



წითელი ყურძნის ექსტრაქტის
ანტიათეროგენული
აქტიუობა

0804060 2012

თამარ სანიკიძე
ირაკლი ჩხიკვიშვილი
ლევან რატიანი

წითელი ყურძნის ექსტრაქტის
ანტიათეროგენული
აქტივობა

თბილისი 2012

დაფინანსებულია შოთა რუსთაველის სახელობის საქართველოს ეროვნული სამეცნიერო ფონდის მიერ 2009 წ.:
ახალგაზრდა მეცნიერთათვის საქართველოს პრეზიდენტის სამეცნიერო გრანტი N 343 „ქართული წითელი ყურძნის
ანტიოქსიდანტური ფქსტრაქტის ანტიათეროგენული აქტივობა

რედაქტორი – მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი ნინა ჟვანია

ტექნიკური რედაქტორი – მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი ივანე დათუნაშვილი

ღვინის ანტიოქსიდანტური აქტივობის შეფასების შედეგები

მთელ მსოფლიოში ფართოდ არის აღიარებული და გავრცელებული მოსაზრება იმის შესახებ, რომ ზოგიერთი მცენარეული ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთები ორგანიზმში პათოლოგიური პროცესების განვითარების ინჰიბიციას უზრუნველყოფენ, მაგრამ ამავე დროს სრულიად უვნებელია ნორმალურია უჯრედებისათვის. ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების დიფერენცირებული ზემოქმედება ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური მეტაბოლიტების მიმართ განპირობებულია მათ მიერ უჯრედული მეტაბოლური რეაქციების რეგულაციისა და დეტოქსიკაციური სისტემების გააქტივების უნარით. ეს თვისებები განაპირობებს სხვადასხვა დაავადებების და კრიტიკული მდგომარეობების პრევენციისა და მკურნალობისათვის ფიტოპრეპარატების გამოყენებისად-მი მეცნიერთა მზარდ ინტერესს. დღესდღეობით საყოველთაოდ აღიარებულია, რომ კვების რაციონის მოდიფიცირებას დიდი პოტენციალი გააჩნია სხვადასხვა დაავადებების განვითარების რისკის შემცირების მხრივ.

სხვადასხვა დაავადებების პრევენციისა და მკურნალობის მიზნით განსაზღვრული პროდუქტებისა და მათი ბიოაქტიური კომპონენტების მოხმარება გონივრულ, არაინვაზიურ და იაფ სტრატეგიად ისახება, მაგრამ ეს სულაც არ გახლავთ მარტივი პროცესი. ადამიანები ყოველდღიურად ათასობით ნაერთს მოიხმარენ და ძალზე მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს ამ ნაერთებში კრიტიკული კომპონენტების იდენტიფიცირება. უფრო მეტიც, საკვების შემადგენელი გარკვეული კომპონენტების შესახებ ინფორმაციის სიმცირე აფერხებს ჯანმრთელობის პროფილაქტიკისათვის დიეტის ჭეშმარიტი როლის დადგენას. საკვებ პროდუქტში სხვადასხვა კომპონენტებს შორის ურთიერთქმედება – შესაძლო ახსნა იმისა, თუ რატომ იზოლირებული კომპონენტი იძლევა ხოლმე თავად პროდუქტისაგან განსხვავებულ ბიოლოგიურ ეფექტს.

ბოლო წლებში მეცნიერთა ყურადღებას იპყრობს მცენარეული ბუნების ნატურალური ანტიოქსიდანტური ნაერთების სამკურნალო თვისებები. მრავ-

ვალი ეპიდემიოლოგიური კვლევები მოწმობენ ამ ნაერთების კარდიოვასკულური დაავადებების, დიაბეტის, ნეიროდეგენერაციული დაავადებების განვითარების რისკის შემცირების უნარის შესახებ.

უძველესი დროიდან ცნობილია ყურძნის (ღვინის) სამკურნალო თვისებები. ღვინო შეიცავს მთელ რიგ ნაერთებს, E ვიტამინს, გალის მაჟავას, პროციანიდებს (კონდენსირებულ ტანინებს), რეზვერატროლს და ოლიგომერული პროანთოციანიდინებს, კატექინებს, ანტოციანებს, კატექინებს, ფლავონებს და სხვა ფლავონოიდებს, რომლებსაც ახასიათებს მაღალი ანტიოქსიდანტური აქტივობა. სწორედ ეს ნაერთები განაპირობებს ღვინის პროფილაქტიკურ და სამკურნალო თვისებებს სხვადასხვა დაავადებების მიმართ. სამეცნიერო ლიტერატურაში ღვინის ზომიერ მოხმარებას უკავშირებენ კარდიოვასკულური დაავადებების რისკის შემცირებას (ფრანგული პარადოქსი), რაც განპირობებულია ღვინის შემადგენლობაში ფენოლური ნაერთების მაღალი შემცველობით. პოლიფენოლური ნაერთები უზრუნველყოფენ ლიპოპროტეინების დაჟანგვის (oxLDL-ის წარმოქმნის) პრევენციას, რაც განაპირობებს ქოლესტეროლის ქსოვილებიდან ღვიძლში ტრანსპორტირების გაუმჯობესებას და

უზრუნველყოფს ენდოთელური უჯრედების oxLDL-ის დამაზიანებელი მოქმედებისაგან დაცვას, გლუვი მუსკულატურის უჯრედების პროლიფერაციის ინტიმის ჰიპერპლაზიის ინჰიბიციას. პოლიფენოლური ნაერთები ხასიათდებიან აზოტის ჟანგის (NO) გენერაციის გაძლიერებით, სისხლში HDL-ის დონის მომატების უნარით, ანტიანთებითი, ანტიაგრეგაციული თვისებებით. ისინი უზრუნველყოფენ მონოციტების ადჰეზიას და ინვაზიას ენდოთელიუმში, ბირთვული ფაქტორის NFκB ციტოკინ და რედოქს-დამოკიდებულ აქტივაციის და, შესაბამისად პროანთებითი გენების ექსპრესიის პრევენციას. პოლიფენოლების სისხლძარღვების ენდოთელიუმზე სინერგეტიკული ეფექტის გამო ეს ნაერთები ხასიათდებიან ორგანიზმის ათეროსკლეროზისაგან დაცვის და კარდიოვასკულური დაავადებების კორექციის უნარით. ეს ნაერთები აგრეთვე უზრუნველყოფენ აგრესიული თავისუფალრადიკალური ნაერთების ნეიტრალიზაციას და, მაშასადამე, ორგანიზმის ეფექტურ დაცვას ავთვისებიანი სიმსივნეების, დიაბეტის, ნეიროდეგენერაციული დაავადებების განვითარებისაგან. რეზვერატროლს, აგრეთვე, იყენებენ ქიმიოთერაპიული აგენტის სახით ლეიკემიისა და მკერდის კობოს მკურნალობისას. ეს ყველაფერი მეტყველებს რაოდენ

მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ღვინოს ადამიანის ჯანმრთელობის დაცვაში და დღეგრძელობაში.

მსოფლიოს ღვინის წარმოებაში მისი სამკურნალ-წამლო თვისებების შეფასების მიზნით მიღებულია ღვინოში არსებული პოლიფენოლებისა და რეზერატროლის შემცველობის შესწავლა. ეს საკითხი ძლიერ აქტუალურია რადგან წარმოაჩენს ღვინის ერთერთ უმნიშვნელოვანეს ღირსებას მსოფლიო ბაზარზე. ღვინის ანტიოქსიდანტური აქტივობა ჩვეულებრივად კორელირებს მასში ფენოლური ნაერთების რაოდენობრივ შემცველობასთან.

ქართული ღვინის ნიმუშებში ჩვენ შევისწავლეთ რეზერატროლისა და ანტოციანების შემცველობა და ღვინის ანტიოქსიდანტური აქტივობა, შევადარეთ ეს პარამეტრები სხვადასხვა ქვეყნებში წარმოებული ღვინის მახასიათებლებთან.

ღვინის ანტიოქსიდანტური აქტივობის შეფასების მიზნით ჩვენ გამოვიყენეთ 2,2-დიფენილ-1-პიკრილ-ჰიდრაზილის (DPHPH) რადიკალი. შედარებისათვის გამოყენებულია სუფთა ფენოლური ნაერთები, კვერცეტინი, რუტინი, (+)-კატეჟინი, გალის და კაფეინის მჟავები (SIGMA, USA).

ღვინის ნიმუშებში ტრანს-რეზერატროლის შემცველობას ვსაზღვრავდით მაღალი წნევის ქრომოტოგრაფიის მეთოდით. ანტოციანების შემცველობა განისაზღვრებოდა სპექტროფოტომეტრულად.

როგორც ცხრილიდან 1 გამომდინარეობს, კახური ტექნოლოგიით დამზადებული ღვინოებიდან, საფერავი, პინო, ალადასტური, თავკვერი, ადესა და რქაწითელი, რეზერატროლის შემცველობა განსაკუთრებით მაღალია დირგულა და პინოში; ანტოციანების რაოდენობა ყველაზე მაღალი აღმოჩნდა დირგულა და ალადასტურში. ანტიოქსიდანტური აქტივობა ყველაზე მაღალი გამოვლინდა დირგულა, პინო და საფერავში. ჩვენი შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ღვინის ანტიოქსიდანტური აქტივობა როგორც წესი კორელირებს რეზერატროლის შემცველობასთან. ლიტერატურის მონაცემებიდან ჩანს, რომ ქართულ ღვინოში რეზერატროლის შემცველობა გაცილებით აღემატება პორტუგალიურ ღვინოებში არსებულ რეზერატროლის რაოდენობას.

კვლევის შემდეგ ეტაპზე ჩვენ შევად(ა)რეთ ქართული და ესპანური ღვინოების ანტიოქსიდანტურ აქტივობისა და ფენოლური ნაერთების შემცველობის მიხედვით (ცხრილი 2). ცხრილი 2-დან გამომდინარეობს,

რომ ქართული ღვინოები შეიცავენ ფენოლური ნაერთების თითქმის ორჯერ მეტ რაოდენობას, ვიდრე ესპანური ღვინოები, რაც განპირობებულია მათი დამზადების ტექნოლოგიით (კახური), კარგადაა ცნობილი,

რომ კახური ღვინის დამზადების ტექნოლოგია გულისხმობს ყურძნის წვენის ფერმენტაციას მტევნის მაგარ ნაწილებთან ერთად.

ცხრილი 1

სხვადასხვა ქართული ღვინოებში ანტიოქსიდანტური ნაერთების შემცველობა

	ნიმუში	რეზვერატროლი (მგ/ლ)	ანტოციანები (მგ/მლ)	შედარებითი ანტიოქსიდანტური აქტივობა (DPHPH ის რადიკალის შემცირება 50%-ით (წმ))
1	საფერავი	1,44	0,150	33
2	პინო	3,96	0,2225	30
3	ალადასტური	0,98	0,350	41
4	დარგულა	5,22	0,400	41
5	თავკვერი	<0,8	0,100	305
6	რქაწითელი	<0,8	-	288
7	ადესა	<0,8	0,050	325

ცხრილი 2

სხვადასხვა ქართული და უცხოური ღვინოების ანტიოქსიდანტური აქტივობის შედარება

	ნიმუში	ფენოლური ნაერთები (გ/100მლ)	ანტიოქსიდანტური აქტივობა (DPHPH ის რადიკალის შემცირება 50%-ით (წმ))
I	ქართული ღვინოები		
I.1	ქინძმარაული	312.2	121
I.2	ქვარელი	286.5	130
I.3	მეტეხი	235.0	145
II	ესპანური ღვინოები		
II.1	ფელიქს სოლის	161.6	190
II.2	კამპო ვიეჯო	160,6	210
II.3	სოლდეპენეს	146.0	215
II.4	ალბალი	138.0	230
III.	გასუფთავებული ნაერთები		
III.1	გალის მჟავა		80
III.2	(+)-კატექინი		120
III.3	ასკორბინის მჟავა		160
III.4	β-კაროტინი		230
III.5	ფლოროგლუცინი		255

ყურძნის ნარჩენები შეიცავენ ვიტამინების, ფლავონოიდების, პროციანიდების და კატეჟინის (კლერტი), რეზვერატროლის (წიპწა და კლერტი) და კონდენსირებული ტანინების (წიპწა) განსაკუთრებით მაღალ კონცენტრაციებს. წვენი ყურძნის ნარჩენებთან ერთად ფერმენტაციისას, იზრდება მიღებულ ღვინოში სასარგებლო ნაერთების შემცველობა და მისი ანტიოქსიდანტური აქტივობა (თვისებები).

ჩვენ შევადარეთ წითელი და სხვადასხვა ტექნოლოგიით დამზადებული თეთრი ღვინის ანტიოქსი-

დანტური აქტივობა. ცხრილში 3 მოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს, რომ წითელი ღვინოები ხასიათდებიან უფრო მაღალი ანტიოქსიდანტური აქტივობით. ამასთან ქახური წესით დამზადებულ თეთრი ღვინოების ანტიოქსიდანტური აქტივობა შედარებით უფრო მაღალია, ვიდრე ევროპული წესით დამზადებული ღვინოების. ცხრილიდან 3 ჩანს, რომ ევროპული წესით დამზადებული თეთრი ღვინოების ანტიოქსიდანტური აქტივობა მნიშვნელოვნად მცირდება ღვინის დაბველებასთან ერთად და არ იცვლება მნიშვნელოვნად წითელ და კახური წესით დამზადებულ თეთრ ღვინოებში.

სხვადასხვა წესით (კახური და ევროპული) დამზადებული ღვინოების ანტიოქსიდანტური აქტივობის
შედარებითი შეფასება

	ნიმუში	დამზადების წელი	მწარმოებელი	ნიმუშის რაოდენობა	DPHPH ის რადიკალის შემცირება 50%-ით(წმ)
I	წითელი ღვინოები				
I.1	საფერავი	1999	GVS	50	34
	"-----"	1998	"----"	50	35
	"----"	1997	"----"	50	42
I.2	"----"	1989	GVETS	50	33
	"----"	1988	"-----"	50	36
	"-----"	1982	"-----"	50	37
II	თეთრი ღვინოები				
II.1	რქაწითელი, დამზადებული ევროპულად	1999	GVETS	150	123
	"-----"	1998	"-----"	150	123
	"-----"	1997	"-----"	150	143
	"----"	1980	"-----"	150	188
	"-----"	1980	150	280	
II-2	რქაწითელი, დამზადებული კახურად	1999	GVETS	75	53
	"----"	1988	"-----"	75	57
	"-----"	1985	"----"	"-----"	58
III	ფენოლური ნაერთები 200 მლ (5 მგ 2,5 მლ-ში)	SIGMA (USA)			
III.1	ქვერცეტინი				63
III.2	გალის მჟავა				109
III.3	კაფეინის მჟავა				125
III.4	(+)-კატექინი				165
III.5	რუტინი				197

ათეროსკლეროზი

ათეროსკლეროზი თრომბოზების, ინსულტების, ინფარქტების ძირითადი მიზეზია, ადრეულ ინვალიდობისა, მაღალ სიკვდილობას განაპირობებს და აქედან გამომდინარე, უმნიშვნელოვანეს სამედიცინო და სოციალურ-ეკონომიკურ პრობლემას წარმოადგენს. როგორც მთელ მსოფლიოში, ასევე საქართველოში, ამ დაავადების გახშირებისა და გაახალგაზრდავების სულ უფრო მზარდი ტენდენცია შეინიშნება.

ათეროსკლეროზის განვითარება დაკავშირებულია უამრავ ფაქტორებთან, როგორცაა დიაბეტი, ჭარბი წონა, თამბაქოს და ალკოჰოლური სასმელების ჭარბი მოხმარება, არტერიული ჰიპერტენზია, დაბალი ფიზიკური აქტივობა, დაძაბული ცხოვრების წესი, ხშირი სტრესები, გენეტიკური, ინფექციური ფაქტორები, გარემომცველი არე, ქიმიური მუტაგენები, ტოქსინები, ვირუსები, და სხვა. ქალებში ათეროსკლეროზის რისკ-ფაქტორთა რიცხვს ემატება ასაკსდამოკიდებული ესტროგენის დონის დაქვეითება. ყველა ეს ფაქტორი ხელს უწყობს ორგანიზმში რედოქს-ჰომეოსტაზის დარღვევას და ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას.

წინა საუკუნის 70-ან წლებში ვესპერიმენტული კვლევების შედეგად დადგენილ იქნა მჭიდრო კავშირი ორგანიზმში ჰიპერქოლისტერინემიის განვითარების, სისხლძარღვების სუბენდოთელურ სივრცეში ლიპოპრო-

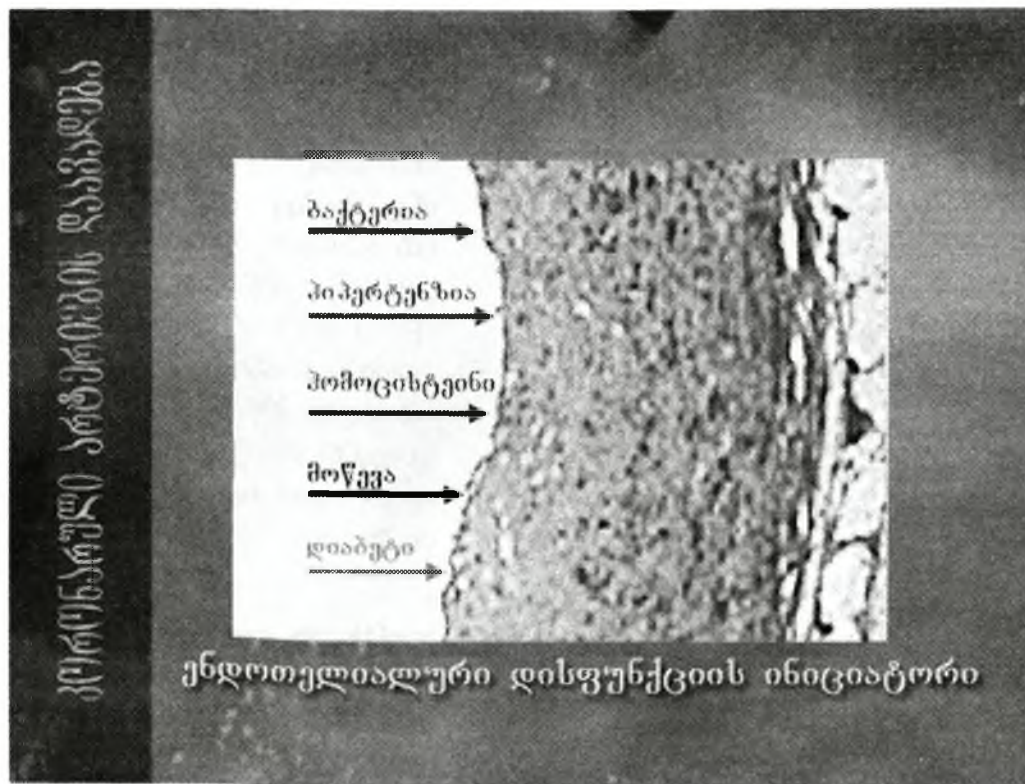
ტეინების აკუმულაციისა და ათერომული წარმონაქმნების ფორმირებას შორის. აღნიშნულის შედეგად გაკეთებულ იქნა დასკვნა ათეროსკლეროზის ინიციატიაში ლიპიდური ცვლის მნიშვნელოვანი როლის შესახებ.

ათეროსკლეროზის ლიპიდურმა თეორიამ მნიშვნელოვანი მოდიფიკაცია განიცადა ბოლო 40 წლის განმავლობაში. დღეს-დღეობით დადგენილ იქნა, რომ ლიპიდების ლოკალიზაცია და აკუმულაცია ხდება ვასკულურ ენდოთელიუმში განვითარებული ცვლილებების საპასუხოდ. ტრადიციული წარმოდგენა ქოლესტეროლის, როგორც ათეროსკლეროზული ფოლაქების ფორმირებისა და ათეროსკლეროზის განვითარების ძირითადი ინიციატორის შესახებ, შეიცვალა. საყოველთაოდ აღიარებულია ქრონიკული ანთების წამყვანი როლი ათეროსკლეროზის პათო-გენეზში. ქრონიკული ანთება სისხლძარღვების ენდოთელიუმის დაზიანებას და ენდოთელური უჯრედების, გლუვი მუსკულატურის უჯრედებსა და სისხლის ფორმიანი უჯრედებს შორის მთელი კომპლექსის ურთიერთქმედებების განვითარებას უწყობს ხელს, ხოლო ათეროსკლეროზულ ფოლაქებში ლიპიდების აკუმულაცია პირველად დაზიანებაზე საპასუხო პროტექციულ რეაქციას წარმოადგენს.

ათეროსკლეროზი ენდოთელიუმის დაზიანებით მიმდინარე ქრონიკული ანთებითი პროცესია, რომელსაც

ენდოთელიოციტების, გლუვკუნთოვანი უჯრედების და სისხლის ფორმიანი ელემენტების ღრმა ბიოქიმიური ცვლილებები უდევს საფუძვლად. ოქსიდაციური სტრესი იმუნოლოგიურ ცვლილებებთან ერთად ანთებითი პროცესის გამოვლინების შედეგს წარმოადგენს. სულ უფრო მეტი მონაცემი გვაფიქრებინებს, რომ ოქსიდან-ტების ჰიპერპრო-დუქცია არასპეციფიკურ იმუნურ

დაცვის ერთერთი მექანიზმია. რედოქს-აქტიური ნაერთები (ჟანგბადის, აზოტის თავისუფალი რადი-კალები) რედოქს-დამოკიდული ბირთვული ფაქტორების აქტივობის მოდულაციის მეშვეობით სიგნალთა ტრანს-დუქციისა და გენთა დიფერენციაცია და პროლიფერაცია – რედოქს ჰომეოსტაზზე დამოკიდებული პროცესებია.



სურათი 1
ენდოტელური დისფუნქციის ინიციატორი

თავისუფალ რადიკალური ჟანგვა ცოცხალ სისტემაში სხვადასხვა ფიზიოლოგიური მეტაბოლური პროცესების რეგულაციის უნივერსალური მექანიზმია. სხვადასხვა ფაქტორების ზემოქმედება შეიძლება გამოიწვიოს ორგანიზმში ჟანგბადისა და აზოტის რეაქციული ნაერთების არაკონტროლირებად გენერაციას, რაც რედოქს-ბალანსის დარღვევას, სხვადასხვა მოლეკულების ოქსიდაციურ მოდიფიკაციას და პათოლოგიური პროცესის განვითარებას უწყობს ხელს.

ათეროსკლეროზის რისკ-ფაქტორთა (სისხლში ქოლესტეროლის მაღალი შემცველობა, ჭარბი წონა, თამბაქოს მოხმარება, ვირუსი, არტერიული ჰიპერტენზია, კვება, ცხოვრების წესი, გარემომცველი ფაქტორები და სხვ.) საერთო ძირითადი ნიშანია – ოქსიდაციური პროცესების ინტენსიფიკაცია, ჟანგბადისა და აზოტის რეაქციული ნაერთების გაძლიერებული წარმოქმნა. ჟანგბადისა და აზოტის რეაქციული ნაერთები უჯრედული და სუბუჯრედული მემბრანების დაზიანების, სხვადასხვა ფერმენტების აქტივაციის ან ინაქტივაციის, მოლეკულების მოდიფიკაციის ერთერთ ”ენივერსალურ, არასპეციფიურ მოლეკულურ მექანიზმს” წარმოადგენს და ორგანიზმში სხვადასხვა დავაადებებისათვის, მათ შორის ათეროსკლეროზისათვის, დამახასიათებელი დაზიანებათა კასკადის ინიციაციას უწყობს ხელს.

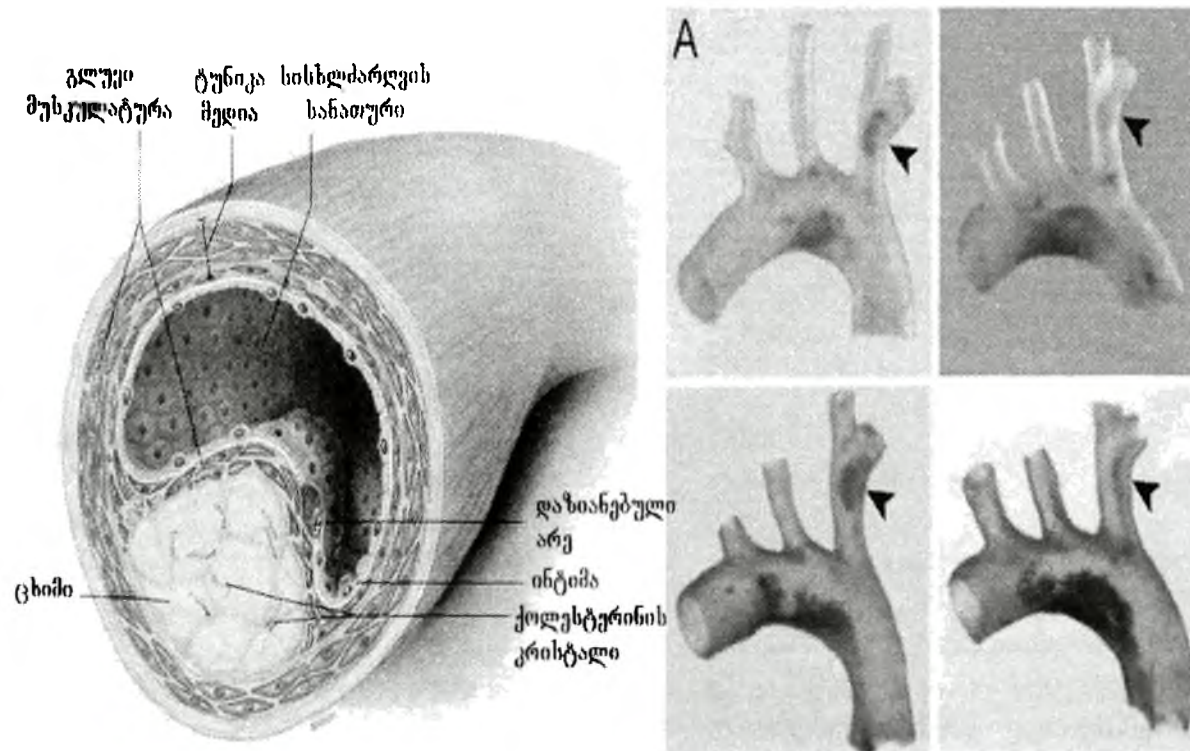
როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ათეროსკლეროზის გამომწვევი ფაქტორები ცალკალკე და ერთად ხელს უწყობენ ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული ნაერთების

არაკონტროლირებად გენერაციას. ჟანგვითი მეტაბოლიზმის რეაქციული ინტერმედიანტების სიჭარბე ორგანიზმში ჟანგვითი პროცესების ინტენსიფიკაციას, ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის, ქსოვილოვანი სუნთქვის პროცესების და სისხლძარღვების რედოქს-სტატუსის დარღვევას, უჯრედული და სუბუჯრედული მემბრანების დაზიანებას, პროტეაზების, ნუკლეაზებისა და პროტეინკინაზების აქტივაციას, ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ინჰიბიციას, სისხლის შრატის კომპონენტების (ცილების, ნახშირწყლების, ლიპიდების) მოდიფიკაციას და ანთების განვითარებას განაპირობებს, რომელიც თავის მხრივ ათეროსკლეროზისათვის დამახასიათებელი მთელი რიგი დაზიანებებისა და საპასუხო რეაქციების კასკადს ინიცირებს.

ანთების პროცესში გენერირებული ჟანგბადისა და აზოტის თავისუფალი რადიკალები უჯერი ფოსფოლიპიდების აცილურ ჯაჭვებთან ურთიერთქმედებენ, რაც თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის ჯაჭვური რეაქციების ინიციაციას და ლიპიდების თავისუფალი რადიკალების (LO•/LOO•) წარმოქმნას განაპირობებს. ლიპიდების თავისუფალი რადიკალები სისხლძარღვების ელასტიური ლამინის სტრუქტურული დარღვევების განვითარებაში და შემდგომ გავრცელებაში, დაზიანების კერაში მონოციტების ინვაზიაში მონაწილეობენ. LOOH და არგინინი ხელს უწყობენ NO-სინთაზების NO-მაპროდუცირებელი აქტივობის გაძლიერებას; ჭარბი NO-ს დეპონირება ჰემოგლობინის მიერ (ნიტროზოჰემოგლობინის წარმოქმ-

ნით) შეიძლება გამოიწვიოს სისხლის ჟანგბად-გადამტანი უნარის დაქვეითებას. ანუ, რედოქს-ბალანსის დარღვევით ინიცირებულ ლიპიდების დაჟანგვის პროცესში ქვეითდება ჟანგბადის პარციალური წნევა (pO_2), ვითარდება ჰიპოქსია, რაც თავის მხრივ თავისუფალ-რა-

დიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაციას, ფიბრობლასტების აქტივაციას (მუკოპოლისაქარდების პროდუქციის გაძლიერებას), მათი ათეროსკლეროზულ ფოლაკებში ადჰეზიას და ათეროგენეზის ინიციაციას უწყობს ხელს.



სურათი 2
ათეროსკლეროზული ფოლაკების წარმოქმნა

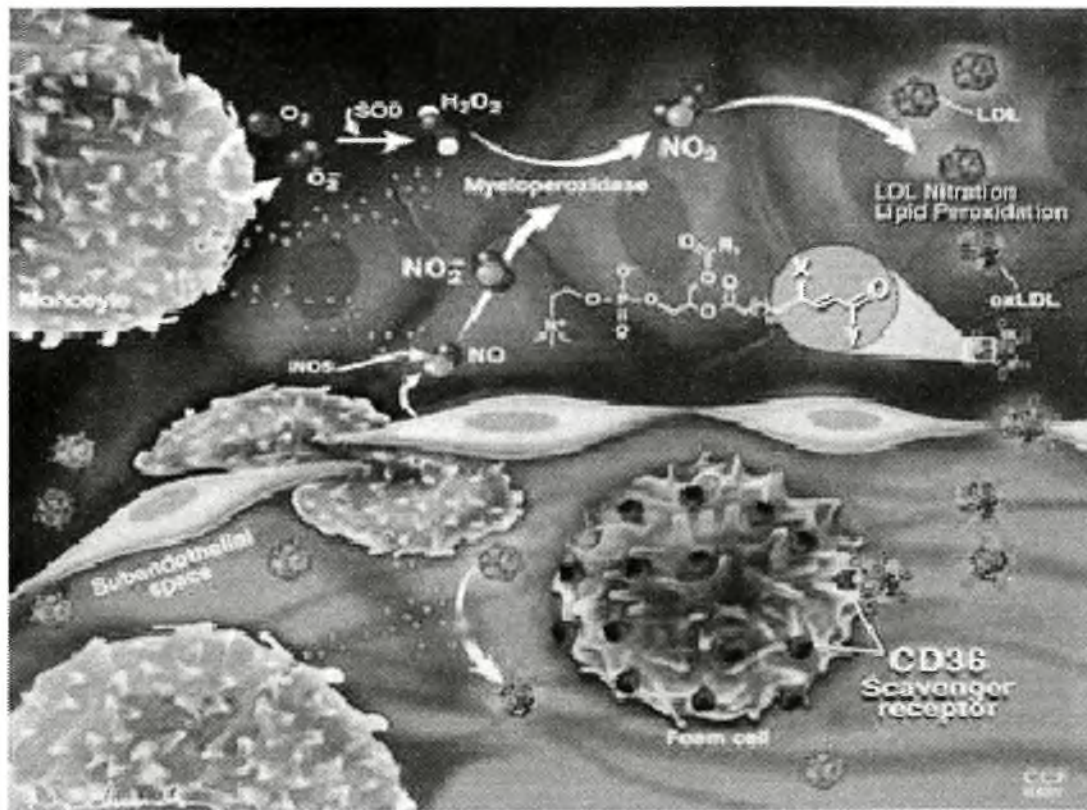
ბოლო დროს დიდ ინტერესს იწვევს ათეროსკლეროზის განვითარების აუტოიმუნური/ანთებითი მექანიზმები, რომლებიც ანთების კერაში იმუნური უჯრედების მიზიდვის, დიფერენციაციისა და აქტივაციის მექანიზმებს გულისხმობს. ათეროგენეზის ადრეულ ეტაპზე ათეროსკლეროზული ფოლაქების ფორმირების ინიციაცია ხორციელდება აქტივირებული ლეიკოციტების (მონოციტებისა და T ლიმფოციტების) დაზიანებულ ენდოთელიუმთან ადჰეზიის შედეგად, აქტივირებული მონოციტები აპროდუცირებენ პროანთებით ციტოკინებს (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-18), რომლებიც იწვევენ ქრონიკული ანთებითი პროცესების განვითარებას, აუცილებელი ათეროსკლეროზული ფოლაკების ფორმირებისა და ათეროგენეზის პროგრესირებისათვის. მონოციტების ენდოთელურ უჯრედებთან ადჰეზიის შედეგად ადგილი აქვს ენდოთელური უჯრედების აქტივაციას. IL-1 α და TNF- α უზრუნველყოფენ მონოციტთა აქტივაციას, მაკროფაგებად და ქაფოვან უჯრედებად დიფერენციაციას ქაფოვანი უჯრედები ასტიმულირებენ სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის უჯრედების პროლიფერაციას. ლიპიდ-შემცველი ქაფოვანი უჯრედები ციტოკინების (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, TNF- α , TNF- β , IFN- γ), ქემოკინებისა (MCP-1, IL-8). ზრდის ფაქტორების [platelet-derived growth factor (PDGF) და transforming growth factor β (TGF- β)], CSF (M-CSF და (GM)-CSF), და პროტეოლიზური ფერმენტების (მატრიქს მეტალოპროტეინაზები (MMP) და კატეფსინი) ძირითად წყაროს წარმოადგენენ. ამ ციტოკინების საშუალებით ქაფოვანი უჯრედები ერთვებიან ათეროგენეზის პრო-

ანთებითი პროცესების კასკადში. CD+4 T ლიმფოციტები კრიტიკულ როლს ასრულებენ ათეროგენეზის ადრეულ სტადიებზე. ენდოთელური დისფუნქციის პირობებში ისინი მიიზიდებიან ენდოთელური და სუბენდოთელური უჯრედებით გამოყოფილ ქემოკინების მიერ და Th0 უჯრედების სახით სისხლძარღვების ინტიმალურ ანტიგენებთან (oxLDL) ურთიერთქმედების შედეგად დიფერენცირებენ პროანთებითი ციტოკინების გამომუშავებელი Th-1 უჯრედებად. ათეროსკლეროზული ფოლაკების ფორმირების დროს Th-1 უჯრედების ციტოკინები ენდოთელური უჯრედებთან, მონოციტებთან, მაკროფაგებთან და სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის უჯრედებთან ურთიერთქმედების შედეგად ანთებითი პროცესების განვითარებაში მონაწილეობენ.

აქტივირებული მონოციტები, ენდოთელური უჯრედები და სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის უჯრედები ჟანგბადის და აზოტის თავისუფალი რადიკალების (NO. და O $_2$) გენერატორები არიან, აუცილებელი დაბალი სიმკრივის ლიპოპროტეინების (LDL-ის) ათეროგენულ ფორმებად (oxLDL, ნიტრირებული LDL) ტრანსფორმაციისათვის. oxLDL, თავის მხრივ, გლუვი მუსკულატურის და ენდოთელურ უჯრედებში უჯრედული ციკლის მარეგულირებელ ცილებზე MCP-1-ის (chemottractant protein-1), ბირთვული ფაქტორის (NF)- κ B-ს ზემოქმედების მეშვეობით იწვევენ პროანთებითი გენების ტრანსკრიპციის გაძლიერებას (IL-8-ის ჩათვლით, რომელიც ზრდის T უჯრედების ადჰეზიურ თვისებებს), უზრუნველყოფენ სისხლძარღვების გლუვი

მუსკულატურის უჯრედების პროლიფერაციის სტიმულაციას, ათეროსკლეროზულ ფოლაკებში შემაერთებული ქსოვილის მატრიქსის დეგრადაციას, ათეროსკლე-

როზული ფოლაკების დესტაბილიზაციას და ენდოთელური ფუნქციის დარღვევას.

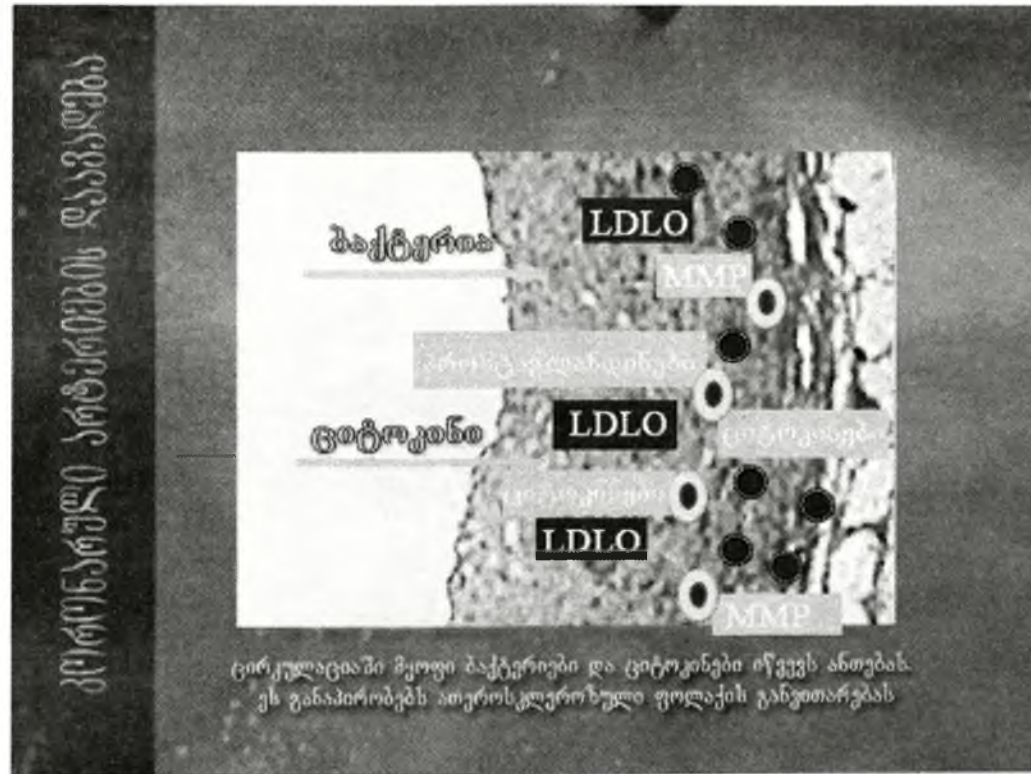


სურათი 3

ათეროგენეზის პროცესში მონაწილე იმუნური უჯრედები

არასტაბილური ფოლაქები თრომბოგენული მოვლენათა კასკადის ჩართვის, სისხლძარღვების ოკლუზიისა და სისხლის მიმოქცევის დარღვევის ინიციატორები არიან. სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის უჯრედები აქტივირებული მონოციტებისა და

ენდოთელური უჯრედების მსგავსად ჟანგბადის რეაქციულ ნაერთებს დიდი რაოდენობით აგენერირებენ და შემდგომში ისევე LDL-ის ოქსიდაციურ მოდიფიკაციას უწყობენ ხელს.



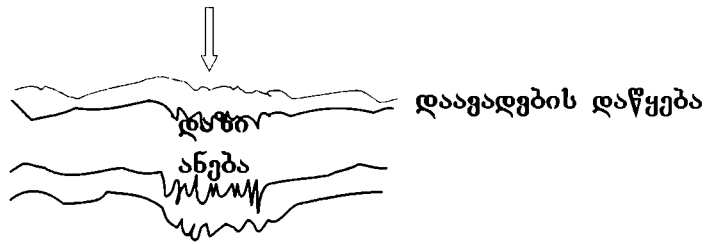
სურათი 4
LDL-ის ოქსიდაციის მექანიზმები

LDL-ის ოქსიდაცია სისხლძარღვების კედლებში ათეროსკლეროზული ფოლაკების ფორმირების დამამგვირგვინებელი ეტაპის, რეზისტენტულ მაკროფაგებში LDL-ის აკუმულაციის საკვანძო რგოლს წარმოადგენს. ოქსიდირებული LDL (oxLDL) წარმოადგენს ათეროსკლეროზული ფოლაქის მაინფილტრირებელი T უჯრედების სპეციფიკურ აუტოანტიგენს, რომელიც ათეროსკლეროზულ ფოლაქში ძლიერ ლოკალურ იმუნურ პასუხს აინდუცირებს: გლუვი მუსკულატურის და ენდოთელურ უჯრედებში MCP-1-ის ექსპრესიას და ბირთვული ფაქტორის (NF)-κB მიერ ინიცირებული ანთებითი გენების ტრანსკრიპციას. ნაჩვენებია, რომ oxLDL ავლენს ციტოტოქსიურობას კულტივირებული T ლიმფოციტების მიმართ, აინდუცირებს FAS/FASL ჰიპერექსპრესიას აქტივირებული T ლიმფოციტების მემბრანაზე და ხელს უწყობს ამ უჯრედების აპოპტოზის განვითარებას. ჰიპეროქსიდაციურ გარემოში ფერხდება აპოპტოზური უჯრედების სრული კლირენსი ქაფოვანი მაკროფაგების მიერ, რაც ხელს უწყობს ფოლაქების დესტაბილიზაციას. მაშასადამე, ათეროსკლეროზულ ფოლაქებში T უჯრედების აპოპტოზი სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის უჯრედებზე ციტოტოქსიურ ზემოქმედებას ახდენს და ამ გზით ათეროგენეზის ინტენსიფიკაციას უწყობენ ხელს.

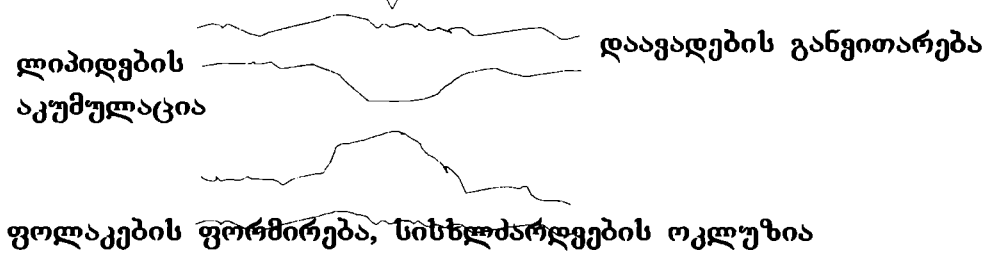
ზემოთქმულიდან გასაგებია, რომ, თუმცა ლიპიდები ათეროსკლეროზის აქტიური მონაწილეები არიან, მაგრამ არა ინიციატორების, არამედ დაზიანებების მაინდუცირებელი თავისუფალი რადიკალების გენერაციის ხელშემწყობი ინტერმედიანტების როლში. LDL-ის ოქსიდაცია სისხლძარღვების კედლებში ათეროსკლეროზული ფოლაქების ფორმირების აუცილებელი ეტაპია, ხოლო მათი გაჩენა ეპითელიუმის პირველადი დაზიანების საპასუხოდ ხდება, რომელიც ასევე ოქსიდაციური პროცესების მონაწილეობით მიმდინარეობს. მაშასადამე, ათეროსკლეროზული ფოლაქების ფორმირება არა ლიპიდების მექანიკური ჩალაგების, არამედ ვრცელი და რთული ანთებითი პროცესის შედეგს წარმოადგენს. მრავალი კვლევების მონაცემები მოწმობს იმის შესახებ, რომ ათეროსკლეროზულ ფოლაქებში ქოლესტეროლისა და ლიპიდების დაგროვება ათეროსკლეროზის განვითარების შედეგი უფროა, ვიდრე მისი გამომწვევი ფაქტორი და სისხლძარღვების ეპითელიუმის პირველად დაზიანებაზე საპასუხო დამცველობით რეაქციის განვითარების გამოვლინებას წარმოადგენს.



ქრონიკული ანთება → თ. რ. ნაკადი, რედოქს-სტატუსის დარღვევა → უჯრედების, მოლეკულების დაზიანება



აღდგენითი პასუხი: ლეიკოციტების შეღწევა და ტრანსფორმაცია, ლიპიდების აკუმულაცია



ათეროსკლეროზის განვითარების ეტაპობრივი სქემა

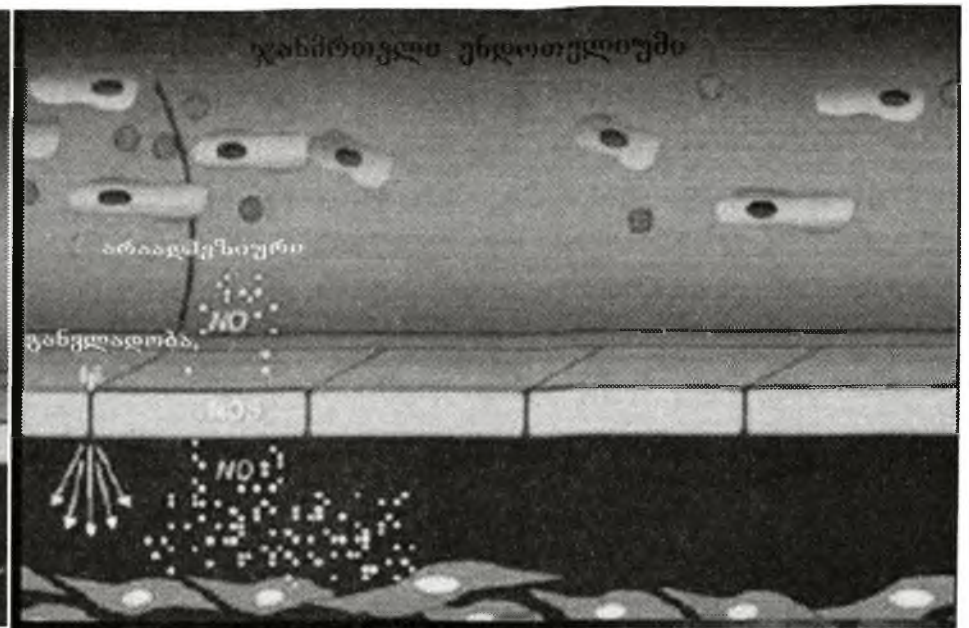
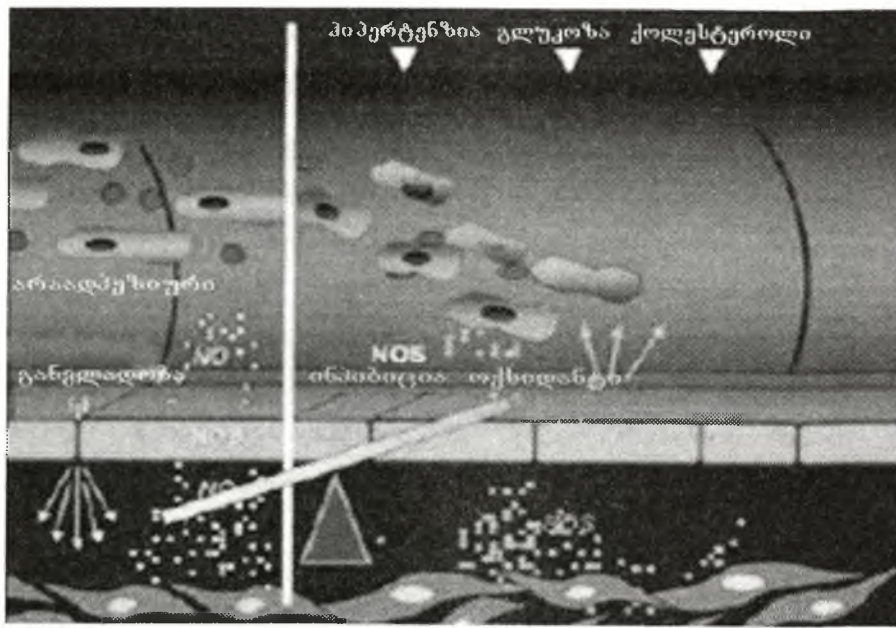
სურათი 5

ათეროსკლეროზის აქამდე არსებული სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები (პლაზმის ქოლესტეროლი, ტრიგლიცერიდები, სისხლის წნევა, ლიპოპროტეინები და სხვა) ნაკლებად ეფექტური აღმოჩნდა, რადგან ვლინდება დაავადების გვიან სტადიებზე, მაშინ, როდესაც დაზიანება უკვე შეუქცევადია, თუმცა კონტროლირებადია. ჩვენ ვფიქრონთ, რომ სისხლის რედოქს-სტატუსის დისბალანსის დროული სრულყოფილი დიაგნოსტიკა მნიშვნელოვანია ათეროსკლეროზის ადრეული პრევენციისა და დაავადების პროგრესირების შეჩერებისათვის. ამის სასარგებლოდ მრავალი ლიტერატურის მონაცემები მეტყველებენ ათეროსკლეროზის მკურნალობაში ანტიოქსიდანტების წარმატებული გამოყენების შესახებ.

ათეროსკლეროზით გამოწვეული კარდიო-ვასკულური დაავადებების რისკი ენდოთელური დისფუნქციის ხარისხთან ასოცირებს. ენდოთელიუმის დაზიანება/დისფუნქციის, როგორც ათეროსკლეროზის განვითარების საინიციაციო ეტაპის, განვითარებაში ათეროსკლეროზის ტრადიციული რისკ-ფაქტორების ზემოქმედებით ინდუცირებული პროანთებითი ციტოკინები, ჟანგბადის და აზოტის თავისუფალი რადიკალები, ჰემოდინამიური ძალები და მრავალი ვაზოაქტიური ნაერთები მონაწილეობენ. ენდოთელური დისფუნქციის განვითარების მექანიზმებს

შორის სისხლძარღვებში ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გაძლიერებული წარმოქმნა და ოქსიდაციური სტრესის განვითარება განსაკუთრებული ინტერესით სარგებლობს. მრავალი კვლევები მოწმობენ სუპერ-ოქსიდრადიკალების, როგორც ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რელაქსაციის დაქვეითების ინდუქტორების, მნიშვნელობის შესახებ. სისხლძარღვებში აზოტის ჟანგის (NO) არასაკმარისი აქტივობა ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ვაზორელაქსაციის დარღვევას, თრომბოციტების აგრეგაციას, ლეიკოციტების ენდოთელიუმის მიმართ მომატებული ადჰეზიის განვითარებას და LDL-ის ოქსიდაციას განაპირობებს. აზოტის ჟანგის უკმარისობა სისხლძარღვის კედლებში ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ვაზორელაქსაციის დარღვევას, თრომბოციტების აგრეგაციას, ლეიკოციტების ენდოთელიუმთან ადჰეზიის მომატებას განაპირობებს და LDL-ის ოქსიდაციას უწყობს ხელს.

ენდოთელიუმის მიერ NO-ს სინთეზის ცვლილებები Ca^{2+} -ის იონების ბალანსის დარღვევას სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის უჯრედებში, პროსტაგლანდინებისა და ენდოთელინის ჰიპერსეკრეციას, სუპეროქსიდდისმუტაზასა და თრომბოქსანის რეცეპტორების ინჰიბიციას განაპირობებს, რაც საბოლოოდ თრომბოზით და სისხლძარღვთა დაზიანებით მთავრდება.



სურათი 6
ენდოთელიუმის დაზიანების მექანიზმები

ფიზიოლოგიურ პირობებში NO-ს თიოლურ ნაერთებთან ურთიერთქმედება და S-ნიტროზოთიოლების წარმოქმნა აზოტის ჟანგის შემცველობის რეგულაციის მნიშვნელოვან ბუფერულ მექანიზმს წარმოადგენს. აღდგენილი თიოლები (გლუტათიონი, ცისტეინი, ჰომო-

ცისტეინი) NO-ს შემცველობის მოდულაციის გზით ენდოთელიუმ დამოკიდებული ვაზორეაქციულობის რეგულაციას უზრუნველყოფენ. ბიოლოგიურ სისტემებში თიოლები პეროქსინიტრიტის უპირატესი სამიზნეებია.

90-ან წლებში სისხლში ჰომოცისტეინის გამოჩენა ათეროსკლეროზის აღიარებული რისკ-ფაქტორთა რიცხვს მიაკუთვნეს. ჰომოცისტეინს სისხლძარღვების კედლებზე ტოქსიური ეფექტი გააჩნია. იგი აზიანებს სისხლძარღვთა ენდოთელურ უჯრედებს, აინჰიბირებს აზოტის ჟანგის წარმოქმნას და სამიზნეებთან შეკავშირებას (რაც შემდგომში შესაძლოა, ხელს უწყობს თრომბოზისადმი მიდრეკილების ზრდას), ხასიათდება პრო-კოაგულაციური აქტივობით, ხელს უწყობს ადჰეზიური მოლეკულების წარმოქმნას და სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის უჯრედების პროლიფერაციას. ჭარბი ჰომოცისტეინი ოქსიდაციური პროცესების მანკიერ წრეს აინდუცირებს და, ამის გამო, ათეროსკლეროზის განვითარებაში მნიშვნელოვანი მარკერის როლს ასრულებს. ჰომოცისტეინის შემცველობა დადებითად კორელირებს oxLDL-ის, ლიპიდების პეროქსიდაციის საბოლოო პროდუქტების შემცველობასთან; მისი ტოქსიური მოქმედება ენდოთელიუმზე მცირდება ანტიოქსიდაციური ფერმენტების ზემოქმედების ფონზე.

ახალგაზრდების სისხლის პლაზმაში ჰომოცისტეინის დაბალი კონცენტრაცია აღინიშნება; ასაკის მატებასთან ერთად ამ ნაერთის კონცენტრაცია მატულობს. ვიტამინი B ჰომოცისტეინის მაინდუცირებელი გენის მბლავრი სუპრესორია, ამიტომ B ვიტამინის გამოყენება ათეროსკლეროზის დროს საკმაოდ იმედმომცემ შედეგებს იძლევა.

პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში კარდიოვასკულური დაავადებების მაღალი რისკი ნაწილობრივად განპირობებული უნდა იყოს ანტიანთებითი, ანტიოქსიდაციური, NO-სინთაზაზე მასტიმულირებელი აქტივობის მქონე ესტროგენების უკმარისობით. ესტროგენების ჰიპოპროდუქცია სიმპათური ნერვული სისტემისა და რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონული სისტემის აქტივაციასთან ასოცირირებს, რომელიც თავის მხრივ ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას აინდუცირებს და, შემდგომში, ვაზოკონსტრიქტორული ფაქტორების (ენდოთელინის) ჰიპერპროდუქციას, აზოტის ჟანგის ბიოაქტივობის შემცირებას და ენდოთელური დისფუნქციის განვითარებას განაპირობებს. პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში ხშირია ჰიპერტენზია, მაღალია სიკვდილობა კარდიოვასკულური და-ავადებების გამო მამაკაცთა პოპულაციასთან, ან პრემენოპა-უზული ასაკის ქალებთან შედარებით. ესტროგენშენაცვლებითი თერაპია ხელს უწყობს ვასკულური რეზისტენტობის შემცირებას, სისხლში თავისუფალი NO-ს დონის ნორმალიზაციას. ამ ეფექტის მექანიზმის შეიძლება აიხსნას ესტროგენების ენდოთელინ-1-ის გენის ექსპრესიის და ცილის სინთეზის, აგრეთვე შიგაუჯრედოვანი ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გენერაციის რეგულაციის უნარით. ესტროგენების ანტიოქსიდაციური ეფექტი ათეროგენული დაჟანგული LDL-ის (oxLDL) ოქსიდაციური მოდიფიკაციის და ენდოთელური დისფუნქციის

მედიატორების წარმოქმნის, NO-ს ბიოაქტივობის შემცირების, ენდოთელინ-1-ის ჰიპერპროდუქციის და ენდოთელიუმის დაზიანების პრევენციას უზრუნველყოფს.

მაშასადამე, პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში ესტროგენების სეკრეციის ცვლილებებს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ათეროსკლეროზის პათოგენეზში როგორც პირდაპირი (ოქსიდაციური პროცესების ინტენსივობაზე ზემოქმედებით), ასევე არაპირდაპირი (ჰორმონული ჰომეოსტაზის რეგულაციის გზით) ზემოქმედების მეშვეობით.

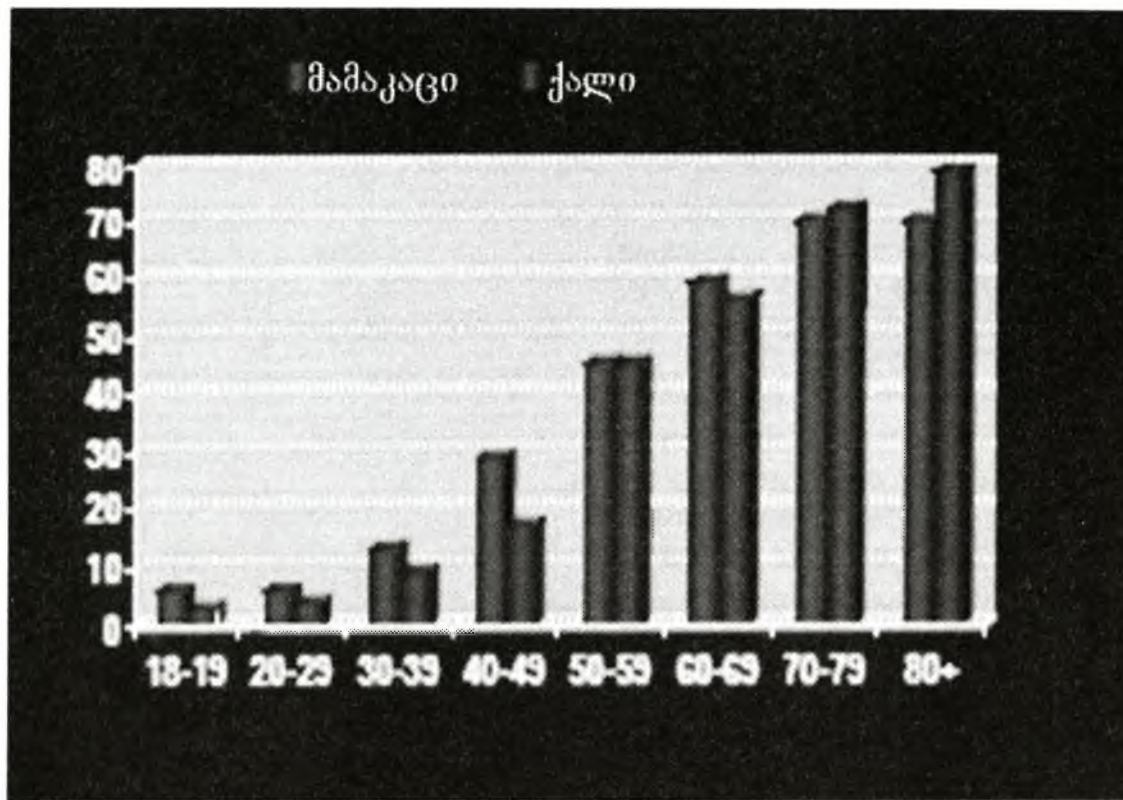
დღევანდელი მონაცემებით ათეროსკლეროზით გამოწვეული დაავადებები თანაბრად ნაწილდება როგორც მამრობითი, ისე მდედრობითი სქესის პოპულაციებში. თუმცა კარდიოვასკულური დაავადებებთან დაკავშირებული სიკვდილობის რიცხვი მამაკაცებში გაცილებით მაღალია, ვიდრე პრემენოპაუზური ასაკის ქალებში; პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში ეს სხვაობა ასე მკვეთრად არ ვლინდება. ქალებში ათეროსკლეროზის ცნობილ რისკ-ფაქტორთა რიცხვს ემატება ესტროგენის დონის ასაკსდამოკიდებული დაქვეითება.

მენოპაუზა ზრდის კარდიოვასკულური დაავადებების რისკს. ნაჩვენებია, რომ 10 წლიანი ბუნებრივი მენოპაუზის პერიოდში კარდიოვასკულური დაავადე-

ბების სიხშირე 4 ჯერ მატულობს; ამ დაავადებათა განვითარების რისკი იზრდება აგრეთვე ქალებში ნაადრავი, ქირურგიულად გამოწვეული მენოპაუზის დროს.

მრავალი კვლევები მოწმობენ ათეროსკლეროზის სიმძიმესა და მენოპაუზას შორის ღრმა მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის არსებობის შესახებ: Shuattton-Tkryll და თანაავრტორებმა აჩვენეს, რომ პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალების 45%-ში კაროტიდული არტერიის ინტიმა-მედიის შრის სისქე მნიშვნელოვნად იზრდებოდა (≥ 0.75 მმ), ამ დროს როდესაც იგივე ასაკის პრემენოპაუზური ასაკის ქალებში ეს პარამეტრი იზრდებოდა პაციენტების მხოლოდ 16%-ში. კაროტიდული არტერიის ინტიმა-მედიის შრის სისქე კარდიოვასკულური დაავადებების მნიშვნელოვანი პრედიქტორია.

აორტის კალციფიკაციის ხარისხი გაცილებით მაღალია პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში; აორტის კალციფიკაციის ხარისხი იზრდება მენოპაუზის ხანგრძლივობასთან ერთად. ამასთან, კალციუმის დეპოზიტი 60 წლამდე ასაკის ქალების კორონარულ არტერიაში ორ ჯერ ნაკლები აღმოჩნდა, ვიდრე იგივე ასაკის მამაკაცების კორონარულ არტერიაში (კომპიუტერული ტომოგრაფიის მონაცემები).



სურათი 7

ათეროსკლეროზის გავრცელება ქალთა და მამაკაცთა პოპულაციაში

ესტროგენების დეფიციტით ინდუცირებული ლიპიდური ცვლის დარღვევები აგრეთვე წარმოადგენენ კარდიოვასკულური დაავადებების მნიშვნელოვან რისკ-

ფაქტორს. ესტროგენების ანტიოქსიდანტური ეფექტი უზრუნველყოფს პროათეროგენული დაჟანგული LDL-ის ჟანგვით მოდიფიკაციის (oxLDL-ად) სუპრესიას.

ესტროგენები უზრუნველყოფენ ენდოთელიუმის დაზიანებისაგან დაცვას ენდოთელური დისფუნქციის მედიატორის (ენდოთელინ-1-ის) პროდუქციის სუპრესიას, NO-ს ბიოაქტივობის გაძლიერების გზით.

ნაჩვენებია, რომ მენოპაუზური ასაკის ქალებისათვის, ასევე როგორც მამრობითი სქესის პაციენტებისათვის დამახასიათებელია აზოტის ჟანგის შემცველოზის შემცირება. ესტროგენ-შენაცვლებითი თერაპია ხელს უწყობს სისხლში NO-ს დონის ნორმალიზაციას და

ვასკულური რეზისტენტობის დაქვეითებას ამ ეფექტის მექანიზმი შეიძლება აიხსნას ესტროგენების მონაწილეობით ენდოთელინ-1-ის გენის ექსპრესიისა და პეპტიდის სინთეზის პროცესებში, ასევე NADPH-ოქსიდაზას აქტივობისა და ინტრაუჯრედული ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების პროდუქციის რეგულაციაში.

წითელი ყურძნის ექსტრაქტის ანტიათეროგენული აქტივობა

დღესდღეობით დიდი ყურადღება ეთმობა ათეროსკლეროზის აუტოიმუნურ მექანიზმებს. ცნობილია რომ ათეროსკლეროზული ფოლაქების ინფილტრაცია აქტივირებული T ლიმფოციტების მიერ მიმდინარეობს ათეროსკლეროზის ადრეულ სტადიებზე და ციტოკინები, პროდუცირებული ინფილტრირებული ლიმფოციტების მიერ აქტიურად მონაწილეობენ ანთებითი პროცესის განვითარებაში (Berliner JA, et al 1995; Seino Y, et al. 1994; Hansson GK, et al. 1989; Kishikawa H, et al. 1993; Libby P, et al. 1991). ბალანსი პრო- და ან(ე)ტიანთებითი ციტოკინებს შორის ასრულებს კრიტიკულ როლს ათეროსკლეროზის პროგრესირებაში (Laura J. et al. 2002). პროანთებითი ციტოკინები განიხილება როგორც პროათერო-გენული, ხოლო ანტი-ანთებითი ციტოკინები – როგორც ანტიათეროგენული ციტოკინები.

ათეროსკლეროზის პათოგენეზის აუტოიმუნური კონცეპციის საფუძველზე განვითარდა ათეროსკლეროზის მკურნალობისა და პრევენციის ახალი სტრატეგია, რომელიც მდგომარეობს პროათეროგენული

იმუნური ფაქტორების სუპრესიაში და ათერო-პროტექციული იმუნური ფაქტორების აქტივაციაში.

ლიპოპროტეიდების მოდიფიკაცია (დაჟანგვა, გლიკირება) დამახასიათებელია ათეროსკლეროზის განვითარებისათვის. დაჟანგული LDL (oxLDL) გვევლინება აუტოანტიგენების როლში და მონაწილეობენ ათეროსკლეროზულ ფოლაქებში ძლიერი ლოკალური იმუნური პასუხის განვითარებას, რაც თავის მხრივ იწვევს ათეროსკლეროზულ ფოლაქებში ინფილტრირებული T ლიმფოციტების სპეციფიკურ აქტივაციას. T-ლიმფოციტების მიერ ინდუცირებული აპოპტოზი ათეროგენეზის კვრაში შეიძლება გამოიწვიოს T უჯრედების არასასურველი ლოკალური პასუხის განვითარებას და წარმოაგენს პათოლოგიური პროცესის პროგრესირების საკვანძო რგოლს. მამასადაამე, პოტენციურად ათერო-გენული პროცესების მოლეკულური მექანიზმების შესწავლა მნიშვნელოვანია ათეროსკლეროზის პათოგენეზის დაზუსტებისათვის.

Jurkat უჯრედების მოდელური სისტემა ძალიან მოსახერხებელია პოტენციურად ანტიათეროგენული

პრეპარატების ეფექტურობის შესწავლისათვის ოქსიდაციური სტრესის და ციტოკინებისა და ათეროსკლეროზთან ასოცირებული აუტოანტიგენების (oxLDL, სითბური შოკის ცილა, კარდიო-ლიპინი, β -გლიკოპროტეინი) სიწკარბის პირობებში.

ჩვენ შევისწავლეთ წითელი ყურძნის ექსტრაქტის ანტიათეროგენული ეფექტურობა Jurkat უჯრედების მოდელურ სისტემაში. Jurkat უჯრედების მოდელზე ვახდენდით ჯანმრთელი და ანთებითი T უჯრედების პასუხის იმიტაციას ოქსიდაციურ მეტაბოლიტებზე (წყალბადის ზეჟანგზე H_2O_2 (Nindl et al., 2004)).

წყალბადის ზეჟანგი – აერობული ორგანიზმის ნორმალური მეტაბოლიტია, რომელიც ლიპიდხსნადია, ადვილად დიფუნდირებს მემბრანებში, რის გამოც მას შესწევს უჯრედის დაზიანების უნარი. H_2O_2 -ის მაღალი კონცენტრაციები იწვევენ ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას (პათოლოგიური მდგომარეობა). ამავე დროს H_2O_2 ასრულებს T ლიმფოციტების სასიგნალო მოლეკულის როლს. H_2O_2 -ის მაღალი დოზები ($150 \mu M$) იწვევენ აპოპტოზის განვითარებას Jurkat უჯრედებში, მაგრამ H_2O_2 -ის დაბალი კონცენტრაციების ($2 \mu M$) ხანგრძლივი მოქმედება აინჰიბირებს აპოპტოზს (Barbouti et al., 2002). აპოპტოზი და ნეკროზი დაფიქსირებულ იქნა Jurkat უჯრედებში, ინკუბირებულ H_2O_2 -თან კონცენტრაციით $100 \mu M$ (Chiaramonte et al.,

2001); H_2O_2 -ის უფრო მაღალი კონცენტრაციის ($>200 \mu M$) პირობებში პრევალირებდა ნეკროზი.

აპოპტოზის ინიციატორია უჯრედში ოქსიდაციური დაზიანების შედეგად, შესაძლოა, დადებით როლს ასრულებს და უზრუნველყოფს კანცეროგენების პრევენციას (Cox and Hampton, 2007). მეორეს მხრივ, ოქსიდაციური სტრესით ინდუცირებული არაკონტროლირებადი აპოპტოზი ქრონიკული ანთების განვითარებას იწვევს (Akdis et al., 2004; Demedts et al., 2006; Castello, 2010; Haider et al., 2011).

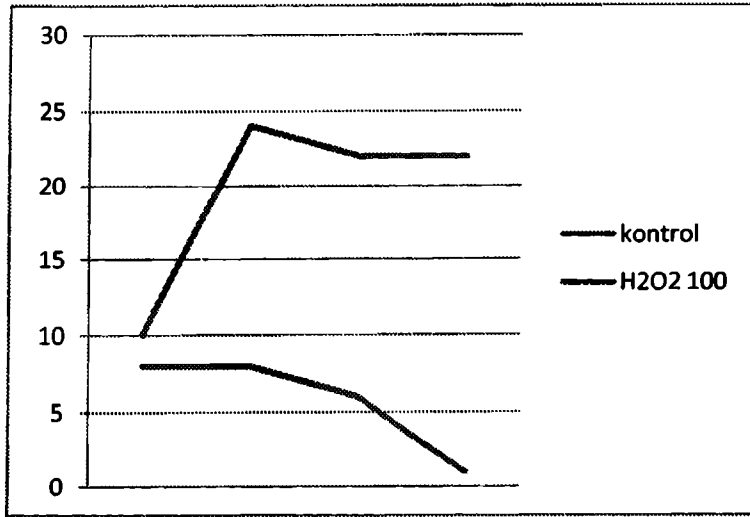
წითელი ყურძნის ეფექტურობის შემოწმების მიზნით ჩვენ ვახდენდით Jurkat უჯრედების წყალბადის ზეჟანგთან, H_2O_2 , და მიტოგენტთან ფიტოჰემოგლუთინინთან (PHA) 24 საათიან ინკუბაციას წითელი ყურძნის დამატების პირობებში და მის გარეშე.

სურათზე 8 და ცხრილში 4 მოყვანილია Jurkat უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობის ცვლილებების შესწავლის შედეგები (MTT ტესტი) წყალბადის ზეჟანგთან (H_2O_2) 4, 6, 8 და 24 საათიანი ინკუბაციის პირობებში. სიცოცხლის უნარიანობას ვსაზღვრავდით 570 ნმ ტალღის აბსორბციის ინტენსივობის მიხედვით.

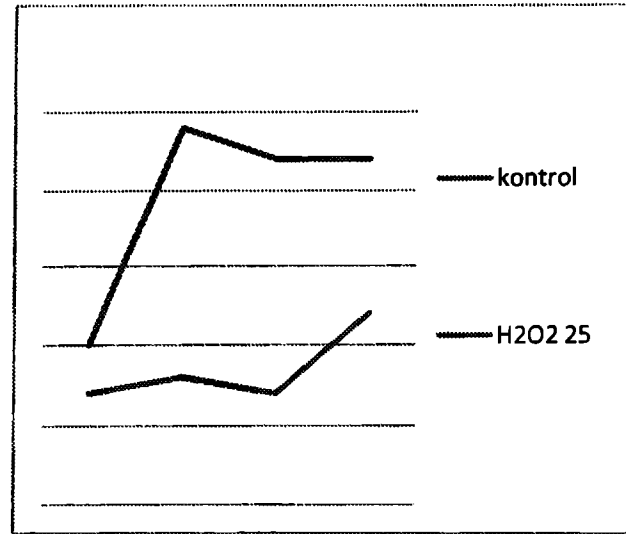
ინტაქტურ Jurkat უჯრედებში ინკუბაციის ვადის ზრდასთან ერთად აბსორბციის ინტენსივობის ზრდა განპირობებულია უჯრედების ბუნებრივი პროლიფერაციით. Jurkat უჯრედების წყალბადის

ზეჟანგის დიდ კონცენტრაციებთან (50 μM , 100 μM) ინკუბაციის პირობებში გამოვლენილია აბსორბციის ინტენსივობის H_2O_2 -ის დოზოდა-მოკიდებული კლება, რაც წყალბადის ზეჟანგის ტოქსიურო-ბაზე მიუთითებს. Jurkat უჯრედებზე წყალბადის ზეჟანგის დაბალი

კონცენტრაციების (25 μM , 10 μM) ზემოქმედების პირობებში აბსორბციის უნტენსივობა მცირდება მხოლოდ მცირე დროის განმავლობაში (8 საათი) (ცხრილი 4).



ა



ბ

სურათი 8

Jurkat უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობის ცვლილებები (MTT ტესტი) წყალბადის ზეჟანგთან (H_2O_2) 4, 6, 8 და 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ (ა- H_2O_2 100 μM , ბ - H_2O_2 25 μM)

ცხრილი 4

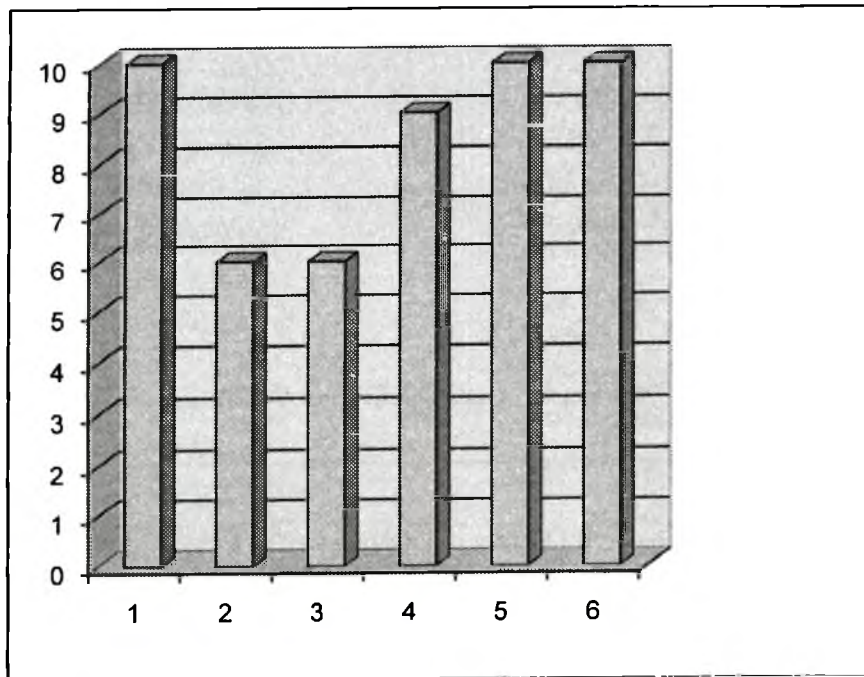
Jurkat უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობის ცვლილებები (MTT ტესტი) წყალბადის ზეჟანგთან (H₂O₂) 4, 6, 8 და 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ

	4 საათი	K	6 საათი	K	8 საათი	K	24 საათი	K
არე	0,10±0,02		0,1±0,02		0,1±0,02		0,1±0,02	
Jurkat	0,21±0,02	1	0,36±0,04*	2,4	0,35±0,06*	2,24	0,34±0,04*	2,16
Jurkat +H ₂ O ₂ (100 M)	0,19±0,01	0,8	0,30±0,02*	0,77	0,24±0,05	0,57	0,11±0,05*	0,04
Jurkat +H ₂ O ₂ (50 M)	0,20±0,04	0,9	0,30±0,05*	0,77	0,31±0,03*	0,84	0,24±0,02	0,6
Jurkat +H ₂ O ₂ (25 M)	0,18±0,02	0,7	0,30±0,04*	0,77	0,27±0,04*	0,68	0,39±0,05*	1,2
Jurkat +H ₂ O ₂ (10 M)	0,18±0,03*	0,7	0,29±0,02*	0,73	0,26±0,02*	0,65	0,37±0,02*	1,13

* - სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილებები ინტაქტური Jurkat უჯრედების პარამეტრებთან შედარებით

ჩვენ შევისწავლეთ Jurkat უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობის ცვლილებები მათი წყალბადის ზეჟანგთან და სხვადასხვა ანტიოქსიდანტურ ნაერთებთან (ვიტამინი C, ვიტამინი E, ვიტამინები C+E და წითელი ყურძნის ექსტრაქტი) 24 საათიანი ერთობლივი ინკუბაციის პირობებში (ცხრილი 5,

სურათი 9). კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ ვიტამებს C და E გააჩნია ციტოტოქსიური ეფექტი Jurkat უჯრედებზე, მაშინ როდესაც წითელი ყურძნის ექსტრაქტის აქტივობა არ ხასიათდება ციტოტოქსიურობით (სურათი 9).



სურათი 9

Jurkat უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობის ცვლილებები მათი წყალბადის ზეჟანგთან და სხვადასხვა ანტიოქსიდანტურ ნაერთებთან ერთობლივი ინკუბაციის პირობებში (1 –Jurkat; 2 – Jurkat + C ვიტამინი; 3 – Jurkat + E ვიტამინი; 4 - Jurkat + E+C ვიტამინები; 5 -- Jurkat + ვიტამინების კომპლექსი; 6 - Jurkat + წითელი ყურძნის ექსტრაქტი)

ცხრილი 5

Jurkat უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობის ცვლილებები მათი წყალბადის ზეჟანგთან და სხვადასხვა ანტიოქსიდანტურ ნაერთებთან (ვიტამინი C, ვიტამინი E, ვიტამინები C+E და წითელი ყურძნის ექსტრაქტი) ერთობლივი ინკუბაციის პირობებში 24 საათის განმავლობაში

	ინტაქტური		C ვიტამინი		E ვიტამინი		C + E ვიტამინები		წითელი ყურძნის ექსტრაქტი	
		K		K		K		K		K
არე	0,15±0,04									
Jurkat	0,58±0,07	1	0,40±0,05*	0,58	0,41±0,09*	0,60	0,53±0,07	0,88	0,57±0,08	1

* - სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილებები ინტაქტური Jurkat უჯრედების პარამეტრებთან შედარებით

E ვიტამინის, როგორც ანტიოქსიდანტის, აქტივობა გამოიხატება თავისუფალრადიკალური ჯაჭვური რეაქციების შეწყვეტაში. ამ პროცესის შედეგად შესაძლებელია ტოკოფეროლის თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნა (Feron O, Kelly RA. 2001), რომლებსაც შეუძლია ლიპიდების პეროქსიდაციის ინიციაცია (Schächinger V, Zeiher AM., 2000). C ვი-

ტამინი – სუსტი ანტიოქსიდანტია, მაგრამ ელექტრონების დონორის როლში ის მონაწილეობს ტოკოფეროლ რადიკალების ტოკოფეროლად გარდაქმნის პროცესში, რაც E ვიტამინის ანტიოქსიდანტური აქტივობის გაძლიერებას განაპირობებს. დასაშვებია, რომ ინტაქტური Jurkat უჯრედების E ვიტამინთან ინკუბაციის პირობებში ტოკოფეროლ რადიკალების

ქარბი წარმოქმნა განაპირობებს უჯრედების რაც ვლინდება მიტოქონდრიული დეჰიდროგენაზების ინაქტივაციით ((MTT ტესტის შედეგები). ტოკოფეროლ რადიკალების აღდგენა Jurkat უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობის გაძლიერებას უწყობს ხელს.

C ვიტამინის ზემოქმედება Jurkat უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობაზე შესწავლილ იქნა Sané AT და თანაავტორების მიერ (2004). ნაჩვენები იქნა, რომ ინტაქტური Jurkat უჯრედების საინკუბაციო არეში C ვიტამინის დამატება არ ახდენდა მნიშვნელოვან ზემოქმედებას უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობაზე. მაგრამ როდესაც Jurkat უჯრედების ინკუბაცია წყალბადის ზეჟანგთან მიმდინარეობდა C ვიტამინთან წინასწარი პრეინკუბაციის ფონზე აპოპტოზის და ნეკროზის ინტენსივობა მკვეთრად იზრდებოდა. ავტორი აკეთებს დასკვნას, ინტრა-უჯრედულ ასკორბატს შესწევს უჯრედის სიკვდილის მოდულაციის უნარი აპოპტოზურ სტიმუ-

მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის დათრგუნვას, ლეზზე ზემოქმედების გზით. ეს მექანიზმი კრიტიკულ როლს ასრულებს ასკორბატის ანტიკანცეროგენული თერაფიის ეფექტურობისას. მიტოქონდრიული დეჰიდროგენაზების აქტივობის მკვეთრი შემცირება Jurkat უჯრედების მხოლოდ ასკორბატთან და წყალბადის ზეჟანგთან ერთობლივი ინკუბაციის პირობებში კორელირებს Sané AT და თანაავტორების კვლევის შედეგებთან. მამასადაამე, ჩვენი კვლევის შედეგად დადგინდა, წითელი ყურძნის ექსტრაქტი არ ხასიათდება ციტოტოქსიურობით და უზრუნველყოფს Jurkat უჯრედების პროტექციას ოქსიდაციური დაზიანებისაგან.

ცხრილში 6 მოყვანილია მონაცემები ინტაქტური Jurkat უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობის ცვლილებების შესახებ მიტოგენტთან (PHA) და მიტოგენ-აქტივირებულ Jurkat უჯრედებთან ინკუბაციის ფონზე.

ცხრილი 6

Jurkat უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობა (MTT ტესტი)

		24 საათი	
არე		0,10±0,02	K
Jurkat		0.52±0,06	1
Jurkat +PHA		0,27±0,04	0,41*
Jurkat+PHA	$[\text{Jurkat}]_{\text{PHAact}}/[\text{Jurkat}]_{\text{intact}} = 0,11$ (10%/90%)	0.47±0,09	0,88
	$[\text{Jurkat}]_{\text{PHAact}}/[\text{Jurkat}]_{\text{intact}} = 0,25$ (20%/80%)	0.46±0,05	0,86
	$[\text{Jurkat}]_{\text{PHAact}}/[\text{Jurkat}]_{\text{intact}} = 0,43$ (30%+70%)	0.41±0,05	0,73*
	$[\text{Jurkat}]_{\text{PHAact}}/[\text{Jurkat}]_{\text{intact}} = 0,67$ (40%+60%)	0.43±0,04	0,79*
	$[\text{Jurkat}]_{\text{PHAact}}/[\text{Jurkat}]_{\text{intact}} = 1$ (50%+50%)	0.37±0,06	0,64*
	$[\text{Jurkat}]_{\text{PHAact}}/[\text{Jurkat}]_{\text{intact}} = 1,5$ (60%+40%)	0.39±0,054	0,69*

*სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილებები ინტაქტური Jurkat უჯრედების პარამეტრებთან შედარებით

ცხრილში 6 მოყვანილი შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ PHA-სთან ინკუბირებული Jurkat უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობა მნიშვნელოვნად დაბალია ინტაქტური Jurkat უჯრედების სიცოცხ-

ლის უნარიანობათან შედარებით; საინკუბაციო არეში წითელი ყურძნის ექსტრაქტის დამატების ფონზე უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობა იზრდებოდა (ცხრილი 7).

ცხრილი 7

Jurkat უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობის (MTT ტესტი) ცვლილებები წითელი ყურძნის ექსტრაქტის ზემოქმედების ფონზე

	ინტაქტური		წითელი ყურძნის ექსტრაქტი	
	I	K	I	K
არე	0,10±0,02			
Jurkat	0,524±0,062	1	0,617±0,037	1,22**
Jurkat+PHA	0,273±0,040	0,41*	0,447±0,058	2,01** 0,67***
[Jurkat] _{PHA} /[Jurkat] _{intact} = 3/2	0,394±0,054	0,69*	0,624±0,039	1,78** 1,0
[Jurkat] _{PHA} /[Jurkat] _{intact} = 2/3	0,434±0,044	0,79*	0,657±0,023	1,67** 1,1

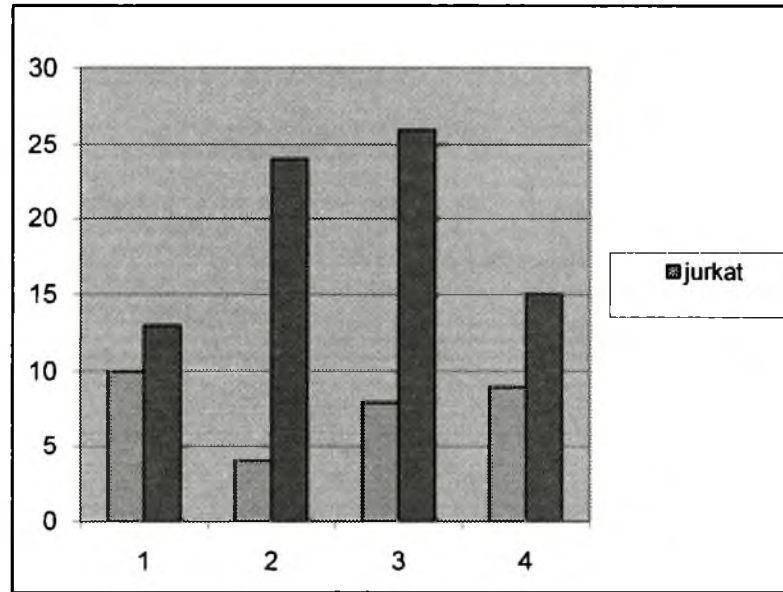
*- სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილებები ინტაქტური Jurkat უჯრედების პარამეტრებთან შედარებით

** - სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილებები წითელი ყურძნის ექსტრაქტის ზემოქმედების ფონზე

ინტაქტური Jurkat უჯრედების მიტოგენ-აქტივირებულ Jurkat უჯრედებთან ერთობლივი ინკუბაციის ფონზე მათი სიცოცხლის უნარიანობა მცირდება აქტივირებული და ინტაქტური უჯრედების რაოდენობის შეფარდების ($[Jurkat]_{PHA_{აქტ}}/[Jurkat]_{ინტაქტ}$) ზრდასთან ერთად (ცხრილი 7, სურათი 10).

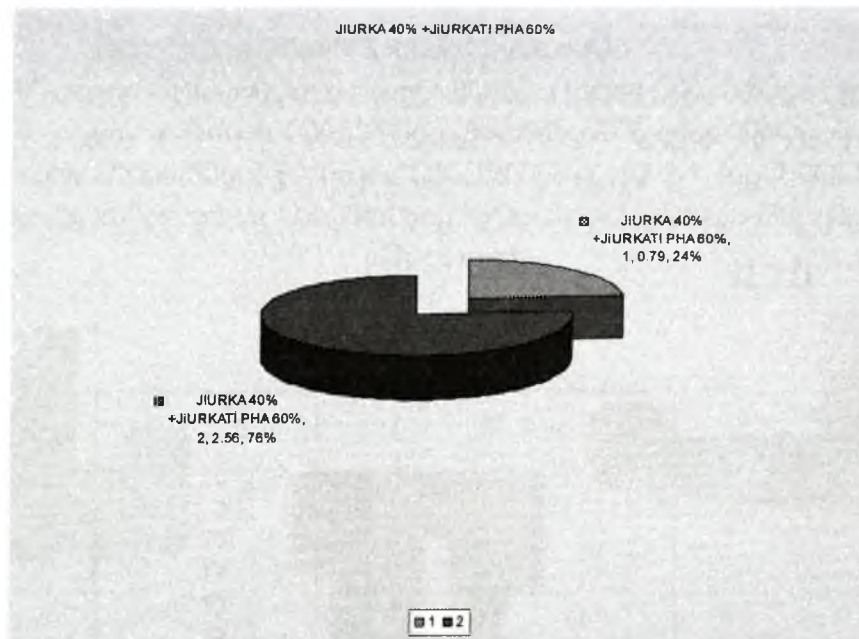
წითელი ყურძნის ექსტრაქტის ზემოქმედების ფონზე ინტაქტური და PHA-სტიმულირებული Jurkat

უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობა იზრდება 22% და 60%-ით, შესაბამისად. ინტაქტური Jurkat უჯრედების PHA-სტიმულირებულ Jurkat უჯრედებთან ერთობლივი ინკუბაციის პირობებში მათი სიცოცხლის უნარიანობა იზრდება 100%-ით (ცხრილი 6, სურათი 11).



სურათი 10

Jurkat უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობის (MTT ტესტი) ცვლილებები 1 – ინტაქტური Jurkat უჯრედები; 2 – Jurkat უჯრედები +PHA; 3 - Jurkat უჯრედები (40%) + Jurkat უჯრედები+PHA (60%); 4 – Jurkat უჯრედები (60%) + Jurkat უჯრედები+PHA (40%)

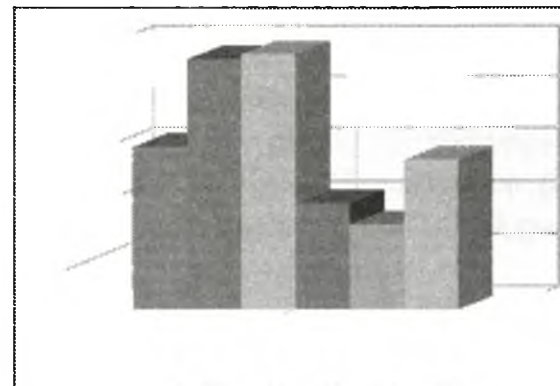
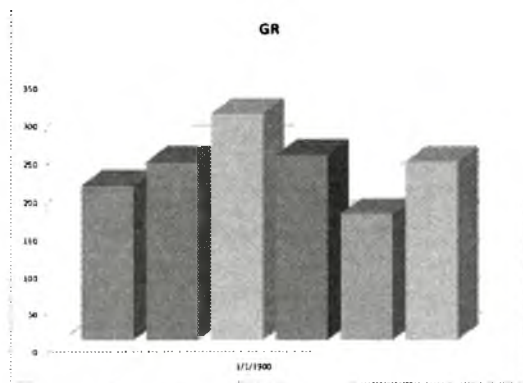


სურათი 11

Jurkat უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობის (MTT ტესტი) ცვლილებები წითელი ყურძნის ექსტრაქტის ზემოქმედების ფონზე (1 - Jurkat უჯრედები (40%) + Jurkat უჯრედები+PHA (60%); 2 - Jurkat უჯრედები (40%) + Jurkat უჯრედები+PHA (60%) +წითელი ყურძნის ექსტრაქტი)

კვლევის შემდეგ ეტაპზე შესწავლილ იქნა წითელი ყურძნის ექსტრაქტის ზემოქმედება Jurkat უჯრედების ანტიოქსიდანტური სისტემის ფერმენტების აქტივობაზე. მიტოგენ-აქტივირებულ, ინტაქტური და მიტოგენ-აქტივირებულ და ინტაქტურ ერთობლივად ინკუბი-

რებულ Jurkat უჯრედებში გამოვლენილია ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (გლუტათიონრედუქტაზას (GR), სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ) და კატალაზას აქტივობის ცვლილებები (სურათი 12).

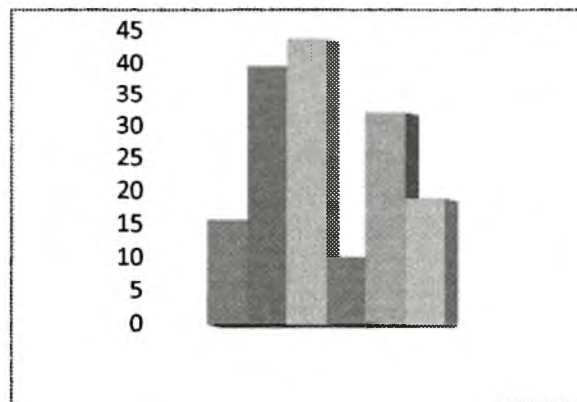


1 2 3 4 5 6

1 2 3 4 5 6

ა

ბ



1 2 3 4 5 6

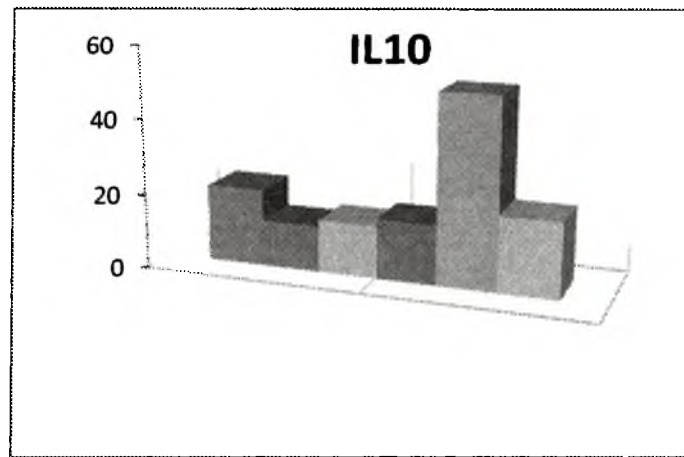
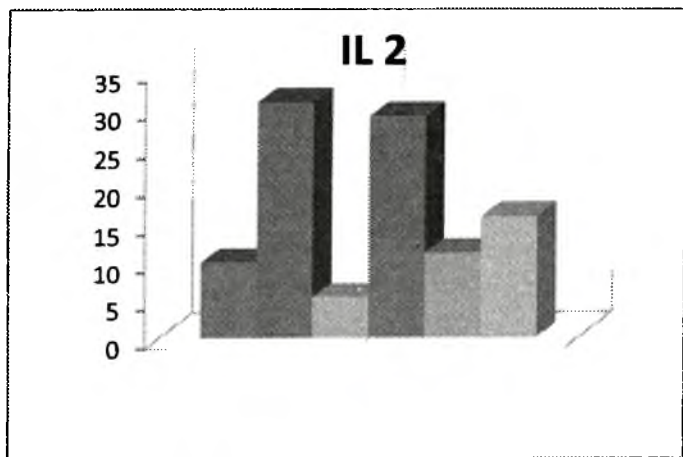
ბ

სურათი 12

წითელი ყურძნის ექსტრაქტის ზემოქმედება Jurkat უჯრედების ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობაზე (ა – GR; ბ - სოდ; გ – კატალაზა). 1 – ინტაქტური Jurkat უჯრედები; 2 – Jurkat უჯრედები+PHA; 3 – (ინტაქტური Jurkat უჯრედები (40%))+ (Jurkat უჯრედები+PHA (60%)); 4 - Jurkat უჯრედები+წითელი ყურძნის ექსტრაქტი; 5 - Jurkat უჯრედები+PHA+უჯრედები+წითელი ყურძნის ექსტრაქტი; 6 - (ინტაქტური Jurkat უჯრედები (40%))+ (Jurkat უჯრედები+PHA (60%))+წითელი ყურძნის ექსტრაქტი

ჩვენ შევისწავლეთ, აგრეთვე, წითელი ყურძნის ექსტრაქტის ზემოქმედებას Jurkat უჯრედებში ციტოკინების

ნების (IL-2, IL-10) ექსპრესიის ინტენსივობაზე (სურათი 13).



1 2 3 4 5 6

1 2 3 4 5 6

სურათი 13

წითელი ყურძნის ექსტრაქტის ზემოქმედება Jurkat უჯრედებში ციტოკინების ექსპრესიაზე

1 – ინტაქტური Jurkat უჯრედები; 2 – Jurkat უჯრედები+PHA; 3 – (ინტაქტური Jurkat უჯრედები (40%))+ (Jurkat უჯრედები+PHA (60%)); 4 - Jurkat უჯრედები+წითელი ყურძნის ექსტრაქტი; 5 – Jurkat უჯრედები +PHA +უჯრედები +წითელი ყურძნის ექსტრაქტი; 6 - (ინტაქტური Jurkat უჯრედები (40%))+ (Jurkat უჯრედები+PHA (60%))+წითელი ყურძნის ექსტრაქტი

ჩატარებული კვლევების საფუძველზე გაკეთებულია დასკვნა წითელი ყურძნის ექსტრაქტის Jurkat უჯრედებზე მასტაბილიზებელი, უჯრედების მიერ ჟანგბადის რეაქციული ნაერთებისა და ციტოტოქსიური ციტოკინების ექსპრესიაზე მახლოკირებელი, აპოპტოზის მახლოკირებელი აქტივობის შესახებ. აღნიშნული

საშუალებას გვაძლევს დავადასტუროთ წითელი ყურძნის ექსტრაქტის პოტენციური ანტიათეროგენული აქტივობა და რეკომენდაცია გაუწიოთ მის გამოყენებას ათეროსკლეროზის პრევენციის მიზნით.