

ელენე ღავითაშვილი

სასუნთქი სისტემის ბიოქიმია

საქართველო ჯიხი

მედიცინის ფაკულტეტის სტუდენტებისთვის



საქართველო ჯიხის ელენე ღავითაშვილი

სახელმწიფო სისტემის პირობა

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის
თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ელენე დავითაშვილი

სასუნთქი სისტემის ბიოქიმია

სალექციო კურსი
მედიცინის ფაკულტეტის
სტუდენტებისათვის



უნივერსიტეტის
გამომცემლობა

სასუნთქი სისტემის ბიოქიმიის კურსის მიზანია სტუდენტი გაეცნოს სასუნთქ სისტემაში მიმდინარე ძირითადი ბიოქიმიური პროცესების თავისებურებებს და სასუნთქი სისტემის ორგანოების ფუნქციონირების მოლეკულურ მექანიზმებს, გარდაქმნების დარღვევის შედეგად გამოწვეულ პათოლოგიებს.

გამოცემულია ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის საუნივერსიტეტო საგამომცემლო საბჭოს გადაწყვეტილებით

© ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის
სახელმწიფო უნივერსიტეტის გამომცემლობა, 2018

ISBN 978-9941-13-760-0 (pdf)

სარჩევი

თემა 1

1. სასუნთქი სისტემის ზოგადი დახასიათება, ორგანოების სტრუქტურული თავისებურებანი, ფუნქციები 7

თემა 2

ალვეოლები და ალვეოლების სატრანსპორტო მექანიზმი

- 2.1. ალვეოლების ზოგადი დახასიათება 15
- 2.2. I ტიპის ალვეოციტების ძირითადი ბიოქიმიური მახასიათებლები 19
- 2.3. II ტიპის ალვეოციტების ბიოქიმიური დახასიათება 21
- 2.4. ალვეოლური მაკროფაგები 23
- 2.5. შემაერთებელქსოვილოვანი კომპონენტები, უჯრედშორისი მატრიქსი 24
- 2.6. ფილტვის უჯრედებში მიმდინარე ენერგეტიკული პროცესები 30
- 2.7. ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების ცვლა ფილტვის ქსოვილში 31

თემა 3

სურფაქტანტის ფუნქციები, სტრუქტურა, დახასიათება

- 3.1. სურფაქტანტის სტრუქტურა, ქიმიური შედგენილობა 33
- 3.2. სურფაქტანტის ცილოვანი კომპონენტების დახასიათება 36

თემა 4

ალვეოლური სითხე, სატრანსპორტო სისტემები, იონებისა და წყლის არხების განაწილება, სტრუქტურა და ფუნქცია

- 4.1. ალვეოლური სითხე 41
- 4.2. წყლის არხები – აკვაფორინები 45

4.3. ნატრიუმის მატრანსპორტირებელი სისტემები, მარეგულირებელი ნაერთები	46
4.4. კალიუმის არხები	57
4.5. ქლორის არხები	57
4.6. ქლორის არხის სტრუქტურა	59
4.7. იონების ტრანსპორტი სასუნთქ გზებში	62

თემა 5

5.1. სასუნთქი გზების ბიოქიმიური მახასიათებლები	65
------------------------------------------------------	----

თემა 6

6.1. გაზთა ცვლა ფილტვებში, მოლეკულური მექანიზმი ..	71
6.2. ჰემოგლობინის როლი გაზთა ცვლაში	74
6.2.1. ჰემოგლობინის სტრუქტურული ორგანიზაცია, ბიოქიმიური დახასიათება და როლი გაზთა ცვლაში ..	74
6.3. ჰემოგლობინის როლი სუნთქვის ციკლში	79
6.4. ნახშირორჟანგის გადატანის გზები ქსოვილებიდან ფილტვში	84
6.5. ჟანგბადის ფილტვებიდან ქსოვილებში გადატანა	88
6.6. გაზთა ცვლის მექანიზმი	90

თემა 7

7.1. ფილტვის უჯრედების დაცვითი ფუნქციის მოლეკულური მექანიზმები	95
7.2. ფილტვებში ჟანგბადის აქტიური ფორმების ინაქტივაციის თავისებურებანი	96
7.3. სასუნთქი გზების უჯრედების დაცვითი ფუნქცია	99

თემა 8

ფილტვისა და სასუნთქი გზების ზოგიერთი პათოლოგიების მოლეკულური საფუძვლები	103
გამოყენებული ლიტერატურა	116

თემა 1

სასუნთქი სისტემის ზოგადი დახასიათება, ორგანოების სტრუქტურული თავისებურებანი, ფუნქციები

ორგანიზმის ქსოვილების უჯრედშიდა გარდაქმნების ნორმალურად მიმდინარეობა დამოკიდებულია როგორც ჟანგბადის მუდმივ მოწოდებაზე, ასევე ნივთიერებათა ცვლის შედეგად გამოთავისუფლებული ნახშირორჟანგის უწყვეტ გამოდევნაზე. აღნიშნული პროცესი, მეტწილად, სასუნთქი სისტემით ხორციელდება. ამ გზით ორგანიზმში შეღწეული ჟანგბადი განაპირობებს სხვადასხვა ნაერთების ბიოლოგიურ დაჟანგვას და ორგანიზმის არსებობისთვის აუცილებელი ენერგიით უზრუნველყოფას. **ორგანიზმსა და გარემოს შორის აირთა ცვლის პროცესს გაზთა ცვლა ეწოდება, ხოლო უჯრედის მიერ ჟანგბადის მოხმარების შედეგად ქიმიური ენერგიის მიღებისა და ნახშირორჟანგის გამოთავისუფლების პროცესს – უჯრედული სუნთქვა.**

ადამიანის სასუნთქი სისტემა იმ ორგანოთა ერთობლიობას წარმოადგენს, რომლებიც უმთავრესად უზრუნველყოფენ ადამიანის ორგანიზმში გაზთა ცვლის პროცესს, თუმცა სასუნთქი სისტემა რიგ სხვა ფუნქციასაც ასრულებს, ისე როგორც თერმორეგულაცია, ბგერის/ხმის წარმოქმნა, ცნოსვა, შესუნთქული ჰაერის დატენიანება, გარემოს ფაქტორებისგან მექანიკურ და იმუნურ დაცვას. სასუნთქი სისტემის სრულყოფილი ფუნქციონირება მშობიარობის დროს ძალიან მნიშვნელოვანია ახალშობილისათვის. ფართოდ შეისწავლება პერინატალური სითხის ბალანსის ფიზიოლოგიური ასპექტები.

ამრიგად, **სასუნთქი სისტემის ფუნქციები** შემდეგნაირად შეიძლება ჩამოყალიბდეს:

1. **რესპირატორული ფუნქცია** (ძირითადი) – გარე სუნთქვა, ჰაერის გატარება და მისი რეგულაცია, დაკავშირებულია შესუნთქული ჰაერიდან ჟანგბადის შეთვისებასთან, ჟანგბადით სისხლის გაჯერებასთან და ორგანიზმიდან ნახშირორჟანგის განდევნასთან.

2. **არარესპირატორული ფუნქციები:**

- **შესუნთქული ჰაერის კონდიციონირება:** ჰაერგამტარ გზებში მიმდინარეობს შესუნთქული ჰაერის „მექანიკური განმენდა“, დატენიანება და შეთბობა;

- **ენდოკრინული ფუნქცია.** ფილტვების ამ ფუნქციას ხშირად **ფარმაკოლოგიურ** ფუნქციასაც უწოდებენ. დიფუზური ენდოკრინული სისტემის უჯრედებით გამოშვებულია ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთები – ბიოგენური ამინები, პეპტიდური ბუნების ჰორმონები, რომლებიც უზრუნველყოფენ ფუნქციების ადგილობრივ რეგულაციას (ბრონქების სანათურის, ტონუსის). მაგალითად, სხვადასხვა ტიპის უჯრედები გამოიმუშავენ სეროტონინს, ჰისტამინს, ბომბეზინს (ნეიროპეპტიდი, გასტრინის გამოთავისუფლების მარეგულირებელი პეპტიდის ანალოგი, ვაზოინტესტინურ პოლიპეპტიდს [http://medicalplanet.su/perelomi_i_travmi/pologitelnie_effekti_pitanja.html MedicalPlanet]). ფილტვებში წარმოიქმნება ასევე ერთროპოეტინი, რომელიც არეგულირებს ძვლის ნითელ ტვინში ერთროციტების დიფერენცირებას;

- **წვეის რეგულაცია,** ფილტვების კაპილარების ენდოთელიუმში სინთეზდება ფაქტორი, რომელიც უზრუნველყოფს ანგიოტენზინ 1-ის ანგიოტენზინ 2-ად გარდაქმნას;

- **ფილტვები მონაწილეობს სისხლის შედედების პროცესში,** ფილტვების კაპილარების ენდოთელიუმში სინთეზდება *ჰეპარინი* და *მისი* ანტიპოდი თრომბოპლასტინი. ფილტვების პათოლოგიის დროს ადგილი აქვს კოაგულაციისა და ფიბრინო-

ლიზის პროცესების ცვლილებას. ფილტვის ანთებითი დაავადების დროს წარმოიქმნება თრომბოზები სისხლის მიმოქცევის მცირე წრის მიკროცირკულაციის ძარღვებში, რაც განაპირობებს ქრონიკული პროცესების პროგრესირებას;

- **ფილტვები აქტიურად მონაწილეობენ ლიპიდურ ცვლაში**, ფილტვის უჯრედებში ინტენსიურად მიმდინარეობს ლიპიდების და ცილების მეტაბოლიზმი, ფოსფოლიპიდების სინთეზი, ასევე ლიპოპროტეაზებით ცხიმების დაჟანგვა, რასაც თან სდევს ენერჯიის დიდი რაოდენობით გამოყოფა. მაკროფაგების მიერ სისხლიდან შეთვისებული ქოლესტერინი, უზრუნველყოფს ათეროსკლეროზის ფიზიოლოგიურ პროფილაქტიკას;

- **დეპონირების ფუნქცია**. სისხლის, ლიმფოციტების, გრანულოციტების დეპო;

- **ფილტვები მონაწილეობენ წყალი-მარილის ცვლაში**. დღე-ღამეში განიდევენება 500 მლ წყალი, ამასთანავე, ფილტვებს აქვს უნარი შთანთქმას ფილტვის კაპილარებიდან ალვეოლებში გადმოსული წყალი. ეს თვისება ხელს უწყობს უშუალოდ ფილტვებში აეროზოლების ან სითხის სახით (ინტუბაციური მილის მეშვეობით) შეყვანილი სამკურნალო პრეპარატების შთანთქმას;

- **დაცვითი ფუნქცია**. ფილტვები ჩართულნი არიან იმუნურ რეაქციებში, მიმდინარეობს არასპეციფიკური (ფაგოციტოზი) და სპეციფიკური (იმუნიტეტი) დაცვითი მექანიზმებით;

- **მეტაბოლური ფუნქცია**. ფილტვის ჰემოკაპილარების ენდოთელიუმში სინთეზდება ფერმენტები, რომლებიც მონაწილეობენ ვაზოაქტიური ნაერთების გარდაქმნაში (მაგ., ანგიოტენზინ-მაკონვერტირებელი ფაქტორი, რომელიც ანგიოტენზინ 1-ს გარდაქმნის ანგიოტენზინ 2-ად, რომელიც სისხლძარღვის შემავიწროებელი ეფექტით ხასიათდება; ბრადიკინინის, სეროტონინის დამშლელი ფერმენტები და სხვა, რომლებიც უზრუნველყოფენ ჰიპოტენზიურ ეფექტს). გაძლიერებულია წყლი-

სა და ლიპიდების ცვლა. ზოგიერთი ტიპის უჯრედებში ინტენ-სიურად მიმდინარეობს გლიკოლიზი;

- **ფილტვის უჯრედებში მიმდინარეობს სხვადასხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთებისა და სამკურნალო პრე-პარატების ბიოტრანსფორმაცია, ინაქტივაცია, დეტოქსიკაცია.** მაგალითად, აცეტილქოლინის, ნორადრენალინის, სერო-ტონინის, ბრადიკინინის, ზოგიერთი პროსტაგლანდინის (E1, E2, F) ინაქტივაცია;

- **ფილტრაციის ფუნქცია.** ფილტვები ასრულებენ მექა-ნიკური ფილტრის ფუნქციას – წვრილ ძარღვებში კავდება და გაინოვება უცხო ნაწილაკები, წმენდენ სისხლს დაზიანებული უჯრედებისაგან, ფიბრინის კოლტებისაგან, უზრუნველყოფენ დაშლას ფერმენტული სისტემით. ფილტვების ფილტრაციული ბარიერის მთლიანობის დარღვევა განაპირობებს ადვილად ხსნადი წვრილდისპერსული ნაერთების განვლადობის გაზრდას და ალერგიული რეაქციების განვითარებას.

სასუნთქი სისტემა შედგება სასუნთქი გზებისაგან და სა-სუნთქი ორგანოსაგან (სურ. 1). სასუნთქ გზებს განეკუთვნება – ცხვირის ღრუ, ხახა, ტრაქეა და ბრონქები, რესპირატორული ნაწილი წარმოდგენილია ფილტვებით.

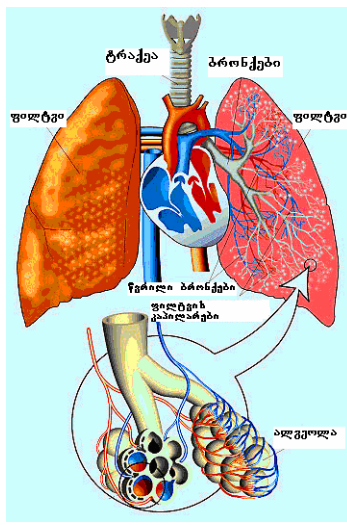
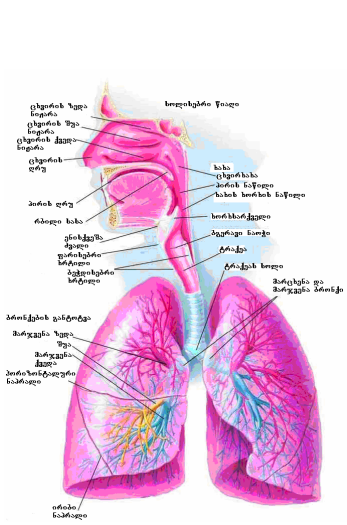
განასხვავებენ ზედა და ქვედა სასუნთქ გზებს. ზედა სა-სუნთქ გზებს განეკუთვნება ცხვირის ღრუ (*cavum nasi*), ხახის ცხვირის ნაწილი (ცხვირხახა, *pars nasalis pharyngis*), ხორხი და ხახის პირის ნაწილი (*pars oralis pharyngis*). ქვედა სასუნთქ გზებს განეკუთვნება ხახა (*larynx*), ტრაქეა (*trachea*) და ბრონ-ქები (*bronchi*). სასუნთქი გზები უზრუნველყოფენ შესუნთქუ-ლი ჰაერის გატარებას, გათბობას, დატენიანებას და გაწმენ-დას, საკუთრივ გაზთა ცვლა კი ფილტვების რესპირატორულ ნაწილში მიმდინარეობს.

რიგ შემთხვევაში, სასუნთქ სისტემას ჰყოფენ 3 ძირითად განყოფილებად: ნაზოფარინგული (ცხვირის ღრუ, პირის ღრუ, ხახა), ტრაქეობრონქული (ტრაქეა, პირველადი ბრონქები, მეო-

რადი ბრონქები, ბრონქები) და ფილტვის (ტერმინალური ბრონქები, რესპირატორული ბრონქიოლები, ალვეოლური გასასვლელები, ალვეოლური პარკები, ალვეოლები). ფილტვებისა და ბრონქების ქსოვილებში გამოვლენილია 40-ზე მეტი უჯრედი, თითოეულ მათგანს არსებითი მორფო-ფუნქციური თავისებურებები გააჩნია.

ფილტვები (2) (pulmo, pneumon) – სასუნთქი სისტემის მთავარი ორგანო, განთავსებულია გულმკერდის არეში. ფილტვების ძირითადი ფუნქციაა ორგანიზმში ჟანგბადის მოწოდება და ნახშირორჟანგის განდევნა. ფილტვები ასევე მნიშვნელოვანი გადამტანის ფუნქციას ასრულებენ ახალშობილის დაბადების დროს. დაბადებისას წყალი სწრაფად რეაბსორბირდება დისტალურ ნაწილში ალვეოლური გაზთა ცვლის მომზადებისას. მშობიარობის წინ ფილტვებში წყდება სითხის სეკრეცია და აკუმულირებული წყალი რეაბსორბირდება სასუნთქი სივრცეებით, რაც ფილტვების გაზთა ცვლისათვის საპასუხისმგებლო მზაობას მიაწოდებს. ფილტვების პარენქიმა ალვეოლებით არის წარმოქმნილი.

სასუნთქი გზებით შესუნთქული ჰაერის ჟანგბადი აღწევს ფილტვებს. ფილტვებში ყველაზე წვრილი ბრონქების დაბოლოებები წარმოდგენილია ფილტვის თხელკედლოვანი 0.2 მმ დიამეტრის მქონე ბუშტებით – ალვეოლებით, სადაც უშუალოდ გაზთა ცვლა მიმდინარეობს. ალვეოლებიდან ჟანგბადი გადადის სისხლში, ნახშირორჟანგი კი – სისხლიდან ალვეოლებში. ალვეოლების რაოდენობა 500 მლნ-ს აღწევს.



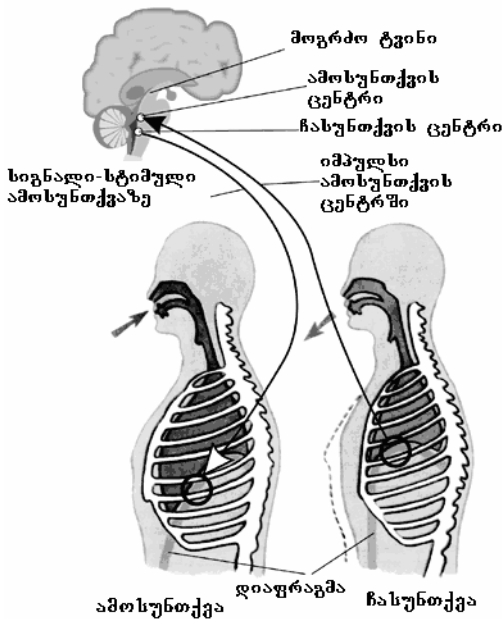
სურ. 1.
ადამიანის ზედა სასუნთქი სისტემის
სქემატური გამონახტულება¹

ორგანიზმი არეგულირებს სისხლში ჟანგბადისა და ნახშირორჟანგის რაოდენობას სუნთქვის ინტენსივობის რეგულაციით, რომელიც ყოველთვის მიმართულია ორგანიზმის შიდა არეს გაზების შეემცველობის ოპტიმიზაციისაკენ.

ფიზიკური დატვირთვის დროს უჯრედები ინტენსიურად მოიხმარენ ჟანგბადს და დიდი რაოდენობით გამოყოფენ ნახშირორჟანგს. შედეგად, სისხლში მკვეთრად მატულობს ნახშირორჟანგის რაოდენობა, სტიმულირდება სუნთქვის ცენტრი (სურ. 2), რაც განაპირობებს სუნთქვის სიხშირისა და სიღრმის გაზრდას. ეს სუნთქვის რეგულაციის კიდევ ერთი დონეა.

¹ [<http://sportwiki.>; <http://zdorovushko.ru/med-spravochnik/dyxatelnaya-sistema>] <https://infourok.ru/prezentaciya-po-biologii-na-temu-dihatelnaya-sistema-klass-2697182.html>

გულიდან გამომავალი მსხვილი სისხლძარღვების კედლებში განთავსებულია სპეციალური რეცეპტორები, რომლებიც რეაგირებენ სისხლში ჟანგბადის დონის დაწევაზე. აღნიშნული რეცეპტორებით ასევე აქტიურდება სუნთქვის ცენტრი, რაც განაპირობებს სუნთქვის ინტენსივობის ზრდას. სუნთქვის გაუთვითცნობიერებელ მართვას საფუძვლად უდევს ავტომატური რეგულაციის პრინციპი. ასეთი პრინციპი უზრუნველყოფს ყველა ორგანოსა და სისტემის გამართულ მუშაობას, განურჩევლად იმ პირობებისა, რომელშიც იმყოფება ადამიანის ორგანიზმი.



სურ. 2.
სასუნთქი სისტემის რეგულაციის სქემა¹

¹ [https://www.rlsnet.ru/books_book_id_2_page_30.htm]

ასაკოვანი ადამიანის სუნთქვის ცენტრის რეგულირების დარღვევის ძირითად მიზეზს ფიზიკური დატვირთვის უკმარისობა, ანუ ჰიპოდინამია წარმოადგენს. დროთა განმავლობაში ორგანიზმის ქრონიკული დაუტვირთველობა იწვევს სუნთქვის რითმისა და სუნთქვის ხერხის შეუსაბამობას ფილტვებში გაზთა ცვლის მოთხოვნისადმი. სუნთქვა ასაკთან ერთად უფრო ხშირია და ღრმა, სისხლის მიმოქცევის სისტემიდან ძლიერდება ნახშირორჟანგის განდევნა. არტერიებისა და არტერიოლების სანათური ვიწროვდება რეფლექტორული სპაზმისა და სკლეროზული ფოლაქების შედეგად, რაც კრიტიკულ დონეს აღწევს.

თემა 2

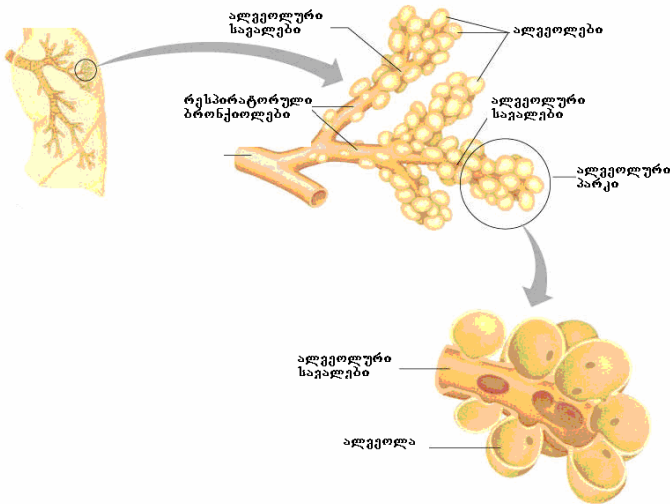
ალვეოლები და ალვეოლების სატრანსპორტო მექანიზმი

2.1. ალვეოლების ზოგადი დახასიათება

ალვეოლები თხელკედლიან მიკროსკოპულ სივრცეებს წარმოადგენენ, რომლებიც იხსნება ალვეოლურ პარკში (2-4 ალვეოლური პარკი), ალვეოლურ სავალეებში ან უშუალოდ რესპირატორულ ბრონქიოლაში (სურ. 3,4). ალვეოლას კედლის მთლიანი ზედაპირი 50-100მ²-ს აღწევს, რაც წარმოდგენით ჩოგბურთის კორტების ფართობს შეესაბამება და ადამიანის ზედაპირს 50-ჯერ აღემატება. ალვეოლას დიამეტრი 0.3 მმ-ს არ აღემატება. რამოდენიმე ასეული ალვეოლური გასასვლელი და პარკები წარმოქმნიან ფილტვის სტრუქტურულ-ფუნქციური ერთეულს d აცინუსს, რომელიც ტერმინალურ რესპირატორულ ერთეულს წარმოადგენს. ფილტვის თითოეულ წილში 96-მდე აცინუსია. ორივე ფილტვში კი – 800 ათასი, რომლებიც 700 მლნ-ზე მეტ ალვეოლას შეიცავენ. გაზთა ცვლის ფართობი ღრმა სუნთქვის დროს 30მ² - 100მ²-ს შეადგენს.

ალვეოლების კედელი შედგება ქერცლისებურად (**squamous**) განლაგებული რამოდენიმე ტიპის უჯრედისაგან (პულმონოციტებისაგან). ისინი განსხვავდებიან თავისი აგებულებითა და უჯრედშიდა გარდაქმნებით და, შესაბამისად, განსხვავებულ ფუნქციას ასრულებენ. ალვეოლებში წარმოდგენილია შემდეგი უჯრედების სპექტრი: I და II ტიპის ალვეოციტები (ეპითელიოციტები), ალვეოლური მაკროფაგები, ფიბრობლასტები, ენდოთელური უჯრედები და სხვ. (სურ. 4.1; 4.2). განასხვავებენ ასევე III ტიპის ალვეოციტებს, მათ ფარფლიან ან ხაოიან უჯრედებსაც უწოდებენ, ვინაიდან აპიკალურ მემბრანაზე მიკროხა-

ოებია განთავსებული. მათი როლი საკმარისად შესწავლილი არ არის. მიიჩნევენ, რომ ისინი განკუთვნილია ქემორეცეპციისთვის და ალვეოლიდან სითხის აბსორბციისთვის, ასევე გამოთქმულია მოსაზრება [Романова Л.К. 1984] ამ უჯრედების ნეიროსეკრეციის ფუნქციაზე.



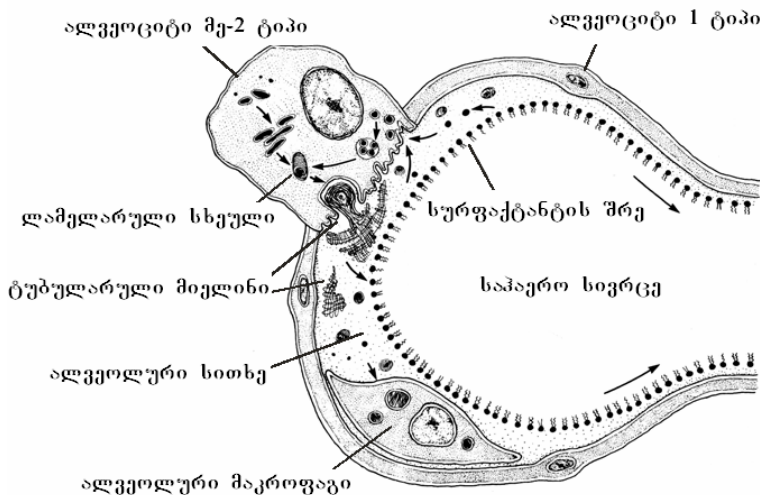
Copyright © 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

სურ. 3.
ალვეოლის სტრუქტურული გამოსახვა¹

ფილტვებში ნანახია ასევე ე.წ. პლაზმატური უჯრედები, რომლებიც, სავარაუდოდ, იმუნოგლობულინების სინთეზში მონაწილეობენ, თავსდებიან სურფაქტანტის ზედაპირზე და დაცვით ფუნქციას ასრულებენ.

პოხიერი უჯრედები გამოყოფენ ჰისტამინს და სეროტონინს, მონაწილეობენ ალერგიულ რეაქციებში.

¹ <http://droualb.faculty.mjc.edu>. Respiratory System



სურ. 4.1.

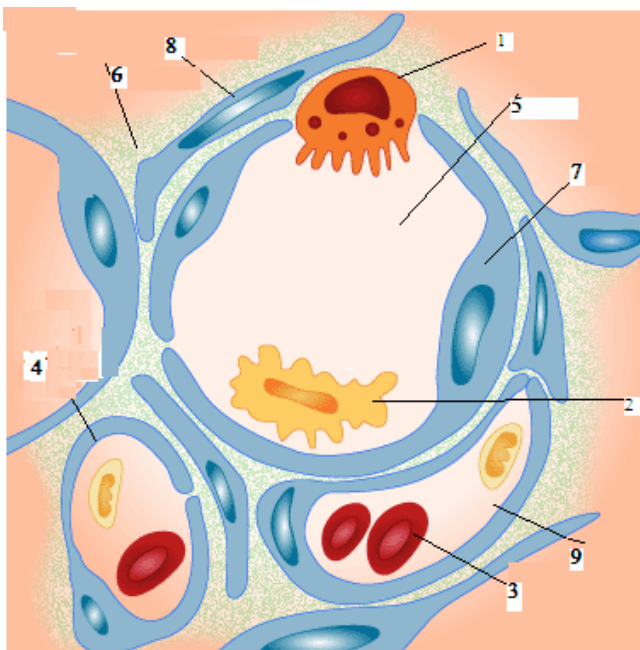
ალვეოლას სტრუქტურული გამოსახულება¹

ალვეოლას შიდა სივრცე შეიცავს წყლის თხელ ფენას, რომელიც გამოყოფილია ჰაერის სივრციდან სურფაქტანტის მოლეკულებით წარმოქმნილ შრით, მას ალვეოლურ სითხეს უწოდებენ.

I ტიპის ალვეოციტებს წყლისა და იონების სეკრეტირებად უჯრედებად მოიხსენიებენ, ხოლო II ტიპის ალვეოციტები კირებასორბციის პროცესში მონაწილეობენ. ალვეოლებს ახასიათებს ე.წ. **ალვეოლური კლირენსი**. ალვეოლური კლირენსი იონებისა და წყლის მოძრაობაა და შემდეგ ეტაპებს მოიცავს: 1) წყლისა და იონების სეკრეცია; 2) სეკრეტირებული სითხე მიემართება I ტიპის ალვეოციტებიდან II ტიპის ალვეოციტებისაკენ, ამიტომ, მტვრისა და ბაქტერიების ინჰალირებული ნაწი-

¹ [<https://www.gesundheitsindustrie-bw.de/en/article/news/the-lungs-a-still-largely-unknown-organ>]

ლაკები ამ სითხის ნაკადით გადაიტანება II ტიპის ალვეოციტებისაკენ, სადაც 3) ნეიტრალიზდება და ფაგოციტირდება ალვეოლური მაკროფაგებით.



სურ. 4.2.

ალვეოლის სტრუქტურული კომპონენტები¹

- 1 – ეპითელური უჯრედი, რომელიც სურფაქტანტს ასინთეზირებს;
- 2 – ალვეოლური ფაგოციტი (მაკროფაგი); 3 – ერითროციტები;
- 4 – ენდოთელური უჯრედი; 5 – ალვეოლი;
- 6 – შემაერთებული ქსოვილი; 7 – ეპითელური უჯრედი;
- 8 – ფიბრობლასტი; 9 – კაპილარი.

¹ [<http://www.admit-online.info/en/background-information-respiration/anatomy/microscopic-structures/alveoli/>]

2.2. I ტიპის ალვეოციტების ძირითადი ბიოქიმიური მახასიათებლები

ალვეოლის ზედაპირის 95-98% I ტიპის ალვეოციტებით არის წარმოდგენილი, მათ რესპირატორულ ალვეოციტებსაც უწოდებენ (ლათ. Alveocytus respiratoris), ვინაიდან ეს უჯრედები უშუალოდ აწარმოებენ გაზთა ცვლას ალვეოლებში. I ტიპის ალვეოციტები დიდი ზომისა და წაგრძელებული ფორმის მქონე უჯრედებია, განასხვავებენ ბირთვის შემცველ რესპირატორულ ალვეოციტებს (სისქე 5-6-მკმ) და უბირთვოს (სისქე 0.2 მკმ). დადგენილია, რომ აეროჰემატური ბარიერი წარმოქმნილია შემდეგი კომპონენტებით: რესპირატორული ალვეოციტების უბირთვო ნაწილი, ალვეოლების ბაზალური მემბრანა, ალვეოლებს შორისი შემაერთებელი ქსოვილი, კაპილარის ბაზალური მემბრანა და ენდოთელიუმი. რესპირატორული ალვეოციტები ქმნიან ალვეოლის კედელს (septas), აწარმოებენ იონებისა და წყლის ტრანსპორტს, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ნატრიუმისა და წყლის არხების ფუნქციონირება. მათ ციტოპლაზმაში გამოვლენილია მცირე ზომის მიტოქონდრიები და პინოციტოზური ვაკუოლები, აპიკალურ ზედაპირზე გვხვდება მოკლე გამონაზარდები (მიკროსაცეცები). I ტიპის ალვეოციტებში, II ტიპის ალვეოციტებისაგან განსხვავებით, გამოვლენილია ციკლური ნუკლეოტიდ-დაჭიმკრული ნატრიუმის არხი (CNSC). I ტიპის ალვეოციტები ალვეოლების ფართობის 95%-ს ფარავენ. მათ მიერ წარმოებული გაზთა ცვლა მიმდინარეობს ენერჯის დახარჯვის გარეშე. ატფ-ის წყარო ამ უჯრედებში ძირითადად გლიკოლიზია, თუმცა აქტიურად მიმდინარეობს გლუკოზას გარდაქმნის პენტოზოფოსფატური გზა. ალვეოციტში არ არის გამოვლენილი გლუკონეოგენები, შედეგად ფილტვის უჯრედები, ძირითადად, დამოკიდებულია ცირკულირებული გლუკოზის რაოდენობაზე.

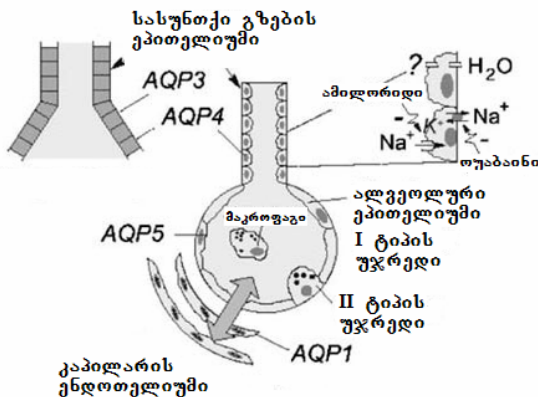
ალვეოციტებში მცირე რაოდენობით სინთეზირდება გლიკოგენი. უჯრედებში ინტენსიურად მიმდინარეობს დეტოქსიკა-

ცივის პროცესი, მძლავრად არის წარმოდგენილი ანტიოქსი-დანტური სისტემა.

I ტიპის ალვეოციტებში სინთეზირდება რიგი სპეციფიკური ცილებისა, მათ შორის **კავეოლინი-1**, რეცეპტორ-დამოკიდებული ენდოციტოზის მემბრანული ცილების ჯგუფი (მოლეკულური მასა 21 კდა-ს აღწევს). ცილები წარმოქმნიან ოლიგომერებს, მემბრანის გარკვეულ მონაკვეთებში დაკავშირებული არიან ქოლესტერინთან და სფინგოლიპიდებთან, რაც განაპირობებს მემბრანაზე ჩაღრმავების – კავეოლას წარმოქმნას. ალვეოციტებში ასევე ენდოპლაზმურ მემბრანაში გამოვლენილია ციტოქრომი P₄₅₀ 2B1, მემბრანული ფერმენტის Na⁺/K⁺-ATPაზას α-იზოფორმა და სხვ.

I ტიპის ალვეოციტები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ალვეოლური სითხის ბალანსის რეგულაციაში.

I ტიპის ალვეოციტების მიერ ექსპრესირდება წყლის არხი აკვაფორინი (AQP1,5), რომელიც აადვილებს CO₂-ის დიფუზიას.



სურ. 5.

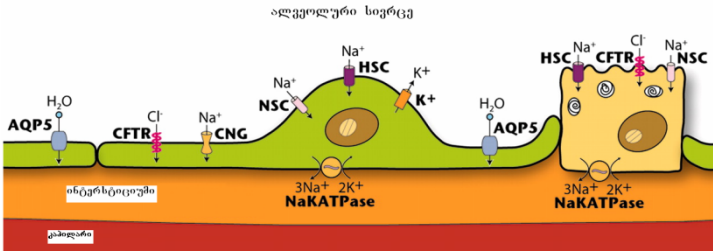
ალვეოლის პროქსიმალურსა და დისტალურ სასუნთქ ეპითელიუმში იონებისა და წყლის ტრანსპორტის სქემატური გამოსახვა. AQP – აკვაპორინი

ფილტვის ქსოვილისთვის აუცილებელია და მნიშვნელოვანი წყლის მოძრაობა. აკვაფორინების მეშვეობით ქსოვილში მილიონობით წყლის მოლეკულა გადაიტანება. წყლის მოძრაობა სასუნთქი გზებიდან სისხლძარღვში ფიზიოლოგიური პროცესის ნორმალურ მდგომარეობას განაპირობებს. წყლის ტრანსპორტის სიჩქარე განსაკუთრებით მაღალია ალვეოლურ ეპითელიუმსა და ენდოთელიუმის უჯრედებს შორის. აკვაფორინის დონე იზრდება ნაყოფის განვითარებასთან ერთად. I ტიპის ალვეოციტების მემბრანაში განთავსებულია ნახშირწყალ-დამაკავშირებელი ცილები – ლექტინები, რომლებიც უჯრედგარე მიმართულებით ხასიათდებიან. მათი ფუნქცია მდგომარეობს ფილტვის პარენქიმასა და სისხლძარღვის კედლის ელასტიკური ფიბრილების გლიკოკონიუგატებთან დაკავშირებაში.

2.3. II ტიპის ალვეოციტების ბიოქიმიური დახასიათება

II ტიპის ალვეოციტებს (მათ გრანულარულ პნევმოციტებსაც უწოდებენ) ახასიათებს კუბური ფორმა (alveocytus magnus) და გააჩნიათ მიკროხაობით დაფარული აპიკალური ამომფენი ფენა. ალვეოლების ამომფენი უჯრედების 5%-ს შეადგენს. ალვეოციტების ციტოპლაზმა შეიცავს გოლჯის აპარატს, ენდოპლაზმურ ბადეს, მიტოქონდრიებს, მულტივეზიკიულურ სხეულაკებს, ციტოფოსფოლიპოსომებს (ფირფიტოვან ოსმოფილური სხეულაკები) ამ ეპითელურ უჯრედებში ექსპრესირდება Na^+ -ის არხი (ENaC), ბაზოლატერალურ მემბრანაში კი – $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ -ATPაზა. II ტიპის ალვეოციტების მთავარ ფუნქციას Na^+ -ის იონების რეაბსორბცია წარმოადგენს, რაც ენერჯის დიდ დანახარჯს საჭიროებს. ენერჯის მარაგს კი გლუკოზას აერობული დაჟანგვა უზრუნველყოფს (CO_2 და H_2O წარმოქმნა). Na^+ -ის იონების რეაბსორბციას პარალელურად თან სდევს Cl-ის იონების ტრანსპორტი და ტრანსუჯრედული წყლის ტრანსპორტი. ფილტვებში წყლის ცვლაში Na-ის არხი ფუნდამენტურ როლს

ასრულებს, დაბადებისას აადვილებს ნაყოფის გადასვლას წყლის საფეხურიდან ჰაერის გამტარ სისტემაზე.



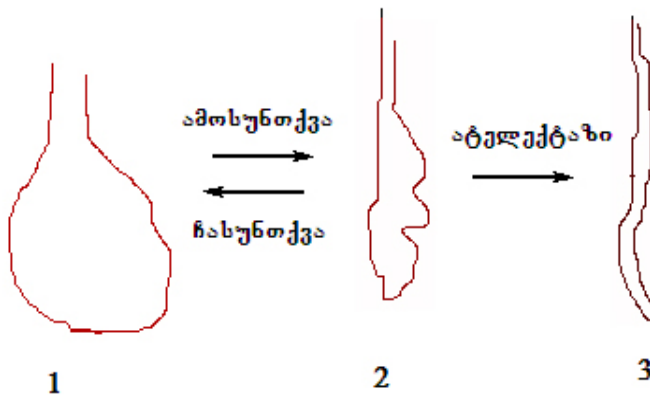
სურ. 6.

I და II ტიპის ალვეოციტებში იონური არხების განაწილების სქემატური გამოსახვა¹

II ტიპის ალვეოციტებში იონების ტრანსპორტის სიჩქარე განისაზღვრება ეპითელიური Na-ის არხის (ENaC) რაოდენობით და $3\text{Na}/2\text{K}^+$ -ATP-აზას აქტივობით. იონების ტრანსპორტის ძირითადი რეგულატორებია ადრენალინი, კორტიზოლი, ალდოსტერონი, სუპეროქსიდ-იონი (O_2^-) და წინაგულის (ატრიული) ნატრიურეზული პეპტიდი (ANP).

II ტიპის ალვეოციტებში სინთეზდება და სეკრეტირდება ზედაპირულად აქტიური მნიშვნელოვანი ნაერთი – ფილტვის სურფაქტანტი. სურფაქტანტი მემბრანული კომპონენტია და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ამოსუნთქვის ფაზაში, კერძოდ სურფაქტანტი შლის წყლის ასოციატებს, ამცირებს ზედაპირულ დაჭიმულობას და ეწინააღმდეგება ალვეოლების კედლების „დაცემას“ (კოლაფსს), ხელს უშლის ატელექტაზის განვითარებას (სურ. 7).

¹ [Meshell D. Johnson et al. Functional ion channels in pulmonary alveolar type I cells support a role for type I cells in lung ion transport. PNAS March 28, 2006 vol. 103 no. 13 4964-4969].



სურ. 7.

სურფაქტანტის როლი ატელექტაზის
პრევენციაში, სქემატური გამოსახულება

- 1 – სრულად გაშლილი ალვეოლი ჩასუნთქვის ბოლოს;
- 2 – ნაწილობრივ გაფართოებული ალვეოლი ნორმალურად ამოსუნთქვის ბოლოს; 3 – სურფაქტანტის ნაკლებობის გამო კოლაფსირებული ალვეოლი.

2.4. ალვეოლური მაკროფაგები

ალვეოლური მაკროფაგების ძირითადი ფუნქცია – მონაწილეობენ ბუნებრივ, ანტისიმსივნურ იმუნიტეტში და სხვადასხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების სეკრეციაში. მათი დაცვითი როლი იმუნიტეტში, ძირითადად, ფაგოციტოზში გამოიხატება, მიკროორგანიზმების, მტვრის ნაწილაკების, უჯრედული ფრაგმენტებისა და სურფაქტანტის ფაგოციტირებაში. მაკროფაგები შეიცავენ ოვალურ ბირთვს, გააჩნიათ კარგად განვითარებული ლიზოსომული აპარატი. მაკროფაგები ალვეოლას კედელში ან გარე ზედაპირზე განთავსებული, მათ ალვეოლური სივრციდან ინტერსტიციალურ ქსოვილში შეუძლიათ მიგრირება. მაკროფაგების ციტოპლაზმაში აღინიშნება ლიპიდური ჩანართები, მათი დაჟანგვის შედეგად გამოყოფილი

ენერგია ხმარდება შესუნთქული ჰაერის სხეულის ტემპერატურამდე შეთბობას. მაკროფაგები მონანილეობენ ლიპიდების ცვლაში, მათი მძლავრი ფერმენტული (პროტეაზების) სისტემა უზრუნველყოფს ენდოგენური ცილების დეგრადაციას. პათოლოგიურ მდგომარეობაში მაკროფაგებში გამოვლენილია იმუნური და სხვა რეცეპტორების (კოლაგენური სტრუქტურებისა და ფიბრონექტინის) რაოდენობის მატება.

სისხლის მონოციტებისაგან განსხვავებით ალვეოლურ მაკროფაგებზე აღინიშნება CD14-ის სუსტი ექსპრესია (მონანილეობს ბაქტერიული პოლისაქარიდების დეტექციაში), იმუნოგლობულინი IgG-ს FcγRIII(CD16) რეცეპტორის ექსპრესია. მაკროფაგები გავლენას ახდენენ ფიბრობლასტებით კოლაგენის სინთეზს.

ფილტვის მაკროფაგებისათვის დამახასიათებელია მჟავე ფოსფატაზას, არასპეციფიკური ესთერაზას, კატეპსინების, ფოსფოლიპაზა A2-ს, კრებსის ციკლის ფერმენტების (განსაკუთრებით სუქცინატდეჰიდროგენაზას) მაღალი შემცველობა.

2.5. შემაერთებელ-ქსოვილოვანი კომპონენტები, უჯრედშორისი მატრიქსი

ალვეოლებს შორის შემაერთებელ-ქსოვილოვანი ტიხრებია (სისქე 2-6მკმ), რომლებიც შეიცავენ ელასტიკურ ბოჭკოებს, კოლაგენურ ბოჭკოებს, ფიბრობლასტებს, ქსოვილოვან ბაზოფილებს, ანტიგენწარმომჩენ უჯრედებს.

ფილტვების უჯრედშორისი მატრიქსის ქიმიური შემადგენლობა:

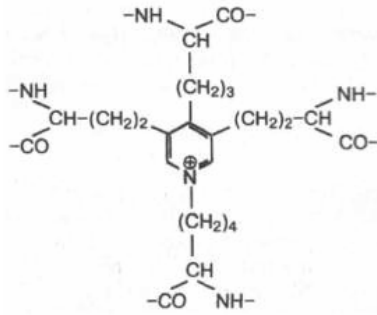
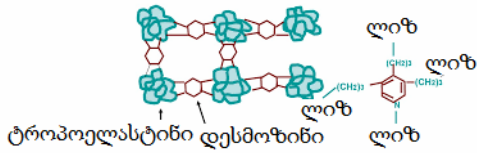
1. კოლაგენის და ელასტინის ბოჭკოები. ეს კომპონენტები ფილტვის ქსოვილს ანიჭებენ მექანიკურ სიმტკიცეს, ენინააღმდეგებიან ქსოვილის გაჭიმულობას.

2. ამორფული ნივთიერება გლიკოზამინოგლიკანების და პროტეოგლიკანების სახით. აკავებს წყალს და მინერალურ ნაერთებს, ენინალმდეგება ქსოვილებზე ზენოლას.

3. არაკოლაგენური სტრუქტურული ცილები – ფიბრონექტინი, ლამინინი, ტენასცინი, ოსტეონექტინი და სხვ.

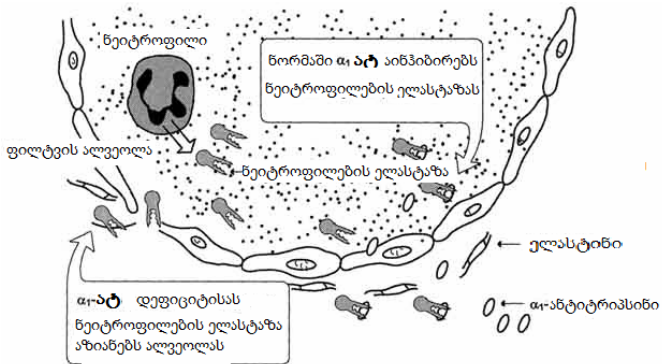
1. მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ცილა ელასტინი. **ელასტინი** – ფიბრილური ჰიდროფობური ცილაა, გლიკოპროტეინი, მოლ. მასა 70 კდა, უჯრედშორის სივრცეში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს, სინთეზდება ფიბრობლასტებში, დიდი რაოდენობით შეიცავს გლიცინს, ვალინს, ლეიცინს, ალანინს, პროლინს, მცირე რაოდენობით შეიცავს ჰიდროქსილიზინს. ჰიდროფობური ამინომჟავები ენინალმდეგება მეორეული და მესამეული სტრუქტურის ფორმირებას. ელასტინის სტრუქტურის ფორმირებაში მონაწილეობს ამინომჟავა ლიზინი, რომელიც იჟანგება ფერმენტ ლიზილოქსიდაზას მოქმედებით (სპილენძმემცველი ფერმენტია), დაჟანგული ლიზინი (ალიზინი) წარმოქმნის განივ ხიდაკებს პოლიპეპტიდებს შორის. ელასტინში გვხვდება უჩვეულო ამინომჟავები დესმოზინი და იზოდესმოზინი, რომლებიც ამინომჟავა ლიზინის 4 ნაშთის კონდენსაციით წარმოიქმნება. ეს ამინომჟავები მჭიდრო განივ ხიდაკებს წარმოქმნიან, რომლებიც ერთდროულად უკავშირდებიან რამოდენიმე პოლიპეპტიდს (სურ. 8).

ელასტინის აგებულება განსხვავდება კოლაგენის აგებულებისაგან. სტრუქტურული გლიკოპროტეინი შეიცავს დიდი რაოდენობით ნახშირწყლებს და ცისტინს. ელასტინის კატაბოლიზმი მიმდინარეობს ელასტაზას მოქმედებით. ამ მოვლენას ფილტვებში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება, ვინაიდან ფილტვის ქსოვილი რეგენერაციას არ განიცდის. ალვეოლურ კედლებში ელასტინის დაშლა, დესმოზინის წარმოქმნის შემცირება განაპირობებს განივი ხიდაკების მცირე რაოდენობით წარმოქმნას, რაც იწვევს ელასტიკურობის დაკარგვას, ალვეოლების რღვევას, ფილტვების დაავადების ემფიზემის განვითარებას და პნევმონიების სიხშირის მატებას.



დესმოზინი

სურ. 8.
ელასტინის სტრუქტურა¹



2

¹ http://bono-esse.ru/blizzard/A/Posobie/AFG/soedinitelnaja_tkan.html

² http://biochemistry.ru/biohimija_severina/B5873Part109-703.html,

კოლაგენი – ფიბრილური ცილა, მოლეკ. მასით 300 კდა-მდე წარმოქმნის 3- α -სპირალიან მოლეკულას (მონომერის სიგრძე 290 ნმ), რომელსაც პროტოკოლაგენს უწოდებენ. ცნობილია 30-მდე განსხვავებული სახეობის α -ჯაჭვი, უმეტესობა 1000-მდე ამინომჟავას ნაშთს შეიცავს. კოლაგენი დიდი რაოდენობით შეიცავს ამინომჟავა გლიცინს (33%), პროლინს (25%) და ალანინის (11%), არ შეიცავს ცისტეინსა და ტრიპტოფანს. ელასტინის მსგავსად, კოლაგენი გამოირჩევა განსხვავებული ამინომჟავების – 3- და 4-ოქსიპროლინისა და 5-ოქსილიზინის შემცველობით. α -სპირალის თითოეული ხვეული 3 ამინომჟავას ნაშთს შეიცავს, რომელიც მუდმივ განმეორებად ტრიპლეტს წარმოადგენს *Gly-X-Y*, სადაც X პოზიციაში ხშირად პროლინია განთავსებული, ხოლო Y-ში – ჰიდროქსილიზინი. α -ჯაჭვის 5-8 მონომერის შეერთებით წარმოიქმნება ფიბრილური ძაფი, შემდგომ მიოფიბრილები, რომლებიც ქმნიან კოლაგენის ბოჭკოს. კოლაგენი გლიკოპროტეინული ბუნების ცილაა და ნახშირწყლებს შეიცავს. პროტეოგლიკანები უზრუნველყოფენ ფიბრილების და ძაფების ბოჭკოების წარმოქმნას. ამ ეტაპზე გამოვლენილია კოლაგენის 28 ტიპი, რომლებიც 40 გენით კოდირდება; განსხვავდებიან ამინომჟავური თანმიმდევრობით და მოდიფიკაციის ხარისხით – ჰიდროქსილირების და გლიკოზილირების ინტენსივობით.

გამოყოფილია ფილტვის კოლაგენების 5 ტიპი (I-V), რომლებიც α -ჯაჭვების კიდურა ნაშთებით განსხვავდებიან. ნორმალურ ფილტვში ალვეოლურ სეპტაში ჭარბობს I და III ტიპის კოლაგენი, II ტიპის კოლაგენი ტრაქეასთან და ბრონქებთან არის ასოცირებული. I და III ტიპის კოლაგენის თანაფარდობაა 2:1, კოლაგენი IV ბაზალური მემბრანის ძირითად კომპონენტს წარმოადგენს, მუტაცია განაპირობებს ანომალურ ალვეოლურ ფენოტიპს, თუმცა მისი როლი ალვეოგენეზში უცნობია. ფიბროზის დროს აღინიშნება შედარებით ნაკლებად დრეკადი კოლაგენის სინთეზი (I ტიპი) III ტიპის კოლაგენთან შედარებით. ფიბროზულასტების პროლიფერაციის შედეგად ბოჭკოების რაოდე-

ნობის მატება ინვესს ლიმფოკინებისა და სვადასხვა ზრდის ფაქტორების გაძლიერებულ სეკრეციას მაკროფაგებით, რაც ამ კოლაგენის წარმოქმნას ზრდის. შედეგად ფილტვები უხეშდება და ქვეითდება გაზთა ცვლა.

2. პროტეოგლიკანების და გლიკოპროტეინების როლი.

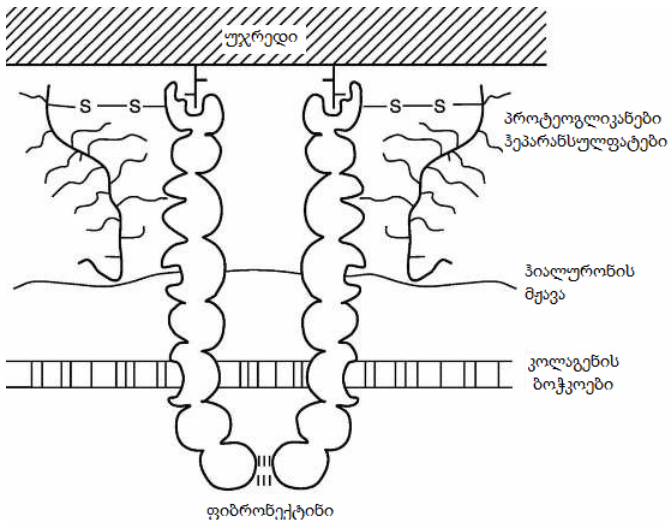
შემაერთებელი ქსოვილის უჯრედშორისი ნივთიერების გელის კონსისტენცია განპირობებულია პროტეოგლიკანების მაღალი შემცველობით. პროტეოგლიკანების ნახშირწყლოვანი კომპონენტი უარყოფით მუხტს წარმოქმნის, ეს კი განსაზღვრავს მათ მთავარ როლს წყალი-მარილის ცვლის რეგულაციაში, ასევე უზრუნველყოფენ კომპლექსების წარმოქმნას კოლაგენურ ცილებთან და კალციუმის იონებთან.

ჰეპარინი – გლიკოზამინოგლიკანი, ხასიათდება ანტიკოაგულაციური თვისებით, თრგუნავს სისხლის შედედებას. ფილტვებში მაღალია ჰეპარინის კონცენტრაცია.

კერატანსულფატი – მონანილეობს ფილტვის კარკასის ფორმირებაში, ასაკთან ერთად მისი რაოდენობა მატულობს, რაც განაპირობებს ელასტიკურობის შემცირებას. უჯრედშორისი სითხის კომპონენტებია ასევე გლიკოპროტეინები, რომლებიც შეიცავენ ნახშირწყლებს 15%-მდე. გლიკოპროტეინები გამოირჩევა ცუდი ხსნადობით, მაგრამ მათ გააჩნიათ მაღალი ანტიგენური თვისებები. ასეთ გლიკოპროტეინებს განეკუთვნება ფიბრონექტინი, რომელიც მრავალი უჯრედის ზედაპირზეა განთავსებული სისხლში და სხვა ბიოლოგიურ სითხეში და მეორე – უჯრედის ზედაპირთან დაკავშირებული.

ფიბრონექტინი – არაკოლაგენური სტრუქტურული გლიკოპროტეინი, შეიცავს ორ იდენტურ პოლიპეპტიდურ ჯაჭვს მოლეკულური მასით 440-450 კდა, რომლებიც C-კიდურაში დისულფიდური ბმით არიან დაკავშირებული. პოლიპეპტიდური ჯაჭვი შეიცავს 7-8 დომენს, თითოეულზე განთავსებულია სვადასხვა ნაერთების სპეციფიკური დამაკავშირებელი ცენტრები, მათ შორის ჰეპარინის, კოლაგენის, პროტეოგლიკანების, ჰიალურონის მჟავა, ფერმენტი ტრანსგლუტამინაზა,

პლაზმური მემბრანის ნახშირწყლები. ფიბრონექტინი პოლი-ფუნქციური რეგულატორია, მისი ფუნქციებია: უზრუნველყოფს უჯრედების ურთიერთქმედებას, ხელს უწყობს თრომბოციტების ადჰეზიას, ენინაალმდეგება სიმსივნის მეტასტაზირებას, წარმოადგენს ოფსონონის და აძლიერებს ფაგოციტოზს, უზრუნველყოფს სისხლის განმენდას ცილების დაშლის პროდუქტებისაგან (მათ შორის კოლაგენის), მონაწილეობს სისხლის კოაგულაციის პროცესში.



სურ. 9.

ფიბრონექტინის სტრუქტურა¹

ფიბრონექტინი ასრულებს მაინტეგრირებელ როლს უჯრედშორისი მატრიქსის ორგანიზაციაში, უზრუნველყოფს უჯრედების ადჰეზიას. ალვეოლების ფიბრონექტინი ოფსონინების წყაროს წარმოადგენს.

¹ [http://biochemistry.ru/biohimija_severina/B5873Part110-712.html,714]

2.6. ფილტვის უჯრედებში მიმდინარე ენერგეტიკული პროცესები

ფილტვებში სტრუქტურული და ფუნქციური სისტემების შენარჩუნებას ესაჭიროება ენერგია, რომელიც წარმოიქმნება მეტაბოლური პროცესების შედეგად. ენერგიის წარმოქმნის ძირითადი ადგილი მიტოქონდრიაა. ფილტვის უჯრედების მიტოქონდრიაები განსხვავდებიან სხვა ქსოვილების მიტოქონდრიაებისაგან ფერმენტების განაწილებით და აქტივობით. მაგალითად, ფერმენტი პირუვატტრანსფერაზა (EC 2.7.1.40), რომელიც ღვიძლის უჯრედებში ციტოპლაზმურ ფერმენტს წარმოადგენს (90-96%), ფილტვის უჯრედებში გამოვლენილია მიტოქონდრიული იზოფორმა (90%). ფილტვის მიტოქონდრიაში წარმოდგენილია პირიდინის ნუკლეოტიდების NADH2 ფორმა (60%), NAD-ფორმა 6-8-ჯერ ნელა იჟანგება ღვიძლთან შედარებით, ხოლო α -გლიცეროფოსფატი და ვაშლის მჟავა 5-10-ჯერ სწრაფად იჟანგება.

ალვეოციტების (ფილტვების) მიტოქონდრიაების ენერგეტიკული სისტემა დაკავშირებულია ფილტვებში სისხლის ნაკადის მიწოდების სიჩქარეზე და ფილტვების ჟანგბადით შევსებაზე. სრულად შევსებისას გლიკოლიზი ინტენსიურად მიმდინარეობს და წარმოიქმნება მეტი ატფ, სისხლის ნაკადის სიჩქარეს შემცირებას თან სდევს უჯრედების ენერგომომარაგების შემცირება. ჰიპოქსიის პირობებში ფილტვებში აღინიშნება მიტოქონდრიული ანტიოქსიდანტური სისტემის ფერმენტის სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობის შემცირება. ფილტვებში სინთეზირდება 57-174 მმოლ ატფ 1 გ ქსოვილზე 1 საათში. ჰიპოქსიის პირობებში, ჟანგბადის ნაკლებობისას ალვეოციტებში აღინიშნება რძემჟავას (ლაქტატის) მკვეთრი მატება. ლაქტატის წარმოქმნა გლუკოზას დაშლის და ამინომჟავების კატაბოლიზმის შედეგია. აღინიშნება ცვლილებები ფერმენტ ლაქტატდეჰიდროგენაზას (LDH) იზოფერმენტულ სპექტრში, კერძოდ ჰიპოქსიის პირობებში იმატებს LDH 5 იზოფორმა. ასევე ვლინ-

დება ცვლილებები ფერმენტ მალატდეჰიდროგენაზას იზო-ფერმენტულ სპექტრში, კრებსის ციკლში ძლიერდება ვაშლის მჟავას დაჟანგვა, გაძლიერებულია ამინომჟავების კატაბოლიზმი.

2.7. ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების ცვლა ფილტვის ქსოვილში

ფილტვის უჯრედები, გარდა სასუნთქი ფუნქციისა, ასრულებენ მთელ რიგ მნიშვნელოვან ფუნქციებს, რომელთა საფუძველს ფილტვების სპეციფიკური მეტაბოლური პროცესები წარმოადგენს. ხშირად ამ პროცესებს „ენდოგენურ ფილტვის ფილტრს“ ან „ფილტვის ბარიერს“ უწოდებენ. ეს პროცესები დაკავშირებულია ზოგიერთი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთის აქტივაცია-ინაქტივაციასთან. ასეთ ნაერთებს განეკუთვნება კატექოლამინები, სეროტონინი, აცეტილქოლინი, ჰისტამინი, ვაზოაქტიური პეპტიდები. ისინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ფილტვის ბიოქიმიურ პროცესებში. განსაკუთრებით აქტიურად არიან ჩართული ვაზოაქტიური პეპტიდები.

ვაზოაქტიურ პეპტიდებს განეკუთვნება კინინები: ბრადიკინინი, კალიდინი, მეტიონილიზილბრადიკინინი, ყველა წარმოიქმნება წინამორბედი კინინოგენებიდან, რომლებიც α -გლობულინების ფრაქციას განეკუთვნებიან. ვაზოაქტიური პეპტიდები გამოირჩევა ბიოლოგიური მოქმედების ფართო სპექტრით, უზრუნველყოფენ ბრონქების გლუვი კუნთების შეკუმშვა-მოდუნების პროცესს, არტერიების გაფართოებას, გავლენას ახდენენ მიკროცირკულაციაზე, ორგანოებში ადგილობრივ სისხლის მიმოქცევაზე. კინინები მიკროცირკულაციაზე გავლენით აფართოებენ არტერიოლებს და კაპილარებს, რითაც ხდება ვენულების და არტერიოვენოზური შუნტის სპაზმის აცილება, ამავდროულად, ზრდიან სისხლძარღვების კედლის განვლადობას. მაგალითად, ბრადიკინინი ბრონქების გლუვ კუნთებზე მოქმედებს როგორც უშუალო ზემოქმედე-

ბით, ასევე გლუვ კუნთებზე განთავსებული ადრენორეცეპტორების გალიზიანებით.

ფილტვის უჯრედებში მოქმედ ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთებიდან ასევე აღსანიშნავია ცხიმონმჟავა წარმოებული ნაერთები – პროსტაგლანდინები.

პროსტაგლანდინები – უჯერი 20-კარბონის ატომის შემცველი ნაერთებია, განასხვავებენ 4 ძირითად ჯგუფს A, B, E, F, რომლებიც ფილტვებში წარმოიქმნება მულტიფერმენტული მემბრანადაკავშირებული პროსტაგლანდინ სინთეზაზას მოქმედებით, სინთეზი მიმდინარეობს ენდოთელურ უჯრედებში. პროსტაგლანდინების ძირითადი წინამორბედი არაქიდონის მჟავაა, რომელიც ფოსფოლიპიდების მოლეკულიდან გამონთავისუფლდება ფერმენტ ფოსფოლიპაზა A2-ს მოქმედებით. პროსტაგლანდინების სინთეზის ინჰიბიტორია გლუკოკორტიკოიდები, რომლებიც აინჰიბირებენ ფერმენტ ფოსფოლიპაზა A2-ს აქტივობას, რითაც ფერხდება პროსტაგლანდინების სინთეზი. პროსტაგლანდინები მონაწილეობენ ბრონქების გლუვი კუნთების ტონუსის ფორმირებაში, პროსტაგლანდინი PGE გამაფართოებელ ეფექტს ავლენს, PGI-აფართოებს ფილტვის კაპილარებს და ამცირებს წნევას ფილტვის არტერიაში, PG2-ჰიპოვენტილაციის განმაპირობებელია, ხოლო 3 – ჰიპერ-ვენტილაციის, ამასთანავე იგი განაპირობებს PGE-ს გაძლიერებულ სინთეზს, რასაც თან სდევს ძარღვების გაფართოება და ვენტილაცია/პერფუზია შეფარდების გაზრდა.

თემა 3

სურფაქტანტის ფუნქციები, სტრუქტურა, დახასიათება

3.1. სურფაქტანტის სტრუქტურა, ქიმიური შედგენილობა

სურფაქტანტი მონომოლეკულურ შრეს წარმოქმნის ალვეოლების ეპითელიუმსა და ჰაერის გამყოფ ზედაპირზე.

სურფაქტანტის სტრუქტურის ლიპოპროტეინული ბუნება 1961 წელს იყო დადგენილი Pattle და Thomas, Buckingham და Clements ჯგუფის მიერ. სურფაქტანტი სტრუქტურულად უმთავრესად ლიპიდისაგან, მცირეოდენი ცილისა და ნახშირწყლებისაგან შედგება.

სურფაქტანტის ლიპიდური შედგენილობა:

ლიპიდები – ფოსფოლიპიდები – 85%, აქედან:
ფოსფატიდილქოლინი – 7.3%;
დიპალმიტოილფოსფატიდილქოლინი – 47%;
უყერი ფოსფატიდილქოლინი – 29.3%;
ფოსფატიდილსერინი – 11.6%;
ფოსფატიდილინოზიტოლი – 3.9%;
ფოსფატიდილეთანოლამინი – 3.3%;
სფინგომიელინი – 1.5%;
დანარჩენი – 3.4%;
ნეიტრალური ლიპიდები – 5%;
ქოლესტეროლი, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები;
დანარჩენი 10% წარმოდგენილია ცილოვანი ფრაქციით – აპოპროტეინებით.

სურფაქტანტის ცილოვან კომპონენტებს აღნიშნავენ SP-A, SP-B, SP-C და SP-D (18 - 36 kDa) სურფაქტანტის მოლეკულა

შეიცავს არაპოლარულ „თავს“ და პოლარულ „კუდს“. სურფაქტანტის მოლეკულის „თავები“ მიმართულია უჯრედებისაკენ, ხოლო „კუდები“ – ალვეოლების სანათურში.

სურფაქტანტის აქტიურობა, უმეტესწილად, მასში დიპალმიტილი ლეციტინის (დიპალმიტილი ფოსფატიდილქოლინის) არსებობითაა გამოწვეული. ლეციტინის ის მოლეკულები, რომლებიც არ შეიცავენ პალმიტინმჟავას ორ ნაშთს, არ არიან ეფექტური ზედაპირული დაჭიმულობის შემცირებაში.

სურფაქტანტის სისტემის რეგულაციაში მონაწილეობენ თირკმელზედა ჯირკვლის გლუკოკორტიკოიდული ჰორმონები. სურფაქტანტის სინთეზი ინდუცირდება კორტიზოლით. როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, სურფაქტანტი სინთეზირდება მე-2 ტიპის ალვეოციტებში და სასუნთქ გზებში, კერძოდ, ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში მიკროსომულ ფრაქციაში, საიდანაც ტრანსპორტირდებიან გოლჯის კომპლექსის გავლით ალვეოლების სანათურში. სურფაქტანტის სინთეზში განსაკუთრებით მაღალი აქტივობით გამოირჩევა ფერმენტები ქოლინფოსფოტრანსფერაზა და ფოსფორილქოლინციტიდილტრანსფერაზა, როგორც ენერჯის წყარო უპირატესად ციტიდილტრიფოსფატი გამოიყენება. სურფაქტანტის სეკრეცია მიმდინარეობს ეკზოციტოზით და კონტროლდება ადრენომიმეტიკებით ც-ამფ-ის დონეს გაზრდით, ასევე ქოლინერგული აგონისტებით, პროსტაგლანდინებით. სურფაქტანტის ლიპიდების სეკრეცია ფირფიტოვანი სხეულაკებით, მათი შემდგომი გახსნა ტუბულარული მიელების სახით მიმდინარეობს. სურფაქტანტის ცილებიც გოლჯის აპარატში გლიკოზილირდება, შემდგომ ფირფიტოვან სხეულებში გადადგილებისას ხდება მათი ფოსფოლიპიდებთან დაკავშირება.

ზოგადად, **სურფაქტანტული სისტემა** წარმოდგენილია **უჯრედული და არაუჯრედული კომპონენტებით. უჯრედული კომპონენტი** შედგება ალვეოლური მაკროფაგებისაგან და ალვეოციტებისაგან. არაუჯრედული კომპონენტი მოიცავს სურფაქტანტურ ალვეოლურ კომპლექსს: ალვეოლური სავალებისა და ბრონქიოლების (1-3 რიგის) სურფაქტანტს, ჰიპოფაზას, ანუ ალვეოლურ სითხეს და გლიკოკალიქსს.

სურფაქტანტი – ეს არის ზედაპირულად აქტიური მონომოლეკულური შრე, რომელიც განთავსებულია ალვეოლებში, ალველურ არხებში და ბრონქოლებში (1-3 რიგის) ორი ფაზის საზღვარზე ჰაერი-სითხე. სურფაქტანტის სუბერთეულს ბილიპიდური მემბრანა წარმოადგენს, რომელშიც ჩაშენებულია ბილიპიდური გლიკო- და ლიპოპროტეინული ლიპიდური კომპლექსები. [<http://meduniver.com/Medical/Physiology/847.html> MedUniver].

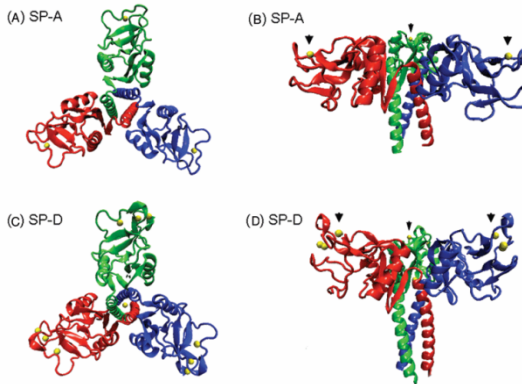
სურფაქტანტის სისტემის რეგულაციაში მონაწილეობენ თირკმელზედა ჯირკვლის გლუკოკორტიკოიდული ჰორმონები. სურფაქტანტის თვისებები დამოკიდებულია ფილტვის ჰიპოვენტილაციაზე, ასეთ პირობებში სურფაქტანტის ფირი (შრე) ზიანდება, ვენტილაციის აღდგენისას არ ხდება სურფაქტანტის შრის სრულად აღდგენა. სურფაქტანტის თვისებები ასევე იცვლება ჰიპიქსიისა და ანთებითი პროცესების დროს.

ზოგადად, სურფაქტანტის ფუნქციები შემდეგნაირად შეიძლება ჩამოყალიბდეს:

1. სურფაქტანტის ძირითადი ფუნქცია – ალვეოლებში ზედაპირული დაჭიმულობის შემცირება, რაც განაპირობებს მათ სტაბილიზაციას და რესპირატორული კოლაპსისაგან დაცვას.
2. სურფაქტანტი ეწინააღმდეგება სითხის დაგროვებას ვინრო სასუნთქი გზების სანათურში. ვარაუდობენ, რომ სურფაქტანტი ემულგირებს ლორწოს, ეწინააღმდეგება მის აგლომერაციას და ამცირებს ადჰეზიას. აუმჯობესებს მუკოცილიარულ კლირენს.
3. სურფაქტანტი მონაწილეობს ფილტვების ანტიბაქტერიულ დაცვაში. სურფაქტანტის ლიპიდური კომპონენტები ზრდიან მაკროფაგების ფაგოციტურ აქტივობას. სურფაქტანტი SP-A ასრულებს ოპსონინის როლს მაკროფაგებით ჰერპესის ვირუსის ფაგოციტოზის დროს.
4. ეგზოგენური სურფაქტანტი ამცირებს ანთებით პროცესს ინტერლეიკინების IL-1 და IL-6 და მონოციტებით სიმსივნეს ნეკროზის ფაქტორის (TNF) სეკრეციის ინჰიბირებით.

3.2. სურფაქტანტის ცილოვანი კომპონენტების დახასიათება

სურფაქტანტის ცილების მნიშვნელოვანი როლი პირველად დადგენილი იყო 1972 წელს King და Clements-ის მიერ. სურფაქტანტის ცილოვანი კომპონენტები SP-A და SP-D განეკუთვნება ხსნად ჰუმორული ფაქტორების შემცნობ რეცეპტორებს, ცილების განსაკუთრებულ ჯგუფს კოლექტინებს (ლექტინები, არაიმუნური წარმოშობის ნახშირწყალ-დამაკავშირებელი ცილები), რომლებიც არეგულირებენ იმუნურ პასუხს მიკროორგანიზმებზე. სურფაქტანტის ცილები C-ტიპის ლექტინური დომენით მიკროორგანიზმების ზედაპირზე იკავშირებენ ნახშირწყლებს და ლიპიდურ ანტიგენებს. ისინი წარმოქმნიან მულტიმერულ სტრუქტურას, რომელიც დიდი რაოდენობით იკავშირებს სხვადასხვა პათოგენურ მიკროორგანიზმებს (ბაქტერია, საფუარი, სოკო, ვირუსი), ინვევს მათ აგლუტინაციას, ოპსონირებას და ნეიტრალიზაციას.



სურ. 10.

ფილტვის სურფაქტანტის ცილების სტრუქტურა¹

¹<http://webs.ucm.es/info/respira/index.php?sec=Overview+of+Lung+Surfactant>

ბაქტერიების ზედაპირზე სურფაქტანტის ლექტინური ბუნების ცილები შეიცნობენ ნახშირწყლებს – მანოზასა და N-აცეტილგლუკოზამინის ნაშთებს. ყველაზე დიდი რაოდენობით სურფაქტანტი SP-A არის წარმოდგენილი, რომელიც შედგება 18 სუბერთეულისაგან. SP-A-სურფაქტანტის N-კიდურა დომენის თითოეული სუბერთეული შეიცავს კოლაგენის მსგავს მიმდევრობას, C-კიდურა კი – Ca-დამოკიდებული ლექტინების მსგავს მიმდევრობას. ნახშირწყალ-დამაკავშირებელ დომენში ნახშირწყლოვანი ჩანართი (ოლიგოსაქარიდული ჯაჭვი) დაკავშირებულია N-ბმით ასპარაგინის ნაშთთან.

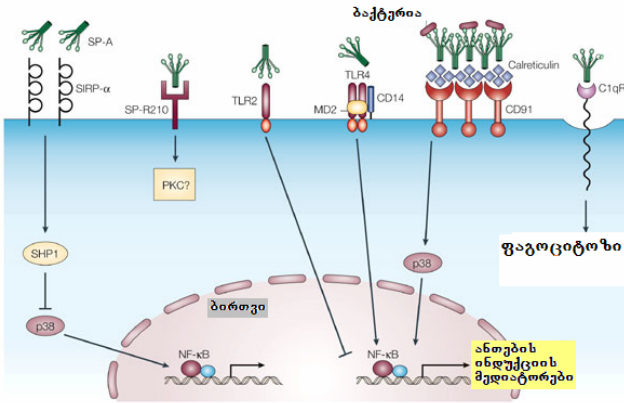
სურფაქტანტი-SP-A ფილტვის სპეციფიკურ ცილებს შორის ყველაზე ფართოდ გავრცელებული ცილაა. სურფაქტანტის ჰომეოსტაზი SP-A-სურფაქტანტთან არის დაკავშირებული, ასევე მას უკავშირდება მაკროფაგების ფუნქციის რეგულაცია და ტუბულარული მიელინის ფორმირება. ტუბულარული მიელინი მემბრანების უნიკალური ექსტრაუჯრედული ტიხარია, როდესაც მემბრანის ბიშრეს ლიპიდები წარმოქმნიან ფოსფოლიპიდების მონომოლეკულურ შრეს ჰაერი/სითხეს შიდა ზედაპირზე. მწვავე რესპირატორული სინდრომის დროს ტუბულარული მიელინის განლევა SP-A დეფიციტთან კორელირებს. სურფაქტანტის SP-A და SP-D ცილოვანი კომპონენტებით „მონიშნული“ ბაქტერიები ფაგოციტირდებიან ალვეოლური მაკროფაგებით. ამრიგად, ცილოვანი კომპონენტები SP-A და SP-D უზრუნველყოფენ არასპეციფიკურ ანტიმიკრობულ დაცვას. მათი მოქმედება სპეციფიკურ ხასიათს ატარებს. კერძოდ, ქმედება დამოკიდებულია მთელ რიგ ფაქტორებზე: მიკროორგანიზმების ტიპზე, პათოგენის ზრდის ფაზაზე, და სხვ. ყველა შემთხვევაში სურფაქტანტის ლიპიდები – ფოსფატიდილქოლინი და ფოსფატიდილგლიცეროლი შემაკავებელ, ანტიანთებით თვისებას ავლენენ. SP-A იწვევს რიგი პროცესების სტიმულაციას, რომლებიც ითრგუნება სურფაქტანტის ლიპიდებით. სურფაქტანტის მცირე ლიპიდური კომპონენტები ფოს-

ფატიდილეთანოლამინი და სფინგომიელინი ასევე ხასიათდებიან მასტიმულირებელი აქტივობით. სურფაქტანტის კომპონენტების იმუნური უჯრედების ფუნქციაზე ასეთი ურთიერთსაწინააღმდეგო გავლენა ამტკიცებს, რომ ალვეოლების ამომფენ შრეში სურფაქტანტის ამა თუ იმ კომპონენტის შედარებითი სიჭარბე განსაზღვრავს ფილტვში იმუნური უჯრედების იმუნურ სტატუსს.

სურფაქტანტი D II ტიპის ალვეოციტებში და არაცილიალურ ბრონქულ უჯრედებში წარმოიქმნება. სურფაქტანტი D უკავშირდება გრამუარყოფითი ბაქტერიების მრავალ სახეობას, მათ შორის *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Haemophilus influenza*, ასევე გრამდადებით ბაქტერიებს, მათ შორის *Streptococcus pneumonia* და *Staphylococcus aureu*. სურფაქტანტი D აკავებს A ვირუსით გამოწვეულ ინფექციას, იწვევს ვირუსის ნაწილაკების აგრეგაციას და ნეიტროფილებით მათ შთანთქმას. ბავშვებში მწვავე რესპირატორული ანთებით ბრონქულ სითხეში შემცირებულია SP-A და SP-D კომცენტრაცია.

ცილოვანი კომპონენტები SP-B და SP-C უზრუნველყოფენ ფოსფოლიპიდური შრის სტაბილიზაციას. ყველა მონაცემი ცხადყოფს, რომ დარღვევები სურფაქტანტის სისტემაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ფილტვების მრავალი დაავადების პათოგენეზში.

ორსულობის 28-ე კვირამდე ნაყოფის ფილტვებში მხოლოდ სფინგომიელინი სინთეზირდება. ჩვეულებრივ, ამ დროისთვის II ტიპის ეპითელურ უჯრედებში დაგროვილი გლიკოგენი ხმარდება ცხიმოვანი მჟავების სინთეზს, შემდგომ დიპალმიტოილლეციტინის წარმოქმნას. ნაყოფის ფილტვების მომწიფებისას ნათლად ჩანს კავშირი უჯრედშიდა ლამელარული სხეულების (ფოსფატიდილქოლინის დამგროვებელი ორგანელები) რაოდენობის გაზრდასა და ამ უჯრედებში გლიკოგენის რაოდენობის შემცირებას შორის.



Nature Reviews | Immunology

სურ.11.

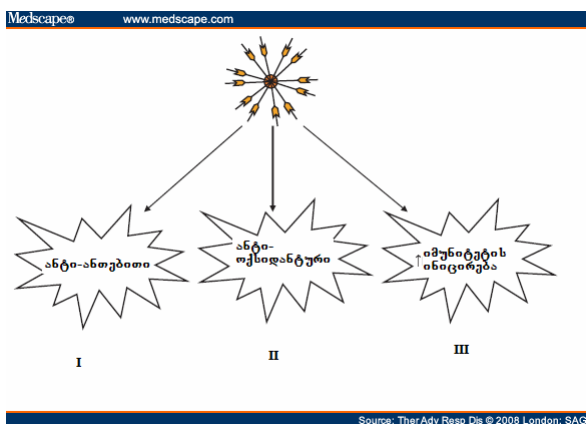
სურფაქტანტის ცილები¹

სურფაქტანტი A (SP-A) და SP-D პოტენციურად უკავშირდება მთელ რიგ რეცეპტორებს, მათ შორის SP-R210, Toll-მსგავსი რეცეპტორი 2 (TLR2), TLR4, სიგნალის მაინიპირებელი რეგულატორული ცილა-α (SIRP- α) და CD91–კალრეტიკულინი. SP-A უკავშირდება SIRP- α და აკავებს ანთებითი მედიატორის წარმოქმნას. როდესაც SP-A დაკავშირებულია პათოგენტთან, კოლაგენის მსგავსი მონაკვეთი უკავშირდება CD91-კალრეტიკულინს. NF-κB (პირთვის ფაქტორები, ანუ პირთვის მაკონტროლებელი ცილების კომპლექსი); პროტეინ კინაზა PKC; SHP1, SRC ჰომოლოგიური 2 (SH2)-დომენი, რომელიც შეიცავს პროტეინ ტიროზინ ფოსფატაზა 1.

აღსანიშნავია, რომ როგორც სურფაქტანტის, ასევე ENaC და 3Na+/2K+-ატფ-აზას სინთეზი იწყება ფუნქციონირების 28-ე კვირიდან. ამიტომ ნაადრევ ახალშობილებში სუნთქვის დარღვევის სინდრომი შეიძლება განვითარდეს. მშობიარობამდე რამო-

¹ <https://www.nature.com/articles/nri1528>

დენიმე კვირით ადრე ამნოტური სითხის სკრინინგული ტესტი ავლენს ახალშობილს, რომელსაც აქვს რესპირატორული დისტრეს სინდრომის განვითარების მაღალი რისკი (RDS). ეს გამოკვლევა საშუალებას იძლევა დაიგეგმოს მშობიარობის დრო, განისაზღვროს, საჭიროა თუ არა დედის მიერ გლუკოკორტიკოიდული პრეპარატების მიღება ნაყოფის ფილტვების მომწინფების დასაჩქარებლად, ან საჭირო გახდება თუ არა ახალშობილისთვის პრევენციული ღონისძიებების ჩატარება.



სურ. 12.

სურფაქტანტი D-ს (SP-D) მოქმედების მრავალფეროვნება ობსტრუქციული ფილტვის დაავადების დროს

SP-D ილუსტრირებულია როგორც დოდეკამერი, 12 მონომერული ჯაჭვის შემცველი ნახშირწყალ-შემცნობი დომენით.

I - SP-D ამცირებს IL-1 β , 6, 8, TNF- α სინთეზს, აძლიერებს აპოპტოზური უჯრედების „განმენდას“, თრგუნავს ლიმფოციტების პროლიფერაციას, არეგულირებს მაკროფაგების პასუხს; II – SP-D ამცირებს ლიპიდების დაჟანგვას, ლიპიდების თავისუფალი რადიკალებისა და H₂O₂-ის წარმოქმნას; III – SP-D იწვევს აგლუტინაციას, ფაგოციტოზის ინდუქციას, „სუნთქვით აფეთქებას“ და აძლიერებს ნეიტროფილების ქემოტაქსისს.

თემა 4

ალვეოლური სითხე, სატრანსპორტო სისტემები, იონებისა და წყლის არხების განაწილება, სტრუქტურა და ფუნქცია

4.1. ალვეოლური სითხე

როგორც ალვეოლების აგებულებიდან გამომდინარეობს, ალვეოლების სივრცეში ალვეოციტებსა და სურფაქტანტის შრეს შორის განთავსებულია სითხის თხელი ფენა, რომელსაც **ალვეოლურ სითხეს**, ანუ ჰიპოფაზას უწოდებენ. შედეგად ალვეოლების კედლის შიდა ზედაპირი ნოტიოა. ალვეოლურ სივრცეში არსებული სითხის თხელი ფენა მნიშვნელოვანია გაზთა ცვლის ეფექტურად წარმართვისათვის, ეს გარემოება ხელს უწყობს გაზების გაადვილებულ სწრაფ დიფუზიას. ალვეოლური სითხე ასევე უზრუნველყოფს სურფაქტანტის ჰომეოსტაზს და ინჰალირებული ტოქსინებისაგან – პათოგენებისაგან თავდაცვას, ავსებს ალვეოლური სივრცეს უჯრედულ ზედაპირს, შეიცავს მაკროფაგებს, სათადარიგო სურფაქტანტს, ოსმოფილურ ფირფიტოვან სხეულებს და მათ ფრაგმენტებს, მე-2 ტიპის ალვეოციტების სეკრეციის პროდუქტებს. ფილტვის ნორმალურად ფუნქციონირებისათვის გადამწყვეტ როლს ასრულებს ალვეოციტების მიერ ტრანსპორტისა და წყლის გამტარიანობის თვისება, ალვეოლური სითხის მოცულობისა და ელექტროლიტების შემადგენლობის რეგულაცია. სასუნთქი გზების ეპითელიუმის უჯრედებით აქტიურად სეკრეტირდება ან შთანთქმება იონების ლოკალური სტიმულების საპასუხოდ, რითაც შეთანხმებულად რეგულირდება სასუნთქი გზების ზედაპირის თხევადი შრე. ჯერჯერობით გაურკვეველია ფილტვის ზედაპირზე სითხის სეკრეციის, შთანთქმის და მოძრაობის ბალანსი. ასევე არ არის დადგენილი გააჩნია თუ არა ალ-

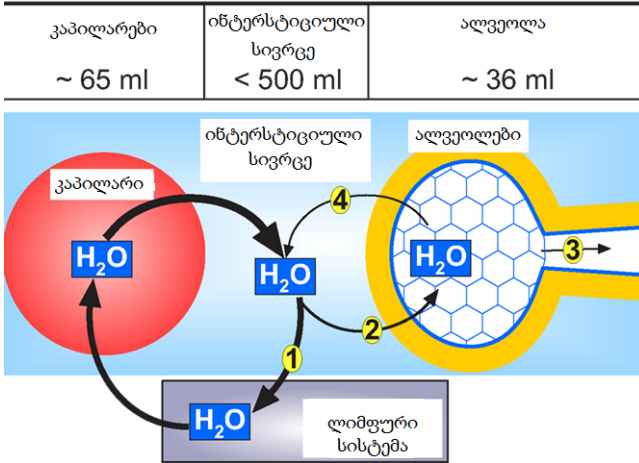
ვეოლას შიდა ალვეოლური იონი/სითხის ტრანსპორტის ან გამოყოფის რეგულაცია, როგორ ხდება სასუნთქი გზებისა და ალვეოლების კოორდინაცია, კავშირის დამყარება სასუნთქი გზების ზედაპირთან.

უკანასკნელ ათწლეულში ჩატარებული მრავალი კვლევის საფუძველზე დადგენილ იქნა, რომ ალვეოლური სითხის მოცულობა და შემადგენლობა რეგულირდება გახსნილი ნაერთების ტრანსპორტით ალვეოლურ ეპითელიუმში ალვეოლურ ზედაპირსა და სივრცეებს შორის ნატრიუმის აქტიურ ტრანსპორტთან ერთად. ნატრიუმის ტრანსპორტი კი წარმოქმნის ოსმოსურ წნევას, რაც განაპირობებს წყლის მოძრაობას.

ფილტვის ნორმალურად ფუნქციონირებისათვის გადამწყვეტ როლს ასრულებს ალვეოციტების მიერ ტრანსპორტისა და წყლის გამტარიანობის თვისება, ალვეოლური სითხის მოცულობისა და ელექტროლიტების შემადგენლობის რეგულაცია. ნაყოფის მდგომარეობაში ალვეოლური ეპითელიური უჯრედები მონაწილეობენ სითხის სეკრეციაში განვითარებად ალვეოლებში და სასუნთქ გზებში. დაბადებამდე რამოდენიმე ხნით ადრე, ჰაერით სუნთქვაზე გადასვლის მომზადების მიზნით, სითხის სეკრეცია წყდება და იწყება ფილტვებიდან სითხის გაძლიერებული შთანთქმა. ეს ცვლილება ვლინდება ელექტროლიტების ტრანსპორტულ თვისებებზე.

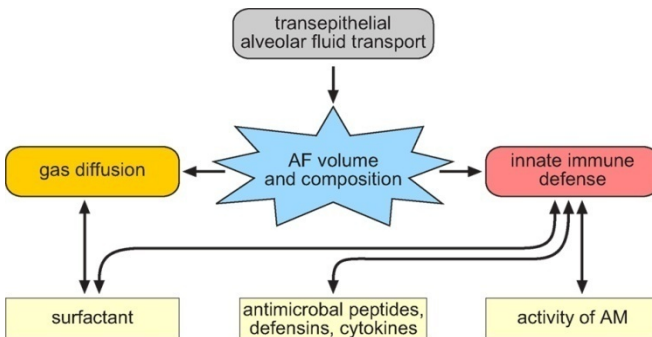
ითვლება, რომ ალვეოლური სითხე პირველადი ელემენტია აირი-სისხლის ბარიერის გადალახვაში. ამ ბარიერის ფორმირებაში მონაწილეობს სითხის თხელი შრე (1), რომელიც ფარავს ეპითელიური უჯრედების აპიკალურ მემბრანას, ეპითელიური უჯრედების შრე (2), ბაზალური მემბრანა (3) და ენდოთელიური უჯრედები (4).

ფილტვში ალვეოლური სითხეს მოცულობის ცვლილება



სურ. 13.

ფილტვში ალვეოლური სითხის მოცულობის ცვლილების სქემატური გამოსახულება¹



¹ [Front. Physiol., 22 May 2012 | doi: 10.3389/fphys.2012.00146 **Why do we have to move fluid to be able to breathe?** Martin Fronius*, Wolfgang G. Clauss and Mike Althaus]

სურათზე წარმოდგენილია სქემატური გამოსახულება თუ როგორ რეგულირდება ალვეოლური სითხის მოცულობა და შემადგენლობა იონების ტრანსეპითელური ტრანსპორტით. ალვეოლური სითხის მოცულობა და შემადგენლობა მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს გაზთა ცვლაში და ფილტვების იმუნური პასუხის რეალიზაციაში. სურფაქტანტის მოლეკულები ალვეოლურ სითხესთან ერთად ზემოქმედებენ აირების დიფუზიაზე. გარდა აღნიშნულისა, ალვეოლური სითხის შემადგენლობა გავლენას ახდენს ფილტვებში იმუნური პასუხის ჩამრთველი სხვადასხვა ფაქტორების აქტივობაზე, მათ შორის სურფაქტანტი, ანტიმიკრობული პეპტიდები, დეფენზინები (18-45 ამინომჟავას ნაშთისაგან შემდგარი იმუნური სისტემის კათიონური პეპტიდები, ანადგურებენ ფაგოციტოზის დროს შთანთქმულ ბაქტერიებს, მათ მემბრანაზე ფორების წარმოქმნის მექანიზმით), ციტოკინები, ალვეოლური მაკროფაგები.

ალვეოლურ სითხეში იხსნება ჟანგბადი, რომელიც შემდგომ დიფუნდირებს ალვეოციტებში. პროცესი გარკვეულწილად ევოლუციას უბრუნდება, როდესაც ერთეული უჯრედები შთანთქავდნენ ჟანგბადს წყლიდან.

როგორც ცნობილია, ნაყოფში გაზთა ცვლას პლაცენტა უზრუნველყოფს. ფილტვები ანატომიურად ვითარდება მთელი ფეხმძიმობის განმავლობაში, ფეხმძიმობის 25-ე კვირაზე ფორმირდება კარგად განვითარებული ალვეოლები. ამ პერიოდის განმავლობაში ნაყოფის ფილტვებში ალვეოლური ეპითელიური უჯრედებით განუწყვეტილად წარმოიქმნება სითხე – ტრანსსუდატი ფილტვის კაპილარებიდან და მცირე რაოდენობით სურფაქტანტი. დაბადებამდე რამოდენიმე ხნით ადრე, პლაცენტარულიდან ატმოსფერულ სუნთქვაზე ეფექტურად გადასვლის მიზნით წყდება სითხის სეკრეცია და იწყება ფილტვებიდან სითხის გაძლიერებული შთანთქმა-რეაბსორბცია. პერინატალურ პერიოდში ეს პროცესი განპირობებულია ნატრიუმის იონების ტრანსეპითელური აქტიური ტრანსპორტით. იონების აქტიური ტრანსპორტი ალვეოლური ეპითელიუმში ქმნის ოსმო-

სურ გრადიენტს, რაც იწვევს წყლის რეაბსორბციას პერინატალურ პერიოდში და ზრდასრულ ფილტვებში.

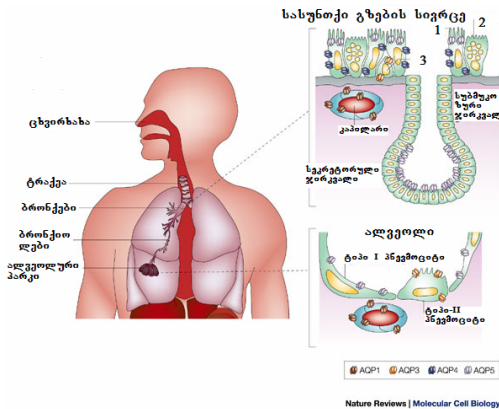
ყოველი ზემოთ ხსენებული ცხადყოფს, თუ რამდენად მნიშვნელოვანია ალვეოციტების სრულყოფილად ფუნქციონირებისათვის იონური ბალანსის დაცვა და, შესაბამისად, იონური არხების სრულყოფილი მუშაობა. შედარებით უკეთესად შესწავლილია კათიონების სატრანსპორტო სისტემები, თუმცა ასევე დიდი ყურადღება ექცევა ანიონების მოძრაობის ზუსტი გზების დადგენას. ანიონურ არხებს შეუძლიათ წარმოქმნან კო-იონური გზები ნატრიუმისა და ქლორის იონების მოძრაობისათვის ან სეკრეტორული გზით განაპირობონ ალვეოლური სითხეს მოცულობის გაზრდა.

სასუნთქი გზების ეპითელიოციტებსა და ალვეოციტებში წარმოდგენილია Na^+ -ის, კალიუმის, კალციუმის და Cl^- -ის იონებისა და წყლის არხები.

4.2. წყლის არხები – აკვაფორინები

ალვეოციტებში წყალი ტრანსუჯრედული და უჯრედმორისი მიმართულებით გადაადგილდება. ეპითელიუმის წყლის არხი აკვაფორინი იქმნება დაბალმოლეკულური (30 kDa) ინტეგრალური ცილებით, რომლებიც ფუნქციონირებენ როგორც წყლისა და ზოგიერთი პოლარული მოლეკულების (მაგ., გლიცეროლის) მემბრანული გადამტანები. განასხვავებენ აკვაფორინების 13 ნაირსახეობას სპეციფიკური ექსპრესიით ეპითელიურ, ენდოთელიურსა და სხვა ქსოვილებში. ადამიანის ფილტვებში ექსპრესირდება შემდეგი აკვაფორინები: AQP1, AQP3, AQP4 და AQP5. AQP1 ექსპრესირდება სასუნთქი გზების შემოსაზღვრელ მიკროვასკულარულ ენდოთელიუმის უჯრედებში, აპიკალურ და ბაზალურ მემბრანაში, ასევე ზოგიერთ პნევმოციტში, AQP3 – ზედა სასუნთქ გზებში (ცხვირხახა, ტრაქეა), ეპითელიუმის ბაზალური უჯრედების მემბრანაში, ასევე II ტიპის ალვეოციტების მემბრანაში, AQP4 – როგორც მსხვი-

ლი-ზედა, ასევე მცირე-ქვედა სასუნთქი გზების ეპითელიუმში) და AQP5 ექსპრესირდება I ტიპის ალვეოლურ ეპითელურ უჯრედებში და სასუნთქი გზების ეპითელური უჯრედების (ლორწექვეშა ჯირკვლების უჯრედებში) აპიკალურ მემბრანაზე (სურ. 8). უჯრედებს შორის მკვრივი კავშირები უზრუნველყოფენ მემბრანული ცილების ასიმეტრიულ განლაგებას. უჯრედების მემბრანა შეიცავს იონოსელექტიურ არხებს, რომლებიც არეგულირებენ Na^+ -ისა და Cl^- -ის იონების გადატანას. იონების გადატანას თან სდევს წყლის ტრანსუჯრედული დიფუზია.



სურ. 14.

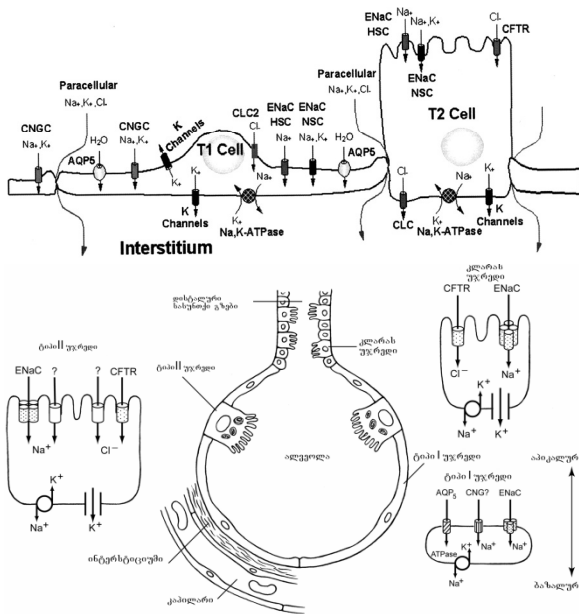
აკვადორინების განაწილება ალვეოლაში

- 1 – წამნამებიანი სვეტისებური უჯრედები; 2 – გობლეტის უჯრედი;
- 3 – ბაზალური უჯრედი, AQP – წყლის არხი – აკვადორინი

4.3. ნატრიუმის მატრანსპორტირებელი სისტემები, მარეგულირებელი ნაერთები

ეპითელური Na-ის არხი (ENaC). Na-ის იონი ექსტრაუჯრედული სითხის მთავარი იონია. ეპითელურ უჯრედებში, მათ შორის ალვეოლურ ეპითელიუმში, ნატრიუმის ტრანსპორტს

ENaC-არხი არეგულირებს (სურ. 9), თუმცა, ნატრიუმი გადაადგილდება, ასევე, კოტრანსპორტის მექანიზმით და ახასიათებს უჯრედშორის ტრანსპორტი. Na^+ -ის იონი აბსორბირდება ორივე ტიპის ალვეოციტებით ნატრიუმის არხით. არხი სელექტიური არხების ტიპს განეკუთვნება, განასხვავებენ მაღალი სელექტიურობის (HSC) და არასელექტიური არხის (NSC) ტიპებს. 1 ტიპის ალვეოციტებში კი - ციკლური-ნუკლეოტიდ-დაჭიმ-კრული არხის ტიპის ნატრიუმის არხია გამოვლენილი (CNGC). არხები უჯრედის აპიკალურ მემბრანაშია განთავსებული. არხი არ ავლენს ჰომოლოგიას პოტენციალდამოკიდებულსა და ქოლინრეცეპტორულ არხებისადმი.

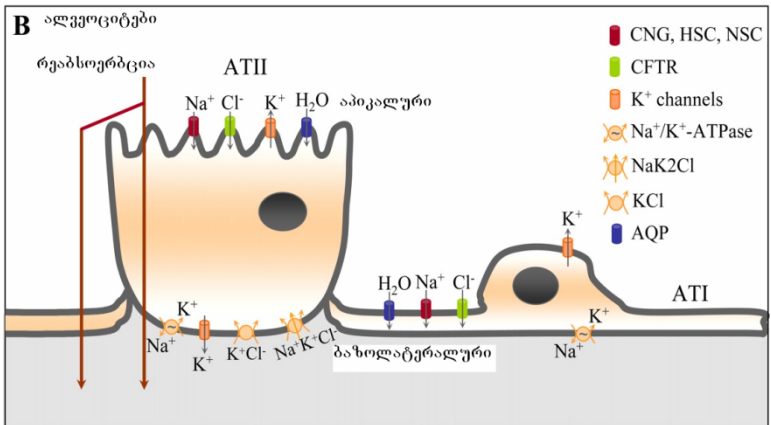
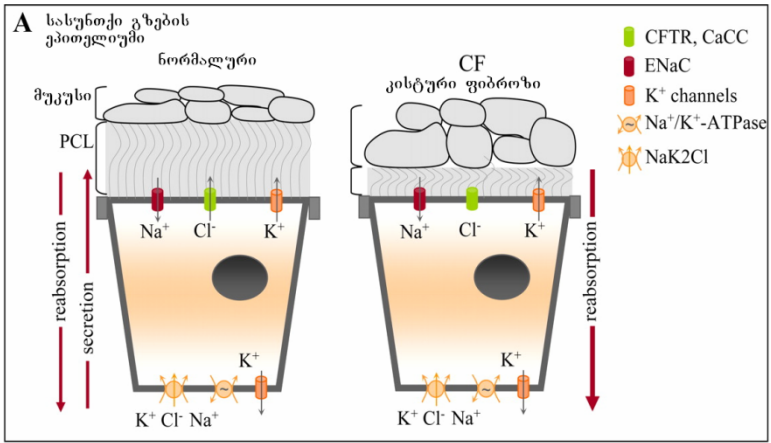


სურ. 15.

სასუნთქი გზების უჯრედებისა და ალვეოციტების მემბრანაში წყლის არხებისა და იონური არხების განაწილების სქემატური გამოსახვა

იონების ტრანსპორტის რეგულაცია მიმდინარეობს ტრანსკრიპციულ და პოსტტრანსკრიპციულ დონეზე. იონების ტრანსპორტის ძირითადი რეგულატორებია ჰორმონები – ალდოსტერონი, ანტიდიურეზული ჰორმონი, კორტიზოლი და ატრიულ ნატრიურეზული პეპტიდი, რეგულაციას აწარმოებს, ასევე, სუპეროქსიდონი. ჰორმონების ზემოქმედება არხების ფუნქციაზე განსხვავებულია.

ალვეოლებსა და სასუნთქი გზების ეპითელიუმში იონური ტრანსპორტის მოდელი: სასუნთქი გზების ეპითელიუმში პერიცილიალური სითხის მოცულობისა და მუკოცილიალური კლირენსისათვის აუცილებელია ნონასნორობის შენარჩუნება Na^+ -ის შთანთქმასა და Cl^- -ის სეკრეციას შორის. ბაზოლატერალური მემბრანის Cl^- -ის სეკრეცია მოიცავს Cl^- -ის შესვლას ბაზოლატერალური $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ ან K^+-Cl^- კოტრანსპორტიორის საშუალებით, მისი მომდევნო გასვლით აპიკალური მემბრანის Cl^- არხების მეშვეობით, მათ შორის კისტური ფიბროზის ტრანსმემბრანული გამტარებლობის რეგულატორი CFTR-არხი. კისტური ფიბროზის, მუკოვისციდოზის დროს არხის დისფუნქციის შედეგად მცირდება Cl^- -ისა და სითხეს სეკრეცია. Na^+ -ის აბსორბცია ალვეოლური ეპითელიუმით (ATI და ATII-უჯრედები) მოიცავს Na^+ -ის პასიურ შესვლას აპიკალური მემბრანის Na^+ -ის არხით (ENaC), მისი მომდევნო განდევნით უჯრედიდან ბაზოლატერალურ მემბრანაზე ლოკალიზებულ Na^+-K^+ -ატფაზათი. K^+ -ის იონები რეციკლირდებიან ბაზოლატერალურ მემბრანაზე ლოკალიზებული შესაბამისი კალიუმის არხით.



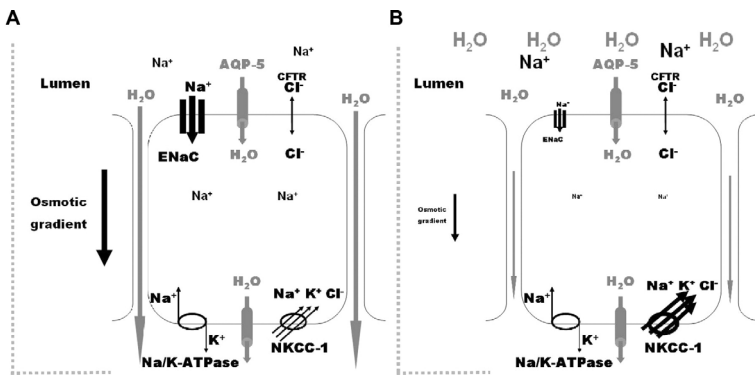
სურ. 16.

სატრანსპორტო მექანიზმები სასუნთქ გზებსა (A) და ალვეოლების ეპითელიუმში (B)¹

PCL – პერიცილიალური, ანუ სასუნთქი გზების სითხე

¹ <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0124833>

ამრიგად, სასუნთქ გზებში (A) და ალვეოლების ეპითელიუმში (B) ლოკალიზებული სატრანსპორტო სისტემების უმეტესობა წარმოდგენილია: 1. **Na⁺-ის არხებით**, მათ შორის მაღალი სელექტიურობის **HSC (ENaC)** არხი; ციკლური ნუკლეოტიდ-დაჭიმურული **CNG** ნატრიუმის არხი; არასელექტიური **NSC**-არხი; 2. **ქლორის არხები**: CFTR-არხი და Ca²⁺ აქტივირებული ქლორის არხი CACC; 3. **K⁺-ის არხები**, 4. **Na⁺-K⁺-ATP აზა ტუმბო**, 5. **Na⁺-K⁺-2Cl⁻** ან **K⁺-Cl⁻** კოტრანსპორტიორი, 6. წყლის არხი აკვაპორინი **AQP**.

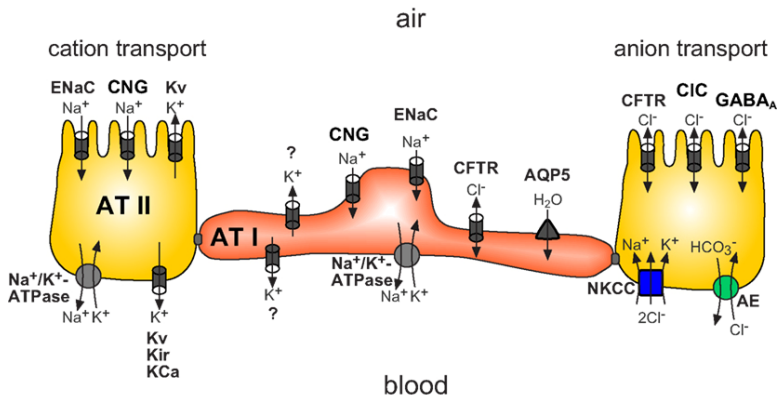


სურ. 17.

ალვეოციტებში ონების ტრანსპორტის მიმართულების სქემატური გამოსახვა

წარმოდგენილი სქემის თანახმად, Na-ის იონის გადასვლას ლორწვევა სივრცეში აწარმოებს **3Na/2K⁺-ATP**-აზა, რომელიც ბაზოლატერალურ მემბრანაზეა ლოკალიზებული და ფუნქციონირებს, როგორც ელექტროგენური ტუმბო (**3Na/K⁺**). **K⁺**-იონები **K⁺**-ის არხებით განიღვენება. Na-ის იონების ტრანსპორტს თან ახლავს ქლორის იონების (**Cl⁻**-ის) გადაადგილება როგორც ეპითელიუმის უჯრედების გადაკვეთით (ტრანსუჯრედულად),

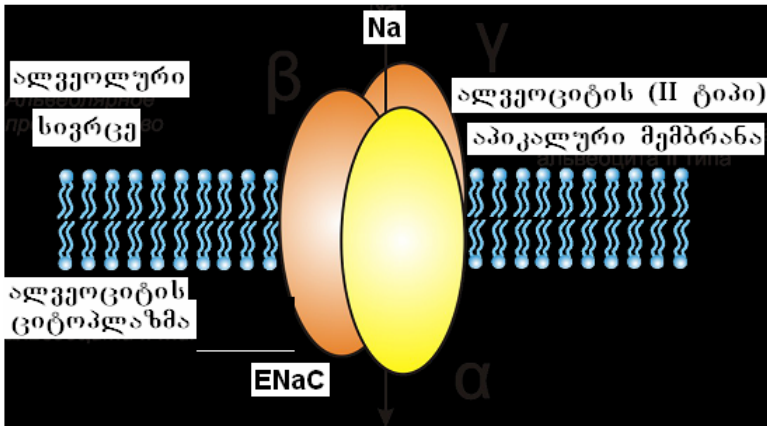
ასევე უჯრედშორისი სივრცითს კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით, რომელიც იქმნება ზემოთ ხსენებული სისტემებით. დადგენილია, რომ მე-2 ტიპის ალვეოციტებში აპიკალური მემბრანიდან აქტიურად აბსორბირდება Na-ის იონები და ნყალი. შემდგომ, ბაზოლატერალურ მემბრანაზე ლოკალიზებული **Na/K⁺-ATP**-აზას მეშვეობით Na-ის იონები განიდევნება უჯრედიდან. ამასთანავე, ერთდროულად ამ უჯრედების აპიკალურ მემბრანაზე სასუნთქი გზების სანათურისკენ იწყება **Cl**-ის იონების აქტიური სეკრეცია **Cl**-სელექტიური არხების მეშვეობით. ეს პროცესი აუცილებელია ეპითელიუმის სეკრეტორული ფუნქციისათვის. უჯრედებში **Cl**-ის იონების შეღწევას ალვეოციტების ბაზოლატერალურ მემბრანაზე ლოკალიზებული **Na-K⁺-2Cl**-ის გადატანის კოტრანსპორტული მექანიზმი უზრუნველყოფს. ამასთანავე, ქლორის იონების ტრანსუჯრედული ტრანზიტის აუცილებელ პირობას უჯრედშიდა კალციუმის აუცილებელი კონცენტრაციაა. ამრიგად, ალვეოციტში **ქლორის იონის** შესვლა (**Na-K⁺-2Cl**-ის კოტრანსპორტი) და უჯრედიდან გასვლა (აქტიური სეკრეცია აპიკალური მემბრანიდან) **Ca**-დამოკიდებული პროცესებია. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ლორწოვანი შრის ერთი და იმავე მონაკვეთებით ხდება აბსორბაცია და სეკრეცია, ვინაიდან სასუნთქი გზების სხვადასხვა მონაკვეთების ეპითელური უჯრედები, რომლებიც ელექტროლიტურ ტრანსპორტს აწარმოებენ, მორფოლოგიურად და ფუნქციურად არ განსხვავდებიან. შესაბამისად, ბალანსი აბსორბციის და სეკრეციის პროცესებს შორის განსაზღვრავს ლორწოს სისქეს და შემადგენლობას.



სურ.18.
 ალვეოციტებში იონური არხების
 განაწილების სქემატური გამოსახულება¹

Na-ის არხი შედგება α -, β - და γ -სუბერთეულებისაგან. α -სუბერთეული სინთეზირდება სტრუქტურული გენებით, β - და γ -სუბერთეულების სინთეზი რეგულირდება ალდოსტერონით. თითოეული სუბერთეული შეიცავს 4 განსხვავებულ დომენს: ციტოპლაზმურ N-კიდურას, გრძელ ექსტრაუჯრედულ მარყუჟს, ორ მოკლე ჰიდროფობურ სეგმენტს და ციტოპლაზმურ C-კიდურას. არხის β - და γ -სუბერთეულები პასუხისმგებელი არიან მემბრანის ზედაპირზე არხის ფუნქციონირებაზე. არხი უზრუნველყოფს ალვეოციტში Na-ის იონების პასიურ ტრანსპორტს კონცენტრაციული გრადიენტის მიხედვით.

¹ <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2012.00146/full>



სურ. 19.

ალვეოციტების (II ტიპი) ეპითელური Na⁺-არხის ENaC არხის სტრუქტურული გამოსახულება¹

ყვითელი ფერის – α -სუბერთეული, ნარინჯისფერი – ალდოსტერონით რეგულირებადი β- და γ-სუბერთეულები

3Na/2K⁺-ATP-აზა აწარმოებს ენერგოდამოკიდებულ Na-ის განდევნას კონცენტრაციული გრადიენტის საწინააღმდეგოდ ბაზოლატერალურ მემბრანაში ციტოპლაზმიდან ინტერსტიციუმში. მექანიკური ვენტილაცია მიმდინარეობს ფილტვის სითხის კლირენსთან ერთად და რეგულირდება **3Na/2K⁺-ATP** აზათი. **3Na/2K⁺-ATP**-აზა შედგება a- და b-სუბერთეულებისაგან, a-სუბერთეული სტრუქტურული გენებით, b-სუბერთეულის სინთეზი კი რეგულირდება ტრანსკრიპციის დონეზე. ეპითელური Na-ის არხები წარმოქმნიან ტრანსეპითელურ ოსმოსურ გრადიენტს, რომელიც განაპირობებს ალვეოლური სივრციდან სითხის მოძრაობას.

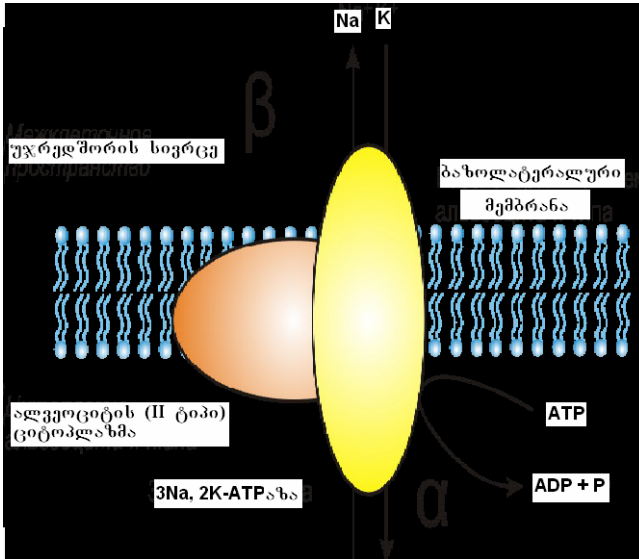
¹ Cooperation with **Prof. Dr. Jean-Daniel Horisberger**, Pharmacological Institute, University of Lausanne

ნატრიუმის არხისა და Na/K-ATP-აზას სტრუქტურული კომპონენტები განსხვავებული მექანიზმებით რეგულირდებიან. ამ სუბერთეულების სინთეზს არეგულირებს განსხვავებული ჰორმონები. შესაბამისად, *ნატრიუმის იონების ტრანსპორტი ჰორმონების გავლენით რეგულირდება.*

ადრენალინის ეფექტი აპიკალურ მემბრანაში ვლინდება ENaC-ს ინტერნალიზაციაში, ხოლო ბაზოლატერალურ მემბრანაში კი **3Na/2K⁺-ATP** აზა-ს სწრაფ ინტერნალიზაციაში. ადრენალინის მოქმედებით ძლიერდება Na-ის იონების რეაბსორბცია. ადრენალინის ეფექტი რეალიზდება $\beta 1$ -/ $\beta 2$ -ადრენორეცეპტორებით, მეორადი მესენჯერი – ციკლიური **ამფ**. ციკლური ამფ-ის დონეს მატება აძლიერებს Na-ის ტრანსპორტს II ტიპის ალვეოციტებში Na-ის არხების გახსნით და **3Na/2K⁺-ATP** აზა-ს α -სუბერთეულის ფოსფორილირებით. Na-ის არხები ციტოქრომჩხის ცილებთან (აქტინი, ანკირინი, ფოდრინი, სპექტრინი) არის დაკავშირებული, ამიტომ მათი გახსნა განპირობებულია ციტოქრომჩხის ცილების ფოსფორილირებით. ფილტვების შეშუპების დროს β -აგონისტები აძლიერებენ სითხის კლირენსს, აეროზოლის სახით მიღებისას კი – აჩქარებენ სითხის განოვას.

კორტიზოლი და **ალდოსტერონი** მინერალოკორტიკოიდების რეცეპტორების მეშვეობით არეგულირებენ Na-ის არხის ENaC-ის α -სუბერთეულის და **3Na/2K⁺-ATP** აზა-ს β -სუბერთეულის **მრნმ** ტრანსკრიპციის სიჩქარეს, შედეგად ეს ჰორმონებიც აძლიერებენ Na-ის იონების რეაბსორბციას. ამასთანავე, კორტიზოლი ასევე აძლიერებს სურფაქტანტის სინთეზს. ალვეოციტებში (II ტიპი) ნატრიუმის არხის ყველა სუბერთეულის ინფრნმ-ი სინთეზირდება, ხოლო β - და γ -სუბერთეულების სინთეზი რეგულირებადი პროცესია. მათი რაოდენობა მატულობს **ალდოსტერონისა** და **დექსამეტაზონის** გავლენით. აღნიშნული ჰორმონები განსაზღვრავენ იონური არხის სელექტიურობას. კერძოდ, ალდოსტერონის დეფიციტის დროს სინთეზირდება კათიონ-არასელექტიური არხი NSC, ხოლო ალდოსტერონ-

ნის ნორმალური დონის დროს სინთეზირდება მაღალი კათიონ-სელექტიური HSC არხი. I ტიპის ალვეოციტებში კი ექსპრესირდება ENaC არხის ყველა სუბერთეული.



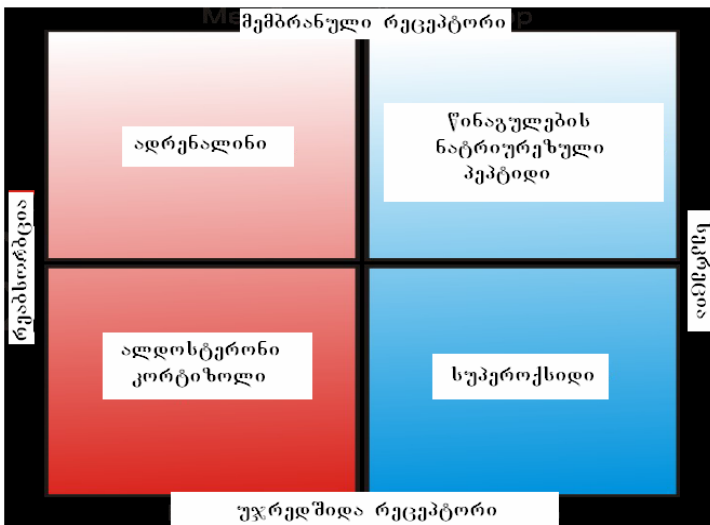
სურ. 20.

ფერმენტ $\text{Na/K}^+\text{-ATP}$ აზა-ს სქემატური გამოსახულება

ატრიული ნატრიურული პეპტიდი (ANP) სინთეზირდება და სეკრეტირდება მარცხენა წინაგულის კარდიომიოციტების გაჭიმვისას, ინვევს Na -ის იონების რეაბსორბციის შეკავებას და აძლიერებს იონის სეკრეციას. რეცეპტორთან ANP-ის დაკავშირებისას ინდუცირდება **ც-გმფ**-ის სინთეზი და კავდება **ENaC**-ისა და **$3\text{Na}/2\text{K}^+\text{-ATP}$** აზა-ს ინტერნალიზაცია, ამიტომ ANP შესაძლოა გულისა და ძარღვების დაავადების დროს ფილტვების შეშუპებისა და პნევმონიის პათოგენეზის მნიშვნელოვანი ფაქტორი იყოს.

II ტიპის ალვეოციტებში ჰიპოქსიაზე საპასუხოდ მიტოქონდრებში წარმოიქმნება სუპეროქსიდ-იონი, რომელიც ტრანსკრიპციის ფაქტორის NF-kB აქტივაციით აკავებს ENaC-ის α-სუბერთეულის და $3Na/2K^+-ATP$ აზა-ს β-სუბერთეულების მ-რნმ ტრანსკრიპციას. სუპეროქსიდ-იონი კორტიზოლისა და ალდოსტერონის ფუნქციური ანტაგონისტია.

სასუნთქი სისტემის ფუნქციონირებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ეპითელური უჯრედების მემბრანაში განთავსებული ქლორის არხი. ეს ტიპური ანიონ-გამტარი არხის სტრუქტურის მქონე სელექტიური არხია. არხი, უპირატესად, ქლორის იონებისადმი არის გამტარი და შეზღუდულად განვლავდა HCO_3^- იონებისადმი.



სურ. 21.
ალვეოლებში წყლისა და იონების ტრანსპორტის რეგულაცია

4.4. კალიუმის არხები

Na⁺-ის რეაბსორბციისა და Cl⁻-სეკრეციის დაბალანსებისთვის მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ კალიუმის არხები. ეს არხები არეგულირებენ ეპითელური უჯრედების მემბრანულ პოტენციალს და, შესაბამისად, ელექტროდიფუზიური ნატრიუმის შესვლის და ქლორის გადინების მამოძრავებელ ძალას (Wilson et al., 2006; Greenwood et al., 2009; Mall et al., 2000, 2003). ფილტვებში გამოვლენილია კალიუმის არხების ჰეტეროგენურობა, 40-მდე ტრანსკრიპტი (Bardou et al., 2009). თუმცა, შეზღუდულია მონაცემები ფილტვის ეპითელურ უჯრედებში კალიუმის არხების ფიზიოლოგიურ როლზე მემბრანული პოტენციალის კონტროლსა და მის შენარჩუნებაში. გაუგებარია, თუ რით არის განპირობებული ფილტვის ეპითელურ უჯრედებში კალიუმის არხების ასეთი ნაირსახეობა. Kv-ის არხების ნაირსახეობიდან გარკვეული ტიპის არხები (Kv α 1.5 და Kv α 2.1) ავლენენ მგრძობელობას O₂-სადმი სისხლძარღვოვან გლუვკუნთოვან უჯრედებში. ალვეოლურ უჯრედებში ექსპრესირდება Kv1.1, Kv4.3 და Kv9.3-ტიპის არხები, რომლებიც O₂-ით რეგულირდებიან. თუმცა, შეცნობისა და რეგულაციის მექანიზმი ჯერჯერობით უცნობია.

4.5. ქლორის არხები

ქლორის იონები ეპითელურ უჯრედებში გადაადგილდება როგორც ტრანსუჯრედული მექანიზმით, ასევე უჯრედშორის ელექტროქიმიური გრადიენტის მიმართულებით. ალვეოციტებში ქლორის ტრანზიტს უზრუნველყოფს ბაზოლატერალურ მემბრანაზე ლოკალიზებული Na⁺-K⁺-2Cl კოტრანსპორტული მექანიზმი. ქლორის ტრანზიტის აუცილებელ პირობას უჯრედშიდა კალციუმის კონცენტრაცია წარმოადგენს. ამრიგად, ქლორის იონების უჯრედში შესვლა (Na⁺-K⁺-2Cl -კოტრანსპორ-

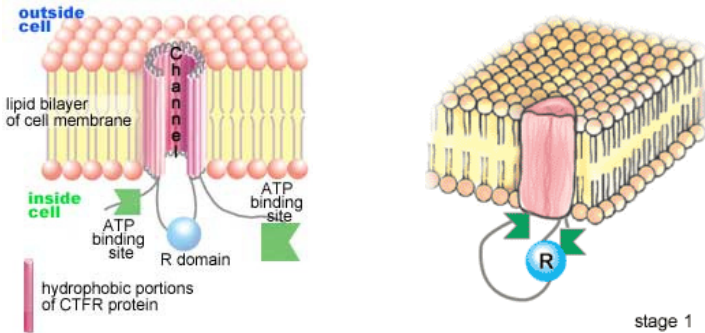
ტი) და გამოსვლა (აქტიური სეკრეცია აპიკალური მემბრანიდან) Ca^{2+} -დამოკიდებული პროცესია.

კისტური ფიბროზის ტრანსმემბრანული გამტარებლობის რეგულატორს უწოდებენ (CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), მისი დეფიციტი გამოვლენილია კისტური ფიბროზით დაავადებულთა ფილტვში. აღსანიშნავია, რომ CFTR-ით დაავადებული პაციენტები იბადებიან ფილტვის მორფოლოგიურად ნორმალური აგებულებით, რაც განვითარებად ფილტვში სითხის სეკრეციაში ქლორის იონების სხვა არხების მონაწილეობაზე მიანიშნებს. ფილტვის ეპითელურ უჯრედებში ფართოდ ექსპრესირდება CLC-2 ვოლტაჟ-დაჭიმკრული ქლორის არხი, რომელიც მნიშვნელოვანი ფაქტორია ნაყოფის ფილტვის სეკრეციის რეგულაციაში. ფუნქცია არ შემოიფარგლება მხოლოდ იონების ტრანსპორტით. არხი, ამასთანავე, არეგულირებს სეროზულ უჯრედებში სულფატირებული პროტეოგლიკანების სინთეზსა და სეკრეციას. სულფატირების ხარისხი კი რეგულირდება CFTR-თა და რეტინოის მჟავათი (ვიტამინი ა). არხის მუტაციებით განასხვავებენ Ca^{2+} -აქტივირებულ Cl-ის არხს და ვოლტაჟ-დაჭიმკრულ (CLC) ქლორის არხებს (CLC-2, -3 და -5). არხის აქტივობა რეგულირდება პროტეინ კინაზა A-თი რეგულატორული დომენის ცილის სერინის ნაშთების ფოსფორილირებით და უჯრედშიდა ატფ-ით. არხი გლიკოზილირებულია, ნახშირწყლოვანი ჩანართები წარმოქმნიან უჯრედგარე მარყუჟს. ქლორის იონების გადატანის რეგულაციაში მნიშვნელოვანი მედიატორია ც-ამფ.

ქლორის არხები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ უჯრედის მემბრანის მოსვენების პოტენციალისა და უჯრედის მოცულობის შენარჩუნებაში. ქლორის არხები ატარებენ ასევე სხვა ანიონებსაც: HCO_3^- , I^- , SCN^- და NO_3^- . ქლორის არხის სტრუქტურა განსხვავდება სხვა ცნობილი არხებისაგან. ზოგიერთი ქლორის არხი აქტივირდება ვოლტაჟით, ზოგი – Ca^{2+} -ის იონებით, უჯრედგარე ლიგანდებით და pH-ით.

4.6. ქლორის არხის სტრუქტურა

ქლორის არხი შედგება ცილისაგან სახელწოდებით ქლორის არხის ტრანსმემბრანული რეგულატორი ცილა **CF trans-membrane regulator** (CFTR). მისი ნორმალური ფუნქციონირება მდგომარეობს უჯრედებიდან ქლორის იონების გასვლის კონტროლირებაში. ცილა შედგება 1480 ამინომჟავას ნაშთისაგან, ცილა წარმოადგენს გლიკოპროტეინს. R-დომენი უკავშირდება ფოსფატის ჯგუფს და ორივე დამატებითი ატფ-დამაკავშირებელი საიტების ატფ-თან დაკავშირება/გახლეჩა არეგულირებს არხის გახსნა-დახურვას.



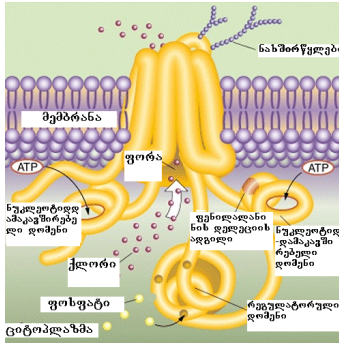
სურ. 22.1.

CFTR არხი ღია მდგომარეობაში,

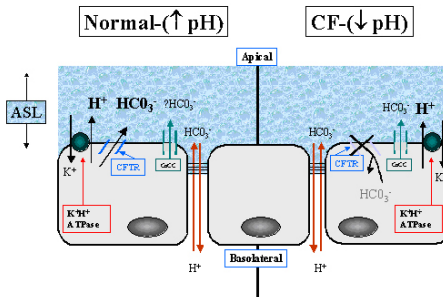
CFTR არხი დახურულ მდგომარეობაში.¹

- I საფეხური – არხი დახურულია (სურ.13, 13ა);
- II საფეხური – ფოსფატის ჯგუფი (P) უკავშირდება R-დომენს, ციკლური ამფ (cAMP) ასტიმულირებს ენზიმს პროტეინ კინაზას (PKA) ფოსფატის ჯგუფის დასამატებლად;
- III საფეხური უკავშირდება ატფ;
- IV საფეხური – ატფ-ის ჰიდროლიზი $ADP+P_i$;
- V საფეხური – არხის ფორმა იცვლება და Cl^- -ის არხი იხსნება

¹ <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2012.00146/full>



სურ. 22.2.¹



სურ. 23.

ნორმალური და კისტური ფიბროზით დაავადებულ ბრონქულ ეპითელიუმში pH-ის რეგულატორული მექანიზმის სქემატური გამოსახვა²

ASL – სასუნთქი გზების ზედაპირის სითხე. **pH**-ის შემცირების გავლენა კისტური ფიბროზით დაავადებული სასუნთქი გზების ეპითელიუმის ფუნქციაზე.

¹ <http://fig.cox.miami.edu/~lfarmer/BIL265/BIL2001/cfsciam.html>

² [R. D Coakley, R. C Boucher. Regulation and Functional Significance of Airway Surface Liquid pH. International Symposium on "HCO₃⁻ AND CYSTIC FIBROSIS". San Diego, CA (USA). March 3-5, 2001].

უკანასკნელი წლების მონაცემებით, **CFTR**- არხი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს, ასევე, სასუნთქი გზების ზედაპირის სითხის (ASL) pH-ის რეგულაციაში. არხის მეშვეობით ხდება **ბიკარბონატის / ქლორის** გატარება.

ალვეოლებში სუნთქვის პროცესში (რესპირაციის) ნახშირორჟანგის განდევნისას მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ალვეოლების პროტონული არხები. **Cl⁻/HCO₃⁻** ანტიპორტი მდებარეობს ბაზოლატერალურ მემბრანაზე, ხოლო აპიკალურ მემბრანაზე განთავსებულია უნიპორტი **HCO₃⁻**-ის განდევნისათვის და **Na⁺/HCO₃⁻** სიმპორტი. ეს უკანასკნელი ინტერსტიციუმში განაპირობებს ალკალოზს და უჯრედის გარეთ მიმართულ ელექტროქიმიური გრადიენტის წარმოქმნას. **HCO₃⁻**-ის ანიონები დაგროვებისთანავე განიდევნება ალვეოლარული ეპითელიუმიდან ალვეოლურ სუბფაზაში **Cl⁻ / HCO₃⁻** ანტიპორტის მეშვეობით.

როგორ იცავს, უზრუნველყოფს ქლორის არხი მუკუსის ტენიანობის შენარჩუნებას?

კისტური ფიბროზის დროს ქლორის და ნატრიუმის იონების ნაკადი ფუნდამენტურად განსხვავდებიან. როგორც სურ. 13-დან ჩანს, ქლორის და ნატრიუმის იონების არხები განთავსებულია უჯრედის გარე, სავალი გზების სივრცის მიმართულებით. ნატრიუმის არხით ხდება იონების შესვლა უჯრედში, ხოლო ქლორის არხის მეშვეობით ქლორის იონები მიემართება მუკუსში, უჯრედის გარეთ, სავალი გზების ზედაპირისკენ. შედეგად მუკუსში ჭარბი რაოდენობით გროვდება ქლორის იონები, მყარდება იონური გრადიენტი მარილის მაღალი კონცენტრაციით გარე მიმართულებით. მარილის კონცენტრაციის გათანაბრების მიზნით წყალი გადის უჯრედშორის ნაპრალებით და უზრუნველყოფს მუკუსის დატენიანებას.

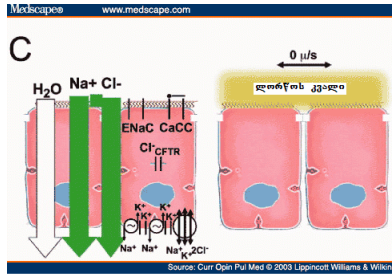
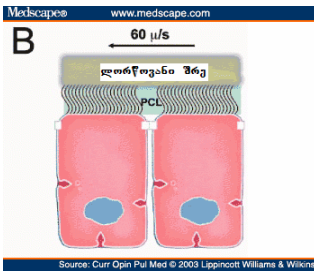
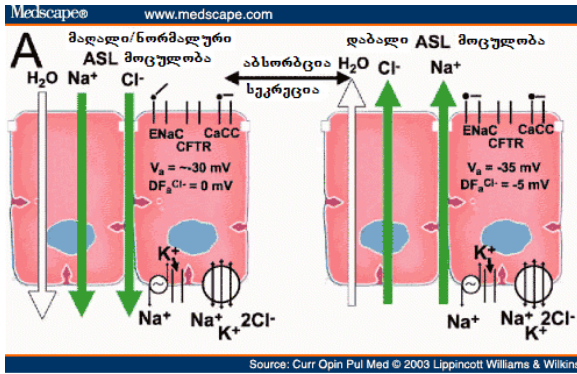
კისტური ფიბროზის დროს ქლორის არხი ბლოკირებულია, რაც ვერ უზრუნველყოფს ქლორის იონების მუკუსში გადასვლას. შედეგად არ მყარდება იონური გრადიენტი, რაც აღარ

საჭიროებს წყლის გადასვლას ზედაპირისკენ, ეს განაპირობებს მუკუსის დაშრობას.

აცეტილქოლინი უკავშირდება ქლორის არხს და იწვევს ც-ამფის წარმოქმნას, რომელიც, თავის მხრივ, ააქტივებს პროტეინკინაზა A-ს, ეს კი განაპირობებს არხის R-დომენის ფოსფორილირებას და შედეგად არხის გახსნას. ქლორის არხი აკავებს ნატრიუმის არხს, ეს კი პასუხისმგებელია ნატრიუმის ტრანსპორტზე ლუმინალური სითხიდან, ამიტომ ეს მნიშვნელოვნად ზრდის ნატრიუმის ტრანსუჯრედულ ტრანსპორტს კისტური ფიბროზის დროს, იზრდება ნატრიუმის ტრანსპორტი უჯრედებში, შედეგად მუკუსი განიცდის დეჰიდრატაციას.

4.7. იონების ტრანსპორტი სასუნთქ გზებში

ჯანმრთელი ადამიანის სასუნთქი გზების ეპითელიუმი არეგულირებს აბსორბციული და სეკრეტორული იონების ტრანსპორტს. სასუნთქი გზების ზედაპირზე, როდესაც წარბი სითხეა, ეპითელიური ENaC -ის მეშვეობით დომინანტობს Na -ის აბსორბცია (სურ. 4, A). ქლორის იონები (Cl) პასიურად აბსორბირდება პარაუჯრედული ნაწილით. შედეგად, ორივე უარყოფითად დამუხტული აპიკალური მემბრანის პოტენციალი (Va) და დაბალი უჯრედშიდა Na -ის აქტივობა (-20 მმოლ) იწვევს Na -ის შესვლას უჯრედში. როდესაც დაბალია ალვეოლის ზედაპირის სითხის მოცულობა (airway surface liquid, ASL), არხი ENaC შეკავებულ-ბლოკირებულ პოზიციაშია და აპიკალური მემბრანის პოტენციალი უფრო მეტად უარყოფითი ხდება (ნეგატიური). შედეგად იწყება Cl -ის სეკრეციის გენერაცია.



სურ. 24.

იონებისა და ლორწოს ტრანსპორტი ნორმალურსა და ცისტური ფიბროზით დაავადებული ფილტვის სასუნთქ გზებში

ASL – ალვეოლას ზედაპირის სითხის მოცულობა (airway surface liquid volume).

სქემა B-ზე (სურ. 24) ნაჩვენებია სასუნთქი გზების ზედაპირის სითხის კომპარტმენტები, როდესაც ოპტიმალურად რეგულირდება ალვეოლის ზედაპირის სითხის მოცულობა. სქემაზე გამოსახულია ლორწოს შრე, პერიცილიალური სითხის შრე (PCL), ტრანსპორტისათვის ლორწო ნორმალური სიბლანტისაა.

სქემა C-ზე (სურ. 24) ნაჩვენებია ქარბი Na^+ , Cl^- , და H_2O -ის აბსორბციის მიმართულებები და მომატებული Na^+ -ის ტრანსპორტის უჯრედული მექანიზმები კისტური ფიბროზის დიაგნოზის მქონე ფილტვის (CF) სასუნთქი გზების ეპითელიუმში. CFTR-ის (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, კისტური ფიბროზის ტრანსმემბრანული რეგულატორის უქონლობა აპიკალურ მემბრანაში გამოათავისუფლებს Na^+ -ის არხს და ზღუდავს ბაზალური ქლორის სეკრეციას (მარცხნივ), შემცირებულია ლორწოვანი შრის მოცულობა, მუცინის ბადე ხდება კომპაქტური და არაგანვლადი.

თემა 5

5.1. სასუნთქი გზების ბიოქიმიური მახასიათებლები

სასუნთქი გზების შიდა ზედაპირი დაფარულია ლორწოს თხელი შრით. ბრონქული სეკრეტი – ლორწო წარმოიქმნება ბრონქებში გობლეტის უჯრედებში (**goblet cells**). ლორწო შეიცავს წყალში გახსნილ Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+} -ის იონებს, მუცინებს, სულფატირებულ პროტეოგლიკანებს, სურფაქტანტს, ლიზოციმს, ლაქტოფერინს და სეკრეტორულ IgA-ს. ლორწოს კომპონენტი – წყალი, იონები, სურფაქტანტი, სინთეზირდება სასუნთქი გზების განსხვავებულ ადგილებში და ფილტვების რესპირატორულ ნაწილში, მუცინები კი გამოიყოფა ლორწვევა ჯირკვლებით. ბრონქული ლორწოს (სეკრეტის) მნიშვნელოვან კომპონენტს ნეიტრალური და მჟავე მუცინები წარმოადგენენ. მუცინები (ლათ. **mucus** – ლორწო) მაღალმოლეკულური გლიკოპროტეინებია, გამოვლენილია მემბრანაში და ლორწოს გელში, რომელიც იცავს უჯრედების ზედაპირს. მუცინები წარმოადგენს ლორწოვან პროტეოგლიკანს, რომელიც გამომუშავდება სპეციალიზებულ უჯრედებში. მუცინიდან გამოყოფილ პოლისაქარიდებს მუკოპოლისაქარიდებს უწოდებენ. მუცინების შენებაში ნახშირწყლოვანი ჯაჭვები დაკავშირებულია როგორც O-, ასევე N-გლიკოზიდური ბმით და, შესაბამისად, წარმოქმნიან N- და O-გლიკანებს. მუცინების N- და O გლიკანებს ფერმენტ სულფოტრანსფერაზებით სულფატის ჯგუფები უკავშირდება ეთერების წარმოქმნით. სულფატირებული ჯგუფები ძალიან მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ (ჩართული არიან) ეპითელიური შრის დაცვაში, უჯრედების და ბაქტერიების ადჰეზიაში. სულფატირებულ ეთერებს შეუძლიათ ანტიგენური ან ლექტინის დამაკავშირებელი ადგილების შენიღბვა (მასკირება). მათ შეუძლიათ გლიკოპროტეინების ბიოსინთე-

ზის, სიცოცხლის ხანგრძლივობისა და ბიოლოგიური როლის რეგულირება, ასევე ლიმფოციტების ჰომინგისა და ანთების კონტროლი. ბრონქულ ლორწოში გლიკოზამინოგლიკანებიდან (მაჟავე მუკოპოლისაქარიდეებიდან) დიდი რაოდენობით არის წარმოდგენილი სიალო- და სულფომუცინები. ყოველივე ზემოთქმული ცხადყოფს, თუ რა დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ფერმენტებს სულფოტრანსფერაზებს, რომლებიც განაპირობებენ მუცინის მოლეკულების სულფატირებას. სულფატირებული გლიკანები ზრდიან მუცინის უარყოფით მუხტს, რომელიც გავლენას ახდენს მათ ქიმიურ და ფიზიკურ თვისებებზე, ჰიდრირებაზე და მეტალის იონების დაკავშირებაზე.

ლორწოს წარმოქმნა და პროქსიმალური მიმართულებით გადაადგილება სუნთქვის დაცვითი ფუნქციის ერთ-ერთ ფორმას წარმოადგენს. ბრონქული ლორწო ატენიანებს შესუნთქულ ჰაერს, არეგულირებს მის ტემპერატურას, ლორწოს კომპონენტები აფიქსირებენ მიკრობებს და მათ ტოქსინებს, ლორწო გამოლექავს მტვერს და ახდენს მის ევაკუაციას. ბრონქული ლორწო ეპითელიუმს მიკროორგანიზმებისაგან არა მხოლოდ მექანიკურად იცავს, არამედ ბაქტერიოსტატულ ქმედებასაც ახორციელებს. ნორმაში, ლორწო დღე-ღამეში 10-15-დან 100-150 მლ-მდე სინთეზდება (საშუალოდ 0.1-0.75 მლ/ სხეულის 1 კგ წონაზე). ჯანმრთელი ადამიანი ვერ გრძნობს ჭარბი ლორწოს წარმოქმნას, ასევე წარმოქმნილი ლორწო არ იწვევს ხველის რეფლექსს, რაც განპირობებულია ტრაქეო-ბრონქული სისტემიდან ლორწოს განდევნის ფიზიოლოგიური მექანიზმის – მუკოცილიარული კლირენსის (ინჰალირებული ნაწილაკების კლირენსი, ანუ ტრანსპორტი) არსებობით. მუკოცილიარულ კლირენსს უზრუნველყოფს პრიზმული მოციმციმე ეპითელიუმის წამწამიანი უჯრედები. მათ თავისუფალ ზედაპირზე 200-მდე მოციმციმე „წამწამია“, რომლებიც წამში 15-16 რხევას აწარმოებენ და ლორწოს 4-10 მმ/წუთში სიჩქარით გადაადგილებენ. ლორწოს უჯრედის ზედაპირთან კონტაქტი 0.1 წამს არ აღემატება, რაც ზღუდავს ბაქტერიების ბრონქების ზედაპირთან კონტაქტის დროს და შესაძლო ადჰეზიასა და უჯრედშიდა ინ-

ვაზიას. მუკოცილიალურ კლირენსზე მოქმედებს ლორწოს რეოლოგია, ლორწოს ადჰეზიურობა და მოციმციმე ეპითელიუმის ნამწამების მოძრაობა.

ლორწოს რეოლოგია (დენადობა) – განისაზღვრება სულფატირებული პროტეოგლიკანებისა და Ca^{2+} -ის იონების თანაფარდობით. კალციუმის $[Ca^{2+}]$ მატებისას ირღვევა ლორწოს დენადობა. ვინაიდან სულფატირებული პროტეოგლიკანების სინთეზს ვიტამინი A არეგულირებს, მისი დეფიციტი ლორწოს კლირენსის დარღვევას, ბაქტერიების გამრავლებას და ანთებითი პროცესების განვითარებას განაპირობებს.

ლორწოს ადჰეზიურობა პირდაპირ პროპორციულია ქლორის იონებისა და სურფაქტანტის შემცველობისადმი.

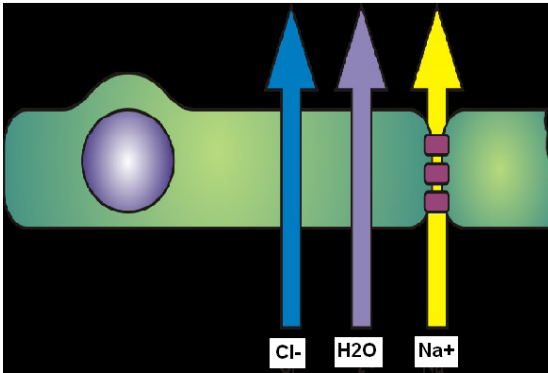
ლორწოს ადჰეზიურობა Cl-ის იონებისა და სურფაქტანტის შემცველობის პირდაპირ პროპორციულია. ამრიგად, მუკოცილიარული კლირენსი სასუნთქი ორგანოების მნიშვნელოვანი დაცვითი მექანიზმია და უზრუნველყოფს ფილტვების სხვადასხვა ინჰალირებული ნაერთებისაგან, მეტაბოლიზმის პროდუქტებისაგან გასუფთავებას.

ბრონქული ლორწოს კომპონენტები პროდუცირდება რამოდენიმე სახის უჯრედებით. ზედაპირული ეპითელიუმის შრე, გარკვეულწილად, არეგულირებს ლორწოს ადჰეზიურსა და რეოლოგიურ თვისებებს შერჩევითი რეაბსორბციის, სურფაქტანტის სეკრეციისა და ლორწოვანი ჯირკვლების პარაკრინული რეგულაციის საფუძველზე. ლორწვემა ჯირკვლები შეიცავენ **4 ტიპის უჯრედებს: სეროზულ უჯრედებს, მუკოციტებს, ზედაპირულ ეპითელიოციტებს და კამბიალურ უჯრედებს.**

სეროზული უჯრედები განთავსებულია ჯირკვლის ფუძე ნაწილში, ამ უჯრედებით სეკრეტირდება ქლორისა და ნატრიუმის იონები, ლიზოციმი, ლაქტოფერინი და სეკრეტორული IgA. სეკრეცია იწყება ქლორის იონის არხის გახსნით. ჯირკვლის სანათურში გადმოსული Cl-ის იონები უზრუნველყოფენ ტრანსეპითელურ პოტენციალთა სხვაობას Na-ის იონების უჯრედ-

შორის ტრანსპორტისათვის, ხოლო წყალი გადადის ტრანსცელულურად.

ფიალისებური უჯრედები – მეზოკრინული ტიპის ერთუჯრედიან ჯირკვლებს წარმოადგენენ და გამოყოფენ ლორწოვან სეკრეტს. მათი მაქსიმალური რაოდენობა ტრაქეას ექსტრატორაქსის ნაწილშია განთავსებული. ბრონქების დიამეტრის შემცირებასთან ერთად მათი რაოდენობა მკვეთრად მცირდება. ბრონქიოლებში, რომელთა დიამეტრიც 1 მმ-ზე ნაკლებია, აღარ გვხვდება ფიალისებური უჯრედები. ჯანმრთელი ადამიანის სასუნთქ გზებში წამწამიანი და ფიალისებური უჯრედების შეფარდება 10:1 არის.



სურ. 25.

ლორწვემა ჯირკვლების სეროზული უჯრედებით იონებისა და წყლის სეკრეცია

კლარას სეკრეტორული უჯრედები ფოსფოლიპიდებსა და ბრონქულ სურფაქტანტს ასინთეზირებენ. ეს უჯრედები განსაკუთრებით დიდი რაოდენობით წვრილ ბრონქებში და ბრონქიოლებში გვხვდება. ვარაუდობენ, რომ ანთებითი პროცესის დროს კლარას უჯრედები ფიალის უჯრედებად გარდაიქმნება. აღსანიშნავია, რომ ანთებითი პროცესის დროს ლორწოვანი გარსის უჯრედები წარმოქმნიან ბლანტ ლორწოს –

ნახველს, რაც გლიკოპროტეინების გაძლიერებული სინთეზით არის განპირობებული, კერძოდ ნეიტრალური მუცინების სინთეზის ხარჯზე. შედეგად ლორწოს რეოლოგიური თვისებები იცვლება, გელის ფრაქცია აღემატება ზოლის ფრაქციას. აღინიშნება ფიალისებური უჯრედების რაოდენობრივი მატება და ლორწოს ჰიპერსეკრეცია. საგრძნობლად იზრდება ლორწოს ადჰეზიურობა, შედეგად ირღვევა ბრონქების ლორწოვანას მთლიანობა და მისი ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები. ლორწოს მოცულობისა და სიბლანტეს გაზრდის პარალელურად მცირდება მისი ელასტიკურობა. ბაქტერიული წარმოშობის პროტეოლიზური ენზიმებისა და ლეიკოციტების ნეიტროფილური ელასტაზას აქტივობის მატების შედეგად თვისობრივად იცვლება ბრონქული ლორწოს შემადგენლობა, მცირდება ლოკალური იმუნიტეტის ძირითადი კომპონენტების რაოდენობა: სეკრეტორული IgA-ს, ინტერფერონის, ლაქტოფერინისა და ლიზოციმის რაოდენობა. ბრონქული ლორწოს რეოლოგიური თვისებების ცვლილების შედეგად ირღვევა მოციმციმე ეპითელიუმის წამნამების მოძრაობა, რაც გამწმენდი ფუნქციის ბლოკირებას განაპირობებს.

ქლორის იონის არხის სტრუქტურა და იონების სეკრეციის მექანიზმი ბოლომდე გარკვეული არ არის. დადგენილია, რომ ფილტვის ნორმალური მორფოგენეზი დამოკიდებულია ქლორით სტიმულირებული სითხის ტრანსპორტზე. ნაყოფის პერიოდში განვითარებადი ფილტვის ეპითელიუმით სეკრეტირდება სითხე, რომელიც ავსებს ჰაერის სივრცეებს. სითხის სეკრეციის პიკი აღინიშნება არხებში და მორფოლოგიურ ერთეულებში, პარაკებში, რაც კრიტიკულ მომენტს წარმოადგენს ფილტვის განვითარებაში. სითხე, რომელიც ავსებს პოტენციურ სასუნთქ სივრცეებს, სეკრეტირდება ფილტვის ეპითელიუმის ქლორის იონების სტიმულირებით ემბრიონული განვითარების პერიოდში. ნაყოფის ფილტვში ასე გრძელდება დაბადებამდე.

სეროზული უჯრედები ასინთეზებენ ენზიმს ლიზოციმს. სეროზული უჯრედებიდან სეკრეტირდება ლიზოციმი, ლაქტოფერინი (რკინაშემცველი გლიკოპროტეინი), რკინა ლორწოში

გამოთავისუფლება ბაქტერიებისა და ეპითელიოციტების დაშლის შედეგად. კლარას უჯრედებში წარმოიქმნება ფერმენტი ფოსფოლიპაზა, რომელიც შლის სურფაქტანტს.

მუკოციტებში სინთეზირდება Ca^{2+} -ის იონებთან კონდენსირებული მუცინები. მუცინების სეკრეცია რეგულირდება CFTR-ით. ამრიგად, ქლორის არხი CFTR ერთდროულად ასრულებს ანიონური არხისა და უჯრედშიდა რეგულატორის ფუნქციას. CFTR აქტივირდება ც-ამფ-ის უჯრედშიდა სინთეზისა და $[Ca^{2+}]$ ის გაზრდის შედეგად.

ზედაპირული ეპითელიოციტები ფენოტიკურად II ტიპის ალვეოციტების მსგავსია. ზედაპირული ეპითელიოციტები ENaC, $3Na^{+}/2K^{+}$ -ატფ-აზას და სურფაქტანტის სინთეზის ენზიმებს ექსპრესირებენ. ზედაპირული ეპითელიოციტები ლორწოს იონურ შემადგენლობას არეგულირებენ, პარაკრინულად არეგულირებენ ლორწქვეშა უჯრედების სეკრეციის ფუნქციას და, ამასთანავე, იმუნომოდულატორულ ფუნქციას ასრულებენ.

თემა 6

6.1. გაზთა ცვლა ფილტვებში, მოლეკულური მექანიზმი

გაზთა ცვლა ფილტვის ალვეოლებში მიმდინარეობს, ალვეოლებში ერთროციტებიდან CO₂ დიფუნდირებს, O₂ კი ალვეოლებიდან სისხლში. დღე-ღამის განმავლობაში ჰემოგლობინი ჰაერიდან ითვისებს და გადასცემს ქსოვილებს 600 ლ-მდე O₂-ს ჟანგბადს (27 მოლი, 850 გ), ქსოვილებში კი წარმოიქმნება 500 ლ-მდე CO₂, რომელიც ასევე ჰემოგლობინის მეშვეობით განიდევნება ორგანიზმიდან. ფილტვებიდან ქსოვილში დიფუზიის მამოძრავებელ ძალას წარმოადგენს სისხლის ნაკადი და ჟანგბადის კონცენტრაციის გრადიენტი ალვეოლურ ჰაერსა და უჯრედშორის სითხეს შორის, ალვეოლური-კაპილარული ჟანგბადის პარციალური წნევის სხვაობით:

- $13.83 (pO_2 \text{ ალვეოლებში}) - 5.98 (pO_2 \text{ კაპილარებში}) = 7.85 \text{ kPa}$

ცხრილი 1

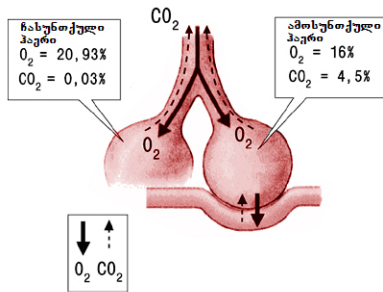
ორგანიზმში ჟანგბადისა და ნახშირორჟანგის კონცენტრაციის გრადიენტები

ორგანიზმის ჰაერი და სითხეები	პარციალური წნევა, მმ ვერცხლის წყლ. სვეტი*		ჟანგბადით ჰემოგლობინის გაჯერების ხარისხი, %
	O ₂	CO ₂	
ატმოსფერული ჰაერი	157	0.3	--
ალვეოლური ჰაერი	100	40	--
არტერიული სისხლი	93	40	97
უჯრედშორისი სითხე	35	50	--
ვენური სისხლი	40	46	64

- CU-სისტემაში წნევა პასკალში გამოისახება (Pa), 1 მმ ვერცხ.წყლ. სვეტის= 133 Pa

უჯრედშორის სითხეში, სადაც ჟანგბადი სისხლიდან გადადის, პარციალური წნევაა 35 მმ ვერცხ. წყლ. სვეტი, კონცენტრაციათა სხვაობა 65-ია, რაც განაპირობებს ჟანგბადის ალვეოლებიდან სისხლში გადასვლას, სისხლიდან კი უჯრედშორის სითხეში. უჯრედშორის სითხესა და არტერიული სისხლის CO₂-ის პარციალური წნევის გრადიენტი O₂-ის კონცენტრაციულ გრადიენტზე ნაკლებია. თუმცა CO₂-ის დიფუზიის სიჩქარე 30-ჯერ აღემატება O₂-ის დიფუზიის სიჩქარეს, რაც CO₂-ის სწრაფ გადასვლას განაპირობებს უჯრედშორის სითხიდან სისხლში.

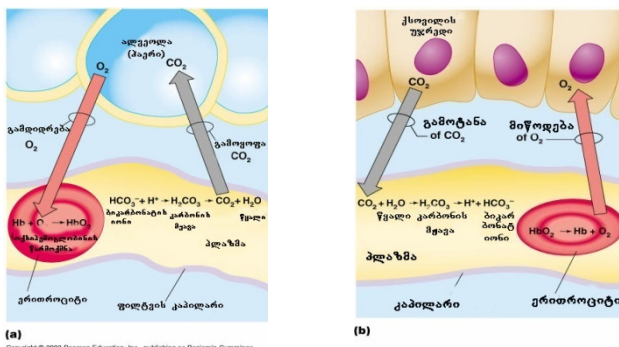
აღსანიშნავია, რომ ალვეოლური ჟანგბადი 1.2-ჯერ სწრაფად დიფუნდირებს CO₂-ის გამოდევნასთან შედარებით.



სურ. 26.
გაზთა ცვლა ფილტვებში

შესუნთქული ჰაერი შეიცავს 21% ჟანგბადს და 0.03% ნახშირორჟანგს, ამოსუნთქული ჰაერი კი შეიცავს 16% O₂-სა და 4.5% CO₂-ს, დარჩენილი შემცველობა სისხლში გარკვეულწილად აუმჯობესებს ორგანიზმით ჟანგბადის შეთვისებას. CO₂-ის ოპტიმალური კონცენტრაცია 6-8%-ს წარმოადგენს, მისი შემ-

დგომი მატებისას ჟანგბადის ათვისება ორგანიზმით მცირდება. სისხლში CO₂-ის დაბალი კონცენტრაციისას ჟანგბადი მჭიდროდ არის დაკავშირებული ჰემოგლობინთან და საჭირო დროს ველარ ჩამოცილდება ერთორციტს. ამ შემთხვევაში მისი შეღწევა სისხლიდან ქსოვილთა უჯრედებში რამოდენიმეჯერ მცირდება. უჯრედები შედეგად განიცდიან ჟანგბადის უკმარისობას (შიმშილს) სისხლის ჟანგბადის მაღალი გაჯერების პირობებში. ამ დროს ირთვება დაცვითი ეფექტი (ე.წ. **ვერიგო-ბორის ეფექტი**). მისი არსი მდგომარეობს შემდეგში: ორგანიზმში ჟანგბადის შიმშილობის აღკვეთის მიზნით ცდილობს შეაკავოს CO₂-ი სისხლძარღვების რეფლექტორული სპაზმით. სისხლის ნაკადის სიჩქარე შედეგად მცირდება, რაც უზრუნველყოფს CO₂-ის დანაკარგის შემცირებას. როდესაც სისხლში პირიქით CO₂-ის რაოდენობა ჭარბადაა, მისი კონცენტრაციის მომდევნო მატება აკავებს ჰემოგლობინით ჟანგბადის გადაცემას. მას თან სდევს სისხლძარღვების სანათურის გაფართოება, რაც ხელს უწყობს ჭარბი CO₂-ის მიწოდებას და კანით და ფილტვებით მისი ორგანიზმიდან განდევნას.



სურ. 27.
გზთა ცვლა ალვეოლაში
სქემატური გამოსახვა¹

¹ <https://gastransportintheblood.weebly.com/internal-respiration.html>

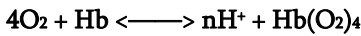
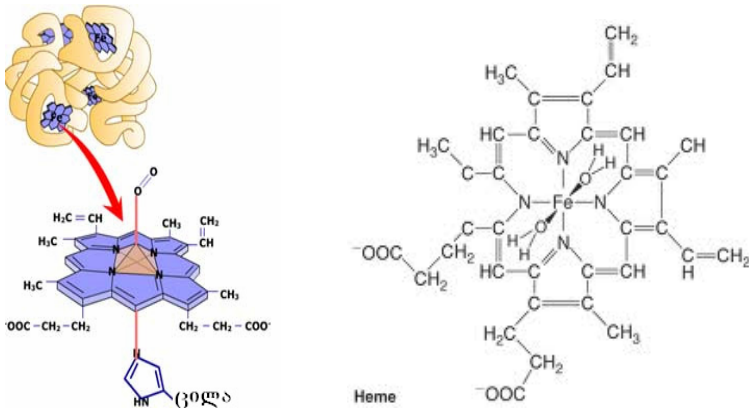
6.2. ჰემოგლობინის როლი გაზთა ცვლაში

6.2.1. ჰემოგლობინის სტრუქტურული ორგანიზაცია, ბიოქიმიური დახასიათება და როლი გაზთა ცვლაში

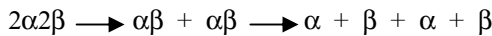
ჰემოგლობინი (**Hb**) ერითროციტების ძირითადი ცილაა. მისი საერთო რაოდენობა სისხლის 100 მლ-ში 13-16 გ. ერთი ერითროციტი დაახლოებით 340×10^6 მოლეკულა ჰემოგლობინს შეიცავს. ჰემოგლობინის ყოველ 1 გ-ს 1.34 მლ ჟანგბადის დაკავშირება შეუძლია.

ჰემოგლობინის ძირითადი ფუნქციებია: 1) O_2 -ის ტრანსპორტი; 2) CO_2 -ის ტრანსპორტი; 3) სისხლის ბუფერული თვისება.

ჰემოგლობინი რთული, მეოთხეული სტრუქტურის მქონე ცილაა, ჰემოპროტეინია, მისი პროსთეტიული ჯგუფია ფეროპროტოპორფირინი – ჰემი, ცილოვანი ნაწილი კი წარმოდგენილია ცილა გლობინით. ჰემოგლობინის მოლეკულა შეიცავს 4 ჰემს და, შესაბამისად, 4 მოლეკულა ჟანგბადის დაკავშირება შეუძლია. ჰემი შეიცავს პიროლის 4 რგოლს, პიროლის ბირთვში განთავსებულია რკინის ატომი, რომელიც ორი კოვალენტური ბმითაა დაკავშირებული. რკინა ჰემოგლობინის მოლეკულაში 2-ვალენტიანია. რკინასთან წარმოქმნილი კომპლექსის პერპენდიკულარულად განლაგებულია რკინის მე-5 და მე-6 საკოორდინაციო კავშირები. მე-5 კავშირით რკინა უკავშირდება ცილის მოლეკულას (ამინომჟავა ჰისტიდინის იმიდაზოლის ნაშთს), მე-6 კავშირი კი რჩება თავისუფალი ან ჩაინაცვლება O_2 -ით. ჰემი დაკავშირებულია ცილა გლობინთან ჰიდროფობული კავშირით პიროლის რგოლებსა და ამინომჟავების ჰიდროფობულ რადიკალებს შორის.

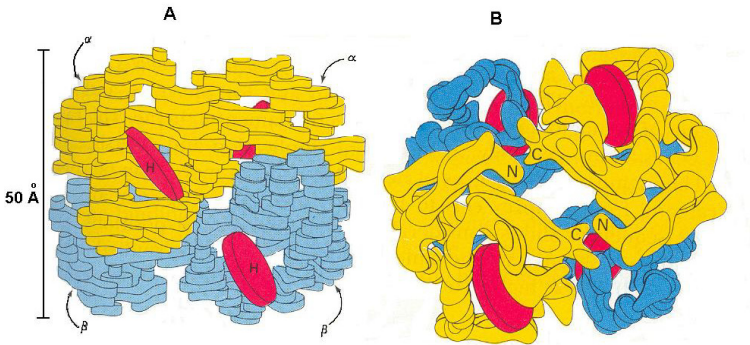


ცილა გლობინი შედგება 2α (141 ამინომჟავას ნაშთი) და 2β (146 ამინომჟავას ნაშთი) სუბერთეულისაგან. სუბერთეულები კომპაქტურადაა განლაგებული და წარმოქმნიან სფეროსებურ მაკრომოლეკულას. ერთი α - და ერთი β -ჯაჭვი ($\alpha\beta$) ქმნის გლობინის მოლეკულის სიმეტრიულ ნახევარს – სუბერთეულს. $\alpha_1\beta_1$ და $\alpha_2\beta_2$ ჯაჭვების კონტაქტის ზონაში განთავსებული 30 ამინომჟავას ნაშთი უზრუნველყოფს ურთიერთქმედების მჭიდრო კავშირს. გარემო არეს შემუჯავების ან შეტუტიანებისას ჰიდროფობური ნივთიერებების თანაობისას, დაბალი ტემპერატურის პირობებში, დენატურაციის გამომწვევი ფაქტორების მოქმედებით ტეტრამერული ჰემოგლობინი დისოცირდება ჯერ დიმერებად, ხოლო შემდეგ კო მონომერებად:



ჰემოგლობინის დისოციაციის გამომწვევი ფაქტორის მოცილებით სუბერთეულები კვლავ ასოცირდებიან ტეტრამერული მოლეკულის სახით, ხდება ჰემოგლობინის მოლეკულის თვით აწყობა.

ორგანიზმში შესაძლებელია ერთდროულად 2 ან მეტი ისეთი ჰემოგლობინის არსებობა, რომლებიც ერთმანეთისაგან გლობინის პროტომერების პირველადი სტრუქტურით განსხვავდებიან, ე.ი. ჰემოგლობინი გამოირჩევა ჰეტეროგენულობით.



სურ. 28.

ჰემოგლობინის მოლეკულის სტრუქტურის სქემა¹
 A – გვერდხედი, B – ზედახედი, H – ჰემის ჯგუფი.

ჰემოგლობინისათვის დამახასიათებელია სახეობრივი და ტიპობრივი სპეციფიკურობა. ადამიანის პოპულაციაში ჰემოგლობინის 500-მდე ნაირსახეობაა არსებობს, თუმცა იშვიათად გვხვდება. ტიპობრივი სპეციფიკურობა გულისხმობს ინდივიდის განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე ჰემოგლობინის განსხვავებული ტიპების არსებობას, რომლებიც ჩვეულებრივი ჰემოგლობინისაგან განსხვავდება ამინომჟავური შემადგენლობით.

ჰემოგლობინის ყველაზე გავრცელებული ფორმაა **HbA**. სისხლში მცირე რაოდენობით გვხვდება ასევე მინორული ჰემოგლობინი (HbA₂), რომელიც საერთო ჰემოგლობინის 2%-ია,

¹ <https://www.britannica.com/science/hemoglobin>

შეიცავს $2\alpha 2\sigma$ -ჯაჭვს. 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. ემბრიონის 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.

ჰემოგლობინის უნიკალური თვისებაა O_2 -ის შექცევადად დაკავშირება, შედეგად წარმოიქმნება **ოქსიჰემოგლობინი**.

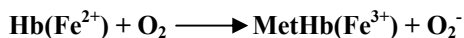
ჰემოგლობინი აგრეთვე შექცევადად იკავშირებს CO_2 -ს და წარმოიქმნება **კარბამინჰემოგლობინი**; ამ შემთხვევაში CO_2 უკავშირდება N-კიდურა α -ამინოჯგუფებს. ეს რეაქცია დამოკიდებულია CO_2 -ის პარციალურ წნევაზე:



ჰემოგლობინს შეიძლება დაუკავშირდეს აგრეთვე 4 მოლეკულა CO (მხუთავი გაზი) და წარმოიქმნება **კარბოქსიჰემოგლობინი**. ეს უკანასკნელი ფოტომგრძნობიარეა და სინათლის შუქზე განიცდის დისოციაციას, გამოიყოფა CO. ჰემოგლობინის ჰემის Fe^{2+} -ის CO-თან დაკავშირებისას რკინა რჩება 2-ვალენტური. აღსანიშნავია, რომ Hb-ის სწრაფვა CO-ს მიმართ 250-ჯერ აღემატება O_2 -სადმი სწრაფვას. ამდენად, CO-ს შესუნთქვისას Hb-ის უმეტესი ნაწილი გარდაიქმნება კარბოქსიჰემოგლობინად და კავდება O_2 -ის გადატანის პროცესი, რაც იწვევს ადამიანის სიკვდილს. ამით აიხსნება ხანძრების დროს CO-ს შესუნთქვისას ადამიანის დაღუპვა. O_2 -ის პარციალური წნევის დროული გაზრდა იწვევს HbCO-ის Hb O_2 -ში გადასვლას.

ძლიერი დამჟანგველების ზემოქმედებით, როგორცაა ნიტრობენზოლი, აზოტის ოქსიდი, პეროქსიდები, ფერიციანიდი, ნიტრატები, ნიტრიტები, ანილინი, ზოგიერთი სამკურნალო წამალი ან მათი მეტაბოლიტები, ქინონები და სხვა, იწვევენ

Fe²⁺-ის დაჟანგვას და წარმოიქმნება **მეტჰემოგლობინი (MetHb)**, სადაც Fe³⁺-ია. ასეთ მდგომარეობაში ის ვერ იკავშირებს ვერც O₂-ს და ვერც CO₂-ს. საბედნიეროდ, ეს რეაქცია შექცევადია და MetHb კვლავ აღდგება Hb-ად ენზიმ მეტჰემოგლობინ რედუქტაზას (კოფაქტორი ნადH) მოქმედების შედეგად:



დარღვევები ჰემოგლობინის მოლეკულაში:

მეტჰემოგლობინის რაოდენობის სიჭარბისას ვითარდება **მეტჰემოგლობინემია**, ძლიერდება O₂-ის აქტიური რადიკალის – სუპეროქსიდონის (O₂⁻) წარმოქმნა. დაავადების გამომწვევი მიზეზის მიხედვით განასხვავებენ სამი ტიპის მეტჰემოგლობინემიას: 1. მეტჰემოგლობინემია, რომელიც გამოწვეულია ორგანული ნივთიერებებით (ამილნიტრატი, ანილინი, ნიტრობენზოლი, ნიტრატი, ნიტრიტი და სხვა); 2. სულფანილამიდური პრეპარატების ზემოქმედებით (ქინინი, აცეტანილიდი, ფენაცეტინი, სალიცილატები); 3. ოჯახური მეტჰემოგლობინემია, რომელიც ენზიმ მეტჰემოგლობინ რედუქტაზას დეფიციტითაა განპირობებული და შთამომავლობას გადაეცემა მემკვიდრეობით, ამ დროს აღინიშნება ციანოზი, მთელი ჰემოგლობინის 25-დან 40%-მდე ჰემოგლობინი MetHb-ის სახითაა.

ჰემოგლობინის ცილოვანი კომპონენტის სინთეზის დარღვევით გამოწვეულ დაავადებებს **ჰემოგლობინოპათიები** ეწოდება. ამ დაავადებათა ჯგუფში ჰემის ნორმალური სტრუქტურა შენარჩუნებულია. ცნობილია 200-მდე **ჰემოგლობინოპათია**.

დეფექტები განპირობებულია ჰემოგლობინის პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში ამინომჟავების შეცვლით; ცნობილია 20-მდე ჰემოგლობინის სახეობა, რომელთა α- ან β-ჯაჭვში ერთ-ერთი ამინომჟავა შეცვლილია სხვა ამინომჟავათი. ჰემოგლობინის ვარიანტების სახელწოდება შეესაბამება იმ ადგილს, სადაც ის იყო აღმოჩენილი და აღწერილი. მითითებულია აგრეთვე ამი-

ნომუაგას შეცვლის ადგილი და სახე. მსგავს დეფექტებს მიეკუთვნება ფართოდ გავრცელებული **ნამგლისებური ანემია HbS** ($\text{HbS-}\alpha_2\text{s2}$), ჰემოგლობინის β -ჯაჭვში მე-6 პოზიციაში მყოფი გლუტამინის მუაგა ჩანაცვლებულია ჰიდროფობური ამინომუაგა ვალინით. HbS აღდგენილ ფორმაში წარმოქმნის გრძელ ასოცირებულ ჯაჭვებს, რომლის ხსნადობა, მის დაჟანგულ ფორმასთან შედარებით, 50%-ით არის შემცირებული, რაც ინვეს ერითროციტის სიცოცხლის ხანგრძლივობის შემცირებას. დაავადებას ინვეს მალარიის პლაზმოდიუმი.

თალასემიის დროს დეფექტები განპირობებულია ჰემოგლობინის ჯაჭვების სინთეზის დარღვევით:

ა. **α -თალასემია** – დარღვეულია α -ჯაჭვის სინთეზი, მცირდება ჰემოგლობინის სხვადასხვა ფიზიოლოგიური ფორმების წარმოქმნა;

ბ. **β -თალასემია** – დარღვეულია β -ჯაჭვის სინთეზი, ძლიერდება HbF($\alpha_2\gamma_2$) და HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$)-ის ფორმირება, აღნიშნულის მიუხედავად, ჟანგბადის ტრანსპორტი მაინც მიმდინარეობს;

გ. **δ -თალასემია** – შეკავებულია β - და δ -ჯაჭვების სინთეზი, ძლიერდება HbF ($\alpha_2\gamma_2$)-ის წარმოქმნა;

დ. ჰემოგლობინში პოლიპეპტიდურ α -ჯაჭვებთან ერთად წარმოდგენილია β - და δ -ჯაჭვები და β - და γ -ჯაჭვები, ასეთი სახის ჰემოგლობინს ლეპორს უწოდებენ. მისი ანტილეპორი Hb-კენია, აღნიშნული დაავადება სასიკვდილოა.

6.3. ჰემოგლობინის როლი სუნთქვის ციკლში

ადამიანის ორგანიზმის მიერ ყოველდღიურად მოიხმარება დაახლოებით 600 ლ O_2 (24 მოლი) და წარმოიქმნება დაახლოებით 480 ლ CO_2 (22 მოლი). ფილტვებიდან ჰემოგლობინის მეშვეობით O_2 -ის არსებული გრადიენტით O_2 დიფუნდირებს კაპილარების კედლიდან და პლაზმიდან ერითროციტებში. არტერიული სისხლის ჰემოგლობინის O_2 -ით გაჯერება

96%-ს აღწევს. ქსოვილებში ჟანგბადი დიფუნდირებს ერთირო-
ციტებიდან პლაზმაში და აქედან ინტერსტიციალურ (უჯრედ-
შორის) სითხეში, შემდეგ კი ქსოვილთა უჯრედებში. ქსოვი-
ლებში წარმოქმნილი CO_2 -ის ტრანსპორტი წარმოებს კარბა-
მინჰემოგლობინით, CO_2 -ის ძირითადი ნაწილი ჰიდრატირდება
ენზიმ კარბონჰიდრაზას მოქმედებით, წარმოიქმნება H_2CO_3 .
ქსოვილებიდან H_2CO_3 გადადის სისხლში, დისოცირდება, CO_2 -ის
60% ტრანსპორტირდება ვენოზური პლაზმით HCO_3^- -ის სახით,
32%-მდე კი კარბამინჰემოგლობინის სახით. CO_2 განიდევენება
ფილტვებიდან. ჰემოგლობინი ნახშირმჟავას დისოციაციის
დროს გამოთავისუფლებული H^+ -ის აქცეპტორია.

ჰემოგლობინი არსებობს ორ კონფორმაციულ ფორმაში –
T და R. T-ფორმა (დაძაბული, ინგლ. tense), R-ფორმასთან შედა-
რებით, ხასიათდება ჟანგბადისადმი დაბალი თვისობით, ეს
არის ჰემოგლობინის დეოქსიგენური ფორმა. T-მდგომარეობა-
ში β -სუბერთეულის C-კიდურაზე განთავსებული ამინომჟავა
ჰისტიდინის ნაშთი მონაწილეობს იონური ბმის (მარილის ხი-
დაკის) ფორმირებაში. ჟანგბადის დაკავშირება, R ფორმაში გა-
დასვლისას, T-ფორმის ერთ სუბერთეულთან ინვევს ლოკა-
ლურ კონფორმაციულ ცვლილებას, ჰისტიდინის ნაშთი ბრუნ-
დება მოლეკულის ცენტრისკენ, რაც ასუსტებს კავშირს სუბერ-
თეულებს შორის, β -სუბერთეულებს შორის სივრცე ვიწროვდე-
ბა. შედეგად ჰემოგლობინის მოლეკულაში ირღვევა T-ფორმის
მასტაბილიზირებელი იონური წყვილები და წარმოიქმნება ახა-
ლი ხიდაკები. ჟანგბადის პარციალური წნევის მატებისას იზ-
რდება ჰემოგლობინის მოლეკულის R-ფორმა (ინგლ. relaxed)
ჟანგბადისადმი მაღალი თვისობით (შთანთქმის მრუდი სიგმოი-
დურია). **აღსანიშნავია, რომ ფორმების ურთიერთგარდაქმნის
მოლეკულური მექანიზმი ბოლომდე გარკვეული არ არის.**

ჟანგბადის შეზღუდული ხსნადობის გამო გახსნილ მდგო-
მარეობაში ტრანსპორტირდება მხოლოდ 0.3 მოლ $\text{O}_2/100$ მლ,
რაც არ არის საკმარისი მეტაბოლური პროცესებისათვის. ჰე-

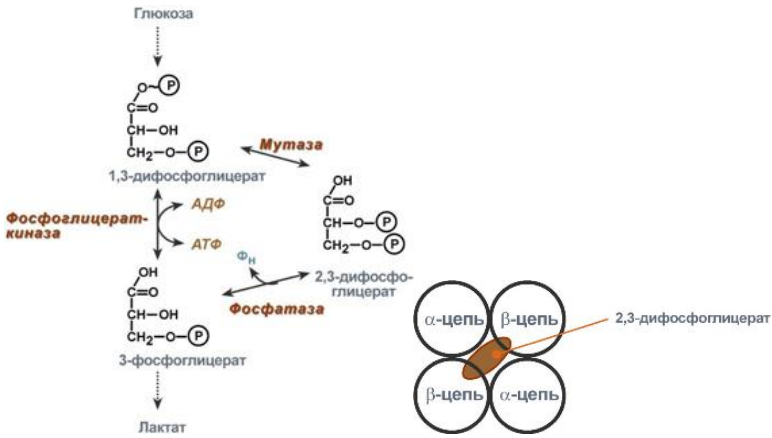
მოგლობინის 1 გ იკავშირებს 1.34 მლ ჟანგბადს, ჰემოგლობინის რაოდენობა ნატიური სისხლის 100 მლ-ში 15გ, ოქსიგენირებულ სისხლში ჰემოგლობინთან დაკავშირებული O_2 -ის რაოდენობა 70-ჯერ აღემატება სისხლში გახსნილი ჟანგბადის რაოდენობას.

ჟანგბადის ჰემოგლობინთან დაკავშირებისა და უჯრედებში გადასვლის მექანიზმი, ალოსტერული ეფექტორები:

ჰემოგლობინის ჟანგბადთან დაკავშირება და ოქსიჰემოგლობინის დისოციაცია (ჟანგბადის მოლეკულის ჩამოცილება) დამოკიდებულია ჟანგბადის წნევაზე, ნახშირორჟანგის წნევაზე, სისხლის pH-ზე, ტემპერატურაზე და, ასევე, ერთროციტებში 2,3-დიფოსფოგლიცერატის კონცენტრაციაზე. თვით ჰემოგლობინი, HbO_2 -თან შედარებით, ფუნქციურად სუსტი მჟავაა. ჰემოგლობინის ეს ორი ფორმა ქმნის ბუფერულ სისტემას, რომელიც ხელს უწყობს სისხლის pH-ის შენარჩუნებას მუდმივ დონეზე.

ჟანგბადი სისხლში გადაიტანება 2 ფორმით: 1. ხსნარში გახსნილი და 2. ერთროციტების ჰემოგლობინთან დაკავშირებულ მდგომარეობაში.

ნახშირორჟანგი, წყალბადის პროტონები, ქლორის იონები და ერთროციტების მეტაბოლიტი 2,3-დიფოსფოგლიცერატი (2,3-BPG) წარმოადგენენ ჰემოგლობინის მოლეკულის ალოსტერულ ეფექტორებს. თითოეული ალოსტერული რეგულატორი დამოუკიდებლად ზემოქმედებს ჰემოგლობინის მიერ ჟანგბადის დაკავშირების პროცესზე. თუმცა, ჰემოგლობინის მოლეკულის ჟანგბადთან დაკავშირება განსაკუთრებით მაღალ მგრძობელობას ავლენს წყალბადის იონისადმი და ნახშირორჟანგისადმი.



სურ. 29.

2,3,-დიფოსფოღღიღერატი სინთეზის სქემა

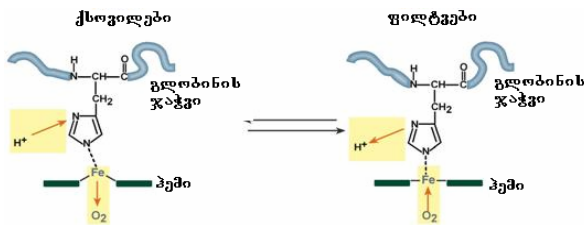
ჰემოგლობინის მოლეკულიდან ჟანგბადის გამოთავისუფლებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ნაერთი **2,3,-დიფოსფოღღიღერატი**. მისი ფუნქცია აღმოჩენილ იქნა 1967 წ. რეინ-ჰოლდ და რუტ ბენემების მიერ. ალოსტერული ეფექტორი 2,3-BPG მხოლოდ ერთროციტებში წარმოიქმნება როგორც გლიკოლიზის შუალედური მეტაბოლიტი 1,3,-დიფოსფოღღიღერატიდან ფერმენტ ბიფოსფოღღიღერატი მუტაზას მოქმედებით.

2,3-BPG ძლიერ უარყოფითად დამუხტული ნაერთია და იონური ბმებით უკავშირდება დეზოქსიგენირებული ჰემოგლობინის მოლეკულის (T-ფორმა) ცენტრალურ რგოლში ორივე β-ჯაჭვების კიდურა ამინომჟავა ვალინის(1), ლიზინის(82) და ჰისტიდინის (2, 143) დადებითად დამუხტულ ამინის ჯგუფებს, ზრდის კონფორმაციული ცვლილებისთვის აუცილებელ ენერგიას, ამცირებს თვისობას ჟანგბადისადმი და ხელს უწყობს ჟანგბადის გამოთავისუფლებას ქსოვილებში. ქსოვილებში ჟანგბადის დაბალი კონცენტრაციის პირობებში (მაღალი სიმაღლე, სასუნთქი გზების ობსტრუქცია, გულის უკმარისობა)

ერიტროციტებში გენერირდება მეტი 2,3-BPG, pH-ის და ჟანგბადის კონცენტრაციის ცვლილება ახდენენ ფერმენტების მოდულირებას.

ჰემოგლობინის მოლეკულას 2,3-BPG უკავშირდება ჟანგბადის დამაკავშირებელი ცენტრის მახლობლად და არეგულირებს ჰემოგლობინის თვისობას ჟანგბადისადმი. 2,3-BPG-ის დამაკავშირებელი ცენტრი მდებარეობს T-ფორმის β -სუბერთეულებს შორის სივრცეში, სადაც განლაგებულია დადებითად დამუხტული ამინომჟავების ნაშთები, რომლებიც ურთიერთქმედებენ 2,3-BPG-ის უარყოფითად დამუხტულ რადიკალებთან. ჰემოგლობინის მოლეკულის ყოველ ტეტრამერს უკავშირდება 1 მოლეკულა 2,3-BPG.

ჰემოგლობინის თვისობის ცვლილება ჟანგბადისადმი ფილტვებში და ქსოვილებში განპირობებულია გლობინური ნაწილის კონფორმაციული ცვლილებებით. ქსოვილებში წყალბადის იონები უკავშირდება ჰისტიდინის მოლეკულას, შედეგად წარმოიქმნება ალდგენილი ჰემოგლობინი H-Hb ჟანგბადისადმი დაბალი თვისობით. ფილტვებში ჟანგბადის მაღალი კონცენტრაცია გამოდევნის წყალბადის იონს და წარმოიქმნება ოქსი-ჰემოგლობინი.



ჰემოგლობინის ჟანგბადისადმი თვისობაზე pH-ის გავლენას ბორის ეფექტი ეწოდება. არეს შემჟავებისას თვისობა მცირდება, ხოლო არეს გატუტიანებისას კი თვისობა იზრდება. ფილტვებში pH 7.6-ს აღწევს, ხოლო ქსოვილებში კაპილარებში pH-7.2-7.3.

ქსოვილებში პროტონების კონცენტრაციის ზრდის შედეგად (არეს შემჟავება) ძლიერდება ოქსიჰემოგლობინის მოლეკულიდან ჟანგბადის გამონთავისუფლება. ფილტვებში, სისხლიდან ნახშირორჟანგის გაძლიერებული გამოყოფისა და ჟანგბადის მაღალი კონცენტრაციის პირობებში ძლიერდება წყალბადის პროტონის ჩამოცილება ჰემოგლობინის მოლეკულიდან.

6.4. ნახშირორჟანგის გადატანის გზები ქსოვილებიდან ფილტვში

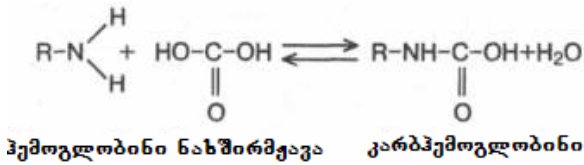
ორგანიზმში CO₂ ქსოვილებიდან ფილტვებში რამოდენიმე გზით გადაიტანება:

1) გადადის ფიზიკურად გახსნილ მდგომარეობაში (0.3%). სისხლის პლაზმაში CO₂-ის ხსნადობა 40-ჯერ აღემატება O₂-ის ხსნადობას. არტერიოვენოზული P CO₂ უმნიშვნელო სხვაობის მიუხედავად მოსვენების დროს ფიზიკურად გახსნილი სახით შესაძლებელია 12-15 მლ-ის გადატანა, რაც მთლიანად გადასატანი CO₂-ის რაოდენობის 6-7%-ს შეადგენს.

2) CO₂-ის ნაწილი გადაიტანება კარბამინის სახით. კარბამინის კავშირით CO₂ უკავშირდება ჰემოგლობინის ამინომჟავას α-ამინოჯგუფს და წარმოიქმნება კარბჰემოგლობინი (კარბამატი) და გამოიყოფა პროტონი (H⁺) (რეაქცია, ა). ეს რეაქცია ქსოვილთა კაპილარების ერითროციტებში მიმდინარეობს მარცხნიდან მარჯვნივ, ხოლო ფილტვებში – მარჯვნიდან მარცხნივ. კარბჰემოგლობინი წარმოიქმნება, ასევე, ნახშირმჟავასთან ურთიერთობისას.



კარბჰემოგლობინის წარმოქმნის რეაქცია

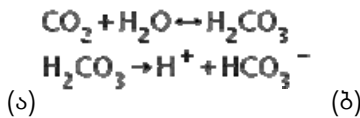


სურ. 30.

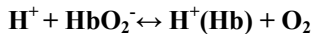
კარბჰემოგლობინის წარმოქმნის რეაქცია

კარბჰემოგლობინი არამდგრადი ნაერთია და მაღალი სიჩქარით დისოცირდება ფილტვის კაპილარებში CO₂-ს ჩამოცილებით. არტერიულ სისხლში კარბჰემოგლობინის აღნიშნული ფორმა საერთო მოცულობის 3%-ს შეადგენს. ქსოვილებიდან ფილტვებში კარბამინული ფორმით გადაიტანება ქსოვილებიდან სისხლში გადასული საერთო ნახშირორჟანგის 3-დან 10%-მდე.

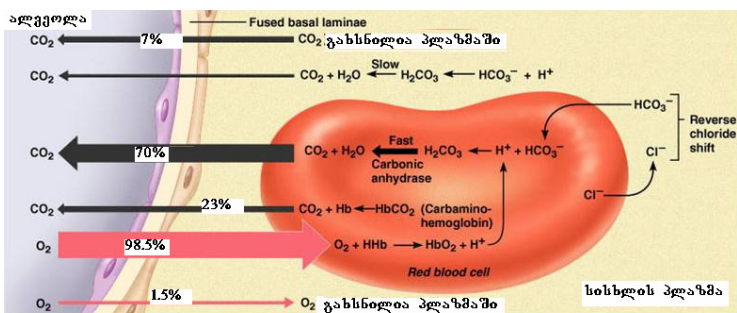
გაზთა ცვლის წარმართვისათვის აუცილებელია ენზიმ **კარბონჰიდრაზა**, რომელიც აკატალიზებს შექცევად რეაქციას



კარბონჰიდრაზა ექსპრესირდება ერითროციტებში, ენდოთელიოციტებში და I ტიპის ალვეოციტებში. ჰიდრატაცია/დეჰიდრატაციას კარბონჰიდრაზა 10 000-ჯერ აჩქარებს. ერითროციტებში ენზიმ კარბონჰიდრაზას მოქმედებით CO₂ ურთიერთქმედებს წყალთან და წარმოიქმნება H₂CO₃, რომელიც სპონტანურად დისოცირდება პროტონისა და ბიკარბონატის იონის წარმოქმნით (ბ). პროტონი ოქსიჰემოგლობინს უკავშირდება და განაპირობებს ჟანგბადის გამონთავისუფლებას:



ზოგადად, ქსოვილებში CO₂ ჰემოგლობინიდან გამოდევნის O₂-ს, ხოლო ფილტვებში, ჟანგბადის მაღალ არეში, სისხლიდან ალვეოლურ ჰაერში O₂ ჰემოგლობინიდან გამოდევნის CO₂-ს. ალვეოლურ ჰაერში და სისხლში ნახშირორჟანგის პარციალური წნევის შემცირებისას ჟანგბადის თვისობა ჰემოგლობინთან იზრდება. ეს მოვლენა **ბორის ეფექტის** (ვერიგო-ბორის ეფექტი) სახელწოდებით არის ცნობილი (კ. ბორი, დანიელი ფიზიოლოგი). შედეგად ფერხდება ჟანგბადის გადატანა კაპილარებიდან ქსოვილებში.



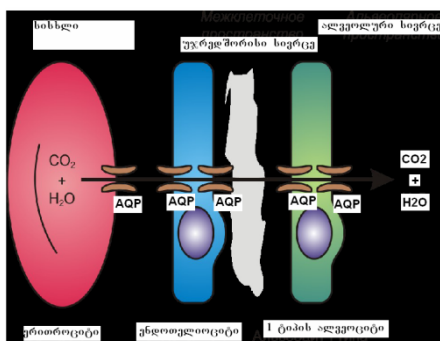
3) CO₂-ს ძირითადი მასა სისხლიდან ფილტვებში ტრანსპორტირდება **ბიკარბონატის სახით**, ამ დროს მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ჰემოგლობინი. რეაქციის მიმართულება დამოკიდებულია PCO₂-ზე. პერიფერიულ ქსოვილებში, სადაც PCO₂ მაღალია, რეაქცია გადახრილია H₂CO₃ სინთეზის მიმართულებით, ფილტვებში კი, ამოსუნთქვისას CO₂-ის განდევნისათვის რეაქცია გადახრილია CO₂-სა და H₂O-ის წარმოქმნის მიმართულებით.

ქსოვილებიდან გადმოსული CO₂ ერთროციტებში შედგენისას წარმოქმნის ნახშირმჟავას. ნახშირმჟავა დისოცირდება

¹ <http://www.austincc.edu/apreview/PhysText/Respiratory.html>

H^+ და HCO_3^- , რაც განაპირობებს არეს შემეჯავებას. შემეჯავების აცილება ხდება ჰემოგლობინით. კერძოდ, ჰემოგლობინი იკავშირებს H^+ -იონს, ხოლო HCO_3^- ერთროციტებში, სადაც ძალიან მაღალია K^+ -ის კონცენტრაცია, წარმოქმნის კალიუმის ჰიდროკარბონატს ($KHCO_3$). ერთროციტებიდან HCO_3^- იონის გამოსვლა დაკავშირებულია ერთროციტებში ქლორის იონების შესვლასთან (HCO_3^-/Cl^- ცვლა). ერთროციტებიდან პლაზმაში გადმოსული ჰიდროკარბონატი კი Na^+ -ის იონებთან ურთიერთქმედებს $NaHCO_3$ წარმოქმნით. ამასთანავე, პლაზმაში ნატრიუმის ბიკარბონატის ($NaHCO_3$) კონცენტრაცია იზრდება, რაც ბუფერულ თვისებასთანაა დაკავშირებული.

მიუხედავად იმისა, რომ ტრანსპორტირებული ნახშირორჟანგის ფიზიკურად გახსნილი და კარბამინული ფორმის რაოდენობრივი შეფარდება უმნიშვნელოა ბიკარბონატული ფორმით ტრანსპორტირებული ნახშირორჟანგის რაოდენობასთან შედარებით, ფილტვებში გაზთა ცვლის პროცესში სისხლსა და ალვეოლურ ჰაერს შორის ზუსტად ამ ორ ფორმას – ფიზიკურად გახსნილსა და კარბამინულს ენიჭება ძირითადი მნიშვნელობა.



სურ. 31.

წყლისა და ნახშირორჟანგის ტრანსპორტი ერთროციტების, ენდოთელიოციტებისა და ალვეოციტების (1 ტიპი) მემბრანაში.

AQP – აკვაფორინი

ალვეოლების სანათურში დაბალი PCO_2 განაპირობებს ერთროციტებიდან ფილტვებში CO_2 -ის დიფუზიას. ერთროციტებში ბიკარბონატის კონცენტრაციის შემცირებას თან სდევს სისხლის პლაზმიდან HCO_3^- -იონების ახალი ნაკადის შესვლა, ხოლო პლაზმაში Cl^- -ის იონების ეკვივალენტური რაოდენობის გადმოსვლა. ფილტვის კაპილარების პლაზმაში შედეგად სწრაფად კლებულობს ნატრიუმის ბიკარბონატის (NaHCO_3) და იზრდება ნატრიუმის ქლორიდის (NaCl) კონცენტრაცია.

CO_2 -ის დიფუზია ალვეოციტების, ერთროციტებისა და ენდოთელიოციტების მემბრანაში, ძირითადად, წყლის არხების – აკვაპორინების საშუალებით წარმოებს (იხ. ქვემოთ). ამიტომ გაზთა ცვლას აღნიშნულ უჯრედებში ესაჭიროება სითხის მუდმივი ნაკადი. თუმცა, უკანასკნელ წლებში მოწოდებულია ჰიპოთეზა, რომლის თანახმად ალვეოლებიდან ნახშირორჟანგის განდევნაში სუნთქვის პროცესის დროს (რესპირაციის) პროტონული არხები ჩართულია.

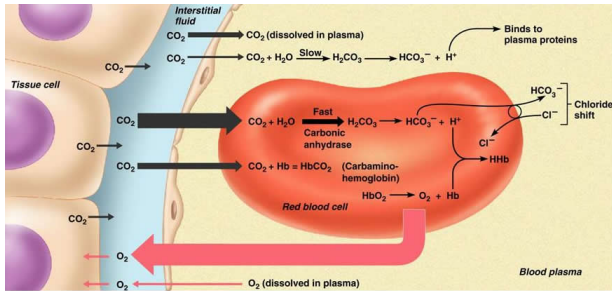
CO_2 -ის განვლადობა თითქმის 25-ჯერ აღემატება O_2 -ის განვლადობას.

აღსანიშნავია, რომ რაოდენობრივად CO_2 -ის ტრანსპორტი ფიზიკურად გახსნილსა და კარბამინული ფორმის სახით უმნიშვნელოა მისი სისხლის ნაკადით ბიკარბონატების სახით გადატანთან შედარებით. მაგრამ გაზთა ცვლის დროს ფილტვებში სისხლსა და ალვეოლურ ჰაერს შორის CO_2 -ის გადატანის ამ ორ ფორმას ძირითადი მნიშვნელობა ენიჭება.

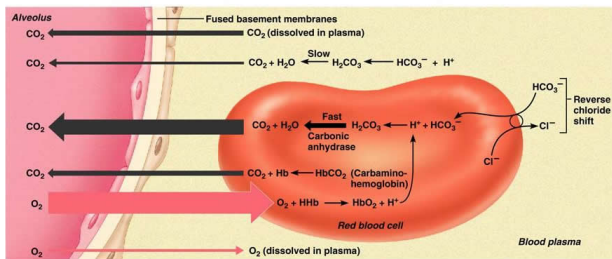
6.5. ჟანგბადის ფილტვებიდან ქსოვილებში გადატანა

ფილტვებში, ნახშირორჟანგისგან განსხვავებით, ჰაერით შეღწეული ჟანგბადის ერთადერთ დამაკავშირებელ ნაერთს ჰემოგლობინის მოლეკულა წარმოადგენს. ფილტვებში შეღწეული ჰაერის ჟანგბადის ძირითადი მასა (98-99%-მდე) ქსოვილებამდე ჰემოგლობინის მეშვეობით გადაიტანება, უმნიშვნე-

ლო ნაწილი კი (1.5%-მდე) პლაზმაში ფიზიკურად გახსნილ მდგომარეობაში გადაიტანება.² ფოსფოლიპიდების მეშვეობით დიფუნდირებს.



(a) Oxygen release and carbon dioxide pickup at the tissues



(b) Oxygen pickup and carbon dioxide release in the lungs

1

ფილტვს გააჩნია სწრაფად ადაპტირების უნარი გარემოს ცვლილებისადმი $p\text{O}_2$ -ის შენარჩუნებით, ეს მოვლენა გადამწყვეტია ორგანიზმის გადარჩენისთვის. სასუნთქი გზების ეპითელიუმში ლოკალიზებული ნეიროეპითელიური სხეულაკების, საძილე არტერიასა და ფილტვის გლუვკუნთოვან უჯრედებში გამოვლენილია $p\text{O}_2$ -სადმი მგრძობიარე სამი ძირითადი სისტემა. ეს უჯრედები ექსპრესირებენ რიგ იონურ არხებს, მათ შორის ალსანიშნავია K^+ არხები (Kv), რომლებიც მგრძობელობას ავლენენ O_2 -ის დონისადმი.

¹ <http://www.austincc.edu/apreview/PhysText/Respiratory.html>

6.6. გაზთა ცვლის მექანიზმი

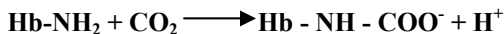
ორგანიზმში გაზთა ცვლა მოიცავს ქსოვილებიდან სისხლის პლაზმაში გადმოსული ნახშირორჟანგის ფილტვების მეშვეობით განდევნასა და შესუნთქული ჰაერის ჟანგბადის შეთვისებასა და ქსოვილებში უჯრედებისათვის მიწოდებას. ამ პროცესის მოლეკულური მექანიზმი მოიცავს როგორც უჯრედებში წარმოქმნილი ნახშირორჟანგის სისხლში გადასვლისა და ფილტვებამდე გადატანის მექანიზმს, ასევე ჟანგბადის ფილტვებიდან ქსოვილებამდე ტრანსპორტირების მექანიზმს. პროცესი ამავე დროს მიმართულია ალვეოლური სტაბილურობის შენარჩუნებისაკენ.

გაზთა ცვლა, ძირითადად, შემდეგი სქემით მიმდინარეობს:

გაზთა ცვლის პროცესი ქსოვილთა უჯრედებსა და სისხლის პლაზმას შორის

I ეტაპი – ორგანიზმის ქსოვილების კაპილარების სისხლში ნახშირორჟანგის **ძაბვა** შეადგენს 5.3 კПа (ვერცხლის წყლის სვეტის 40 მმ), ხოლო ქსოვილებში – 8.0-10.7 კПа (ვერცხლის წყლის სვეტის 60-80 მმ). შედეგად **CO₂** დიფუნდირებს ქსოვილებიდან სისხლის პლაზმაში და შემდგომ ერითროციტში ნახშირორჟანგის პარციალური წნევის გრადიენტის მიმართულებით.

II ეტაპი – ერითროციტში შეღწეული **CO₂**-ის გარკვეული პროცენტი (10-12%) უშუალოდ უკავშირდება ჰემოგლობინის მოლეკულის β-ჯაჭვის კიდურა ამინის ჯგუფს (**NH₂**-) კარბჰემოგლობინის (**H-HbCO₂**) წარმოქმნით და ასეთი სახით გადაიტანება ფილტვებამდე.



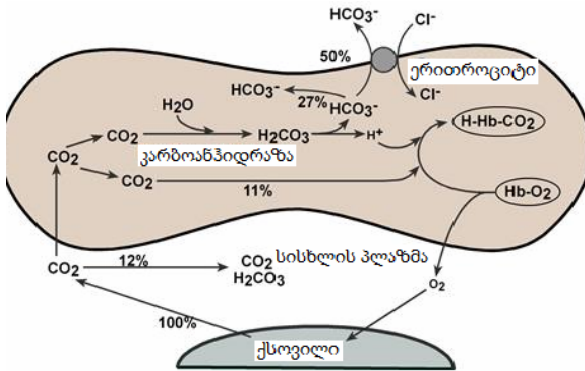
III ეტაპი – ერითროციტში შეღწეული **CO₂**-ის დანარჩენი რაოდენობა ფერმენტ კარბონანჰიდრაზას მონაწილეობით

წყალთან წარმოქმნის ნახშირმჟავას, რომელიც დისოცირდება H^+ და HCO_3^- :



გამოთავისუფლებული კარბონატ იონი- (HCO_3^-) ანიონი ტრანსპორტირდება პლაზმაში ქლორის იონზე ჩანაცვლებით პასიური ანტიპორტული მექანიზმით (ჰიპოქლორემიული ეფექტი), რომელსაც ერითროციტების ინტეგრალური ცილა ზოლი 3 აწარმოებს. პლაზმაში გადმოსული HCO_3^- ანიონი ტრანსპორტირდება ნატრიუმის ბიკარბონატის ($NaHCO_3$) სახით.

IV ეტაპი – ამასთანავე, გამოთავისუფლებული წყალბადის იონი უკავშირდება ჰემოგლობინის მოლეკულას $Hb-H^+$ -ის წარმოქმნით, რაც განაპირობებს ოქსიჰემოგლობინის ჟანგბადისადმი თვისობის შემცირებას და მის დისოციაციას, ჟანგბადის ინტენსიურ გამონთავისუფლებას ერითროციტიდან და ქსოვილში შეღწევას. ამ მოვლენას **ჰოლდენის ეფექტი** ეწოდება.



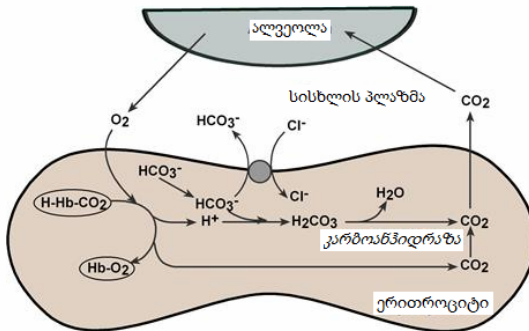
სურ. 32.

პლაზმა – ერითროციტის სისტემის როლი სისხლის სუნთქვის ფუნქციაში¹

¹ <http://biokhimija.ru/hemoglobin/gazoobmen.html>

ნახშირორჟანგის და ჟანგბადის ცვლა ფილტვის კაპილარებსა და ალვეოლებს შორის:

ფილტვის კაპილარებში მიმდინარე გაზთა ცვლა



1

I ეტაპი – ალვეოლურ ჰაერში ნახშირორჟანგის დაბალი კონცენტრაციაა. იწყება CO₂-ის დიფუზია პლაზმიდან ალვეოლური მემბრანებისკენ და ამოსუნთქულ ჰაერთან ერთად მისი განდევნა. ფილტვის კაპილარების ერიტროციტებში ჰემოგლობინის მოლეკულების ჟანგბადით გაჯერების პირობებში კარბამინული ნაერთი განიცდის დისოციაციას ($\text{Hb} - \text{NH} - \text{COOH} \leftrightarrow \text{Hb} - \text{NH} - \text{COO}^- + \text{H}^+$), შედეგად გამოთავისუფლდება H⁺იონი. ამასთანავე, HbO₂-ის წარმოქმნით იზრდება ჰემოგლობინის ცილოვანი ნაწილის კარბოქსილის ჯგუფების დისოციაციის ხარისხი, შედეგად გამოიდევენება პროტონი.

II ეტაპი – ჰემოგლობინის მოლეკულიდან გამოთავისუფლებული პროტონები (H⁺) ანეიტრალეზდნ პლაზმიდან ანიონ-ცვლადი გადამტანით პასიური ანტიპორტული მექანიზმით შელწეულ ბიკარბონატის იონს (HCO₃⁻) ნახშირმჟავას წარმოქ-

¹ <http://biokhimija.ru/hemoglobin/gazoobmen.html>

მნით (H_2CO_3). კარბანჰიდრაზას მოქმედებით ნახშირმჟავა იშლება წყლისა და ნახშირორჟანგის წარმოქმნით, რომელიც დიფუნდირებს ალვეოლურ ჰაერში.



III ეტაპი – CO_2 დიფუნდირებს ერთოციტების მემბრანიდან და ალვეოლური მემბრანიდან პარციალური წნევის მიმართულებით ფილტვის ალვეოლების სანათურში.

აღსანიშნავია, რომ ჰემოგლობინის მოლეკულასთან ჟანგბადის დაკავშირების პროცესში ცილის პროტომერები კოოპერატიულ ურთიერთქმედებას ავლენენ. ასეთი ურთიერთქმედება ზრდის ჰემოგლობინის ჟანგბადისადმი თვისობას და 300-ჯერ აჩქარებს მის დაკავშირებას.

სუნთქვითი აციდოზი, სუნთქვითი ალკალოზი

ორგანიზმი შესაბამისი ბუფერული სისტემებით ყოველთვის ცდილობს შეინარჩუნოს მჟავა-ტუტე ბალანსი, რაც განპირობებულია გამოთავისუფლებული პროტონების რაოდენობით. გამოთავისუფლებული პროტონების რაოდენობის მატება განაპირობებს მჟავე-ტუტე ბალანსის გადახრას მჟავიანობისაკენ, რასაც თან სდევს pH -ის შემცირება. ასეთ მდგომარეობას **აციდოზი (ლათინ. *acidus* – მჟავე)** ეწოდება. მჟავე-ტუტე ბალანსის გადახრას ტუტიანობისაკენ, რასაც თან სდევს pH -ის გაზრდა, **ალკალოზი** ეწოდება. როგორც ცნობილია, ბუფერული სისტემებიდან ყველაზე მძლავრად წარმოდგენილია ბიკარბონატული ბუფერული სისტემა, რომელიც შედგება სუსტი ნახშირმჟავასაგან H_2CO_3 და მისი მჟავე ანიონისაგან – ბიკარბონატისაგან HCO_3^- . ნახშირმჟავა წონასწორობაშია თავის ანჰიდრიდთან CO_2 -თან. წონასწორობას ამყარებს ფერმენტი კარბანჰიდრაზა. პლაზმას ნორმალური pH -ის დროს HCO_3^- და CO_2 -ის კონცენტრაციების შეფარდება 20:1-თან არის. სისხლში გახსნილი CO_2 თანაბრად იცვლება ფილტვის ალვეოლე-

ბის CO₂-ის აიროვან ფაზასთან. ამიტომ, HCO₃⁻/ CO₂ სისტემა ეფექტურ ღია ბუფერულ სისტემას წარმოადგენს. აჩქარებული ან შენელებული სუნთქვა ცვლის CO₂-ის კონცენტრაციას, რაც განაპირობებს პლაზმას pH-ის ცვლილებას, შესაბამისად, სუნთქვითი აციდოზის ან ალკალოზის განვითარებას. ფილტვები სწრაფად და ქმედითად ზემოქმედებენ პლაზმის pH-ზე პროტონების განდევნის მექანიზმის გარეშე.

რესპირატორული აციდოზი – რესპირატორული აციდოზის მიზეზია ნახშირორჟანგის ტრიალი ჰიპოვენტილაციის დროს, აღინიშნება წყალბად-იონთა სიჭარბე, ნახშირორჟანგის წნევის მატება 140-150 მმ (ვერცხლ.წყლ.სვეტი). კომპენსატორული მექანიზმი – თირკმელებით HCO₃⁻-ანიონის რეაბსორბციის გაძლიერება, ამონიაგენეზის გაძლიერება.

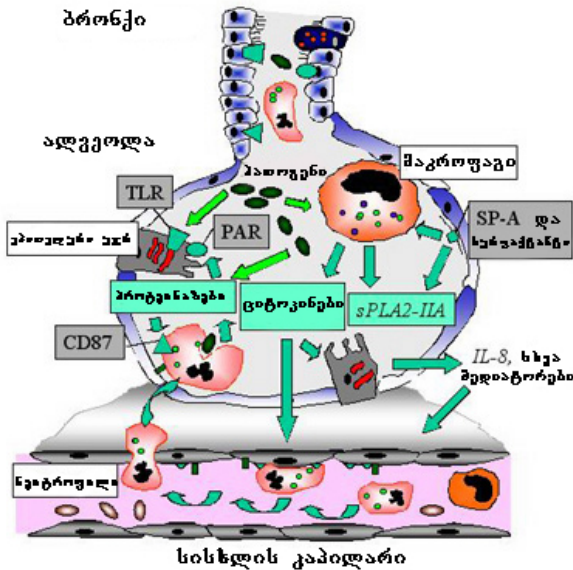
რესპირატორული ალკალოზი – რესპირატორული ალკალოზის მიზეზია ჰიპერვენტილაცია ან მაღალი სიმაღლე. აღინიშნება HCO₃⁻ ანიონის სიჭარბე, ნახშირორჟანგის წნევა ეცემა 35 მმ (ვერცხლ.წყლ.სვეტი). კომპენსატორული მექანიზმი – თირკმელებით მცირდება HCO₃⁻-ის რეაბსორბცია, ნელდება ამონიაგენეზის პროცესი.

მეტაბოლური აციდოზი – დიაბეტი ან ქსოვილების ჰიპოქსია, მეტაბოლური ალკალოზი – შიმშილი.

თემა 7

7.1. ფილტვის უჯრედების დაცვითი ფუნქციის მოლეკულური მექანიზმები

სასუნთქი სისტემის დაცვითი ფუნქცია განპირობებულია როგორც უჯრედების უშუალო მონაწილეობით, ასევე სასუნთქი გზებისა და ალვეოლების უჯრედების მიერ სინთეზირებული და სეკრეტირებული სხვადასხვა ტიპის ჰუმორული ფაქტორების (ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთები) მონაწილეობით.



სურ. 33.

ალვეოლაში დაცვითი ფუნქციის რეალიზაციაში მონაწილე კომპონენტები

7.2. ფილტვებში ჟანგბადის აქტიური ფორმების ინაქტივაციის თავისებურებანი

ფილტვის ქსოვილის კონტაქტი ჟანგბადთან განაპირობებს ანტიოქსიდანტური ენზიმების წარმოქმნას. ამასთანავე, ფილტვში სინთეზირდება და ფუნქციონირებენ ანტიოქსიდანტების სუპეროქსიდდისმუტაზასი (სოდ) და GP-ს ექსტრაუჯრედული იზოფორმები. ექსტრაუჯრედული სოდ ანეიტრალებს ჟანგბადის აქტიურ ფორმებს სასუნთქი გზების და ალვეოლების კედლებში, ხოლო GP – სურფაქტანტში და ბრონქიალურ ლორწოში. სოდ ექსპრესირდება ბრონქების ეპითელიუმში, II ტიპის ალვეოციტებში და ალვეოლურ მაკროფაგებში. დაკავშირებულია ექსტრაუჯრედულ მატრიქსთან. ექსტრაუჯრედული სოდ თავისებურებას ლიზინით და არგინინით მდიდარი ჰეპარინდამაკავშირებელი უბნის არსებობა წარმოადგენს. ჰეპარინ-დამაკავშირებელი უბანი უზრუნველყოფს უჯრედშორის მატრიქსში ექსტრაუჯრედული სოდ-ას ფიქსაციას. ანთების დროს ლეიკოციტების და მაკროფაგების პროტეოლიზური ფერმენტები სოდ-ის მოლეკულიდან ჩამოხლეჩენ ჰეპარინდამაკავშირებელ უბანს, შედეგად, ჟანგბადის აქტიური ფორმების ინაქტივაციის უნარი ფილტვის ქსოვილში ქვეითდება და ძლიერდება დაზიანება. ექსტრაუჯრედული გლიკოპროტეინი gp-ს ძირითადი წყარო – ბრონქების ეპითელიოციტები და მაკროფაგებია. ექსტრაუჯრედული gp – ხსნადი ცილაა და ბრონქების ლორწოს და ფილტვების რესპირატორული ნაწილის სურფაქტანტის ფიზიოლოგიური კომპონენტია, სადაც ჟანგბადის აქტიური ფორმების ნეიტრალიზაცია წარმოებს.

ფილტვების მატრიქსული მეტალოპროტეაზები

პოლუტანტებთან და ინფექციურ აგენტებთან ფილტვის ქსოვილის კონტაქტი თავისუფალი რადიკალების არასაკმარის ინაქტივაციას განაპირობებს. ასეთი ოქსიდაციური სტრესი ინ-

ვევს განსაკუთრებული მეტალმემცველი ფერმენტების მატრიქსული მეტალოპროტეინაზების აქტივაციას. მეტალოპროტეინაზები იმ ენზიმების ჯგუფს წარმოადგენენ, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტების მეტაბოლიზმში, ქსოვილის აღდგენაში (რეპარაციაში) და უჯრედების მიგრაციაში. განსაკუთრებით დიდი ყურადღება ექცევა მეტალოპროტეინაზების როლს სიმსივნის ინვაზიაში და მეტასტაზირების პროცესში, აპოპტოზში, ანგიოგენეზში და იმუნურ კონტროლში. მეტალოპროტეინაზების ჯგუფიდან ბრონქულ-ალვეოლურ სისტემაში აღსანიშნავია მეტალოპროტეინაზა-9 (მმპ-9), რომელსაც ჟელატინაზების შორის განსაკუთრებული პოზიცია უკავია, ვინაიდან ის იწვევს ბაზალური მემბრანის ძირითადი კომპონენტების, ცილების ელასტინისა და კოლაგენი IV-ის დეგრადაციას. მმპ-9-ს დონის მატება პლაზმაში და ნახველში კორელირებს ფილტვის კიბოს მეტასტაზირებასთან.

ამ ჯგუფის ენზიმები კოფაქტორის სახით შეიცავენ თუთიის იონებს (Zn^{2+}), ამიტომაც მათ მეტალოპროტეინაზებს უწოდებენ. მეტალოპროტეინაზები უზრუნველყოფენ უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტების – კოლაგენის, ელასტინის და სხვა თავისუფალ-რადიკალოვან დაშლას. სუპეროქსიდ იონის პირდაპირი ზემოქმედებით მეტალოპროტეინაზების ალოსტერულ ცენტრზე და NF- κ B-ს ტრანსკრიპციის ფაქტორებზე ძლიერდება მატრიქსული მეტალოპროტეინაზების გენების ტრანსკრიპცია. ენზიმების აქტივობის მატება განაპირობებს ფილტვის ქსოვილის უჯრედგარე მატრიქსის ადაპტაციურ გადანყობას და ფიზიოლოგიურ პირობებში ახალშობილის სიცოცხლის პირველ კვირებში – ალვეოლების ფორმირებას (ალვეოგენეზი). პათოლოგიურ პირობებში მეტალოპროტეინაზების აქტივობის მატება იწვევს ფილტვის ქსოვილის დესტრუქციულ „ლღობას“ ალვეოლებში, ბრონქიოლებში და ბრონქებში პათოლოგიური გაფართოებების წარმოქმნას.

ფილტვის ქსოვილის ნორმალური სტრუქტურის დარღვევა განაპირობებს ალვეოლებში და ბრონქებში სითხის კლირენსის დარღვევას, წარმოქმნილ სივრცეებში ინფექციური აგენტების შეჩერებას და ანთების ქრონიზაციას. აღნიშნული ფენომენი საფუძვლად უდევს ხანგრძლივ პნევმონიებს და ბრონქოექტატიკურ დაავადებებს.

დაცვითი სისტემა

იმუნური სისტემა სასუნთქ აპარატში წარმოდგენილია ლიმფური კვანძებისა და ლიმფოიდური უჯრედების გროვით, რომლებიც სასუნთქი ტრაქტის გასწვრივ არის განთავსებული. ფილტვებში გამოვლენილია იმუნოკომპეტენტური სისტემის სტრუქტურული ერთეული – ბრონქოსოციტები ლიმფოიდური ქსოვილი, რომელიც ნაწლავის ჯგუფურად განლაგებული ლიმფოიდური ფოლიკულას მსგავსია. ლიმფური კვანძები განსაკუთრებით დიდი რაოდენობით განთავსებულია ბრონქების განტოტვის ადგილებში. ისინი იმუნოკომპეტენტური უჯრედების რეზერვუარს წარმოდგენენ, მათ აქვთ ეპითელიუმიდან ბრონქებში მიგრირების უნარი. ლიმფოიდური ქსოვილის სიჭარბე, ასევე, გამოვლენილია წვრილ ბრონქებში. ზედა სასუნთქ გზებში დაცვითი სისტემა, ძირითადად, უზრუნველყოფილია არასპეციფიკური მექანიზმებით, კერძოდ, ჰაეროვანი ფილტრი, ლორწოს შრე, წამწამების ქმედება, ფერმენტების აქტივობა და ბრონქული ლორწოს სხვა კომპონენტებით. სასუნთქი გზების ქვედა განყოფილებაში ეს მექანიზმები თითქმის არ ფუნქციონირებს, აქ შესაძლებელია სასუნთქი გზების კონტაქტი ანტიგენურ სუბსტანციებთან, ამით არის განპირობებული ლიმფოიდური ქსოვილის მომატებული რაოდენობა.

კარდიოლიპინი. განსაკუთრებულ ყურადღებას იზიარებს მიტოქონდრიების ლიპიდი კარდიოლიპინი. კარდიოლიპინი ფოსფოლიპიდებს განეკუთვნება, კერძოდ, დიფოსფატიდილგლიცეროლი, ორი ფოსფატიდილგლიცეროლი დაკავშირებულია გლიცეროლთან, ხდება დიმერული სტრუქტურის ფორმი-

რება. კარდიოლიპინს გააჩნია პროტონის 4 დამაკავშირებელი რადიკალი, ლოკალიზებულია მიტოქონდრიების შიდა მემბრანაზე, ლიპიდების 20%-ს შეადგენს. კარდიოლიპინი აუცილებელი აღმოჩნდა ენერგეტიკულ ცვლაში მონაწილე მრავალი ფერმენტის ფუნქციონირებისათვის. კარდიოლიპინი ავლენს მაღალ თვისობას მიტოქონდრიების შიდა მემბრანის ცილებისადმი, ჩართულია უჯრედების აპოპტოზში.

7.3. სასუნთქი გზების უჯრედების დაცვითი ფუნქცია

სასუნთქი გზების ეპითელიუმი მუდმივად კონტაქტირებს ვირუსებთან. ამიტომ ევოლუციურად გამომუშავდა ანტივირუსული დაცვის უნივერსალური მექანიზმები. მათ განეკუთვნება ციტოკინების სისტემა RANTES და γ -ინტერფერონი. ვირუსით ინდუცირებისას RANTES (ნორმალური **T-ლიმფოციტებით სინთეზირებული ციტოკინი, regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted**) ციტოკინი მრავალი ეპითელიოციტით სეკრეტირდება, მათ შორის ბრონქების ზედაპირული ეპითელიუმიდან. ნორმაში ეპითელიოციტი მუდმივად ასინთეზირებს RANTES მრნმ და RANTES რნმ-აზას, ხოლო სხვადასხვა დაავადებისას მისი წყარო იცვლება. კერძოდ, სარკოიდოზის დროს (ფილტვის დიფუზური დაავადება) RANTES უჯრედული წყარო ალვეოლური მაკროფაგებია, ფიბროზის დროს კი როგორც ალვეოლური მაკროფაგები, ასევე ეოზინოფილები. RANTES ეოზინოფილების ქემოტაქსისის ფაქტორია. სინთეზი ფილტვის ეპითელიურ უჯრედებში მიმდინარეობს და მისი გამოთავისუფლება განაპირობებს ეოზინოფილების მობილიზაციას ფილტვში სხვადასხვა დაავადების დროს (ინტერსტიციალური, შუალედური ფილტვის დაავადება, იდიოპათური ფილტვის ფიბროზი, ასთმა). შედეგად RANTES ცილის სინთეზი არ წარმოებს. ეპითელიოციტის ინფიცირებისას ვირუსული ცილები ბლოკირებენ რნმ-აზას და მრნმ ტრანსლირდება სეკრეტირებად გლიკოპროტეინში, რომელიც მიიზიდავს T-ლიმფოცი-

ტებს. ამრიგად, პოსტტრანსკრიპციის დონეზე რეგულირებადი ცილა RANTES „ატყობინებს“ იმუნურ სისტემას ვირუსის შეჭრას რეპლიკაციის დაწყებამდე. RANTES-ის სინთეზი და სეკრეცია კავდება გლუკოკორტიკოიდებით. კორტიკოსტეროიდები ამცირებენ ეოზინოფილების გადასვლას ფილტვში.

მნიშვნელოვან როლს ასრულებს, ასევე, უჯრედული და ქსოვილოვანი მეტაბოლიზმის რეგულატორი აზოტის ოქსიდი (NO). NO-ს მოლეკულური სამიზნეები რკინაშემცველი ფერმენტები და ცილებია. NO-ს სინთეზს ამინომჟავა L-არგინინიდან სპეციფიკური ენზიმი ნიტროოქსიდსინთაზა (NOS) აწარმოებს. იდენტიფიცირებულია NOS ორი იზოფორმა: სტრუქტურული (cNOS) და ინდუცირებული (iNOS). კალცი-კალმოდულინდამოკიდებული (cNOS) განაპირობებს NO-ს სინთეზს რეცეპტორულსა და ფიზიკურ სტიმულაციაზე, ხოლო კალციდამოუკიდებელი iNOS კი ასინთეზებს NO-ს სხვადასხვა ანთების სანინალმდეგო ციტოკინების, ენდოტოქსინებისა და ოქსიდანტების საპასუხოდ. ენზიმი კლასიფიცირდება, ასევე, როგორც NOS-I – ნეირონული, NOS-II – მაკროფაგული და NOS-III – ენდოთელური. ბრონქების ეპითელიოციტებში, ალვეოციტებში, ალვეოლურ მაკროფაგებში, პოხიერ უჯრედებში, ბრონქული არტერიებისა და ვენების ენდოთელიოციტებში, ბრონქების გლუკუუნთოვან მიოციტებში აღმოჩენილია NO-ს მასინთეზირებელი ენზიმები. სასუნთქი ორგანოების ანთებითი დაავადების დროს სასუნთქი გზების ეპითელიუმში NO ინტენსიურად წარმოიქმნება. დადგენილია, რომ NO გამოთავისუფლდება ბრონქოდილატაციის დროს და ცდომილი ნერვით კონტროლდება. iNOS და cNOS-ს ექსპრესია პროანთებით ციტოკინებზე აღმოჩენილ იქნა ალვეოციტებში. ციტოკინებითა და ბაქტერიული ენდოტოქსინებით აქტივირებული ალვეოლური მაკროფაგები აძლიერებენ NO-ს სინთეზს. ვარაუდობენ, რომ ბრონქებითა და ალვეოციტებით NO-ს სინთეზის გაძლიერება

განპირობებულია ბირთვული ფაქტორის **კარ-B** აქტივაციით. iNOS-ს აქტივაციის შედეგად წარმოქმნილი ოქსიდი ჩაერთვის ორგანიზმის არასპეციფიკური დაცვის პროცესში. მაკროფაგებიდან გამოთავისუფლებული NO სწრაფად შეაღწევს ბაქტერიებში, სადაც აკავებს H-ელექტრონმატრანსპორტირებელ, კრების ციკლისა და დნმ-ის სინთეზის ენზიმების აქტივობას. ოქსიდი ჩაერთვის ორგანიზმის დაცვაში იმუნური პასუხის საბოლოო ეტაპზე. ანთებით კერაში გროვდება ჟანგბადის აქტიური რადიკალი სუპეროქსიდ იონი, რომელიც აკავებს NO-ს ვაზოაქტიურ ეფექტს. NO ურთიერთქმედებს სუპეროქსიდ იონთან პეროქსინიტრიტის წარმოქმნით, რომელიც აზიანებს უჯრედებს. ეს რეაქცია ხელს უწყობს NO-ს განდევნას სისხლძარღვისა და ბრონქების კედლიდან და ალვეოციტის ზედაპირიდან. უჯრედში ოქსიდის არაადეკვატურად დიდი რაოდენობით გამოყოფა განაპირობებს მის დამაზიანებელ ეფექტს. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ქარბი NO-ს რაოდენობა თრგუნავს cNO-ს აქტივობას სუპეროქსიდიონთან ურთიერთქმედების შედეგად. ანალოგიურ ეფექტს ადგილი აქვს ფილტვების მწვავე დაზიანების სინდრომის განვითარებისას (იხ. ქვემოთ).

γ-ინტერფერონი (γ-IFN) სინთეზდება სხვადასხვა ტიპის იმუნური უჯრედით და ვირუსით ინფიცირებული ბრონქების ეპითელიუმით. მისი სინთეზი რეგულირდება ტრანსკრიპციის დონეზე, სეკრეცია იწყება ერთდროულად ვირუსის რეპლიკაციასთან ერთად. ინტერფერონით ინდუცირდება უჯრედული ადჰეზიის მოლეკულების (ICAM-1) სინთეზი და ექსპრესია მეზობელი არაინფიცირებული ეპითელიოციტებზე. ასევე ინდუცირდება iNOS-ს, ინტერლეიკინების (IL-1, IL-10 და სხვ) და სითბური შოკის ცილების (heat shock protein) სინთეზი. ეს რეაქცია უზრუნველყოფს არაინფიცირებული ეპითელიოციტების დაცვასა და T-ლიმფოციტების ადჰეზიას.

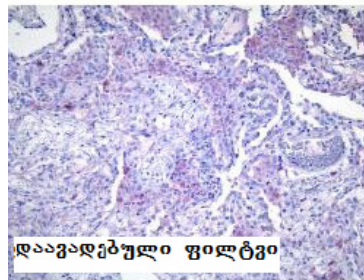
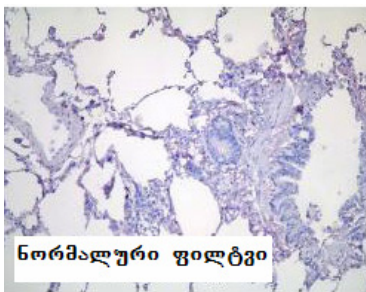
ზოგიერთი პარამიკროვირუსი ასინთეზირებს ინტერფერონის მსგავს ცილებს. ასეთი ვირუსული ცილა (ადამიანის შესაბამისი გენეტიკური მიდრეკილებით) გაძლიერებულად აქტივებს ინტერფერონის სასიგნალო კასკადს. შედეგად, ეპითელიოციტების ადაპტაცია ირღვევა და ლეროვანი ეპითელიური უჯრედები არასწორად დიფერენცირდება პროანთებითი ფენოტიპის ფორმირებით. ასეთ შემთხვევაში რეაბსორბირებული/იმუნომოდულატორი ზედაპირული ეპითელიოციტების წილი მცირდება, ხოლო მასეკრეტირებადი/პროანთებითი ლორწოვანი და სეროზული უჯრედების რაოდენობა კი იზრდება. ეპითელიუმის ფენოტიპის ასეთ გადაპროგრამირებას შეუძლია გამოიწვიოს ბრონქების ჰიპერაქტივობა და ბრონქიალური ასთმა.

თემა 8

ფილტვისა და სასუნთქი გზების ზოგიერთი პათოლოგიების მოლეკულური საფუძვლები

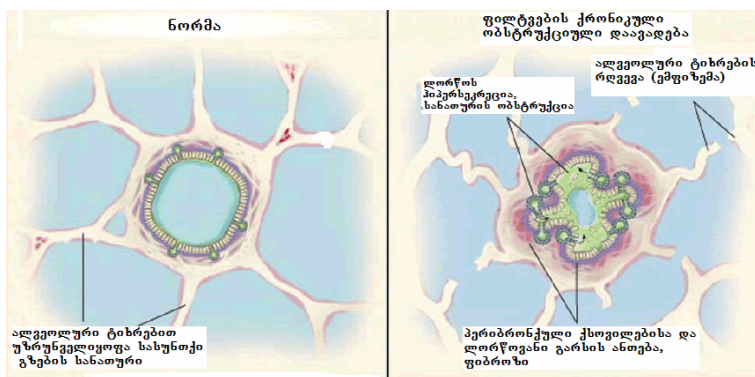
1. პნევმონია და ფილტვის აბსცესი. ნივთიერებათა ცვლის პროცესების ცვლილებების ფაზური ხასიათი. ფილტვის შიდა დესტრუქციის ბიოქიმიური დახასიათება. ბრონქების ლორწოს გამოკვლევას დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა ენიჭება.

ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება – ძირითადად ქრონიკული ანთებითი პროცესის შედეგად დაზიანებულია სასუნთქი გზების დისტალური ნაწილი. სასუნთქი გზების ლორწოვანი გარსის კლინიკური სურათის მნიშვნელოვანი გამოვლინებაა ხველა ნახველის გამოყოფით. ფილტვების ობსტრუქციული დაავადების დროს პერიფერიულ სასუნთქ გზებში მცირდება ალვეოლური დაჭიმულობა, ნორმალურ სასუნთქ გზებთან შედარებით ჰაერის ნაკადი შეზღუდულია, ამასთანავე, სანათურში მომატებულია ლორწოვანი ნადები (ობტურაცია) (სურ. 18).



სურ. 34.

ფილტვის ნორმალური და დაავადებული ქსოვილი



სურ. 35.

ჰაერის ნაკადის შეზღუდვის მექანიზმები
 ფილტვების ობსტრუქციული ანთების დროს
 (Barnes PJ, Chronic obstructive pulmonary disease.
 N.Engl.J Med. 2000, 343:269-280.)

2. ასთმა. ასთმა განიხილება როგორც სასუნთქი გზების შევიწროვება. ბრონქიალური ასთმის მორფოლოგიური სუბსტრატი დესკვამატიური ბრონქიტია. განიხილება ობსტრუქციის 4 კომპონენტი: მწვავე ბრონქოსპაზმი, ბრონქების ლორწოვანი გარსის შეშუპება, ქრონიკული ანთება, ბრონქების კედლის სკლეროზი. იმუნოგლობულინი IgE – ალერგიული ანთების მთავარი სტიმულია. ბრონქოსპაზმში არაქიდონის მყავას მეტაბოლიტები მონაწილეობენ. ანთებაში მონაწილეობენ ეოზინოფილები, პოხიერი უჯრედები და მათი მედიატორები. ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის სისტემაში წონასწორობის დარღვევა, პროტეაზული-ანტიპროტეაზული სისტემა, კალიკრეინ-კინინის სისტემა – ბრონქოსპაზმის პათოგენეზის ერთ-ერთი რგოლია. ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა – მეთილჰისტამინის ექსკრეცია შარდში, ეოზინოფილური ცილები, IgE.

3. მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დეფექტები:

- α 1-ანტიტრიპსინის დეფიციტი – განაპირობებს ოჯახურ პანაცინარულ ემფიზემას. ხშირად დეფიციტი ვითარდება თამბაქოს გაძლიერებელი მოხმარების დროს;
- ლიზოსომული დაავადებები (გოშეს, გირკეს, პიკის დაავადება);
- აბდელგალდენ-კაუფმანის დაავადება, ცისტინოზი, ცისტინის ცვლის ფერმენტული ბლოკი, ფილტვების ფიბროზი;
- როულის-როზენბერგის სინდრომი – ამინომჟავების მილაკოვანი რეაბსორბციის დარღვევა;
- მარფანის სინდრომი – შემაერთებელი ქსოვილის განვითარების მანკი, დაკავშირებულია სტრუქტურული ცილის მემკვიდრულ პათოლოგიასთან.

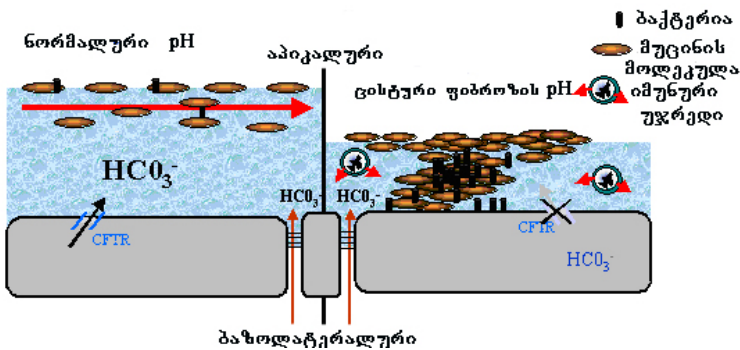
4. მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომი ((ARDS, acute respiratory distress syndrome) – სუნთქვის მწვავე უკმარისობის ერთ-ერთი ყველაზე მძიმე ფორმას წარმოადგენს. ვითარდება სხვადასხვა პათოლოგიების ფონზე, მათ შორის მძიმე ტრამვა, სეფსისი, პერიტონიტი, პანკრეატიტი, სისხლდენა და სხვა. დაავადების პათოგენეზის კვლევის შედეგები შეზღუდულია და არ იძლევა ადრეული დიაგნოსტიკისა და პროგნოზირების კრიტერიუმების შემუშავების საშუალებას. დადგენილია, რომ სინდრომის განვითარების საფუძველს ფილტვის კაპილარების ენდოთელიუმისა და ალვეოლების ეპითელიუმის დარღვევა წარმოადგენს. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ NO-ს გარდაქმნის შუალედური პროდუქტი პეროქსინიტრიტი ხასიათდება ფიზიოლოგიური ეფექტით და იწვევს ძარღვების რელაქსაციას ენდოთელიუმში NO-განმამაპირობებელი ცვლადი რაოდენობის მატებით. პეროქსინიტრიტი, თავის მხრივ, ძლიერი ოქსიდანტია, რომელიც აზიანებს ალვეოლურ ეპითელიოციტებსა და ფილტვის სურფაქტანტს, იწვევს ცილებისა და ლიპიდების სტრუქტურის დარღვევას, აზიანებს ენდოთელიუმს, ზრდის თრომბოციტების აგრეგაციას.

რესპირატორული სინდრომი ვლინდება ასევე ახალშობილებში. ამ ფორმას ინფანტური რესპირატორული დისტრესს სინდრომი ეწოდება (**IRDS, infant respiratory distress syndrome**). სინდრომი მრავალ ქვეყანაში ახალშობილების ავადმყოფობისა და სიკვდილიანობის ძირითად მიზეზს წარმოადგენს. დაავადება ვითარდება, ძირითადად, დღენაკულ ბავშვებში. დღენაკულ ბავშვებს უვითარდებათ **RDS** მათი ფილტვების მოუმწიფებლობის გამო, რაც გამონვეულია პულმონური სურფაქტანტის ნაკლებობით. ნაყოფის ფილტვების მომწიფების ხარისხი ფასდება ამნიონურ სითხეში ლეციტინი/სფინგომიელინის (**L/S**) ფარდობის განსაზღვრით. ადამიანისა და ცხოველის ფილტვის სურფაქტანტის გამოყენებით ჩანაცვლებითი თერაპია ეფექტურია **RDS** პრევენციისა და მკურნალობისათვის.

მწვავე სასუნთქი დისტროფია. ანტიანთებითი მედიატორების როლი.

5. კისტა (კისტური ფიბროზი). კისტური ფიბროზი მძიმე დაავადებაა. კისტური ფიბროზის დროს სასუნთქი გზების ლორწოვანი შრე გათხელებულია და მასში გაძლიერებულია ანაერობული მეტაბოლიზმი. *In vivo* (ბრონქოსკოპული ანალიზით) პაციენტებში გამოვლენილია pO_2 -ის დაბალი წნევა (Hg-ის სვეტის 5 mm-ზე ნაკლები). კისტური ფიბროზის პათოგენეზის ეთიოლოგიის მრავალი ასპექტიდან უპირატესობა ენიჭება ე.წ. კისტური ფიბროზის ტრანსმემბრანული გამტარებლობის რეგულატორს (CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). თანამედროვე ჰიპოთეზის თანახმად, ლორწოს მექანიკური განმენდა სასუნთქი გზების ზედაპირის კომპონენტებით დასაბამს აძლევს ბაქტერიებისაგან დაცვითი მექანიზმის ფორმირებას. ლორწოს განმენდა მოიცავს ცილიალურ დარტყმას, ლორწოს სეკრეციასა და, რაც ძალიან მნიშვნელოვანია, ზედაპირული სითხის (ASL) მოცულობის კოორდინირებულ რეგულაციას. სასუნთქი გზების ნორმალურ ეპითელურ უჯრედებში მიმდინარეობს Na^+ -ის აბსორბციისა და Cl^- -ის სეკრეციის

კოორდინირებული რეგულაცია, რომელიც CFTR-ით კოორდინირდება. ამ არხით ასევე რეგულირდება ბიკარბონატის (HCO_3^-) სეკრეცია. დასაცავად. კისტური ფიბროზის დროს CFTR-ს ორი ფუნქცია აქვს დაკარგული. **პირველი** – დაკარგულია CFTR-ით განპირობებული შემაკავებელი გავლენა Na^+ -ის არხზე. შედეგად Na^+ -ის ჰიპერაბსორბცია დომინირებს. **მეორე** – ზედაპირული სითხის მოცულობის შემცირებისას ფერხდება CFTR-ით განპირობებული Cl^- -ის სეკრეცია. იონების დისბალანსისა და ზედაპირული სითხის მოცულობის ცვლილების შედეგად ირღვევა სითხის **pH-ის რეგულაცია**.



სურ. 36.

მუცინის მოლეკულების განაწილება კისტური ფიბროზით დაავადებული ბრონქული ეპითელიუმის ზედაპირზე¹

¹ [R. D Coakley, R. C Boucher. Regulation and Functional Significance of Airway Surface Liquid pH. International Symposium on "HCO₃⁻ AND CYSTIC FIBROSIS". San Diego, CA (USA). March 3-5, 2001].

6. თამბაქოს მოხმარება. მონევის შედეგად, უპირველეს ყოვლისა, ზიანდება სასუნთქი სისტემა. მწვევლებში სიკვდილიანობის 98% განპირობებულია ხახის სიმსივნით, 96% – ფილტვის სიმსივნით, 75% – ქრონიკული ბრონქიტისა და ემფიზემას შედეგად.

თამბაქოს ფოთლები შეიცავენ ერთ-ერთ შხამიან მცენარეულ ალკალოიდს ნიკოტინს. სხვადასხვა თამბაქოს სახეობებში ნიკოტინის რაოდენობა მერყეობს 0.3%-დან-7%-მდე. სასუნთქ სისტემაზე ზეგავლენას ახდენს როგორც თვით თამბაქო, ასევე თამბაქოს მონევის შედეგად წარმოქმნილი ბოლი. თამბაქოს ბოლი შეიცავს 4000-მდე ქიმიურ ნაერთს, რომლებიც ავლენენ მუტაგენურ, ტოქსიკურ, კანცეროგენულ გავლენას. თამბაქოს ბოლის კომპონენტებიდან 40 მათაგანი იწვევს სიმსივნის განვითარებას. თამბაქოს ბოლი შეიცავს რამოდენიმე ასეულ შხამს. გარდა ნიკოტინისა, მათ შორის აღსანიშნავია ციანიდი, დარიშხანი, ფორმალდეჰიდი, აზოტის ოქსიდი, ნახშირორჟანგი, ნახშირჟანგი (CO), ურეთანი, ვინილქლორიდი, „ფისი“ – შედეგება პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადებისაგან, რომლებიც ხასიათდებიან კანცეროგენული ეფექტით: ბენსპირენი, კრეზოლი, ფენოლი. თამბაქოს ბოლი შეიცავს ასევე რადიაქტიულ ნაერთებს პოლონიუმს, ტყვიას, ვისმუტს, მძიმე მეტალებს (კადმიუმი და სხვ.

დღეში სიგარეტის 1 შეფუთვის მონევა ედრება დასხივებას 500 რენტგენით ნელინადში, ხოლო ტემპერატურა, რომელიც ვითარდება მონევისას 700-9000-ს აღწევს. მსხვილ სასუნთქ გზებში ვითარდება ხველა და აქტივირდება ლორწოს წარმოქმნა, მცირე სასუნთქი გზები კი ვიწროვდება, ვითარდება ანთებითი პროცესი.

ზოგადად, ბრონქოპულმონალურ სისტემაზე თამბაქოს მონევის გავლენის უარყოფითი ასპექტები შემდეგნაირად არის ჩამოყალიბებული:

- ნიკოტინის აზოტის ოქსიდთან ურთიერთქმედებით წარმოიქმნება N-ნიტროზამინი, რომელიც განაპირობებს სიმსივნის განვითარებას;

- თამბაქოს ბოლის კომპონენტები ურეთანი, ბენზპირენი, ვინილქლორიდი –კანცეროგენული ნაერთებია, განსაკუთრებით დეტალურად შესწავლილია ბენსპირენის ბიოტრანსფორმაცია. სასუნთქი გზების უჯრედებში ბენსპირენი მეტაბოლიზდება P-450 სისტემით, მიიღება ეპოქსიდური ნაერთი, რომელიც შემდგომ გარდაიქმნება ეპოქსიდ-დიჰიდროდიოლისა და ეპოქსიდდიოლის წარმოქმნით, რომლებიც ასევე კანცეროგენული ნაერთებია;

- კადმიუმი – მძიმე მეტალია და იწვევს ბრონქოპულმონალური სისტემის უჯრედების მკვეთრად გამოხატულ დაზიანებას;

- პოლონიუმი-210 – განაპირობებს სიმსივნის განვითარებას. თამბაქოში პოლონიუმი ადსორბირდება ატმოსფეროდან, მისი ნახევრადდაშლის პერიოდი 138 დღეს აღემატება;

- თამბაქოს ბოლის კომპონენტების ზეგავლენით ირღვევა ნეიტროფილებისა და მაკროფაგების ფაგოციტარული ფუნქცია, მცირდება ნეიტროფილებისა და ალვეოლური მაკროფაგების ფაგოციტარული ფუნქცია, ასევე მცირდება მაკროფაგების ანტიმიკრობული აქტივობა. ამასთანავე, ბრონქებში აღინიშნება ნეიტროფილების რაოდენობის 2-3-ჯერ გაზრდა ნორმასთან შედარებით. ნეიტროფილები პროდუცირებენ დიდი რაოდენობით პროტეოლიზური ფერმენტს ნეიტროფილურ ელასტაზას, რომელიც განაპირობებს ფილტვის ელასტინის ბოჭკოების დესტრუქციას. შესაბამისად, ვითარდება ფილტვის ემფიზემის განვითარების წინაპირობა. პარალელურად ბრონქული ლორწოს მაღალი პროტეოლიზური აქტივობა აზიანებს ბრონქების მოციმციმე ეპითელიუმს;

- მოწვევის შედეგად ირღვევა სურფაქტანტის სინთეზი და ფუნქცია;

- ბოლის ხანგრძლივი ზემოქმედება დამაზიანებლად მოქმედებს ეპითელიუმის წამნამებზე, რაც აფერხებს მათ ფუნქციონირებას. მწველებს უვითარდებათ ქრონიკული ბრონქიტი, შედეგად ფერხდება წამნამებით ლორწოს გამოყოფა. თამბაქოს ბოლი იწვევს მოციმციმე ეპითელიუმის უჯრედებისა და კლარის უჯრედების (არაცილიარული ეპითელიუმის უჯრედები) მეტაპლაზიას. უჯრედები გარდაიქმნება ლორწონარმოქმნელ ფიალისებრ უჯრედებად. მეტაპლაზირებული უჯრედები ასევე შეიძლება გახდეს სიმსივნური უჯრედების წინამორბედი;

- თამბაქოს მოწვევის შედეგად ალვეოლური მაკროფაგები შთანთქავენ, ფაგოციტირებენ თამბაქოს ბოლის უხსნად ნაწილაკებს (კადმიუმი, პოლონიუმი და სხვ), შედეგად ციტოპლაზმა იღებს დამახასიათებელ ქვიშის შეფერილობა. ალვეოლური მაკროფაგების ასეთი დამახასიათებელი მორფოლოგიური ცვლილებები მწველის ბიოლოგიურ მარკერად მიიჩნევა. ამასთანავე, აღინიშნება ალვეოლური მაკროფაგების ციტოტოქსიკური აქტივობა სიმსივნური უჯრედებისადმი, რაც განპირობებულია ინტერფერონის სინთეზისა და ანტიბლასტური ციტოკინის სინთეზის დათრგუნვით. ქვეითდება იმუნური სისტემის დაცვითი ფუნქცია ზოგადად და ლოკალურად (ბრონქოპულმონალური), მნიშვნელოვნად მცირდება T-ქილერი ლიმფოციტების რაოდენობა და ფუნქცია, რაც ზრდის ბრონქების კარცინომას განვითარების ალბათობას;

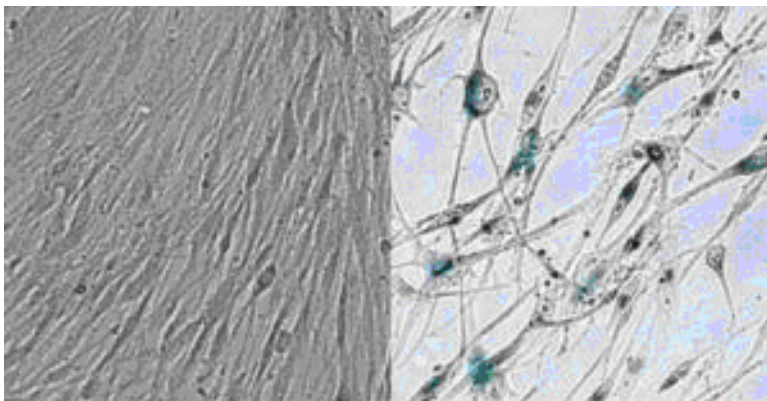
- ნიკოტინი განაპირობებს ალერგიული რეაქციების განვითარებას. თამბაქოს ბოლი განიხილება, როგორც ალერგენი, რომელიც განაპირობებს იმუნოგლობულინი IgE-ს გაძლიერებულ სინთეზს, მწველი ადამიანების ნახველში მკვეთრად მომატებულია ჰისტამინის რაოდენობა;

- ძლიერ დარტყმას იღებს გულ-სისხლძარღვთა სისტემა. მოწვევის შედეგად მათულობს სისხლის წნევა, იზრდება დაბალი სიმკვრივის და მცირდება მაღალი სიმკვრივის ქოლესტერინის რაოდენობა, ვითარდება ათეროსკლეროზის რისკი. განსაკუთ-

რებით ზიანდება პერიფერიული ძარღვები, ფეხების არტერიები. სპაზმის შედეგად, კუნთებს ცუდად მიეწოდება სისხლი, ხშირად ამ მდგომარეობას თან სდევს განგრენა. ნიკოტინი მონევის შედეგად 7 წამში თავის ტვინში აღწევს, მისი ზემოქმედებით ვითარდება წვრილი სისხლძარღვების სპაზმი, შედეგად ირღვევა ჟანგბადის მიწოდება თავის ტვინში. ასევე, დადგენილია მისი დამაზიანებელი ზემოქმედება სასქესო ორგანოებზე. მამაკაცებში ნიკოტინი განაპირობებს იმპოტენციის განვითარებას. მწველებში ხშირია კუჭ-ნაწლავის სისტემის დაავადებები (წყლული, გასტრიტი და ა.შ). თამბაქოს მოხმარება იწვევს იმუნური სისტემის სტატუსის ცვლილებას, შედეგად იზრდება ლეიკოზის განვითარების რისკი. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია თამბაქოს მოხმარება ფეხმძიმობის დროს. ფეხმძიმობისას თამბაქოს მოხმარება განაპირობებს პლაცენტის სისხლძარღვების სპაზმს, რაც ნაყოფში ჟანგბადის უკმარისობის მიზეზი ხდება. ასეთ მოვლენას თან სდევს ნაყოფის ნაადრევი მშობიარობა ან სიკვდილი, ნაყოფი, რიგ შემთხვევაში, განუვითარებელია.

• **თამბაქოს ბოლი, ჟანგბადის და აზოტის ოქსიდის მაღალი კონცენტრაცია, სასუნთქი სისტემის ანთებითი დაავადებები აქვეითებენ ისეთი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მეტაბოლიზმს, როგორცაა სეროტონინი, ნორადრენალინი, პროსტაგლანდინები, ანგიოტენზინ 1.** აქტიური და პასიური მოწევა განაპირობებს ბრონქების ეპითელიუმის დესტრუქციას, ბრონქების ლორწოვანი ჯირკვლების ჰიპერტროფიას, მუკოცილიარული კლირენსის დარღვევა, რასაც თან სდევს ლორწოს გადაადგილების შენელება. თამბაქოს ბოლი ნეიტროფილების ქემოტაქსისის ინჰიბიტორია. ბოლის ზემოქმედებით ალვეოლური მაკროფაგების რაოდენობის ზრდა აღინიშნება, თუმცა მათ დაქვეითებული აქვთ ფაგოციტარული ფუნქცია. ასევე თამბაქოს ბოლის ხანგრძლივი ზემოქმედება აქვეითებს T-ლიმფოციტების აქტივობას, თრგუნავს ანტიხეულეების სინთეზს, ასტიმულირებს იმუნოგლობულინი E-ს სინთეზს და ცდომილი ნერვის აქტივობას. ამასთანავე, ალვეო-

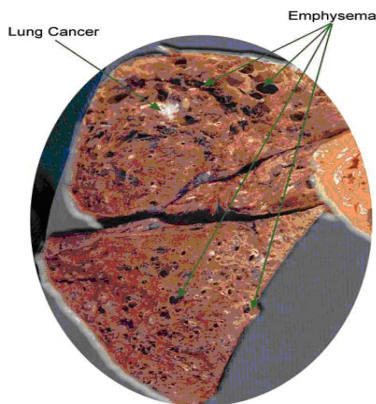
ლურ მაკროფაგებში სინთეზირდება ენზიმი, რომელიც გარდაქმნის ანგიოტენზინ 1-ს ანგიოტენზინ 2-ად, მონევის შედეგად იზრდება აღნიშნული ენზიმის აქტივობა. შესაბამისად, მატულობს ანგიოტენზინ 2-ის რაოდენობა, რომელიც მძრლავრი სისხლძარღვების შემავინროვებელი აგენტია. ასეთ შემთხვევაში ვითარდება ფილტვის ჰიპერტენზია.



სურ. 37.

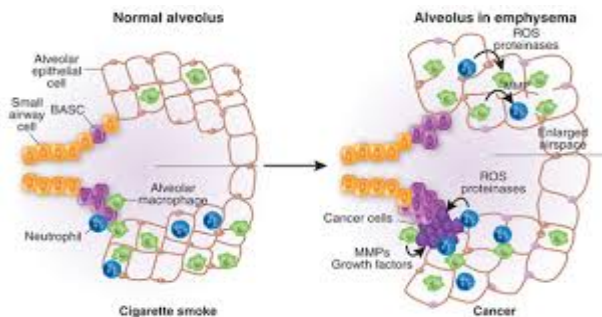
ადამიანის ჯანმრთელი ფილტვის ფიბრობლასტები (მარცხნივ) და მწვეელი ადამიანის ფილტვის ფიბრობლასტები (მარჯვნივ).
 ცისფრად – აკუმულირებული ბეტა-გალაქტოზიდაზა
 (უჯრედების ასაკის მარკერი). (Credit: University of Iowa/Nyunoya Laboratory)

7. ფილტვების ემფიზემა. ემფიზემა ფილტვების არასპეციფიკური დაავადების ფართოდ გავრცელებული ფორმაა. ემფიზემას დროს ადგილი აქვს ფილტვის ბრონქოლების საჰაერო სივრცეების გაფართოებას. მისი გამომწვევი მიზეზები 2 ჯგუფად იყოფა: 1. პათოლოგიური მიკროცირკულაცია, α 1-ანტიტრიპსინის თანდაყოლილი დეფიციტი, სურფაქტანტის თვისებების ცვლილება, ჰაერში მავნე ნივთიერებები; 2. ქრონიკული ობსტრუქციული ბრონქიტი – ალვეოლების გაჭიმვა.



სურ. 38.

ფილტვის დაავადებული ქსოვილი



ემფიზემას დროს ფილტვის უჯრედებში მრავლად გროვდება ლეიკოციტები. ემფიზემას პათოგენეზში ჩართული პროცესების უმრავლესობა ასოცირებულია თამბაქოს მოწევისასთან, თუმცა ცენტრალური ადგილი პროტეინაზულ-ანტიპროტეინაზულ ჰიპოთეზას განეკუთვნება. ამ ჰიპოთეზის თანახმად, ალვეოლური კედლის დარღვევის (დესტრუქციის) მიზეზი პროტე-

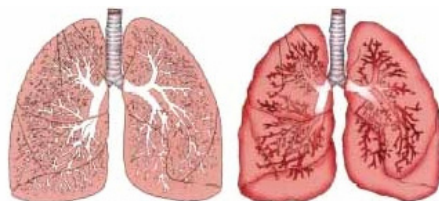
ინაზების აქტივობის შედეგია, რომლის შედეგადაც იშლება ექსტრაუჯრედული მატრიქსი.

ზოგადად, პათოლოგიურ პროცესებში ნებისმიერი ტერმინალური რესპირატორული ერთეულის კომპონენტის – ენდოთელიუმის, ეპითელიუმის, ინტერსტიციუმის ჩართვის შედეგად ფერხდება ფილტვებში გაზთა ცვლა. ეპითელიუმის დენუდაცია განაპირობებს სურფაქტანტის სინთეზის, მისი გამოყოფისა და დეპონირების დარღვევას, ირღვევა ალვეოლური-კაპილარული ბარიერის განვლადობა; ადგილი აქვს ალვეოლის სანათურში სითხის ექსუდაციას; ინტერსტიციული ფიბროზის განვითარების შედეგად ფერხდება გაზების დიფუზია; ენდოთელიუმის დაზიანება აძლიერებს ალვეოლურ/კაპილარული ბარიერის განვლადობას, ფილტვებში ადგილი აქვს ჰემოდინამიკურ დარღვევებს, იცვლება ვენტილაციისა და ჰემოპერფუზიის მოცულობის თანაფარდობა და ა.შ.

8. ხველა. ხველა რთული რეფლექტორული აქტია, რომელშიც რამოდენიმე მექანიზმი მონაწილეობს – სასუნთქი კუნთების დაძაბვით მკერდის შიდა წნევის გაზრდა, ხმის ნაპრალის ცვლილება და ა.შ. სასუნთქი ორგანოების დაავადებისას (ტრაქეიტები, ლარინგიტი, პნევმონია, ბრონქიტები) ხველა განპირობებულია სასუნთქი გზებისა და პლევრის რეცეპტორების გაღიზიანებით. ხველა შეიძლება ასევე გამოიწვიოს სისხლის მიმოქცევის მცირე წრეში სისხლჩაქცევამ (გულის მანკის დროს). ხველა შეიძლება იყოს მშრალი ან ნახველით და დაცვით როლს ასრულებს, განაპირობებს ბრონქებიდან ნახველის განდევნას (დრენაჟს). მშრალი ხველის დროს კი აუცილებელია შემარბილებელი საშუალებების მიღება (ტერმოპოსისის პრეპარატები, გლაუცინი, ლიბექსინი და სხვ).

9. მუკოვისციდოზი. მუკოვისციდოზი – მემკვიდრული აუტოსომური-რეცესიული მონოგენური მეტაბოლური დაავადებაა, ხასიათდება ეგზოკრინული ჯირკვლების სეკრეციის დარღვევით. მაღალი სიხშირით აღინიშნება კავკასიურ მოსახ-

ლეობაში (2500-ზე1 შემთხვევა). დაავადების კლინიკური სიმპტომები უპირატესად დაკავშირებულია რესპირატორული ტრაქტის და კუჭქვეშა ჯირკვლის ფუნქციასთან. დაავადება გამონეუულია ტრანსმემბრანული ქლორის იონის არხის დეფექტით. არხის გენის იდენტიფიცირებისას გამოვლენილია 200-მდე მუტაცია, 70% მუტაციების განპირობებულია ამინომჟავა ფენილალანინის დელეციით, რაც განაპირობებს არხის ცილის ფუნქციურ ცვლილებებს და, შესაბამისად, ქლორის იონების ტრანსპორტის დარღვევას, იონების გაუნვლადობას არხის მიერ. არხის მუტაციის შედეგად უჯრედში ქლორის იონების დაგროვება აღინიშნება, ეს კი განაპირობებს სანათურის სადინრების ელექტროქიმიური პოტენციალის ცვლილებას, რასაც თან სდევს ნატრიუმის იონების უჯრედში დიდი რაოდენობით შეღწევა (სანათურიდან უჯრედში) და შემდგომ, უჯრედგარე სივრციდან წყლის გაძლიერებული შთანთქმა. შედეგად სეკრეტი სქელდება, ირღვევა მისი გადაადგილება. ასეთი ანომალია განაპირობებს ელექტროლიტების დისბალანსს ბრონქულ სეკრეტში, ასეთი სეკრეტი ხასიათდება წყლის დაბალი შემცველობით და მაღალი სიბლანტით, რაც ეწინააღმდეგება ეპითელიუმის ნორმალურ ფუნქციონირებას. ადგილი აქვს მცირე სასუნთქი გზების ობსტრუქციას. პაციენტების უმეტესობაში სიმპტომები ადრეულ (ბავშვობის) ასაკში ვლინდება. კლინიკურად მუკოვისციდოზი ვლინდება განმეორებად ბრონქოპნევმონიებში და ბრონქექტაზებში.



ჯანმრთელი ფილტვები მუკოვისციდოზი

1

¹ <https://www.emaze.com/@AQFQCRQC>

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. ალექსიძე ნ. ნორმალური და პათოლოგიური ბიოქიმია მედიკოსებისათვის. 1 და 2 ტომი, თბილისი, 2008 (გაზთა ცვლა).
2. კოშორიძე ნ., მენაბდე ქ. ფუნქციური ბიოქიმია. თბილისი, 2009 (გაზთა ცვლა).
3. სოლომონია რ. ბიოქიმია. თბილისი, 1995 (სურფაქტანების დახასიათება, გაზთა ცვლა).
4. Textbook of Biochemistry (With Clinical correlations). Edit. by Devlin Th. WILEY-LISS, 2006 (სურფაქტანების დახასიათება, გაზთა ცვლა).
5. Jo Rae Wright. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5: 58-68. doi:10.1038/nri1528.
6. Phetps DS. Pulmonary surfactant modulation of host-defense function. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology*. 1995; 5:221-9.
7. Ross MH, Gordon KI, Pawlina W. *Histology: A text and atlas*. 2002. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia
8. King LS, Nielsen S, Agre P. Aquaporin-1 water channel protein in lung. Ontogeny, Steroid-induced expression and Distribution in rat. *J.Clin.Invest*. 1996,97(10):2183-2191.
9. Verkman AS, Matthay MA, Song Y. Aquaporin water channels and lung physiology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Phbysiol* 2000, 278(Is5):L867-L879.
10. Kwon OJ, Jose PJ, Robbins RA, Schall, Williams TJ, Barnes PJ. Glucocorticoid inhibition of RANTES expression in human lung epithelial cells. *Americ. J Respir Cell and Molec Biol*. 1995;12(5):488-496.
11. Petrek M, Pantelidis P, Southcott AM, Lympany P, Safranek, Black CM, Kolek V, Weigl E, du Bois RM. The source and role of RANTES in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 1997; 10:1207-1216.
12. Koyama N, Inase N, Tanaka M, Ichioka M, Sasaki S, Marumo F. Aquaporin 3 is induced in rat alveolar epithelium after birth. *IUBMB Life (Intern Union of Biochemistry and Mol Biol*. 2008, 44(Is5):869-875.

13. P. Whitney, S. Maxwell, R. U. Ryan, Massaro D. Synthesis and binding of lactose-specific lectin by isolated lung cells. *Amer J Physiol Cell Physiol*, 1985, 248(Is 3 258). C-258-264.
14. Haagsman H.P, Elfring RH, van Buel Blm, Voorhout WF. The Lung lectin surfactant A aggregates phospholipid vesicles via a novel mechanism. *Biochem. J.* 1991, 275:273-276.
15. Daniels, Christopher B. and Orgeig, Sandra (2003). "Pulmonary Surfactant: The Key to the Evolution of Air Breathing". *News in Physiological Sciences* **18** (4): 151–157.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=12869615&dopt=Abstract.
16. Alveoli: Gas Exchange and Host Defense, ISBN:978-3-211-83564-7 (Print) 978-3-211-26392-1 (Online[1]).
17. Saladin **Anatomy and Physiology: the unity of form and function** 4th ed. McGraw Hill, NY, NY 2007.
18. LeVine AM, Elliott J, Whitsett JA, Srikiatkachorn A, Crouch E, DeSilva N, Korfhagen T. Surfactant Protein-D enhances phagocytosis and Pulmonary clearance of respiratory syncytial virus. *Am.J.Respir.Cell Mol.Biol.* 2004, 31(2):193-199.
19. Patrick Waters, Mudit Vaid, Uday Kishore and Taruna Madan. Lung Surfactant Proteins A and D as Pattern Recognition Proteins.
20. Hogg JC, Senior RM. Chronic obstructive pulmonary disease c 2: Pathology and biochemistry of emphysema. *Thorax.* 2002; 57(9): 830-34. doi: 10.1136/thorax.57.9.830.
21. Bugdayci G, Kaplan T, Sezer S, Turhan T, Koca Y, Kocer B, Yildirim E. Matrix metalloproteinase-9 in broncho-alveolar lavage fluid of patients with non-small cell lung cancer. *Exp.Oncol.* 2006; 28(2):169-171.
22. Cakley R, Boucher R. Regulation and Functional Significance of airway surface liquid pH. Intern.Sympos. "HCO₃⁻ and cystic Fibrosis". San Diego, CA (USA), March 3-5, 2001. (*JOP. J Pancreas*, 2001; 2(4):294-300.

23. Cerra RF, Haywood-Reid PL, Barondes SH. Endogenous mammalian lectin localized extracellularly in lung elastic fibers. *J Cell Biol.* 19.
24. Martin Fronius, Wolfgang G. Clauss and Mike Althaus. **Why do we have to move fluid to be able to breathe?** *Front. Physiol.*, 22 May 2012 | doi: 10.3389/fphys. 2012.00146.
<http://meduniver.com/Medical/pulmonologia/96.html> MedUniver.
25. Matthay M.A., Folkesson H.G., Clerici C.I. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema *Physiol. Rev.* 82: 569 – 600, 2002.
26. Berg, Jeremy M. (2007). *Biochemistry*, 6th Ed., Sara Tenney. ISBN0-7167-8724-5. 2. Campbell, Neil A. *Biology*. 7th ed. San Francisco, 2005. 3. <http://medical-ictionary.thefreedictionary.com/2,3-bisphosphoglycerate,+diphosphoglycerate>
27. Meshell D. Johnson, Jonathan H. Widdicombe, Lennell Allen, Pascal Barbry, and Leland G. Dobbs. Alveolar epithelial type I cells contain transport proteins and transport sodium, supporting an active role for type I cells in regulation of lung liquid homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Feb 19; 99(4): 1966-1971.
28. Glenn W. Vicary, Jeffrey D. Ritzenthaler, Tanmay S. Panchabhai, Edilson Torres-González, Jesse Roman. Nicotine stimulates collagen type I expression in lung via $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Respiratory Research* 2017 **18**:115, <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0596-8>.

გამომცემლობის რედაქტორი

დამკაბადონებელი

გარეკანის დიზაინერი

გამოცემის მენეჯერი

მაია ეჯიბია

ხათუთა ბადრიძე

ნინო ებრალიძე

მარია ერქომაიშვილი

0179, თბილისი, ი. ჭავჭავაძის გამზირი, 14

14, Ilia Tshavtchavadze Ave., Tbilisi 0179

Tel.: 995(32) 225 14 32

www.press.tsu.ge

