

ნინო ელოშვილი, მანანა კოპლატაძე,
დავით ვირსალაძე, თამარ სანიკიძე,
დავით თანანაშვილი

**ოქსიდაციური სტრესი და
ენდოთელური დისფუნქცია
მეტაბოლური სინდრომის
დროს**

რედაქტორებისაგან:

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის, არტერიული ჰიპერტენზიის, სიმსუქნისა და დისლიპიდემიის ხშირი შეთანაწყობა ძალიან დიდხანს ძირითად და თანხმლებ დაავადებათა რანგში განიხილებოდა. სადღეისოდ ისინი ერთ სინდრომად იყრიან თავს, რაც ათეროსკლეროზის პათოგენეზური მექანიზმების ძირეული წვდომის და სამკურნალო-პრევენციული ღონისძიებების კომპლექსური გატარების პერსპექტივებს სახავს. საფრთხე კი რეალურია.

გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებებზე აშშ-ში ყოველწლიური დანახარჯები 60 მილიონ დოლარს შეადგენს. ეს სუპერსახელმწიფო სხვა ქვეყნებთან შედარებით მეტაბოლური სინდრომის გავრცელების მხრივაც ლიდერობს. მეტაბოლური სინდრომი აქ ქალების 25%-ს და მამაკაცების 22%-ს აღენიშნება.

მსოფლიო ჯანდაცვის უმწვავესი პრობლემის – კარდიო-ვასკულურ დაავადებათა თავიდან აცილება მოითხოვს არა მხოლოდ ექიმსა და პაციენტს შორის კავშირსა და სამკურნალო-საშუალებათა შუამავლობას, არამედ ავადმყოფი და აგრეთვე – თვით ჯანმრთელი პირების ცხოვრებისეული სტერეოტიპებისა და "რჯულზე უმტკიცესი ჩვევების" ცვლილებას; სხვადასხვა ქვეყანაში უკვე დანერგილია "მეტაბოლური სინდრომის შესახებ სწავლებისა და მკურნალობის" თუ "დიაბეტის პრევენციის" პროგრამები. აღნიშნულ ჯგუფებში ჩართულია ექიმი, ექიმის ასისტენტი, ექთანი, დიეტოლოგი, ფარმაცევტი, ფსიქოლოგი, ფიზიკური მწვრთნელი და პროგრამგამოვლილი მოხალისეები. აშშ-ში, გაერთიანებულ სამეფოში, იაპონიასა და სინგაპურში თადარიგს ბავშვობიდან იჭერენ და

ბალანსირებული კვებისა და ფიზიკური აქტივობის შესახებ ინფორმაცია სასწავლო პროგრამაშია ჩართული. **ჯანმო**-ს 2004 წლის განცხადებით, კარდიოვასკულურ გართულებათა ოპტიმალური პრევენციისა და ცხოვრების ჯანმრთელი წესის არჩევისათვის საჭიროა შემუშავდეს ჯანმრთელობის გლობალური სტრატეგია (დიეტა, ფიზიკური აქტივობა, ადრეული მედიკამენტური ჩარევა). **ჯანმო**-სა და დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაციის ერთობლივი შეთანხმებით, ყველა მიმართულებით უნდა დაიგზავნოს რაც შეიძლება მარტივი სახის შეტყობინება: "მეტი იარეთ და ნაკლები მიირთვიო". სასიკეთო ძვრებსა და შედეგებზე მსჯელობისათვის კი სულ უფრო ხშირად მიმართავენ რედოქს-სტატუსისა და ენდოთელიუმის ფუნქციის მდგომარეობის შეფასებას.

მკვლევართა მიერ სხვადასხვა პათოლოგიურ პროცესთა შესწავლის კვალად, სულ უფრო თვალსაჩინო ხდება არსებულ დარღვევათა სტერეოტიპული ხასიათი უჯრედულ და სუბუჯრედულ დონეებზე. სწორედ ასეთ არასპეციფიკურ პათოლოგიურ მექანიზმთა რიცხვს მიეკუთვნება რედოქს-სისტემის დისბალანსი (ოქსიდაციური სტრესი). ჟანგვითი სტრესის მიმართ განსაკუთრებით მოწყვლადი აღმოჩნდა ენდოთელიუმი – სისხლძარღვთა კედლის შიდა შრე, რომელსაც საკვანძო მნიშვნელობა ენიჭება ვასკულური ჰომეოსტაზის რეგულირებაში. ენდოთელური დისფუნქცია დაკავშირებულია კარდიოვასკულური რისკის ზრდასთან და ათეროსკლეროზული დაავადების აქტიურობის დამოუკიდებელ მარკერს წარმოადგენს. მას აქვს სისტემური ხასიათი და მოიცავს როგორც კორონარულ, ისე პერიფერიულ სისხლძარღვოვან ქსელს.

ამრიგად, უაღრესად აქტუალურია მონოგრაფიაში დასმული საკითხები: ოქსიდაციური სტრესის მანიფესტაციის ხასიათის კომპლექსური შესწავლა ათეროსკლეროზის რისკ-ფაქტორთა მეტაბოლური სინდრომის სახით გაერთიანების დროს; სისხლის რედოქს-სტატუსისა და ენდოთელიუმის ფუნქციის დარღვევაში მეტაბოლური სინდრომის ცალკეული

კომპონენტების წვლილის შეფასება; ანტიდიაბეტური თერაპიის სხვადასხვა მეთოდთა ფონზე NO-ს – ენდოთელიუმის ფუნქციის ამ უმთავრესი მარკერის **პპრ**-მაჩვენებელთა ცვლილების ხასიათის გამორკვევა, მითუმეტეს, რომ ენდოთელიუმში მომავალში თერაპიული ინტერვენციის ძირითად სამიზნედ მოიაზრება.

ლიტერატურის წყაროებში გაბნეული უზარმაზარი ინფორმაცია მონოგრაფიაში შეჯერებული და ერთ ლოგიკურ ლერძზეა აკინძული. თანმიმდევრულად არის განხილული სამეცნიერო ფაქტები და მათ შორის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირები მეტაბოლური სინდრომის ერთიან ჯაჭვში, რომლის თითოეული რგოლი თავისთავად მანკიერ წრედ წარმოგვიდგება.

ნაშრომში გაყლერებულია მრავალი კითხვა, რომელთა ნაწილს პასუხი მომავალში უნდა გავცეს. მეტაბოლური სინდრომის სადავო კომპონენტის — მიკროალბუმინურიის მსგავსად, რედოქს-სისტემის კონტექსტში წარმოდგენილია თირკმლის ფუნქციის კიდევ ერთი მარკერი — სისხლში შარდოვანას დონე და ასევე — ჰემატოლოგიური პარამეტრები. უაღრესად საინტერესოა თავად ფაქტი მეტაბოლური სინდრომის მქონე პაციენტებში, თვით ანემიის არარსებობისას, ჯანმრთელ პირებთან შედარებით, ერითროციტთა და ჰემოგლობინის კონცენტრაციათა სარწმუნო დაქვეითების შესახებ, რაც კარდიოვასკულურ დაავადებათა მანიფესტაციის შემთხვევაში დამამძიმებელ გარემოებად მოგვევლინება.

უნდა აღინიშნოს, რომ მეტაბოლური სინდრომი თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ენდოკრინოლოგიის კათედრისა და მისი ხელმძღვანელის — პროფ. დავით ვირსალაძის ერთ-ერთი ძირითადი სამეცნიერო მიმართულებაა. აქ წლების მანძილზე დაგროვილი და უკვე ტრადიციად ქცეული თეორიული და პრაქტიკული ცოდნა მრავალ სამეცნიერო ნაშრომს დაედო საფუძვლად და არც ეს მონოგრაფიაა პირველი.

მეტაბოლური სინდრომის მულტიფაქტორული ბუნება და გავრცელების მასშტაბები დაყოვნების საშუალებას

არ იძლევა. დღევანდელი მსოფლიო პირისპირ აღმოჩნდა უაღრესად სერიოზული, სიკვდილიანობის ყველაზე მაღალი მაჩვენებლის მქონე და ჯერ კიდევ შეუსწავლელი სინდრომის წინაშე; მისი საბოლოო გამორკვევა და მასთან გამკლავება კი ნიშნავს და გულისხმობს მოლეკულურ და სუბმოლეკულურ სიღრმეთა ძირეულ წვდომას. თავისი დადგენილი და ჯერაც უცნობი ნიშნების სიმრავლით, მეტაბოლური სინდრომი შეიძლება პანდორას ყუთს მივამსგავსოთ, რომელსაც ინტერესით შეპყრობილმა მეცნიერებამ თავი ახადა და საიდანაც უამრავი სნეულება მოეფინა ქვეყანას. ნამდვილად ღირს, ეს ყუთი კიდევ გაიხსნას, რადგან იმედი ყველაზე ღრმად, ფსკერზეა დარჩენილი.

დინარა კასრაძე
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი

მანანა კიკნაძე
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი

სარჩევი

მესამეი	9
თავი I. მეტაბოლური სინდრომი, ოქსიდაციური სტრესი, ენდოთელური დისფუნქცია და მათი ურთიერთქმედების შესაძლო მექანიზმები	11
§1.1. მეტაბოლური სინდრომის დეფინიცია, შემადგენელი ნიშნები და მათი შეფასების კრიტერიუმები	11
§1.2. ათეროსკლეროზი — ანთებითი დაავადება	20
§1.3. ენდოთელიუმი — ენდოკრინული ორგანო	23
§1.4. ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები და ოქსიდაციური სტრესი	25
§1.5. ინსულინრეზისტენტობა-ჰიპერინსულინემია და ოქსიდაციური სტრესი	36
§1.6. გამოკვლევის დიზაინი, კვლევის მასალა და გამოყენებული მეთოდები	41
1.6.1. ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსის მეთოდი (ეპრ-სპექტროსკოპია)	45
თავი II. ოქსიდაციური სტრესის ათომბანეზური როლი მეტაბოლური სინდრომის ჩამოყალიბებაში	49
§2.1. რედოქს-სისტემის მარკერების თავისებურებანი მეტაბოლური სინდრომის დროს	49
§2.2. რედოქს-სისტემის მდგომარეობა სქესის, ასაკისა და დიაბეტის ხანგრძლივობის მიხედვით	61
§2.3. რედოქს-სისტემის მდგომარეობა შაქრიანი დიაბეტის კომპენსაციის ხარისხის მიხედვით	69

§2.4. რედოქს-სისტემის მდგომარეობა სხეულის მასის ინდექსისა და ლიპიდური სტატუსის მიხედვით	77
§2.5. რედოქს-სისტემის მდგომარეობა სისხლის არტერიული წნევის მიხედვით	94
§2.6. თირკმლის ფუნქცია და რედოქს-სისტემის მდგომარეობა	99
2.6.1 რედოქს-სისტემის მდგომარეობა შარდში ალბუმინის ექსკრეციის მიხედვით	99
2.6.2. რედოქს-სისტემის მდგომარეობა სისხლში შარდოვანას დონის მიხედვით	104

თავი III. რედოქს-სისტემის მდგომარეობა ანტიოქსიკანტური თერაპიის მეთოდების მიხედვით მეტაბოლური სინდრომის დროს გორილიზაცია	110 125
--	--------------------------

შესავალი

არც ერთ ომსა და სტიქიურ უბედურებას არ შეუწირავს იმდენი ადამიანი, რამდენიც ათეროსკლეროზს – მისი ეპიდემია მსოფლიოში ახლაც მძვინვარებს. ათეროსკლეროზი კვლავ რჩება კაცობრიობის გადაუჭრელ პრობლემად და ფესვებიც მძლავრად აქვს გადგმული ისეთ დაავადებებსა და პათოლოგიურ მდგომარეობებში, როგორებიცაა ინსულინრეზისტენტობა/ჰიპერინსულინემია, გლუკოზოტოლერანტობის დარღვევა/შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2, არტერიული ჰიპერტენზია, სიმსუქნე, დისლიპიდემია. სწორედ ათეროსკლეროზის პათოგენეზური ფესვების ძიებამ გამოიწვია ამ კომპონენტების გაერთმთლიანება მეტაბოლური სინდრომის (მს) სახით. ეს გასული საუკუნის 70-იან წლებში მოხერხდა. მს საყოველთაო ყურადღების ცენტრში მიექცა; გაჩნდა ათეროსკლეროზის პრევენციის ან მკურნალობის იმ ეტაპზე დანყების პერსპექტივა, როცა კარდიოვასკულური დაზიანება ჯერ კიდევ შექცევადია. სისხლძარღვის კედლის ამგვარი დაზიანების მორფოლოგიურ სუბსტრატს ფოლაქი წარმოადგენს. მისი ჩამოყალიბება რამოდენიმე სტადიას მოიცავს:

- ენდოთელიუმზე ლეიკოციტების ადჰეზიასა და მიგრაციას;
- ათეროგენული ლიპოპროტეიდების ჟანგვით მოდიფიკაციას;
- ამავე დაჟანგული ნაწილაკების სუბენდოთელურ შრეში შეღწევასა და ლეიკოციტებით ფაგოციტოზს;

გლუვეკუნთოვან უჯრედთა მიგრაცია-პროლიფერაციას.

ამგვარად, ფოლაქის ფორმირებაში გამოიკვეთა იმუნური სისტემის, დისლიპიდემიისა და სისხლძარღვის კედლის ელემენტების როლი; შემდგომ კვლევათა შედეგებით კი ათეროგენული პროცესი გასცდა ლოკალური დაზიანებების ფარგლებს და გენერალიზებული ხასიათი შეიძინა.

მს-ის კომპონენტების საერთო გამოსავალი ათეროსკლეროზის სახით, ცხადია, გულისხმობს საერთო საფუძვლის არსებობასაც; უჯრედული და სუბუჯრედული სიღრმეების კვლევისას სწორედ

ასეთი სტერეოტიპური პათოგენური მექანიზმები გამომზეურდა. ათეროსკლეროზისა და მისი რისკ-ფაქტორების დროს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაზიანება წარმოგვიდგა, როგორც ქრონიკული ანთებითი რეაქცია, რაც, თავისთავად, ჟანგვა-აღდგენითი სისტემის ცვლილებასთანაა კავშირში. ამ პროცესებში ჩართული აღმოჩნდა სისხლძარღვთა შიდა ზედაპირის ამომფენი თხელი ქსოვილი – ენდოთელიუმი, თან არა როგორც პასიური მსხვერპლი, არამედ როგორც ანგარიშგასანევი თანამონაწილე.

ათეროგენეზის ტრიგერი – ოქსიდაციური სტრესი დასტურდება სხვადასხვა კარდიოვასკულური რისკ-ფაქტორის: შაქრიანი დიაბეტის [135, 201], სიმსუქნის [53], დისლიპიდემიის [136] თუ არტერიული ჰიპერტენზიის [136, 222] დროს. ჟანგვა-აღდგენითი სისტემის მს-ის კომპონენტებისათვის დამახასიათებელ ცვლილებებს სულ უფრო და უფრო დიდი როლი ენიჭება სისხლძარღვოვანი კატასტროფების განვითარებაში – ამ კომპონენტებისა და რედოქს-სისტემის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის საერთო პროათეროგენულ შედეგებს შემდეგში უფრო დანვრილებით შევხებით. სხვადასხვა წყაროს მიხედვით, ოქსიდაციური სტრესი ვლინდება თავად მს-ის დროსაც [104, 111, 124]. შესაბამისად, მს-ით დაავადებულ პაციენტებში სისხლის ჟანგვა-აღდგენით სპექტრში დარღვევების არსებობას ჩვენ თავიდანვე მოველოდით; რედოქს-პარამეტრების უშუალო განსაზღვრისათვის გამოვიყენეთ რა ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) მეთოდი, ჩვენ ეს ცვლილებები დავაკონკრეტეთ და საკუთარი კლინიკური მასალის სახით თქვენს სამსჯავროზე გამოვიტანეთ. მონოგრაფიაში თავმოყრილი, შეჯერებული და წარმოდგენილია მრავალი მეცნიერისა და მკვლევარის ნაშრომ-ნააზრევი, რითაც კიდევ ერთხელ ვცადეთ, თვალი გაგვესწორებინა მს-ის — ამ უდიდესი სამედიცინო-სოციალური პრობლემის მასშტაბებისთვის.

თავი I. მეტაბოლური სინდრომი, ოქსიდაციური სტრესი, ნაღოთელური ღისფუნაქია და მათი ურთიერთქავეობის შესაძლო მექანიზმები

1.1. მეტაბოლური სინდრომის რეგინისია, მეტაბოლური ნიშნები და მათი შეფასების კრიტერიუმები

„ყველამ ვიცით რომ ჯიბების ჯროს მძფრდება ზრტერიული ჯეფეებს. ჰმსონავე, ჯიბებს წვექალებზე ჯეჟეტივებელი სტერებიც მოჰყვს: სიმსკენე, ინსულინის მოქმედების მიმართ რეზისტენტობა ჯე სისხლის მძფრე წნევა“

პ. გულო

მეტაბოლური სინდრომი იმ მეტაბოლური დარღვევების ერთობლიობაა, რომელთაგან თითოეული დამოუკიდებელ კარდიოვასკულურ რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს. თანაარსებობისას, ამ რისკ-ფაქტორთა დამაზიანებელი ეფექტი იზრდება.

მს-ის ძირითადი ბირთვი თავიდან “სასიკვდილო კვარტეტის” – ნახშირწყლოვანი ცვლის მოშლის, არტერიული ჰიპერტენზიის, სიმსუქნისა და დისლიპიდემიის ერთობის სახით გამოიკვეთა. ექსპერტთა სხვადასხვა ჯგუფის მიერ მოწოდებულ მს-ის კლასიფიკაციითა შორის აღსანიშნავია ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (ჰაემო, 1998 წ., 2002 წ.), National Cholesterol Education Program - Third Adult Treatment Panel (NCEP ATP III, 2001 w.), European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) (2002 წ.), ვ. ივერიელის სახ. საქართველოს ენდოკრინოლოგთა საზოგადოების (საეს, 2004 წ.) და International Diabetes Federation (IDF, 2005 წ.) განმარტებები [142, 152, 179, 211, 237]. ეს კლასიფიკაციები მს-ის ძირითადი კომპონენტების (“სასიკვდილო კვარტეტი”) აღიარებით თანხვედება ერთმანეთს, თუმცა დეტალებში განსხვავდებიან. მს-ის იდენტიფიცირების

კრიტერიუმთა სხვაობის მიზეზი მიზნებისა და ამოცანების სხვადასხვაობაში მდგომარეობს.

ჯანმო–ს კლასიფიკაცია ეყრდნობა იმ ფაქტს, რომ ინსულინრეზისტენტობა **მს**–ის საბაზისო კომპონენტია. **მს** წარმოდგენილია ნახშირწყლოვანი დისმეტაბოლიზმის დასაწყისის ან უკვე განვითარებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2–ის (**შდ2**) კონტექსტში. ამრიგად, კარდიო–ვასკულური დაავადებების რისკის ზრდის გარდა, **ჯანმო**–ს დეფინიცია დიაბეტის მომატებული რისკის მქონე პირების იდენტიფიკაციასაც ითვალისწინებს (თუ **შდ2** ჯერაც არ არის მანიფესტირებული). ამის გამო **მს**–ის დიაგნოზში აუცილებლად ფიგურირებს გლიკემიური სტატუსი:

- **ინსულინრაზისტენტობა** (კლამპირების მეთოდით)
და/ან:

- **დარღვეული გლუკოზოტოლერანტობა**

გლიკემია უზმოდ - < 126 მგ/დლ;

პოსტპრანდიული - ≥ 140 და < 200 მგ/დლ;

- **დარღვეული უზმოს გლიკემია**

გლიკემია უზმოდ - ≥ 110 და < 126 მგ/დლ;

- **შაქრიანი დიაბეტი ტ. 2**

გლიკემია უზმოდ - ≥ 126 მგ/დლ;

პოსტპრანდიული - ≥ 200 მგ/დლ.

ამას ემატება 2 ან მეტი ნიშანი ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან:

- **სისხლის არტერიული წნევა** – $\geq 140/90$ მმ.ვწყ.სვ.;

- **კლავის ტრიგლიცერიდები** – ≥ 150 მგ/დლ

და/ან

მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროთეიდების ქოლესტერინი
 < 35 მგ/დლ (მამაკაცები); < 40 მგ/დლ (ქალები);

- **ცენტრალური სიმსუქნე**

წელი–ბარძაყის თანაფარდობა

> 0.90 (მამაკაცები); > 0.85 (ქალები)

ან

სხეულის მასის ინდექსი (სმი) > 30 კგ/მ²;

- **მიკროალბუმინურია**

შარდით ალბუმინის ექსკრეცია ≥ 20 მკგ/წთ

ან

ალბუმინ–კრეატინინის ფარდობა ≥ 30 მგ/გ.

ჯანმო–ს ზემოთგანხილული კლასიფიკაციის მოდიფიკაციას წარმოადგენს **EGIR**–ის დეფინიცია. ამ უკანასკნელში ინსულინრეზისტენტობის გამოსავლენად კლამპირების ტექნიკურად რთული და ძვირი მეთოდი შეცვლილია უზმოდ ინსულინის დონეთა გამოკვლევით; მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტერინის (**მსლ-ქოლ**) მიხედვით დისლიპიდემიის კრიტერიუმი საერთოა ორივე სქესის წარმომადგენელთათვის (<40 მგ/დლ); აბდომინური სიმსუქნის შეფასებისათვის მოწოდებულია წელის გარშემოწერილობის (**წმ**) განსაზღვრა (≥ 94 სმ. მამაკაცებისათვის და ≥ 80 სმ. ქალებისათვის), მითუმეტეს, რომ კომპიუტერული ტომოგრაფიის მონაცემებით, **წმ** უკეთესად კორელირებს აბდომინურ ცხიმოვან მარაგთან, ვიდრე წელი/ბარძაყის თანაფარდობა; მიკროალბუმინურია (**მა**) კი **მს**–ის კომპონენტებს შორის საერთოდ აღარ ფიგურირებს.

ლიტერატურის მონაცემებით, **მა** კარდიოვასკულური ავადობისა და სიკვდილიანობის პრედიქტორია [131, 174, 202]. კაპილართა დაზიანებული ენდოთელიუმიდან ალბუმინის გადინების გამო იგი ენდოთელური დისფუნქციის მარკერად წარმოგვიდგება. **მა** შეთანაწყობილი აღმოჩნდა არტერიულ ჰიპერტენზიასა და შაქრიან დიაბეტთან. მიუხედავად ამისა, **ჯანმო**–ს მიერ **მს**–ის კლასიფიკაციაში **მა**–ის მოყვანამ კრიტიკის ქარცეცხლი გამოიწვია. თუმცა არსებობს მონაცემები **მა**–ის ინსულინრეზისტენტობა/ჰიპერინსულინემიასთან (**ირ/ჰი**) კავშირის შესახებ [174], მკვლევართა ფართო წრეებში ეს საკითხი კვლავ სადავოდ მიიჩნევა. **მს**–ის ძირითად კომპონენტებს შორის **მა**–ის ჩართვის მოწინააღმდეგეთა მტკიცებით, **მა** კარდიოვასკულური გართულებების არა მიზეზი, არამედ მაცნე და მარკერია, ვინაიდან ტრანსკაპილარულად პროტეინის განვლადობის ზრდა გულ–სისხლძარღვთა დაავადების შორსნასულ სტადიაზე მიუთითებს; ამასთანავე, **მა** შეიძლება გვევლინებოდეს პათოლოგიური პროცესების (ჰიპერგლიკემია, ჰიპერტენზია) შედეგადაც, რაც ასევე არ არის **მს**–ის კომპონენტებთან ალბუმინურიის პათოგენეზური კავშირის არსებობის თანაბარმნიშვნელოვანი.

მაგალითისათვის მოყვანილია შემდეგი შედეგები: **მბ**-ის დონე არ კორელირებს **ირ**-თან ესენციური ჰიპერტენზიით შეპყრობილებში.; დიაბეტიანებში არ გამოვლინდა სარწმუნო კავშირი **ირ**-სა და შარდით ალბუმინის ექსკრეციას შორის; ინსულინსენსიტივობა თანაბარი აღმოჩნდა **შდ2** პაციენტებში მიკროალბუმინურიითა და მის გარეშე; **შდ2**-ით დაავადებულთა დიდი უმრავლესობა ინსულინრეზისტენტულია, მაგრამ მათგან მხოლოდ მცირე რაოდენობას აღენიშნება **მბ** [142]; მეორე მხრივ, არსებობს მონაცემები, სადაც **მბ**-ის მქონე პირებში 1,4-ჯერ ხშირია გლუკოზოტოლერანტობის დარღვევა, თავად დიაბეტის განვითარების რისკი კი 1,7-ჯერ მატულობს [174].

აღსანიშნავია, რომ **ჯანმრ**-ს ახალ, 2002 წ-ის კლასიფიკაციაში **მბ** აღარ გვხვდება.

ჯანმრ-ს მიერ შემუშავებულ პარადიგმას მისდევს კიდევ ერთი — **IDF**-ის დეფინიცია. ამ კლასიფიკაციაშიც არის ერთი აუცილებელი ფაქტორი, მხოლოდ **ირ** აქ შეცვლილია ცენტრალური სიმსუქნის კრიტერიუმით. ასეთი დიდი აქცენტი ცენტრალურ სიმსუქნეზე ემყარება მონაცემებს, რომ ვისცერული (და შესაძლოა — რეტროპერიტონეული და ეპიკარდიული) ცხიმი სხვა ფაქტორებზე უფრო მჭიდრო კავშირშია **მს**-ის დანარჩენ კომპონენტებთან.

☛ **ცენტრალური სიმსუქნე**

წელის გარშემოწერილობა (წმ)

≥ 94 სმ (მამაკაცებში); ≥ 80 სმ (ქალებში).

ამას ემატება ქვემოთმოყვანილი 4 ნიშნიდან 2 ნებისმიერი:

☛ **პლაზმის ტრიგლიცერიდების მატება**

≥ 150 მგ/დლ;

☛ **მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროთეიდების**

ჟოლესტარინის დაქვეითება

< 40 მგ/დლ (მამაკაცებში); < 50 მგ/დლ (ქალებში)

ან

ლიპიდური დარღვევების სპეციფიკური მკურნალობა;

- **სისხლის არტერიული წნევა**
სისტოლური - ≥ 130 მმ.ვწყ.სვ.;
დიასტოლური - ≥ 85 მმ.ვწყ.სვ.

ან

უკვე დადგენილი ჰიპერტენზიის მკურნალობა;

- **ღარღვეული უზომოს გლიკემია**

გლიკემია უზომოდ ≥ 100 მგ/დლ

ან

უკვე დადგენილი შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2.

ვინაიდან ჯერ კიდევ დასაბუთებას საჭიროებს **ირ/პი-**ის ვისცერული სიმსუქნით (**წმ**) რადიკალური ჩანაცვლების მიზანშეწონილობა, ეს ასპექტი შეიძლება წარმოდგენილი დეფინიციის სუსტ მხარედ ჩაითვალოს; თუმცა, **IDF**-ის კლასიფიკაციას პლიუსებსაც ნუ დავუკარგავთ: მასში **ჯანმრ.**-სა და **EGIR**-ის დეფინიციებში შემოთავაზებული ზოგი რთული და პრაქტიკულად ძნელად შესასრულებელი მეთოდი ამოღებულია და გამოიყენება ისეთი კომპონენტები, რომლებიც კლინიკაში რუტინულად იზომება, ეს კი უდავოდ აადვილებს პრაქტიკოსი ექიმების მუშაობას [21]. **IDF**-ის მსგავსი გამარტივებული მიდგომა ახასიათებს **NCEP ATP III**-ის ქვემოთ განხილულ კლასიფიკაციასაც.

მს-ის დეფინიციაზე მუშაობისას, **NCEP ATP III**-ის განსაკუთრებული ყურადღების საგანს ქოლესტერინემიის კვლევა-მენეჯმენტი და მასთან დაკავშირებული კარდიოვასკულური რისკი წარმოადგენდა. მისი გაიდლაინის მიხედვით, **შდ2** "კარდიოვასკულური დაავადების რისკის ექვივალენტია". ამ სტატუსით, **შდ2** პაციენტები კარდიოვასკულური რისკის მატებით უკვე დადგენილი გულ-სისხლძარღვთა დაავადების მქონე პირებს უთანაბრდებიან. თუმცა **ATP III**-ის კრიტერიუმებში **ირ**-ს განსაკუთრებული პრიორიტეტი აღარ ენიჭება და ამის გამო ნახშირწყლოვანი ცვლის მოშლაც, რომელიც 110 მგ/დლ-ზე მაღალი გლიკემიით ფასდება, ერთ-ერთია სხვა თანაბარმნიშვნელოვან კარდიოვასკულურ რისკ-ფაქტორთა შორის; ამრიგად, **მს**-ის დიაგნოზის დასასმელად მოწოდებულია ქვემოთმოყვანილთაგან ნებისმიერი 3 ან მეტი კომპონენტის ერთობლიობა:

- **გლიკემია უზომოდ ≥ 110 მგ/დლ;**
- **აბდომინური სიმსუქნე**
წელის გარშემოწერილობა
 >102 სმ (მამაკაცები), >88 სმ (ქალები);
- **კლავის ტრიკლიცარიდაზი**
 ≥ 150 მგ/დლ
და/ან
მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროთეიდების
ქოლესტერინი
 <40 მგ/დლ (მამაკაცები), <50 მგ/დლ (ქალები);
- **სისხლის არტერიული წნევა $\geq 130/85$ მმ.ვწყ.სვ.**

როგორც ვხედავთ, მს-ის შესწავლა ფართომასშტაბური სამეცნიერო პრობლემაა. ამ კომპლექსური ნოზოლოგიის ჩამოყალიბების სათავეებთან ქართული სამედიცინო სკოლაც დგას. მაშინ, როცა 1979 წელს ჩვენი მონოგრაფიის ერთ-ერთმა ავტორმა, პროფ. დავით ვირსალაძემ, წარმოადგინა ჰიპოთეზა სიმსუქნისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარებაში **ირ/ჰი-ის** შესაძლო პათოგენეზური როლის შესახებ, ხოლო ოდნავ მოგვიანებით (1985 წ.) ნივთიერებათა ცვლის მოშლის ვარიანტებში ივარაუდა ინსულინის პარციალური უკმარისობის შესაძლებლობა, ეს ყოველივე ერთგვარი “წინასწარმეტყველების” სახეს ატარებდა და მიუთითებდა მეტაბოლურ დარღვევათა კომპლექსურ კლასტერზე, რომელსაც ჯერ კიდევ არ ჰქონდა სახელი. იმჟამინდელი ჰიპოთეზა და ვარაუდები წლების შემდეგ მრავალი მეცნიერის ნაშრომით დაზუსტდა და დადასტურდა. დაგროვილი სამეცნიერო ცოდნისა და საკუთარი გამოცდილების ანალიზის შედეგები საბოლოოდ 1987-1988 წწ. G.Reaven-მა გამთლიანა, გამოაქვეყნა და წარმოადგინა ახალი “X-სინდრომის” სახით. ამ დროიდან, სულ რაღაც ორი ათეული წლის მანძილზე, მრავალგზის შეიცვალა აღნიშნული სინდრომის სახელწოდება (X-სინდრომი, რივენის სინდრომი, ინსულინრეზისტენტობის სინდრომი, დისმეტაბოლური სინდრომი, მეტაბოლური სინდრომი — მათი რიცხვი 20-ს აღწარბებს) და როგორ ზემოთ განვიხილეთ — დეფინიციები, შემადგენელი ნიშნები და შეფასების კრიტერიუმები. ბუნებრივია, ეს ინვესს საკმაო სირთულეებს სხვადასხვა შრომებში

მიღებული შედეგების ინტერპრეტაციისა თუ პაციენტების სკრინინგისა და მკურნალობის თვალსაზრისით, რის გამოც მს-ის უნივერსალური კლასიფიკაციის საკითხი კვლავ მსოფლიო სამეცნიერო წრეების ყურადღების ცენტრშია მოქცეული.

ამ მოსაზრებებიდან გამომდინარე, საქართველოში მკვლევართა და პრაქტიკოს ექიმთა მუშაობისას დაგროვილი გამოცდილებისა და არსებულ დეფინიციათა შესწავლა-შეჯერების საფუძველზე, დ. ვირსალაძის ხელმძღვანელობით შემუშავებულ და მოწოდებულ იქნა კომპრომისული ვარიანტი, რომელიც 2004 წელს საქართველოს ენდოკრინოლოგთა I ყრილობასა და ლოს-ანჯელესში ინსულინრეზისტენტობის სინდრომის მე-2 საერთაშორისო კონგრესზე იყო წარმოდგენილი [237].

საეს-ის კლასიფიკაცია განასხვავებს პაციენტების 2 კატეგორიას: ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევითა (მომატებული ინსულინრეზისტენტობა — $HOMA-IR > 1.5$, დარღვეული გლუკოზოტოლერანტობა, დარღვეული უზმოს გლიკემია, **შდ2**) და მის გარეშე, რაც საშუალებას იძლევა გართულებათა რისკის შეფასებისას ყურადღების მიღმა არ დარჩეს ნახშირწყლოვანი მეტაბოლიზმის როლი და მნიშვნელობა.

ნორმალური ნახშირწყლოვანი ცვლის შემთხვევაში — მს დგინდება შემდეგი 3 ნიშნის თანაარსებობისას — სიმსუქნე და/ან ვისცერული სიმსუქნე, არტერიული ჰიპერტენზია და დისლიპიდემია.

დარღვეული ნახშირწყლოვანი ცვლის შემთხვევაში — მს დგინდება შემდეგი 3 ნიშნიდან ნებისმიერი 2-ის შეთანაწყობისას — სიმსუქნე და/ან ვისცერული სიმსუქნე, არტერიული ჰიპერტენზია და დისლიპიდემია.

თითოეულ შემთხვევაში ნიშნების შეფასების კრიტერიუმები განსხვავებულადაა წარმოდგენილი (ცხრილი №1-1).

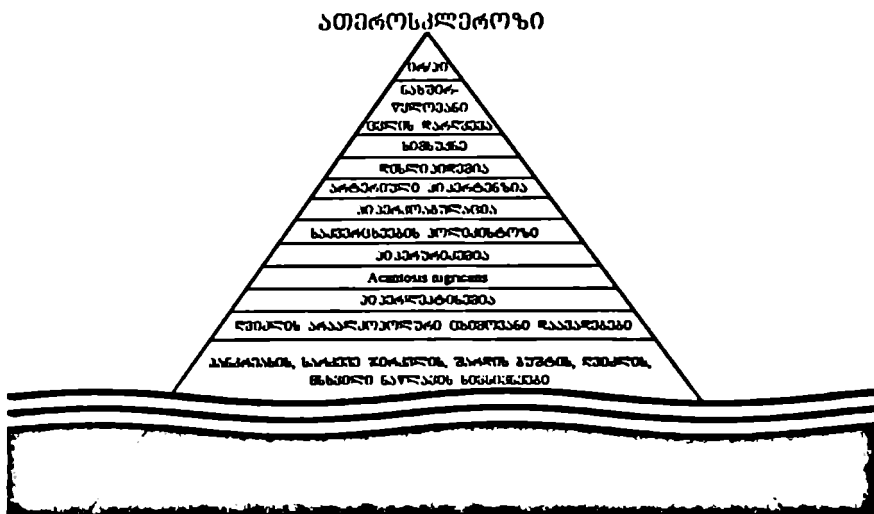
ნორმალური ნახშირწყლოვანი ცვლის მქონე პირებში **მს-ის** ნიშნების შეფასებისათვის მიღებულია შემდეგი კრიტერიუმები: სიმსუქნე — $სმმ \geq 30$ კგ/მ² და/ან ვისცერული სიმსუქნე — ნელი/თედოს გარშემონერილობათა შეფარდება > 0.9 (მამაკაცებში) და > 0.85 (ქალებში); დისლიპიდემია — პლაზმის ტრიგლიცერიდები (**ტბ**) ≥ 180 მგ/დლ და/ან **მსლ-ქოლ** < 40 მგ/დლ (მამაკაცებში) და < 50 მგ/დლ (ქალებში); არტერიული ჰიპერტენზია $\geq 140/90$ მმ.ვწყ.სვ. ან მკურნალობა ჰიპოტენზიური საშუალებებით.

№	პარამეტრი	კრიტერიუმი	
		ნორმალური ნახშირწყლო- ვანი ცვლა	დარღვეული ნახშირწყლო- ვანი ცვლა
1.	სმი, კგ/მ ² წელი/თეძო გარშემონერილობის შეფარდება მამაკაცები ქალები	≥ 30 > 0,9 > 0,85	≥ 27 > 0,9 > 0,85
2.	ტრიგლიცერიდები, მგ/დლ და/ან მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტერინი, მგ/ დლ მამაკაცები ქალები	≥ 180 < 40 < 50	≥ 150 < 50
3.	არტერიული სისხლის წნევა, მმ.ვწყ.სვ	≥ 140/90 ან მკურნალობა ჰიპოტენზიური საშუალებებით	≥ 135/85 ან მკურნალობა ჰიპოტენზიური საშუალებებით

ნახშირწყლოვანი ცვლის მოშლისას ეს კრიტერიუმები მკაცრდება, ვინაიდან ამ დროს რისკი მატულობს არა სიმსუქნის, არამედ უკვე ჭარბი მასის არსებობისას, სმი-ის ზღვრული მაჩვენებელი ქვეითდება და ≥ 27 კგ/მ²-ით განისაზღვრება; ამავე მიზეზით მცირდება ტბ-ისა (≥ 150 მგ/დლ) და არტერიული წნევის ($\geq 135/85$ მმ.ვწყ.სვ.) მონაცემები. გათვალისწინებულია რა ნახშირწყლოვანი მეტაბოლიზმის დარღვევისას ათერომატოზის განვითარებაში მსლ-ქოლ-ის კონცენტრაციათა სქესობრივი

განსხვავების ნიველირება, ქალებისა და მამაკაცებისათვის შემოთავაზებულია ამ ლიპოპროტეიდის საერთო კრიტერიუმი (<50 მგ/დლ).

კიდევ ბევრი სხვა ნოზოლოგიისა და პათოლოგიური მდგომარეობის დროს სწორედ **ირ/ჰი** აღმოჩნდა ის ბაზისი, რომელზეც შემდგომში დაშენდება ხოლმე მეტაბოლური დარღვევები და კარდიოვასკულური სისტემის მხრივ გართულებები [18, 24, 46, 196, 208, 244]. მს-ის კომპონენტთა კვლევა და მოძიება ახლაც არ წყდება და, შესაბამისად, ეს სინდრომი სულ უფრო ემსგავსება აისბერგს, რომლის წვერი ათეროსკლეროზია, წყალქვეშა ნაწილის სიღრმე კი, ჯერჯერობით, არავინ იცის (სურ.1).



სურათი №1. ათეროსკლეროზი და აისბერგი?!

„აუროსკლეროზი ეს არის უნივერსალური ფუნქციური მექანიზმის დარღვევა“

გ. ჩაიძე, ს. კაზანძე, გ. სამხაშვილი

თანამედროვე მონაცემები ათეროსკლეროზს წარმოგვიდგენს, როგორც სისხლძარღვთა კედლის გენერალიზებულ ქრონიკულ ანთებით რეაქციას. ყალიბდება აზრი, რომ სწორედ ანთებაა ათეროსკლეროზის განვითარების, პროგრესირებისა და სისხლძარღვოვანი კატასტროფების ერთ-ერთი ძირითადი მედიატორი [8, 20, 24, 92]. ამის საფუძველს იძლევა ათეროგენეზისათვის დამახასიათებელი ლიპიდური დარღვევების მიმდინარეობა სისხლძარღვთა ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედებისა და იმუნოციტების მონაწილეობით, ამავე უჯრედთა მიერ სეკრეტირებული ანთების მედიატორებისა და ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიისა და პერიფერიულ სისხლში სხვადასხვა ინფლამაციური მარკერის მატების ფონზე [8, 68, 84, 155]. კვლევათა შედეგებით, სუბკლინიკური ანთებაა მს-ის განუყოფელი ნაწილიც [103, 156, 180]. მს-ის დროს დადგენილია ენდოთელიუმ-დამოკიდებული დილატაციის შესუსტება [203], ანთების მედიატორების (C-რეაქტიული პროტეინი, ციტოკინები), პროკოაგულანტების (ფიბრინოგენი, პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორი-1), ენდოთელიუმის დისფუნქციის მარკერების (ადჰეზიური მოლეკულები, ასიმეტრიული დიმეთილარგინინი – ADMA) მატება [123, 196], ანტიოქსიდანტების (პარაოქსონაზა, E ვიტამინი) შემცირება [208].

ანთებითი რეაქციის გამწვებ მექანიზმად დღეისათვის აღიარებულ ანთების მედიატორებს მიეკუთვნება იმუნური და არა მხოლოდ იმუნური სისტემის უჯრედთა მიერ გამოთავისუფლებული ბიოაქტიური ნივთიერებები: პისტამინი, სეროტონინი, ლიზოსომური ფერმენტები, პროსტაგლანდინები, ლეიკოტრიენები, ზრდის ფაქტორები, ციტოკინები და სხვ. აღნიშნული მედიატორები ზრდიან მიკროსისხლძარღვთა განვლადობას, ახდენენ იმუნური მექანიზმების ჩართვას ნეიტროფილებისა და ფაგოციტების მოზიდვითა და აქტივირებით, ხელს უწყობენ სისხლძარღვშიდა

კოაგულაციას და არეგულირებენ ენდოთელიოციტების, მიოციტების, ფიბრობლასტების, იმუნური სისტემის უჯრედების პროლიფერაცია-დიფერენცირებას ანთების უბანში. დაზიანებულ კერის აღდგენის (რეპარაციის) და შემაერთებელი ქსოვილით ჩანაცვლებისაკენ მიმართული სწორედ ეს ფიზიოლოგიური პროცესი აღმოჩნდა ათეროსკლეროზის პათოგენეზის საფუძველი.

სისხლის რეოლოგიური თვისებების ცვლილება (სტაზი, თრომბოზი) და კაპილარების განვლადობის გაზრდა აადვილებს სისხლის უჯრედების (ლეიკოციტები, თრომბოციტები) მიგრაციას სისხლის ნაკადიდან სისხლძარღვთა სანათურში. ლეიკოციტებით მოფენილ ენდოთელიუმს ქვაფენილს ადარებენ, ხოლო თავად ფენომენი მოკირწყლადაა სახელდებული.

ენდოთელიუმზე ლეიკოციტების ადჰეზიის პროცესი განპირობებულია ადჰეზიური მოლეკულების (აშ) ექსპრესიით. აშ გააჩნია როგორც ლეიკოციტებს (მაგ. გლიკოპროტეიდები: Leucocyte Function-associated Antigen — ლეიკოციტური უჯრედულ-ადჰეზიური მოლეკულა, Mo — 1, p150, 95) [197] ასევე ენდოთელიუმს (ELAM—1 — Endothelial Leucocyte Adhesion Molecule—1 — ენდოთელური ლეიკოციტების ადჰეზიური მოლეკულა—1, ICAM—1 — Inter cellular Adhesion Molecule—1 — უჯრედშორისი ადჰეზიური მოლეკულა—1, VCAM — Vascular Cell Adhesion Molecule — სისხლძარღვთა უჯრედების ადჰეზიის მოლეკულა) [54, 92, 201]. ლეიკოციტური და ენდოთელური რეცეპტორები კომპლემენტურია ერთმანეთის მიმართ. ჩვეულებრივ, არასტიმულირებულ ლეიკოციტებში აშ მოთავსებულია ინტრაციტულულურად ვეზიკულურ აპარატში. გააქტიურებული ლეიკოციტების ზედაპირზე ამ ცილების სწრაფი გადმოსვლა სტიმულირდება ანთების მედიატორების (მაგ. C5a — კომპლემენტის ფრაგმენტის, LTB₄ — ლეიკოტრიენი B₄, TNF — Tumor Necrosis Factor — ს63 — სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი) მიერ. როგორც უკვე ვახსენეთ, ნეიტროფილების, ლიმფოციტების, ბაზოფილებისა და მონოციტების ადჰეზიისათვის ენდოთელიუმიც საჭიროებს ზედაპირული ადჰეზიური პროტეინების ინდუქციას, რაც ასევე გარკვეული მედიატორებით [ციტოკინები (ინტერლეიკინი 1 - IL—1, ს63), ბაქტერიული პროდუქტები (ენდოტოქსინი)] ხორციელდება. აღსანიშნავია, რომ ზრდის ფაქტორების, ციტოკინების, თავისუფალი რადიკალების

სიჭარბის პირობებში, როგორც თავად ათეროსკლეროზის [68], ისე შაქრიანი დიაბეტის [13, 112] დროს გამოკვლევებით დადასტურდა არასტიმულირებული თრომბოციტების და ლეიკოციტების აგზნება – ე.წ. "სუბაქტივაცია" შესაბამისი პროკოაგულაციური და პროინფლამაციური მზაობით.

იმუნოკომპეტენტური უჯრედების ადჰეზიას მოსდევს მათი ენდოთელიოციტებს შორის გადასვლა და ბაზალური მემბრანის გადალახვით ექსტრავაზალურ სივრცეში გაღწევა. გარკვეულ ვითარებაში, ამის შედეგად სისხლძარღვთა ათეროსკლეროზული დაზიანებისა და ფოლაქების ფორმირების პირობები იქმნება.

ქრონიკულ ანთებაში ჩართულ ზრდის ფაქტორთა აქტივობა გამოიხატება ანგიოგენეზის სტიმულირებით, მონოციტების, ფიბრობლასტებისა და ენდოთელიოციტების მიტოგენეზისა და მიგრაცია-პროლიფერაციის პროვოცირებით, კოლაგენის სინთეზისა და კოლაგენაზის სეკრეციის გაძლიერებით.

ამრიგად, ათეროგენული პროცესის განხილვისას, სისხლძარღვთა ელემენტების (ფიბრობლასტები, მიოციტები, ეპითელური უჯრედები) რეგენერაციაში მათი მნიშვნელობის გათვალისწინებით, ძნელია ყურადღების მიღმა დავტოვოთ ზრდის ფაქტორები: **იღ—1, სწ**, თრომბოციტული ზრდის ფაქტორი **თზზ (PDGF – Platelet derived Growth Factor)**, ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი — **ფზზ (FGF – Fibroblast Growth Factor)**, ეპიდერმისის ზრდის ფაქტორი — **ეზზ (EGF – Epidermal Growth Factor)** α და β ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორები – α და β-**ტზზ (TGF α & β – Transforming Growth Factor - α & β)** და სხვანი [86, 155, 216].

დადგენილია ზრდის ფაქტორთა პროდუცირება ლეიკოციტების, ლიმფოციტების, თრომბოციტების, სისხლძარღვის კედლის უჯრედების (გლუვკუნთოვანი ბოჭკოები, ენდოთელიოციტები) და სიმსივნურ უჯრედთა მიერ.

იმუნური სისტემის პორმონების - ციტოკინების უდავოდ დიდი როლი ფიზ. და პათ. პროცესებში, ჩვენი აზრით, იმსახურებს მათი ჩამონათვალის წარმოდგენასაც. ესენია: **სწ, იღ 1-6, β-ტზზ, α, β და γ ინტერფერონები (α, β და γ - იწ6), GM-CSF (Granulocyte – Macrophage Colony – Stimulating Factor — გრანულოციტებისა და მაკროფაგების კოლონიამასტიმულირებელი ფაქტორი),**

G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor –

გრანულოციტების კოლონიამასტიმულირებელი ფაქტორი),

M-CSF — (მაკროფაგების კოლონიამასტიმულირებელი ფაქტორი — **Macrophage Colony – Stimulating Factor**).

თავიანთი აქტივობიდან გამომდინარე, ციტოკინები, ზრდის

ფაქტორებთან ერთად, ზოგადად ანთებითი პროცესისა

და კერძოდ – ათეროგენეზის მნიშვნელოვანი ბერკეტებია.

მოგვიანებით ცხადი გახდა, რომ ციტოკინები გამომუშავდება

არამარტო იმუნოკომპეტენტურ უჯრედებში (მაკროფაგები, **B**

და **T** ლიმფოციტები, **NK** უჯრედები); ამ ნივთიერებებს აგრეთვე

ანარმოებენ თრომბოციტები, მიოციტები, ფიბრობლასტები,

ენდოთელიოციტები, ლეროვანი და სიმსივნური უჯრედები და

სისხლძარღვთა კედლის, სისხლმზადი თუ იმუნური სისტემის

ელემენტები თვითონაც განიცდიან ციტოკინთა ზემოქმედებას.

კერძოდ, ენდოთელიუმში აპროდუცირებს **IL-1-ს**, **IL-6-ს**, **GM-**

CSF-ს, **G-CSF-ს**, **M-CSF-ს** და თავადაც რეაგირებს **IL-1-ის**,

IL-6-ის, **TGF-β-ს** სიგნალებზე.

1.3. ენდოთელიუმი – ენდოკრინული ორგანო

„ენდოთელიუმი ეს არის სისხლის მიმოქცევის მექანიზმი, სადა **NO** – ფაქტორის ჯგუფი მექანიზმს ხელშეწყობს“.

დ. კიკია (ნობელის პრემიის ღირსი)

ენდოთელიუმში, სისხლძარღვთა ამომფენი ეს ერთშრიანი ქსოვილი აღმოჩნდა უდიდესი აუტოკრინული, პარაკრინული და ენდოკრინული ორგანო, რომელიც დაახლ. 700მ² ფართობზეა გადაჭიმული და 1,5 კგ-ს იწონის [24]. წარმოდგენა მის, როგორც სისხლძარღვსა და სისხლს შორის უბრალო, პასიური ნახევრადგამტარი ბარიერის შესახებ, წარსულს ჩაბარდა. ენდოთელიოციტებში გამომუშავდება მთელი რიგი ნივთიერებები, რომელთა მეშვეობითაც ის აქტიურად ერთვის ისეთ მნიშვნელოვან ფიზიოლოგიურ პროცესებში, როგორებიცაა სისხლძარღვთა ტონუსის, თრომბოციტთა აქტივაციის და მონოციტთა ადჰეზიის რეგულირება,

თრომბოგენეზი, ლიპიდური მეტაბოლიზმი, სისხლძარღვთა ზრდა-რემოდელირება თუ პროგრამული სიკვდილი (აპოპტოზი) [8, 24, 56, 163, 170]. ენდოთელიუმს ვაზოდილატაციაში წვლილი შეაქვს აზოტის ოქსიდის (NO), ენდოთელურ-დერივატული ჰიპერპოლარიზაციის ფაქტორის – **EDHF** (EDHF – Endothelium – derived hyperpolarising factor), პროსტაგლანდინ I_2 — **პმ₂** (პროსტაციკლინის) წარმოქმნით, ვაზოკონსტრიქციაში კი – ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების (**ჟთრ**), თრომბოქსან-A2-ის (**TxA2**), ვაზოკონსტრიქციული პროსტაგლანდინების, ენდოთელინ 1-ისა (**1-1**) და ანგიოტენზინ — გარდამქმნელი ფერმენტის (**აბჟ**) მეშვეობით. ამ უკანასკნელს ანგიოტენზინ I (**აI**) გადაჰყავს მძლავრ ვაზოკონსტრიქტორ — ანგიოტენზინ II-ში (**აII**). ენდოთელიუმში თრომბოციტების აქტივობას ამუხრუჭებს **NO**-ს, პროსტაციკლინის, **EDHF**-ის, ექტო-**ADP**-აზას გენერირებით, ხოლო ასტიმულირებს **TxA2**-ის მეშვეობით; ანტიკოაგულანტებიდან გამოიმუშავენს პროტეოგლიკან ჰეპარან-სულფატს, თრომბომოდულინს, კოაგულანტებიდან კი — ვონ-ვილბრანდის ფაქტორს; იგი ფიბრინოლიზშიც ერთვება ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორის- **t-PA** (Tissue-type plasminogen activator) და პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორის – **PAI-1** (Plasminogen activator inhibitor-1) პროდუქციებით. აღსანიშნავია გლუვკუნთოვან უჯრედთა მიგრაცია-პროლიფერაციის ინჰიბიციის (**NO**, **პმ₂**, ჰეპარან-სულფატი) და სტიმულირების (**ჟთრ**, **1-1**, **აბჟ**-ინდუცირებული **აII**, **TxA₂**) ფუნქციაც [8, 56, 61, 114, 163, 222, 233, 234].

როგორც ვხედავთ, ერთ ფაქტორს შეიძლება მოქმედების ფართო არეალი გააჩნდეს და ამასთანავე, ეს არეალი მოიცავს ერთი მხრივ, ვაზოკონსტრიქციულ, კოაგულაციურ და პროლიფერაციულ ეფექტს (**ჟთრ**, **1-1**, **აII**, **TxA₂**, **პმ**), ხოლო მეორე მხრივ, ვაზოდილატაციურ, ანტიკოაგულაციურ და ანტიპროლიფერაციულ ფუნქციათა ერთობლიობას (**NO**, **EDHF**, პროსტაციკლინი, ჰეპარან-სულფატი). პირველ ჯგუფში გაერთიანებული ბიოაქტიური ნივთიერებები ლიტერატურაში წარმოდგენილია, როგორც ათეროგენეზის ხელშემწყობნი, ხოლო მეორე ჯგუფი — როგორც ანტიათეროგენული.

თანამედროვე შეხედულებებით, ენდოთელური დისფუნქციის დროს დარღვეულია ბალანსი პრო- და ანტიათეროგენულ

ფაქტორებს შორის, რაც ათეროსკლეროზის განვითარების გამწვავებ მექანიზმად მიიჩნევა [20, 57, 145, 163].

1.4. თანგებარის თავისუფალი რადიკალები და ოქსიდაციური სტრესი

„თუ წარმოვიფიქროთ, რომ ნორმალური ყველაფერში მართლაცაა ფრენის ძაღვები, მაშინ ჩვეულებრივ 10000-ჯერ განიცდიან თავისუფალი რადიკალების შეპოტევას. ცხელი ხეხუბი ნატოქსიფიკაციური დამცავი სისტემის რაღაც მნიშვნელობა“.

ზ. ჭაუჭავაძე

თავისუფალი რადიკალების არსებობა ბიოლოგიურ ქსოვილებში ორმოცდაათიოდე წლის უკან დადგინდა [90]. ისინი წარმოადგენენ გარეთა ორბიტაზე ერთი ან რამოდენიმე გაუნწყვილებელი ელექტრონის შემცველ მოლეკულებს, რაც მათ ძლიერ აგრესიულობას განაპირობებს. სტაბილურობის მისაღწევად ისინი ურთიერთქმედებენ ყველა ბიოლოგიურ მაკრომოლეკულასთან - ლიპიდებთან, პროტეინებთან, ნახშირწყლებსა თუ ნუკლეინის მჟავებთან და ელექტრონების მიღებისა თუ გაცემის პროცესში წარმოქმნიან ახალ თავისუფალ რადიკალებს. რეაქციას აქვს ჯაჭვური ხასიათი [8, 17, 62, 71, 113].

ორგანიზმში აღმოჩენილია ჟანგბადის აქტიური ფორმები (ჟაფ): NO , სინგლეტური ჟანგბადი, სუპეროქსიდრადიკალი O_2^- , წყალბადის ზეჟანგი H_2O_2 , ჰიდროქსილრადიკალი $\text{OH}^\cdot$, ჰიპოქლორიტ-იონი OCl^- , პეროქსიდული რადიკალი O_2H , $\text{Fe}^{2+}\text{-O-O}$ ტიპის ოფსენოიდური ნაწილაკები, ONOO^- – პეროქსინიტრიტი და სხვ. მათი წარმოქმნის წყაროებად ლიტერატურაში განხილულია როგორც ენდოგენური, ისე ეგზოგენური მიზეზები [20, 60, 92, 122, 158, 163, 233]; მათგან პირველს მიეკუთვნება: მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვი (ნიკოტინ- და ფლავინდამოკიდებული ოქსიდაზები, უბიქინონი, ციტოქრომების სისტემა); მიკროსომული რედოქს-სისტემა, სადაც ხორციელდება არაქიდონის მჟავისა და ქოლესტერინის მეტაბოლიზმის კასკადი; აქტივირებული ფაგოციტები

სუპეროქსიდრადიკალთა (ახორციელებს მემბრანული ფერმენტი **NADPH**—ოქსიდაზა) და ჰიპოქლორიტ-იონის: **OCl⁻** (მიმდინარეობს ფერმენტ მიელოპეროქსიდაზას მეშვეობით) გამომუშავებით; ენდოთელიოციტები, ნერვული სისტემისა და იმუნოკომპეტენტური უჯრედები, როგორც **NO**-ს სინთეზის ადგილები; ციტოპლაზმური ფერმენტი ქსანთინოქსიდაზა – **XO** (განსაკუთრებით იშვიათ-რეპერფუზიის პირობებში). ეგზოგენური მიზეზებია: ელექტრომაგნიტური რადიაცია, ინტოქსიკაცია და სხვ.

ჟანგვა-აღდგენითი (რედოქს) სისტემის შესახებ არსებული მონაცემები ცხადყოფს მის უდავოდ დიდ ფიზიოლოგიურ მნიშვნელობას ცხოველმყოფელობის პროცესში. ენერგეტიკული ცვლა მიტოქონდრიებში, რაც **პტჰ**-ის სინთეზს უზრუნველყოფს, მთლიანად ჟანგვა-აღდგენაზეა დამყარებული. მაკროერგული ნაერთების წარმოების გარეშე მიმდინარე რედოქს-პროცესები მიკროსომებსა და პეროქსისომებში ემსახურება პლასტიკურ (პროსტაგლანდინები, სტეროიდული ჰორმონები) და დეტოქსიკაციურ ფუნქციას. პროსტაგლანდინების გარდა, მემბრანული ფოსფოლიპიდებიდან გამოთავისუფლებული არაქიდონმჟავის სხვა მეტაბოლიტების: თრომბოქსანების, ლეიკოტრიენებისა თუ პროსტაციკლინის წარმოქმნა ასევე არ მიმდინარეობს თავისუფალი რადიკალების გენერირების გარეშე [92]; იგივე ითქმის კატექოლამინებზე [71]. ფარისებური ჯირკვლის ჰორმონებში იოდის ჩართვა მოლეკულური სახით შესაძლებელია მხოლოდ იოდის იონების ფერმენტ პეროქსიდაზით დაჟანგვის შემდეგ [30]. ჟანგვა-აღდგენითი გარდაქმნების გარეშე შეუძლებელია იმუნური სისტემის სრულყოფილი რეაქციაც. უცხო მიკროორგანიზმთა თუ საკუთარი მუტანტური (სიმსივნური) უჯრედების წინააღმდეგ მიკრობული პროდუქტებით (ბაქტერიული ლიპოპოლისაქარიდები და ლიპოპროტეიდები) და ციტოკინებით (**IL**, **IFN**) სტიმულირებული ფაგოციტების მიერ თავისუფალი რადიკალების მასიური წარმოქმნა აღიარებულია პათოგენურ ფაქტორთაგან თავდაცვის პირველ ხაზად. გარდა ამისა, დაგროვილი **ჰმრ** ინტრაცელულური გლუტათიონის დონის ცვლილებებით აქვეითებს იქვე მყოფი T-ლიმფოციტების აქტივაციურ ზღურბლს, აძლიერებს რა გააქტიურებული ლიმფოციტების მიერ ციტოკინების (**IL**–2) პროდუცირებას; **IL**–2-ის მიერ T-უჯრედების აუტო – და პარაკრინული

პროლიფერაციის სტიმულირებას კი შედეგად მოსდევს ანტიგენურ რეცეპტორთა სასიგნალო კასკადების ეფექტურობის ამალღება [92]. რადიკალებს თავად ლიმფოციტებიც გამოიმუშავენ ფერმენტ ლიპოქსიგენაზით, არაქიდონის მუავიდან ლეიკოტრიენების სინთეზის პროცესში [90].

არსებული მონაცემებით, **ჟაჟ** ზემოქმედებენ გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე, ახდენენ რა ვაზოდილატაციას (H_2O_2 , NO) [8, 233] და ვაზოკონსტრიქციას (O_2^- , $ONOO^-$) [74, 191, 224], ჰიპოქსია-ინდუცირებული ფაქტორი-1 – **ჰიფ-1** – ის (**HIF-1** – Hypoxia Inducible Factor-1) გააქტიურებით ძალუძთ ანგიოგენეზში, ვაზოდილატაციაში, ერითროპოეზში, ენერგეტიკულ მეტაბოლიზმში, უჯრედთა პროლიფერაციასა და სისხლძარღვთა რემოდელირებაში ჩართულ გენთა ექსპრესიის გამოწვევა; ფიქრობენ, რომ კაროტიდების მიერ სისხლში ჟანგბადის პარციალური წნევის აღქმა ხორციელდება კაროტიდული **NADPH**-ოქსიდაზით, O_2^- -ის კონცენტრაციის მიხედვით კი ხდება სისხლძარღვთა ტონუსის რეგულაცია. აღარაფერს ვამბობთ იმაზე, რომ ჰემოგლობინის დაჟანგვის გარეშე ჟანგბადის ტრანსპორტი საერთოდ შეუძლებელი იქნებოდა. ნეიტროფილების ადჰეზიაც ენდოთელიუმთან, სისხლძარღვის ზედაპირზე თრომბის ფორმირება, უჯრედთა ნეკროზი თუ აპოპტოზი, როგორც ჩანს, რედოქ-სისტემის მარეგულირებელი გავლენის ქვეშაა. აღსანიშნავია, რომ ზრდის ფაქტორებისა და ციტოკინების გავლენით, **NADPH**-ოქსიდაზას მეშვეობით, სისხლძარღვის კედლის სამივე შრეს (ინტიმა, მედია, ადვენტიცია) ძალუძს თავისუფალ რადიკალთა პროდუცირება [92, 160, 173]. **NADPH**-ოქსიდაზის გარდა, სისხლძარღვთა კედელში დადგენილია **ჟაჟ**-ის გენერირების სხვა წყაროებიც (**eNOS**, **iNOS**, **XO**) [28, 127, 160, 176, 246].

ინტრაცელულური თიოლ-დისულფიდური ბალანსის ცვლილება იწვევს გარკვეული გენების ექსპრესიას ე. წ. ტრანსკრიფციული ფაქტორების ინდუცირების შედეგად. მათგან აღსანიშნავია აქტივაციური პროტეინი – **AP-1** (ენიჭება **ილ-2** – ისა და სხვა იმუნოლოგიური გენების ექსპრესიის ფუნქცია) და ბირთვული ფაქტორი – **NF-kB**, რომელსაც აღწერენ, როგორც ანთებითი რეაქციის, ზრდა-დიფერენცირებისა და აპოპტოზის ხელშემწყობს.

არსებული გამოკვლევებით, თავისუფალი რადიკალები ჩართულია მრავალი ბიოაქტიური ნივთიერების მემბრანული რეცეპტორის სასიგნალო მექანიზმში (ინსულინი, ეპიდერმისის, ნერვული და თრომბოციტური ზრდის ფაქტორები, აი). აქ **ჰირ** გვევლინება უჯრედის მემბრანულ რეცეპტორთა და სხვადასხვა უჯრედთა შორის კოოპერაციის საშუალებად [92].

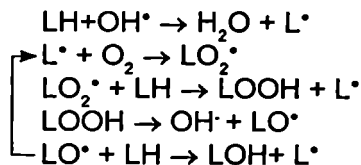
ამრიგად, ფიზიოლოგიური კონცენტრაციით თავისუფალი რადიკალები აუცილებელია ორგანიზმის ნორმალური ფუნქციონირებისათვის, დიდი რაოდენობით კი მათ, პირიქით — განუზომელი ზიანის მიყენება ძალუძთ.

ბევრი სნეულების თუ პათოლოგიური მდგომარეობის (გულ-სისხლძარღვთა, ონკოლოგიური, ოფთალმოლოგიური, სისტემური, აუტოიმუნური, ენდოკრინული თუ ნეიროდეგენერაციული დაავადებები, შიდსი, იშემია და რეპერფუზიული დაზიანება, ობსტრუქციული აპნოე ძილში, დაბერების პროცესი და სხვ.) კვლევისას უჯრედულ და სუბუჯრედულ დონეზე სწორედ რედოქს-სისტემის დარღვევამ იჩინა თავი და მათი რიცხვი მეტად და მეტად იზრდება [8, 75, 85, 90, 92, 150].

საკუთარი თუ უცხო უჯრედის დაზიანების მექანიზმებიდან განსაკუთრებულ ყურადღებას იქცევს თავისუფალი რადიკალების მემბრანაზე ზემოქმედება, რომელიც ნაკლები ინტენსივობით ამ უკანასკნელთა განახლების და აღდგენის საშუალებაა, მჟანგავების სიჭარბისას კი - ზედაპირული ცილების დისულფიდური შერწყმის, ლიპიდების შერწყმის, ტრანსმემბრანული პოლიპეპტიდური ჯაჭვის დანყვეტის, ფერმენტთა და რეცეპტორთა ინაქტივაციის, ჰიდროფობული უბნის გაფაშრების, ახალი არხების წარმოქმნისა და ძველი არხებისა და ტუმბოების გაუქმების, ცხიმოვანი მჟავების პეროქსიდაციის (ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა — **ლზჟ**) და **ლზჟ**-ის დერივატების: 4-ჰიდროქსინონელანის და მალონდიალდეჰიდის გამოთავისუფლების შედეგად — მემბრანების სტრუქტურის ცვლილებისა და რღვევის მიზეზი.

მემბრანა **ჰირ**-ის ყველაზე იდეალურ და იოლ სამიზნედ დასახელებულა ფოსფოლიპიდების მაღალი ხარისხით გაუჯერებლობის გამო [8]. ლიპიდების (**RH**) **ჰირ**-თან ან უკვე წარმოქმნილ ლიპიდურ რადიკალებთან ურთიერთქმედება განაპირობებს ლიპიდური ალკილური $R^{\bullet}$, ალკოქსილური $RO^{\bullet}$,

პეროქსიდული $RO_2^\bullet$, ჰიდროპეროქსიდული $ROOH^\bullet$ რადიკალებისა და ჟანგბადის აქტიური ფორმების ახალი გენერაციის ფორმირებას. იკვრება მანკიერი წრე და პროცესს აქვს ჯაჭვური ხასიათი [8, 25, 92]:



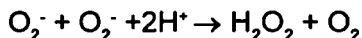
ლზშ–ის პროდუქტები: ჰიდროქსინონელანი და მალონის ალდეჰიდი რეაქციაში შედიან, აზიანებენ და ცვლიან სხვა ბიოპოლიმერების (ცილები, ნუკლეინის მჟავები) სტრუქტურასაც [8].

ლზშ–ს განიცდის არა მხოლოდ პლაზმური, არამედ სუბუჯრედულ ორგანელათა (მიტოქონდრიები, ლიზოსომები) მემბრანები. გამტარებლობის ცვლილების გამო ლიზოსომებიდან **დ5მ**– და **რ5მ**–აზების, კატეფსინების, ფოსფატაზებისა და სხვა ფერმენტთა გამოთავისუფლების შედეგად მიმდინარეობს უჯრედის მაკრომოლეკულების შემდგომი დაშლა, აუტოლიზი; მიტოქონდრიული ფერმენტების გამოსვლა არღვევს უჯრედის სუნთქვას, ამცირებს **ატფ**–ის სინთეზს. სუნთქვითი თიოლური ფერმენტების (ციტოქრომები, ზოგიერთი დეჰიდროგენაზა) **SH**–ჯგუფების შეცვლა არააქტიური **S**–ბმებით აღრმავებს ამ პროცესს, რაც თავისთავადაც იწვევს ნუკლეოპროტეიდების, ცილების, ცხიმებისა და ნახშირწყლების დისმეტაბოლიზმს. ინაქტივირდება მიტოზური და არამიტოზური ფერმენტები და აღარ ხდება მათი აღდგენა და ხელახალი სინთეზი მემკვიდრულ აპარატში, ნუკლეინმჟავებში მომხდარ ცვლილებათა გამო. ადგილი აქვს მუტაციებს, მათ შორის კანცეროგენეზს, უჯრედთა გამრავლების დარღვევას, კვდომას.

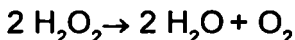
თავისუფალი რადიკალების მოჭარბებისაგან თავდასაცავად თავად ორგანიზმში არსებობს მრავალეტაპიანი ნატიფი ანტიოქსიდაციური სისტემა. ორგანული ანტიოქსიდანტების არასრული ჩამონათვალია: სუპეროქსიდდისმუტაზა (**სოდ**),

კატალაზა, ცერულოპლაზმინი (ცპ), Fe^{3+} -ტრანსფერინი (Fe^{3+} -ტფ), E ვიტამინი, C ვიტამინი, კაროტინოიდები, ლიპოის მჟავა, გლუტათიონი [72, 92, 113, 183], ასევე სხვადასხვა დაბალმოლეკულური ნაერთი (არგინინი, შარდოვანა, შარდმჟავა, კრეატინინი და სხვ.) [36, 43]. სწორედ ანტიოქსიდაციურ და ოქსიდაციურ მექანიზმებს შორის წონასწორობის დარღვევის მიზეზით ყალიბდება ოქსიდაციური სტრესი.

ამგვარად, **ჟიპრ** ორგანიზმში მუდმივად გამომუშავდება და ანტიოქსიდანტების მეშვეობით ნორმალური ცხოველმყოფელობისათვის ოპტიმალურ დონეზე მათ შენარჩუნებას ორგანიზმისათვის პრინციპული მნიშვნელობა აქვს; ასე მაგალითად: Mn^{2+} იონთა შემცველი ფერმენტი – **სოლ**–ით სუპეროქსიდრადიკალთა უმეტესი ნაწილის დისმუტაცია წარმოებს [60, 92]:

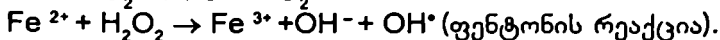
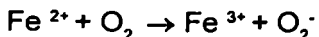


შედეგად წარმოიქმნება მოლეკულური ჟანგბადი და ახალი თავისუფალი რადიკალი – წყალბადის ზეჟანგი, რომლის მოცილებაც მეორე ფერმენტის – კატალაზას ფუნქციაა [92, 191]:



ეს რეაქციები ძირითადად უჯრედში მიმდინარეობს. აქვე H_2O_2 , ONOO^- და ლიპიდური ჰიდროზეჟანგების გაუვნებელყოფას უზრუნველყოფენ გლუტათიონდამოკიდებული ფერმენტული სისტემებიც.

უჯრედგარეთ, პლაზმაში, ლიპიდური ჰიდროზეჟანგების მოცილებასა და O_2^- -ის უშუალო გარდაქმნას წყლად და მოლეკულურ ჟანგბადად **ცპ** ახორციელებს. გარდა სუპეროქსიდდისმუტაზური თვისებისა, ამ ფერმენტს აღმოაჩნდა ფეროქსიდაზური უნარიც. როგორც ცნობილია, ცვალებადვალენტური იონები და მათ შორის – Fe^{2+} ხელს უწყობენ ზეჟანგურ ჟანგვას [8, 92, 191]:



ამგვარად, Fe^{2+} -ის ჟანგვითი გარდაქმნით Fe^{3+} -ად ცპ, გარდა სუპეროქსიდრადიკალისა, ახდენს მეორე მძლავრი პროოქსიდანტის – Fe^{2+} -ის მოცილებასაც. Fe^{2+} უკავშირდება აპოტრანსფერინის და Fe^{3+} ტფ-ის შემადგენლობაში გადადის სისხლმბად ორგანოებში, სადაც ჰემოგლობინის სინთეზზე იხარჯება [6, 7]. თუმცაღა, რედოქს-სისტემის ცვლილება შეიძლება აისახოს არა მხოლოდ ჰემოპოეზზე, არამედ ჰემოლიზზეც; როგორც აღვნიშნეთ, ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ლზჟ-ის გააქტიურება უარყოფითად მოქმედებს პლაზმურ თუ სუბუჯრედულ ორგანელათა მემბრანებზე. განსაკუთრებით მოწყვლადი აღმოჩნდა ერითროციტების მემბრანა. სხვადასხვა დაავადების, მათ შორის - დიაბეტის მოდელირებისას აღმოჩენილი ერითროციტების ოსმოსური რეზისტენტობისა და დეფორმაბელობის დაქვეითების, ერითრო- და ჰემოგლობინოპენიის, ანიზოპოიკილოციტოზის, ჰემოლიზური თუ ჰიპორეგენერაციული ტიპის ანემიის განვითარების ახსნას მკვლევარები სწორედ ჟანგვა-აღდგენითი ბალანსის დარღვევაში ეძებენ [4, 5, 62, 144]. საერთოდ, ნორმალურ ერითროციტებშიც მუდმივად მიმდინარეობს O_2^- -ის გენერირება ჰემოგლობინის ჟანგბადთან ურთიერთქმედების პროცესში, მისი ციტოტოქსიური ეფექტის შესამსუბუქებლად კი მობილიზებულია ინტრაცელულური ანტიოქსიდანტები [12]. დიაბეტიანთა ერითროციტში გამოვლენილი გლიკოზირებული სოლ-ის ინაქტივაცია და ჰიპერგლიკემიის გავლენით გლუტათიონის შემცველობის დაქვეითება [71, 113], ბუნებრივია, უნდა აღრმავებდეს ანემიურ პროცესს.

ლზჟ-ის ინტენსივობაზე ცვალებადვალენტთან იონთა და სხვა თავისუფალ რადიკალებთან ერთად გავლენას ახდენს აზოტის ოქსიდიც; ეს დუალური ბუნების ნივთიერება ნორმალური კონცენტრაციით ციტოპროტექტორია, ჭარბი რაოდენობით კი ციტოტოქსიურ ბუნებას ავლენს [8, 28, 80, 92]. იგი მრავალ და უალრესად მნიშვნელოვან ფუნქციას ახორციელებს, რაზეც უფრო დანვრილებით შევჩერდებით;

1987 წ. **ქაღაშ** იდენტიფიცირდა, როგორც **NO** [163].

ეს აირი, რომელიც სანარმოო გამონაბოლქვში შედის და გარემოს აბინძურებს, თურმე მარტო მანქანების მიერ არ გამოიყოფა. ორგანიზმში მის დიდ ფიზიოლოგიურ როლზე ალბათ ისიც მეტყველებს, რომ იგი ორგანიზმის სამი მძლავრი მარეგულირებელი სისტემიდან თუ ამ სისტემის ფუნქციის მატარებელი ორგანოებიდან (ნერვული, იმუნური, ენდოკრინული) სამივეში სინთეზირდება. შესაბამისად, გამოვლენილია **NO**-ს მაპროდუცირებელი ფერმენტის – **NO** სინთაზას (**NOS**) სამი იზოფორმა: ტიპი I - ნეირონული **NOS** (**nNOS**), ტიპი II - ინდუცირებული **NOS** (**iNOS**) და ტიპი III - ენდოთელური **NOS** (**eNOS**). I და III ტიპის ფერმენტებს ერთადაც განიხილავენ კონსტიტუციური (ძირითადი) ფორმის სახით. **NOS** ახორციელებს ამინომჟავა L-არგინინის ჟანგვას **NO**-სა და L-ციტრულინის წარმოქმნით [28, 92, 164, 181, 235].

ენდოთელიუმში ექსპრესირებული **eNOS** კონსტიტუციური ენზიმი, ანუ მისი მეშვეობით **NO**-ს სინთეზი ბაზალური კონცენტრაციით განუწყვეტლივ მიმდინარეობს. ეს აუცილებელია სისხლძარღვთა მუდმივი დილატაციური სტატუსის შესანარჩუნებლად [80]. საჭიროების მიხედვით ხდება აზოტის ოქსიდის ჰიპერპროდუცირება ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებათა (აცეტილქოლინი, ბრადიკინინი, სეროტონინი, ესტროგენების) ზემოქმედების შედეგად [61, 106, 234]. კონსტიტუციური **NOS**-ის აქტიურობაში დიდ როლს თამაშობს კალციუმი და კალმოდულინი, **iNOS** კი კალციუმ-დამოუკიდებელია [28, 181]. იგი უპირატესად მაკროფაგებში ექსპრესირდება და სხვადასხვა აგენტებით (ჟირი, ციტოკინები, ლიპოპოლისქარიდები) სტიმულირებას საჭიროებს. ტრანსკრიფციულ და პოსტტრანსკრიფციულ დონეზე **iNOS**-ის ექსპრესიაში მონაწილეობენ ტრანსკრიფციული ფაქტორი **NF-kB** და მიტოგენ-აქტივაციური პროტეინკინაზები [92].

NOS-ის ზემოთნახსენებ კოფაქტორთა ჩამონათვალს (**Ca²⁺**, კალმოდულინი) წყაროები სხვა კოფაქტორებითაც ავსებენ, როგორებიცაა: ჟანგბადი, ტეტრაჰიდრობიოპტერინი – **BT₄**, **NADPH**, ჰემი, ფლავინადენინდინუკლეოტიდი (**ფად**), ფლავინმონონუკლეოტიდი (**ფმ6**) [28, 106, 163, 164]. მათი

დეფიციტის ან ბიოლირებულების დაქვეითების გამო **NOS**-ის დისფუნქციის მექანიზმებს დიაბეტის დროს ქვემოთ კიდევ შევხებით. აქ მხოლოდ დავძენთ, რომ **NOS**-ს, როგორც მჟანგავს, თურმე ძალუძს **NO**-ს გარდა სუპეროქსიდრადიკალთა პროდუცირებაც [42, 55, 74, 127, 163, 173].

გავრცელებული აზრით, ჯანმრთელი ენდოთელიუმში თავად იცავს თავს ათეროსკლეროზისგან, რაშიც დიდი წვლილი მიუძღვის **NO**-ს შემდეგი თვისებების გამო [54, 163, 164, 181, 234]:

- ვაზოდილატაცია – გლუვი კუნთების უშუალო რელაქსაციისა და ვაზოკონსტრიქციულ ფაქტორთა (**ႁ-1**, რენინი) დათრგუნვის შედეგად;
თრომბოციტების ადჰეზიისა და აგრეგაციის დაქვეითება;
ათეროსკლეროზის დაწყების I მორფოლოგიური კრიტერიუმის– ლეიკოციტების ადჰეზიის და მიგრაციის ინჰიბირება;
ენდოთელიუმის შელწევადობის დაქვეითება
მაკრომოლეკულათა და ლიპოპროტეიდებისადმი, რაც მათ სუბენდოთელურ აკუმულაციას და ქაფიან უჯრედთა ფორმირებას ამუხრუჭებს;
დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტერინის (**დსლ-ქოლ**) ჟანგვის დაქვეითება;
გლუვკუნთოვან უჯრედთა მიგრაცია-პროლიფერაციის დამუხრუჭება;
- **NF-kB**-ის ექსპრესიის დათრგუნვა;
- **PKC**-ის აქტიურობის დაქვეითება;
- ფენტონის რეაქციის დამუხრუჭება.
ამის საპირისპიროდ, **NO**-ს დეფიციტის ან აქტიურობის დაქვეითება ხელს უწყობს ათეროსკლეროზის განვითარებას შემდეგი მექანიზმებით:
- ვაზოკონსტრიქცია;
- ჰემოკოაგულაცია;
- **ႁმ**-ის ექსპრესიის მატების გამო ენდოთელიუმის ზედაპირზე თრომბოციტებისა და ლეიკოციტების მიმაგრება;
ენდოთელიუმის შელწევადობის მატება, ლიპოპროტეიდების ოქსიდაციის გაძლიერება;
გლუვკუნთოვან უჯრედთა მიგრაცია-პროლიფერაცია.

NO-ს მოქმედების მექანიზმები ლიტერატურაში ასეა წარმოდგენილი: ენდოთელიუმში სინთეზირებული **NO** დიფუნდირებს გლუვკუნთოვან უჯრედებში, სადაც ხსნადი ფერმენტის – გუანილატციკლაზას გააქტიურებით ახდენს მეორადი მესენჯერის – ციკლური გუანოზინმონოფოსფატის (**ც-გმფ**) ფორმირებას. ეს უკანასკნელი **ც-გმფ**-დამოკიდებული პროტეინკინაზისა და **Ca²⁺**-დამოკიდებულ **ატფ**-ის არხებზე (**Ca²⁺-ატფ**) ზემოქმედებით იწვევს **Ca²⁺**-ის გადმოსვლას უჯრედიდან, აქტინ-მიოზინის კომპლექსის მოდუნებას, მიორელაქსაციას და ვაზოდილატაციას [28, 92, 106, 163, 181, 234]. სწორედ ამ მექანიზმის გამორკვევა აღინიშნა ნობელის პრემიით მედიცინის დარგში 1998 წ.

ც-გმფ-ის დაგროვების სხვა მნიშვნელოვანი შედეგებია: ფოსფოლიპაზა **A₂**-ს აქტიურობისა და არაქიდონმჟავის გამოთავისუფლების დათრგუნვა, რითაც ფერხდება თრომბოციტების გამააქტიურებელ და ვაზოკონსტრიქციულ ფაქტორთა – **A₂B₂** თრომბოქსანების წარმოქმნა; ფოსფოლიპაზა **C**-ს ინაქტივაციის გამო ფოსფოლიპიდებიდან მეორადი მესენჯერების: ინოზიტოლტრიფოსფატის და **1-2**-დიაცილგლიცერინის წარმოების შეფერხება (ინოზიტოლტრიფოსფატი უჯრედში კალციუმის იონთა მოშზიდველია, დიაცილგლიცერინი კი – სერინ/თრეონინული მაფოსფორილებელი ფერმენტის - **PKC**-ს კოფაქტორი); ენდოთელიუმის ნორმალური ბარიერული ფუნქციის უზრუნველყოფა, რაც მონოციტთა და ლიმპოპროტეიდების ნაკადისადმი ენდოთელიუმის გამტარობის შემცირებაში გამოიხატება;

გლუვკუნთოვან უჯრედთა მიგრაცია-პროლიფერაციისა და მიოციტებში კოლაგენის და საერთო პროტეინის სინთეზის დათრგუნვა.

ამრიგად, **NO**-ს ანტიაგრეგაციული ეფექტი განპირობებულია **Ca²⁺** დაგროვების დამუხრუჭებით, **PKC**-ს გააქტიურების შეფერხებითა და თრომბოქსანების წარმოქმნის დაქვეითებით [8], თრომბოლიზში უშუალო მონაწილეობა კი **t-PA** პროტეინის **S**-ნიტროზილირებას უნდა უკავშირდებოდეს [163].

არსებობს მონაცემები **NOS**-ის თავად თრომბოციტებსა და მეგაკარიოციტებში იდენტიფიცირების შესახებ [56, 163, 226].

ლეიკოციტებისა და ენდოთელიუმის ადჰეზიის დამუხრეჭების ეფექტს მკვლევარები ხსნიან **NO**-ს შემდეგი თვისებებით [8, 155, 176, 198]:

- **აშ**-ის ექსპრესიის ინჰიბირება;
- **PKC**-ს გააქტიურების პრევენცია;
- **NF-kB**-ს დაუნრეგულაცია;
- **NADPH**-ოქსიდაზაზე პირდაპირი გავლენის გამო აქტივირებულ ლეიკოციტთა მიერ O_2^- -ის წარმოების დათრგუნვა;

მონოციტური ქემოტაქტური პროტეინ-1-ის (**MCP-1**) ექსპრესიის დამუხრეჭება, რაც აფერხებს მონოციტების ქემოტაქსისსა და ტრანსენდოთელურ მიგრაციას.

NO O_2^- -თან ურთიერთქმედებისას წარმოქმნის

პეროქსინიტრიტის ძლიერ აქტიურ ნაერთს. ნანომოლური კონცენტრაციით **ONOO⁻** ანტიოქსიდაციური ბუნების ციტოპროტექტორად გვევლინება; იგი აინჰიბირებს ლეიკოციტ-ენდოთელიოციტების ადჰეზიას [164], უზრუნველყოფს **NO**-ს დონორთა წარმოქმნას გლუკოზასთან რეაქციის შედეგად [163, 198]. მიკრო- და მილიმოლურ კონცენტრაციებში კი თავს იჩენს პეროქსინიტრიტის ციტოტოქსიური ეფექტი, ინვეს **ლზჟ**-ს, ჟანგავს **დსლ**-ს, **BT₄**-ის ოქსიდაციის შედეგად არღვევს **NOS**-ის ფუნქციას, ამცირებს პროსტაციკლინის სინთეზს, ასტიმულირებს ჰემოკოაგულაციას, აზიანებს **დ5მ**-ის ჯაჭვებს, ხელს უწყობს ნეკროზსა და აპოპტოზს [56, 158, 198]; მისი მჟავური ფორმის – **HONOO⁻**-ის დაშლითა და **OH⁻**-ისა და **NO₂⁻**-ის წარმოქმნით **ONOO⁻** თავად ხდება **ჟოტრ**-ის წყარო. თავის მხრივ, პროცესში ერთვება **OH⁻**-ც **NF-kB**-ს გააქტიურებითა და **აშ**-ის ექსპრესიით [8]. ოქსიდაციური სტრესის გამძაფრების კვალად უარესდება ენდოთელიუმის ფუნქცია [80, 163, 201].

1.5. ინსერინგის ფილოსოფია – პიპერის ინსერინგისა და თქნილობის სტრატეგია

„რის ინსერინგის ფილოსოფია? ვინაიდან ინსერინგის
სტრატეგია ქართულ სტრატეგიკულ მოქმედებას, ამ
კონტექსტში მისი მეტი თვისებაა, ვიდრე მოთხოვნილი“.

პ. პიპერი

ენდოკრინოლოგიის, როგორც მეცნიერების, განვითარება
მიმდინარეობს ჰორმონის უფრედულ და სუბუფრედულ დონეზე
ზემოქმედებისა და (თვით)რეგულაციის რთული მექანიზმების
გამორკვევის კვლავ. ამ გზაზე წინ გადადგმული ნაბიჯი იყო
ვარაუდი და შემდეგ კლინიკური დადასტურება ჰორმონის მიმართ
სამიზნე ქსოვილების მგრძნობელობის შესაძლო დაქვეითების
(რეზისტენტობის) შესახებ, რასაც ჰორმონმაპროდუცირებელი
ჯირკვალი, კლასიკური უკუკავშირის პრინციპით, ჰორმონის
წარმოებისა და სეკრეციის გაძლიერებით პასუხობს, რა თქმა
უნდა, სარეზერვო შესაძლებლობათა ფარგლებში.

ჰორმონი ინსულინი პანკრეასის β -უფრედებში გამომუშავდება
პროინსულინისაგან C-პეპტიდის მონაცემის შედეგად. მიიღება რა
ეკვიმოლური რაოდენობა, სისხლში C-პეპტიდის კონცენტრაციის
განსაზღვრით შესაძლებელია ენდოგენური ინსულინის
სეკრეციაზე მსჯელობა. ამ ჰორმონის მრავალმხრივი გავლენა
გამოიხატება სისხლძარღვთა ტონუსისა და ჰემოკოაგულაციის
რეგულირებით [20, 50, 164, 189], ნახშირწყლების, ცილების,
ციხიმების, მინერალური მარილების მეტაბოლიზმში
მონაწილეობით [1, 14, 16, 25], რის გამოც ინსულინის მოქმედების
დეფიციტი შაქრიანი დიაბეტის (და რიგი სხვა პათოლოგიური
მდგომარეობების) დროს იძენს ზოგადად მეტაბოლიზმის
დარღვევების (მეტაბოლური სინდრომი) მასშტაბებს.

ინსულინი უკავშირდება ცილოვანი ბუნების საკუთარ
მემბრანულ რეცეპტორს, რომელიც α და β სუბერთეულებითაა
წარმოდგენილი. ჰორმონის დაკავშირება α სუბერთეულთან
ინვევს β სუბერთეულის თიროზინკინაზული აქტიურობის
მატებას და რეცეპტორის აუტოფოსფორილებას.
ფოსფორილებას განიცდის სხვა მრავალი პროტეინიც,
რომელთა მეშვეობითაც ინსულინის სიგნალის გადაცემა

2 ძირითადი კინაზური კასკადით ხორციელდება: ერთი მიმდინარეობს მიტოგენაქტივაციური პროტეინკინაზის (MAPK) გააქტიურებით, რასაც მისდევს **ღმმ**-ის, **რმმ**-ის, პროტეინების სინთეზი; მეორე სასიგნალო გზა ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატების – **ირს 1** და **2**-ის თიროზინის ნაშთის ფოსფორილებით და ფოსფატიდილინოზიტოლ–3 კინაზას (**ფი3კ**) მეშვეობით გლუკოზის ტრანსპორტსა და გლიკოგენის სინთეზს უზრუნველყოფს. უჯრედში გლუკოზის ეს გადათავსება **GLU**-ტრანსპორტერებს აკისრია [1, 20, 98, 247]. მეორე მექანიზმის სუბსტრატულ პროტეინკინაზებს შორის აღსანიშნავია სერინ–თრეონინული კინაზები (**PKC** θ და ϵ). მათი გააქტიურება (ზოგადად ინსულინრეზისტენტობის (**ირ**) გამოწვევი აგენტებით, მაგ: თავისუფალი ცხიმოვანებით (**თცმ**), ციტოკინებით, უჯრედშიდა სტრესით და სხვ.) იწვევს **ირს**-ის დათრუნვას უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპით; აღნიშნულ ეფექტს განაპირობებს **ირს**-ის არა თიროზინის, არამედ სერინ/თრეონინის ნაშთების ფოსფორილება [11, 215, 247].

ამ კუთხით, **ირ**-ის მექანიზმი არის ინსულინის მოქმედების ბუნებრივი რეგულაციის საშუალება [247]. აღწერილია, თუ ანთების სხვადასხვა მედიატორი (ციტოკინები: **სნფ**, **ილ-1**, **ილ-6** და სხვ.). როგორ იწვევს მიზანმიმართულად სისხლში გლუკოზის და ლიპიდების დონის მატებას, რაც **ირ**-ის მდგომარეობის შექმნით მიიღწევა (ინსულინის რეცეპტორის თიროზინის ფოსფორილირების ინჰიბირება, **GLU**-ტრანსპორტერთა დათრგუნვა, კორტიზოლის ჰიპერპროდუცირება, **თცმ**-ისა და ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტერინის (**ქდსლ-ქოლ**) რაოდენობის მატება, **მსლ-ქოლ**-ის კლება, ინსულინის პროდუცირების დამუხრუჭება, ჰიპერკოაგულაცია) [84]. ამგვარად, **ირ** წარმოგვიდგება, როგორც სტრესით გამოწვეული ბუნებრივი მდგომარეობა, მაგრამ რეგულაციის ფიზიოლოგიური მექანიზმების მოშლისას, ინსულინის ტრანსპორტირების, მემბრანულ რეცეპტორთან შეკავშირებისა თუ სიგნალის ინტრაცელულური გადაცემის ნატიფი სტრუქტურის დარღვევისას **ირ** იღებს მყარ პათოლოგიურ ხასიათს. მის დასაძლევად β უჯრედები იწყებენ ინსულინის ჭარბწარმოებას. **ირ**-ს ემატება **ჰი**, რის ხარჯზეც, გარკვეული ვადით, დაიძლევა **ირ**, მაგრამ ღრმავდება კიდევაც ცნობილი

მექანიზმით: ჰორმონის სიჭარბე ამცირებს მემბრანული რეცეპტორების რაოდენობას [16, 25]. ლიტერატურის მონაცემებით, ინსულინის მატება სიმპათიკური ნერვული სისტემის აგზნებისა და ჰიპერკატექოლამინემიის ინდუცირებით გავლენას ახდენს რედოქს-ბალანსზე, ვინაიდან როგორც **თბმ**-ის მატების შედეგად, ისე ჭარბი კატექოლამინების მეტაბოლიზმის პროცესში ინტენსიურად მიმდინარეობს **ჟთრ**-ის წარმოქმნა [3, 56, 92, 209]. **ირ/ჰი**-ის პირობებში ათეროსკლეროზის განვითარებას ხელს უწყობს გლუვ კუნთებში **MAPK**-კასკადის გააქტიურება და ენდოთელიუმში **ჟი3-კ**-სასიგნალო გზის დამუხრუჭება [216]. **MAPK**-მექანიზმით სტიმულირდება მიოციტების მიგრაცია-პროლიფერაცია [20], **ჟი3-კ** კასკადის დათრგუნვა კი, თავის მხრივ, აფერხებს გლუვკოზის ტრანსპორტს და აღრმავებს **ირ**-ს [56, 148]. ამ პროცესში **NO**-ს მონაწილეობას ქვემოთ უფრო დანვრილებით შევეხებით.

ჰორმონ ინსულინის დუალური – პრო-და ანტიათეროგენული ეფექტის მოლეკულური მექანიზმები ლიტერატურაში ასეა წარმოდგენილი:

ინსულინის პროათეროგენული ქმედებებია [20, 56, 66, 99, 164, 189, 194, 209]:

- სიმპათიკური ნერვული სისტემის აქტივობის გაზრდა ცენტრალური ნერვული მექანიზმით; კატექოლამინების წარმოების ზრდა; **ჟ1**-ის ექსპრესიის მატება; თირკმლებში **Na⁺**-ის რეტენცია; დისლიპიდემიის გამოწვევა, არტერიის კედელში ქოლესტერინის სინთეზისა და **დსლ**-ის რეცეპტორების ექსპრესიის სტიმულირება; **დსლ**-ის ჟანგვისაკენ მიდრეკილების ამაღლება; გლუვკუნთოვან უჯრედთა პროლიფერაციის გამოწვევა; სისხლძარღვის კედელში კოლაგენის სინთეზის გაზრდა; სხვადასხვა ზრდის ფაქტორთა წარმოქმნის ხელშეწყობა და ანთების მარკერების რაოდენობის მატება; ფიბრინოლიზის ინჰიბიტორის – **PAI-1**-ის გამომუშავების გაძლიერება. ჰიპერგლიკემიისა და დისლიპიდემიის მსგავსად, **ჰი**-ის

პირობებშიც მომატებულია ენდოთელიუმზე ლეიკოციტების ადჰეზია [198].

ინსულინის ანტიათეროგენულ ეფექტი მულავენდება შემდეგში [66, 164, 178, 227]:

- **NF-kB**-ის დათრგუნვა;
- **ICAM-1** ექსპრესიის შემცირება;
- **ICAM-1**-ის კონცენტრაციის მატება;
- **ICAM-1**-ის სეკრეციის დაქვეითება;
- ფიბრინოგენის სინთეზის ინჰიბირება;
- ენდოთელიუმიდან მძლავრი ვაზოდილატატორისა და ანტიაგრეგანტის – **NO**-ს გამოთავისუფლების სტიმულირება;
- **ADMA**-ის რაოდენობის შემცირება;
- **NADPH**-ოქსიდაზას აქტიურობის დათრგუნვა.

არსებული მონაცემებით, ინსულინის სიმპათიკური ნერვული სისტემის დამუხრუჭებაც შეუძლია, რასაც სწორედ ცენტრალური ნერვული ვაზოკონსტრიქციის დამთრგუნველი აზოტის ოქსიდის მეშვეობით ახორციელებს [209].

აღწერილია ინსულინის მიერ **eNOS**-ის გააქტიურების 2 მექანიზმი: პირდაპირი – რაც **NO3-ჰ** სასიგნალო გზით ხორციელდება [148] და არაპირდაპირი – სიმპათიკური ნიტროერგული ბოჭკოების სტიმულირების შედეგად [209]. აქაც, უკვე მერამდენედ, აღნიშვნის ღირსად მიგვაჩნია, რომ იგივე ზემოთნახსენები **NO3-ჰ** გზა გლუკოზის ინსულინდამოკიდებული ტრანსპორტირების მაგისტრალიცაა.

NO-განპირობებული ვაზოდილატაციის მეშვეობით, როგორც ჩანს, ინსულინი აღწევს გლუკოზის ტრანსპორტირას და მეტაბოლიზმის გაუმჯობესებას. ეს გახლავთ მნიშვნელოვანი მექანიზმი პოსტპრანდიული გლუკოზის განაწილებაში. შესაბამისად, ენდოთელიუმმა დისფუნქციამ, **NO**-ს შემცირების გამო კუნთებში გლუკოზის ჩალაგების დარღვევით, შეიძლება უშუალოდ გამოიწვიოს **IR** [164, 209]. არის ცნობები ენდოთელიური ფუნქციისა და ინსულინსენსიტივობის კავშირის შესახებ ჯანმრთელ, დიაბეტიან და ჰიპერტონული სნეულებით შეპყრობილ პირებში [177, 190, 220], თუმცა ზოგი მკვლევარი ამას არ ადასტურებს [231].

ინსულინის კავშირი რედოქს-სისტემასთან ამით არ ამოიწურება.

აღმოჩნდა, რომ ინსულინი საკუთარ რეცეპტორთან შეკავშირებისას, თავად იწვევს **ჟირ**-ის გენერირებას მემბრანულ **NADPH**-ოქსიდაზაზე ზემოქმედების შედეგად [50]. ინსულინ-ინდუცირებულმა ჰიდროქსილრადიკალმა H_2O_2 -მ, მცირე და ზომიერი კონცენტრაციით, გამოიწვია ინსულინისადმი მისი რეცეპტორის მგრძნობელობის გაუმჯობესება [71], ინსულინის არარსებობისას კი, ამავე რეცეპტორის β -სუბერთეულის აუტოფოსფორილირების შედეგად, გაიმეორა მისი ეფექტი [92]; H_2O_2 -ის მაღალმა კონცენტრაციამ – პირიქით, დაამუხრუჭა ინსულინის სიგნალის გადაცემა [90].

როგორც ჩანს, ნებისმიერი მიზეზით, იგივე **ჟირ**-ის გამო განვითარებული **ჟირ**-ის სიჭარბე აუარესებს ინსულინის ფუნქციას, აღრმავებს **ირ**-ს, ხელს უწყობს ჰიპერგლიკემიის განვითარებას [71], მაშინ, როცა **ჟირ**-ს, **ირ**-სა თუ ჰიპერგლიკემიას – ყველას თავ-თავისი წვლილი შეაქვს თავისუფალი რადიკალების მატებაში [161], თავად ურთიერთკავშირი კი მანკიერი წრის ხასიათს იძენს.

ჟირ-ის (მათ შორის **iNOS**-ის პროდუქტ **iNO**-ს) მატება, ასოცირებული პლაზმის ანტიოქსიდანტების, კერძოდ, **სოდ**-ის, კატალაზას, გლუტათიონის შემცირებასთან, ტოქსიურად მოქმედებს პანკრეასის β - უჯრედებზე. ამ უკანასკნელთა ნაკლები მდგრადობა ოქსიდაციური სტრესის მიმართ ახსნილია თიოლური ჯგუფების ინსულინის ჯაჭვების დისულფიდურ ხიდაკებზე ხარჯვის გამო ანტიოქსიდაციური დაუცველობით [16, 53, 113]. β უჯრედების დესტრუქციას და ინსულინის სეკრეციის შემცირებას ემატება თავად კუნძულებში ინსულინის მოქმედების შესუსტებაც **GLU**-ტრანსპორტერების ექსპრესიის შეფერხების გამო [71].

ოქსიდაციური სტრესის პირობებში, პროტეინების ჟანგვის შედეგად ინსულინის რეცეპტორული ცილის მოდიფიკაცია და **ლჟ**-ის პროდუქტების მიერ მემბრანის ჰიდროფობული კავშირების დათიშვა ინსულინრეცეპტორული კომპლექსის დაშლის და გლუკოზის უჯრედში გადათავსების ხელშემშლელი ხდება [37, 41].

ამგვარად, **ირ/ჟირ** იწვევს **ჰაზ**-ის პროდუცირებას, თავისუფალი რადიკალები კი, თავის მხრივ, გავლენას ახდენენ ინსულინის გამომუშავებასა და მისდამი მგრძნობელობაზე.

1.6. გამოკვლევის ეიზონი, კვირვის მასარა და გამოყენებული მეთოდები

ჩვენ გამოვიკვლიეთ მეტაბოლური სინდრომით დაავადებული 86 პაციენტი (მს პაციენტი). ისაზღვრებოდა გლიკემიის მაჩვენებლები, არტერიული წნევა (ან) დინამიკაში, სმ, წმ, ლიპიდური ცვლის პარამეტრები, C-პეპტიდი, ალბუმინურია და სისხლში შარდოვანას დონე, ერითროციტებისა და ჰემოგლობინის კონცენტრაცია. გამოკვლეულ პირებში, პრაქტიკული მოსაზრებიდან გამომდინარე, მს-ის უკვე განხილული დეფინიციებიდან ჩვენ შევარჩიეთ ქვემოთმოყვანილი 5 ნიშანი:

№	ნიშანი	შეფასების კრიტერიუმი
1.	შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2	
2.	არტერიული ჰიპერტენზია	$\geq 140/90$ მმ.ვწყ.სვ. ან მკურნალობა ჰიპოტენზიური საშუალებებით
3.	სხეულის წარბი მასა და/ან ვისცერული სიმსუქნე	$\text{სმ} \geq 25 \text{ კგ/მ}^2$ $\text{წმ} \geq 80 \text{ სმ (ქალი); } \geq 94 \text{ სმ (მამაკაცი)}$
4.	დისლიპიდემია	$\text{ტბ} \geq 150 \text{ მგ/დლ და/ან მსლ} < 40 \text{ მგ/დლ}$
5.	მიკროალბუმინურია	$\geq 20 \text{ მგ/ლ}$

საკვლევი პირებიდან ყველას აღენიშნებოდა შდ2. მს-ის დიაგნოზი ისმებოდა დანარჩენი პარამეტრებიდან ნებისმიერი 2 ან მეტი ნიშნის თანაარსებობისას. თავდაპირველი მასალის გადარჩევისას კვლევას გამოეთიშნენ ის ავადმყოფები, ვისაც დაუდასტურდა სიმსივნე, თირკმლის უკმარისობა, პნევმონია და თანმხლები სხვა მძიმე სომატური პათოლოგიები, აგრეთვე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ით (შდ1) დაავადებულები. საბოლოოდ სტატისტიკურად დამუშავდა 86 პაციენტის მონაცემები.

სისხლის რედოქს-პარამეტრების გამოკვლევა ტარდებოდა **თსსუ** კლინიკური და ექსპერიმენტული ბიოქიმის განყოფილების ბაზაზე.

საკვლევი ჯგუფი შეადგინა 38–დან 79 წლამდე ასაკის 32 მამაკაცი და 54 ქალმა (საშუალო ასაკი – 30.6 ± 5.35), საკონტროლო ჯგუფში გაერთიანდა შესაბამისი ასაკის 10 მამაკაცი და 13 ქალი. მს–ით დაავადებულებში დიაბეტის საშუალო ხანგრძლივობა იყო $14,0 \pm 6.0$ წ.

მს–ით დაავადებულებიდან 15 პაციენტში (17,4%) შარდში ალბუმინის კონცენტრაცია არ სცილდებოდა ნორმის ფარგლებს, 48–ში (55,8%) აღმოჩნდა მიკროალბუმინურია, 23–ში (26,7%) – პროტეინურია. 70 გამოკვლეულის სისხლში (81,4%) დადგინდა შარდოვანას ნორმალური, 16 შემთხვევაში კი (18,6%) – მომატებული დონე.

ან–ის მაჩვენებლების მიხედვით არტერიული ჰიპერტენზია (აჰ) არ დადგინდა 12 პაციენტში (14,0%), I სტადია გამოუვლინდა 29 პაციენტს (33,7%), II სტად. – 25 პაც. (29,1%), III სტად. – 18 პაც. (20,9%), IV სტად. – მხოლოდ 2–ს (2,3%).

ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით, 16 პაც. (18,6%) მკურნალობდა ინსულინით, 33 პაც. (38,4%) – პერორალური საშუალებებით, 37 პაც. (43,0%) კი – ინსულინისა და ტაბლეტების კომბინაციით.

ანემია დადგინდა ქალების 85,1%–სა (46 პირი) და მამაკაცების 59,4%–ში (19 პირი).

შაქრიანი დიაბეტის კომპენსირების ხასიათზე ვმსჯელობდით უზმოდ და პოსტპრანდიული (საუზმიდან 2 სთ–ში) გლიკემიის მონაცემებით. კომპენსირებულ დიაბეტს მიეკუთვნა გლიკემია უზმოდ < 110 მგ/დლ, პოსტპრანდიული < 160 მგ/დლ, სუბკომპენსირებულს – გლიკემია უზმოდ $110–150$ მგ/დლ, პოსტპრანდიული – $160–250$ მგ/დლ, დეკომპენსირებულს – გლიკემია უზმოდ > 150 მგ/დლ, პოსტპრანდიული > 250 მგ/დლ. მიუხედავად იმისა, რომ დიაბეტის კომპენსაციის ხარისხების გლიკემიურ მაჩვენებელთა დიაპაზონი სადღეისოდ მუდმივად ვინროვდება და მკაცრდება, პრაქტიკული მოსაზრებიდან გამომდინარე, ჩვენ ეს საზღვრები მაქსიმალურად გავაფართოვეთ.

გლიკემიას ვიკვლევდით კაპილარულ სისხლში გლუკოზოოქსიდაზური მეთოდით. მისი არსი მდგომარეობს

ფერმენტ გლუკოზოზქსიდაზას მიერ გლუკოზის დაჟანგვაში. ამ რეაქციის შედეგად დაგროვებული წყალბადის ზეჟანგი პეროქსიდაზით კატალიზის მეშვეობით ურთიერთქმედებს ფენოლთან და 4-ამინოფენაზონთან. ოპტიკური ინდიკატორის როლს ასრულებს წარმოქმნილი შეფერილობა — ნითლიდან იისფრამდე.

პაციენტებს გლიკემია განესაზღვრათ აზოტის ოქსიდზე სისხლის უზმოდ ალბუმის მომენტშიც. მიღებული შედეგები გამოვიყენეთ გლიკემიის დონესა და **NO**-ს **პპრ** სიგნალებს შორის კავშირის გამოსარკვევად.

ბ-უჯრედების რეზერვს ვაფასებდით **C**-პეპტიდის მიხედვით, რომელიც ისაზღვრებოდა იმუნოფერმენტული ანალიზით **Hyperion Mikro-Reader 3** აპარატზე. აღნიშნული მეთოდი დაფუძნებულია კონკურენციის პრინციპზე: პოლიკლონური ფიქსირებული ანტისხეულების **C**-პეპტიდისადმი შეკავშირების უბნებთან ურთიერთქმედებს როგორც ნიმუშში არსებული უცნობი რაოდენობის **C**-პეპტიდი, ისე პეროქსიდაზასთან კონიუგირებული განსაზღვრული კონცენტრაციის **C**-პეპტიდი. შეკავშირებული პეროქსიდაზული კონიუგატის რაოდენობა ნიმუშის **C**-პეპტიდის კონცენტრაციის უკუპროპორციულია. შესაბამისად, ნიმუშში საძიებელი კონცენტრაცია უკუპროპორციულია იმ სიმკვრივისა, რომელიც სუბსტრატული ხსნარის დამატების შედეგად წარმოიქმნება.

C-პეპტიდის გამოკვლევა ხდებოდა ვენურ სისხლში, უზმოდ 30 გრ. გლუკოზით დატვირთვიდან 1 სთ-ში [149]. წინა დღეს, საღამოს 6 სთ-დან პაციენტს აღარ ეძლეოდა საკვები და ანტიდიაბეტური პრეპარატები.

პაციენტის სხეულის მასის სიჭარბე ფასდებოდა **სმ**-ის მიხედვით, რომელიც გამოითვლება ფორმულით: **სმ** = მასა (კგ) / სიმაღლე² (მ²). **სმ**-ის მაჩვენებელი 18,5-24,9 კგ/მ² ნორმალურ მასად ითვლება, **სმ** = 25-29,9 კგ/მ² — ჭარბი მასაა, ხოლო **სმ** ≥ 30 კგ/მ² სიმსუქნის კატეგორიას ეკუთვნის.

სიმსუქნის აბდომინურ ხასიათზე ვმსჯელობდით **ნბ**-ის მიხედვით, ვაველებდით რა სანტიმეტრს გვერდებზე ნეკნთა რკალსა და თეძოს ფრთებს შორის, წინ კი მუცლის ყველაზე გამოზნექილ ადგილზე. აბდომინური სიმსუქნის კრიტერიუმები განსხვავდება სქესის მიხედვით: **ნბ** ქალებში ≥80 სმ, მამაკაცებში ≥94 სმ.

ლიპიდური ცვლის პარამეტრებს ვიკვლევდით უზმოდ ალბუმულ ვენურ სისხლში. **ტბ**, საერთო ქოლესტერინი (**ს. ქოლ**), **მსლ-ქოლ** და **მდსლ-ქოლ** ისაზღვრებოდა ბიოქიმიური მეთოდით, Photometer 5010 აპარატზე. **დსლ-ქოლ** და ათეროგენობის ინდექსი **K** გამოითვლებოდა შემდეგი ფორმულებით:

$$\text{დსლ-ქოლ} = \text{ს. ქოლ} - \text{ტბ} / 5 - \text{მდსლ-ქოლ}$$

(Friedwald-ის ფორმულა)

$$K = (\text{ს. ქოლ} - \text{მსლ-ქოლ}) / \text{მსლ-ქოლ}$$

ჰიპერტენზიის შესაფასებლად ვიყენებდით **ჯანმო**-ს კლასიფიკაციას.

	სისტ. ან, მმ.ვწყ.სვ.	დიასტ. ან, მმ.ვწყ.სვ.
ნორმა	< 130	< 85
მაღალი ნორმა	130 — 139	85 — 89
ჰიპერტენზია	სისტ. ან, მმ.ვწყ.სვ.	დიასტ. ან, მმ.ვწყ.სვ.
I საფეხური (მსუბუქი)	140 — 159	90 — 99
	ან ნორმოტენზია ანტიჰიპერტენზიული თერაპიის ფონზე	

	სისტ. ან, მმ.ვწყ.სვ.	დიასტ. ან, მმ.ვწყ.სვ.
II საფეხური (ზომიერი)	160 — 179	100 — 109
III საფეხური (მძიმე)	180 — 209	110 — 119
IV საფეხური (ძალიან მძიმე)	≥ 210	≥ 120

მს პაციენტებში ვიკვლევდით თირკმლის ფუნქციის მარკერებს – ალბუმინურიასა და სისხლში შარდოვანას დონეს.

ალბუმინურია ისაზღვრებოდა დილის შარდში ექსპრეს-მეთოდით, Boehringer-Manheim-ის ტესტ-ჩხირების გამოყენებით. პროტეინურია გამოკვლეულ იქნა UriLux-ის შარდის ანალიზატორით. ნორმოალბუმინურიად ითვლება ალბუმინის

კონცენტრაცია < 20 მგ/ლ, მიკროალბუმინურიად – 20–200 მგ/ლ, პროტეინურიად – > 200 მგ/ლ.

შარდოვანა ისაზღვრებოდა უზმოდ აღებულ ვენურ სისხლში, Photometer 5010 აპარატით. შარდოვანას ურეაზით ჰიდროლიზის პროცესში წარმოიქმნება ამონიუმის იონები, რომელთა ურთიერთქმედებაც სალიცილატთან და ჰიდროქლორიდთან მწვანე შეფერილობას იძლევა. სწორედ მის შეფასებას ეფუძნება გამოყენებული ენზიმური კოლორიმეტრული მეთოდი.

პაციენტების სისხლში ვიკლევდით ერითროციტებისა და ჰემოგლობინის კონცენტრაციას. ნორმალურ მაჩვენებლებს მიეკუთვნება:

ჰემოგლობინი – 130–160 გ/ლ მამაკაცებში, 120–140 გ/ლ ქალებში;

ერიტროციტები – $4.0\text{--}5.0 \times 10^6/\text{მკლ}$ მამაკაცებში, $3.9\text{--}4.7 \times 10^6/\text{მკლ}$ ქალებში.

მიღებული შედეგები სტატისტიკურად დამუშავდა ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით, სტიუდენტის (t) კრიტერიუმის გამოყენებით, კომპიუტერული პროგრამით STATISTICA/W 6.0 (StatSoft, აშშ).

1.6.1. ერიტრონორ-პარამაგნიტური რეზონანსის მეთოდი (ეპრ-სპექტროსკოპია)

„მეცნიერებს შეუძლიათ გამოეცხადონ ეფექტური ომი ღვებობას, თუ ჩვენ როგორც ნატო, ასევე სამეცნიერო საზოგადოება, გამოვიყენებთ მეცნიერების ძრავადი დისციპლინის (რომ მხოლოდ ბიოლოგიისა და მედიცინის) შესაძლებლობებს. ამისათვის უნდა გავაერთიანოთ ფიზიკა, მათემატიკა, სინთეზი და კომპიუტერული მეცნიერებები“

პოლუჯო ვარშეზი (ნობელის პრემიის ღაფრუტი)

ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსი (ეპრ) 1944 წ. აღმოაჩინა საბჭოთა ფიზიკოსმა ე. კ. ზავოისკიმ. ამ დროიდან დაიწყო ჟანგვა-აღდგენითი პროცესების ინტენსიური კვლევა უფრედულ, მოლეკულურ და სუბუფრედულ დონეებზე [12].

პრ მეთოდი რადიოსპექტროსკოპიის სახესხვაობაა, რომელსაც მიეკუთვნება ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის მეთოდიც.

ცნობილია, რომ პაულის პრინციპის მიხედვით, ჩვეულებრივ ქიმიურ, ე.წ. დიამაგნიტურ ნაერთებში ელექტრონები წყვილ-წყვილად ურთიერთქმედებენ იმგვარად, რომ მათი საბოლოო სპინური მომენტები ურთიერთკომპენსირებულია, ხოლო სუმარული მაგნიტური კომპლექსი – ნულის ტოლი. პარამაგნიტური კი ნიშნავს ნაერთს, სადაც არის ელექტრონები არაკომპენსირებული სპინური მომენტებით (ე. წ. გაუნწყვილებელი ელექტრონები). **პ**რ მეთოდით შესაძლებელია სწორედ ამ პარამაგნიტურ ნაწილაკთა (თავისუფალ რადიკალთა) გამოვლენა, რაც ემყარება მათ მიერ ზემაღალი სიხშირის ელექტრომაგნიტური ველის რეზონანსული შთანთქმის მოვლენას.

ცხოველთა და მცენარეთა ქსოვილებისა და მიკრობების შესწავლამ ცხადყო, რომ თითქმის ყველა ბიოლოგიური ობიექტი ხასიათდება პარამაგნეტიზმით, გარდა დანშენდილი ვირუსებისა და ფაგებისა, რომელთაც არა აქვთ საკუთარი ფერმენტები ელექტრონული მეტაბოლიზმის უზრუნველსაყოფად.

უანგვა-აღდგენას განიცდიან უჯრედის ისეთი აუცილებელი კომპონენტები, როგორებიცაა მიტოქონდრიული და მიკროსომული ფერმენტები (**NAD(P)H**-ოქსიდაზა, ფლავინები, უბიქინოლი **Q10**, ჰემური რკინის შემცველი ციტოქრომები), ჰორმონები, რეცეპტორები, მედიატორები, ვიტამინები **C**, **E** და სხვა ანტიოქსიდანტები, ზოგადად კი – ბიომოლეკულები: ლიპიდები, ცილები, ნახშირწყლები თუ ნუკლეინის მჟავები;

უანგვა-აღდგენის დინამიური პროცესის დროს **პ**რ-სპექტროსკოპიით ნაერთის აღმოჩენის აუცილებელი პირობაა იმ მომენტში მისი პარამაგნიტური მდგომარეობა. თითოეული პარამაგნიტური ცენტრის **პ**რ სიგნალი ხასიათდება საკუთარი გ-ფაქტორით, რომელიც გამოითვლება სპექტრომეტრის საშუალო სიხშირის, ბორის მაგნეტონისა და მაგნიტური ველის დაძაბულობის მიხედვით. ისაზღვრება გ-ფაქტორის მდებარეობა, ამპლიტუდა, ინტენსივობა, ხაზის სიფართო და ფორმა, რაც ინფორმაციას გვანვდის ბიოსისტემაში არსებული სხვადასხვა

პარამაგნიტური ნივთიერების არსებობის, ქიმიური ბუნების, წარმოშობის და მათი შემდგომი ბედის შესახებ.

პრ სპექტროსკოპიის მეშვეობით მს—ით დაავადებულთა სისხლში განვსაზღვრეთ შემდეგი პარამაგნიტური ნაერთები და იონები: **Fe²⁺, Mn²⁺, ცპ, Fe³⁺ტფ, MetHb, FeSNO, HbNO, NO.**

Fe²⁺, g=2.3; თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ამ მძლავრი პრომოტორის არსებობა მიგვითითებს რკინის **Fe³⁺ტფ**—ისა და ფერიტინის კლასტერებიდან გამოთავისუფლებაზე, ჰემური და არაჰემური რკინის შემცველი ცილების (**NAD(P)H**—ოქსიდაზა, ციტოქრომები) დაშლაზე, **ლზჟ**—ის გააქტიურებასა და უჯრედთა დესტრუქციასზე.

Mn²⁺, g=2.14; რკინის იონთა მსგავსად, **Mn²⁺** იონებიც **ლზჟ**—ის პრომოტორები არიან. მათი დაგროვება სისხლში ალბუმინების ხიდაკების ჩაშლაზე, მიტოქონდრიების დაზიანებაზე, **Mn—სოლ**—ის ინაქტივაციასა და პლაზმური მემბრანების რღვევაზე მიუთითებს.

ცპ, g=2.056; აღნიშნული **პრ** სიგნალი ახასიათებს **ცპ**—ის მხოლოდ დაჟანგულ ფორმას.

Fe³⁺ტფ, g=4.3; ამ სიგნალის ინტენსივობა ქვეითდება **Fe³⁺ტფ**—ის რაოდენობის შემცირების გამო, რაც კავშირშია **ცპ**—ის რედოქს—სტატუსის ცვლილებასთან და აისახება **Fe²⁺** იონთა დაგროვებასა და ჰემოპოეზის ინტენსივობაზე.

MetHb, g=6.0; მეთემოგლობინში, განსხვავებით ოქსიჰემოგლობინისაგან, რკინა სამვალენტიანია, რის გამოც **MetHb** კარგავს **O₂**—ის ტრანსპორტირების უნარს. ამ გარდაქმნის ერთ—ერთ მიზეზად **NO**—ც გვევლინება. შესაბამისად, სიგნალის ინტენსივობა იზრდება **NO**—ს სიჭარბისა და ერითროციტთა ჰემოლიზის გამო **MetHb**—ის გამოთავისუფლებისას.

FeSNO, g=2,03 და HbNO, g=2,01; ეს **პრ** სიგნალებიც **NO**—ს მატებასა და რკინა—გოგირდოვან ცენტრებსა და ჰემოგლობინთან ნაერთში მის დეპონირებას ცხადყოფენ. აღსანიშნავია, რომ ხსენებული ნაერთები კარგავენ თავიანთ ბიოაქტივობას.

NO—ს განსაზღვრისათვის უზმოდ ალებულ ვენურ სისხლს მაშინვე ვუმატებდით "სპინ—ხაფანგს" — ნატრიუმის დიეთილდითიოკარბამატის ხსნარს 1 მლ სისხლზე 0.2 მლ—ის რაოდენობით. ნიმუში თავსდება 5 მმ დიამეტრისა და 20 მმ სიგრძის პოლიეთილენის მილებში და იყინებოდა თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე (-196°C), კვარცის დიუარში. სხვა

რედოქს-პარამეტრების გამოსაკვლევად სისხლს ვცინავდით ამგვარადვე, მხოლოდ სპინ-ხაფანგის დამატების გარეშე. შემდგომში ნიმუშების **მპრ** სპექტრი ისაზღვრებოდა რადიოსპექტრომეტრ PΘ-1307 რეზონატორში, თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე.

აზოტის ოქსიდის მრავალი საგულისხმო ფუნქციიდან გამომდინარე, საზიანოა ნორმის ფარგლებს გარეთ მისი როგორც კლება, ისე მატება.

თავი II. ოქსიდაციური სტრუქტურის ათმოგანეზური როლი მეტაბოლური სინდრომის ჩამოყალიბებაში

2.1. ზედა-სისხლძარღვითი მარჯვენა

თავისაგან განსხვავებული სინდრომის როლი

ჯეის კოონსონი და ჯეისონი სეილი წიგნის იქვე
დღეების კონკრეტული მნიშვნელობა

ს. მანუჩარი და თანამოაზრეები

12 მილიონი ადამიანი წელიწადში – ასეთია ათეროსკლეროზის მსხვერპლთა მშრალი სტატისტიკური მონაცემი. მანიფესტირებული ათეროსკლეროზის სავალალო შედეგები მკვლევართა ყურადღებას მიმართავს კარდიოვასკულურ დაზიანებათა საწყისი ეტაპისაკენ, როცა ეს ცვლილებები ჯერ კიდევ შექცევადია. სწორედ ამგვარ ძიებათა შედეგს წარმოადგენს ათეროსკლეროზის რისკ-ფაქტორთა გაერთიანება კონკრეტული ნოზოლოგიის – მეტაბოლური სინდრომის სახით [1]. თანადროულად, სულ უფრო მეტი მნიშვნელობას იძენს რედოქს-სისტემის როლი სისხლძარღვოვანი პათოლოგიების ფორმირებაში.

გამოვიკვლიეთ რა მს–ით დაავადებული 86 პაციენტი, ჩვენ შევისწავლეთ მათი კლინიკური მაჩვენებლები და რედოქს-ბალანსის ცვლილება სისხლის ჟანგვა-აღდგენითი სისტემის შემდეგი პარამეტრების მიხედვით: NO, Fe³⁺ტფ, ცპ, Mn²⁺, FeSNO, HbNO, MethHb, Fe²⁺. ხაზი უნდა გაესვას, რომ თითოეული ამ მაჩვენებლის სიგნალის ზრდა კონცენტრაციის მატების შესაბამისია. გამოწვევის შეადგენს ცპ, სადაც, ჩვეულებრივ, მპრ სიგნალის ზრდა ოქსიდაციური სტრუქტურის გაძლიერების პირობებში ამ ფერმენტის ჟანგვის გაცხოველებას იწვევს.

მთლიანი კონტინგენტის კვლევისას, ბუნებრივია, გამოვლინდა მს-ის სხვადასხვა კომპონენტის თანაარსებობა. ყველა პაციენტს აღენიშნებოდა კლინიკურ-ლაბორატორიულად დადასტურებული შდ2, უმეტესობას ნახშირწყლივანი ცვლის გამოსატული დარღვევით. საკონტროლო პარამეტრის სარწმუნოობის მაღალი ხარისხით აჭარბებდა სმ, ნბ, სისტოლური და დიასტოლურ ან-ის მაჩვენებლები, ვლინდებოდა დისლიპიდემია (ცხრილი №2-1).

როგორც ქვემოთ განვიხილავთ, მს-ის სხვადასხვა ნიშნის მიხედვით ჯგუფების დაყოფისას თითქმის ყოველ მათგანში თანადროულად ვლინდებოდა ნახშირწყლოვანი ცვლის მოშლა და სმ-ის, ნბ-ისა და ან-ის მონაცემთა მატება (ბუნებრივია, ეს არ შეეხება ამ პარამეტრთა ნორმალური მნიშვნელობის მიხედვით გამოყოფილ ჯგუფებს). მს-ის ფარგლებში შესწავლილ მდგომარეობათა საერთო საფუძველსა და არსებული დარღვევების სტერეოტიპულ ხასიათზე კიდევ ერთხელ მიუთითებს გარკვეული მახასიათებლის ზრდისას სხვა პარამეტრთა ცვლილების გამოვლინება; ასე მაგალითად: ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევისას ადგილი ჰქონდა როგორც სისტოლური, ისე დიასტოლური ან-ის მაჩვენებელთა გაუარესებას, სისტოლური ან მატულობდა ასაკის, დიაბეტის ხანგრძლივობისა და ალბუმინურიის მატების კვალად; ასაკისა და ალბუმინურიის ზრდას მოსდევდა სმ-ის მატებაც, სმ-ის ზრდას – ნბ-ისა და სისტოლური და დიასტოლური ან-ისა.

მს-ით დაავადებულთა რედოქს-ბალანსის კვლევისას შემდეგი სურათი მივიღეთ: კონტროლთან შედარებით სარწმუნოობის მაღალი ხარისხით ($p < 0,001$) იყო დაქვეითებული NO და Fe^{3+} ტფ; სარწმუნო აღმოჩნდა ცპ-ის მატებაც ($p = 0,004$), გამოკვლეულთა უმეტესობაში (64%) ვლინდებოდა Mn^{2+} აპრ სიგნალი, ცალკეულ შემთხვევებში ჩნდებოდა $FeSNO$ -ს, $HbNO$ -ს, $MetHb$ -ისა და Fe^{2+} -ის აპრ მაჩვენებლები. თუმცა, აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ბოლო 5 პარამაგნიტური ცენტრის სიგნალი ჯანმრთელ პირებში საერთოდ არ ვლინდება (ცხრილი №2-1).

ცხრილი №2-1. საკვლევი და საკონტროლო
ჯგუფების დახასიათება

პარამეტრი	საკვლევი ჯგუფი	საკონტროლო ჯგუფი
n=	86	23
კაცი	32	10
ქალი	54	13
ასაკო, წ.	61.2 ± 9.6	58.6 ± 6.2
სმი, კგ/მ²	30.6 ± 5.3	22.1 ± 1.9
	p<0.001	
ნა, სმ	107.3 ± 12.0	90.2 ± 6.2
	p<0.001	
დიაბეტის ხანგრძლივობა, წ.	14.0 ± 6.0	
გლიკემია, მგ/დლ		
უზმოდ	184.2 ± 59.4	93.5 ± 6.5
	p<0.001	
პოსტპრანდიული	236.5 ± 77.4	122.8 ± 15.3
	p<0.001	
ჰეპატიდი, ნგ/მლ	2.7 ± 2.0	3.0 ± 1.2
აწ, მმ.ვწყ.სვ.		
სისტოლური	154.9 ± 25.6	118.0 ± 8.8
	p<0.001	
დიასტოლური	86.9 ± 10.7	75.5 ± 5.2
	p<0.001	
ს. ძოლ, მგ/დლ	235.7 ± 68.6	185.5 ± 25.2
	p<0.001	
ტბ, მგ/დლ	189.9 ± 92.8	135.9 ± 32.7
	p<0.001	

პარამეტრი	საკვლევი ჯგუფი	საკონტროლო ჯგუფი
დსლ-ქოლ, მგ/დლ	157.7 ± 62.8	148.3 ± 15.8
	p=0.008	
ქდსლ-ქოლ, მგ/დლ	38.0 ± 18.6	33.2 ± 8.8
მსლ-ქოლ, მგ/დლ	40.0 ± 8.7	43.2 ± 6.8
K, ათეროგენობის ინდექსი	5.3 ± 3.0	3.3 ± 2.2
	p=0.004	
ერითროციტები (ქალებში), 10 ⁶ /მკლ	3.5 ± 0.3	4.3 ± 0.3
	p<0.001	
პემოგლობინი (ქალებში), გ/ლ	111.6 ± 10.1	131.9 ± 4.8
	p<0.001	
ერითროციტები (კაცებში), 10 ⁶ /მკლ	3.8 ± 0.4	4.6 ± 0.5
	p<0.001	
პემოგლობინი (კაცებში), გ/ლ	122.7 ± 10.9	145.5 ± 12.6
	p<0.001	
შარდოვანა, მგ/დლ	38.8 ± 15.5	35.5 ± 12.7
რედოქს-სისტემა, მმ/მგ		
Fe ²⁺	(≠0 5 პაციენტში — 5.8%)	(≠0 0 პაციენტში — 0%)
Mn ²⁺	(≠0 55 პაციენტში — 64.0%)	(≠0 0 პაციენტში — 0%)
MetHb	(≠0 7 პაციენტში — 8.1%)	(≠0 0 პაციენტში — 0%)
FeS NO	(≠0 15 პაციენტში — 17.4%)	(≠0 0 პაციენტში — 0%)
Hb NO	(≠0 11 პაციენტში — 12.8%)	(≠0 0 პაციენტში — 0%)
ცპ	22.3 ± 6.2	20.3 ± 0.4
	p=0.004	
Fe ³⁺ ტფ	23.5±6.5	30.0±0.2
	p<0.001	
NO	10.8±3.9	15.8±0.8
	p<0.001	

NO—ს მარტივი მოლეკულა ორგანიზმში მრავალ რთულ ფუნქციას ასრულებს. ენდოთელური კონსტიტუციური ფერმენტის – **eNOS**—ის მიერ იგი ბაზალური კონცენტრაციით მუდმივად გამომუშავდება და სისხლძარღვების დილატაციურ სტატუსს უზრუნველყოფს. გარდა ამისა, იგი ხელს უშლის ლეიკოციტების აქტივაციას და ენდოთელიუმზე ადჰეზიას, თრომბოციტების აგრეგაციას და ჰემოკოაგულაციას, **ღსლ**—ის ჟანგვით მოდიფიკაციასა და სისხლძარღვის კედელში შეღწევას, გლუვკუნთოვან უჯრედთა მიგრაცია—პროლიფერაციას [80]. აქედან გამომდინარე, გასაგებია, რომ აზოტის ოქსიდის კონცენტრაციის დაქვეითება ბიძგს აძლევს სისხლძარღვთა ათეროსკლეროზულ დაზიანებას. თუმცა, **NO**—ს რაოდენობის მატებასაც არანაკლები ზიანი მოაქვს; მაგ. დადგენილია, რომ იმუნოკომპეტენტური უჯრედებით ჭარბწარმოებული აზოტის ჟანგი, სხვა **ჟაჟ**—თან ერთად, ანთების კერაში აგრესიულად უტევს ორგანიზმისათვის უცხო მიკრობულ და საკუთარ მუტანტურ უჯრედებს, იწვევს სამი სასიცოცხლოდ აუცილებელი ფერმენტული ჯგუფის: მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის, კრებსის ციკლისა და **ღმმ**—ის სინთეზის კასკადთა ინჰიბირებას, მაკრომოლეკულათა ზეუანგურ ჟანგვას და ფუნქციურ ცვლილებებს, მემბრანული სტრუქტურების ლიზისს, რედოქს—დამოკიდებული ინფლამაციური პროცესების გააქტიურებას [28]. ამ პროცესების უმართაობას ეწირება ორგანიზმის ჯანმრთელი უჯრედებიც, რომელთა შორის განსაკუთრებით მგრძნობიარე აღმოჩნდა β —უჯრედები პანკრეასის კუნძულაკებში [16]. სისხლში **NO**—ს სიჭარბისას მისი ნაწილი ჰემურ და არაჰემურ ნაერთებში (**FeSNO**, **HbNO**) დეპონირდება, რაც ერთგვარი ადაპტაციური მექანიზმია. აზოტის ოქსიდის რაოდენობას ამცირებს გლიკოზირების საბოლოო პროდუქტებთან (**ბსპ**; Advanced Glycated End Products – **AGE**), ოქსიდირებულ **ღსლ**—სა და სუპეროქსიდრადიკალთან ურთიერთქმედებაც.

ცპ და **Fe³⁺ტიჟ** გლობულინურ ანტიოქსიდანტებს მიეკუთვნებიან. **ცპ**—ს გააჩნია სუპეროქსიდდისმუტაზური, პეროქსი— და ფეროქსოდაზური თვისებები; ჟანგავს რა **Fe²⁺** იონებს, რომელიც, თავის მხრივ, ზეუანგური ჟანგვის მძლავრ პრომოტორებს წარმოადგენენ, **ცპ** უზრუნველყოფს მათ ჩართვას **Fe³⁺ტიჟ**—ის მოლეკულაში. ამ უკანასკნელს რკინა სისხლმზად ორგანოებში გადააქვს, სადაც ჰემოპოეზს ხმარდება.

Mn²⁺ პარ მონაცემი სისხლში **სმღ**-ის ინაქტივაციის, მემბრანების რღვევისა და პლაზმის ცილების ზიდაკების ჩაშლის შედეგად ჩნდება. ანტიოქსიდაციური ფერმენტი **სმღ O₂** -ის დისმუტაციას ახორციელებს.

MethHb ჰემოგლობინის ჟანგვის პროდუქტია. მისი გამოჩენა სისხლში ჰემოლიზის მარკერია.

მს-ით დაავადებულთა მთლიან კონტინგენტში ზემოთაღნიშნული ჟანგვა-აღდგენითი მაჩვენებლების კვლევის შედეგად ოქსიდაციური სტრესის არსებობას ცხადყოფს **NO**-სა და **Fe³⁺ტფ**-ის სარწმუნო კლება და **ცპ**-ის სარწმუნო მატება კონტროლთან შედარებით, ასევე პაციენტთა გარკვეულ ნაწილში **Mn²⁺**, **FeSNO**-ს, **HbNO**-ს, **MethHb**-ისა და **Fe²⁺**-ის **პარ** სიგნალთა გამოჩენა. **ცპ**-ის დაჟანგულობის მატება და **სმღ**-ის ინაქტივაცია **ჟმრ**-ის დაგროვებაზე მეტყველებს, რომელთაც, თავის მხრივ, თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ჯაჭვური რეაქციის ინიციაცია ძალუძთ. ჩვეულებრივ, **ცპ**-ის მატების დროს **Fe²⁺** ჟანგვის დაქვეითებას მოსდევს **Fe³⁺ტფ**-ის კლება და **Fe²⁺** იონთა დაგროვება. ჩვენს პაციენტებში კი, ერთი შეხედვით, თავს იჩენს შეუსაბამობა, რაც **ცპ**-თან შედარებით **Fe³⁺ტფ**-ის სარწმუნოობის გაცილებით მაღალი ხარისხით ცვლილებასა და რკინის იონთა სულ რაღაც 5 კაცში (5,8%) გამოვლენაში მდგომარეობს. აღსანიშნავია, რომ **Fe³⁺ტფ**-ის მსგავსად, **NO**-ც სარწმუნოობის მაღალი ხარისხითაა დაქვეითებული. ზოგადი სურათის საფუძველზე საფიქრებელია **Fe³⁺ტფ**-ის **NO**-დამოკიდებული რეგულაციის არსებობა, რომელიც ლიტერატურის წყაროებითაც დასტურდება და ასეა წარმოდგენილი: **NO**-საგან წარმოქმნილი **ONOO⁻** ჟანგავს ციტოპლაზმური აკონიტაზას **FeS** ცენტრს, რის შედეგადაც აღნიშნული ფერმენტი **რმ**-ის დამაკავშირებელ აქტივობას იძენს და **Iron responsive protein (IRP)** ფაქტორად გარდაიქმნება. დადგენილია, რომ **ჟმრ**-ის სიჭარბის პირობებში პეროქსინიტრიტ-ინდუცირებული **IRP** უკავშირდება ფერიტინის **Iron responsive element**-ის (**IRE**) **მრმ**-ს, რასაც მოსდევს **Fe³⁺ტფ**-ის ექსპრესიის დაქვეითება, ფერიტინის ექსპრესიის მატება და მასში რკინის ჩალაგების გაძლიერების გამო სისხლში **Fe²⁺** იონთა შემცირება [2]. ეს მექანიზმი ზუსტად შეესაბამება ჩვენი კვლევის შედეგებსაც. იგი თავისი ბუნებით პროტექციულია, რაც სისხლში **Fe²⁺** იონთა შემცირების, ფენტონის რეაქციის ლიმიტირებისა და თავისუფალრადიკალური ჟანგვის

მასშტაბების შეზღუდვისკენაა მიმართული; თუმცა, რკინის მოხმარებაზე მისი დაგროვების პრევალირებას უარყოფითი თვისებებიც აქვს: ფერხდება ერითროპოეზი, რაც ანემიის განვითარების საშიშროებას ქმნის; ლეიკოციტებში რკინის დეფიციტი, უფრედული პროლიფერაციის შეზღუდვა და **ლ6მ**-ის სინთეზის დამუხრუჭება მოქმედებს იმუნურ სტატუსზე.

ჰიპოქსიის პირობებში ადგილი აქვს ჰიპოქსია-ინდუცირებული ფაქტორის (**ჰიფ-1α**) ტრანსკრიფციის გაძლიერებას. ამის შედეგად მატულობს, ერთის მხრივ, **NO**-ს წარმოქმნა და, მეორე მხრივ, ერითროპოეტინის ექსპრესია. ეს უკანასკნელი ასტიმულირებს ჩვენთვის კარგად ცნობილი **IRP**-ის შეკავშირებას უკვე ტრანსფერინის რეცეპტორის **IRE**-ის **მრ6მ**-თან, ძლიერდება ტრანსფერინის და ითრგუნება ფერიტინის ექსპრესია; შედეგად აქტიურდება ჰემოპოეზი [2]. **ჰიფ-1α**-ს ვაზოდილატაციური და ჰემოპოეზური ეფექტი **მს** პაციენტებში აისახა პირდაპირკორელაციური დამოკიდებულების არსებობით **NO**-სა და ჰემოგლობინის კონცენტრაციასა ($r=0.360$, $p=0.027$) და **NO**-სა და ერითროციტთა რაოდენობას შორის ($r=0.335$, $p=0.046$).

ამრიგად, ვინაიდან ჟანგვა-აღდგენითი სისტემის გავლენა ჰემოპოეზსა და ჰემოლიზურ პროცესებზეც ვრცელდება, ჩვენ ცალ-ცალკე გამოვიკვლიეთ **მს** პაციენტები ანემიის არსებობა-არარსებობის მიხედვით (ცხრილი №2-2). ჯგუფებში ყურადღება მიიპყრო კონტროლთან შედარებით ერითროციტებისა და ჰემოგლობინის რაოდენობის შემცირებამ როგორც ანემიურ, ასევე არაანემიურ პაციენტებში. **მს**-ით დაავადებულებში, ანემიურებშიცა და არაანემიურებშიც, გამოჩნდა **Fe²⁺**, **Mn²⁺**, **MetHb**-ის, **FeSNO**-სა და **HbNO**-ს პერ სიგნალები, დაქვეითებული იყო **Fe³⁺ტფ**, არ გამოვლინდა **ცპ**-ის სარწმუნო ცვლილება. **NO**-ს მატება არაანემიურ პირებში, ანემიურებთან შედარებით, დადგინდა მხოლოდ ქალებში.

ლიტერატურის მონაცემებით, **Fe²⁺** და **Mn²⁺** ერითროციტების ლიზის ინვევენ **ლზჟ**-ის გაცხოველებისა და მემბრანული რღვევის გამო. **Mn²⁺**-ის მატების ერთ-ერთი მიზეზი **სმდ**-ის ინაქტივაციაა, ამ პირობებში დაგროვებული ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები კი ასევე აზიანებენ ერითროციტებს. ერითროლიზის მარკერია სისხლში **Fe²⁺**-ისა და განსაკუთრებით – **MetHb**-ის მატება.

**ცხრილი №2-2. მს-ით დაავადებულთა მონაცემები სისხლში ანემიის
არსებობის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში**

ჯგუფის №	ქალი			მამაკაცი		
	1- არანემ	2- ანემ.	3- კონტრ.	3- არანემ	4- ანემ.	5- კონტრ.
n=	8	46	13	13	19	10
ერთორიცეტივი, 10 ⁹ / მკლ	4.0 ± 0.1	3.4 ± 0.2	4.3 ± 0.3	4.1 ± 0.1	3.7 ± 0.4	4.6 ± 0.5
	$p_{1,2} < 0.001$ $p_{1,3} = 0.004$ $p_{2,3} < 0.001$			$p_{3,4} < 0.001$ $p_{3,5} = 0.012$ $p_{4,5} < 0.001$		
ჰემოგლობინი გ/ლ	128.3 ± 1.7	108.7 ± 7.9	131.9 ± 4.8	131.4 ± 3.0	116.7 ± 10.6	145.5 ± 12.6
	$p_{1,2} < 0.001$ $p_{1,3} = 0.025$ $p_{2,3} < 0.001$			$p_{3,4} < 0.001$ $p_{3,5} = 0.007$ $p_{4,5} < 0.001$		
ასაკო, წ.	55.9 ± 10.8	63.8 ± 8.3	58.0 ± 4.3	53.6 ± 8.5	62.3 ± 10.1	59.4 ± 4.2
	$p_{1,2} = 0.021$ $p_{1,3} = NS$ $p_{2,3} = 0.002$			$p_{3,4} = 0.016$ $p_{3,5} = 0.018$ $p_{4,5} = NS$		
სპი, კგ/მ²	30.5 ± 2.5	32.6 ± 5.3	22.5 ± 2.0	29.4 ± 4.2	26.5 ± 4.7	21.5 ± 1.8
	$p_{1,2} < 0.001$ $p_{1,3} < 0.001$			$p_{3,4} < 0.001$ $p_{3,5} < 0.001$		
ნა, სმ	109.5 ± 10.3	110.9 ± 10.5	83.2 ± 2.4	105.8 ± 15.0	98.8 ± 10.3	98.9 ± 1.9
	$p_{1,2} < 0.001$ $p_{1,3} < 0.001$			$p_{3,4} = NS$ $p_{3,5} = NS$		
დიაბეტის ხან- გრძლივობა, წ.	15.4 ± 9.0	13.0 ± 7.6		14.3 ± 8.1	14.6 ± 7.4	
გლიკემია, მგ/დლ						
უზმოდ	237.8 ± 72.9	186.0 ± 55.6	94.2 ± 3.5	159.4 ± 40.6	174.3 ± 63.0	92.3 ± 6.2
პოსტპრანდული	256.0 ± 118.3	233.2 ± 68.7	119.2 ± 10.5	210.2 ± 66.9	254.5 ± 83.7	125.3 ± 6.1
პნ, მმ.ვწყ.სვ.						
სისტოლური	156.9 ± 25.5	158.5 ± 27.1	122.0 ± 5.6	150.8 ± 24.3	148.2 ± 23.0	115.1 ± 7.8
	$p_{1,2} < 0.001$ $p_{1,3} < 0.001$			$p_{3,4} < 0.001$ $p_{3,5} < 0.001$		
დიასტოლური	93.1 ± 8.8	86.3 ± 10.7	74.7 ± 4.3	86.9 ± 12.2	85.5 ± 10.0	76.3 ± 3.2
	$p_{1,2} < 0.001$ $p_{1,3} < 0.001$			$p_{3,4} < 0.001$ $p_{3,5} < 0.001$		
რედოქს-სისტემა, მმ/მკ						
Fe ²⁺	(≠0 0 პაც. — 0%)	(≠0 2 პაც. — 4.3%)	(≠0 0 პაც. — 0%)	(≠0 2 პაც. — 15.4%)	(≠0 1 პაც. — 5.3%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
Mn ²⁺	(≠0 5 პაც. — 62.5%)	(≠0 24 პაც. — 52.1%)	(≠0 0 პაც. — 0%)	(≠0 8 პაც. — 61.5%)	(≠0 13 პაც. — 68.4%)	(≠0 0 პაც. — 0%)

ჯგუფის №	ქალი			მამაკაცი		
	1- არანემ.	2- ანემ.	3- კონტრ.	3- არანემ.	4- ანემ.	5- კონტრ.
MethHb	($\neq 0$ პაც. — 0%)	($\neq 1$ პაც. — 2.2%)	($\neq 0$ პაც. — 0%)	($\neq 1$ პაც. — 7.7%)	($\neq 5$ პაც. — 26.3%)	($\neq 0$ პაც. — 0%)
FeS NO	($\neq 1$ პაც. — 12.5%)	($\neq 8$ პაც. — 17.4%)	($\neq 0$ პაც. — 0%)	($\neq 3$ პაც. — 23.1%)	($\neq 3$ პაც. — 15.8%)	($\neq 0$ პაც. — 0%)
Hb NO	($\neq 2$ პაც. — 25%)	($\neq 5$ პაც. — 10.9%)	($\neq 0$ პაც. — 0%)	($\neq 1$ პაც. — 7.7%)	($\neq 3$ პაც. — 15.8%)	($\neq 0$ პაც. — 0%)
ც3	23.9 $\pm$ 8.8	22.1 $\pm$ 6.0	20.3 $\pm$ 0.6	20.3 $\pm$ 3.9	23.6 $\pm$ 7.2	20.5 $\pm$ 0.6
Fe ³⁺ ტ3	24.6 $\pm$ 6.0	23.6 $\pm$ 5.8	29.9 $\pm$ 0.1	23.9 $\pm$ 7.1	23.8 $\pm$ 6.0	30.2 $\pm$ 0.2
	$p_{1c}=0.041$ $p_{2c}<0.001$			$p_{3c}=0.008$ $p_{4c}<0.001$		
NO	13.6 $\pm$ 2.9	10.4 $\pm$ 4.1	15.4 $\pm$ 0.3	12.1 $\pm$ 4.3	10.3 $\pm$ 3.5	16.1 $\pm$ 1.3
	$p_{1z}=0.040$ $p_{2c}<0.001$			$p_{3c}=0.007$ $p_{4c}<0.001$		

ჩვენს მიერ გამოკვლეულ მს-ით დაავადებულებში Mn^{2+} პაციენტთა უმეტესობაში ვლინდება, მაგრამ Fe^{2+} -ისა და MethHb-ის პროცენტული მაჩვენებლები ისეთი მნიშვნელოვანი არ არის, რომ ანემიის მიზეზად შემოიღო ჩავთვალოთ. აღსანიშნავია, რომ ჯგუფებში ყურადღებას არ იქცევს ც3-ის პ3რ მონაცემებიც.

ცნობილია, რომ ერიტროლოზის გამოწვევა შეუძლია ქარბ NO-საც. მას მაღალი აფინობა ახასიათებს ჰემური და არაჰემური რკინის მიმართ, რომლებთანაც ნიტროზილურ კომპლექსებს წარმოქმნის; MethHb-ისა და HbNO-ს მაღალი კონცენტრაციისას ითრგუნება ჰემოგლობინის ჟანგბადმატრანსპორტირებელი ფუნქცია. ჩვენი კვლევის შედეგებით, მს-ით დაავადებულებში აზოტის ოქსიდის პ3რ სიგნალი ყველა ჯგუფში სარწმუნოდ დაბალია, არაანემოური ქალების გარდა. HbNO-ს, FeSNO-სა და MethHb-ის პროცენტული მაჩვენებლები კი მიგვანიშნებენ, რომ NO-ს ათეროგენული ეფექტი ამჯერად მისი კონცენტრაციის მატებას კი არა, პირიქით – დაქვეითებას უკავშირდება. აქედან გამომდინარე, მს პაციენტებში NO-ს ნვლილი ჰემოლიზსა და ჰემოგლობინის ჟანგვითი ინჰიბირებით გამოწვეულ ჰიპოქსიაში დიდი არ უნდა იყოს.

რკინის სატრანსპორტო ცილა – Fe^{3+} ტ3 დაბალი აღმოჩნდა როგორც ანემოურ, ისე არაანემოურ პაციენტებში, ამასთანავე,

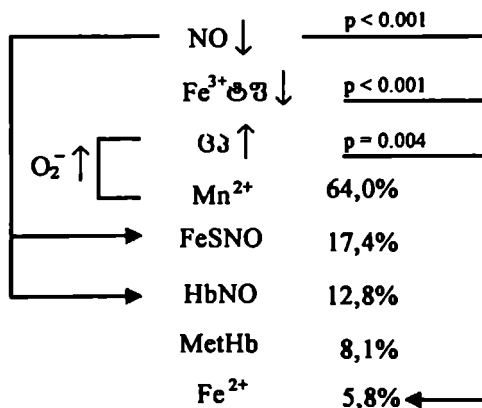
კონტროლთან შედარებით, მისი დაქვეითების ხარისხი გაცილებით მაღალია ანემიურებში ($p < 0,001$). ასე რომ, მს პაციენტების კვლევათა შედეგები ყველაზე მეტად ანემიის ჰიპორეგენერაციული ხასიათის სასარგებლოდ მეტყველებს. აქვე შესაძლებელია თვალი გავადევნოთ ჰემოპოეზის რეგულაციის მექანიზმებსაც; თვალსაჩინოა, რომ $Fe^{3+}TfR$ -ის დაქვეითების რგოლი “ TfR -ის დაჟანგულობის მატება – $Fe^{3+}TfR$ -ის შემცირება – რკინის იონთა დაგროვება” ჯგუფში არ თავსდება: TfR -ის ეპრ სიგნალი ჩვენს პაციენტებში კონტროლს უთანაბრდება, Fe^{2+} იონთა დაგროვება კი უმნიშვნელოა. ეს ზუსტად შეესაბამება ოქსიდაციური სტრესის პირობებში პეროქსინიტრიტ-ინდუცირებული IRP-ის ფერიტინის IRE-ის mRNA-თან დანყვილების შემთხვევაში ფერიტინის ექსპრესიის მატებისა და სისხლში Fe^{2+} -ის შემცველობის შემცირების შესახებ ლიტერატურის მონაცემებს. ამავე დროს, ყურადღებას იპყრობს $Fe^{3+}TfR$ -ის NO-ს დაქვეითებასთან მსგავსება: ანემიურთა ჯგუფში NO კონტროლთან შედარებით ასევე სარწმუნოების მაღალი ხარისხით ქვეითდება ($p < 0,001$), არაანემიურებში მატულობს იმგვარად, რომ ქალებში სარწმუნო ხასიათს ღებულობს. ასე ხდება ჰიპოქსიის პირობებში $PHF-1\alpha$ -ს გააქტიურებისას, რომელიც უზრუნველყოფს NO-ს გამოთქმავების ზრდის მეშვეობით სისხლძარღვთა გაფართოებასა და ამავე დროს, ერითროპოეტინების ექსპრესიის გაძლიერების შედეგად ჰემოპოეზის სტიმულირებას. ამ მექანიზმითვე აიხსნება ჩვენს კვლევაში NO-ს კონცენტრაციის ზრდის პარალელურად ჰემოგლობინისა და ერითროციტთა რაოდენობის მატება. წარმოდგენილ შედეგებთან მომართებაში უდავოდ საინტერესო მონაცემებით, შდ2 პაციენტებში ვლინდება ერითროპოეტინების დაბალი დონე [218], რაც მს-ით დაავადებულებში ჰიპორეგენერაციული ტიპის ანემიის არსებობის შესახებ გამოთქმულ ვარაუდაც ეხმიანება.

საბოლოო ჯამში, მს პაციენტებში გამოვლენილი სისხლის რედოქს-სპექტრი გრაფიკულად გამოხატულია სურ. 2-ზე.

ამგვარად, $Fe^{3+}TfR$ -ის პპრ სიგნალი კავშირშია როგორც TfR -ის, ასევე NO-ს მაჩვენებლებთან. მს პაციენტების სიხლში NO საკმაოდ შემცირებულია; ამასთანავე, $FeSNO$ -ს, $HbNO$ -სა და $MetHb$ -ის დაბალი პროცენტული მაჩვენებლები ცხადყოფენ, რომ სისხლში აზოტის ოქსიდის კონცენტრაციის შემცირება ნიტროზილურ ნაერთებში მის დეპონირებას კი არ უკავშირდება, არამედ აქ იგი თავიდანვე მცირე რაოდენობით გადმოდის. ენდოთელიუმის

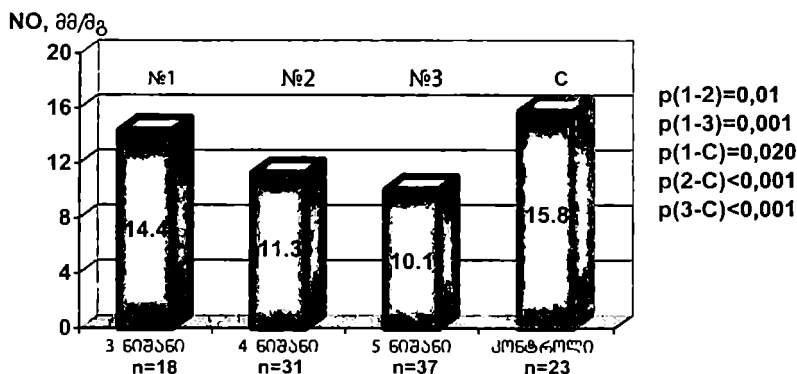
ფუნქციის მარკერის NO-ს კლება მს პაციენტებში ენდოთელური დისფუნქციის დამადასტურებელია. ოქსიდაციური სტრესის გარემოში, მაგ.: მს-ის ერთ-ერთი კომპონენტის – შლ2-ის დროს NO-ს რაოდენობის შემცირების ერთ-ერთ მიზეზად მკვლევარები ასახელებენ eNOS-ის დათრგუნვას [20, 113, 236], თუმცა, ამ ვითარებაში ასევე განიხილება აღნიშნული ფერმენტის ექსპრესიის მატება მის მიერ NO-სა და განსაკუთრებით – O_2^- -ის ქარბნარმოებით [55, 79, 164]. O_2^- -ის კონცენტრაციის მატებას, მითუმეტეს ცპ-ისა და სოლ-ის ინაქტივაციის ფონზე, ძალუძს NO-ს მეყსეული ხარჯვის გამოწვევა ONOO⁻-ის წარმოქმნის გამო. ამას, ბუნებრივია, მოსდევს ათეროგენული პროცესების გააქტიურება და ოქსიდაციური სტრესის გაცხოველება. აქ ერთხელ კიდევ შეგახსენებთ, რომ ენდოთელოზმი – ეს უდიდესი ენდოკრინული ორგანო NO-ს გარდა მრავალ ბიოაქტიურ ნივთიერებას გამოიმუშავებს; მათგან $3\beta H_2$, TxA_2 , 5α , 5β , ციტოკინები ხელს უწყობენ ვაზოკონსტრიქციას, ჰემოკოაგულაციას, გლუვკუნთოვან ბოჭკოთა მიგრაცია-პროლიფერაციას, ხოლო პროსტაციკლინი, ედვ, თავად NO საწინააღმდეგო მოქმედებით ხასიათდება. ცნობილია, რომ ენდოთელური დისფუნქციის პირობებში ადგილი აქვს წონასწორობის რღვევას პროათეროგენული პირველი ჯგუფის სასარგებლოდ, რაც, ჩატარებული კვლევის საფუძველზე, თამამად შეიძლება ვივარაუდოთ მს პაციენტებში.

სურ.2. გამოკვლეული მს პაციენტების რედოქს-სპექტრი (სისხლში რედოქს-პარამეტრთა ეპრ მონაცემებისა და პროცენტულ მაჩვენებელთა მნიშვნელობის კლების მიხედვით).



NO–ს მაჩვენებელზე **მს**–ის კომპონენტების რაოდენობის გავლენის გამოსარკვევად მთლიანი კონტინგენტი დავყავით 3 ჯგუფად: ჯგ. №1–ში აღინიშნებოდა **მს**–ის 3 ნიშანი, ჯგ. №2–ში – 4, ჯგ. №3–ში – 5. **მს**–ის კომპონენტთა რაოდენობის მატებისას ჯგუფებში ადგილი ჰქონდა **NO**–ს სარწმუნო დაქვეითებას (დიაგრამა №1), **NO**–ს **პჰრ** სიგნალსა და **მს**–ის ნიშანთა რაოდენობას შორის კი გამოვლინდა უკუკორელაციური დამოკიდებულება ($r = -0,305$, $p=0,048$).

დიაგრამა №1. **NO**–ის მაჩვენებლები **მს**–ის ნიშნების რაოდენობის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში



მიღებული შედეგები ცხადყოფს, რომ ენდოთელიუმის ფუნქცია უფრო მეტად არის დარღვეული იმ პაციენტებში, რომელთაც **მს**–ის მეტი ნიშანი აღენიშნებათ; ამგვარად, ვეთანხმებით რა მკვლევართა მონაცემებს **მს**–ის მეტი კომპონენტის შეთანაწყობისას ათეროსკლეროზისა და კარდიოვასკულური გართულებების განვითარების ჯამური რისკის ზრდის შესახებ [48, 81, 142], ჩვენ იგი ენდოთელურ დისფუნქციას დავუკავშირეთ.

2.2. რაქოქს-სისტემის მრავალპარალელური სისტემა, ასაკისა და რეაგირების ხანგრძლივობის მიხედვით

„როცა კონიკში ვზივარ, მე მჭარჯუა ვიჭოფე ჩემი
ხეცოინტის სქესი, ასეო, მენე ჩვევები ჯე ჯეჯეჯეების
ოჯჯეჯი ისტორიე მჯჯრამ მე არ გავიძეს ამ შედეგებოჯჯნ
„კი ან არ“ ხეხეხები“

კ. ბუა

ბიოაქტიური ნივთიერებების მეცნიერული შესწავლისას მრავალ მათგანს აღმოაჩნდა ვაზოაქტიური ეფექტი; მაგ. ლიტერატურის მონაცემებით, ქალის სასქესო ჰორმონები – ესტროგენები ვაზოდilatაციას იწვევენ ენდოთელიუმდამოკიდებული (**NOS**–ზე ზემოქმედება) [28, 234], პირდაპირი მიოტროპული და, შესაძლოა, ცენტრალური მექანიზმებით [32]. ისინი აქვეითებენ საერთო და **დსლ-ქოლ**–ის დონეს [31], თრგუნავენ მიოინტიმურ ჰიპერპლაზიას და გლუვკუნთოვან ბოჭკოთა პროლიფერაციას, იწვევენ კოლაგენისა და ელასტინის დეგრადაციას, აუმჯობესებენ გულ–სისხლძარღვთა სისტემის საკომპენსაციო–ადაპტაციურ უნარს [33]. ვაზოპროტექციული თვისება აღმოაჩნდა პროგესტერონსაც [31, 32]. ამით არის ახსნილი, რომ რეპროდუქციული ასაკის ქალები უფრო მეტად არიან დაცულნი კარდიოვასკულური დაავადებებისაგან მამაკაცებთან შედარებით, თუმცა ისიც ცნობილია, რომ კლიმაქტერული ასაკისათვის დამახასიათებელი ჰორმონული ძვრები [32] და შაქრიანი დიაბეტი [56, 152] აქარწყლებს ამ უპირატესობას; უფრო მეტიც: ფრემინგემის მასშტაბური კვლევის შედეგებით, **შდ2** გულ–სისხლძარღვთა დაავადებების რისკს მამაკაცებში აორმაგებს, ქალებში კი ასამმაგებს. მამაკაცებთან შედარებით, დიაბეტიან ქალებში მომატებული აღმოჩნდა კარდიოვასკულური ავადობა და სიკვდილიანობა [139].

მს პაციენტების **საქსის** მიხედვით დაყოფილი ჯგუფების შესწავლისას მივიღეთ შემდეგი სურათი (ცხრილი №2-3): ქალებში, მამაკაცებთან შედარებით, მაღალი აღმოჩნდა **სმი** და **ნმ**, რაც ეხმიანება საქართველოში, ქალებში, სიმსუქნის მეტად გავრცელების შესახებ გასული საუკუნის 80–იანი წლების ეპიდემიოლოგიური კვლევის შედეგებს [3]. ორივე

ჯგუფში რედოქს-სტატუსის დარღვევაზე მეტყველებს Fe^{2+} , Mn^{2+} , MetHb -ის, FeSNO -სა და HbNO -ს NMR სიგნალების გამოჩენა. აქვე დავძენთ, რომ იშვიათი გამონაკლისის გარდა, ყველა ეს სიგნალი, მეტ-ნაკლები პრევალირებით, სხვა პარამეტრების მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებშიც ვლინდება. აქ მათი არსებობა რედოქს-დისბალანსზე მიუთითებს, მაგრამ მიღებული პროცენტული თანაფარდობები გარკვეულ ჯგუფში ოქსიდაციური სტრესის განსაკუთრებულ აქტივობაზე მსჯელობის საშუალებას არ იძლევა. ამ მოსაზრებით, შემდგომში განხილულ ჯგუფებში აღნიშნულ მონაცემებს ცხრილებში შევიტანთ, მაგრამ ყურადღებას ძირითადად C3 , Fe^{3+}TF -სა და NO -ზე გავამახვილებთ.

M3 -ით დაავადებულ ქალებსა და მამაკაცებში C3 -ის NMR მაჩვენებელი თანაბარია და არ განსხვავდება კონტროლისაგან. Fe^{3+}TF და NO დაქვეითებული აღმოჩნდა სარწმუნოების მაღალი ხარისხით, ისევე ჯგუფებს შორის განსხვავების გარეშე. ამრიგად, ჩვენი მონაცემებით, სისხლში გამოვლენილი რედოქს-სტატუსის დარღვევა M3 -ის მქონე ქალებსა და მამაკაცებში თანაბრადაა გამოხატული.

**ცხრილი №2-3. მს-ით დაავადებულთა მონაცემები სქესის
მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში**

ჯგუფის №	1 — კაცი	C — კონტრ.	2 — ქალი	C — კონტრ.
n=	32	10	54	13
ასაკი, წ.	58.1 ± 10.5	59.4 ± 4.2	62.0 ± 9.1	58.0 ± 4.3
სმი, კგ/მ²	27.7 ± 4.7	21.5 ± 1.8	32.3 ± 5.0	22.5 ± 2.0
	$p_{1,2} < 0.001$ $p_{1,C} < 0.001$ $p_{2,C} < 0.001$			
წზ, სმ	101.7 ± 12.7	98.9 ± 1.9	110.7 ± 10.4	83.2 ± 2.4
	$p_{1,2} < 0.001$ $p_{1,C} < 0.001$ $p_{2,C} < 0.001$			
გლიკემია, მგ/დლ				
უზმოდ	168.3 ± 54.8	92.3 ± 6.2	193.6 ± 60.6	94.2 ± 3.5
პოსტპრანდიული	236.5 ± 79.3	125.3 ± 6.1	236.6 ± 77.0	119.2 ± 10.5
პნ, მმ.ვწყ.სვ.				
სისტოლური	168.2 ± 26.4	115.1 ± 7.8	149.2 ± 22.8	122.0 ± 5.6
	$p_{1,2} = 0.001$, $p_{1,C} < 0.001$, $p_{2,C} < 0.001$			
დიასტოლური	87.3 ± 10.6	76.3 ± 3.2	86.1 ± 10.6	74.7 ± 4.3
	$p_{1,C} < 0.001$, $p_{2,C} < 0.001$			
რედოქს-სისტემა, მმ/მგ				
Fe²⁺	(≠0 3 პაც. — 9.4%)	(≠0 0 პაც. — 0%)	(≠0 2 პაც. — 3.7%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
Mn²⁺	(≠0 24 პაც. — 75.0%)	(≠0 0 პაც. — 0%)	(≠0 31 პაც. — 57.4%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
MetHb	(≠0 6 პაც. — 18.8%)	(≠0 0 პაც. — 0%)	(≠0 1 პაც. — 1.9%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
FeS NO	(≠0 7 პაც. — 21.9%)	(≠0 0 პაც. — 0%)	(≠0 8 პაც. — 14.8%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
Hb NO	(≠0 4 პაც. — 12.5%)	(≠0 0 პაც. — 0%)	(≠0 7 პაც. — 13.0%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
ცპ	22.1 ± 5.8	20.5 ± 0.6	22.5 ± 6.5	20.3 ± 0.6
Fe³⁺ ტუ	23.5 ± 6.5	30.2 ± 0.2	23.0 ± 6.4	29.9 ± 0.1
	$p_{1,C} < 0.001$		$p_{2,C} < 0.001$	
NO	11.1 ± 3.8	16.1 ± 1.3	11.1 ± 3.4	15.4 ± 0.3
	$p_{1,C} < 0.001$		$p_{2,C} < 0.001$	

ოქსიდაციური სტრესით გამოწვეულ პათოლოგიური მდგომარეობათა რიცხვს ბოლო დროს სენილური პროცესებიც მიემატა. არსებული მონაცემებით, **ასაკის** მატებასთან ერთად ქვეითდება ანტიოქსიდანტების (მაგ. **სოფ**-ის, პარაოქსონაზას, **C-ვიტამინის**) დონე და აქტივობა, ადგილი აქვს თიოლ-დისულფიდური რედოქს-წყვილების წონასწორობის რღვევას, ცხოველდება ლიპიდების, ცილებისა და ნუკლეინმჟავების თავისუფალრადიკალური დაზიანება [78, 92]. ამ ნიადაგზე, ასაკოვან პირებში თავს იჩენს ნივთიერებათა ცვლის (ნახშირწყლოვანი თუ ცხიმოვანი) მოშლა, განუზრელად იზრდება **შდ2**, სიმსუქნისა და ჰიპერტონული დაავადების შემთხვევები. ასაკთან ერთად **მს**-ის გავრცელების მატება [131], ბუნებრივია, გავლენას უნდა ახდენდეს სისხლძარღვთა დაავადების განვითარებაზე; როგორც **შდ2**-ის მქონე [66], ისე არადიაბეტიანი [202] პირების შესწავლისას ასაკი კარდიოვასკულური დაავადებების დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორი აღმოჩნდა.

ჩვენი კვლევის შედეგებით, **მს** პაციენტებში ასაკის მატების კვალად ადგილი აქვს **სმი**-ისა და სისტ. **ან**-ის მატებას (ცხრილი №2-4). ყველა ჯგუფში (ასაკი ჯგუფ №1-ში < 50წ; ჯგ. №2 – 50–59 წ; ჯგ. №3 – 60–69 წ; ჯგ. №4 >70 წ.) ვლინდება **Mn²⁺** ეპრ სიგნალი (**Mn²⁺**-შემცველი ცილებისა და, მათ შორის, **სოფ**-ის ინაქტივაციის მარკერი). რაც შეეხება **ცპ**-ს, მისი დაჟანგულობის ხარისხი დაბალ ასაკობრივ ჯგუფში, მოულოდნელად, ყველაზე მაღალი აღმოჩნდა. შემდეგ ჯგუფებში იგი კლებულობს იმგვარად, რომ ჯგ. №2 და ჯგ. №4-ში კონტროლს უტოლდება. თუმცაღა, **ცპ**-ს მაჩვენებლის კლებას არ მოსდევს **Fe³⁺ტფ**-ის მატება – იგი ყველა ჯგუფში თანაბრად დაქვეითებული.

ცხრილი №2-4. მს-ით დაავადებულთა მონაცემები ასაკის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში

ჯგუფის №	1- < 50 წ.	2- 50-59 წ.	3- 60-69 წ.	4- ≥ 70 წ.	ც- კონტრ.
n=	11	22	38	15	23
ასაკი, წ.	45.6 ± 3.4	53.0 ± 2.6	65.2 ± 2.0	74.1 ± 3.1	58.6 ± 6.2
სმი, კგ/მ²	27.4 ± 4.1	30.9 ± 4.6	31.7 ± 5.2	28.7 ± 5.4	22.1 ± 1.9
	p _{1,2} =0.041 p _{1,3} =0.015 p _{1,c} <0.001 p _{2,c} <0.001 p _{3,c} <0.001 p _{4,c} <0.001				
ნბ, სმ	102.5 ± 12.5	109.0 ± 13.6	107.8 ± 10.6	107.3 ± 13.2	90.2 ± 6.2
	p _{1,c} <0.001 p _{2,c} <0.001 p _{3,c} <0.001 p _{4,c} <0.001				
ღიაბეტის ხანგრძლი- ვობა, წ.	8.5 ± 5.6	13.2 ± 7.0	13.2 ± 7.2	20.0 ± 7.7	
	p _{1,4} <0.001 p _{2,4} <0.001 p _{3,4} <0.001				
გლიკემია, მგ/დლ					
უზმოდ	204.7 ± 64.7	198.5 ± 49.8	138.5 ± 26.4	217.7 ± 72.4	93.5 ± 6.5
პოსტპრან- დიული	229.1±101.1	279.5 ± 67.5	216.2 ± 50.5	258.3 ± 81.5	122.8 ± 15.3
პნ, მმ.ვწყ.სვ.					
სისტოლური	136.4±25.9	149.5±24.0	154.5±25.3	155.0±27.3	118.0 ± 8.8
	p _{1,3} =0.043 p _{1,c} =0.042 p _{2,c} <0.001 p _{3,c} <0.001 p _{4,c} <0.001				
დიასტოლური	83.6 ± 12.7	87.3 ± 8.8	85.5 ± 10.4	89.1 ± 11.1	75.5 ± 5.2
	p _{1,c} =NS p _{2,c} <0.001 p _{3,c} <0.001 p _{4,c} <0.001				
რედოქს-სისტემა, მმ/მგ					
Fe ²⁺	(≠0 1 პაც. — 9.1%)	(≠0 1 პაც. — 4.5%)	(≠0 2 პაც. — 5.3%)	(≠0 1 პაც. — 6.7%)	(≠0 0 პაც. — 0%)

ჯგუფის №	1- < 50 წ.	2- 50-59 წ.	3- 60-69 წ.	4- ≥ 70 წ.	C- კონტრ.
Mn²⁺	(≠0 8 პაც. — 72.7%)	(≠0 14 პაც. — 63.6%)	(≠0 23 პაც. — 60.5%)	(≠0 5 პაც. — 33.3%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
MetHb	(≠0 1 პაც. — 9.1%)	(≠0 2 პაც. — 9.1%)	(≠0 2 პაც. — 5.3%)	(≠0 2 პაც. — 13.3%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
FeS NO	(≠0 3 პაც. — 27.3%)	(≠0 4 პაც. — 18.2%)	(≠0 8 პაც. — 21.1%)	(≠0 0 პაც. — 0%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
Hb NO	(≠0 3 პაც. — 27.3%)	(≠0 2 პაც. — 9.1%)	(≠0 2 პაც. — 5.3%)	(≠0 4 პაც. — 26.7%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
ცპ	27.0 ± 8.7	19.5 ± 2.6	23.5 ± 7.0	20.0 ± 2.0	20.3 ± 0.4
	$p_{1,2}=0.019$ $p_{1,4}=0.026$ $p_{2,3}=0.003$ $p_{3,4}=0.007$ $p_{1,c}=0.029$ $p_{2,c}=NS$ $p_{3,c}=0.008$ $p_{4,c}=NS$				
Fe³⁺ ტვ	21.9 ± 5.3	24.8 ± 6.9	22.6 ± 5.9	23.0 ± 7.7	30.0 ± 0.2
	$p_{1,c}<0.001$ $p_{2,c}=0.002$ $p_{3,c}<0.001$ $p_{4,c}=0.003$				
NO	14.1 ± 3.2	11.6 ± 3.3	10.4 ± 3.7	10.6 ± 3.0	15.8 ± 0.8
	$p_{1,3}=0.040$ $p_{1,4}=0.026$ $p_{1,c}=NS$ $p_{2,c}<0.001$ $p_{3,c}<0.001$ $p_{4,c}<0.001$				

NO დაბალ ასაკობრივ ჯგუფში არ განსხვავდება საკონტროლო პარამეტრისაგან, მომდევნო ჯგუფებში კი იკლებს, რაც ასაკის მატების კვალად მს პაციენტებში ენდოთელური დისფუნქციის გამძაფრებას ცხადყოფს. ამასვე ადასტურებს მთლიან კონტინგენტში NO-სა და ასაკს შორის უკუკორელაციური ხასიათის დამოკიდებულების გამოვლინებაც ($r = -0.385$, $p = 0.010$).

ასაკის მატებისას მიღებული ცვლილებები ძალიან ემსგავსება ღიაპეტიის ხანგრძლივობის მატებისას გამოვლენილ ცვლილებებს (ცხრილი №2-5): აქაც ყველა

ჯგუფში (დიაბეტის ხანგრძლივობა ჯგუფ №1-ში < 10 წ; ჯგ. №2 – 10-20 წ; ჯგ. №3 > 20 წ.) ვლინდება Mn^{2+} -ის **პ**რ სიგნალი; **ც**ვ თავად ჯგუფებს შორის თანაბარია, მაგრამ დიაბეტის ნაკლები ხანგრძლივობისას მისი საშუალო მაჩვენებელი იმდენად მაღალი აღმოჩნდა, რომ კონტროლს სარწმუნოების მაღალი ხარისხით გადააჭარბა.

Fe^{3+} **ტ**ვ-ის **პ**რ სიგნალი დაბალია და ჯგუფებს შორის თანაბარი.

NO-ს მხრივ აღსანიშნავია მისი მაჩვენებლის დაქვეითება დიაბეტის ნაკლები ხანგრძლივობის დროსაც, რაც კიდევ უფრო იკლებს მომდევნო ჯგუფებში.

ცხრილი №2-5. მს-ით დაავადებულთა მონაცემები შაქრიანი დიაბეტის ხანგრძლივობის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში

ჯგუფის №	1- < 10 წ.	2- 10-20 წ.	3- > 20 წ.	C- კონტროლი
n=	33	36	17	23
დიაბეტის ხანგრძლივობა, წ.	5.7 ± 2.8	16.2 ± 2.9	21.4 ± 6.0	
ასაკი, წ.	57.7 ± 9.4	62.6 ± 9.7	63.5 ± 13.7	58.6 ± 6.2
სმი, კგ/მ²	29.8 ± 5.5	31.0 ± 5.1	30.1 ± 7.6	22.1 ± 1.9
	$p_{1c}<0.001$ $p_{2c}<0.001$ $p_{3c}<0.001$			
ნზ, სმ	106.2 ± 11.8	107.3 ± 11.1	104.7 ± 23.8	90.2 ± 6.2
	$p_{1c}<0.001$ $p_{2c}<0.001$ $p_{3c}<0.001$			
გლიკემია, მგ/დლ				
უზმოდ	184.8 ± 58.7	179.5 ± 47.8	193.1 ± 82.1	93.5 ± 6.5
პოსტპრანდიული	230.2 ± 76.2	238.5 ± 64.8	244.3 ± 104.3	122.8 ± 15.3
ან, მმ.ვწყ.სვ.				
სისტოლური	145.0 ± 25.7	160.7 ± 22.9	160.8 ± 20.5	118.0 ± 8.8
	$p_{12}=0.01$ $p_{13}=0.034$ $p_{1c}<0.001$ $p_{2c}<0.001$ $p_{3c}<0.001$			
დიასტოლური	84.8 ± 10.7	88.8 ± 10.4	86.7 ± 10.2	75.5 ± 5.2
	$p_{1c}<0.001$ $p_{2c}<0.001$ $p_{3c}<0.001$			

ჯგუფის №	1- < 10 გ.	2- 10-20 გ.	3- > 20 გ.	C- კონტროლი
რედოქს-სისტემა, მმ/მგ				
Fe ²⁺	(≠0 0 პაც. — 0%)	(≠0 4 პაც. — 11.1%)	(≠0 1 პაც. — 5.9%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
Mn ²⁺	(≠0 19 პაც. — 57.6%)	(≠0 23 პაც. — 63.9%)	(≠0 13 პაც. — 76.5%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
MetHb	(≠0 2 პაც. — 6.1%)	(≠0 3 პაც. — 8.3%)	(≠0 2 პაც. — 11.8%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
FeS NO	(≠0 5 პაც. — 15.2%)	(≠0 8 პაც. — 22.2%)	(≠0 2 პაც. — 11.8%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
Hb NO	(≠0 4 პაც. — 12.1%)	(≠0 4 პაც. — 11.1%)	(≠0 3 პაც. — 17.6%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
C3	23.7 ± 6.8	21.6 ± 6.1	21.1 ± 5.1	20.3 ± 0.4
	p _{1,c} <0.001			
Fe ³⁺ ტფ	23.1 ± 6.2	22.8 ± 6.5	24.2 ± 6.8	30.0 ± 0.2
	p _{1,c} <0.001 p _{2,c} <0.001 p _{3,c} <0.001			
NO	13.9 ± 3.0	12.1 ± 4.3	11.1 ± 4.3	15.8 ± 0.8
	p _{1,z} =0.048 p _{1,z} =0.010 p _{1,c} <0.001 p _{2,c} <0.001 p _{3,c} <0.001			

დაავადების ანამნეზის მატების კვალად იმატებს სისტ. პნ-ის მაჩვენებლები.

დაბალ ასაკობრივ ჯგუფსა და დიაბეტის ნაკლები ხანგრძლივობის დროს C3-ის მატება, რომელსაც არ ახლავს ამ ჯგუფში Fe³⁺ტფ-ისა და სხვა გამოკვლეული რედოქს-პარამეტრების განსაკუთრებული გაუარესება, შეიძლება აიხსნას:

1. ორგანიზმის საკომპენსაციო-ადაპტაციური ძალების მაქსიმალური დაძაბვითა და რედოქს-პროცესებში "მწვავე-ფაზურ რეაქტანტად" აღიარებული C3-ის [62] აქტიური ჩართვით, როცა პროცესი შედარებით "მწვავეა", ორგანიზმი კი ახალგაზრდა.
2. ასაკისა და დიაბეტის ხანგრძლივობის მატებასთან ერთად C3-ის ექსპრესიის შეფერხებითა და ზეჟანგური ჟანგვის გაძლიერებით;

კარგა ხანია, ეჭვს აღარ იწვევს, რომ ნახშირწყლოვანი და ცხიმოვანი ცვლის მოშლა, ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის გაუარესება ცილოვან ცვლაზეც აისახება. ლიტერატურის მონაცემებითვე, ოქსიდაციური

სტრესის პირობებში ორგანიზმის დამცავ-ადაპტაციური რეაქციების დარღვევაში, **ლზშ**-თან ერთად, დიდ როლს აკუთვნებენ პლაზმის ცილების პეროქსიდაციური პროცესების გაცხოველებას [37, 47]. პლაზმის ცილებს შორის თავისუფალრადიკალური დაზიანებისადმი (პეპტიდური კავშირების დაწყვეტა, ფრაგმენტაცია) გამორჩეულად მგრძნობიარე აღმოჩნდა **ცპ** [21]. ყოველივე ამის გამო, **ცპ**-ის **პვრ** მაჩვენებლის დაქვეითება (სხვა რედოქს-პარამეტრთა გაუმჯობესების გარეშე) შეიძლება ამ ანტიოქსიდანტის დაუანგულობისა და ოქსიდაციური სტრესის შემცირებით კი არა, პირიქით – **ცპ**-ის კონცენტრაციის შემცირებითა და ოქსიდაციური პროტექციის დაქვეითებით იყოს გამოწვეული.

ამგვარად, ასაკისა და დიაბეტის ხანდაზმულობის მატების კვალად მს პაციენტებში გამოვლინდა **NO**–ს მონაცემთა გაუარესება, რაც, გასაგებია, მისი ანტიათეროგენული უნარის დაქვეითებაზე, ენდოთელურ დისფუნქციასა და რედოქს-დისბალანსის არსებობაზე მიგვანიშნებს.

2.3. რედოქს-სისტემის მრავალმხრივი მახრიანი რეაქტივის კომპლექსური ხარისხის მიხედვით

„**ფაბეტი იწყებს, როგორც ნივთიერებთა ცვლის
ფორმაცია, ხოლო მთავრდება, როგორც სისხლძარღვოვანი
წითლუვი**“.

ა. კოშკი

დიაბეტის დროს სისხლძარღვოვან გართულებათა განვითარებას მრავალი წყარო დაბეჯითებით უკავშირებს ოქსიდაციურ სტრესს, როგორც ძირითად ფაქტორს [56, 71, 113].

საყოველთაოდ გავრცელებული აზრით, ჰიპერგლიკემია თავისთავად იწვევს თავისუფალი რადიკალების წარმოშობას შემდეგი მექანიზმებით [13, 56, 99, 113, 164]:

- გლუკოზის აუტოოქსიდაცია;
- **მსპ**-ის წარმოქმნა;
- გლუკოზის მეტაბოლიზმის პოლიოლური გზა;

PKC–ს გააქტიურება;

NF-kB–ს ექსპრესიის მატება;

რედოქს-სისტემის დისბალანსი ანტიოქსიდანტების ინაქტივაციით.

გლუკოზის აუტოოქსიდაცია მიმდინარეობს მოლეკულიდან ჰიდროქსილისა და წყალბადის იონთა ჩამოშორებით; ამას მოსდევს ნახშირბადის ატომებს შორის ორმაგი ბმის ფორმირება და სუპეროქსიდრადიკალთა გენერირება [71, 113].

გამოკვლევათა შედეგებით, ჯანმრთელებში ხელოვნური ჰიპერგლიკემია ისევე იწვევს ოქსიდაციურ სტრესს, როგორც დიაბეტიანებში [55, 71]. გაცხოველებულ არაფერმენტულ გლიკოზირებასა და ოქსიდაციურ სტრესს შორის მჭიდრო კავშირის გამოსახატავად შემოღებულია ტერმინი "გლიკოქსიდაცია" [183].

ბსპ–ის ფორმირება, რომელსაც მრავალი ავტორი დიაბეტურ გართულებათა უმთავრეს პათოგენეზურ მექანიზმად მიჩნევს, ლიტერატურაში ასეა წარმოდგენილი [67, 164, 182, 183]: გლუკოზა არაფერმენტულად ურთიერთქმედებს ცილებისა და ნუკლეინმჟავების ამინოჯგუფებთან. ამას მოსდევს შიფის ფუძეთა და ამადორის პროდუქტების წარმოქმნა და ამ უკანასკნელთა თვითდაჟანგვის შედეგად **ბსპ**–ის ფორმირება. ბოლოდროინდელი მონაცემებით, ამ პროცესში **ჟთრ** მონაწილეობენ, როგორც პრომოტორები და როგორც პროდუქტები.

ბსპ–ის წარმოქმნა ინტენსიურად მიმდინარეობს უჯრედში თუ უჯრედგარეთ [71], ახდენს რა პათოლოგიურ ზეგავლენას შემდეგი მექანიზმებით [67, 113, 119, 183, 196, 198]:

- მისი ფორმირებისას თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნას წვლილი შეაქვს ოქსიდაციურ სტრესში;
ბსპ–ს ძალუძს **NO**–ს შებოჭვა და ინაქტივაცია;
იგი უშუალოდ ცვლის ცილის ფუნქციას
ინსულინდამოუკიდებელ უჯრედებში (მაგ.: ენდოთელიუმი, ნეირონები);

ბსპ–ის დაკავშირება მონოციტებზე, მაკროფაგებზე, ენდოთელიოციტებსა და მიოციტებზე განლაგებულ საკუთარ რეცეპტორებთან აძლიერებს ზრდის

ფაქტორებისა და ციტოკინების წარმოქმნას, ხელს უწყობს ენდოთელიუმზე მონოციტების ადჰეზიას, **ჟთრ**-ის გენერირებითა და **NF- κ B**-ს მეშვეობით ცვლის ინფლამაციურ პროცესებში ჩართული რიგი გენების ექსპრესიას;

იცვლება მატრიქს-მატრიცული, მატრიქს-უჯრედული და უჯრედულ-უჯრედული ურთიერთქმედება;

ბსპ-ის **დსლ**-თან რეაქციის შედეგად ირთება

ათეროსკლეროზული ფოლაქის ფორმირების გამშვები მექანიზმი.

აღნიშნული ურთიერთქმედება ნახშირწყლოვანი და ცხიმოვანი ცვლის პათოლოგიათა დამაკავშირებელი ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პათოგენეზური რგოლია:

ბსპ-მოდულირებულ **დსლ**-ს აქვს ნახევარსიცოცხლის ხანგრძლივობა მეტი, რასაც განაპირობებს მათდამი ღვიძლის რეცეპტორების ნაკლები აფინობა. სამაგიეროდ, ისინი უკეთესად უკავშირდებიან მაკროფაგების სკავენჯერ-რეცეპტორებს ქაფიანი უჯრედების წარმოქმნით.

ნახევარსიცოცხლის ვადის გახანგრძლივება ხელს უწყობს სისხლძარღვთა კედელში "გამომწყვდეული" **დსლ**-ის ოქსიდაციას [197].

უჯრედგარეთ **ბსპ** უშუალოდ ცვლის პლაზმისა და სისხლძარღვთა მაკრომოლეკულების ფუნქციებს; **ჟთრ**-ის მეშვეობით **ბსპ** ახორციელებს კოლაგენთან ხსნადი პროტეინების (**დსლ**-ის აპოლიპოპროტეინი, იმუნოგლობულინი G) მიერთებასა და სუბენდოთელურად აკუმულირებას, რაც სისხლძარღვთა სანათურის დიაბეტიკისათვის დამახასიათებელი შევინრობების ფორმირებაში მონაწილეობს. IV ტიპის კოლაგენის ჯვარედინი შეკავშირება აზიანებს ინტაქტური სისხლძარღვების ბაზალურ მემბრანებს და ანგიოპათიის გენერალიზებულ ხასიათს განაპირობებს [67].

აღსანიშნავია ექსპერიმენტი, რომლის დროსაც **ბსპ**-მოდულირებული ალბუმინის შეყვანით ცხოველებში მიიღეს დიაბეტური სისხლძარღვოვანი გართულებების მსგავსი ცვლილებები.

ბსპ-ით სტიმულირებული იმუნოკომპეტენტური უჯრედები აწარმოებენ **ჟთრ**-ს, ზრდის ფაქტორებსა და

ციტოკინებს, მათ შორის: **IL-1-ს, IL-6-ს, GM-CSF-ს**; ენდოთელიოციტებში აქტიურდება პროკოაგულანტების (თრომბომოდულინი, ქსოვილური ფაქტორი) გამომუშავება და **AM-ის** ექსპრესია [67].

ჰიპერგლიკემია რედოქს-სისტემის დისბალანსში სხვა მექანიზმებითაც ერთვება;

საყოველთაოდაა ცნობილი, რომ დიაბეტის უშუალო მიზეზის – ინსულინის აბსოლუტური ან შედარებითი უკმარისობის შედეგად ნახშირწყლოვანი მეტაბოლიზმის (ანაერობული გლიკოლიზი, კრებსის ციკლი, გლიკოგენოგენეზი) მოშლა ზოგადად ნივთიერებათა ცვლის დარღვევას უყრის საფუძველს [1, 16, 25]. გვინდა ყურადღება შევაჩეროთ გლუკოზის მეტაბოლიზმის პოლიოლურ გზასა და ჰექსოზომონოფოსფატურ (პენტოზურ) ციკლზე. პენტოზური ციკლი გლუკოზის დაჟანგვის პირდაპირი გზაა. ამ დროს ხდება ნუკლეინის მჟავათა სინთეზისათვის საჭირო პენტოზების წარმოქმნა და დეჰიდროგენაზების კოფერმენტის – **NADPH-ის** დაგროვება [16].

დიაბეტის დროს, ჟანგვა-აღდგენითი ფოსფორილირების დათრგუნვის კვალად, ადგილი აქვს პენტოზური ციკლის ინჰიბირებას და სამაგიეროდ, გლუკოზის მეტაბოლიზმის კიდევ ერთი – პოლიოლური გზის გაცხოველებას.

პოლიოლები სპირტებია, რომლებიც აღდოზებიდან და კეტოზებიდან წარმოიქმნება ფერმენტების: აღდოზორედუქტაზას (**AR**) და პოლიოლდეჰიდროგენაზას მონაწილეობით. აღსანიშნავია, რომ **NADPH AR-ის** კოფაქტორიცაა [112]. პოლიოლური გზით გლუკოზისაგან სორბიტოლი წარმოიშობა; ამ პროცესში **AR-ის** აქტივობაზე **NADPH-ის** ხარჯვას და მის ჟანგვას **NADP⁺-ის** წარმოქმნით თან სდევს თავისუფალი რადიკალების პროდუცირება. შემდეგ სორბიტოლი იჟანგება ფრუქტოზად, რის დროსაც **NAD⁺** აღდგება **NADH-დ** [163]. ციტოზოლური **NADH/ NAD⁺-ის** ფარდობის მატება განიხილება, როგორც ფსევდოჰიპოქსია. ეს უკანასკნელი ბიოქიმიური სურათით (მეტაბოლური შედეგებით) ძალიან ემსგავსება ჭეშმარიტ ჰიპოქსიას; გარდა ამისა, ვინაიდან **NADH** ფერმენტი პიდროპეროქსიდაზას კოფაქტორს წარმოადგენს, აღნიშნული

ენზიმის გააქტიურებისას ადგილი აქვს პროსტაგლანდინების მეტაბოლიზმის ($3PG_2 \rightarrow 3PH_2$) გაცხოველებას NADPH -ის ჭარბწარმოებით, ვაზოკონსტრიქციის მატებით, NO -ს ბიოლირებულების დაქვეითებითა და (ფსევდო)ჰიპოქსიური მდგომარეობის გამძაფრებით [16, 62, 71, 113, 164].

ამგვარად, ნახშირწყლოვანი ცვლის მოშლის პირობებში გლუკოზის მეტაბოლიზმის როგორც ერთი, ასევე მეორე ალტერნატიული გზის ცვლილებას მოსდევს NADPH -ის დეფიციტი. ვინაიდან NADPH და გლუტათიონდამოკიდებული ფერმენტები ახორციელებენ ვიტ. C -ს აღდგენას, ეს უკანასკნელი კი აუცილებელია ვიტ. E -ს რეგენერაციისათვის, დიაბეტის დროს მწყობრიდან გამოდის ანტიოქსიდაციური სისტემის აღნიშნული მძლავრი კასკადი, "ოქსიდაციური აფეთქების" განვითარებით. ჟანგვა-აღდგენითი სისტემის დარღვევას აუარესებს NOS -ის დისფუნქცია იმავე – NADPH -ის უკმარისობის მიზეზით, შეცვლილი რედოქს-გარემო კი თავისთავად ახდენს გავლენას NOS -ის მეორე კოფაქტორზე – BH_4 . NOS იწყებს NO -ს ჭარბწარმოებას, მაგრამ იმავდროულად გაცილებით მეტი რაოდენობით გამოიმუშავებს სუპეროქსიდრადიკალს [55, 74, 82, 164]. O_2^- რეაქციაში შედის NO -თან, წარმოქმნის რა პეროქსინიტრიტს. NO იკლებს, მუანგავების რაოდენობა იმატებს; პეროქსინიტრიტი კი თავისთავადაც ახორციელებს C და E ვიტამინების ჟანგვასა და ინაქტივაციას [164]. პროცესს აქვს მანკიერი წრის ხასიათი.

ერთი სიტყვით, ჰიპერგლიკემიის დროს ოქსიდაციური პროცესების გააქტიურების ფონზე ქვეითდება ანტიოქსიდაციური სისტემის ეფექტურობა, აღინიშნება რა [60, 112, 135, 184, 224]:

- გლიკოზირებული NAD^+ -ის აქტივობის შემცირება;
- აღდგენილი გლუტათიონისა და NADPH -ის დაბალი დონე;
- ანტიოქსიდაციური ვიტამინების (C , E) დეფიციტი.

ოქსიდაციური სტრესის გამძაფრების მიმართ ინერტული ვერ დარჩება ენდოთელიუმიც. ეს კიდევაც აისახება იმ სამეცნიერო შრომებში, სადაც დადგენილია დიაბეტის დროს ენდოთელიუმ-დამოკიდებული დილატაციის შესუსტება [56, 101, 146, 160, 183, 214, 236]. ენდოთელიუმის

ფუნქციის მოშლა კი თავად ხდება ოქსიდაციური სტრესის განვითარების მიზეზი [191], რაც მანკიერი წრის სახეს იძენს.

ამრიგად, ჰიპერგლიკემიით გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესი გავლენას ახდენს ენდოთელიუმის ფუნქციაზე, ეს კი NO-ს პროდუქცირებაზეც უნდა აისახებოდეს. შესაბამისად, ლიტერატურის ნაშრომებში დასტურდება დიაბეტის დროს ენდოთელიუმ-დამოკიდებული დილატაციის შესუსტება, რაც NO-ს ბიოაქტივობის შეფასების არაპირდაპირი მეთოდია. ჩვენ გამოვიკვლიეთ, თუ რამდენად აისახება უზმო და პოსტპრანდიული გლიკემიის მიხედვით განსაზღვრული დიაბეტის კომპენსაციის ხარისხის ცვლილება NO-სა და სისხლის სხვა რედოქს-პარამეტრებზე. მს პაციენტების კომპენსირებული, სუბ- და დეკომპენსირებული დიაბეტის ჯგუფების შესწავლისას გამოვლინდა (ცხრილი №2-6): **ცვ-ის**, **Fe³⁺ტფ-ისა** და **NO-ს** მიხედვით ჯგუფები არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისაგან, ამასთანავე ყველა ჯგუფში, კონტროლთან შედარებით, **NO** და **Fe³⁺ტფ** დაქვეითებული აღმოჩნდა სარწმუნოობის მაღალი ხარისხით. **ცვ** სუბ- და დეკომპენსირებული დიაბეტის დროს სარწმუნოდ სჭარბობდა კონტროლს, კომპენსირებისას კი უთანაბრდებოდა მას.

ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევის კვალად თავი იჩინა სისტ. და დიასტ. **პნ-ის** მატებამ, შესაბამისად, სუბ- და დეკომპენსირებული დიაბეტის დროს ამ მაჩვენებლებმა კონტროლს გადააჭარბა.

ცხრილი №2-6. მს-ით დაავადებულთა მონაცემები შაქრიანი დიაბეტის კომპენსირების ხარისხის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში

ჯგუფის №	1- კომპენს.	2- სუბკომპენს.	3- დეკომპენს.	C- კონტრ.
n=	7	16	63	23
გლიკემია, მგ/დღ				
უზმოდ	86.0 ± 15.1	124.7 ± 19.4	205.9 ± 54.0	93.5 ± 6.5
პოსტპრანდიალი	133.0 ± 22.1	174.8 ± 35.6	259.1 ± 76.4	122.8 ± 15.3
ასაკი, წ.	52.7 ± 13.3	60.5 ± 8.2	60.5 ± 10.0	58.6 ± 6.2
	$p_{1,2}=NS \quad p_{1,3}=NS \quad p_{1,c}=NS$			
სმი, კგ/მ²	28.3 ± 1.8	31.1 ± 4.5	30.4 ± 5.6	22.1 ± 1.9
	$p_{1,c}<0.001 \quad p_{2,c}<0.001 \quad p_{3,c}<0.001$			
ნზ, სმ	106.7 ± 11.7	107.3 ± 11.1	104.2 ± 23.5	90.2 ± 6.2
	$p_{1,c}=0.009 \quad p_{2,c}<0.001 \quad p_{3,c}<0.001$			
დიაბეტის ხანგრძლივობა, წ.	15.3 ± 10.7	13.1 ± 7.9	13.8 ± 7.1	
პნ, მმ.ვწყ. სე.				
სისტოლური	126.7 ± 15.3	150.0 ± 24.2	154.9 ± 25.3	118.0 ± 8.8
	$p_{1,2}=0.030 \quad p_{1,3}=0.005 \quad p_{2,c}<0.001 \quad p_{3,c}<0.001$			
დიასტოლური	78.3 ± 2.9	87.2 ± 11.0	87.2 ± 9.7	75.5 ± 5.2
	$p_{1,2}=0.008 \quad p_{1,3}<0.001 \quad p_{2,c}<0.001 \quad p_{3,c}<0.001$			
რედოქს-სისტემა, მმ/მგ				
Fe²⁺	(≠0 0 პაც. — 0%)	(≠0 3 პაც. — 18.8%)	(≠0 2 პაც. — 3.2%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
Mn²⁺	(≠0 2 პაც. — 28.5%)	(≠0 13 პაც. — 81.3%)	(≠0 35 პაც. — 55.6%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
MethHb	(≠0 0 პაც. — 0%)	(≠0 1 პაც. — 6.3%)	(≠0 6 პაც. — 9.5%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
FeS NO	(≠0 1 პაც. — 14.3%)	(≠0 5 პაც. — 31.3%)	(≠0 9 პაც. — 14.3%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
Hb NO	(≠0 0 პაც. — 0%)	(≠0 1 პაც. — 6.3%)	(≠0 10 პაც. — 15.9%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
ცპ	21.5 ± 4.8	24.8 ± 3.6	23.9 ± 5.6	20.3 ± 0.4
	$p_{1,c}=NS \quad p_{2,c}<0.001 \quad p_{3,c}<0.001$			
Fe³⁺ ტფ	25.7 ± 4.8	22.6 ± 3.9	22.9 ± 2.2	30.0 ± 0.2
	$p_{1,c}<0.001 \quad p_{2,c}<0.001 \quad p_{3,c}<0.001$			
NO	10.4 ± 4.0	10.3 ± 3.4	11.4 ± 3.6	15.8 ± 0.8
	$p_{1,c}<0.001 \quad p_{2,c}<0.001 \quad p_{3,c}<0.001$			

ამგვარად, ჩვენი კვლევის შედეგებით, დიაბეტის კომპენსირების მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში სახეზეა რედოქს-სტატუსის რღვევა, თავად ჯგუფებს შორის უმნიშვნელო ცვლილებით. როგორც ჩანს, უზმო და პოსტპრანდიული გლიკემიით შეფასებული ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევის ხარისხი, **მს**-ის სხვა ნიშნების თანაობისას, სისხლის გამოკვლეული რედოქს-პარამეტრებისა და მათ შორის, **NO**-ს **პპრ** სიგნალის განსაკუთრებულ ცვლილებას არ იწვევს. სამაგიეროდ, აზოტის ოქსიდი უკუჟოროელაციურ კავშირში აღმოჩნდა უზმოდ, უშუალოდ მისი ნიშნულის ალების მომენტში განსაზღვრული გლუკოზის კონცენტრაციასთან ($r = -0.327$, $p = 0.030$). გლიკემიის მატებით გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესით **NO**-ს შემცველობის დაქვეითების ასახსნელად მივუბრუნდეთ ჩვენს მიერ უკვე განხილულ ნყაროებს [56, 60, 92, 112, 113, 164]: ჰიპერგლიკემიის პირობებში ხდება **ჟიორ**-ის პროდუქციების გაცხოველება გლუკოზის აუტოოქსიდაციის, **NF-kB**-სა და **PKC**-ს ექსპრესიის მატების გამო. O_2^- -ის დაგროვების წყაროა მიტოქონდრიულ ელექტრონულ ჯაჭვზე ჭარბი გლუკოზის უშუალო ზემოქმედება. ოქსიდაციურ სტრესს კიდევ უფრო ამძაფრებს ანტიოქსიდანტების (თიოლური ჯგუფები, **NADPH**, **C** და **E** ვიტამინები, **სოლ**) კონცენტრაციის დაქვეითება, ჟანგვა და ინაქტივაცია. **ჟიორ** (კერძოდ O_2^-) რეაქციაში შედის და ამცირებს **NO**-ს კონცენტრაციას; ჰიპერგლიკემია **NO**-ს რაოდენობას აქვეითებს **მსპ**-ის მიერაც. შეცვლილი რედოქს-გარემო თავისთავად მოქმედებს ენდოთელური **NOS**-ის კოფაქტორებზე, რაც ამ ფერმენტის აქტივობის ცვლილების გამო **NO**-ს წარმოებაზე ახდენს გავლენას. ენდოთელიუმის უნივერსალური მარეგულირებელი ფუნქციის მოშლას მოსდევს ენდოთელიუმ-დერივატული ბიოაქტიური ნივთიერებების გამოთავისუფლების ცვლილება და პროათეროგენური პროცესების სტიმულირება.

ამგვარად, გამოვიყენეთ რა **NO**-ს შემცველობის განსაზღვრის პირდაპირი **პპრ**-სპექტროსკოპიული მეთოდი, **მს** პაციენტებში დადგინდა უზმოს გლიკემიის მაჩვენებელთა კავშირი ენდოთელიუმის ფუნქციის მარკერსა და უნივერსალურ მესენჯერ აზოტის ოქსიდთან.

2.4. ნაერქს-სისქამის მერმარაბობა სხაირის მასის ინერქსისა რა რიპირარი სქაშასის მიხერვიო

*„შეჩქევ მობჟე ქაჯესტერინჯეო რეფერუქციე ჟე
ჯიწიდეშეი ჯმოტნეს კაჯევ ერთი თანქმეწერი
ჯიხბეტიჟენ ჯქჟის ჟეფეჟესქეჟე გზენე“*

პ. გუგუა

სიმსუქნის – ორგანიზმში ცხიმის ჭარბად ჩალაგების პრობლემა არცთუ დიდი ხანია, რაც გაცდა ესთეტიკური შეფასების ფარგლებს და დედამიწაზე ყველაზე გავრცელებულ დაავადებათა რიცხვს მიეკუთვნა. **ჰანმო**–ს მონაცემებით, პლანეტის მოსახლეობის დაახლ. 30%-ს სხეულის მასის სიჭარბე აღენიშნება. მაღალი ავადობისა და სიკვდილიანობის გამო კვლავ აქტუალურია სიმსუქნისა და დარღვეული გლიკოზოტოლერანტობა/**შდ2**–ის, **ირ/ჰი**–ს, **აჰ**–ისა თუ დისლიპიდემიის მჭიდრო პათოგენეზური ერთობლიობის საკითხი. მკვლევართა მონაცემებით, 25 კგ/მ² - ზე მეტი **სმი**–ის მქონე **შდ2** დაავადებულებში ყოველი 1 კგ–ით ნონის დაკლება პაციენტის სიცოცხლის მოსალოდნელ ხანგრძლივობას საშუალოდ 4–6 თვით ზრდის, არადიაბეტიან მსუქან პაციენტებში კი დიაბეტის განვითარების რისკი 30%-ით მცირდება [38]. ყურადღების ცენტრშია ამ პროცესთა მიზეზ–შედეგობრივი კავშირი ჟანგვა–აღდგენითი სისტემის ცვლილებებთან.

ლიპიდები და ნახშირწყლები ენერგეტიკული ცვლის მნიშვნელოვანი სუბსტრატებია, რომელთა მობილიზაცია დეპო–ორგანოებიდან, თანაფარდობა სისხლში და უტილიზაცია ქსოვილებში რთული სარეგულაციო მექანიზმებით ხორციელდება. უფრო კონკრეტულად, **თცმ** (რომელთა რაოდენობა მომატებულია სიმსუქნის დროს), გავლენას ახდენს გლუკოზის მეტაბოლიზმზე და პირიქით; ასე მაგალითად, სხვადასხვა მიზეზით გლუკოზის უტილიზაციის დარღვევა იწვევს დეპოებიდან სისხლში **თცმ**–ის ჭარბად გადასვლას, რომელიც ხელს უშლის ქსოვილთა მიერ გლუკოზის ათვისებას. ამის შედეგად წარმოქმნილი ჰიპერგლიკემია, თავის მხრივ, აქვეითებს სისხლში ცხიმმჟავების დონეს. ზემოთაღწერილი “რენდლის გლუკოზა–თავისუფალ მჟავათა ციკლი” ისევ ძალაშია [139, 193, 195, 205], მხოლოდ

დაზუსტდა **მცმ**-ის გლუკოზის მეტაბოლიზმზე ზემოქმედების მექანიზმი [65, 91, 215]: **მცმ**, მისი წარმოებულები: დიაცილგლიცერინის, ცერამიდის და აცილ-CoA-ს მეშვეობით, **PKC**-ს გააქტიურებითა და **ფი3-კ**-ის დაუნრეგულაციით აბლოკირებს **GLU**-ტრანსპორტერებს და, შესაბამისად, გლუკოზის შეღწევას უჯრედშიგნით. რაკი ინსულინის მიერ გლუკოზის უჯრედში გადათავსება **GLU**-ტრანსპორტერების სტიმულირებით ხორციელდება, შესაბამისად, ამ მექანიზმის დამუხრუჭების გამო, სიმსუქნისა და **მცმ**-ის მატებისას, **ირ**-ისა და ჰიპერგლიკემიის განვითარების პირობები იქმნება. გლიკემიის დონეს კიდევ უფრო ზრდის **მცმ**-ის მიერ ლვიდლში გლუკონეოგენეზის სტიმულირება [102]. სიმსუქნის დროს **ირ**-ის მიზეზია ზომამი მომატებული ადიპოციტების მემბრანის გადაჭიმვა და ფართობის ერთეულზე ინსულინის რეცეპტორთა რაოდენობის დაქვეითებაც [1].

სიმსუქნისა და **ირ**-ის კავშირი სადღეისოდ ეჭვგარეშაა [64, 66, 202]. განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა სიმსუქნის გარკვეულ ტიპს – ე. წ. აბდომინურ ფორმას ცხიმის ჭარბად ჩალაგებით მუცლის არეში (ჯორჯალი, ბადექონი) [1, 3, 40, 90].

აბდომინური ცხიმის **ირ**, როგორც ჩანს, ევოლუციის პროცესში ჩამოყალიბდა: მიზეზი ისაა, რომ აბდომინური ცხიმოვანი დეპოცა და ინსულინის წყარო – პანკრეასიც ერთ (პორტულ) სისტემას უკავშირდება. რაკი ინსულინი მოქმედებს ლიპიდურ ცვლაზე, აღნიშნულ სისტემაში ფიზიოლოგიურ ჰიპერინსულინემიას მუცლის ცხიმოვანი ქსოვილი ინსულინისადმი მგრძნობელობის დაქვეითებით პასუხობს. აქედან გამომდინარე, ინტრააბდომინური ადიპოციტების **ირ** ჰორმონის გადამეტებული ზემოქმედების მიმართ თავდაცვის ბუნებრივ საშუალებად გვევლინება. მუცლის ცხიმოვან უჯრედებზე ინსულინის რეცეპტორების რიცხვი მართლაც შემცირებულია, რაც ლიპოლიზის გაძლიერებას და იმავე პორტული სისტემით ლვიდლში **მცმ**-ის მოზღვავენას იწვევს. ეს კი, სხვადასხვა მექანიზმით, ხელს უწყობს **ირ/ჰი**-ისა და ჰიპერგლიკემიის განვითარებას [1, 40].

ლიტერატურის მონაცემებით, შაქრიან დიაბეტთან ხშირად შეთანაწყობილია დისლიპიდემია: **ტბ**-ის, **ს. ქოლ**-ის, **დსლ**–**ქოლ**-ისა და **ძდსლ**–**ქოლ**-ის მატება და **მს**–**ქოლ**-ის შემცირება [34, 45, 49]. ინსულინის ლიპოგენეზური და ანტილიპოლიზური მოქმედების საფუძველზე, დისლიპიდემიის პათოგენეზი **შდ1**-

ისა და **შდ2**-ის დროს განსხვავებულადაა წარმოდგენილი [1]. **შდ1**-ის შემთხვევაში ინსულინის უკმარისობა ლიპოლიზისა და ლვიძლში **თიშ**-ის დიდი რაოდენობით მოხვედრის მიზეზი ხდება; ეს იწვევს ჰეპატოციტებში **თიშ**-დან **ტბ**-ისა და ლიპოპროტეიდების გაძლიერებულ სინთეზს და სისხლში **თიშ**-ის სიჭარბეს ემატება ჰიპერტრიგლიცერიდემია და ჰიპერლიპოპროტეიდემია. სისხლში **ტბ**-ით მდიდარი ლიპოპროტეიდების მეტაბოლიზმზე, **ტბ**-ის დაშლასა და უჯრედებში გადათავსებაზე პასუხისმგებელია სისხლძარღვშიდა ლიპოპროტეიდლიპაზა (**ლპლ**). რაკი ინსულინის **ლპლ**-ის გააქტიურების ფუნქციაც აკისრია, ინსულინის უკმარისობისას, შესაბამისად, ლიპიდური პროფილი კიდევ უფრო უარესდება. ამ მექანიზმით, **შდ1**-ის დროს ინსულინის ეგზოგენური შევსებისა და გლიკემიის ადეკვატური კონტროლის პირობებში სწორდება დისლიპიდემიაც [10, 26].

შდ2-ის დროს სახეზეა ინსულინის პარციალური უკმარისობა [1]. სხვადასხვა სტადიაზე, **ჰი**-ის პირობებში ლიპოსინთეზისა და ლიპოგენეზის გაძლიერებას, დეპოებში ცხიმის მატებასა და სიმსუქნის განვითარებას ენაცვლება **ირ**-ისა და **ბ**-უჯრედების გამოფიტვის გამო ლიპოლიზის გაცხოველება [105, 195]. ამ ვითარებებში დაპოებიდან სისხლში და სისხლიდან ლვიძლში კვლავ ჭარბი რაოდენობით ხვდება **თიშ**. ჰიპერინსულინემიის გამო ლვიძლში ძლიერდება **ტბ**-ისა და ლიპოპროტეიდების სინთეზი და სეკრეცია ჰიპერტრიგლიცერიდემიისა და ჰიპერლიპოპროტეიდემიის განვითარებით. პლაზმის ლიპოლიზური აქტივობის ცვლილება დისლიპიდემიას აღრმავებს **შდ2**-ის დროსაც; **ირ**-ის პირობებში წინა პლანზე იწვეს **ლპლ**-ის აქტივობის გენო- და ფენოტიპური დაქვეითება [10, 100, 227]. ყოველივე ამის გამო ნახშირწყლოვანი ცვლის კომპენსაციას ნაკლებად ახლავს დისლიპიდემიის გამოსწორება; მიზეზი ხომ გაცილებთ ღრმად ძევს – ინსულინრეზისტენტობა/ჰიპერინსულინემიაში [1, 9, 20, 56].

დღეისათვის ლიპიდური ცვლის დარღვევის როლი ათეროსკლეროზის პათოგენეზში საყოველთაოდაა აღიარებული, უახლეს შრომებში კი აქცენტირებულია არა უბრალოდ ჰიპერქოლესტერინემია და ჰიპერლიპოპროტეიდემია, არამედ ჟანგვითი სტრესის

მდგომარეობა პლაზმაში ლიპოპეროქსიდების მატებითა თუ **დსლ**-ის ჟანგვითი მოდიფიკაციით, რაც მკვეთრად ზრდის მათ ათეროგენულობას [8, 60, 119, 183].

ლზჟ-ის შედეგად წარმოქმნილი ლიპოპეროქსიდები ინვევენ ლვიძლში ქოლესტერინის კატაბოლიზმის ძირითადი ფერმენტის - **7-α** ჰიდროქსილაზის ინჰიბირებას, რაც ინვევს **ქოლ**-ის მატებას პლაზმაში. ამასთანვე, ლვიძლში ძლიერდება **ქდსლ**-ის გამომუშავებაც. ეს უკანასკნელი **O₂**-ისა და ჰემური რკინის საშუალებით იჟანგება მალონის დიალდეჰიდის წარმოქმნით. იგი, თავის მხრივ, ხელს უწყობს ათეროგენეზის ინტენსიფიკაციას **დსლ**-ის ჟანგვითი მოდიფიკაციისა და **ლზჟ**-ის გამძაფრების შედეგად. ასე იკვრება კიდევ ერთი მანკიერი წრე [8].

ჰიპერქოლესტერინემია, არსებული მონაცემებით, თავად შეიძლება მოგვევლინოს **ჟთრ**-ის ჰიპერპროდუცირებისა და **NO**-ს აქტივობის შემცირების მიზეზად [163, 164]. ლიტერატურაში აღწერილია ჰიპერქოლესტერინემიის პირობებში სხვადასხვა აგენტის მიერ (სეროტონინი, ბრადიკინინი, **ADP**) **NO**-ს სინთეზის სტიმულირების **G**-პროტეინ-სასიგნალო ტრანსდუქციული გზის გათიშვა (იგივე ეფექტია მიღებული ჰიპერგლიკემიის დროს ცხოველებში, მაგრამ არა ადამიანებში). **ქოლ**-ის მატებისას **NO**-ს დეფიციტის მიზეზთა შორის განიხილება: აზოტის ოქსიდის წარმოქმნის დათრგუნვა ენდოგენური ინჰიბიტორის - **ADMA**-ის დაგროვების გამო [152, 176]; **NO**-ს ხარჯვა ჭარბად წარმოქმნილ **O₂**-თან, რასაც განაპირობებს **ქოლ**-ის

მიერ ფერმენტ **XO**-ს გააქტიურება, მიტოქონდრიულ სუნთქვით ჯაჭვზე ზემოქმედება და **BT₄**-ის ბიოლირებულების დაქვეითება [94, 133, 163]; ასევე — ჰიპერქოლესტერინემიის დამთრგუნველი გავლენა ანტიოქსიდაციურ სისტემაზე [8, 28].

რედოქს-ბალანსის რღვევაში თავისი წვლილი შეაქვს **ტბ**-ისა და **თცმ**-ის მატებასაც — ცხიმშავეების სიჭარბე ხომ პირდაპირი (მიტოქონდრიაზე ზეგავლენა) თუ არაპირდაპირი (**ირ**-ის მდგომარეობის შექმნა) მექანიზმებით **ჟთრ**-ის დაგროვებას უწყობენ ხელს [20, 56, 75, 129, 149, 199, 201, 224]. თანამედროვე მონაცემებით, სიმსუქნე [57, 94] და დისლიპიდემია (ჰიპერქოლესტერინემია, **ტბ**-ის მატება, **მსლ**-**ქოლ**-ის კლება) [76, 136, 176, 234] ენდოთელური

დისფუნქციის დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორებია, რასაც ადასტურებს ენდოთელიუმ-დამოკიდებული დილატაციის შესუსტების გამოვლინება.

ათეროგენეზის პროცესში გადამწყვეტ და ცენტრალურ როლს **დსლ-ჰოლ**-ს მიაკუთვნებენ, მაგრამ არა მათ ნატიურ ფორმებს, არამედ დაჟანგულ სახეცვლილებას. სისხლძარღვთა კედელში დაჟანგული **დსლ**-ის ეფექტი შთამბეჭდავია [60, 62, 86, 183, 197, 198]:

- ენდოთელიუმზე მონოციტების ადჰეზიის ხელშეწყობა;
 - მონოციტების ინტიმალში მიგრაციისა და მაკროფაგებად ტრანსფორმაციის პროვოცირება;
- მაკროფაგების მიერ შთანთქმა და “ქაფიანი უჯრედების” ფორმირება;

გლუკოუნთოვანი უჯრედების მიგრაცია-პროლიფერაციის სტიმულირება;

NO-ს შემცველობის დაქვეითება მისი შებოჭვისა და სინთეზის დათრგუნვის გამო;

ენდოთელიუმის უშუალო დაზიანება ენდოთელური დისფუნქციის განვითარებით (დარღვეული ვაზოდილატაცია, მომატებული ადჰეზიურობა);

ზრდის ფაქტორებისა და ციტოკინების მოდიფიკაცია.

ოქსიდირებული **დსლ**-ის ურთიერთქმედება სისხლძარღვის

კედელთან, როგორც ჩანს, იწვევს ატრაქტანტების, ზრდის ფაქტორების, ციტოკინების გამომუშავებას (“ანთების მედიატორები”), **აჰ**-ის ექსპრესიას, იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მოზიდვას. ეს უკანასკნელები იწყებენ **ჰმრ**-ის გენერირებას. ოქსიდაციური სტრესის გარემო ხელს უწყობს **დსლ**-ის როგორც ლიპიდური, ისე ცილოვანი ნაწილების ჟანგვით მოდიფიკაციას [183]; ასეთი სახით ისინი საკუთარი რეცეპტორებისთვის უცხონი ხდებიან, სამაგიეროდ, როგორც უცხოებს, მათ ამოიცნობენ მაკროფაგები თავიანთი მენაგვე (“სკავენჯერ”) რეცეპტორებით. იწყება **დსლ**-ის უკონტროლო ფაგოციტოზი, რასაც მოსდევს მაკროფაგების ციტოპლაზმის ქაფისებური გადაქმნა და ე. წ. “ქაფიანი უჯრედების” ჩამოყალიბება [8, 15].

რედოქს-სისტემის დისბალანსი მოიცავს არა მხოლოდ მაკროფაგებს, არამედ სისხლძარღვის ენდოთელურ და

გლუვკუნთოვან უჯრედებს; აღსანიშნავია, რომ ჩამოთვლილთაგან თითოეულში დასტურდება **NF-kB**-ს გააქტიურება, **PKC**-ს ექსპრესია და **მსპ**-ის რეცეპტორების მატება [56]. ყველა ამ უჯრედს ძალუძს **ღსლ**-ის ჟანგვის პროვოცირება [71].

დაჟანგულ **ღსლ**-ს წვლილი შეაქვს ენდოთელიუმის ფუნქციის მოშლაში, ენდოთელური დისფუნქცია კი, თავის მხრივ, აძლიერებს ამ ნაწილაკების ოქსიდაციას. ჩატარებულ კვლევათა მიხედვით, ოქსიდირებული **ღსლ**-ის მსგავსად, **ჟ-1**-ისა და **PAI-1**-ის ჰიპერსეკრეციის გამომწვევია ინსულინის სიჭარბე და **მსპ** [20, 56, 60, 99, 169]. ბუნებრივია, იქმნება ჰიპერტენზიისა და ჰიპერკოაგულაციის განვითარების პირობები. სწორედ ამგვარ სხვადასხვა პროცესთა საერთო შედეგად გვევლინება მეტაბოლური სინდრომი.

ღსლ-სტიმულირებული გლუვკუნთოვანი უჯრედები, ქმნიან რა ათეროსკლეროზული ფოლაქის ჩონჩხს, თავდაპირველად ხელს უწყობენ მის ფორმირებას, მაგრამ შემდგომში დაჟანგული **ღსლ** იწვევს მიოციტთა აპოპტოზს და ფოლაქის დესტრუქციას [56]. დამსკდარი ფოლაქიდან სისხლში გადასული ქსოვილოვანი ფაქტორი (თრომბოპლასტინი) პროთრომბინიდან თრომბინის წარმოქმნით იწვევს ჰემოკოაგულაციას თრომბოემბოლური გართულებებით და ასევე – გლუვკუნთოვანი უჯრედების ლოკალურ პროლიფერაციას სტენოზის საშიშროებით, ვინაიდან თრომბინი მიოციტთა უჯრედების უძლიერესი სტიმულატორიცაა [8]. კვლავ იკვეთება სისხლძარღვთა ტონუსისა და ჰემოკოაგულაციური დარღვევების პათოგენეზური ერთობლიობა.

ამგვარად, ჟანგვითი სტრესის, სიმსუქნისა და დისლიპიდემიის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირი **მს**-ის ფარგლებში არსებულ კიდევ ერთ მანკიერ წრედ გვევლინება.

შევისწავლეთ რა სისხლის რედოქს-სტატუსი სხეულის ნორმალური, ჭარბი მასის მქონე და მსუქან **მს** პაციენტებში, შემდეგი შედეგები მივიღეთ (ცხრილი №2-7): **სმი**-ის მიხედვით დაყოფილი ჯგუფები არ განსხვავდებოდნენ **ცპ**-ისა და **Fe³⁺ტფ**-ის სიგნალების მიხედვით, ამავე დროს **ცპ**-ის მაჩვენებლები ყველგან კონტროლს უთანაბრდებოდა, **Fe³⁺ტფ** კი სარწმუნოდ იყო დაქვეითებული.

NO ნორმალური მასის მქონე **მს**-ით დაავადებულებში არ განსხვავდებოდა კონტროლისაგან, სხეულის ჭარბი მასის

მქონე და მსუქან პაციენტებში კი განიცდიდა დაქვეითებას. აღსანიშნავია, რომ აზოტის ოქსიდის კლება სარწმუნო აღმოჩნდა თავად მსუქან პაციენტებში გამოყოფილი (სმი – 30–34,9 კგ/მ² და სმი≥35 კგ/მ²) ჯგუფების შედარებისას.

ცხრილი №2-7. მს-ით დაავადებულთა მონაცემები სმი-ის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში

ჯგუფის №	1- < 25 კგ/მ²	2- 25-29.9 კგ/მ²	3- 30-34.9 კგ/მ²	4- ≥ 35 კგ/მ²	C- კონტროლი
n=	14	25	29	18	23
სმი, კგ/მ²	22.3 ± 1.9	28.1 ± 1.4	32.0 ± 1.4	38.2 ± 2.0	22.1 ± 1.9
ასაკი, წ.	59.4 ± 11.7	60.1 ± 10.8	60.9 ± 8.4	64.6 ± 7.9	58.6 ± 6.2
წმ, სმ	91.8 ± 7.8	102.9 ± 8.1	111.2 ± 6.1	119.4 ± 10.8	90.2 ± 6.2
	p _{1,2} <0.001, p _{1,3} <0.001, p _{1,4} <0.001, p _{2,3} <0.001, p _{2,4} <0.001, p _{3,4} =0.007 p _{1,c} =NS p _{2,c} <0.001 p _{3,c} <0.001 p _{4,c} <0.001				
დიაბეტის ხანგრძლივობა, წ.	10.4 ± 7.9	15.1 ± 7.9	13.5 ± 7.2	15.2 ± 7.5	
გლიკემია, მგ/დლ					
უზმოდ	174.1 ± 50.4	176.8 ± 63.9	197.4 ± 64.0	181.0 ± 52.4	93.5 ± 6.5
პოსტპრანდიული	266.5 ± 93.3	225.8 ± 85.7	236.5 ± 70.0	228.3 ± 61.8	122.8 ± 15.3
ან, მმ.ვწყ.სვ.					
სისტოლური	138.2 ± 21.6	149.4 ± 25.1	160.4 ± 29.7	164.2 ± 19.5	118.0 ± 8.8
	p _{1,3} =0.017 p _{1,4} =0.001 p _{1,c} =0.005 p _{2,c} <0.001 p _{3,c} <0.001 p _{4,c} <0.001				
დიასტოლური	77.9 ± 10.7	87.2 ± 9.4	87.1 ± 12.0	90.0 ± 10.1	75.5 ± 5.2
	p _{1,2} =0.008 p _{1,3} =0.019 p _{1,4} =0.003 p _{1,c} =NS p _{2,c} <0.001 p _{3,c} <0.001 p _{4,c} <0.001				
რედოქს-სისტემა, მმ/მგ					
Fe²⁺	(≠0 0 პაც. — 0%)	(≠0 2 პაც. — 4.5%)	(≠0 1 პაც. — 3.4%)	(≠0 2 პაც. — 11.1%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
Mn²⁺	(≠0 9 პაც. — 64.3%)	(≠0 14 პაც. — 56.0%)	(≠0 17 პაც. — 58.6%)	(≠0 10 პაც. — 55.6%)	(≠0 0 პაც. — 0%)

ჯგუფის №	1- < 25 კგ/მ²	2- 25-29.9 კგ/მ²	3- 30-34.9 კგ/მ²	4- ≥ 35 კგ/ მ²	C- კონტროლი
MethHb	(≠0 1 პაც. — 7.1%)	(≠0 1 პაც. — 4.0%)	(≠0 4 პაც. — 13.8%)	(≠0 1 პაც. — 5.6%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
FeS NO	(≠0 2 პაც. — 14.3%)	(≠0 5 პაც. — 20.0%)	(≠0 6 პაც. — 20.7%)	(≠0 2 პაც. — 11.1%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
Hb NO	(≠0 3 პაც. — 21.4%)	(≠0 4 პაც. — 16.0%)	(≠0 2 პაც. — 6.9%)	(≠0 2 პაც. — 11.1%)	(≠0 0 პაც. — 0%)
ცკ	22.0 ± 4.6	21.3 ± 5.0	23.0 ± 7.5	23.0 ± 6.9	20.3 ± 0.4
Fe³⁺ ტშ	23.6 ± 5.8	23.0 ± 7.1	22.3 ± 6.0	24.5 ± 6.8	30.0 ± 0.2
	$p_{1-c} < 0.001$ $p_{2-c} < 0.001$ $p_{3-c} < 0.001$ $p_{4-c} = 0.003$				
NO	14.2 ± 3.5	11.0 ± 3.8	11.1 ± 2.7	9.2 ± 2.4	15.8 ± 0.8
	$p_{1-2} = 0.014$ $p_{1-3} = 0.004$ $p_{1-4} = 0.004$ $p_{3-4} = 0.019$ $p_{1-c} = NS$ $p_{2-c} < 0.001$ $p_{3-c} < 0.001$ $p_{4-c} < 0.001$				

მთელი კონტინგენტის მასშტაბით სმი NO-თან ($r = -0.462$, $p < 0.001$) და წმ NO-თან ($r = -0.376$, $p = 0.011$) უკუკორელაციურ დამოკიდებულებაში აღმოჩნდა, სმი-ისა და სისტ. აწ-ისა ($r = 0.404$, $p = 0.003$) და სმი-ისა და წმ-ის ($r = 0.810$, $p < 0.001$) მაჩვენებელთა შორის კი დადგინდა პირდაპირი კორელაცია.

სხეულის მასის ზრდასთან ერთად ჯგუფებში თავი იჩინა წმ-ის მატებამ, უარესდებოდა სისტ. და დიასტ. აწ-ის მონაცემები.

ჩვენს შედეგებთან მიმართებაში, კვლავ გვინდა ხაზი გავუსვით იმას, რომ გულ-სისხლძარღვთა დაავადებათა პათოგენეზში მნიშვნელობა აქვს არა მხოლოდ სიმსუქნის არსებობის ფაქტს (რაც სმი-ის მიხედვით შეფასდა), არამედ ცხიმის განაწილების ხასიათს მისი მოჭარბებით მუცლის არეში (რომლის გამოსავლენადაც წმ გაიზომა).

აბდომინური ცხიმოვანი დეპოს მატების შედეგად ქვეითდება ინსულინისადმი მისი მგრძნობელობა, რასაც

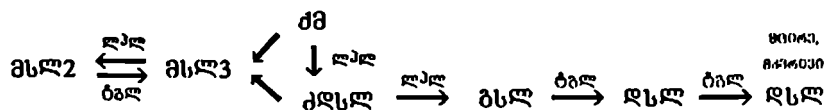
პანკრეასი ინსულინის პროდუქციების მატებით პასუხობს. ყალიბდება **მს**-ის საბაზისო კომპონენტი — **ირ/ჰი. ჰი**-ის პირობებში ძლიერდება ლიპოგენეზი, იზრდება მასა, მატულობს **ირ**, იკვრება მანკიერი წრე. **ჰი**-ის გამძაფრებას ხელს უწყობს ცხიმოვანი დეპოდან ჭარბად გადმოსული **თმმ**-ის მიერ ღვიძლში ინსულინის შებოჭვისა და დეგრადაციის დამუხრუჭება; აქვე **თმმ**-ის მაღალი კონცენტრაციის გამო ძლიერდება **ტბ**-ისა და პროათეროგენული ლიპოპროტეიდების სინთეზი, რაც კარდიოვასკულური დაავადების კიდევ 1 რისკ-ფაქტორის — დისლიპიდემიის განვითარებას უწყობს ხელს. ღვიძლშივე, ინსულინის მოქმედების დათრგუნვით, **თმმ** იწვევს გლუკონეოგენეზის გაცხოველებას — შედეგად მატულობს გლიკემიის დონე. ჰიპერტრიგლიცერიდემია ცხიმოვანი და ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევათა შორის ხიდის როლს ასრულებს კუნთებშიც, სადაც **თმმ** იწვევს **GLU**-ტრანსპორტირების დათრგუნვას, გლუკოზის ათვისების შეფერხებას, **ირ**-ისა და შედეგად — ჰიპერგლიკემიისა და **ჰი**-ის განვითარებას (რენდლის გლუკოზა-ცხიმოვანი მუჟავების ციკლი) [1, 40].

ორგანიზმის მეტაბოლიზმში ცხიმოვანი დეპოს წვლილი მაშინაც თვალსაჩინო იყო, როცა იგი ენერგეტიკული მარაგის უბრალო "საწყობად" ითვლებოდა. შემდეგში, როგორც ვიცით, ცხიმოვანი ქსოვილი მნიშვნელოვანი ენდოკრინული ორგანოც აღმოჩნდა [11, 240]. გამომუშავებულ ბიოაქტიურ სუბსტანციებს შორის ერთ-ერთია ლეპტინი. მის მრავალრიცხოვან ფუნქციათაგან აღსანიშნავია **eNOS**-ზე ზემოქმედება, **NO**-ს გამომუშავების სტიმულირება და **ან**-ის დაქვეითება. თავის მხრივ, ლეპტინზე ზემოქმედების მეშვეობით **NO** ლიპოლიზში მონაწილეობს [107]. სხეულის მასის ზრდასთან ერთად მატულობს ლეპტინის კონცენტრაცია, რაც ამ ჰორმონის მიმართ რეზისტენტობის გაძლიერებით აიხსნება. აღნიშნულ ვითარებაში ირღვევა ლიპოლიზის კონტროლი და ითრგუნება **NO**-ინდუცირებული ვაზოდილატაცია. აქვე ისიც უნდა აღინიშნოს, რომ ცხიმოვანი ქსოვილი **აიი**-ის წინამორბედის — ანგიოტენზინოგენისა და ინფლამაციური ციტოკინების წყაროა [138]. აღწერილი მექანიზმების შესაბამისად, **მს**-ით დაავადებულებში **სმი**-

ის ზრდისას აღინიშნა სისტ. და დიასტ. **აწ**-ის მატება. საყურადღებო მონაცემებით, **iNOS** თავად ადიპოციტებშიც ექსპრესირდება [107].

სიმსუქნის ფონზე განვითარებულ **ირ/ჰი**-ს, ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევას, **აჰ**-ს თავ-თავისი წვლილი უნდა შეჰქონდეს რედოქს-ბალანსის რღვევაში.

ყურადღებას იმსახურებს ჟანგვა-აღდგენითი სისტემის ცვლილებასთან ლიპიდური ცვლის პარამეტრების კავშირიც. ცხიმოვანი მეტაბოლიზმის ძირითადი ასპექტები ლიტერატურაში ასეა წარმოდგენილი: ადამიანის სისხლის პლაზმის შემადგენელ ცხიმებს ნეიტრალური ლიპიდები და ლიპოპროტეიდები წარმოადგენენ. ნეიტრალური ლიპიდები: თავისუფალი და ეთერიფიცირებული **ჰოლ**, **ტგ**, **მიტგ** და ფოსფოლიპიდები წყალში არ იხსნება, რის გამოც სისხლის მიმოქცევაში მათი ტრანსპორტი სპეციფიკური მაკრომოლეკულური კომპლექსების – ლიპოპროტეიდების სახით ხორციელდება. ლიპოპროტეიდების სხვადასხვა კლასი არსებობს: ქილომიკრონები (**ჰმ**), **ჰდსლ**, გარდამავალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდები (**ბსლ**), **დსლ**, **მსლ**. საჭმლის მომნელებელ ტრაქტში მოხვედრილი ემულგირებული და ჰიდროლიზებული ლიპიდები წერილ ნაწლავებში შეწოვისა და რესინთეზის შემდეგ ცხიმოვანი წვეთების – **ჰმ**-ის სახით ლიმფურ სისტემასა და შემდეგ ვენურ სისხლში ხვდებიან. **ჰმ**-ში **ტგ** ყველაზე მაღალია (85%). **ჰმ ლპლ**-ის მეშვეობით კარგავს **ტგ**-ის ნაწილს და ღვიძლში გარდაიქმნება **ჰდსლ**-დ. **ლპლ**-ს და ჰეპატური ტრიგლიცერიდილიპაზას (**ტგლ**) მონაწილეობითვე **ჰდსლ**-გან წარმოიქმნება **დსლ** და **მსლ**. ლიპიდების ფერმენტული მეტაბოლიზმის [10, 20] სქემატური გამოსახულება წარმოდგენილია სურ.3-ზე:



სურ.3. ლიპიდების ფერმენტული მეტაბოლიზმის მექანიზმები.

დსლ-ში **ქოლ**-ის ეთერების შემცველობა ყველაზე მეტია (40%), ამიტომ პლაზმის **ქოლ**-ის 70%-ის ტრანსპორტს სწორედ იგი ახორციელებს. **ქდსლ**-სა და **დსლ**-ის მეშვეობით ღვიძლიდან ქსოვილებში გადატანილი **ტბ** ძირითადად ენერგეტიკულ მეტაბოლიზმს ხმარდება, **ქოლ** კი პლასტიკურ მეტაბოლიზმს (მემბრანული სტრუქტურების შენება, სასქესო ჰორმონების, გლუკო- და მინერალოკორტიკოიდების სინთეზი და სხვ.) უზრუნველყოფს. **ქოლ**-ის უკუტრანსპორტი პერიფერიიდან ღვიძლში **მსლ**-ის ფუნქციაა [151]. ეს უკანასკნელი სისხლში **ტბ**-ით მდიდარი ნაწილაკების (**ქმ**, **ქდსლ**) სწრაფ ლიპოლიზშიც მონაწილეობს [35]. **ქდსლ** პირდაპირ-, ხოლო **მსლ** უკუეოვრელაციურ კავშირშია **ტბ**-ის შემცველობასთან, **დსლ**-სა და **ს. ქოლ**-ს შორის კი დადგენილია პირდაპირი კორელაცია.

კარგახანია ეჭვს აღარ იწვევს, რომ ლიპიდური ცვლის დარღვევისას მნიშვნელოვნად იზრდება გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაზიანების რისკი [34, 51, 118, 151, 159]. ლიტერატურის სხვადასხვა წყაროსა და, მათ შორის, ATP III და American Diabetes Association (ADA) გაიდლაინების მიხედვით, ყველაზე ათეროგენულ ლიპოპროტეინიდან მიჩნეულია **დსლ** [26, 202, 213, 227], თუმცა, მთელ რიგ შრომებში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება **დსლ**-ის მცირე, მკვრივი და დაჟანგული ფრაქციების მატებას [51, 100, 132, 155, 189, 213].

ამრიგად, სისხლის ლიპოპროტეიდული სისტემა ერთიანი მექანიზმია და მის რეგულაციაში დიდი წვლილი მიუძღვის ლიპოლიზურ ფერმენტებს. **ჰდლ**-ის დროს პროათეროგენული ლიპიდური პროფილის ფორმირებაში მნიშვნელოვან როლს ანიჭებენ პლაზმის ლიპოლიზური აქტივობის ცვლილებას: **ლპლ**-ის დამუხრუჭებასა და **ტბლ**-ის გააქტიურებას. გამოვლენილია **ლპლ**-ის აქტივობის უკუპროპორციული დამოკიდებულება **სმი**-თან, დიაბეტის ხანგრძლივობასა და ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევის ხარისხთან. ამ ფერმენტის აქტივატორია ინსულინი [100, 227].

ჩვენს მიერ გამოკვლეულ **მს**-ით დაავადებულთა მთლიან კონტინგენტში სარწმუნოობის მაღალი ხარისხით იყო მომატებული **ს. ქოლ** და **ტბ**; კონტროლს აგრეთვე სარწმუნოდ

აღემატებოდა **დსლ-ქოლ** და **K**. სარწმუნო ხასიათი არ შეუძენია **ძდსლ-ქოლ**-ის მაჩვენებლის ტენდენციას მატებისკენ, **მსლ-ქოლ**-ისა კი – კლებისაკენ (იხ. ზემოთ ცხრილი №2-1).

აღნიშნულ ლიპიდურ სპექტრში, **ს. ქოლ**-ისა და **ტბ**-ის მატების ფონზე, **ძდსლ-ქოლ**-ის კონტროლთან თანაბარი მნიშვნელობა **ძმ**-დან მისი წარმოების შეფერხებას ცხადყოფს. დარღვეული უნდა იყოს **ძდსლ**-დან **მსლ**-ის მეტაბოლიზმიც; ეს კი პლაზმის ლიპოლიზური ფერმენტების ჯამური აქტივობის ცვლილებაზე მეტყველებს. **ლალ**-ის აქტივობის დაქვეითების ფონზე **ტბლ**-ის გააქტიურებით შეიძლება აიხსნას **დსლ-ქოლ**-ის მაჩვენებელთა სარწმუნო ზრდა. ამავე მიზეზით მოსალოდნელია **მსლ**-ის ათეროგენული ფრაქციის (**მსლ3**) მატება და ანტიათეროგენული ფრაქციის (**მსლ2**) შემცირება. თუმცა ჩვენს მიერ გამოკვლეულ **მს**-ით დაავადებულებში **მსლ-ქოლ**-ის კონცენტრაცია ნორმის ფარგლებში აღმოჩნდა, **K** – ათეროგენობის ინდექსის ზრდა საერთო ქოლესტერინულ ფრაქციებში **მსლ-ქოლ**-ის წილის შემცირებას ცხადყოფს. მომატებული **ტბ**-ის პირობებში (რასაც ადგილი აქვს მაღალი **სმი**-ის ფონზე) საფიქრებელია **მსლ**-ის ტრიგლიცერიდებით დახუნძვლა. ლიტერატურის მონაცემებით, ეს ხელს უწყობს ამ ლიპოპროტეიდის ანტიათეროგენული პოტენციალის კიდევ უფრო დაქვეითებას [34, 49, 51, 155, 162]. მცირე მკვრივი **დსლ**-ის ნაწილაკების ფორმირების მიზეზით, პროათეროგენული ეფექტი აქვს **დსლ**-ში **ტბ**-ის შემცველობის ზრდასაც [56, 151, 189, 227]. **მდ2** პაციენტებში ჩატარებული კვლევის მონაცემებით, ენდოთელიუმის ფუნქციის დარღვევასთან პირდაპირკორელაციურ კავშირში აღმოჩნდა **დსლ**-სა და **ძდსლ**-ში **ტბ**-ის მატება [81]. ამ ფონზე **მს** პაციენტებში გამოვლინდა **ცპ**-ის **პპრ** სიგნალების ზრდა და **NO**-სა და **Fe³⁺ტფ**-ის მაჩვენებელთა დაქვეითება.

ცხრილი №2-8. მს-ით დაავადებულთა მონაცემები ტბ/მსლ-ქოლ-ის
მარკერების მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში

ჯგუფის №	1 — ნლ	2 — დლ	C - ქონტროლი
n=	22	64	23
ტბ, მგ/დლ	114.4 ± 20.8	216.7 ± 93.8	135.9 ± 32.7
	$p_{1,2} < 0.001$ $p_{1,c} = 0.012$ $p_{2,c} < 0.001$		
მსლ_ქოლ, მგ/დლ	48.8 ± 6.8	36.9 ± 7.0	43.2 ± 6.8
	$p_{1,2} < 0.001$ $p_{1,c} < 0.001$ $p_{2,c} < 0.001$		
ს. ქოლ, მგ/დლ	208.5 ± 58.2	245.3 ± 69.8	185.5 ± 25.2
	$p_{1,2} = 0.029$ $p_{1,c} = NS$ $p_{2,c} < 0.001$		
დსლ_ქოლ, მგ/დლ	136.8 ± 59.8	165.1 ± 62.6	148.3 ± 15.8
	$p_{1,2} = NS$ $p_{1,c} = NS$ $p_{2,c} = NS$		
ქდსლ_ქოლ, მგ/დლ	22.9 ± 4.2	43.3 ± 18.8	33.2 ± 8.8
	$p_{1,2} < 0.001$ $p_{1,c} < 0.001$ $p_{2,c} < 0.001$		
K	3.4 ± 1.5	6.0 ± 3.1	3.3 ± 2.2
	$p_{1,2} < 0.001$ $p_{1,c} = NS$ $p_{2,c} < 0.001$		
ასაკი, წ.	63.9 ± 10.1	60.1 ± 9.5	58.6 ± 6.2
სმი, კგ/მ²	31.0 ± 5.7	30.5 ± 5.3	22.1 ± 1.9
	$p_{1,c} < 0.001$ $p_{2,c} < 0.001$		
ნბ, სმ	107.3 ± 11.8	107.4 ± 12.4	90.2 ± 6.2
	$p_{1,c} < 0.001$ $p_{2,c} < 0.001$		
ღიაბეტის ხანგრძლივობა, წ.	14.7 ± 6.6	13.6 ± 8.0	
გლიკემია, მგ/დლ			
უზმოდ	167.1 ± 51.6	190.5 ± 61.0	93.5 ± 6.5
პოსტპრანდიული	227.3 ± 63.5	239.0 ± 82.9	122.8 ± 15.3
ან, მმ.ვწყ.სვ.			
სისტოლური	155.7 ± 25.4	154.1 ± 26.2	118.0 ± 8.8
	$p_{1,c} < 0.001$ $p_{2,c} < 0.001$		
დიასტოლური	87.3 ± 10.7	86.5 ± 10.8	75.5 ± 5.2
	$p_{1,c} < 0.001$ $p_{2,c} < 0.001$		
რედოქს-სისტემა, მმ/მგ			
Fe²⁺	±0 3 პაც. — 13.6%	±0 2 პაც. — 3.1%	±0 0 პაც. — 0%

ჯგუფის №	1 — ნლ	2 — დლ	C - კონტროლი
Mn ²⁺	±0 11 პაც. — 50.0%	±0 38 პაც. — 59.4%	±0 0 პაც. — 0%
MetHb	±0 3 პაც. — 8.6%	±0 4 პაც. — 6.3%	±0 0 პაც. — 0%
FeS NO	±0 2 პაც. — 22.4%	±0 13 პაც. — 20.3%	±0 0 პაც. — 0%
Hb NO	±0 2 პაც. — 13.8%	±0 9 პაც. — 14.1%	±0 0 პაც. — 0%
ცპ	22.0 ± 4.3	22.3 ± 6.5	20.3 ± 0.4
	$p_{1,c}=NS \quad p_{2,c}=0.017$		
Fe ³⁺ ტფ.	25.8 ± 5.6	22.4 ± 6.4	30.0 ± 0.2
	$p_{1,z}=0.029 \quad p_{1,c}<0.001 \quad p_{2,c}<0.001$		
NO	13.9 ± 4.0	10.7 ± 3.9	15.8 ± 0.8
	$p_{1,z}=0.001 \quad p_{1,c}=0.040 \quad p_{2,c}<0.001$		

სადღეისოდ დაგროვილი უდიდესი კლინიკური და თეორიული ცოდნის საფუძველზე ეჭვგარეშეა ნახშირწყლოვანი ცვლის მოშლისა და დისლიპიდემიის ორგანული კავშირი. შდ2-ის დროს მოსალოდნელია ლიპიდური სპექტრის ნებისმიერი პარამეტრის ცვლილება [34, 45, 49], თუმცა, მს-ის კლასიფიკაციებში დისლიპიდემიის დასადგენად შემოთავაზებულია ტბ-ისა და მსლ-ქოლ-ის მაჩვენებელთა განსაზღვრა.

აღნიშნულ რეკომენდაციათა შესაბამისად, ტბ-ისა და მსლ-ქოლ-ის მიხედვით გამოვყავით 2 ჯგუფი (ცხრილი №2-8): ნორმოლიპიდემიური (ნლ) – ორივე ამ პარამეტრის ნორმალური მნიშვნელობით და დისლიპიდემიური (დლ), სადაც დარღვეული აღმოჩნდა ტბ-ის და/ან მსლ-ქოლ-ის მონაცემები. განხილულ ჯგუფებში თანაბარი იყო ასაკი, დიაბეტის ხანგრძლივობა, სმი, ნზ, ან და ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევა. ნლ ჯგუფის ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ტბ და მსლ-ქოლ, მიზნობრივი პერჩევის საფუძველზე, არათუ ნორმის ზღვარს არ სცდებოდა, უფრო მეტიც – აქ ეს მაჩვენებლები კონტროლზე უკეთესი აღმოჩნდა. ჯანმრთელი პირების მონაცემზე უკეთესი იყო კიდევ ერთი პარამეტრი – ძდსლ-ქოლ; ს. ქოლ, დსლ-ქოლ და K კი კონტროლს უთანაბრდებოდა. ამრიგად, ნლ ჯგუფში არ გამოვლინდა დარღვევა ლიპიდური ცვლის

არცერთი პარამეტრით. **ღ** ჯგუფში **ტბ**-ისა და **მსლ-ქოლ**-ის კონცენტრაციათა პროათეროგენული ცვლილების კვალად მოიმატა ყველა პარამეტრმა, **ღსლ-ქოლ**-ის გარდა.

მიყვეთ ლიპოპროტეიდების მეტაბოლიზმის ჯაჭვს: **ნლ** ჯგუფში **ქღსლ-ქოლ**-ის კონტროლთან შედარებით უკეთესი მონაცემი **ქმ**-დან მისი სწრაფი დაუბრკოლებელი ფერმენტული გარდაქმნის მაჩვენებელია. პლაზმის ლიპოლიზური აქტივობის წყალობით **მსლ-ქოლ**-ც სარწმუნოდ აჭარბებს კონტროლს. ამავე ფერმენტების ქმედითუნარიანობისა და გამართული რეცეპტორული სისტემის შედეგად ნორმის ფარგლებში აღმოჩნდა **ღსლ-ქოლ**. **ღსლ-ქოლ**-თან პირდაპირკორელაციაშია **ს. ქოლ**, რომელიც ასევე ნორმას შეესაბამება.

ღ ჯგუფში ყველა პარამეტრი დარღვეულია, გარდა **ღსლ-ქოლ**-ისა. **ქღსლ-ქოლ**-ის მატების ფონზე **მსლ-ქოლ**-ის კლება **ლკლ**-ისა და **ტბლ**-ის აქტივობის დარღვევის შედეგს უნდა წარმოადგენდეს, **მსლ-ქოლ**-ის კლება კი, თავის მხრივ, აფერხებს **ტბ**-ით მდიდარი **ქღსლ-ქოლ**-ის ლიპოლიზს, მატულობს საერთო ტრიგლიცერიდების დონეც. ჯგუფში ასეთივე მაღალი აღმოჩნდა **ს. ქოლ**-ის შემცველობაც. ეს უკანასკნელი, როგორც ნესი, შეთანანწყობილია **ღსლ-ქოლ**-ის მატებასთან, მაგრამ, ამ შემთხვევაში, **ღსლ-ქოლ**-ის საკონტროლო მაჩვენებელამდე დაქვეითება ისევ **ქღსლ**-დან **ღსლ**-სა და **მსლ**-ის მეტაბოლიზმის კასკადის რღვევის შედაგი უნდა იყოს. ამასთანავე, აღნიშნულ ვითარებაში, **ტბ**-ის მატების ფონზე, საფიქრებელია **ღსლ**-ის მცირე ზომისა და დიდი სიმკვრივის განსაკუთრებით ათეროგენულ ნაწილაკთა მატება.

ღ ჯგუფში, **ნლ** ჯგუფთან შედარებით, რედოქს-სტატუსი უარესია, რაც გამოიხატება $Fe^{3+}T\Phi$ -ისა და NO -ს სარწმუნოდ შემცირებით. აღსანიშნავია, რომ ეს მაჩვენებლები ორივე ჯგუფში კონტროლზე დაბალია. **ცმ** თავად ჯგუფებს შორის არ განსხვავდება, თუმცა **ღ** ჯგუფში კონტროლთან მიმართებით მისი მატება სარწმუნო ხასიათს იძენს.

გასაგები მიზეზების გამო, ოქსიდაციური სტატუსი დარღვეულია **ნლ** ჯგუფშიც: დაბალია NO და $Fe^{3+}T\Phi$, ვლინდება **MetHb**-ის, **FeSNO**-ს, **HbNO**-ს, **Mn²⁺** და **Fe²⁺** იონთა **პპრ** სიგნალები. მიუხედავად ამისა, იგი მაინც **ღ** ჯგუფზე უმჯობესია; ეს კი ნიშნავს სხვაგვარად თანაბარ პირობებში

(ასაკი, **სმი, ნბ**, დიაბეტის ხანგრძლივობა, ნახშირწყლოვანი ცვლის მოშლის ხარისხი, **აჰ**) **ტბ/მსლ-ქოლ**-ის ნორმალური მაჩვენებლების მქონე **მს** პაციენტების მეტ ანტიათეროგენულ რეზისტენტობას.

ამრიგად, ჩვენი კვლევის შედეგები ეთანხმება **მს** პაციენტებში დისლიპიდემიის დასადგენად **ტბ/მსლ-ქოლ** პარამეტრების განსაზღვრის შემოთავაზებას. ჩვენი მხრივ შეგვიძლია დავძინოთ, რომ **ნლ** ჯგუფში შედარებით უკეთესია **NO**-თი შეფასებული ენდოთელური ფუნქცია. ცხენებული ჯგუფის ლიპიდური მეტაბოლიზმის ერთიანი სურათი ასე გვესახება: როგორც აღვნიშნეთ, შერჩევამ თავიდანვე მიზანმიმართულად მოიცვა **ტბ** და **ქოლ**-ის ერთ-ერთი ის ფრაქცია (**მსლ-ქოლ**), რომელიც **ტბ**-თან უკუკორელაციურ დამოკიდებულებაშია. **მსლ**-ის მაღალი კონცენტრაცია თავისთავადაც ჩართულია **ქოლ**-ის ცვლის მონესრიგებაში, **მსლ-ქოლ**-თან კომპლექსში **ქდსლ-ქოლ**-ის მაჩვენებლების შეფასება კი შემდეგ დამატებით ინფორმაციას გვანდის: **ქდსლ**-დან **მსლ**-ის ფერმენტული მეტაბოლიზმი შეუფერხებლად მიმდინარეობს, რაც ლიპოპროტეიდების სხვა კლასების კონცენტრაციაზეც აისახება; თავად **მსლ**-ის ანტიათეროგენული აქტივობა მაღალია, რაც **ტბ**-ით მდიდარი ლიპოპროტეიდების სწრაფ ლიპოლიზსაც გულისხმობს.

საბოლოო ჯამში, **ტბ**-ისა და **ქოლ**-ის (**მსლ-ქოლ**, **ქდსლ-ქოლ**) საუკეთესო მაჩვენებელთა ფონზე **ნლ** ჯგუფში ენდოთელიუმის ფუნქცია **დლ** ჯგუფზე უმჯობესი აღმოჩნდა. მიღებული შედეგები ეთანხმება ლიტერატურის მონაცემებს სიმსუქნესთან შეთანწყობილი ტრიგლიცერიდებისა და ქოლესტერინის სიჭარბის უშუალოდ აზოტის ოქსიდის შემცველობაზე გავლენის შესახებ; გავიხსენოთ მექანიზმები [24, 94, 115, 163, 176]: **NO**-ს სინთეზის სტიმულირების **G**-პროტეინ-სასიგნალო გზის გათიშვა; **NOS**-ის ექსპრესიის დაქვეითება მისი ენდოგენური ინჰიბიტორის – **ADMA**-ის დაგროვებისა და მემბრანული ინჰიბიციური პროტეინის – კავეოლინის რაოდენობის მატების გამო; მიტოქონდრიულ სუნთქვით ჯაჭვსა და ენზიმ **XO**-ზე ზემოქმედება; შეცვლილ რედოქს-გარემოში **NOS**-ის აქტივობის ცვლილება; **ქთრ**-თან რეაქციის შედეგად აზოტის ოქსიდის რაოდენობის შემცირება. **NO**-ს წარმოების დაქვეითების მიზეზია

მსლ-ის დონის შემცირებაც, ვინაიდან ეს ლიპოპროტეინი პროტეინკინაზა **Akt**-სასიგნალო გზის მეშვეობით **eNOS**-ს ასტიმულირებს [238]. **მსლ**-ის კონცენტრაციის კლებისას ასევე ფერხდება ფერმენტ პარაოქსონაზას მიერ **დსლ**-ის ჟანგვითი მოდიფიკაციის დათრგუნვა [21, 62], ენდოთელიოციტებითა და მონოციტებით **დსლ**-ის შთანთქმის დამუხრუჭება და თრომბოქსან-პროსტაციკლინის ბალანსის რეგულირების შედეგად ჰემოკოაგულაციის ინჰიბირება.

მს-ის დროს დისლიპიდემიის განვითარებაში პლაზმის ლიპოლიზური აქტივობის როლი თვალსაჩინოა. ამ პროცესების გენეტიკური საფუძვლის ძიებაში, **მდ2** პაციენტებსა და მათი ოჯახის წევრებში, რომელთა შორისაც ხშირია **ირ**, აბდომინური სიმსუქნე და დისლიპიდემია, მკვლევარებმა ჰორმონმგრძნობიარე ლიპაზის გენის პათოლოგიური პოლიმორფიზმი გამოავლინეს [77, 161]. მეორე მხრივ, თუ არსებულ დამამძიმებელ გარემოებათა პირობებში ლიპიდური სისტემის მოწესრიგებულობის შესახებ ვიმსჯელებთ, **ტბ/მსლ-ძოლ**-ის ნორმალური მაჩვენებლების მიხედვით გადარჩეულ პაციენტებში დასაშვებია პირიქით – პლაზმის გენეტიკურად პირობადებული ოპტიმალური ლიპოლიზური აქტივობა ვივარაუდოთ. ამ შემთხვევაში, შესაძლებელია, ენდოთელიუმის ფუნქცია და **NO**-ს მეტაბოლიზმიც გენეტიკური მფარველობის ქვეშ იმყოფებოდნენ.

ამრიგად, ჩვენი მონაცემებით, **მს** პაციენტებში ლიპიდური სპექტრის შეფასება **ტბ/მსლ-ძოლ**-ის მიხედვით ადეკვატურად ასახავს ლიპიდური პროფილისა და ენდოთელიუმის ფუნქციის ცვლილებებს.

საბოლოო ჯამში, **მს** პაციენტებში **NO**-ს მიხედვით ჩვენ დავადასტურეთ **სმი**-ის, **ნბ**-ისა და ლიპიდური სტატუსის კავშირი ენდოთელიუმის ფუნქციასთან, რაც კიდევ ერთხელ უსვამს ხაზს ამ კონტინგენტში აბდომინური ცხიმის შემცირების, სხეულის მასის ნორმალიზებისა და დისლიპიდემიის გამოსწორების თერაპიულ ეფექტს.

2.5. რაქოქს-სილამილ მერმეაროქა სილრილ პრეარირი ნეპილ მიხეპვიტ

„თქვენი ჯეჟი ჟეჟეში ჟესეჟოებო 100000-ჯერ ძეჟს. თქუ
გეჟო ზიჟერტენზიო, თქვენი სილჟესეჟეები ზიჟეჟეს
თოთეჟე ჯეჟილტეჟესონ ერთეჟ“.

www.abouthypertension.info/index.php

მეტაბოლური სინდრომის ერთ-ერთი კომპონენტის
– **არტერიული ჰიპერტენზიის** უდავო ნელილი
ათეროსკლეროზის განვითარებაში თანამედროვე მეცნიერულ
ძიებას უფრო ღრმა (მოლეკულურ დონეზე) ნიაღვრებისაკენ
მიმართავს.

სხვადასხვა მეტაბოლურ დარღვევასთან **აჰ**-ის ძირეულ
კავშირს სტატისტიკური მონაცემებიც ადასტურებს.
მაგ.: **აჰ**-ის მქონე პირების 65%-ზე მეტს აღენიშნება
გლუკოზოტოლერანტობის დარღვევა ან კლინიკურად
მანიფესტირებული დიაბეტი; თავის მხრივ, **შღ2** პაციენტებში
აჰ 2-ჯერ სშირად ვითარდება. თუ მხოლოდ **შღ2**-ის
არსებობის დროსაც კი კორონარული პათოლოგიებითა და
ინსულტებით გამოწვეული სიკვდილიანობა **4**-ჯერ იმატებს,
აჰ-ის თანდართვა აღნიშნულ მონაცემს **5-7**-ჯერ ზრდის, ამ
ფონზე დიაბეტური ნეფროპათიის ჩამოყალიბება კი – **37**-ჯერ
[29].

ჯანმო-ს რეკომენდაციით, **შღ2** პაციენტებში 130/80
მმ.ვწყ.სვ-ზე მაღალი **აწ** უკვე საჭიროებს აქტიურ
ჰიპოტენზიურ ჩარევას (**ჯანმო**, 1999).

კვლევათა შედეგებით, სისტ. წნევის ყოველი 10–20
მმ.ვწყ.სვ-ითა და დიასტ. წნევის 5–6 მმ.ვწყ.სვ-ით კლება
40%-ით აქვეითებს ინსულტის, 14%-ით – გულის იშემიური
დაავადების და 1/3-ით – ზოგადად კარდიოვასკულური
დაავადებების რისკს [28].

მრავალი წყარო მიუთითებს ამ პროცესებთან
ენდოთელიუმის უშუალო კავშირზე; არა მხოლოდ ესენციური
ჰიპერტენზიის დროს [136, 181, 222, 223], არამედ ჯანმრთელ
ნორმოტენზიულ პირებშიც წნევის ხელოვნური მატებისას
[171, 186] გამოვლინდა ენდოთელიუმ-დამოკიდებული

დილატაციის შესუსტება. როგორც თავიდანვე აღვნიშნეთ, ენდოთელური დისფუნქციის პირობებში ადგილი აქვს ნონასწორობის დარღვევას ვაზოდილატატორებსა (**NO**, პროსტაციკლინი) და ვაზოკონსტრიქტორებს (**აII**, **ა-1**, **O₂**, **ONOO-**, ვაზოკონსტრიქციული პროსტანოიდები) შორის ამ უკანასკნელთა სასარგებლოდ.

მთელ რიგ სამეცნიერო ნაშრომებში **აII** წარმოდგენილია, როგორც ჟანგვითი სტრესის ინდუქტორი. მას აკუთვნებენ იმ ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებათა რიცხვს, რომელთა პოსტრეცეპტორული სასიგნალო გზა გადის მემბრანული **NADPH**-ოქსიდაზას სტიმულირების შედეგად **ჰმრ**-ის ჰიპერპროდუცირებაზე [90, 92, 128, 173, 235]. ამავე **NADPH**-ოქსიდაზაზე ზემოქმედებით **ჰმრ**-ის გენერირებას იწვევს ჰორმონი ინსულინიც [90]. ლიტერატურაში **აII**-ის და ინსულინის ჯვარედინი ურთიერთქმედება წარმოდგენილია, როგორც **ირ/ჰი**-ის ერთ-ერთი მექანიზმი: **აII**, მსგავსად ინსულინისა, ახდენს **ირს 1** და **2** ფოსფორილებას, მაგრამ, სავარაუდოდ, არა თიროზინის ნაშთზე, არამედ სერინ-თირონინულ უბანზე. განსხვავებით ინსულინის ეფექტისაგან, გააქტიურების ნაცვლად ამას მოსდევს **ჰი3-ჰ**-ის დამუხრუჭება; ანუ ირღვევა რა ინსულინის სასიგნალო მექანიზმი, **აII** ამგვარად ახორციელებს **ირ**-ის (შემდგომში **ჰი**-ის) მოდელირებას [1, 16].

აII-ზე ძლიერ ვაზოკონსტრიქტორად წყაროები **ა-1**-ს აღიარებენ. სისხლძარღვთა მიოციტებზე ზემოქმედებით იგი აღწევს გლუვი კუნთების ჰიპერტროფიას, თირკმლებში ზრდის მარილებისა და წყლის რეტენციას, ასტიმულირებს რენინ-ანგიოტენზინის სისტემას [56, 115]; მისი **NADPH**-ზე ზემოქმედება ხელს უწყობს **ჰმრ**-ის გენერირებას [50].

ა-1-ის აქტივობის დაქვეითებას იწვევს **NO**-ს ზემოქმედება [93], მატება კი ინსულინით გამოწვეული გენის ექსპრესიის (ჰიპერინსულინემია) [56, 61], **ბსჰ**-ის რეცეპტორების აქტივაციის (ჰიპერგლიკემია, გლიკოქსიდაცია) [56] და ოქსიდირებული **დსლ**-ის მიერ გენის ტრანსკრიფციის ინტენსიფიკაციის (დისლიპიდემია, ოქსიდაციური სტრესი) [56, 60, 71], ასევე - თავად **აII**-ს (ჰიპერტენზია) [56, 61] ზეგავლენითაა შესაძლებელი. საბოლოოდ, ბიოაქტიურ

ნივთიერებათა მსგავსი ურთიერთქმედებანი საძირკველს უყრის მს-ის ფორმირებას მოლეკულურ დონეზე.

ჩვენ NO-ს **პპრ** სიგნალი და სისხლის რედოქს-პარამეტრები გამოვიკვლიეთ აპ-ის **ჯანმე**-ს მიერ შემოთავაზებული ახალი, 1999 წლის კლასიფიკაციის მიხედვით. ამისათვის მს პაციენტებში გამოვყავით ნორმოტენზიის, ჰიპერტენზიის I სტადიის, II სტადიისა და III-IV სტადიის ჯგუფები (ცხრილი №2-9). აღსანიშნავია, რომ აპ-ის I სტადიის მქონე 29 ავადმყოფიდან ჰიპოტენზიურ თერაპიას იტარებდა 23 პირი, მათგან 8-ს აღენიშნებოდა ნორმოტენზია. I, II და III-IV სტადიებზე ჰიპოტენზიურ პრეპარატებს არ ლეზულობდა, შესაბამისად, 6, 5 და 2 პირი.

ნორმოტენზიის ჯგუფში NO-ს **პპრ** სიგნალი უდიდესი იყო და სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა კონტროლისგან, ჰიპერტენზიის ჯგუფებში კი ქვეითდებოდა. აღსანიშნავია, რომ ეს დაქვეითება ჰიპერტენზიის I სტადიის ჯგუფში სარწმუნო არ გამოდგა, II და III-IV სტადიის ჯგუფებში კი სარწმუნო ხდებოდა. ამ მონაცემთა შესაბამისად, ან-ის ადეკვატური კონტროლი დადებითად აისახება ენდოთელიუმის ფუნქციონირებაზე.

მიღებული შედეგებით, ნახშირწყლოვანი ცვლის თანაბარი დარღვევის ფონზე, ნორმოტენზიის ჯგუფში ყველაზე ნაკლები აღმოჩნდა ასაკი, **სმ**, **ნბ** და დიაბეტის ხანგრძლივობა. ეს სწორედ ის მაჩვენებლებია, რომელთა უმცირესი მნიშვნელობის მქონე ჯგუფებში უფრო ადრე NO-ს უკეთესი მონაცემები დავადასტურეთ. ბუნებრივია, აპ-ის პრევენციისათვის ასაკისა და დიაბეტის ხანგრძლივობის მოდიფიცირება შეუძლებელია, მაგრამ ჩვენი შედეგის მიხედვით კვლავ და კვლავ დასტურდება ამ მიზნით **სმ**-ისა და აბდომინური ცხიმის დაგროვების კონტროლის მნიშვნელობა; სხეულის მასის მატებასა და აპ-ს შორის დამაკავშირებელი ხიდის როლში კი ენდოთელიუმის ფუნქცია გვევლინება.

გამოკვლეულ ჯგუფებში **ცპ** და $Fe^{3+}TQ$ თანაბარი აღმოჩნდა. ამასთანავე, **ცპ** არ განსხვავდებოდა კონტროლისაგან, $Fe^{3+}TQ$ კი დაქვეითებული იყო სარწმუნოების მაღალი ხარისხით.

ცხრილი №2-9. მს-ით დაავადებულითა მონაცემები
აპ-ის სტადიების მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში

ჯგუფის №	1- ნორმა	2- I სტად.	3- II სტად.	4- III-IV სტად.	5- კონტრ.
n=	12	29	25	20	23
ან, მმ.ვწყ.სვ.					
სისტოლური	119.6 ± 7.2	139.3 ± 10.3	163.0 ± 8.2	188.5 ± 15.2	118.0 ± 8.8
დიასტოლური	75.8 ± 6.0	81.6 ± 6.6	91.0 ± 9.1	96.0 ± 9.4	75.5 ± 5.2
ასაკი, წ.	54.2 ± 10.9	62.7 ± 9.9	61.1 ± 7.7	63.5 ± 9.3	58.6 ± 6.2
	$p_{1-2}<0.001$ $p_{1-3}=0.033$ $p_{1-4}<0.001$				
სმ, კგ/მ²	25.9 ± 4.9	29.8±4.8	32.4±5.0	32.2±5.1	22.1 ± 1.9
	$p_{1-2}=0.024$ $p_{1-3}<0.001$ $p_{1-4}<0.001$ $p_{1-5}=0.023$ $p_{2-3}<0.001$ $p_{2-4}<0.001$ $p_{2-5}<0.001$				
წმ, სმ	94.1 ± 11.2	107.1 ± 10.7	111.0 ± 11.4	111.1 ± 10.0	90.2 ± 6.2
	$p_{1-2}<0.001$ $p_{1-3}<0.001$ $p_{1-4}<0.001$ $p_{1-5}=NS$ $p_{2-3}<0.001$ $p_{2-4}<0.001$ $p_{2-5}<0.001$				
ღიაბეტის ხანგრძლივობა, წ.	7.6 ± 6.4	13.7 ± 6.3	15.5 ± 8.5	15.6 ± 7.6	
	$p_{1-2}<0.001$ $p_{1-3}<0.001$ $p_{1-4}<0.001$				
გლიკემია, მგ/დლ					
უზმოდ	183.3 ± 62.9	168.9 ± 53.5	195.6 ± 62.3	192.7 ± 61.5	93.5 ± 6.5
პოსტპრანდიული	243.3 ± 94.4	219.8 ± 65.6	250.0 ± 91.6	240.0 ± 63.2	122.8 ± 15.3
რედოქს-სისტემა, მმ/მკ					
Fe²⁺	(≠ 0 პაცი. — 0%)	(≠ 0 1 პაცი. — 3.4%)	(≠ 0 3 პაცი. — 12.0%)	(≠ 0 1 პაცი. — 15.4%)	(≠ 0 0 პაცი. — 0%)
Mn²⁺	(≠ 0 5 პაცი. — 41.7%)	(≠ 0 22 პაცი. — 52.1%)	(≠ 0 15 პაცი. — 60.0%)	(≠ 0 8 პაცი. — 40.0%)	(≠ 0 0 პაცი. — 0%)
MetHb	(≠ 0 1 პაცი. — 8.3%)	(≠ 0 3 პაცი. — 10.3%)	(≠ 0 3 პაცი. — 12.0%)	(≠ 0 0 პაცი. — 7.7%)	(≠ 0 0 პაცი. — 0%)
FeSNO	(≠ 0 1 პაცი. — 8.3%)	(≠ 0 7 პაცი. — 24.1%)	(≠ 0 7 პაცი. — 28%)	(≠ 0 0 პაცი. — 23.1%)	(≠ 0 0 პაცი. — 0%)
Hb NO	(≠ 0 2 პაცი. — 16.7%)	(≠ 0 4 პაცი. — 13.8%)	(≠ 0 3 პაცი. — 12.0%)	(≠ 0 2 პაცი. — 10.0%)	(≠ 0 0 პაცი. — 0%)

ჯგუფის №	1- ნორმა	2- I სტად.	3- II სტად.	4- III-IV სტად.	C- კონტრ.
ცკ	21.3 ± 5.3	22.1 ± 6.3	23.5 ± 6.8	21.8 ± 6.2	20.3 ± 0.4
Fe ³⁺ ტფ	24.3 ± 6.1	22.6 ± 6.3	23.3 ± 6.7	23.7 ± 6.7	30.0 ± 0.2
	$p_{1,c} < 0.001$ $p_{2,c} < 0.001$ $p_{3,c} < 0.001$ $p_{4,c} < 0.001$				
NO	13.9 ± 4.9	11.4 ± 4.2	10.4 ± 3.3	10.5 ± 4.2	15.8 ± 0.8
	$p_{1,2} = NS$ $p_{1,3} = 0.015$ $p_{1,4} = 0.046$ $p_{1,c} = NS$ $p_{2,c} < 0.001$ $p_{3,c} < 0.001$ $p_{4,c} < 0.001$				

ჩვენთვის საინტერესო იყო სხვადასხვა პარამეტრის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში NO-სა და ან-ის ცვალებადობის ურთიერთდამოკიდებულებაზე დაკვირვება. მართლაც შეინიშნება NO-ს დაქვეითების გამოვლენისას წნევის მატების გარკვეული ტენდენცია, თუმცა ეს ცვლილებები სრულიად იდენტური არ არის და მთლიან კონტინგენტშიც NO-ს კორელაცია სისტ. ($r = -0.241$, $p = NS$) და დიასტოლური ($r = -0.072$, $p = NS$) ან-ის მაჩვენებლებთან მოკლებულია სარწმუნოობას. ჩვენი ვარაუდით, ასეთ შედეგზე გავლენას ახდენს ის, რომ NO არის სისხლძარღვთა ტონუსის ერთ-ერთი, მაგრამ არა ერთადერთი მნიშვნელოვანი მარეგულირებელი ფაქტორი.

2.6. თირკმლის ფუნქცია და ზარალი-სისხლის მომთავრობა

2.6.1 ზარალი-სისხლის მომთავრობა პარეტი აბგამინის ექსკრეციის მინერალი

„ქანძრის ფუნქციონირებაში მუცლის ღრუს სინჯის
კრიტიკულად უმეტეს მნიშვნელობაა, რომელიც
წარმოადგენს, სეზონის დროს ამ ნიშნებში შეცვლილი
მოხდება“.

ბ. გუგუა

მიკროალბუმინურიის – თირკმლის პათოლოგიის ამ
საყოველთაოდ ცნობილი მარკერის როლი არანაკლებ
მნიშვნელოვანი აღმოჩნდა კარდიოვასკულურ დაავადებათა
კონტექსტშიც – შარდით ალბუმინის ექსკრეციის ზრდა
გულსისხლძარღვთა სისტემის დაავადების, ათეროსკლეროზისა
და ნაადრევი სიკვდილის დამოუკიდებელ მატებელ
წარმოგვიდგება [131, 174, 189, 202].

საყოველთაოდაა ცნობილი, რომ **მა** ყალიბდება თირკმლის
სისხლძარღვების ბაზალური მემბრანისა და ენდოთელური
შრის დაზიანების შედეგად. გამოკვლევებით დასტურდება,
რომ ეს პროცესი სულაც არ არის ლოკალური და ასახავს
სისხლძარღვთა ათეროსკლეროზული დაზიანებისადმი
თავდაცვის შესუსტებასა და კონკრეტულად – ენდოთელურ
დისფუნქციას ზოგადად მთელი სისხლძარღვოვანი ქსელის
მასშტაბით [174]. არსებული მონაცემებით, **შდ**-ის დროს
ენდოთელიუმ-დამოკიდებული დილატაციის დადასტურებული
დაქვეითება კიდევ უფრო ღრმავდება **მა**-ის თანდართვისას [89].

კვლევათა შედეგებით, **მა**-ის დროს ხშირად მომატებულია
ან, გლიკემია და ინსულინი უზმოდ, ადგილი აქვს
დისლიპიდემიას **ტგ**-ის, **დსლ-ქოლ**-ის მატებისა და **მსლ-ქოლ**-
ის კლების სახით [89]. მიუხედავად ამისა, **მს**-ის კომპონენტებს
შორის **მა**-ის ადგილი და ამ უკანასკნელის კავშირი **ირ**-თან
კვლავ გაცხოველებული დავის საგანს წარმოადგენს.

დიაბეტის დროს თირკმლის მიკროსისხლძარღვთა დაზიანება ტიპური მოგვიანებითი გართულებაა. ალბუმინურიის მცირედი მატებაც კი იწვევს პროგნოზის გაუარესებას დიაბეტური ნეფროპათიის ჩამოყალიბების თვალსაზრისით, რაშიც აგრეთვე წვლილი შეაქვს **აწ**-ის მატებასა და გლიკემიის მაღალ მაჩვენებლებს [17]. მიკროანგიოპათიის განვითარებისას, თავის მხრივ, დაახლოებით 100-ჯერ იზრდება მაკროანგიოპათიური გართულებების რისკიც [164].

ენდოთელიუმის შეღწევადობის მატება პროტეინებისადმი შესაძლოა მთელი მიკროცირკულაციის მასშტაბით განზოგადდეს, როგორც დიაბეტის დროს სხვადასხვა მექანიზმით განვითარებული ოქსიდაციური სტრესით დაზიანების შედეგი [170]. ექსპერიმენტული თუ კლინიკური მასალები მოწმობენ, რომ პლაზმის ჰიდროპეროქსიდები კორელაციაშია როგორც გლიკოზირებულ ჰემოგლობინთან (**HbA_{1c}**), ისე მიკროალბუმინურიის დონეებთან [60]. **ბსპ**-ისა [67, 183] და დიაცილგლიცერინ/**PKC**-ს [62] სკავენჯერებით მკურნალობამ გამოიწვია გლომერულური ფილტრაციისა და ალბუმინურიის შემცირება. დიაბეტური ნეფროპათიის ფორმირებაში დადასტურებულია **pgl₂/TxA₂**-ის ფარდობის კლების ხელშემწყობი გავლენა [27] და ზრდის ფაქტორების ციტოტოქსიური ეფექტი [61, 62]. **ჰიპ**-ის სიჭარბე თირკმელში ხელს უწყობს ვაზოკონსტრიქციას, აქვეითებს ენდოთელიუმდამოკიდებულ დილატაციას, წვლილი შეაქვს ტუბულოგლომერულური სისტემის დისფუნქციაში [14].

Galle J. და თანაავტორები ყურადღებას ამახვილებენ აზოტის ოქსიდზე, როგორც რენული სისხლის მიმოქცევის, გორგლებისა და მილაკების ფუნქციისა და იუქსტაგლომერულური აპარატიდან რენინის გამოთავისუფლების რეგულატორზე. მათივე მონაცემებით, დისლიპიდემიის, **შდ2**-ის, **აჰ**-ის დროს თირკმელში დაქვეითებულია **NO**-ს შემცველობა, მომატებულია **ჰიპ** და რენინი [109]. **NO** თირკმელში შეიძლება მომატებულიც იყოს, რაც დიაბეტური ნეფროპათიის განვითარების მაღალი რისკის პირებში ჰიპერფილტრაციის დროს ვლინდება [212].

დიაბეტისა და **მს**-ის კომპონენტების ურთიერთიმართების გამოკვლევის შედეგები წარმოადგინეს B. Izoman და

თანავატორებმა, შეადარეს რა შდ2-ით დაავადებული პირები მს-ითა და მის გარეშე. მს პაციენტებში ჭარბობდა კარდიოვასკულური დაავადებების, მიკრო- და მაკროალბუმინურიის სიხშირე. უნივარიაციული ანალიზით, მიკროალბუმინურიასთან შეთანხმებული აღმოჩნდა მაღალი HbA_{1c} დსლ-ის მცირე ნაწილაკების ზომა, ინსულინით მკურნალობა და თავად მეტაბოლური სინდრომი [56].

მს-ის ჭრილში შარდით ალბუმინის ექსკრეციის შესწავლისას ჩვენ შემდეგი სურათი მივიღეთ (ცხრილი №2-10).

ნორმოალბუმინურიის ჯგუფში ცპ-ის, $Fe^{3+}T\Phi$ -ისა და NO-ს მაჩვენებლები არ განსხვავდება კონტროლისაგან, არ ვლინდება Fe^{2+} ეპრ სიგნალიც. მიკროალბუმინურიის ჯგუფში ცპ-ის ზრდა და $Fe^{3+}T\Phi$ -ის კლება კონტროლთან შედარებით უკვე სარწმუნო ხასიათს ღებულობს.

ცხრილი №2-10. მს-ით დაავადებულთა მონაცემები შარდში ალბუმინის კონცენტრაციის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში

ჯგუფის №	1- ნორმოალბ.	2- მს	3- პროტინურია	C- კონტროლი
n=	15	48	23	23
ალბუმინურია, მგ/ლ	3.8 ± 5.7	54.4 ± 22.5	2390.0 ± 2264.4	
ასაკი, წ.	59.8 ± 12.1	62.4 ± 12.7	62.4 ± 8.8	58.6 ± 6.2
სმი, კგ/მ²	28.8 ± 3.5	30.8 ± 5.6	33.0 ± 4.2	22.1 ± 1.9
	$p_{1,c}=0.003 \quad p_{1,c}<0.001 \quad p_{2,c}<0.001 \quad p_{3,c}<0.001$			
დიაბეტის ხანგრძლივობა, წ.	12.6 ± 9.3	13.1 ± 7.2	16.1 ± 7.2	
გლიკემია, მგ/დლ				
უზმოდ	191.0 ± 87.2	124.7 ± 19.4	186.3 ± 51.5	93.5 ± 6.5
პოსტპრანდიული	241.4 ± 109.7	233.4 ± 52.9	237.0 ± 79.4	122.8 ± 15.3
ან, მმ.ვწყ.სვ.				
სისტოლური	140.0 ± 24.8	151.7 ± 25.4	166.7 ± 25.0	118.0 ± 8.8
	$p_{1,c}=0.003 \quad p_{2,c}=0.022 \quad p_{1,c}<0.001 \quad p_{2,c}<0.001 \quad p_{3,c}<0.001$			

დიასტოლოური	84.2 ± 11.4	88.3 ± 11.9	87.5 ± 8.2	75.5 ± 5.2
	$p_{1,c} < 0.001$ $p_{2,c} < 0.001$ $p_{3,c} < 0.001$			
ჯგუფის №	1- ნორმოალბ.	2- მ	3- პროტეინურია	C- კონტროლი
რედოქს-სისტემა, მმ/მგ				
Fe ²⁺	(≠ 0 პაც. — 0%)	(≠ 0 2 პაც. — 4.1%)	(≠ 0 3 პაც. — 13.0%)	(≠ 0 0 პაც. — 0%)
Mn ²⁺	(≠ 0 7 პაციენტში — 46.7%)	(≠ 0 31 პაციენტში — 64.6%)	(≠ 0 17 პაციენტში — 73.9%)	(≠ 0 0 პაციენტში — 0%)
MethHb	(≠ 0 0 პაციენტში — 0%)	(≠ 0 3 პაციენტში — 6.3%)	(≠ 0 4 პაციენტში — 17.4%)	(≠ 0 0 პაციენტში — 0%)
FeS NO	(≠ 0 4 პაციენტში — 26.7%)	(≠ 0 5 პაციენტში — 10.4%)	(≠ 0 6 პაციენტში — 26.1%)	(≠ 0 0 პაციენტში — 0%)
Hb NO	(≠ 0 2 პაციენტში — 13.3%)	(≠ 0 5 პაციენტში — 10.4%)	(≠ 0 4 პაციენტში — 17.4%)	(≠ 0 0 პაციენტში — 0%)
C3	21.7 ± 5.8	24.3 ± 6.9	19.2 ± 4.5	20.3 ± 0.4
	$p_{1,2} = NS$ $p_{1,3} = NS$ $p_{2,3} < 0.001$ $p_{1,c} = NS$ $p_{2,c} < 0.001$ $p_{3,c} = NS$			
Fe ³⁺ ტფ	28.1 ± 5.6	25.4 ± 5.8	19.2 ± 6.3	30.0 ± 0.2
	$p_{1,2} = NS$ $p_{1,3} < 0.001$ $p_{2,3} < 0.001$ $p_{1,c} = NS$ $p_{2,c} < 0.001$ $p_{3,c} < 0.001$			
NO	14.4 ± 3.1	11.1 ± 4.5	10.5 ± 3.1	15.8 ± 0.8
	$p_{1,2} = 0.010$ $p_{1,3} < 0.001$ $p_{1,c} = NS$ $p_{2,c} < 0.001$ $p_{3,c} < 0.001$			

მნიშვნელოვნად ქვეითდება NO-ს ეპრ მაჩვენებელი, რაც რედოქს-ბალანსისა და ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუარესებაზე მეტყველებს. პროტეინურიის ჯგუფში Fe³⁺ტფ-ის კიდე უფრო მკვეთრი კლებისა და დაბალი NO-ს ფონზე მოულოდნელად მცირდება C3-ის ეპრ სიგნალი, რაც კვლავ კონტროლს უთანაბრდება.

ლიტერატურის მონაცემებზე დაყრდნობით, მიღებულ შედეგებს შეიძლება ასეთი ინტერპრეტაცია მიეცეს: ნეფროპათიის პროგრესირების კვალად ალბუმინურიას ცვლის

არასელექციური პროტეინურია, ანუ გორგლოვან ფილტრში დაუბრკოლებლად გადიან არა მხოლოდ ალბუმინის, არამედ გლობულინის უფრო მსხვილი მოლეკულები, როგორებიცაა: $\beta 2$ მიკრო- და $\alpha 2$ მაკროგლობულინები, იმუნოგლობულინები, ჰაპტო-გლობინი და მათ შორის, ტრანსფერინი [44, 49].

გლობულინია **ც3-ც**, ამიტომ პროტეინურიის ჯგუფში **ც3-ის ეპრ** სიგნალის შემცირება, როგორც, სხვათა შორის, Fe^{3+} ტრანსფერინისაც, გორგლებით კარგვის გამო ამ ანტიოქსიდანტთა კონცენტრაციის კლებას უნდა უკავშირდებოდეს. აღნიშნულ ვითარებაში, ანტიოქსიდანტური დაცვის შესუსტების ფონზე, ოქსიდანტური სტრესის მიერ ჰემოკოაგულაციის, ინფლამაციისა და სისხლძარღვთა ათეროსკლეროზული დაზიანების ინიციაცია ცნობილი შედეგია.

ალბუმინის ექსკრეციის ზრდის კვლად ჯგუფებში ადგილი ჰქონდა **სმი**-ისა და სისტ. **ან**-ის მატებას. ალბუმინურიის მაჩვენებელსა და **NO**-ს შორის მთელს კონტინგენტში დადგინდა უკუკორელაციური კავშირი: $r = -0,301$, $p = 0,049$. როგორც ჩანს, მიკროალბუმინურია-პროტეინურიის პირობებში რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის მძლავრი სისტემის დადასტურებული მნიშვნელობის გარდა, არ შეიძლება **მს**-ით დაავადებულებში ნეფროპათიის დროს **აჰ**-ის ჩამოყალიბებაში რედოქს-სისტემის დისბალანსის, ენდოთელური დისფუნქციისა და **NO**-ს როლის უგულვებელყოფაც, რასაც ეს შედეგებიც ცხადყოფს.

ამრიგად, ჩვენი მონაცემებით, მიკროალბუმინურია-პროტეინურიის მქონე **მს**-ით დაავადებულებში ადგილი აქვს რედოქს-სტატუსის გაუარესებას და ენდოთელური დისფუნქციის გაღრმავებას; ენდოთელიუმის დაზიანება, რომლის შედეგსაც შარდით ალბუმინის ექსკრეციის გაძლიერება წარმოადგენს, მანიკიერი წრის პრინციპით, სავარაუდოდ, ათეროგენულ პროცესთა გაცხოველების მიზეზი ხდება. საბოლოო ჯამში, **NO**-ს ცვლილებასთან კავშირი **მა**-ისა და **მს**-ის კომპონენტების პათოგენეზური ერთობლიობის არსებობის დამადასტურებელ მნიშვნელოვან ასპექტს უნდა წარმოადგენდეს.

„ამ გეგმის მიხედვით, ტვინის სხვადასხვა ნაწილში ისეთივე
ჭარბი და მწველად აღმოჩენილი, როგორც თავის
კონტენტში; წარმოადგენს მისი ერთ ფორმის
მოქმედება“.

პ. გუგუა

მეცნიერული ცოდნის დაგროვების კვალად მეტი სიცხადით
წარმოჩენდება ენდოთელური დისფუნქციის, ოქსიდაციური
სტრესის, **ჰიპერ**-ისა და კონკრეტულად – აზოტის ოქსიდის
მრავალმხრივი როლი თირკმლის სხვადასხვა პათოლოგიის
ჩამოყალიბებაში; რა თქმა უნდა, იგი მნიშვნელოვნად სცილდება
მხოლოდ ალბუმინურიის დონის კვლევის ჩარჩოებს.

საკითხის კომპლექსურობასა და სირთულეს კიდევ
ერთხელ უსვამს ხაზს მონაცემები აზოტის ოქსიდის
სხვადასხვა გენერაციულ ფორმათა ურთიერთსაპირისპირო
ბუნების შესახებ: ნეფროპათიების (მათ შორის დიაბეტური
ნეფროპათიის) მოდელირებისას **iNO**-ს პროინფლამაციური
მოლეკულა მატრიცულ პროტეინებზე ზემოქმედებით
(სინთეზი და დეგრადაცია) გლომერულოსკლეროზის,
ტუბულოინტერსტიციული ფიბროზისა [229] და
გლომერულონეფრიტის [125] გამწვავების ხელშემწყობად
გვევლინება, მაშინ, როცა **eNO** ნეფროპროტექტორი აღმოჩნდა ამ
ხასიათის დაზიანებათა წინააღმდეგ [125, 206, 210, 245].

არსებობს ცნობები ოქსიდაციური სტრესის პირობებში **eNO**-
სა და **iNO**-ს აქტივობის დისოციაციის შესახებ ამ უკანასკნელის
სასარგებლოდ [210, 242].

Fayed H. M. და თანაავტორები ურემიული პაციენტების
სისხლის უჯრედთაგან თრომბოციტებში **NO**-ს პროდუქციების
მატებით ხსნიან მიდრეკილებას სისხლდენისკენ, ხოლო
ლეიკოციტებში **iNO**-ს წარმოების კლებით – მიდრეკილებას
ინფექციებისაკენ [97]. თირკმლის ქრონიკული უკმარისობის
დროს ლეიკოციტური **iNO**-ს კლებას ადასტურებენ სხვა
ავტორებიც, რასაც **iNO**-ზე შარდოვანას მაინჰიბირებელ
გავლენას უკავშირებენ [185, 210]. თავის კვალს ტოვებს
iNO-ს რაოდენობის შემცირებისას ლეიკოციტებზე მისი

(აუტო)აპოპტოზური გავლენის დაქვეითებაც: ამ მიზეზით თირკმლის ქრონიკული უკმარისობის დროს სტიმულირდება ლეიკოციტთა პროლიფერაცია, რაც, თავის მხრივ, სისხლძარღვთა ათეროსკლეროზული დაზიანების რისკის მატებას განაპირობებს [173].

Xiao S. და თანაავტორთა მიერ *in vitro* მიღებული შედეგებით, შარდოვანას სიჭარბე **eNOS**-ს აქტივობასაც თრგუნავს, ამუხრუჭებს რა ენდოთელიუმში **L**-არგინინის ტრანსპორტს. თუმცა, ამავე წყაროთი, თირკმლის ნორმალური ფუნქციის მქონე ჯანმრთელ ცხოველებში *in vivo* ჭარბი შარდოვანას მიზეზით **NO**-ს დეფიციტი ან ვაზოკონსტრიქცია არ დადასტურდა [93].

ლიტერატურის მონაცემთა შეჯერებით ასეთი სურათი იკვეთება: საკმაოდ ძლიერი და აგრესიული **ჰიპერტონიის** – აზოტის ჟანგის [69], უფრო კონკრეტულად – **iNO**-ს [59, 141, 157, 165, 204, 219, 243] მატება იწვევს თირკმლის დაზიანებას ამ პროცესის მარკერთა – შარდოვანასა და კრეატინინის რაოდენობის ზრდით (მაგ.: სხვადასხვა ნივთიერებებით ინტოქსიკაციისას), ხოლო შარდოვანას მომატებული დონე კი სხვადასხვა მიზეზით (იშემიარეპერფუზია, ქრონიკული ინფექციური პროცესები) გამოწვეული ნეფროპათიის პირობებში შეუღლებულია სისხლის სისტემური **NO**-ს კლებასთან [58, 82, 147, 166].

შარდოვანასა და აზოტის ოქსიდს შორის კავშირი უფრო ღრმაა. საქმე ისაა, რომ ორივე მათგანი ამინომჟავა არგინინისაგან წარმოიქმნება. არგინინი ფერმენტ **NOS**-ის მეშვეობით იშლება **NO** და **L**-ციტრულინად, ხოლო ფერმენტ არგინაზას მეშვეობით – შარდოვანად **O=C(NH₂)₂** და ორნიტინად.

შარდოვანა აზოტოვანი ცვლის ერთ-ერთი ძირითადი საბოლოო პროდუქტია. სისხლის არაცილოვანი ანუ “ნარჩენი” აზოტის 50% სწორედ მასზე მოდის. მისი რაოდენობა სისხლში დამოკიდებულია საკვების ხასიათზე. ცილებით მდიდარი საკვების მიღებისას სისხლში შარდოვანას რაოდენობა მკვეთრად მატულობს. ხანგრძლივი დროის მანძილზე შარდოვანას მაღალი დონე უკვე თირკმლის გამომყოფი ფუნქციის პათოლოგიურ ცვლილებაზე მეტყველებს.

შარდოვანას სინთეზის ეტაპები ასეა წარმოდგენილი: ცილების კატაბოლიზმის შედეგად მოღებული ტოქსიური ამიაკი უერთდება გლუტამატს და გაუვნებელყოფილი,

ლიტერატურის მონაცემებით, L_არგინინის ხარჯვა შარდოვანას ციკლში ამცირებს NO-ს პროდუცირებას სუბსტრატის – L_არგინინის ნაკლებობის გამო, ანუ L_არგინინის მეტაბოლიზმის ჩვენთვის საინტერესო ორი გზიდან (1. L_არგინინი → შარდოვანა, ორნიტინი; 2. L_არგინინი → **NO**, ციტრულინი) ერთ-ერთის მიმართულებით წარმართვა განაპირობებს კონკურენციას სწორედ ამ დონეზე.

მეორე მხრივ, არგინინ-ციტრულინის ციკლის მეშვეობით შესაძლებელია **NOS**-ის პროდუქტ L_ციტრულინიდან არგინინის კვლავწარმოება. აღმოჩნდა, რომ ის უჯრედებიც კი, რომელთაც არა აქვთ შარდოვანას სრულყოფილი ციკლი, შეიცავენ ფერმენტებს: არგინინსუქცინატსინთაზას და არგინინსუქცინატლიაზას, რომელთა საშუალებითაც შეიძლება L_ციტრულინიდან L_არგინინის რეგენერაცია. ავტორთა აზრით, ეს გზა NO-ს სინთეზის გაცხოველებისას არგინინის წყაროს წარმოადგენს. ამას ისიც ადასტურებს, რომ კუნთოვან უჯრედში არგინინ-ციტრულინის ციკლის ინდუცირება და iNOS-ის ექსპრესიის შედეგად NO-ს წარმოქმნის სტიმულირება ერთი და იმავე ციტოკინებით ხორციელდება [241]. Hallemeesch L.M.M. და თანაავტორთა მონაცემებით, სწორედ თირკმელი წარმოადგენს ციტრულინიდან L_არგინინის სინთეზის უმნიშვნელოვანეს ენდოგენურ წყაროს, რასაც სისტემური NO-ს მატება მოსდევს [121]. ასე გვევლინება L_არგინინის მეტაბოლიზმის ზემოთგანხილული ორი კონკურენტული გზა ერთგვარ აგონისტებად.

ამრიგად, ჟანგვა-აღდგენითი სტატუსის ცვლილება ასახვას პოულობს საშარდე სისტემის კლინიკურ-ლაბორატორიულ პარამეტრებზე.

შევისწავლეთ რა სისხლის რედოქს-სისტემა შარდოვანას ნორმალური და მომატებული მაჩვენებლების მიხედვით დაყოფილ მს პაციენტებში, მივიღეთ შემდეგი შედეგები (ცხრილი №2-11): **ცპ** თანაბარი აღმოჩნდა ძირითად და საკონტროლო ჯგუფებში. **NO მს**-ით დაავადებულთა ორივე ჯგუფში დაბალი იყო და კიდევ უფრო ქვეითდებოდა შარდოვანას მომატებული კონცენტრაციის მქონე პირებში.

კლინიკური მონაცემებიდან აღსანიშნავია ჯგუფებში შარდოვანას მატების კვალად დიასტ. **აწ**-ის მაჩვენებლების ზრდა.

**ცხრილი №2-11. მს-ით დაავადებულთა მონაცემები სისხლში
შარდოვანას კონცენტრაციის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში**

ჯგუფის №	1 — ნორმა	2 - მომატებული	C- კონტროლი
n=	70	16	23
შარდოვანა, მგ/დღ	34.5 ± 8.9	66.7 ± 19.9	35.5 ± 8.2
ასაკი, წ.	61.1 ± 9.9	63.7 ± 8.9	58.6 ± 6.2
სმი, კგ/მ²	30.1 ± 5.4	32.9 ± 5.7	22.1 ± 1.9
	$p_{1c} < 0.001$ $p_{2c} < 0.001$		
ნა, სმ	108.4 ± 12.8	110.1 ± 10.7	90.2 ± 6.2
	$p_{1c} < 0.001$ $p_{2c} < 0.001$		
დიაბეტის ზანგრაძლიანობა, წ.	13.7 ± 7.9	15.3 ± 8.0	
გლიკეზია, მგ/დღ			
უზმოდ	186.8 ± 61.8	172.2 ± 46.2	93.5 ± 6.5
პოსტპრანდიული	235.7 ± 81.6	249.9 ± 84.7	122.8 ± 15.3
ან, მმ.ვწყ.სვ.			
სისტოლური	152.3 ± 26.6	165.0 ± 24.9	118.0 ± 8.8
	$p_{1c} < 0.001$ $p_{2c} < 0.001$		
დიასტოლური	85.9 ± 10.9	95.6 ± 7.3	75.5 ± 5.2
	$p_{1c} = 0.001$ $p_{1c} < 0.001$ $p_{2c} < 0.001$		
რედუქს-სისტემა, მმ/მგ			
Fe²⁺	±0 3 პაც. — 4.3%	±0 2 პაც. — 12.5%	±0 0 პაც. — 0%
Mn²⁺	±0 43 პაც. — 61.4%	±0 12 პაც. — 75.0%	±0 0 პაც. — 0%
MethHb	±0 5 პაც. — 7.1%	±0 2 პაც. — 12.5%	±0 0 პაც. — 0%
FeS NO	±0 13 პაც.— 18.6%	±0 2 პაც. — 12.5%	±0 0 პაც. — 0%
Hb NO	±0 8 პაც. — 11.4%)	±0 3 პაც. — 18.8%	±0 0 პაც. — 0%)
ცპ	22.5 ± 6.5	25.1 ± 8.5	20.3 ± 0.4
Fe³⁺ ტფ	21.1 ± 6.1	26.8 ± 6.8	30.0 ± 0.2
	$p_{1c} = 0.001$ $p_{1c} < 0.001$ $p_{2c} = NS$		
NO	11.3 ± 3.8	7.8 ± 3.8	15.8 ± 0.8
	$p_{1c} = 0.001$ $p_{1c} < 0.001$ $p_{2c} < 0.001$		

ლიტერატურის წყაროთა მოხმობით და ჩვენი შედეგების ანალიზით, მს პაციენტებში შარდოვანას მატებისას NO-ს დადგენილი დაქვეითების მიზეზი შეიძლება იყოს შემდეგი: ჭარბი შარდოვანას მაინჰიბირებელი გავლენა NOS-ის აქტივობაზე [93]; L-არგინინის ხარჯვა შარდოვანას ციკლში, რაც NO-ს სინთეზის ხსენებული სუბსტრატის დეფიციტის მიზეზი ხდება [19].

NO-ს, როგორც ვაზოდილატატორის, ვაზოკონსტრიქტორთა ინჰიბიტორისა და ანთიოქსიდანტის შემცირება იწვევს სისხლძარღვთა ტონუსის ზრდას, რაც მს პაციენტებში შარდოვანას კონცენტრაციის ზრდის შესაბამისად დიასტ. ან-ის მატებაში აისახება.

თავი III. რელიგიის-სოციალისტური პოლიტიკის განხორციელების თარაღის მართვის მიხედვით მართლმადიდებელი სინდრომის დროს

„სამეცხირო. მხარე ჯერჯერ არ მისვლას ერთი
ჯგუფის წევრი, რომელიც მეტაბოლიკ სინდრომთან
დაკავშირებული ყველა მონაცემს ერთიანად მოუხერხებს
ბუნებას“

მ. ჯგუფი

შორსონ ინსულინის აღმოჩენისა და სამკურნალო
პრეპარატის სახით გამოყენების შემდეგ **შდ1** დაავადებულთა
ცხოვრებაში მეორე ერა დაიწყო – ამ პრეპარატს ხომ
მათთვის სასიცოცხლო მნიშვნელობა აქვს. ეს მეცნიერული
მონაპოვარი იმდენად ღირებული აღმოჩნდა, რომ თვით
დიაბეტის კლასიფიკაცია მოხდა “ინსულინდამოკიდებულ”
(**შდ1**) და “ინსულინდამოუკიდებელ” (**შდ2**) ფორმებად
(**ჯანმო**, 1985). თუმცა, ინსულინთერაპიამ ფეხი მოიკიდა
“ინსულინდამოუკიდებელ” პაციენტთა მკურნალობაშიც.
შდ2-ის დროს გარკვეული ვითარებები (ორსულობა,
ოპერაცია, სხვადასხვა ორგანოთა უკმარისობა, β-უჯრედთა
გამოფიტვა და სხვ.) ინსულინთერაპიის აბსოლუტურ
ჩვენებებს წარმოადგენს, მაგრამ კვლავ ღიად რჩება საკითხი
ეგზოგენური ინსულინის ზეგავლენის შესახებ პაციენტებზე
მოუწესრიგებელი ნახშირწყლოვანი ცვლით, სხეულის ჭარბი
მასით, ჰიპერტენზიით, **ირ**-ითა და ენდოგენური ინსულინის
შენარჩუნებული რეზერვებით [38]. უნდა ითქვას, რომ **შდ2**
პაციენტთა ინსულინით მკურნალობას მკვლევართა შორის
საკმაოდ ჰყავს როგორც მომხრეები, ისე მოწინააღმდეგეები
[10, 50, 73, 83, 116, 140, 187, 217].

აშშ-ში შდ2 დაავადებულთა დაახლოებით 25%-ს ინსულინით მკურნალობენ, თუმცა ამ ფონზე ხშირად აღნიშნავენ სხეულის მასისა და პერიფერიული **ირ**-ის მატებას [155]. საერთოდ, სხეულის მასის მატება დადასტურდა ნებისმიერი იმ სამკურნალწამლო საშუალების გამოყენებისას, რომელიც სისხლში ინსულინის დონის მატებას იწვევს [110, 137]. გამონაკლისს არც სულფონილმარდოვანას (**სშ**) წარმოებულები წარმოადგენენ [52, 143].

სშ-ის პრეპარატების მოქმედების სამიზნე ორგანო პანკრეასული კუნძულაკების β -უჯრედებია. ამ რიგის პრეპარატების ექსტრაპანკრეასულ ეფექტს მეორეხარისხოვანი მნიშვნელობა აქვს. **სშ**-ის წარმოებულები, უკავშირდებიან რა β -უჯრედებზე საკუთარ სპეციფიკურ რეცეპტორებს, იწვევენ **ატფ**-დამოკიდებული **K**-ის არხების დახურვასა და **Ca**-ის არხების გაღებას. **Ca**-ის შესვლას უჯრედში მოსდევს ინსულინის დეგრანულაცია და სისხლში გადმოსროლა [11, 115, 221]. სისხლში მოციროკულირე ინსულინის დონის მატებით ნაწილობრივ დაიძლევა პერიფერიული **ირ** [143].

ბიგუანიდების (**ბბ**) მოქმედების მექანიზმი, **სშ**-გან განსხვავებით, ინსულინის პროდუქციების გაძლიერებას არ უკავშირდება. იგი მდგომარეობს პერიფერიული **ირ**-ის შემცირების გამო გლუკოზის ათვისების გაუმჯობესებასა და ინსულინემიის დონის დაქვეითებაში [52, 130, 137], ასევე – ღვიძლში გლუკონეოგენეზის დამუხრუჭებაში [130]. კვლევათა შედეგებით, **ბბ**-ით (მეთფორმინი) მკურნალობის ფონზე უმჯობესდება ფიბრინოლიზი [52, 63, 189] და ლიპიდური მეტაბოლიზმი [23, 87, 137], იკლებს სხეულის მასა [200, 225], ქვეითდება ინფლამაციური მარკერების დონე [63, 143, 175], მიიღწევა ნახშირწყლოვან დარღვევათა პრევენცია [87], იკლებს **ADMA**-ს შემცველობა, მატულობს სომატოტროპული ჰორმონის დონე, პრეპარატს აქვს ანორექსიული ეფექტი.

მკურნალობის მეთოდების გავლენას კარდიო-ვასკულურ ავადობასა და სიკვდილიანობაზე მიეძღვნა **UKPDS 33**-ის მასშტაბური კვლევა. ინსულინითა და **სშ**-ის პრეპარატებით ინტენსიური თერაპიის პროცესში პაციენტებში დადასტურდა სხეულის მასის მატება, მაგრამ აღსანიშნავია, რომ იგი არ ასახულა გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მდგომარეობაზე

[230]. მეორე მხრივ, მაკროვასკულური გართულებების შემცირება მხოლოდ მეტფორმინის ჯგუფში აღმოჩნდა სარწმუნო [120].

მს-ის ფარგლებში დიაბეტის მკურნალობის ზოგიერთი ასპექტის გამოსაკვლევად მს პაციენტები სამ ძირითად ჯგუფად დავყავით (ცხრილი №3-1): ინსულინთერაპიის ("ინს") ჯგუფში მოხვდნენ ავადმყოფები, რომელთაც დიაბეტის მკურნალობა უტარდებოდათ ინსულინის ინექციებით (ინსულატარდი, აქტრაპიდი); ტაბლეტოთერაპიის ("ტაბ") ჯგუფში პაციენტები ანტიდიაბეტური საშუალებებიდან ლებულობდნენ სმ და/ან გზ რიგის პრეპარატებს; კომბინირებული ("კომბ") თერაპიის ჯგუფში ერთდროულად ტარდებოდა ტაბლეტო- და ინსულინთერაპია.

ცხრილი №3-1. მს-ით დაავადებულთა მონაცემები ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში

ჯგუფის №	1- "ინს"	2- "ტაბ"	3- "კომბ"	C- კონტროლი
n=	16	33	37	23
C-პეპტიდი, ნგ/მლ	2.5 ± 1.7	2.9 ± 2.5	2.6 ± 1.6	3.0 ± 1.2
ინსულინის დღიური დოზა, ერთ.	53.2 ± 25.3		52.5 ± 17.6	
ასაკი, წ.	60.8 ± 10.1	61.1 ± 11.0	61.3 ± 8.4	58.6 ± 6.2
სმი, კგ/მ²	30.6 ± 5.4	28.6 ± 5.7	32.3 ± 4.4	22.1 ± 1.9
	$p_{1,c} < 0.001 \quad p_{2,c} < 0.001 \quad p_{3,c} < 0.001$			
დიაბეტის ხანგრძლივობა, წ.	14.0 ± 7.9	13.6 ± 8.7	13.8 ± 6.6	
გლიკემია, მგ/დლ				
უზმოდ	186.6 ± 60.4	190.8 ± 69.3	177.3 ± 49.6	93.5 ± 6.5

ჯგუფის №	1- "ონს"	2- "ტაზ"	3- "კომპ"	C- კონტროლი
პოსტპრანდიული	250.3 ± 82.5	248.2 ± 86.9	220.2 ± 64.1	122.8 ± 15.3
ან, მმ.ვწყ.სვ.				
სისტოლური	154.7 ± 24.6	154.1 ± 26.3	155.7 ± 26.1	118.0 ± 8.8
	$p_{1c} < 0.001$ $p_{2c} < 0.001$ $p_{3c} < 0.001$			
დიასტოლური	84.7 ± 9.6	86.8 ± 12.1	87.8 ± 9.8	75.5 ± 5.2
	$p_{1c} = 0.002$ $p_{2c} < 0.001$ $p_{3c} < 0.001$			
რედოქს-სისტემა, მმ/მგ				
Fe ²⁺	±0 2 პაც. — 12.5%	±0 0 პაც. — 0%	±0 3 პაც. — 8.1%	±0 0 პაც. — 0%
Mn ²⁺	±0 9 პაც. — 56.3%	±0 16 პაც. — 48.5%	±0 25 პაც. — 67.6%	±0 0 პაც. — 0%
MetHb	±0 1 პაც. — 6.3%	±0 3 პაც. — 9.1%	±0 3 პაც. — 8.1%	±0 0 პაც. — 0%
FeS NO	±0 1 პაც. — 6.3%	±0 4 პაც. — 12.1%	±0 10 პაც. — 27.0%)	±0 0 პაც. — 0%
Hb NO	±0 0 პაც. — 0%	±0 8 პაც. — 24.2%	±0 3 პაც. — 8.1%	±0 0 პაც. — 0%
G3	19.8 ± 1.6	22.4 ± 4.9	23.3 ± 8.1	20.3 ± 0.4
	$p_{1,2} = 0.008$ $p_{1,3} = 0.016$ $p_{1,c} = NS$ $p_{2,c} = 0.020$ $p_{3,c} = 0.031$			
Fe ³⁺ ტვ	27.2 ± 5.1	25.1 ± 6.0	19.7 ± 5.5	30.0 ± 0.2
	$p_{1,2} = NS$ $p_{1,3} < 0.001$ $p_{2,3} < 0.001$ $p_{1,c} = 0.044$ $p_{2,c} < 0.001$ $p_{3,c} < 0.001$			
NO	9.9 ± 3.4	12.0 ± 2.8	10.6 ± 3.5	15.8 ± 0.8
	$p_{1,2} = 0.026$ $p_{2,3} = NS$ $p_{1,c} < 0.001$ $p_{2,c} < 0.001$ $p_{3,c} < 0.001$			

უნდა აღინიშნოს, რომ ტაბლეტოთერაპიის ჯგუფში 33 პაციენტიდან სჰ-ის პრეპარატებით მკურნალობდა 27; ამ 27-დან 23 ლებულობდა გლიბენკლამიდს (მანილილი), 3 – გლიკლაზიდს (დიაბეტონი), 1 – გლიმეპირიდს (ამარილი). თიაზოლიდინდიონებით მკურნალობა არ ტარდებოდა არცერთ საკვლევ პირში.

კომბინირებულ თერაპიზე მყოფი 37 პაციენტიდან 28 არ ლებულობდა სჰ-ის პრეპარატებს.

სამივე ზემოთნახსენებ ჯგუფში თანაბარი იყო ასაკი, სმ-ის მატება, დიაბეტის ხანგრძლივობა, ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევა; სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა სტიმულირებული C-პეპტიდის კონცენტრაციაც, რაც ენდოგენური ინსულინის ერთნაირ რეზერვზე მიგვანიშნებს. "ინს" და "ჰომზ" ჯგუფებში თანაბარი აღმოჩნდა ეგზოგენური ინსულინის დღიური დოზაც. ლიტერატურაში არსებობს მონაცემები, რომელთა მიხედვით სმ-ით თერაპიის ფონზე ადგილი აქვს სისხლში ინსულინის დონის მატებას [52, 88, 143, 207]; შესაბამისად, ვინაიდან "ჰომზ" ჯგუფში პერორალურ საშუალებათა 3/4-ზე მეტი სმ-ის ჯგუფის პრეპარატებზე მოდიოდა, თანაბარი ეგზოგენური ინსულინის ფონზე ინსულინური აპარატის დამატებითი ჰიპერსტიმულაციის პირობებში ჩაითვალა, რომ ხსენებულ ჯგუფში ჰი ყველაზე მეტად შეიძლება ყოფილიყო გამოხატული.

რედოქს-სტატუსის შეფასებისას ჯგუფებში შემდეგი სურათი მივიღეთ: ცვ ყველაზე დაბალი იყო "ინს" ჯგუფში, სადაც იგი კონტროლს უთანაბრდებოდა. მისი ეპრ მაჩვენებელი მატულობდა "ტაზ" და "ჰომზ" ჯგუფებში, რამაც "ინს" ჯგუფთან მიმართებით სარწმუნო ხასიათი მიიღო.

Fe³⁺ტვ სამივე ჯგუფში დაბალი იყო, ყველაზე დაბალი კი "ჰომზ" ჯგუფში აღმოჩნდა. მასთან შედარებით, "ინს" და "ტაზ" ჯგუფებში Fe³⁺ტვ-ის მატება სარწმუნო ხდებოდა.

რაც შეეხება NO-ს, ისიც სამივეგან დაბალი იყო; მისი საშუალო მაჩვენებელი ყველას ჭარბობდა "ტაზ" ჯგუფში და სხვებთან შედარებით იკლებდა "ინს" ჯგუფში, ამ ორ ჯგუფს შორის სარწმუნო სხვაობით.

ამგვარად, ვინაიდან ცვ-ს, Fe³⁺ტვ-ისა და NO-ს მაჩვენებლები "ინს", "ტაზ" და "ჰომზ" ჯგუფებში არ იყო ერთგვაროვანი, მეტი სიმკვეთრისათვის აღნიშნული მონაცემები ცალ-ცალკე გავეანალიზეთ "ტაზ" და "ჰომზ" ჯგუფებში და შედეგები წარმოვადგინეთ "ინს" ჯგუფთან ერთად.

"ჰომზ" ჯგუფი დავყავით ორად (ცხრილი №3-2): პირველში ("ინს+სმ") მკურნალობა ტარდებოდა ინსულინითა და სმ-ის პრეპარატებით, მეორეში ("ინს+ბზ") – ინსულინითა და ბზ-ით.

ინსულინის დღიური დოზები და C-პეპტიდი ჯგუფებში თანაბარი აღმოჩნდა. ვინაიდან არსებობს ლიტერატურის

მონაცემები იმის შესახებ, რომ ინსულინთერაპიის ფონზე არსებული ინსულინემიის დონე ქვეითდება მკურნალობაში ბზ-ის ჩართვის შედეგად [137], შესაძლებლად ჩაითვალა, რომ **“ინს+სპ”** ჯგუფში მეტად ყოფილიყო გამოხატული ჰი, **“ინს+ბზ”** ჯგუფში – ირ–ისა და სისხლში ინსულინის დონის დაქვეითება. აღნიშნული ჯგუფების უკვე განხილულ **“ინს”** და **“კომბ”** ჯგუფებთან შედარებისას მივიღეთ შემდეგი შედეგები: თუ უნინ ცპ **“ინს”** ჯგუფში სარწმუნოდ დაბალი იყო **“კომბ”** ჯგუფის მონაცემებზე, **“ინს”** ჯგუფთან შედარებით, **“ინს+სპ”** ჯგუფში ცპ–ის ეპრ სიგნალი კვლავ სარწმუნოდ მაღალი დარჩა, **“ინს+ბზ”** ჯგუფში კი დაქვეითდა და სხვაობაც აღარ იყო სარწმუნო.

Fe³⁺ტფ “ინს” ჯგუფში სარწმუნოდ აღემატებოდა **“კომბ”** ჯგუფის მონაცემს. **“ინს+სპ”** ჯგუფში ეს მაჩვენებელი ისევ სარწმუნოდ ჩამორჩებოდა **“ინს”** ჯგუფისას, **“ინს+ბზ”** ჯგუფში მისი მატების შედეგად კი ეს სხვაობა არასარწმუნო გახდა.

“ინს” და **“კომბ”** ჯგუფები NO–ს მიხედვით არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისაგან. **“ინს+სპ”** ჯგუფში მისი საშუალო მაჩვენებელი კიდევ უფრო დაქვეითდა, თუმცა ამას **“ინს”** ჯგუფთან მიმართებაში სარწმუნო ხასიათი არ შეუძენია. სამაგიეროდ, **“ინს+ბზ”** ჯგუფში NO სარწმუნოდ მაღალი გახდა **“ინს”** და **“ინს+სპ”** ჯგუფებთან შედარებით.

ამრიგად, **“ინს+ბზ”** ჯგუფში გაუმჯობესდა როგორც **Fe³⁺ტფ**–ისა და ცპ–ის, ასევე NO–ს მაჩვენებლები.

საბოლოო ჯამში, ცპ–ისა და **Fe³⁺ტფ**–ის წყვილის მიხედვით განსხვავება არ გამოვლინდა **“ინს”** და **“ინს+ბზ”** ჯგუფებს შორის, **“ინს+სპ”** ჯგუფში კი ეს პარამეტრები გაუარესებული აღმოჩნდა. NO–ს ეპრ სიგნალი დანარჩენ ჯგუფებს სარწმუნოდ სჭარბობდა **“ინს+ბზ”** ჯგუფში, თუმცა იგი აქაც სარწმუნოდ დაბალი იყო კონტროლთან შედარებით.

ცხრილი №3-2. მს-ით დაავადებულთა მონაცემები ინსულინისა და კომბინირებული ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით

ჯგუფის №	1- "იწს"	2- "იწს+სშ"	3- "იწს+გგ"	C- კონტროლი
n=	16	28	9	23
C-პეპტიდი, ნგ/მლ	2.5 ± 1.7	2.6 ± 1.5	2.8 ± 2.0	3.0 ± 1.2
ინსულინის დღიური დოზა, ერთ.	53.2 ± 25.3	52.6 ± 18.7	53.7 ± 15.1	
ასაკი, წ.	60.8 ± 10.1	60.6 ± 9.2	62.1 ± 5.0	58.6 ± 6.2
სპი, კგ/მ²	30.6 ± 5.4	32.2 ± 4.6	33.1 ± 3.9	22.1 ± 1.9
	p _{1-c} <0.001 p _{2-c} <0.001 p _{3-c} <0.001			
დიაბეტის ხანგრძლივობა, წ.	14.0 ± 7.9	14.3 ± 6.9	12.3 ± 6.3	
გლიკემია, მგ/დლ				
უზმოდ	186.6 ± 60.4	178.1 ± 53.9	172.2 ± 38.9	93.5 ± 6.5
პოსტპრანდიული	250.3 ± 82.5	223.6 ± 72.6	209.4 ± 34.5	122.8 ± 15.3
ან, მმ.ვწყ.სვ.				
სისტოლური	154.7 ± 24.6	156.9 ± 27.7	153.9 ± 23.2	118.0 ± 8.8
	p _{1-c} <0.001 p _{2-c} <0.001 p _{3-c} <0.001			
დიასტოლური	84.7 ± 9.6	88.5 ± 10.5	86.7 ± 8.3	75.5 ± 5.2
	p _{1-c} =0.002 p _{2-c} <0.001 p _{3-c} <0.001			
რედოქს-სისტემა, მმ/მგ				
Fe ²⁺	±0 2 პაც. — 12.5%	±0 3 პაც. — 10.7%	±0 0 პაც. — 0%	±0 0 პაც. — 0%
Mn ²⁺	±0 9 პაც. — 56.3%	±0 20 პაც. — 71.4%	±0 5 პაც. — 55.6%	±0 0 პაც. — 0%
MetHb	±0 1 პაც. — 6.3%	±0 2 პაც. — 7.1%	±0 1 პაც. — 11.1%	±0 0 პაც. — 0%
FeS NO	±0 1 პაც. — 6.3%	±0 8 პაც. — 28.6%	±0 2 პაც. — 22.2%	±0 0 პაც. — 0%

ჯგუფის №	1- "ი6ს"	2- "ი6ს+სშ"	3- "ი6ს+ბბ"	C- კონტროლი
Hb NO	$\neq 0$ პა(ვ. — 0%	$\neq 0$ 2 პა(ვ. — 7.1%	$\neq 0$ პა(ვ. — 0%	$\neq 0$ 2 პა(ვ. — 0%
ცპ	19.8 ± 1.6	23.8 ± 9.1	22.3 ± 4.3	20.3 ± 0.4
	$p_{1,2}=0.031$ $p_{1,3}=NS$			
Fe ³⁺ ტფ	27.2 ± 5.1	18.2 ± 4.2	25.2 ± 6.0	30.0 ± 0.2
	$p_{1,2}<0.001$ $p_{1,3}=NS$ $p_{2,3}<0.001$ $p_{1,c}=0.044$ $p_{2,c}<0.001$ $p_{3,c}=0.043$			
NO	9.9 ± 3.4	9.8 ± 3.1	12.8 ± 3.2	15.8 ± 0.8
	$p_{1,2}=NS$ $p_{1,3}=0.048$ $p_{2,3}=0.019$ $p_{1,c}<0.001$ $p_{2,c}<0.001$ $p_{3,c}<0.001$			

“ტაბ” ჯგუფი დაყვავით სამად (ცხრილი №3-3): “სშ” ჯგუფში მოხვდნენ პაციენტები, რომლებიც იმყოფებოდნენ მხოლოდ სშ-ის რიგის პრეპარატებზე; “ბბ” ჯგუფში მკურნალობა ტარდებოდა ბბ-ით, “სშ+ბბ” ჯგუფში – სშ-ისა და ბბ-ის კომბინაციით.

ჯგუფებში თანაბარი აღმოჩნდა C_{პეპტიდის} დონე.

აღნიშნული ჯგუფები წარმოვადგინეთ “ი6ს” ჯგუფთან მიმართებაში და მივიღეთ შემდეგი შედეგები: ცპ აღნიშნულ ჯგუფებში არ განსხვავდებოდა სარწმუნოდ და თანაბარი იყო კონტროლთან.

ცხრილი №3-3. მს-ით დაავადებულთა მონაცემები ინსულინისა და პერორალური ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით

ჯგუფის №	0— “ინს”	1— “სპ”	2— “სპ+გპ”	3— “გპ”	C- კონტრ.
n=	16	20	7	6	23
C-პეპტიდი, ნგ/ მლ	2.5 ± 1.7	2.6 ± 1.7	4.6 ± 4.3	2.1 ± 0.6	3.0 ± 1.2
ასაკი, წ.	60.8 ± 10.1	62.2 ± 9.7	64.7 ± 4.8	54.7 ± 17.6	58.6 ± 6.2
სმი, კგ/მ²	30.6 ± 5.4	29.5 ± 6.1	28.6 ± 6.5	25.6 ± 2.6	22.1 ± 1.9
	p _{0,1} < 0.001	p _{1,2} < 0.001	p _{0,2} < 0.001	p _{1,3} < 0.001	p _{2,3} < 0.001
დიაბეტის ხანგრძლივო- ბა, წ.	14.0 ± 7.9	15.0 ± 8.6	15.1 ± 9.2	10.2 ± 8.8	
გლიკემია, მგ/დლ					
უზმოდ	186.6 ± 60.4	197.5 ± 70.4	178.6 ± 73.8	182.7 ± 70.1	93.5 ± 6.5
პოსტპრანდი- ული	250.3 ± 82.5	265.0 ± 93.4	230.4 ± 67.8	213.3 ± 82.0	122.8 ± 15.3
პნ, მმ.ვწყ.სვ.					
სისტოლური	154.7 ± 24.6	165.0 ± 23.3	147.1 ± 23.6	125.8 ± 14.3	118.0 ± 8.8
	p _{0,1} = 0.014 p _{1,2} < 0.001 p _{0,2} < 0.001 p _{1,3} < 0.001 p _{2,3} < 0.001 p _{0,3} = NS				
დასტოლური	84.7 ± 9.6	91.0 ± 12.3	82.9 ± 9.5	77.5 ± 7.6	75.5 ± 5.2
	p _{1,2} < 0.001 p _{0,2} = 0.002 p _{1,3} < 0.001 p _{2,3} = NS p _{0,3} = NS				
რედოქს-სისტემა, მმ/მგ					
Fe²⁺	±0 2 პაც. — 12.5%	±0 0 პაც. — 0%	±0 0 პაც. — 0%	±0 0 პაც. — 0%	±0 0 პაც. — 0%
Mn²⁺	±0 9 პაც. — 56.3%	±0 8 პაც. — 40.0%	±0 5 პაც. — 71.4%	±0 3 პაც. — 50.0%	±0 0 პაც. — 0%
MethHb	±0 1 პაც. — 6.3%	±0 3 პაც. — 15.0%	±0 0 პაც. — 0%	±0 0 პაც. — 0%	±0 0 პაც. — 0%
FeS NO	±0 1 პაც. — 6.3%	±0 2 პაც. — 10.0%	±0 1 პაც. — 14.3%	±0 1 პაც. — 16.7%	±0 0 პაც. — 0%
Hb NO	±0 0 პაც. — 0%	±0 3 პაც. — 15.0%	±0 3 პაც. — 42.9%	±0 2 პაც. — 33.3%	±0 0 პაც. — 0%
ცპ	19.8 ± 1.6	22.4 ± 5.9	22.3 ± 2.9	22.7 ± 3.7	20.3 ± 0.4

ჯგუფის №	0— “ინს”	1— “სშ”	2— “სშ+ბგ”	3— “ბგ”	C- კონტრ.
Fe ³⁺ ტშ	27.2 ± 5.1	24.6 ± 6.1	27.3 ± 5.3	24.2 ± 6.9	30.0 ± 0.2
	$p_{0,c}=0.044$ $p_{1,c}<0.001$ $p_{2,c}=NS$ $p_{3,c}=NS$				
NO	9.9 ± 3.4	12.1 ± 5.4	10.2 ± 3.0	15.4 ± 3.6	15.8 ± 0.8
	$p_{0,c}=0.003$ $p_{2,c}=0.016$ $p_{0,c}<0.001$ $p_{1,c}<0.001$ $p_{2,c}<0.001$ $p_{3,c}=NS$				

Fe³⁺ტშ-ის მხრივ ჯგუფებში კვლავ არ იყო სხვაობა, თუმცა კონტროლთან შედარებით დაქვეითება სარწმუნო გამოდგა “ინს” და “სშ” ჯგუფებში, მაგრამ არა “სშ+ბგ” და “ბგ” ჯგუფებში.

როგორც ადრე განხილული “ინს”, “ტაბ” და “ქოშა” ჯგუფების შედარებისას გამოვლინდა, NO-ს საშუალო მაჩვენებელი ყველაზე მაღალი “ტაბ” ჯგუფში იყო. ამ უკანასკნელის დაყოფისას, “ბგ” ჯგუფში NO-ს მაჩვენებელმა კიდევ უფრო მოიმატა და კონტროლს გაუთანაბრდა, ამასთანავე, ეს მატება სარწმუნო აღმოჩნდა “ინს” და “სშ+ბგ” ჯგუფებთან შედარებით. საბოლოო ჯამში, NO-ს პირ მაჩვენებელმა დიაბეტის თერაპიის მიხედვით გამოყოფილ ჯგუფებში ერთადერთხელ მიაღწია კონტროლს და ეს “ბგ” ჯგუფში აღმოჩნდა.

კლინიკური მაჩვენებლებიდან ყურადღება მიიქცია ჯგუფებში სმი-ის, სისტ. და დიასტ. ან-ის ცვლილებამ; მათი საშ. მნიშვნელობები ყველაზე დაბალი იყო “ბგ” ჯგუფში – მასთან მიმართებით დიასტ. ან-ის მატება სარწმუნო ხდებოდა “სშ” ჯგუფში, სისტ. ან-ისა და სმი-ისა კი – როგორც “სშ”, ისე “ინს” ჯგუფებში.

ამრიგად, პერორალურ ანტიდიაბეტურ პრეპარატებზე მყოფ პაციენტებში, ინსულინთერაპიის ფონზე თუ მის გარეშე, სისხლში NO-ს პირ მაჩვენებლები სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა ბგ-ით ნამკურნალე პირებში, სშ-ით ნამკურნალე პირებთან შედარებით. ჩვენი შედეგები ეთანხმება მკვლევართა მონაცემებს ენდოთელიუმის ფუნქციაზე ბგ-ის დადებითი გავლენის შესახებ [168, 232]. ლიტერატურაში განიხილება ბგ-ით მკურნალობის ფონზე NO-ს შემცველობის მატების შემდეგი მექანიზმები: ბგ-ის გამოყენებისას სისხლში ქვეითდება ADMA-ის დონე [232], რაც NOS-ის აქტივობას აუმჯობესებს; დადგენილია ბგ-ის მიერ “მეტაბოლური სენსორ-ეფექტორის” — AMP-

კინაზას გააქტიურება, რომელიც ჩართული აღმოჩნდა **GLU-**ტრანსპორტირებით გლუკოზის გადათავსების გაუმჯობესებაში, გლუკონეოგენეზის დამუხრუჭებასა და ასევე - **NO**-ს სინთეზის სტიმულირებაში [63, 143]; **ბზ**-ის მიერ **ირ/ჰი**-ის დაქვეითების შედეგად [23, 52, 143, 168, 189] იზრდება ინსულინის სასიგნალო კასკადის ეფექტურობა. უნდა აღინიშნოს, რომ გლუკოზის შეღწევის თვალსაზრისით ენდოთელიუმი ინსულინ-დამოუკიდებელ ქსოვილს განეკუთვნება. თუმცა, არსებული მონაცემებით, ინსულინი ენდოთელიუმზე მაინც ახდენს გავლენას და ეს გავლენა **NO**-ს სინთეზს უკავშირდება: ხსენებული ჰორმონი **ჰი3-ჰ** სასიგნალო გზით უშუალოდ იწვევს **eNOS**-ის გააქტიურებას [148]. ამავე დროს, **ირ/ჰი**-ის პირობებში აღწერილია ენდოთელიუმში აღნიშნული გზის დამუხრუჭება [148] და მიოციტებში მეორე - **MAPK** გზის სტიმულირება [178]. ეს უკანასკნელი ხელს უწყობს უჯრედების ზრდა-პროლიფერაციას, რასაც ათეროსკლეროზული ფოლაქების ფორმირებაში შეაქვს წვლილი. ჭარბი ინსულინის ათეროგენული ეფექტი მისი ზრდის ფაქტორისმაგვარი აქტივობითა და **NO**-ს სინთეზის დათრგუნვით არ ამოიწურება. იგი სხვადასხვა მექანიზმებით ხელს უწყობს ვაზოკონსტრიქციას, ჰემოკოაგულაციას, დისლიპიდემიას და ანთების მედიატორების გამომუშავებას.

საგულისხმოა, რომ დღევანდელ დღეს ახალ სამკურნალწამლო ნივთიერებათა გამოცდის დროს, რედოქს-სტატუსსა და ენდოთელიუმზე მათ გავლენას დიდი ყურადღება ექცევა. ჩატარებული კვლევებით, ენდოთელიუმის ფუნქციაზე დადებითად მოქმედებენ ანთებისაწინააღმდეგო, მემბრან-მასტაბილიზებული (პლაფერონი, პრედუქტალი), ჰიპოტენზიური (**აბზ**-ინჰიბიტორები, **აი**-ის რეცეპტორების ინჰიბიტორები, ბეტა-ბლოკერები, Ca^{2+} არხების ბლოკერები) და ლიპიდური ცვლის მაკორეგირებელი (ფიბრატები, სტატინები) პრეპარატები; ასევე — **NO**-სინთაზას სუბსტრატები და კოფაქტორები (არგინინი, **BT₄**), ანტიოქსიდაციური ფერმენტები და ვიტამინები (**ცვ**, **სოდ**, ვიტ. **C**, ვიტ. **E**, კოენზიმი **Q**) და სხვ. [2, 8, 26, 56].

ნახშირწყლოვან ცელაზე მოქმედი საშუალებებიდან, გარდა **ბზ**-ისა, ენდოთელიუმის ფუნქციასა და რედოქს-სისტემაზე კეთილისმყოფელი ეფექტი დაუდასტურდათ თიაზოლიდინდიონებსა და **სშ**-ის ახალი თაობის მედიკამენტებს.

ასე მაგ., **სშ**-ის წარმოებულის – გლიკლაზიდის (დიაბეტონი) მიზანმიმართული კვლევებით მიღებულია საყურადღებო შედეგები [86, 96, 114, 134, 135, 182, 183]:

- შესუსტებული ენდოთელიუმ-დამოკიდებული დილატაციის გაუმჯობესება;
ირ-ის შემცირება;
ოქსიდაციური სტრესის დაქვეითება O_2^- -ის და OH^- -ის მოცილების, ლიპიდების ჟანგვის შეფერხების, ერთთროციტებში **სმდ**-ის გააქტიურებისა და პლაზმის თიოლების მატების შედეგად;
ზოგი ციტოკინის (**სნფ-α**, **ილ-6**) პროდუქციის ნორმალიზება; TXA_2 /პროსტაციკლინის ფარდობის დაქვეითება, **t-PA**-ის აქტივობის ზრდა, თრომბოციტთა აგრეგაციის დამუხრუჭება; **ამ**-ის ექსპრესიის დაქვეითება;
- ლიპიდურ სპექტრზე დადებითი გავლენა;
- **β**-უჯრედების დაზოგვა და მათი ფუნქციის გაუმჯობესება.
თავისთავად ცხადია, თუ რაოდენ მნიშვნელოვანია დიაბეტის დროს კარდიოვასკულურ გართულებათა პრევენციის მიზნით, მაჰიპოგლიკემიზებელ ეფექტთან ერთად, მედიკამენტის მიერ ვაზომოტორულ და რეოლოგიურ ფუნქციებზე კეთილისმყოფელი ზემოქმედება.

ლიტერატურის ზემოთმოყვანილ მონაცემთა ფონზე უნდა აღინიშნოს: ჩვენი კვლევაში **სშ**-ის პრეპარატებიდან გლიკლაზიდის წილი უმნიშვნელოა, გლიბენკლამიდს კი მოქმედების ასეთი ფართო სპექტრი არ უდასტურდება. შესაბამისად, დასაშვებია, რომ მიღებულ შედეგებზე ამ ფაქტმაც იქონია გავლენა.

საბოლოო ჯამში, ჩვენი მონაცემები კიდევ ერთხელ ადასტურებს ჟანგვა-აღდგენითი სისტემის დისბალანსსა და, განსაკუთრებით, ენდოთელურ დისფუნქციაში **ირ/ჰი**-ის წვლილის არსებობას, რაც გარკვეული მასშტაბით ენდოგენური ინსულინის არსებული რეზერვების ფარგლებშიც ვლინდება.

კლინიკურ კვლევათა შედეგებით, პლაზმის ინსულინის მომატებული დონე კორონარული არტერიული დაავადების დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორია [189].

რედოქს-სისტემაზე ინსულინის დოზის კლების გავლენის შესწავლას ემსახურებოდა ინსულინთერაპიაზე მყოფი 11 მს-ით

დაავადებულის განმეორებითი კონტროლი 1 წლის შემდეგ, რომელთაც შეუმცირდათ (6 კაცი) ან საერთოდ მოეხსნათ (5 კაცი) ეგზოგენური ინსულინის დოზა. შესაბამისად, მკურნალობაში ჩაერთო ანტიდიაბეტური პერორალური საშუალებები. ინსულინის შემცირების საშუალო დოზამ შეადგინა $31,0 \pm 13,6$ ერთ. მათი მონაცემები წარმოდგენილია ცხრილში №3-4.

კვლავ ყურადღება უნდა გავამახვილოთ, რომ თავდაპირველი კვლევისას **სმი-ის**, **ნბ-ის**, სისტ. და დიასტ. **ან-ის** მაღალი მაჩვენებლები და ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევა გვაფიქრებინებდა ჟანგვა-აღდგენითი სისტემის დისბალანსის არსებობას, რაც სისხლის რედოქს-სპექტრში **Mn²⁺**, **MetHb-ის**, **FeSNO-ს**, **HbNO-სა** და **Fe²⁺ პერ** სიგნალთა გამოჩენაში, **NO** და **Fe³⁺ტფ-ის** დაქვეითებასა და **ცპ-ის** მატებაში გამოიხატა. ხელმეორედ გამოკვლევისას ამ პაციენტებში სანყისი მონაცემებისაგან სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა არცერთი კლინიკური პარამეტრი – ანუ ოქსიდაციური სტრესის არსებობის ფონზე შეცვლილი (დაქვეითებული) აღმოჩნდა ეგზოგენური ინსულინის დოზა. ამის შედეგად სისხლის რედოქს-პარამეტრებიდან სარწმუნოდ მოიმატა **Fe³⁺ტფ-ისა** და **NO-ს პერ** სიგნალებმა.

ამგვარად, ჩვენი გამოკვლევის შედეგები ეხმიანება ლიტერატურის მონაცემებს იმის შესახებ, რომ **ჰი-ისა** და ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ენდოთელური დისფუნქციის პრობლემა კიდევ უფრო აქტუალური ხდება [50, 133]. **ირ-ის** შემცირებაზე ორიენტირებული მკურნალობა იწვევს ენდოთელური **NO-ს** წარმოების ზრდას; ხოლო თუ რაოდენ მნიშვნელოვანია არა უბრალოდ **NO-ს** დაქვეითება, არამედ მისი დაქვეითების ხარისხი, კარგად ჩანს გულის იშემიური დაავადების მქონე პირებზე ჩატარებული შემდეგი კვლევებიდან: რაც მეტად შესუსტებული იყო ამ პაციენტებში ენდოთელიუმ-დამოკიდებული დილატაცია, მით უფრო იმატებდა უახლოესი 4.5–7.7 წლის მანძილზე ინფარქტის, ინსულტის, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების გამო სიკვდილიანობისა და კარდიოვასკულური ოპერაციების ჩატარების აუცილებლობის რისკი [94, 126].

საბოლოო ჯამში, ჩვენი მონაცემებით, მს პაციენტებში დიაბეტის თერაპიის სტრატეგიის შერჩევის დროს დიდი მნიშვნელობა აქვს ამ დაავადების საკვანძო ასპექტების – **ირ/ჰი**-ის, ენდოთელიუმის ფუნქციის, ოქსიდაციური სტატუსის გათვალისწინებასა და მათზე ზემოქმედებას. ოქსიდაციური სტრესის ფონზე ინსულინემიის დონის მატების პირობებში ხდება ამ ჰორმონის ათეროგენული ეფექტის პოტენცირება, რაც **NO**-ს კონცენტრაციის კლებაში აისახება; **ირ**-ის დაქვეითებისაკენ მიმართულ მედიკამენტურ (**ბბ**) თუ არამედიკამენტურ (**სმი**-ის, **ნბ**-ის, **აჰ**-ის დაქვეითება) ღონისძიებებს კი დადებითი შედეგი მოაქვს ენდოთელიური ფუნქციის გაუმჯობესების თვალსაზრისით.

ცხრილი №3-4. მს-ით დაავადებულთა მონაცემების დინამიკა ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით

პარამეტრი		მიღებული შედეგი	P
n=		11	
ინსულინი მოეხსნა	n=	5	
ინსულინის დღიური დოზა შემცირდა	n=	6	
ინსულინის დღიური დოზა, ერთ.	0	50,0 ± 13,8	
	1 გ.	19,0 ± 17,8	
ინსულინის შემცირებული დოზა, ერთ.		31,0 ± 13,6	
სმი, კგ/მ²	0	32,7 ± 4,7	NS
	1 გ.	31,3 ± 4,8	
ნბ, სმ	0	111,7 ± 9,4	NS
	1 გ.	104,9 ± 11,6	
ან, მმ.ვწყ.სვ.			
სისტოლური	0	154,1 ± 32,2	NS
	1 გ.	155,0 ± 38,5	
დიასტოლური	0	86,4 ± 11,9	NS
	1 გ.	81,8 ± 12,7	

პარამეტრი		მიღებული შედეგი	P
გლოკემია, მგ/დლ			
უზმოდ	0	185,1 ± 50,6	NS
	1 წ.	202,0 ± 73,0	
პოსტპრანდიული	0	199,4 ± 38,3	NS
	1 წ.	243,3 ± 75,1	
რედოქს-სისტემა, მმ/მგ			
Fe ²⁺ #0	0	1 პაციენტი	
	1 წ.	0 პაციენტი	
Mn ²⁺ #0	0	10 პაციენტი	
	1 წ.	6 პაციენტი	
MetHb #0	0	2 პაციენტი	
	1 წ.	0 პაციენტი	
FeSNO #0	0	3 პაციენტი	
	1 წ.	0 პაციენტი	
HbNO #0	0	0 პაციენტი	
	1 წ.	4 პაციენტი	
G3	0	23,7 ± 8,1	
	1 წ.	20,1 ± 2,8	
Fe ³⁺ ტუ	0	19,2 ± 5,0	<0.001
	1 წ.	29,5 ± 0,8	
NO	0	9,3 ± 1,7	0.036
	1 წ.	11,7 ± 2,8	

ბიოლოგიზაცია

აღფრედ ნობელმა გამოიგონა დინამიტი, რომელშიც ასაფეთქებელ ნივთიერებად ნიტროგლიცერინი გამოიყენა. კარგა ხნის შემდეგ, როცა ის გულის არეში ტკივილმა შეანუხა, ექიმმა სამკურნალოდ იგივე ნიტროგლიცერინი გამოუწერა. ნობელს ეს დანიშნულება სასაცილოდ არ ეყო და ექიმის კომპეტენციაში ეჭვი შეიტანა. გულის არეში ტკივილის მოხსნისა რა მოგახსენოთ, მაგრამ ნობელმა დარწმუნებით იცოდა, რომ ნიტროგლიცერინი თავის ტკივილს ინვეეს და მისი მიღებით “თავი აღარ აიტკივა”.

მოგვიანებით დადგინდა, რომ ნიტროგლიცერინი ორგანიზმში ეგზოგენური NO-ს გამოთავისუფლებით მოქმედებს. დაიწყო ამ პატარა და მოუხელთებელი მოლეკულის (იგი წარმოქმნიდან ნამებში ქრება) ფუნქციათა ინტენსიური კვლევა, საფუძველი ჩაეყარა ბიოლოგიის ახალ სფეროს — NO-ს ბიოლოგიას, ჟურნალ “Science”-ს რედაქციამ 1992 წელს იგი “წლის მოლეკულად” გამოაცხადა, ხოლო 1998 წელს 3 მეცნიერს — რობერტ ფურჩგოტს, ლუის იგნაროს და ფერიდ მურადს სწორედ “გულ-სისხლძარღვთა სისტემაში NO-ს, როგორც სასიგნალო მოლეკულის, როლის გამორკვევისათვის” ნობელის პრემია მიენიჭათ. ამრიგად, დაახლოებით 100 წელი დასჭირდა გზას ნობელის სკეფსისიდან ნობელის პრემიამდე.

აზოტის ოქსიდის შესახებ ინფორმაცია არაჩვეულებრივი სისწრაფით გროვდება. ორგანიზმის ფუნქციების ეს უნივერსალური რეგულატორი აღმოჩენილია არა მხოლოდ სისხლძარღვებში, ცენტრალურ და პერიფერიულ ნერვულ სისტემასა და იმუნოციტებში (რომლებიც მას ორლესული მახვილივით იყენებენ), არამედ ენდოკრინულ ორგანოთა, კუჭ-ნაწლავის, ღვიძლის, ფილტვების, თირკმლებისა თუ საშვილოსნოს უჯრედებში; ძვლებში იგი რეპარაციის პროცესს არეგულირებს, პანკრეასში კი ინსულინის სეკრეციაზე მოქმედებს და ვირუსული ინფექციების ფონზე β-უჯრედების განადგურებაშიც შეაქვს

წვლილი. აზოტის ოქსიდის — როგორც ტრანსკრიფციისა თუ ტრანსლაციის დონეზე ცილებისა და ფერმენტების ექსპრესიის ხელშემწყობის ჯეროვანი დაფასებისთვის საკმარისია ამ ბიომოლეკულათა არასრული ჩამონათვალიც; ესენია: სტრეს-ცილები, ფერიტინი, ანტიოქსიდაციური დაცვის ცილები, ტრანსფერინის რეცეპტორების ცილები, ბირთვული ცილა p53 და სხვ. შეგახსენებთ, რომ NO-ს ძალუძს ენზიმ გუანილატციკლაზას, მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვისა და გლიკოლიზის ცილების, იონური არხების, ციტოქრომ p450 ტიპის ცილებისა თუ ტრანსკრიფციული ფაქტორის NF-kB-ს აქტივობის რეგულირება. აზოტის ოქსიდს არანაკლები წვლილი შეაქვს ყნოსვის შეგრძნების, ასევე — დასნავლისა და მეხსიერების პროცესების სწორად ფორმირებისთვის. კვლევა-ძიება არ წყდება და მეცნიერება ისევ ტრიუმფალურ აღმოჩენათა მოლოდინშია.

მეორე მხრივ, ახალი მიღწევები ბურუსის ფარდას ხდის ახალ პრობლემებს. დაავადებათა სიღრმისეული კვლევის პროცესში ხდება მათი დანაწევრება და ინტეგრაცია; სოციალ-ეკონომიკური მდგომარეობისა და ნაციონალურ ჩვევათა ცვლილებების ფონზე ბევრ ქვეყანაში მოიმატა მოზარდი თაობის სიმსუქნემ და გაჩნდა ახალი პედიატრიული დაავადება — შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2. მეტაბოლური სინდრომის მქონე ბავშვებით, რომელთა სისხლძარღვებში ცხოვრების პირველივე წლებიდან ათეროსკლეროზული ცვლილებები მიმდინარეობს, მუდმივად ივსება კარდიოვასკულურ პაციენტთა დიდი არმია. შეიძლება ითქვას, რომ სწორედ სოციალური ელფერი განსაკუთრებით ართულებს მეტაბოლურ სინდრომთან ბრძოლას: ამ ნოზოლოგიასთან შეთანაწყობილია გარკვეული კვებითი და ცხოვრებისეული სტერეოტიპები (ჩვილის გაზრდა დედის რძის გარეშე, ცხიმებითა და ადვილად შეწოვადი ნახშირწყლებით მდიდარი დიეტა, ალკოჰოლისა და თამბაქოს მოხმარება, მჯდომარე ცხოვრების წესი), ასევე — განათლების დაბალი დონე, უმუშევრობა და სხვ.

როგორც ჩანს, მს-ის უკიდვრად საზღვრებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-თვისაც მოიძებნება ადგილი. FinnDiane კვლევის შედეგებით, 2415 შდ1-ით დაავადებულთა 38%-ს მს გამოუვლინდა. შესწავლილ პაციენტებში მს-ის პროცენტული მაჩვენებელი იზრდებოდა ნეფროპათიის პროგრესირებისა და

გლიკემიის კონტროლის გაუარესების კვალად [150]. ამ ტიპის დიაბეტით დაავადებულებში მს-ის არსებობას ადასტურებენ სხვა მკვლევარებიც, თან დასძენენ, რომ ხსენებული სინდრომის გავრცელება განსაკუთრებით მაღალია **მდ1-ის** ქვეტიპის — **LADA-ს** (Latent Autoimmune Diabetes of Adults) დროს [154]. **ჰანსონ-ს** მონაცემთა მიხედვით, მს მთლიანი პოპულაციის დაახლოებით 25-30%-ს აღენიშნება; ამრიგად, 21-ე საუკუნეში ამ მზარდი პრობლემის წინაშე დგანან განვითარებული თუ განვითარებადი ქვეყნები, ქალაქები თუ სოფლები, ბავშვები თუ ზრდასრულები, ქალები თუ მამაკაცები.

თუმცა, არანაკლებ გლობალურია კიდევ ერთი კითხვა, ზოგისთვის — მოულოდნელი, ზოგისთვის — სრულიად კანონზომიერი: “ნამდვილად არსებობს კი თავად მეტაბოლური სინდრომი?” ჭეშმარიტად, როცა საქმე ათეულ-ათასობით ადამიანის სიკვდილ-სიცოცხლეს ეხება, ძნელია მკვეთრი საზღვრის გავლება აქსიომასა და დილემას შორის.

გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებათა რისკ-ფაქტორები რომ თავს ერთად იყრიან, ამაში ყველა თანხმდება. საკითხავი ის არის, წარმოადგენს თუ არა ეს კლასტერი ცალკე კლინიკურ ერთეულს. ამ შემთხვევაში მას უნდა ჰქონდეს გარკვეული მიზეზი, კლინიკური ნიშნების გარკვეული შემადგენლობა ან გარკვეული შედეგები. თუ შემოთავაზებულ პარადიგმას მივყვებით, **ირ**, მისი მნიშვნელობის მიუხედავად, **მს-ის** საკმაოდ მერყევი საფუძველი გამოდგა, ვინაიდან კლასიფიკაციებში მისი თანაობა აუცილებლად აღარ ითვლება; შემდეგ — დიაგნოზის დასასმელად ერთი რომელიმე კლინიკური ნიშანი საკმარისი არ აღმოჩნდა და თანამედროვე დეფინიციები მრავალი “ცვლადი სიდიდისგან” შედგება; და ბოლოს — შედეგების ერთობლიობა არ აღემატება შემადგენელ ნაწილთა მარტივ ჯამს და არასასურველი გამოსავლის პროგნოზირება ცალკეული ფაქტორების რისკის შეფასებითაც შესაძლებელი ხდება. “კარდიოვასკულური დაავადების გაზრდილი რისკის მქონე პირებში ჩვენ უნდა ვეძებოთ არა 1 რომელიმე ნოზოლოგია, არამედ მიზეზი, რომელიც სხვადასხვა კლინიკურ ნიშანს ერთად უყრის თავს და გამოვიკვლიოთ იგი პათოფიზიოლოგიურ დონეზე. ნუ ამოვეფარებით მს-ის სახელს. დანარჩენი ყველაფერი მითი და ზღაპარია” — აცხადებენ ეს მეცნიერები [108].

ჩვენ ადრეც აღვნიშნეთ, რომ ერთიან სინდრომად ფორმირების სულ მოკლე ხანში მრავალგზის შეიცვალა განხილული კომპლექსური დაავადების სახელიც და დეფინიციაც. თუ გავითვალისწინებთ ამ გლობალური საკითხის ირგვლივ მომუშავე მკვლევართა და მეცნიერთა რაოდენობას, მისდამი მიძღვნილი კონფერენციებისა და სიმპოზიუმების რიცხვსა და მასშტაბებს, მოსალოდნელია, რომ ცვლილებები კვლავაც იქნება. ამ მონოგრაფიის ავტორთა მცდელობაც ხომ ეს არის: ვაქციით მითი — რეალობად, მოუხელთებელი ქიमेრა — კონკრეტულ პრობლემად.

*"ჩა გინო ჩომი ქაქან მკოოს, ჟირი თაქა არ ცამკოაქს.
ჯერ გაჟოკოქს. ჩატ ქატ სინი გოკოქს ჟოკოქს, სხეოიქს ცა მსჯელოაქს."*

გენიოსი პოეტი დავით გურამიშვილი თავისი გულისტკივილით თითქოს მეტაბოლური სინდრომის დღევანდელ პრობლემასაც ეხმაურება.

... ვნახოთ, ცხოვრება გვიჩვენებს.

შემოკლეება	
აI და აII	ანგიოტენზინ I და ანგიოტენზინ II
აგვ	ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტი
ამ	ადჰეზიური მოლეკულა
ატვ	ადენოზინტრიფოსფატი
ან	არტერიული წნევა
აპ	არტერიული ჰიპერტენზია
ბბ	ბიგუანიდების რიგის პრეპარატები
ბსპ	გლიკოზირების საბოლოო პროდუქტები (AGE)
დსლ	დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდები
ე_1	ენდოთელინ-1
ედვ	ენდოთელიუმ-დერეგულაციური ჰიპერპოლარიზაციის ფაქტორი
ეზვ	ეპიდერმისის ზრდის ფაქტორი
ეპრ	ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსი
თცმ	თავისუფალი ცხიმოვანები
თზვ	თრომბოციტული ზრდის ფაქტორი
ილ1-6	ინტერლეიკინი 1-6
ირ	ინსულინრეზისტენტობა
ირს 1	ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატი 1
ირს 2	ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატი 2
ლჰ	ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა
ლკლ	ლიპოპროტეიდლიპაზა
ლტ(B ₄)	ლეიკოტრინი (B ₄)
მა	მიკროალბუმინურია
მს	მეტაბოლური სინდრომი
მსლ	მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდები
პგ	პროსტაგლანდინი
ჟავ	ჟანგბადის აქტიური ფორმები
ჟთრ	ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები
სნვ	სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი
სმი	სხეულის მასის ინდექსი

შემოკლებები	
საეს	ვ. ივერიელის სახ. საქართველოს ენდოკრინოლოგთა საზოგადოება
სოფ	სუპეროქსიდდისმუტაზა
ს. ქოლ	საერთო ქოლესტერინი
სშ	სულფონილშარდოვანას რიგის პრეპარატები
ტბ	ტრიგლიცერიდები
ტბლ	ტრიგლიცერიდიპაზა
ფად	ფლავინადენინდინუკლეოტიდი
ფზფ	ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი
ფი3-კ	ფოსფატიდილინოზიტოლ-3-კინაზა
ფმ6	ფლავინმონონუკლეოტიდი
ქოლ	ქოლესტერინი
შდ1	შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1
შდ2	შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2
ც-გმფ	ციკლური გუანოზინმონოფოსფატი
ცპ	ცერულოპლაზმინი
ძდსლ	ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდები
ნბ	ნელის გარშემოწერილობა
ჯანმო	ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაცია
პი	პიპერინსულინიმია
პიფ-1	პიპოქსია-ინდუცირებული ფაქტორი-1
α იზ6	α ინტერფერონი
α ტზფ	α ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი
β იზ6	β ინტერფერონი
β ტზფ	β ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი
γ იზ6	γ ინტერფერონი
ADMA	ასიმეტრიული დიმეთილარგინინი
AP-1	აქტივაციური პროტეინი – 1
AR	ალდოზორედუქტაზა
BT ₄	ტეტრაჰიდრობიოპტერინი
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance

შემოსულები

ELAM-1	ენდოთელური ლეიკოციტების ადჰეზიური მოლეკულა-1
eNOS	ენდოთელური NO-სინთაზა
Fe³⁺ ტუ	Fe ³⁺ ტრანსფერინი
G-CSF	გრანულოციტების კოლონიამასტიმულირებელი ფაქტორი
GLU-ტრანსპორტერები	გლუკოზის ტრანსპორტერები
GM-CSF	გრანულოციტებისა და მაკროფაგების კოლონიამასტიმულირებელი ფაქტორი
H₂O₂	წყალბადის ზეჟანგი
HbA_{1c}	გლიკოზირებული ჰემოგლობინი
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment – insulin resistance index
IDF	International Diabetes Federation
iNOS	ინდუცირებული NO სინთაზა
ICAM-1	უჯრედშორისი ადჰეზიური მოლეკულა-1
M-CSF	მაკროფაგების კოლონიამასტიმულირებელი ფაქტორი
MAPK	მიტოგენაქტივატორი პროტეინკინაზა
MCP-1	მონოციტური ქემოტაქტური პროტეინი 1
MetHb	მეთემოგლობინი
NAD	ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდი
NADPH	ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდფოსფატი
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program - Third Adult Treatment Panel
NF-κB	ბირთვული ტრანსკრიფციული ფაქტორი
NO	აზოტის ოქსიდი
NOS	NO-სინთაზა
O₂⁻	სუპეროქსიდრადიკალი
O₂H	პეროქსიდული რადიკალი
OCI⁺	ჰიპოქლორიტ-იონი
OH⁻	ჰიდროქსილრადიკალი
ONOO⁻	პეროქსინიტრიტი
PAI-1	პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორი-1

შემოსაღები	
PKC	პროტეინკინაზა C
t-PA	ქსოვილოვანი ტიპის პლაზმინოგენის აქტივატორი
TxA₂	თრომბოქსან A ₂
VCAM	სისხლძარღვის უჯრედების ადჰეზიის მოლეკულა-1
XO	ქსანტინოქსიდაზა

Оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме (краткое резюме).

По статистическим данным, число жертв атеросклероза ежегодно составляет более 12 млн. человек. Это количество намного превышает численность погибших на войнах и во время стихийных бедствий. Плачевный исход манифестированного атеросклероза – высокие показатели смертности и инвалидности – постоянно привлекает внимание исследователей на начальный этап кардиоваскулярных повреждений, когда эти изменения еще могут быть обратимы. Т.е. необходим поиск тех симптомов и признаков, воздействуя на которых лечебные мероприятия позволят либо приостановить возникновение процесса, либо отсрочить его. Этим стремлением можно объяснить объединение риск-факторов атеросклероза в конкретную нозологию – метаболический синдром (МС).

Изначально основное ядро МС составлял «смертельный квартет» - нарушение углеводного обмена, артериальная гипертензия, ожирение и дислипидемия – т.е. тех риск-факторов, каждый из которых в разное время признавался ведущим в становлении атеросклеротических изменений сосудов. Основой данного синдрома признана инсулинорезистентность/ гиперинсулинемия.

Исследуя атеросклероз и его риск-факторы на клеточном и субклеточном уровнях, повреждение сердечно-сосудистой системы сегодня можно себе представить как совокупность хронической воспалительной реакции и изменения в окислительно-восстановительной системе. В этих процессах существенную роль играет эндотелий.

Оксид азота – NO – один из многочисленных про- и антиоксидантных веществ, вырабатываемых эндотелием. Он синтезируется ферментом NOS. NO обладает вазодилатационными, антиинфламмационными, антиагрегационными и антикоагуляционными свойствами, в связи с чем дефицит NO рассматривается, как один из ведущих механизмов нарушения функции и развития атеросклеротического изменения структуры сосудов. С другой стороны, в избыточном количестве эта свободнорадикальная молекула проявляет цитотоксичность.

На сегодняшний день оксидативно-восстановительный статус и эндотелиальная дисфункция при кардиоваскулярных заболеваниях представляет собой наиболее актуальное направление и изучается многими научными центрами мира. Данные литературы в совокупности с нашим клиническим исследованием мы представляем в виде предлагаемой монографии.

Целью нашего исследования являлось установление молекулярных механизмов окислительных процессов и статус оксидантных и антиоксидантных систем в крови больных МС, оценка эндотелиальной функции по показателям оксида азота при МС и его компонентах, сравнение влияния различных антидиабетических терапевтических методов на редокс-параметры крови.

Для этого нами определялись в крови больных МС сигналы NO, нитрозильных соединений, ионов металлов и антиоксидативных комплексов прямым методом электронно-парамагнитного резонанса (ЭПР).

Нами были обследованы 86 больных МС, каждый из которых имел сахарный диабет типа 2. Наличие МС устанавливалось по 3 признакам из 5 следующих: сахарный диабет типа 2, артериальная гипертензия, избыточная масса тела и/или висцеральное ожирение, дислипидемия, микроальбуминурия. Контрольную группу составили 23 практически здоровые лица соответственного возраста.

Наличие артериальной гипертензии у пациентов устанавливалось по классификации ВОЗ 1999 г; вычисляли индекс массы тела ($ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$ – нормальная масса, $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ – избыточная масса тела, $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ – ожирение), измеряли окружность талий, изучали гликемию в капиллярной крови (глюкозооксидазный метод) и параметры липидного обмена (биохимический метод), а также маркеры почечной функции – альбуминурию (в утренней моче экспресс-методом) и уровень мочевины в крови (энзимный колориметрический метод); оценивались концентрации эритроцитов и гемоглобина в крови.

Полученные результаты:

- ⇒ В целом контингенте больных **МС**, по сравнению с здоровыми лицами, **ЭПР-сигналы NO** ($p < 0.001$) и **Fe³⁺-трансферрина (Fe³⁺ТФ)**, ($p < 0.001$) понижены, а **церулоплазмина (ЦП)** – повышены ($p = 0.004$) достоверно. Сравнительно малыми процентными данными появляются и другие параметры окислительного стресса: **Mn²⁺** (64.0%), **MetHb** (8.1%), **HbNO** (12.8%), **FeSNO** (17.4%), **Fe²⁺** (5.8%);
- ⇒ При **МС** с повышением возраста и продолжительности диабета отмечается достоверное снижение **ЭПР-сигналов NO**. Выявлена достоверная обратная коррелятивная зависимость между возрастом и **ЭПР-сигналами NO** ($r = -0.385$, $p = 0.010$);
- ⇒ При **МС** **ЭПР-сигналы NO** находятся в обратной коррелятивной зависимости с концентрацией глюкозы, определенной в той же порции крови, натощак ($r = -0.327$, $p = 0.030$);
- ⇒ При **МС** у пациентов с гипертензией **ЭПР-сигналы NO** достоверно снижены по сравнению с здоровыми лицами;
- ⇒ При **МС** у пациентов с избыточной массой тела и ожирением **ЭПР-сигналы NO** достоверно снижены по сравнению с пациентами с нормальной массой тела и здоровыми лицами. Выявлена обратная коррелятивная зависимость между **ИМТ** и **NO** ($r = -0.462$, $p < 0.001$), а также – окружностью талии и **NO** ($r = -0.376$, $p = 0.011$) и

прямая коррелятивная связь между **ИМТ** и систолическим артериальным давлением ($r = 0.404$, $p=0.003$), а также **ИМТ** и окружностью талии ($r = 0.810$, $p<0.001$).

- ⇒ При **МС** у пациентов с нарушенным липидным обменом **ЭПР-сигналы NO** достоверно снижены по сравнению с нормолипидемическими пациентами и здоровыми лицами;
- ⇒ При **МС** у пациентов с нормоальбинурией **ЭПР-сигналы NO** достоверно не отличаются от аналогичных данных здоровых лиц, а в группах микроальбинурии и протеинурии происходит достоверное снижение **ЭПР-сигналов NO**. Выявлена достоверная обратнокоррелятивная связь между **ЭПР-сигналами NO** и данными альбинурии ($r = -0.301$, $p=0.049$);
- ⇒ При **МС** у пациентов с высокими показателями мочевины крови **ЭПР-сигналы NO** достоверно снижены по сравнению с пациентами с нормальным содержанием мочевины и здоровыми лицами;
- ⇒ Выявлена прямая коррелятивная зависимость между эндотелиальной дисфункцией и количеством признаков **МС** ($r = -0.305$, $p=0.048$);
- ⇒ При **МС**, по сравнению со здоровыми лицами, достоверно ниже показатели концентрации эритроцитов и гемоглобина, а также достоверно снижен **ЭПР-сигнал $Fe^{3+}TФ$** . Выявлена прямая коррелятивная зависимость **ЭПР-сигналов NO** с концентрациями эритроцитов ($r=0.035$, $p=0.046$) и гемоглобина ($r=0.360$, $p=0.020$);
- ⇒ При **МС** у больных сахарным диабетом типа 2 на фоне различных антидиабетических терапевтических методов имеет место достоверное изменение **ЭПР-сигналов редокс-параметров NO и $Fe^{3+}TФ$** ; Таким образом, в обследованных пациентах с **МС** дисбаланс окислительно-восстановительной системы крови преимущественно выражается в изменении трех параметров крови – **NO, $Fe^{3+}TФ$, ЦП**. Снижение биодоступности **NO** приводит к подавлению его антиинфламационных и вазопротективных свойств. Ввиду того, что **NO** главный маркер эндотелиальной дисфункции, у пациентов с **МС** можно предположить нарушение

выработки из эндотелия про- и антиоксидантных веществ и свободных радикалов кислорода.

Итак, по нашим данным можно сделать следующие выводы:

- ⇒ при **МС** исследование **ЭПР**-сигналов редокс-показателей крови при различных параметрах подтверждает наличие общей проатерогенной основы в виде эндотелиальной дисфункции;
- ⇒ при **МС** возможно добиться повышения **ЭПР**-показателей **NO** путем коррекции компонентов метаболического синдрома (масса тела, дислипидемия, артериальная гипертензия, гипергликемия, экскреция альбумина мочой), что, в итоге, способствует улучшению эндотелиальной функции;
- ⇒ при **МС** изменение **ЭПР**-сигналов **NO** и других редокс-параметров указывает на необходимость включения в комплекс традиционных лечебных мероприятий средства, влияющие на оксидантный стресс и эндотелиальную функцию.

Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Metabolic Syndrome (Summary)

The number of victims of atherosclerosis is estimated as 12 million people per year. This is much more than the quantity of those dead in wars and from natural disasters. The fatal outcome of manifested atherosclerosis in terms of high rates of mortality and morbidity attracts attention of the scientists to the initial stage of the cardiovascular damage, when these changes are still reversible. For this purpose the risk factors of atherosclerosis were unified as a specific disease – metabolic syndrome (MS).

The main core of MS was initially loomed as a unity of “deadly quartet” – impaired carbohydrate metabolism, arterial hypertension, obesity and dyslipidemia. The acknowledged basis of this syndrome is insulin resistance/hyperinsulinemia. Currently the number of MS features is much higher.

The common outcome of MS components in form of atherosclerosis implies the existence of the common basis. While investigating cellular and subcellular levels of atherosclerosis and its risk factors, the damage of cardiovascular system appears to be the chronic inflammatory reaction related to the changes of redox system. In these processes a thin tissue covering the inner surface of blood vessels – the endothelium is involved as not a passive victim, but as an important participant.

Among the pro- and antiatherogenic bioactive products of endothelium, nitric oxide – NO is distinguished. The substance is produced by enzyme NOS. As far as NO has vasodilating, anti-inflammatory, antiaggregatory and anticoagulative properties, its decrease is a trigger of vascular dysfunction and atherogenic structural changes. Surplus amount of this free radical is cytotoxic.

Currently a lot of scientists work on endothelial dysfunction and

redox status in the pathogenesis of cardiovascular diseases.

We combined their works and presented as a monograph along with our clinical research.

The aim of our investigation was: to define molecular mechanisms of oxidative processes and the status of oxidant and antioxidant system in the MS patients' blood; to estimate endothelial function by NO data in MS and its features; to compare the influence of different antidiabetic methods on blood redox parameters.

We determined the signals of NO, nitrosile compounds, metal ions and antioxidant complexes using direct electron-paramagnetic-resonance (EPR) technique.

86 MS patients were investigated. All of them had diabetes mellitus type 2. MS was estimated in case of existence of any 3 features from the following 5: diabetes mellitus type 2, arterial hypertension, excess weight and/or visceral obesity, dyslipidemia, microalbuminuria. The control group was presented by 23 practically healthy persons of the same age.

In these patients the presence of arterial hypertension was estimated by WHO classification (1999). We calculated body mass index ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ – normal body mass, $BMI = 25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$ – overweight, $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ – obesity), measured waist circumference, examined glycemia in capillary blood (glucose oxidase method) and the parameters of lipid metabolism (biochemical method) as well as markers of kidney function – albuminuria (express method in morning portion of urine) and blood urea level (enzymatic colorimetric method). Besides that, blood concentrations of erythrocytes and hemoglobin were estimated.

Obtained results:

⇒ In the whole contingent of MS patients in comparison with healthy persons, EPR signals of NO ($p < 0.001$) and Fe^{3+} -transferrin (Fe^{3+}tf , $p < 0.001$) are decreased and signals of ceruloplasmin (CP) are increased ($p = 0.004$) significantly. With comparatively low percentage other indicators of oxidative stress are also revealed: Mn^{2+} (64.0%), MetHb (8.1%), HbNO

(12.8%), FeSNO (17.4%), Fe²⁺ (5.8%);

- ⇒ In MS patients alongside with increase of age and duration of diabetes, EPR signals of NO are significantly decreased. The significant inverse correlation between NO and age ($r = -0.385$, $p=0.010$) is found;
- ⇒ In MS patients fasting glycemia significantly correlates inversely with EPR signals of NO measured in the same portion of blood ($r = -0.327$, $p=0.030$);
- ⇒ In MS patients with hypertension EPR signals of NO are significantly decreased in comparison with healthy persons;
- ⇒ In MS overweight and obese patients EPR signals of NO are significantly decreased in comparison with normal body mass patients and healthy persons. Both BMI and waist circumference correlate inversely with NO ($r = -0.462$, $p<0.001$ and $r = -0.376$, $p=0.011$, respectively), while both systolic blood pressure and waist circumference correlate directly with BMI ($r=0.404$, $p=0.003$ and $r=0.810$, $p<0.001$, respectively);
- ⇒ In MS patients with impaired lipid metabolism EPR signals of NO are significantly decreased in comparison with normolipidemic patients and healthy persons;
- ⇒ In MS patients with normoalbuminuria EPR signals of NO don't differ significantly in comparison with healthy persons while in the groups of microalbuminuria and proteinuria NO data are significantly lower. NO correlates inversely with the albumin levels in urine ($r = -0.301$, $p=0.049$);
- ⇒ In MS patients with blood urea concentrations higher than normal level, EPR signals of NO are decreased significantly in comparison with the patients with normal urea concentrations and healthy persons;
- ⇒ Endothelial dysfunction correlates inversely with the number of MS features ($r = -0.305$, $p=0.048$);
- ⇒ In MS patients in comparison with healthy individuals, blood concentrations of hemoglobin and erythrocytes as well as EPR signals of Fe³⁺ are significantly decreased. NO correlates directly with erythrocyte quantity ($r = 0.335$, $p=0.046$) and hemoglobin concentration ($r = 0.360$, $p=0.020$);

- ⇒ In MS patients with diabetes mellitus type 2 different therapy methods cause significant changes of EPR signals of blood redox parameters, namely NO, CP and Fe^{3+} .

Thus, in the blood of investigated MS patients the imbalance of redox system was mainly expressed by the change of three parameters – NO, Fe^{3+} , CP. The acknowledged result of the NO decrease is the suppression of its vasoprotective and anti-inflammatory properties. Besides, as far as NO is the main marker of endothelial dysfunction, its low availability indicates the disorder in regulation of endothelial-derived pro- and anti-atherogenic substances and oxygen free radicals.

In conclusion, according to our data:

- ⇒ Investigation of EPR signals of blood redox indicators in different parameters of MS confirms the existence of common proatherogenic basis in terms of endothelial dysfunction;
- ⇒ the increase of NO in MS is possible in case of the correction of the syndrome components (body mass, dyslipidemia, arterial hypertension, urinary albumin excretion) that finally causes the improvement of endothelial function;
- ⇒ the observed change of EPR signals of NO and other blood redox parameters in MS reveals the necessity of incorporating the remedies that influence oxidative stress and endothelial dysfunction into the complex of traditional treatment methods.



მატვორმინი

სიოფორი®



500 / 850 / 1000

სიოფორი 1000
სიოფორი 850

სიოფორი



პრეპარატი -
ინჰულინრეზისტანტობა

გადაწყვეტა **სიოფორი®**

⚡ აქტიური დიაგნოზის პრევენცია
ინჰულინრეზისტანტობის შემთხვევაში

⚡ აქტიური 2 მუდმივი დიაგნოზის
კურნალობა, განსაკუთრებით
არგონიან პაციენტებში



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

გამოყენებული ლიტერატურა

1. ვირსალაძე დ. მეტაბოლური სინდრომი — რეალობა და პერსპექტივები. თბილისი: დედა ენა, 2001, 130 გვ.
2. გერმანაშვილი თ. პლაფერონ ლბ-ს მოქმედება კრამ-სინდრომის დროს. დისერტაცია მშკ ხარისხის მოსაპოვებლად, თბილისი, 2003, 114 გვ.
3. თოფურაძე ე., ვირსალაძე დ. ნივთიერებათა ცვლის დარღვევის სინდრომი. საქ. სამედიკ. მოამბე, 1999, №5-6, გვ. 19-26.
4. კაცაძე მ. და სხვ. ერთროციტების დეფორმაციის უნარი ინსულინდამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტის დროს (კლინიკურ-ექსპერიმენტული გამოკვლევები). თსსუ სამეცნიერო შრომათა კრებული, თბილისი, 2003, ტ.39, გვ. 177-180.
5. პავლიაშვილი ნ. სისხლის ანტიოქსიდანტური თვისებებისა და ერთროციტების რეზისტენტობის ცვლილებები ხანგრძლივი ზენოლის სინდრომის დეკომპრესიის პერიოდში. თსსუ სამეცნიერო შრომათა კრებული, თბილისი, 2003, ტ.39, გვ. 263-267.
6. სანიკიძე თ., მამათავრიშვილი ნ. ჟანგვითი პროცესების თავისებურებანი გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს. თსსუ სამეცნიერო შრომათა კრებული, თბილისი, 2003, ტ.39, გვ. 283-286.
7. ყიფიანი ნ., ფხალაძე მ., ვანიშვილი მ. პაროდონტიტით დაავადებულით სისხლის რედოქს-პოტენციალის ცვლილებების შექანიზმი. თსსუ სამეცნიერო შრომათა კრებული, თბილისი, 2003, ტ.39, გვ. 346-348.
8. ჩაფიძე გ., კაპანაძე ს., სამადაშვილი დ. ათეროსკლეროზის დაუმკიდრებელი რისკ-ფაქტორები და პათოგენეზური თერაპიის ახალი პერსპექტივები. თბილისი: პოლიგრაფისტი, 2003, 196 გვ.
9. ჯავაშვილი ლ. ლიპოპროტეიდლიპაზის დონის დინამიკა სისხლში შაქრიანი დიაბეტის დროს. საქ. სამედიკ. მოამბე, 1999, №5-6, გვ. 27-33.
10. ჯავაშვილი ლ. ცხიმოვანი ცვლის დარღვევათა თავისებურებანი შაქრიანი დიაბეტის დროს. დისერტაცია მშკ ხარისხის მოსაპოვებლად, თბილისი, 2001, 125 გვ.
11. Агикрофт Ф.М., Рейман Ф. Современные представления о молекулярных механизмах действия производных сульфонилмочевины на K_{ATP} -каналы. Пробл. Эндокринолог., 2001, т.47, № 6, сс.42-47.

12. Ажипа Я.Н. Медико-биологические аспекты применения метода электронного-парамагнитного резонанса. *Москва: Наука*, 1983, 528с.
13. Александровский Я.Н. Молекулярные механизмы развития диабетических осложнений. *Биохимия*, 1998, т.63, вып.11, сс.1470-1479
14. Аметов А.С. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали. *Пробл. Эндокринолог.*, 2002, т.48, № 3, 31-37.
15. Антонова К.В. и др. Влияние компенсации углеводного обмена на свободно радикальное окисление липопропротеидов низкой плотности и активность ферментативной антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2. *Пробл. Эндокринолог.*, 2003, т.49, № 2, сс.41-44.
16. Балаболкин . Эндокринология. *М:Универсум Паблишинг*, 2001, 581 с.
17. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета. *Пробл. Эндокринолог.*, 2002, т.48, № 3, сс.29-34.
18. Болотова Н.В. и др. Гормонально-метаболические нарушения и их коррекция у детей с ожирением. *Пробл. Эндокринолог.*, 2003, т.49, № 4, сс.23-26.
19. Бондаренко О.Н. и др. Метаболизм L-аргинина у больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией и язвенными дефектами стоп. *Пробл. эндокринолог.*, 2004, т.50, №1, стр.3-9.
20. Гамаяджан К.А. Инсулинорезистентность и сердечно-сосудистые заболевания. *Медицинская Картотека*, 2001, т.3, сс.32-36.
21. Говорова И.Ю. и др. Инактивация активных форм кислорода, генерируемых миелопероксидазой. *Док. АН СССР*, 1986, т.290, №2, сс.480-482.
22. Горшунская М.Ю. Активность параоксоназы и липидная пероксидация у женщин больных сахарным диабетом типа 2 с наличием и отсутствием ишемической болезни сердца. *Пробл. Эндокринолог.*, 2003, т.49, №1, сс.16-19.
23. Давыдов А.Л. Влияние метформина и манинила на показатели липидного обмена у больных сахарным диабетом типа 2. *Пробл. Эндокринолог.*, 2000, т.46, № 3, с. 10-12.
24. Дедов И.И. и др. Эпидемиология инсулиннезависимого сахарного диабета. *Пробл. Эндокринолог.*, 1998, т.44, № 2, сс.47-51.
25. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. *М:Медицина*, 2002, 630 с.

26. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Особенности диабетической дислипидемии и пути ее коррекции: эффект статинов. *Пробл. Эндокринолог.*, 2001, т.47, № 5, сс.34-40.
27. Задкова Г.Ф., Авакян Т.Ю., Марков Х.М. Влияние а-токоферола на развитие диабетической ангиопатии, агрегацию тромбоцитов и состояние системы простаглицлин-тромбоксан у крыс с стрептозоциновым диабетом. *Пробл. Эндокринолог.*, 1993, т.39, № 4, сс.25-29.
28. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. *Москва: Геотар-мед*, 2001, 88 с.
29. Исмаилов С.И., Яфасов К.М., Сирожиддинова Н.З. Терапия артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2. *Пробл. Эндокринолог.*, 2003, т.49, № 2, сс.17-22.
30. Кандрор В. И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии. *Пробл. Эндокринолог.*, 2001, т.47, № 5, сс.3-10.
31. Караченцев А.Н., Сергеев П.В., Мотюшин А.И. Гестагены и сердце. *Пробл. Эндокринолог.*, 1996, т.42, № 2, сс.42-45.
32. Караченцев А.Н., Сергеев П.В. Вазоактивные эффекты половых гормонов. *Пробл. Эндокринолог.*, 1996, т.42, № 2, сс.45-53.
33. Караченцев А.Н., Мельченко И.А. Морфологический анализ изменений сердца и аорты крыс подвергшихся двухсторонней овариэктоми; кардио- и вазопротекторное действие эстрадиола. *Пробл. Эндокринолог.*, 1998, т.44, № 2, сс.35-39.
34. Ковалева Т.В. Опыт применения лазерной терапии у больных сахарным диабетом и дислипидемией. *Пробл. Эндокринолог.*, 2002, т.48, № 1, сс.13-17.
35. Курашвили Л.В. и др. Спектр липидов крови у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца. *Пробл. Эндокринолог.*, 1998, т.44, №3, сс.10-12.
36. Лебедева Е.А. Влияние компонентов плазмы крови на гликозилирование сывороточного альбумина человека. *Пробл. Эндокринолог.*, 1996, т.42, №3, сс.16-21.
37. Микаэлян Н.П. и др. Окислительный стресс у беременных больных сахарным диабетом. *Пробл. Эндокринолог.*, 2002, т.48, №5, сс.33-36.
38. Мкртумян А.М. Новый подход к терапии сахарного диабета типа 2 при избыточной массе тела. *Пробл. Эндокринолог.*, 2002, т.48, №2, сс.42-46.
39. Морозова Т.П. Опыт применения сиюфора (метформина) у больных с нарушением углеводного и жирового обмена. *Пробл. Эндокринолог.*, 2001, т.47, № 1, сс.9-10.

40. Плохая А.А. и др. Антропометрические и гормонально-метаболические показатели при абдоминальном ожирении. *Пробл. Эндокринолог.*, 2003, т.49, №4, сс.18-22.
41. Самигжонов А.А., Эргашева М.Ж., Саатов Т.С. Влияние координационного соединения цинка на поглощение глюкозы и активность пируватдегидрогеназы тканей крыс с экспериментальным сахарным диабетом. *Пробл. Эндокринолог.*, 2002, т.48, №6, сс.44-50.
42. Сергеева Т.В. и др. Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы и гена эндотелиальной NO-синтазы с макрососудистыми осложнениями сахарного диабета типа 2. *Пробл. Эндокринолог.*, 2001, т.47, №4, сс.18-23.
43. Синяченко О.Б. и др. Поверхностное напряжение крови и мочи при диабетической нефропатии. *Пробл. Эндокринолог.*, 1998, т.44, № 3, сс.15-18.
44. Синяченко О.В. и др. Динамическая межфазная тензиометрия мочи как метод ранней диагностики диабетической нефропатии. *Пробл. Эндокринолог.*, 2001, т.47, №1, сс.7-8.
45. Старкова Н.Т. и др. Влияние гиполипидемической терапии на состояние углеводного и липидного обмена и их гормональных регуляторов у больных сахарным диабетом типа 2. *Пробл. Эндокринолог.*, 2003, т.49, № 1, сс.24-26.
46. Терещенко И.В. Лептин и его роль в организме. *Пробл. Эндокринолог.*, 2001, т.47, № 4, сс.40-46.
47. Флеров М.А., Смирнова М.И., Светлова З.В. Перекисное окисление белков плазмы крови больных сахарным диабетом типа 1. *Пробл. Эндокринолог.*, 2003, т.49, №4, сс.3-4.
48. Хадипаш Л.А. и др. Кластеры компонентов метаболического синдрома у больных сахарным диабетом типа 2. *Пробл. Эндокринолог.*, 2001, т.47, № 4, сс.30-34.
49. Шестакова М.В. и др. Перспективы лечения диабетической нефропатии. *Пробл. Эндокринолог.*, 1997, т.43, №3, сс.20-22.
50. Arcano G et al. Insulin Causes Endothelial Dysfunction in Humans. *Circulation*, 2002, v.105, pp.576-582.
51. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a Cardiovascular Risk Factor. *Am J Cardiol*, 1998, v.81, pp.7B-12B.
52. Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Drug Therapy: Metformin. *N Engl J Med*, 1996, v.334, No.9, pp. 574-578.

53. Bakker SJ et al. **Cytosolic Triglycerides and Oxidative Stress in Central Obesity: The Missing Link Between Excessive Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction and b-cell failure?** *Atherosclerosis*, 2000, v.148, No.1, pp.17-21.
54. Beauchamp P et al. **Protective Effects of Preconditioning in Cultured Rat Endothelial Cells: Effects on Neutrophil Adhesion and Expression of ICAM-1 after Enoxia and Reoxygenation.** *Circulation*, 1999, v.100, No.5, pp.541-546.
55. Beckman J et al. **Ascorbate Restores Endothelium-Dependent Vasodilatation Impaired by Acute Hyperglycemia in Humans.** *Circulation*, 2001, v. 103, pp. 1618-1623.
56. Beckman J et al. **Diabetes and Atherosclerosis – Epidemiology, Pathophysiology and Management.** *JAMA*, 2002, v. 287, No. 19, pp. 2570-2581.
57. Bengel FM. **Imaging of Coronary Endothelial Dysfunction by Use of Positron Emission Tomography.** *Heart Metab*, 2004, v.22, pp.17-21.
58. Benko OO et al. **Changes in Nitric Oxide System During Acute Myocardial Ischemic Reperfusion.** *Fiziologicheskii Zhurnal*, 2000, v.46, No.6, pp.3-11.
59. Bergamini S et al. **N-acetylcysteine Inhibits in vivo Nitric Oxide Production by Inducible Nitric Oxide Synthase.** *Nitric Oxide*, 2001, v.5, No.4, pp.349-360.
60. Betteridge DJ. **What is Oxidative Stress?** *Metabolism*, 2000, v.49, No.2, pp.3-8.
61. Biegelsen ES, Loscalzo J. **The Endothelium in Health and Disease.** *Coron Artery Dis*, 1999, v.10, pp.241-256.
62. Bloomgarden ZT. **Antioxidants and Diabetes.** *Diabetes Care*, 1997, v.20, No.4, pp.670-673.
63. Bloomgarden ZT. **Treatment Issues in Type 2 Diabetes.** *Diabetes Care*, 2002, v.25, pp. 390-394.
64. Bobins SI et al. **Insulin Resistance and Cardiovascular Events with Low HDL-Cholesterol.** *Diabetes Care*, 2003, v.26, pp.1513-1517.
65. Boden G, Shulmen GI. **Free Fatty Acids in Obesity and Type 2 Diabetes: Defining Their Role in the Development of Insulin Resistance and b-cell Dysfunction.** *Eur J Clin Invest*, 2002, v.32, suppl.3, pp.14-23.
66. Bonora E et al. **HOMA-Estimated Insulin Resistance is an Independent Predictor of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetic Subjects.** *Diabetes Care*, 2002, v.25, pp.1135-1141.
67. Brownlee M. **Negative Consequences of Glycation.** *Metabolism*, 2000, v.49, No.2, suppl.1, pp.9-13.

68. Brun JF et al. Hemorheological Aspects of Leuko-Platelet Activation in Atheromatous Diseases: Clinical Applications. *J Malad Vascul*, 2000, v.25, No.5, pp.349-355.
69. Budenichek P et al. Nitric Oxide (NO) in a Model of Renal Ischemia and Cyclosporine Toxicity. *Casopis Lekari Ceskych*, 2001, v.140, No.13, pp.402-405.
70. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and Endothelial Dysfunction: A Clinical Perspective. *Endocrine Reviews*, 2001, v.22, pp. 36-52.
71. Cariello A. Oxidative Stress and Glycemic Regulation. *Metabolism*, 2000, v.49, No.2, pp.27-29.
72. Carr AC, Zlu BZ, Frei B. Potential Antiatherogenic Mechanisms of Ascorbate (Vitamin C) and α -Tocopherol (VitaminE). *Circ Res*, 2000, v.87, pp.349-354.
73. Celtek S. Point of NO Return for Nitrergic Nerves in Diabetes: A New Insight into Diabetes Complications. *Curr Pharm Res*, 2004, v.10, No.29, pp. 3683-3695.
74. Censentino F et al. High Glucose Increases Nitric Oxide Synthase Expression and Superoxide Anion Generation in Aortic Endothelial Cells. *Circulation*, 1997, v.96, No.1, pp.25-28.
75. Chichua G, Sanikidze T, Bakhutashvili V. Biomedical Changes in Retinal Tissue During Vitreoretinal Pathology. *ABRE*, 2002, v.2, No.3, pp.189-195.
76. Chowieńczyk PJ et al. Impaired Endothelium-Dependent Vasodilation of Forearm Resistance Vessels in Hypercholesterolaemia. *Lancet*, 1992, v.340, No.8833, pp.1430-1432.
77. Clannemark et al. The Putative Role of Hormone Sensitive Lipase Gene in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus and Abdominal Obesity. *Diabetologia*, 1998, v.50, No.12, pp.1516-1522.
78. Аметов А.С. Инсулиносекреция и инсулинорезистентность: две Clemenston CAB. The Key Role of Histamine in the Development of Atherosclerosis and Coronary Heart Disease. *Medical Hypothesis*, 1999, v.52, No.1, p.1-8.
79. Cosentino F, Luscher T. Hyperglycemia, Nitric Oxide and the Endothelium. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998, v.32, suppl. 3, pp.S54-S61.
80. Cosentino F, Luscher T. Focus on Nebivolol. *Milano: One-Way Publishing*, 2003, 52 p.
81. Costa LA et al. Aggregation of Features of Metabolic Syndrome Increases the Proportion of Diabetic Complications in Patients with

type 2 Diabetes Mellitus. 38th EASD Meeting, Budapest (Hungary), September 2002, p.39.

82. Cuevas P et al. **Fibroblast Growth Factor Protects the Kidney Against Ischemia-Reperfusion Injury.** *Eur J Med Res*, 1999, v.4, No.10, pp.403-410.
83. Das UN. **Insulin: An Endogenous Cardioprotector.** *Curr Opin Crit Care*, 2003, v.9, No.5, pp. 375-383.
84. DeCherney GS. **Type 2 Diabetes: An Inflammatory Disease Process?** *American Diabetes Association's 59th Scientific Sessions*, day 1, June 19, 1999.
85. Delibashvili D et al. **Content of Nitric Oxide in Organs and Tissues and Its Importance in Pathogenesis of Alloxan Diabetes.** *ABRE*, 2002, v.2, No.2, pp.145-147.
86. Desfaits AC, Serri O, Renier G. **Normalization of Plasma Lipid Peroxides, Monocyte Adhesion and TNF- α Production in NIDDM Patients after Gliclazide Treatment.** *Diabetes Care*, 1998, v.21, No.4, pp.487-493.
87. Diabetes Prevention Program Research Group. **Prediction of the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention of Metformin.** *N Engl J Med*, 2002, v.346, pp.393-403.
88. Doar JW et al. **Diet and Oral Antidiabetic Drugs and Plasma Sugar and Insulin Levels in Patients with Maturity-Onset Diabetes Mellitus.** *Br Med J*, 1976, v.1(6008), pp. 498-500.
89. Dogra G et al. **Endothelium-Dependent and Independent Vasodilation Studied at Normoglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus with and without Microalbuminuria.** *Diabetologia*, 2001, v.44, pp.593-601.
90. Dowse JK et al. **Abdominal Obesity and Physical Inactivity as Risk Factors for NIDDM and Impaired Glucose Tolerance in Indian, Creole, and Chinese Mauritians.** *Diabetes Care*, v.14, No.4, pp.271-282.
91. Dresner A et al. **Effects of Free Fatty Acids on Glucose Transport and IRS-1-Associated Phosphatidylinositol-3-Kinase Activity.** *J Clin Invest*, 1999, v.103, pp.253-259.
92. Droge W. **Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function.** *Physiol Rev*, 2002, v.82, pp.47-95.
93. Dumont Y, D'amours M, Lebel M, Lariviere R. **Supplementation with a Low Dose of L-Arginine Reduces Blood Pressure and Endothelin-1 Production in Hypertensive Uraemic Rats.** *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2001, v.16, No.4, pp.746-754.

94. Dunn W, Lerman A, Shah V. Clinical Expression of Endothelial Dysfunction. *Heart Metabol*, 2002, v.13, pp.11-16.
95. Evans M et al. Ciprofibrate Therapy Improves Endothelial Function and Reduces Postprandial Lipemia and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*, 2000, v.101, p.1773-1779.
96. Fava D et al. Gliclazide Improves Antioxidant State and Nitric Oxide Mediated Vasodilation in Type 2 Diabetes. *Diabet. Med.*, 2002, v. 19, pp. 752-757.
97. Fayed HM et al. Nitric Oxide Generation by Peripheral Blood Cells in Chronic Renal Failure. *Br J Biomed Sci*, 2002, v.59, No.1, pp.24-29.
98. Federici M et al. C972R IRS-1 Variant Impairs Insulin Regulation of Endothelium Nitric Oxide Synthase in Cultured Human Endothelial Cells. *Heart Metab*, 2004, v.22, pp.42-44.
99. Feener EP, King GL. Endothelial Function and the Diabetic Vasculature. *Lancet*, 1997, v.350, suppl.1, pp.9-13.
100. Feingold KR et al. LDL Subclass Phenotypes and Triglyceride Metabolism in Non-Insulin Dependent Diabetes. *Atheroscler Thromb*, 1992, v.12, pp.1496-1502.
101. Felaco M et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Expression and Localization in Healthy and Diabetic Rat Hearts. *Ann Clin Lab Sci*, 2001, v.31, pp.179-186.
102. Ferrannini E et al. Effects of Fatty Acids on Glucose Production and Utilization in Men. *J Clin Invest*, 1983, v.72, pp.1373-1377.
103. Festa A et al. Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, 2000, v.102, pp.42-47.
104. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The Metabolic Syndrome and Antioxidant Concentrations: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes*, 2003, v.52, pp. 2346-2352.
105. Frazee E et al. Ambient Plasma Free Fatty Acid Concentrations in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus: Evidence for Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, v.61, pp.807-811.
106. Fraser SJ, Newby DE, Uren NG. Regulation of Coronary Perfusion. *Heart Metab*, 2004, v.22, pp.37-41.
107. Fruhbeck G. Nutrition Society Medal Lecture. A Heliocentric View of Leptin. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2001, v.60, pp.301-318.
108. Galle J, Wanner C. Impact of Nitric Oxide in Renal Hemodynamics and

109. Garber A et al. **Initial Hyperglycemia, Weight and Age in the Blood Glucose Lowering Efficacy and Incidence of Hypoglycemic Symptoms with a Single Tablet Metformin-Glibenclamide Therapy (Glucovance) in Type 1 Diabetes.** *J Pharmacol Therapeutics*, 2003, v.5, No.3, pp.171-179.
110. Garin MC, Kalix B, Morabia A, James RW. **Small, Dense Lipoprotein Particles and Reduced Paraoxonase-1 in Patients with the Metabolic Syndrome.** *J Clin Endocrinol Metab.*, 2005, v.90, No.4, pp. 2264-2269.
111. Gennings P. **Vascular Benefits of Gliclazide beyond Glycemic Control.** *Metabolism*, 2000, v.49, No.10, suppl.2, pp.17-20.
112. Giugliand D et al. **Oxidative Stress and Diabetes Vascular Complications.** *Diabetes Care*, 1996, v.19, No.13, pp.257-267.
113. Gram J, Jespersen J. **Increased fibrinolytic potential induced by gliclazide in types I and II diabetic patients.** *Am J Med*, 1991, v.90, No.6, suppl.1, pp.S62-S66.
114. Gribble FM. **Differential Selectivity of Insulin Secretagogues: Mechanisms, Clinical Implications and Drug Interactions.** *38th EASD Meeting, Budapest (Hungary)*, September 1-5, 2002.
115. Gustafsson I et al. **Long-Term Prognosis of Diabetic Patients with Myocardial Infarction: Relation to Antidiabetic Treatment Regimen.** *Eur. Heart J.*, 2000, v.21, pp.1937-1943.
116. Haffner SM et al. **Cardiovascular Risk Factors in Confirmed Prediabetic Individuals. Does the Clock for Coronary Heart Disease Start Tikling before the Onset of Clinical Diabetes.** *JAMA*, 1990, v.263, pp.2893-2898.
117. Haffner SM et al. **Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Non-Diabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction.** *N Engl J Med*, 1999, v.339, pp.229-234.
118. Haffner SM. **Clinical Relevance of Oxidative Stress Concept.** *Metabolism*, 2000, v.49, No.2, suppl.1, pp.30-34.
119. Haffner SM. **Clinical Relevance of Oxidative Stress Concept.** *Metabolism*, 2000, v.49, No.2, suppl.1, pp.30-34.
120. Haffner SM. **Epidemiology of CVD in Type 2 Diabetes.** *38th EASD Meeting, Budapest (Hungary)*, September 1-5, 2002.
121. Hallemeesch MM, Soeters PB, Deutz NE. **Renal Arginin and Protein Synthesis Are Increased During Early Endotoxemia in Mice.** *Am J Physiol*, 2002, v.282, No.2, pp.316-323.

122. Hammes HP, Brownlee M. **Pathophysiologic Mechanisms of the Diabetes Angiopathy.** 36th EASD Meeting, Budapesht (Hungary), September 1-5, 2002.
123. Handelsman Y. **The Syndrome.** 2nd Annual World Congress of the Insulin Resistance Syndrome, Los Angeles (USA), November 18-20, 2004.
124. Hansel B et al. **Metabolic Syndrome Is Associated with Elevated Oxidative Stress and Dysfunctional Dense High-Density Lipoprotein Particles Displaying Impaired Antioxidative Activity.** *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, v.89, No.10, pp. 4963-4971.
125. Heeringa P et al. **Lack of Endothelial Nitric Oxide Synthase Aggravates Murine Accelerated Antiglomerular Basement Membrane Glomerulonephritis.** *Am J Pathol*, 2000, v.156, No.3, pp.879-888.
126. Heitzer T et al. **Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress and Risk of Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease.** *Circulation*, 2001, v.104, pp.2673-2678.
127. Hishikawa K, Luscher TF. **Pulsative Stretch Stimulates Superoxide Production in Human Aortic Endothelial Cells.** *Circulation*, 1997, v.96, No.10, pp.3610-3616.
128. Homing B et al. **Comparative Effects of ACE Inhibition and Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonism of Bioavailability of Nitric Oxide in Patients with Coronary Artery Disease.** *Circulation*, 2001, v.103, pp.799-805.
129. Inoguchi T et al. **High Glucose Level and Free Fatty Acid Stimulate Reactive Oxygen Species Production through Protein-Kinase C-Dependent Activation of NAD(P)H Oxidase in Cultured Vascular Cells.** *Diabetes*, 2000, v.49, No.11, pp.1939-1945.
130. Inzucchi SE et al. **Efficacy and Metabolic Effects of Metformin and Troglitazone in Type 2 Diabetes Mellitus.** *N Engl J Med*, 1998, v.338, No.13, pp. 867-872.
131. Isomaa B et al. **Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated with the Metabolic Syndrome.** *Diabetes Care*, 2001, v.24, pp.683-689.
132. Isomaa B et al. **The Metabolic Syndrome Influences the Risk of Chronic Complications in Patients with Type 2 Diabetes.** *Diabetologia*, 2001, v.44, pp.1148-1154.
133. Iuchi T et al. **Glucocorticoid Excess Induces Superoxide Production in Vascular Endothelial Cells and Elicits Vascular Endothelial Dysfunction.** *Circ. Res.*, 2003, v.93, pp.81-87.
134. Jennings PE et al. **Effects of Gliclazide of Platelet Reactivity and Free Radicals in Type 2 Diabetic Patients: Clinical Assessment.** *Metabolism*, 1992, v.41, No.5, suppl.1, pp.36-39.
135. John S, Schmieder RE. **Impaired Endothelial Function in Arterial Hypertension and Hypercholesterolemia: Potential Mechanisms and**

Differences. *J Hypertens*, 2000, v.18, No.4, pp.363-374.

136. Joshua A et al. **Ascorbate Restores Endothelium-Dependent Vasodilation Impaired by Acute Hyperglycemia in Humans.** *Circulation*, 2001, v.103, pp.1618-1623.
137. Joshua A et al. **Diabetes and Atherosclerosis – Epidemiology, Pathophysiology and Management.** *JAMA*, 2002, v.287, No.19, pp.2570-2581.
138. Ju JG et al. **A Comparison of Troglitazone and Metformin on Insulin Requirements in Euglycemic Intensively Insulin-Treated Type 2 Diabetes Patients.** *Diabetes*, 1999, v.48, pp. 2414-2421.
139. Kannel WB, McGee DL. **Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham Study.** *JAMA*, 1979, v.241, pp.2035-2038.
140. Kashyap SR et al. **The Role of Nitric Oxide in Endothelial Dysfunction and Insulin Resistance in Healthy Subjects and Type 2 Diabetic Patients.** *38th EASD Meeting, Budapesht (Hungary)*, September 1-5, 2002.
141. Kengatharan KM, De Kimpe SJ, Thiemermann C. **Role of Nitric Oxide in the Circulating Failure and Organ Injury in a Rodent Model of Gram-Positive Shock.** *Br J Pharmacol*, 1996, v.119, No.7, pp.1411-1421.
142. Kim SH, Reaven GM. **The Metabolic Syndrome: One Step Forward, Two Steps Back.** *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2004, v.1, No.2, pp.67-75.
143. Kimmel B, Enzucchi SE. **Oral Agents for Type 2 Diabetes: An Update.** *Clinical Diabetes*, 2005, v.23, No.2, pp. 64-76.
144. Kipiani V, Gambashidze K, Sanikidze T. **Malignant Growth, Eritrocytes, Hemorheology and Microcirculation.** *ABRE*, 2001, v.1, No.1, pp.15-27.
145. Knaapen P, Van Dockum WG. **Imagine of Endothelial Dysfunction.** *Heart Metab*, 2004, v.22, pp.33-36.
146. Koltai MZ et al. **Characteristics of Coronary Endothelial Dysfunction in Experimental Diabetes.** *Cardiovasc Res*, 1997, v.34, No.1, pp.157-163.
147. Kotsiuruba AV et al. **A Chronic Hyperimmunocomplex Process and Its Interrelationship with Free Radical Generating System.** *Fiziologicheskii Zhurnal*, 2000, v.46, No.1, pp.14-24.
148. Kuboki K et al. **Regulation of Endothelial Constitutive Nitric Oxide Synthase Gene Expression in Endothelial Cells and in vivo: A Specific Vascular Action of Insulin.** *Circulation*, 2000, v.101, No.6, pp.676-681.
149. Kumar D, Luna-Lollie T, Madha S. **One-Hour Meal Tolerance Test to Assess Withdrawal of Insulin Therapy in Overweight Patients with Type 2 Diabetes.** *Endocr. Pract.*, 2001, v.7, pp.256-261.

150. Kvezereli M et al. **Effects of Plaferon LB (PLB) on Concanavalin A-Induced Hepatitis in Mice.** *ABRE*, 2002, v.2, No.2, pp.133-138.
151. Laakso M et al. **Lipids and Lipoproteins Predicting Coronary Heart Disease Mortality and Morbidity in Patients with Non-Insulin Dependent Diabetes.** *Circulation*, 1993, v.88, pp.1421-1430.
152. Laka HM et al. **The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle Aged Men.** *JAMA*, 2002, v.288, pp.2709-2716.
153. Landmesser U et al. **Vascular Extracellular Superoxide Dismutase Activity in Patients with Coronary Artery Disease: Relation to Endothelium-Dependent Vasodilation.** *Circulation*, 2000, v.101, No.19, pp.2264-2270.
154. Li X, Zhou ZG, Yang L, Huang G, Yan X. **Metabolic Syndrome and Latent Autoimmune Diabetes in Adults.** *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2003, v. 25, No. 6, 676-679.
155. Libbi P. **Inflammation in Atherosclerosis.** *Nature*, 2002, v.420, pp.868-874.
156. Linnemann B et al. **C-Reactive Protein (CRP) Is a Strong Independent Predictor of Death: Association with Multiple Facets of the Metabolic Syndrome.** *Congress of the IDF, Paris (France)*, 24-29 August, 2003.
157. Long H, Zhang X, Hou F. **Effects of Special Removal of Circulating Tumor Necrosis Factor- α by Immunoabsorption on Nitric Oxide in Endotoxin Shock.** *Chinese Medical Journal*, 1998, v.78, No.1, pp.23-26.
158. Love S. **Oxidative Stress in Brain Ischemia.** *Brain Pathol*, 1999, v.9, No.1, pp.119-131.
159. Lu W et al. **Non-HDL-Cholesterol as a Predictor of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. The Strong Heart Study.** *Diabetes Care*, 2003, v.26, pp.16-23.
160. Lund DD et al. **Gene Transfer of Endothelial Nitric Oxide Synthase Improves Relaxation of Carotid Arteries from Diabetic Rabbits.** *Circulation*, 2000, v.101, No.9, pp.1027-1033.
161. Magre J et al. **Human Hormone Sensitive Lipase: Genetic Mapping Identification of a New Dinucleotide Repeat and Association with Obesity and NIDDM.** *Diabetes*, 1998, v.47, No.2, pp.284-286.
162. Malaguamera M et al. **Treatment of Hypertriglyceridemia. Current Aspects.** *Recent Prog Med*, 2000, v.91, No.7-8, pp.379-387.
163. Marianne C et al. **Endothelium Function: Strategies for Early Intervention.** *Cardiovascular Drugs & Therapy*, 1998, v.12, pp.125-134.
164. Marina LH et al. **Nitric Oxide Availability in Diabetes Mellitus.** *Diab Metab Rev*, 1998, v.14, pp.241-249.

165. Martensson L et al. **Generation of Nitrate Duration Dialysis as a Measure of Nitric Oxide Synthesis.** *Artificial Organs*, 1997, v.21, No.2, pp.163-167.
166. Martinez-Mier G, Toledo-Pereira LH, Bussell S. **Nitric Oxide Diminishes Apoptosis and p53 Gene Expression after Renal Ischemia and Reperfusion Injury.** *Transplantation*, 2000, v.70, No.10, pp.1431-1437.
167. Massi BM, Federici MO. **Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes: The Role of Hyperglycaemia.** *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1999, v.107, suppl.4, pp.S120-S123.
168. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. **Impaired Endothelial Function with Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus.** *J Am Coll Cardiol*, 2001, v.37, No.5, pp. 1344-1350.
169. Meigs JB et al. **Hyperinsulinemia, Hyperglycemia and Impaired Hemostasis: The Framingham Offspring Study.** *JAMA*, 2000, v.283, No.2, pp.221-228.
170. Merabishvili N, Sanikidze T, Sioridze E. **Contemporary Understanding of Etiopathogenesis of Preclampsia.** *ABRE*, 2002, v.2, No.2, pp.95-102.
171. Millgard J, Lind L. **Acute Hypertension Impairs Endothelium-Dependent Vasodilation.** *Clin Sci*, 1998, v.94, No.6, pp.601-607.
172. Moeslinger T, Shieckermann PG. **Urea-Induced Inducible Nitric Oxide Synthase Inhibition and Macrophage Proliferation.** *Kidney-International-Supplement*, 2001, v.78, pp.2-8.
173. Munzel T et al. **Effects of Long-Term Nitroglycerin Treatment on Endothelial Nitric Oxide Synthase (NOS III) Gene Expression, NOS III-Mediated Superoxide Production and Vascular NO-Bioavailability.** *Circ Res*, 2000, v.86, No.1, pp.E7-E12.
174. Mykkanen L et al. **Microalbuminuria precedes the development of NIDDM.** *Diabetes*, v.43, No.4, pp.552-557.
175. Nagi DK et al. **Effects of Metformin on PAI-1 Levels.** *Diabetes Care*, 1993, v.16, pp. 621-629.
176. Napoli C, Ignarro L. **Nitric Oxide and Atherosclerosis.** *Nit Ox: Biol Chem*, 2001, v.5, No.2, pp.88-97.
177. Natali A et al. **Insulin Sensitivity, Vascular Reactivity and Clamp-Induced Vasodilation in Essential Hypertension.** *Circulation*, 1997, v.96, pp.849-855.
178. Naruse M et al. **Insulin Resistance and Vascular Function.** *Nippon Rinsho*, 2000, v.58, No.2, pp.344-347.
179. NCEP, Expert Panel of Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Adults. **Execution Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection and Evaluation and Treatment of High Blood**

Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, v.285, pp.2486-2497.

180. Niskanen L et al. **Inflammation Increases the Risk of Metabolic Syndrome and Diabetes in Middle Aged Men.** *Congress of the IDF, Paris (France)*, 24-29 August, 2003.
181. **Nitric Oxide (Endothelium-Derived Released Factor).** From: **Endocrinology & Metabolism (Third Edition).** Eds. Felig P, Baxter JD & Frohman LA, *New York: McGraw-Hill Inc.*, 1995, pp.774-777.
182. Noda Y et al. **Gliclazide Scavenges Hydroxyl and Superoxide Radicals: An Electron-Spin Resonance Study.** *Metabolism*, 2000, v.49, No.2, suppl.1, pp.14-16.
183. O'Brien R, Timmens K. **The Role of Oxidation and Glycation in the Pathogenesis of Diabetic Atherosclerosis.** *Trends Endocrinol Metab*, 1994, v.5, No.8, pp.329-334.
184. O'Brien RS, Luo M. **The Effects Gliclazide and Other Sulfonylureas on Low-Density Lipoprotein Oxidation in vitro.** *Metabolism*, 1997, v.46, No.12, suppl.1, pp.22-25.
185. Ozturk H et al. **The Facts of the Nitric Oxide Donor Molsidomine Prevent in Warm Ischemia-Reperfusion Injury of the Rat Renal.** *Int Urol & Nephrol*, 2001, v.32, No.4, pp.601-607.
186. Paniagua OA, Bruant MB, Panza JA. **Transient Hypertension Directly Impairs Endothelium Dependent Vasodilation of the Human Microvasculature.** *Hypertension*, 2000, v.36, No.6, pp.941-944.
187. Pask-Madsen C et al. **Insulin-Stimulated Endothelial Function in Patients with Type 2 Diabetes and Ischemic Heart Disease.** *Diabetes*, 2001, v.50, pp. 2611-2618.
188. Patel RP, Levonen AL, Crawford JH. **Mechanisms of the Pro- and Antioxidant Actions of Nitric Oxide in Atherosclerosis.** *Cardiovasc Res*, 2000, v.47, pp.467-474.
189. Parulkar AA et al. **Nonhypoglycemic Effects of Thiazolidinediones.** *Ann Intern Med*, 2001, v.134, pp.61-71.
190. Petrie IR et al. **Endothelial Nitric Oxide Production and Insulin Sensitivity: A Physiological Link with Implications for Pathogenesis of Cardiovascular Disease.** *Circulation*, 1996, v.93, pp.1331-1333.
191. Pieper GM, Langenstroer P, Siebeneich W. **Oxidative Stress and the Endothelium.** *Cardiovasc Res*, 1997, v.34, pp.145-156.
192. Pyorala M et al. **Hyperinsulinemia Predicts Coronary Heart Disease Risk in Healthy Middle Aged Men.** *Circulation*, 1998, v.98, pp.398-404.

193. Randle PJ et al. **The Glucose-Fatty Acid Cycle: Its Role in Insulin Sensitivity and the Metabolic Disturbances of Diabetes Mellitus.** *Lancet*, 1963, v.281, No.7285, pp.785-789.
194. Reaven GM. **Banting Lecture 1988. Role of Insulin Resistance in Human Disease.** *Diabetes*, 1988, v.37, No.12, pp.1595-1607.
195. Reaven GM. **The Fourth Musketeer – from Alexandre Dumas to Claude Bernard.** *Diabetologia*, 1995, v.38, pp.3-13.
196. Reaven GM. **Insulin Resistance or Compensatory Hyperinsulinemia: Which is the Curprit?** *2nd Annual World Congress of the Insulin Resistance Syndrome, Los Angeles (USA)*, November 18-20, 2004.
197. Renier G, Desfaits AE, Serri O. **Gliclazide Decreases Low-Density Lipoprotein Oxidation and Monocyte Adhesion to the Endothelium.** *Metabolism*, 2000, v.49, No.2, suppl.1, pp.17-22.
198. Renier G et al. **Monocyte Adhesion in Diabetes Angiopathy: Effect of Free Radical Scavenging.** *38th EASD Meeting, Budapesht (Hungary)*, September 1-5, 2002.
199. Riserus UM, Basu S, Vessby B. **Dietary Trans-9-cis-11 Conjugated Linoleic Acid (CLA) Increases Insulin Resistance and Markers of Oxidative Stress and Inflammation in Men with Abdominal Obesity.** *Congress of the IDF, Paris (France)*, 24-29, August 2003.
200. Rodriguez-Moctezuma JR, Robles-Lopez G, Lopez-Carmona JM, Gutierrez-Rosas MJ. **Effects of metformin on the body composition in subjects with risk factors for type 2 diabetes.** *Diabetes Obes Metab.*, 2005, v.7, No.2, pp. 189-192.
201. Rosen P. **The Pathophysiology of the Diabetic Heart.** *38th EASD Meeting, Budapesht (Hungary)*, September 1-5, 2002.
202. Rosnick HI et al. **Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Disease in Non-Diabetic American Indians.** *Diabetes Care*, 2003, v.26, pp.861-867.
203. Roytberg GE, Artamonova IA, Ushakova TI. **The Endothelium-Dependent Vasodilation in Patients with Insulin Resistance Syndrome.** *2nd Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome*, 18-20 November, 2004, Los Angeles, USA.
204. Ruetten H. **Attenuation of Endotoxin-Induced Multiple Organ Dysfunction by 1-amino-2-hydroxy-gaunidine, a Potent Inhibitor of Inducible Nitric Oxide Synthase.** *Br J Pharmacol*, 1996, v.118, No.2, pp.261-270.
205. Sako Y, Grill VE. **A 48-Hour Lipid Infusion in the Rat Time-Dependently Inhibits Glucose-Induced Insulin Secretion and**

b-cell Oxidation through a Process Likely Coupled to Fatty Acid Oxidation. *Endocrinology*, 1990, v.127, pp.1580-1589.

- 206 Saito M, Miyagawa I. **Real Time Monitoring of Nitric Oxide in Ischemia-Reperfusion Rat Kidney. *Urol Res*, 2000, v.28, No.2, pp.141-146.**
- 207 Salman S et al. **Comparison of Acarbose and Glyclazide as First-Line Agents in Patients with Type 2 Diabetes. *Curr Med Res Opin*, 2001, v.16, No.4, pp. 296-306.**
- 208 Samyal AJ, Caravati C. **From Steatosis to Steatohepatitis. *2nd Annual World Congress of the Insulin Resistance Syndrome, Los Angeles (USA)*, November 18-20, 2004.**
- 209 Scherrer U, Sartori C. **Defective Nitric Oxide Synthesis: A Link Between Metabolic Insulin Resistance, Sympathetic Ovaractivity and Cardiovascular Morbidity. *European Journal of Endocrinology*, 2000, v.142, pp.315-323.**
- 210 Shao J et al. **Protective Role of Nitric Oxide in a Model of Thrombotic Microangiopathy in Rats. *J Am Soc Nephrol*, 2001, v.12, No.10, pp.2088-2097.**
- 211 Saw JI, Zimmet PZ, George K, Alberti MM. **Metabolic Syndrome – Do We Really Need a New Definition? Metabolic Syndrome and Related Dezorders, 2005, v. 3, pp. 191-193.**
212. Shestakova MV et al. **Endothelial Relaxation Factor in the Development of Diabetic Nephropathy. *Vestnik Rossiskoi AMN*, 1995, v.5, pp.30-34.**
213. Shiderman WK et al. **Comparison of the Associations of Apolipoprotein B and Low-Density Lipoprotein Cholesterol with Other Cardiovascular Risk Factors in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, 2003, v.103, pp.2312-2316.**
214. Shimabukuro M et al. **Endothelium-Dependent and Independent Dysfunction in Subjects with Impaired Glucose Tolerance or Diabetes Mellitus. *Congress of the IDF, Paris (France)*, 24-29 August, 2003.**
215. Shulman GA. **Cellular Mechanisms of Insulin Resistance. *J Clin Invest*, 2000, v.106, No.2, pp.171-176.**
216. Smith JK et al. **Long-Term Exercise and Atherogenic Activity of Blood Mononuclear Cells in Persons at Risk of Developing Ischemic Heart Disease. *JAMA*, 1999, v.281, No.18, pp.1722-1727.**
217. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. **Insulin-Treated Diabetes is Associated with a Market Increase in Mortality in Patients with Advanced Heart Failure. *Am. Heart J.*, 2005, v.149, No.1, pp.168-174.**

218. Spallone V et al. Does Autonomic Neuropathy Play a Role in Erythroetin Regulayion in Non-proteinuric Type 2 Diabetic Patients? *Diab Med*, 2004, v. 21, No. 11, pp. 1174-1180.
219. Srivastava RC et al. Evidence for the Involvement of Nitric Oxide in Cisplatin-Induced Toxicity in Rats. *Biometals*, 1996, v.9, No.2, pp.139-142.
220. Stehower CDA, Schaper NC. The Pathogenesis of Vascular Complications of Diabetes Mellitus; One Voice or Many? *Eur J Clin Invest*, 1996, v.26, pp.535-543.
221. Susumo S. Physiology and Pathophysiology of K-ATP Channels in the Pancreas and Cardiovascular System: A Review. 38th EASD Meeting, Budapesht (Hungary), September 1-5, 2002.
222. Taddei S et al. Lack of Correlation Between Microalbuminuria and Endothelium Function in Essential Hypertension Patients. *J Hypertens*, 1995, v.13, No.9, pp.1003-1008.
223. Taddei S et al. Vasodilation to Bradikinin Is Mediated by an Ouabain-Sensitive Pathway as a Compensatory Mechanism for Impaired Nitric Oxide Availability in Essential Hypertension Pateints. *Circulation*, 1999, v.100, No.13, pp.1400-1405.
224. Takahashi K, Saito Y. The Role of Superoxide in Relationship Between the Cardiovascular Disease and the Metabolic Disorders Associated with Obesity. *Nippon Rinsho*, 2000, v.58, No.8, pp.1592-1597.
225. Tankova T, Dakovska L, Kirilov G, Koev D. Metformin in the treatment of obesity in subjects with normal glucose tolerance. *Rom J Intern Med.*, 2003, v.41, No.3, p. 269-275.
226. Tannous M et al. Evidence for iNOS-Dependent Peroxynitrite Production in Diabetic Platelets. *Diabetologia*, 1999, v.42, pp.539-544.
227. Taskinen MR. Diabetic Dyslipidemia: from Basic Research to Clinical Practice. *Diabetologia*, 2003, v.46, pp.733-749.
228. Thorn LM et al. Metabolic Syndrome in Type 1 Diabetes: Association with Diabetic nephropathy and Glycemic Control (the FinnDiane study). *Diabetes Care*, 2005, v. 28, No 8, pp. 2019-2024.
229. Trachtman H et al.. Chronic Diabetic Nephropathy: Role of Inducible Nitric Oxide Synthase. *Ped Nephrol*, 2002, v.17, No.1, pp.20-29.
230. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive Blood Glucose Control with Sulfonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Tye 2 Diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, v.352, pp.837-853.

231. Utriainen T et al. **Dissociation Between Insulin Sensitivity of Glucose Uptake and Endothelial Function in Normal Subjects.** *Diabetologia*, 1996, v.39, pp.1477-1482.
232. Vallance P, Leiper J. **Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine: Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Pathway.** *2nd Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome*, 18-20 November, 2004, Los Angeles, USA.
233. Vanhoutte P. **Endothelium-Derived Free Radicals: for Worse and for Better.** *J Clin Invest*, 2001, v.107, No.1, pp.23-25.
234. Vanhoutte P. **Endothelial Function and Dysfunction.** *Heart Metab*, 2004, v.22, pp.5-10.
235. Varin RBS et al. **Improvement of Endothelium Function by Chronic Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Heart Failure: Role of Nitric Oxide, Prostanoids, Oxidant Stress and Bradykinin.** *Circulation*, 2000, v.102, pp.351-356.
236. Veves A et al. **Nitric Oxide and the Diabetic Foot.** *Diabetes*, 1998, v.47, pp.457-463.
237. Virsaladze D et al. **The prevalence of the metabolic syndrome X by different definitions in Georgian population with diabetes mellitus type 2.** *Diabetes and Vascular Disease Research* 2004;1(2):137.
238. Von Eckardstein A. **High Density Lipoproteins in the Intersection of Diabetes Mellitus, Inflammation and Cardiovascular Disease.** *Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress*, 19-23 May, 2004, Marrakech, Morocco.
239. Von Haehling S. **Treatment Options for Endothelial Dysfunction.** *Heart Metab*, 2004, v.22, pp.22-28.
240. Xavier F et al. **Obesity – A Modern-Day Epidemic.** *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, v.83, No.1, pp.3-6.
241. Xie L, Hattori Y, Tume N, Gross SS. **The Preferred Source of Arginine for High-Output Nitric Oxide Synthesis in Blood Vessels.** *Seminars in Perinatology*, 2000, v.24, No.1, pp.41-45.
242. Yanagisawa H et al. **Role of Angiotensin II, Endothelin-1, and Nitric Oxide in HgCl₂-Induced Acute Renal Failure.** *Toxicology & Applied Pharmacology*, 1998, v.152, No.2, pp.315-326.
243. Zhang C, Walker LM, Mayeux PR. **Role of Nitric Oxide in Lipopolysaccharide-Induced Oxidant Stress in the Rat Kidney.** *Biochem Pharmacol*, 2000, v.59, No.2, pp.203-209.

244. Zhang H, Yee D. **The Therapeutic Potential of Agents Targeting the Type 1 Insulin-Like Growth Factor Receptor.** *Expert Opin. Invest. Drugs*, 2004, v.13, No.12, pp.1569-1577.
245. Zhao H et al. **Long-Term Vascular Effects of L-NAME Are not Solely Mediated by Inhibition of Endothelial Nitric Oxide Synthesis in the Rat Mesenteric Artery.** *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999, v.33, No.4, pp.554-556.
246. Zhuo JL, Mendelson FAO, Ohishi M. **Perindopril Alters Vascular Angiotensin-Converting Enzyme, AT1 Receptor and Nitric Oxide Synthase Expression in Patients with Coronary Heart Disease.** *Hypertension*, 2002, v.39, pp.634-638.
247. Zick J. **Insulin Resistance: A Phosphorylation-Based Uncoupling of Insulin Signaling.** *Trends in Cell Biology*, 2001, v.11, No.11, pp.437-441.