197
IV.6. მეხსიერების მოლეკულური მექანიზმები .....	199
IV.6.1. ბიოლოგიური მეხსიერების ფორმები .....	199
IV.6.2. ნერვული სისტემის პლასტიკურობის მოლეკულური მექანიზმი .....	201

<b>V. სისხლის ბიოქიმია</b> .....	206
V.1. სისხლის პლაზმა .....	206
V.1.1. სისხლის პლაზმის ცილები .....	207
V.1.2. სისხლის პლაზმის ლიპიდები .....	214
V.1.3. სისხლის პლაზმის ლიპოპროტეინების ცვლილებით გამონვეული პათოლოგიები .....	217
V.2. სისხლის წითელი უჯრედები – ერითროციტები .....	222
V.2.1. ერითროციტების ქიმიური შემადგენლობის თავისებურება .....	222
V.2.2. ერითროპოეზი .....	227
V.2.3. ერითროპოეზის დარღვევით გამონვეული პათოლოგიები .....	229
V.3. ლეიკოციტები .....	231
V.4. თრომბოციტები .....	236
V.5. კომპლემენტის სისტემა .....	238
V.6. სისხლის ჯგუფები .....	244
V.7. სისხლის შედედება .....	249
V.7.1. სისხლძარღვოვან-თრომბოციტარული ჰემოსტაზი .....	252
V.7.2. კოაგულაციური ჰემოსტაზი .....	255
V.8. ფიბრინოლიზი .....	262
V.9. სისხლის შედედების დეფექტები .....	263
<b>VI. კუნთოვანი ქსოვილის ბიოქიმია</b> .....	265
VI.1. განივზოლიანი კუნთი .....	265
VI.1.1. განივზოლიანი კუნთის მორფოლოგიური ორგანიზაცია .....	265
VI.1.2. ჩონჩხის კუნთის ქიმიური შემადგენლობა .....	267
VI.1.2.1. კუნთის ცილები .....	268
VI.1.3. განივზოლიანი კუნთის შეკუმშვის მექანიზმი .....	273
VI.1.4. განივზოლიანი კუნთის შეკუმშვის პროცესის რეგულაცია .....	274
VI.1.5. ჩონჩხის კუნთის ენერჯის წყაროები .....	277
VI.1.6. ბიოქიმიური ცვლილებები ჩონჩხის კუნთების პათოლოგიებისას .....	278
VI.2. გლუვი კუნთი .....	280
VI.2.1. გლუვი კუნთის უჯრედის მორფოლოგიური თავისებურება .....	280
VI.2.2. გლუვი კუნთის შეკუმშვა .....	282
VI.2.3. გლუვი კუნთის შეკუმშვის რეგულირება .....	283
VI.3. გულის კუნთი .....	286
VI.3.1. გულის კუნთის ზოგადი დახასიათება .....	286
VI.3.2. გულის კუნთის ქიმიური შემადგენლობის თავისებურებანი .....	289
VI.3.3. გულის კუნთის შეკუმშვა .....	290
VI.3.4. $Ca^{2+}$ -ის ტრანსპორტი მიოციტებში .....	293
VI.3.5. გულის კუნთის პათოლოგიები .....	298
<b>VII. სასუნთქი სისტემის ბიოქიმია</b> .....	303
VII.1. სასუნთქი სისტემის ორგანოები .....	303
VII.2. ალვეოლები და ალვეოლების სატრანსპორტო მექანიზმი .....	305
VII.3. სურფაქტანტი – ფუნქცია და შემადგენლობა .....	309



VII.4. ალვეოლური მაკროფაგები .....	311
VII.5. სასუნთქი სისტემის ლორწოს თვისებები და შემაღდგენლობა .....	312
VII.6. სასუნთქი სისტემის ანტივირუსული და დამცველობითი ფუნქცია .....	314
VII.7. გაზთა ცვლა ფილტვებსა და ქსოვილებში .....	315
VII.8. ჰემოგლობინი .....	317
VII.9. სასუნთქი სისტემის ზოგიერთი დაავადება და მათი ბიოქიმიური ასპექტები .....	322
<b>VIII. საჭმლის მომნელებელი სისტემის ბიოქიმია .....</b>	<b>330</b>
VIII.1. საკვების მონელება პირის ღრუში .....	332
VIII.2. საკვების მონელება კუჭში .....	333
VIII.3. საკვების მონელება თორმეტგოჯა ნაწლავში .....	336
VIII.3.1. ცილების დაშლა თორმეტგოჯა ნაწლავში .....	337
VIII.3.2. ლიპიდების დაშლა თორმეტგოჯა ნაწლავში .....	339
VIII.3.3. ნახშირწყლების დაშლა თორმეტგოჯა ნაწლავში .....	342
VIII.4. საკვები პროდუქტების შენოვა საჭმლის მომნელებელ არხში .....	343
VIII.4.1. ამინომჟავების შენოვა და ამ პროცესის დარღვევით გამოწვეული პათოლოგიები .....	343
VIII.4.2. ლიპიდების შენოვა და ამ პროცესის დარღვევით გამოწვეული პათოლოგიები .....	347
VIII.4.3. ნახშირწყლების შენოვა და ამ პროცესის დარღვევით გამოწვეული პათოლოგიები .....	359
VIII.5. ღვიძლი .....	363
VIII.5.1. ღვიძლის სტრუქტურა და ფუნქციები .....	363
VIII.5.2. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმი ღვიძლში .....	366
VIII.5.3. ამინომჟავების მეტაბოლიზმი ღვიძლში .....	369
VIII.5.4. ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმი ღვიძლში .....	371
VIII.5.5. პლაზმის ცილები – ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობის მაჩვენებლები .....	372
VIII.5.6. ნაღვლის მჟავების მეტაბოლიზმი ღვიძლში .....	372
VIII.5.7. პიგმენტების ცვლა .....	375
VIII.5.8. ჰორმონების მეტაბოლიზმი ღვიძლში .....	382
VIII.5.9. ქსენობიოტიკების დეტოქსიკაცია ღვიძლში .....	382
VIII.5.10. ღვიძლის პათოლოგიები .....	388
<b>IX. შარდ-სასქესო სისტემის ბიოქიმია .....</b>	<b>391</b>
IX.1. შარდის წარმოქმნის და გამოყოფის მოლეკულური მექანიზმი .....	391
IX.1.1. თირკმელი – სტრუქტურა და ფუნქცია .....	391
IX.1.2. შარდის წარმოქმნის პროცესი .....	392
IX.1.2.1. გორგლოვანი ფილტრაცია .....	393
XI.1.2.2. რეაბსორბციის პროცესის თავისებურება .....	396
IX.1.3. თირკმელების ფუნქციური მდგომარეობის ბიოქიმიური მახასიათებლები .....	405
IX.1.4. თირკმელების ენდოკრინული ფუნქცია .....	409
IX.1.5. თირკმლის დაავადებები .....	411
IX.1.6. შარდი – თვისებები და შემაღდგენლობა .....	419
IX.1.6.1. შარდის შემჟავება .....	419
IX.1.6.2. შარდის თვისებები .....	423
IX.1.6.3. შარდის არაორგანული კომპონენტები .....	424

IX.1.6.4. შარდის ორგანული კომპონენტები .....	425
IX.1.6.5. შარდის პათოლოგიური კომპონენტები .....	426
IX.2. სასქესო სისტემის ბიოქიმია .....	430
IX.2.1. ჰორმონების მონაწილეობა მამრობითი სასქესო ჯირკვლების ფუნქციონირებაში .....	432
IX.2.2. მდედრობითი სასქესო სისტემის ფუნქციონირების თავისებურება .....	436
IX.2.3. სასქესო სისტემის ჰორმონების სინთეზისა და სეკრეციის მოშლის მიზეზები .....	441
<b>X. შემაერთებელი ქსოვილის ბიოქიმია .....</b>	<b>444</b>
X.1. შემაერთებელი ქსოვილის სტრუქტურული თავისებურება .....	444
X.2. უჯრედშორისი მატრიქსი .....	445
X.3. შემაერთებელი ქსოვილის გლიკოპროტეინები .....	449
X.4. შემაერთებელი ქსოვილის ბოჭკოვანი სტრუქტურები .....	452
X.5. შემაერთებელი ქსოვილის პათოლოგიები .....	458
X.6. კანი .....	461
X.7. ძვლოვანი შემაერთებელი ქსოვილი .....	466
X.8. ხრტილოვანი შემაერთებელი ქსოვილი .....	472
X.9. კბილები .....	475
<b>XI. ორგანიზმის უჯრედგარე სითხეები .....</b>	<b>477</b>
XI.1. ორგანიზმში მიმდინარე კაპილარული ცვლა .....	477
XI.2. ინტერსტიციალური სითხე, სინოვიალური სითხე და ლიმფა .....	479
XI.3. ზურგის ტვინის სითხე .....	482
XI.4. წყლოვანი ნაში .....	483
XI.5. ოფლი .....	484
XI.6. ცრემლი .....	484
XI.7. რძე და ხსენი .....	485
<b>XII. ორგანიზმის საპასუხო რეაქციები სხვადასხვა გარეგან და შინაგან ზემოქმედებაზე .....</b>	<b>489</b>
XII.1. ანთებითი პროცესი .....	489
XII.2. აპოპტოზი .....	491
XII.2.1. აპოპტოზის რეცეპტორ-დამოკიდებული სასიგნალო გზა .....	492
XII.2.2. აპოპტოზის მიტოქონდრიალური სასიგნალო გზა .....	496
XII.2.3. აპოპტოზის ინდუქციის სხვა გზები .....	498
XII.2.4. აპოპტოზის რეგულაცია .....	500
XII.2.5. სიკვდილის რეცეპტორებიდან სიგნალის გადაცემის ალტერნატიული გზები .....	501
XII.2.6. აპოპტოზის როლი უჯრედულ ჰომეოსტაზსა და მორფოგენეზში .....	502
XII.3. ონკოგენების მოლეკულური საფუძვლები .....	505
XII.3.1. სიმსივნური ზრდის გამომწვევი აგენტები .....	505
XII.3.2. სიმსივნური უჯრედების დახასიათება .....	509

<b>XIII. უჯრედის ფუნქციონირებისათვის აუცილებელი მოლეკულები და ელემენტები .....</b>	<b>518</b>
XIII.1. წყალი .....	518
XIII.1.1. წყლის ცვლის მოშლით გამოწვეული პათოლოგიები .....	521
XIII.2. ვიტამინები .....	522
XIII.2.1. ცხიმში ხსნადი ვიტამინები .....	524
XIII.2.2. წყალში ხსნადი ვიტამინები .....	529
XIII.2.3. ვიტამინის მსგავსი ნივთიერებები .....	538
XIII.3. უჯრედის ძირითადი მაკრო- და მიკროელემენტები .....	539
<b>ტერმინების განმარტებითი ლექსიკონი .....</b>	<b>543</b>
<b>საგნობრივი საძიებელი .....</b>	<b>569</b>
<b>გამოყენებული ლიტერატურა .....</b>	<b>580</b>

<b>გამომცემლობის რედაქტორი</b>	მაია ეჯიბია
<b>გარეკანის დიზაინერი</b>	ნინო ებრალიძე
<b>დამკაზადონებელი</b>	ხათუთა ბადრიძე
<b>გამოცემის მენეჯერი</b>	მარიაკა ერქომაიშვილი

0179, თბილისი, ი. ჭავჭავაძის გამზირი, 14

14, Iliа Tchavtchavadze Ave., Tbilisi 0179

Tel.: 995(32) 225 14 32

[www.press.tsu.ge](http://www.press.tsu.ge)

