თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ეკატერინე სუხიშვილი

კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის როლი მაკე ვირთაგვებში არტერიული წნევის რეგულაციის, ნაყოფის ზრდის და გადარჩენის პროცესში

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის
მოსაპოვებლად

თბილისი
2013

ნაშრომი შესრულებულია ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრსა და პ. შოთაძის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემიაში.

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

გურამ ბეჭაია - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, საქართველოს სამედიცინო აკადემიის აკადემიკოსი

ნოდარ მითაგვარია - ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

ექსპერტები:

ნიკოლოზ გონგაძე - თსსუ-ის სამედიცინო ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, სრული პროფესორი

ზაზა ბოხუა - თსსუ-ის რეპროდუქციული ჯანმრთელობის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი, მედიცინის აკადემიური დოქტორი

დარეჯან მშავანაძე - თსსუ-ის ფიზიოლოგიის დეპარტამენტის ასისტენტ-პროფესორი, მედიცინის აკადემიური დოქტორი

დისერტაციის მასალები მოხსენებული და მხარდაჭერილია ივ. ბერიტაშვილის სახ. საქართველოს ფიზიოლოგთა საზოგადოების მიერ.

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (ვაჟა-ფშაველას გამზ. №29).

დისერტაციის დაცვა შედგება 2013 წლის _____ _____ სთ-ზე თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ადმინისტრაციულ კორპუსში, I სართულზე (ვაჟა-ფშაველას გამზირი №33)

სარჩევი

თავი I. თემის აქტუალობა და მიზნები 5

თემის აქტუალობა 7

კვლევის მიზანი და ამოცანები 8

დასაცავად გამოტანილი ძირითადი სამეცნიერო დებულება 9

მეცნიერული სიახლე 9

თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა 10

ნაშრომის აპრობაცია 10

პუბლიკაციები 10

თავი II. ლიტერატურის მიმოხილვა 11

თავი III. კვლევის მასალა და მეთოდები 29

ცდების პირველი სერიის მასალა და გამოყენებული ზემოქმედება 31

ცდების მეორე სერიის მასალა და გამოყენებული ზემოქმედება 32

სისტემური არტერიული წნევის განსაზღვრა კუდის არტერიიდან "უსისხლო" მეთოდით 35

სტატისტიკური ანალიზი 35

თავი IV. ბაზალური ტონუსი და თავის ტვინის სისხლძარღვების გლუვი კუნთების რეაქტიულობა მეტაბოლური კონტროლის ფაქტორების მიმართ 37

თავი V. წყალბადის იონების როლი თავის ტვინის ქერქის არტერიების გლუვ კუნთებზე ნახშირორჟანგისა და ადენოზინის მოქმედების მექანიზმში 51

თავი VI. თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის დინამიკური მახასიათებლების შედარება მაკე და არამაკე ვირთაგვებში 63

თავი VII. კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ძირითადი თვისებები და მოქმედების შესაძლო მექანიზმები 79

თავი VIII. კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ეგზოგენური ეფექტი მაკე და არამაკე ვირთაგვების სისტემურ არტერიულ წნევაზე 93

თავი IX. მიღებული შედეგები 107

კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის სხვადასხვა დოზების გავლენა მაკე და არამაკე ვირთაგვების საშუალო სისტემურ არტერიულ წნევაზე 109

კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ეფექტი ექსპერიმენტული პრეეკლამპსიის მდგომარეობაში მყოფი ვირთაგვების სისტემურ არტერიულ წნევაზე და ნაყოფის სიკვდილიანობაზე 115

თავი X. კვლევის შედეგების განხილვა და დასკვნა 123

თავი XI. გამოყენებული ლიტერატურა 139

თავი XII. THESIS OF PhD SCIENTIFIC STUDY 159

Relevance of the topic 163

The goal of the study 163

Scientific innovation 164

Conclusions 164

თავი I.

თემის აქტუალობა და მიზნები

თემის აქტუალობა

პრეეკლამპსია წარმოადგენს ქალის ჯანმრთელობის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან პრობლემას ორსულობის დროს. როგორც წესი, ეს პრობლემა თავს იჩენს გესტაციის პერიოდის მეორე ნახევარში და სტატისტიკური მონაცემების მიხედვით, ართულებს გესტაციის მსვლელობას შემთხვევათა 6-8%-ში. პრეეკლამპსია იწვევს ნაყოფის ზრდის შეფერხების, წარმოადგენს მისი ავადობის და სიკვდილიანობის ძირითად მიზეზს, უკავშირდება ვადაზე ადრე მშობიარობას და, აგრეთვე, დედის სიკვდილიანობას.

დადგენილია, რომ პერინატალური სიკვდილიანობის 20-25% უკავშირდება ორსულობასთან ასოცირებულ ჰიპერტენზიას (Gangula et al., 2002). როგორც ჰიპერტენზია, ისე ნაყოფის ზრდის შეფერხება და პროტეინურია შეიძლება განვიხილოთ, როგორც პრეეკლამპსიის განმასხვავებელი ნიშან-თვისება. ვინაიდან პრეეკლამპსია ხდება მხოლოდ ორსულობის დროს და ძირითადად პლაცენტური ქსოვილის ზესიჭარბის პირობებში, შეიძლება გაკეთდეს დასკვნა, რომ პრეეკლამპსიის წარმომქმნელი ფაქტორები უნდა უკავშირდებოდეს პლაცენტას ან ორსულობასთან ასოცირებულ ჰორმონებს (Yallampalli et al., 2008), მაგრამ, ჯერ კიდევ გასული საუკუნის 30-იან წლებში უარყოფილი იყო საშვილოსნოს და ნაყოფის ფაქტორების არსებობის აუცილებლობა პრეეკლამპსიის განვითარებისთვის.

ვირთაგვებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში ნაჩვენები იყო, რომ მაკე ვირთაგვებში აზოტის ოქსიდის სინთეზის ინჰიბირება იწვევს ჰიპერტენზიას, პროტეინურიას და ნაყოფის ზრდის შეფერხებას ისე, რომ არ ირღვევა გესტაციის ხანგრძლივობა (Yallampalli, Garfield, 1993; Molnar et al., 1994; Buchimschi et al., 1995). ამასთან ერთად, არის სხვა შრომებიც, რომლებშიც ასევე მიაჩნიათ, რომ აზოტის ოქსიდი ასრულებს გარკვეულ ფუნქციურ როლს ორსულობის პროცესში გამოვლენილი დაკნინებული პრესორული რეაქციების აღმოცენებაში (Molnar, Hertelendy, 1992).

გამოთქმულია მოსაზრება, რომ აზოტის ოქსიდი ასრულებს ძირითად როლს სისტემური არტერიული წნევის რეგულირებაში და ცვლილებებმა ორგანიზმში აზოტის

ოქსიდის მაგენერირებელ სისტემაში შეიძლება გამოიწვიოს ჰიპერტენზია და პრეეკლამპსია (Gangula et al., 2002). ამის საფუძველზე შემუშავდა პრეეკლამპსიის ექსპერიმენტული მოდელი, რომელიც საშუალებას იძლევა შევისწავლოთ სხვადასხვა აგენტების როლი პრეეკლამპსიის პათოგენეზში, პერინატალურ სიკვდილიანობასა და ახალშობილთა ზრდასა და წონის მატებაში.

ერთ-ერთი ასეთი აგენტად გვევლინება კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი, რომლის კონცენტრაცია სისხლში ორსულობისას მკვეთრად მატულობს, ხოლო მშობიარობისას და მის შემდეგ – ასევე მკვეთრად ეცემა (Wimalavansa, 1996). გამოთქმული იყო მოსაზრება, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი ჩართული უნდა იყოს უტერო-პლაცენტური სისტემის სისხლით მომარაგების რეგულაციაში (შესაბამისად, ნაყოფის ზრდასა და სიცოცხლის შენარჩუნებაში) (Wimalavansa, 1996).

გამომდინარე ზემოთქმულიდან მიგვაჩნია, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის როლის დადგენა პრეეკლამპსიური მოვლენების განვითარებაში უაღრესად აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს.

კვლევის მიზანი და ამოცანები

წარმოდგენილი კვლევის მიზანი იყო დადგვედგინა:

I. კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის სხვადასხვა დოზების გავლენა მაკე და არამაკე ვირთაგვების საშუალო სისტემურ არტერიულ წნევაზე.

II. კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ეფექტი ექსპერიმენტული პრეეკლამპსიის მდგომარეობაში მყოფი ვირთაგვების სისტემურ არტერიულ წნევაზე და ნაყოფის წონასა და სიკვდილიანობაზე.

ამ მიზნების განხორციელებისთვის საჭიროდ ჩავთვალეთ შემდეგი კონკრეტული ამოცანების გადაწყვეტა:

1. მაკე ვირთაგვებზე შეგვესწავლა კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის სხვადასხვა დოზების ეფექტი სისტემურ არტერიულ წნევაზე გესტაციის მე-18-19 დღეებში (ორსულობის მესამე ტრიმესტრის ანალოგი).

2. არამაკე ვირთაგვებზე შეგვესწავლა კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის გავლენა სისტემურ არტერიულ წნევაზე (ესტრალური ციკლის ფაზების გათვალისწინების გარეშე)
3. აზოტის ოქსიდის სინთაზას არასელექტიური ინჰიბიტორის (ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერი) გამოყენებით ვირთაგვებზე მიგვეღო ლიტერატურაში აღწერილი პრეეკლამპსიის ექსპერიმენტული მოდელი.
4. აღნიშნული მოდელის გამოყენებით შეგვესწავლა პრეეკლამპსიით გამოწვეული სისტემური არტერიული წნევის, ნაყოფის საშუალო წონის და სიკვდილიანობის მაჩვენებლები.
5. შეგვესწავლა მე-4 ამოცანაში ჩამოთვლილი მაჩვენებლების ცვლილებები, გამოწვეული კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის სისტემური შეყვანით.

დასაცავად გამოტანილი ძირითადი სამეცნიერო დებულება

კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი ახდენს მხოლოდ იმ დარღვევების კორექციას, რომლებიც პრეეკლამპსიისას უტერო-პლაცენტურ სისტემაში აღმოცენდება არა ნაყოფის, არამედ მხოლოდ დედის მხარეს. სწორედ ამიტომ უნდა იყოს, რომ ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერით ინდუცირებული ნაყოფის წონის დაკარგვის კომპენსაცია ვერ ხერხდება კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის მოქმედებით, თუმცა ნაყოფის სიკვდილიანობა მნიშვნელოვნად მცირდება.

მეცნიერული სიახლე

ნაჩვენებია, რომ:

- კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის სისტემური შეყვანა იწვევს სისტემური არტერიული წნევის დოზადამოკიდებულ დაქვეითებას.
- საშვილოსნოს სისხლძარღვთა მგრძნობელობა კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდისადმი გესტაციის პროცესში ძლიერდება, რაც იწვევს მათი გლუვი კუნთების რელაქსაციას და საშვილოსნოს სისხლით მომარაგების გაუმჯობესებას.

- კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის სისტემური შეყვანით შესაძლებელია მაკე ვირთაგვებში აზოტის ოქსიდის პროდუქციის ბლოკირებით ინდუცირებული ჰიპერტენზიის რევერსი. ეფექტი ვლინდება მხოლოდ გესტაციის პროცესში და არა მშობიარობის შემდეგ.
- სისტემური არტერიული წნევის შემცირებასთან ერთად კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი მნიშვნელოვნად აქვეითებს პრეეკლამპსიით გამოწვეულ ნაყოფის სიკვდილიანობის შემთხვევებს.
- პრეეკლამპსიის დროს კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ზემოქმედებით გამოწვეული სიკვდილიანობის შემცირების მიუხედავად, ნაყოფის მასა არ კლებულობს.

თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა

მიღებულ შედეგებს გააჩნია როგორც თეორიული, ისე პრაქტიკული მნიშვნელობა. ფაქტიურად, გაზრდილი სისტემური არტერიული წნევის რევერსში გარკვეულია კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის როლი პრეეკლამპსიურ ცხოველებში ნაყოფის სიკვდილიანობის პროცენტის შემცირებაში და ეფექტის არარსებობა ნაყოფის წონაზე. შესაბამისი კლინიკური კვლევების შემდეგ შესაძლებელია აღნიშნული საფუძვლად დაედოს ადამიანებში პრეეკლამპსიური მოვლენების პროფილაქტიკის და ელიმინაციის მეთოდების შემუშავებას.

ნაშრომის აპრობაცია

ნაშრომის აპრობაცია შედგა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ნორმალური ფიზიოლოგიისა და ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტების თანამშრომელთა გაერთიანებულ სხდომაზე

პუბლიკაციები

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულია 5 სამეცნიერო ნაშრომი.

თავი II.

ლიტერატურის მიმოხილვა

საშვილოსნოს გლუვკუნთოვან შრეს გააჩნია უნარი ორსულობის და მშობიარობის პირობებში შეიცვალოს თავისი ფუნქციური მდგომარეობა. ამიტომ არის, რომ ორსულობის პერიოდში საშვილოსნო იმყოფება მოსვენებულ მდგომარეობაში და მხოლოდ სუსტი ასინქრონული შეკუმშვები განაპირობებენ მისი კედლების ზომიერ ტონუსს. მშობიარობის და მის შემდგომ პერიოდებში მიომეტრიუმი ძლიერ, კარგად სინქრონიზირებულ შეკუმშვებს განიცდის, რაც აუცილებელია ნაყოფის საშვილოსნოდან გამოძევებისა და მშობიარობისშემდგომი სისხლის დანაკარგის შემცირებისთვის (Laubach et al., 1995). ანალოგიურ, მაგრამ ნაკლებად გამოხატულ ცვლილებებს აქვს ადგილი მენსტრუალური და ესტრალური ციკლების დროს (Huang et al., 1993; Ariza et al., 2009).

არაორსულობის პერიოდში მიომეტრიუმის აქტიურობა თავის მაქსიმუმს აღწევს ოვულაციის ან ესტრუსის დროს, რაც საშვილოსნოში სპერმის შეღწევას უწყობს ხელს.

ცნობილია, რომ მიომეტრიუმის აქტიურობის მკვეთრი მატება მშობიარობის პროცესში სტიმულირდება რიგი ფაქტორების მეშვეობით. კერძოდ, ეს არის ოქსიტოცინის გამოთავისუფლება (Kruger et al., 1988) და α-ადრენერგული რეცეპტორების განაწილების სიმკვრივის მატება მიომეტრიუმში (Copp et al., 1962).

ორსულობისას ამ ფაქტორების არარსებობა ან მათი დონის დაქვეითება საშვილოსნოს საშუალებას აძლევს შეინარჩუნოს წყნარი მდგომარეობა, ხოლო მათი აღმოცენება ან დონის მატება (რასაც ადგილი აქვს მშობიარობის ვადის დადგომისას) მკვეთრად ზრდის საშვილოსნოს კონტრაქტილურ აქტიურობას. გასაგებია, რომ ამ ფაქტორების უდროო გააქტივებამ შეიძლება გამოიწვიოს ნაადრევი მშობიარობა.

დაგროვდა მნიშვნელოვანი ინფორმაცია, რომლის საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ არსებობს ფაქტორები, რომლებიც თრგუნავს საშვილოსნოს აქტიურობას. გაირკვა, რომ ამ ფაქტორების დომინირება საშვილოსნოს მოსვენებულ მდგომარეობაში ყოფნის პირობებს ქმნის, ხოლო მშობიარობის მოახლოებისას მათი დონე მკვეთრად კლებულობს და დომინირებას იწყებს ფაქტორები, რომ-

ლებიც ასტიმულირებს საშვილოსნოს კონტრაქტილურ აქტიურობას (Bradshow et al., 1981; Chang et al., 2009).

დღეისთვის ცნობილია სხვადასხვა ფაქტორები, რომლებიც ითვლება მიომეტრიუმის კონტრაქტილობის პოტენციურ ინჰიბიტორებად. პირველ რიგში მათ მიეკუთვნება კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი (Calcitonin gene-related peptide – CGRP), რელაქსინი (Bradshow et al., 1981; De Mey et al., 2008) და აზოტის ოქსიდი (Natuzzi et al., 1993). შედარებით მოგვიანებით ამ სიას შეემატა ნახშირჟანგის მონოოქსიდი, რომელიც გენერირდება ჰემ-ოქსიდაზით და მოქმედებს ციკლური გუანოზინ მონოოქსიდის მეშვეობით (Acevedo et al., 1998).

მიღებულია, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის მოქმედება განპირობებულია აზოტის ოქსიდით (Shew et al., 1993; Egea et al., 2012), თუმცა, არ გამორიცხავენ ამ უკანასკნელის დამოუკიდებელ მოქმედებას მიომეტრიუმზე. რელაქსინთან დაკავშირებით ცნობილია, რომ იგი რელაქსაციას იწვევს კალციუმ-დამოკიდებული კალიუმის არხების მეშვეობით (Meera et al., 1995).

ცნობილია, რომ თითქმის ყველა ცვლილება, რასაც განიცდის მიომეტრიუმის აქტიურობის მასტიმულირებელი თუ მაინჰიბირებელი ფაქტორი გესტაციის და მშობიარობის დროს პრაქტიკულად არ განსხვავდება ასეთებისგან ესტრალური ციკლის დროს (Fuchs et al., 1996; Kunz et al., 1996; Gnanamanickam et al., 2011).

საჭიროდ მიგვაჩნია უფრო დეტალურად შევჩერდეთ კალციტონინ-გენთან დაკავშირებულ პეპტიდზე.

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).

1983 წელს კალციტონინის გენის მოლეკულური კლონირებისას აღმოჩენილი იყო კალციტონინის გენთან დაკავშირებული 37-მონოამინიანი პეპტიდი – CGRP (Rozenfeld et al., 1983). როგორც CGRP, ისე მისი რეცეპტორები ფართოდ არის გავრცელებული ცენტრალურ ნერვულ სისტემასა (Lee et al, 1985; Skofitsch, Jacobowitz,1985; Sexton et al.,

1986; Kruger et al., 1988; Ursell et al., 1991; Hongbao et al., 2009) და სისხლძარღვთა და მიომეტრიუმის გლუვ კუნთოვან სისტემებში (Mulderry et al., 1985; Sigrist et al., 1986; Yoshizaki et al., 1987; Wimalawansa, MacIntyre, 1988) CGRP პერიფერიულ ნერვულ სისტემაშიც გვხვდება (სენსორულ განგლიებში), სადაც ხშირად თანაარსებობს სუბსტანცია P-თან (Goldman, Iverson, 1986).

არტერიულ სისტემაში განაწილების სხვადასხვა სიხშირით CGRP-რეცეპტორები ნაპოვნია 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; Meens et al., 2011). თუმცა, არის გამონაკლისებიც, მაგალითად, ნათხემი, რომელიც გამოირჩევა რეცეპტორების სიჭარბით. უნდა აღინიშნოს, რომ უკანასკნელი მონაცემების მიხედვით, CGRP-რეცეპტორები ნათხემში ძირითადად გლიალურ უჯრედებშია და არა პურკინიეს უჯრედებში, როგორც ადრე იყო მიღებული.

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

ცნობილია, რომ ზოგ სისხლძარღვოვან რეგიონში CGRP-ის ვაზოდილატატორული ეფექტი ხორციელდება ენდოთელური წარმოშობის აზოტის ოქსიდის მეშვეობით და K+-ATP-აზის არხის გახსნით (Nillson, Edvinsson, 1992; Kitazano, Heistad, Faraci, 1993). Nelson et al. (1990) აღნიშნავენ, რომ არტერიულ გლუვ კუნთებში K+-არხის აქტივაციით CGRP ჰიპერპოლარიზაციას იწვევს, მაგრამ ვირთაგვას იზოლირებულ კორონარულ არტერიაში K+ATP-აზის 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 მეშვეობით (ნიტრო L-არგინინ მეთილ ესტერი), 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 ვარიაბელობა (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 (Ross et al., 2008; Marshall, 1992; Gray, Marshall, 1992; Hao et al., 1994). მაგრამ, 1987 წელს გრეისმა და თანამშრომლებმა (Grace et al., 1987) აღწერეს, რომ ვირთაგვას აორტის ვაზორელაქსაციის (გამოწვეული აცეტილქოლინით და ნატრიუმის ნიტროპრუსიდით) პარა-

ლელურად ვითარდება cGMP-ს აკუმულაცია ენდოთელიუმის როგორც არსებობის, ისე არარსებობის პირობებში, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ CGRP-ს პასუხად გამოყოფილი NO უნდა განსხვავდებოდეს აცეტილქოლინით გამოთავისუფლებულისგან (Meens et al., 2011).

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 ენდოთელური 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; 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 მრავალი ბიოლოგიური პროცესის რეგულაციაში CGRP-ს მნიშვნელოვან როლს მიაწერენ (Rosenfeld et al., 1983; Preibisz, 1993), ყველაზე მნიშვნელოვან ფუნქციად მაინც ასახელებენ ორგანოებში სისხლის მიმოქცევის და საშვილოსნოში მიომეტრიუმის ტონუსის 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 აღქმის ნეირომოდულაციაში (Twery, Moss, 1985; Miyauchi et al., 1987) და სხვ. CGRP, აგრეთვე, გარკვეულ გავლენას ახდენს ახალ სისხლძარღვთა ფორმირებაზე როგორც ფიზიოლოგიურ, ისე პათოლოგიურ პირობებში (იშემია, ანთება). სხვა მედიატორებთან ერთად, CGRP აგრეთვე მონაწილეობს ანთებითი ჰიპერემიის წარმოქმნაში (Mulle et al., 1988).

უკანასკნელ წლებში აღინიშნება მზარდი ინტერესი CGRP-სა და მისი ანალოგების მიმართ, 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 et al., 1991; Di Pette, Wimalawansa, 1994) და ამ გზით მოგვევლინოს როგორც ჰიპერტონიის სამკურნალო საშუალება (Schifter et al., 1991).

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

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

როგორც უკვე აღინიშნა, CGRP ეფექტურად მოქმედებს მიომეტრიუმის გლუვ კუნთებზეც, თანაც მიომეტრიუმის მგრძნობელობა ამ პეპტიდისადმი მნიშვნელოვნად იზრდება ორსულობისას, ხოლო მშობიარობისას ასევე მნიშვნელოვნად ქვეითდება (Naghashpour et al., 1997). ამგვარად, CGRP არის მნიშვნელოვანი მაინჰიბირებელი ფაქტორი, რომელსაც დიდი წვლილი შეაქვს საშვილოსნოს მშვიდი მდგომარეობის შენარჩუნებაში ორსულობის დროს. მექანიზმი, რომელის მეშვეობით ხორციელდება CGRP-ს მარელაქსირებელი მოქმედება მიომეტრიუმის გლუვ კუნთებზე, დღემდე უცნობია. ამ საკითხთან დაკავშირებით ლიტერატურაში გამოთქმულია რიგი მოსაზრებები, რომელთა შორის არის ურთიერთგამომრიცხავებიც და ისეთებიც, რომელთა თანაარსებობა სავსებით დასაშვებია. ამ მოსაზრებათა რიგში უნდა დავასახელოთ შემდეგი: 1. CGRP ააქტივებს კალციუმ-დამოკიდებულ კა-

ლიუმის არხს (Supowit et al., 2011); 2. CGRP ინდუცირებს აზოტის ოქსიდის გამოთავისუფლებას (Shew et al., 1993); 3. CGRP ააქტივებს ადენილატციკლაზას და მის რეცეპტორებთან CGRP-ს დაკავშირების შედეგად გენერირდება ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატი (cAMP) (Kubota et al., 1985; Ishikawa et al., 1987).

გაირკვა, რომ მიომეტრიუმში CGRP ინდუცირებს cAMP-ს მრავალჯერად მატებას (Casey et al., 1997).

ლიტერატურაში გამოითქვა მოსაზრება, რომ აზოტის ოქსიდის სინთაზას ფარმაკოლოგიურ ინჰიბიტორებს შეუძლიათ მიომეტრიუმზე CGRP-ის ეფექტის ბლოკირება მოახდინონ (Shew et al., 1993). უფრო მეტიც, იგივე ავტორებმა აჩვენეს, რომ NADPH, რომელიც ითვლება NOS-ის მაჩვენებლად, ლოკალიზებულია საშვილოსნოს ნერვულ ბოჭკოებში. ამის საფუძველზე მათ დაასკვნეს, რომ CGRP-ით ინდუცირებული მიომეტრიუმის რელაქსაცია განპირობებული უნდა იყოს აზოტის ოქსიდით.

მოკლედ მიმოვიხილოთ მონაცემები აზოტის ოქსიდის შესახებაც.

მეოცე საუკუნის 90-ან წლებამდე ვაზოაქტიური მეტაბოლიტების ძირითადი სია ასე გამოიყურებოდა: ნახშირორჟანგი, ადენოზინი, კალიუმის და წყალბადის იონები, ჰისტამინი, 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).

საუკუნის დასასრულს აზოტის ოქსიდის აღმოჩენამ პრინციპულად შეცვალა ექსპერიმენტული კვლევის მიმართულება მსოფლიოს მასშტაბით და ყურადღება მთლიანად იქნა გადართული ამ ახალი ფაქტორის როლისა და ფუნქციის დადგენისადმი სისხლის მიმოქცევის რეგულაციაში (Bredt, 1990; Iadecola, 1992; Dirnagl et al., 1993; Faraci, Brian, 1994; Brian et al., 1996; Zoccoli, 2001; Van Eijndhoven et al., 2008). ინტენსიური კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ აზოტის ოქსიდი არის ის ძლიერი ვაზოდილატატორი, რომელიც თავდაპირველად იდენტიფიცირებულ იქნა, როგორც ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რელაქსაციური ფაქტორი (Furchgott, Zawadski, 1980). ახლა 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 გამოწვეულ სისხლის მიმოქცევის მატებაში (Iadecola, 1992).

მნიშვნელოვანი როლი მიანიჭეს აზოტის ოქსიდს სისტემური ჰიპოქსიის (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 თანაფარდობაზე, ვინაიდან ბევრ ჯგუფზე მოქმედებს არა

უშუალოდ აზოტის ოქსიდი, არამედ პეროქსინიტრიტი, რომელიც არის ბევრად უფრო აქტიური და პოტენციურად უფრო ტოქსიკური შენაერთი, ვიდრე ცალ-ცალკე აღებული NO და O_2^-. გარკვეულ პირობებში, მაგალითად, ციტოკინების მოქმედებისას, როდესაც უჯრედებში აქტიურად მიდის თიოლების და რკინაგოგირდოვანი ცენტრების ჟანგვა, ჭარბობს აზოტის ოქსიდის ციტოტოქსიკური მოქმედება. მაგრამ, თუ შეიცვალა კონცენტრაციების ბალანსი, ანუ, თუ აზოტის ოქსიდის კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად აჭარბებს O_2^--ის კონცენტრაციას, მაშინ ხდება პეროქსინიტრიტის აღდგენა NO_2-მდე და ამ პირობებში NO მოქმედებს უკვე როგორც ანტიოქსიდანტი, რომელიც იცავს უჯრედებს ჟანგბადის აქტიური ფორმების ციტოტოქსიკური მოქმედებისგან (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 მასინთეზირებელი უჯრედისგან საკმაოდ შორს და სწრაფად ვრცელდება. სინთეზის დაწყებიდან დაახლოებით ორი წამის შემდეგ, მასინთეზირებელი უჯრედისგან 100 მკმ დაცილებით აზოტის ოქსიდის კონცენტრაცია წონასწორული მნიშვნელობის ნახევარს შეადგენს (Lancaster et al., 1994). წარმოქმნის ადგილიდან 160 მკმ დაცილებით (რაც დაახლოებით რვა უჯრედული დიამეტრის ტოლია) სინთეზის მუდმივი დონის შენარჩუნების პირობებში აზოტის ოქსიდის კონცენტრაცია კლებულობს ორჯერ (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 სინთეზირდება ფიზიოლოგიური მოთხოვნილების მიხედვით (Burnett, 1997).

აღმოჩნდა, რომ უჯრედში არსებობს NOS ჯგუფის

ფერმენტები, რომლებიც შეიცავენ ნეირონალურ (nNOS), ენდოთელურ (eNOS) და ინდუციბელურ (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 უჯრედებსა და ნეირონებში და აქტივდებიან კალციუმის, კალციუმ-დამაკავშირებელი ცილა კალმოდულინის, ჟანგბადის თანაარსებობისას და იშლებიან ნიკოტინამიდ ფოს-ფატამდე მაშინ, როცა არგინინის დერივატები ჩვეულებრივ აინჰიბირებენ მათ კატალიზურ აქტიურობას. კონსტიტუ-ციური იზოფორმები, უჯრედშიდა კალციუმის დონის გაზრდამდე (შეესაბამება Ca^{2+} კონცენტრაცია – 0,4 mcM) არააქტიურ მდგომარეობაში არიან. გაზრდის შედეგად კალმოდულინი დაუკავშირდება კალციუმს და კალციუმ-კალმოდულინის კომპლექსი უკავშირდება და ააქტივებს NOS-ს. უკვე შემდეგ, NO სინთეზირდება და მცირე რაოდენობით გამოიყოფა, მანამ სანამ შემცირდება კალ-ციუმის დონე. აზოტის ოქსიდის ასეთი პერიოდული წარმოქმნით ხდება სიგნალების გადაცემა. ამის საწინააღ-მდეგოდ, ინდუცირებადი NOS, იყენებს რა ტეტრაჰიდრო-ბიოპროტეინს, როგორც მის მთავარ კოფაქტორს, ჩვეუ-ლებრივ დაკავშირებულია მაკროფაგებთან და იმუნური ფუნქციის სხვა უჯრედებთან. ინდუციბელური NOS-ის საშუალებით NO მუდმივად სინთეზირდება დიდი (1000-ჯერ მეტი) ოდენობით 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 ოქსიჰემოგლო-ბინისა და პეროქსიდული ანიონის ნაკლებობა, ჰიპოქსია, კალციუმის დაბალი შიგაუჯრედული მარაგი და ექს-ტრემალური ტუტე-მჟავური პირობები, შეიძლება წარმოად-გენდეს NO-ს წარმოქმნისა და აქტიურობის ხელის შემშლელ ფაქტორს (Sessa, 1994; Moncada, 1992).

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 ჰიდროქსილ რადიკალი (McCell et al., 1989; Claney et al., 1992; Mittal, 1993).

პოსტულირებულ იქნა NO-ს გავლენა NOS-ის აქტიურობის უშუალო უკუკავშირის ინჰიბიციაზე 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 ამოდულირებს სხვადასხვა უჯრედშიდა ფუნქციებს გლუვი კუნთების მნიშვნელოვანი რელაქსაციისა და სისხლის ნაკადის მნიშვნელოვანი მატების გზით (Burnet, 1997).

NO-თვის დამატებით ბიოქიმიურ ფუნქციას წარმოადგენს ურთიერთობა ჰემოგლობინთან, სისხლის შრატის ალბუმინთან, არაჰემურ რკინაგოგირდოვან ცილებთან და მათთან სტაბილური კომპლექსების შექმნა, რაც, თავის მხრივ, იწვევს NO-ს ბიოლოგიური ეფექტების გავრცელებას სისხლძარღვებზე.

NO გამოიყოფა ენდოთელიუმში და მიგრირებს სისხლ-ძარღვთა კედლის გლუვკუნთოვან უჯრედებში, იწვევს რა მათ მოდუნებას და ამგვარად, NO წარმოადგენს ბუნებრივ მიორელაქსანტს, რომლის "სამიზნე" არის სისხლძარღვთა კედლის კუნთი. ნაჩვენებია, რომ ენდოთელური NOS გენის გამოთიშვას მივყავართ მკვეთრ ჰიპერტენზიამდე. ადამიანში NO-სინთაზას დეფექტებს გენში მივყავართ 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), მონაწილეობს ასევე ნეიროტრანსმისიისა და მეხსიერების ფორმირებაში, ნეიროენდოკრინული ფუნქციების მოდულაციაში 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 ენდოთელური უჯრედები, მიკროგლიის უჯრედები და ასტროციტები. იმუნოჰისტოქიმიური 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 (Баикатова, Раевский, 1998; Меньшикова, 2000). 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, პეროქსინიტრიტის და მისი მეტაბოლიტების ტოქსიკურობის გამო (Iadecola et al., 1995a, b, c). ამის საწინააღმდეგოდ, ექსპერიმენტები ალერგიული ენცეფალიტების იმუნოდამოკიდებული დაზიანების და ЦНს-ის ინფექციების მოდელზე მეტყველებს iNOS-ის პროტექციული როლის შესახებ.

ენდოთელური NO-სინთაზას მიერ წარმოქმნილი NO, ტვინის ტრავმული 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 ჰიპოთეზა იყო მოწოდებული NO-ს წარმოქმნისა და მეტაბოლიზმზე თვით ჰიპოქსიის უშუალო გავლენის ასახსნელად. ჰიპოქსია იწვევს შიგაუჯრედული თავისუფალი Ca^{2+}-ის და Ca^{2+}-დამოკიდებული NO-სინთაზის გაზრდას (Busse, Mulsch, 1990). ის ასევე თრგუნავს პეროქსიდული იონების გენერაციას, რომელიც იწვევს NO-ს ინაქტივაციას (Rubanyi, Vanhoutte, 1986). ანოქსიის მდგომარეობაში NO-ს პროდუქცია არის დათრგუნული, რადგან NO-ს სინთეზი საჭიროებს ჟანგბადის მოლეკულების თანაარსებობას (Palmer et al., 1988). Pohl და Busse-მ (Pohl, Busse, 1989) უჩვენეს, რომ ჰიპოქსია ($PaO_2 = 24 \pm 8$ mmHg) ასტიმულირებს NO-ს გამოყოფას სისხლძარღვებიდან და ენდოთელური უჯრედების კულტურებიდან. აღსანიშნავია, რომ PaO_2 = 36-37 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 გარკვევას საჭიროებს (Ishimura et al., 1996).

დადგენილია, რომ ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული სახეობები ჩართული არის სხვადასხვა მწვავე და ქრონიკული ანთებითი პროცესების პათოგენეზში. კერძოდ, აზოტის ოქსიდს ხშირად შეუძლია გამოიწვიოს უარყო-

ფითი 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). არაიშემიურ ცდებში ნაჩვენები იყო, რომ ეპითელიური ნეკროზი და/ან აპოპტოზი კორელირებს აზოტის ოქსიდის დისრეგულაციასთან (Elliot et al., 2000). ამავე ნაშრომში ნაჩვენები 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.

ამგვარად, აზოტის ოქსიდის ვაზოდილატაციური ფუნქციის შესახებ ჩვენ შეგვიძლია ვთქვათ, რომ NO-ს ქიმიური 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). ეს ნუკლეოტიდი კი პროტეინკინაზა G-ს აქტივაციის გზით ასტიმულირებს Ca-ATP-აზას, სისხლძარღვოვან გლუვ კუნთებში ამცირებს უჯრედშიდა Ca^{2+} და ამის შედეგად ვითარდება ვაზორელაქსაცია (Popescu et al., 1985; Persson, 1991).

საშვილოსნოში NOS ფერმენტების ექსპრესიისა და უჯრედული ლოკალიზაციის კვლევამ ურთიერთგამომრიცხავი შედეგები აჩვენა, რაც დიდად უნდა იყოს განპირობებული გამოყენებული მეთოდიკების არარაოდენობრივი ბუნებით და ექსპერიმენტული მოდელების თავისებურებებით. ამის მიუხედავად, NOS-ის იზოფორმები იდენტიფიცირებულ იქნა როგორც ცალკე, ისე სხვადასხვა კომბინაციაში მრავალი ცხოველის საშვილოსნოში (გამოიყენებოდა იმუნოციტოქიმია, NOS-ის ფერმენტული აქტიურობის გაზომვა (Huang et al., 1993; Natuzzi et al., 1993; Sladek et al., 1993). ამასთან გასათვალისწინებელია, რომ ექსპრე-

სირებული NOS-ის ტიპი დამოკიდებულია ცხოველის სახეობასა და გესტაციის სტადიაზე. ასე, მაგალითად, ბოცვერების საშვილოსნოში ძირითადად ვლინდება ინდუციბელური NOS-ი, მაშინ როდესაც ვირთაგვას საშვილოსნოში – როგორც ინდუციბელური, ისე კონსტიტუციური ფორმები. არამაკე ვირთაგვების საშვილოსნოში ექსპრესირდება მხოლოდ NOS-ის მესამე (ენდოთელური) ტიპი (Dong et al., 1998). მაკეობისას ვირთაგვების საშვილოსნოში მნიშვნელოვნად იზრდება აზოტის ოქსიდის პროდუცირება (Yallampalli et al., 1994). ამასთან ერთად, ნიტრო-L-არგინინ მეთილ-ესტერით (L-NAME) აზოტის ოქსიდის პროდუქციის ინჰიბირება ზრდის ბაქტერიალურ ინვაზიას და ინფექციით ინდუცირებულ ლეტალობას მაკე ვირთაგვებში (Nowicki et al., 1999).

აზოტის ოქსიდი ჩართული აღმოჩნდა ორსულობის ხელშეწყობისა და შეწყვეტის პროცესებშიც (Sladek, Roberts, 1996). თუმცა, ადამიანის საშვილოსნოში მშობიარობასთან ასოცირებული NOS-ის დონის არსებითი მატება ან აქტიურობის რაიმე ცვლილება არ იქნა გამოვლენილი (Dennes et a., 1999).

თავი III.

კვლევის მასალა და მეთოდები

ცდების პირველი სერიის მასალა და გამოყენებული ზემოქმედება

ცდები ჩატარდა 300-350 გ მასის მქონე მაკე (გესტაციის მე-18-19 დღეს) ვირთაგვებზე და აგრეთვე დაახლოებით იგივე მასის მქონე მდედრ არამაკე ვირთაგვებზე ესტრალური ციკლის ფაზების გათვალისწინების გარეშე.

გესტაციის მე-18-19 დღეს სისტემური არტერიული წნევის ჩაწერის მიზნით, მცირე ზომის სპეციალური მანჟეტი მაგრდებოდა ვირთაგვის კუდზე, რომელიც ნათურის მეშვეობით თბებოდა 37 გრადუსამდე. შესასწავლი პრეპარატების ინიექცია ხდებოდა ინტრაპერიტონეალურად (საკონტროლო ჯგუფში შეგვყავდა ფიზიოლოგიური ხსნარი, ხოლო საცდელ ჯგუფში – კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი).

შესასწავლი პრეპარატების შეყვანამდე ვზომავდით სისტემურ არტერიულ წნევას (სისტოლურს და დიასტოლურს), შემდეგ ცხოველთა ჯგუფის შესაბამისად ინტრაპერიტონეალურად შეგვყავდა ან ფიზიოლოგიური ხსნარი ან კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის წინასწარ განსაზღვრული დოზა. რამდენიმე წუთის დაყოვნებით კვლავ ვახდენდით სისტემური არტერიული წნევის აღრიცხვას (და სისტემური წნევის საშუალო მნიშვნელობის გათვლას).

შერჩეული იყო რვა საცდელი და ერთი საკონტროლო ჯგუფი, თითოეულში 6-6 ვირთაგვა.

საცდელი ჯგუფები დაყოფილი იყო ორ ნაწილად – ოთხი მაკე ვირთაგვების და ოთხი არამაკე ვირთაგვების ჯგუფებად.

ორივე საცდელი ჯგუფების ცხოველებს მზარდი დოზებით უკეთდებოდა კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი (9 პმოლი როგორც მაკე, ისე არამაკე ვირთაგვების თითო ჯგუფს; 90 პმოლი ასევე მაკე და არამაკე თითო-თითო ჯგუფს, 180 პმოლი – ასევე თითო-თითო ჯგუფს და 360 პმოლი, შესაბამისად დარჩენილ მაკე და არამაკე ჯგუფებს).

საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვებს ინტრაპერიტონეალურად უკეთდებოდათ საცდელ ჯგუფებში შეყვანილი კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ანა-

ლოგიური, მაქსიმალური მოცულობის ფიზიოლოგიური ხსნარი.

ცდების ამ სერიის პარადიგმა როგორც მაკე, ისე არამაკე ცხოველებისთვის მოცემულია ცხრილში 1.

ცხრილი 1

ცხოველთა ჯგუფები და გამოყენებული საინექციო ნივთიერებები პირველი სერიის ექსპერიმენტებში, ჩატარებული როგორც მაკე, ისე არამაკე ვირთაგვებზე

ცხოველთა ჯგუფები (ფრჩხილებში მითითებულია ცხოველთა რაოდენობა)	საინიექციო ნივთიერება				
	ფიზიოლ. ხსნარი	კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი – CGRP (დოზა პმოლ-ებში)			
		9	90	180	360
საკონტროლო (6)	+	-	-	-	-
I ექსპერიმენტული (6)	-	+	-	-	-
II ექსპერიმენტული (6)	-	-	+	-	-
III ექსპერიმენტული (6)	-	-	-	+	-
IV ექსპერიმენტული (6)	-	-	-	-	+

როგორც მოტანილი ცხრილი აჩვენებს, ცდების პირველ სერიაში გამოყენებული იყო ცხოველთა ცხრა ჯგუფი (4 მაკე და 4 არამაკე საცდელი ჯგუფები და ერთი საკონტროლო, მაკე ცხოველების ჯგუფი), თითოეული ჯგუფი შედგებოდა 6 ცხოველისგან. ამდენად, ცდების პირველ სერიაში სულ გამოყენებული იყო 54 ვირთაგვა, მათ შორის 24 მაკე და ამდენივე არამაკე.

ცდების მეორე სერიის მასალა და გამოყენებული ზემოქმედება

ცდების მეორე სერიაში ჩვენ გამოვდიოდით იმ მოსაზრებიდან, რომ პრეეკლამპსია არის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი გართულება ორსულობის დროს და წარმოადგენს ადრეული მშობიარობის და ნაყოფის

სიკვდილიანობის ძირითად მიზეზს. დადგენილია, რომ სწორედ ორსულობასთან დაკავშირებული ჰიპერტენზიით არის გამოწვეული პერინატალური სიკვდილიანობის შემთხვევათა 20-25% (Yallampalli et al., 1996). ჰიპერტენზია, ნაყოფის ზრდის შეფერხება და პროტეინურია შეიძლება განვიხილოთ პრეეკლამსიის დამახასიათებელ ნიშნებად.

რიგ შრომებში ნაჩვენებია, რომ პრეეკლამპსიური მდგომარეობის მოდელირება ექსპერიმენტული კვლევის დროს ვირთაგვებზე შესაძლებელია აზოტის ოქსიდის სინთაზას ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერით ინჰიბიციის საშუალებით (Rees et al., 1990). ნაჩვენებია აგრეთვე, რომ აზოტის ოქსიდის სინთეზის ინჰიბირება მაკე ვირთაგვებში იწვევს პროტეინურიას, ნაყოფის ზრდის შეფერხებას და, ამავე დროს, არ ცვლის გესტაციის ხანგრძლივობას (Yallampalli, Garfielsd, 1993; Buhimshi et al., 1995b). ამ კვლევებში დადგენილია, რომ აზოტის ოქსიდი მთავარ როლს ასრულებს სისტემური არტერიული წნევის რეგულაციაში და, რომ მისი გენერაციის დარღვევა იწვევს ჰიპერტენზიას და პრეეკლამპსიას მაკე ვირთაგვებში. ფაქტიურად ეს არის პრეეკლამპსიის უაღრესად ადეკვატური ექსპერიმენტული მოდელი, რომლის გამოყენება გვაძლევს საშუალებას შევისწავლოთ პრეეკლამპსიის პათოგენეზი და სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური ნივთიერებების გავლენა პრეეკლამ-პსიის პათოგენეზზე, ჰიპერტენზიაზე, პერინატალურ სიკ-ვდილიანობასა და ნაყოფის წონაზე.

აღნიშნული მოსაზრებებიდან გამომდინარე, ჩვენი ცდების მეორე სერიაში შევეცადეთ გაგვერკვია კალცი-ტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის გავლენა აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბირებით გამოწვეული პრეეკლამპსიისმაგვარი სიმპტომატიკის რევერსიაზე.

როგორც უკვე აღინიშნა, გამოყენებული იყო ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერი და სინთეტური კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი.

ცდები ჩატარდა 300-350 გ მასის მქონე მაკე ვირთაგვებზე, რომლებსაც პრეეკლამპსიის მდგომარეობის ჩამოყალიბების მიზნით გესტაციის მე-17 დღიდან ყოველ-დღიურად, მშობიარობამდე ინტრაპერიტონეალურად უკეთ-დებოდათ ფიზიოლოგიურ ხსნარში გახსნილი ნიტრო-L-

არგინინ მეთილ ესტერის ინიექცია, დოზით 50 მგ/კგ-ზე. საკონტროლო ცხოველების ჯგუფს უკეთდებოდა იგივე მოცულობის ფიზიოლოგიური ხსნარის ინიექცია. ცხოველები დაყოფილი იყო ორ ჯგუფად:

1. ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის (L-NAME) ჯგუფი – მხოლოდ L-NAME-ს ინიექცია, და
2. ნიტრო-L-არგინინის და კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის კომბინირებული ინიექცია.

სისტემური არტერიული წნევა ყველა ცხოველში იზომებოდა (კუდზე დამაგრებული მანჟეტის მეშვეობით) როგორც პრეპარატების შეყვანამდე, ისე მას შემდეგ ყოველდღიურად და მშობიარობის შემდგომ ორი დღის განმავლობაში.

მშობიარობა ხდება გესტაციის 21-22-ე დღეს. მშობიარობის მომდევნო ერთი საათის განმავლობაში ხდებოდა ნაყარის რაოდენობის და მდგომარეობის ზოგადი შეფასება და აწონვა.

ცდების ამ სერიის პარადიგმა მოცემულია ცხრილში 2.

ცხრილი 2

ცხოველთა ჯგუფები და გამოყენებული საინექციო ნივთიერებები მეორე სერიის ექსპერიმენტებში, ჩატარებული მაკე ვირთაგვებზე

ცხოველთა ჯგუფები (ფრჩხილებში მითითებულია ცხოველთა რაოდენობა)	საინიექციო ნივთიერება	
	ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერი (L-NAME), დღეში 50 მგ/კგ	ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერი (L-NAME), დღეში 50 მგ/კგ + კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი (CGRP) – 360 პმოლ
I ექსპერიმენტული (6)	+	-
II ექსპერიმენტული (6)	-	+

როგორც მოტანილი ცხრილი აჩვენებს, ცდების მეორე სერიაში გამოყენებული იყო ცხოველთა ორი ჯგუფი,

თითოეული ჯგუფი შედგებოდა 6 ცხოველისგან. ამდენად, ცდების მეორე სერიაში სულ გამოყენებული იყო 12 მაკე ვირთაგვა.

სისტემური არტერიული წნევის განსაზღვრა "უსისხლო" მეთოდით კუდის არტერიიდან

სისტემური არტერიული წნევას "უსისხლო" მეთოდით დისკრეტულად ვზომავდით პროფ. გ. აბულაძის მიერ დამუშავებულ და შექმნილ გამზომი ხელსაწყო " არტერია"-ს გამოყენებით. მცირე ზომის მანჟეტი თავსდებოდა ცხოველის კუდზე, რომელიც სპეციალური ნათურის მეშვეობით განუწყვეტლივ თბებოდა 37°C-მდე. ცხოველის ტემპერატურა რექტალურად იზომებოდა თერმოწყვილის საშუალებით და მიღებული მონაცემები გამოისახებოდა ციფრულ მონიტორზე.

სისტემური არტერიული წნევის მონაცემები აღირიცხებოდა ოსცილოგრაფის მეშვეობით. იზომებოდა სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევა და შემდეგ ვითვლიდით საშუალო არტერიულ წნევას.

სტატისტიკური ანალიზი

საშუალო სიდიდეები და მათი სტანდარტული გადახრა გაითვლებოდა სისტემური არტერიული წნევის საშუალო დონის დადგენისას როგორც გესტაციის, ისე მშობიარობის შემდეგ ორი დღის განმავლობაში, ითვლებოდა აგრეთვე საშუალო სტატისტიკური მნიშვნელობა და მისი სარწმუნობა ნაყარის წონისთვის და სიკვდილიანობლის მაჩვენებლისთვის.

ანალიზი ჩატარდა სტიუდენტის კრიტერიუმის გამოყენებით როგორც ჯგუფური, ისე დაწყვილებული მონაცემებისთვის. თუ P-ს მნიშვნელობა 0.05-ზე ნაკლები ($P<0.05$) იყო, მონაცემი განიხილებოდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ.

თავი IV.

ბაზალური ტონუსი და თავის ტვინის სისხლძარღვების გლუვი კუნთების რეაქტიულობა მეტაბოლური კონტროლის ფაქტორების მიმართ

ნ. მითაგვარია, ნ. ჩიტაიშვილი, მ. ჯანელიძე, ე. სუხიშვილი

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. A, 2008, ტ. 34, N 5-6, 339-346

БАЗАЛЬНЫЙ ТОНУС И РЕАКТИВНОСТЬ ГЛАДКИХ МЫШЦ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА К ФАКТОРАМ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Н. Митагвария, Н. Читаишвили*, М. Джанелидзе*, Е. Сухишвили*

Институт физиологии им. И. Бериташвили,
*Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе

Принята 08.09.2008

Показано, что факторы, действие которых должно активировать расслабление гладких мышц, в пиальных артериях малоэффективны. Характер действия метаболитов определяется уровнем базального тонуса. На низком исходном тонусе гиперкапнический раствор, аденозин и АТР не способны существенно изменить напряжение гладких мышц. Однако реактивность гладкомышечных клеток к тем же факторам, подаваемым в тех же концентрациях достоверно проявляется в условиях предварительного повышения тонуса гладкой мускулатуры. Полученные результаты указывают также на то, что реактивность гладких мышц сосудов к метаболитам вариабельна. Метаболический контроль нельзя рассматривать только как прямое действие продуктов деятельности нервной ткани на сосудистую стенку. Необходимо также изучение механизмов регуляции, предопределяющих уровень базального тонуса.

Ключевые слова: базальный тонус, гладкие мышцы, метаболиты

На современом этапе понимание механизмов метаболической регуляции артерий коры головного мозга требует точных знаний по двум вопросам, это: а) подробная информация об уровне базального тонуса и реактивности гладких мышц мелких пиальных артерий; б) данные о механизмах прямого действия на гладкомышечные клетки метаболитов, постоянно присутствующих в межклеточной жидкости.

Правомерность постановки обоих вопросов определяется наличием в литературе лишь косвенной информации о функциональных особенностях гладкой мускулатуры пиальных артерий. Данные о действии метаболитов на гладкие мышцы магистральных артерий описаны более или менее подробно (Азин, 1981, 1982). Однако следует отметить, что их использование для изучения механизмов регуляции тонуса мелких пиальных артерий ограничено, так как эти сосуды отличаются пространстсвенной организацией, биохимическими характеристиками и уровнем базального напряжения.

Известно, что при ишемии мозга, усилении функциональной активности нейронов или электростимуляции происходит значительное возрастание концентрации аденозина и АТР в околососудистой области, что приводит к значительному вазомоторному эффекту (Rubio et al., 1978; Picano 2000; Fozard 2003; De Sarro et al., 1999). Источником увеличения концентрации данного метаболита в межклеточной среде могут быть как нервные клетки, так и симпатические нервные окончания в стенке кровеносных сосудов (Maramatsu et al., 1980; Elalfy et al., 2006; Shimizu et al., 2002). Отмечено также возрастание концентрации в межклеточной среде CO_2 и K^+ (Berpe et al., 1980).

Исходя из изложенного, целью настоящей работы была оценка уровня базального напряжения гладких мышц мелких пиальных артерий и исследование их реактивности на биологически активные вещества.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЙ

Одним из наиболее объективных методов анализа функции сосудистых гладких мышц следует признать измерение (посредством механотронных преобразователей) параметров сократимости изолированных сосудистых препаратов. Метод позволяет измерить степень повышения или понижения тонуса сосудов при действии на них различных факторов. При таком подходе предоставляется возможность анализа некоторых механизмов регуляции тонуса гладких мышц без участия в них центрогенных нейрогуморальных сигналов. При этом имеется неисчерпаемая возможность изучения последовательного или комбинированного действия различных биологически активных веществ на реактивность гладких мышц. Такой подход, как уже

было сказано, с успехом использовался при изучении функции гладких мышц крупных сосудов головного мозга.

Опыты проводились на кольцевых сегментах мелких ответвлений изолированных пиальных артерий (бассейн средней мозговой артерии) крупного рогатого скота. По своей анатомической локализации такой сосуд относится к категории приводящих сосудов, которые обеспечивают кровоснабжение определенных зон коры головного мозга, регуляцию кровотока в более мелких (в том числе радиальных) артериях и, таким образом, их следует признать важным звеном системы регуляции кровоснабжения коры головного мозга.

Для изготовления изолированных сосудистых препаратов использовали способ изготовления кольцевых сегментов (Ведерников, Игнатенко, 1981). При использовании данного способа значительно не повреждается архитектоника и цельность сосудистого препарата, пространственная ориентация сосудистых гладких мышц. Структурная цельность препарата обычно контролируется под микроскопом.

Выделение препарата из головного мозга животного осуществляется непосредственно после его забоя и сразу же помещается в растворе Кребса.

Перед началом опыта, под бинокулярным микроскопом готовится кольцевой сегмент (диаметром 500мкм и шириной 1,5мм). С помощью специального инструмента препарат помещают в маленькой ваночке проточной камеры, в которой препарат насаживают на металлические крючки. Один из крючков жестко прикреплен к штоку механотрона. Препарат вытягивают, при этом величину постоянного натяжения препарата подбирают в результате тестирования сократимости гладких мышц. Тестирование проводится с помощью стандартных растворов, которые содержат калий в концентрации 80 М. Обычно среднее натяжение составляет 5,1 мН.

Сократительную активность изолированных сосудистых препаратов возможно регистрировать в изометрическом режиме на тензометрической установке с механотронами типа 6МХ1С (рис. 1).

Сигналы с механотронов передаются на усилители, в которых используется мостовая схема. Калибровка механотронов осуществляется в миллиньютонах (мН). С этой целью горизон-

тальный шток нагружается стандартными гирями малого веса и на бумажной ленте регистратора фиксируется отклонение пера писчика от исходного положения. Такой метод вполне приемлем с точки зрения решения поставленной задачи, так как в технике механотроны указанного типа (механоэлектрические или тензометрические датчики) используются для прецизионной регистрации линейных перемещений и усилий. Калибровка каждого механотрона проводится индивидуально. Диапазон изменений обычно должен составлять 0-10,2 мН, что вполне удовлетворяет потенциальным характеристикам исследуемых нами объектов.

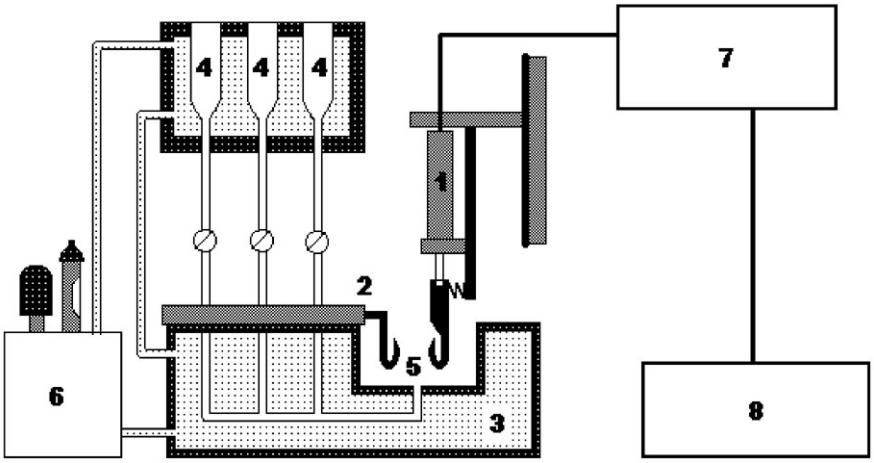


Рис. 1. Блок-схема механотронной установки. Обозначения: 1 – механотрон, 2 – механизм натяжения и калибровки; 3 – термостатированная камера; 4 – колбочки с раствором Кребса; 5 – рабочая камера; 6 – ультратермостат; 7 – блок усилителей; 8 – регистратор

В качестве питающего раствора использовали проточный раствор Кребса. Колебание pH раствора допустимо в пределах 7.35-7.45. Постоянство температуры раствора во время опыта поддерживается с помощью ультратермостата (на уровне 37 ± 0.5°C), который перекачивал подогретую воду в водяные рубашки специальных колб и в единую, непрерывную проточную систему термостатированной камеры.

Для анализа сократимости сосудистых препаратов мелких пиальных артерий исследуемые фармакологические вещества и метаболиты необходимо добавить в питающий раствор Кребса,

который должен готовиться непосредственно перед каждым опытом. Длительность воздействия и концентрация используемого вещества подбираются по желанию экспериментатора. Вещества вводятся в рабочую камеру ваночки с интервалами 15-30 минут. Такой подход позволяет изучить действие метаболических факторов регуляции на изолированный сосудистый препарат и провести сравнительную оценку с эффектами других факторов.

Первая серия опытов была направлена на выявление механизмов расслабления гладких мышц, т.е. определения уровня базального напряжения. В качестве активатора процессов расслабления гладких мышц использовали папаверин в концентрации (10^{-7}-10^{-4} М/л), вызывающий значительный вазодилятаторный эффект при действии на мозговые сосуды. Для предварительной активации гладких мышц применяли гистамин (в концентрации 10^{-9}-10^{-3} М/л).

С целью выявления величины функционального резерва для сокращения гладких мышц была проведена вторая серия опытов, в которых в качестве активатора использовали серотонин (в концентрации 10^{-7}-10^{-3} М/л).

Данные об уровнях напряжения гладких мышц (величина расслабления или сокращения) обрабатывались методами вариационной статистики (t-критерий Стьюдента).

Всего было проведено 36 опытов на том же количестве сегментов пиальных артерий (2 серии экспериментов), со 108 измерениями.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исходных условиях опыта были выявлены незначительные по величине реакции мелких пиальных артерий на папаверин. Реакции расслабления появлялись только после предварительной активации гладких мышц гистамином (рис. 2). Следовательно был зарегистрирован низкий исходный тонус исследуемых гладких мышц и, практически, отсутствие в них функционального резерва для расслабления.

Исходя из полученных результатов появилась необходимость определения величины функционального резерва для сокращения. В качестве активатора использовали серотонин, вызывающий мощные сократительные реакции гладкой мускулятуры магистральных артерий мозга.

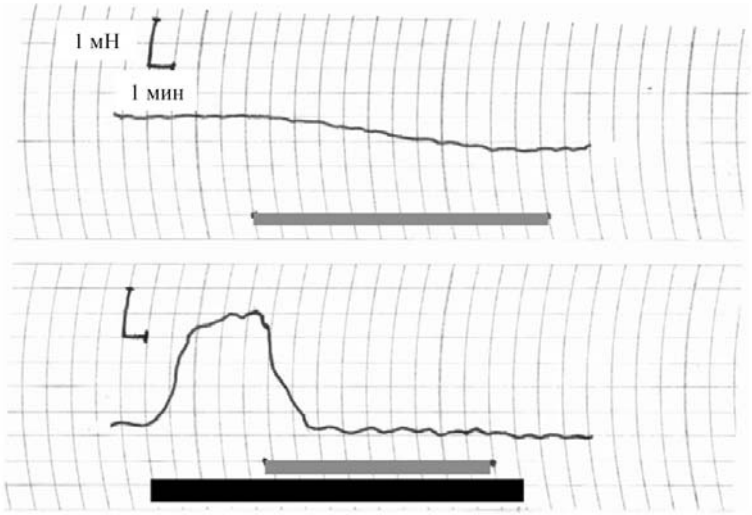


Рисунок 2. Действие папаверина (бледня жирная линия) на тонус гладких мышц мелких пиальных артерий: А – в условиях исходного тонуса; В – в условиях предварительной активации тонуса гистамином (черная жирная линия).

Как и предполагалось, данный моноамин вызвал относительно мощное сокращение гладких мышц (до 7,52±0.38 мН), что указывает на достаточно большой резерв регуляции в направлении повышения тонуса (рис. 3).

Таким образом если папавериновая реакция выявила среднюю статистическую величину расслабления – 0.71 мН, то величины максимальной серотониновой реакции составила – 7.52 мН. Исходя из этого и с целью дальнейшего рассмотрения результатов последующих опытов мы посчитали возможным ввести количественный показатель регуляторных врзможностей сосудистой стенки в виде соотношения резервов сокращения и расслабления и назвали его «регуляторным индексом» (РИ). По нашим данным для мелких пиальных артерий этот индекс будет:

$$РИ = 7.52/0.71 = 10.5 \text{ ед.}$$

Цифровое значение этого показателя позволяет прогнозировать направленность действия на сосудистую стенку любого вазоактивного фактора, в том числе и фармакологического. Можно полагать, что чем выше значение величины индекса, тем меньше вероятность вызвать расслабление вазодилятаторным

фактором. При значении РИ меньше 1 предполагается исходно высокий уровень базального напряжения сосудистой стенки и минимальные возможности для использования функционального резерва сокращения, и соответственно максимальные для реализации резервов расслабления.

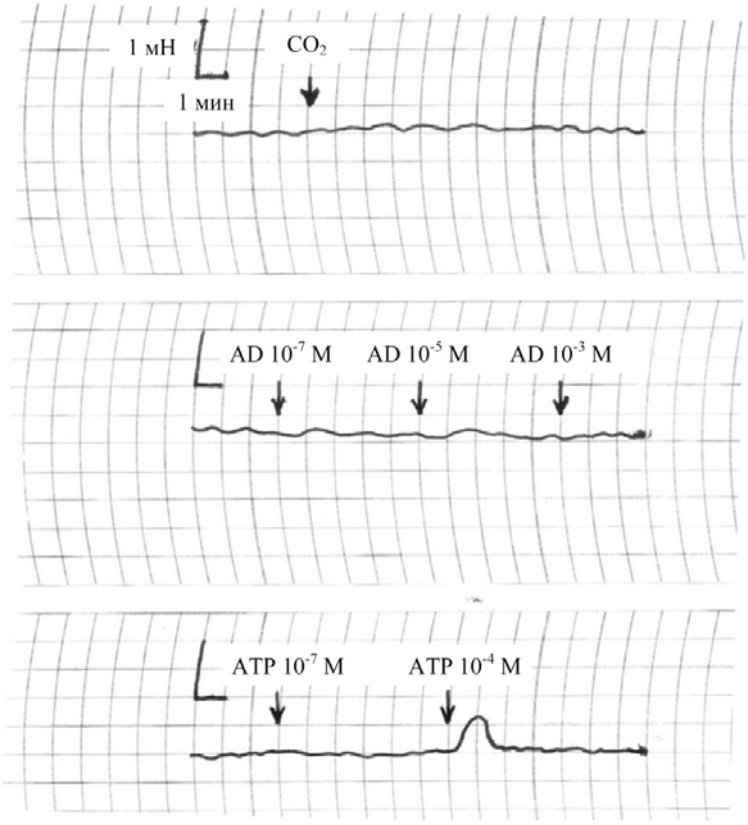


Рисунок 3. Действие аденозина (AD), гиперкапнического раствора (CO_2) и ATP на тонус мелких пиальных артерий в исходных условиях.

Итак, результаты наших измерений (высокие значения РИ) позволяют предположить, что факторы, действие которых должно активировать расслабление гладких мышц, в пиальных артериях малоэффективны. Данные показали, что уровень базального тонуса, следовательно (РИ), определяет также и характер действия метаболитов. Так, на низком исходном тонусе гиперкапнический раствор, аденозин и ATP не способны существенно изменить напряжение гладких мышц (рис. 3).

Однако реактивность гладкомышечных клеток к тем же факторам, подаваемым в тех же концентрациях достоверно проявилась в условиях предварительного повышения тонуса гладкой мускулатуры, т.е. в условиях уменьшающих резерв сокращения, и соответственно увеличивающих резерв расслабления (Таблица 1). Полученные результаты указывают также на то, что реактивность гладких мышц сосудов к метаболитам вариабельна. Ее проявление зависит от исходного уровня работы клеточных механизмов сосудистой стенки, определяющих исходный тонус.

Таблица 1

Вызванная метаболическими фаторами реакция расслабления гладких мышц пиальных артерий ($p<0.05$)

Воздействие	Величина расслабления (мН)	
	На фоне серотонина (I серия)	На фоне гистамина (IIсерия)
Аденозин ($3.75 \cdot 10^{-5}$М/л)	2.22±0.52, n=14	2,74±0,15, n=16
АТР (10^{-7}М/л)	Реакции нет, n=13	3,14±0,24, n=14
K^+ (8мМ/л)	2,6±0,43, n=14	2,39±0,3, n=12
CO_2 (pCO_2=50-60 мм рт.ст)	2,71±0,46, n=13	3,6±0,11, n=12

Метаболический контроль нельзя рассматривать только как прямое действие продуктов деятельности нервной ткани на сосудистую стенку. Необходимо также изучение механизмов регуляции, предопределяющих уровень базального тонуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азин А.Л. Роль pH в механизме действия CO_2 на гладкую мускулатуру артерий головного мозга. Бюлл. эксперим. биол. и медицины, 1981, 91, 4, 388-389.
2. Азин А.Л. Роль кислорода и двуокиси углерода в регуляции базального тонуса артерий головного мозга. Дисс. докт. мед.наук. Свердловск, 1982.
3. Ведерников Ю., Игнатенко А. О наличии специфических рецепторов к брадикинину в гладкой мышце артерий и вен. Бюлл. эксперимен. биол. и медицины, 1981, 91Э, 1, 14-15.

4. Berbe R. The role of Adenosine in the regulation of coronary blood flow. Circul. Res., 1980, 47, 6, 807-813.
5. De Sarro G., De Sarro A., Di Paola E., Bertorelli R. Effects of adenosine receptor agonists and antagonists on audiogenic seazure-sensible DBA/2 mice. European Journal of Pharmacology, 1999, 371, 2-3, 137-145.
6. Elalfy J., Tan H., Wang R., Speth F., Leenen H. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2006, 40, 6, 908.
7. Fozard J. The case for a role for adenosine in asthma: almost convincing? Current Opinion in Pharmacology, 2003, 3, 3, 264-269.
8. Maramatsu I., Fujiware M., Miura A., Shibata s. Pharmacology, 1980, 21, 3, 198-205.
9. Picano E., Abbracchio M. Adenosine, the imperfect endogenous anti-ischemic cardio-neuroprotector, 2000, 52, 2, 75-82.
10. Rubio H., Berne R., Winn H. Production, metabolism and possible function of adenosine in brain tissue in situ. In: Cerebral vascular smooth muscle and its control. Amsterdam:Elsevier, North Holland, 1978, 335-379.
11. Shimizu Y., Minatoguchi Sh., Hashimoto K., Uno Y., Arai M., Wang N., Chen X., Lu C., Takemura G., Shimomura M., Fujiwara T., Fujiwara H. The role of serotonin in ischemic cellular damage and the infarct size-reducing effect of sarpogrelate, a 5-hydroxytryptamine-2 receptor blocker, in rabbit hearts. Journal of the American College of Cardiology, 2002, 40, 7, 1347-1355.

თავის ტვინის სისხლძარღვთა გლუვი კუნთების ბაზალური ტონუსი და მათი რეაქტიულობა მეტაბოლური კონტროლის ფაქტორებისადმი

ნ. მითაგვარია, ნ. ჩიტაიშვილი*, მ. ჯანელიძე*, ე. სუხიშვილი*

ი.ბერიტაშვილის სახ. ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი,
*პ. შოთაძის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემია

რეზიუმე

ნაჩვენებია გლუვი კუნთების მოდუნების აქტივაციის ფაქტორების არაეფექტურობა პიალური არტერიების შემოთხვევაში. მეტაბოლიტების მოქმედების ხასიათს განაპირობებს ბაზალური ტონუსის დონე. თუ სისხლძარღვის საწყისი ტონუსი დაბალია, მაშინ ვერც ჰიპერკაპნური სითხე, ვერც ადენოზინი და ATP ვერ იწვევს გლუვი კუნთების დაძაბულობის მნიშვნელოვან ცვლილებას. მაგრამ გლუვკუნთოვანი უჯრედების რეაქტიულობა იგივე ფაქტორებისადმი (იგივე კონცენტრაციებით) სარწმუნოდ ვლინდება თუ წინასწარ მოხდა მათი ტონუსის მატება. შედეგები მოწმობს, რომ მეტაბოლიტებისადმი გლუვი კუნთების რეაქტიულობა ვარიაბელურია. მეტაბოლური კონტროლი არ უნდა განვიხილოთ, მხოლოდ როგორც ნერვული ქსოვილის მოქმედების შედეგად მიღებული პროდუქტების პირდაპირი მოქმედება სისხლძარღვთა კედელზე. საჭიროა აგრეთვე იმ მარეგულირებელი მექანიზმების კვლევა, რომლებიც განაპირობებენ ბაზალური ტონუსის დონეს.

BASAL TONE OF CEREBROVASCULAR SMOOTH MUSCLES AND THEIR REACTIVITY TO METABOLIC FACTORS

N. Mitagvaria, N. Chitaishvili*, M. Janelidze*, E. Sukhishvili*

I. Beritashvili Institute of Physiology,
*P. Shotadze Tbilisi Medical Academy

SUMMARY

Inefficiency of smooth muscles relaxing factors in relation to pial vessels is described. Peculiarities of metabolites action are conditioned by the level of basal tone. If an initial level of vascular tone is low, neither hypercapnic solution, nor adenosine or ATP can significantly change the smooth muscles tension. But reactivity of smooth muscles to the action of same factors (with same concentration) can be revealed when the tone preliminary is increased. In accordance with received data the reactivity of smooth muscles to metabolites is variable. Metabolic control does not assume just direct action of the products of neural tissue activity on the vascular wall. The mechanisms involved in regulation of vascular basal tone must be also taking into account.

თავი V.

წყალბადის იონების როლი თავის ტვინის ქერქის არტერიების გლუვ კუნთებზე ნახშირორჟანგისა და ადენოზინის მოქმედების მექანიზმში

ნ. ჩიტაიშვილი, ი. დიასამიძე, ნ. მითაგვარია, ე. სუხიშვილი

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. A, 2008, ტ. 34, N 5-6, 375-380

წყალბადის იონების როლი თავის ტვინის ქერქის არტერიების გლუვ კუნთებზე ნახშირორჟანგისა და ადენოზინის მოქმედების მექანიზმში

ნ. ჩიტაიშვილი, ი. დიასამიძე*, ნ. მითაგვარია, ე. სუხიშვილი**

პ. შოთაძის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემია, *შ. რუსთაველის სახ. ბათუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, **ი. ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი

მიღებულია 16.10.2008

იზოლირებული წვრილი პიალური არტერიების გლუვი კუნთების რკალისებრ პრეპარატებზე ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ნახშირორჟანგს და წყალბადის იონებს თავის ტვინის წვრილი პიალური არტერიების გლუვ კუნთებზე მოქმედების დამოუკიდებელი მექანიზმები გააჩნიათ. უჯრედგარეთა არეში პ -ის ცვლილება არ იწვევს ეკზოგენური CO_2-სადმი გლუვი კუნთების რეაქტიულობის ცვლილებას. ხოლო აცეტაზოლამიდის წინასწარი შეყვანის შემდეგ პრაქტიკულად ისპობა ჰიპერკაპნური ხსნარით გამოწვეული გლუვი კუნთების მოდუნების რეაქცია.

ზემოთქმულის შედეგად კეთდება დასკვნა, რომ წვრილი პიალური არტერიების გლუვ კუნთებზე ნახშირორჟანგის მოქმედების მექანიზმი დამოკიდებულია უჯრედშიდა პ -ის მაკონტროლირებელ სისტემაზე.

საკვანძო სიტყვები: წვრილი პიალური არტერიები, გლუვი კუნთები, წყალბადის იონები, ნახშირორჟანგი

ცერებრული სისხლძარღვების კედელზე მეტაბოლიტების მოქმედების მექანიზმის საკითხი მჭიდრო კავშირშია წყალბადის იონების როლთან ამ მექანიზმის ფუნქციონირებაში. ლიტერატურაში საკმარისადაა დაგროვილი ურთიერთგამომრიცხავი მონაცემები ამ საკითხის ირგვლივ, რაც ასახავს იმ ქიმიური პროცესების გარკვეულ თავისებურებებს, რომლებიც უჯრედულ დონეზე სხვადასხვა

მეტაბოლიტების მოქმედების შედეგად ვითარდება. კერძოდ, არის მონაცემები, რომ პ გავლენას ახდენს უჯრედშიდა ფერმენტების აქტივობაზე [1-3, 8, 13]. ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მიხედვით ნახშირორჟანგის მოქმედება ცერებრული სისხლძარღვების ტონუსზე შესაძლებელი განხორციელდეს როგორც ნეირორეფლექტორული, ისე სისხლძარღვებზე პირდაპირი და არაპირდაპირი (უჯრედგარეთა pH-ის ცვლილებით) გზით [4-7, 9, 10, 11].

გამომდინარე ზემოთქმულიდან, მიზნად წარმოდგენილი ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა აღნიშნული საკითხების დამატებითი კვლევა წვრილი პიალური არტერიების გლუვი კუნთის რკალისებრი პრეპარატის გამოყენებით, რაც მიღებული შედეგების ცალსახა ინტერპრეტირების საშუალებას მოგვცემდა.

მასალა და მეთოდიკა

ცდები ტარდებოდა მსხვილფეხა საქონელის იზოლირებულ წვრილ პიალურ არტერიებზე. იზლორებული სისხლძარღვის პრეპარატის დამზადებისათვის გამოიყენება რკალისებრი სეგმენტების დამზადების წესი [12]. ამ წესის გამოყენების შედეგად მნიშვნელოვნად არ ზიანდება სისხლძარღვის პრეპარატის არქიტექტონიკა, მთლიანობა და არტერიების გლუვი კუნთების სივრცითი ორიენტაცია. პრეპარატების სტრუქტურული მთლიანობა კონტროლირდება მიკროსკოპის ქვეშ.

იზოლირებული სისხლძარღვების კონტრაქტილური აქტივობის რეგისტრაცია შესაძლოა ტენზომეტრულ დანადგარზე იზომეტრულ რეჟიმში 6MX1C ტიპის მექანოტრონებით (დანადგარის აღწერა და მისი გამოყენების პრინციპი მოცემულია ჟურნალის ამავე ნომერში გამოქვეყნებულ სტატიაში [14].

მკვებავ ხსნარად ჩვენ ვიყენებდით კრებსის გამდინარე ხსნარს რომლის შემადგენლობა (მმოლ/ლ) იყო შემდეგი: NaCl – 118,0; KCl – 4,7; $NaHCO_3$ – 14,9; KH_2PO_4 – 1,18; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ – 1,17; $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ – 2,5; გლუკოზა – 11,0. ცდები ტარდებოდა ხსნარის pH-ის კონტროლის ქვეშ, რომლის გაზომვა მთელი ცდის განმავლობაში ხორციელდებოდა უშუალოდ ყოველი ზემოქმედების წინ pH-მეტრის საშუალებით.

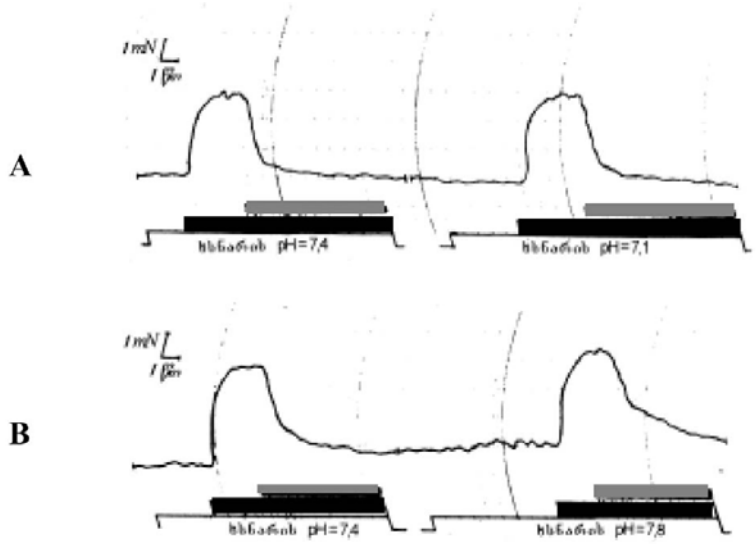
ცდების პირველ სერიაში შევისწავლეთ ჰიპერკაპნური ხსნარის (PCO_2 = 50-60 mmHg) და ადენოზინის ($3,75 \cdot 10^{-5}$ მოლი) გლუვ კუნთებზე მოქმედების თავისებურებანი უჯრედგარეთა სითხეში pH-ის წანაცვლებისას, როგორც "მჟავე" ისე "ტუტე" მიმართულებით. ყოველი ცდის დასაწყისში ვატარებდით ჰიპერკაპნური ხსნარისა და ადენოზინის საკონტროლო ზემოქმედებას გლუვი კუნთების ჰისტამინით წინასწარი აქტივაციის პირობებში (ამ დროს pH-ის საწყისი მნიშვნელობა იყო 7.35-7.45. შემდეგ 10-15 წუთის განმავლობაში ვცვლიდით pH-ს ან ერთი ან მეორე მიმართულებით და კვლავ ვატარებდით ჰიპერკაპნური ხსნარითა და ადენოზინით (იგივე, კონცენტრაციებით რაც საკონტროლო ცდებში) ზემოქმედებას. ყველა ხსნარის pH-ი მოწმდებოდა უშუალოდ ზემოქმედების წინ (ჩატარებული გაზომვების სტატისტიკური მონაცემები მოტანილია ცხრილში 1).

ცდების მეორე სერიაში პიალური არტერიების გლუვ კუნთებზე ნახშირორჟანგის მოქმდების მექანიზმში უჯრედშიდა pH-ს როლის გარკვევის მიზნით, გამოვიყენეთ უჯრედშიდა კარბოანჰიდრაზას ინჰიბიტორი – აცეტაზოლამიდი 10^{-5} მოლ/ლ კონცენტრაციით. ყველა ექსპერიმენტში წინასწარ რეგისტრირდებოდა გლუვი კუნთების საკონტროლო რეაქცია ჰიპერკაპნიაზე ჰისტამინური აქტივაციის პირობებში. ნორმოკაპნურ პირობებში გლუვი კუნთების საწყისი ტონუსის და ფუნქციური მდგომარეობის აღდგენის შემდეგ 5-10 წუთის განმავლობაში ვმოქმდებდით აცეტაზოლამიდით.

მიღებული შედეგები და მათი განხილვა

ჩატარებული ცდების შედეგად დადგინდა, რომ მიუხედავად ხსნარის pH-სა, გლუვი კუნთების კონტრაქტილური რეაქცია ჰისტამინზე პრინციპულად არ შეცვლილა. ასევე პრაქტიკულად იგივე იყო გლუვი კუნთების რეაქცია ჰიპერკაპნური ხსნარის მოქედებისას (როგორც "მჟავე" ისე "ტუტე" პირობებში). ასე მაგალითად, თუ საკონტროლო პირობებში (pH = 7,35-7,45) გლუვი კუნთების მოდუნების რეაქცია ჰიპერკაპნური ხსნარის მოქმედებისას შეადგენდა ჰისტამინური რეაქციის 92%-ს, "მჟავე" არეში იგივე რე-

აქციამ შეადგინა 90,7%, ხოლო “ტუტე” არეში – 90.4% (სურ. 1).



სურ. 1. ჰიპერკაპნური ხსნარის მოქმედება წვრილი პიალური არტერიების გლუვ კუნთებზე უჯრედგარეთა pH-ის სხვადასხვა მნიშვნელობებისას. ***აღნიშვნები:*** მუქი სქელი ხაზი – ჰისტამინით მოქმედება, ბაცი სქელი ხაზი – ჰიპერკაპნური ხსნარით მოქმედება.

გლუვი კუნთების მოდუნების რეაქცია ადენოზინის შეყვანისას გარკვეულწილად დამოკიდებული იყო უჯრედგარეთა pH-ის დონეზე.

“მჟავე” არეში ადენოზინზე მოდუნების რეაქციამ შეადგინა ჰისტამინური ფონური კონტრაქტურის 56,6%, ხოლო იგივე კონცენტრაციით მოქმედებისას “ტუტე” არეში – 67%. რაც შეეხება საკონტროლო (ნორმალური pH-ის დროს) რეაქციას, იგი შეადგენდა 73,6%-ს. აღნიშნული რეაქციების რაოდენობრივი მონაცემები მოყვანილია ცხრილში 1.

როგორც უკვე აღინიშნა, პიალური არტერიების გლუვ კუნთებზე ნახშირორჟანგის მოქმდების მექანიზმში უჯრედშიდა pH-ს როლის გარკვევის მიზნით, გამოვიყენეთ უჯრედშიდა კარბოანჰიდრაზას ინჰიბიტორი – აცეტაზოლამიდი 10^{-5}მოლ/ლ კონცენტრაციით.

ცხრილი 1

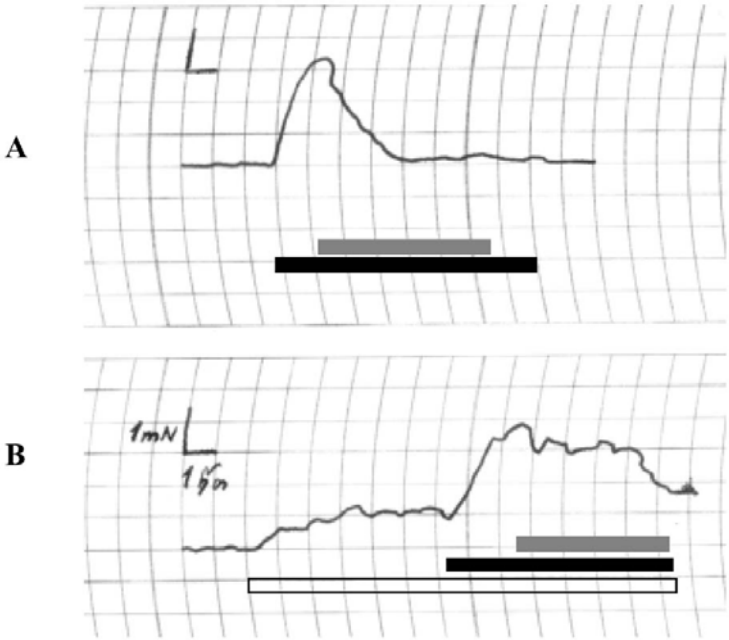
წვრილი პიალური არტერიების გლუვი კუნთების მოდუნების რეაქციის რაოდენობრივი მონაცემები ჰიპერკაპნური ხსნარისა და ადენოზინის მოქმედებისას უჯრედგარეთა pH-ს სხვადასხვა დონის პირობებში

ზემოქმედება	მოდუნების ამპლიტუდა [მნ]		
	pH=7,1-7,0	**pH=7,35-7,45**	**pH=7,6-7,8**
CO_2	3,33±0,27, n=11	3,6±1,1, n=60	2,95±0,26, n=13
ადენოზინი	1,75±0,12, n=17	2,74±0,15, n=56	2,25±0,41, n=12

გლუვი კუნთების საკონტროლო რეაქცია ჰიპერკაპნიაზე ჰისტამინური აქტივაციის პირობებში მოცემულია სურათზე 2. ნორმოკაპნურ პირობებში გლუვი კუნთების საწყისი ტონუსის და ფუნქციური მდგომარეობის აღდგენის შემდეგ 5-10 წუთის განმავლობაში აცეტაზოლამიდით მოქმედების შედეგად გამოვლინდა, რომ აღნიშნული ინჰიბიტორის შეყვანის შემდეგ ხდება გლუვი კუნთების ტონუსის გარკვეული მატება. აცეტაზოლამიდის მოქმდების ფონზე შეისწავლებოდა ჰისტამინით წინასწარ აქტივირებული პიალური არტერიების გლუვი კუნთების რეაქცია ჰიპერკაპნურ ხსნარზე. ასეთ შემთხვევაში ჰიპერკაპნური რეაქცია ან საერთოდ არ ვლინდებოდა, ან იყო ფრიად უმნიშვნელოდ გამოხატული (სურ. 2). ამგვარად შეიძლება ვამტკიცოდ, რომ აცეტაზოლამიდით უჯრედშიდა კარბოანჰიდრაზის აქტივობის ინჰიბიცია იწვევს სისხლძარღვის გლუვ კუნთზე ნახშირორჟნგის გავლენის დათრგუნვას.

ამგვარად, მიღებული შედეგები გვაძლევს საშუალებას ვამტკიცოთ, რომ ნახშირორჟანგს და წყალბადის იონებს თავის ტვინის წვრილი პიალური არტერიების გლუვ კუნთებზე მოქმედების დამოუკიდებელი მექანიზმები გააჩნიათ. უჯრედგარეთა არეში pH-ის ცვლილება გავლენას ახდენს გლუვ კუნთებზე ადენოზინის ეფექტზე და ამავე დროს არ იწვევს ეკზოგენური CO_2-სადმი გლუვი კუნთების რეაქტიულობის შესამჩნევ ცვლილებას. აცეტაზოლამიდის წინას-

წარი შეყვანის შემდეგ პრაქტიკულად ითრგუნრბა ჰიპერ-კაპნური ხსნარით გამოწვეული გლუვი კუნთების მო-დუნების რეაქცია.



სურ. 2. ჰიპერკაპნური ხსნარის მოქმედება წვრილი პიალური არტერიების გლუვ კუნთებზე საწყის პირობებსა (A) და აცეტაზოლამიდის (B) მოქმედებისას. ***აღნიშვნები:*** მუქი სქელი ხაზი – ჰისტამინით მოქმედება, ბაცი სქელი ხაზი – ჰიპერკაპნური ხსნარით მოქმედება, შეუვსებელი ხაზი – აცეტაზოლამიდით მოქმედება, რაც უნდა მიუთითებდეს იმაზე, რომ წვრილი პიალური არტერიების გლუვ კუნთებზე ნახშირ-ორჟანგის მოქმედების მექანიზმი დამოკიდებულია უჯრედშიდა pH-ის მაკონტროლირებელ სისტემაზე.

ლიტერატურა

1. Couldwell DL, Dunford R, Kruger NJ, Lloyd DC, Ratcliffe RG, Smith AM. Response of Cytoplasmic pH to Anoxia in Plant Tissues with Altered Activities of Fermentation Enzymes: Application of Methyl Phosphonate as an NMR pH Probe. Ann Bot (Lond). 2008.

2. De Meis L., Tume R., A new mechanism by which an H+ concentration gradient drives the sinthesis of adenosine triphosphate, pH pump and adenosine triposphate sinthesis by the Ca2+-dependent adenosine triphosphatase of sarcoplasmic reticulum. Biochemistry. 1977, 16, 20, 4455-4463.
3. Leniger A. Biochemistry. The molecular basis of Cell Structure and Function, 1976, 186-188.
4. Olsen AK, Keiding S, Munk OL. Effect of hypercapnia on cerebral blood flow and blood volume in pigs studied by positron emission tomography. Comp Med. 2006, 56, 5, 416-420.
5. Pandit JJ, Mohan RM, Paterson ND, Poulin MJ. Cerebral blood flow and ventilatory sensitivity to CO2 measured with the modified rebreathing method. Adv Exp Med Biol. 2008, 605, 480-485.
6. Pandit JJ, Mohan RM, Paterson ND, Poulin MJ. Cerebral blood flow sensitivities to CO2 measured with steady-state and modified rebreathing methods. Respir Physiol Neurobiol. 2007, 159, 1, 34-44.
7. Plum F., Posner I., Raichle M. Cerebral blood flow, pH and cerebral blood flow. Experts Med., 1969, 193, 266.
8. Sauvant C, Nowak M, Wirth C, Schneider B, Riemann A, Gekle M, Thews O. Acidosis induces multi-drug resistance in rat prostate cancer cells (AT1) in vitro and in vivo by increasing the activity of the p-glycoprotein via activation of p38. Int J Cancer. 2008, 123, 11, 2532-2542.
9. Sedlacik J, Kutschbach C, Rauscher A, Deistung A, Reichenbach JR. Investigation of the influence of carbon dioxide concentrations on cerebral physiology by susceptibility-weighted magnetic resonance imaging (SWI). Neuroimage. 2008, 43, 1, 36-43.
10. Serrador JM, Hughson RL, Kowalchuk JM, Bondar RL, Gelb AW. Cerebral blood flow during orthostasis: role of arterial CO2. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006, 290, 4, R1087-R1093.
11. Severinghaus I., Hamilton F., Cotev S. Carbonic acid production and the role of carbonic anhydrase in decarboxylation in brain. J. Biochem., 1969, 114, 703.

12. Ведерников Ю., Игнатенко А. О наличии специфических рецепторов к брадикинину в гладкой мышце артерий и вен. Бюлл. эксперимен. биол. и медицины, 1981, 91, 1, 14-15.

13. Газарян И.Г., Упоров И.В., Чубарь Т.А., Фечина В.А., Мареева Е.А., Лагримини М. Влияние pH на стабильность анионной пероксидазы табака и ее взаимодействие с H2O2. Биохимия.1998, 63, 5, 708-715.

РОЛЬ ИОНОВ ВОДОРОДА В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ АДЕНОЗИНА И УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА НА ГЛАДКИЕ МЫШЦЫ АРТЕРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Н. Читаишвили, И. Диасамидзе[*], Н. Митагвария[**], Е. Сухишвили

Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе; [*]Батумский гос. университет им. Ш. Руставели; [**]Институт физиологии им. И. Бериташвили

РЕЗЮМЕ

На основе исследования препаратов гладких мышц изолированных мелких пиальных артерий, высказано предположение, что двуокись углерода и ионы водорода имеют различные механизмы воздействия на гладкие мышцы мелких пиальных артерий. Изменение pH во внеклеточной среде влияет на эффект аденозина на сократительные элементы и вместе с тем не приводит к изменению реактивности гладких мышц к экзогенному CO_2. После предварительного введения ацетазоламида практически исчезает вызванная гиперкапническим раствором реакция расслабления гладких мышц. Исходя из сказанного делается вывод, что механизм действия двуокиси углерода на гладкие мышцы мелких пиальных артерий зависит от системы контроля внутриклеточного pH.

THE ROLE OF HYDROGEN IONS IN MECHANISMS OF ADENOSINE AND CARBONIC ACID ACTIONS ON SMOOTH MUSCLES OF CEREBRAL ARTERIES

N. Chitaishvili, I. Diasamidze[*], N. Mitagvaria[**], E. Sukhishvili

P. Shotadze Tbilisi Medical Academy; [*]Sh. Rustaveli Batumi State University; [**]I. Beritashvili Institute of Physiology

SUMMARY

On the basis of isolated cerebral arterial smooth muscles preparations study it is suggested that the effect of carbonic acid and hydrogen ions on the smooth muscles of small pial arteries are accomplished by the independent mechanisms. Changes in extracellular pH have influence on effect of adenosine evoked smooth muscle reaction and do not cause changes in reactivity of smooth muscles to the exogenous CO_2. After preliminary administration of acetazolamide the relaxation of smooth muscles caused by hypercapnic solution practically was abolished. That allows suggesting that effect of carbonic acid on small pial arterial smooth muscles is dependent on intracellular pH-controlling system.

თავი VI.

თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის ავტორეგულაციის დინამიკური მახასიათებლების შედარება მაკე და არამაკე ვირთაგვებში

მ. ჯანელიძე, ე. სუხიშვილი, ე. ბიბლური,
ნ. საყვარელიძე, ნ. მითაგვარია

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. A, 2009, ტ. 35, N 1-2,
157-166

თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის დინამიკური მახასიათებლების შედარება მაკე და არამაკე ვირთაგვებში

მ. ჯანელიძე, ე. სუხიშვილი, ე. ბიბლური, ნ. საყვარელიძე, ნ. მითაგვარია

პ.შოთაძის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემია,
ი. ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი

მიღებულია 05.12.2009

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მაკე ვირთაგვებში თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის დინამიკური მახასიათბლების შესწავლა, რაც აუტორეგულაციის სისტემის ცალკეული მექანიზმების თავისებურების გარკვევის საშუალებას მოგვცემდა.

ცდები ჩატარდა გესტაციის მოგვიანო სტადიაში მყოფ და არამაკე საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებზე. გამოყენებული იყო აზოტის ოქსიდის სინთაზას არასელექციური ინჰიბიცია ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის ორგანიზმში შეყვანით.

თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის დინამიკური მახასიათებლების შესწავლა ხდებოდა მწვავე ცდების პირობებში. სისხლის ადგილობრივი ნაკადის რეგისტრაციითვის ვიყენებდით წყალბადის ელექტროქიმური გენერაციის მეთოდს, რომელიც დროში უწყვეტად იძლევა სისხლის ნაკადის თვისობრივი ცვლილების რეგიტრაციის საშუალებას.

მიღებული მახასიათებლების ანალიზი და აუტორეგულაციის ცალკეული მექანიზმების ფუნქციონირების ეფექტურობის შეფასება გვაძლევს საშუალებას დავასკვნათ, რომ მაკე ცხოველების ორგანიზმში, აზოტის ოქსიდის ჭარბი გენერაციის გამო სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის მექანიზმის მოქმედების ეფექტურობა დაქვეითებულია, მაგრამ მისი სრული მოშლა არ ხდება.

საკვანძო სიტყვები: მაკე ვირთაგვები, თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაცია, აზოტის ოქსიდი.

ჰიპერტენზული ენცეფალოპათიისას სისხლძარღვშიდა წნევის მკვეთრი და ჭარბი გაზრდა იწვევს სისხლძარღვთა

ძალისმიერ დილატაციას და ცერებროვასკულური წინაღობის შესაბამის შემცირებას. ამას ბუნებრივად მოსდევს თავის ტვინის მიკროცირკულაციის სისტემაში სისხლის წნევის მატება, რის შედეგად შესაძლოა განვითარდეს ვაზოგენური შეშუპება (5). ვინაიდან მშობიარენი, რომელთაც უვითარდებათ ეკლამპსია, ფეხმძიმობამდე უმეტესწილად ნორმოტენზულები იყვნენ, ციპოლამ და თანამშრომლებმა (4) გამოთქვეს მოსაზრება, რომ ფეხმძიმობის პერიოდი განაპირობებს ან ხელს უწყობს ცერებრული არტერიების ძალისმიერი დილატაციის მდგომარეობის აღმოცენებას, რასაც წნევის მომატებისას მივყავართ ეკლამპსიის სიმპტომატიკამდე. ჩვენს მიერ ადრე გამოქვეყნებულ ექსპერიმენტულ კვლევაში ნაჩვენები იყო, რომ ვირთაგვებში გესტაციის მოგვიანო სტადიაში (მესამე ტრიმესტრი) საკონტროლო, არამაკე ცხოველებთან შედარებით ხდება თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის მრუდის წანაცვლება დაბალი წნევების მიმართულებით (11). დადგინდა აგრეთვე, რომ აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბიცია იწვევს უკუეფექტს – აუტორეგულაციის მრუდის გადანცვლებას მაღალი წნევებისკენ და ამასთან ერთად მაკე და საკონტროლო ვირთაგვების თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის მრუდის მახასიათებლების სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობის მოსპობას. გამომდინარე ზემოთქმულიდან, ჩვენ მიზანშეწონილად ჩავთვალეთ მაკე ვირთაგვებში თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის დინამიკური მახასიათბლების შესწავლა, რაც აუტორეგულაციის სისტემის ცალკეული მექანიზმების თავისებურების გარკვევის საშუალებას მოგვცემდა.

მასალა და მეთოდები

ცდები ჩატარდა გესტაციის მოგვიანო სტადიაში (19-21-ე დღე) მყოფ 12 ცხოველზე და არამაკე (2 ექვსცხოველიანი საკონტროლო ჯგუფი). გამოყენებული ცხოველების მასა შეადგენდა 270-330 გრამს.

აზოტის ოქსიდის სინთაზას არასელექციური ინჰიბიტორი (L-NAME – ნიტრო- L-არგინინ მეთილ ესტერი) ცხოველებში (6 მაკე და 6 არამაკე, საკონტროლო ვირთაგვა) შეგვყავდა ცნობილი სქემით (7, 10): 7 დღის

განმავლობაში ინჰიბიტორი ემატებოდა სასმელ წყალს (0.5 გ/ლ – არამაკე ცხოველებისთვის და 0.7გ/ლ მაკე ცხოველებისთვის გესტაციის ბოლო ტრიმესტრში).

თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის დინამიკური მახასიათებლების შესწავლა ხდებოდა მწვავე ცდების პირობებში (მაკე ცხოველებში გესტაციის 19-21-ე დღეს). ცდების დაწყებამდე, 400მგ/კგ ქლორალ-ჰიდრატის ნარკოზის ქვეშ მარჯვენა თეძოს არტერიიდან მუცლის აორტაში შეგვყავდა გასაბერბოლოიანი კათეტერი, რომლის ბოლო ჰერმეტულად იყო დაფარული თხელი რეზინით. კათეტერი შევსებული იყო ფიზიოლოგიური ხსნარით, ხოლო მეორე, თავისუფალი ბოლო მიერთებული იყო ასევე ფიზიოლოგიური ხსნარით შევსებულ შპრიცზე. კათეტერში ხსნარის დოზირებული შეყვანით იბერება თხელი რეზინი და სხვადასხვა ხარისხით (დამოკიდებული შეყვანილი სითხის მოცულობაზე) ვიწროვდება მუცლის აორტის სანათური, რაც იწვევს სისტემური არტერიული წნევის შესაბამის მკვეთრ მატებას. ანალოგიური კათეტერი შეგვყავდა მარჯვენა ბარძაყის ვენიდან ღრუ ვენაში, რომლის ოკლუზია იწვევდა სისტემური არტერიული წნევის დაქვეითებას.

სისტემური არტერიული წნევის რეგისტრაციისთვის ჰეპარინიზირებული კათეტერი შეგვყავდა მარჯვენა ლავიწქვეშა არტერიაში, ისე, რომ არ ჩაეკეტა მარჯვენა საძილე არტერია. კათეტერის მეორე ბოლო უერთდებოდა წნევის გამზომი ელექტრომანომეტრის გადამწოდს.

თავის ტვინის ქერქში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის რეგისტრაციითვის ვიყენებდით წყალბადის ელექტროქიმური გენერაციის მეთოდს (9), რომელიც ფაქტიურად წყალბადის კლირენსის მეთოდის (2) მოდიფიკაციას წარმოადგენს. ამ მეთოდის გამოყენებისას წყალბადის გენერაცია ქსოვილში ხდება ლოკალურად. ფარადეის კანონის თანახმად გენერირებული წყალბადის რაოდენობა გენერაციის წრედში გამავალი დენის სიდიდისა და ხანგრძლივობის პროპორციულია (1). ცნობილია, რომ ელექტროლიტის ხსნარში წყალბადის იონები აღდგებიან მოლეკულურ წყალბადამდე პლატინის ელექტროდზე, თუ მას მოვდებთ უარყოფით პოტენციალს. აქედან გამომდინარე, თუ ტვინში მოთავსებულ ორ ელექტროდს

შორის გავატარებთ ელექტრულ დენს, მაშინ პლატინის ელექტროდის გარშემო წარმოიქმნება ატომური წყალბადი, რომელიც სწრაფად გადადის მოლეკულურში. თუ ექსპერიმენტის დროს არ შევცვლით დენის ძალას, წარმოქმნილი წყალბადის რაოდენობა ელექტროდის მომიჯნავე ქსოვილში დამოკიდებული იქნება წყალბადის დიფუზიაზე გარემომცველ არეში და სისხლის ნაკადის ინტენსივობაზე, რომელიც უზრუნველყოფს წყალბადის მოლეკულების აქტიურ გამორეცხვას. ვინაიდან პირველი ფაქტორი (დიფუზია) არის მუდმივმოქმედი და მისი პარამეტრები ექსპერიმენტის დროს არ იცვლება, შეიძლება დავუშვათ, რომ წყალბადის მოლეკულების რაოდენობის ცვალებადობა გენერაციის ზონაში ფაქტიურად დამოკიდებულია მხოლოდ სისხლის ნაკადის ინტენსივობაზე. ამრიგად, გენერაციის ზონაში არსებული პლატინის მეორე ელექტროდის საშუალებით შეიძლება გაიზომოს წყალბადის პარციალური წნევის ცვლილება, რაც ფაქტიურად ტვინში სისხლის ნაკადის ცვლილების დინამიკის რეგისტრაციაა. ორივე პროცესი (გენერაცია და გაზომვა) ხორციელდება ორ, ერთმანეთთან ახლოს მყოფ წერტილებში პლატინის ელექტროდების საშუალებით.

აღნიშნული მეთოდი ქსოვილში სისხლის ნაკადის თვისობრივი ცვლილებების გაზომვისათვის გამოიყენება. სხვა მეთოდებისაგან განსხვავებით მას ახასიათებს მცირე ინერციულობა, გაზომვის სტაბილურობა და რაც მთავარია უწყვეტობა. ჩამოთვლილი თვისებები აუცილებელია თუ ექსპერიმენტი მოითხოვს ადგილობრივი სისხლის ნაკადის რეგულაციის დინამიკური მახასიათებლების მიღებას, ანუ იმ მახასიათებლებისა, რომლებიც აღწერს რეგულაციის პროცესს გაღიზიანების მიყენებიდან მარეგულირებელი პერამეტრების ახალ სტაბილურ მნიშვნელობაზე გასვლამდე.

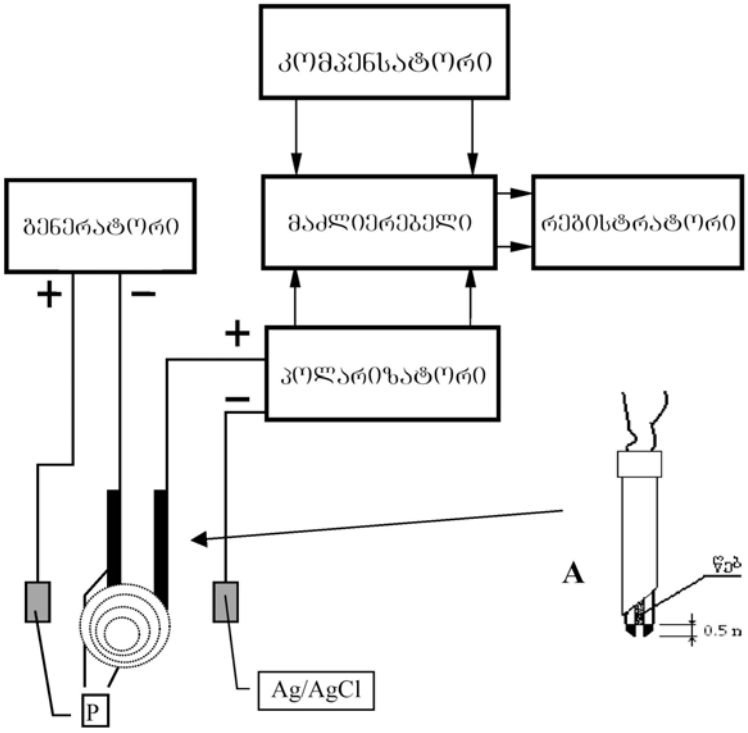
წყალბადის ლოკალური გენერაციისა და მისი ძაბვის გაზომვის პრინციპული სქემა წარმოდგენილია №1 სურათზე. წრედის ჩართვა იწვევს მუდმივი დენის (0,3-დან 1,0 მკა-მდე) გავლას და შესაბამისად წყალბადის გენერაციას თავის ტვინის ქსოვილში.

ადგილობრივი სისხლის ნაკადის რეგისტრაციისათვის ჩვენს მიერ გამოყენებული იყო ელქტროდი, რომლის

კონსტრუქცია ნაჩვენებია იგივე სურათზე. სისტემური არტერიული წნევის და თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის დინამიკის აღრიცვა ხდებოდა პოლიგრაფ "სალუტზე".

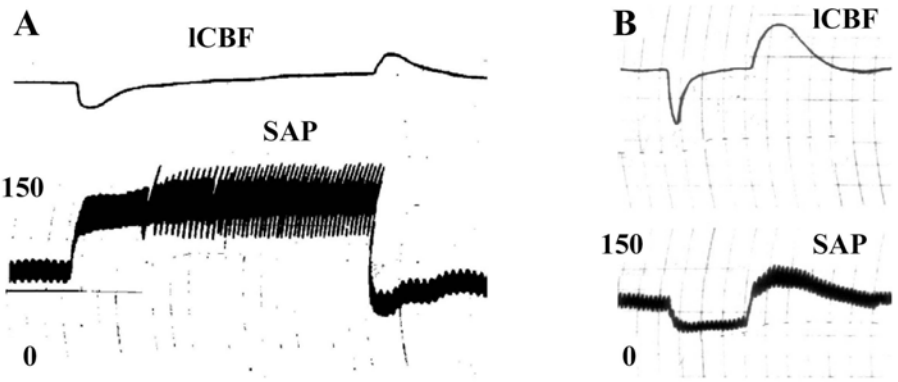
მიღებული შედეგები

თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის პროცესი ნორმის პირობებში შევისწავლეთ როგორც არამაკე, ისე მაკე ვირთაგვებში.



სურ. 1. წყალბადის ელექტროქიმიური გენერაციის მეთოდით ადგილობრივი სისხლის ნაკადის რეგისტრაციის სტრუქტურული სქემა. A – მიკროელექტროდის კონსტრუქცია: 60 მიკრონის დიამეტრის ორი ტეფლონირებული მავთული, რომელთა აქტიური ბოლო გაშიშვლებულია 0.5 მმ-ის სიგრძეზე. მავთულები შეწებებულია ერთად და წარმოადგენენ ორწვერიან ელექტროდს. ერთი წვერი გამოიყენება, როგორც წყალბადის მაგენერირებელი, ხოლო მეორე – წყალბადის პარციალური წნევის გამზომი ელექტროდი. გამოყენებულია აგრეთვე ორი დამხმარე ელექტროდი: პლატინის (P) მაგენერირებელი წრედისთვის და ქლორირებული ვერცხლის (Ag/AgCl) – გამზომის წრედისთვის

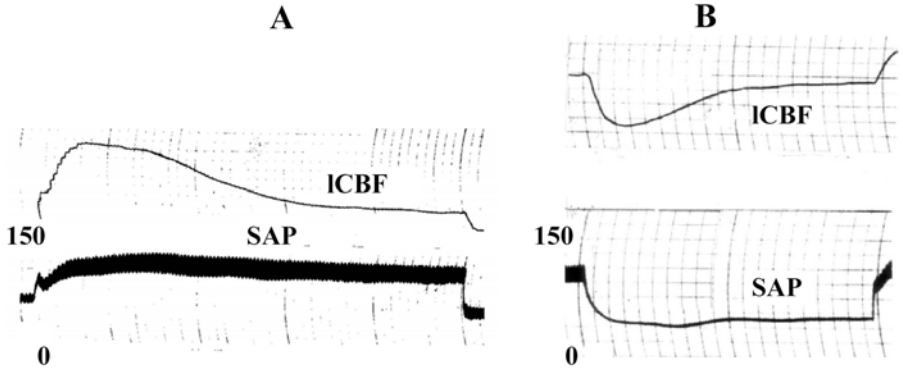
ადგილობრივი სისხლის ნაკადის დინამიკა რეგისტრირდებოდა თავის ტვინის დიდი ჰემისფეროების ქერქის სომატოსენსორულ უბანში უწყვეტად, წყალბადის ელექტროქიმიური გენერაციის მეთოდის გამოყენებით. სურათზე 2 წარმოდგენილია არამაკე ვირთაგვების თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის დინამიკა სისტემური არტერიული წნევის მკვეთრი მომატების (A) და დაქვეითების (B) პირობებში.



სურათი 2. თავის ტვინში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის (lCBF) აუტორეგულაცია სისტემური არტერიული წნევის (SAP) ცვლილებისას არამაკე ვირთაგვებში (დინამიკური მახასიათებელი). დროის მასშტაბი: 6 უჯრედი – 1 წუთი. არტერიული წნევის სკალა: ს.ს.მმ.

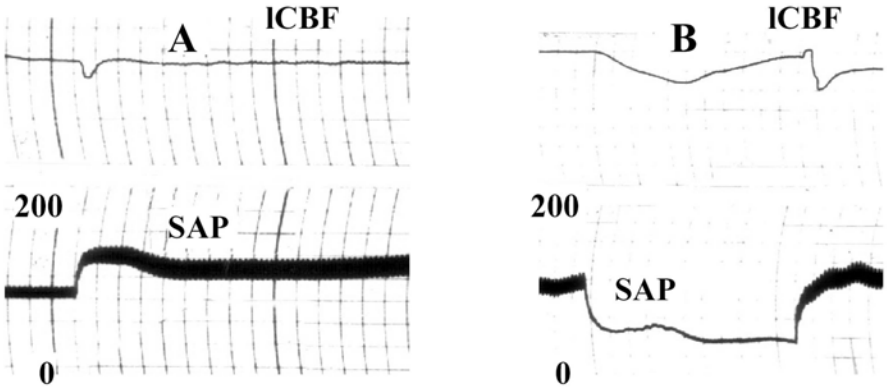
ორივე შემთხვევაში, როგორც ვხედავთ, აუტორეგულაციის მექანიზმი რამდენიმე წამის განმავლობაში ახერხებს თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის საწყისი დონის აღდგენას.

ანალოგიურ ექსპერიმენტულ პირობებში საგრძნობლად განსხვავებულ სურათს ვიღებთ მაკე ვირთაგვებში (სურათი 3). როგორც ვხედავთ, ადგილი აქვს ნაკლებად ეფექტურს, მაგრამ მაინც მოქმედ თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის მექანიზმის ფუნქციონირებას. თავდაპირველად ადგილობრივი სისხლის ნაკადი თავის ტვინის ქერქში მისდევს სისტემური არტერიული წნევის როგორც მატებას (A) ისე დაქვეითებას (B), ხოლო შემდეგ (არტერიული წნევის შენარჩუნებული შეცვლილი დონის მიუხედავად) ადგილობრივი სისხლის ნაკადი ნელა, მაგრამ მაინც უბრუნდება თავის საწყის დონეს.



სურათი 3. თავის ტვინში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის (lCBF) აუტორეგულაცია სისტემური არტერიული წნევის (SAP) ცვლილებისას მაკე ვირთაგვებში. დროის მასშტაბი და არტერიული წნევის სკალა იგივეა რაც წინა სურათებში.

აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბირებამ არასელექ-ციური ინჰიბიტორით – ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერით (L-NAME), აუტორეგულატორული ტესტების ჩატარებისას მოგვცა რეგისტრირებული მაჩვენებლების შემდეგი დინამიკა (სურათი 4).



სურათი 4. თავის ტვინში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის (lCBF) აუტორეგულაცია სისტემური არტერიული წნევის (SAP) ცვლილებისას მაკე ვირთაგვებში, რომლებსაც წინასწარ L-NAME ჰქონდათ მიღებული. დროის მასშტაბი და არტერიული წნევის სკალა იგივეა რაც წინა სურათებში.

შედეგების განხილვა

როგორც ზემოთ მოყვანილი ექსპერიმენტული მონაცემები მოწმობენ მაკე ვირთაგვებში იცვლება მხოლოდ თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის დინამიკური მახასიათებლის პატერნი, ხოლო რაც შეეხება თვით ამ ფენომენს იგი შენარჩუნებულია.

ცნობილია, რომ ნორმის პირობებში თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის სისტემა მოიცავს, როგორც მინიმუმი, სამი ბუნების (მიოგენური, ნეიროგენური და მეტაბოლური) მექანიზმს (12).

მიოგენური მექანიზმის ამოქმედება სისტემური არტერიული წნევის ცვლილებისას დამოკიდებულია მხოლოდ სისხლძარღვშიდა წნევის ცვლილებით გამოწვეული სისხლძარღვის კედლის დეფორმაციაზე და პრაქტიკულად მყისიერად ხორციელდება. შედარებით მეტ დროს საჭიროებს ნეიროგენური მექანიზმის ჩართვა, ვინაიდან მისი ამოქმედება (თუ ვსაუბრობთ სისხლის ადგილობრივი ნაკადის აუტორეგულაციაზე) დამოკიდებულია იმ რეცეპტორულ სისტემაზე, რომელიც თავდაპირველად აღიქვამს სისხლის ნაკადის დეფიციტით ან სიჭარბით გამოწვეულ ცვლილებებს თავის ტვინის ქსოვილში, ეს ინფორმაცია გადამუშავდება შესაბამის ნერვულ ცენტრებში და მარეგულირებელი სიგნალი აღწევს ცერებრული სისხლძარღვების გლუვ კუნთებს შესაბამისი ეფერენტული ინერვაციის გზით [6, 8, 12, 13]. ამდენად, მთელ ამ პროცესს ესაჭიროება გარკვეული დრო, რომელიც პრქატიკულად წამებით განისაზღვრება და თუ მყისიერად მოქმედი მიოგენური მექანიზმი ვერ ახერხებს წარმოქმნილი არასასურველი ცვლილებების სრულ პრევენციას, ნეიროგენური მექანიზმი რამდენიმე წამის განმავლობაში ახორციელებს დამატებით მარეგულირებელ ზემოქმედებას (Митагвария, 1983). ყველა შემთხვევაში აქტიურ მოქმედებაში რჩება მხოლოდ სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის სტაბილური და ძნელად მოსაშლელი მეტაბოლური მექანიზმი. იგი გამოირჩევა ყველაზე მეტი საიმედოობით, მაგრამ ამასთან ერთად ახასიათებს ყველაზე დიდი დროის მუდმივა.

ამასთან ერთად საჭიროა აღინიშნოს, რომ აუტორე-

გულაციის ხსენებული მექანიზმების მოქმედების ეფექტურობა ნორმის პირობებში დამოკიდებულია მოცემულ სისხლძარღვებში დილატაციის ან კონსტრიქციის არსებულ რეზერვზე. ასე მაგალითად უკვე გაფართოებული სისხლძარღვის დილატაციური რეზერვი, ისევე, როგორც შევიწროებულის კონსტრიქტორული რეზერვი ან მინიმალურია, ან საერთოდ ამოწურული.

აღწერილი კონცეფციის მიხედვით, ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები შეიძლება შემდეგაირად დავახასიათოთ. არამაკე ვირთაგვებში, როგორც წარმოდგენილი დიაგრამებიდან ჩანს, სისტემური არტერიული წნევის როგორც მომატების, ისე დაქვეითების პირობებში თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაცია პრაქტიკულად სრულყოფილად ხორციეოდება. წნევის მომატებისას (სურ. 2A) ჩვენ ვხედავთ, რომ მყისიერად ხდება სისხლის ნაკადის შემცირება, რაც შესაძლებელია მხოლოდ მიოგენური მექანიზმის მოქმედებით განხორციელდეს, ხოლო სისხლის ნაკადის შემდგომი დაბრუნება საწყს დონეზე, გამომდინარე ამ პროცესის ხანგრძლივობიდან – ნეიროგენური მექანიზმის ხარჯზე ხდება. ცნობილია, რომ ნორმის პირობებში აუტორეგულაციის სრულყოფილი განხორციელებითვის საკმარისია მიოგენური და ნეიროგენური მექანიზმების თანმიმდევრული მოქმედება (12). რაც შეეხება სურ. 2B-ზე წარმოდგენილ შემთხვევას, ჩვენ ვხედავთ, რომ წნევის დაქვეითებისას, სისხლის ნაკადი თავდაპირველად ასევე ქვეითდება, ანუ მიოგენური მექანიზმის ეფექტურობა არ ვლინდება, რაც იმის ვარაუდის საშუალებას გვაძლევს, რომ ზემოქმედებამდე ამ კონკრეტულ შემთხვევაში სისხლძარღვის დილატაციური რეზერვი შემცირებული იყო და წნევის ვარდნით გამოწვეული დეფორმაცია (რაც არის მიოგენური მექანიზმის გამშვები სიგნალი) არ აღმოჩნდა საკმარისი ამ მექანიზმის ამოქმედებისთვის და აუტორეგულაცია გახორციელდა ნეიროგენური მექანიზმის მეშვეობით (ისევ გამომდინარე მისი განხორციელების ხანგრძლივობიდან).

განსხვავებულ სურათს ვიღებთ მაკე ვირთაგვების შემთხვევაში (სურათი 3 A და B). ციპოლას (3, 4) მიხედვით მაკეობის მესამე ტრიმესტრში თავის ტვინის სისხლ-

ძარღვები იმყოფება სანათურის ფორსირებული ცვლილების მდგომარეობაში, რაც გულისხმობს, რომ სისხლძარღშიდა წნევის მომატებისას სისხლძარღვი ფართოვდება, ხოლო წნევის დაქვეითებისას – ვიწროვდება, ანუ ფაქტიურად აუტორეგულაცია არ ხორციელდება. ჩვენი მონაცემების თანახმად ასეთი მდგომარეობა მართლაც არის, მხოლოდ დროის განსაზღვრულ პერიოდში სანამ არ ამოქმედდება აუტორეგულაციის მეტაბოლური მექანიზმი, რომლის მოქმედების ხანგრძლივობა, როგორც ცნობილია, განისაზღვრება არა წამებში, არამედ წუთებში. მითითებულ სურათზე კარგად ჩანს, რომ წნევის როგორც მომატების, ისე დაქვეითების პირობებში, დროში გარკვეული დაყოვნებით მაინც ხორციელდება თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის საწყის დონეზე დაბრუნება. თავის ტვინის სისხლძარღვების ფუნქციონირების ასეთ რეჟიმში გადასვლას გესტაციის მესამე ტრიმესტრში ციპოლა (4) მიაწერს გესტაციის დროს ორგანიზმში აზოტის ოქსიდის დიდი რაოდენობით წარმოქმნას, რაც უნდა იწვევდეს სისხლძარღვთა ტონუსის მნიშვნელოვან შემცირებას. ამ მოსაზრების მართებულობის შემოწმების მიზნით ჩვენ გამოვიყენეთ აზოტის ოქსიდის სინთაზას არასელექციური ინჰიბიტორი L-NAME. სურ.4-ზე წარმოდგენილი შედეგები აჩვენებს, რომ პრინციპულად შეიცვალა სისხლის ნაკადის რეაქცია წნევის მომატების პირობებში, ხოლო მის დაქვეითებისას, სისხლის ნაკადის დინამიკა პრაქტიკულად არ განსხვავდება სურ.3-ზე წარმოდგენილ შედეგისგან. ჩვენ მიგვაჩნია, რომ ასეთი შედეგის მიღების ახსნა შემდგაირად შეიძლება. L-NAME-ს მეშვეობით აზოტის ოქსიდის ყველა სახის სინთაზას ინჰიბიციამ მნიშვნელოვნად შეამცირა სისხლძარღვთა დილატაციის რეზერვი, მაგრამ არ იმოქმედა მათ კონსტრიქტორულ რეზერვზე. ამდენად თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაცია სრულყოფილად განხორციელდა წნევის მომატებისას, ხოლო მისი დაქვეითებისას, ზემოთ აღწერილი მიზეზების გამო ვერ განხორციელდა სისხლძარღვთა სწრაფი დილატაცია და ამ ფუნქციის განხორციელება მოხდა ისევ მეტაბოლური მექანიზმის ხარჯზე.

ყოველივე ზემოხსენებული გვაძლევს საშუალებას და-

ვასკვნათ, რომ მაკე ცხოველების ორგანიზმში, აზოტის ოქსიდის ჭარბი გენერაციის გამო სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის მექანიზმის მოქმედების ეფექტურობა დაქვეითებულია, მაგრამ მისი სრული მოშლა არ ხდება.

ლიტერატურა

1. Adams DB, G Baccelli, G Mancia, and A Zanchetti. Cardiovascular changes during naturally elicited fighting behavior in the cat. Am J Physiol -- Legacy Content, 1969; 216: 1226
2. Auklend K., Bower B., Berliner R. Measurement of local blood flow with hydrogen gas. Circ. Res., 1964, 14, 164-187.
3. Cipola MJ. Cerebrovscular function in pregnancy and eclampsia. Hypertension, 2007, 50, 14-24.
4. Cipolla MJ, Vitillo L., McKinnon J. cerebral artery reactivity changes during pregnancy and the postpartumet: a role in eclampsia? Am. J. Physiol. Heart circ. Physiol., 2004, 286, H2127-H2132.
5. Dinsdale HB, Mohr JP. Hypertensive encephalopathy. In: Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management (3rd ed.) edited By Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, and Yatsu FM. NY: Churchill Livingston, ch.34, 1998.
6. Edvinsson L,U. I. Yensen, and J. McCulloch Catecholamines and the relationship between cerebral blood flow and glucose use. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1986, 251, 824.
7. Euser AG, Cipolla MJ. Cerebral blood flow autoregulation and edema formation during pregnancy in anesthetized rats. Hypertension, 2007, 49, 334-340.
8. Nielsen K., Edvinsson L., Owman C. Cholinergic innervation and asomotor response of brain vessels. Cerebral Circ. and Metabolism. Berlin, 1975, 473-475.
9. Stossek K., Lubbers D.W. Determination of microflow of the cerebral cortex by means of electrochemically generated hydrogen. In: Brain and Blood flow. Ed. by R. Russel, London, 1970, 80-84.

10. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U., Iaia A., Beckner KM, Bravo SM, Klufas RA, Chai RY, Repke JT. Preeclampsia-eclampsia: Clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. Radiology, 2000, 217, 371-376.
11. Джанелидзе М. Сравнительный анализ ауторегуляции кровоснабжения головного мозга у беременных и небеременных крыс. Georgian Medical News, 2009
12. Митагвария НП. Устойчивость циркуляторного обеспечения функций головного мозга. Мецниереба, Тбилиси, 1983.
13. Мчедлишвили ГИ. Функция сосудистых механизмов головного мозга. Наука, Л. 1968.

COMPARISON OF DYNAMIC CHARACTERISTICS OF CEREBRAL BLOOD FLOW AUTOREGULATION IN PREGNANT AND NONPREGNANT RATS

M. Janelidze, E. Sukhishvili, E. Bibiluri, N.Sakvarelidze, N. Mitagvaria
P.Shotadze Tbilisi Medical Academy,
I. Beritashvili Institute of Physiology

SUMMARY

The aim of this study was analysis of the dynamic characteristics of cerebral blood flow autoregulation in pregnant rats and revealing of peculiarities of individual mechanisms of autoregulatory system.

Experiments were carried out on nonpregnant (control group) an pregnant rats in the late stage of gestation. Nonselective inhibitor of inducible NOS nitro-L-arginine methyl ester has been used.

Dynamic characteristics of cerebral blood flow autoregulation were received in acute experiments. Changes in local blood flow in cerebral cortex have been qualitatively, and continually recorded by means of electrochemically generated hydrogen.

Analysis of received characteristics and evaluation of efficiency of individual mechanisms of autoregulation allow concluding, that in pregnant rats efficiency of cerebral blood flow autoregulation is decreased but not impaired completely.

СРАВНЕНИЕ ДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК АУТОРЕГУЛЯЦИИ КРОВОСНАБЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БЕРЕМЕННЫХ И НЕБЕРЕМЕННЫХ КРЫС

М. Джанелидзе, Е. Сухишвили, Е. Бибилури, Н. Сакварелідзе, Н. Митагвария

Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе, Институт физиологии им. И. Бериташвили

РЕЗЮМЕ

Целью исследования было изучение динамических характеристик ауторегуляции кровоснабжения головного мозга у беременных крыс, что должно было дать возможность выявления особенностей отдельных механизмов системы ауторегуляции.

Опыты были проведены на небеременных (контрольная группа) и беременных крыс, на поздней стадии гестации. Была использована неселективная ингибиция синтазы оксида азота нитро-L-аргинин метил эстером.

Изучение динамических характеристик ауторегуляции кровоснабжения головного мозга проводилось в условиях острого эксперимента. Регистрацию местного кровотока в коре головного мозга осуществляли методом электрохимической генерации водорода, который дает возможность непрерывной, качественной регистрации изменений интенсивности кровотока.

Анализ полученных характеристик и оценка эффективности функционирования отдельных механизмов ауторегуляции позволяет заключить, что в результате избыточной генерации оксида азота в организме беременных крыс, эффективность ауторегуляции кровоснабжения головного мозга снижена, но полного его нарушения не происходит.

თავი VII.

კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ძირითადი თვისებები და მოქმედების შესაძლო მექანიზმები

ე. სუხიშვილი, ხ. ხომასურიძე, ი. დიასამიძე

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. A, 2009, ტ. 35, N 5-6, 413-419

კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ძირითადი თვისებები და მოქმედების შესაძლო მექანიზმები

ე. სუხიშვილი, ხ. ხომასურიძე, ი. დიასამიძე

თბილისის სამედიცინო აკადემია
ბათუმის შ. რუსთაველის სახ. უნივერსიტეტი

მიღებული 25.06.2009

*ლიტერატურაში არსებული მონაცემების ანალიზის საფუძველზე განხილულია კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის (*CGRP*) ძირითადი თვისებები და მისი მოქმედების შესაძლო მექანიზმები, განსაკუთრებით გესტაციის პროცესში.*

CGRP*-ის ყველაზე მნიშვნელოვან ფუნქციად ასახელებენ ორგანოებში სისხლის მიმოქცევის და საშვილოსნოში მიომეტრიუმის ტონუსის რეგულაციას.* CGRP*-ის სხვა დადგენილი ეფექტები გამოიხატება კარდიალურ აქსელერაციაში, ანთების დროს სუბსტანცია* P*-ს მოქმედების მოდულაციაში, სენსორული აღქმის ნეირომოდულაციაში და სხვ.* CGRP *აგრეთვე გარკვეულ გავლენას ახდენს ახალ სისხლძარღვთა ფორმირებაზე როგორც ფიზიოლოგიურ, ისე პათოლოგიურ პირობებში (იშემია, ანთება). სხვა მედიატორებთან ერთად* CGRP *აგრეთვე მონაწილეობს ანთებითი ჰიპერემიის წარმოქმნაში.*

განხილულია აგრეთვე CGRP*-ის მოქმედების მექანიზმში აზოტის ოქსიდის შესაძლო მონაწილეობა.*

საკვანძო სიტყვები: კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი, ვაზორელაქსაცია, აზოტის ოქსიდი, მიომეტრიუმი

1961 წელს კოპმა და კოლეგებმა განაცხადეს პოლიპეპტიდ 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 დაკავ-

შირებული 37-მონოამინიანი პეპტიდი – CGRP (Rozenfeld et al., 1983). როგორც CGRP, ისე მისი რეცეპტორები ფართოდ არის გავრცელებული ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (Lee et al, 1985; Ursell et al., 1991; Skofitsch, Jacobowitz,1985; Sexton et al., 1986, Kruger et al., 1988) და სისხლძარღვთა და მიომეტრიუმის გლუვ კუნთოვან სისტემებში (Yoshizaki et al., 1987; Wimalawansa, MacIntyre, 1988; Sigrist et al., 1986; Mulderry et al., 1985). CGRP გვხდება პერიფერიულ ნერვულ სისტემაშიც (სენსორულ განგლიებში) სადაც ხშირად თანაარსებობს სუბსტანცია P-სთან.

არტერიულ სისტემაში CGRP-რეცეპტორები განაწილების სხვადასხვა სიხშირით ნაპოვნია სისხლის მიმოქცევის როგორც პერიფერიულ, ისე ცენტრალურ სისტემებში. მსხვილ არტერიებში იგი დაბალი სიხშირითაა წარმოდგენილი. (Nakamura 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 რეცეპტოების სიჭარბით. უნდა აღინიშნოს, რომ უკანასკნელი მონაცემების მიხედვით CGRP-რეცეპტორები ნათხემში ძირითადად გლიალურ უჯრედებშია და არა პურკინიეს უჯრედებში, როგორც ადრე იყო მიღებული.

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

ცნობილია, რომ სისხლძარღვთა სისტემის ზოგ რეგიონში CGRP-ის ვაზოდილატაციური ეფექტი ხორციელდება ენდოთელური წარმოშობის აზოტის ოქსიდის მეშვეობით და K^+ATP-აზის არხის გახსნით (Nillson, 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-აზის არხის ანტაგონისტი უძლური აღმოჩნდა ჩაეხშო CGRP-ით გამოწვეული რელაქსაცია (Pernow, 1989).

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

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 მეთილ ესტერი) 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 განხორციელებისათვის აუცილებელი მოთხოვნაა – ენდოთელიუმის ინტაქტურობა და ეს მოთხოვნა გამოირჩევა მკვეთრად გამოხატული რეგიონურობით. სხვადასხვა სისხლძარღვოვან უბნებში CGRP-ის მოქმედების პასუხად გამოვლინდა NO-ს გამონთავისუფლების მნიშვნელოვანი ვარიაბელობა (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 ციკლაზას ინჰიბიტორით და NO-ს სინთეზის ინჰიბიტორებით (Gray, Marshall, 1992; Hao et al., 1994). მაგრამ, 1987 წელს გრეისმა (Grace) და თანამშრომლებმა (Grace et al., 1987) აღწერეს, რომ ვირთაგვას აორტის ვაზორელაქ-

საციის (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 გამონთავისუფლებულისგან.

არ არის გამორიცხული, რომ აზრთა სხვადასხვაობა ენდოთელიუმის არსებობის აუცილებლობის შესახებ CGRP-ის ეფექტის მისაღწევად, გამოწვეული იყოს მხოლოდ მეთოდური ასპექტებით. სავსებით შესაძლებელია, რომ ენდოთელიუმის არასრული ამოღებისას სისხლძარღვებში, ან ენდოთელური ფენის დაზიანების შედეგად იმ სისხლ-ძარღვებში, 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 (Nuki et al., 1993; DiPette, 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 და საშვილოსნოში მიომეტრიუმის ტონუსის რეგულაციას. CGRP-ის სხვა დადგენილი ეფექტები გამოიხატება კარდიალურ აქსელერაციაში (Preibisz, 1993; DiPette, Wimalawansa, 1994), ანთების დროს სუბსტანცია P-ს მოქმედების მოდულაციაში (Miyauchi et al., 1987), სენსორული აღქმის ნეირომოდულაციაში (Miyauchi et al., 1987; Twery, Moss, 1985) და სხვ. CGRP აგრეთვე გარკვეულ გავლენას ახდენს ახალ სისხლძარღვთა ფორმირებაზე როგორც ფიზიოლოგიურ, ისე პათოლოგიურ პირობებში (იშემია, ანთება). სხვა მედიატორებთან ერთად CGRP აგრეთვე მონაწილეობს ანთებითი ჰიპერემიის წარმოქმნაში (Mulle et al., 1988).

უკანასკნელ წლებში CGRP-სა და მისი ანალოგების ირგვლივ აღინიშნება მზარდი ინტერესი, როგორც თერაპიული საშუალებებისადმი მრავალი დაავადებების დროს. საკმარისია მხოლოდ იმის აღნიშვნა, რომ, CGRP-ის შეუძლია უშუალოდ იმოქმედოს სისხლძარღვებზე, გამოიწვიოს პერიფერიული ვაზოდილატაცია და შეამციროს ვასკულური წინაღობა (DiPette, Wimalawansa, 1994; Holman et al., 1986; Franco-Cereceda, 1991) და ამ გზით მოგვევლინოს როგორც ჰიპერტონიის სამკურნალო საშუალება (Schifter et al., 1991).

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

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

როგორც უკვე აღინიშნა CGRP ეფექტურად მოქმედებს მიომეტრიუმის გლუვ კუნთებზეც, თანაც მიომეტრიუმის მგრძნობელობა ამ პეპტიდისადმი მნიშვნელოვნად იზრდება ორსულობისას, ხოლო მშობიარობისას ასევე მნიშვნელოვნად ქვეითდება [Naghashpour et al., 1997; 2000]. ამგვარად CGRP არის მნიშვნელოვანი მაინჰიბირებელი ფაქტორი, რომელსაც დიდი წვლილი შეაქვს საშვილოსნოს მშვიდი მდგომარეობის შენარჩუნებაში ორსულობის დროს. მექანიზმი, რომლის მეშვეობით ხორციელდება CGRP-ს მარელაქსირებელი მოქმედება მიომეტრიუმის გლუვ კუმთებზე – დღემდე უცნობია. ამ საკითხთან დაკავშირებით ლიტერატურაში გამოთქმულია რიგი მოსაზრებები, რომელთა შორის არის ურთიერთგამომრიცხავებიც და ისეთებიც, რომელთა თანაარსებობა სავსებით დასაშვებია. ამ მოსაზრებათა რიგში უნდა დავასახელოთ შემდეგი: 1. CGRP ააქტივებს კალციუმ-დამოკიდებულ კალიუმის არხს; 2. CGRP ინდუცირებს აზოტის ოქსიდის გამონთავისუფლებას

[Shew et al., 1993]; 3. CGRP ააქტივებს ადენილატციკლაზას და მის რეცეპტორებთან CGRP-ს დაკავშირების შედეგად გენერირდება ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატი (cAMP) [Ishikawa et al., 1987; Kubota et al., 1985]. დადგენილია, რომ მიომეტრიუმში CGRP ინდუცირებს cAMP-ს მრავალჯერად მატებას [Casey et al., 1997].

ლიტერატურაში გამოითქვა მოსაზრება, რომ აზოტის ოქსიდის სინთაზას ფარმაკოლოგიურ ინჰიბიტორებს შეუძლიათ მოახდინოს მიომეტრიუმზე CGRP-ის ეფექტის ბლოკირება [Shew et al., 1993]. უფრო მეტიც იგივე ავტორებმა აჩვენეს, რომ NADPH, რომელიც ითვლება NOS-ის მაჩვენებლად, ლოკალიზებულია საშვილოსნოს ნერვულ ბოჭკოებში. ამის საფუძველზე მათ დაასკვნეს, რომ CGRP-ით ინდუცირებული მიომეტრიუმის რელაქსაცია განპირობებული უნდა იყოს აზოტის ოქსიდით. ამასთან დაკავშირებით მიზანშეწონილად მიგვაჩნია მოკლედ განვიხილოთ ძირითადი მონაცემები ზოტის ოქსიდის შესახებ.

საშვილოსნოში NOS ფერმენტების ექსპრესიისა და უჯრედული ლოკალიზაციის კვლევამ ურთიერთგამომრიცხავი შედეგები აჩვენა, რაც დიდად უნდა იყოს განპირობებული გამოყენებული მეთოდიკების არარაოდენობრივი ბუნებით და ექსპერიმენტული მოდელების თავისებურებებით. ამის მიუხედავად NOS-ის იზოფორმები იდენტიფიცირებულ იქნა როგორც ცალკე, ისე სხვადასხვა კომბინაციაში მრავალი ცხოველის საშვილოსნოში (გამოიყენებოდა იმუნოციტოქიმია, NOS-ის ფერმენტული აქტივობის გაზომვა [Huang et al., 1993; Natuzzi et al., 1993; Sladek et al., 1993]). ამასთან გასათვალისწინებელია, რომ ექსპრესირებული NOS-ის ტიპი დამოკიდებულია ცხოველის სახეობასა და გესტაციის სტადიაზე. ასე მაგალითად ბოცვერების საშვილოსნოში ძირითადად ვლინდება ინდუციბელური NOS-ი, მაშინ როდესაც ვირთაგვას საშვილოსნოში – როგორც ინდუციბელური, ისე კონსტიტუცირი ფორმები. არამაკე ვირთაგვების საშვილოსნოში ექსპერსირდება მხოლოდ NOS-ის მესამე (ენდოთელური) ტიპი [Dong et al., 1998]. მაკეობისას ვირთაგვების საშვილოსნოში მნიშვნელოვნად იზრდება აზოტის ოქსიდის პროდუცირება [Yallampalli et al., 1994]. ამასთან ერთად ნიტრო-L-არგინინ მეთილ-ესტერით

(L-NAME) აზოტის ოქსიდის პროდუქციის ინჰიბირება ზრდის ბაქტერიალურ ინვაზიას და ინფექციით-ინდუცირებულ ლეტალობას მაკე ვირთაგვებში [Nowicki et al., 1999].

აზოტის ოქსიდი ჩართული აღმოჩნდა ორსულობის ხელშეწყობისა და შეწყვეტის პროცესებშიც [Sladek, Roberts, 1996]. თუმცა ადამიანის საშვილოსნოში მშობიარობასთან ასოცირებულ NOS-ის დონის არსებითი მატება ან აქტივობის რაიმე ცვლილება არ იქნა გამოვლენილი [Dennes et a., 1999].

ლიტერატურა

1. Casey M.L., Smith J., Alsabrook G., MacDonald P.C. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, 82: 3087-3092;
2. Dennes W.J., Slater D.M., Poston L., Bennet P.R. Am. J. Obstet. Gynecol., 1999, 180: 387-392;
3. DiPette, D. J., and S. J. Wimalawansa. In: Calcium-Regulating Hormones and Cardiovascular Function, edited by M. F. Cragg and L. V.Avioli. Baltimore, MD: CRC, 1995, p. 239–252Dirnagl et al., 1993;
4. Dong Y.L., Fang L., Gangula P., Yallalampalli C. Bio. Reprod., 1998, 59: 933-940;
5. Ezra D, FR Laurindo, DS Goldstein, RE Goldstein, and G Feuerstein. Eur J Pharmacol, May 1987; 137(1): 101-5.
6. Franco-Cereceda A. Br J Pharmacol, Feb 1991; 102(2): 506-10.
7. Goltzman D and J Mitchell. Science, Mar 1985; 227(4692): 1343-5.
8. Grace GC, GJ Dusting, BE Kemp, and TJ Martin**.** Br J Pharmacol, Aug 1987; 91(4): 729-33.
9. Gray, D. W., and I. Marshall. Eur. J. Pharmacol. 212: 37–42, 1992.
10. Hao H, RR Fiscus, X Wang, and JN Diana. Neuropeptides, Feb 1994; 26(2): 123-31.
11. Holman JJ, RK Craig, and I Marshall. Peptides, Mar 1986; 7(2): 231-5.

12. Holzer P. Neuroscience, Mar 1988; 24(3): 739-68.
13. Huang PL, Dawson TM, Bredt DS, Snyder SH, Fishman MC. Cell 1993; 75:1273-1286.
14. Ishikawa T, Okamura N, Saito A, and Goto K. J Mol Cell Cardiol 19: 723-727, 1987.
15. Kitazono T, Heistad DD, Faraci FM. Am J Physiol 1993; 265:H581-585.
16. Kruger L, PW Mantyh, C Sternini, NC Brecha, and CR Mantyh**.** Brain Res, Nov 1988; 463(2): 223-44.
17. Kubota M, Moseley JM, Butera L, Dusting GJ, MacDonald PS, and Martin TJ. Biochem Biophys Res Commun 132: 88-94, 1985.
18. Lee Y, K Takami, Y Kawai, S Girgis, CJ Hillyard, I MacIntyre, PC Emson, and M Tohyama**.** Neuroscience, Aug 1985; 15(4): 1227-37.
19. McCormack D. G, J. C. Mak, M. O. Coupe, and P. J. Barnes. J Appl Physiol, Sep 1989; 67: 1265 – 1270.
20. Miyauchi T, T Ishikawa, Y Sugishita, A Saito, and K Goto**.** J Cardiovasc Pharmacol, Dec 1987; 10(6): 675-82.
21. Mulderry, P. K., M. A. Ghatei, J. Rodrigo, J. M. Allen, M. G. Rosenfeld, P. M. Polak, and S. R. Bloom. Neuroscience 14: 947–954, 1985.
22. Mulle Christophe, Pierre Benoit, Christian Pinset, Michele Roa, and Jean-Pierre Changeux. PNAS, Aug 1988; 85: 5728 – 5732.
23. Naghashpour M, Rosenblatt MI, Dickerson IM, and Dahl GP. Endocrinology138: 4207–4214, 1997.
24. Naghashpour M, Dahl G. Am J Physiol 2000; 278:C561–569.
25. Nakamuta H, Y Fukuda, M Koida, N Fujii, A Otaka, S Funakoshi, H Yajima, N Mitsuyasu, and RC Orlowski. Pharmacol, Oct 1986; 42(2): 175-80.
26. Natuzzi ES, Ursell PC, Harrison M, Buscher C, and Riemer RK**.** Biochem Biophys Res Commun 194: 1-8, 1993.
27. Neher R, B Riniker, W Rittel, and H Zuber. Helv Chim Acta, Jan 1968; 51(8): 1900-5.

28. Nelson, S. H., O. S. Steinsland, and M. S. Suresh. Am. J. Obstet. Gynecol. 168: 605–611, 1990.

29. Nilsson L., L. Edvinsson, and I. Jansen. Ann. N.Y. Acad. Sci., Jun 1992; 657: 510 – 512.

30. Nowicki B, Fang L, Singhal J, Nowicki S, and Yallampalli C. Am J Reprod Immunol 38: 309–312, 1997.

31. Nuki, C H Kawasaki, K Kitamura, M Takenaga, K Kangawa, T Eto, and A Wada. Biochem Biophys Res Commun, Oct 1993; 196(1): 245-51.

32. Pernow J**.** Br J Pharmacol, Jul 1989; 97(3): 983-9.

33. Preibisz JJ**.** Am J Hypertens, May 1993; 6(5 Pt 1): 434-50.

34. Rosenfeld, M. G., J. J. Mermod, S. G.Amara, L.W. Swanson, P. E. Sawehendo, J. Rivier, W. W. Vale, and R. M. Evans. Nature 304: 129-–135, 1983.

35. Schifter S, LR Krusell, and J Sehested. Am J Hypertens, Jul 1991; 4(7 Pt 1): 565-9.

36. Sexton PM, JS McKenzie, RT Mason, JM Moseley, TJ Martin, and FA Mendelssohn**.** Neuroscience, Dec 1986; 19(4): 1235-45.

37. Shew RL, Papka RE, McNeill DL, and Yee JA. Peptides 14: 637-641, 1993.

38. Sigrist S, A Franco-Cereceda, R Muff, H Henke, JM Lundberg, and JA Fischer. Endocrinology, Jul 1986; 119: 381 – 389.

39. Skofitsch G and DM Jacobowitz.Peptides, Nov 1985; 6(6): 1069-73.

40. Sladek SM, Regenstein AC, Lykins D, and Roberts JM. Am J Obstet Gynecol 169: 1285–1291, 1993.

41. Sladek SM, Roberts JM. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:1661-7.

42. Tschopp FA, H Henke, JB Petermann, PH Tobler, R Janzer, T Hokfelt, JM Lundberg, C Cuello, and JA Fischer**.** PNAS, Jan 1985; 82(1): 248-52.

43. Twery MJ and RL Moss**.** Peptides, May 1985; 6(3): 373-8.

44. Uddman R and **L** Edvinsson. Cerebrovasc Brain Metab Rev, Sep 1989; 1(3): 230-52.

45. Ursell PC, CL Ren, A Albala, and P Danilo, Jr. Circ. Res., Jan 1991; 68: 131-140.

46. Wimalawansa, S. J. Endocr. Rev. 17: 533-585, 1996.

47. Wimalawansa SJ and I MacIntyre.Int J Cardiol, Jul 1988; 20(1): 29-37.

48. Yallampalli C, Byam-Smith M, Nelson SO, and Garfield RE. Endocrinology 134: 1971–1974, 1994.

49. Yoshizaki H, M Takamiya, and T Okada. Biochem Biophys Res Commun, Jul 1987; 146(2): 443-51.

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА И ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПЕПТИДА. СВЯЗАННОГО С ГЕНОМ КАЛЬЦИТОНИНА

Е. Сухишвили, Х. Хомасуридзе, И. Диасамидзе
Тбилисская медицинская академия;
Батумский государственный университет им. Ш. Руставели

РЕЗЮМЕ

На основе анализа данных литературы, рассмотрены основные свойства пептида. связанного с геном кальцитонина (CGRP) и возможные механизма его действия, в особенности, в процессе гестации.

Наиболее важной функцией CGRP считают регуляцию органного кровотока и тонуса миометрия. Другие установленные эфекты CGRP заключаются в кардиальной акселерации, модуляция действия субстанции Р во время воспаления, нейромодуляции сенсорного восприятия и др. Определенное влияние CGRP оказывает и на формирование новых сосудов, как в условиях нормы, так и патологии (ишемия, воспаление). Вместе с другими медиаторами, CGRP участвует также и в возникновении инфламаторной гиперемии.

Рассмотрена также возможность участия оксида азота в механизме действия CGRP.

THE MAIN PROPERTIES of calcitonin gene-related peptide AND POSSIBLE MECHANISMS OF its action

E. Sukhishvili, Kh. Khomasuridze, I. Diasamidze
Tbilisi Medical Academy; Batumi Sh. Rustaveli State University

SUMMARY

Based on the analysis of appropriate literature, the basic properties of Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its possible mechanisms of action, especially in the process of gestation are described. The regulation of organ blood flow and the tone of myometrium are considered as the most important functions of CGRP. Other established effects of CGRP are cordial acceleration, modulation of substance P effects during inflammation, neuromodulation of sensory perception and so on. CGRP has a certain influence on the formation of new vessels, in the norm, and pathology (ischemia, inflammation). Jointly with other mediators, CGRP is also involved in formation of inflammatory hyperemia.

The possibility of Nitric Oxide involvement in the mechanisms of CGRP action is also discussed.

თავი VIII.

კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ეგზოგენური ეფექტი მაკე და არამაკე ვირთაგვების სისტემურ არტერიულ წნევაზე

ე. სუხიშვილი, გ. ბექაია, ი. კვაჭაძე

Georgian Medical News, 2011 (194), N5, 71-75

ЭФФЕКТ ЭКЗОГЕННОГО КАЛЬЦИТОНИН-ГЕН-СВЯЗАННОГО ПЕПТИДА НА СИСТЕМНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ И НЕБЕРЕМЕННЫХ КРЫС

Е.В. Сухишвили, Г.Л. Бекая, И.Д. Квачадзе

Тбилисский государственный медицинский университет
Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе

У определенных видов животных (в том числе и у человека) системное артериальное давление в процессе гестации снижается [MacGillivray et al., 1969; Ashoor et a., 2010]. Процесс снижения обычного прогрессирует и у неанестезированных, нормотензивных крыс своего максимума достигает в последнюю неделю гестации [Teeuw et al., 1973; Laughon et al., 2007, Tam et al., 2011].

Было высказано предположение, что отмеченное снижение системного артериального давления (САД) обусловлено снижением чувствительности кровеносных сосудов к вазопрессорным агентам [Conrad et al., 1994, Katoue et al., 2005]. Есть и другое соображение – снижение системного артериального давления, а точнее амплитуда снижения, находится в непосредственной зависимости от количества и размеров зародышей. Т.е. имеется в виду, что единая система плод-плацента играет значительную роль в регуляции сосудистого тонуса и САД матери [Ahokas et al., 1989].

Механизм снижения сосудистой реактивности к вазопрессорным агентам в процессе гестации до конца не выяснен. Одним из объяснений этого феномена, который можно найти в соответствующей литературе, это повышение продукции оксида азота, что ставит в доминирующее положение вазодилатацию и подавляет чувствительность сосудов беременных крыс к ангиотензину-II [Magness, 1991; Hering et al., 2010]. Есть также достаточно обоснованное предположение, что процессы гестации и родов в организме протекают под непосредственным контролем центральных пептидергических механизмов [Мамамтваришвили, 1995; Kintraia, Mamamtavrishvili, Mikeladze, 1987; 1993; Grigorashvili, 2006]. Этими авторами были исследованы те основные механизмы, которые на различных этапах гестации регулируют

сократительную активность матки человека и животных. Основное внимание авторы уделили нейропептидам и в результате исследований было установлено, что центральные пептидергические системы играют важную роль в регуляции процессов сокращения и релаксации миометриума. Оказалось, что помимо таких хорошо известных регулирующих факторов, как половые стероиды, катехоламины, окситоцин и простагландины, в процессах гестации и родов участвуют также и вещества пептидергической природы. Одним из таких веществ является кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP). Его ингибирующее действие на контрактильную активность миометриума уже давно и хорошо установленный факт [Samuelson et al., 1985; Shew et al., 1990]. Установлено, что такое действие кальцитонин-ген-связанного пептида оказывает противодействие факторам, стимулирующим контрактильную активность, чем обеспечивается превенция преждевременных родов. Вместе с тем, имеющее место во время родов, подавление этого эффекта CGRP, способствует полной активации миометриума стимулирующими факторами.

Исходя из вышесказанного, мы посчитали целесообразным изучить эффекты **экзогенно** введенного CGRP на уровень системного артериального давления у беременных и небеременных крыс, что позволит судить о специфике его вазодилататорного действия в двух принципиально различных состояниях организма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты были проведены на беременных крысах (18-19-ый дни гестации) массой 300-350 г и на небеременных крысах, примерно аналогичной массы, без учета фазы их эстрального цикла.

Для регистрации уровня системного артериального давления специальный манжет надевали на хвост животных, который посредством лампочки подогревался до 37^0С. Иньекцию исследуемых веществ делали интраперитонеально (контрольным животным вводили физиологический раствор, а экспериментальным – различные дозы CGRP). Давление (систолическое и диастолическое) замеряли до введения указанных препаратов, а затем, в зависимости от группы животных интраперитонеально вводили или физиологический раствор или запланированную

дозу кальцитонин-ген-связанного пептида (дозировка была составлена согласно данным Gangula et al., 2002). Через 20-25 минут системное артериальное давление вновь замеряли.

В опытах были использованы 8 экспериментальных и одна контрольная группа животных (по 6 животных в каждой). Экспериментальные группы были составлены из беременных (четыре группы) и небеременных (тоже 4 группы) животных.

Для каждой изучаемой дозы CGRP (9, 90, 180 и 360 пмоль/кг веса тела) использовали две группы (одну – беременных животных и одну – небеременных).

Контрольной группе животных в аналогичном объеме также интраперитонеально вводили физиологический раствор.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Введение физиологического раствора в группе контрольных животных не вызвала статистически достоверного изменения среднего уровня системного артериального давления: исходный средний уровень составлял 92 ± 1,4 мм рт. ст., а после иньекции – 93 ± 1,3 мм рт. ст.

Роды в этой группе животных состоялись своевременно (на 22-й день гестации) и смертности в помете не наблюдалось.

Результаты измерений, проведенных на экспериментальных группах животных приведены в таблицах 2-5.

Как видно из приведенных таблиц, интраперитонеальная иньекция кальцитонин-ген-связанного пептида вызывала дозозависимое снижение среднего системного артериального давления, хотя его минимальная (использованная нами) доза (9 пмоль/кг) не оказала какого-либо эффекта ни в группе беременных и ни в группе небеременных крыс.

Повышение дозы до 90 пмоль/кг привело к снижению САД примерно на 10 мм рт.ст в группе беременных и на 6 мм рт. ст – в группе небеременных животных. Удвоение указанной дозы (введение 180 пмоль/кг) у беременных крыс привело к снижению САД в среднем на 13 мм рт.ст, а у небеременных – на 9 мм рт.ст. И наконец, использованная нами максимальная доза (360 пмоль/кг) резко повысила разницу в снижении САД между беременными и небеременными крысами. В первом случае снижение было в среднем 27 мм рт.ст., а во втором – 16 мм рт.ст.

Таблица 1

Значения среднего САД (в мм рт.ст) у беременных и небеременных крыс до и после (через 20-25 минут) иньекции CGRP (9 пмоль/кг)

N животного	***Среднее систменое артериальное давление***	
	до иньекции	после иньекции
беременные крысы, 18-19-ый день гестации		
1	95.2	95.8
2	94.2	94.1
3	93.4	94.0
4	93.6	93.3
5	94.7	93.8
6	95.1	94.8
M ± SD	94.36 ± 0.57	94.3 ± 0.77
Разница	***не достоверна***	
небеременные крысы		
1	95.6	95.4
2	95.2	95.3
3	94.8	95.1
4	95.3	94.8
5	94.7	94.3
6	93.8	94.2
M ± SD	94.9 ± 0.4	94.85 ± 0.25
Разница	***не достоверна***	

Таблица 2

Значения среднего САД (в мм рт.ст) у беременных и небеременных крыс до и после (через 20-25 минут) иньекции CGRP (90 пмоль/кг)

N животного	***Среднее систменое артериальное давление***	
	до иньекции	после иньекции
беременные крысы, 18-19-ый день гестации		
1	93.1	85.3
2	94.6	84.2
3	95.7	83.1
4	92.4	81.4
5	93.8	85.8
6	94.4	86.2
M ± SD	94 ± 1.36	84.3 ± 3.34
Разница	***достоверна (P<0.01)***	
небеременные крысы		
1	92.1	85.5
2	93.5	87.2
3	90.7	84.6
4	95.6	88.3
5	91.8	84.3
6	94.4	87.4
M ± SD	93.01 ± 3.3	86.2 ± 2.7
Разница	***достоверна (P<0.05)***	

Таблица 3

Значения среднего САД (в мм рт.ст) у беременных и небеременных крыс до и после (через 20-25 минут) иньекции CGRP (180 пмоль/кг)

N животного	***Среднее систменое артериальное давление***	
	до иньекции	после иньекции
беременные крысы, 18-19-ый день гестации		
1	94.4	81.2
2	92.7	80.1
3	95.3	80.6
4	89.9	75.4
5	92.8	80.6
6	95.7	82.2
M ± SD	93.4 ± 4.6	80.01 ± 5.6
Разница	***достоверна (P<0.05)***	
небеременные крысы		
1	93.8	84.0
2	93.2	85.1
3	91.8	80.6
4	94.6	85.6
5	90.7	82.5
6	95.5	86.6
M ± SD	93.2 ± 3.1	84.0 ± 4.8
Разница	***достоверна (P<0.05)***	

Таблица 4

Значения среднего САД (в мм рт.ст) у беременных и небеременных крыс до и после (через 20-25 минут) иньекции CGRP (360 пмоль/кг)

cxovelis N	***Среднее систменое артериальное давление***	
	до иньекции	после иньекции
беременные крысы, 18-19-ый день гестации		
1	95.8	67
2	96	68.2
3	94.3	65.1
4	90.7	63.4
5	91.8	66
6	94.8	68.1
M ± SD	93.9 ± 4.7	66.3 ± 3.4
Разница	***достоверна (P<0.05)***	
небеременные крысы		
1	90.7	75.2
2	94	76.3
3	95.5	75.2
4	92.3	74.7
5	91	74.5
6	93.7	77.8
M ± SD	92.8 ± 3.4	75.6 ± 1.53
Разница	***достоверна (P<0.05)***	

Следует отметить, что, как и в контрольной группе животных, в экспериментальных группах роды произошли своевременно и факты смертности в помете не были зафиксированы.

Масса новорожденных крысят животных в контрольной группе (примерно, через час после рождения) в среднем составила 6.4+/-0.08 г. а в группах, которым делали иньекции кальцитонин-ген-связанного пептида – 6.51+/-0.07 г.

Полученные данные свидетельствуют, что системное ввдение кальцитонин-ген-связанного пептида приводит к дозозависимому снижению системного артериального давления. Вместе с этим установлено, что гипотензивный эффект кальцитонин-ген-связанного пептида в группе беременных животных выражен намного больше чем в группах небеременных.

Известно, что вазодилатационный эффект кальцитонин-ген-связанного пептида наиболее хорошо выражен на 18-19 дни гестации, именно поэтому в наших опытах мы проводили замеры системного артериального давления в этом периоде гестации. Анализ полученных результатов показывает, что падение системного артериального давления должно быть обусловленно дилатацией сосудов, так как кальцитонин-ген-связанный пептид не вызывает изменения минутного объема сердца [Gangula et al., 1997], а его депрессорное действие на сосудистую реактивность возрастает в процессе гестации.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ahokas R.A., Sibai B.M., Endothelium-derived relaxing factor inhibition augments vascular angiotensin II reactibity in the pregnant rat hind limb. Am. J. Obstet. Gynecol., **1992**, 167, 1053-1058.
2. Ashoor G, Maiz N, Rotas M, Kametas NA, Nicolaides KH. Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent development of preeclampsia. Prenat Diagn., **2010**, 30, 1032-1038.
3. Conrad K.P., Joffe G.M. Identification of increased nitric oxide biosynthesis during pregnancy in rats. FASEB J., **1993**, 7, 566-571.
4. Gangula PR, Dong YL, Yallampalli C. Rat myometrial sooth muscle cells express endothelial nitric oxide synthase. Hum Reprod **1997**; 12:561-568.

5. Gangula PR, Dong YL, Wimalawansa SJ, Yallampalli C. Infusion of pregnant rats with Calcitonin Gene-Related Peptride, a CGRP receptor antagonist, increases blood pressure and fetal mortality and decreases fetal growth. Biology of reproduction, **2002**, 67, 624-629.

6. GrigoraSvili E. Relaxing effect of CGRP on miometrium during gestation and the various phases of the estrous cycle. PhD thesis, Tbilisi, **2006**.

7. Hering L, Herse F, Geusens N, Verlohren S, Wenzel K, Staff AC, Brosnihan KB, Huppertz B, Luft FC, Muller DN, Pijnenborg R, Cartwright JE, Dechend R. Effects of circulating and local uteroplacental angiotensin II in rat pregnancy. Hypertension. **2010**, 2, 311-318.

8. Katoue, MG. Khan, I, Oriowo, MA. Increased expression and activity of heme oxygenase-2 in pregnant rat aorta is not involved in attenuated vasopressin-induced contraction. Naunyn-Schmie-deberg's Archives of Pharmacology **2005**, 372, 3, 220-227.

9. Kintraia P., Mamamtavrishvili I., Mikeladze D. Variation of catecholamines and some neuropeptide contents in uterus of pregnancy and labour. Recent Progress in Perinatal Medicine, VIII, Budapest, **1993**, 25-30.

10. Kintraia P., Mamamtavrishvili I., Mikeladze D., Kintraia N. modulation of adrenergic responses of women myometrium by vasoactive intestinal peptide (VIP) and somatostatin at term. Archivio di ostericia e. ginecologia; nFASC 1, **1997**, 3-6.

11. Laughon M, Bose C, Allred E, O'Shea M, Van Marter L. Bednarek F. Leviton A. Factors Associated With Treatment for Hypotension in Extremely Low Gestational Age Newborns During the First Postnatal Week. Pediatrics **2007**, 119, 2, 273-280.

12. MacGillivray I., Rose G., Rowe B. Blood pressure survey in pregnancy. Clin Sci., **1969**, 37, 395-407.

13. Magness RR. Endothelium derived vasoactive ssubstances and uterine blood vessels. Semin. Pathology, **1991**, 15, 67-78.

14. Samuelson UE, Dalsgaard CJ, Lundberg JM, and Hokfelt T. Calcitonin gene-related peptide inhibits spontaneous contractions

in human uterus and fallopian tube. Neurosci Lett 62: 225–230, **1985**.

15. Shew RL, Papka RE, McNeill DL, and Yee JA. NADPH-diaphorase-positive nerves and the role of nitric oxide in CGRP relaxation of uterine contraction. *Peptides* 14: 637-641, **1993**.
16. Tam KB, Lamarca B., Arany M., Cockrell K., Fournier L., Murphy S., Martin JN, Granger JP. Role of Reactive Oxygen Species During Hypertension in Response to Chronic Antiangiogenic Factor (sFlt-1) Excess in Pregnant Rats American Journal of Hypertension **2011**; **24** 1, 110–113.
17. Teeuw, A. H., and W. De Jong. Time course of decrease in blood pressure. Pflügers Arch. **1973**, 341, 197-208.
18. Мамамтваришвили И. Роль нейропептидов и катехоламинов в механизмах регуляции сократительной активности матки при беременности и родах у человека. Автореф. докторской диссертации, **1995**.

EFFECT OF EXOGENOUS CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE ON SYSTEMIC ARTERIAL BLOOD PRESSURE IN PREGNANT AND NON-PREGNANT RATS

E. Sukhishvili, G. Bekaia, I, Kvachadze

Tbilisi State Medical University
P. Shotadze Tbilisi Medical Academy

SUMMARY

It is known that in the process of gestation and delivery, jointly with well recognized regulatory factors such as sex steroids, catecholamines, oxytocin and prostaglandins the substances of peptidergic nature are also involved. One of these substances is a Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP).

In experiments on groups of pregnant and nonpregnant rats we have demonstrated that exogenous Calcitonin Gene-Related Peptide causes a decrease in mean systemic arterial pressure. Hypotensive effect of CGRP is due to dilation of blood vessels. CGRP exerts a dose-dependent hypotensive effect and this effect on pregnant rats significantly exceeds the effect, manifested in non-pregnant once.

ЭФФЕКТ ЭКЗОГЕННОГО КАЛЬЦИТОНИН-ГЕН-СВЯЗАННОГО ПЕПТИДА НА СИСТЕМНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ И НЕБЕРЕМЕННЫХ КРЫС

Е.В. Сухишвили, Г.Л. Бекая, И.Д. Квачадзе

Тбилисский государственный медицинский университет
Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе

РЕЗЮМЕ

Известно, что в процессах гестации и родов, помимо таких регулирующих факторов, как половые стероиды, катехоламины, окситоцин и простагландины, участвуют также и вещества пептидергической природы. Одним из таких веществ является кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP).

В опытах на группах беременных и небеременных крыс показано, что экзогенный кальцитонин-ген-связанный пептид вызывает снижение среднего системного артериального давления. Гипотензивный эффект CGRP обусловлен дилатацией сосудов. CGRP оказывает дозозависимое действие и его гипотензивный эффект на беременных крысах существенно превосходит эффект, проявляемый на небеременных животных.

ეკზოგენური კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის მოქმედება მაკე და არამაკე ვირთაგვების სისტემურ არტერიულ წნევაზე

ე. სუხიშვილი, გ. ბექაია. ი. კვაჭაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი
პ. შოთაძის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემია

რეზიუმე

ცნობილია, რომ გესტაციის და მშობიარობის პროცესებში გარდა ისეთი აღიარებული მარეგულირებელი ფაქტორებისა, როგორებიცაა სასქესო სტეროიდები, კატექოლამინები, ოქსიტოცინი და პროსტაგლანდინები, მონაწი-

ლეობენ აგრეთვე პეპტიდერგული ბუნების ნივთიერებები. ერთ-ერთი ასეთი ნივთიერება არის კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი (CGRP).

ცდებში მაკე და არამაკე ვირთაგვებზე ჩვენს მიერ ნაჩვენებია, რომ ეკზოგენური CGRP იწვევს საშუალო სისტემური არტერიული წნევის დაქვეითებას. CGRP-ის ჰიპოტენზიური ეფექტი განპირობებულია სისხლძარღვთა დილატაციით. დადგინდა, რომ CGRP ავლენს დოზადა-მოკიდებული ეფექტს და მისი ჰიპოტენზიური მოქმედება მაკე ვირთაგვებზე მნიშვნელოვნად აჭარბებს ასეთს, გა-მოვლენილს ცდებში არამაკე ცხოველებზე.

თავი IX.

მიღებული შედეგები

I. კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის სხვადასხვა დოზების გავლენა მაკე და არამაკე ვირთაგვების საშუალო სისტემურ არტერიულ წნევაზე

როგორც მეთოდურ ნაწილში იყო აღნიშნული, პირველი სერიის ცდებისთვის შერჩეული იყო რვა საცდელი და ერთი საკონტროლო ჯგუფი, თითოეულში 6-6 ვირთაგვა.

საცდელი ჯგუფები გაყოფილი იყო ორ ნაწილად – ოთხი მაკე ვირთაგვების და ოთხი არამაკე ვირთაგვების ჯგუფად.

ცდები ჩატარდა 300-350 მასის მქონე მდედრ ვირთაგვებზე.

მაკე ვირთაგვების ჯგუფებზე სისტემური არტერიული წნევის აღრიცხვა მიმდინარეობდა გესტაციის მე-18-19 დღეებში. ხოლო რაც შეეხება არამაკე ვირთაგვების ჯგუფებს, აქ გაზომვები ტარდებოდა ესტრალური ციკლის ფაზების გათვალისწინების გარეშე.

საკონტროლო მაკე ცხოველების ჯგუფში ფიზიოლოგიური ხსნარის ინტრაპერიტონულმა შეყვანამ არ გამოიწვია საშუალო სისტემური არტერიული წნევის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილება: ინექციამდე სისტემური არტერიული წნევის საშუალო დონე შეადგენდა 92 ± 1,4 mm Hg, ხოლო ინექციის შემდეგ იგივე მაჩვენებელი იყო 93 ± 1,3 mm Hg.

ამ ჯგუფის ცხოველებმა იმშობიარეს დროულად (გესტაციის 22-ე დღეს) და ნაყარში სიკვდილიანობა არ აღინშნულა.

საცდელი ცხოველების ჯგუფებში სისტემური არტერიული წნევის გაზომვამ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის სხვადასხვა (მზარდი) დოზებით ინექციამ გვიჩვენა სისტემური არტერიული წნევის შესაბამისი თანმიმდევრული დაქვეითება (იხ. ცხრილები 4.1-4.4.), თუმც საჭიროა აღინიშნოს, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ჩვენს მიერ გამოყენებულმა მინიმალურმა დოზამ (9 პმოლი/კგ,) არ გამოიწვია სისტემური არტერიული წნევის რაიმე შესამჩნევი ცვლილება (ცხრილი 4.1).

ცხრილი 4.1.

საშუალო სისტემური არტერიული წნევის მნიშვნელობები [mmHg] მაკე და არამაკე ვირთაგვებში კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის (CGRP) ინტრაპერიტონულ ინექციამდე (9 პმოლი/კგ) და ინექციიდან 20-25 წუთის შემდეგ

ცხოველის N	*საშუალო სისტემური არტერიული წნევა*	
	ინექციამდე	ინექციის შემდეგ
მაკე ვირთაგვები, გესტაციის მე-18-19 დღე		
1	95.2	95.8
2	94.2	94.1
3	93.4	94.0
4	93.6	93.3
5	94.7	93.8
6	95.1	94.8
საშუალო და მისი სტანდარტული გადახრა	94.36 ± 0.57	94.3 ± 0.77
სხვაობა	*არ არის სარწმუნო*	
არამაკე ვირთაგვები (ესტრალური ციკლის ფაზების გათვალისწინების გარეშე)		
1	95.6	95.4
2	95.2	95.3
3	94.8	95.1
4	95.3	94.8
5	94.7	94.3
6	93.8	94.2
საშუალო და მისი სტანდარტული გადახრა	94.9 ± 0.4	94.85 ± 0.25
სხვაობა	*არ არის სარწმუნო*	

ცხრილი 4.2

საშუალო სისტემური არტერიული წნევის მნიშვნელობები [mmHg] მაკე და არამაკე ვირთაგვებში კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის (CGRP) ინტრაპერიტონულ ინექციამდე (90 პმოლი/კგ) და ინექციიდან 20-25 წუთის შემდეგ

ცხოველის N	*საშუალო სისტემური არტერიული წნევა*	
	ინექციამდე	ინექციის შემდეგ
მაკე ვირთაგვები, გესტაციის მე-18-19 დღე		
1	93.1	85.3
2	94.6	84.2
3	95.7	83.1
4	92.4	81.4
5	93.8	85.8
6	94.4	86.2
საშუალო და მისი სტანდარტული გადახრა	94 ± 1.36	84.3 ± 3.34
სხვაობა	***სარწმუნოა*** (P<0.01)	
არამაკე ვირთაგვები (ესტრალური ციკლის ფაზების გათვალისწინების გარეშე)		
1	92.1	85.5
2	93.5	87.2
3	90.7	84.6
4	95.6	88.3
5	91.8	84.3
6	94.4	87.4
საშუალო და მისი სტანდარტული გადახრა	93.01 ± 3.3	86.2 ± 2.7
სხვაობა	***სარწმუნოა*** (P<0.05)	

ცხრილი 4.3

საშუალო სისტემური არტერიული წნევის მნიშვნელობები [mmHg] მაკე და არამაკე ვირთაგვებში კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის (CGRP) ინტრაპერიტონულ ინექციამდე (180 პმოლი/კგ) და ინექციიდან 20-25 წუთის შემდეგ

ცხოველის N	*საშუალო სისტემური არტერიული წნევა*	
	ინექციამდე	ინექციის შემდეგ
მაკე ვირთაგვები, გესტაციის მე-18-19 დღე		
1	94.4	81.2
2	92.7	80.1
3	95.3	80.6
4	89.9	75.4
5	92.8	80.6
6	95.7	82.2
საშუალო და მისი სტანდარტული გადახრა	93.4 ± 4.6	80.01 ± 5.6
სხვაობა	***სარწმუნოა*** (P<0.05)	
არამაკე ვირთაგვები (ესტრალური ციკლის ფაზების გათვალისწინების გარეშე)		
1	93.8	84.0
2	93.2	85.1
3	91.8	80.6
4	94.6	85.6
5	90.7	82.5
6	95.5	86.6
საშუალო და მისი სტანდარტული გადახრა	93.2 ± 3.1	84.0 ± 4.8
სხვაობა	***სარწმუნოა*** (P<0.05)	

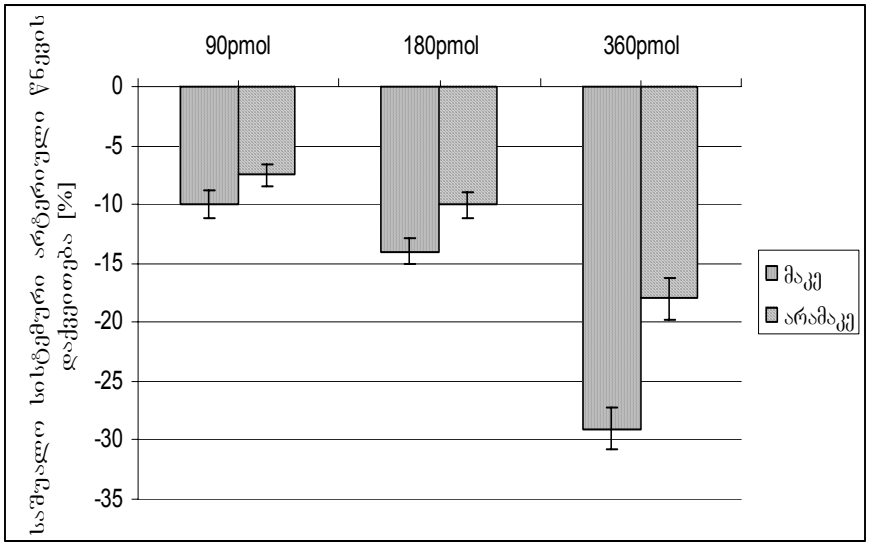
ცხრილი 4.4

საშუალო სისტემური არტერიული წნევის მნიშვნელობები [mmHg] მაკე და არამაკე ვირთაგვებში კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის (CGRP) ინტრაპერიტონულ ინექციამდე (360 პმოლი/კგ) და ინექციიდან 20-25 წუთის შემდეგ

ცხოველის N	*საშუალო სისტემური არტერიული წნევა*	
	ინექციამდე	ინექციის შემდეგ
მაკე ვირთაგვები, გესტაციის მე-18-19 დღე		
1	95.8	67
2	96	68.2
3	94.3	65.1
4	90.7	63.4
5	91.8	66
6	94.8	68.1
საშუალო და მისი სტანდარტული გადახრა	93.9 ± 4.7	66.3 ± 3.4
სხვაობა	***სარწმუნოა*** (P<0.05)	
არამაკე ვირთაგვები (ესტრალური ციკლის ფაზების გათვალისწინების გარეშე)		
1	90.7	75.2
2	94	76.3
3	95.5	75.2
4	92.3	74.7
5	91	74.5
6	93.7	77.8
საშუალო და მისი სტანდარტული გადახრა	92.8 ± 3.4	75.6 ± 1.53
სხვაობა	***სარწმუნოა*** (P<0.05)	

როგორც მოცემული ცხრილებიდან ჩანს, კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ინტრაპერიტონული ინექცია იწვევდა სისტემური არტერიული წნევის საშუალო მნიშვნელობის დოზადამოკიდებულ დაქვეითებას. ამასთან, უკვე აღინიშნა, რომ უმცირესმა დოზამ (9 პმოლი/კგ) არავითარი ცვლილება არ გამოიწვია არც მაკე და არც არამაკე ცხოველებში.

დოზის გაზრდამ 90 პმოლამდე გამოიწვია საშუალო არტერიული წნევის დაქვეითება სინდიყის სვეტის (ს.ს.) დაახლოებით 10 მმ-ით მაკე ვირთაგვებში, ხოლო არამაკეებში დაახლოებით 6მმ-ით. აღნიშნული დოზის გაორმაგებამ (180 პმოლი/კგ) სისტემური არტერიული წნევა მაკე ვირთაგვებში დააქვეითა საშუალოდ 13 მმ-ით, ხოლო არამაკეებში 9 მმ-ით. და ბოლოს, ჩვენს მიერ გამოყენებულმა კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის მაქსიმალურმა დოზამ (360პმოლი.კგ) კიდევ უფრო გაზარდა წნევათა სხვაობა – მაკე ვირთაგვებში საშუალო დაქვეითებამ შეადგინა ს.ს. 27 მმ, ხოლო არამაკეებში ს.ს. 16 მმ.



სურათი 4.1. მაკე და არამაკე ვირთაგვებში კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის (CGRP) დოზა-დამოკიდებული ეფექტი საშაულო სისტემურ არტერიულ წნევაზე.

აღრიცხული ცვლილებების პროცენტებში გადაანგარიშების შედეგი, როგორც მაკე, ისე არამაკე ვირთაგვების შემთხვევაში წარმოდგენილია სურათზე 4.1.

უნდა აღინიშნოს, რომ, როგორც საკონტროლო ცხოველთა ჯგუფში, კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდით ინექცირებულ მაკე ცხოველთა ჯგუფებში, მშობიარობა მოხდა დროულად და არცერთი ჯგუფის ნაყარში არ აღნიშნულა სიკვდილიანობის ფაქტი.

საკონტროლო ჯგუფში ახალშობილი ცხოველების მასა (დაბადებიდან დაახლოებით ერთი საათის შემდეგ საშუალოდ შეადგინა 6.4 ± 0.08 გ), ხოლო კალციტონინის განთან დაკავშირებული პეპტიდით ინექცირებულ მაკე ცხოველთა ჯგუფების ნაყარში საშუალო მასა შეადგენდა 6.51 ± 0.07 გ.

II. კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ეფექტი ექსპერიმენტული პრეეკლამპსიის მდგომარეობაში მყოფი ვირთაგვების სისტემურ არტერიულ წნევაზე და ნაყოფის სიკვდილიანობაზე

მეთოდურ ნაწილში უკვე არინიშნა, რომ მაკე ვირთაგვებში პრეეკლამპსიური მდგომარეობის ექსპერიმენტული მოდელირების მიზნით გამოვიყენეთ ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის ინტრაპერიტონული შეყვანა.

ცდები ჩატარდა 300-350 გ მასის მქონე მაკე ვირთაგვებზე, რომლებსაც გესტაციის მე-17 დღიდან ყოველდღიურად, მშობიარობამდე (გესტაციის 21-22-ე დღე) ინტრაპერიტონულად უკეთებდით ფიზიოლოგიურ ხსნარში გახსნილ ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის ინექციას დოზით 50მგ/კგ-ზე.

მაკე ცხოველები დაყოფილი იყო ორ ჯგუფად:

1. ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის (L-NAME) ჯგუფი – მხოლოდ L-NAME-ს ინექცია და
2. ნიტრო-L-არგინინის და კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის (360პმოლი/კგ) კომბინირებული ინექცია.

ცდების ამ სერიაში გამოვიყენეთ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ცდების პირველ სერიაში

გამოყენებული მაქსიმალური დოზა, რომელმაც, როგორც უკვე ვნახეთ, სისტემური არტერიულ წნევაზე მოახდინა მაქსიმალური ეფექტი.

სისტემური არტერიული წნევა ყველა ცხოველებში იზომებოდა, როგორც პრეპარატების შეყვანამდე, ისე მას შემდეგ ყოველდღიურად და მშობიარობის შემდგომ ორი დღის განმავლობაში.

მშობიარობა, როგორც წესი, ვირთაგვებში ხდება გესტაციის 21-22-ე დღეს. მშობიარობის მომდევნო ერთი საათის განმავლობაში ხდებოდა ნაყარის რაოდენობის და მდგომარეობის ზოგადი შეფასება, აწონვა.

ცხრილი 4.5

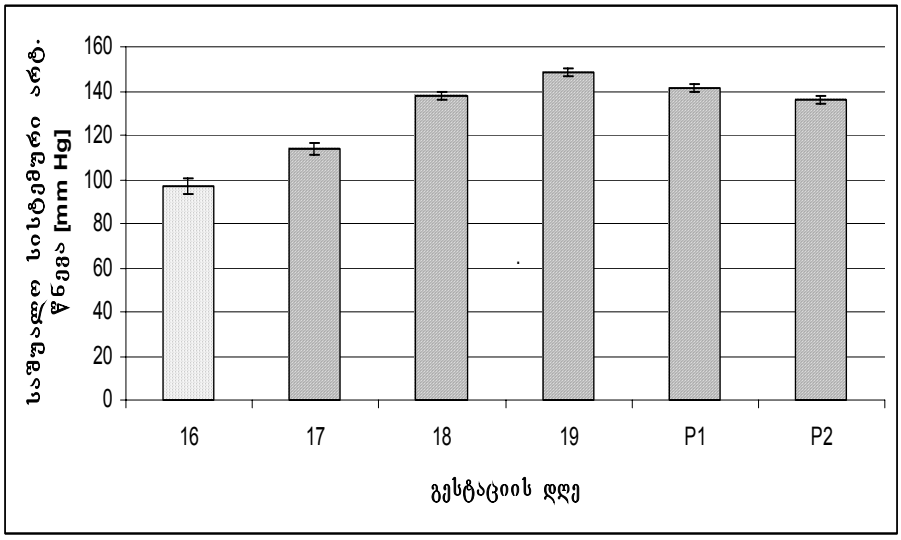
მაკე ვირთაგვების სისტემური არტერიული წნევის ცვლილება (სინდიყის სვეტის მილიმეტრებში) L-NAME-ს შეყვანამდე (გესტაციის მე-16 დღე), მისი ინტრაპერიტონული ინექციის ფონზე (მე-17-19 დღეები) და მშობიარობიდან პირველ (P1) და მეორე (P2) დღეს

გესტ-ციის დღე	L-NAME-ს ჯგუფის მაკე ცხოველების ნომრები						საშუალო მნიშვნელობა ± სტ. გადახრა	შენიშვნა
	1	2	3	4	5	6		
16	90	96	110	89	95	99	96.5 ± 3.6	L-NAME-ს შეყვა-ნამდე, ფონური მნიშვნელობა
17	103	115	120	114	110	116	113.6 ± 2.8	
18	131	142	135	141	138	140	137.8 ± 1.7	
19	146	150	142	155	149	151	148.8 ± 1.8	
P1	140	144	136	148	138	141	141.1 ± 1.7	მშობიარობის შემდეგ პირველი და მეორე დღე
P2	135	140	132	141	132	136	136 ± 1.6	

ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის დამოუკიდებელი და კალციტონინის გენთან დაკავშირებულ პეპტიდთან კომ-ბინირებული მოქმედების ეფექტი ანალოგიურად შესწავ-ლილი იყო აგრეთვე არამაკე ვირთაგვების ორ ჯგუფზე. ამჯერად აღირიცხებოდა მხოლოდ სისტემური არტერიული

წნევის მნიშვნელობები, როგორც მხოლოდ ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის (ცხოველთა ერთი ჯგუფი), ისე კაციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის და ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის ერთობლივი, კომბინირებული მოქმედების ფონზე (ცხოველთა მეორე ჯგუფი).

მაკე ცხოველების ნიტრო-L-არგინი მეთილ ესტერის ჯგუფზე სისტემური არტერიული წნევის აღრიცხვის შედეგები დღეების მიხედვით წარმოდგენილია ცხრილში 4.5 და სურათზე 4.2 (სისტემური არტერიული წნევის საშუალო მნიშვნელობები და მათი სტანდარტული გადახრები, სხვაობა ფონურ, საწყის მნიშვნელობასთან, რომელიც აღრიცხული იყო ნიტრო-L-არგინი მეთილ ესტერის შეყვანამდე, სტატისტიკურად სარწმუნოა).



სურათი 4.2. მაკე ვირთაგვებში სისტემური არტერიული წნევის საშუალო დონის ცვლილება ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის შეყვანის ფონზე გესტაციის მე-17-19 და მშობიარობის შემდეგ პირველ (P1) და მეორე (P2) დღეებში.

რაც შეხება მშობიარობას, ისე, როგორც საკონტროლო ცხოველთა ჯგუფში და კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის სხვადასხვა დოზებით ინექცირებულ ცხოველთა ჯგუფებში, L-NAME-ინექცირებულ ცხოველთა ჯგუფშიც მშობიარობა მოხდა ფიზიოლოგიურ ვადებში

(გესტაციის 21-22-ე დღეები), მაგრამ განსხვავებით ზემოხსენებული ჯგუფებისგან ნაყარში აღინიშნა სიკვდილიანობის მნიშვნელოვანი პროცენტი. კერძოდ, სიკვდილიანობამ საშუალოდ შეადგინა 19.2 ± 4.3%.

ცხრილი 4.6

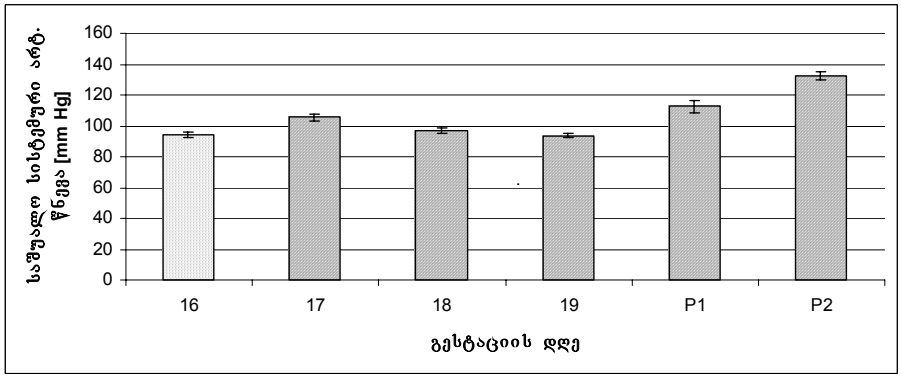
მაკე ვირთაგვების სისტემური არტერიული წნევის ცვლილება (სინდიყის სვეტის მილიმეტრებში) L-NAME-ს და CGRP-ს შეყვანამდე (გესტაციის მე-16 დღე) მათი ინტრაპერიტონული ინექციის ფონზე (მე-17-19 დღეები) და მშობიარობიდან პირველ (P1) და მეორე (P2) დღეს

გესტა-ციის დღე	L-NAME+CGRP-ს ჯგუფის მაკე ცხოველების ნომრები						საშუალო მნიშვნელობა ± სტ. გადახრა	შენიშვნა
	1	2	3	4	5	6		
16	94	92	98	100	91	90	94.2 ± 1.64	L-NAME+CGRP-ს შეყვანამდე, ფონური მნიშვნელობა
17	107	105	109	114	100	99	105.6 ± 2.3	
18	98	96	100	102	94	92	97.0 ± 1.5	
19	95	92	97	98	92	88	93.6 ± 1.5	
P1	110	106	130	114	108	107	112.5 ± 3.7	მშობიარობის შემდეგ პირველი და მეორე დღე
P2	120	135	134	138	129	140	132,6 ± 2.9	

გარდა ამისა, წინა ცდებთან შედარებით პრინციპული სხვაობა იქნა დაფიქსირებული ახალშობილთა წონაში, კერძოდ, ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერით ინექცირებულ ცხოველთა ჯგუფის ნაყარში საშუალო წონა (მშობიარობიდან დაახლოებით ერთი საათის შემდეგ) შეადგენდა მხოლოდ 5.2 ± 0.05 გ-ს, რაც სტატისტიკურად სარწმუნოდ ($P<0.01$) განსხვავდება, როგორც საკონტროლო ჯგუფის, ისე მხოლოდ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდით ნამკურნალებ მაკე ცხოველთა ნაყარში დაფიქსირებულ საშუალო წონისგან.

როგორც მეთოდურ ნაწილში იყო აღნიშნული, ანალოგიური ექსპერიმენტები ჩატარდა ცხოველთა მეორე

ჯგუფზე, რომლებსაც ნიტრო-L-არგინინთან ერთად უკეთ-დებოდა კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი (360 პმოლი/კგ). ბუნებრივია, რომ ამ შემთხვევაშიც იზომებოდა საშაულო სისტემური არტერიული წნევა, სიკვდილიანობა და საშუალო წონა მაკე ცხოველთა ნაყარში. მიღებული შედეგები, დაკავშირებული სისტემური არტერიული წნევის აღრიცხვასთან წარმოდგენილია ცხრილში 4.6 და სურათზე 4.3.



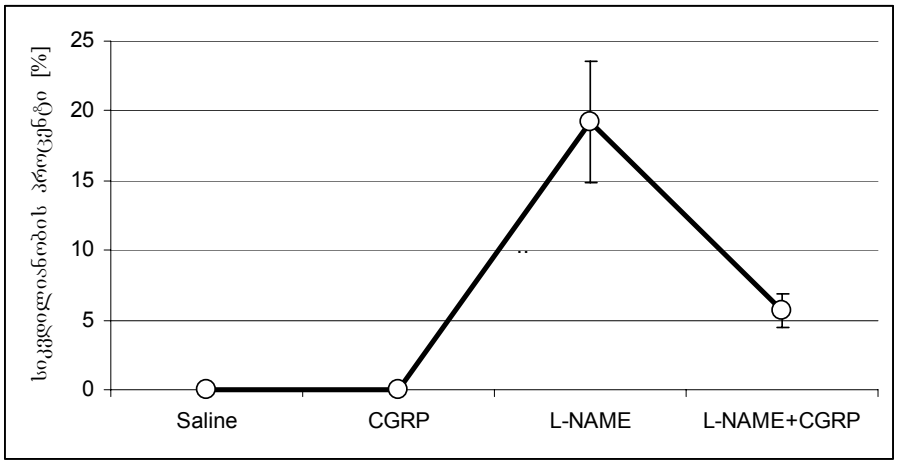
სურათი 4.3. მაკე ვირთაგვებში სისტემური არტერიული წნევის საშუალო დონის ცვლილება ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის და ცალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის კომბინირებული შეყვანის ფონზე გესტაციის მე-17-19 და მშობიარობის შემდეგ პირველ (P1) და მეორე (P2) დღეებში

როგორც წარმოდგენილი მონაცემები მოწმობს, ნიტრო-L-არგინინის გამოყენებით შექმნილ პრეეკლამპსიის ექსპერიმენტულ მოდელში კალციტონინის გენთან დაკაბშირებული პეპტიდი გამოყენებამ გამოიწვია სისტემური არტერიული წნევის დაქვეითება, მაგრამ ეს მოხდა მხოლოდ გესტაციის პერიოდში. მშობიარობის შემდგომ კალციტონინს გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ჰიპოტენზიური ეფექტი დაიკარგა და სისტემური არტერიული წნევა გაიზარდა პრაქტიკულად იგივე დონემდე, რომელსაც ადგილი ჰქონდა მხოლოდ ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის შეყვანის დროს.

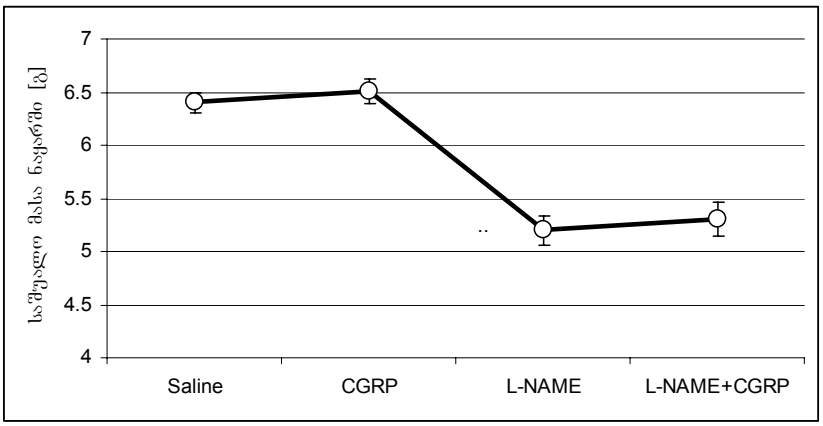
რაც შეეხება მაკე ვირთაგვების ნაყარში აღრიცხულ წონას, გაირკვა, რომ კალციტონინის გენთან დაკავ-

შირებული პეპტიდის და ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის კომბინირებულმა შეყვანის პირობებშიც ახალშობილთა საშუალო წონა (5.3 ± 0.06) დიდად არ განსხვავდებოდა ინ ცხოველთა ჯგუფში აღრიცხულ საშუალო წონისგან, რომელიც მიღებული იყო მხოლოდ ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერით ინექცირებულ ცხოველებში. ანუ შეიძლება აღინიშნოს, რომ მიუხედავად საშუალო არტერიული წნევის ზრდის შეფერხებისა კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ინექციამ ვერ გაანეიტრალა ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერით გამოწვეული ცხოველთა საშუალო წონის მატების შეფერხება.

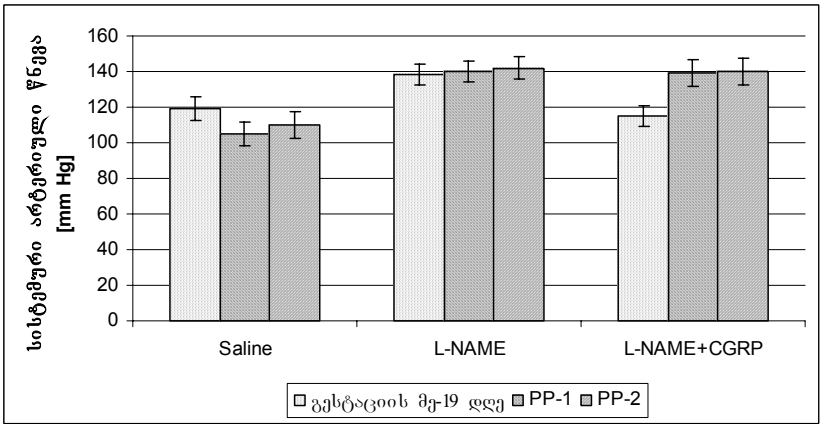
აქვე უნდა ხაზგასმით აღინიშნოს ცხოველთა ამ ჯგუფში, განსხვავებით ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერით გამოწვეული მაკე ცხოველების პრეეკლამპსიის პირობებში მყოფი ცხოველებისგან, მკვეთრად შემცირდა ნაყარში აღრიცხული სიკვდილიანობის პროცენტი. ამ შემთხვევაშიც მშობიარობა შედგა ფიზიოლოგიურ ვადებში და სიკვდილიანობამ შეადგინა 5.7 ± 1.2% (მაშინ როდესაც პრეეკლამსიურ ჯგუფში იგივე მონაცემი შეადგენდა 19.2 ± 4.3%.



სურათი 4.4. მაკე ვირთაგვებზე ფიზიოლოგიური ხსნარის (Saline), (საკონტროლო ცდები), კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის (CGRP), ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის (L-NAME) და ამ ორი უკანასკნელი პრეპარატის კომბინირებული მოქმედების ეფექტი ნაყარის სიკვდილიანობის პროცენტზე (მოცემულია საშუალო სიდიდეები და მათი სტანდარტული გადახრა).



სურათი 4.5. მაკე ვირთაგვებზე ფიზიოლოგიური ხსნარის (Saline), (საკონტროლო ცდები), კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის (CGRP), ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის (L-NAME) და ამ ორი უკანასკნელი პრეპარატის კომბინირებული მოქმედების ეფექტი ნაყარის საშუალო წონაზე (მოცემულია საშუალო სიდიდეები და მათი სტანდარტული გადახრა).



სურათი 4.6. მაკე ვირთაგვებზე ფიზიოლოგიური ხსნარის (Saline), (საკონტროლო ცდები), ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის (L-NAME) და ამ უკანასკნელის კალციტონინის გენთან დაკავშირებულ პეპტიდთან (CGRP) კომბინირებული მოქმედების ეფექტი მაკე ვირთაგვების სისტემურ არტერიულ წნევაზე გესტაციის მე-19 დღეს და მშობიარობის შემდეგ პირველ (P1) და მეორე (P2) დღეს (მოცემულია საშუალო სიდიდეები და მათი სტანდარტული გადახრა).

სხვაობის სტატისტიკური სარწმუნობა ამ ჯგუფებს შორის მოცემული მაჩვენებლის თვალთახედვით საკმარისად მაღალია (P<0.01).

თუ ზემოთ აღწერილ სხვაობებს გაერთიანებული დიაგრამების მეშვეობით გამოვხატავთ, მივიღებთ სურ. 4.4-4.6 წარმოდგენილ დიაგრამებს.

თავი X.

კვლევის შედეგების განხილვა

და დასკვნა

მიღებული მონაცემები მოწმობს, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის სისტემური შეყვანა იწვევს სისტემური არტერიული წნევის დოზადამოკიდებულ დაქვეითებას. ამასთან ერთად დადგინდა, რომ მაკე ვირთაგვებში კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ჰიპოტენზიური ეფექტი უფრო მეტად არის გამოხატული, ვიდრე არამაკე ვირთაგვებში. კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ვაზოდილატაციური ეფექტი ყველაზე მეტად გესტაციის მე-18-19 დღეს იყო გამოხატული. სწორედ ამ ფაქტიდან გამომდინარე, ჩვენს ცდებში გაზომვებს გესტაციის აღნიშნულ პერიოდში ვატარებდით.

თუ მიღებულ შედეგებს გავაანალიზებთ, ნათელი გახდება, რომ სისტემური არტერიული წნევის დაქვეითება განპირობებული უნდა იყოს არა გულის წუთმოცულობის ცვლილებით, არამედ სისხლძარღვთა ვაზოდილატაციით, ვინაიდან კარგად არის ცნობილი, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი არ იწვევს გულის წუთმოცულობის ცვლილებას (Gangula et al., 1999). ეს მონაცემი სავსებით ეთანხმება ჩვენ მიერ მიღებულ შედეგებს, რომლებიც მოწმობს, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი მაკე ვირთაგვებში ამცირებს ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერით გაზრდილ სისტემურ არტერიულ წნევას, მაგრამ არა არამაკე ვირთაგვების შემთხვევაში. ყოველივე ზემოთქმული მოწმობს იმაზე, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის დეპრესორული ქმედება სისხლძარღვთა რეაქტიულობაზე ძლიერდება გესტაციის პირობებში.

ცხოველთა გარკვეულ სახეობებში, ადამიანის ჩათვლით, გესტაციის პროცესში სისტემური არტერიული წნევა ქვეითდება (Fregly, 1957; MacGillivray et al., 1969). ამასთან ერთად, ეს დაქვეითების პროცესი პროგრესირებს და მაქსიმალურ დონეს აღწევს არაანესთეზირებული ნორმოტენზიული ვირთაგვების გესტაციის ბოლო კვირას (Teeuw et al., 1973). იყო გამოთქმული მოსაზრება, რომ სისტემური არტერიული წნევის დაქვეითება ვირთაგვების გესტაციის ბოლო კვირის განმავლობაში განპირობებულია ვაზოპრესორული აგენტების მოქმედებით სისხლძარღვთა მგრძნობელობის დაქვეითებით (Conrad et al., 1994). არის აგრეთვე

განსხვავებული მოსაზრებაც, კერძოდ ის, რომ სისტემური არტერიული წნევის დაქვეითება, უფრო ზუსტად კი ამ დაქვეითების მასშტაბი დამოკიდებულია და უშუალო კავშირშია ნაყოფის რაოდენობასა და მის ზომასთან. ანუ იგულისხმება, რომ გესტაციის დროს ნაყოფის და პლაცენტის ერთიანი სისტემა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს დედის სისტემურ სისხლძარღვთა ტონუსის და სისტემური არტერიული წნევის რეგულაციაში (Ahokas et al., 1989).

გესტაციის დროს ვაზოპრესორული აგენტების მიმართ ვასკულური სისტემის რეაქტიულობის დაქვეითების მექანიზმი ბოლომდე გარკვეული არ არის. ერთ-ერთი ახსნა, რომელიც შეიძლება მოვიპოვოთ შესაბამის ლიტერატურაში, არის აზოტის ოქსიდის პროდუცირების გაზრდა, რაც დომინანტურ მდგომარეობაში აყენებს ვაზოდილატაციურ ქმედებას და აქვეითებს მაკე ვირთაგვას სისხლძარღვთა მგრძნობელობას ანგიოტენზინ II-ის მიმართ (Walsh, 1985; Magness, 1991). ჩვენი მონაცემების მიხედვით, გესტაციის დროს სისტემური არტერიული წნევის დაქვეითებაში მნიშვნელოვან როლს უნდა ასრულებდეს კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი. ამასთან დაკავშირებით, საჭიროდ მიგვაჩნია განვიხილოთ ის მონაცემები, რომლებიც უკვე ცნობილია კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის როლის შესახებ ზოგადად ორსულობის პროცესის მიმდინარეობაში.

ორსულობისა და მშობიარობის დროს ორგანიზმში მიმდინარე პროცესების ანალიზი ალბათ შეუძლებელია თავის ტვინში და რეპროდუქციულ ორგანოებში პეპტიდერგული ნეირონების სისტემის ფუნქციობის, მათი როლის და მნიშვნელობის გათვალისწინების გარეშე. ასეთი სახის კვლევა საქართველოში ჩატარებული იყო პროფესორ ი. მამამთავრიშვილის და მისი კოლეგების მიერ (Мамамтваришвили, 1995; Kintraia, Mamamtavrishvili, Mikeladze, 1987; 1993; გრიგორაშვილი, 2006). მათ მიერ შესწავლილი იყო ის ძირითადი მექანიზმები, რომლებიც არეგულირებს ადამიანისა და ცხოველთა საშვილოსნოს კონტრაქტილურ აქტიურობას გესტაციის სხვადასხვა ეტაპებზე. მათ ძირითადი ყურადღება სწორედ ნეიროპეპტიდებს დაუთმეს. კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ გესტაციისა და

მშობიარობის პროცესები მიმდინარეობს ცენტრალური პეპტიდერგული სისტემების უშუალო კონტროლის ქვეშ. გაირკვა, რომ მიომეტრიუმის როგორც შეკუმშვის, ისე რელაქსაციის პროცესებში, გარდა ისეთი ცნობილი მარეგულირებელი მექანიზმებისა, როგორებიცაა სქესობრივი სტეროიდები, კატექოლამინები, ოქსიტოცინი და პროსტაგლანდინები, მონაწილეობენ აგრეთვე სხვა პეპტიდური ბუნების ნივთიერებებიც. წარმოდგენილ ნაშრომში ჩვენ მიერ შესწავლილ იქნა სწორედ ერთ-ერთი ასეთი ნაერთი, რომელიც კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის სახელით არის ცნობილი.

კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის მაინჰიბირებელი მოქმედება მიომეტრიუმის კონტრაქტილურ აქტიურობაზე კარგად და კარგა ხნის წინათ დადგენილი ფაქტია (Samuelson et al., 1985; Shew et al., 1990). იმის მიუხედავად, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი არის საშვილოსნოს კონტრაქტილური აქტიურობის ძლიერი ინჰიბიტორი ორსულობის უმეტესი დროის განმავლობაში, მაინც არის ორი ხანმოკლე პერიოდი, როდესაც მისი ინჰიბიტორული გავლენა კნინდება – პირველად ეს ხდება ემბრიონული განვითარების მე-12 დღეს და მეორედ – მშობიარობის დროს.

კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდით განპირობებული საშვილოსნოს კონტრაქტილობის ინჰიბიცია მშობიარობისას ემთხვევა შეკუმშვის მასტიმულირებელი ფაქტორების აპრეგულირებას (up-regulation). ეს ფაქტორები კონტროლდება ჰორმონულად და მოიცავს კავშირებს საშვილოსნოს მომიჯნავე გლუვკუნთოვან უჯრედებს შორის (Burghardt et al., 1984; Yu et al., 1994; Werner et al., 1994), ოქსიტოცინის რეცეპტორებს, ალფა-ადრენერგულ რეცეპტორებს და კალიუმის არხებს (Boyle et al., 1987). ფაქტიურად გამოდის, რომ არსებობს ჩამოთვლილი ფაქტორების მთელი დასტა, რომლის მასტიმულირებელ მოქმედებას ორსულობის დროს ანტაგონიზმს უწევს კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი, რითაც ნაადრევი მშობიარობის პრევენცია ხდება (ნებისმიერი ჩამოთვლილი ფაქტორის აქტივაციის შედეგად, როგორც წესი, ვითარდება ნაადრევი მშობიარობა). ამასთან ერთად,

კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ინჰიბიტორული ეფექტის დაკნინება მშობიარობისას ხელს უწყობს სხვადასხვა მასტიმულირებელი ფაქტორებით მიომეტრიუმის სრულ აქტივაციას.

ემბრიონული განვითარების მე-12 დღეს კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ინჰიბიტორული მოქმედების დაკნინება საკმარისად რთული ასახსნელია და არსებული ცოდნა მხოლოდ სპეკულაციური მსჯელობის საშუალებას იძლევა. ერთ-ერთი ასეთი სპეკულაცია შესაძლოა იყოს ემბრიონის შეტრიალების ხელშეწყობის საკითხი, რომელიც ხორციელდება სწორედ საშვილოსნოს კონტრაქტილური აქტიურობის გაძლიერებით. როგორც ცნობილია, ეს ფიზიოლოგიური პროცესია და იგი დაახლოებით სწორედ ამ პერიოდისთვის ვითარდება. მაგალითად, თაგვებში მას ადგილი აქვს მე-9 დღეს (Hogan et al., 1994).

კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის მიომეტრიუმის კონტრაქტილობაზე მაინჰიბირებელი მოქმედების დაკარგვა რეცეპტორულ დონეზე უნდა ხდებოდეს. ამაზე მეტყველებს ის ფაქტი, რომ გესტაციის ყველა სტადიაზე ფორსკოლინი თრგუნავს მიომეტრიუმის კონტრაქტილურ პასუხს აცეტილქოლინის მოქმედებაზე (Naghashpour et al., 1997). ფორსკოლინი კი, როგორც ცნობილია, გვერდს უვლის რეცეპტორებით განპირობებულ რელაქსაციას და მოქმედებს უშუალოდ ადენილილ ციკლაზას აქტივაციის გზით, რითაც ზრდის უჯრედშიდა ციკლურ ადენოზინ მონოფოსფატს (cAMP) (Huszar, Walsh, 1991).

ნაჩვენებია, რომ გლუვკუნთოვანი უჯრედები, მიუხედავად მგრძნობიარობის დაკარგვისა კალციტონინის გენთან დაკავშირებულ პეპტიდის მოქმედებაზე, სრულ მზადყოფნაში არიან, რათა უპასუხონ სხვა მაინჰიბირებელ აგენტს. ამასთან ერთად, უნდა აღინიშნოს, რომ მიომეტრიუმის რეაქცია აცეტილქოლინზე არ არის დამოკიდებელი ორსულობის სტადიაზე და არ იცვლება აგრეთვე სტეროიდული ჰორმონებით მკურნალობისას (Carfield, Beier, 1989). ამგვარად, მიომეტრიუმის ვარიაბელური პასუხები კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის მოქმედებაზე გესტაციის პროცესში შესაძლოა მოიცავდეს CGRP-რეცეპტორების დაუნრეგულაციას down-regulation).

დადგენილია, რომ ესტრალური ციკლის პროცესში კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდისადმი მიომეტრიუმის მგრძნობელობა ცვალებადია (გრიგორაშვილი, 2006).

ყველაზე მკაფიოდ გამოხატული მაინჰიბირებელი ეფექტი მიომეტრიუმის ზოლის შეკუმშვაზე გამოვლინდა მეტესტრუსის ფაზაში, ხოლო ყველაზე სუსტად გამოხატული – ესტრუსის ფაზაში. მიომეტრიუმის კონტრაქტილობის მასტიმულირებელი და დამთრგუნველი ფაქტორების მოქმედება როგორც ესტრალური ციკლის პროცესში, ისე გესტაციისა და მშობიარობის დროს ატარებს რეციპროკულ ხასიათს. ასეთი დუალური რეგულაციის შედეგია ის, რომ ორსულობისას საშვილოსნოს მდგომარეობა სტაბილურია, რაც აუცილებელია ნაყოფის ნორმალურად განვითარებისთვის, ხოლო მშობიარობისას და ესტრალური ციკლის დროს კონტრაქტილობა მნიშვნელოვნად იზრდება. არის მონაცემები, რომლებიც მიუთითებს, რომ, თუ საშვილოსნოს მოვაცილებთ CGRP მასეკრეტირებელ ნერვულ უჯრედებს, აღნიშნული დუალური რეგულაცია ირღვევა (Haase et al., 1997).

ორსულ საშვილოსნოში მიმდინარე აქტიურობის ცვლილებების ანალიზის დროს, როგორც წესი, ადარებენ მის აქტიურობას არაორსულ მდგომარეობაში ყოფნისას (Chan et al., 1997). მაგრამ ამ დროს საჭიროა გავითვალისწინოთ ესტრალური ციკლის კონკრეტული ფაზა, ვინაიდან ესტრალური ციკლის დროს, როგორც ირკვევა, კონტრაქტილური აქტიურობა იცვლება ისევე, როგორც ორსულობისა და მშობიარობის დროს.

ყოველივე თქმულთან ერთად, არის აგრეთვე კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდით გამოწვეული მიომეტრიუმის რელაქსაციის ალტერნატიული მექანიზმები, რომლებიც მოიცავს კალიუმის არხების აქტივაციას (Tritthart et al., 1992) და რელაქსაციას აზოტის ოქსიდის მეშვეობით (Shew et al., 1993).

არის აგრეთვე მონაცემები, რომ ვირთაგვას მიომეტრიუმში კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის მარელაქსირებელი ეფექტის განხორციელებისთვის აზოტის ოქსიდი არ წარმოადგენს აუცილებელ ფაქტორს.

შედეგები, რომლებიც ე. გრიგორაშვილმა (2006) მიიღო აზოტის ოქსიდის სინთაზას არასელექციური ინჰიბიტორის ნიტრო-L-არგინინ-მეთილ-ესტერის მოქმედების ფონზე, პრაქტიკულად არ განსხვავდება მის გარეშე მიღებული მონაცემებისგან არც გესტაციისა და არც ესტრალური ციკლის სხვადასხვა ფაზებში. აღნიშნული უნდა მიუთითებდეს იმაზე, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ინჰიბიტორული მოქმედება მიომეტრიუმის ზოლზე ან სავსებით დამოუკიდებელია აზოტის ოქსიდისგან, ან მისი როლი სრულიად უმნიშვნელოა ამ მოქმედების რეალიზაციაში.

საჭიროა ხაზგასმით აღინიშნოს, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის მარელაქსირებელი მოქმედების უცვლელობა როგორც კალიუმის ქლორით, ისე აცეტილქოლინით გამოწვეულ შეკუმშვაზე L-NAME-ს ფონზე და მის გარეშეც, ეწინააღმდეგება სხვა ავტორების მიერ ადრე მიღებულ შედეგებს (Shew et al., 1993), რომლებმაც აჩვენეს, რომ L-NAME თრგუნავს CGRP-თ შემცირებულ მიომეტრიუმის სპონტანურ კონტრაქტილობას.

ფიქრობენ, რომ აზოტის ოქსიდის სისტემა ჩართულია საშვილოსნოს მრავალი ფიზიოლოგიური პროცესის რეგულაციაში. თუმცა, ლიტერატურაში არ არის ერთიანი შეხედულება იმის შესახებ, თუ აზოტის ოქსიდის სინთაზას კერძოდ რომელი იზოფორმა უნდა ახორციელებდეს მიომეტრიუმზე მარელაქსირებელ ეფექტს, თუ ასეთს საერთოდ აქვს ადგილი.

აზრთა სხვადასხვაობა ბევრად უნდა იყოს განპირობებული კვლევაში გამოყენებული მეთოდური ასპექტებითაც. საქმე იმაშია, რომ მონაცემები ამა თუ იმ NOS-ის ექსპრესიის შესახებ ბევრად არის დამოკიდებული გამოყენებული ანტისხეულების სპეციფიკურობაზე.

თანამედროვე იმუნობლოტ-ანალიზი აჩვენებს, რომ საშვილოსნოში ყველაზე უფრო კარგად არის წარმოდგენილი აზოტის ოქსიდის ენდოთელური სინთაზა (eNOS-ი), რაც სავსებით ეთანხმება კლინიკურ მონაცემებს ადამიანის საშვილოსნოში eNOS-ის ექსპრესიის შესახებ (Khorram et al., 1999). არის დიდი ალბათობა იმისა, რომ აღნიშნული იზოფორმის არსებობა საშვილოსნოში ემსახურება ჰომეოს-

ტაზის შენარჩუნების მიზნებს, საშვილოსნოში სისხლის მიმოქცევის კონტროლს და რეგულაციას. არის აგრეთვე მონაცემები იმის შესახებ, რომ eNOS-ის ექსპრესია ესტრალური ციკლის სხვა ფაზებთან შედარებით მომატებული იყო დიესტრუსის ფაზაში, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ eNOS-ის ექსპრესიაზე გავლენას ახდენს ჰორმონული ცვლილებები, რომლებიც თან სდევს ესტრალურ ციკლს (Naghashpour et al., 2000). ასეთი მონაცემები (ვირთაგვებში NOS-ის აქტიურობის ჰორმონული რეგულაცია) ადრეც იყო ნაჩვენები (Yallampalli, 1994).

ინდუციბელური აზოტის ოქსიდის სინთაზას (iNOS) ექსპრესია არ იქნა გამოვლენილი არც გესტაციის დროს ორსული ვირთაგვების საშვილოსნოში და არც ესტრალური ციკლის პროცესში არამაკე ვირთაგვების საშვილოსნოში. ეს თავისთავად მოწმობს იმაზე, რომ ან iNOS-ი საერთოდ არ არის საშვილოსნოში, ან თუ არის – ძალიან მცირე რაოდენობით. ამის თაობაზე არსებობს კლინიკური მონაცემებიც, რომლებიც აჩვენებს, რომ როგორც ორსულ, ისე არაორსულ ქალებში ვერ მოხერხდა iNOS-ის ექსპრესიის გამოვლენა (Barber et al., 1999). ავტორებმა დაასკვნეს, რომ აზოტის ოქსიდი ზოგადად არ უნდა იღებდეს მონაწილეობას საშვილოსნოს წყნარი მდგომარეობის რეგულაციაში. ამ მოსაზრებას სავსებით შეესაბამება ექსპერიმენტული მონაცემებიც – მაკე ვირთაგვას მიომეტრიუმი არ აღმოჩნდა მგრძნობიარე ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის მიმართ (Word, Cornell, 1998).

ასევე გაურკვეველია ნეირონული NOS-ს როლი საშვილოსნოს კონტრაქტილურ აქტიურობაში. არაორსული თაგვების საშვილოსნოში ესტრუსის ციკლის სხვადასხვა ფაზებში გამოვლენილი იყო nNOS-ის ძალიან დაბალი შემცველობა, ხოლო გესტაციის პროცესში nNOS-ის ექსპრესია განსაზღვრის დონეზე უფრო დაბალი იყო (Sato et al., 1989). იგივე ავტორებმა აჩვენეს ისიც, რომ ორსულობისას მკვეთრად არის შემცირებული საშვილოსნოს ინერვაცია.

თუ შევაჯამებთ მოტანილ მასალას, შეიძლება დავასკვნათ, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი აინჰიბირებს მიომეტრიუმის კონტრაქტილობას აზოტის ოქსიდის სინთაზას არასელექციური იზოფორმის

მოქმედების ფონზე, ამავე დროს არის მონაცემები, რომ NOS-დეფიციტურ ვირთაგვებს აქვთ სავსებით ნორმალური მაკეობა. ამრიგად, ლიტერატურაში არსებული მონაცემები მიუთითებს, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი ჩართულია სისტემაში, რომელიც აზოტის ოქსიდისგან დამოუკიდებლად განახორციელებს მიომეტრიუმის რელაქსაციას (რაც არ გამორიცხავს მის ერთობლივ მოქმედებას როგორც აზოტის ოქსიდთან, ისე სხვა მარელაქსირებელ ფაქტორებთან).

როგორც ვნახეთ, აზოტის ოქსიდის პროდუცირების სისტემის ინჰიბირება მაკე ვირთაგვებში იწვევს მდგომარეობას, რომელიც შეიძლება განვიხილოთ ადამიანებში პრეეკლამპსიისმაგვარ მდგომარეობად. ცხოველებს უვითარდებათ ჰიპერტენზია, ნაყოფის ზრდის შეფერხება და სიკვდილიანობის შემთხვევების პროცენტული ზრდა. ჩვენს კვლევაში ნათლად დადგინდა, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის შეყვანით შესაძლებელია ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერით ინდუცირებული ჰიპერტენზიის რევერსი. მაგრამ საჭიროა ხაზგასმით აღინიშნოს, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ასეთ ეფექტს ადგილი აქვს მხოლოდ გესტაციის პროცესში და არა მშობიარობის შემდეგ. როგორც უკვე აღინიშნა, კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის შეყვანამ ნაყარში მნიშვნელოვნად შეამცირა სიკვდილიანობის პროცენტი, რომელიც გამოწვეული იყო პრეეკლამპსიური მდგომარეობის მოდელირებით. ანუ შეიძლება დავასკვნათ, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი არა მარტო აქვეითებს აზოტის ოქსიდის პროდუცირების შეფერხებით გამოწვეული სისტემური არტერიული წნევის მნიშვნელოვნად გაზრდილ დონეს, არამედ აქვეითებს აგრეთვე ნაყოფის სიკვდილიანობის შემთხვევებს.

პრეეკლამპსიის პათოგენეზში რამდენიმე ეტიოლოგიურ ფაქტორს მნიშვნელოვან როლს მიაწერენ, თუმცა კონსენსუსი ამ საკითხში მიღწეული არ არის. დადგენილია, რომ პრეეკლამპსიურ მდგომარეობაში მყოფ ქალებში დაზიანებულია NO-cGMP-მაგენერირებელი სისტემა. ბაზალურ პირობებში აზოტის ოქსიდის სინთაზას აქტივაცია ნაჩვენები იყო საშვილოსნოს სისხლძარღვთა გლუვ

კუნთებში (Jovanovic et al., 1994a). აცეტილქოლინით ინდუცირებული რელაქსაცია, რომელიც ხორციელდება აზოტის ოქსიდის მეშვეობით (Jovanovic et al., 1994b) შემცირებულია პრეეკლამპსიური პაციენტების არტერიებში (McCarthy et al., 1993). აზოტის ოქსიდის პროდუქციის შემცირება პრეეკლამპსიურ ქალებში დადგენილი იყო ცირკულირებადი ნიტრიტის კონცენტრაციის შემცირებით (Seligman et al., 1994) და, აგრეთვე, აზოტის ოქსიდის სინთეზის ენდოგენური ინჰიბიტორის (ასიმეტრული დიმეთილარგინინი) კონცენტრაციითაც, რომლის დონე არაფეხმძიმე ქალებთან შედარებით დაქვეითებულია ნორმალური ფეხმძიმობის პირობებში და ამავე დროს მომატებულია პრეეკლამპსიურ ორსულებში (Fickling et al., 1993).

ნაჩვენებია, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი ჩართულია მრავალი ორგანოს სისხლით მომარაგების რეგულაციაში (Wimalawansa, 1995). იგივე შეიძლება ითქვას საშვილოსნოს მიმართაც, რომელშიც ორსულობისას კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის კონცენტრაცია გაზრდილია და, ამასთან ერთად, საშვილოსნოს არტერიების მგრძნობელობა კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდისადმი მომატებულია (Nelson et al., 1993). ზოგ არტერიულ სისხლძარღვთა ბასეინში დადგენილია, რომ ენდოთელიუმის არსებობა აუცილებელი პირობაა კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ვაზოდილატატორული ქმედების განხორციელებისთვის (Grace et al., 1987). იგივე შეიძლება ეხებოდეს საშვილოსნოს არტერიებსაც, რომლებშიც კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი თავის ვაზოდილატატორულ პოტენციას ავლენს აზოტის ოქსიდის ლოკალური გენერაციის გზით. მაგრამ გამოჩნდა აგრეთვე კვლევები, რომლებიც ამტკიცებს, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ვაზოდილატატორული ეფექტი ადამიანის საშვილოსნოს არტერიაში გაშუალედებულია კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის სპეციფიკური რეცეპტორებით (Nelson et al., 1993) და ენდოთელიუმისგან დამოუკიდებელია (Edvinsson et al., 1985; Bodelsson and Sternguist, 1992).

მიუხედავად იმისა, თუ რა მექანიზმებით ხორციელდება

ჩვენ მიერ მიღებული შედეგები (კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდით ინდუცირებული სისტემური არტერიული წნევის დაქვეითება მაკე ვირთაგვებში და ასეთი ეფექტის არარსებობა არამაკე და ნამშობიარებ ვირთაგვებში) ამტკიცებს ჰიპოთეზას, რომ საშვილოსნოს მგრძნობელობა კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდისადმი ორსულობისას ძლიერდება, რაც საშუალებას აძლევს მოხდეს სისხლძარღვთა რელაქსაცია და სისხლის ნაკადის გაძლიერება საშვილოსნოში; ამ მოვლენების განეიტრალება ხდება მშობიარობის პროცესსა და მის შემდგომ პერიოდში.

ჩვენს ცდებში ნაჩვენებია, რომ ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერით ინდუცირებული ჰიპერტენზიის რევერსი შესაძლებელია კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ინექციით, თუმცა ამ რევერსის მექანიზმი ჯერ კიდევ საჭიროებს ექსპერიმენტულ კვლევას და ანალიზს.

საშვილოსნოს ექსპლანტანტზე ჩატარებულმა ცდებმა აჩვენა, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის რელაქსაციური ქმედება მიმდინარეობს აზოტის ოქსიდისგან დამოუკიდებლად (Nelson et al., 1993). ჩვენს ცდებშიც კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდით მიღებული ჰიპერტენზიის რევერსის ეფექტი ადასტურებს ამ მოსაზრებას, მაგრამ, ამასთან ერთად, მოწმობს იმაზეც, რომ აზოტის ოქსიდის გენერაციის ინჰიბირებით გამოწვეული სიკვდილიანობის მაღალი პროცენტი ნაყარში მნიშვნელოვნად მცირდება კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის მოქმედების შედეგად. ამგვარად გამოდის, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი მნიშვნელოვან როლს უნდა ასრულებდეს როგორც სისტემური არტერიული წნევის რეგულაციაში, ასევე უტერო-პლაცენტური სისტემის სისხლით მომარაგების საქმეშიც და ამ გზით ნაყოფის ნორმალურად განვითარებაში, თუმცა შესაძლებელია, რომ ეს ხდებოდეს სხვა კომპენსატორული მექანიზმის ჩართვითაც. თუ გავაერთიანებთ ისეთ ფაქტებს, როგორიცა ფეხმძიმობისას საშვილოსნოს სისხლძრღვთა ქსოვილის გაზრდილი მგრძნობელობა კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის მიმართ, ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერით ინდუცირე-

ბული ჰიპერტენზიის რევერსი და ენდოთელიუმ- დამოუკიდებელი მოქმედება საშვილოსნოს სისხლძარღვებზე, უნდა ვივარაუდოთ, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის ძირითადი დადებითი ეფექტი, რაც ნაჩვენები იყო ჩვენს ცდებში, განპირობებული უნდა იყოს სისხლძარღვთა გლუვი კუნთების რელაქსაციით და, შესაბამისად, საშვილოსნოს სისხლით მომარაგების გაუმჯობესებით.

როგორც ვნახეთ, ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის ინექციებმა გამოიწვია ნაყოფის საშუალო წონის შემცირება (კონტროლთან შედარებით) დაახლოებით 20 პროცენტით. იმის მიუხედავად, რომ ჩვენს ექსპერიმენტებში კალციტონინის გენთან დაკავშირებულმა პეპტიდმა გამოიწვია აზოტის ოქსიდის სინთაზას აღნიშნული ინჰიბიტორით ინდუცირებული ჰიპერტენზიის რევერსი და ნაყოფში სიკვდილიანობის შემცირება, ჩვენ ვერავითარი ეფექტი ვერ გამოვავლინეთ ნაყოფის საშუალო წონაზე მოქმედების თვალთახედვით, ანუ მისი შემცირების შეფერხება ვერ მოხერხდა კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის შეყვანით. ნაყოფის წონის შესწავლა, პირველ რიგში, კავშირშია უტერო-პლაცენტური სისტემის მდგომარეობასთან, განსაკუთრებით ნაყოფის მხრიდან. შესაბამისად, ჩვენ შეგვიძლია დავუშვათ, რომ გამოყენებულ ექსპერიმენტულ მოდელში (ისევე, როგორც ეს ცნობილია ადამიანის პრეეკლამპსიური მონაცემების ანალიზით) უტერო-პლაცენტური სისტემის ორი განყოფილება სხვადასხვაგვარად რეგულირდება და შესაძლებელია მათ გააჩნდეთ განსხვავებული მგრძნობელობა ამა თუ იმ მარეგულირებელი აგენტისადმი, კერძოდ, კალციტონინის გენთან დაკავშირებულ პეპტიდისადმი.

შესაძლებელია აგრეთვე, რომ აღნიშნული პეპტიდი სისხლის მიმოქცევის სისტემაში აქვეითებს პერიფერიულ სისხლძარღვთა სისტემის წინაღობას, რასაც მეორადი ეფექტის სახით შესაძლოა მოჰყვეს პლაცენტური პერფუზიის დაქვეითება (კარგად ცნობილი “მოპარვის ფენომენი” – Isch and Shumacker, 1975). მაგრამ უფრო მეტად სავარაუდოა, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის დადებითი ეფექტები ჩვენს ცდებში ვრცელდება მხოლოდ

დედის ორგანიზმზე, ვინაიდან ეს პეპტიდი არსებული პლაცენტური ბარიერის გამო არ უნდა აღწევდეს ნაყოფამდე. ამრიგად, დასაშვებად მიგვაჩნია ვამტკიცოთ, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი ახდენს მხოლოდ იმ დარღვევების კორექციას, რომლებიც პრეეკლამპსიისას უტერო-პლაცენტურ სისტემაში აღმოცენდება არა ნაყოფის, არამედ მხოლოდ დედის მხარეს, სწორედ ამიტომ უნდა იყოს, რომ ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერით ინდუცირებული ნაყოფის წონის დაკარგვის კომპენსაცია ვერ ხერხდება კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის მოქმედებით. თუმცა, საჭიროდ მიგვაჩნია ხაზგასმით აღინიშნოს, რომ როგორც ეს მოსაზრება, ისე ჩვენ მიერ დადგენილი კალციტონინის მიერ მაკე ვირთაგვებში ჰიპერტენზიის რევერსი და ნაყოფის სიკვდილიანობის პროცენტის მნიშვნელოვანი შემცირების მექანიზმები საჭიროებს დამატებით ექსპერიმენტულ კვლევას.

და ბოლოს, ვინაიდან ექსპერიმენტების მეორე სერიაში ჩვენ გამოვიყენეთ პრეეკლამპსიის ექსპერიმენტული მოდელი, გასაგებია, რომ ცდების ჩატარება არამაკე ვირთაგვებზე არ ჩავთვალეთ საჭიროდ, მით უმეტეს, რომ L-NAME-ს მოქმედება არამაკე ცხოველებზე დეტალურად არის შესწავლილი აღნიშნული ექსპერიმენტული მოდელის ავტორების მიერ (Rees et al., 1990).

დასკვნები

1. კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის სისტემური შეყვანა იწვევს სისტემური არტერიული წნევის დოზადამოკიდებულ დაქვეითებას.

2. საშვილოსნოს სისხლძარღვთა მგრძნობელობა კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდისადმი გესტაციის პროცესში ძლიერდება, რაც იწვევს მათი გლუვი კუნთების რელაქსაციას და საშვილოსნოს სისხლით მომარაგების გაუმჯობესებას.

3. კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის სისტემური შეყვანით შესაძლებელია მაკე ვირთაგვებში აზოტის ოქსიდის პროდუქციის ბლოკირებით ინდუცირებული ჰიპერტენზიის რევერსი. ეფექტი ვლინდება მხოლოდ გესტაციის პროცესში და არა მშობიარობის შემდეგ.

4. სისტემური არტერიული წნევის შემცირებასთან ერთად კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი მნიშვნელოვნად აქვეითებს პრეეკლამპსიით გამოწვეულ ნაყოფის სიკვდილიანობის შემთხვევებს.

5. მიუხედავად პრეეკლამპსიით გამოწვეული ნაყოფის სიკვდილიანობის შემცირებისა, კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი ვერ აფერხებს ნაყოფის წონის შემცირებას.

6. დასაშვებად მიგვაჩნია ვამტკიცოთ, რომ კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი ახდენს პრეეკლამპსიით გამოწვეული მხოლოდ იმ დარღვევების კორექციას, რომლებიც უტერო-პლაცენტურ სისტემაში აღმოცენდება არა ნაყოფის, არამედ მხოლოდ დედის მხარეს.

თავი XI.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. გრიგორაშვილი ე. კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდის მარელაქსირებელი მოქმედება მიომეტრიუმზე გესტაციის და ესტრალური ციკლის სხვადასხვა ვადებში. საკანდიდატო დისერტაციის ავტორეფერატი, თბილისი, 2006.
2. Байкатова В.Г., Раевский К.С. Оксид азота в механизмах повреждения мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата. Биохимия, 1998, т. 63-67, 102-1028.
3. 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.
4. Демченко И.Т., Буров С.В., Дерий А.И. О возможности участия ионов калия в регуляции местного мозгового кровотока. Физиол. ж. СССР, 1975, 61, 4, 577-584.
5. Мамамтавришвили И. Роль нейропептидов и катехоламинов в механизмах регуляции сократительной активности матки при беременности и родах у человека. Автореф. докторской диссертации, 1995.
6. Меньшикова Е.Б., Венков Н.К., Реутов В.П. Оксид азота и NO-синтаза в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях. Биохимия, 2000, 65, вып. 4, 485-503.
7. Орлов Р.С., Азин А.Л., Бразговский В.А., Игнатенко А.С., Плеханов И.П. Механизмы активации сокращений гладкой мускулатуры мозговых сосудов. Физиол. ж. СССР, 1975, 61, 10, 1458-1465.
8. 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.
9. Acevedo C.H., Ahmed A. Hemeoxygenase-1 inhibits human myometrial contractility via carbon monoxide and is upregulated by progesterone during pregnancy. J. Clin. Invest., 2008, 101: 949-955.

10. Ahokas R.A., Sibai B.M., Endothelium-derived relaxing factor inhibition augments vascular angiotensin II reactibity in the pregnant rat hind limb. Am. J. Obstet. Gynecol., 1992, 167, 1053-1058.

11. Ariza A.C., Bobadilla N., L. Diaz, E. Avila, F. Larrea, and A. Halhali. Placental gene expression of calcitonin gene-related peptide and nitric oxide synthases in preeclampsia: effects of magnesium sulfate. Magnes. Res., 2009, 22(1): 44-49.

12. Barber A., Robson S.C., Lyall F. Hemoxygenase and nitric oxide synthase do not maintain human uterine quiescence during pregnancy. Am. J. Pathol., 1999, 155:831-840.

13. Beckman J.S., Chen J., Crow J., Ye Y.Z. Reactions of nitric oxide, superoxide and peroxynitrite with superoxide dismutase in neurodegeneration. Prog. Brain Res., 2004, 103:371.

14. Bicher H.I., D.F. Bruley, D.D. Reneau, and M.H. Knisely. Autoregulation of oxygen supply to microareas of brain tissue under hypoxic and hyperbaric conditions. Bibl. Anat., 1973, 11: 526-531.

15. Bodelsson G., Sternguist M. Smooth muscle dilatation in the human uterine artery induced by substance P, vasoactive intestinal polypeptide, calcitonin gene-related peptide and atrial natriuretic peptide: relation to endothelial-derived relaxing substances. Hum, Reprod., 1992, 7, 1186-1188.

16. Boyle M.B., Azhderian E.M., MacLusky N.J., Naftolin F., Kaczmarek L.K. Xenopus oocytes injected with rat uterine RNA express very slowly activating potassium currents. Science, 1987, 235(4793):1221-1224.

17. Bradshaw J.M., Downing S.J., Moffatt A., Hinton J., Porter D.G. Demonstration of some of the physiological properties of rat relaxin. J. Reprod. Fertil., 1981, 63: 145-153.

18. Bredt D.S. and S.H. Snyder. Nitric oxide, a novel neuronal messenger. Neuron, 1992, 8(1): 3-11.

19. Bredt DS and SH Snyder Isolation of Nitric Oxide Synthetase, a Calmodulin-Requiring Enzyme PNAS, Jan 1990; 87: 682-685.

20. Bredt DS, PM Hwang, and SH Snyder Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. Nature, Oct 1999; 347(6295): 768-70.

21. Brian J.E. Jr, .FM. Faraci, and D.D. Heistad. Recent insights into the regulation of cerebral circulation. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 2006, 23(6-7): 449-457.

22. Brune B., U.K. Messmer, and K. Sandau. The role of nitric oxide in cell injury. Toxicol. Lett., 2005, 82-83: 233-237.

23. Burghardt R.C., R.L. Matheson, and D. Gaddy. Gap junction modulation in rat uterus. I. Effects of estrogens on myometrial and serosal cells. Biol. Reprod., 1984, 30: 239-248.

24. Brunet L., F.D. Finkelman, A.W. Cheever, M.A. Kopf, and E.J. Pearce. IL-4 protects against TNF-alpha-mediated cachexia and death during acute schistosomiasis J. Immunol., 1997, 159: 777-785.

25. Busse R and A. Mulsch. Induction of nitric oxide synthase by cytokines in vascular smooth muscle cells. FEBS Lett., 1990, 275(1-2): 87-90.

26. Garfield R.E. and S. Beier. Increased myometrial responsiveness to oxytocin during term and preterm labor. Am. J. Obstet. Gynecol., 1989, 161(2): 454-461.

27. Casey M.L., Smith J., Alsabrook G., MacDonald P.C. Activation of adenylyl cyclase in human myometrial smooth muscle cells by neuropeptides. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2007, 82: 3087-3092.

28. Chan K.K., Robinson G., Pipkin F. Differential sensitivity of human nonpregnant and pregnant myometrium to calcitonin gene-related peptide. J. Soc. Gynecol. Investig., 1997, 4, 15-21.

29. Chang Chia Lin and Sheau Yu Teddy Hsu. Selective Interaction of CGRP Family Peptides with CLR/RAMP Receptor Complexes is Determined by a C-Terminus Helix-Forming Region. Biol. Reprod., 2009, 81:392.

30. Claney R.M., Leszczynska-Pasiak J., Abramson S.B. Nitric oxide and endothelial cell relaxation factor, inhibits neurophil superoxide anione production via a direct action on the HADPH oxidase. J. Invest., 2011, 90, 1116-1121.

31. Conrad K.P., Joffe G.M. Identification of increased nitric oxide biosynthesis during pregnancy in rats. FASEB J., 1993, 7, 566-571.

32. Conrad K.P., Whittemore S.L. Nitro-monomethyl-L-arginine and nitroarginine potentiate pressor responsivness of vasoconstrictors in consious rats. Am. J. Physiol., 1992, 262, R1137-R1144.

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, 2002, 70, 638-649.

34. Copp D.H. and E.C. Cameron. Demonstration of a hypocalcemic factor (calcitonin) in commercial parathyroid extract**.** Science, 1961, 134: 2038.

35. De Witt D.S., T.G. Smith, D.J. Deyo, K.R. Miller, T. Uchida, and D.S. Prough. L-arginine and superoxide dismutase prevent or reverse cerebral hypoperfusion after fluid-percussion traumatic brain injury**.** J Neurotrauma, 2007, 14(4): 223-233.

36. Dennes W.J., Slater D.M., Poston L., Bennet P.R. Myometrial nitric oxide synthase messenger ribonucleic acid expression does not change throughout gestation or with the onset of labor. Am. J. Obstet. Gynecol., 1999, 180: 387-392.

37. De Mey Jo G. R., Remco Megens, and Gregorio E. Fazzi. Functional Antagonism between Endogenous Neuropeptide Y and Calcitonin Gene-Related Peptide in Mesenteric Resistance Arteries. J. Pharmacol. Exp. Ther., Mar 2008; 324: 930 – 937

38. Di Pette, D.J., and S.J. Wimalawansa**.** Cardiovascular actions of calcitonin gene-related peptide. In: Calcium-Regulating Hormones and Cardiovascular Function*,* edited by M. F. Cragg and L. V.Avioli. Baltimore, MD: CRC, 1995, p. 239-252.

39. 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.

40. Dong Y.L., Fang L., Gangula P., Yallalampalli C. Regulation of inducible nitric oxide synthase messemger ribonucleic acid expression in pregnant rat uterus. Bio. Reprod., 1998, 59: 933-940.

41. Edvinsson L., Fredholm B.B., Hamel E. Perivascular peptides relax cerebral arteries concomitant with stimulation of cyclic adenosine monophosphate accumulation of release of an andothelium-derived relaxing factor in the cat. Neurosci. Lett., 1985, 58, 213-217.

42. Egea S.C. and I.M. Dickerson. Direct Interactions between Calcitonin-Like Receptor (CLR) and CGRP-Receptor Component Protein (RCP) Regulate CGRP Receptor Signaling. Endocrinology, 2012, 153:1850-1860.

43. Elliot S.J., L.J. Striker, E. Connor, W. Stetler-Stevenson, W.C. McQuinn, C.R. Blagg, and G.E. Striker. Pentosan polysulfate decreases proliferation and extracellular matrix deposition by vascular smooth muscle cells isolated from failed hemodialysis access grafts. Clin. Nephrol., 2000, 54(2):121-127.

44. Ezra D., F.R. Laurindo, D.S. Goldstein, R.E. Goldstein, and G. Feuerstein. Calcitonin gene-related peptide: a potent modulator of coronary flow. Eur. J. Pharmacol., 1987, 137(1): 101-105.

45. Faraci F.M. and J.E. Brian, Jr. Nitric oxide and the cerebral circulation. Stroke, 1994, 25: 692-703.

46. Fickling S.A., Williams D., Vallance P. Plasma concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in normal pregnancy and preeclampsia. Lancet, 2003, 342, 242-243.

47. Flohe L., Brigelius-Flohe R., Saliou C., Traber M.G., and Packer L. Redox regulation of NF-kappa B activation. Free Radic. Biol. Med., 1997, 22(6): 1115-1126.

48. Franco-Cereceda A. Calcitonin gene-related peptide and human epicardial coronary arteries: presence, release and vasodilator effects. Br. J. Pharmacol., 1991, 102(2): 506-510.

49. Fregly M.J. The interaction of pregnancy and hypertension. Acta Physiol. Pharmacol. Neerl., 1957, 5, 278-291.

50. Fuchs A.R., Ivell R., Fields P.A., Chang S.M., and Fields M.J. Oxytocin receptors in bovine cervix: distribution and gene expression during the estrous cycle. Biol. Reprod., 2006, 54:700-708.

51. Furchgott R.F. and J.V. Zawadzki The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature, 1980, 288(5789): 373-376.

52. Gangula P.R., Dong Y.L., Yallampalli C. Rat myometrial sooth musclecells express endothelial nitric oxide synthase. Hum. Reprod., 1997, 12:561-568.

53. Gnanamanickam G.J. and I.J. Llewellyn-Smith. Innervation of the rat uterus at estrus: a study in full-thickness, immunoperoxidase-stained whole-mount preparations. J. Comp. Neurol., 2011, 519(4): 621-643.

54. Goodman E.C., Iverson L.L Calcitonin gene-related peptide: Novel neuropeptide. Life Sci., 1986, 38:2169-2178.

55. Goltzman D. and J. Mitchell Interaction of calcitonin and calcitonin gene-related peptide at receptor sites in target tissues. Science, 2005, 227(4692): 1343-1345.

56. Grace G.C., G.J. Dusting, B.E. Kemp, and T.J. Martin. Endothelium and the vasodilator action of rat calcitonin gene-related peptide (CGRP). Br. J. Pharmacol., 1987, 91(4): 29-33.

57. Gray D.W., and I. Marshall. Nitric oxide synthesis inhibitors attenuates calcitonin gene-related peptide endothelium-dependent vasorelaxation in rat aorta. Eur. J. Pharmacol., 1992, 212: 37-42.

58. Haase E.B., Buchman J., Tietz A.E., and Schramm L.P. Pregnancy-induced uterine neuronal degeneration in the rat. Cell Tissue Res., 1997, 288:293-306.

59. 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.

60. Hao H., R.R. Fiscus, X. Wang, and J.N. Diana. N omega-nitro-L-arginine inhibits vasodilations and elevations of both cyclic AMP and cyclic GMP levels in rat aorta induced by calcitonin gene-related peptide (CGRP). Neuropeptides, 1994, 26(2): 123-131.

61. Hogan B., Beddington R., Constantini F., Lacy E. Manipulating the mouse embryo: A laboratory manual. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1994.

62. Holman J.J., R.K. Craig, and I. Marshall. Human alpha- and beta-CGRP and rat alpha-CGRP are coronary vasodilators in the rat. Peptides, 1986, 7(2): 231-235.

63. Holzer P. Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. Neuroscience, 1988, 24(3): 739-68.

64. Hongbao M., Yang Yan, and Cherng Shen. Gender-specific Effects of Calcitonin Gene-related Peptide and Substance P on Coronary Blood Flow in an Experimental Model. Angiology, 2009, 60:569-575.

65. Huang P.L., Dawson T.M., Bredt D.S., Snyder S.H., Fishman M.C. Targeted disruption of the neuronal nitric oxide synthase gene. Cell, 1993, 75:1273-1286.

66. Huang M., M.L. Leblanc, and R.L. Hester. Systemic and regional homodynamic after nitric oxide synthase inhibition: role of a neurogenic mechanism. Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol., 1994, 267: 84-88.

67. Huang J, Roby K.F., Pace J.L., Russell S.W., Hunt J.S. Cellular localization and hormonal regulation of inducible nitric oxide synthase in cycling mouse uterus. J. Leukocyte Biol., 1995, 57:27-35.

68. Huszar G.B., Walsh M.P. Relationship between myometrial and cervical calcitonin gene-related peptide receptor. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1991, 123, 756-762.

69. Iadecola C., F. Zhang, and X. Xu Inhibition of inducible nitric oxide synthase ameliorates cerebral ischemic damage. Am. J. Physiol. Regulatory. Integrative Comp. Physiol., 1995a, 268: 286-292.

70. Iadecola C., F. Zhang, S. Xu, R. Casey, and M.E. Ross. Inducible nitric oxide synthase gene expression in brain following cerebral ischemia. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1995b, 15(3): 378-384.

71. Iadecola C., X Xu, F Zhang, EE el-Fakahany, and ME. Ross Marked induction of calcium-independent nitric oxide synthase

activity after focal cerebral ischemia. J. Cereb. Blood Flow Metab., 2005c, 15(1): 52-59.

72. Iadecola C. Nitric oxide participates in the cerebrovasodilation elicited from cerebellar fastigial nucleus. Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physio.l, 1992, 263:1156-1161.
73. Ishikawa T, Okamura N, Saito A, and Goto K. Effects of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and isoproterenol on the contractility and adenylate cyclase activity in the rat heart. J. Mol. Cell. Cardiol., 2007, 19:723-727.
74. Ishimura N., K. Kitaguchi, K. Tatsumi, and H. Furuya. Nitric oxide involvement in hypoxic dilation of pial arteries in the cat. Anesthesiology, 1996, 85(6):1350-1356.
75. Jovanovic A., Grobovic L., Tulic I. L-arginine induces relaxation of human uterine artery with both intact and denuded endothelium. Eur. J. Pharmacol., 1994, 256, 103-107.
76. Jovanovic A., Grobovic L., Tulic I. Predominant role of nitric oxide in relaxation induced by acetylcholine in human uterine artery. Hum. Reprod., 1994, 9, 387-393.
77. Khorram O, Garthwaite M, Magness RR. Endometrial and myometrial expression of nitric oxide synthase isoforms in pre- and postmenopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 84:2226-2232.
78. Kintraia P., Mamamtavrishvili I., Mikeladze D., Kintraia N. modulation of adrenergic responses of women myometrium by vasoactive intestinal peptide (VIP) and somatostatin at term. Archivio di ostericia e. ginecologia; nFASC 1, 1997, 3-6.
79. Kintraia P., Mamamtavrishvili I., Mikeladze D. Study the uterine peptides in the dynamics of pregnancy and labour. Recent Progress in Perinatal Medicine, V, Budapest, 1987, 275-280.
80. Kintraia P., Mamamtavrishvili I., Mikeladze D. Variation of catecholamines and some neuropeptide contents in uterus of pregnancy and labour. Recent Progress in Perinatal Medicine, VIII, Budapest, 1993, 25-30.

81. Kitazono T., Heistad D.D., Faraci F.M. Role of ATP-sensitive K1 channels in CGRP-induced dilatation of basilar artery in vivo. Am. J. Physiol., 2003, 265:H581-585.

82. Knowles R.G. and S. Moncada. Nitric oxide synthases in mammals. Biochem. J., 1994, 298 (Pt 2): 249-258.

83. Kobari M., Y. Fukuuchi, M. Tomita, N. Tanahashi, and H. Takeda. Role of nitric oxide in regulation of cerebral microvascular tone and autoregulation of cerebral blood flow in cats. Brain Res., 1994, 667(2): 255-262.

84. Kruger L., .P.W. Mantyh, C. Sternini, N.C. Brecha, and C.R. Mantyh. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the rat central nervous system: patterns of immunoreactivity and receptor binding sites**.** Brain Res., 1988, 463(2): 223-244.

85. Kubes P., M. Suzuki, and D.N. Granger. Nitric Oxide: An Endogenous Modulator of Leukocyte Adhesion. PNAS, 1991, 88: 4651-4655.

86. Kubota M., Moseley J.M., Butera L., Dusting G.J., MacDonald P.S., and Martin T.J. Calcitonin gene-related peptide stimulates cyclic AMP formation in rat aortic smooth muscle cells. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1985, 132:88-94.

87. Kunz G., Beil D., Deininger H., Wildt L., and Leyendecker G. The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. Hum. Reprod., 2010, 11: 627-632.

88. Lancaster J.R. Jr, G. Werner-Felmayer, and H. Wachter. Conduction of nitric oxide synthesis and intracellular nonheme iron-nitrosyl complexes in murine cytokine-treated fibroblasts. Free Radic. Biol. Med., 1994, 16(6): 869-870.

89. Laubach V.E., Shesely E.G., Smithies O., Sherman P.A. Mice lacking inducible nitric oxide synthase are not resistant to lipopolysaccharideinduced death. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92:10688-10692.

90. Lee Y., K. Takami, Y. Kawai, S. Girgis, C.J. Hillyard, I. MacIntyre, P.C. Emson, and M. Tohyama. Distribution of calcitonin gene-related peptide in the rat peripheral nervous

system with reference to its coexistence with substance P. Neuroscience, 1985, 15(4): 1227-1237.

91. Liao S.B., H.W.R. Li, J.C.Ho, W.S.B. Yeung, E.H.Y. Ng, A.N.Y. Cheung, F. Tang, and W.S.O. Possible Role of Adrenomedullin In the Pathogenesis of Tubal Ectopic Pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2012, 97: 2105-2112.

92. Maybin J.A., Sh. Battersby, N. Hirani, L.L. Nikitenko, H.O.D. Critchley, H.N. Jabbour. The Expression and Regulation of Adrenomedullin in the Human Endometrium: A Candidate for Endometrial Repair. Endocrinology, 2011, 152: 2845-2856.

93. MacGillivray I., Rose G., Rowe B. Blood pressure survey in pregnancy. Clin. Sci., 1969, 37, 395-407.

94. Magness RR. Endothelium derived vasoactive ssubstances and uterine blood vessels. Semin. Pathology, 1991, 15, 67-78.

95. Malinski T., M. Kapturczak, J. Dayharsh, and D. Bohr. Nitric oxide synthase activity in genetic hypertension. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, 194(2): 654-658.

96. Marshall J.J., Kontos H.A. Endothelium-derived relaxing factors. A perspective from in vivo data. Hypertension, 1990, 16, 371-386.

97. Martins A., Doley T., Wright S., Boss B. Response of cerebral circulation to topical hystamine. Stroke, 1980, 11, 5, 469-476.

98. McCarthy A.L., Woolfson R.G., Raju S.K., Poston L. Abnormal endothelial cell function of resistamce arteries from women with preeclamsia. Am. J. Obstet. Gynecol., 1993, 168, 1323-1330.

99. McCell T.B., Boughton-Smith N.K. Synthesis of nitric oxide from L-arginine by neurophils. Release and interaction with superoxide anione. Biochem. J., 261. 293-296, 1989.

100. McCormack D.G, J.C. Mak, M.O. Coupe, and P.J. Barnes. Calcitonin gene-related peptide vasodilation of human pulmonary vessels. J. Appl. Physiol., 1989, 67: 1265-1270.

101. McKenzie K.E., Armstrong B.A., Chen Y., Nagarajan M., Aldaz C.M., Sukumar S. Alterations in the Ha-ras-1 and the p53 pathway genes in the progression of N-methyl-N-nitroso-

urea-induced rat mammary tumors. Mol. Carcinog., 1997, 20:2 194-203.

102. Meens M.J.P.M.T., N.J.A. Mattheij, J. Nelissen, P. Lemkens, M.G. Compeer, Ben J.A. Janssen, and Jo G.R. De Mey. Calcitonin Gene-Related Peptide Terminates Long-Lasting Vasopressor Responses to Endothelin 1 In Vivo. Hypertension, 2011, 58: 99-106.

103. Meera P., Anwer K., Monga M., Oberti C., Stefani E., Toro L., and Sanborn B.M**.** Relaxin stimulates myometrial calciumactivated potassium channel activity via protein kinase A. Am. J. Physiol. Cell Physiol., 1995, 269: C312-C317.

104. Miyauchi T., T. Ishikawa, Y. Sugishita, A. Saito, and K. Goto. Effects of capsaicin on nonadrenergic noncholinergic nerves in the guinea pig atria: role of calcitonin gene-related peptide as cardiac neurotransmitter**.** J. Cardiovasc. Pharmacol., 1987, 10(6): 675-682.

105. Moncada S., R.M. Palmer, and E.A. Higgs. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol. Rev., 1991; 43:109-142.

106. Moncada S., Rees D.D., Schulz R., Palmer R. Development and mechanism of a specific supersensitivity to nitrovasodilators after inhibition of vascular nitric oxide synthesis in-vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992, 88, 2166-2170.

107. Mulderry, P.K., M.A. Ghatei, J. Rodrigo, J.M. Allen, M.G. Rosenfeld, P.M. Polak, and S.R. Bloom**.** Calcitonin generelated peptide in cardiovascular tissues of the rat. Neuroscience, 2005, 14:947-954.

108. Mulle Ch., P. Benoit, Ch. Pinset, M. Roa, and J.-P. Changeux. Calcitonin Gene-Related Peptide Enhances the Rate of Desensitization of the Nicotinic Acetylcholine Receptor in Cultured Mouse Muscle Cells. PNAS, 2008, 85: 5728-5732.

109. Murad F. Nitric oxide signaling: would you believe that a simple free radical could be a second messenger, autacoid, paracrine substance, neurotransmitter, and hormone? Recent Prog. Horm. Res., 1998, 53: 43-59.

110. Naghashpour M., Rosenblatt M.I., Dickerson I.M., and Dahl G.P. Inhibitory effect of calcitonin gene-related peptide on myometrial contractility is diminished at parturition. Endocrinology, 1997, 138: 4207-4214.

111. Naghashpour M., Dahl G. Sensitivity of myometrium to CGRP varies during mouse estrous cycle and in response to progesterone. Am. J. Physiol., 2000, 278:C561-569.

112. Nakamuta H., Y. Fukuda, M. Koida, N. Fujii, A. Otaka, S. Funakoshi, H. Yajima, N. Mitsuyasu, and R.C. Orlowski. Binding sites of calcitonin gene-related peptide (CGRP): abundant occurrence in visceral organs. Jpn. J. Pharmacol., 1986, 42(2): 175-80.

113. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. FASEB J., 1992, 6: 3051-3064.

114. Natuzzi E.S., Ursell P.C., Harrison M., Buscher C., and Riemer R.K. Nitric oxide synthase activity in the pregnant uterus decreases at parturition. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, 194: 1-8.

115. Neher R., B. Riniker, W. Rittel, and H. Zuber. Human calcitonin. Structure of calcitonin M and D. Helv. Chim. Acta, 2008, 51(8): 1900-1905.

116. Nelson S.H., O.S. Steinsland, and M.S. Suresh. Possible physiological role of calcitonin gene-related peptide in the human uterine artery. Am. J. Obstet. Gynecol., 1990, 168: 605-611.

117. Nilsson L., L. Edvinsson, and I. Jansen. Mechanisms of action of the dilatory response to calcitonin gene-related peptide in guinea pig basilary artery. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 657: 510-512.

118. Nowicki B., Fang L., Singhal J., Nowicki S., and Yallampalli C. Lethal outcome of uterine infection in pregnant but not in nonpregnant rats and increased death rate with inhibition of nitric oxide. Am. J. Reprod. Immunol., 1997, 38: 309-312.

119. Nuki C.H., Kawasaki, K. Kitamura, M. Takenaga, K. Kangawa, T. Eto, and A. Wada. Vasodilator effect of adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide receptors in rat mesenteric

vascular beds. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, 196(1): 245-251.

120. Palmer R.M., Ashton D.S., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature, 1988, 333: 664-666.

121. Pavlovic S., Ch. Liezmann, S.M. Blois, R. Joachim, J. Kruse, N. Romani, Burghard F. Klapp, and E.M.J. Peters. Substance P Is a Key Mediator of Stress-Induced Protection from Allergic Sensitization via Modified Antigen Presentation. J. Immunol., 2011, 186: 848-855.

122. Pelligrino D.A. Saying NO to cerebral ischemia. J. Neurosurg. Anesthesiol., 1993, 5(4): 221-231.

123. 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 the endothelium. Br. J. Pharmacol., 2009, 97(3): 983-989.

124. Persson K., A. Garcia-Pascual, and K.E. Andersson. Difference in the actions of calcitonin gene-related peptide on pig detrusor and vesical arterial smooth muscle. Acta Physiol. Scand., 1991, 143(1): 45-53.

125. Pohl U. and R. Busse. EDRF increases cyclic GMP in platelets during passage through the coronary vascular bed. Circ. Res., 1989, 65:1798-1803.

126. Popescu L.M., C. Panoiu, M. Hinescu, and O. Nutu. The mechanism of cGMP-induced relaxation in vascular smooth muscle. Eur. J. Pharmacol., 1985, 107(3): 393-394.

127. Preibisz J.J. Calcitonin gene-related peptide and regulation of human cardiovascular homeostasis. Am. J. Hypertens., 1993, 6(5 Pt 1): 434-450.

128. Rees D.D., Pallmer R., Schulz R. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. Br. J. Pharmacol., 1990, 101, 746-752.

129. Rosenfeld M.G., J.J. Mermod, S.G. Amara, L.W. Swanson, P.E. Sawehendo, J.Rivier, W.W. Vale, and R.M. Evans. Production of

a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue specific RNA processing. Nature, 2003, 304:129-135.

130. Ross G.R., U. Yallampalli, and C. Yallampalli. Cyclic AMP-independent CGRP8-37-sensitive receptors mediate adrenomedullin-induced decrease of CaCl2-contraction in pregnant rat mesenteric artery. J. Vasc. Res., 2008, 45(1): 33-44.

131. Rubanyi and P.M. Vanhoutte Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. Am. J. Physiol., Legacy Content, 1986, 250(5 Pt 2): H822-H827.

132. Skata J., Shimokubo T., Kitamura K., Nakamura S., Kangawa K., Matsuo H., Eto T. Molecular cloning and biological activities of rat adrenomedullin, a hypotensive peptide. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, 195, 921-927.

133. Samuelson U.E., Dalsgaard C.J., Lundberg J.M., and Hokfelt T. Calcitonin gene-related peptide inhibits spontaneous contractions in human uterus and fallopian tube. Neurosci Lett., 1985, 62: 225-230.

134. Sato M., T. Yamaguchi, N. Kanno and Y. Sato. Confirmation of D-aspartic acid in the novel dipeptide beta-aspartylglycine isolated from tissue extract of Aplysia kurodai. Biochem. J., 1989, 263, 617-620

135. Schifter S., L.R. Krusell, and J. Sehested. Normal serum levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in mild to moderate essential hypertension. Am. J. Hypertens., 1991, 4(7 Pt 1): 565-569.

136. Seligman S.P., Buyon J.P., Clancy R.M. The role of nitric oxide in pathogeneses of preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol., 1994, 944-948.

137. Sessa W.C., K. Pritchard, N. Seyedi, J. Wang, and T.H. Hintze. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. Circ. Res., 1994, 74: 349-353.

138. Sessa W.C. The nitric oxide synthase family of proteins. J. Vasc. Res., 1994, 31(3): 131-143.

139. Sexton P.M., J.S. McKenzie, R.T. Mason, J.M. Moseley, T.J. Martin, and F.A. Mendelsohn. Localization of binding sites for calcitonin gene-related peptide in rat brain by in vitro autoradiography. Neuroscience, 2006, 19(4): 1235-1245.

140. Shew R.L., Papka R.E., McNeill D.L., and Yee J.A. NADPHdiaphorase- positive nerves and the role of nitric oxide in CGRP relaxation of uterine contraction. Peptides, 1993, 14: 637–641.

141. Shulz J.B. Blokade of neuronal nitric oxide synthase protect against excitotoxicity in vivo. J. Neurol., 1995, 15, 8419-8429.

142. Sigrist S., A. Franco-Cereceda, R. Muff, H. Henke, J.M. Lundberg, and J.A. Fischer. Specific receptor and cardiovascular effects of calcitonin gene-related peptide. Endocrinology, 1986, 119: 381-389.

143. Sinz E.H., P.M. Kochanek, C.E. Dixon, R.S.B. Clark, J.A. Carcillo, J.K. Schiding, M. Chen, S.R. Wisniewski, T.M. Carlos, D.Williams, S.T. De Kosky, S.C. Watkins, D.W. Marion, and T.R. Billiar. Inducible nitric oxide synthase is an endogenous neuroprotectant after traumatic brain injury in rats and mice Inducible nitric oxide synthase is an endogenous neuroprotectant after traumatic brain injury in rats and mice. J. Clin. Invest., 1999, 104(5):647-656.

144. Skofitsch G. and D.M. Jacobowitz. Quantitative distribution of calcitonin gene-related peptide in the rat central nervous system. Peptides, 1985, 6(6): 1069-1073.

145. Sladek S.M., Regenstein A.C., Lykins D., and Roberts J.M. Nitric oxide synthase activity in pregnant rabbit uterus decreases on the last day of pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 1993, 169: 1285-1291.

146. Sladek S.M., Roberts J.M. Nitric oxide synthase activity in the gravid rat uterus decreases a day before the onset of parturition. Am. J. Obstet. Gynecol., 1996, 175:1661-1667.

147. Supowit Scott C., Khurshed A. Katki, Travis W. Hein, Prakash Gupta, Lih Kuo, Ian M. Dickerson, and D.J. Di.Pette. Vascular reactivity to calcitonin gene-related peptide is enhanced in

subtotal nephrectomy-salt induced hypertension. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 2011, 301: H683 – H688.

148. Suzuki M. Pawlak, A. Zehnter, and R.F. Schmidt. Involvement of nitric oxide in the modulation of dural arterial blood flow in the rat. Br. J. Pharmacol., 2000, 129(7):1397-1404.

149. Szabo C. Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system**.** Brain Res. Bull., 1996, 41(3): 131-41.

150. Tanaka K. Is nitric oxide really important for regulation of the cerebral circulation? Yes or no? Keio J. Med., 1996, 45(1): 14-27.

151. Teeuw A.H., and W.De Jong. Time course of decrease in blood pressure. Pflügers Arch., 1973*,* 341, 197-208.

152. Toyoda K., K. Fujii, S. Ibayashi, T. Nagao, T. Kitazono, and M. Fujishima. Role of nitric oxide in regulation of brain stem circulation during hypotension**.** J. Cereb. Blood Flow Metab., 1997, 17(10): 1089-1096.

153. Tritthart H.A., Mahnert W., Fleischhacker A., and Adelwohrer N. Potassium channels and modulating factors of channel functions in the human myometrium. Z. Kardiol., 1992, 80: 29-33.

154. Tsang S.W., M. Zhao, J. Wu, J.J. Sung, and Z.X. Bian. Nerve growth factor-mediated neuronal plasticity in spinal cord contributes to neonatal maternal separation-induced visceral hypersensitivity in rats. Eur. J. Pain, 2012, 16(4): 463-472.

155. Tschopp F.A., H. Henke, J.B. Petermann, P.H. Tobler, R. Janzer, T. Hokfelt, J.M. Lundberg, C. Cuello, and J.A. Fischer Calcitonin gene-related peptide and its binding sites in the human central nervous system and pituitary**.** PNAS, 1985, 82(1): 248-252.

156. Twery M.J. and R.L. Moss Calcitonin and calcitonin gene-related peptide alter the excitability of neurons in rat forebrain**.** Peptides, 1985, 6(3): 373-378.

157. Uddman R. and L**.** Edvinsson. Neuropeptides in the cerebral circulation. Cerebrovasc. Brain Metab. Rev., 1989, 1(3): 230-252.

158. Ursell P.C., C.L. Ren, A. Albala, and P. Danilo, Jr. Non-adrenergic noncholinergic innervation. Anatomic distribution of

calcitonin gene-related peptide-immunoreactive tissue in the dog heart. Circ. Res., 1991, 68: 131-140.

159. Van Eijndhoven H.W., G.M. Janssen, R. Aardenburg, M.E. Spaanderman, L.L. Peeters, and J.G. De Mey. Mechanisms leading to increased vasodilator responses to calcitonin-gene-related peptide in mesenteric resistance arteries of early pregnant rats. J. Vasc. Res., 2008, 45(4): 350-356.

160. Werner E.R., M. Schmid, G. Werner-Felmayer, B. Mayer, and H. Wachter. Synthesis and characterization of 3H-labelled tetrahydrobiopterin. Biochem. J., 1994, 304 (Pt 1): 189-193.

161. Wimalawansa S.J. Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology, and therapeutic potentials. Endocr. Rev., 1996, 17: 533-585.

162. Wimalawansa S.J. and I. MacIntyre. Calcitonin gene-related peptide and its specific binding sites in the cardiovascular system of rat. Int. J. Cardiol., 1988, 20(1): 29-37.

163. Wink D.A., J.A. Cook, S.Y. Kim, Y.Vodovotz, R. Pacelli, M.C. Krishna, A. Russo, J.B. Mitchell, D. Jourd'heuil, A.M. Miles, and M.B. Grisham. Superoxide Modulates the Oxidation and Nitrosation of Thiols by Nitric Oxide-derived Reactive Intermediates. J. Biol. Chem., 1997, 272: 11147-11151.

164. Word R.A. and T.L. Cornwell. Regulation of cGMP-induced relaxation and cGMP-dependent protein kinase in rat myometrium during pregnancy. Am. J. Physiol. Cell. Physiol., 1998, 274: 748-756.

165. Yallampalli C., Byam-Smith M., Nelson S.O., and Garfield R.E. Steroid hormones modulate the production of nitric oxide and cGMP in the rat uterus. Endocrinology, 1994, 134: 1971-1974.

166. Yallampalli C., Dong Y.L., Gangula P.R., and Fang L**.** Role and regulation of nitric oxide in the uterus during pregnancy and parturition. J. Soc. Gynecol. Invest., 1998, 5: 58-67.

167. Yallampalli C., Izumi H., Byam-Smith M., and Garfield R.E**.** An L-arginine: nitric oxide-cGMP system exists in the uterus and inhibits contractility during pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 2004, 170:175-185.

168. Yoshizaki H., M. Takamiya, and T. Okada. Characterization of picomolar affinity binding sites for [125I]-human calcitonin gene-related peptide in rat brain and heart. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1987, 146(2): 443-451.

169. Yu W., Dahl G., and Werner R. The connexin43 gene is responsive to oestrogen. Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci., 1994, 255:125-132.

170. Yu W., Dahl G., and Werner R. The connexin43 gene is responsive to oestrogen. Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci., 1994, 255:125-132.

171. Zhai Peiyong, Thomas E. Eurell, Robert Cotthaus, Elizabeth H. Jeffery, Janice M. Bahr, and David R. Gross Effect of estrogen on global myocardial ischemia-reperfusion injury in female rats. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2000, 279: 2766-2775.

172. Zoccoli G., D.A. Grant, J. Wild, and A.M. Walker. Nitric oxide inhibition abolishes sleep-wake differences in cerebral circulation. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2001, 280: 2598-2606.

თავი XII.

THESIS OF PhD SCIENTIFIC STUDY

TBILISI STATE MEDICAL UNIVERSITY

Ekaterine Sukhishvili

THE ROLE OF CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE IN THE REGULATION OF BLOOD PRESSURE IN PREGNANT RATS, IN THE SURVIVAL AND GROWTH OF THEIR OFFSPRING

For academic degree of PhD in Medicine

Tbilisi
2013

Relevance of the topic

Preeclampsia is one of the major problems in pregnancy. Typically, it manifests itself in the second half of the gestation period, and according to the statistics, difficulties in the process of pregnancy occur in 6-8% of cases. Preeclampsia causes a delay in the growth of the fetus and is one of the main causes for its morbidity and mortality, along with this it can lead to premature birth and death of mother.

It is established that 20-25% of perinatal mortality correlates with the pregnancy of associated hypertension (Gangula et al., 2002). In the experiments on rats it has been revealed that the inhibition of nitric oxide production in pregnant rats leads to hypertension, proteinuria and fetal growth retardation, but the duration of the gestation process is not disturbed (Yallampalli, Garfield, 1993; Molnar et al., 1994; Buchimschi et al., 1995). There are other works that suggest that nitric oxide plays a functional role in the suppression of pressor responses during pregnancy (Molnar, Hertelendy, 1992).

It is well known that nitric oxide is one of the major factors in the regulation of systemic arterial bood pressure and changes in its production in the body can lead to hypertension and preeclampsia (Gangula et al., 2002).

On this basis, an experimental model of preeclampsia has been developed, which allows to investigate the role of various pharmacological or nonpharmacological agents in the pathogenesis of preeclampsia, perinatal mortality, and in the growth and weight gain of the fetus.

As one of such an agent we consider Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) amount of which increases sharply during the development of the process of pregnancy in the body, and during the delivery (and after) – falls also sharply (Wimalavansa, 1996).

Based on the foregoing, we believe that the study of the role of CGRP in the development of the preeclamptic phenomena and their consequences is a key issue.

The goal of this study was to investigate the effect of different doses of CGRP:

a) on systemic arterial blood pressure in pregnant and non-pregnant rats;
b) on systemic arterial blood pressure in rats with experimental preeclampsia, as well as on fetal weight and mortality.

Scientific innovation

The effect of CGRP on systemic arterial blood pressure in normal and pregnant rats, as well as in rats with experimental preeclampsia (induced by blocking of nitric oxide production) has been revealed.

It has been established that the effect of CGRP on the level of systemic arterial blood pressure was caused by CGRP-induced relaxation of vascular smooth muscles in the whole body and especially in the system of uterus. The systemic administration of CGRP can lead to increased survival rate of the fetus in preeclamptic pregnant rats.

Conclusions

1. The systemic administration of CGRP results in dose-dependent decrease of systemic arterial blood pressure in rats.
2. The sensitivity of the rats' uterus vascular system to CGRP during pregnancy significantly increases, which leads to the relaxation of smooth muscles and the improvement of blood supply to the uterus.
3. The systemic administration of CGRP may cause a reverse of hypertension induced by the inhibition of nitric oxide production. This effect occurs only in the process of pregnancy but not after the delivery.
4. Simultaneously with the decrease in systemic arterial blood pressure, CGRP significantly reduces the incidence of fetal mortality caused by preeclampsia.
5. Despite the reduction in cases of fetal mortality, CGRP does not facilitate the restoring of normal gain in fetal weight.
6. We consider that it is possible to assert that the use of CGRP can have a corrective effect only on those disturbances which occur during preeclampsia in urethra-placental system on the mothers' side, but not the fetal ones.