

გურანდა დიასამიძე

**მიკროცირკულაციის
ცვლილებები პირის ღრუს
ქსოვილებში**

თბილისი

2011

რედაქტორი: მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი *გურამ ბეჭაია*

რეცენზენტი: მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი *ელგუჯა მონიავა*

შინაარსი

შესავალი.....	5
ნაწილი პირველი	
კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის და აზოტის ოქსიდის როლი ენის არტერიის ვაზორელაქსაციად.....	9
თავი პირველი	
კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი – ცნობილი ფაქტები და ჰიპოთეზები.....	9
თავი მეორე	
აზოტის ოქსიდი – ცნობილი ფაქტები და ჰიპოთეზები.....	16
თავი მესამე	
მეთოდური მიდგომა და კვლევის მეთოდები.....	29
თავი მეოთხე	
ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული ენის არტერიის პრეპარატების რეაქცია ელექტრულ სტიმულაციასზე.....	39
თავი მესამე	
ატროპინის, პროპრანოლოლის და ნიტრო -არგინინ მეთილ ესტერის (L-NAME) ეფექტი ენის არტერიის რეალისებრი სეგმენტის ელექტროსტიმულაციით გამოწვეულ რელაქსაციაზე.....	42
თავი მესამე	
კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის (CGRP) და მისი რეცეპტორების ანტაგონისტის (CGRP-8-37) ეფექტი ენის არტერიის რეალისებრი სეგმენტის ელექტროსტიმულაციით გამოწვეულ რელაქსაციაზე.....	46
თავი მეშვიდე	
თაღისუფალი რადიკალების გავლენა ენის არტერიის რეალისებრი სეგმენტის ელექტროსტიმულაციით გამოწვეულ რელაქსაციაზე.....	51
თავი მერვე	
თაღისუფალი რადიკალების გავლენა ენის არტერიის რეალისებრი სეგმენტის კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდით გამოწვეულ რელაქსაციაზე.....	54
თავი მცხრამე	
მიღებული შედეგების ანალიზი.....	58

ნაწილი მეორე

აზოტის ოქსიდის ორლი პირის ღრუს ტოვილეზში სისხლის ნაკადის რეგულაციასა და მსპერიმენტული სტომატიტის ბანვითარებაში	67
თავი მათე	
პირის ღრუს ლორწოვანას ანთება – ცნობილი ფაქტები და ჰიპოთეზები.....	67
თავი მეთერთმეტე	
მეთოდური მიდგომა და კელევის მეთოდები	88
თავი მეთორმეტე	
სისხლის ნაკადის ცვლილებები პირის ღრუს ქსოვილებში	95
თავი მესამე	
პირის ღრუს ლორწოვან გარსში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის დინამიკა ექსპერიმენტული სტომატიტის პირობებში	104
თავი მეთოთხმეტე	
მიღებული შედეგების ანალიზი.....	115
დასკვნის მათერ.....	127
ლიტერატურის სია.....	128

შესავალი

ადამიანის პირის ღრუს ღორწოვანი გარსი გახსნილია გარემო პირობების და, შესაბამისად, მრავალი მაკროორგანიზმის ზემოქმედებისაღმი. ამის შედეგად იოლი შესაძლებელია მისი კოლონიზაცია ამ მიკროორგანიზმებით და სხვადასხვა დაავადებების განვითარება.

პირველადი მექანიზმი, რომელიც მოწოდებულია ასეთი პათოგენური კოლონიზაციის პრევენციისაღმი, არის იმუნური სისტემა, რომელიც იმუნური მედიატორების საშუალებით ინვაზიური პათოგენებისგან არასპეციფიკურ, სწრაფ დაცვას ახორციელებს. ეს მოიცავს მოლეკულათა რამდენიმე კლასს, რომლებიც თავდაპირველად იდენტიფიცირებულ იყო, როგორც ანტიმიკრობული პეპტიდები, ხოლო შემდგომში მათი მრავალმხრივი მოქმედების გამოვლენის შედეგად, დამცველი პეპტიდების სახელი მიიღეს.

ნეიროგენული ანთება ის ზოგადი ტერმინია, რომელიც გამოიყენება ისეთი ნეიროპეპტიდების გამოთავისუფლებით ინდუცირებული ნეიროგენული პროცესების მიმართ, როგორიცაა სუბსტანცია P და კალციტონინის გენტან დაკავშირებული პეპტიდი (CGRP). გარდა ვაზოდილატაციური ეფექტისა, ამ პეპტიდების გამოყოფა ანთებითი რეაქციის განვითარებას ინიცირებს. ნეიროგენულმა ანთებამ, თანდაყოლილ იმუნიტეტთან ერთად, შეიძლება პროტექტორული როლი შეასრულოს და დაიცვას ღორწოვანი გარსი, თუმც ამ პროცესმა შესაძლოა მნიშვნელოვანი როლი შეასრულოს გარკვეული დაავადებების პათოგენეზშიც (Moskowitz, 1992). როგორც სუბსტანცია P-მ, ისე კალციტონინის გენტან დაკავშირებულმა პეპტიდმა შესაძლოა გამოიწვიოს სისხლ-ქსოვილის ბარიერის გარღვევა, შეშუპება და სხვა გართულებები (Avellan, 2008).

არის მოსაზრება და შესაბამისი მტკიცებულებებიც, რომ ნეიროგენური ვაზოდილატაცია ხერხემლიანთა გულ-სისხლ-

ძარღვთა სისტემაში ძირითადად განპირობებულია აზოტის ოქსიდით (NO) (Tada et al., 1996). მაგრამ ისიც კარგად არის ცნობილი, რომ აზოტის ოქსიდთან ერთად კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი ითვლება ნეიროგენური ვაზოდილატაციის ერთ-ერთი ყველაზე ძლიერი მექანიზმის ძირითად კომპონენტად.

კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი არის 37 ამინომჟავისგან შედგენილი პეპტიდი, რომელიც ფართოდ არის გავრცელებული არა მარტო ცენტრალურ და პერიფერიულ ნერვულ სისტემებში (Goodman, Iverson, 1986), არამედ მნიშვნელოვნად არის წარმოდგენილი ნერვულ ბოჭკოებში სისხლძარღვთა სისტემის გაყოლებით (Muldberry et al., 1985). როგორც ირკვევა, ორივე ხსენებული ვაზოდილატატორის მოქმედება ორგანიზმში ატარებს მკვეთრად გამოხატულ რეგიონულ ხასიათს. ამ მხრივ კარგად არ არის გარკვეული საკითხი ენის არტერიის რელაქსაციის მექანიზმის შესახებ. კერძოდ, მონაწილეობს თუ არა კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი (CGRP) ან აზოტის ოქსიდი (NO) ამ მექანიზმის ფუნქციობაში და თუ ასეა, რაში გამოიხატება ეს მონაწილეობა უჯრედულ დონეზე.

საჭიროდ მიგვაჩნია ხაზგასმით გამოვკვეთოთ კიდევ ერთი პრობლემა, კერძოდ ის, რომ პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთება ერთ-ერთ მძიმე გართულებად გვევლინება ონკოლოგიურ კლინიკაში რადიო- და ქიმიოთერაპიის ჩატარებისას. კანცეროთერაპიით პროვოცირებული სტომატიტი, იმის მიხედვით პირდაპირ თუ არაპირდაპირ უკავშირდება ქიმიო- და რადიოთერაპიას, პირობითად შეიძლება გაიყოს ორ ჯგუფად. ორივე შემთხვევაში პაციენტი ძალიან ხშირად განიცდის მნიშვნელოვან ტკივილს და დისკომფორტს. სტომატიტის პათოგენეზში აგრეთვე მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია კბილის პროტეზის ტარებისას ლორწოვან გარსზე მექანიკური და ბაქტერიული ფაქტორების ზემოქმედებას.

სტომატიტით დაავადების პრევენციის და მკურნალობის თანამედროვე კლინიკური მეთოდები ბაქტერიოციდული ნივთიერებების შეყვანასთან ერთად, მოიცავს თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის ინჰიბიტორების, ლოკალური ანესთეტიკების, ანთების საწინააღმდეგო და ანალგეზიური პრეპარატების შეყვანას. აღსანიშნავია, რომ პაციენტების მნიშვნელოვან პროცენტში, თითქოსდა განკურნების შემდეგ, ხშირად სიტუაცია კვლავ მეორდება (Ora, 1984; Ichimura, 1985).

ამრიგად, ქიმიო- და რადიოთერაპიით ინდუცირებული სტომატიტი კანცეროთერაპიის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი შემზღუდავი ფაქტორია. ამ პროცედურების მუკოტოქსიკური მოქმედებით გამოწვეული ქსოვილის წყლულოვანი დაზიანებანი უაღრესად მტიკნეულია ავადმყოფისთვის, ხელს უშლის საკვების მიღებას და წარმოადგენს პირის ღრუს ენდოგენური ფლორის ორგანიზმში შეღწევისა და, შესაბამისად, მეორადი ინფექციის განვითარების საშიშ კერას. ამდენად, ლორწოვანი გარსის ანთების პრევენცია და მკურნალობა თანამედროვე მედიცინის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ამოცანას წარმოადგენს.

დიდი ხნის განმავლობაში სტომატიტის ანალიზი იფარგლებოდა პროცესის მხოლოდ ფენომენოლოგიური აღწერით. ამიტომ, მიუხედავად იმისა, რომ მისი განვითარების შესახებ არსებობს გარკვეული მოსაზრებანი, სტომატიტის პათოფიზიოლოგია მნიშვნელოვანწილად მაინც საჭიროებს დამატებით შესწავლას.

გამომდინარე ზემოთქმულიდან, მიზანშეწონილად მიგვაჩნია დეტალურად განვიხილოთ აღნიშნული პრობლემები და შევაჯამოთ როგორც ლიტერატურაში არსებული, ისე ჩვენ მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევის შედეგები ისეთ მნიშვნელოვან საკითხზე, როგორიცაა აზოტის ოქსიდის და კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის როლი პირის ღრუს ქსოვილებში მიკროცირკულაციის რეგულაციაში ნორმის და ექსპერიმენტული სტომატიტის პირობებში.

წარმოდგენილი ნაშრომის პირველ ნაწილში ჩვენ განვიხილავთ აზოტის ოქსიდის და კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის როლს ენის არტერიის ვაზოდილატაციური მექანიზმის ფუნქციობაში. ამასთან ერთად, შევაფასებთ თავისუფალი რადიკალების შესაძლო როლს ამ მექანიზმის ფუნქციობის დარღვევაში. მეორე ნაწილში კი განხილული იქნება ექსპერიმენტული სტომატიტის პირობებში მიღებული მონაცემები.

მადლობელი ვიქნებით, თუ შესაბამისი დარგის სპეციალისტები მოგვაწოდებენ თავის ობიექტურ შენიშვნებს და რჩევებს.

ნაწილი პირველი.
კალციტონინის გენთან დაკავშირებული
პეპტიდის და აზოტის ოქსიდის როლი ენის
არტერიის ვაზორელაქსაციად

თავი პირველი.

კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი – ცნობილი
ფაქტები და ჰიპოთეზები

ცნობილია, რომ კბილის მაღალი ინტენსივობის სტიმულაცია იწვევს ხანგრძლივ ვაზოდილატაციას და სისხლის ნაკადის მატების ინდუცირებას ადამიანის პირსახის არეში. ითვლება, რომ ეს ვაზოდილატაცია უნდა ეფუძნებოდეს ქოლინერგული ბუნების მექანიზმს, რაც კარგად იყო ნაჩვენები ცხოველებში. მაგალითად, არის რამდენიმე ექსპერიმენტული გამოკვლევა, რომლებშიც ნაჩვენებია, რომ ტუჩების, ენის და სახის კანის არტერიები ინერვირებულია პარასიმპათიკური ბოჭკოებით (Kempainen et al., 2001). ამასთან ერთად, ბოცვერის ენის არტერიის იზოლირებულ სეგმენტზე ნაჩვენებია, რომ ნერვული სტიმულაციით გამოწვეული ვაზოდილატაცია შეიცავს როგორც ქოლინერგულ (ატროპინ-მგრძნობიარე), ისე არაქოლინერგულ კომპონენტებს (Brayden, Large, 1999). ამ არტერიის განტოტებები ემსახურება არა მარტო ენის, არამედ ღრძილების სისხლით მომარაგებასაც. ავტორებს მიაჩნიათ, რომ ბოცვერის ენის არტერიის ნერვული ვაზოდილატაციის ქოლინერგულ კომპონენტს თან სდევს ჰიპერპოლარიზაცია, ხოლო არაქოლინერგულს არ უნდა გააჩნდეს ელექტროფიზიოლოგიური კორელატი. ასეთი შერეული ტიპის დილატატორული პასუხი არ არის იშვიათი, იგი აღწერილი იყო სხვადასხვა ორგანოების ქსოვილებში, მათ შორის სანერწყვე ჯირკვალში, ცხვირის ღორწოვან გარსში და სხვ. (Brody, Shaffer, 1970; Eccles, Wilson, 1974; Lundberg, 1981; Lundberg et al., 1982).

წინა საუკუნის ოთხმოცდამეათე წლებში ძაღლებზე ჩატარებულ ცდებში ნაჩვენებია იყო, რომ ენის არტერიის რელაქსაცია, გამოწვეული პერიფერული ნერვის სტიმულაციით, განპირობებულია კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის (CGRP) რეცეპტორების აქტივაციით (Kobayashi et al., 1985), რის მეშვეობით დადგენილ იქნა ამ პეპტიდის მედიატორული მნიშვნელობა და როლი ენის არტერიის ნეიროგენურ ვაზოდილატაციაში. CGRP-ის აღმოჩენის ისტორია ასეთია:

1961 წელს კოპმა და კოლეგებმა განაცხადეს პეპტიდ კალციტონინის არსებობა (Copp et al., 1961). მისი სტრუქტურის განსაზღვრამ აჩვენა, რომ კალციტონინი არის ერთჯაჭვიანი პეპტიდური ჰორმონი, რომელიც შეიცავს 32 ამინომჟავას (Neher et al., 1968).

კალციტონინის გენის მოლეკულური კლონირებისას 1983 წელს აღმოჩენილი იყო კალციტონინის გენთან დაკავშირებული 37-მონომინიანი პეპტიდი – CGRP (Rozenfeld et al., 1983). როგორც CGRP, ისე მისი რეცეპტორები ფართოდ არის გავრცელებული ცენტრალურ ნერვულ (Lee et al., 1985; Ursell et al., 1991; Skofitsch, Jacobowitz, 1985; Sexton et al., 1986; Kruger et al., 1988) და კარდიოვასკულურ სისტემებში (Yoshizaki et al., 1987; Wimalawansa, MacIntyre, 1988; Sigrist et al., 1986; Mulderry et al., 1985). CGRP გეხდება პერიფერიულ ნერვულ სისტემაშიც (სენსორულ განგლიებში), სადაც ხშირად თანაარსებობს სუბსტანცია P-თან (Goldman, Iverson, 1986).

არტერიულ სისტემაში CGRP-რეცეპტორები განაწილების სხვადასხვა სიხშირით ნაპოვია სისხლის მიმოქცევის როგორც პერიფერიულ, ისე ცენტრალურ სისტემებში. მსხვილ არტერიებში იგი დაბალი სიხშირითაა წარმოდგენილი (Nakamuta et al., 1986; McCormack et al., 1989). როგორც წესი, CGRP-რეცეპტორების განაწილება შეესატყვისება თვით პეპტიდის განაწილებას (Tschopp et al., 1985; Goltzman, Mitchell, 1985; Holzer, 1988; Ursell et al., 1991). თუმცა გამონაკლისებიც არის, მაგალითად, ნათხემი, რომელიც გამოირჩევა რეცეპტორების სიჭარ-

ბით. უნდა აღინიშნოს, რომ უკანასკნელი მონაცემების მიხედვით, CGRP-რეცეპტორები ნათხეშში ძირითადად გლიალურ უჯრედებშია და არა პურკინიეს უჯრედებში, როგორც ადრე იყო მიღებული.

CGRP პეპტიდს გააჩნია მაღალი ეაზოდოილატატორული აქტიურობა (Uddman, Edvinsson, 1989; Franco-Cereceda, 1991; Ezra et al., 1987). ამ პეპტიდის ფართო გავრცელება გულ-სისხლძარღვოვან სისტემაში და პერივასკულურ ნერვებში აგრეთვე მეტყველებს იმაზე, რომ იგი დიდ როლს უნდა ასრულებდეს პერიფერიული სისხლძარღვოვანი ტონუსის და ორგანული სისხლის ნაკადის რეგულაციაში (Wimalawansa, 1996).

ცნობილია, რომ ზოგ სისხლძარღვოვან რეგიონში CGRP-ის ეაზოდოილატატორული ეფექტი ხორციელდება ენდოთელური წარმოშობის აზოტის ოქსიდის მეშვეობით და K^+ATP -აზას არხის გახსნით (Nilsson, Edvinsson, 1992; Kitazano, Heistad, Faraci, 1993). Nelson et al. (1990) აღნიშნავენ, რომ არტერიულ გლუვ კუნთებში K^+ -არხის აქტივაციით CGRP იწვევს ჰიპერპოლარიზაციას, მაგრამ ვირთაგვას იზოლირებულ კორონარულ არტერიაში K^+ATP -აზას არხის ანტაგონისტი უძლური აღმოჩნდა ჩაეხშო CGRP-ით გამოწვეული რელაქსაცია (Pernow, 1989).

ლიტერატურაში არსებული მონაცემების ანალიზი დღეისთვის არ გვაძლევს იმის უფლებას, რომ დაბეჯითებით ვამტკიცოთ NO-სა და ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის (cGMP) მონაწილეობა CGRP-ით გამოწვეულ ენდოთელიუმ-დამოკიდებულ ვაზორელაქსაციაში (Wimalawansa, 1996).

ვირთაგვას აორტის რკალში CGRP-ით გამოწვეული ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ვაზორელაქსაცია დაითრგუნა ჰემოგლობინით, რომელიც ბოჭავს ენდოთელურ NO-ს. ასეთივე ეფექტი მიღწეულ იქნა L-NAME-თი (ნიტრო-L-არგინინ-მეთილესტერი), რომელიც არის აზოტის ოქსიდის სინთაზას (NOS) ძლიერი, არასელექციური ინჰიბიტორი. L-NAME-ს ინჰიბიტორული ეფექტის რევერსი შესაძლებელია ჭარბი L-არგინინით.

ითვლება, რომ CGRP-ის ვაზორელაქსაციური პოტენციის განხორციელებისთვის აუცილებელი მოთხოვნაა ენდოთელიუმის ინტაქტურობა და ეს მოთხოვნა გამოირჩევა მკვეთრად გამოხატული რეგიონურობით. სხვადასხვა სისხლძარღვოვან უბნებში CGRP-ის მოქმედების პასუხად გამოვლინდა NO-ს გამოთავისუფლების მნიშვნელოვანი ვარიაბელურობა (Wimalawansa, 1996)

რიგ პუბლიკაციებში ნაჩვენებია, CGRP-ის როგორც ენდოთელიუმ-დამოკიდებული, ისე დამოუკიდებელი ეფექტი. ასე, მაგალითად, ითვლება, რომ აორტაზე ამ ეფექტის მისაღწევად ენდოთელიუმის ინტაქტურობა აბსოლუტურად აუცილებელია (Grace et al., 1987; Gray, Marshall, 1992; Hao et al., 1994). ცნობილია, რომ ვირთაგვას აორტის რკალში CGRP ასტიმულირებს cGMP აკუმულაციას. უფრო მეტიც, ვირთაგვას აორტის ვაზორელაქსაციური პასუხი (ინტაქტური ენდოთელიუმის შემთხვევაში) CGRP-ს მოქმედებაზე ითრგუნება მეთილენის ლურჯით – ციტოზოლური გუანილატ ციკლაზის ინჰიბიტორით და NO-ს სინთეზის ინჰიბიტორებით (Marshall, 1992; Gray, Marshall, 1992; Hao et al., 1994). მაგრამ 1987 წელს გრეისმა (Grace) და თანამშრომლებმა (Grace et al., 1987) აღწერეს, რომ ვირთაგვას აორტის ვაზორელაქსაციის (გამოწვეული აცეტილქოლინით და ნატრიუმის ნიტროპრუსიდით) პარალელურად ვითარდება cGMP-ს აკუმულაცია ენდოთელიუმის როგორც არსებობის, ისე არარსებობის პირობებში, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ CGRP-ს პასუხად გამოყოფილი NO უნდა განსხვავდებოდეს აცეტილქოლინით გამოთავისუფლებულისგან.

არ არის გამორიცხული, რომ აზრთა სხვადასხვაობა CGRP-ის ეფექტის მისაღწევად ენდოთელიუმის არსებობის აუცილებლობის შესახებ, გამოწვეული იყოს მხოლოდ მეთოდური ასპექტებით. სავსებით შესაძლებელია, რომ ენდოთელიუმის არასრული ამოღებისას სისხლძარღვებში, ან ენდოთელიური

ფენის დაზიანების შედეგად იმ სისხლძარღვებში, რომლებშიც ითვლება, რომ იგი ინტაქტურია, მივიღოთ პრინციპული სხვაობა იმ კვლევის შედეგებში, რომლებშიც შეისწავლება ენდოთელიუმ-დამოკიდებული NO-სა და cGMP-ს აკუმულაციის როლი CGRP-ს საპასუხოდ მიღებულ ვაზორელაქსაციაში.

ამგვარად, CGRP-ს ძირითადი ბიოლოგიური ეფექტი არის გლუვი კუნთების რელაქსაცია (Sakata et al., 1993; Kitamura et al., 1994; Nuki et al., 1993; Di Pette, Wimalawansa, 1994). მისი ინტრავენური ინფუზია იწვევს სისტემური არტერიული წნევის დოზა-დამოკიდებულ დაქვეითებას, ხოლო მისი რეცეპტორების ანტაგონისტის გამოყენებისას ვიღებთ ამ ეფექტის რევერსს.

იმის მიუხედავად, რომ CGRP-ს მიაწერენ მნიშვნელოვან როლს მრავალი ბიოლოგიური პროცესების რეგულაციაში (Rosenfeld et al., 1983; Preibisz, 1993), ყველაზე მნიშვნელოვან ფუნქციად მაინც ასახელებენ ორგანოებში სისხლის მიმოქცევის რეგულაციას. CGRP-ის სხვა დადგენილი ეფექტები გამოიხატება კარდიალურ აქსელერაციაში (Preibisz, 1993; Di Pette, Wimalawansa, 1994), ანთების დროს სუბსტანცია P-ს მოქმედების მოდულაციაში (Miyauchi et al., 1987), სენსორული ალემის ნეირომოდულაციაში (Twery, Moss, 1985; Miyauchi et al., 1987) და სხვ. CGRP აგრეთვე გარკვეულ გავლენას ახდენს ახალ სისხლძარღვთა ფორმირებაზე როგორც ფიზიოლოგიურ, ისე პათოლოგიურ პირობებში (ისქემია, ანთება). სხვა მედიატორებთან ერთად, CGRP აგრეთვე მონაწილეობს ანთებითი პიპერემიის წარმოქმნაში (Mulle et al., 1988).

უკანასკნელ წლებში აღინიშნება მზარდი ინტერესი CGRP-სა და მისი ანალოგებისადმი, როგორც თერაპიული საშუალებებისადმი მრავალი დაავადებების დროს. საკმარისია მხოლოდ იმის აღნიშვნა, რომ CGRP-ის შეუძლია უშუალოდ იმოქმედოს სისხლძარღვებზე, გამოიწვიოს პერიფერიული ვაზოდილატაცია და შეამციროს ვასკულური წინაღობა (Holman et al.,

1986; Franco-Cereceda, 1991; Di Pette, Wimalawansa, 1994) და ამ გზით მოგვევლინოს, როგორც პიპერტონიის სამკურნალო საშუალება (Jian et al., 1989; Schifter et al., 1991).

CGRP და მისი აგონისტები გამოიყენება აგრეთვე ისეთი პათოლოგიების დროს, როგორიცაა: გულის კორონარული სისხლძარღვების დაავადება და მიოკარდიუმის ინფარქტი, გულის უკმარისობა, არიტმია, პერიფერიული სისხლძარღვების დაავადება და რეინოს სინდრომი, მამაკაცთა ერექტილური დისფუნქცია და სხვ.

არის თუ არა პლაზმაში ცირკულირებადი CGRP პორმო-ნული ფუნქციის მატარებელიც, ჯერჯერობით არაა გარკვეული, თუმცა ცხადია, რომ ინტრავენური ინფუზიიდან რამდენიმე წამში CGRP აღწევს სამიზნე ქსოვილს (Wimalawansa, 1996).

უკანასკნელ წლებში ნაჩვენები იყო, რომ CGRP-ს გამოთავისუფლებაში სენსიტიური ნერვების პერიფერიული ტერმინალებიდან მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კაპსაიციინი (ვანილოიდი), რომელიც ასევე ჩართულია სუბსტანცია P-ს (SP) და სომატოსტატიინის გამოთავისუფლებაშიც, რაც მიუთითებს პეპტიდების გამოთავისუფლების უშუალო, არა აქსონ-რეფლექსისმაგვარი მექანიზმების არსებობაზე (Szolcsanyi et al., 1998a) ამავე ავტორებმა პარალელურად შეისწავლეს სამივე ნეირო-პეპტიდის (SP, CGRP და სომატოსტატიინი) გამოთავისუფლება ვირთაგვას ტრაქეადან, ინდუცირებული კაპსაიციინის 10^{-8} – 10^{-5} M კონცენტრაციით შეყვანით. გაირკვა, რომ არხების არც ერთი ცნობილი ბლოკატორი არ თრგუნავს პეპტიდების გამოთავისუფლებას კაპსაიციინის ნებისმიერი გამოყენებული კონცენტრაციის პირობებში. შესაბამისად, Szolcsany-იმ ჩამოაყალიბა პოსტულატი, რომ “სენსორული ნეიროპეპტიდების გამოთავისუფლების საიტი ასრულებს აგრეთვე სენსორული რეცეპტორების ფუნქციას”. ეს ჰიპოთეზა განმტკიცებულ იქნა 1999 წელს, როდესაც აჩვენეს, რომ ვანილოიდის რეცეპტორები

ასოცირებული იყო ნერვულ დაბოლოებებში მცირე ზომის ეფიკულებთან (Guo et al., 1999).

სხვა გამღიზიანებელ ნივთიერებებს შორის, რომლებიც მოქმედებენ პირველად სენსორულ ნეირონებზე, კაპსაიციინი გამოირჩევა გარკვეული უნიკალობით, რადგან მის მიერ გამოწვეულ საწყის სტიმულაციას თან სდევს ხანგრძლივი და სტაბილური რეფრაქტერული მდგომარეობა, რომელიც ტრადიციულად დესენსიტიზაციის სახელითაა ცნობილი (Janoso, 1994). თუმცა კაპსაიციინი მოიხსენიება, როგორც “ინსტრუმენტი” პირველადი სენსორული ნეირონებისთვის (Holzer, 1991). თავიდანვე გასაგები იყო, რომ მისი მოქმედების ყველა ასპექტი ვერ შემოისაზღვრებოდა მხოლოდ პირველადი სენსორული ნეირონების აქტივაციით. ერთ-ერთი ასეთი ასპექტია კაპსაიციინის ნეიროტოქსიკური მოქმედება.

1977 წელს ნაჩვენები იყო, რომ ახალშობილ ვირთაგვებში კაპსაიციინის შეყვანა იწვევს მცირე და საშუალო ზომის ნეირონების კედომას (Janoso et al., 1977). აქედან მოყოლებული, კაპსაიციინს იყენებენ კაპსაიციინ-სენსიტიური ნერვული გზების იდენტიფიკაციის მიზნით და მათი როლისა და წვლილის დადგენისთვის ფიზიოლოგიურ თუ პათოლოგიურ მარეგულირებელ პროცესებში (Holzer, 1991).

თითქმის დარწმუნებით შეიძლება ითქვას, რომ კულტურაში კაპსაიციინს შეუძლია ზრდასრული ნეირონების კედომის გამოწვევა (Wood et al., 1988). ასეთი ქმედება განპირობებული უნდა იყოს კალციუმით, ვინაიდან უჯრედგარეთა კალციუმის გამოდენა ან ბლოკირება აფერხებს კაპსაიციინით ინდუცირებულ უჯრედების კედომას (Chard et al., 1990). თუმცა *in vitro* ცდებში კაპსაიციინით ინდუცირებულ ნეირონულ დეგენერაციაში კალციუმი გვევლინება მნიშვნელოვან მონაწილედ. საკითხი იმის შესახებ, რომ შეუძლია თუ არა უჯრედშიგა კალციუმს მიაღწიოს ისეთ მაღალ დონეს, რომ *in vivo* გამოიწვიოს ზრდასრული ნეირონის შეუქცევადი დაზიანება, კვლავ ღიაა.

თავი მეორე

აზოტის ოქსიდი – ცნობილი ფაქტები და ჰიპოთეზები

ვინაიდან კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის მოქმედების მექანიზმები მჭიდროდ კორელირებს აზოტის ოქსიდთან და მათი ფუნქციები თითქმის კონკურენტულ ხასიათს ატარებს, მიზანშეწონილად მიგვაჩნია NO-ს ბიოლოგიური მნიშვნელობისა და მისი მოქმედების მექანიზმების განხილვა.

ორგანული სისხლის მიმოქცევის მარეგულირებელი მექანიზმების კვლევამ წლების განმავლობაში მრავალი პრინციპული მნიშვნელობის ცვლილება განიცადა.

XX საუკუნის 90-ან წლებამდე ვაზოაქტიური მეტაბოლიტების ძირითადი სია ასე გამოიყურებოდა: ნახშირორჟანგი, ადენოზინი, კალიუმის და წყალბადის იონები, პისტამინი, სეროტონინი, ბრადიკინინი და ა.შ. (Демченко и др., 1975; Орлов, Айвар, 1979; Шамсутдинова, 1980; Вайнштейн и др., 1988; Martins et al., 1980; Hansen et al., 1984; Henser et al., 1986; Wahl et al., 1986).

საუკუნის დასასრულს აზოტის ოქსიდის აღმოჩენამ პრინციპულად შეცვალა ექსპერიმენტული კვლევის მიმართულება მსოფლიოს მასშტაბით და ყურადღება მთლიანად იქნა გადართული ამ ახალი ფაქტორის როლისა და ფუნქციის დადგენაზე სისხლის მიმოქცევის რეგულაციაში (Bredt, 1990; Iadecola, 1992; Dimagl et al., 1993; Faraci, Brian, 1994; Brian et al., 1996; Hudetz et al., 1996; Zoccoli, 2001). ინტენსიური კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ აზოტის ოქსიდი არის ის ძლიერი ვაზოდილატატორი, რომელიც თავდაპირველად იდენტიფიცირებულ იქნა, როგორც ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რელაქსაციური ფაქტორი (Furchgott, Zawadski, 1980). ეხლა უკვე ცნობილია, რომ იგი აგრეთვე გამომუშავდება თავის ტვინშიც პერივასკულური ნერვების, გლიის, აქტიური ნეირონების მიერ და, ამდენად, შეუძლია ფართოდ აკონტროლოს სისხლის მიმოქცევის ინტენსივობა თავის ტვინშიც (Brian et al., 1996). ზოგიერთ კვლევაში ნაჩვენებ

იქნა, რომ აზოტის ოქსიდს მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვს სისხლძარღვთა ბაზალურ ტონუსში და ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ნახშირორჟანგით გამოწვეული სისხლის მიმოქცევის მატებაში (Iadecola, 1992).

აზოტის ოქსიდს მნიშვნელოვანი როლი მიანიჭეს სისტემური ჰიპოქსიის (Hudetz et al., 1996; Pelligrino, 1993) და ჰიპოტენზიის პირობებშიც (Toyoda et al., 1997).

დადგენილია, რომ ორგანიზმში აზოტის ოქსიდი (NO) წარმოადგენს სასიგნალო მოლეკულას, რომელიც, გარდა სისხლძარღვთა ტონუსის რეგულაციისა, ჩართულია სხვადასხვა ბიოლოგიური ფუნქციების განხორციელებაში, მათ შორისაა იმუნური სისტემის რეაქციები და ნეიროტრანსმისია (Moncada et al., 1991; Bredt and Snyder, 1992; Nathan, 1992; Knowles and Moncada, 1994; Sessa, 1994; Sessa et al., 1994). აზოტის ოქსიდი ლიპოფილურია, ტრანსცელულარული დიფუზიით იოლად აღწევს ინტრაცელულარულ სამიზნეებს, რითაც გარკვეულწილად ემსგავსება ჰორმონს (Murad, 1998). NO ხასიათდება ხანმოკლე სიცოცხლისუნარიანობით. ჟანგბადი აზოტის ოქსიდს ჟანგავს წყალხსნარში აზოტურ ანჰიდრიდამდე ნიტრიტის შემდგომი წარმოქმნით. თუ ჟანგბადისა და აზოტის ოქსიდის კონცენტრაცია შესაბამისად 20 და 1 მიკრომოლია, მაშინ აზოტის ოქსიდის ნახევარსიცოცხლის დრო დაახლოებით 500 წამია, მაგრამ *in vivo* პირობებში ეს მაჩვენებელი განისაზღვრება 5 წამის ოდენობით, რაც იმაზე მეტყველებს, რომ აზოტის ოქსიდი აქტიურ ურთიერთქმედებაშია უჯრედოვან კომპონენტებთან. ყველაზე დიდი სიჩქარით აზოტის ოქსიდი (NO) რეაგირებს სუპეროქსიდურ ანიონთან (O_2^-) და გარდამავალ ლითონებთან: რკინისა და სპილენძის ჰემურ კომპლექსებთან, რკინაგოგირდოვან სტრუქტურებთან.

აზოტის ოქსიდის უმრავლესი უჯრედული ეფექტების გამოვლენა დამოკიდებულია NO და O_2^- კონცენტრაციათა თანა-

ფარდობაზე, ეინაიდან ბერ ჯგუფზე მოქმედებს არა უშუალოდ აზოტის ოქსიდი, არამედ პეროქსინიტრიტი, რომელიც ბერად უფრო აქტიურია და პოტენციურად უფრო ტოქსიკური შენაერთი, ვიდრე ცალ-ცალკე აღებული NO და O_2 . გარკვეულ პირობებში, მაგალითად, ციტოკინების მოქმედებისას, როდესაც უჯრედებში აქტიურად მიდის თიოლების და რკინა-გოგირდოვანი ცენტრების ჟანგვა, ჭარბობს აზოტის ოქსიდის ციტოტოქსიკური მოქმედება. მაგრამ თუ შეიცვალა კონცენტრაციების ბალანსი, ანუ თუ აზოტის ოქსიდის კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად გადააჭარბებს O_2 -ის კონცენტრაციას, მაშინ ხდება პეროქსინიტრიტის აღდგენა NOS-მდე და ამ პირობებში NO მოქმედებს უკვე როგორც ანტიოქსიდანტი, რომელიც უჯრედებს ჟანგბადის აქტიური ფორმების ციტოტოქსიკური მოქმედებისგან იცავს (Beckman et al., 1994; Brune et al., 1995; Wink et al., 1997).

გარდა მაღალი ქიმიური აქტიურობისა, აზოტის ოქსიდის, როგორც სასიგნალო მოლეკულის მნიშვნელობა, განისაზღვრება მისი სწრაფი დიფუზიის უნარითაც. თანახმად არსებული მონაცემებისა (Malinski et al., 1993), აზოტის ოქსიდი მისი მასინთეზებელი უჯრედისგან საკმარისად შორს და სწრაფად ვრცელდება. სინთეზის დაწყებიდან დაახლოებით ორი წამის შემდეგ მასინთეზებელი უჯრედისგან 100 მკმ დაცილებით აზოტის ოქსიდის კონცენტრაცია წონასწორობის მნიშვნელობის ნახევარს შეადგენს (Lancaster et al., 1994). წარმოქმნის აღგილიდან 160 მკმ დაცილებით (რაც დაახლოებით რვა უჯრედული დიამეტრის ტოლია) სინთეზის მუდმივი დონის შენარჩუნების პირობებში აზოტის ოქსიდის კონცენტრაცია ორჯერ კლებულობს (Lancaster et al., 1994).

ტრადიციული ნეიროტრანსმიტერებისგან განსხვავებით NO არ გროვდება ნერვული დაბოლოებების სინაფსურ ვეზიკულებში და გამოიყოფა სინაფსურ ნაპრალში არა ეგზოციტოზის

მექანიზმის გზით. L-არგინინის L-ციტრულინად კატალიზურად გარდაქმნის თანაპროდუქტის ფერმენტ NO-სინთაზას (NOS) საშუალებით NO-ს მოლეკულა სინთეზდება ფიზიოლოგიური მოთხოვნილების მიხედვით (Burnett, 1997).

აღმოჩნდა, რომ უჯრედში არსებობს NOS ჯგუფის ფერმენტები, რომლებიც შეიცავენ ნეირონულ (nNOS), ენდოთელურ (eNOS) და ინდუცირებად (iNOS) იზოფორმებს. ისინი განსხვავდებიან მოლეკულური, ბიოქიმიური და ფარმაკოლოგიური თავისებურებებით (Knowles and Moncada, 1994; Sessa, 1994).

კონსტიტუციური NOS-ის იზოფორმები (eNOS და nNOS) ჩვეულებრივ არსებობენ ენდოთელურ უჯრედებში და ნეირონებში და აქტივდებიან კალციუმის, კალციუმ-დამაკავშირებელი ცილა კალმოდულინის, ჟანგბადის თანაარსებობისას და იშლებიან ნიკოტინამიდ ფოსფატამდე, მაშინ როცა არგინინის დერივატები ჩვეულებრივ აინჰიბირებენ მათ კატალიზურ აქტიურობას. კონსტიტუციური იზოფორმები, უჯრედშიდა კალციუმის დონის გაზრდამდე (შეესაბამება Ca^{2+} კონცენტრაცია - 0.4 mM) არააქტიურ მდგომარეობაში იმყოფებიან. გაზრდის შედეგად კალმოდულინი დაუკავშირდება კალციუმს და კალციუმ-კალმოდულინის კომპლექსი უკავშირდება და ააქტივებს NOS-ს. უკვე შემდეგ NO სინთეზდება და მცირე რაოდენობით გამოიყოფა, მანამ სანამ შემცირდება კალციუმის დონე. აზოტის ოქსიდის ასეთი პერიოდული წარმოქმნით ხდება სიგნალების გადაცემა. ამის საწინააღმდეგოდ, ინდუცირებადი NOS, იყენებს რა ტეტრაჰიდრობიოპროტეინს, როგორც მის მთავარ კოფაქტორს, ჩვეულებრივ დაკავშირებულია მაკროფაგებთან და იმუნური ფუნქციის სხვა უჯრედებთან. ინდუცირებადი NOS-ის საშუალებით NO დიდი (1000-ჯერ მეტი) ოდენობით მუდმივად სინთეზდება იმ უჯრედებში, რომლებიც ირგვლივ მყოფი უჯრედებისთვის პათოლოგიურს წარმოადგენენ, ანუ ბაქტერიებსა და პარაზიტებში (Burnet, 1997). iNOS-ის

აქტივაციისას NO-ს წარმოქმნა მკვეთრად იზრდება და მაქსიმალურ მნიშვნელობას აღწევს საათების შემდეგ (Меньшикова и др., 2000).

მრავალი ფაქტორი, ისეთი როგორიცაა ოქსიჰემოგლობინისა და პეროქსიდული ანიონის ნაკლებობა, ჰიპოქსია, კალციუმის დაბალი შიგაუჯრედული მარაგი და ექსტრემალური ტუტე-მჟაუერი პირობები, შეიძლება წარმოადგენდეს NO-ს წარმოქმნისა და აქტიურობის ხელის შემშლელ ფაქტორს (Moncada, 1992; Sessa, 1994).

NOS-ის გენის ექსპრესია შესაძლოა გამოვლინდეს კოფაქტორებზე მოთხოვნებით და სხვადასხვა სასიგნალო გზების ურთიერთქმედებით (Sessa, 1994). მისი მარეგულირებელი ზეგავლენების რიცხვში შედის განსაზღვრული ზრდის ფაქტორები, ციტოკინებისა და ტრანსკრიპციის ფაქტორები, ასევე მექანიკური ფაქტორები, როგორიცაა ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ფენომენი, რომელიც განსაზღვრავს ენდოთელური NOS-გენის ექსპრესიას.

ჟანგბადის აქტიური ნაერთებიც ახდენენ გავლენას NOS-ის აქტიურობაზე. დადგენილია, რომ თავის ტვინში L-არგინინისგან NO-ს წარმოქმნის პროცესში, რომელიც კატალიზდება iNOS-ის ციტოლიზური იზოფორმით, მონაწილეობენ სუპეროქსიდ ანიონი, წყალბადის ზეჟანგი და ჰიდროქსიდ რადიკალი (McCell et al., 1989; Claney et al., 1992; Mittal, 1993).

პოსტულირებულ იქნა NO-ს გავლენა NOS-ის აქტიურობის უშუალო უკუკავშირის ინჰიბიციისაზე ენზიმის ჰემის ნაწილთან ურთიერთქმედებით.

NO-ს ძირითად ბიოქიმიურ ფუნქციას წარმოადგენს მეორადი სასიგნალო მოლეკულის 3'.5'-ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის (cGMP) შიგაუჯრედული წარმოქმნის სტიმულირება (Moncada et al., 1991; Bredt and Snyder, 1992, Nathan, 1992; Knowles and Moncada, 1994; Sessa, 1994). NO-ს ეფექტს, დაუკავშირდეს

გუანილატციკლაზას ჰემის ნაწილს, მოსდევს მისი ლოკალური წარმოქმნა და დიფუზია. ის იწვევს გუანილატციკლაზას გააქტივებას, რომელიც შემდგომში გუანოზინ-5'-ტრიფტოფანიდან აკატალიზებს cGMP-ს წარმოქმნას. უფრო მეტად, ვიდრე ციკლური ნუკლეოტიდი 3'.5' – ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატი (cAMP), cGMP ამოღულირებს სხვადასხვა უჯრედშიდა ფუნქციებს გლუვი კუნთების მნიშვნელოვანი რელაქსაციისა და სისხლის ნაკადის მნიშვნელოვანი მატების გზით (Burnet, 1997).

NO-სათვის დამატებით ბიოქიმიურ ფუნქციებს შეადგენს ურთიერთობა ჰემოგლობინთან, სისხლის შრატის ალბუმინთან, არაჰემურ რკინა-გოგირდოვან ცილებთან და მათთან სტაბილური კომპლექსების შექმნა, რაც, თავის მხრივ, იწვევს NO-ს ბიოლოგიური ეფექტების გაერცელებას სისხლძარღვებზე.

NO გამოიყოფა ენდოთელიუმში და მიგრირებს სისხლძარღვთა კედლის გლუვკუნთოვან უჯრედებში, იწვევს რა მათ მოღუწებას და ამგვარად, NO წარმოადგენს ბუნებრივ მიორელაქსანტს, რომლის “სამიზნე” არის სისხლძარღვთა კედლის კუნთი. ნაჩვენებია, რომ ენდოთელური NOS გენის გამოთიშვას მიეყვართ მკვეთრ ჰიპერტენზიამდე. ადამიანში NO-სინთაზას დეფექტებს გენში მიეყვართ ათეროსკლეროზამდე.

როგორც ცნობილია, ფიზიოლოგიურ პირობებში ენდოთელიუმში წარმოქმნილი NO მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სისხლის მიმოქცევის რეგულაციასა და აუტორეგულაციაში (Kobari et al., 1994), ორგანოში მეტაბოლიზმისა და სისხლის ნაკადის შეუღლებაში (Bicher, 1973; Tanaka, 1996), წარმოადგენს ნოციცეპციის, თერმოგენეზის, ყნოსვის მედიატორს (Brett et al., 1990; Lancaster, 1992), მონაწილეობს ასევე ნეიროტრანსმისიისა და მეხსიერების ფორმირებაში, ნეიროენდოკრინული ფუნქციების მოდულაციასა და ქცევით აქტიურობაში (Szabo, 1996). დღეისთვის მას განიხილავენ სისხლძარღვების ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რელაქსაციის განმასხორციელებელ ფაქტორად.

ცენტრალურ და პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში აზოტის ოქსიდის წყაროს წარმოადგენს არაქოლინერგული ნერვები, გლუტამატური ნეირონები, აგრეთვე სისხლძარღვების ენდოთელური უჯრედები, მიკროგლიის უჯრედები და ასტროციტები (Lancaster, 1993). იმუნოპისტოქიმიური მეთოდების გამოყენებით დაადგინეს nNOS-ის ყველაზე მაღალი აქტიურობა ნათხემის გაემ-ერგულ უჯრედებში და ასტროციტებში. NOS-ის ფერმენტული აქტიურობის უფრო დაბალი დონე აღმოჩენილია ჰიპოთალამუსში, შუა ტვინში, სტრიატუმში, თავის ტვინის ქერქის ნეირონებში. ჰიპოკამპის პირამიდულ ნეირონებში აღმოჩენილია ენდოთელური NO-სინთაზას – eNOS-ის მნიშვნელოვანი კონცენტრაცია (Меньшикова, 2000; Баикатова, Раевский, 1998). Ca^{2+} -დამოკიდებული ინდუცირებადი NO-სინთაზა ნორმალურ თავის ტვინში აღმოჩენილი არ იყო (Sinz et al., 1999).

NO დიდი რაოდენობით წარმოიქმნება ხანგრძლივი დროის განმავლობაში და შეზღუდულია მხოლოდ სუბსტრატის და კოფაქტორის რაოდენობით. ისქემიის შემდეგ iNOS-ის მიერ პროდუცირებული NO ავლენს ტოქსიკურ თვისებებს, შესაძლოა პეროქსინიტირების და მისი მეტაბოლიტების ტოქსიკურობის გამო (Iadecola et al., 1995a, b, c). ამის საწინააღმდეგოდ, ექსპერიმენტები აღერგიული ენცეფალიტების იმუნოდამოკიდებული დაზიანების და ცნს-ის ინფექციების მოდელზე მეტყველებენ iNOS-ის პროტექციული როლის შესახებ.

ენდოთელური NO-სინთაზას მიერ წარმოქმნილი NO, ტვინის ტრანემული დაზიანების და ფოკალური ისქემიის მოცულობაში, სისხლის ნაკადის გაზრდის შედეგად იწვევს მდგომარეობის გაუმჯობესებას (Huang et al., 1996 ; De Witt et al., 1997). პირიქით, ნეირონული NO-სინთაზას (nNOS) მიერ წარმოებულმა NO-მ, ისქემიური ან ტოქსიკური ინსულტის შემდეგ, შეიძლება გამოიწვიოს ნეირონების დაზიანება (Huang et al., 1994; Shulz et al., 1995).

რამდენიმე პიპოთეზა იყო მოწოდებული NO-ს წარმოქმნასა და მეტაბოლიზმზე თვით პიპოქსიის უშუალო გავლენის ასახსნელად. პიპოქსია იწვევს შიგაუჯრედული თავისუფალი Ca^{2+} -ის და Ca^{2+} -დამოკიდებული NO-სინთაზის გაზრდას (Luckhoff et al., 1986; Busse, Mulsch, 1990). ის ასევე თრგუნავს პეროქსიდული იონების გენერაციას, რომელიც იწვევს NO-ს ინაქტივაციას (Rubanyi, Vanhoutte, 1986). ანოქსიის მდგომარეობაში NO-ს პროდუქცია დათრგუნულია, რადგან NO-ს სინთეზი საჭიროებს ჟანგბადის მოლეკულების თანაარსებობას (Palmer et al., 1988). Pohl და Busse-მ (Pohl, Busse, 1989) უჩვენეს, რომ პიპოქსია ($\text{PaO}_2 = 24 \pm 8 \text{ mmHg}$) ასტიმულირებს NO-ს გამოყოფას სისხლძარღვებიდან და ენდოთელური უჯრედების კულტურებიდან. აღსანიშნავია, რომ $\text{PaO}_2 = 36-37 \text{ mmHg}$ პიპოქსიის დროსაც ხდება NO-ს სინთეზი და გამოყოფა, როგორც Pohl და Busses-ს შემთხვევაში, თუმცა ენდოთელური უჯრედების ან Ca^{2+} -ის და სუპეროქსიდ ანიონების როლი ჯერ კიდევ გარკვევას საჭიროებს (Ishimura et al., 1996).

დადგენილია, რომ ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული სახეობები ჩართული არიან სხვადასხვა მწვავე და ქრონიკული ანთებითი პროცესების პათოგენეზში. კერძოდ, აზოტის ოქსიდს ხშირად შეუძლია გამოიწვიოს უარყოფითი მოქმედება ანთებით ქსოვილზე, რომელიც მანიფესტირდება გაუარესებული ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ვაზოდილატაციით (Suzuki et al., 2000), ბირთვული ტრანსკრიპციული ფაქტორების აქტივაციით, ანთებითი ციტოკინების შესაბამისი პროდუქციით (Flohe et al., 1997), ლეიკოციტების მობილიზაციით და აქტივაციით (Kubes et al., 1991), აჩქარებული აპოპტოზით (Zhai et al., 2000) და პარენქიმული უჯრედების ნეკროზით (McKenzie et al., 1997). არა-ისქემიურ ცდებში ნაჩვენებია იყო, რომ ეპითელიური ნეკროზი და/ან აპოპტოზი კორელირებს აზოტის ოქსიდის დისრეგულაციასთან (Elliot et al., 2000). ამავე ნაშრომში ნაჩვენებია იყო,

რომ ლორწოვანი გარსის ადრეული ნეკროზი ვითარდება ლიპოპოლისაქარიდებით-ინდუცირებული ანთების და მიკრო-ცირკულაციის მოშლის შედეგად, ხოლო აზოტის ოქსიდის როლი გამოკვეთილია უფრო მოგვიანო სტადიაზე - ეპითელიური აპოპტოზის დროს.

ამგვარად აზოტის ოქსიდის ვაზოდილატაციური ფუნქციის შესახებ ჩვენ შეგვიძლია აღვნიშნოთ, რომ NO-ს კიმიური ბუნება მას უნარს აძლევს დიფუზიის გზით სწრაფად მიაღწიოს სამიზნე უჯრედებამდე, გააქტიუროს ციტოზოლური ფერმენტი - გუანილატ ციკლაზა და ამგვარად გამოიწვიოს ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის (cGMP) ფორმირება (Moncada et al., 1991; Lincoln, 1989). ეს ნუკლეოტიდი კი პროტეინკინაზა G-ს აქტივაციის გზით ასტიმულირებს Ca-ATPაზას, სისხლძარღვოვან გლუვ კუნთებში ამცირებს უჯრედშიდა Ca^{2+} და ამის შედეგად ვითარდება ვაზორელაქსაცია (Persson, 1991; Popescu et al., 1985).

ცნობილია, რომ სისხლძარღვთა სისტემა სხვადასხვა სახის პათოლოგიურ პირობებში პირველ სამიზნეს წარმოადგენს ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალებისთვის (Rubanyi, 1988). ამ მხრივ განსაკუთრებულ მდგომარეობაში იმყოფება პირის ღრუს სისხლძარღვოვანი სისტემა, რომელიც მუდმივად იმყოფება ენდო- და ეგზოგენური ხასიათის ზემოქმედების ქვეშ, რაც ასტიმულირებს ენდოგენური პროსტანოიდების პროდუქციას (Greenberg, Palmer, 1978; Samuelsson, 1979). ამ სისხლძარღვთა სისტემის რეაქტიულობა მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული სწორედ თავისუფალ რადიკალებზე. ცერებრულ არტერიოლებზე ნაჩვენებია იყო (Kontos, 1985), რომ არტერიული წნევის მწვავე მატებისას რიგი ბიოქიმიური გარდაქმნების შემდეგ (Okabe et al., 1985) დიდი რაოდენობით წარმოიქმნება ჰიდროქსილ რადიკალები ($HO\cdot$). ეს უკანასკნელი ცნობილია, როგორც პოტენციური ოქსიდანტი, რომლის ფორმირება იწვევს გახან-

გრძლივებულ ვაზოდilatაციას და სისხლძარღვების ოქსიდაციურ დაზიანებას (Okabe et al., 1983; Marshall and Kontos, 1990).

თავისუფალი რადიკალებით გამოწვეული ცვლილებები სისხლძარღვოვანი სისტემის რეაქციებში დღეისთვის წარმოადგენენ კვლევის ერთ-ერთ ყველაზე აქტუალურ საკითხს, ვინაიდან უკავშირდებიან ისქემიასთან ასოცირებულ პათოლოგიური პროცესების განვითარების ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან პრობლემას (Frei, 1994). ნაჩვენებია, რომ თავისუფალი რადიკალების ძირითადი კმედება გამოიხატება როგორც ვაზოდilatაციით (Lamb, Webb, 1984), ისე ვაზოდilatაციის უნარის მოშლით (Rubanyi, 1988). უფრო მეტიც, დადგენილია, რომ ჰიდროქსირადიკალებით გამოწვეული ენდოთელური დაზიანება აინჰიბირებს როგორც ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რელაქსაციური ფაქტორის გამომუშავებას, ისე ამ ფაქტორის მოქმედების ეფექტს (Todoki et al., 1992).

ამგვარად, ვაზოდilatატორული ფუნქციის მოშლა, გამოწვეული თავისუფალი რადიკალების ჭარბი პროდუქციით, ხელს უწყობს ვაზოკონსტრიქტორული სტიმულისადმი რეაქტიულობის მატებას.

სისხლძარღვის კედელში გენერირებულ თავისუფალ რადიკალებს შეუძლიათ უშუალოდ იმოქმედონ გლუვეკუნთოვან უჯრედებზე, ან გავლენა მოახდინონ ენდოთელურ უჯრედებში ფორმირებული ენდოგენური ვაზოაქტიური მედიატორების პროდუქციას და/ან ბიოლოგიურ აქტიურობაზე. ამასთან ერთად უნდა აღინიშნოს, რომ პრაქტიკულად არ არის შესწავლილი თავისუფალი რადიკალების გავლენა CGRP-ით განპირობებულ ვაზოდilatაციურ რეაქციებზე.

თუ გავითვალისწინებთ, რომ ღრძილებისა და კბილების ჯანმრთელობა მნიშვნელოვანწილად არის დამოკიდებული პირსახის სისხლით მომარაგების რეგულაციაზე, გასაგებია თუ რა დიდი თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა უნდა მიენიჭოს ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების მოქმედების

კვლევას ენის არტერიის CGRP-თ განპირობებულ ნეიროგენურ ვაზოდილატაციაზე. კერძოდ, ირღვევა თუ არა თავისუფალი რადიკალებით CGRP-ით განპირობებული ნეიროგენური რელაქსაცია და თუ ეს ასეა, მაშინ რა არის მოშლილი – რელაქსაციის მექანიზმი უჯრედულ დონეზე?

უკანასკნელი 20 წლის განმავლობაში ლიტერატურაში გამოჩნდა ათეულობით პუბლიკაცია, შესრულებული იზოლირებულ სისხლძარღვებზე, რომელთა ძირითადი მიზანი იყო რეგულაციის მემბრანულ-იონური მექანიზმების და სხვადასხვა სახის ციტორეცეპტორების მოქმედებით განპირობებული ფარმაკო-მექანიკური რეგულაციის თავისებურებათა გამოვლენა. დაახლოებით 70-ანი წლების შუაგულში ჩამოყალიბდა თეორიული კონცეფცია, რომელმაც ცერებრული სისხლძარღვების მაგალითზე გამოავლინა გლუვი კუნთების კონტრაქტილური ფუნქციის კონტროლის ორი ფაქტორი: გარეგანი და შინაგანი. გარეგანი კონტროლის სისტემაში ავტორები გულისხმობდნენ იმ მარეგულირებელი სიგნალების ერთიანობას, რომლებიც მოემართება სისხლძარღვის კედლისკენ და მოიცავს როგორც ამაღნებელ, ისე დამორგუნველ ნერეულ და ჰუმორულ სიგნალებს (Орлов и др., 1975). კონტროლის შინაგან ფაქტორთა სისტემაში გაერთიანებულია ის ფაქტორები, რომლებიც აფორმირებენ მემბრანულ პოტენციალს, არეგულირებენ იონთა ტრანსპორტს, აგზნებისა და კონსტრიქციის შეუღლებას ენერგომომარაგებასთან.

ნათელია, რომ სისხლძარღვის სეგმენტის ნებისმიერი რეაქცია არის გარეგანი და შინაგანი სისტემების ინტეგრირებული ურთიერთქმედების შედეგი, რომელშიც შიდა სისტემა ასრულებს აღმასრულებელი რგოლის როლს და განსაზღვრავს გარე სიგნალების ეფექტურობას. ეს კონცეფცია საკმარისად კარგად ეთანხმება (თეორიულ ასპექტებში) სისხლძარღვის კედლის ტონუსის რეგულაციის არსებულ სქემებს (Москаленко и др., 1975). ამავდროულად, იგი საშუალებას იძლევა დაესახოთ

კონკრეტული ამოცანები სისხლძარღვოვანი სისტემის თვისებების შესასწავლად. ცნობილია, რომ სისხლძარღვოვანი სისტემა ფუნქციურად პეტეროგენურია (Москаленко, 1975). სათანადოდ, ამ სისტემის გარკვეულ უბნებზე ხდება სისხლძარღვის კედლის და მისი გლუვი კუნთების თვისებების თანდათანობითი ან ნახტომისებრი ცვლილება. სავსებით დასაშვებია, რომ ყოველი სისხლძარღვოვანი სეგმენტის მიოგენური აქტიურობის ფორმირება საბოლოო ჯამში დადის სამი ტიპის გლუვიკუნთოვანი ელემენტების გამოყენებაზე:

1. გლუვი კუნთები, რომელთა უმრავლესობა ბუნებრივ პირობებში რიტმულ აქტიურობას ავლენს და არ განსხვავდება ერთმანეთისგან აგზნებისა და გამტარიანობის თვალთახედვით;
2. გლუვი კუნთები, რომლებიც შეიცავენ სხვადასხვა მიოგენური აქტიურობის მქონე უჯრედებს; უჯრედების ერთი ნაწილი გენერირებს აგზნების რიტმს, ხოლო მეორე – აქტივირდება გამტარიანობის ფუნქციის რეალიზაციისას;
3. გლუვი კუნთები, რომელთა უმრავლესობა უმეტესწილად ნეიროგენურად აქტივირდება და ბუნებრივ სიტუაციაში მიოგენურ აქტიურობას არ ავლენს (Гуревич, Берштейн, 1984).

აღნიშნულის ნათელი მაგალითია ის, რომ თავის ტვინის მაგისტრალურ არტერიებს მოსვენებულ მდგომარეობაში რიტმული სპონტანური აქტიურობა არ გააჩნიათ. მისი ინიციაცია ხდება მხოლოდ მაშინ, როდესაც კალიუმში ახდენს გლუვიკუნთოვანი უჯრედების მემბრანის დეპოლარიზაციას (Орлов, Азин, 1974; Азин и др., 1974). გამონაკლისს შეადგენს ადამიანის შიდა საძილე არტერიის გლუვი კუნთები, რომელთაც გააჩნიათ რიტმული სპონტანური აქტიურობის უნარი (სიხშირით 5-6 შეკუმშვა წუთში) (Азин, 1982). დეცეის მონაცემების მიხედვით (Decey et al., 1981), ვირთაგვას შიდა საძილე არტერიის სეგმენტები ავლენენ სპონტანურ აქტიურობას *in vitro* პირობებში.

სპონტანური აქტიურობის მაქსიმუმი ვლინდება მადეპოლარიზირებული KCl-ის ხსნარის (140 მმოლი) მოქმედების შემდეგ.

არსებობს სისხლძარღვების გლუვი კუნთების აქტივაციის ელექტრომექანიკური და ფარმაკომექანიკური გზები (Орлов, Азин, 1974). ითვლება, რომ გლუვკუნთოვანი უჯრედების ელექტროგენური მართვა გარეგანი სტიმულის მოქმედების დროს ხორციელდება მემბრანული პოტენციალის ნელი წანაცვლებით სპაიკური ელექტროგენეზის აღმოცენების ალბათობით (Игнатенко, 1975; Орлов и др., 1975). მაგრამ ზოგიერთი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერების (სეროტონინი, ჰისტამინი, ნორადრენალინი და სხვ.) მოქმედება გლუვ კუნთებზე რეალიზდება უჯრედული მემბრანის ფუნქციური მდგომარეობისგან და მისი ელექტრული მუხტისგან დამოუკიდებლად. ასეთ მოქმედებას მიაწერენ ფარმაკომექანიკური შეუღლების მექანიზმს, რომლის გრადუალური გააქტივება გლუვ კუნთებში შეიძლება გამოვიწვიოთ კალიუმის კონცენტრაციის ზრდით (Азин и др., 1977).

გლუვ კუნთებში მიმდინარე როგორც ელექტრომექანიკური, ისე ფარმაკომექანიკური შეუღლების ანალიზის ერთ-ერთ ყველაზე ობიექტურ მეთოდს უნდა მივიჩნიოთ სისხლძარღვთა იზოლირებული პრეპარატების კუმშვადობის პარამეტრების გაზომვა მექანოტრონული გარდამქმნელების მეშვეობით (Берлин и др., 1976). აღნიშნული განხილული იქნება მომდევნო თავში.

თავი მესამე

მეთოდური მიდგომა და კვლევის მეთოდები

მეთოდური მიდგომის დასაბუთება

როგორც უკვე აღინიშნა წინა თავში, სისხლძარღვთა გლუვი კუნთების ფუნქციის ანალიზის ერთ-ერთ ყველაზე ობიექტურ მეთოდად უნდა მივიჩნიოთ სისხლძარღვთა იზოლირებული პრეპარატების კუმშვადობის პარამეტრების გაზომვა მექანოტრონული გარდამქმნელების მეშვეობით (Берлин и др., 1976). მეთოდი საშუალებას იძლევა გაეზომოთ სისხლძარღვთა ტონუსის მომატების ან დაქვეითების ხარისხი მასზე სხვადასხვა სახის ზემოქმედების პირობებში. ამგვარი მეთოდური მიდგომის შედეგად შესაძლებელი ხდება გლუვი კუნთების რეგულაციის ზოგიერთი მექანიზმის ანალიზი მასში ცენტროგენური ნეიროჰუმორული სიგნალების ჩარევის გარეშე. იგი აგრეთვე ამოუწურავ საშუალებას აძლევს ექსპერიმენტატორს შეისწავლოს ბიოლოგიურად აქტიური სხვადასხვა ნივთიერებების თანმიმდევრული ან კომბინირებული ზემოქმედების ეფექტი გლუვი კუნთების რეაქტიულობაზე. დღემდე ასეთ მიდგომას წარმატებით იყენებდნენ სხვადასხვა ორგანოების შედარებით მსხვილი სისხლძარღვების ფუნქციის შესასწავლად, ხოლო წერილი არტერიების (<500 მკმ) ქცევას აფასებდნენ არაპირდაპირი მეთოდებით. კერძოდ, ვაზოაქტიური ნივთიერების აპლიკაციისას მათი დიამეტრის ცვალებადობის ვიზუალური, ხარისხობრივი შეფასების (შევიწროვდა-გაფართოვდა) მეშვეობით (Linder, Alksue, 1978).

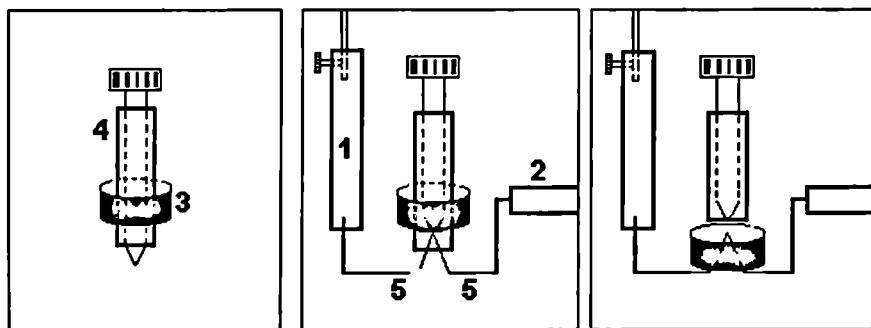
კვლევის ობიექტი

ცდები ჩატარდა 3.5-4 კგ მასის მქონე შინშილას ჯიშის ბოცვერების ენის არტერიის იზოლირებულ პრეპარატებზე.

ნატრიუმის ეტამინალით (40 მგ/კგ) ცხოველების ანესთეზიის შემდეგ ხდებოდა მათი ეთანაზია სწრაფი სისხლგაშეების გამოყენებით.

ბინოკულური მიკროსკოპის ქვეშ გამოყოფილი ენის არტერიას, რომელიც წარმოადგენს გარეთა საძილე არტერიის ყველაზე დიდ კოლატერალურ ტოტს. არტერიას ეყოფილი რამდენიმე რკალისებრ სეგმენტად (დაახლოებით 1.5 მმ სიგრძის). ყველა სეგმენტი დაუყოვნებლივ თავსდება რინგერ-კრებსის გაცივებულ ხსნარში. საჭიროების შემთხვევაში მასალა შეიძლება შევინახოთ მაცივარში 24 საათის განმავლობაში $+5^{\circ}\text{C}$ ტემპერატურაზე (Бельский, 1973; Carrier et al., 1973; Linder, Alksue, 1973).

სპეციალური დამხმარე ინსტრუმენტის (სურ. 2.1) მეშვეობით (Климин, 1989) რინგერ-კრებსის ხსნარგამდინარე კამერის პატარა აბაზანაში პრეპარატს ათავსებენ პლატინისგან დამზადებულ ორ პატარა კავზე (სურ. 3.1), რომლებიც ამავე დროს ასრულებენ ელექტროგამღიზიანებელი ელექტროდების როლს. ერთი კავი ხისტადაა მიმაგრებული მექანოტრონის შტოკზე.



სურ. 3.1. ტენზომეტრული მექანოტრონის კავეზე სისხლძარღვის სეგმენტის წამოცმის ეტაპები. აღნიშვნები: 1 – მექანოტრონი, 2 – გამჭიმავი მოწყობილობა, 3 – სისხლძარღვის რკალისებრი სეგმენტი, 4 – დროებითი დამჭერი, 5 – კავეები

წონასწორული მდგომარეობის მიღწევისთვის პრეპარატი 90 წუთის განმავლობაში იმყოფება მოსვენებულ მდგომარეობაში

და განიცდის მხოლოდ წინასწარ, 153 მმ (15 გ) ძალის პასიურ დაჭიმვას. დაჭიმვის სიდიდე შეირჩევა არტერიის გლუვი კუნთების კუმშვადობის ტესტირების შედეგების მიხედვით. ტესტირება ტარდება სტანდარტული ხსნარებით, რომლებიც შეიცავენ კალიუმს 80 მოლ-ის კონცენტრაციით და საშუალოდ შეადგენს აღნიშნულ სიდიდეს. რინგერ-კრებსის ხსნარის სრული განახლება ხსნარგამდინარ კამერაში ხდება ყოველი 10-15 წუთის განმავლობაში.

რბილი ხისგან (ცაცხვი) დამზადებული სპეციალური ინსტრუმენტით ვახდენდით პრეპარატებიდან ენდოთელური ფენის ჩამოცილებას, მისი სრულფასოვნება მოწმდებოდა აცეტილ-ქოლინზე (10^{-5} M) რეაქციის ტესტით.

სისხლძარღვოვანი პრეპარატების გლუვი კუნთების მექანიკური აქტიურობის რეგისტრაცია

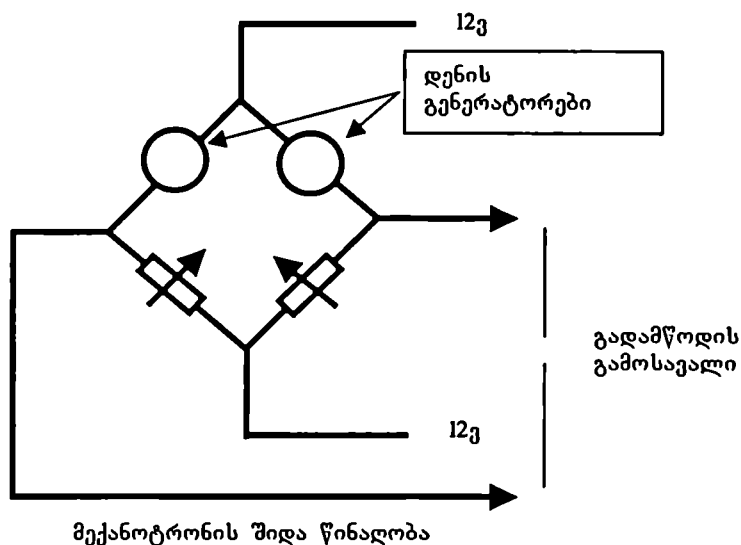
იზოლირებული სისხლძარღვების კონტრაქტილური აქტიურობის რეგისტრაცია შესაძლოა ტენზომეტრულ დანადგარზე იზომეტრულ რეჟიმში 6 1 ტიპის მექანოტრონებით.

მექანოტრონებიდან მიღებული ელექტრული სიგნალი გადაეცემა გამაძლიერებლებს, რომელთათვის შეიძლება გამოვიყენოთ სურ. 32-ზე მოტანილი ხიდური სქემის ანალოგი. მექანოტრონების კალიბრება ტარდება მილინიუტონებში. ამ მიზნით ჰორიზონტალური შტოკი იტვირთება სტანდარტული, მცირე წონის გირებით და სარეგისტრაციო ქაღალდის დიაგრამაზე რეგისტრატორის კალმით აღირიცხება გადახრა საწყისი დონიდან. ასეთი მეთოდი სავსებით მისაღებია დასმული ამოცანის გადაწყვეტის თვალთახედვით, ვინაიდან აღნიშნული ტიპის მექანოტრონები (მექანოელექტრული, ანუ ტენზომეტრული გადამწოდები) ტექნიკაში გამოიყენება წრფივი გადაადგილების და ძალების პრეციზიული აღრიცხვისთვის. თითოეული მექანოტრონის კალიბრება უნდა ჩატარდეს ინდივიდუალურად. ცვალებადობის დიაპაზონი ჩვეულებრივ უნდა

შეადგენდეს 0-102 მნ, რაც საეცებით აკმაყოფილებს ჩვენ მიერ შესასწავლი ობიექტის პოტენციურ მახასიათებლებს.

პრეპარატის დაჭიმვის ნორმირება

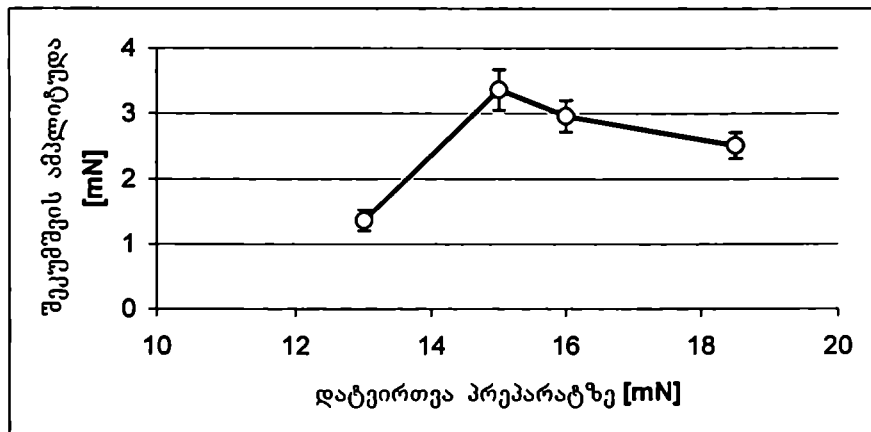
პრეპარატის დაჭიმვა ხორციელდება სპეციალური მოწყობილობით, რომლითაც პრეპარატს შეიძლება მოვდოთ დოზირებული მექანიკური დატვირთვა.



სურ. 3.2. სისხლძარღვთა გლუვი კუნთების პრეპარატების კონტრაქტილური აქტიურობის ტენზომეტრული მეთოდით რეგისტრაციის გამაძლიერებლის ხიდური სქემა

დაჭიმვის სიდიდე ჩვეულებრივ ნორმირდება პრეპარატის მაქსიმალური კონტრაქტილური პასუხების მიხედვით პიპერკალიური (80 მმოლი / 1 ლ) ხსნარის მოქმედებაზე (Кулагина, Удельнов, 1978). პიპერკალიურ ხსნარზე კონტრაქტილური პასუხის სიდიდის დამოკიდებულება პრეპარატის სხვადასხვა დაჭიმულობისას მოტანილია სურ. 3.3-ზე. ამ დიაგრამიდან

ნათლად ჩანს, რომ ენის არტერიის გლუვი კუნთების ყველაზე გამოსატული კონტრაქტილური რეაქცია ვლინდება, როდესაც რკალის პირველადი დაჭიმვა 15.3 მნ-ს უდრის.

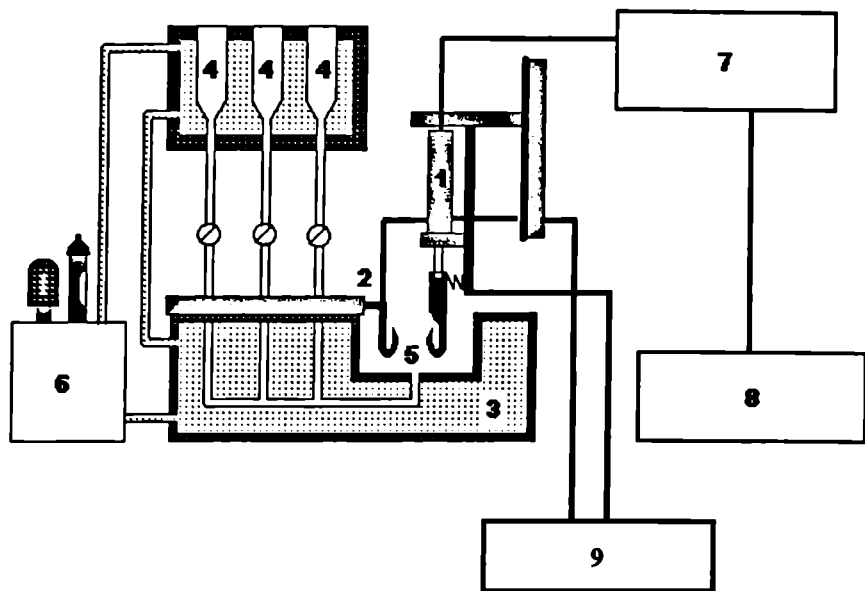


სურ. 3.3. კონტრაქტილური პასუხი პიპერკალიურ (8 მმოლ/ლ) ხსნარზე (საწყის დაჭიმვაზე დამოკიდებულებით)

ხსნარების მომზადება, pH-სა და ტემპერატურის კონტროლი

მკვება ხსნარად ვიყენებდით რინგერ-კრებსის გამდინარე ხსნარს, რომლის შემადგენლობაა (მმოლ/ლ): NaCl – 118.0; KCl – 4.7; NaHCO₃ – 14.9; KH₂PO₄ – 1.18; MgSO₄·7H₂O – 1.17; CaCl₂·2H₂O – 2.5; გლუკოზა – 11.0. ცდები ტარდებოდა ხსნარის pH-ს კონტროლის ქვეშ, რომლის გაზომვა მთელი ცდის განმავლობაში ხორციელდებოდა უშუალოდ ყოველი ზემოქმედების წინ pH-მეტრის (ან იონომეტრის) საშუალებით. ხსნარის pH-ს ცვლილება დასაშვებია 7.35-7.45 ფარგლებში.

ხსნარის ტემპერატურის მუდმივობა ცდის განმავლობაში ხორციელდება $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ დონეზე ულტრათერმოსტატის მეშვეობით, რომელიც შემთბარ წყალს გადატუმბავს წყლის პერანგიან სპეციალურ კოლბებში და თერმოსტატირებულ კამერაში, რომლებიც გაერთიანებულია საერთო, უწყვეტ, გამდინარე სისტემაში (სურ. 3.4)



სურ. 3.4. დანადგარის ბლოკ-სქემა: 1 – მექანოტრონი; 2 – გაჭიმვისა და კალიბრების მექანიზმი; 3 – თერმოსტატირებული კამერა; 4 – კრების ხსნარიანი კოლბები; 5 – სამუშაო კამერა; 6 – ულტრათერმოსტატი; 7 – გამაძლიერებელთა ბლოკი; 8 – რეგისტრატორი; 9 – ელექტროსტიმულატორი

გამოყენებული ზემოქმედებები

არტერიების სისხლძარღვოვანი პრეპარატის კუმშვადობის ანალიზისთვის საჭიროა გამოსაკელევი ფარმაკოლოგიური ნივთიერებები და მეტაბოლიტები მომზადდეს ყოველი ცდის წინ და ჩავამატოთ რინგერ-კრებსის მკვებაჲ ხსნარში. ზემოქმედების ხანგრძლივობა და გამოყენებული ნივთიერების კონცენტრაციას საჭიროებისამებრ არჩევეს ექსპერიმენტატორი. ნივთიერებები შეყავთ აბაზანის სამუშაო კამერაში 15-30 წუთის ინტერვალით.

ეს გეაძლევს საშუალებას შეეისწავლოთ მეტაბოლური რეგულაციის ფაქტორების მოქმედება იზოლირებულ სისხლ-

ძარღვოვან პრეპარატებზე და განესაზღვროთ მათი მნიშვნელობა სხვა მარეგულირებელ ფაქტორებთან შედარებით.

კონკრეტულად ჩვენს ექსპერიმენტებში გამოყენებული იყო შემდეგი ნივთიერებები:

ნეიროგენური ვაზოკონსტრიქციის ჩახშობის მიზნით ყველა ცდაში აბაზანაში ვამატებდით ადრენერგული რეცეპტორების ბლოკატორს – გუანეთიდინს (5×10^{-6} M), ხოლო სისხლძარღვის პრეპარატის საწყისი ტონუსის გაზრდის მიზნით ვიყენებდით ნორეპინეფრინს (10^{-5} M), რომლის შეყვანის შემდეგ დეენდოთელიზაციის სრულფასოვნებას ვამოწმებდით აცეტიქოლინზე (10^{-5} M) რელაქსაციური რეაქციის არარსებობით.

პრეპარატის მაქსიმალური რელაქსაციის დონეს ვამოწმებდით პაპავერინის (2×10^{-4} M) შეყვანით.

წინასწარმა გაზომვებმა აჩვენა, რომ ელექტრული სტიმულაციით გამოწვეული იმ პრეპარატების რელაქსაცია, რომლებიც იმყოფებიან გუანეთიდინის მოქმედების ქვეშ და გააქტივებული აქვთ ტონუსი ნორეპინეფრინით, ხორციელდება სტაბილური ხასიათით და გრძელდება დაახლოებით 5 საათის განმავლობაში.

ჰიდროქსილ რადიკალების მაგენერირებელი სისტემა

ცნობილია, რომ ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები H_2O_2 დისმუტაციის შემდეგ აფორმირებენ ჰიდროქსილ რადიკალებს ($HO^\cdot$), რომლებიც წარმოადგენენ ძლიერ ოქსიდანტს და, როგორც აჩვენებს ექსპერიმენტული მონაცემები, იწვევენ ხანგრძლივ ვაზოდილატაციას და სისხლძარღვთა ოქსიდაციურ დაზიანებას (Marshall, Kontos, 1990).

ჰიდროქსილ რადიკალების გენერირების მიზნით გამოყენებული იყო ე.წ. ფენტონის რეაქცია (H_2O_2 -სა და რკინის მარილების ნარევი იძლევა $HO^\cdot$ -ს, რაც პირველად აღწერილი იყო ფენტონის მიერ – იხ. ჭალლინგ, 1982):



კონკრეტულად, გამოყენებული იყო 3×10^{-4} M H_2O_2 და 2×10^{-4} M $FeSO_4$. ცნობილია, რომ ხსნარში $H_2O_2/FeSO_4$ -ის დამატებისთანავე იწყება პიდროქსილ რადიკალების გენერაცია მაქსიმალური ინტენსივობით, რაც გრძელდება დაახლოებით 40 წუთის განმავლობაში (ძწიერ, 1988).

ექსპერიმენტების პროტოკოლი

ცდების პირველ სერიაში შესწავლილი იყო ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული ენის არტერიის პრეპარატების რეაქცია ელექტრულ სტიმულაციაზე.

ბოცვერის ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული რკალისებრი სეგმენტების პრეპარატების რეაქცია ელექტრულ სტიმულაციაზე (ამპლიტუდა – 10 ვ, სიხშირე – 4.8 და 16 კც, 2 მილისეკუნდიანი მართკუთხა იმპულსების თანმიმდევრობა 45 წამის ხანგრძლივობით) შესწავლილი იყო ნორეპინეფრინით (10^{-6} M) გააქტივებული ტონუსის არსებობის და მის გარეშე პირობებში.

დეენდოთელიზაციის ხარისხის კონტროლის თვალთახედვით, ელექტროსტიმულაციამდე ვახდენდით აცეტილქოლინით (10^{-5} M) ზემოქმედებას.

ცდების ამ სერიაში ჩატარებული იყო სულ 12 ექსპერიმენტი, მათ შორის 6 – ინტაქტური ენდოთელიუმის მქონე პრეპარატებზე და 6 – ენდოთელიუმ-ჩამოცილებულზე.

ცდების მეორე სერია ჩატარდა ატროპინის, პროპრანოლოლის და ნიტრო L-არგინინ მეთილ ესტერის (L-NAME) ეფექტის დადგენის მიზნით ენის არტერიის რკალისებრი სეგმენტის ელექტროსტიმულაციით გამოწვეულ რელაქსაციაზე. იმ პრეპარატებზე, რომლებიც ნორეპინეფრინით ზემოქმედების შემდეგ იძლეოდა ტონუსის სტაბილურ მატებას, ელექტრულ სტიმულაციამდე 10 წუთის განმავლობაში ხორციელდებოდა 10^{-5} M კონცენტრაციის ატროპინის (6 ინტაქტური და 6 დეენდოთელიზირებული პრეპარატი) ან 10^{-5} M კონცენტრაციის

პროპრანოლოლის (აქაც 6+6 ექსპერიმენტი), ან 10^{-4} M L-NAME-ს (6 ინტაქტური და 6 დენდოთელიზირებული პრეპარატი) დამატება რინგერ-კრებსის ხსნარიან აბაზანაში.

ცდების მომდევნო, მე-3 სერიაში შეეცადეთ გაგვეჩვენოთ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის (CGRP) და მისი რეცეპტორების ანტაგონისტის (CGRP (8-37)) ეფექტი ენის არტერიის რკალისებრი სეგმენტის ელექტროსტიმულაციით (6 ექსპერიმენტი) და თვით კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდით (10^{-8} M) და იზოპროტერენოლით (10^{-6} M) გამოწვეულ პრეპარატების რელაქსაციაზე (შესაბამისად, 6-6 ექსპერიმენტი). CGRP (8-37) კონცენტრაციით 2×10^{-8} M ემატებოდა რინგერ-კრებსის ხსნარში ნორეპინეფრინის შეყვანამდე 30 წუთით ადრე.

ცდების მე-4 სერიაში შესწავლილი იყო ენის არტერიის რკალისებრი სეგმენტის ელექტროსტიმულაციის დროს მიღებულ რელაქსაციაზე ამ პრეპარატების წინასწარი, 30-წუთიანი კაპსაიციტინით (10^{-6} M), დამუშავების გავლენა. ამ შემთხვევაშიც ჩატარდა 6 ექსპერიმენტი.

ცდების მე-5 სერია მიეძღვნა ჰიდროქსილ რადიკალების როლის შესწავლას პრეპარატის რელაქსაციაზე მათი დამთრგუნველი ეფექტის ფორმირებაში. ჩვენ გამოვიყენეთ HO^- -ს ისეთი ძლიერი სკავენჯერი, როგორიცაა დიმეთილსულფოქსიდი (DMSO). ამ აგენტისა და ფენტონის რეაქციის (და მისი შემადგენელი კომპონენტების) გავლენა ბოცვერის ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ჩამოცლილი რკალისებრი სეგმენტის რელაქსაციურ რეაქციაზე სხვადასხვა სიხშირით (თითოეულ შემთხვევაში 6-6 ექსპერიმენტი, სულ 60 ექსპერიმენტი, მათ შორის 30 – საკონტროლო).

ცდების მე-6, ბოლო სერია ჩატარდა კვლავ 6 პრეპარატზე, რომლებზეც შესწავლილი იყო ფენტონის რეაქციის, ანუ ჰიდროქსილ რადიკალების გავლენა ნიტროგლიცერინით (10^{-5} M)

გამოწვეულ ბოცვერის ენის არტერიის რკალისებრი პრეპარატების რელაქსაციაზე.

მიღებული მონაცემები გლუვი კუნთების დაძაბულობის დონის შესახებ გამოისახებოდა საშუალო სიდიდეებით და სტანდარტული გადახრებით. რელაქსაციური ფაქტორების მოქმედებისას საწყის (100%) სიდიდედ ვიღებდით პაპავერინით (2×10^{-4} M) გამოწვეულ მაქსიმალური რელაქსაციის დონეს.

რაოდენობრივი მონაცემები, მიღებული სულ 138 ექსპერიმენტში, მუშავდებოდა სტიუდენტის t-ტესტის გამოყენებით დაწყვილებული და დაუწყვილებელი მონაცემებისთვის. სხვაობა განიხილებოდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ, როდესაც $P < 0.05$.

თავი მეოთხე

ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული ენის არტერიის პრეპარატების რეაქცია ელექტრულ სტიმულაციაზე

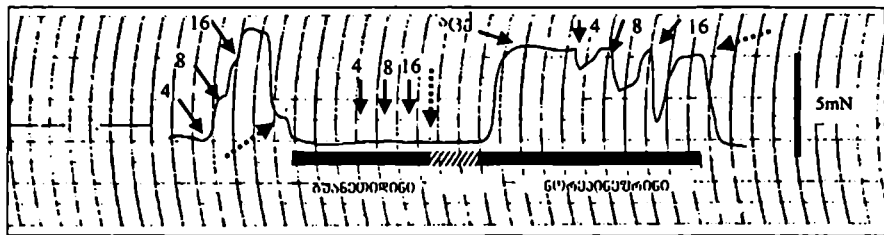
ბოცვერის ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული რკალისებრი სეგმენტების პრეპარატების რეაქცია ელექტრულ სტიმულაციაზე (ამპლიტუდა – 10 ვ, სიხშირე – 4.8 და 16 კც, ხანგრძლივობა – 45 წამი) შესწავლილი იყო ნორეპინეფრინით (10^{-6} M) გააქტივებული ტონუსის არსებობის და მის გარეშე პირობებში.

იმ პრეპარატებზე, რომლებშიც დადასტურდა ელექტრულ სტიმულაციაზე კონტრაქტურით რეაგირების თვისება, მოახდინეს ზემოქმედება გუანეთიდინით (5×10^{-5} M) და ამის შემდეგ (20-წუთიანი დაყოვნებით) კვლავ იქნა გამოვლენილი ელექტრული სტიმულაცია. მომდევნო პროცედურა ითვალისწინებდა ხსნარიდან გუანეთიდინის გამორეცხვას და საწყისი პირობების აღდგენისთვის პრეპარატის 30-წუთიან მოთავსებას რინგერ-კრებსის ნორმალურ (რაიმე დანამატების გარეშე) ხსნარში.

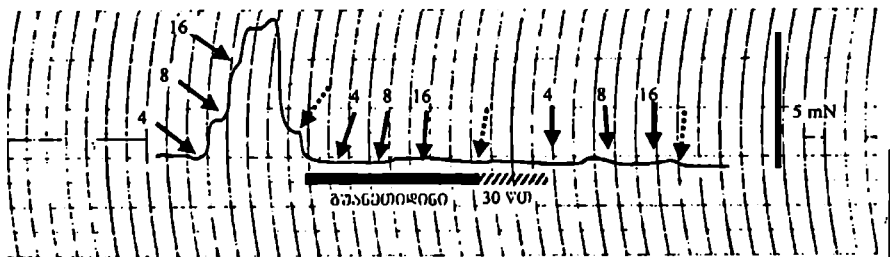
ელექტრული სტიმულაცია კვლავ იქნა გამოყენებული აღნიშნულ პრეპარატებზე ნორეპინეფრინით ინდუცირებული აქტიური ტონუსის (სურ. 4.1) და მის გარეშე (სურ. 4.2) პირობებში. დენდოთელიზაციის ხარისხის კონტროლის თვალთახედვით, ელექტროსტიმულაციამდე ვახდენდით აცეტილქოლინით (10^{-5} M) ზემოქმედებას. სურ. 4.3-ზე წარმოდგენილია რეაქცია აცეტილქოლინზე და ადენოზინზე (2×10^{-6} M), როდესაც ენდოთელიუმი ინტაქტურია (A, B) და აღნიშნული აგენტები იწვევენ პრეპარატის ეფექტურ რელაქსაციას, ხოლო ენდოთელიუმის ჩამოცლის შემდეგ (C) – რეაქცია დათრგუნულია. საჭიროა ერთხელ

კიდევ აღინიშნოს, რომ ყველა პრეპარატი წინასწარ გადიოდა გუანეთიდინის ეფექტის შემოწმებას ელექტრულ სტიმულაციაზე (რელაქსაცია ნორეპინეფრინით გააქტივებული

ტონუსის პირობებში და რეაქციის არარსებობა ასეთი ტონუსის გარეშე).



სურ. 4.1. ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული ბოცვერის ენის არტერიის რკალისებრი სეგმენტის პრეპარატის პასუხები ელექტრულ სტიმულაციაზე (10 ვ, 45 წამი, 4.8, 16 პკ – მითითებულია შესაბამისი სიხშირეების მაჩვენებელი რიცხვებითა და ისრებით). აღნიშვნები: წყვეტილი ისრებით მითითებულია პრეპარატის გამორეცხვა; აცქ – აცეტილქოლინი

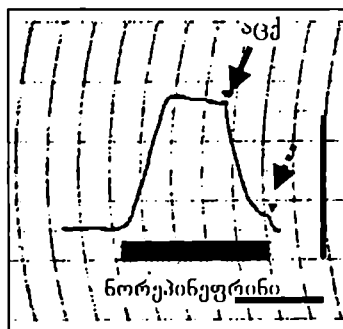


სურ. 4.2. ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული ბოცვერის ენის არტერიის რკალისებრი სეგმენტის პრეპარატის პასუხები ელექტრულ სტიმულაციაზე (10 ვ, 45 წამი, 4.8, 16 პკ – მითითებულია შესაბამისი სიხშირეების მაჩვენებელი რიცხვებითა და ისრებით; წყვეტილი ისრებით მითითებულია პრეპარატის გამორეცხვა. სტიმულაცია ხორციელდებოდა გუანეთიდინის შეყვანამდე, მის ფონზე და მისი გამორეცხვის შემდეგ

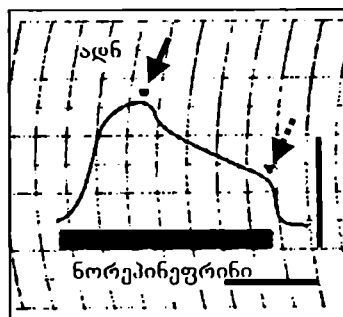
როგორც სურათები 4.1 და 4.2. მოწმობს, გუანეთიდინით ზემოქმედების შემდეგ პრეპარატების გამორეცხვის და ნორმალურ ხსნარში 30 წუთიანი ყოფნის მიუხედავად, ისინი არ

რეაგირებენ ელექტრულ სტიმულაციაზე, თუ მათი ტონუსი არ არის წინასწარ გააქტივებული ნორეპინეფრინით, ხოლო ამ უკანასკნელ შემთხვევაში პრეპარატი რეაგირებს რელაქსაციით და რელაქსაციის ამპლიტუდა დამოკიდებულია ელექტროგალიზიანების სიხშირეზე.

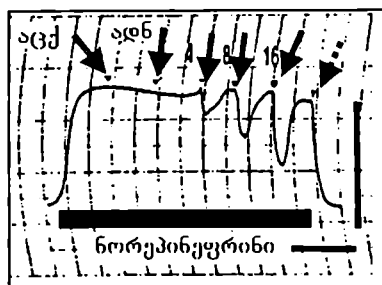
A



B



C

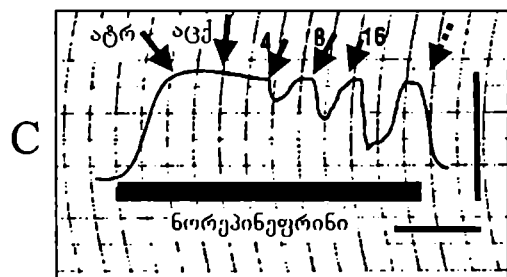
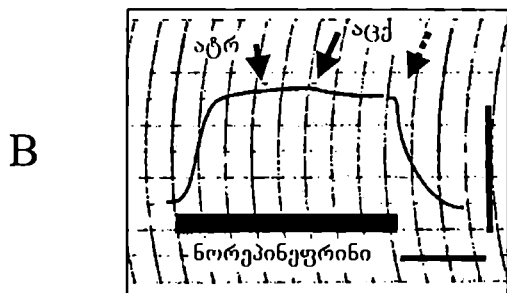
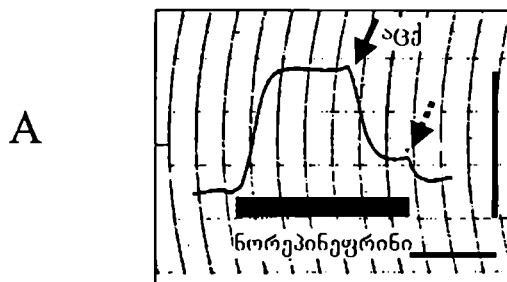


სურ. 4.3. ბოცვერის ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ინტაქტური (A, B) და ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული (C), ნორეპინეფრინით გააქტივებული პრეპარატების რეაქცია აცეტილქოლინზე (ა.ც.ქ) და ადენოზინზე (ა.დ.ნ). აღნიშვნები: 4, 8, 16 – ელექტრული გალიზიანების სიხშირე; წვევტილი ისრებით – პრეპარატის გამორეცხვა, ჰორიზონტალური სქელი ხაზი – 30 წუთი, ვერტიკალური – 5 mN

თავი მეხუთე

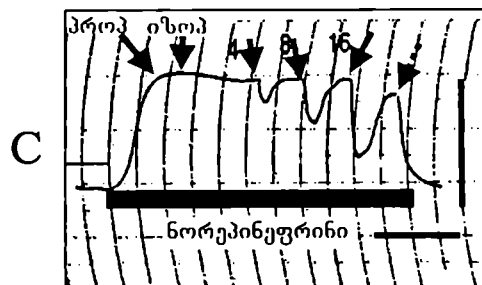
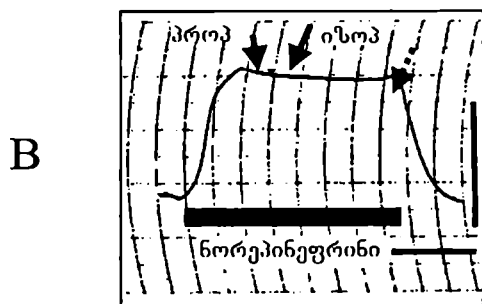
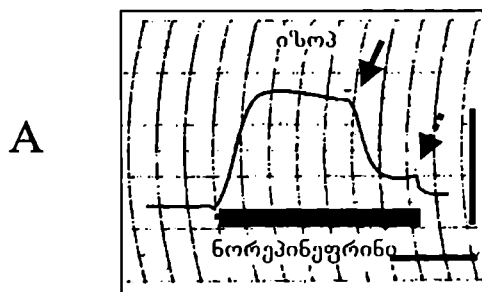
ატროპინის, პროპრანოლოლის და ნიტრო *L*-არგინინ მეთილ ესტერის (*L*-NAME) ეფექტი ენის არტერიის რეაქსიებრი სეგმენტის ელექტროსტიმულაციით გამოწვეულ რელაქსაციაზე

იმ პრეპარატებზე, რომლებიც ნორეპინეფრინით ზემოქმედების შემდეგ იძლეოდნენ ტონუსის სტაბილურ მატებას, ელექტრულ სტიმულაციამდე 10 წუთის განმავლობაში ხორციელდებოდა ატროპინით (10^{-5} M) ან პროპრანოლოლით (10^{-5} M) ზემოქმედება.



სურ. 5.1. ბოცვერის ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ინტაქტური, ნორეპინეფრინით გააქტივებული პრეპარატების რეაქცია აცეტილქოლინზე (აცქ) და ატროპინზე (ატრ). აღნიშვნები: 4, 8, 16 – ელექტრული გაღიზიანების სიხშირე; წყვეტილი ისრებით – პრეპარატის გამორეცხვა, პორიზონტალური სქელი ხაზი – 30 წუთი, ვერტიკალური – 5 mN

4-16 ჰერცის სიხშირით სტიმულაციამ გამოავლინა ატროპინ- და პროპრანოლოლ რეზისტენტული რელაქსაცია როგორც ენდოთელიუმ ინტაქტურ (სურ. 5.1), ისე ენდოთელიუმ-ჩამოცილებულ (სურ. 5.2) პრეპარატებში. მიღებული რელაქსაციური ეფექტი, გამოხატული პაპავერინით (2×10^{-4} M) ინდუცირებული მაქსიმალური რელაქსაციის პროცენტებში, მოცემულია მომდევნო ცხრილში 5.1.

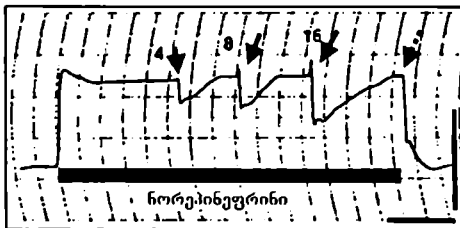


სურ. 5.2. ბოცვერის ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული, ნორეპინეფრინით გააქტივებული პრეპარატების რეაქცია იზოპროტერენოლზე (იზოპ) და პროპრანოლოლზე (პროპ). აღნიშვნები: 4, 8, 16 – ელექტრული გაღიზიანების სიხშირე; წვეტილი ისრებით – პრეპარატის გამორეცხვა, ჰორიზონტალური სქელი ხაზი – 30 წუთი, ვერტიკალური – 5 mN

ბოცვერის ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ინტაქტური და ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული რკალისებრი სეგმენტების პრეპარატების რელაქსაციური რეაქცია (პაპავერინით გამოწვეული მაქსიმალური რელაქსაციის პროცენტებში) სხვადასხვა სიხშირით ელექტრო-სტიმულაციის დროს ატროპინის, კაპსაიცინის და პროპრანოლოლის ფონზე

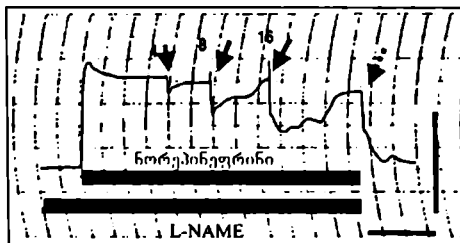
ელექტროგაღიზიანების სიხშირე (ჰც)	ენდოთელიუმ-ინტაქტური პრეპარატი		ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული პრეპარატი		
	კონტროლი	ატროპინი	კონტროლი	კაპსაიცინი	პროპრანოლოლი
4	45.4 ± 6.2	45.5 ± 8.5	46.6 ± 7.2	9.5 ± 3.3	44.2 ± 6.2
8	53.5 ± 8.2	57.6 ± 4.2	57.7 ± 6.6	17.5 ± 6.6	56.6 ± 5.6
16	70.1 ± 4.3	70.6 ± 6.6	71.3 ± 7.2	17.3 ± 9.5	71.2 ± 4.4

A

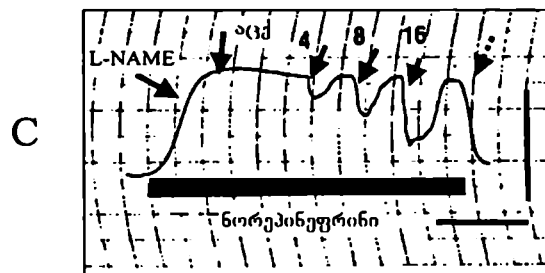
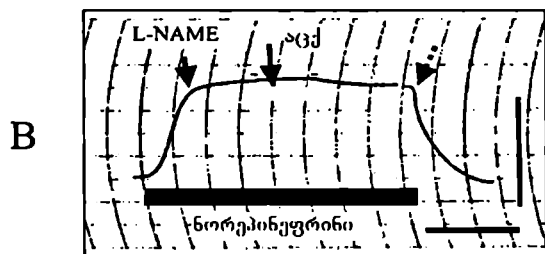
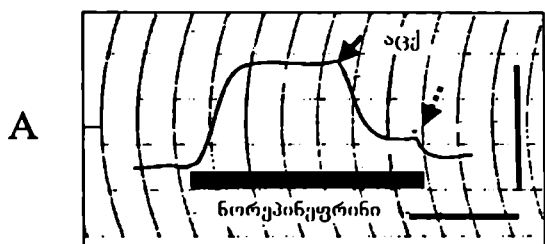


სურ. 5.3. ბოცვერის ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული, ნორეპინეფრინით გააქტივებული პრეპარატების რეაქცია ელექტრულ გაღიზიანებაზე საკონტროლო (A) ცდებში და L-NAME-ს ფონზე (B). აღნიშვნები: 4, 8, 16 – ელექტრული გაღიზიანების სიხშირე; წყვეტილი ისრებით – პრეპარატის გამორეცხვა, პორიზონტალური სქელი ხაზი – 30 წუთი, ვერტიკალური – 5 mN

B



ტესტურ ზემოქმედებას პაპავერინით ვახდენდით ექსპერიმენტის დასასრულს. როგორც ეს მონაცემები მოწმობენ ელექტროსტიმულაციით გამოწვეული ენის არტერიის პრეპარატების რელაქსაციური რეაქცია არის ენდოტელიუმ-დამოუკიდებელი.



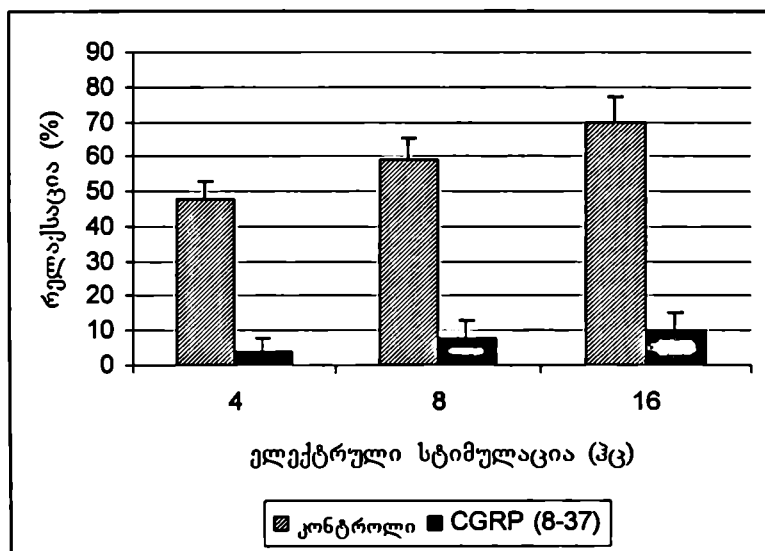
სურ. 5.4. ბოცვერის ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ინტაქტური, ნორეპინეფრინით გააქტივებული პრეპარატების რეაქცია (A) აცეტილქოლინზე (აცქ); (B) - იგივე L-NAME-ს დამატების შემდეგ; (C) - რეაქცია ელექტრულ გაღიზიანებაზე L-NAME-სა და აცეტილქოლინის შეყვანის შემდეგ. აღნიშვნები: 4, 8, 16 - ელექტრული გაღიზიანების სიხშირე; წყვეტილი ისრებით - პრეპარატის გამორეცხვა, პორიზონტალური სქელი ხაზი - 30 წუთი, ვერტიკალური - 5 mN

უფრო მეტიც, ასევე არ იქონია რაიმე გავლენა დევნდოთელიზირებული პრეპარატების რელაქსაციურ რეაქციაზე ელექტრული სტიმულაციის საპასუხოდ L-NAME-ს (10^{-4} M) გამოყენებამ (სურ. 5.3). თუმცა, ინტაქტური ენდოთელიუმის შემთხვევაში, პრეპარატებში, რომლებიც მნიშვნელოვანი რელაქსაციით რეაგირებენ აცეტილქოლინზე, L-NAME იგივე დოზებში იწვევს ამ რეაქციის ბლოკირებას (სურ. 5.4).

თავი მეექვსე

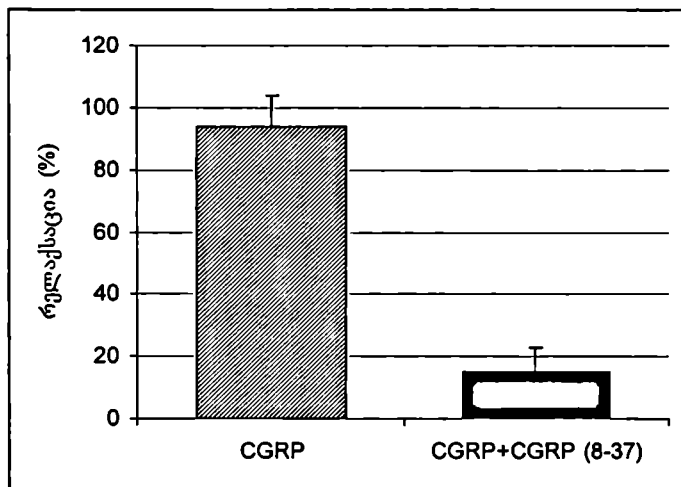
კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის (CGRP) და მისი რეცეპტორების ანტაგონისტის (CGRP (8-37)) ეფექტი ენის არტერიის რკალისებრი სეგმენტის ელექტროსტიმულაციით გამოწვეულ რელაქსაციაზე

ცდების მომდევნო სერიაში ენის არტერიის რკალისებრი სეგმენტის დენდოთელიზირებულ პრეპარატებზე გუანეთიდინის ეფექტის დადასტურების შემდეგ გამოვიყენეთ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის (CGRP) რეცეპტორების ანტაგონისტის (CGRP (8-37)) ეფექტი ელექტროსტიმულაციით და თვით კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდით გამოწვეული პრეპარატების რელაქსაციაზე.



სურ. 6.1. CGRP-რეცეპტორების ანტაგონისტის (CGRP (8-37)) ეფექტი ბოცვერის ენის არტერიის ნორეპინეფრინით გააქტივებული პრეპარატის რეაქციაზე (პროცენტებში, 100%-ად აღებულია პაპავერინით გამოწვეული მაქსიმალური რელაქსაცია) ელექტრული სტიმულაციის საპასუხოდ

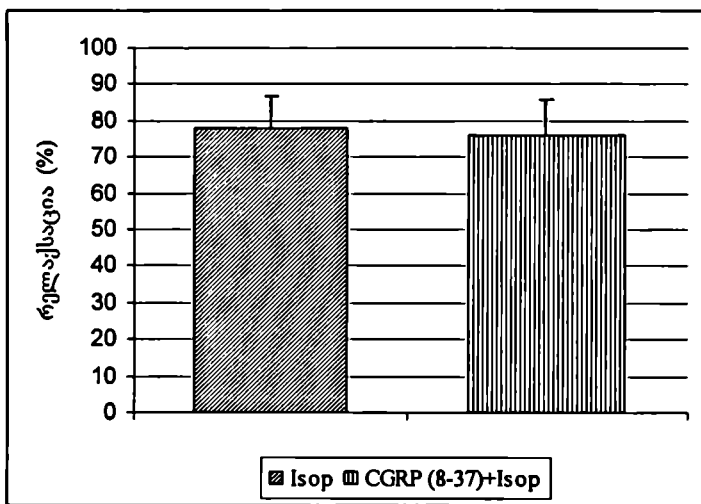
CGRP (8-37) კონცენტრაციით 2×10^{-8} M ნორეპინეფრინის შეყვანამდე 30 წუთით ადრე ემატებოდა რინგერ-კრებსის ხსნარში. სხვადასხვა სიხშირის ელექტროსტიმულაციით მიღებული შედეგები წარმოდგენილია სურათზე 6.1. რელაქსაციური რეაქცია გამოხატულია პაპავერინით (2×10^{-4} M) გამოწვეული მაქსიმალური რელაქსაციის პროცენტის სახით.



სურ. 6.2. CGRP-რეცეპტორების ანტაგონისტის CGRP (8-37) ეფექტი ბოცვერის ენის არტერიის ნორეპინეფრინით გააქტივებული პრეპარატის რელაქსაციაზე, რომელიც მიღებული იყო ეგზოგენური CGRP-ს შეყვანის საპასუხოდ (პროცენტებში, 100%-ად აღებულია პაპავერინით გამოწვეული მაქსიმალური რელაქსაცია)

მიღებული შედეგები ნათლად მოწმობს, რომ ელექტროსტიმულაციით გამოწვეული ენის არტერიის პრეპარატის რელაქსაცია განპირობებული უნდა იყოს კალციტონინის გენტან დაკავშირებული პეპტიდის მოქმედებით. ამ მოსაზრების დამატებითი მტკიცებულება მიღებულ იქნა შემდეგ ცდებში. სურათზე 6.2 წარმოდგენილი მონაცემებიდან ჩანს, რომ CGRP-თ (10^{-8} M) ჯერ ერთი, მიღწევა 90%-ზე მაღალი რელაქსაცია და

მეორეც ის, რომ იგი მკვეთრად ითრგუნება, თუ ამ პეპტიდის რეცეპტორების ანტაგონისტს (აღნიშნული კონცენტრაციით) ნორეპინეფრინის შეყვანამდე დაემატებოთ რინგერ-კრებსის ხსნარს. ამრიგად, CGRP (8-37) თრგუნავს არა მარტო ელექტრული სტიმულაციით ინდუცირებულ ნეიროგენურ რელაქსაციას, არამედ CGRP-ს ეგზოგენურ დამატებაზე აღმოცენებულ რელაქსაციასაც ენდოთელიუმ-ჩამოცილებულ ბოცვერის ენის არტერიის რკალისებრ სეგმენტებში. ამავე დროს, აღნიშნული პრეპარატი არ იწვევს რაიმე ცვლილებას იზოპროტერენოლით (10^{-6} M) გამოწვეულ რელაქსაციურ პასუხებში (სურ. 6.3).



სურ. 6.3. CGRP-რეცეპტორების ანტაგონისტის (CGRP (8-37)) ეფექტი ბოცვერის ენის არტერიის ნორეპინეფრინით გააქტივებული პრეპარატის რელაქსაციაზე, რომელიც მიღებული იყო ეგზოგენური იზოპროტერენოლის (Isop) შეყვანის საპასუხოდ (პროცენტებში, 100%-ად აღებულია პაპავერინით გამოწვეული მაქსიმალური რელაქსაცია)

ენის არტერიის რკალისებრი სეგმენტის ელექტროსტიმულაციის დროს მიღებული რელაქსაციის ბუნების შემდგომი დაზუსტების მიზნით გამოვიყენეთ ამ პრეპარატების წინასწარი,

30-წუთიანი დამუშავება კაპსაიცინით (10-6 M). როგორც ცხრილში 6.1 მოტანილი მონაცემები აჩვენებს, აღნიშნულის შედეგად ელექტროსტიმულაციით გამოწვეული რელაქსაცია მნიშვნელოვნად შემცირდა.

ცხრილი 6.1

ფენტონის რეაქციის და ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების სკავენჯერის გავლენა ბოცვერის ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული რკალისებრი სეგმენტების სხვადასხვა სიხშირის ელექტრული სტიმულაციით გამოწვეულ რელაქსაციურ რეაქციაზე

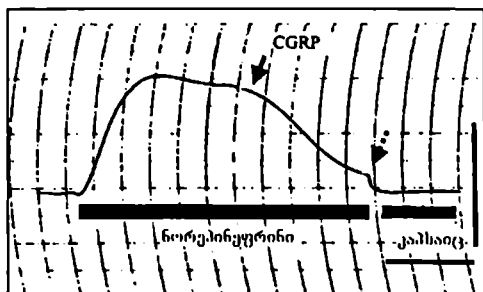
დანამატი რინგერ-კრებსის ხსნარში	დოზა	რელაქსაცია (პაპავერინით (2×10^{-4} M) გამოწვეული მაქსიმალური რელაქსაციის პროცენტებში)					
		4 ჰც		8 ჰც		16 ჰც	
		კ	ზ.შ.	კ	ზ.შ.	კ	ზ.შ.
-	-	37.5 ± 6.5	30.6 ± 5.2	52.6 ± 8.6	45.9 ± 6.6	81.2 ± 8.3	73.5 ± 7.8
H ₂ O ₂	3×10^{-4} M	25.9 ± 9.2	26.8 ± 7.3	41.3 ± 7.9	41.2 ± 8.2	74.4 ± 6.5	70.2 ± 8.6
FeSO ₄	2×10^{-4} M	28.5 ± 7.8	29.0 ± 3.9	50.7 ± 5.9	46.6 ± 4.4	84.4 ± 8.9	71.6 ± 5.1
H ₂ O ₂ + FeSO ₄		38.2 ± 7.5	8.7 ± 3.1	56.0 ± 9.9	14.5 ± 5.2	82.8 ± 9.1	20.1 ± 3.5
DMSO	100mM	27.8 ± 8.2	28.4 ± 7.6	46.7 ± 9.5	47.3 ± 9.5	75.4 ± 8.5	72.1 ± 8.8

კ - კონტროლი, ზ.შ. - ზემოქმედების შემდეგ

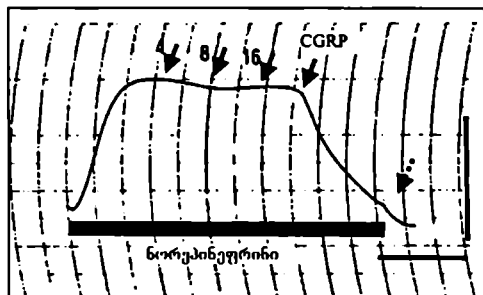
კაპსაიცინის მნიშვნელოვანი დამორგუნველი ეფექტი ელექტროსტიმულაციით გამოწვეულ რელაქსაციაზე და დათრგუნვის სრული მოხსნა CGRP-ის დამატების შემთხვევაში კარგად ჩანს (სურ. 6.4).

აქედან აგრეთვე ნათელია, რომ ელექტროსტიმულაციაზე რეაქციის დათრგუნვა გამოიწვია კაპსაიცინის მიერ CGRP-ს გამოფიტვამ.

A



B



წყვეტილი ისრებით – პრეპარატის გამორეცხვა, პორიზონტალური სქელი ხაზი – 30 წუთი, ვერტიკალური – 5 mV

სურ. 6.4. ბოცვერის ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული, ნორეპინეფრინით გააქტივებული პრეპარატების რეაქცია ეგზოგენური CGRP-ს შეყვანაზე კაპსაიციტის მომდევნო დამატებით (A); კაპსაიციტის შეყვანიდან 30 წუთის შემდეგ (B) იგივე პრეპარატის რეაქცია სხვადასხვა სიხშირის ელექტრულ სტიმულაციაზე და CGRP-ს შეყვანაზე. აღნიშვნები: 4, 8, 16 – ელექტრული გაღიზიანების სიხშირე;

თავი მეშვიდე

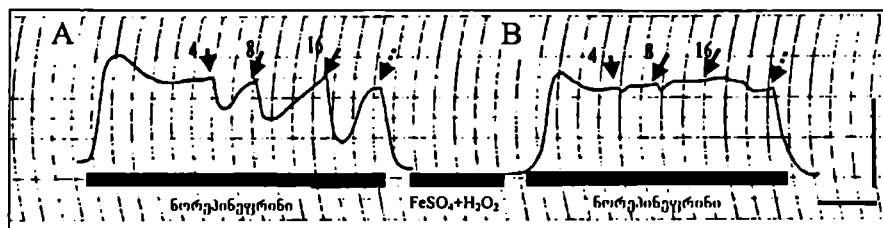
თავისუფალი რადიკალების გავლენა ენის არტერიის რკალისებრი სეგმენტის ელექტროსტიმულაციით გამოწვეულ რელაქსაციაზე

ცნობილია, რომ ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების ძირითადი ეფექტი ვაზოდილატაციაა (Lamb, Webb, 1984), მაგრამ მათ შეუძლიათ აგრეთვე გამოიწვიონ ვაზოკონსტრიქცია (Rubanyi, 1988). ადრე ნაჩვენები იყო, რომ პიდროქსილ-რადიკალებით გამოწვეული ენდოთელური დაზიანება თრგუნავს ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რელაქსაციური ფაქტორის როგორც პროდუცირებას, ისე მისი მოქმედების ეფექტურობას (Todoki et al., 1992). გარკვეულია, რომ თავისუფალი რადიკალების ჭარბი პროდუცირება არღევს ვაზოდილატაციურ ფუნქციას, რაც ხელსაყრელ პირობას ქმნის ვაზოკონსტრიქტორული სტიმულის ეფექტურობის გაზრდისთვის. სისხლძარღვის კედელში გენერირებულ თავისუფალ რადიკალებს შეუძლიათ მოახდინონ როგორც უშუალო ზემოქმედება გლუვკუნთოვან უჯრედებზე, ისე გავლენა იქონიონ ენდოთელურ უჯრედებში ფორმირებად ბიოლოგიურად აქტიურ ენდოგენურ ვაზოაქტიურ მედიატორებზე.

გამომდინარე ზემოთქმულიდან, ჩვენ შევისწავლეთ თავისუფალი რადიკალების შესაძლო გავლენა ენის არტერიის კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდით გამოწვეულ რელაქსაციურ რეაქციაზე, რისთვისაც გამოყენებული იყო კარგად ცნობილი ფენტონის რეაქცია.

გაირკვა, რომ ელექტროსტიმულაციით გამოწვეული ენის არტერიის რკალისებრი სეგმენტების რელაქსაცია ნორეპინეფრინით მიღებული სტაბილური ტონუსის პირობებში სრულად ითრგუნება, თუ პრეპარატზე წინასწარ ემოქმედებთ $H_2O_2/FeSO_4$ -თ (სურ. 7.1). აღნიშნული დამთრგუნველი ეფექტის ფორმირებაში პიდროქსილ რადიკალების როლის გარკვევის მიზნით გამოყენებულ იქნა HO^- -ს ისეთი ძლიერი სკავენჯერი, როგორიცაა

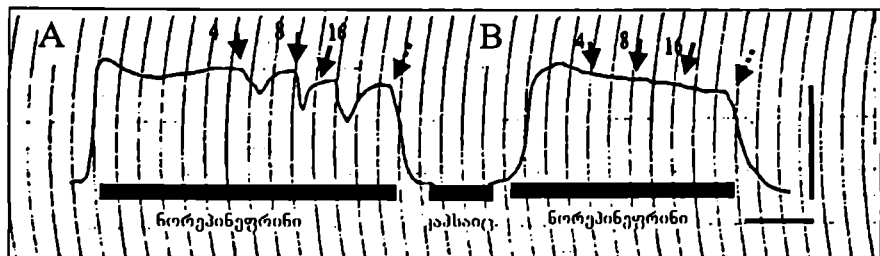
დიმეთილსულფოქსიდი (DMSO). ამ აგენტისა და ფენტონის რეაქციის (და მისი შემადგენელი კომპონენტების) გავლენა ბოცვერის ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ჩამოცლილი რკალი-სებრი სეგმენტის რელაქსაციურ რეაქციაზე სხვადასხვა სიხშირით ელექტროსტიმულაციის პირობებში მოყვანილია ცხრილში 7.1. როგორც ამ ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს, DMSO ეფექტურად იცავს პრეპარატის რელაქსაციურ რეაქციას $H_2O_2/FeSO_4$ -ს დამორგუნველი გავლენისგან, რაც მოწმობს იმაზე, რომ სისხლძარღვის პრეპარატის რეაქციის ინჰიბირებაში ფენტონის რეაქციის შედეგად გენერირებული პიდროქსილ-რადიკალები არის ჩართული.



სურ. 7.1. ბოცვერის ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული, ნორეპინეფრინით გააქტივებული პრეპარატების რეაქცია ელექტრულ გაღიზიანებაზე საკონტროლო (A) ცდებში და იგივე პიდროქსილ-რადიკალებით 40-წუთიანი ზემოქმედების შემდეგ (B). აღნიშვნები: 4, 8, 16 – ელექტრული გაღიზიანების სიხშირე; წყვეტილი ისრებით – პრეპარატის გამორეცხვა, პორიზონტალური სქელი ხაზი – 30 წუთი, ვერტიკალური – 5 mm

ჩვენ ზემოთ უკვე აღვნიშნეთ კაპსაიცინის ზემოქმედებით გამოწვეული ენის არტერიის რკალისებრი სეგმენტების რელაქსაციური რეაქციის დათრგუნვა ელექტროსტიმულაციის პირობებში. ცდების ამ სერიაშიც კვლავ გავიმეორეთ კაპსაიცინით ზემოქმედება, რომლითაც ამჯერად ჩავანაცვლეთ ფენტონის რეაქციის კომპონენტები. თუ შევადარებთ მიღებულ შედეგებს (სურ. 7.2), დავინახავთ დიდ მსგავსებას კაპსაიცინისა

და ჰიდროქსილ-რადიკალების ეფექტებს შორის. ეს უკანასკნელი გვაძლევს საშუალებას ვიფიქროთ, რომ ჰიდროქსილ-რადიკალები შესაძლოა აზიანებენ კაპსაიცინ-მგრძნობიარე ნერვებს და ამ გზით მოქმედებენ კალციტონინის გენტან დაკავშირებული პეპტიდით განპირობებული ენის არტერიის პრეპარატის რელაქსაციურ რეაქციაზე.

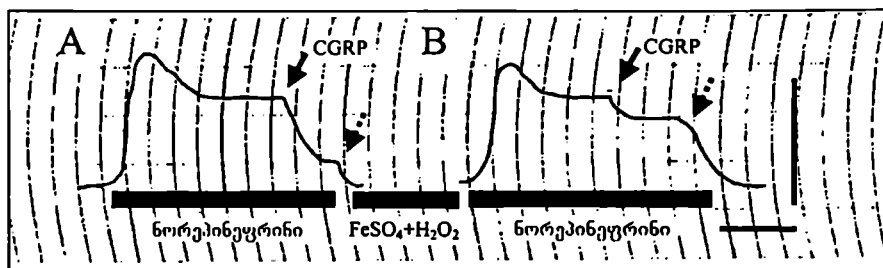


სურ. 7.2. ბოცვერის ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული, ნორეპინეფრინით გააქტივებული პრეპარატების რეაქცია ელექტრულ გაღიზიანებაზე საკონტროლო (A) ცდებში და იგივე კაპსაიცინით 10^{-6} M-ით 30-წუთიანი ზემოქმედების შემდეგ (B). აღნიშვნები: 4, 8, 16 – ელექტრული გაღიზიანების სიხშირე; წყვეტილი ისრებით – პრეპარატის გამორეცხვა, პორიზონტალური სქელი ხაზი – 30 წუთი, ვერტიკალური – 5 mV

თავი მერვე

თავისუფალი რადიკალების გავლენა ენის არტერიის
რკალისებრი სეგმენტის კალციტონინის გენთან
დაკავშირებული პეპტიდით გამოწვეულ რელაქსაციაზე

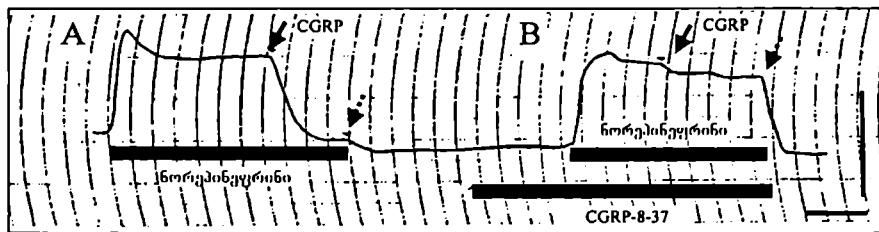
ცდების შემდეგ სერიაში შეეცადეთ გაგვეჩვენოთ, თუ რა გავლენას ახდენს ჰიდროქსილ-რადიკალები ეგზოგენურად შეყვანილი CGRP-თ ინდუცირებული ბოცვერის ენის არტერიის რკალისებრი სეგმენტის რელაქსაციურ რეაქციაზე. სურათზე 8.1 წარმოდგენილია ექვსი ცდის ტიპური შედეგი.



სურ. 8.1. ბოცვერის ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული, ნორეპინეფრინით გააქტივებული პრეპარატების რეაქცია ენდოგენურ CGRP-ზე საკონტროლო (A) ცდებში და იგივე ჰიდროქსილ-რადიკალებით 40-წუთიანი ზემოქმედების შემდეგ (B). აღნიშვნები: წვეტილი ისრებით – პრეპარატის გამორეცხვა, პორიზონტალური სქელი ხაზი – 30 წუთი, ვერტიკალური – 5 mN

კერძოდ, ნორეპინეფრინით გააქტივებული ტონუსის მქონე პრეპარატი კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის (CGRP) შეყვანის შემდეგ მნიშვნელოვან რელაქსაციას განიცდის, ხოლო $H_2O_2/FeSO_4$ -ით ზემოქმედების შემდეგ პრეპარატის პასუხი იგივე დოზით შეყვანილ CGRP-ზე მნიშვნელოვნად იქნა დათრგუნული. ასეთივე ტიპის და უფრო მეკეთრად გამოხატული რელაქსაციური პასუხის ინჰიბირება მივიღეთ CGRP რეცეპტორების ანტაგონისტის CGRP (8-37) ნორეპინეფრინის

შეყვანამდე რინგერ-კრებსის ხსნარში 30 წუთით ადრე დამატების შემთხვევაში (სურ. 82).



სურ. 82. ბოცვერის ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული, ნორეპინეფრინით გააქტივებული პრეპარატების რეაქცია ენდოგენურ CGRP-ზე საკონტროლო (A) ცდებში და იგივე CGRP-რეცეპტორების ანტაგონისტის CGRP-8-37 ზემოქმედების ფონზე (B). აღნიშვნები: წყვეტილი ისრებით – პრეპარატის გამორეცხვა, პორიზონტალური სქელი ხაზი – 30 წუთი, ვერტიკალური – 5 mN

ჰიდროქსილ-რადიკალების მაინჰიბირებელი ეფექტი კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდით გამოწვეულ რელაქსაციურ რეაქციაზე მნიშვნელოვანწილად ბლოკირდება ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების სკავენჯერის დიმეთილ-სულფოქსიდის (DMSO) გამოყენების შემთხვევაში. ცდების ასეთი სერიის შედეგები წარმოდგენილია ცხრილში 8.1.

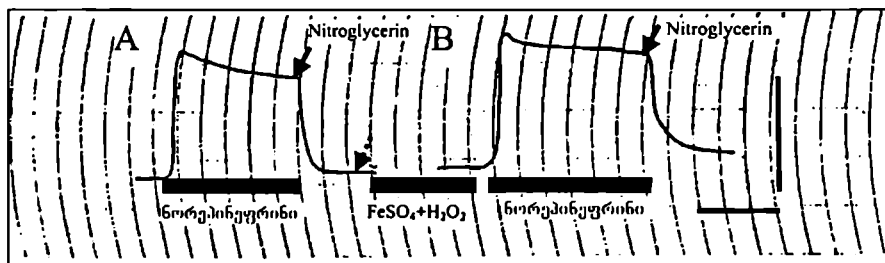
ცდების მომდევნო სერიაში (6 ექსპერიმენტი) შემოწმებული იყო ჰიდროქსილ-რადიკალების მოქმედების გაელენა ნორეპინეფრინით გააქტივებული ტონუსის მქონე ბოცვერის ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული რკალისებრი სეგმენტების ნიტროგლიცერინით გამოწვეულ რელაქსაციაზე. ცნობილია, რომ ნიტროვასოდილატატორები მოქმედებს სენსორულ ბოჭკოებზე და ათავისუფლებენ CGRP-ს, რომელიც შემდგომ დიფუზიის გზით აღწევს სისხლძარღვის გლუვ კუნთს, ააქტივებს ხსნად გუანილატ ციკლაზას და იწვევს სისხლძარღვის დილატაციას (Wei et al., 1992). ასეთი ტიპის მექანიზმის არსებობა ჩვენ მიერ შემოწმებულ იქნა ბოცვერის ენის არ-

ტერიის პრეპარატზე. ცდების შედეგი წარმოდგენილია სურათზე 83.

ცხრილი 8.1

ფენტონის რეაქციის და ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების სკავენჯერის გავლენა ბოცვერის ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული რკალისებრი სეგმენტების კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდით გამოწვეულ რელაქსაციურ რეაქციაზე

დანამატის რეაქციის ხსნარში	დოზა	CGRP-თ (10^{-8} M) ინდუცირებული რელაქსაცია (პაპავერინით (2×10^{-4} M) გამოწვეული მაქსიმალური რელაქსაციის დროს, პროცენტებში)	
		კონტროლი	ექსპერიმენტული ზემოქმედება
-	-	90.7 ± 8.2	92.3 ± 4.4
H ₂ O ₂	3×10^{-4} M	93.1 ± 6.1	89.7 ± 5.4
FeSO ₄	2×10^{-4} M	82.3 ± 5.2	93.2 ± 6.1
H ₂ O ₂ + FeSO ₄		80.1 ± 7.8	19.4 ± 3.9
DMSO	100mM	84.2 ± 9.9	81.8 ± 9.5



სურ. 8.3. ბოცვერის ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული, ნორეპინეფრინით გააქტივებული პრეპარატების რეაქცია ნიტროგლიცერინზე საკონტროლო (A) ცდებში და იგივე პიძროქსილ-რადიკალებით 40-წუთიანი ზემოქმედების შემდეგ (B). აღნიშვნები: წვეტილი ისრებით – პრეპარატის გამორეცხვა, პორიზონტალური სქელი ხაზი – 30 წუთი, ვერტიკალური – 5 mN

ნიტროგლიცერინით (10^{-5} M) გამოწვეული რელაქსაცია უცვლელი იყო მიუხედავად იმისა, რომ CGRP-ს მარაგი შემცირებულ იქნა ჰიდროქსილ-რადიკალების წინასწარი ზემოქმედებით, რაც უნდა მიუთითებდეს იმაზე, რომ თავისუფალი რადიკალები არ უნდა არღვევდეს გუანილატ ციკლაზაზე დამოკიდებულ ენის არტერიის დილატაციური მექანიზმის ფუნქციობას.

მიღებული შედეგების ანალიზი გვიჩვენებს, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი (CGRP) იწვევს ბოცვერის ენის არტერიის მნიშვნელოვან რელაქსაციას და რომ იგი განპირობებული უნდა იყოს CGRP რეცეპტორების აქტივაციით. ამასთან ერთად უნდა აღინიშნოს, რომ თუმცა აღიარებულია, რომ აზოტის ოქსიდი და მასთან დაკავშირებული კომპონენტები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ნერეული სისტემიდან სისხლძარღვოვან გლუვ კუნთებზე ინფორმაციის გადაცემაში, როგორც პირველადი მესენჯერები (Toda, Okamura, 1990), ჩვენ მიერ მიღებული შედეგები ბოცვერის ენის არტერიის შემთხვევაში არ ადასტურებს ამ მოსაზრებას და, როგორც უკვე ითქვა, რელაქსაციის მთავარ მექანიზმად აღნიშნული სისხლძარღვის შემთხვევაში უნდა განვიხილოთ CGRP-რეცეპტორების აქტივაცია მის გლუვ კუნთებში. გარდა ამისა სავსებით დასაშვებია, რომ CGRP-თ ინდუცირებული ენის არტერიის რელაქსაციის მექანიზმის ფუნქციობა ნაწილობრივ მაინც უნდა იყოს განპირობებული ATP-მგრძნობიარე K^+ არხების აქტივაციით. ასეთი დასკვნის გაკეთების საშუალებას იძლევა შემდეგი:

ნორეპინეფრინით ინდუცირებული ტონუსის პირობებში ელექტრული სტიმულაცია (გუანეთიდილის ფონზე, რომელიც თრგუნავს გლუვი კუნთის კონტრაქტურას) იწვევს დენდოთელიზირებული პრეპარატის რელაქსაციას.

ეს რელაქსაცია არის ენდოტჰელიუმ-დამოუკიდებელი და არ იცვლება არც პროპრანოლოლის (β -ადრენო-რეცეპტორების ანტაგონისტი), არც ატროპინის (მუსკარინული ქოლინერგული ანტაგონისტი) მოქმედებით იმ კონცენტრაციებში, რომელიც თრგუნავდა აცეტილქოლინის რელაქსაციურ მოქმედებას, მაგრამ არ აფერხებდა ენდოთელიუმ-ინტაქტური პრეპარატის რელაქსაციურ რეაქციას ელექტრულ გაღიზიანებაზე.

L-NAME, აზოტის ოქსიდის სინთეზის არასელექციური ინჰიბიტორი იმ კონცენტრაციებში, რომელიც თრგუნავს დენდოთელიზირებული პრეპარატის რელაქსაციურ რეაქციას აცეტილქოლინზე, ვერ ახდენს რაიმე გავლენას იგივე პრეპარატების ელექტროსტიმულაციით გამოწვეულ რელაქსაციაზე.

CGRP-რეცეპტორების ანტაგონისტი CGRP (8-37) იმ კონცენტრაციით, რომელიც თითქმის სრულად ახშობს ეგზოგენურად შეყვანილი CGRP-ს მოქმედებას, აინჰიბირებს ენის არტერიის ენდოთელიუმ-ჩამოცილებული პრეპარატების ელექტროსტიმულაციით გამოწვეულ რელაქსაციას. და, ბოლოს

ენდოგენური CGRP-ს კაპსაიცინით პერივასკულური ნერვებიდან გამოფიტვამ სელექციურად დათრგუნა ნეიროგენური რელაქსაცია.

CGRP (8-37) თავდაპირველად წარმოდგენილი იყო, როგორც CGRP-რეცეპტორების შესაძლო ანტაგონისტი (Chiba et al., 1989). იგი ზღვის გოჭებში თრგუნავდა CGRP-თ ინდუცირებული ატრიუმის კონტრაქტილურ რეაქციებს (Dennis et al., 1990) და ჯორჯლის არტერიის რელაქსაციას (Han et al., 1990). ამ უკანასკნელ ნაშრომში ნაჩვენებია იყო აგრეთვე, რომ შესაძლოა არსებობდეს ორი ტიპის CGRP-რეცეპტორები: CGRP1 და CGRP2. აქედან CGRP1 სენსიტიურია CGRP (8-37) მიმართ, ხოლო CGRP2 – არა.

ჩვენ მიერ ჩატარებულ ცდებში CGRP-8-37-მა თითქმის სრულად დათრგუნა ენის არტერიის რელაქსაცია როგორც მისი ელექტრული სტიმულაციის პირობებში, ისე ეგზოგენური CGRP-ს დამატების შემთხვევაში. ამდენად, ბოცვერის ენის არტერიის პასუხები მისი ნერვული ელემენტების ელექტრული სტიმულაციის პირობებში განპირობებული უნდა იყოს CGRP1-რეცეპტორებით. რაც შეეხება იმ ნარჩენ რეაქციას, რომელიც მივიღეთ CGRP (8-37)-ით ინჰიბიციის შედეგად, იგი, ალბათ, გამოწვეული უნდა იყოს ან ინჰიბიტორის შედარებით დაბალი

კონცენტრაციით (2×10^{-8} M), რაც არ იძლევა 100% ინჰიბირების გარანტიას ან, შესაძლოა, ასახავდეს CGRP2-რეცეპტორების მცირე რაოდენობის აქტიურობას (რაც არ ითვლება ჩვენ მიერ გამოყენებული ინჰიბიტორით).

არსებობს საკმაოდ დიდი რაოდენობა მტკიცებებისა, რომ ATP-სენსიტიური K^+ არხები ვაზორელაქსაციაში მნიშვნელოვან როლს უნდა ასრულებდეს (Quast, Cook, 1989; Nelson et al., 1990; Nichols, Lederer, 1991). მრავალი მკვლევარი ამტკიცებს, რომ K^+ არხების გამხსნელების რელაქსაციური ეფექტი (მაგალითად, კრომაკალინი და პინაციდილი) გაწონასწორებულია კალიუმის უჯრედგარეთა კონცენტრაციის ზრდით (Hamilton et al., 1986; Cok et al., 1988; Chiba et al., 1989). ნაჩვენებია, რომ CGRP ააქტივებს ადენილატ ციკლაზას და ზრდის ციკლური AMP-ს შემცველობას ვირთაგვას აორტალურ გლუვ კუნთებში (Kubota et al., 1985). ციკლური AMP-დამოკიდებული მექანიზმის შესაძლო ჩართვა გლუვ კუნთებში ATP-სენსიტიური K^+ არხების აქტივაციის პროცესში იმითაც მტკიცდება, რომ მიოციტებში გამოვლენილ იქნა ATP-სენსიტიური K^+ არხების აქტივაცია ციკლური AMP-თი (Notsu et al., 1992). ამდენად სავსებით დასაშვებად მიგვაჩნია, რომ CGRP-თ ინდუცირებული ბოცვერის ენის არტერიის რელაქსაციაში ჩართული იყოს ATP-სენსიტიური K^+ არხების აქტივაცია.

Wei et al. (1992) აჩვენებს, რომ კატისებრთა ცერებრული არტერიოლების CGRP-ინდუცირებულ დილატაციაში მონაწილეობს ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატზე დამოკიდებული მექანიზმი. ჩვენი მონაცემების თანახმად, ბოცვერის ენის არტერიის შემთხვევაში აღმოჩნდა, რომ ელექტრული სტიმულაციით გამოწვეული რელაქსაცია ატარებს ენდოთელიუმ-დამოკიდებულ ხასიათს და, ამასთან ერთად, L-NAME-მ არ იქონია რაიმე გავლენა ენის არტერიის ნეიროგენურ რელაქსაციაზე. ამდენად, ნეიროგენური ვაზოდილატაცია ჩვენს შემთხვევაში არ არის

დამოკიდებული აზოტის ოქსიდის გენერაციაზე, რომელიც, თავის მხრივ, უკავშირდება ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის გენერაციას.

ვინაიდან ელექტრული სტიმულაციით გამოწვეული ენის არტერიის რელაქსაცია მნიშვნელოვნად ითრგუნება კაპსაიცინით, სენსორული ნეიროტოქსინით, რომელიც ფიტავს CGRP-ს შემცველობას ნერვებში (Saito et al., 1986; Buck, Burks, 1986), უნდა ვიგულისხმოთ, რომ CGRP არის ენის არტერიის სენსორულ ნერვებში და რომ ელექტრული სტიმულაციის შედეგად სწორედ CGRP-ს გამოთავისუფლება იწვევს ვაზოდილატაციას. ცნობილია, რომ სენსორული ნერვის პერიფერიული ტერმინალის აქტივაცია იწვევს ანტიდრომულ ვაზოდილატაციას ლოკალური აქსონ-რეფლექსის მექანიზმის გზით (Muramatsu, 1987). რადგან ენის სისხლით მომარაგება ენის არტერიის მეშვეობით ხდება, მისი ვასკულური რეაქტიულობა აქტიური სუბსტანციებისადმი სენსორული ნერვების პერიფერიული ნეიროტრანსმიტერების ჩათვლით, ალბათ, მნიშვნელოვანი უნდა იყოს ენის სისხლის მიმოქცევის რეგულაციის თვალთახედვით.

ფენტონის რეაქციით ჩატარებული ცდების სერიების ანალიზი გვაძლევს საშუალებას დავასკვნათ, რომ ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები მოქმედებენ CGRP ნერვული ბოჭკოების როგორც პრე-, ისე პოსტინაფსურ დონეზე. ამის საფუძველს გვაძლევს შემდეგი:

ელექტროსტიმულაციის პასუხად CGRP-ით განპირობებული ენის არტერიის პრეპარატის რელაქსაცია თითქმის სრულად იყო ინჰიბირებული პრეპარატებზე $H_2O_2/FeSO_4$ ზემოქმედების შედეგად, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ჰიდროქსილ-რადიკალებს გააჩნია ენდოგენური, პრესინაფსურად ლოკალიზებული CGRP-ის გამოფიტვის უნარი.

ფენტონის რეაქციით წინასწარი ზემოქმედების შედეგად მცირდება CGRP-რეცეპტორების ანტაგონისტით დამრთგუნადი

CGRP-თ ინდუცირებული რელაქსაცია, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ჰიდროქსილ-რადიკალები აზიანებს CGRP-თ გამოწვეულ რელაქსაციას, რაც, თავის მხრივ, დამოკიდებულია ATP-სენსიტიური K^+ არხების აქტივაციაზე პოსტინაფსურ საიტზე.

თავისუფალი რადიკალების სკავენჯერის გამოყენების შედეგად მიღებულია ელექტროსტიმულაციით გამოწვეული რელაქსაციის ინჰიბირების (რასაც განაპირობებდა ფენტონის რეაქციით ზემოქმედება) შეჩერება და ასეთივე შედეგი იქნა მიღებული ეგზოგენური CGRP-თ გამოწვეული რელაქსაციის თავისუფალი რადიკალების დათრგუნვის შემთხვევაშიც – აქაც თავისუფალი რადიკალების სკავენჯერმა დიმეთილსულფოქსიდმა, თითქმის სრულად აღადგინა აღნიშნული რელაქსაციის რეაქცია.

დიმეთილსულფოქსიდის (DMSO) აღნიშნული ეფექტი მიუთითებს, რომ საქმე გვაქვს სწორედ ჰიდროქსილ-რადიკალების ალაგებასთან, რადგან ზოგადად შესაძლო იყო აგრეთვე H_2O_2 -ს ალაგებაც, რომელიც არის ჰიდროქსილ-რადიკალების პრეკურსორი (საერთოდ არ არის გამორიცხული, რომ ფენტონის რეაქციით მიღებული შედეგი გამოწვეული ყოფილიყო წყალბადის ზეჟანგით – H_2O_2). DMSO, როგორც ცნობილია, არის მხოლოდ ჰიდროქსილ-რადიკალების სელექციური სკავენჯერი და მისი პროტექტორული ეფექტი ფენტონის რეაქციის გამოყენებისას ენის არტერიის რელაქსაციის ინჰიბირების მიზნით, ნათლად მიუთითებს, რომ $HO^\cdot$ და არა H_2O_2 არის ჩვენს შემთხვევაში აქტიურად მოქმედი აგენტი. გამომდინარე ზემოთქმულიდან CGRP რეცეპტორების შესახებ, ალბათ, ლოგიკური იქნება კიდევ ერთხელ დავასკვნათ, რომ ბოცვერის ენის არტერიის შემთხვევაში საქმე გვაქვს ძირითადად CGRP1 რეცეპტორებთან და ჰიდროქსილ-რადიკალები უნდა იწვევდნენ სწორედ ამ რეცეპტორების დისფუნქციას. საჭიროა აქვე აღინიშნოს, რომ მექანიზმი, რომლითაც

ჰიდროქსილ-რადიკალები ერთდროულად ახორციელებს CGRP-რეცეპტორების დისფუნქციას და ATP-სენსიტიური K^+ არხების ინაქტივაციას – ჯერჯერობით გაურკვეველია. Arora და Hess-მა (1985) აჩვენეს, რომ ქსანტინ-ქსანტინ ოქსიდაზით გენერირებული ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალებით ძაღლის კარდიალური სარკოლემის ეპითელიუმზე ზემოქმედება იწვევს მუსკარინული რეცეპტორების ლიგანდის მნიშვნელოვან დეპრესიას და გამოთქვას მოსაზრება, რომ უფრო მეტად ადგილი უნდა ჰქონდეს რეცეპტორების რაოდენობის ცვლილებას, ან შესაძლოა რეცეპტორის ცილის სტრუქტურის ცვლილებას და ნაკლებად – ცვლილებას რეცეპტორების თანაობაში. ამ მოსაზრებას მიეყვება იმ დაშვებამდე, რომ ჰიდროქსილ-რადიკალების სამიზნე შესაძლოა იყოს ცილების სტრუქტურული და ფუნქციური ერთიანობა. ჯერ კიდევ 1981 წელს კაცმა და მესინეომ (Katz, Messineo, 1981) აჩვენეს, რომ უჯრედის ფუნქციობაზე დიდ გავლენას ახდენს უჯრედული მემბრანის ლიპიდური მიკროგარემოს ცვლილება. უფრო მეტიც, მემბრანული ლიპიდის პოლიუჯერი ცხიმური მჟავების ნაწილი იოლად იჟანგება ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალებით. ამდენად შესაძლოა, რომ ჰიდროქსილ-რადიკალები მოქმედებენ:

- მემბრანულ ლიპიდებზე, რომელთა პეროქსიდაციამ შეიძლება მეორადად გამოიწვიოს მემბრანული ცილის მოდიფიცირება (Lee, Okabe, 1995);
- მხოლოდ იმ ლიპიდებზე, რომლებიც ცვლიან ცილის მიკროგარემოს (Katz, Messineo, 1981) ან
- როგორც ცილებზე, ისე მემბრანულ ლიპიდებზე ცალ-ცალკე და ერთდროულად (Fligiel et al., 1984).

CGRP-თ განპირობებული ვაზორელაქსაციის მეორადი მესენჯერული სისტემის ბუნება უცნობია. Wei et al. (1992) ჩათვალეს, რომ CGRP-თ ინდუცირებული ცერებრული არტერიოლების დილატაციაშია ჩართულია ციკლურ გუანოზინ მონოფოსფატზე

დამოკიდებული მექანიზმი. რა თქმა უნდა, დიდ ინტერესს წარმოადგენს კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის მოქმედებაში სისხლძარღვოვან გლუეკუნთოვან უჯრედებზე გუანილატ ციკლაზას მედიატორული მნიშვნელობის განსაზღვრა. ნიტროდილატატორების მოქმედების ძირითადი არსი იმაშია, რომ ისინი უშუალოდ მოქმედებენ სისხლძარღვოვან გლუე კუნთზე და გენერირებენ აზოტის ოქსიდს ან სპონტანურად, ან ქსოვილის კომპონენტებთან ურთიერთქმედების გზით (Ignarro, 1990). ეს ნივთიერება შემდეგ ააქტივებს ხსნად გუანილატ ციკლაზას ან პირდაპირი მოქმედებით, ან შუალედური ნიტროზოთიოლის ფორმირების გზით. ამის შედეგია ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის და მასზე დამოკიდებული პროტეინკინაზის მატება გლუვი კუნთების მომდევნო მარეზულტირებელი რელაქსაციით. თუ გავიზიარებთ იმ აზრს, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდით ინდუცირებული ენის არტერიის პრეპარატის რელაქსაციის მექანიზმის დარღვევა, განხორციელებული პიდროქსილ-რადიკალების ზემოქმედებით, გულისხმობს ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის ფორმირების შემცირებას გუანილატ ციკლაზას ინჰიბირების გზით, მაშინ, აგრეთვე, შესაძლებელი უნდა იყოს იგივე პრეპარატის ნიტროგლიცერინით ინდუცირებული რელაქსაციის დათრგუნვა პიდროქსილ-რადიკალების ზემოქმედების შედეგად. მაგრამ, როგორც ჩვენ მიერ მიღებული შედეგები მეტყველებს, რომ პიდროქსილ-რადიკალების ასეთ მოქმედებას სინამდვილეში არა აქვს ადგილი. ეს ხაზს უსვამს იმ გარემოებას, რომ მისი მოქმედება არ განისაზღვრება რეცეპტორებისა და გლუეკუნთოვან უჯრედებში გუანოზინ მონოფოსფატის გენერაციის არეთი. საქმე იმაშია, რომ ნიტროგლიცერინით განპირობებულ გლუე კუნთებში გუანოზინ მონოფოსფატის პროდუქციის პროცესის მგრძნობელობა პიდროქსილ-რადიკალებისადმი (ანუ ლიპიდურ პეროქსიდაციისადმი) შეიძლება დიდად განსხვავდებოდეს ბოცვერის ენის არტერიის იმ

რელაქსაციისგან, რომელიც ინდუცირებულია CGRP-რეცეპტორების აქტივაციით და ATP-სენსიტიური K^+ არხების გახსნით. სავსებით შესაძლებელია, რომ პიდროქსილ-რადიკალები აზიანებს CGRP ნერვულ ბოჭკოებში პოსტსინაფსურ მემბრანას და არა მეორად მესენჯერულ სისტემას, რომელიც დაკავშირებულია ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის ფორმირებასთან გლუვეუნთოვან უჯრედებში. ნარჩენი ვაზოდილატაცია, რომელიც აღინიშნა ჩვენს შედეგებში, განპირობებული უნდა იყოს სხვა მექანიზმების მოქმედებით, შესაძლოა ციკლურ ადენოზინ მონოფოსფატთან დაკავშირებული მექანიზმებით. ამ მოსაზრებას აძლიერებს ისიც, რომ ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატი (AMP) მიოციტებში ააქტივებს AMP-სენსიტიურ K^+ არხებს (Notsu et al., 1992). კუბოტამ და სხვ. აჩვენეს, რომ ვირთაგვას აორტის გლუვი კუნთების კულტურაში CGRP ასტიმულირებს ციკლური AMP-ს და არა GMP-ს (გუანოზინ მონოფოსფატი) ფორმირებას (Kubota et al., 1985). იმის მიუხედავად, რომ ეს შედეგები ხაზს უსვამს ციკლური AMP მნიშვნელოვან როლს სისხლძარღვთა გლუვი კუნთების პასუხებში კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის მოქმედებაზე, მათ არა აქვთ პრეტენზია იმის მტკიცებისა, რომ სწორედ ციკლური AMP განაპირობებს CGRP-ს ვაზოდილატატორულ მოქმედებას.

ცნობილია მექანიზმების მთელი რიგი, რომელთა მეშვეობით ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები სისხლძარღვებში იწვევს დისფუნქციას (Sasaki, Okabe, 1993), ჩონჩხის კუნთებში (Ishibashi et al., 1996) და მიოკარდიუმში (Okabe et al., 1991). თავისუფალ რადიკალებს ძალუძთ გავლენა მოახდინონ სისხლძარღვოვანი ტონუსის ნორმალურ კონტროლზე ენდოგენური ვაზოაქტიური აგენტების (კატექოლამინები, აზოტის ოქსიდი) ქიმიური დესტრუქციის გზით (Wolin, 1991); ძლიერ რეაქტიული პიდროქსილ-რადიკალი ქსოვილის დაზიანების თვალთახედვით არის

განსაკუთრებული მნიშვნელობის მედიატორი, დაზიანება იწვევს უმიელინო C ბოჭკოების აქტივაციას ვაზოაქტიური აგენტების (შესაძლოა CGRP-ს) გამოთავისუფლებით. პიდროქსილ-რადიკალებით ხანგრძლივი ზემოქმედების პირობებში ენდოგენური CGRP, ლოკალიზებული ენის არტერიის CGRP ნერვული ბოჭკოს პრესინაფსურ საიტში, იშლება ან უწყვეტად თავისუფლდება საბოლოო გამოფიტვით. მიუხედავად კონკრეტული მექანიზმისა, ჩვენ მიერ მიღებული შედეგები აჩვენებს, რომ პიდროქსილ-რადიკალები CGRP ნერვული ბოჭკოებისადმი წარმოადგენს ისეთივე ძლიერ ტოქსიკურ აგენტს, როგორიცაა კაპსაიცინი. ჩვენს გამოკვლევაში არ იყო შესწავლილი CGRP-ს პირდაპირი ინაქტივაცია პიდროქსილ-რადიკალებით, რადგან როგორც ეგზოგენური CGRP, ისე ელექტრული სტიმულაცია, რომელიც განაპირობებს CGRP გამოთავისუფლებას, ხდებოდა მხოლოდ ფენტონის რეაქციის შეჩერების და პრეპარატის გარემოს გამორეცხვის შემდეგ. ჩვენი შედეგები აჩვენებს მხოლოდ იმას, რომ პიდროქსილ-რადიკალებს შეუძლია გამოფიტონ ენდოგენური CGRP, ლოკალიზებული პრესინაფსურად და დააზიანონ აგრეთვე CGRP-თ ინდუცირებული ბოცვერის ენის არტერიის პრეპარატის რელაქსაცია, რომელიც ხორციელდება ATP-სენსიტიური K^+ არხების აქტივაციით პოსტსინაფსურ საიტზე და რომ რელაქსაციის მეორადი მესენჯერული სისტემა, განპირობებული თუნდაც ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატით, ნაკლებად არის მგრძნობიარე ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების დესტრუქციული მოქმედებისადმი.

ნაწილი მეორე

აზოტის ოქსიდის როლი პირის ღრუს ქსოვილებში სისხლის ნაკადის რეგულაციასა და ქსპერიმენტული სტომატიტის განვითარებაში

თავი მეთე

*პირის ღრუს ლორწოვანას ანთება – ცნობილი ფაქტები და
პიპოთეზები*

მიუხედავად მნიშვნელოვანი მიღწევებისა, პირის ღრუს ლორწოვანის ანთების, ანუ სტომატიტის ნაირსახეობათა იდენტიფიკაციაში ჯერ კიდევ ბევრი პრობლემაა გადასაწყვეტი. ხშირად გაურკვეველია ეტიოლოგია, ნოზოლოგიურად განსხვავებულ ფორმებს შორის მსგავსებაა კლინიკურ მანიფესტაციებში, რაც ბევრ სირთულეს ქმნის სწორი დიაგნოსტიკის თვალთახედვით.

დღეისთვის უკვე ნათელია, რომ მრავალი პათოლოგიური პროცესის განვითარება პირის ღრუში უშუალო კავშირშია სხვადასხვა ორგანოებისა და სისტემების დაავადებებთან, მეტაბოლურ დარღვევებთან, ცვლილებებთან იმუნოლოგიურ სტატუსსა და ნერვულ სისტემაში. ამასთან ერთად, პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთება ერთ-ერთ მძიმე გართულებად გვევლინება ონკოლოგიურ კლინიკაში რადიო- და ქიმიოთერაპიის ჩატარებისას. პირობითად, კანცეროთერაპიით პროვოცირებული სტომატიტი შეიძლება გაიყოს ორ ჯგუფად იმის მიხედვით, პირდაპირ თუ არაპირდაპირ უკავშირდება მისი აღმოცენება ქიმიო- და რადიოთერაპიას. ორივე შემთხვევაში პაციენტი ძალიან ხშირად მნიშვნელოვან ტკივილს და დისკომფორტს განიცდის (Sonis et al., 1978). კბილის პროტეზის ტარებისას სტომატიტის პათოგენეზში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ლორწოვან გარსზე მექანიკური და ბაქტერიული ფაქტორების ზემოქმედებას.

სტომატიტით დაავადების პრევენციის და მკურნალობის თანამედროვე კლინიკური მეთოდები ბაქტერიოციდული ნივთიერებების შეყვანასთან ერთად მოიცავს თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის ინჰიბიტორების, ლოკალური ანესთეტიკების, ანთების საწინააღმდეგო და ანალგეზიური პრეპარატების შეყვანას. აღსანიშნავია, რომ პაციენტების მნიშვნელოვან პროცენტში, თითქოსდა განკურნვის შემდეგ, ხშირად სიტუაცია კელავ მეორდება (Ora, 1984; Ichimura, 1985).

ქიმიო- და რადიოთერაპიით ინდუცირებული სტომატიტი კანცეროთერაპიის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი შემზღუდავი ფაქტორია. ქიმიო- და რადიოთერაპიის მუკოტოქსიკური მოქმედებით გამოწვეული ქსოვილის წყლულოვანი დაზიანებანი ფრიად მტიკენეულია ავადმყოფისთვის, ხელს უშლის საკვების მიღებას და წარმოადგენს პირის ღრუს ენდოგენური ფლორის ორგანიზმში შეღწევისა და, შესაბამისად, მეორადი ინფექციის განვითარების საშიშ კერას (Sonis, Clark, 1991).

ონკოლოგიურ კლინიკაში სტომატიტის აღმოცენების სიხშირე ცვალებადია და დამოკიდებულია დაავადების სახეობაზე, პაციენტის ასაკზე, პირის ღრუს მდგომარეობაზე, შეყვანილი წამლების დოზასა და სიხშირეზე (Sonis, 1997). პაციენტების 40-70%-ს, რომელთაც გავლილ აქვთ ქიმიო- და რადიოთერაპია, ამა თუ იმ სიმძიმის სტომატიტი უვითარდებათ (Graham, 1993; Berger et al., 1995; Carl, Havens, 2000). როგორც რადიო-, ისე ქიმიოთერაპია არის არასპეციფიკური და იგი დიდ გავლენას ახდენს უჯრედულ პომეოსტაზზე როგორც სიმსივნოვან, ისე ნორმალურ ქსოვილში. ამ მოქმედების ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი გამოვლენა არის სწრაფად პროლიფერადი ეპითელიური უჯრედების დაკარგვა პირის ღრუში, ნაწლავებსა და ძელის ტვინში (Parulekar, 1998). ასეთი პროცესის განვითარებას პირის ღრუში ლორწოვანი გარსის ატროფიამდე, ნეკროზამდე და დაწყლულებამდე მიეყვება. დაავადებულთა თითქმის 50%-ს უვითარდებათ ისეთი სიმძიმის დარღვევები, რომლებიც

ითხოვენ რადიო- და ქიმიოთერაპიის კურსის შეცვლას ან შეწყვეტას, პარენტერალურ ანალგეზიას. იმ პაციენტებს შორის, რომლებიც სხვადასხვა მაჩვენებლებით შეადგენენ მაღალი რისკის ჯგუფს, სტომატიტის განვითარების სიხშირე 70%-ს აღემატება (Schubert et al., 1991; Woo et al., 1993; McGuire et al., 1993).

პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთებასთან ერთად ხშირად აღმოცენდება მიელოსუპრესიაც. ნეიტროპენიის შედეგად პაციენტი ხშირად ხდება სისტემური ინფექციის მაღალი რისკის ჯგუფში. დადგენილია, რომ პაციენტების დაახლოებით 15%-ს, რომლებსაც კისრისა და თავის უბანში რადიკალური რადიოთერაპია ჩაუტარდათ, პირის ღრუში აღმოცენებული გართულებების გამო ესაჭიროება პოსპიტალიზაცია (Peters, Thames, 1992). უფრო მეტიც, პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის მძიმე დაზიანებამ შესაძლოა კითხვის ნიშნის ქვეშ დააყენოს ონკოდაავადების მკურნალობის გაგრძელება პაციენტის სიცოცხლისთვის აქედან გამომდინარე ყველა შესაძლო შედეგით.

ქიმიოთერაპიის კლასიკური, პირდაპირი ტოქსიკური მოქმედება პირის ღრუს ლორწოვან გარსზე იწყება უშუალოდ თერაპიის დაწყების შემდეგ და თავის მაქსიმუმს აღწევს მე-7-10 დღეს. ითვლება, რომ ქიმიო- და რადიოთერაპია თრგუნავს პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის უჯრედების პროლიფერაციას და რნმ-ის რეპლიკაციას, რაც იწვევს ბაზალური ეპითელიუმის განახლების უნარის შემცირებას და სტომატიტის მძიმე ფორმების განვითარებას. ითვლება აგრეთვე, რომ ამ პროცესებს მიეყვართ ლორწოვანი გარსის ატროფიამდე, კოლაგენის დაზიანებამდე და წყლულების წარმოქმნამდე (Lockhart, Sonis, 1981; Gugenheimer et al., 1997). უჯრედული რეპლიკაციის უაღრესად მაღალი დონე განაპირობებს პირის ღრუსა და კუჭ-ნაწლავის ლორწოვანი გარსის განსაკუთრებულ მგრძნობიარობას ციტოტოქსიკურობისადმი (Squier, 1990).

სტომატიტის ანალიზი დიდი ხნის განმავლობაში იფარგლებოდა პროცესის მხოლოდ ფენომენოლოგიური აღწერით.

ამიტომ, მიუხედავად იმისა, რომ სტომატიტის განვითარების შესახებ გარკვეული მოსაზრებებია ჩამოყალიბებული, მისი პათოფიზიოლოგია მნიშვნელოვანწილად მაინც უცნობია.

პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთების განვითარების მექანიზმის შესახებ შედარებით ახალი ჰიპოთეზა ძირითადად ეფუძნება კლინიკურ და ექსპერიმენტულ მონაცემებს, მაგრამ ბევრად მაინც სპეკულაციურია (Sonis et al., 1994; Cope et al., 1997; Sonis, 1998). ამ ჰიპოთეზის მიხედვით ითვლება, რომ სტომატიტი გადის ბიოლოგიური პროცესის ოთხ ფაზას:

- ანთებით-სისხლძარღვოვანი (შედარებით მწვავე) ფაზა: ვითარდება ქიმიო- და რადიოთერაპიის მოქმედების და ეპითელიუმიდან და შემადგენელი ქსოვილიდან ანთებითი ციტოკინების გამოთავისუფლების შედეგად;
- ეპითელიური ფაზა – ვითარდება პირის ღრუში ლორწოვანი გარსის ეპითელიუმში რნმ-ის სინთეზზე ციტოტოქსიკური მოქმედების შედეგად;
- წყლულოვან-მიკრობიოლოგიური ფაზა – ვითარდება ლორწოვანი გარსის ბარიერის დარღვევის შედეგად, სიმპტომატიკის მხრივ ეს ფაზა ყველაზე “მდიდარია”, ხოლო ბიოლოგიურად – ყველაზე რთული. იგი დიდ გავლენას ახდენს პაციენტის ზოგად მდგომარეობაზე და აძლიერებს პირის ღრუდან ორგანიზმში ინფექციის შეღწევის რისკს;
- მოშუშების ფაზა – ვითარდება პროლიფერაციის განახლების და უჯრედების დიფერენციაციის გამო, სისხლის ნორმალური შემადგენლობის აღდგენის და პირის ღრუს ბაქტერიული ფლორის კონტროლის შედეგად.

ითვლება, რომ სტომატიტის განვითარების თითოეული ფაზა შედარებით დამოუკიდებელია და ვითარდება პირის ღრუს ეპითელიუმზე, მის ბაქტერიულ ფლორაზე და პაციენტის ძეგლის ტვინის სტატუსზე ქიმიო- და რადიოთერაპიის პირდაპირი და თანმიმდევრული მოქმედების შედეგად.

ზემოთ მოყვანილი ფაზების მოკლე დახასიათება შემდეგია:

პირველი, ანთებითი-სისხლძარღვოვანი ფაზა განპირობებულია ეპითელიუმიდან და შემაერთებული ქსოვილიდან ციტოკინების (ინტერლეიკინი-I) გამოთავისუფლებით (Sonis, 1998). ისეთ ციტოკინებს, როგორიცაა ტუმორმანეკროზებელი ფაქტორი (TNF) და ინტერლეიკინი-I, შეუძლიათ ანთებითი პროცესის ინიცირება, რაც, თავის მხრივ, იწვევს სუბეპითელური ვასკულარიზაციის გაძლიერებას. მოცემული ფაზა, როგორც უკვე აღინიშნა, არის შედარებით მწვავე.

მეორე, ეპითელიური ფაზა ყველაზე კარგად არის აღწერილი და დოკუმენტირებული, განსაკუთრებით იმ ნივთიერებებისთვის, რომლებიც მოქმედებენ უჯრედების გაყოფაზე პირის ღრუს ღორწოვანი გარსის ეპითელიუმში. იგი, როგორც წესი, ვითარდება ქიმიო- და რადიოთერაპიის ჩატარების მეოთხე-მეხუთე დღეს. წყლულოვანი დაზიანების პროცესი ყველაზე კარგადაა გამოხატული სწორედ ეპითელიურ ფაზაში. იგი ხასიათდება ეპითელიუმის განახლების შემცირებით და მისი ატროფიით.

წყლულოვანი ფაზა, როგორც უკვე აღინიშნა, არის ბიოლოგიურად ყველაზე რთული და მრავალსიმპტომიანი. ამ ფაზაში სტომატიტი დიდ გავლენას ახდენს ავადმყოფის ზოგად მდგომარეობაზე, სწორედ ამ ეტაპზე იზრდება პაციენტის ინფიცირების რისკი.

უკანასკნელი ჰიპოთეზური ფაზა ეხება სტომატიტის მოშუშებას და აერთიანებს უჯრედული პროლიფერაციისა და დიფერენციაციის ელემენტებს, სისხლის ნორმალური სურათის და პირის ღრუს ნორმალური ბაქტერიული ფლორის აღდგენას.

მიელოსუპრესია და ანთება, როგორც წყლულოვან-მიკრობიოლოგიური ფაზის შემადგენელი ნაწილები, არღვევენ ღორწოვანი გარსის ბარიერს და აქვეითებენ პაციენტის უნარს წინააღმდეგობა გაუწიოს პათოგენურ ფაქტორებს. პაციენტი ხდება უადრესად მგრძნობიარე სხვადასხვა სახის ინფექციების მიმართ (ვირუსული, სოკოვანი, ბაქტერიული). ქიმიო- და

რადიოთერაპიის შემდეგ პირის ღრუ შეიძლება ინფიცირდეს მეორადად რიგი ვირუსული პათოგენების მიერ, მათ შორის ჰერპესის ვირუსი, რომელიც ყველაზე გავრცელებულია მოსახლეობაში და ელინდება იმ პაციენტების 40-70%-ში, ვინც გაიარა ქიმიო- და რადიოთერაპია (Greenberg et al., 1987).

ზედაპირული, სოკოვანი ინფექცია *Candida albicans*-ით შეიძლება დაავადდეს ონკოლოგიურ პაციენტთა 60-90% (Yeo et al., 1985). გრამ-უარყოფითი ჩხირები და ანაერობები ყველაზე ხშირად არიან ხოლმე ჩართული პირის ღრუს ბაქტერიულ ინფექციაში. ზოგადად, პირის ღრუს პოლიმიკრობული ფლორა ართულებს ბაქტერიული ინფექციის იდენტიფიკაციას.

პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთების “გაზომვის” რაოდენობრივი მეთოდებისა და ტექნიკის არარსებობა დიდ სირთულეებს ქმნის მისი ობიექტური შეფასების თვალთახედვით.

უკანასკნელი 20-30 წლის განმავლობაში მრავალი მეთოდი იქნა შემოთავაზებული პირის ღრუს ქსოვილებში მიმდინარე ცვლილებების რაოდენობრივი შეფასებისა და მათი ფუნქციის შეფასებისთვის როგორც ონკოდაავადების მიმდინარეობის, ისე მისი დასრულების შემდეგ. ტოქსიკურობის შეფასებისთვის შემოთავაზებულია როგორც მარტივი 3-4 ბალიანი სკალები, ასევე პირის ღრუს სხვადასხვა ანატომიური რეგიონების ლორწოვან გარსში მიმდინარე პროცესებისა და ცვლილებების უფრო დეტალური, სპეციფიკური აღწერით (Schubert, 1993). არის აგრეთვე რიგი პრაქტიკული რეკომენდაციებისა, რომელთა გათვალისწინება სასურველია ამა თუ იმ სკალის შერჩევის შემდეგ. კერძოდ, პიკო თანაავტორებით (Piko et al., 1998) გეთავაზობს ცვლილებების შესწავლის დაწყებამდე დავაზუსტოთ, თუ ვინ და როგორ უნდა შეაფასოს ეს ცვლილებები და რა კლინიკურ პირობებში ჩატარდება შეფასება.

ითვლება, რომ პირის ღრუს ლორწოვან გარსში მიმდინარე ცვლილებების შეფასების კარგი სისტემა უნდა აკმაყოფი-

ლებდეს ორ ზოგად კრიტერიუმს: მაღალ ინფორმაციულობას და საიმედოობას. პირველი კრიტერიუმი ტრადიციულად კმაყოფილდება ადეკვატური ლიტერატურის მონაცემების განხილვით და დარგის ექსპერტთა აზრის შეჯერებით. შეფასებათა სისტემის გამოყენებისას მეორე კრიტერიუმის დაკმაყოფილება უნდა ხდებოდეს მიღებული მონაცემების განმეორადობის დემონსტრირებით როგორც ერთი და იგივე, ისე სხვადასხვა სპეციალისტების მიერ (დროის ერთსა და იგივე პერიოდში). სტომატიტის შეფასების ყველაზე გავრცელებული სისტემების სიაში შედის აგრეთვე მსოფლიო ჯანმრთელობის დაცვის ორგანიზაციის მიერ დამტკიცებული კანცერის ნაციონალური ინსტიტუტის (აშშ), რადიაციული თერაპიის ჯგუფის (აშშ) და კანადის კლინიკური გამოცდების ჯგუფის მიერ დამუშავებული სისტემა (ცხრილი 10.1).

ცხრილი 10.1

სკალა	სიმპტომები
0	არ არის
1	ტკივილი და ერითემა
2	ერითემა, დაწყულულება, მყარი საკვების მიღების შესაძლებლობა
3	დაწყულულება, მხოლოდ თხევადი საკვების მიღების შესაძლებლობა
4	ნებისმიერი სახის საკვების მიღების შეუძლებლობა

ანალოგიური აღმწერლობითი ტერმინოლოგია გამოიყენება სხვა სისტემებსა და სკალებშიც. მაგრამ არის ისეთი, თითქოსდა უმნიშვნელო, ვარიაციები, რომლებიც ხშირად ქმნიან სირთულეებს ობიექტური შედარების ჩატარებისას. მაგალითად, ტკივილის სიმპტომები, თუ საერთოდ ჩართულია სკალაში, ერთ შემთხვევაში აღწერილია, როგორც “სუსტი, ზომიერი ან მძიმე”, ხოლო მეორე შემთხვევაში კი – “საჭიროებს ანალგეტიკების და ნარკოტიკების გამოყენებას”. სკალებს შორის ვარიაციები შეიმჩნევა აგრეთვე პაციენტის მიერ საკვების მიღების შესაძ-

ღებლობის შეფასებაშიც. არ არის აგრეთვე შეთანხმება სპეციფიკური სიმპტომოკომპლექსების გრადაციაში. ყველა ეს ფაქტორი განაპირობებს სხვადასხვა სკალებით მიღებულ მონაცემთა შედარების სირთულეს. სხვა სირთულე წარმოიქმნება აგრეთვე ტერმინოლოგიის გამოც, მაგალითად, “ლორწოვანი დენუდაცია (ეროზია)” და “ლაქებიანი ლორწოვანა” ან “წყლულები”. უნდა აღინიშნოს, რომ ტოქსიკურობის ამა თუ იმ სკალის გამოყენების ღირებულების თვალთახედვით საკმარისი ინფორმაცია ლიტერატურაში არ მოიპოვება (Parulekar et al., 1998). ალბათ, არც ისე ადვილია შეიქმნას სტომატიტის შეფასების ისეთი სისტემა, რომელიც ყველა კლინიკური სიტუაციისთვის იქნება გამოსადეგი, მათ შორის რადიო- და ქიმიოთერაპიის მიერ პროვოცირებულის. მაგრამ მკურნალობის ახალი ფორმების განვითარებამ და აბსოლუტურმა აუცილებლობამ შეფასდეს მკურნალობასთან დაკავშირებული გართულებები და ლეტალურობა, შექმნა სტომატიტის შეფასების და გრადაციის ასეთი უნივერსალური სისტემის ჩამოყალიბების საჭიროება.

უნდა აღინიშნოს, რომ მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ დამტკიცებული პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთების შეფასების მარტივი 3-4 ბალიანი სკალის შესაძლებლობა ფრიად შეზღუდულია. ამასთან დაკავშირებით, შემოთავაზებული იყო სისტემები, რომლებიც აღწერენ ლორწოვან გარსში მიმდინარე ცვლილებების დეტალურ აღწერას და სხვადასხვა სუბიექტურ შეფასებებს. ეილერსის მიერ დამუშავებული სისტემა (Eilers et al., 1988) შეიცავს რვა კატეგორიას – ხმა, ყლაპვა, ტუჩები, ენა, ნერწყვი, ლორწოვანის მემბრანა, ღრძილები და კბილები, რომლებიც ფასდება სამბალიანი სკალით (1 – ნორმა, 3 – გამოხატული დარღვევა). ასეთი სკალები ნაკლებად გამოიყენება კლინიკებში, რადგან მათი კორექტული რეალიზაცია ექსპერტების სპეციალურ მომზადებას საჭიროებს.

ქიმიო- და რადიოთერაპიის შემდეგ სტომატიტის განვითარების პოტენციური შესაძლებლობა ძლიერდება პაციენტზე

დამოკიდებული სხვადასხვა ფაქტორებითაც. ისინი მოიცავენ ისეთ ცნებებს, როგორიცაა ასაკი, კვების თავისებურება, სიმსივნის სახე, პირის ღრუს მდგომარეობა მკურნალობის ჩატარებამდე, პირის ღრუს მოვლა მკურნალობის პროცესში და სხვ. ასაკობრივ ფაქტორთან დაკავშირებით ლიტერატურაში არსებობს ურთიერთგამომრიცხავი ფაქტები ქიმიო- და რადიოთერაპიით გამოწვეული პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთების შესახებ (Mahood et al., 1991). მაგრამ მაინც ირკვევა, რომ ახალგაზრდა პაციენტებში უფრო მეტია სტომატიტის განვითარების რისკი. ეს ფაქტი აიხსნება ეპითელიუმის უფრო აქტიური მიტოზით და ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორების დიდი რაოდენობით ახალგაზრდა პაციენტების ეპითელიუმში (ასაკოვანებთან შედარებით). ამასთან ერთად, თირკმლის ფუნქციის დათრგუნვა (რაც ფიზიოლოგიურად არის ასოცირებული ასაკთან) უნდა იწვევდეს პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთების განვითარების უფრო დიდ რისკს ქიმიოთერაპიის ჩატარების დროს.

ცნობილია, რომ სისხლის ავთვისებიანი დაავადებანი უფრო ხშირია ბავშვებში და მოზარდებში და მათი მკურნალობა ხელს უწყობს პროლონგირებული და ინტენსიური მიელოსუპრესიის განვითარებას. ეს კი, თავის მხრივ, იწვევს არაპირდაპირ, მაგრამ მძიმე მუკოტოქსიკურობას. სხვა, პაციენტ-დამოკიდებულ, ფაქტორებს მიეკუთვნება აგრეთვე ქრონიკული პერიოდონტური დაავადებანი.

გარდა აღნიშნულისა, პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთების განვითარებაზე უთუოდ მოქმედებს თვით წამალი, რომელიც გამოიყენება ქიმიოთერაპიის დროს, მისი დოზა და მკურნალობის ხანგრძლივობა და, აგრეთვე, თანდართული რადიოთერაპია (Borowski et al., 1994). ყველა ეს ფაქტორი განაპირობებს სტომატიტის სიმძიმეს და მის ხანგრძლივობას. ანტიმეტაბოლიტების გაჭიანურებული ინფუზია და თანდართული რადიოთერაპია იწვევს სტომატიტის უფრო მძიმე ფორ-

მების განვითარებას. ზოგი ქიმიოპრეპარატი, მაგალითად მეტოტრექსატი, გამოიყოფა ნერწყვითაც და უშუალოდ ახდენს ტოქსიკურ მოქმედებას პირის ღრუს ლორწოვან გარსზე. აღწერილი რისკ ფაქტორები შეჯამებულია ცხრილში 10.2.

დიდი მნიშვნელობა ენიჭება იმას, რომ, სადაც კი შესაძლებელია და როდესაც კი შესაძლებელია, უნდა მოხდეს სტომატიტის განვითარების პრევენცია ან მისი მიმდინარეობის შემსუბუქება (Plevova, 1999). დღეისთვის სხვადასხვა სახის ინტერვენციებს შორის საკმაოდ დიდი არჩევანია, მაგრამ არც ერთი მათგანი არ არის გამაგრებული და განმტკიცებული მაღალი რანგის მეცნიერული კვლევითა და ანალიზით. აქედან გამომდინარე, აბსოლუტურად აუცილებელია სისტემატური განზოგადება და ანალიზი იმ შედეგებისა, რომლებიც მიიღება სტომატიტის მკურნალობისა და პრევენციის დარგში, რასაც სამწუხაროდ მსოფლიო ლიტერატურაში სისტემატური ხასიათი არა აქვს (Coleman, 1995; Krishnasamy, 1995; Sonis, Halley, 1996; Madeya, 1996; Plevova, 1999).

სტომატიტის მკურნალობის ფარმაკოლოგიური მეთოდები ძირითადად ორიენტირებულია ტკივილის შემცირებაზე (ოპიოიდების შეყვანის სხვადასხვა ვარიანტები), ანთების ჩაქრობასა (ადგილობრივად გლუკოკორტიკოსტეროიდები (Barrier, Zillikens, 1999) და ინფექციაზე (ლოკალურად გამოყენებული ანტიმიკრობული საშუალებები, Loury et al., 1999)). მცირერიცხოვანი გამოკვლევები ეძვნება სტომატიტით გამოწვეული დისკომფორტის პრობლემას და აშუქებს კრიოთერაპიის, აკუპუნქტურის, რელაქსაციის და სხვ. მეთოდების გამოყენებას. არის აგრეთვე მეთოდები, მიმართული პროცესის მიმდინარეობის სიმძიმის შემსუბუქებაზე – დიეტური თერაპია, ვიტამინი E (Turhal et al., 2000).

სტომატიტის მკურნალობისთვის გამოყენებული ბევრი ტრადიციული მეთოდი სრულიად არ არის ეფექტური. პირის ღრუს მოვლის ძირითადი პრინციპები უნდა ჩამოყალიბდეს შემ-

დეგნაირად: გაუტკივარება, დეჰიდრატაციის პრევენცია, ადეკვატური კეება და ნებისმიერი სახის ინფექციის გამორიცხვა.

ცხრილი 10.2

**პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთების
განვითარების რისკ-ფაქტორები**

პაციენტზე დამოკიდებული ფაქტორები	თერაპიის სახეობაზე დამოკიდებული ფაქტორები
- ონკოდაავადების ტიპი (ჰემატოლოგიური ხასიათის დაავადებები ადგენენ დიდი რისკის ჯგუფს სხვა ავთვისებიან ახალწარმონაქმნებთან შედარებით); - პაციენტის ასაკი (20 წელზე ახალგაზრდა პაციენტები ადგენენ დიდი რისკის ჯგუფს); - პირის ღრუს ცუდი მდგომარეობა (პერიოდონტური დაავადება) ზრდის რისკს	- ქიმიოთერაპიული წამლის (ანტიმეტაბოლიტების) სახე; - წამლის ან რადიაციის დოზა; - კისრისა და თავის შეუღლებული რადიოთერაპია

ქიმიოთერაპიის დროს ჩასატარებელი პროფილაქტიკური ზომები შეიძლება დაიყოს სამ დიდ კატეგორიად: (ა) ცალკეული ქიმიური ნივთიერების ლორწოვან გარსში მოხვედრის და ექსკრეციის საშუალების პრევენცია, (ბ) ლორწოვან გარსში ეპითელიური პროლიფერაციის უნარის მოდიფიკაცია, (გ) ინფექციური და ანთებითი გართულებების თავიდან აცილება. ზოგიერთი ღონისძიებები ითვალისწინებენ კრიოთერაპიასაც (Mahood et al., 1991; Rocke et al., 1993) და ფარმაკოლოგიურ ზემოქმედებას ისეთი პრეპარატებით, როგორიცაა ალოპური-ნოლი (Loprinzi et al., 1990), პროპანტელინი (Ahmed et al., 1993) და პილოკარპინი (Wilkes, 1998).

გამოთქმული იყო მოსაზრება, რომ ბაზალური ეპითელიური უჯრედების პროლიფერაციის სიჩქარე კორელირებს მგრძნობე-

ლობასთან, ლორწოვანი ქსოვილის მდგომარეობასა და ქიმიოთერაპიის ტოქსიკურ მოქმედებასთან (Sonis et al., 1992).

ქიმიოთერაპიით გამოწვეული სტომატიტის თავიდან აცილების მიზნით, რიგი ნივთიერებები იყო შესწავლილი (მათ შორის ბეტა-კაროტინები, გლუტამინი, ციტოკინები, ვერცხლის ნიტრატი და სხვ.), რომლებსაც შესწევთ უნარი იმოქმედონ ეპითელიურ პროლიფერაციაზე. წინასწარი (გამოქვეყნებული) შედეგები, მიღებული ციტოკინებზე, სამწუხაროდ ვერ უძლებენ რანდომიზებულ, ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებად შემოწმებებს (Wilkes, 1998).

კლინიკურმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ ქიმიოთერაპიის შემდეგ პირის ღრუს მდგომარეობის კორექცია ადეკვატურ მოვლასთან კომბინაციაში ამცირებს მძიმე სტომატიტით დაავადების რისკს. ამ დაავადების განვითარების პრევენციის მიზნით პირის ღრუს ჰიგიენასთან ერთად სხვადასხვა ანტიმიკრობული პრეპარატების გამოყენების მცდელობაც იყო, მაგრამ შედეგები ამ შემთხვევაშიც ურთიერთსაწინააღმდეგო აღმოჩნდნენ.

საკმარისად იმედის მომცემია ისეთი ტიპის პრეპარატების გამოყენება, როგორიცაა სუკრალფატი. იგი ლორწოვან გარსს ფარავს დამცველი ფენით (Makkonen et al., 1994; Cengiz et al., 1999). ყურადღებას იმსახურებს აგრეთვე ისეთი ზრდის ფაქტორები და საკვები ნივთიერებები, რომლებიც ხელს უწყობენ პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ახალი უჯრედების ფორმირებას (Epstein et al., 2000).

ძირითადი ყურადღება ჩვენ დაეთმეთ ქიმიო- და რადიოთერაპიით გამოწვეული სტომატიტების ანალიზს, თუმცა არანაკლებ მნიშვნელოვანია სხვა სახის სტომატიტების პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების ანალიზიც.

სტომატიტის ერთ-ერთი ფართოდ გავრცელებულ გამომწვევ მიზეზად განიხილავენ კბილის პროტეზების ტარებას. დადგინდა, რომ პროტეზის ტარების შედეგად მცირდება სისხლის

ნაკადი სასის ლორწოვანაში (თითქმის 50%-ით) და, რომ ტარების შეწყვეტიდან 24 საათის განმავლობაში სისხლის ნაკადის დონე კელავ უბრუნდება საწყის დონეს (Atasever, 1991). გაირკვა ისიც, რომ სხვაობა სისხლის ნაკადს შორის პროტეზების ტარების დაწყებამდე და მის შემდეგ სტატისტიკურად სარწმუნოა. განსაკუთრებით ხშირია სტომატიტის განვითარება იმ პირებში, რომლებიც ღამის განმავლობაშიც არ იხსნიან პროტეზებს (Fenlon et al., 1998; Sadamori et al., 1998).

გარდა მექანიკური მოქმედებისა, პროტეზებით გამოწვეული სტომატიტის დროს არსებობს საფუძველი, ვივარაუდოთ სხვა მიზეზებიც. ასე, მაგალითად, ნაჩვენებია, რომ სტომატიტის განვითარების რისკი პროტეზების ტარებისას იცვლება პროტეზების ყოველდღიური წმენდით სათანადო ჯაგრისით, მაგრამ თანახმად ლიტერატურაში მოყვანილი მონაცემებისა, აქ ადგილი აქვს აბსოლუტურად გაუგებარ ფაქტს – პროტეზების ჯაგრისით წმენდისას ქალებში სტომატიტის განვითარების რისკი კლებულობს, ხოლო მამაკაცებში – იზრდება (Mikkonen et al., 1984), თუმცა არის სხვაგვარი მონაცემებიც – ვერ დადგინდა სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია პროტეზით გამოწვეულ სტომატიტსა და ისეთ ფაქტორებს შორის, როგორიცაა ასაკი, სქესი, პროტეზების ტარების ხანგრძლივობა (ღამის ჩათვლით), ჯაგრისის გამოყენება და ნერწყვის pH (Kulak, Arian, 1993).

ამასთან ერთად საჭიროა აღვნიშნოთ აგრეთვე სხვა სახის სტომატიტები, რომლებიც განსაკუთრებით ხშირად გვხვდება სტომატოლოგიურ კლინიკაში.

კატარალური სტომატიტი – ყველაზე იოლი ფორმა პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ანთებისა. მის ეტიოლოგიაში ასხევავენ ადგილობრივ და ზოგად ფაქტორებს. ადგილობრივებს მიეკუთვნება დანალექები კბილზე, პირის ღრუს ცუდი ჰიგიენური მდგომარეობა, პროტეზების დამზადების დროს სხვადასხვაგვარი ლითონების გამოყენება და სხვ. ზოგად

ფაქტორებს მიეკუთვნება - კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ან სხვა სისტემის დაავადება, პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის დისბაქტერიოზი. კლინიკურად კატარალური სტომატიტი ხასიათდება გენერალიზებული ჰიპერემიით, პირის სიმშრალით.

ასხვავებენ აგრეთვე *ჰერპესულ სტომატიტს* - დაავადება, რომელიც გამოიწვევა მარტივი ჰერპესის და ჰერპეს ზოსტერის ვირუსებით. იგი ხშირად აღმოცენდება სხვადასხვა ინფექციური დაავადებებით შესუსტებული ორგანიზმის ფონზე. კლინიკური სურათი ხასიათდება განვითარების რამდენიმე პერიოდით. ეროზიები ლოკალიზებულია მკვეთრად ჰიპერემირებულ ფუძეზე და უაღრესად მტკივნეულია არიან. განვითარების პერიოდი სრულდება მე-4-5 დღეს და შემდეგ იწყება ელემენტების ეპითელიზაცია, რომელიც სრულდება, როგორც წესი, დაავადების მე-8-12 დღეს.

აფთოზური სტომატიტი - პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ქრონიკული ანთება, რომელიც ხასიათდება აფთების წარმოქმნით, რასაც ახასიათებს რემისიები და გამწვავებები. დაავადების გენეზისშია ბაქტერიული ინფექციები, მარტივი ჰერპესის ვირუსი, ვიტამინური ბალანსის დარღვევა, ალერგია, ცენტრალური და პერიფერიული ნერვული სისტემების აშლილობანი, ორგანოებისა და სისტემების დაავადებანი, მემკვიდრული და კონსტიტუციური ფაქტორები. მორფოლოგიურად ასხვავებენ აფთოზური სტომატიტის რამდენიმე ტიპს: ფიბრინოზულს, ნეკროზულს, გრანულარულს, დეფორმირებადს და ნაწიბურებიანს.

უკანასკნელი წლების ლიტერატურაში გამოჩნდა ისეთი ნაშრომებიც, რომლებშიც სტომატიტის ტრადიციული ფენომენოლოგიური აღწერის ნაცვლად შემოთავაზებულია პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის დაზიანების მექანიზმების თანამედროვე მეცნიერული პოზიციებიდან განხილვის მცდელობა. ასე, მაგალითად, უკვე დაიწყო მსჯელობა ნერწყვში შემავალი აზოტის ოქსიდის (NO) როლის შესახებ ამ დაზიანებების გან-

ვითარებაში (Ohashi, Iwase, Nagumo, 1999) იგივე ფაქტორის როლის შესახებ პირის ღრუს ქსოვილებში სისხლის ნაკადის რეგულაციის საკითხში (Koss, Yu, 2000; Humma, Ichinoche, Kaneko, 1999).

დადგენილია, რომ ორგანიზმში აზოტის ოქსიდი (NO) წარმოადგენს სასიგნალო მოლეკულას, რომელიც ჩართულია სხვადასხვა ბიოლოგიური ფუნქციების განხორციელებაში, მათ შორისაა იმუნური სისტემის რეაქციები, სისხლძარღვთა ტონუსის მარეგულირებელი სიგნალები და ნეიროტრანსმისია (Moncada et al., 1991; Bredt and Snyder, 1992; Nathan, 1992; Knowles, Moncada, 1994; Sessa, 1994; Sessa et al., 1994). NO ლიპოფილურია, ტრანსცელულარული დიფუზიით იოლად აღწევს ინტრაცელულარულ სამიზნეებს, რითაც გარკვეულწილად ემსგავსება ჰორმონს (Murad, 1998). NO ხასიათდება ხანმოკლე სიცოცხლისუნარიანობით.

ტრადიციული ნეიროტრანსმიტერებისგან განსხვავებით, NO არ გროვდება ნერვული დაბოლოებების სინაფსურ ვეზიკულებში და გამოიყოფა სინაფსურ ნაპრალში არა ეგზოციტოზის მექანიზმის გზით. NO-ს მოლეკულა სინთეზირდება ფიზიოლოგიური მოთხოვნილებების მიხედვით L-არგინინის L-ციტრულინად კატალიზურად გარდაქმნის თანაპროდუქტ ფერმენტ NO-სინთეტაზას (NOS) საშუალებით (Burnett, 1997).

აღმოჩნდა, რომ უჯრედში არსებობს NOS ჯგუფის ფერმენტები, რომლებიც შეიცავენ ნეირონალურ (nNOS), ენდოთელურ (eNOS) და ინდუცირებად (iNOS) იზოფორმებს. ისინი განსხვავდებიან მოლეკულური, ბიოქიმიური და ფარმაკოლოგიური თავისებურებებით (Knowles, Moncada, 1994; Sessa, 1994).

კონსტიტუციური NOS-ის იზოფორმები (eNOS და nNOS) ჩვეულებრივ არსებობს ენდოთელურ უჯრედებსა და ნეირონებში და აქტივდებიან კალციუმის, კალციუმ-დამაკავშირებელი ცილა კალმოდულინის, ჟანგბადის თანაარსებობისას და იზოფორმებიან ნიკოტინამიდ ფოსფატამდე, მაშინ როცა არგინინის დერივატები ჩვეულებრივ აინჰიბირებენ მათ კატალიზურ აქ-

ტიურობას. კონსტიტუციური იზოფორმები, მუდმივად არსებობის შემთხვევაში, არააქტიურ მდგომარეობაში იმყოფებიან უჯრედშიდა კალციუმის დონის გაზრდამდე (შეესაბამება Ca^{2+} კონცენტრაცია - 0.4 მკმ). კალმოდულინი დაუკავშირდება კალციუმს და კალციუმ-კალმოდულინის კომპლექსი უკავშირდება და ააქტივებს NOS-ს. უკვე შემდეგ NO სინთეზირდება და მცირე რაოდენობით გამოიყოფა, მანამ სანამ შემცირდება კალციუმის დონე; აზოტის ოქსიდის ასეთი პერიოდული წარმოქმნით ხდება სიგნალების გადაცემა. ამის საწინააღმდეგოდ, ინდუცირებადი NOS, ჩვეულებრივ დაკავშირებულია მაკროფაგებთან და იმუნური ფუნქციის სხვა უჯრედებთან, იყენებს რა ტეტრაჰიდრობიოპროტეინს, როგორც მის მთავარ კოფაქტორს. ინდუცირებადი NOS-ის საშუალებით NO მუდმივად სინთეზირდება დიდი, განუწყვეტელი (1000-ჯერ მეტი) ოდენობით იმ უჯრედებში, რომლებიც პათოლოგიურია ირგვლივ მყოფი უჯრედებისთვის, ანუ ბაქტერიებსა და პარაზიტებში (Burnet, 1997). iNOS-ის აქტივაციისას NO-ს წარმოქმნა მკვეთრად იზრდება (რამდენიმე ათეულჯერ) და მაქსიმალურ მნიშვნელობას აღწევს საათების შემდეგ (Меньшикова и др., 2000).

მრავალი ფაქტორი შეიძლება წარმოადგენდეს NO-ს წარმოქმნისა და აქტიურობისთვის ხელის შემშლელს, როგორიცაა ოქსიჰემოგლობინისა და პეროქსიდული ანიონის ნაკლებობა, ჰიპოქსია, კალციუმის დაბალი შიგაუჯრედული მარაგი და ექსტრემალური ტუტე-მჟავური პირობები (Moncada, 1992; Sessa, 1994). NOS-ის გენის ექსპრესია შესაძლოა გამოვლინდეს კოფაქტორებზე მოთხოვნებით და სხვადასხვა სასიგნალო გზების ურთიერთქმედებით (Sessa, 1994). მისი მარეგულირებელი ზეგავლენების რიცხვში შედის ზრდის განსაზღვრული ფაქტორები, ციტოკინებისა და ტრანსკრიპციის ფაქტორები, ასევე მექანიკური ფაქტორები, როგორიცაა ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ფენომენი, რომელიც განსაზღვრავს ენდო-

თელური NOS გენის ექსპრესიას. რადგან ვირთაგეგებში სო-მატური ნერვის დაზიანება დაკავშირებულია ნეირონული NOS-მესენჯერის რიბონუკლეინმჟავას დონის გაზრდასთან განგლიის იფსილატერალურ უკანა ფესვში, მექანიკური მექანიზმი ასევე შეიძლება მონაწილეობდეს ნეირონული NOS-ის ექსპრესიის აქტივაციაში (Burnet, 1997).

ჟანგბადის აქტიური ნაერთები აგრეთვე გაელენას ახდენს NOS-ის აქტიურობაზე. დადგენილია, რომ თავის ტვინში L-არგინინისგან NO-ს წარმოქმნის იმ პროცესში, რომელიც კატალიზდება iNOS-ის ციტოლიზური იზოფორმით, მონაწილეობს სუპეროქსიდ ანიონი, წყალბადის ზეჟანგი და ჰიდროქსიდ რადიკალი (McCell et al., 1989; Claney et al., 1992; Mittal, 1993).

პოსტულირებულ იქნა NO-ს გაელენა NOS-ის აქტიურობის უშუალო უკუკავშირის ინჰიბიციის ზეგავლენის პემის ნაწილთან ურთიერთქმედებით.

NO-ს ძირითად ბიოქიმიურ ფუნქციას წარმოადგენს მეორადი სასიგნალო მოლეკულის 3',5'-ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის (cGMP) შიგაუჯრედული წარმოქმნის გაზრდის სტიმულირება (Moncada et al., 1991; Bredt, Snyder, 1992; Nathan, 1992; Knowles, Moncada, 1994; Sessa, 1994). NO-ს ეფექტს, დაუკავშირდეს გუანილატციკლაზის პემის ნაწილს, მოსდევს მისი ლოკალური წარმოქმნა და დიფუზია. ის იწვევს გუანილატციკლაზას გააქტივებას, რომელიც შემდგომში გუანოზინ-5'-ტრიფტოფანიდან აკატალიზებს cGMP-ს წარმოქმნას. უფრო მეტად, ვიდრე ციკლური ნუკლეოტიდი 3',5' - ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატი (cAMP), cGMP ამოდულირებს სხედასხეა უჯრედშიდა ფუნქციებს გლუვი კუნთების მნიშვნელოვანი რელაქსაციისა და სისხლის ნაკადის საგრძნობი მატების გზით (Burnet, 1997).

NO-თვის დამატებით ბიოქიმიურ ფუნქციებს შეადგენს ურთიერთობა პემოგლობინთან, სისხლის შრატის ალბუმინთან, არაქემურ რკინა-გოგირდოვან ცილებთან და მათთან სტა-

ბილური კომპლექსების შექმნა, რაც, თავის მხრივ, იწვევს NO-ს ბიოლოგიური ფუნქციების გაერცელებას სისხლძარღვებზე.

NO გამოიყოფა ენდოთელიუმში და მიგრირებს სისხლძარღვთა კედლის გლუკუნთოვან უჯრედებში, იწვევს რა მათ მოდუნებას და ამგვარად, NO წარმოადგენს ბუნებრივ მიორელაქსანტს, რომლის “სამიზნეს” წარმოადგენს სისხლძარღვთა კედლის კუნთი. ნაჩვენებია, რომ ენდოთელიური NOS გენის გამოთიშვას მიეყვართ მკვეთრ პიპერტენზიამდე. ადამიანში NO-სინთეტაზას გენში დეფექტები ათეროსკლეროზს იწვევს.

როგორც ცნობილია, ფიზიოლოგიურ პირობებში ენდოთელიუმში წარმოქმნილი NO მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სისხლის მიმოქცევის რეგულაციასა და აუტორეგულაციაში (Kobari et al., 1994), ორგანოში მეტაბოლიზმისა და სისხლის ნაკადის შეუღლებაში (Bicher, 1973; Tanaka, 1996), წარმოადგენს ნოციცეპციის, თერმოგენეზის, ყნოსვის მედიატორს (Brett et al., 1990; Lancaster, 1992), მონაწილეობს ასევე ნეიროტრანსმისიისა და მეხსიერების ფორმირებაში, ნეიროენდოკრინული ფუნქციების მოდულაციასა და ქცევით აქტიურობაში (Szabo, 1996). დღეისთვის მას განიხილავენ სისხლძარღვების ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რელაქსაციის განმახორციელებელ ფაქტორად.

ცენტრალურ და პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში აზოტის ოქსიდის წყაროს წარმოადგენს არაქოლინერგული ნერვები, გლუტამატური ნეირონები, აგრეთვე სისხლძარღვების ენდოთელიური უჯრედები, მიკროგლიის უჯრედები და ასტროციტები (Lancaster, 1993). იმუნოპისტოქიმიური მეთოდების გამოყენებით დაადგინეს nNOS-ის ყველაზე მაღალი აქტიურობა ნათხემის გაემ-ერგულ უჯრედებსა და ასტროციტებში. NOS-ის ფერმენტული აქტიურობის უფრო დაბალი დონე აღმოჩენილია ჰიპოთალამუსში, შუა ტვინში, სტრიატუმში, თავის ტვინის ქერქის ნეირონებში. ჰიპოკამპის პირამიდულ ნეირონებში აღმოჩენილია ენდოთელიური NO-სინთეტაზას – eNOS-ის მნიშვნელოვანი კონ-

ცენტრაცია (Баикатова, Раевский, 1998; Меньшикова, 2000). Ca^{2+} -დამოკიდებული ინდუცირებადი NO-სინთეტაზა ნორმალურ თავის ტვინში აღმოჩენილი არ იყო (Sinz et al., 1999).

თავის ტვინში NO ელინდება ტრავმული დაზიანების 6-12 საათის შემდეგ (Clark et al., 1996). NO დიდი რაოდენობით წარმოიქმნება ხანგრძლივი დროის განმავლობაში და შეზღუდულია მხოლოდ სუბსტრატის და კოფაქტორის რაოდენობით. ცერებრული ისქემიის შემდეგ iNOS-ის მიერ პროდუცირებული NO ტოქსიკურ თვისებებს ავლენს, შესაძლოა პეროქსინიტრატის და მისი მეტაბოლიტების ტოქსიკურობის გამო (Iadecola et al., 1995a, b, c). ამის საწინააღმდეგოდ ექსპერიმენტები აღერგიული ენცეფალიტების იმუნოდამოკიდებული დაზიანების და ცნს-ის ინფექციების მოდელზე მეტყველებენ iNOS-ის პროტექციული როლის შესახებ (Fenyk-McCody et al., 1998).

ენდოთელური NO-სინთეტაზას მიერ წარმოქმნილი NO, ტვინის ტრავმული დაზიანების და ფოკალური ისქემიის მოცულობაში, იწვევს მდგომარეობის გაუმჯობესებას სისხლის ნაკადის გაზრდის შედეგად (Huang et al., 1996; De Witt et al., 1997). პირიქით, ნეირონული NO-სინთეტაზას (nNOS) მიერ წარმოებული NO-მ, ისქემიური ან ტოქსიკური ინსულტის შემდეგ, შეიძლება გამოიწვიოს ნეირონების დაზიანება (Huang et al., 1994; Shulz et al., 1995).

ვირთაგვებში NO-ს სინთეტაზას გენის გამოთიშვა ექსპერიმენტის პირობებში იწვევს დაზიანების უბნის შემცირებას სისხლჩაქცევის ან ისქემიის უბანში. საესებით შესაძლებელია, რომ NO-სინთეტაზას ინჰიბიტორები ხელს უწყობს თავის ტვინის სისხლის ნაკადის შენარჩუნებას იმ დონეზე, რომელიც არ აძლევს საშუალებას განვითარდეს თავის ტვინის შეშუპება. ასევე ცნობილი გახდა, რომ NO-ს პროდუქციის გაზრდას ადგილი აქვს ინსულტების, ეპილეფსიის და მწვავე და ქრონიკული ანთებითი და დეგენერაციული დაავადებების დროს.

რამდენიმე ჰიპოთეზა იყო მოწოდებული თვით ჰიპოქსიის უშუალო გავლენის ასახსნელად NO-ს წარმოქმნასა და მეტაბოლიზმზე. მოხსენებული იყო რამდენიმე მექანიზმი ენდოთელურ უჯრედში. ჰიპოქსია იწვევს შიგაუჯრედული თავისუფალი Ca^{2+} -ის და Ca^{2+} -დამოკიდებული NO-სინთეტაზის გაზრდას (Luckhoff et al., 1986; Busse, Mulsch, 1990). ის ასევე თრგუნავს პეროქსიდული იონების გენერაციას, რომელიც იწვევს NO-ს ინაქტივაციას (Rubanyi, Vanhoutte, 1986). ანოქსიის მდგომარეობაში NO-ს პროდუქცია დათრგუნულია, რადგან NO-ს სინთეზი საჭიროებს ჟანგბადის მოლეკულების თანაარსებობას (Palmer et al., 1988). Pohl და Busse-მ (Pohl, Busse, 1989) უჩვენეს, რომ ჰიპოქსია ($\text{PaO}_2 = 24 \pm 8 \text{ mmHg}$) ასტიმულირებს NO-ს გამოყოფას სისხლძარღვებიდან და ენდოთელური უჯრედების კულტურებიდან. აღსანიშნავია, რომ $\text{PaO}_2 = 36-37 \text{ mmHg}$ ჰიპოქსიის დროსაც ხდება NO-ს სინთეზი და გამოყოფა, როგორც Pohl და Busses-ს შემთხვევაში, თუმცა ენდოთელური უჯრედების ან Ca^{2+} -ის და სუპეროქსიდ ანიონების როლი ჯერ კიდევ გასარკვევია (Ishimura et al., 1996).

დადგენილია, რომ ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული სახეობები ჩართული არიან სხვადასხვა მწვევებ და ქრონიკული ანთებითი პროცესების პათოგენეზში. კერძოდ, აზოტის ოქსიდს ხშირად შეუძლია გამოიწვიოს უარყოფითი მოქმედება ანთებით ქსოვილზე, რომელიც მანიფესტირდება გაუარესებული ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ვაზოდilatაციით (Suzuki et al., 2000), ბირთვული ტრანსკრიპციული ფაქტორების აქტივაციით, ანთებითი ციტოკინების შესაბამისი პროდუქციით (Flohe et al., 1997), ლეიკოციტების მობილიზაციით და აქტივაციით (Kubes et al., 1991), აჩქარებული აპოპტოზით (Zhai et al., 2000) და პარენქიმული უჯრედების ნეკროზით (McKenzie et al., 1997). არაისქემიურ ცდებში ნაჩვენები იყო, რომ ეპითელიური ნეკროზი და/ან აპოპტოზი კორელირებს აზოტის ოქსიდის დისრეგულა-

ციასთან (Elliot et al., 2000). ამავე ნაშრომში ნაჩვენებია იყო, რომ ლორწოვანი გარსის ადრეული ნეკროზი ვითარდება ლიპოპოლისაქარიდებით-ინდუცირებული ანთების და მიკროცირკულაციის მოშლის შედეგად, ხოლო აზოტის ოქსიდის როლი გამოკვეთილია უფრო მოგვიანო სტადიაზე – ეპითელიური აპოპტოზის დროს.

ვინაიდან ლორწოვანი გარსის ეპითელიუმში მიმდინარე ცვლილებებს პრინციპული მნიშვნელობა აქვს სტომატიტის პათოგენეზში, მიგვაჩნია უფრო დეტალურად იქნას შესწავლილი და გაანალიზებული აზოტის ოქსიდის როლი სტომატიტის მოშუშებასა და მძიმე გართულებებში.

თავი მეთერთმეტე

მეთოდური მიდგომა და კვლევის მეთოდები

ცდები ჩატარდა 350-400 გ მასის მქონე თეთრ უჯიშო მამრობითი სქესის ზრდასრულ ვირთაგვებზე ქლორალ ჰიდრატის მსუბუქი (0.4 გ/კგ) ნარკოზის პირობებში. ცხოველთა ტემპერატურა კონტროლირდებოდა რექტალურად და მისი დონე რეგულირდებოდა 37°C დონეზე ელექტროგამათბობელი საბნის მეშვეობით. არტერიული წნევა უსისხლოდ იზომებოდა კუდის არტერიიდან. ადგილობრივი სისხლის ნაკადის დინამიკა ყბის ლორწოვან გარსში და ქვედა ტუჩში აღირიცხებოდა წყალბადის კლირენსის მეთოდით.

ექსპერიმენტების პროტოკოლი

ცდები ჩატარდა ვირთაგვების 28 ჯგუფზე ოთხ სერიად. პირველ სამ სერიაში (სულ 24 ჯგუფი) თითოეული ჯგუფი შეიცავდა 6 ცხოველს, ხოლო მეოთხე სერიაში – 12 ცხოველს. ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გაზომვას, მიუხედავად გამზომი ელექტროდის ლოკალიზაციისა და ექსპერიმენტული პირობებისა, ყველა ჯგუფში თან სდევდა სისტემური არტერიული წნევის გაზომვა ვირთაგვას კუდიდან.

პირველ სერიაში ცდები ჩატარდა 10 ჯგუფზე. შეისწავლებოდა ყბის ლორწოვანი გარსის და ქვედა ტუჩის ადგილობრივი სისხლის ნაკადის და სისტემური არტერიული წნევის ფონური მაჩვენებლები (ცხოველთა პირველი და მეორე ჯგუფი) და მათი ცვლილება L-არგინინისა (300 მგ/კგ, 0.5 მლ მოცულობის ხსნარი) და L-NAME-ს (N^G -ნიტრო-L-არგინინ მეთილესტერი) 5 მგ/კგ და 30 მგ/კგ ინტრავენური შეყვანის (აქაც 0.5 მლ მოცულობის ხსნარი) შემდეგ. ცდების თანმიმდევრობა შემდეგი იყო:

ცხოველთა პირველ ჯგუფში ადგილობრივი სისხლის ნაკადი იზომებოდა ყბის ლორწოვან გარსში, ხოლო მეორე

ჯგუფში - ქვედა ტუჩში. განმეორებითი გაზომვები ჩატარდა პირველი გაზომვიდან მე-10 და მე-14 დღეებში.

ცხოველთა მესამე ჯგუფში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ყბის ლორწოვან გარსში გაზომვის წინ ცხოველს ინტრავენურად უკეთდებოდა აზოტის ოქსიდის სინთაზას (NOS) არასელექციური ინჰიბიტორი L-NAME (30 მგ/კგ-ზე).

მეოთხეში, მესამე ჯგუფისგან განსხვავებით, L-NAME-ს შეყვანამდე 30 წუთით ადრე ცხოველს ასევე ინტრავენურად უკეთდებოდა L-არგინინი (300 მგ/კგ-ზე).

ცხოველთა მე-5 და მე-6 ჯგუფებში ყველა პროცედურა ანალოგიური იყო მე-3 და მე-4 ჯგუფისა, მხოლოდ ადგილობრივი სისხლის ნაკადი იზომებოდა ქვედა ტუჩში.

ცხოველთა მე-7-10 ჯგუფებში ცდები ჩატარდა მე-3-6 ჯგუფების ანალოგიურად, შეცვლილი იყო მხოლოდ L-NAME-ს დოზა, კერძოდ, გამოიყენებოდა 5 მგ/კგ-ზე, ხოლო რაც შეეხება L-არგინინს, მისი დოზა უცვლელი დარჩა - 300 მგ/კგ-ზე.

მე-11 და მე-12 საკონტროლო ჯგუფებში ინტრავენურად შეგვეყვდა 0.5 მლ ფიზიოლოგიური ხსნარი და ეზომავდით ადგილობრივი სისხლის ნაკადს ყბის ლორწოვან გარსში (მე-11 ჯგ.) და ქვედა ტუჩში (მე-12 ჯგ.). ორივე შემთხვევაში იზომებოდა აგრეთვე სისტემური არტერიული წნევა.

მეორე სერიაში ცდები ჩატარდა ცხოველთა ოთხ ჯგუფზე (შესაბამისად, მე-13, მე-14, მე-15 და მე-16 ჯგუფები). პირის ღრუს ქსოვილებში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის და მასთან ერთად სისტემური არტერიული წნევის ცვლილებების ცვლილება შეისწავლებოდა ინტრაპერიტონეულად წინასწარ შეყვანილი 7-ნიტროინდაზოლის (7-NI) ფონზე (30 მგ/კგ, 1 მლ მოცულობის ხსნარი). ეს უკანასკნელი წარმოადგენს ნეირონული აზოტის ოქსიდის სინთაზას (nNOS) სელექციურ ინჰიბიტორს. შესაბამისად, მე-17 და მე-18 საკონტროლო ჯგუფებში 7-NI-ს ნაცვლად ინტრაპერიტონეულად შეგვეყვდა 1 მლ ფიზიოლოგიური ხსნარი.

მესამე სერიაში ცდები ჩატარდა ექსპერიმენტული სტომატიტით დაავადებულ ცხოველთა 8 ჯგუფზე (შესაბამისად, მე-17-24-ე ჯგუფები).

მმარმეავას ხსნარით ექსპერიმენტული სტომატიტის ინდუცირების წინ ყველა ჯგუფის ცხოველში იზომებოდა ადგილობრივი სისხლის ნაკადის (ყბის ლორწოვან გარსსა და ქვედა ტუჩში) და სისტემური არტერიული წნევის ფონური მნიშვნელობები. ამის შემდეგ ყბის ლორწოვანი გარსის ქვეშ მიკროშპრიცით ლოკალურად ვახდენდით 30 მკლ მმარმეავას 10%-იან ხსნარის ინექციას. მომდევნო მე-4, მე-10 და მე-14 დღეებში ეზომავდით ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ინტენსივობას სტომატიტის ზონაში (მე-17 ჯგუფი) და მის მიმდებარე უბანში (მე-18 ჯგუფი). სტომატიტის ინდუცირების წინ 15 წუთით ადრე მე-19 და მე-20 ჯგუფის ცხოველებში ინტრავენურად შეგვყავდა L-NAME (30 მგ/კგ). ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გაზომვას შესაბამისად ვახდენდით სტომატიტის უბანსა და მიმდებარე ზონაში.

ცხოველთა 21-ე და 22-ე ჯგუფებში 7- I (30 მგ/კგ) ინტრაპერიტონეულად შეგვყავდა სტომატიტის ინდუცირების წინ. ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გაზომვას ამ შემთხვევაშიც, შესაბამისად, ვახდენდით სტომატიტით დაზიანებულ და მის მიმდებარე უბანში. დარჩენილი 23-ე და 24-ე ჯგუფები გამოიყენებოდა საკონტროლო გაზომვებისთვის. მათ ექსპერიმენტული სტომატიტის ინდუცირებამდე შესაბამისად უკეთდებოდათ 0.5 მლ ფიზიოლოგიური ხსნარის ინტრავენური და ინტრაპერიტონეული ინექცია.

მეოთხე სერიაში ცდები ჩატარდა ცხოველთა ოთხ ჯგუფზე. თითოეული ჯგუფი შეიცავდა 12 ვირთაგვას. ექსპერიმენტული სტომატიტით დაზიანებული ქსოვილის ფართის განსაზღვრის მიზნით, ცდების ამ სერიაში პროცედურების თანმიმდევრობა შემდეგი იყო:

პირველ ჯგუფში მმარმეავას ინექციიდან მე-4, მე-7, მე-10 და მე-14 დღეებში სამ-სამ ცხოველზე ეეთანაზიის (ნემბუტალის

ლეტალური დოზით) და ყბის რეზექციის შემდეგ 2%-ნი ფორმალინით ფიქსირებულ პრეპარატებზე ბინოკულარული მიკროსკოპით ისაზღვრებოდა დაზიანებული ქსოვილის ფართი (მმ²).

ანალოგიური პროცედურები ტარდებოდა ცხოველთა მომდევნო მე-2 – მე-4 ჯგუფებში. მხოლოდ მე-2 ჯგუფში ძმარმუაგას ინექციამდე 15 წუთით ადრე ცხოველს ინტრავენურად უკეთდებოდა L-NAME (30 მგ/კგ), მე-3 ჯგუფში – L-არგინინი (300 მგ/კგ), ხოლო მე-4 ჯგუფში 7-ნიტროინდაზოლი (7-NI, 30 მგ/კგ, ინტრაპერიტონეულად).

ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გამზომი ელექტროდის ფიქსირება

ქლორალ ჰიდრატის ნარკოზის გაკეთების შემდეგ ვირთაგვას ვათავსებდით ზურგზე, თავს ვაფიქსირებდით ექსპერიმენტული მაგიდის სამაგრებით, ხოლო გაღებული ყბების იმოვილიზაცია კეთდებოდა უჟანგავი ფოლადის 1.5-2 სმ სიგრძის ღეროთი, რომელიც აკრილის მეშვეობით დროებით ფიქსირდებოდა ზედა და ქვედა ყბებს შორის. სისხლის ნაკადის გამზომი ელექტროდის ჩაყენებას სათანადო ქსოვილში ვახდენდით ელექტროდის ევრტიკალური მდგომარეობის შერჩევით, ქსოვილის მინიმალური დაზიანებით, დამატებითი ფიქსატორების გარეშე. ძალიან წვრილი (15 მკმ) გამოყენანი ოქროს მავთულები არ ზღუდავდა ელექტროდის მოძრაობას ქსოვილთან ერთად სუნთქვის რიტმში, რაც დიდად ამცირებდა მოძრაობასთან დაკავშირებული არტეფაქტების წარმოქმნას.

რეფერენტული ელექტროდები მჭიდროდ ფიქსირდებოდა კარგად გაპარსული ყურის ზედაპირზე.

ექსპერიმენტული სტომატიტის ინდუცირება

სტომატიტის ექსპერიმენტული მოდელი (Katayama et al., 2000) შემუშავდა ცუკიმის მეთოდის გამოყენებით (Tsukimi, Okabe,

1914). მისი არსი შემდეგშია: ანესთეზიის ქვეშ მყოფ ვირთაგვას ყბის ლორწოვანი გარსის ქვეშ მიკროშპრიცით ლოკალურად უკეთებენ 30 მკლ ძმარმეავას 10%-იან ხსნარს. მეოთხე დღისთვის ინექციის უბანში ყალიბდება 30-40 მმ² ფართობის თეთრი, მრგვალი წყლულოვანი დაზიანება.

ჰისტოპათოლოგიური ანალიზი აჩვენებს, რომ ინექციის ზონაში ყბის ლორწოვანი გარსი გასქელებულია და უმეტესწილად შედგება დაზიანებული უჯრედებისგან.

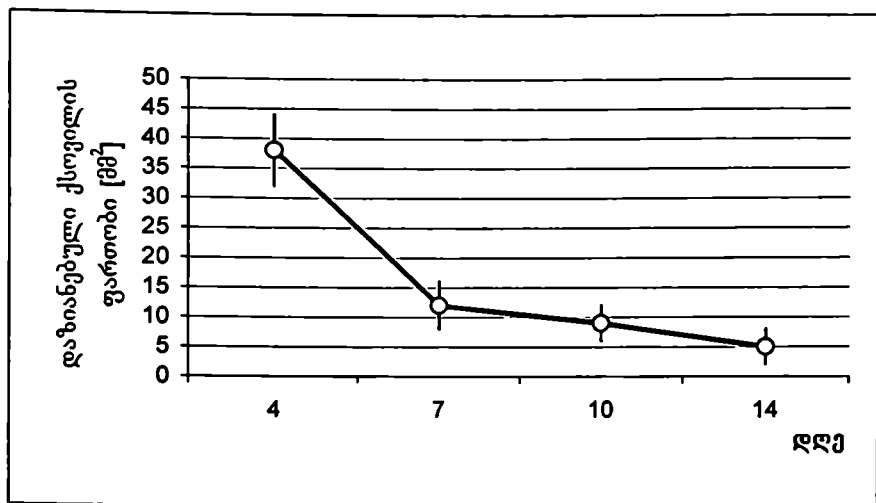
ძმარმეავათი ინდუცირებული სტომატიტი ხშირად გამოიყენება ფარმაკოლოგიური სკრინინგის დროს ანტიწყლულოვანი წამლის თერპიული ეფექტურობის შესაფასებლად. აღსანიშნავია, რომ ჰისტოპათოლოგიურად ძმარმეავათი ინდუცირებულ დაზიანებას გააჩნია თითქმის იგივე მახასიათებლები, რაც ქიმიო- და რადიოთერაპიის შედეგად განვითარებულ სტომატიტს (თსუკიმი, კაბე, 1994). მაგრამ საჭიროა გავითვალისწინოთ, რომ ექსპერიმენტული სტომატიტის განვითარების პროცესი შექცევადია და, რომ მე-7 დღიდან დაზიანების უბანი შემცირებას იწყებს (სურ. 11.1).

ამ მეთოდით მიღებული ექსპერიმენტული სტომატიტის ერთ-ერთი დამახასიათებელი ნიშანია მნიშვნელოვანი ანთება წყლულის გარშემო. ითვლება, რომ თავისუფალი რადიკალების რეაქცია, გამოწვეული ანთებითი უჯრედებით, აფერხებს წყლულის მოშუშებას (Okabe, Pfeiffer, 1972). ძმარმეავათი ინდუცირებული სტომატიტი, როგორც ირკვევა, დიდი მიახლოებით ასახავს კლინიკური სტომატიტის სურათს, განსაკუთრებით კი, როგორც უკვე აღინიშნა, განვითარებულს რადიო- და ქიმიოთერაპიის შედეგად. ეს მსგავსება ძირითადად განპირობებულია თავისუფალი რადიკალების მონაწილეობით პათოლოგიური პროცესის განვითარებასა და მასთან ასოცირებული წყლულების მოშუშების დაყოვნებაში. სტომატიტის დროში განვითარების მორფოლოგიური შეფასებისთვის, მისი ინდუქციიდან მე-4 - მე-14 დღეებში ცხოველებს უკეთდებათ

ეთანაზია, ყბის დაზიანებული უბნის რეზექციის და ფიქსირების შემდეგ (2%-ან ფორმალინში) დაზიანების ფართი (მმ²) იზომება სინათლის მიკროსკოპის ქვეშ.

აღწერილი ექსპერიმენტული მოდელი ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული მოდელია ცხოველებზე წყლულოვანი პროცესების შესასწავლად.

სისტემური არტერიული წნევა “უსისხლო” მეთოდით დისკრეტულად (ყოველ 5-6 წუთში) იზომებოდა პროფ. გ. აბულაძის მიერ დამუშავებული გამზომი ხელსაწყო - “არტერია“-ს გამოყენებით.



სურ. 11.1. ვირთაგვას ყბის ლორწოვან გარსში ძმარმჟავას ხსნარის მიკროინექციით ინდუცირებული ექსპერიმენტული სტომატიტის მოშუშების დინამიკა

მცირე ზომის მანუეტი თავსდებოდა ცხოველის კუდზე, რომელიც განუწყვეტლივ თბებოდა 37°C-მდე. მონაცემები აღირიცხებოდა ოსცილოგრაფის მეშვეობით. იზომებოდა სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევა და შემდეგ ითვლებოდა საშუალო სისტემური არტერიული წნევა.

ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გასაზომად ვიყენებდით პირველ ნაწილში აღწერილ წყალბადის კლირენსის მეთოდს (Aukland et al., 1964).

პირის ღრუს ქსოვილების წყალბადით გასაჯერებლად ჩვენ მიერ გამოყენებულ იქნა წყალბადის მაღალი კონცენტრაციები, ხოლო ჰემატომის თავიდან ასაცილებლად – ტეფლონით დაფარული პლატინის 6 მკმ დიამეტრის ელექტროდი. ელექტროდს მიეწოდებოდა დადებითი პოტენციალი +250 მვ, რაც უზრუნველყოფდა პოლაროგრაფიული დენის ხაზოვან დამოკიდებულებას გასაზომ გარემოში წყალბადის კონცენტრაციაზე (Young, 1980).

ფარმაკოლოგიური პრეპარატები და მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი

ჩვენს ცდებში გამოიყენებოდა Research Biochemicals International (RBI; Natick, MA) მიერ გამოშვებული N-ნიტრო-L-არგინინ მეთილესტერის L იზომერი (L-NAME), L-არგინინი და 7-ნიტროინდაზოლი (7-NI). ინტრავენურად და ინტრაპერიტონეულად შესაყვანი ხსნარები მზადდებოდა უშუალოდ ცდის წინ.

მიღებული შედეგების სტატისტიკური დამუშავება ტარდებოდა ცვლადთა ანალიზის (ANOVA) პროგრამული პაკეტით, რომლის რეალიზაცია ხორციელდებოდა კომპიუტერული პროგრამის EXCEL-ის მეშვეობით. სხვაობათა სტატისტიკური სარწმუნოობა მოწმდებოდა სტიუდენტის t-კრიტერიუმით როგორც ჯგუფური, ისე დაწყვილებული მონაცემებისთვის.

თავი მეთორმეტე

სისხლის ნაკადის ცვლილებები პირის ღრუს ქსოვილებში

ყბის ლორწოვან გარსში და ქვედა ტუჩის ქსოვილში

ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება ნორმის პირობებში

მსუბუქი ნარკოზის პირობებში (0.4 გ/კგ ქლორალ ჰიდრატის ინტრაპერიტონეულად) თეთრი ვირთაგეების ყბის ლორწოვან გარსში ვაფიქსირებდით წყალბადის კლირენსის მეთოდის გამოყენებისთვის საჭირო პლატინის გამზომ ელექტროდს (ტეფლონირებული მავთული დიამეტრით, იზოლაციის გარეშე – 60 მკმ). ძალიან წერილი (15 მკმ) ოქროს მავთულის გამომყვანი საშუალებას იძლევა ელექტროდი ლორწოვან გარსში ქსოვილის მინიმალური დაზიანებით გაჩერდეს მხოლოდ საკუთარი წონით, სხვა რაიმე დამატებითი ფიქსატორების გარეშე. როგორც უკვე აღინიშნა მეთოდურ ნაწილში, ასეთი ფიქსაციის დროს ელექტროდი თავისუფლად მოძრაობს ქსოვილთან ერთად სუნთქვის რიტმში, რაც მნიშვნელოვნად ამცირებს მოძრაობასთან დაკავშირებული არტეფაქტების რეგისტრაციას. მეორე, დამხმარე ელექტროდი – ქლორირებული ვერცხლის მრგვალი ფირფიტა (დიამეტრით 3 მმ) მაგრდებოდა ცხოველის ყურზე. ცდის მაქსიმალური ხანგრძლივობა არ აღემატება 60-70 წუთს, რომლის განმავლობაში ცხოველის პირის ღრუ გახსნილია და გამორიცხულია ყბების მოძრაობა 1.5-2 სმ სიგრძის უჯანგავი ფოლადის ღეროთი, რომელიც აკრილის მეშვეობით დროებით ფიქსირდება ზედა და ქვედა ყბებს შორის. ამგვარად, ექსპერიმენტატორს საშუალება აქვს საცდელი ცხოველის პირის ღრუში ჩაატაროს ყველა საჭირო მანიპულაცია.

ცხრილში 12.1 მოყვანილია ცხოველთა ორ ჯგუფზე ზემოთ აღწერილ პირობებში ყბის ლორწოვან გარსსა და ქვედა ტუჩის ქსოვილში მიღებული ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გამოშვების შედეგების საშუალო სტატისტიკური მონაცემები. სისხლის ნაკადთან ერთად ყველა ცდებში და ყველა ცხოველებზე

აღირიცხებოდა სისხლის სისტემური არტერიული წნევა (ცხოველის კუდიდან უსისხლო მეთოდით). აღნიშნულ ცხრილში წარმოდგენილია ორი კვირის განმავლობაში მიღებული შედეგები (1, მე-7, მე-10 და მე-14 დღეები), რომლებიც აჩვენებენ, რომ რეგისტრირებული პარამეტრები ამ დროის განმავლობაში არ განიცდიან რაიმე მნიშვნელოვან ცვლილებებს და რომ ადგილობრივი სისხლის ნაკადის დონე ყბის ლორწოვან გარსში გაზომვის ყოველ დღეს აღემატება ნაკადის სიდიდეს ქვედა ტუჩში, თუმცა ეს სხვაობა სტატისტიკურად სარწმუნო არ არის.

ცხრილი 12.1

ვირთაგვას საშუალო არტერიული წნევის, ყბის ლორწოვანი გარსის და ტუჩის სისხლის ნაკადის სპონტანური ცვლილებები

პარამეტრი	გაზომვის დღე			
	1	7	10	14
საშუალო არტერიული წნევა [mm Hg]	98 ± 8.1	100 ± 9.1	96 ± 7.8	99 ± 8.8
სისხლის ნაკადი ყბის ლორწოვან გარსში [მლ/100 გ/წთ]	51 ± 8.8	53 ± 6.4	50 ± 7.6	52 ± 8.3
სისხლის ნაკადი ტუჩის ქსოვილში [მლ/100 გ/წთ]	47 ± 5.6	49 ± 6.2	44 ± 5.4	46 ± 7.2

იგივე პარამეტრები აღირიცხა ცხოველების ვენაში 0.5 მლ ფიზიოლოგიური ხსნარის შეყვანის შემდეგ (საკონტროლო ცხოველები). გაზომვებს ვაწარმოებდით ინექციიდან ყოველ 15 წუთში, ერთი საათის განმავლობაში და შემდეგ ინექციიდან მე-10 და მე-14 დღეებში (ცხრილი 12.2). ეს მონაცემებიც მოწმობს აღრიცხული პარამეტრების საკმარისად მაღალ სტაბილურობას, თუმცა ინექციიდან მე-15 წუთზე უმნიშვნელო მატება (სტატისტიკურად და ისიც არასარწმუნო) აღინიშნება ყველა მაჩვენებელში.

საკონტროლო ცხოველებში საშუალო არტერიული წნევის, ყბის ლორწოვანი გარსის და ტუჩის სისხლის ნაკადის ცვლილებები 0.5 მლ ფიზიოლოგიური ხსნარის ინტრავენური ინექციის შემდეგ

პარამეტრი	საწყისი მნიშვნელობა	0.5 მლ ფიზიოლოგიური ხსნარის ი/ე ინექციიდან გასული დრო					
		15'	30'	45'	60'	10 დღე	14 დღე
საშუალო არტერიული წნევა [mm Hg]	100 ± 9	104 ± 7	102 ± 6	103 ± 7	102 ± 5	100 ± 8	102 ± 9
სისხლის ნაკადი ყბის ლორწოვან გარსში [მლ/100 გ/წთ]	59 ± 6	61 ± 5	60 ± 7	58 ± 6	56 ± 6	58 ± 7	55 ± 7
სისხლის ნაკადი ტუჩის ქსოვილში [მლ/100 გ/წთ]	45 ± 8	47 ± 5	44 ± 6	47 ± 8	49 ± 7	45 ± 8	44 ± 9

ყბის ლორწოვან გარსში და ქვედა ტუჩის ქსოვილში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის (L-NAME) ინტრავენური შეყვანის შემდეგ

ინტაქტურ და ფიზიოლოგიური ხსნარით ინექცირებულ ცხოველებზე საკონტროლო მონაცემების მიღების შემდეგ ცდები ჩატარდა აზოტის ოქსიდის სინთაზას (NOS) არასელექციური ინჰიბიტორის L-ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის (L-NAME) გამოყენებით. კერძოდ, აღნიშნული პრეპარატი ორი განსხვავებული

დოზით (5 და 30 მგ/კგ-ზე) 0.5 მლ ფიზიოლოგიურ ხსნარში, შეგვყავდა ინტრავენურად. აღნიშნული პრეპარატის შეყვანამ გამოიწვია ცხოველის სისტემური არტერიული წნევის დოზადამოკიდებული ცვლილება (ცხრილი 12.3). ამასთან ერთად, ცვლილებები აღირიცხა ადგილობრივი სისხლის ნაკადის რეგისტრაციის დროსაც, მხოლოდ ყბის ლორწოვანი გარსის ქსოვილში. რაც შეეხება ქვედა ტუჩის ქსოვილს, აქ სისხლის

ნაკადის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებას არ ჰქონია ადგილი (ცხრილი 12.4).

ცხრილი 12.3

ვირთაგვას საშუალო არტერიული წნევის ცვლილება
L-NAME-ს შეყვანიდან ყოველ 15 წუთში

L-NAME (mg/kg)	საწყისი მნიშვნელობა [mm Hg]	15'	30'	45'	60'
5	100 ± 9	139 ± 12	134 ± 10	135 ± 13	130 ± 10
30	107 ± 7	165 ± 118	162 ± 134	166 ± 13	136 ± 10

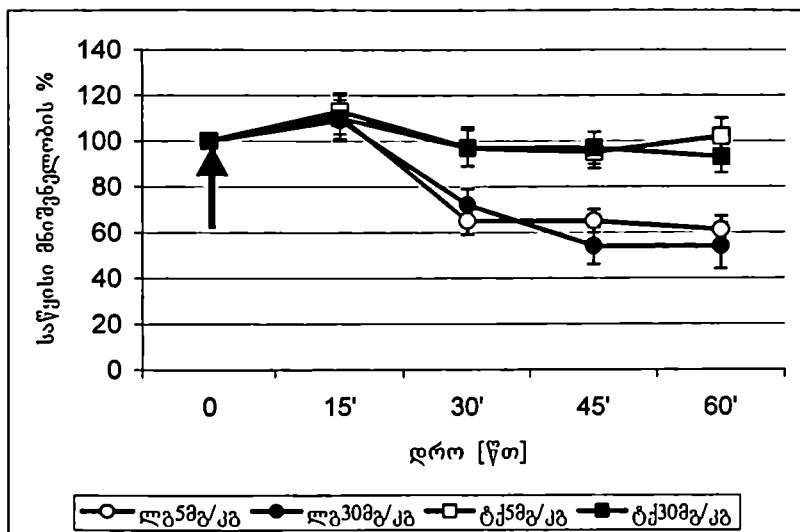
ცხრილი 12.4

ვირთაგვას ყბის ლორწოვან გარსში და ტუჩის ქსოვილში
ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ინტენსივობის ცვლილებები,
გამოწვეული L-NAME-ს შეყვანით

ლოკალიზაცია	L-NAME [mg/kg]	ადგილობრივი სისხლის ნაკადი [მლ/100გ/წთ] L-NAME-ს შეყვანიდან ყოველ 15 წუთში				
		საწყისი მნიშ- ვნელობა	15'	30'	45'	60'
ყბის ლორ- წოვანი გარსი	5	52 ± 8	58 ± 10	34 ± 6	34 ± 6	32 ± 5
	30	55 ± 6	60 ± 9	40 ± 6	30 ± 5	30 ± 5
ტუჩის ქსოვილი	5	44 ± 6	50 ± 8	43 ± 8	42 ± 8	45 ± 7
	30	49 ± 9	54 ± 10	48 ± 9	48 ± 10	46 ± 9

პროცენტებში გამოხატული აღნიშნული ცვლილებები საწყის მნიშვნელობასთან შედარებით მოყვანილია სურათზე 12.1. საჭიროა ხაზგასმით აღინიშნოს, რომ L-NAME-ს შეყვანამ გამოიწვია სისტემური არტერიული წნევის საგრძნობი ზრდა (როგორც დაბალი, ისე განსაკუთრებით, მაღალი დოზების გამოყენებისას) და ამის მიუხედავად, ლორწოვან გარსში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის სტატისტიკურად სარწმუნო

შემცირება, დაწყებული ინექციის 30-ე წუთიდან, ხოლო მანამდე კი ადგილი აქვს ამ მაჩვენებლის, ისე როგორც ქვედა ტუჩის ქსოვილში, ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ნაწილობრივ მატებას ინექციიდან მე-15 წუთზე (სურ. 12.1). განსხვავებით ყბის ლორწოვანი გარსისგან, ქვედა ტუჩის ქსოვილში ადგილობრივი სისხლის ნაკადი არ მცირდება L-NAME-ს ინექციის შემდეგ.



სურ. 12.1. ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება ყბის ლორწოვან გარსში (ლგ) და ტუჩის ქსოვილში (ტკ) 5 და 30 მგ/კგ L-NAME-ს ინტრავენური შეყვანიდან (აღნიშნულია ისრით) 15, 30, 45 და 60 წუთის შემდეგ

ყბის ლორწოვან გარსში და ქვედა ტუჩის ქსოვილში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება წინასწარ შეყვანილი L-არგინინის ფონზე L-NAME-ს ინტრავენური ინექციის შემდეგ

ლორწოვან გარსში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის აღწერილი ცვლილებების სრული ბლოკირება ხდება, თუ საცდელ ცხოველს L-NAME-ს შეყვანამდე 30 წუთით ადრე, ასევე

ინტრავენურად გაეუკეთებთ L-არგინინს (ჩვენ მიერ გამოყენებული იყო 300 მგ/კგ-ზე, გახსნილი ისევ 0.5 მლ ფიზიოლოგიურ ხსნარში). ასეთი ცდების შედეგები მოტანილია ცხრილებში 12.5 და 12.6 და სურათზე 12.2.

ცხრილი 12.5

ვირთაგვას სისხლის საშუალო სისტემური არტერიული წნევის ცვლილებები, გამოწვეული L-არგინინის და შემდგომი L-NAME-ს შეყვანით

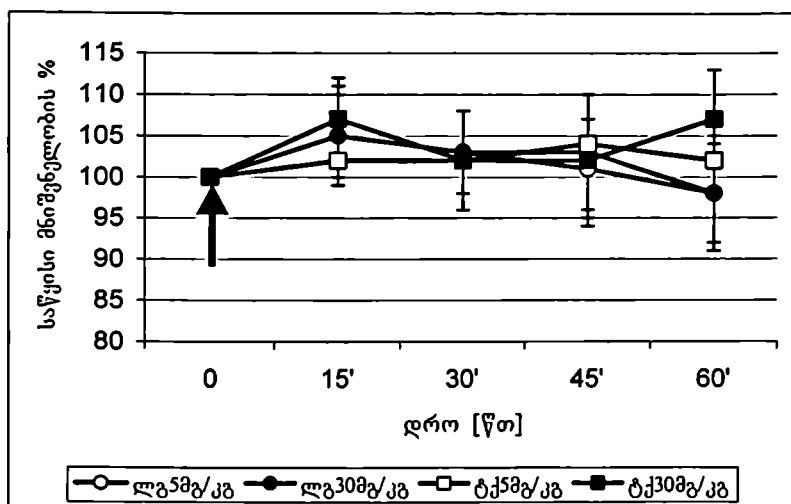
L-არგინინი [mg/kg]	L-NAME [mg/kg]	საშუალო სისტემური არტერიული წნევა [mm Hg] L-NAME-ს შეყვანიდან ყოველ 15 წუთში				
		საწყისი მნიშვნელობა	15'	30'	45'	60'
300	5	115 ± 12	117 ± 11	114 ± 10	115 ± 13	114 ± 11
300	30	104 ± 10	108 ± 12	113 ± 11	109 ± 12	105 ± 9

ცხრილი 12.6

ვირთაგვას ყბის ლორწოვან გარსში და ტუჩის ქსოვილში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილებები ყოველ 15 წუთში, გამოწვეული L-არგინინისა და L-NAME-ს თანმიმდევრული (0.5 საათიანი ინტერვალით) ინტრავენური შეყვანით

ლოკალიზაცია	L-არგინინი [mg/kg]	L-NAME [mg/kg]	ადგილობრივი სისხლის ნაკადი [მლ/100გ/წთ]				
			საწყისი მნიშვნელობა	15'	30'	45'	60'
ყბის ლორწოვანი გარსი	300	5	59 ± 8.5	62 ± 10	61 ± 9.4	60 ± 7.7	60 ± 7.2
	300	30	55 ± 7.6	58 ± 2.2	57 ± 7.9	57 ± 7.9	56 ± 5.6
ქვედა ტუჩის ქსოვილი	300	5	44 ± 8.2	46 ± 7.7	45 ± 8.2	45 ± 8.2	46 ± 6.2
	300	30	42 ± 9.4	44 ± 6.8	43 ± 9.8	43 ± 8.9	41 ± 8.1

როგორც აღნიშნული მონაცემები მოწმობს, L-NAME-ს დოზის მიუხედავად, L-არგინინის შეყვანამ შეაფერხა როგორც სისტემური არტერიული წნევის მატება, ისე ადგილობრივი სისხლის ნაკადის შემცირება ყბის ლორწოვან გარსში, რომლებსაც ადგილი ჰქონდა მხოლოდ L-NAME-ს ინექციის შემდეგ. ამ შემთხვევაშიც ქვედა ტუჩის ქსოვილში ადგილობრივი სისხლის ნაკადი რაიმე შესამჩნევ ცვლილებებს არ განიცდიდა.



სურ. 12.2. ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება ყბის ლორწოვან გარსში (ლგ) და ტუჩის ქსოვილში (ტქ) 5 და 30 მგ/კგ L-NAME-ს ინტრავენური შეყვანიდან (აღნიშნულია ისრით) 15, 30, 45 და 60 წუთის შემდეგ იმ ცხოველებში, რომლებსაც წინასწარ 30 წუთით ადრე გაუკეთდათ L-არგინინის (300 მგ/კგ) ინტრავენური ინექცია

როგორც უკვე აღინიშნა, L-NAME წარმოადგენს აზოტის ოქსიდის სინთაზას (NOS) არასელექციურ ინჰიბიტორს, ანუ იგი მოქმედებს სამივე ტიპის სინთაზას (ენდოთელური, ნეირონული და ინდუცირებადი) აქტიურობაზე.

ყბის ლორწოვან გარსში და ქვედა ტუჩის ქსოვილში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება 7-ნიტროინდაზოლის (7-NI) მოქმედების პირობებში

ცდების მომდევნო სერიაში ჩვენ გამოვიყენეთ ე.წ. ნეირონული აზოტის ოქსიდის სინთაზას სელექციური ინჰიბიტორი 7-ნიტროინდაზოლი (7-NI), რომელიც 30 მგ/კგ-ზე 1 მლ-ის მოცულობით შეგვყავდა ინტრაპერიტონეულად. მე-12.7 ცხრილში მოყვანილი მონაცემები მოწმობს, რომ ამ პრეპარატის ინექციიდან ერთი საათის განმავლობაში ჩვენ მიერ აღრიცხული პარამეტრები არ განიცდიდა რაიმე სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს.

ცხრილი 12.7

ვირთაგვას ყბის ლორწოვან გარსში და ტუჩის ქსოვილში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის და სისტემურ არტერიული წნევის ცვლილებები, გამოწვეული 7-ნიტროინდაზოლის ინტრაპერიტონეული შეყვანით

პარამეტრი	საწყისი მნიშვნელობა	30 მგ/კგ-ზე 7NI ი/პ			
		15'	30'	45'	60'
საშუალო სისტემური არტ. წნევა [mm Hg]	98 ± 7.7	101 ± 6.2	100 ± 5.8	98 ± 4.4	99 ± 6.0
სისხლის ნაკადი ყბის ლორწოვან გარსში	53 ± 8.1	56 ± 5.1	54 ± 7.0	55 ± 6.8	52 ± 7.7
სისხლის ნაკადი ტუჩის ქსოვილი	46 ± 6.6	48 ± 7.1	49 ± 6.2	42 ± 5.8	46 ± 4.9

გამომდინარე იქიდან, რომ ტუჩის ქსოვილში ადგილობრივი სისხლის ნაკადი არ იცვლება აზოტის ოქსიდის არც არასელექციური და არც სელექციური ინჰიბიტორის შეყვანისას და არც აზოტის ოქსიდის დონორის (L-არგინინი) ინექციისას, ცდების მომდევნო სერიებში ჩვენ ყურადღება სრულად

გადავიტანეთ ყბის ღორწოვან გარსზე. კერძოდ, ცდების მესამე სერიაში შესწავლილ იქნა ადგილობრივი სისხლის ნაკადის დინამიკა ექსპერიმენტული სტომატიტის როგორც ცენტრალურ ნაწილში, ისე მის მომიჯნავე ჰიპერემიზებულ უბნებში.

თავი მეცამეტე

პირის ღრუს ლორწოვან გარსში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის დინამიკა ექსპერიმენტული სტომატიტის პირობებში

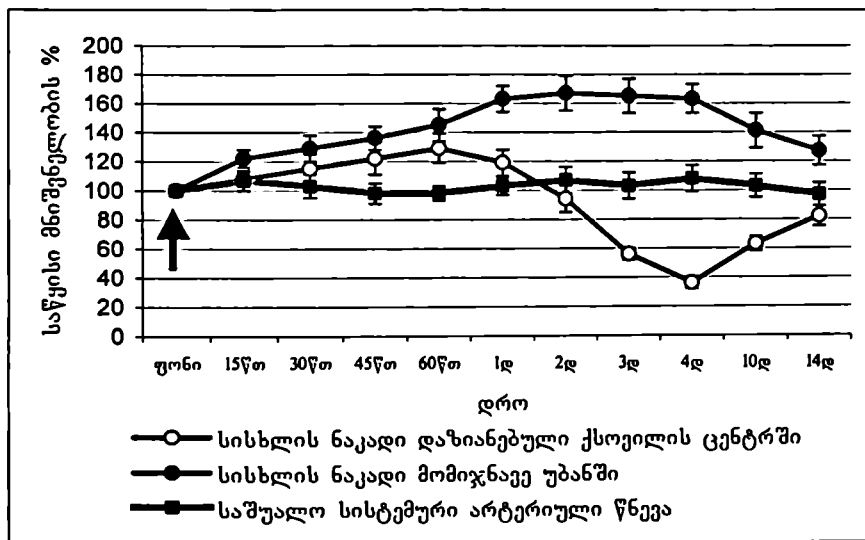
სტომატიტის ინდუცირება ხდებოდა ცნობილი მეთოდით – 10%-ნი ძმარმუეას ინექცია ყბის ლორწოვან გარსში. ინექციამდე იზომებოდა ფონური მონაცემები: სისტემური არტერიული წნევა, სისხლის ნაკადი პოტენციური სტომატიტის ლოკალიზაციის ცენტრალურ ნაწილში და მის მომიჯნავე უბანში (წინასწარ ცდებში დადგენილი იყო ჩვენ მიერ გამოყენებული ძმარმუეას კონცენტრაციისა და მოცულობისთვის (30 მკლ) სტომატიტის განვითარების შესაძლო მასშტაბები).

ცხრილი 13.1

სისხლის ნაკადის ცვლილება ძმარმუეას 10%-ანი ხსნარით ინდუცირებული ექსპერიმენტული სტომატიტის ცენტრალურ და მომიჯნავე უბნებში

პარამეტრი			სისხლის ნაკადი სტომატიტის ცენტრალურ ნაწილში [მლ/100 გ/წთ]	სისხლის ნაკადი სტომატიტის მომიჯნავე უბანში [მლ/100 გ/წთ]	საშუალო სისტემური არტერიული წნევა [mmHg]
ფონი			57 ± 8.2	55 ± 7.2	97 ± 7.7
ძმარმუეას შეყვანიდან ღრო	წუთები	15	62 ± 9.2	67 ± 6.3	104 ± 8.9
		30	66 ± 9.5	71 ± 8.1	100 ± 10.0
		45	70 ± 8.2	75 ± 6.7	96 ± 5.8
		60	74 ± 10.1	80 ± 9.9	96 ± 6.8
	ღღებები	1	68 ± 9.9	90 ± 8.8	100 ± 8.2
		2	54 ± 7.8	92 ± 7.2	104 ± 9.1
		3	32 ± 6.6	91 ± 9.0	100 ± 8.0
		4	21 ± 4.4	90 ± 8.2	105 ± 10.2
		10	36 ± 5.5	78 ± 7.9	100 ± 7.6
		14	47 ± 8.1	70 ± 7.8	95 ± 5.7

ძმარმეავას ინექციიდან ერთი საათის განმავლობაში აღნიშნული გაზომვები წარმოებდა ყოველ 15 წუთში, ხოლო შემდეგ ყოველდღე 4 დღის განმავლობაში და ამის შემდეგ კი – მე-10 და მე-14 დღეებში. მიღებული რაოდენობრივი ცვლილებები მოყვანილია ცხრილში 13.1, ხოლო მათი პროცენტული გამოხატვა ილუსტრირებულია სურათზე 13.1.

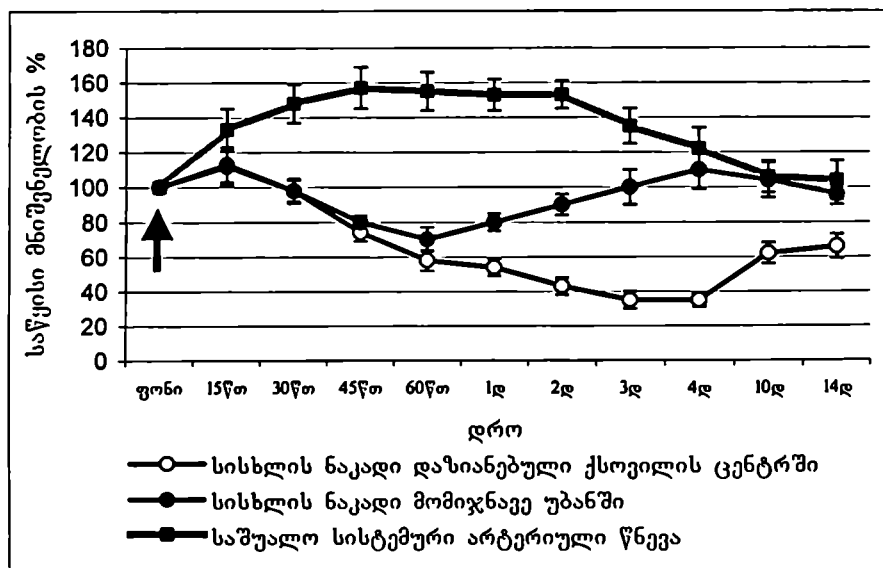


სურ. 13.1. ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება ძმარმეავას 10%-ნი ხსნარის ინექციიდან (ნაჩვენებია ისრით) ერთი საათის განმავლობაში და მომდევნო დღეებში სტომატიტით დაზიანებული უბნის ცენტრალურ და მომიჯნავე უბნებში პრაქტიკულად უცვლელი სისტემური არტერიული წნევის ფონზე. აბსცისის პირველ ნახევარზე დრო წუთებშია, ხოლო მეორე ნახევარზე – დღეებში

როგორც მიღებული შედეგებიდან ჩანს, ძმარმეავას ინექციიდან ერთი საათის განმავლობაში სისხლის ნაკადის დინამიკა ყბის ლორწოვანი გარსის ჩვენ მიერ შერჩეულ ორ უბანში (პოტენციური სტომატიტის ცენტრალური ნაწილი და მასთან მიმდებარე ზონა) იცვლება იდენტურად. ადგილი აქვს

თანდათანობით მზარდ ჰიპერემიას, ხოლო მომდევნო პერიოდში (ოთხი დღის განმავლობაში) ამ მაჩვენებლის ცვლილების დინამიკა ურთიერთსაწინააღმდეგოა – განვითარებული სტომატიტის უბანში სისხლის ნაკადი მკვეთრად მცირდება (საწყისი დონის 60%-ზე უფრო მეტი მნიშვნელობით), ხოლო ამავე დროს მის მიმდებარე უბანში ჰიპერემია აღწევს პიკს – სისხლის ნაკადი, დაახლოებით ამდენივე პროცენტითაა მომატებული. რაც შეეხება სისტემურ არტერიულ წნევას, აქ რაიმე მნიშვნელოვანი ცვლილებები არ აღინიშნება.

ადგილობრივი სისხლის ნაკადის დინამიკა პირის ღრუს ლორწოვან გარსში ექსპერიმენტული სტომატიტის განვითარებისას წინასწარ შეყვანილი L-NAME-ს ფონზე



სურ. 132. ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება L-NAME-ს და ძმარმეავას ხსნარის თანმიმდევრული (15-წუთიანი დაყოვნებით) ინექციის (ნაჩვენების ისრით) შემდეგ სტომატიტით და მიმდებარე უბნებში გაზრდილი სისტემური არტერიული წნევის ფონზე

სისხლის ნაკადის ცვლილება ძმარმეუას 10%-ანი ხსნარით
ინდუცირებული ექსპერიმენტული სტომატიტის ცენტრალურ
და მომიჯნავე უბნებში წინასწარ შეყვანილი
L-NAMES-ს (30მ გ/კგ, ი/ე) ფონზე

პარამეტრი			სისხლის ნაკადი სტომატიტის ცენტრალურ ნაწილში [მლ/100 გ/წთ]	სისხლის ნაკადი სტომატიტის მომიჯნავე უბანში [მლ/100 გ/წთ]	საშუალო სისტემური არტერიული წნევა [mmHg]
ფონი			51 ± 8.12	50 ± 7.8	90 ± 6.2
ძმარმეუას შეყვანიდან გასული დრო	წუთები	15	58 ± 6.2	56 ± 5.5	120 ± 9.9
		30	50 ± 5.8	49 ± 5.2	134 ± 10.2
		45	38 ± 5.2	40 ± 6.6	142 ± 8.8
		60	30 ± 6.1	35 ± 4.9	140 ± 13.5
	დღეები	1	28 ± 6.6	40 ± 7.1	138 ± 12.4
		2	22 ± 5.1	45 ± 7.3	138 ± 11.4
		3	18 ± 4.2	50 ± 7.7	122 ± 10.0
		4	18 ± 3.9	55 ± 6.3	110 ± 10.1
		10	32 ± 6.0	52 ± 7.3	96 ± 8.5
		14	34 ± 7.2	48 ± 8.0	94 ± 9.4

ცხოველთა შემდეგ ჯგუფზე სტომატიტის ინდუცირებამდე (ძმარმეუას ხსნარის ინექციამდე 15 წუთით ადრე ცხოველებს ინტრავენურად შეუყვანეთ L-NAME (იგივე დოზით, რაც ცდების წინა სერიებში). ამის შედეგად მივიღეთ ადგილობრივი სისხლის ნაკადის უფრო მეკეთრად გამოხატული შემცირება სტომატიტის უბანში, რაც დაიწყო ძმარმეუას ინექციიდან 15 წუთის შემდეგ, ხოლო მინიმალური დონე ამ შემთხვევაშიც მიღწეული იყო ინექციიდან მე-4 დღეს, რომლის შემდეგ იწყება სისხლის ნაკადის მატება (ცხრილი 132). სტომატიტით დაზიანებული ქსოვილის მიმდებარე უბანში ჰიპერემიას პრაქტი-

კულად არ აქვს ადგილი, ამავე დროს სისტემური არტერიული წნევა იცვლება L-NAME-სათვის დამახასიათებელი დინამიკით: მატება და შემდგომი შემცირება საწყის დონემდე. პროცენტული გამოხატვით აღწერილი ცვლილებები მოცემულია სურათზე 13.2.

ადგილობრივი სისხლის ნაკადის დინამიკა პირის ღრუს ლორწოვან გარსში ექსპერიმენტული სტომატიტის პირობებში წინასწარ შეყვანილი L-არგინინის ფონზე

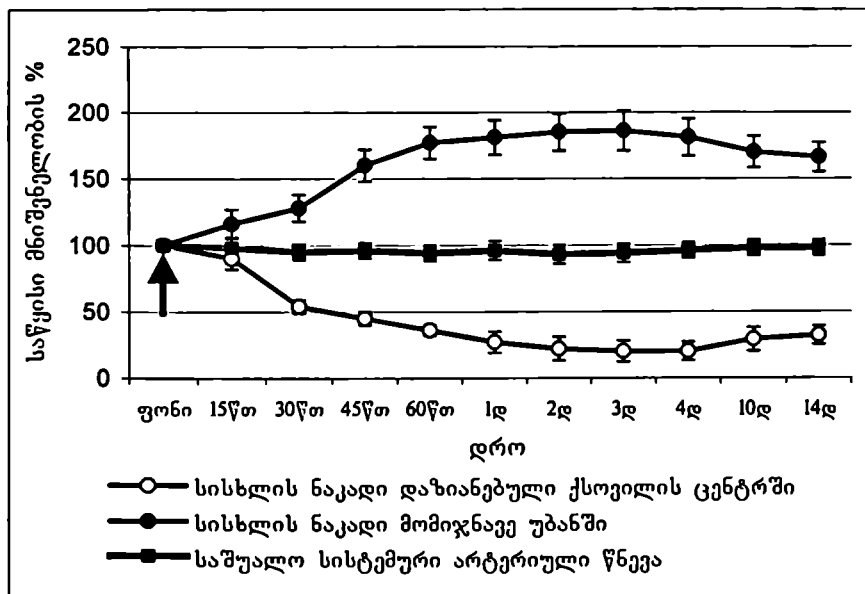
ცხოველთა მომდევნო ჯგუფს სტომატიტის ინდუცირებამდე ინტრავენურად შეუყვანეთ აზოტის ოქსიდის დონორი – L-არგინინი.

ცხრილი 13.3

სისხლის ნაკადის ცვლილება მმარმეავას 10%-ანი ხსნარით ინდუცირებული ექსპერიმენტული სტომატიტის ცენტრალურ და მომიჯნავე უბნებში წინასწარ შეყვანილი L-არგინინის (300 მგ/კგ, ი/ე) ფონზე

პარამეტრი			სისხლის ნაკადი სტომატიტის ცენტრალურ ნაწილში [მლ/100 გ/წთ]	სისხლის ნაკადი სტომატიტის მომიჯნავე უბანში [მლ/100 გ/წთ]	საშუალო სისტემური არტერიული წნევა [mmHg]
ფონი			55 ± 6.4	53 ± 5.9	96 ± 7.8
კარბოგვას უწყვანიდან გასული ღრო	წუთები	15	50 ± 6.2	62 ± 7.2	94 ± 6.2
		30	30 ± 5.0	68 ± 8.1	92 ± 6.8
		45	25 ± 4.4	85 ± 7.6	92 ± 6.5
		60	20 ± 6.1	94 ± 6.9	90 ± 5.5
	ღლეები	1	15 ± 4.1	96 ± 9.1	92 ± 7.4
		2	12 ± 3.3	98 ± 8.8	90 ± 4.9
		3	11 ± 3.0	99 ± 9.7	91 ± 5.8
		4	11 ± 3.5	96 ± 8.3	92 ± 6.7
		10	16 ± 4.4	90 ± 7.83	94 ± 8.2
		14	18 ± 7.2	88 ± 9.7	94 ± 7.7

ამ შემთხვევაში მივიღეთ სისხლის ნაკადის ცვლილებების (სტომატიტით დაზიანებულ უბანსა და მიმდებარე ზონაში) მკვეთრად გამოხატული პოლარიზაცია: ნაკადი ძლიერ არის შემცირებული სტომატიტის უბანში და ასევე ძლიერ ჰიპერემიას აქვს ადგილი მის მომიჯნავე ზონაში (ცხრილი 13.3, სურ. 13.3).



სურ. 13.3. ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება L-არგინინისა და ძმარმეუვას ხსნარის თანმიმდევრული (15-წუთიანი დაყოვნებით) ინექციის (ნაჩვენების ისრით) შემდეგ სტომატიტით და მიმდებარე უბანში გაზრდილი სისტემური არტერიული წნევის ფონზე

სისხლის სისტემური არტერიული წნევა ამ შემთხვევაში პრაქტიკულად უცვლელი იყო საექსპერიმენტო სესიის პერიოდში (ორი კვირა).

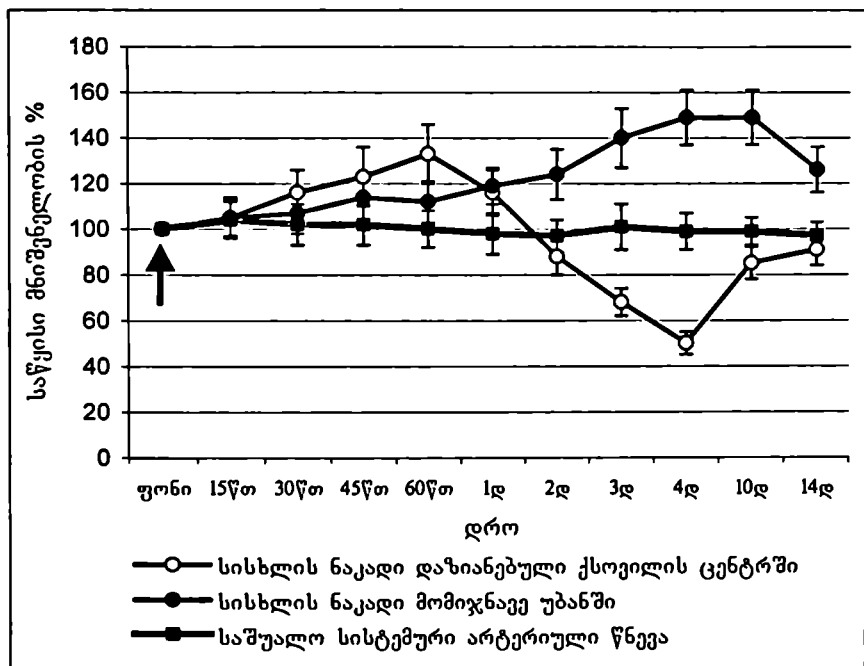
ადგილობრივი სისხლის ნაკადის დინამიკა ექსპერიმენტული სტომატიტის პირობებში პირის ღრუს ლორწოვან გარსში 7-NI-ს ფონზე

ცდების წინა სერიაში ენახეთ, რომ ნეირონული NOS-ის სელექციური ინჰიბიტორი 7-ნიტროინდაზოლი ნორმის პირობებში არ იწვევდა რაიმე შესამჩნევ ცვლილებებს ჩვენ მიერ შესწავლილ ჰემოდინამიკურ მაჩვენებლებში, ანუ არაეითარ გავლენას არ ახდენდა პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ბაზალური სისხლის ნაკადის რეგულაციასა და სისტემურ არტერიულ წნევაზე.

ცხრილი 13.4

სისხლის ნაკადის ცვლილება კმარმეავას 10%-ანი ხსნარით ინდუცირებული ექსპერიმენტული სტომატიტის ცენტრალურ და მომიჯნავე უბნებში წინასწარ შეყვანილი 7-ნიტროინდაზოლის (30 მგ/კგ, ი/პ) ფონზე

პარამეტრი		სისხლის ნაკადი სტომატიტის ცენტრალურ ნაწილში [მლ/100 გ/წთ]	სისხლის ნაკადი სტომატიტის მომიჯნავე უბანში [მლ/100 გ/წთ]	საშუალო სისტემური არტერიული წნევა [mmHg]
ფონი		60 ± 7.1	57 ± 8.2	92 ± 6.3
კმარმეავას შეყვანიდან გასული დრო	წუთები	15	63 ± 6.3	60 ± 7.7
		30	70 ± 6.7	61 ± 5.9
		45	74 ± 8.3	65 ± 6.1
		60	80 ± 9.9	64 ± 5.8
	დღეები	1	70 ± 10.0	68 ± 7.2
		2	53 ± 8.1	71 ± 7.4
		3	41 ± 7.2	80 ± 9.1
		4	30 ± 5.5	85 ± 9.3
		10	51 ± 6.4	85 ± 10.2
		14	55 ± 6.6	72 ± 8.9
				94 ± 5.6



სურ. 13.4. ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება 7-ნიტროინდაზოლისა და ძმარმეავას ხსნარის თანმიმდევრული (15-წუთიანი დაყოვნებით) ინექციის (ნაჩვენების ისრით) შემდეგ სტომატიტით და მიმდებარე უბნებში გაზრდილი სისტემური არტერიული წნევის ფონზე

იგივე პრეპარატი 7-NI გამოვცადეთ ექსპერიმენტული სტომატიტის პირობებში. მიღებული შედეგები წარმოდგენილია ცხრილში 13.4 და სურათზე 13.4. როგორც ეს შედეგები მოწმობენ, ძმარმეავას ინექციამდე ნეირონული NOS-ის ინჰიბიციამ მკვეთრად შეაფერხა ადგილობრივი სისხლის ნაკადის შემცირება სტომატიტით დაზიანებულ ზონაში. უფრო მეტიც, ცდის პირველ დღეს ამ ზონაში ჯერ კიდევ გამოხატულია ჰიპერემია და მხოლოდ მე-2-4 დღეებში ხდება სისხლის ნაკადის შემცირება. საყურადღებოა ისიც, რომ მის

მიმდებარე უბანშიც აღინიშნება სისხლის ნაკადის დინამიკის ცვლილება. აქ სტომატიტის ინდუცირების პირველი საათის განმავლობაში ჰიპერემია ვითარდება ძალიან ზომიერად (განსხვავებით ცდების სხვა სერიებისგან), ხოლო მომდევნო დღეებში განვითარებული ჰიპერემია შედარებით ნაკლებადაა გამოხატული. სისტემური არტერიული წნევა ამ შემთხვევაშიც ინარჩუნებს სტაბილურობას ექსპერიმენტული სესიის ორკვირიან მონაკვეთში.

ექსპერიმენტული სტომატიტის გეომეტრიული ზომების დინამიკა პირის ღრუს ლორწოვან გარსში აზოტის ოქსიდის პროდუცირების ცეფლასთან კავშირში

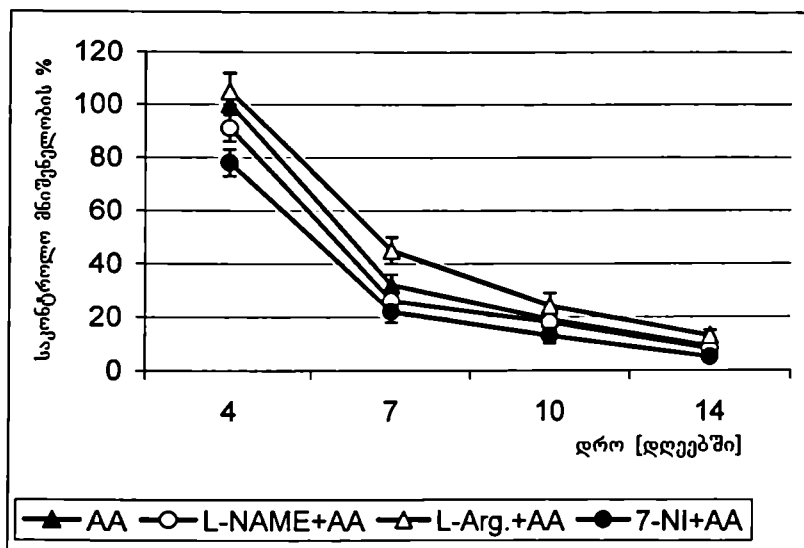
ექსპერიმენტული სტომატიტით დაზიანებული ქსოვილის გეომეტრიული ზომების ცვლილების შესწავლის მიზნით ჩვენ მიერ გამოყენებული ექსპერიმენტის ყველა პირობაში ცხოველებს ცდის სხვადასხვა ეტაპებზე.

ცხრილი 13.5

ძმარმეავას 10%-ანი ხსნარით ინდუცირებული ექსპერიმენტული სტომატიტით გამოწვეული პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის დაზიანების ფართი, დაკავშირებული აზოტის ოქსიდის მოქმედებასთან

ზემოქმედება	დაზიანების ფართი (მმ²); ძმარმეავას ინექციიდან მე-4, მე-7, მე-10 და მე-14 დღეებში			
	4	7	10	14
ძმარმეავას ინექცია ყბის ლორწოვან გარსში	38.1 ± 5.3	12.2 ± 3.3	7.4 ± 0.8	3.5 ± 0.6
L-NAME (i/v) + ძმარმეავას ინექცია	35 ± 4.1	10.1 ± 2.6	6.8 ± 0.2	3.0 ± 0.1
L-არგინინი + ძმარმეავას ინექცია	40 ± 5.2	17 ± 4.2	9.0 ± 1.1	5.0 ± 0.8
7-NI + ძმარმეავას ინექცია	30 ± 4.1	8.3 ± 2.1	5.1 ± 0.6	2.0 ± 0.4

კერძოდ, სტომატიტის ინდუცირებიდან მე-4, მე-7, მე-10 და მე-14 დღეები, უკეთდებოდათ ეთანაზია (ნემბუტალის ლეტალური დოზა), ვახდენდით ყბის რეზექციას და ვაფიქსირებდით მას ფორმალინის 2%-ან ხსნარში. დაზიანებული უბნის ფართი ყველა პრეპარატზე იზომებოდა ბინოკულარული მიკროსკოპის მეშვეობით კეადრატულ მილიმეტრებში. ასეთი გაზომვების შედეგები წარმოდგენილია ცხრილში 13.5, ხოლო მათი პროცენტული გამოსახვა ილუსტრირებულია სურათზე 13.5.



სურ. 13.5. ექსპერიმენტული სტომატიტით დაზიანებული პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ფართის ცელილება ძმარმეავას (AA) ინექციიდან მე-4 – მე-14 დღეებში წინასწარ შეყვანილი ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის (L-NAME), L-არგინინის (L-Arg.) და 7-ნიტროინდაზოლის (7-NI) ფონზე

თუ საწყის მონაცემად ავიღებთ დაზიანების იმ ფართს, რომელიც მიიღება ძმარმეავას ინექციიდან მე-4 დღეს და

საშუალოდ იგი ტოლია 38.1 მმ2, მაშინ გამოდის, რომ დროის იგივე მონაკვეთში L-NAME სტატისტიკურად არასარწმუნოდ ამცირებს, ხოლო L-არგინინი ასევე არასარწმუნოდ ზრდის დაზიანებული უბნის ფართს, ხოლო 7- I სტატისტიკურად სარწმუნოდ ($P<0.05$) ამცირებს მას. ცდების მომდევნო დღეებშიც აღნიშნული შედარებითი დინამიკა უცვლელი რჩება იმ სხვაობით, რომ L-არგინინიან ჯგუფებში დაზიანების ფართის მატება სტატისტიკურად სარწმუნო ხდება.

თავი მეთოთხმეტე

მიღებული შედეგების ანალიზი

სტომატიტის განვითარებაში მრავალი მექანიზმია ჩართული. როგორც უკვე აღინიშნა ლიტერატურის მიმოხილვაში, დაავადება განსაკუთრებით ხშირად და მძიმე ფორმებით იჩენს თავს ანტიკანცერული წამლების შეყვანის და რადიაციის შემდეგ. ითვლება, რომ მისი განვითარების მექანიზმი ეფუძნება ქიმიოთერაპიის და რადიაციის შედეგად გენერირებული თავისუფალი რადიკალების როგორც პირდაპირ, ისე არაპირდაპირ მოქმედებას პირის ღრუს ლორწოვანი გარსზე (Porta et al., 1994). ამიტომ არის, რომ სტომატიტის სამკურნალოდ გამოიყენება ქსანტინ ოქსიდაზას ინჰიბიტორი ალოპურინოლი, რომელიც აინჰიბირებს თავისუფალი რადიკალების პროდუქციას და თავისი დადებითი ეფექტით ადასტურებს ანტიოქსიდანტური ხასიათის წამლების ექსპერიმენტული და კლინიკური შესწავლის მიზანშეწონილობას სტომატიტის მკურნალობისთვის.

ანტიკანცერული თერაპიის (რადიაცია და ქიმიოთერაპია) საწყისი ეფექტი, სტომატიტის განვითარების თვალთახედვით, ელინდება პირის ღრუს ეპითელიუმის სწრაფად პროლიფერადად უჯრედებზე, რის შედეგად ეპითელიუმში ვითარდება ატროფია და დაწყლულება. პირველ რიგში, ამგვარი დაზიანება თავს იჩენს იმ ლოკალიზაციაში, სადაც ეპითელიური პროლიფერაციის სიჩქარე უფრო მაღალია. ისეთი მაღალი პროლიფერაციის ზონა, როგორიცაა პირის ღრუს ლორწოვანი გარსი, პირველი რიგის სამიზნეს წარმოადგენს აღწერილი პათოლოგიური ზემოქმედებისთვის. ცვლილებები, რომლებიც ვითარდება ლორწოვან გარსში, თავის მხრივ ასახავს იმ დაზიანებებს, რომელთაც ადგილი აქვს შემაერთებელ ქსოვილში, ფიბრობლასტებისა და სისხლძარღვების გლუვ კუნთებში. ყოველივე ამის შედეგად ვითარდება კოლაგენის თვისობრივი ცვლილებები, ჰიპოვასკულარიზაცია და ისქემია (Squier, 1990).

ასევე ისქემიურ პროცესებთან გვაქვს საქმე, როდესაც ვიხილავთ კბილების პროტეზების ტარებასთან ასოცირებულ სტომატიტის პათოგენეზს. ცნობილია, რომ პროტეზების ტარების შედეგად სისხლის ნაკადის ინტენსივობა ხახას ლორწოვან გარსში თითქმის ორჯერ მცირდება (Atasever et al., 1991).

გამომდინარე ყოველივე ზემოთქმულიდან გასაგებია, თუ რა პრინციპული მნიშვნელობა აქვს გავარკვეოთ პირის ღრუს ქსოვილებში სისხლით მომარაგების რეგულაციის მექანიზმები როგორც ნორმის დროს (ბაზალურ პირობებში), ისე ლორწოვანი გარსის სტომატიტით დაზიანების პირობებში. სწორედ ამ თვალთახედვით ჩვენ მიერ შერჩეულ იქნა ადგილობრივი სისხლის ნაკადის რეგისტრაციის წყალბადის კლირენსის მეთოდი, რომელიც იძლევა სისხლის ნაკადის რაოდენობრივი გაზომვის საშუალებას, გამოირჩევა თავის მაღალი სიზუსტით და დიდი წარმატებით გამოიყენება ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გასაზომად თავის ტვინის ქსოვილში (Демченко, 1983; Auckland, 1965), პირის ღრუსა და ნაწლავების ლორწოვან გარსში (Atasever et al., 1991; Hirose et al., 1992; Kaan, Cho, 1996), ღვიძლსა და თირკმელებში და ა.შ.

დადგენილია გარკვეული დამოკიდებულება სისხლის ნაკადსა და ეპითელიუმის სისქეს შორის. რადიომონიშნული მიკროსფერების მეთოდის გამოყენებით და პისტოლოგიური ანალიზით დადგენილია, რომ პირის ღრუს ქსოვილებში სისხლის ნაკადი ბევრად უფრო მაღალი, ვიდრე კანში. ეპითელიუმის სისქის თვალთახედვით, ეს ქსოვილები 4 ჯგუფად იყოფა: 1 – ხახის, 2 – ღრძილების და ენის დორსალური ნაწილი, 3 – ყბა და ტუჩები, 4 – კანის ყველა უბანი. დადგენილია დადებითი კორელაცია სისხლის ნაკადსა და ეპითელიუმის სისქეს შორის. სქელი ეპითელიუმი ასოცირებს სისხლის ნაკადის მაღალ დონესთან, ანუ გამოდის, რომ სქელ ეპითელიუმს უფრო მაღალი მეტაბოლური მოთხოვნა აქვს (Johnson et al., 1987),

ნაჩვენებია ისიც, რომ ეპითელიური უჯრედების ნეკროზის გამომწვევ მიზეზს საწყის ეტაპზე ანთებით პროცესებთან ერთად წარმოადგენენ მიკროცირკულატორული დარღვევები ლორწოვან გარსში, ხოლო მოგვიანებით პროცესში ერთეუბა აზოტის ოქსიდის დისრეგულაცია ეპითელიური აპოპტოზის დაჩქარებით (Crouser et al., 2000). აზოტის ოქსიდის ჭარბ ექსპრესიას უკავშირებენ აგრეთვე ლორწოვანი გარსის ბარიერული ფუნქციის მოშლას და ჰიპერგამტარიანობის განვითარებას ქიმიოთერაპიის დროს.

აზოტის ოქსიდის სინთაზას (NOS) არსებობა სხვადასხვა სახეობათა პირის ღრუს ქსოვილებში კარგად არის დადგენილი ჰისტოქიმიური და იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდების გამოყენებით. ასე, მაგალითად, თაგვებისა და ვირთაგვების პირის ღრუს ლორწოვან გარსსა და ღრძილების ქსოვილში (Kerezoudis et al., 1993a; Handa et al., 1996), ენაში (Grozdanovic et al., 1992; Funk et al., 1994). ენის არტერიის განტოტებებიც აღმოჩნდა ინერვირებული NOS შემცველი ბოჭკოებით (Lohinai et al., 1997). ამავე ნაშრომში ნაჩვენებია, რომ სისხლძარღვოვანი ენდოთელური და ეპითელიური უჯრედებიც შეიცავს NOS-ს.

1980 წელს Furhgott და Zawadski-მ აჩვენეს ენდოთელიუმის არსებობის აუცილებლობა აცეტილქოლინით ინდუცირებული ვაზოდილატაციის რეალიზაციისთვის. აქედან მოყოლებული, გამოვლენილ იქნა რიგი ვაზოაქტიური სუბსტანციებისა, რომლებიც თავის ვაზოდილატატორულ ეფექტს ახორციელებენ ე.წ. ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ფაქტორის გამოთავისუფლების გზით სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმიდან (Furhgott, Vanhoutte, 1989). დაახლოებით იგივე პერიოდში დადგინდა, რომ აზოტის ოქსიდი (NO), სინთეზირებული L-არგინინისგან, პასუხისმგებელია ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ფაქტორის მოქმედებაზე (Palmer et al., 1987). უფრო მეტიც, NO-ს ძლიერი ინჰიბიტორები თურმე აინჰიბირებს ვასკულურ რელაქსაციას, ინდუცირებულს

ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ფაქტორის მოქმედებით სხვადასხვა ქსოვილებსა და სხვადასხვა დიამეტრის სისხლძარღვებში (Moncada et al., 1991).

დაგროვილი მონაცემები მოწმობს, რომ, გარდა ვაზოდილატატორული ფუნქციისა, NO-ს აქვს უნარი მნიშვნელოვანი ფუნქცია შეასრულოს უჯრედებს შორის კომუნიკაციის საქმეში. ასე, მაგალითად, ითვლება, რომ ოდორანტით ინდუცირებული NO-ს პროდუქცია შეიძლება მნიშვნელოვან როლს ასრულებდეს ოლფაქტორულ ადაპტაციაში (Breer, Shepherd, 1993).

ამასთან ერთად, ხაზგასმით უნდა აღინიშნოს, რომ ცოტა რამ არის ცნობილი L-არგინინ/NO-ს კომპლექსის მოქმედების შესახებ სისხლძარღვოვანი ტონუსის რეგულაციაში პირის ღრუს ქსოვილებში როგორც ნორმის, ისე სხვადასხვა პათოლოგიების პირობებში. სწორედ ამან განაპირობა წინამდებარე ნაშრომის კვლევის საგანი და მეთოდოლოგია.

მესამე თავში აღწერილი სისტემური არტერიული წნევის დოზა-დამოკიდებული ცვლილებით L-NAME-ს სისტემური შეყვანის შემდეგ ერთხელ კიდევ ადასტურებს აზოტის ოქსიდის მნიშვნელობას სისხლის სისტემური ცირკულაციის რეგულაციაში. სისხლის არტერიული წნევის მატება, პირველ რიგში, გამოწვეული უნდა იყოს სისტემური ვაზოკონსტრიქციით, რომელიც, თავის მხრივ, ალბათ, აზოტის ოქსიდის დაქვეითებული პროდუქციის შედეგია. ასეთი ვარაუდი გამოთქმულია სხვა ნაშრომებშიც (Kerezoudis et al., 1993a; Fazekas et al., 1994; Izumi et al., 1997). ამასთან უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ სისხლის ნაკადი ლორწოვან გარსში დაქვეითდა იმის მიუხედავად, რომ პარალელურად განვითარდა ჰიპერტენზია. ეს კი მოწმობს იმაზე, რომ პირის ღრუს ლორწოვან გარსში სისხლის ნაკადის დეპრესიის მიზეზი ლოკალური ვაზოკონსტრიქცია არის, ხოლო ამ ეფექტის ლოკალურობას ადასტურებს ის, რომ ამავე დროს ტუჩის ქსოვილში სისხლის ნაკადი პრაქტიკულად არ შეც-

ვლიდა, თუ არ ჩავთვლით თავდაპირველ ნაწილობრივ ზრდას, რომელიც უდავოდ გამოწვეული უნდა იყოს სისხლის სისტემური არტერიული წნევის მატებით.

გამომდინარე წინა თავში აღწერილი შედეგებიდან, ალბათ, ეჭვს არ უნდა იწვევდეს, რომ ვაზოკონსტრიქცია პირის ღრუს ლორწოვან გარსში სწორედ L-NAME-ს მიერ იქნა ინდუცირებული, რომლის მოქმედების მექანიზმი განისაზღვრება აზოტის ოქსიდის სინთაზას (NOS) ინჰიბიციით. ამის დამატებითი მტკიცებაა ის, რომ L-არგინინის წინასწარმა შეყვანამ, როგორც ენახეთ, გაანეიტრალა L-NAME-ს ეფექტი და ცდების მესამე სერიაში სისხლის ნაკადის შემცირება ყბის ლორწოვან გარსში აღარ იყო ისე მკვეთრად გამოხატული, როგორც ცდების წინა სერიაში. აღწერილი შედეგი ადასტურებს, რომ აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბიცია არის ვაზოკონსტრიქციის მექანიზმი და ამცირებს სხვა არასპეციფიკური მექანიზმის მონაწილეობის ალბათობას ამ რეაქციაში.

ცდების სპეციალური სერია ჩატარდა, ბაზალურ პირობებში პირის ღრუს ლორწოვან გარსში სისხლის ნაკადის მარეგულირებელი აზოტის ოქსიდის წარმოშობის საკითხის გასარკვევად. ამ მიზნით, გამოვიყენეთ 7-ნიტროინდაზოლის ინტრაპერიტონეული ინექცია, რომელიც, როგორც ცნობილია, არის ნეირონული NOS-ის ინჰიბიტორი, თუმცა ასევე არ არის გამორიცხული მისი ინჰიბიტორული გავლენა ინდუცირებადი აზოტის ოქსიდზეც (iNOS). კატებზე ცდებში ნაჩვენებია, რომ 40 მგ/კგ 7-ნიტროინდაზოლი მნიშვნელოვნად ამცირებს ნეირონული NOS-ის აქტიურობას თავის ტვინის მრავალ უბანში და ამავე დროს უცვლელი რჩება ენდოთელური NOS აქტიურობა (Kovach et al., 1994). ჩვენს ცდებში 7-ნიტროინდაზოლმა არ შეცვალა სისხლის ნაკადის ინტენსივობა პირის ღრუს ქსოვილებში – არც ყბის ლორწოვან გარსში და არც ტუჩის ქსოვილში. 7-ნიტროინდაზოლით აზოტის ოქსიდის სინთაზის სელექციური ინჰიბირების მიუხედავად, ბაზალური სისხლის მიმოქცევის

ინტენსივობის უცვლელობა ადასტურებს იმას, რომ ადგილობრივი სისხლის ნაკადის რეგულაცია პირის ღრუს ლორწოვან გარსში განპირობებული უნდა იყოს ენდოთელური წარმოშობის აზოტის ოქსიდით. დაახლოებით ანალოგიური შედეგი ადრეც იყო აღწერილი ნილსონის მიერ (Nilson, 2000), რომელმაც კატეხე ცდებში აჩვენა, რომ 7-ნიტროინდაზოლი (30 მგ/კგ-ზე) ასევე არ ახდენს რაიმე ეფექტს ნერვული გზით გამოწვეულ ვაზოდილატაციაზე თვალების სისხლძარღვოვან სისტემაში.

და ბოლოს, თუ შევაჯამებთ ბაზალურ პირობებში ჩატარებული ცდების შედეგებს, შეიძლება დავასკვნათ, რომ ჩვენ მიერ გამოკვლეულ პირის ღრუს ორ უბანში: ყბის ლორწოვან გარსსა და ტუჩის ქსოვილში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის დინამიკა მოსვენებით მდგომარეობაში განპირობებულია განსხვავებული მექანიზმებით. ამასთან ერთად, შეგვიძლია დარწმუნებით ვამტკიცოთ მხოლოდ ის, რომ ლორწოვანი გარსის სისხლის ნაკადის ერთ-ერთი ძირითადი მარეგულირებელი ფაქტორი არის აზოტის ოქსიდი და რომ მისი პროდუქციის ინჰიბიცია, მიუხედავად სისტემური არტერიული წნევის მკვეთრი მატებისა, იწვევს სისხლის ნაკადის შემცირებას აღნიშნულ ქსოვილში. ამასთან ერთად, წამყვანი როლი ამ მექანიზმის მოქმედებაში ენიჭება ენდოთელური და არანეირონული ან ინდუცირებადი აზოტის ოქსიდის სინთაზას. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ L-არგინინის უუნარობა გაზარდოს ადგილობრივი სისხლის ნაკადი ბაზალურ პირობებში, მოწმობს იმაზე, რომ პირის ღრუს ლორწოვან გარსში არის საკმარისი რაოდენობა აღნიშნული სუბსტრატისა, რაც სავსებით აკმაყოფილებს NO-ს მაფორმირებელი ფერმენტის ფუნქციობას (Rees et al., 1989b).

ის, რომ L-NAME-ს შეყვანამ არ გამოიწვია სისხლის ნაკადის ცვლილება ტუჩის ქსოვილში, შეიძლება აიხსნას ორი გზით: 1) L-NAME-ს დოზა იყო დაბალი და 2) ვაზოდილატაცია, შესაძლოა, არ არის გამოწვეული NO-ს უშუალო მოქმედებით,

არამედ გაშუალდებულია სხვა რაიმე ფაქტორით, მაგალითად, ენდოთელიუმ-წარმოებული ჰიპერპოლარიზაციული ფაქტორით (Feletou, Vanhoutte, 1988).

არის მონაცემები, რომ პულპისა და ტუჩის სისხლძარღვების სტიმულაციით ინდუცირებული ვაზოდილატაცია ძლიერდება L-NAME-ს შეყვანის შემდეგ. უფრო მეტიც, L-არგინინის წინასწარმა შეყვანამ შეაფერხა L-NAME-ს გამაძლიერებელი ეფექტი (Kerezoudis et al., 1993). არ არის გამორიცხული, რომ აღნიშნული შედეგი, ანუ სტიმულაციის ფონზე L-NAME-ს ასეთი ეფექტი, განპირობებული იყოს მისი მოქმედებით სისტემურ არტერიულ წნევაზე, რომლის ზრდა სტიმულაციის დროს ხელს უნდა უწყობდეს კაპილარული სისტემის სისხლსავესებობას.

ეხლა რაც შეეხება აზოტის ოქსიდის როლს პირის ღრუს ქსოვილებში პათოლოგიური პროცესების განვითარებაში.

ექსპერიმენტული სტომატიტის ინდუცირების მიზნით ჩვენს გამოკვლევაში გამოყენებული იყო ძმარმუაყას ინექცია ყბის ლორწოვან გარსში, ანუ ის მოდელი, რომელიც ყველაზე ხშირად გამოიყენება წყლულოვანი პროცესების შესწავლის მიზნით. ამ მოდელის ხშირი გამოყენება წყლულის საწინააღმდეგო ფარმაკოლოგიური პრეპარატების მოქმედების მექანიზმის შესწავლისა და ეფექტურობის შეფასების მიზნით განპირობებულია იმით, რომ ცხოველებში განვითარებულ ლორწოვანი გარსის დაზიანებებს მრავალი საერთო პისტოპათოლოგიური მახასიათებელი აქვს კლინიკურ შემთხვევებთან (Tsukumu, Okabe, 1994). გარდა ამისა, ძმარმუაყათი ინდუცირებულ სტომატიტის ექსპერიმენტულ მოდელში ისევე, როგორც ქიმიოთერაპიის შედეგად განვითარებულის დროს, ადგილი აქვს ანთებითი უჯრედების მნიშვნელოვან ინფილტრაციას წყლულის ირგვლივ და ამის შედეგად, თავისუფალ რადიკალური რეაქციით გამოწვეული წყლულის მოშუშების პროცესის შეფერხებას (Okabe, Pfeiffer, 1972).

ამგვარად, ითვლება, რომ ჩვენ მიერ ამ კვლევაში გამოყენებული ძმარმჟავათი ინდუცირებული სტომატიტის ექსპერიმენტული მოდელი ძალიან დიდი მიახლოებით ასახავს ონკოლოგიურ კლინიკაში რადიო- და ქიმიოთერაპიით გამოწვეული სტომატიტის ძირითად მახასიათებლებს.

როგორც ჩვენ მიერ მიღებული შედეგები მოწმობს, ლორწოვან გარსში ძმარმჟავას ინექციის მე-4 დღეს დაზიანებული ქსოვილის ფართი აღწევს თავის მაქსიმუმს და აქედან მოყოლებული იწყება მოშუშების პროცესი, რომელიც ორი კვირის განმავლობაში პრაქტიკულად აღადგენს საწყის მდგომარეობას. გაირკვა, რომ ამ პროცესის განვითარებისას ადგილი აქვს ადგილობრივი სისხლის ნაკადის შემდეგ დინამიკას: ინექციიდან ერთი საათის განმავლობაში ინექციის ზონაში და მის მიმდებარე უბანში პარალელურად ვითარდება ჰიპერემია, რომლის შედეგად პოტენციური დაზიანების უბანში სისხლის ნაკადი თითქმის 30%-ით იზრდება, თითქოს უფრო მეტი პროცენტით იზრდება ნაკადი დაზიანების მიმდებარე უბანში, მაგრამ სხვაობა სტატისტიკურად სარწმუნო არ არის. პროცესის შემდგომი განვითარება რადიკალურად ცვლის აღწერილ სურათს – სტომატიტის განვითარებასთან ერთად სისხლის ნაკადი ლორწოვან გარსში მკვეთრად კლებულობს და ინექციიდან მე-4 დღეს აღწევს თავის მინიმუმს, რაც დაახლოებით საწყისი დონის 40%-ზე ნაკლებს შეადგენს. ამავე დროს დაზიანებული ქსოვილის მიმდებარე უბანში სისხლის ნაკადი თითქმის 70%-ით არის მომატებული. ანუ, დაზიანების უბანში ადგილი აქვს მკვეთრად გამოხატულ ისქემიას, ხოლო მის გარშემო – ასევე მკვეთრად გამოხატულ ჰიპერემიას. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ სისტემური არტერიული წნევა ამ პერიოდში (და საერთოდ ცდის დასრულებამდე ორი კვირის განმავლობაში) პრაქტიკულად სტაბილურ დონეს ინარჩუნებდა. სისხლის ნაკადის საწყისი მატება სტომატიტის ზონაში გასაგებია, რომ გამოწვეული უნდა ყოფილიყო ანთებითი პროცესის განვითარება.

რებით, ხოლო შემდეგ, როგორც უკვე ვიცით, ზიანდება სწრაფად პროლიფერადი უჯრედები პირის ღრუს ეპითელიუმში, ვითარდება მათი ატროფია და დაწყლულება, რასაც მოჰყვება შემაერთებული ქსოვილის და სისხლძარღვთა კედლების დაზიანება და ისქემია, რომელიც ნათლად აღირიცხა ჩვენს ცდებში.

ცნობილია, რომ, ანთებითი და ისქემიური პროცესების განვითარებისას აზოტის ოქსიდს შეუძლია შეასრულოს ორგვარი როლი: ენდოთელური NOS-ის აქტივაციის შედეგად NO-ს შეუძლია დაზიანებულ ქსოვილში გააუმჯობესოს სისხლით მომარაგება და ხელი შეუწყოს მოშუშების პროცესს. ამავე დროს აზოტის ოქსიდის ჭარბი პროდუქცია ინდუცირებადი და ნეირონული NOS-ის აქტივაციის გზით, რასაც, როგორც წესი, ადგილი აქვს ანთებითი და ისქემიური პროცესების დროს, ავლენს მკვეთრად გამოხატულ პათოლოგიურ ეფექტს. ასეთ პირობებში ეპითელიური უჯრედების განვლადობის მატებით (Chen et al., 1996; Unno et al., 1997) NO ხელს უწყობს ნეკროზს (Chamulitrat et al., 1996; Ford et al., 1997) ან/და ააქტივებს აპოპტოზის მექანიზმს (Sandoval et al., 1997). აღნიშნულის გარდა, NO გაძლიერებულად წარმოქმნის პეროქსინიტიტს – რეაქციული ჟანგბადის აგრესიულ სახეობას, რომელიც ფრიად დამაზიანებლად მოქმედებს უჯრედებზე და აჩქარებს მათ აპოპტოზს (Beckman et al., 1996). უფრო მეტიც, NOS-ის სისტემური ინდუქცია იწვევს ჰემოდინამიკურ არასტაბილურობას ანთების და ისქემიის დროს, რაც კიდევ უფრო აღრმავებს ლორწოვანი გარსის ისქემიას, ნეკროზს და აპოპტოზს (Parrat, 1998). ამგვარად, როგორც ეხედავთ, აზოტის ოქსიდის დისრეგულაციას შეუძლია კრიტიკული მედიატორის როლი შეასრულოს ეპითელიური დაზიანების და ლორწოვანი გარსის დისფუნქციის საქმეში.

გვაძლევს თუ არა ჩვენ მიერ მიღებული შედეგები აღწერილი სურათის მისადაგების საფუძველს ექსპერიმენტული სტომატიტის დროს განვითარებულ პროცესებისადმი?

L-NAME-ს წინასწარმა ინექციამ, ანუ აზოტის ოქსიდის სინთაზას არასელექციურმა ინჰიბიტორმა სისტემური არტერიული წნევის ზრდის პარალელურად გამოიწვია საწყისი ჰიპერემიის დათრგუნვა სტომატიტის ზონაში, რომელიც ამ პრეპარატის გარეშე კარგად იყო გამოხატული დაახლოებით ერთი საათის განმავლობაში. ასევე აღარ განვითარდა ჰიპერემია დაზიანების მიმდებარე უბანშიც, უფრო მეტიც, აქაც აღინიშნა სისხლის ნაკადის შემცირება დაახლოებით ერთი საათის განმავლობაში მომდევნო დღეებში მისი საწყისი დონის აღდგენით. მიუხედავად იმისა, რომ დაზიანების უბანში ისქემია უფრო ხანგრძლივად იყო გამოხატული (თანდართული ნაწილობრივი ისქემიით მიმდებარე უბანშიც), დაზიანების ფართი არ გაზრდილა, პირიქით, საკონტროლოსთან შედარებით შემცირდა კიდევ, თუმცა ეს შემცირება სტატისტიკურად არ არის სარწმუნო. ანუ, აზოტის ოქსიდის პროდუქციის ინჰიბიციამ გამოავლინა სტომატიტით გამოწვეული ლორწოვანი გარსის დაზიანების ფართის შემცირების მხოლოდ ტენდენცია. ერთხელ კიდევ უნდა აღინიშნოს, რომ გამოყენებული იყო NOS-ის არასელექციური ინჰიბიტორი, რომელიც ერთნაირად თრგუნავს ყველა სახის აზოტის ოქსიდის სინთაზას აქტიურობას.

L-არგინინის შეყვანით ჩვენ გავზარდეთ აზოტის ოქსიდის პროდუქციის საშუალება, რომლის შედეგად მივიღეთ ადგილობრივი სისხლის ნაკადის დინამიკის პოლარიზებული სურათი დაზიანებულ და მიმდებარე უბნებში: მკვეთრად გამოხატული (პირველივე წუთებიდან) ისქემია პოტენციური დაზიანების უბანში, და ასევე მკვეთრად გამოხატული ჰიპერემია მიმდებარე უბანში (უცვლელი სისტემური არტერიული წნევის ფონზე). L-NAME-ს შეყვანისგან განსხვავებით, აქ მივიღეთ შებრუნებული ტენდენცია – დაზიანების ფართის მატება, თუმცა ამ შემთხვევაშიც სტატისტიკურად არასარწმუნო, მაგრამ მაინც მიმართული დაზიანების ზრდისკენ.

და ბოლოს, ე.წ. ნეირონული NOS-ის სელექციურმა ინჰიბიციამ 7-ნიტროინდაზოლის მეშვეობით, ფრიად საინტერესო სურათი მოგვცა: აქაც უცვლელი სისტემური არტერიული წნევის ფონზე მივიღეთ საწყისი, კარგად გამოხატული პიპერემია როგორც პოტენციური დაზიანების, ისე მის მიმდებარე უბანში, ხოლო შემდეგ შედარებით ნაკლებად (სტატისტიკურად სარწმუნოდ) გამოხატული, ისქემია და, რაც მთავარია, ინექციიდან მე-4 დღეს, ანუ პათოლოგიის განვითარების პიკზე, სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირებული (20%-ზე მეტით) დაზიანების ფართი. მომდევნო დღეებში სხვაობის სტატისტიკური სარწმუნოება აღარ გამოვლინდა კონტროლთან შედარებით, თუმცა L-არგინინის შეყვანის შედეგთან შედარებით, სხვაობა სარწმუნო იყო.

რა დაკვნების გაკეთების უფლებას გვაძლევს მიღებული შედეგები იმ თეორიული წანამძღვარის ფონზე, რომელიც გაკეთდა ცოტა ზევით?

როგორც წინა თავში მიღებული შედეგები გვიჩვენებს, 7-ნიტროინდაზოლი არავითარ გავლენას არ ახდენდა ბაზალური სისხლის მიმოქცევის დინამიკაზე. აქედან გამომდინარე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ბაზალურ პირობებში ნეირონული და, ალბათ, ინდუცირებადი NOS-ის აქტივაციას არ აქვს ადგილი, მაგრამ პათოლოგიის დროს, როგორც ეხედავთ, მათი როლი პრინციპულ ხასიათს ატარებს და სწორედ მათი ინჰიბიციით მიიღწევა ყველაზე მეტი დადებითი ეფექტი პათოლოგიური პროცესის განვითარების ინტენსივობის შეფერხების თვალთახედვით. უნდა გავითვალისწინოთ, რომ ასეთ ეფექტს ხელს უნდა უწყობდეს ისიც, რომ ენდოთელური NOS-ის ინჰიბიციას ამ დროს არა აქვს ადგილი, რაც აისახება ადგილობრივი სისხლის ნაკადის დინამიკაზე ლორწოვან გარსში. შედარებით ნაკლები, უფრო ზუსტად კი დადებითი ეფექტის ტენდენციის გამოვლენა L-NAME-ს გამოყენებისას, ჩვენი აზრით, აიხსნება იმით, რომ ამ შემთხვევაში დაბალი

ეფექტი გამოწვეულია სწორედ ენდოთელური NOS-ის ინჰიბიციით, ანუ დადებითი ეფექტისთვის არ არის საკმარისი მარტო ნეირონული და ინდუცირებადი NOS-ის ინჰიბირება. ამავე დროს საჭიროა გააქტივებული იყოს ენდოთელური NOS-ი.

აღბათ უადრესად საინტერესო იქნებოდა ამ მონაცემების ფონზე ისეთი ბლოკატორის გამოყენებაც, რომელიც სელექციურად მოგვცემდა ინდუცირებადი NOS-ის ინჰიბიციის საშუალებას. მაგრამ დღეისთვის ცნობილი ინდუცირებადი აზოტის ოქსიდის სინთაზას სელექციური ინჰიბიტორი 1400W ასევე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ნეირონული აზოტის ოქსიდის სინთაზას აქტიურობაზეც.

ყოველივე ზემოთქმულთან ერთად უნდა აღინიშნოს, რომ პათოლოგიის განვითარების და მისი შესაძლო შეფერხების აღწერილი მექანიზმი, პირის ღრუს ქსოვილების თვალთახედვით, ატარებს ლოკალურ ხასიათს და, როგორც ვნახეთ, შეიძლება გავავრცელოთ მხოლოდ ლორწოვან გარსზე. ტუჩის ქსოვილის შემთხვევაში ნათელია, რომ საქმე გვაქვს განსხვავებული სახის მარეგულირებელ პროცესებთან, რომლებიც სპეციალური კვლევის საგანს წარმოადგენს.

დასკვნის მაგიერ

გარდა გზადაგზა გაკეთებული დასკვნებისა, მიგვაჩნია, რომ ჩვენ მიერ წარმოდგენილი და განხილული მასალა საშუალებას გვაძლევს ვამტკიცოთ შემდეგი:

ბოცვერის ენის არტერიის ვაზოდილატაციის მექანიზმი ატარებს ენდოთელიუმ-დამოუკიდებელ ხასითს და ამდენად, აზოტის ოქსიდი არ ასრულებს რაიმე მნიშვნელოვან როლს მის ფუნქციაში. ამ სისხლძარღვის რელაქსაციის მთავარ მექანიზმად გვევლინება კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის (CGRP) რეცეპტორების აქტივაცია და ATP-სენსიტიური K^+ არხების გახსნა.

განსხვავებული სურათია პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის მიკროცირკულაციის დონეზე. აქ ნორმის პირობებში ადგილობრივი სისხლის მიმოქცევის რეგულაციაში ძირითად როლს ასრულებს სწორედ ენდოთელური აზოტის ოქსიდის სინთაზას (eNOS) აქტივაცია, ხოლო ნეირონული (nNOS) მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ისეთი პათოლოგიის განვითარებისას, როგორიცაა სტომატიტი. კერძოდ, ამ სინთაზას აქტიურობის დათრგუნვა ხელს უწყობს სტომატიტის განვითარების შეფერხებას და ლორწოვანი გარსის დაზიანებული უბნის ფართის შემცირებას.

1. Ahmed T., Engelking C., Szakyga J. Propantheline prevention of mucositis from etoposide. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12, 131-132.
2. Atasever N., Ercan M., Naldoken S., Ulutuncel N. Effect of wearing complete dentures on human palatal mucosal blood flow measured by ^{133}Xe clearance. *J Arch Oral Biol* 1991; 36, 9, 627-630.
3. Aukland K. Hydrogen polarography in measurement of local blood flow; Theoretical and empirical basis. *Acta neurol Scand* 1965; 41, 14, Suppl., 42-45.
4. Baier G., Zillikens D. Cicatricial pemphigoid – an important differential diagnosis in inflammatory mucous membrane changes. *Laryngorhinootologie* 1999; 78, 11, 632-637.
5. Beckman J. Nitric Oxide, Superoxide, and Peroxynitrate in CNS Injury. In: Cerebral Diseases (Eds: Welch K., Caplan L., Reis D., Siesjo B., Weier B.). *Academic Press, San Diego*, 1997; 209-210.
6. Beckman J.S., Koppenol. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol* 1996; 271, C1427-C1437.
7. Bensadoun R., Franquin J., Ciais G., Darcourt V., Schubert M.M., Viot M., Dejou J., Tardieu C., Benezery K., Nguen T.D., Laudoyer Y., Dassonville O., Poissonnet G., Vallicioni J., Thyss A., Hamdi M., Chauvel P., Demard F. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 1999; 7, 244-252.
8. Berger A., Henderson M., Nadoolman W., Duffy V., Cooper D., Saberski L., Bartoshuk L. Oral capsaicin provides temporary relief for oral mucositis pain secondary to chemotherapy/radiation therapy. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10, 243-248.
9. Bicher H. Autoregulation of oxygen supply to brain tissue. In: Oxygen transport to tissue. Ed. by H. Bicher and D. Bruley, 1973; 215-222.
10. Borowski B., Benhamou E., Pico J.L. Prevention of oral mucositis in patients treated with high dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomized controlled trial comparing two protocols of dental care. *Oral Oncol Eur J Cancer*, 1994; 30B: 93-97.
11. Boulanger C., Luscher T.F. Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest* 1990; 85, 587-562.
12. Brayden J. E., Large W. A., Electrophysiological analysis of neurogenic vasodilatation in the isolated lingual artery of the rabbit. *British Journal of Pharmacology* 1999; 89, 163-171.
13. Brecht D.S. and Snyder S. H. Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron* 1992; 8, 3.
14. Brecht D.S., Hwang P.M., Snyder S.M. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 1990; 347, 768;
15. Brecht D.S., Luscher T.F. Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest* 1990; 85, 587-697
16. Breer H., Shepherd G.M. Implications of the NO/cGMP system for olfaction. *Trends Neurosci* 1993; 16, 5- 12
17. Brian J., Faraci F., Heistad D. Recent insights into regulation of cerebral circulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23, 449-457.

18. Brody M.J., Shaffer R.A. Distribution of vasodilator nerve in the canine hind limb. *Am J Physiol* 1970; 218, H470-H474.
19. Brune B., Messmer U.K., Sandau K. The role of nitric oxide in cell injury. *Toxicol Lett* 1995; 82-83: 233-7.
20. Burnett, A. L. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *J Urol* 1997; 157, 320-324.
21. Busse R., Mulsch A. Induction of nitric oxide synthase by cytokines in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 1990; 26, 275, 1-2, 87-90.
22. Busse R., Mulsch A. Calcium-dependent nitric oxide synthesis in endothelial cytosol is mediated by calmodulin. *FEBS Lett* 1990; 265, 133-6.
23. Carl W., Havens J. The cancer patient with severe mucositis. *Curr Rev Pain* 2000; 4, 197-202.
24. Cengiz M., Ozyar E., Ozturk D., Akyol F., Aftahan I., Hayran M. Sucralfate in the prevention of radiation-induced oral mucositis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28, 40-43.
25. Chamulitrat W., Skrepnik N.V., Spitzer J. endotoxin-induced oxidative stress in the rat small intestine: role of nitric oxide. *Schock*, 1996; 5, 217-222.
26. Chard M.D., Ghatei, M.A., Bloom S., Crisp A.J. Vasoactive intestinal polypeptide in algodystrophy. *Br J Rheumatol* 1990; 29(6): 489-90.
27. Chen K., Inoue M., Okada A. Expression of inducible nitric oxide synthase mRNA in digestive tissues after endotoxin and its role in intestinal injury. *Biochem Biophys Res. Commun* 1996; 224, 703-708.
28. Chiba T., Yamaguchi A., Yamatani T., Nakamura A., Morishita T., Inui T., Fukuse M., Noda T., Fujita T. Calcitonin gen-related peptide acts as a novel vasodilator neurotransmitter in mesenteric resistance vessels of the rat. *Nature* 1988; 335, 164-167.
29. Claney R.M., Leszczynska-Pasiak J., Abramson S.B. Nitric oxide and endothelial cell relaxation factor, inhibits neurophil superoxide anion production via a direct action on the HADPH oxidase. *J Invest* 1992; 90, 1116-1121.
30. Clark R.S. Inducible nitric oxide synthase expression in cerebro-vascular smooth muscle in immature rats. *Pediatr Res* 1996; 39, 784-770.
31. Coleman S. An overview of oral complications of adult patients with malignant hematological conditions who have undergone radiotherapy or chemotherapy. *Journal of Advanced Nursing* 1995; 22, 6, 1085-1091.
32. Cope P.O., DeMeo M., Stiff P. Prophylactic enterable support to BMT patients reduces length of hospital stay, improves GI integrity and nutritional status, and reduces intake requirements required for positive outcome. *Proc ASCO*, 1997; 16-218a.
33. Copp D.H., Cameron E.C., Cheney B.A., Davidson A.G.F., Henze K.G. Evidence of calcitonin - a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology* 1962; 70, 638-649.
34. Cowen D., Tardieu C., Schubert M., Peterson D., Resbeut M., Faucher C., Franquin J. Low-energy Helium-Neon Laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1997; 38, 697-703.
35. Crouser E.D., Julian M., Weinstein D., Fahy R., Bauer J.A. Endotoxin-induced ileal mucosal injury and nitric oxide dysregulation are temporally dissociated. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161, 1705-1712.
36. Dacey R., Duling B., Mechanics and reactivity of rat intracerebral arterioles. Cerebral Blood Flow. Effect Nerves and neurotransmitters. Iowa, 1981; 67-73.

37. De Witt D.S. L-arginine and superoxide dismutase present or reverse cerebral hypoperfusion after fluid percussion traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 1997; 14, 223-233.
38. Dennis T., Fournier A., Cadieux A., Pomerleau F., Jolicoeur F.B., Pierre S.S., Quirion R. hCGRP8-37, a calcitonin gene-related peptide antagonist revealing calcitonin gene-related peptide receptor heterogeneity in brain and periphery. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 123-128
39. DiPette D.J., Wimalawansa S. Cardiovascular actions of calcitonin gene-related peptide. In: Crass J. Avioli L (Eds) Calcium Regulating Hormones and Cardiovascular Function. CRC Press, Ann Arbor, MI, 1994; 239-252.
40. Dirnagl U., Lindauer U., Villinger A. Role of nitric oxide in the coupling of cerebral blood flow to neural activation in rats. *Neurosci Lett* 1993; 149, 43-46.
41. Eccles R., Wilson H. The autonomic innervation of the nasal blood vessels of the cat. *J Physiol (Lond)* 1974; 28, 549-560.
42. Eilers J., Berger A., Petersen M. Development, testing, and application of the oral assessment guide. *Oncol Nurs Forum* 1988; 15, 325-330.
43. Elliot D., Crouser D., Julian M., Weinstein D., Fahy J., Bauer J. Endotoxin-induced ileal Mucosal Injury and Nitric Oxide dysregulation are temporally dissociated. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161, 1705-1712.
44. Elliot N.L., Quinless F.W., Parietti E.S. Assessment of a Newark neighborhood: process and outcomes. *J Community Health Nurs* 2000; 17(4): 211-24.
45. Epstein J., Gorsky M., Guglietta A., Le N., Sonis S. The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. *Cancer* 2000; 1, 89, 11, 2258-2265.
46. Ezra D., Lau rind F., Goldstein D.S. Calcitonin gene-related peptide: a potent modulator of coronary flow. *Eur J Pharmacol* 1987; 137, 101-105.
47. Faraci F., Brian J. Nitric oxide and cerebral circulation. *Stroke*, 1994; 25, 692-703.
48. Fazekas A., Vindisch K., Posch E., Gyorfi A. Experimentally-induced neurogenic inflammation in the rat oral mucosa. *J Periodontal Res* 1990; 25, 5, 276-282.
49. Feletou M., Vanhouitte P.M. Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1988; 93, 515-521.
50. Fenlon M., Sherriff M., Walter J.D. Factors associated with the presence of denture related stomatitis in complete denture wearers: a preliminary investigation. *Eur J Prosthodont Restor Dent* 1998; 6:4 145-7
51. Fenyk-McCody J.E. Experimental autoimmune encephalomyelitis is exacerbated in mice lacking the nitric oxide synthase 2 genes. *J Immunol* 1998; 160, 2490-2946.
52. Ferretti GA, Raybould T., Brown A., Macdonald J., Greenwood M., Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69:3 331-8
53. Fieschi C., Bozzao L., Agnoli A. Regional clearance of hydrogen as a measure of blood flow. *Acta Neurol Scand* 1965; 41 (Suppl 14): 46-52.
54. Flohe L., Brigelius-Flohe R., Saliou C., Traber M., Packer L. Redox regulation of NF- κ B activation. *Free Radic Biol Med* 1997; 22, 1115-1126.
55. Foot A.B., Veyes P.A., Gibson B.E. Intraconazole oral solution as antifungal prophylaxis in children undergoing stem cell transplantation or intensive chemotherapy for hematological disorders. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24, 10, 1089-1093.

56. Ford H., Watkins S., Reblock K., Rowe M. The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1997; 32, 275-282.
57. Franco-Cereceda A. Calcitonin gene-related peptide and human epicardial coronary arteries: presence, release and vasodilatory effects. *Br J Pharmacol* 1991; 102, 506-510.
58. Frei B. Natural antioxidants in human health and disease. Academic Press, Boston, 1994.
59. Funk A., Rudel J., Fellbaum C., Hofler H. Specific in situ labeling of apoptosis shows different rates of programmed cell death in non-Hodgkin lymphomas. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1994 78: 318-20
60. Furchgott R., Zawadsky J. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 228, 373-376.
61. Furchgott R.F., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB* 1989; 3, 2007.
62. Gardiner S.M., Kemp P.A., Bennet T. Effect of N-nitro-L-arginine methyl ester on vasodilator responses to acetylcholine, 5'-N-ethylcarboxamidoadenosine or sambutamol in conscious rats. *Br J Pharmacol* 1991; 103, 1752-1758.
63. Goltzman D., Mitchell J. Interaction of calcitonin gene-related peptide and calcitonin at receptor sites in target tissues. *Science* 1985; 227, 1343-1345.
64. Goodman E.C., Iverson L.L. Calcitonin gene-related peptide: Novel neuropeptide. *Life Sci* 1986; 38:2169-2178.
65. Grace G.C., Dusting G.J., Kemp B.E., Martin T. Endothelium and the vasodilator action of rat CGR. *Br J Pharmacol* 1987; 91, 729-733.
66. Graham K.M., Pecoraro D.A., Ventura M., Meyer C.C. Reducing the incidence of stomatitis using a quality assessment and improvement approach. *Cancer Nurs* 1993; 16, 2, 117-122.
67. Gray D.W., Marshall I. Human α -CGRP stimulates adenylate cyclase and guanylate cyclase and relaxes rat thoracic aorta by releasing nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1992; 107, 691-696.
68. Greenberg M.S., Friedman H., Cohen S.G., A comparative study of herpes simplex infections in renal transplant and leukemia patients. *J Infect Dis* 1987; 156, 280-287.
69. Greenberg S., Palmer C. biochemical basis of analgesia: metabolism, storage, regulation and action. *Dent Clin North Am* 1978; 22, 31-46.
70. Grozdanovic Z., Baumgarten H., Bruning G. Histochemistry of NADPH-diaphoreses, a marker for neuronal nitric oxide synthase, in the peripheral autonomic nervous system of the mouse. *Neuroscience* 1992; 48, 1, 225-235.
71. Gugenheimer J., Verbin R., Apple B. Clinical-pathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997; 44, 58-63.
72. Guo A., Vulchanova L., Wang J., Li X., Elde R. Immunocytochemical localization of the vanilloid receptor 1 (VR1): relationship to neuropeptides, the P2X3 purinoceptor and IB4 binding sites. *Eur J Neurosci* 1999; 11(3): 946-58.
73. Haining R.G., Cowger M.L., Shurtleff D.B., Labbe R.F. Congenital erythropoietin porphyrias. I. Case report, special studies and therapy. *Am J Med* 1968; 45:4 624-37.
74. Handa Y., Asamoto K., Nojyo Y., Tsuchida A., Kubota T. NOS-positive preganglionic neurons innervate a subpopulation of postganglionic neuron in superior cervical ganglion in rats. *J Chem Neuroanat* 1996; 10, 267-272.

75. Hansen N., Bgubaak A., Brattid D., Oh W., Stonestreet B. The effects of variations in PaCO₂ on brain blood flow and cardiac output in newborn piglet. *Pediatr Res* 1984; 18, 11, 1132-1136.
76. Hao H., Fiscus R.R., Wang X., Diana J. N-omega-Nitro-L-arginine inhibits GMP levels in rat aorta induced by CGRP. *Neuropeptides* 1994; 26, 123-131.
77. Heuser L.S., Miller F.N. Differential macromolecular leakage from the vasculature of tumors. *Cancer* 1986; 57(3): 461-4.
78. Hirose H., Takeuchi K., Okabe S. Effect of indometacin on gastric mucosal blood flow around acetic acid-induced gastric ulcers in rats. *Gastroenterology* 1992; 102, 1, 373-374.
79. Holzer P. Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, CGRP and other neuropeptides. *Neuroscience* 1988; 24, 739-768.
80. Holzer P., Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol Rev* 1991; 43:143-201.
81. Holzman I.R., Tabata B., Edelstone D.I. Blood flow and oxygen delivery to the organs of the neonatal lamb as a function of hematocrit. *Pediatr Res* 1986; 20:1274-1279.
82. Homma Y., Ichinohe T., Kaneko Y. Oral mucosal blood flow, plasma epinephrine and haemodynamic responses after injection of lidocaine with epinephrine during midazolam sedation and isoflurane anesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82, 4, 570-574.
83. Huang P., Huang Z., Mashimo H., Bloch K., Moskowitz M., Beven J., Feshman M. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature* 1994; 377, 239-242.
84. Huang Z. Enlarged infarct in endothelial nitric oxide synthase knockout mice are attenuated by nitro L-arginine. *Cereb. Blood Flow Metab* 1996; 16, 981-998.
85. Huang Z., Huang P. L., Panahian N. Effects of cerebral ischemia in mice deficient in neuronal nitric oxide synthase. *Science* 1994; 265: 1883-1885.
86. Hudetz A., Shen H., Kampine J. Nitric oxide from neuronal NOS plays critical role in cerebral cerebro-vascular control of newborn piglets. *Arc Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 75, F82-F86.
87. Iadecola C., Li J., Ebner TJ, Xu X. Nitric oxide contributes to functional hyperemia in cerebellar cortex. *Am J Physiol* 1995; 268:5 Pt 2, R1153-62.
88. Iadecola C. Does nitric oxide mediate the increases in cerebral blood flow elicited by hypercapnia? *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89, 3913-3916.
89. Iadecola C., Xu X., Zhang F., Fakahany E., Ross M.E. Marked induction of calcium-independent nitric oxide synthase activity after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15:1 52-9.
90. Iadecola C., Zhang F. Inducible nitric oxide synthase gene expression in brain following cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15, 378-384.
91. Iadecola C., Zhang F., Xu S., Casey R., Ross M.E. Inducible nitric oxide synthase gene expression in brain following cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15:3 378-84.
92. Iadecola C., Zhang F., Xu X. Inhibition of inducible nitric oxide synthase ameliorates cerebral ischemic damage. *Am J Physiol* 1995; 268:1 Pt 2, R286-92.
93. Ichimura K. Local treatment of Stomatitis. *JOHNS* 1985; 1, 301-304.
94. Ishimura N., Kitaguchi K., Tatsumi K., Furuya H. Nitric Oxide Involvement in Hypoxic Dilatation of Pial Arteries in the Cat, 1996. Ishimura N., Kitaguchi K.,

- Tatsumi K., Furuya H. Nitric oxide involvement in hypoxic dilation of pial arteries in the cat. *Anesthesiology* 1996; 85:6, 1350-6.
95. Izumi H., Sato M., Karita K., Iwatsuki N. Blood flow increases in common carotid artery, lower lip, and palate elicited by lingual nerve stimulation in anaesthetized cats. *J Auton Nerv Syst* 1997; 62, 167-173.
 96. Jancso G., Ambeus A. Capsaicin sensitivity of primary sensory neurons and its regulation in Peripheral Neurons in Nociception. *John Libbey Euritext* 1994; Paris.
 97. Jancso G., Wollemann M. The effect of capsaicin on the adenylate cyclase activity of rat brain. *Brain Res Mar* 1977; 123(2): 323-9.
 98. Jian R., Ducrot F., Ruskone A., Chaussade S., Rambaud J.C., Modigliani R., Rain J.D., Bernier J.J. Symptomatic, radionuclide and therapeutic assessment of chronic idiopathic dyspepsia. A double-blind placebo-controlled evaluation of cisapride. *Dig Dis Sci* 1989; 34(5): 657-64.
 99. Johnson G.K., Squier C.A., Johnson W.T., Todd G.L. Blood flow and epithelial thickness in different regions of feline oral mucosa and skin. *J Oral Pathol* 1987; 16, 6, 317-321.
 100. Kaan S.K., Cho C.H. A study of the anti-ulcer mechanisms of propranolol in rats. *Inflamm Res* 1996; 45:8 370-5.
 101. Karthaus M., Rosenthal C., Ganser A. Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis – are there new strategies. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24, 1095-1080.
 102. Katayama Sh., Nishizawa K., Hirano N. Effect of polaprezinc on healing of acetic acid-induced stomatitis in hamsters. *J Phar Pharmaceut Sci* 2000; 3, 1, 114-117.
 103. Kempainen P., Forster C., Koppert W., Handwerker H.O. Blood flow increase in the human lip after high-intensity tooth stimulation is not based on cholinergic mechanisms. Society for Neuroscience, 31th Annual Meeting 2001; San Diego, Ca.
 104. Kerezoudis N., Funato L., Edwall O. Activation of sympathetic nerves exerts an inhibitory influence on afferent nerve induced vasodilatation unrelated to vasoconstriction in rat dental pulp. *Acta Physiol. Scand* 1999; 147, 27-36.
 105. Kerezoudis N., Olgart L., Edwall L. Differential effects of nitric oxide synthesis inhibition on basal blood flow and antidromic vasodilatation in rat oral tissues. *European J Pharmacol* 1993; 241, 209-219.
 106. Kim J., Chu F., Lakshmi V., Houde R. Benzydamine HCl, a new agent for the treatment of radiation mucositis of the oropharynx. *Am J Clin Oncol* 1986; 9, 12-134.
 107. Kim S., Lipowsky S., Usami S., Chien S. Arterio-venous distribution of hemodynamic parameters in the rat dental pulp. *Microvasc Res* 1984; 27, 28-36.
 108. Kitamura K., Kanagawa K., Kojima M., Ichiki Y., Matsuo H., Eto T. Complete amino acid sequence of porcine adrenomedullin and cloning of cDNA encoding its precursor. *FEBS Lett* 1994; 338, 306-310.
 109. Kitazano T., Heistad D., Faraci F.M. Role of ATP-sensitive potassium channels in CGRP-induced dilation of rat basilar artery in vivo. *Am J Physiol* 1993; 265, 581-585.
 110. Knowles R.G., Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J* 1994; 298 (Pt 2): 249-58.
 111. Kobari M., Fukuchi Y., Tomita M., Takahashi N., Takeda H. Role of nitric oxide in regulation of cerebral microvascular tone and autoregulation of cerebral blood flow in cats. *Brain Res* 1994; 26, 667, 2, 255-2.

112. Kobari Role of nitric oxide in regulation of cerebral microvascular tone and autoregulation of cerebral blood flow in cats. *Brain Res* 1994; 667:2, 255-62.
113. Kobayashi D., Todoki K., Ozono S., Okabe E. Calcitonin gene-related peptide mediated neurogenic vasodilatation in the isolated canine lingual artery. *Jpn J Pharmacol* 1995; 67, 329-339.
114. Koberne A.I. The neuronal theory of experimental traumatic spinal cord dysfunction. *Surg Neurol* 1975; 3:5 261-4.
115. Koberne A.I., Doyle T.F., Martins A.N. Autoregulation of spinal cord blood flow. *Clin Neurosurg* 1975; 22: 573-81.
116. Kontos H. Oxygen radicals in cerebral vascular injury. *Circ Res* 1985; 57, 508-516.
117. Koss M., Yu Y. Role of nitric oxide in maintenance of basal oral tissue blood flow in anaesthetized cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 20, 3, 1015-1022.
118. Kovach A., Lohinai Z., Marcisz J., Balla I., Dawson T., Snyder S.H. The effect of hemorrhagic hypotension and retransfusion and 7-nitroindazole on rCBF, NOS catalytic activity, and cortical NO content in the cat. *Ann. NY Acad Sci* 1994; 738, 348-368.
119. Krishnasamy M. Oral problems in advanced cancer Eur J. Cancer Care Engl 1995; 4, 4, 173-177.
120. Kruger L., Mantyh W., Sternini C., Brecha C., Mantyh C. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the rat central nervous system: pattern of immunoreactivity and receptor binding sites. *Brain Res* 1988; 463, 223-244.
121. Kubes P., Suzuki M., Granger D.N. Nitric Oxide: An Endogenous Modulator of Leukocyte Adhesion. *PNAS* 1991; 88: 4651-4655.
122. Kulak Y., Arikian A. Etiology of denture stomatitis. *J Marmara Univ Dent Fac* 1993; 1:4, 307-14.
123. Lamb F. S., Webb R. C. Vascular effects of free radicals generated by electrical stimulation. *Am J Physiol* 1984; 247, H709-H714.
124. Lancaster F.E. Alcohol, nitric oxide, and neurotoxicity: is there a connection? – A review. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16, 3, 539-541.
125. Lancaster F.E. Nitric oxide and Ethanol-induced Brain damage. A Hypothesis, research Nometaph N22 1993; 373-387.
126. Lancaster J.R. Nitric oxide in cells. *Am Sci* 1992; 80, 248-258.
127. Lee C., Okabe E. Hydroxyl radical-mediated reduction of Ca²⁺-ATPase activity of masseter muscle sarcoplasmic reticulum. *Jpn J Pharmacol* 1995; 67, 21-28.
128. Lee Y., Takami K., Kawai Y., Girgis S., Hillyard C., MacIntre I., Emson P., Tohyama M. Distribution of calcitonin gene-related peptide in the rat peripheral nervous system with reference to its coexistence with substance P. *Neuroscience* 1985; 15, 1227-1237.
129. Lincoln T. Cyclic GMP and mechanisms of vasodilatation. *Pharmacol Ther* 1989; 41, 497-502.
130. Lockhart P., Sonis S.T. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histological study. *J Dermatol Surg Oncol* 1981; 7, 1019-1025.
131. Loprinzi C.L., Cianflone S.G., Dose A.M., Etzell P.S., Burnham N.L., Therneau T.M., Hagen L., Gainey D., Cross M., Athmann L. A controlled evaluation of an alopurinol mouthwash as prophylaxis against 5-fluoruracil-induced stomatitis. *Cancer* 1990; 65, 1879-1882.
132. Lowry D., Embree J., Steinberg D., Sonis S., Fiddes J. Effect of local application of the antimicrobial peptide IB-367 on the incidence and severity of oral mucositis in hamsters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod* 1999; 87, 5, 544-551.

133. Luckhoff A., Busse R. Increased free calcium in endothelial cells under stimulation with adenine nucleotides. *J Cell Physiol* 1986; 7, 4, 233-248.
134. Luckhoff A., Pohl U., Busse R. Increased free calcium in endothelial cells in response to hypoxia and restitution of normoxia. *Pflugers Arch* 1986; 406 (Suppl 1): R46.
135. Lundberg J.M. Evidence for the existence of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and acetylcholine neurons in cat exocrine glands. Morphological, anatomical and functional studies. *Acta Physiol Scand. Suppl* 1981; 496, 1-57.
136. Lundberg J.M., Anggard A., Fahrenkrug J. VIP as a mediator of hexamethonium-sensitive, atropine-resistant vasodilatation in the cat tongue. *Acta Physiol. Scand* 1982; 116, 387-392.
137. Madeya M.L. Oral complications from cancer therapy: Part II – Nursing implications for assessment and treatment. *Oncology Nursing Forum* 1996; 23, 5, 808-819.
138. Mahood D.J., Dose A., Loprinzi C.L. Inhibition of 5-fluorouracil-induced mucositis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991; 9, 449-452.
139. Makkonen T., Bostrom P., Vilja P., Joensuu H. Sucralfate mouth washing in the prevention of radiation-induced mucositis: a placebo-controlled double-blind randomized study. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys* 1994; 30, 177-182.
140. Malinski T., Bailey F., Zhang Z., Chopp M. Nitric Oxide measured by a porphyrinic microsensor in rat brain after transient middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13, 355-358.
141. Marshall J.J., Kontos H. A. Endothelium-derived relaxing factors. A perspective from in vivo data. *Hypertension* 1990; 16, 371-386.
142. Marshall I., Al-Kazwini S.J., Holman J.J., Craig R.K. Human alpha-calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a potent vasodilator in human mesenteric vasculature. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26(6): 691-5.
143. Martins A., Doley T., Wright S., Boss B. Response of cerebral circulation to topical histamine. *Stroke* 1980; 11, 5, 469-476.
144. Maruyama Y., Gell J., Lilich T., Ash R. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69, 331-338.
145. McCell T.B., Boughton-Smith N.K. Synthesis of nitric oxide from L-arginine by neurophils. Release and interaction with superoxide anion. *BioChem J* 1989; 261, 293-296.
146. McCormack D.C., Mak J., Coupe M.O., Barnes P. Calcitonin gene-related vasodilatation of human pulmonary vessels. *J Appl Physiol* 1989; 67, 1265-1270.
147. McGuire D.B., Altomonte V., Peterson D. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantations. *Oncol Nurs Forum* 1993; 20, 1493-1502.
148. McKenzie KE, Armstrong BA, Chen Y, Nagarajan M, Aldaz CM, Sukumar S. Alterations in the Ha-ras-1 and the p53 pathway genes in the progression of N-methyl-N-nitrosourea-induced rat mammary tumors. *Mol Carcinog* 1997; 20:2 194-203.
149. McKenzie S.J., Baker M., Buffinton G.D., Doe W.F. Evidence of oxidant-induced injury to epithelial cells during inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 1996; 98, 136-141.
150. Mittal C.K. Nitric oxide synthase: Involvement of oxygen radicals in conversion of L-arginine to nitric oxide. *BioChem Biophys Res Commun* 1993; 193, 126-132.
151. Miyauchi T., Ishikawa T., Sugishita Y., Saito A., Goto K. Effects of capsaicin on nonadrenergic noncholinergic nerves in the guinea pig atria: role of calcitonin gene-

- related peptide as cardiac neurotransmitter. *J Cardiovasc Pharmacol* Dec 1987; 10(6): 675-82.
152. Moncada S., Higgs A. The L-arginine-nitric-oxide pathway. *N Engl J Med*, 329, 2002-2012.
 153. Moncada S., Palmer R., Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43, 109-142.
 154. Moncada, S.: Nitric oxide gas: mediator, modulator, and pathophysiologic entity. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 187.
 155. Mose S., Adamietz I., Saran F., Thilmann C., Heyd R., Knecht R., Bottcher H. Can prophylactic application of immunoglobulin decrease radiotherapy-induced oral mucositis? *Am J Clin Oncol* 1997; 20, 407-411.
 156. Mulderry P.K., Ghaty M., Rodrigo J., Allen J.M., Rosenfeld M.G., Polak J.M., Bloom S.R. Calcitonin gene-related peptide in cardiovascular tissues of the rat. *Neuroscience* 1985; 14, 947-954.
 157. Mülle C., Benoit P., Pinset C., Roa M., Changeux J.P. Calcitonin gene-related peptide enhances the rate of desensitization of the nicotinic acetylcholine receptor in cultured mouse muscle cells. *PNAS* 1988; 85(15): 5728-32.
 158. Murad F. Nitric oxide signaling: would you believe that simple free radical could be a second messenger, autacoids, paracrine substance, neurotransmitter, and hormone? *Recent Prog Horm Res* 1998; 53, 43-59.
 159. Mural F. Nitric oxide signaling: would you believe that a simple free radical could be a messenger, autacoids, paracrine substance, neurotransmitter and hormone? *Recent Prog Horm Res* 1998; 53, 43-59.
 160. Nakamuta H., Fukuda Y., Koida M., Fujii N., Otaka A., Funakoshi S., Yajima H., Mitsuyasu N., Orlowaski R. Binding sites of calcitonin gene-related peptide (CGRP): abundant occurrence in visceral organs. *Jpn J Pharmacol* 1986; 42, 175-180.
 161. Nathan J.E. Oral conscious sedation for the pediatric dental patient. *LDA J* 1992; 51, 4, 9-13.
 162. Nathan, C.: Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB* 1992; 6, 3051.
 163. Neher R, Riniker B., Maier R., Byfield P., Gudmundsson T.V., MacIntre I. Human calcitonin. *Nature* 1968; 220, 984-986.
 164. Nelson M.T., Hung Y., Beyden J., Hescheler J., Standen N.B. Arterial dilations in response to calcitonin gene-related peptide involve activation of K⁺ channels. *Nature* 1990; 344, 770-773.
 165. Nillson L., Edvinsson I., Jansen I. Mechanisms of action of the dilatory response to CGRP in guinea pig basilar artery. *Ann NY Acad Sci* 1992; 657, 510-512.
 166. Nilson S.F.E. The significance of nitric oxide for parasympathetic vasodilatation in the eye and other orbital tissues in the cat. *Exp Eye Res* 2000; 70, 61-72.
 167. Notsu T., Tanaka I., Mizota M., Yanagibashi K., Fukutake K. A cAMP-dependent protein kinase inhibitor modulates the blocking action of ATP and 5-hydroxydecanoate on the ATP-sensitive K⁺ channel. *Life Sci* 1992; 51, 1851-1856.
 168. Nuki C., Kawasaki H., Kitamura K., Takegana M., Kangawa K., Eto T., Wada A. Vasodilator effect of adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide receptors in rat mesenteric vascular beds. *BioChem Biophys. Res Commun* 1993; 196, 245-251.
 169. Oguchi M., Shikama N., Sasaki S., Gomi K., Katsuyama Y., Ohtas., Hori M., Takei K., Arakawa K., Sone S. Mucosa-adhesive water-soluble polymer film for treatment acute radiation-induced oral mucositis, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40, 1038-1037.

170. Ohashi M., Iwase M., Nagumo M. Elevated production of salivary nitric oxide in oral mucosal diseases. *J Oral Pathol Med* 1999; 28, 8, 355-359.
171. Okabe E., Kato Y., Kohno H., Hess M., Ito H. Inhibition by free radical scavengers and by cyclooxygenase inhibitors of the effect of acidosis on calcium transport by masseter muscle sarcoplasmic reticulum. *Bio Chem Pharmacol* 1985; 34, 961-968.
172. Okabe E., Todoki K., Odajima C., Ito H. Free radicals-induced changes in mesenteric microvascular dimensions in the anesthetized cat. *Jpn J Pharmacol* 1983; 33, 1233-1239.
173. Okabe S., Pfeiffer C.J. Chronicity of acetic acid ulcer in the rat stomach. *Digest Dis* 1972; 17, 619-629.
174. Ora H. Gastrointestinal disorders II-4-1. *Stomatitis, Clinic All-Round* 1984; 33, 2002-2003.
175. Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-6.
176. Palmer R.M.J., Ferrige A., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327, 524-526.
177. Parrat J. R. Nitric oxide in sepsis and endotoxaemia. *J Antimicrob Ther* 1998; 224, 703-708.
178. Parulekar W., Mackenzie R., Bjarnason G., Jordan R. Scoring of oral mucositis. *Oral Oncol* 1998; 34, 63-71.
179. Pelligrino D.A., Koenig H.M., Albrecht R.F.: The role of nitric oxide (NO) in cerebral arteriolar relaxation during hypoxia in the rat [Abstract]. *Anesthesiology* 1993; 79: A757.
180. Pernow J. Actions of constrictor (NPY and endothelin) and dilator (substance P, CGRP and VIP) peptides on pig splenic and human skeletal muscle arteries involvement of endothelin. *Br J Pharmacol* 1989; 97, 983-989.
181. Persson K., Garcia-Pascual A., Anderson K. Differences in the actions of CGRP on pig detrusor and vesical arterial smooth muscle. *Acta Physiol. Scand* 1991; 143, 45-53.
182. Peters L.J., Ang K.K., Thames H.D. Altered fractionation schedules. In: Perez C., Brady L.W., eds. Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia: JB Lippincott 1992; 97-113.
183. Pico J.L., Avila-Garavito A., Naccache P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. *The Oncologist* 1998; 3, 446-451.
184. Plevova P. Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 1999; 35, 453-470.
185. Pohl U., Busse R. HEDRF increases cyclic GMP in platelets during passage through the coronary vascular bed. *J Cardiovasc. Pharmacol* 1989; 13 Suppl. 5, S188-S190.
186. Pohl U., Busse R. Hypoxia stimulates release of endothelium-derived relaxant factor. *Am J Physiol* 1989; 256, 6, P2 H1595-600.
187. Popescu L.M., Panoiu C., Hinescu M., Nuto O. The mechanism of cyclic GMP induced relaxation in vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1985; 107, 393-394.
188. Porta C., Moroni M., Nastasi. Allopurinol mouthwashes in the treatment of 5-fluoracil-induced stomatitis. *Am J Clin Oncol* 1994; 17, 246-247.
189. Preibisz J.J. CGRP and regulation of human cardiovascular homeostasis. *Am J Hypertens* 1993; 6, 434-450.
190. Prentice A.G., Donnelly O. Oral antifungal as prophylaxis in hematological malignancy. *Blood Rev* 2001; 15, 1, 1-8.

191. Rahn R., Adamietz I., Boettcher H., Schaefer V., Reimer K., Fleischer W. Povidone-iodine to prevent mucositis in patients during antineoplastic radiochemotherapy. *Dermatology* 1997; 195, 2, 57-61.
192. Rees D.D., Palmer R., Schulz H., Hodson H., Moncada S. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthases in vitro and in vivo *Br J Pharmacol* 1990; 101, 746-751.
193. Roberts Z., Koss M. Nitric oxide regulation of lingual blood flow in the rat. *Nitric Oxide* 2001; 5, 271-277.
194. Rocke L.K., Loprinzi C.L., Lee J.K. A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. *Cancer* 1993; 72, 2234-2238.
195. Rosenblum C.H. Dental examination of the drug addict. *J Indiana Dent Assoc* 1997; 56, 4, 12-13.
196. Rozenfeld M.G., Mermod J.J., Amara S.G., Swanson L., Sawchenko P., Rivier J., Vale W.W., Evans R.M. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature* 1983; 304, 129-135.
197. Rubanyi G.M. Vascular effects of oxygen-derived free radicals. *Free Radical Biol Med* 1988; 4, 107-120.
198. Rubanyi G.M., Vanhoutte P.M. Oxygen-derived free radicals, endothelium and responsiveness of vascular smooth muscle. *Am J Physiol* 1986; 250, Pt 2, H815-821.
199. Rubanyi G.M., Vanhoutte P.M. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986; 250, Pt 2, H822-827.
200. Sadamori S., Kotani H., Nikawa H., Hamada T. Clinical survey on denture stomatitis, 2. The relation between the maintenance of denture and denture stomatitis. *Nippon Hotsu Shika Gakkai Zasshi* 1990; 34, 1, 202-207.
201. Sakata J., Shimokubo T., Kitamura K., Nakamura S., Kangawa K., Matsuo H., Eto T. Molecular cloning and biological activities of rat adrenomedullin, a hypotensive peptide. *Bio Chem Biophys Res Commun* 1993; 195, 921-927.
202. Samuelsson B. Prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes. Formation and biological roles. *Harvey Lect* 1979; 75, 1-40.
203. Sandoval M., Liu X., Mannic E.E., Clatk D.A., Miller M.J. Peroxynitrite-induced apoptosis in human intestinal epithelial cells is attenuated by mesalamine. *Gastroenterology* 1997; 113, 1480-1488.
204. Schiffer D., Autilio-Gambetti L., Chio A., Gambetti P., Giordana M.T., Gullotta F., Migheli A., and Vigliani M.C. Ubiquitin in motor neuron disease: study at the light and electron microscope. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991; 50(4): 463-73.
205. Schubert M. Measurement of oral tissue damage and mucositis pain. In: Chapman C.R., Foley K.H., eds. *Current and Emerging Issues on Cancer Pain: Research and Practice*. New York: Raven Press 1993; 247-265.
206. Schubert M., Sullivan K., Truelove E. Head and neck complication of bone marrow transplantation. *Development Oncology* 1991; 36, 401-427.
207. Sessa W.C. The nitric oxide synthase family of proteins. *J Vasc Res* 1994; 31, 3, 131-143.
208. Sessa W.C., Pritchard K., Seyedi N., Wang J., Hintze T.H. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994; 74: 349-353.
209. Sessa, W.C. The nitric oxide synthase family of proteins. *J Vasc Res* 1994; 31: 131.

210. Sexton P.M., McKenzie J.S., Mason R.T., Moseley J., Martin T.J., Mendelsohn F. Localization of binding sites for calcitonin gene-related peptide in rat brain by in vitro autoradiography. *Neuroscience* 1986; 19, 1235-1245.
211. Shulz J.B. Blokade of neuronal nitric oxide synthase protect against excitotoxicity in vivo. *J Neurol* 1995; 15, 8419-8429.
212. Sigrist S., Franco-Cereceda A., Muff R., Henke H., Lundberg J.M., Fisher J.A. Specific receptor and cardiovascular effects of calcitonin gene-related peptide. *Endocrinology* 1986; 119, 381-384.
213. Silverman J.D. and Kruger L. An interpretation of dental innervations based upon the pattern calcitonin gene-related peptide (CGRP)-immunoreactive thin sensory axons. *Somatosens Res* 1987; 5, 157-164.
214. Sinz E.H., Kohanek P.M., Dixon C.E., Clarck R.S., Carcillo J., Schiding J.K., Chen M., Wisniewski S.R., Carlos T.M., Williams D., DeKosky S.T., Watkins S.C., Marion D.W., Billiar T.R. Inducible nitric oxide synthase is an endogenous neuroprotectant after traumatic brain injury in rats and mice. *J Clin Invest* 1999; 104, 5, 647-656
215. Skofitsch G., Jacobowitz D.M. Calcitonin gene-related peptide: detailed immunohistochemical distribution in the central nervous system. *Peptide* 1985; 6, 721-745.
216. Sonis S. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34, 39-43.
217. Sonis S. Oral complications. In: Holland J., Frei E, Bast R.C. eds. *Cancer Medicine*, 4th Edition, Philadelphia: Lea & Febiger 1997; 3255-3264.
218. Sonis S., Clark J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. *Oncology* 1991; 5, 11-18.
219. Sonis S., Costa J.W., Evitts S. Effect of epidermal growth factor on ulcerative mucositis in hamsters that receive cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74, 749-755.
220. Sonis S., Kindcuist I., VanVugt A. Prevention of chemotherapy-induced ulcerative mucositis by transforming growth factor beta 3. *Cancer Res* 1994; 54, 1135-1138.
221. Sonis S., Sonis A., Liederman A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *Am J Dent Assoc* 1978; 97, 468-472.
222. Squier C.A. Mucosal Alterations. NCI Monograph. 1990; 9, 169-172.
223. Suzuki H., Ikezaki H., Hong D., Rubinstein I. PGH₂-TxA₂-receptor blockade restores vasoreactivity in a new rodent model of genetic hypertension. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1983-1988.
224. Suzuki Y., Deitch E., Mishima W., Duran W., Xu D. Endotoxin-induced mesenteric microvascular changes involve iNOS-derived nitric oxide: results from a study using iNOS knock out mice. *Shock* 2000; 13, 397-403.
225. Szabo C. Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system. *Brain Res Bull* 1996; 41, 3, 131-141.
226. Szolcsanyi J., Helyes Z., Oroszi G., Nemeth J., Pinter E. Release of somatostatin and its role in the mediation of the anti-inflammatory effect induced by antidromic stimulation of sensory fibers of rat sciatic nerve. *Br J Pharmacol Mar* 1998; 123: 936-942.
227. Tanaka K. Is nitric oxide really important for regulation of the cerebral circulation? Yes or no? *Keio J. Med* 1996; 45, 1, 14-27.
228. Tanaka T., Guth P.H. Role of gastric mucosal blood flow in gastroprotective effect of novel xantine derivative. *Dig Dis Sci* 1994; 39, 3, 587-592.

229. Todoki K., Okabe E., Kiyose T., Sekishita T., Ito H. Oxygen free radical-mediated selective endothelial dysfunction in isolated coronary artery. *Am J Physiol* 1992; 262, H806-H812.
230. Toyoda K., Fujii K., Ibayashi S., Nagao T., Kitazono T., Fujishima M. Role of nitric oxide in regulation of brain stem circulation during hypotension. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17, 1089-1096.
231. Tschopp F.A., Henke H., Petermann J.B., Tobler H., Janzer R., Hockfelt T., Lundberg J.M., Cuello C., Fischer J.A. Calcitonin gene-related peptide and its binding sites in the human central nervous system and pituitary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82, 248-252.
232. Tsukumu Y., Okabe S. Validity of kissing gastric ulcers induced in rats for screening of anticancer drugs. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9, S60-65
233. Turhal N., Erdal S., Karacay S. Efficacy of treatment to relieve mucositis-induced discomfort. *Support Care Cancer* 2000; 8, 55-58.
234. Twery M.J., Joels M., Gallagher J.P., Orlowski R.C., Moss R.L. Neuronal membrane sensitivity to a salmon calcitonin analogue with negligible ability to lower serum calcium. *Neurosci Lett* 1988; 86(1): 82-8.
235. Uddman R., Edvinsson I. Neuropeptides in the cerebral circulation. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev* 1989; 1, 230-252.
236. Unno N., Wang H., Menconi M., Tytgat S., Larkin V., Smith M., Morin M.j., Chavez A., Hodin R.A., Fink M.P. Inhibition of inducible nitric oxide synthase ameliorates endotoxin-induced gut mucosal barrier dysfunction in rats. *Gastroenterology* 1997; 113, 1246-1257.
237. Ursell P.C., Ren C., Albala A., Danilo P. Nonadrenergic, noncholinergic innervations; anatomic distribution of CGRP-immunoreactive tissue in the dogs heart. *Circ Res* 1991; 68, 131-140.
238. Wahl M., Unterberg A., Whalley N., Bachtmann A., Young A., Edvinsson L., Wagner F. Cerebro-vascular effects of bradykinin. *Neural Regul Brain Circ Amsterdam* 1988; 119-430.
239. Wei E.P., Moskowitz M.A., Boccalini P., Kontos H.A. Calcitonin gene-related peptide mediates nitroglycerin and sodium nitroprusside-induced vasodilatation in feline cerebral arterioles. *Circ Res* 1992; 70, 1313-1319.
240. Wilkes J.D. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1998; 25, 538-551
241. Wimalawansa S. Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology, and therapeutic potentials. *Endocrine Reviews* 1996; 17, 5, 533-585.
242. Wimalawansa S.J., MacIntre I. Calcitonin gene-related peptide and its specific binding sites in the cardiovascular system of rat. *Int J Cardiol* 1988; 20, 29-37.
243. Wink D., Cook J.A., Kim Y., Vodovotz Y., Pacelli R. KrishnamC., Russo A., Mitchell J.B., Jourdeuil D., Miles A.M., Grisham M.B. Superoxide Modulates the Oxidation and Nitrosation of Thiols by Nitric Oxide-derived Reactive Intermediates. Chemical aspects involved in the balance between oxidative and nitrosative stress. *J Biol Chem Apr* 1997; 272: 11147-11151.
244. Woo S.B., Sonis S.T., Monopoli M. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1993; 20, 1493-1502.

245. Wood J.N., Winter J., James I.F., Rang P.H., Yeats J., Bevan S. Capsaicin- induced ion fluxes in dorsal root ganglion cells in culture. *J Neurosci* 1988; 8: 3208-3220.
246. Yeo E., Alvarado T., Fainstein V. Prophylaxis of otopharyngeal candidiasis with clofrimazole. *J Clin Oncol* 1985; 3, 1668-1671.
247. Yoshizaki H., Takamiya M., Okada T. Characterization of picomolar affinity binding sites for CGRP in rat brain and heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 146, 443-451.
248. Young W. H₂ clearance measurement of blood flow: a review of technique and polarographic principles. *Stroke* 1980; 11: 552-565.
249. Zhai P., Eurell E., Cooke P.S., Lubahn D.B., Gross D.R. Myocardial ischemia-reperfusion injury in estrogen receptor- α knockout and wild-type mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: 1640-1647.
250. Zhai Q., Zheng H., Yu X., Sun L., Liu X. Copper induces apoptosis in BA/F3B cells: Bax, reactive oxygen species, and NF-kB are involved. *J Cell Physiol* 2000; 184, 161-170.
251. Zoccoli G., Grant D. A., Wild J., Walker A. M. Nitric oxide inhibition abolishes sleep-wake differences in cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: 2598-2606.
252. Азин А.Л. Роль кислорода и двуокиси углерода в регуляции базального тонуса артерий головного мозга. Дисс. доктора мед. наук, Свердловск, 1982.
253. Азин А.Л., Игнатенко А.С., Орлов Р.С. Сократительная деятельность гладкомышечных клеток внутренней сонной и пиальных артерий. Диагностика и хирургическое лечение сосудистых заболеваний головного мозга. Л., 1974; 9-10.
254. Азин А.Л., Плеханов И.П., Орлов Р.С., Вишневский Г.А. Исследование механизмов активации сократительных клеток мозговых артерий и вен. *Физиол ж СССР* 1977; 63, 11, 1567-1572.
255. Байкатова В.Г., Раевский К.С. Оксид азота в механизмах повреждения мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата. *Биохимия* 1998; 63-67, 102-1028.
256. Берлин Г.С., Петров А.Г., Харкевич Д.А., Шорр В.А. О возможности применения механотронных преобразователей в экспериментальных биологических исследованиях. *Бюлл эксперим биол и медицины* 1979; 88, 11, 626-629.
257. Вайнштейн Г.Б., Парфенов В.Е., Гайдар Б.В. Динамика мозгового кровотока и реактивности церебральных сосудов после двухсторонней окклюзии общих сонных артерий. *Физиол ж СССР* 1988; 74, 6, 820-826.
258. Гуревич М.И., Берштейн С.А. Гладкие мышцы сосудов. Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы. М., Наука, 1984.
259. Демченко И.Т. Кровоснабжение бодрствующего мозга, "Наука", Л., 1983.
260. Демченко И.Т. Методы и исследования мозгового кровообращения. Л., "Наука", 1976; 104-125.
261. Демченко И.Т., Буров С.В. Непрерывная количественная регистрация локального кровотока с помощью водородного электрода и электроплетизмографии. *Физиол ж СССР* 1971; 57, 10, 1553-1555.
262. Игнатенко А.С. О спонтанной сократительной активности клеток гладкой мускулатуры внутренней сонной артерии. *Докл АН СССР* 1975; 225, 3, 733-735.
263. Меньшикова Е.Б., Венков Н.К., Реутов В.П. Оксид азота и NO-синтаза в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях. *Биохимия* 2000; 65, 4, 485-503.

264. Москаленко Ю.Е., Вайнштейн Б.Б., Демченко И.Т., Кисляков Ю.Я., Кривченко А.И. Внутричерепная гемодинамика. Л., "Наука", 1975; 202.
265. Москаленко Ю.Е., Демченко И.Т., Кривченко А.И., Буров С.В., Дерий А.Н. О возможной структурно-функциональной организации системы регуляции местного мозгового кровотока. *Физиол ж СССР* 1975; 61, 1486-1492.
266. Орлов Р.С., Азин А.Л. Исследование элетромеханической связи в гладкомышечных клетках мозговых артериальных сосудов. *Физиол ж СССР* 1974; 60, 9, 1439-1445.
267. Орлов Р.С., Азин А.Л., Бразговский В.А., Ю Игнатенко А.С., Плеханов И.П. Механизмы активации сокращений гладкой мускулатуры мозговых сосудов. *Физиол ж СССР* 1975; 61, 10, 1458-1465.
268. Орлов Р.С., Айвар Ю.Н. Влияние ионов калия на сократительную активность гладких мышц почечных артерий. *Физиол ж СССР* 1979; 65, 7, 1040-1045.
269. Шамсутдинова А.Г. О соотношениях между кровотоком и напряжением кислорода в почечной ткани при острой нейрогенной гипертензии. *Физиол ж СССР* 1980; 26, 1, 63-67.