

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ალ. ნათიშვილის სახელობის
ექსპერიმენტული მორფოლოგიის ინსტიტუტი

ხელნაწერის უფლებით

ღალი შოთას ასული რუხაძე

ფსორიაზის მორფოგენეზისა და კლინიკური მიმდინარეობის
თავისებურებანი ნუნისის მინერალური წყლების გამოყენების პირობებში
ავადმყოფობის კომპლექსური მკურნალობის დროს

14.00.11 – კანისა და ვენერული სნეულებანი

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი
დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ალ. კაციტაძე
მედ. მეც. დოქტორი, პროფესორი

სამეცნიერო კონსულტანტი: ზ. ცაგარელი
მედ. მეც. დოქტორი, პროფესორი

სარჩევი

დისერტაციაში გამოყენებული შემოკლებანი და აბრევიატურები	4
შესავალი	6
ნაშრომის მეცნიერული სიახლე	10
ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება	11
პრაქტიკაში დანერგვა	11
სადისერტაციო შრომის აპრობაცია	11
ნაშრომის ირგვლივ გამოქვეყნებული პუბლიკაციები	12
ნაშრომის სტრუქტურა და მოცულობა	12
1. ლიტერატურის მიმოხილვა	13
1.1 ფსორიაზის განვითარების ზოგიერთი იმუნოლოგიური და გენეტიკური ასპექტი	13
1.2 რედოქს სტატუსის როლი ფსორიაზის პათოგენეზში	21
1.3 აპოპტოზი და მისი როლი ფსორიაზის პათოგენეზში	34
1.4 ფსიქოდერმატოლოგიური ასპექტები ფსორიაზის დროს	44
2. კვლევის მასალა და მეთოდები	54
2.1 კურორტ ნუნისის დახასიათება	54
2.2 კლინიკური მასალის მიმოხილვა	56
2.3 ფსორიაზის სიმძიმის ხარისხის განსაზღვრა	63
2.4 სისხლის იმუნოლოგიური მაჩვენებლების განსაზღვრა	64
2.4.1 T- და B-ლიმფოციტების რაოდენობრივი განსაზღვრა	64
2.4.2 იმუნოგლობულინების რაოდენობრივი განსაზღვრა	65
2.4.3 ლეიკოციტების ინტერფერონული რეაქცია	66
2.4.4 სისხლის ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობა	66
2.5 სისხლის ბიოქიმიური მაჩვენებლების განსაზღვრა რეზონანსი (ეპრ) სპექტროსკოპული მეთოდით	67
2.6 პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების ელექტრონულ-მიკროსკოპული და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა	68
2.7 ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტთა ფსიქოლოგიური მდგომარეობის განსაზღვრა	70
3. გამოკვლევის შედეგები	73

3.1 ვულგარული ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლის იმუნოლოგიური მაჩვენებლების ცვლილებები ნუნისში ბალნეოთერაპიის კურსის ჩატარებისას	75
3.2 სისხლის პრო- და ანტიოქსიდანტური მაჩვენებლები ფსორიაზის დროს	78
3.3 ვულგარული ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლის პრო- და ანტიოქსიდანტური სისტემის ცვლილებები ნუნისში ბალნეოთერაპიის კურსის ჩატარებისას	82
3.4 ლიმფოციტების ელქტრონულმიკროსკოპული და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგები ნუნისში ბალნეოთერაპიის კურსის ჩატარებისას	85
3.5 ვულგარული ფსორიაზით დაავადებულთა ფსიქოლოგიური სტატუსის ცვლილებები	91
4. მიღებული შედეგების განსჯა	99
დასკვნები	108
პრაქტიკული რეკომენდაციები	109
გამოყენებული ლიტერატურა	110

ღისერტაციაში გამოყენებული შემოკლებანი და აბრევიატურები

γ-GCS -	გამა-გლუტამილციისტეინ სინთაზა
ADP -	ადენოზინდიფოსფატი
AIF -	აპოპტოზის გამომწვევი ფაქტორი
APAF-	აპოპტოზური პროტეაზას გამააქტივებელი ფაქტორი
APG -	ანტიგენ პრეზენტირებულ უჯრედებთან
ATP -	ადენოზინტრიფოსფატი
Bcl –	ანტიაპოპტოზური პროტეინების ოჯახი
CARD -	კასპაზას რეკროტირების დომენი
CLA -	ლიმფოციტ-ასოცირებული ანტიგენები
eNOS -	კონსტიტუციური NO სინთაზა
COX -	ციკლოქსიგენაზა
DED -	სიკვდილის ეფექტორის დომენი
DID -	სიკვდილის გამომწვევი დომენი
EGF -	ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი
EPK -	ეპიდერმული რეგულატორულ კინაზა
ეპრ –	ელექტრონულპარამაგნიტული რეზინანსი
HLA –	ადამიანის აუტოანტიგენი
IFN-γ -	ინტერფერონ-γ
Ig -	იმუნოგლობულინების ოჯახი
IL –	ინტერლეიკინების ოჯახი
INF –	ინტერფერონი
iNOS -	ინდუციბელური NO სინთაზა
JNK -	N-ტერმინალურ კინაზა
LOO –	ლიპიდების პეროქსირადიკალები
MAP -	მიტოგენ გამააქტივებელი პროტეინი
Me –	ცვალებადვალენტოვანი მეტალის იონი
MHC –	დიდი ჰისტოშეთავსებადობის კომპლექსი
MICA -	HLA-დაკავშირებული პოლიმორფული ანტიგენი
MIP-1α –	მაკროფაგის ანთების პროტეინი-1α

MMP -	მატრიქსის მეტალოპროტეინაზა
NFkB -	ბირთვული ფაქტორი kB
NK -	ნატურალური კილერი
nNOS -	ნეირონული NO სინთაზა
NO -	აზოტის ჟანგი
NOS -	NO სინთაზას ოჯახი
O ₂ ⁻ -	სუპეროქსიდი
ONOO ⁻ -	პეროქსინიტრიტი
P-53 -	უჯრედულ ციკლში ტრანსკრიფციის ფაქტორი
PASI -	ფსორიაზის სიმძიმისა და დაზიანების კერის ფართის ინდექსი
PKC -	პროტეინკინაზა C
RNS -	აზოტის რეაქციული ნაერთების
ROS -	ჟანგბადის რეაქტიული შენაერთები
SMAC -	აპოპტოზის გამააქტივებელი ფაქტორი
SOD -	სუპეროქსიდდისმუტაზა
TCR -	ანტიგენის გამოცნობაზე პასუხისმგებელი რეცეპტორები
TGF-α -	მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორი
Th -	T ჰელპერი
Ts -	T სუპრესორი
TIMP -	სპეციფიური ქსოვილოვანი ინჰიბიტორი
TNF-α -	სიმსივნის მანეკროზირებელი ფაქტორი

შ ე ს ა ვ ა ლ ი

ფსორიაზის მკურნალობა თანამედროვე მედიცინის აქტუალური პრობლემაა. იგი მსოფლიოში კანის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული დერმატოზია, რომლის ხვედრითი წილი კანის პათოლოგიებს შორის 1-8 პროცენტია (Сосновский А.Т., Яговдик Н.З. 1992). ბოლო წლებში მსოფლიოს თითქმის ყველა ქვეყანაში და საქართველოშიც საგრძნობლად იმატა ფსორიაზის რაოდენობამ. ამერიკის ფსორიაზის ფონდის მონაცემებით, ამ პათოლოგიით 5 000 000 ამერიკელი დაავადებული, მატერიალური ხარჯი კი შეადგენს 3,5 მილიარდ დოლარს წელიწადში. ყოველწლიურად 200 000 ახალი შემთხვევა რეგისტრირდება, რომელთაგანაც 10% ბავშვია (Dereure O, 2003).

პრობლემის სიმწვავეს განაპირობებს დაავადების ქრონიკული მიმდინარეობა, უცნობი ეტიოლოგია და დაუზუსტებელი პათოგენეზი, ხანმოკლე რემისიები, ხშირი რეციდივები, თვითმკურნალობა, მკურნალობის ტრადიციული მეთოდებისადმი რეზისტენტობა და კორტიკოსტეროიდულ თერაპიაზე დამოკიდებულ ავადმყოფთა რიცხვის მატება.

ამასთან, ისევე, როგორც სხვა კანის ქრონიკული დაავადებები, ფსორიაზიც იწვევს კოსმეტიკურ ცვლილებებს, რაც უარყოფითად მოქმედებს პაციენტის ფსიქო-ემოციურ მდგომარეობაზე. გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ პაციენტთა 30%-ს ახასიათებს სუიციდისკენ მიდრეკილება, დეპრესია (Richards HL., et al. 2004). ამის გამო, ფსორიაზი არა მარტო მედიკო-ბიოლოგიური, არამედ მწვავე სოციალური პრობლემაც არის. ყოველივე ზემოთ ჩამოთვლილი ფსორიაზის შესწავლის საკითხს კიდევ უფრო აქტუალურს ხდის.

ფსორიაზის კვლევას დიდი ხნის ისტორია აქვს. ჯერ კიდევ ჩვენს წელთაღრიცხვამდე ჰიპოკრატე თავის ნაშრომში „Corpus Hippocraticum“ აღწერს ამ დაავადებას. თუმცა, მაშინაც და დღესაც ამ დაავადების ეტიოლოგია და პათოგენეზი უცნობია. ბევრი ფაქტი მიუთითებს, რომ ფსორიაზი გენეტიკური და გარემო ფაქტორების ერთობლივი ზემოქმედების შედეგია.

ასევე დიდი ხნის ისტორია აქვს ფსორიაზის მკურნალობას, თუმცა, ძირითადად, იგი ატარებდა ემპირიულ ხასიათს პათოგენეზის გათვალისწინების გარეშე. ამიტომ ფსორიაზის განვითარების მექანიზმების შესწავლა საშუალებას მოგვცემს არა მარტო გავიდრმავით ცოდნა დაავადების ზოგადბიოლოგიური

კანონზომიერების შესახებ, არამედ შევიმუშაოთ მკურნალობის ახალი, პათოგენეზზე დამყარებული, მეთოდები.

ფსორიაზი ქრონიკული, მულტიფაქტორული ბუნების ერთემატოზულ-სქვამოზური დერმატოზია, რომელიც ხასიათდება ეპიდერმისის ბაზალური უჯრედების ჰიპერპროლიფერაციით, კერატინიზაციის პროცესის დარღვევით, დერმაში ანთებითი რეაქციებით და ცვლილებებით სხვადასხვა ორგანოებსა და სისტემებში; იწვევს კანის, მისი დანამატების, ლორწოვანი გარსისა და სახსრების დაზიანებას. ფსორიაზს განიხილავენ, როგორც სისტემურ დაავადებას (Скрипкин Ю.К., Мордовцева В.Н.1999). დღემდე გაურკვეველია, რა მექანიზმებით ხდება იმუნიტეტის უჯრედული რგოლის გააქტივება, ეფექტორული T ლიმფოციტების რაოდენობის და მათი კანში აქტივაციის მომატება. ვარაუდობენ, რომ ამ ჯგუფის ლიმფოციტები ინფორმაციას (სიგნალს) იღებენ დენდრიტული უჯრედებიდან და ყალიბდება აუტოიმუნური რეაქციისათვის დამახასიათებელი მანკიერი წრე, სადაც დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ბაზალური და წვეტიანი უჯრედების აპოპტოზის გაძლიერებას. ეს იწვევს პროლიფერაციას, კანის ლიმფოციტურ-უჯრედოვან ინფილტრაციას და მეოთხე ტიპის დაყოვნებული ჰიპერმგრძობელობის იმუნურ რეაქციას, რაც ართულებს ფსორიაზის მკურნალობას.

უკანასკნელ პერიოდში ფსორიაზის ეტიოლოგიის და პათოგენეზის შესახებ დაგროვდა მრავალი თეორია, რაც მიუთითებს ფიბრობლასტების, ნეიტროფილების, პოხიერი უჯრედების, T ლიმფოციტების, ციტოკინების და ნერვული დაბოლოებების როლზე ფსორიაზის განვითარებაში. თეორიების სიმრავლე კი პრობლემის სირთულეზე და მრავალფაქტორულობაზე მიუთითებს. თუმცა, ყოველი თეორია ითვალისწინებს და აღიარებს ანთებისა და აუტოიმუნური რეაქციების წამყვან მნიშვნელობას.

ბოლო ხანებში განსაკუთრებით დიდი როლი ენიჭება გენეტიკურ აბერაციებს. ისინი ნანახია სხვადასხვა ქრომოსომებში, რომელთა უმრავლესობა ასოცირებულია სხვა აუტოიმუნურ და ანთებით დაავადებასთან, როგორებიცაა ასთმა, ეგზემა და სხვ. ეს მიუთითებს, რომ ფსორიაზის ეტიოლოგიაში არ შეიძლება წამყვანი იყოს რომელიმე ერთი ჰუმორული ან უჯრედული ფაქტორი. ფსორიაზის პათოგენეზში მნიშვნელოვანია T ლიმფოციტების და მისი სუბპოპულაციების დისრეგულაცია, რაც სხვა ქსოვილოვანი ფაქტორების და ეპიდერმიოციტების პათოლოგიური ძვრების ინიცირებას იწვევს. კანის

ეპიდემიოციტების დისპროლიფერაციული და ჰიპერკერატოზული სტატუსის ჩამოყალიბება შედეგია სწორედ ლიმფოციტების და ბიოლოგიურად აქტიური ცილების მიერ ეპითელიოციტთა მომწიფების და აპოპტოზის პროცესების ნორმალური მიმდინარეობის დარღვევისა.

მიუხედავად დაავადების მკურნალობაში დანერგილი ახალი მეთოდებისა, დღეისათვის ფსორიაზის თერაპია კვლავ აქტუალურია, რადგან არ არსებობს სრულფასოვანი მკურნალობის მეთოდოლოგია. დერმატოლოგთა მრავალწლიანი დაკვირვებები ფსორიაზის კომპლექსურ მკურნალობაში აღიარებულ ტრადიციულ მეთოდებთან ერთად საკურორტო ფაქტორების გამოყენების მაღალ ეფექტურობაზე მეტყველებს.

ვინაიდან კურორტ ნუნისის მინერალური წყლები სრულყოფილად არაა შესწავლილი, ზემოთ აღნიშნული ფაქტორების გათვალისწინებით, საინტერესოდ ჩავთვალეთ შეგვესწავლა ფსორიაზზე ამ წყლების ზემოქმედება.

პირველი კლინიკური დაკვირვება ნუნისის წყლების აბაზანების სამკურნალო მოქმედების შესახებ ჩაატარეს 1932 წელს დოც. აღ. ჯავრიშვილმა და გ. ფხალაძემ, რის შედეგადაც დადასტურდა ამ მინერალური წყლების ეფექტურობა ფსორიაზით დაავადებულთა მკურნალობისას. აღნიშნული მონაცემები შემდგომში დაადასტურა სხვა ავტორებმაც (პროფ. პ. მგალობლიშვილი, პ. ბუაჩიძე, გ. ფხალაძე, თ. საყვარელიძე – 1933წ., პროფ. ვ.ა. ალექსანდროვი – 1940წ., კ. ტყეშელაშვილი, ა. გოგიშვილი – 1950წ.).

მე-20 საუკუნის 70-90-იან წლებში თბილისის კანისა და ვენსნეულებათა კვლევითი ინსტიტუტის დერმატოლოგები სისტემატურად აკვირდებოდნენ ნუნისის მინერალური წყლების ეფექტურობას ქრონიკული დერმატოზებით (მათ შორის, ფსორიაზით) დაავადებულ პაციენტებზე (ტ. ვართაპეტოვა, კ. მკურნალი, მ. თევზაძე, ც. ლეონიძე, ნ. ნოღაიძელი). ავადმყოფებს ჩაუტარდათ კომპლექსური გამოკვლევები: (სისხლის იმუნოლოგიური მაჩვენებლები, პერიფერიული სისხლის საერთო და ბიოქიმიური ანალიზები – ღვიძლის ფუნქციური სინჯები). აღნიშნული კვლევები ტარდებოდა ქრონიკული დერმატოზებით (მათ შორის, ფსორიაზით) დაავადებულ პაციენტებზე კურორტ ნუნისის მინერალური წყლებით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ. მათ შრომებში დადასტურდა ნუნისის მინერალური წყლების ეფექტი ფსორიაზით დაავადებულთა ადიუვანტურ თერაპიაში. თუმცა, ეს გამოკვლევები კლინიკურ და იმუნურ სტატუსზე დაკვირვებებით შემოიფარგლებოდა და არ იყო გამოკვლევული ფსიქოლოგიური

სტატუსი და პათოგენეზური რგოლის სხვა მნიშვნელოვანი პარამეტრები (ოქსიდაციური სტრესი, აპოპტოზი), რაც ობიექტურ მონაცემებზე დაყრდნობით მოგვცემდა საშუალებას, უფრო სარწმუნოდ დაგვედასტურებინა ნუნისის წყლების ეფექტურობა.

ჩვენი გამოკვლევის მიზანი იყო ფსორიაზის დროს კომპლექსურ მკურნალობაში ნუნისის მინერალური წყლებით ბალნეოთერაპიული პროცედურების ადგილობრივი და სისტემური ეფექტის შესწავლა პათოგენეზური და მორფოგენეზური რგოლების (იმუნური სტატუსი, ოქსიდაციური სტრესი, აპოპტოზი), აგრეთვე, ფსიქოლოგიური სტატუსის განსაზღვრით.

აღნიშნული მიზნის შესასრულებლად დავისახეთ შემდეგი ამოცანები:

- ეულგარული ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტთა კლინიკური მდგომარეობის შეფასება ნუნისის მინერალური წყლების გამოყენების პირობებში;
- სისხლის იმუნოლოგიური მაჩვენებლების (T ლიმფოციტები და მათი სუბპოპულაციები, B ლიმფოციტები და იმუნოგლობულინები (G, A, M), ფაგოციტოზის აქტივობა და ლეოკოციტების ინტერფერონული რეაქციის მაჩვენებელი) კომპლექსური მკურნალობის დინამიკაში შესწავლა;
- ეულგარული ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლში ჟანგვა-აღდგენითი პროცესების, ანტიოქსიდაციური სისტემის და აზოტის ოქსიდის მეტაბოლიზმის ცვლილებების შეფასება კომპლექსური და ბაზისური მკურნალობის დინამიკაში;
- მკურნალობის სხვადასხვა მეთოდის ფონზე სისხლის ფორმიანი ელემენტების ულტრასტრუქტურული ცვლილებების შესწავლა;
- პერიფერიული სისხლის უჯრედებში აპოპტოზის ხარისხის შეფასება;

- ფსორიაზით დაავადებული პაციენტების ზოგადი ფსიქოლოგიური სტატუსის (დეპრესია, სიტუაციური და პიროვნული შფოთვა და ა.შ.) და პიროვნული თავისებურებების განსაზღვრა.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

- პირველადაა შესწავლილი ვულგარული ფსორიაზით დაავადებულთა იმუნოლოგიური მაჩვენებლების (T ლიმფოციტების სუბპოპულაციები, ლეიკოციტების ინტერფერონული რეაქცია) დინამიკა ნუნისის მინერალური წყლებით ბალნეოთერაპიის კურსის ჩატარებამდე და ჩატარების შემდეგ;
- პირველადაა ნაჩვენები ვულგარული ფსორიაზის დროს განვითარებული მეტაბოლური პროცესების ცვლილებების ბუნება (ჟანგვა-აღდგენითი პროცესები, ანტიოქსიდანტური სისტემის მდგომარეობა და აზოტის ოქსიდის მეტაბოლიზმი) და მათი კორექციის შესაძლებლობა ნუნისის მინერალური წყლების აბაზანების მეშვეობით;
- პირველადაა შესწავლილი პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების ულტრასტრუქტურა და P-53 პრეაპოპტოზური ცილის ექსპრესია ნუნისის მინერალური წყლებით ბალნეოთერაპიის კურსის ჩატარებამდე და მისი დამთავრების შემდეგ;
- პირველადაა შესწავლილი ვულგარული ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტებში კლინიკური მდგომარეობის ცვლილებების პარალელურად ჰოპკინსის, ბეკის დეპრესიის და სპილბერგერის სიტუაციური და პიროვნული შფოთვის შკალა-კითხვართა მაჩვენებლები ნუნისის მინერალური წყლებით ბალნეოთერაპიის კურსის ჩატარებამდე და ჩატარების შემდეგ. დადგენილია ნუნისის მინერალური წყლებით სამკურნალო პროცედურების დადებითი ეფექტი ფსიქოლოგიურ მდგომარეობაზე. გამოვლენილია ფსიქოლოგიურ პარამეტრების ცვლილებებსა და მკურნალობის ეფექტურობას შორის პირდაპირი კორელაცია.

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

ჩატარებული კვლევების საფუძველზე დადგენილია ფსორიაზის ვულგარული ფორმის დროს კომპლექსურ მკურნალობაში ნუნისის მინერალური წყლების აბაზანების ტრადიციულ მეთოდებთან ერთად ჩართვის უპირატესობა, რაც განაპირობებს რემისიების გახანგრძლივებას, რეციდივებისა და მედიკამენტების გამოყენების მნოშვნელოვან შემცირებას.

პრაქტიკაში დანერგვა

ნაშრომის შედეგები შევიდა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დერმატოლოგიისა და ვენეროლოგიის კათედრის პრაქტიკული მეცადინეობებისა და ლექციათა კურსში. კვლევის შედეგების საფუძველზე შემუშავდა ფსორიაზით დაავადებულთა მკურნალობის სქემა, რომელიც საფუძველად დაედო კურორტ ნუნისის სანატორიუმში ავადმყოფთა სამედიცინო მომსახურებას.

სადისერტაციო ნაშრომის აპრობაცია

გამოკვლევის მასალები მოხსენებული და განხილული იყო თბილისის დერმატო-ვენეროლოგთა სამეცნიერო-პროფესიული საზოგადოების I სამეცნიერო-პრაქტიკულ კონფერენციაზე (თბილისი, 25 მაისი, 2004წ.) და საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ალ. ნათიშვილის სახელობის ექსპერიმენტული მორფოლოგიის ინსტიტუტის სამეცნიერო საბჭოს გაფართოებულ სხდომაზე (18 აპრილი, 2006 წ., ოქმი №4).

პუბლიკაციები

სადისერტაციო მასალების მიხედვით გამოქვეყნებულია 6 სამეცნიერო ნაშრომი, მათ შორის, 5 სეს-ის მიერ რეკომენდებულ ჟურნალში.

სადისერტაციო ნაშრომის სტრუქტურა და მოცულობა

ნაშრომი წარმოდგენილია 130 ნაბეჭდ გვერდზე. იგი შედგება შესავლის, ლიტერატურის მიმოხილვის, მასალისა და კვლევის მეთოდების აღწერის, საკუთარი კვლევის შედეგებისა და მათი განხილვის, დასკვნების, პრაქტიკული რეკომენდაციების და დისერტაციაში გამოყენებული აღნიშვნებისაგან. ბიბლიოგრაფიაში გამოყენებულია 270 ლიტერატურული წყარო. ნაშრომი ილუსტრირებულია 9 ცხრილით, 19 დიაგრამით და 9 სურათით.

1. ლიტერატურის მიმოხილვა

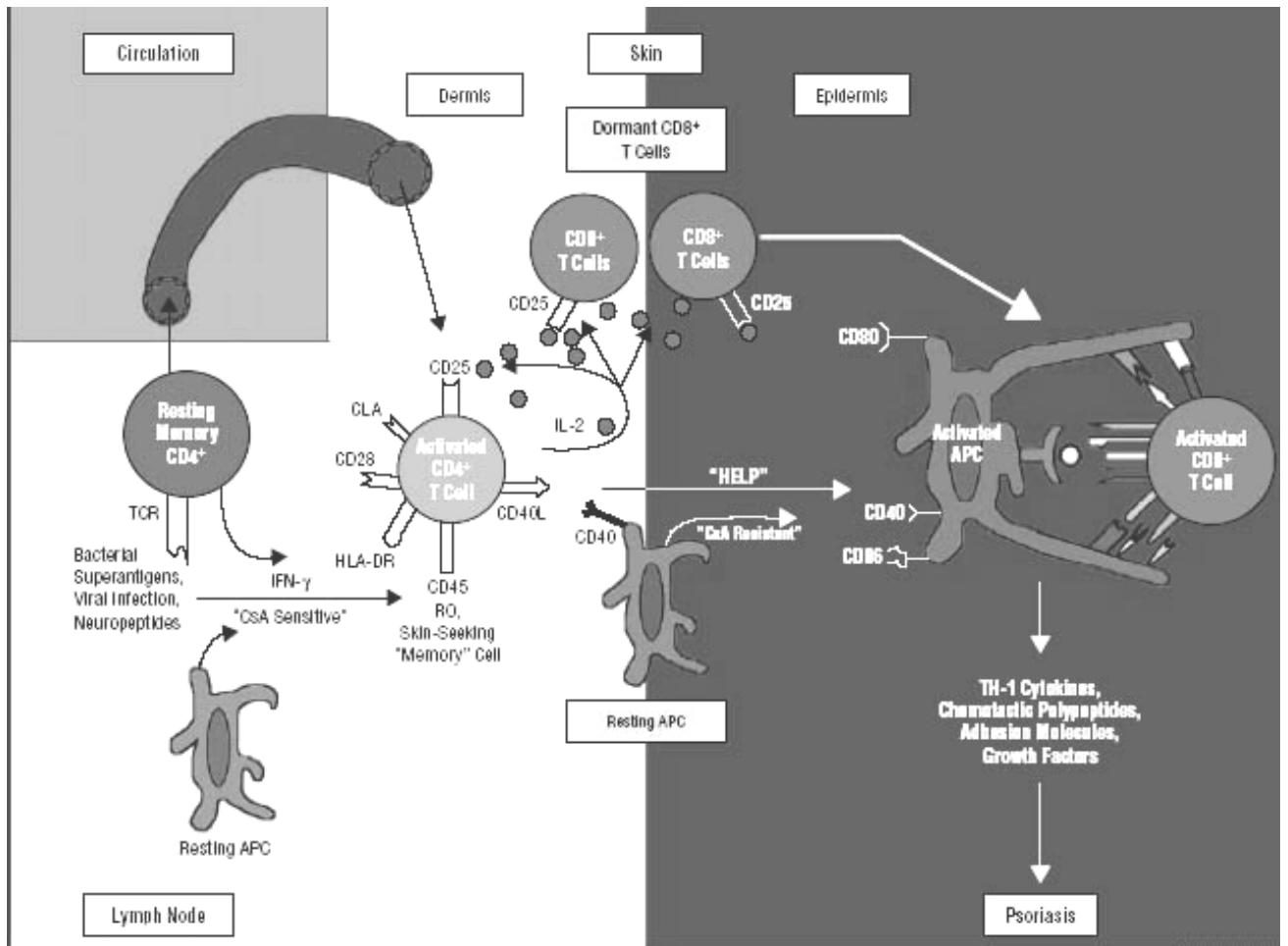
1.1 ფსორიაზის განვითარების ზოგიერთი იმუნოლოგიური და გენეტიკური ასპექტი

1986 წელს Valdimarsson-მა და თანაავტორებმა (Valdimarsson H., et al., 1986) შემოგვთავაზეს ჰიპოთეზა, რომ ფსორიაზის დროს კერატინოციტების პროლიფერაციის ინიციატორია სორციელდება T-უჯრედების ინფილტრაციისა და აქტივაციის თანხლებით. მოგვიანებით, იმუნოდეფიციტურ თაგვებზე კვლევებმა უჩვენა, რომ T ლიმფოციტებს შესწევთ უნარი ნორმალურ კანში გამოიწვიონ ფსორიაზული პაპულების განვითარება (Wrono-Smith T., Nickoloff B.J., 1986). კლინიკური დაკვირვებები იმუნოსუპრესორების ფართო სპექტრის გამოყენებით ასევე ადასტურებენ T ლიმფოციტების ფსორიაზის განვითარებაში მონაწილეობას (Ellis C.N., et al., 1986, Kragballe K., et al., 1998, Weinshenter B.G., et al., 19489, Prinz J., 1901, Jegasothy B. V., et al., 1992, Vallat V.P., et al., 1994, Gottlieb S.L., et al., 1995, Krueger J.G., et al. 1995). ფსორიაზის ინიციატორიაში და განვითარებაში T უჯრედების აქტივაციის მნიშვნელობას მრავალი სხვა კვლევაც მოწმობს (Bata-Csorgo Z., et al., 1995, Gihar A., et al., 1997, Yamamoto T., et al., 1998, Boehncke W.H., et al., 1996).

ფსორიაზის პათოგენეზში ინტრაეპიდერმული T ლიმფოციტების აქტივაციის მნიშვნელობასთან დაკავშირებით, საინტერესოა ორი საკითხი: მონაწილეობენ თუ არა ორივე ტიპის – $CD4^+$ და $CD8^+$ T უჯრედები იმუნური რეაქციის განვითარებაში და რა ასრულებს საინიციაციო აგენტის როლს T უჯრედების აქტივაციაში.

კვლევების შედეგები $CD4^+$ და $CD8^+$ ტიპის T უჯრედების როლის შესახებ ფსორიაზის განვითარებაში ურთიერთსაპირისპიროა: ზოგი ავტორის აზრით, ფსორიაზის ინიციაციისათვის დამახასიათებელია $CD4^+$ შეღწევა. სხვა მკვლევარები აღნიშნავენ $CD8^+$ უჯრედების ადრეულ ინფილტრაციას (Bos J.D., et al., 1983, Hammar H., et al., 1984, Placek W., et al., 1988, Paukkoren K., et al., 1994, Jones I.J., et al., 1994).

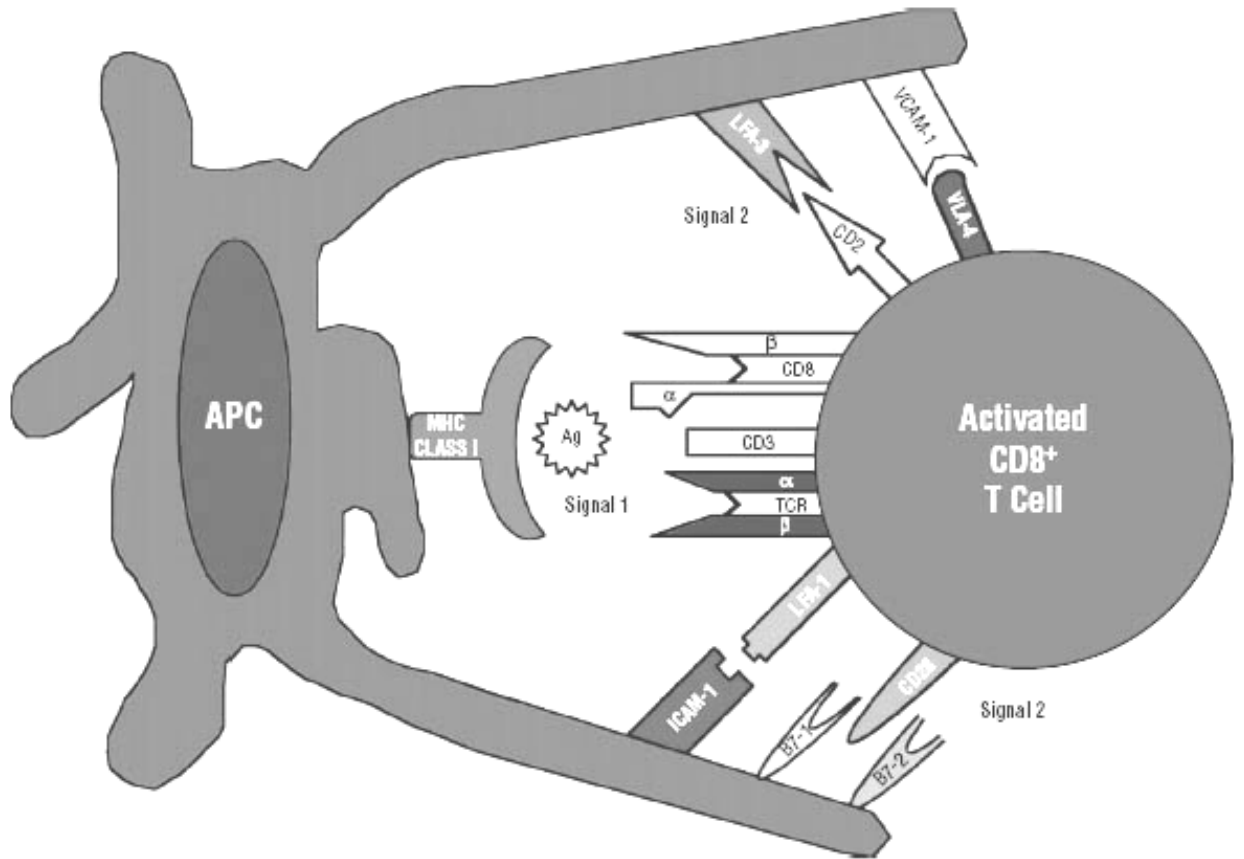
ამ საპირისპირო მონაცემებისგან განსხვავებით, მრავალმა კვლევამ დაადგინა, რომ ციტოკინები აქტივირებული T უჯრედების მიერ პროდუცირებული I ტიპის T-ჰელპერებისათვის დამახასიათებელ ინტერფერონ- γ (IFN- γ) და ინტერლეიკინ 12-ის (IL12) მსგავსია და არა IL-4, IL-5, ან IL-10-ის (Uyemura K., Yamamura M., et al., 1993, Schlaak J., et al., 1994).



სურათი №1. ფსორიაზის განვითარების იმუნოლოგიური მოდელი

სურათზე ნაჩვენებია ფსორიაზის განვითარების იმუნოლოგიური მოდელი. პერიფერიულ ლიმფურ სისტემაში $CD4^+$ T უჯრედები ურთიერთქმედებენ ანტიგენ პრეზენტირებულ უჯრედებთან (APC) აქტივირებული, კანში შეღწევის უნარის მქონე $CD4^+$ T უჯრედების წარმოქმნით, რომლებიც შემდგომში გადაადგილდებიან კანში (დერმაში და ეპიდერმისში) და მონაწილეობენ ლოკალურად აქტივირებული APC უჯრედების გენერაციაში. ეს უჯრედები შესაბამისად ინტრაეპიდერმალური $CD8^+$ უჯრედების აგზნებას იწვევენ. აქტივირებული $CD8^+$ T უჯრედები ხასიათდებიან პროლიფერაციის და ციტოკინების ზრდის ფაქტორების პროდუქციის უნარით, რომლებიც შემდგომში ფსორიაზული პაპულების წარმოქმნის ჯაჭვური რეაქციის ინიციაციას იწვევენ. მაშასადამე, ორი უჯრედის თანმიმდევრული ურთიერთქმედება იწვება $CD4:APC$ და გრძელდება $APC:CD8$ პასუხით. ასეთი ურთიერთქმედება 3 სხვადასხვა ტიპის იმუნოციტს ($CD4^+$ T უჯრედებს, $CD8^+$ T უჯრედებს და APC)

შორის შემოსახლერულია დროში და სივრცეში და ფსორიახის კონცეპტუალურ ბაზისს ქმნის.



სურათი №2. კოსტიმულატორული ლიგანდ-რეცეპტორული წყვილი

სურათზე ნაჩვენებია CD8-ს აქტივაციაში მონაწილე რამდენიმე სხვადასხვა კოსტიმულატორული ლიგანდ-რეცეპტორული წყვილი: LFA-1/ICAM-1, CD2/LFA-3 (Magilavy D., et al., 1998), და VLA-4/VCAM-1 და სხვა.

როგორც ნაჩვენებია №2 სურათზე, AP უჯრედებზე კოსტიმულატორული უჯრედების პროდუქცია აუცილებელია T უჯრედების აქტივაციისათვის. T უჯრედების პროლიფერაციისათვის კი საჭიროა ორი განსხვავებული სიგნალი. სპეციფიური ანტიგენის ან სუპერანტიგენის მიერ წარმოებული სიგნალი 1 განაპირობებს T უჯრედების თანაბრად ანერგიულ მდგომარეობაში გადასვლას. T უჯრედებს არ შეუძლია სრული აქტივაცია CD80, და/ან CD86-ის მიერ მოწოდებული სიგნალის 2-ის გარეშე. ამ სიგნალის ჩართვას (CD28-B7-ის გზის) (იხ. სურათი 2) დერმატოლოგიაში პრინციპული მნიშვნელობა აქვს, ვინაიდან

კანის სხვადასხვა დაავადების დროს (ფსორიაზის ჩათვლით) საინიციაციო აგენტის (სიგნალი 1-ის) ბუნება უცნობია, ხოლო სხვადასხვა დაავადების დროს სიგნალ 2-ზე მიზანმიმართული თერაპიის შედეგად შესაძლებელია საინიციაციო სტიმულების მიმართ T უჯრედების აქტივაციისა და პოტენციური ანერგიზაციის ბლოკირება (Nickolof B.J., et al., 1994).

ფსორიაზის პათოგენეზის მეკლევარებისათვის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია საკითხი ფსორიაზის გამომწვევ იმუნოლოგიურ ძვრებზე პასუხისმგებელი საინიციაციო აგენტის ბუნების შესახებ. არსებობს მონაცემები ფსორიაზით დაზიანებულ ეპიდერმისში T უჯრედების სპეციფიური $CD8^+$ სუბპოპულაციების სელექციური აქტივაციის და პროლიფერაციის შესახებ. ფსორიაზის გამომწვევი ფაქტორების კანდიდატებად განიხილება T უჯრედების გამააქტივებელი ინფექციური და არაინფექციური აგენტები რეტროვირუსების (ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი 1-ის (Mahoney S.E., et al., 1991)), ბაქტერიის მიერ პროდუცირებული სუპერანტიგენის (Rosenberg E.W., et al., 1991, Baker B.S., et al., 1993), სტრეპტოკოკული M პროტეინის და ჰომოლოგიური კერატინ-პროდუცირებული პეპტიდის (Sigmundsdottir H., et al., 1997), ნეიროპეპტიდის (სუბსტანცია P) (Naukkarinen A., 1989) და ადამიანის პაპილომავირუსის (Favre M., 1998) ჩათვლით.

ფსორიაზის დროს განიხილება შექმნილი იმუნური პასუხის ტიპი, როდესაც $CD4^+$ და $CD8^+$ T უჯრედები აქტიურდებიან T უჯრედების რეცეპტორების (სიგნალი 1) და, ასევე, კოსტიმულირებელი მოლეკულების (სიგნალი 2) მეშვეობით. თუმცა, როგორც Jullien –ის (Jullien D., et al., 1997) და Dr Robert Modlin-ის კვლევებში აღმოჩნდა, არსებობენ, აგრეთვე, T უჯრედების რეცეპტორების და CD3-ის მაქსიმალური მდგრადი CD4-ის და CD8-ს მოკლებული T უჯრედები, რომლებიც არაცილოვანი ანტიგენის (ლიპიდების, ან ლიპოპლიკანების) მეშვეობით აქტიურდებიან. ეს მოლეკულები, იდენტიფიცირებული CD1-ის მოლეკულებად, არსებობენ დენდრულ AP უჯრედებში. ამის გარდა Nickolof-მა (1999) შემოგვთავაზა ჰიპოთეზა T უჯრედების სუბპოპულაციისთვის დამახასიათებელი ზედაპირული რეცეპტორების არსებობის შესახებ, რომლებიც უფრო მეტად ასოცირდება ნატურალ კილერებთან (NK). მეცნიერების დიდი ინტერესი NK უჯრედების მიმართ განპირობებულია ამ უჯრედების ბუნებრივ და ადაპტიურ (შექმნილ) იმუნურ სისტემებს შორის ხიდის წარმოქმნის უნარით. იმის მიუხედავად, რომ დერმატოლოგიაში NK უჯრედებს არ ექცევა სათანადო ყურადღება, მათი

მონაწილეობა ფსორიაზის მწვავე და ქრონიკული ფორმების განვითარებაში უდავოა, რაც განაპირობებს ამ უჯრედების მნიშვნელობას, როგორც გენეტიკურ და სამკურნალო სამიზნეებს (Jullien D., et al., 1997).

აქტივირებული T (ან NK-T) უჯრედების მიმართ ეპიდერმისის მეორადი პასუხი ვლინდება ეპიდერმისის პერსისტენტული და მკაფიო ინფილტრაციით, აქერცვლის წარმოქმნით.

ტრადიციულად, ფსორიაზი განიხილება, როგორც ჰიპერპროლიფერაციული დარღვევები, რომლის დროსაც მნიშვნელოვნად შეცვლილია უჯრედული ციკლის კინეტიკა და დიფერენციაციის გზები. ფსორიაზის დროს ეპიდერმოპოეზის ადრეული კვლევები საფუძვლად დაედო ამ დაავადების სამკურნალო სტრატეგიას და ანტიმიტოზური აგენტების ძიებას.

შემდგომში კვლევები კერატინოციტებიდან ფოკუსირდება აქტივირებულ იმუნოციტებზე, როგორც ფსორიაზის განვითარების პირველად ინიციატორებზე. ზუსტი მექანიზმი, რომლის მეშვეობითაც აქტივირებული T ლიმფოციტები ფსორიაზის განვითარებას იწვევენ, უცნობია, მაგრამ, შესაძლოა, რეალიზდება ციტოკინების მონაწილეობით, რომლებიც მოქმედებენ ექსტრაუჯრედულ მატრიქსზე და ეპიდერმული კერატინოციტების ზედაპირზე განლაგებულ რეცეპტორებზე (ე.წ. ინტეგრინებზე) (Pellegrini G., et al., 1992, Bata-Csorgo Z., et al., 1998).

ინტერფერონ- γ არის ფსორიაზით დაავადებული კანის ეპიდერმისში (Barker JNWN et al., 1991), იგი ლოკალიზებულია ფსორიაზული კერების $CD4^+$ და $CD8^+$ T უჯრედების სუბპოპულაციებში (Fierbeck G., et al., 1987). IFN- γ -ის მიერ ფსორიაზული ეპიდერმისის მკვეთრი გასქელების გამოწვევის უნარი საკმაოდ პარადოქსულია, ვინაიდან, ცნობილია, როგორც პოტენციურად ანტიპროლიფერაციული ციტოკინი, IFN- γ პიკომოლარულ კონცენტრაციებში ზღუდავს კერატინოციტების ზრდას *in vitro* სპეციფიური მაღალ-აფინურ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების გზით (Nickoloff B.J., 1987). შესაძლოა, *in vivo* ფსორიაზულ პაპულებში განლაგებული კერატინოციტები ხასიათდებიან IFN- γ -გან განსხვავებული პასუხით. ეს ალტერნატიული შესაძლებლობა ფოკუსირდება არა IFN- γ -ს ზრდის-მარეგულირებელ ეფექტზე კერატინოციტების პროლიფერაციის დროს, არამედ ამ ციტოკინის უჯრედების სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე ზემოქმედებისას, რაც კერატინოციტების აპოპტოზის ეფექტორების მიმართ მგრძობელობის შემცირებით ხორციელდება.

დღეისათვის ძალიან ცოტაა ცნობილი ნორმალური და დაავადებული კანის ეპიდერმისში უჯრედების პროგრამული სიკვდილის (აპოპტოზის) რეგულაციის და მნიშვნელობის შესახებ. ფსორიაზის დროს პაპულების გასქელების პროცესში ეპიდერმისის უჯრედების აპოპტოზის მიმართ რეზისტენტობის როლის განსაზღვრის მიზნით შეისწავლეს ფსორიაზულ პაპულებში ანტიაპოპტოზური პროტეინების Bcl-2-ის და Bcl-x-ის ექსპრესია (Wrone-Smith T., et al., 1995). აღმოჩნდა, რომ ფსორიაზულ პაპულებში შემცველ კერატინოციტებში ჭარბადაა წარმოდგენილი Bcl-x და არა Bcl-2 პროტეინი. აღმოჩნდა, აგრეთვე, რომ ფსორიაზული კერიდან აღებული კერატინოციტები ნორმალურ კანთან შედარებით უფრო რეზისტენტულია აპოპტოზის მიმართ (Wrone-Smith T., et al., 1997). ფსორიაზულ პაპულებსი კერატინოციტების გადარჩენის უნარიანობა განპირობებული შეიძლება იყოს კერატინოციტებში Bcl-x-ის ექსპრესიაზე IFN- γ -ის მასტიმულირებელი მოქმედებით. ნორმალური კერატინოციტების IFN- γ -ით წინასწარი მკურნალობის დროს წარმოიქმნება სიკვდილის მიმართ რეზისტენტული ფენოტიპი (Chaturvedi V., et al., 1999).

პარადოქსულია, მაგრამ კერატინოციტებს, რომლებსაც გააჩნია, როგორც მხოლოდ Fas antigenis (CD95), ასევე ულტრაიისფერი გამოსხივების ზემოქმედების ფონზე CD95-ის და Fas ლიგანდის (CD95L) ექსპრესირების უნარი, მაშინაც, როცა ციტოტოქსიური გრანულების შემცველი აქტივირებული CD8⁺ T უჯრედები ჭარბადაა წარმოდგენილი ფსორიაზულ ეპიდერმისში (Austin L.M., et al., 1998), აპოპტოზის მიმართ რეზისტენტობის შენარჩუნება შეუძლია. ეს პარადოქსი შეიძლება აიხსნას იმ გარემოებით, რომ კერატინოციტებში ჭარბად ექსპრესირდება Bcl-x და სხვა ციტოკინ-ინდუცირებული ანტიაპოპტოზური პროტეინები, რომლებსაც შეუძლია უჯრედების პროტექცია Fas-გამოწვეული აპოპტოზისაგან, იმ დროს, როცა ნორმალური კანის კერატინოციტები ინარჩუნებენ მგრძობელობას უჯრედული სიკვდილის სიგნალების მიმართ. კლინიკაში დაავადებული კანის დასხივების დროს პათოგენური შიდა ეპიდერმალური T უჯრედების აპოპტოზის დაქვემდებარების მიზნით იყენებენ ულტრაიისფერი გამოსხივების მაღალ დოზებს, მაგრამ მოსაზღვრე ფსორიაზული კერატინოციტებიც კი მათი აპოპტოზის მიმართ რეზისტენტული ფენოტიპის გამო უვნებელი რჩებიან (Krueger J.G., et al., 1995).

ნაკლებად დამაჯერებელია, რომ ფსორიაზულ პაპულებში აკანტოზური ტიპის ეპიდერმისის განვითარება განპირობებულია მხოლოდ Bcl-x-ის ჭარბი

ექსპრესიით. ტრანსგენულ თაგვებში Bcl-x-ის ჭარბი ექსპრესია არ განაპირობებს ფსორიაზისათვის დამახასიათებელი თვისებების გამოვლინებას (Pena J.C., et al., 1997). მაშასადამე, უჯრედის სიცოცხლის განმსაზღვრელი გენების პროდუქტებთან ერთად ეპიდერმისის გასქელების ინიციატიაში სხვა ზრდის მარეგულირებელი ფაქტორებიც, ან უჯრედული ციკლის ცვლილებებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ.

ფსორიაზის პირველადი გენეტიკური მიზეზი დღეისათვის უცნობია. შესაძლოა, მრავალი მოლეკულური მედიატორი ერთვება მეორად კასკადში, ჯაჭვურ რეაქციებში და მანკიერ წრეებში, რაც ფსორიაზის პათოლოგიის პრევალირებას იწვევს. მაგრამ დაავადების ინიციატიაზე პასუხისმგებელი გენების ლოკუსები დღემდე არ არის იდენტიფიცირებული. ფსორიაზის განვითარებაში გენეტიკური და გარემომცველი ფაქტორების მნიშვნელობაზე მრავალი ეპიდემიოლოგიური და გენეტიკური კვლევა მიუთითებს (Henseler T., 1997). 1972 წელს დამტკიცდა ფსორიაზისათვის მე-6 ქრომოსომის HLA რეგიონის პოტენციური როლი (Russell T.J., et al., 1972). მოგვიანებით შემოგვთავაზეს მულტიპლექტური ლოკუსები სხვადასხვა ქრომოსომებზე: 1, 2, 4, 8, 16, 17, და 20 (Ramos N., et al., 1999, Asahina A., et al., 1991, Tomfohre J., et al., 1994, Mathews D., et al., 1996, Hardas D.B., et al., 1996, Trembath R.C., 1997, Hohler T., 1997, Jenish S., 1998, Capon F., 1999). ითვლება, რომ ფსორიაზის ფენოტიპს გენების კომპლექსი განსაზღვრავს. მკვლევარების ყურადღება ძირითადად MHC I კლასის რეგიონზე, განსაკუთრებით, HLA-Cw7 ალელზე ფოკუსირდება.

არსებობს ორი გზა, რომლის მეშვეობით I კლასის ალელები T უჯრედების აქტივაციის, პროლიფერაციის და ციტოკინების განთავისუფლების სტიმულაციაში ფუნქციონირებენ. ტრადიციული გზა ემსახურება შეკენილი იმუნური პასუხის განვითარებას, რომლის დროსაც წარმოქმნილი პეპტიდური ანტიგენი შეიძლება სპეციფიური კლასის I ალელის კონტექსტში წარმოჩნდეს. მისი გამოცნობა შესაძლებელია მეხსიერების ტიპის CD8⁺ T უჯრედების რეცეპტორის-მატარებელი ლიმფოციტებით, რომლებსაც პეპტიდების მიმართ სპეციფიურობა გააჩნია. მეორე არატრადიციული გამოცნობის გზა ემსახურება უფრო თანდაყოლილ იმუნურ პასუხს NK-T უჯრედების ჩათვლით. ასეთ NK-T უჯრედებს შეუძლია I კლასის ალელის გამოცნობა უჯრედის სხვადასხვა ზედაპირული რეცეპტორების მეშვეობით.

დადგენილია, რომ MHC კლასის I ალელის ზოგიერთ რეცეპტორს NK ან NK-T უჯრედების აქტივაციის ან ინჰიბიციის უნარიც გააჩნია. №2 სურათზე გრაფიკულად წარმოდგენილია MHC I კლასის ზოგიერთი რეცეპტორი. დადგინდა (Nickoloff J., 1999), რომ ფსორიაზულ პაპულებში არსებობენ CD94, CD158a, CD158b-ს მაქსპრესირებელი T უჯრედები, რომლებიც ფსორიაზის დროს პათოგენური ან რეგულატორული იმუნოციტების როლს ასრულებენ (Nickoloff J., et al., 1994). მეექვსე ქრომოსომაზე კოდირებული კლასიკური MHC I კლასის მოლეკულების გარდა, რამდენიმე სხვა ნაკლებად ცნობილი რეცეპტორიც არსებობს. ბოლო წლებში გამოვლენილია არაკლასიკური MHC-like CD1d ანტიგენი, რომელიც ჭარბად ექსპრესირდება კერატინოციტებში ფსორიაზის დროს (Nickoloff J., et al., 1999). ნაჩვენებია, რომ CD-161 პოზიტიური NK-T უჯრედები ფსორიაზის პათოგენეზში CD-161 და CD-1d-ს ჩართვით მონაწილეობენ (Nickoloff J., et al., 1999). ჯერჯერობით, გაურკვეველია, ეპიდერმული ბუნების გლიკოლიპიდები (ცერამიდ-შემცველი გლიკოლიპიდების ჩათვლით), ანტიგენის ან კერატინოციტების მიერ ექსპრესირებული CD-1d-ს მსგავსად, ასრულებენ თუ არა კოსტინულატორული მოლეკულების როლს. CD-1d მოლეკულა ლოკალიზებულია 1q ქრომოსომაზე, ფსორიაზში მონაწილე გენებთან ახლოს (Capon F., et al., 1999). NK უჯრედებთან ურთიერთქმედების უნარის მქონე CD-1d-ს, ისევე, როგორც HLA-Cw6-ის, ტრანსმემბრანული ნაშთის პოტენციური მნიშვნელობა ფსორიაზის დროს მოითხოვს დამატებით კვლევებს (Davis D.M., et al., 1999). მე-6 ქრომოსამაზე არსებობს, აგრეთვე, არაკლასიკური ძლიერ პოლიმორფული MHC ანტიგენები, MICA (HLA-დაკავშირებული პოლიმორფული ანტიგენი), PERB 11 და S გენი (Chou Y., et al., 1993, Bahram S., et al., 1994, Ishihara M., et al., 1996, Leelayuwat C., et al., 1996, Zwirner N.W., et al., 1998).

12 რედოქს სტატუსის როლი ფსორიაზის პათოგენეზში

უჯრედის რედოქს სტატუსი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ისეთი საბაზისო უჯრედული პროცესების მართვაში, როგორცაა სიგნალების ტრანსდუქცია, გენების ექსპრესია, ანთების და აპოპტოზის განვითარება. ფსორიაზის პათოგენეზში რედოქს-მგრძობიარე მოლეკულური და უჯრედული პროცესების როლის შესახებ სამეცნიერო ინფორმაცია სწრაფად იზრდება. იმის მიუხედავად, რომ კონტაქტური დერმატიტები, ატოპიური დერმატიტი და ფსორიაზი განსხვავებულია თავისი ბუნებით და გენეტიკური წარმოშობით T-ლიმფოციტებით განპირობებული დარღვევები და ოქსიდაციური სტრესი დამახასიათებელი ანთებითი პროცესების განვითარებისათვის საერთო რგოლია (Robert C., et al., 1999, Shiohara T., et al., 1997, (Lontz W., et al., 1995, Filipe P. et al., Maresca V., Kokeam I., Pererira P., 1999, Wolder R., 1996, De Luca C., et al., 1998, Mundt C., et al., 1999, Niwa Y., 1994, Miyachi Y. et al., 1985). კანის ინფილტრაციის დროს დაჟანგული ნაერთები, რომლებიც წარმოქმნილია პროანთებითი უჯრედების ან პროდუცირებულია კერატინოციტების მიერ ქიმიური ზემოქმედების საპასუხოდ, როგორც მეორადი მესენჯერები, მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ანთებით გამოწვეული რედოქს-მგრძობიარე სიგნალების ტრანსდუქციის და გენების ექსპრესიის პროცესებში (Alle R.G., 2000).

შიდაუჯრედოვანი რედოქს სტატუსი ძნელად დასარეგულირებელი სისტემაა, რომელიც უზრუნველყოფს უჯრედის ოპტიმალურ უნარიანობას, წინააღმდეგობა გაუწიოს ძლიერად დამჟანგველ უჯრედგარეშე არეს. შიდაუჯრედოვანი რედოქს-ჰომეოსტაზი რეგულირდება ანტიოქსიდანტების მიერ (Arrigo A.P., 1999). რედოქს სტატუსის ცვლილებებზე დამოკიდებულ პროცესებში (ფერმენტული დაჟანგვა, აერობული რესპირაცია) საკვანძო როლს ზოგიერთი ანთებითი ციტოკინების, ზრდის ფაქტორების, ტოქსიური ქსენობიოთიკების და სხვა ფიზიოლოგიური სტიმულების მონაწილეობით წარმოქმნილი ჟანგბადის რეაქციული ნაერთები ასრულებენ (ROS) (Alder V., et al., 1999, Fuchs J., 1992, Darr D., Fridovich I., 1994, Maccarrone M., et al., 1997, Goldman R., et al., 1998, Babior B.M., 1999). ROS-ის დონის მცირე ცვლილებები უჯრედულ მეტაბოლიზმს, გენების ექსპრესიის მოდულაციას, პროტეინების პოსტრანსლაციურ მოდიფიკაციას იწვევენ.

კონსტიტუციურად გენერირებული ROS-ი (ჟანგბადის რეაქტიული ნაერთები) კერატინოციტებში ფოსფორილირებული პროტეინების და პროტეინკინაზების დონეს

არეგულირებენ. მათი გენერაცია შეიძლება ინდუცირებულ იქნას, მაგალითად, ქსენობიოტიკების მიერ სხვადასხვა მექანიზმის მეშვეობით. დიდი რაოდენობით პროდუცირების შემთხვევაში, ROS-ი რედოქს-მგრძობიარე სიგნალების ტრანსდუქციის დისრეგულაციას, ციტოტოქსიურობისა და აპოპტოზის განვითარებას იწვევენ.

კანის ქსოვილში ანთებითი პასუხის განვითარების და იმუნური პასუხის მოდულაციის დროს მეორე მესენჯერი – NO ვაზომოტორული ფუნქციის რეგულატორის როლს ასრულებს (Bruch-Gerharz D., 1998). ჭარბი აზოტის ქანგის და სუპეროქსიდ ანიონ-რადიკალის დაგროვებისას მათი ურთიერთქმედების რეაქციის პროდუქტი, პეროქსინიტრიტი (ONOO⁻), მაღალ კონცენტრაციებში ციტოტოქსიურობის გამოვლინების პოტენციური მიზეზია (Beckman J.S., et al., 1994, Beckman J.S., et al., 1996). ამავე დროს, პეროქსინიტრიტის დაბალ კონცენტრაციებს იმუნური პასუხის მოდულაცია შეუძლია. აღსანიშნავია, აგრეთვე, რომ NO-ს აქვს სელექციური სუპრესული ეფექტი T-ლიმფოციტების ჰელპერ Th1 პოპულაციაზე, რაც NO-ს სიჭარბის დროს Th2 პასუხის დომინირებას განაპირობებს (Curran A.D., 1996).

ეპიდერმისში აზოტის რეაქციული ნაერთების (RNS) წყაროა კერატინოციტები, ლანგერჰანის უჯრედები, ფიბრობლასტები და ენდოთელური უჯრედები (Sirso A., et al., 1996, Becherel P.A., 1995, Deliconstantinos G., 1996, Ross R., et al., 1998, Bruch-Gerharz D., et al., 1996). ადამიანის კერატინოციტების ხაზოვან უჯრედებში (HaCaT) სპილენძი/თუთია სუპეროქსიდდისმუტაზას გენის აქტივაცია ხორციელდება NO-ს ზემოქმედებით (Frank S., et al., 2000), რაც აუტოპროტექტორული რეგულაციული მექანიზმის არსებობაზე მიუთითებს. NO, როგორც ვიცით, არგინინისაგან NO-სინთაზას (NOS) მონაწილეობით გენერირდება. ნორმალური ადამიანის კანის ეპიდერმულ კერატინოციტებში არსებობს NO-სინთაზას კონსტიტუციური (cNOS) და ინდუციბელური (iNOS) ტიპი (Shimizu Y., et al., 1997). ბოლო წლების კვლევებში ნაჩვენებია iNOS ექსპრესიის ინდუქცია კანის სხვადასხვა ანთებითი დაავადებებისას. iNOS ექსპრესია განპირობებულია ტრანსკრიპციული ფაქტორების, განსაკუთრებით, NFκB-ს აქტივაციით (Brady T.C., et al., 1997). IL-2-ი NO-ს სინთეზის პოტენციური ინდუქტორია ადამიანებში და თაგვებში (Yim C.Y., et al., 1995). IL-8-ს და IFN-γ-ს კომბინაცია ადამიანის კულტივირებულ კერატინოციტებში iNOS

სპეციფიური mRNA-ს ექსპრესიას და ფერმენტის ფუნქციონირების აქტივაციას იწვევს (Bruch-Gerharz D., et al., 1996). ზღვის გოჭების კანში ენდოგენური NO-ს პროდუქციის ინჰიბიცია თრგუნავს ლეიკოციტების აკუმულაციას და სხვადასხვა ანთებითი მედიატორით ინდუცირებული ედემის ფორმირებას (Teixeira M.M., et al., 1993). ეს მონაცემები ნეიტროფილების ჰემოტაქსისის პროცესში NO-ს მნიშვნელოვან როლზე მეტყველებენ. ბაზალურ დონეზე iNOS mRNA კერატინოციტებში და ლანგერჰანსის უჯრედებში აღერგენტთან კონტაქტის შედეგად ექსპრესირდება. ამინოგუანიდინი, iNOS ინჰიბიტორი DNFB-ით ნამკურნალებ თაგვებში, ყურების გასიების რეაქციას ამცირებს რაც ეპიდერმული უჯრედებიდან გამოყოფილი NO-ს ანთებითი პასუხის განვითარებაში მონაწილეობაზე მეტყველებს (Ross R., et al., 1998). NO-ს შემცველი კრემის ადგილობრივი გამოყენება იწვევს ადამიანის კანზე ეპიდერმული ლანგერჰანსის უჯრედების გამოლევას, CD4⁺ T-ლიმფოციტების, ნეიტროფილების ელასტაზას, აპოპტოზური უჯრედების რაოდენობის მომატებას და ICAM-1 და VCAM-1-ის გამოყოფის გაძლიერებას, რაც ნათლად მოწმობს ადამიანის კანში *in vivo* NO-ს პროანთებითი და ციტოტოქსიური მოქმედებას (Ormerod A.D., et al., 1999).

ROS-ი იწვევენ, ძირითადად, კინაზების, ფოსფატაზების და ტრანსკრიპციული ფაქტორების გააქტივებას, ან ცისტეინით მდიდარ რედოქს-მგრძობიარე პროტეინებს უწვევენ მოდიფიკაციას (Allen R.G., et al., 2000, Adler V., et al., 1999, Monterio H.P., 1996). კერატინოციტების ექსპოზიცია ქიმიურ გამღიზიანებლებთან და აღერგენტთან ერთად ზოგიერთი სტრეს-მგრძობიარე პროტეინ-კინაზების აქტივაციას იწვევს. ისინი იყენებენ ROS-ს ციტოკინების სინთეზის გამააქტივებელ მედიატორებად. ROS-ი მოქმედებენ, აგრეთვე, მეორადი მესენჯერის როლში თიროზინ და სერინ-თრეონინ კინაზების (მაგალითად, ადამიანის მეზანგიალური უჯრედების MAP (mitogen-activated protein) კინაზას ოჯახის აქტივაციის დროს (Wilmer W.A., et al., 1997). MAP კინაზები ასრულებენ უჯრედებში სტრესზე პასუხის მნიშვნელოვანი მედიატორების როლს. ისინი აქტიურდებიან IL-1-ის და TNF- α -ს მეშვეობით. MAP კინაზების აქტივაციაში უჯრედული სტრესის სხვადასხვა ფორმა იწვევს სასიგნალო კასკადების ინიციაციის ჩართვას, ოქსიდაციური სტრესის, და/ან GTP-აზა-დაკავშირებული გზების ჩათვლით (Wesselborg S., et al., 1997). აქედან გამომდინარე, ანტიოქსიდანტებს მხოლოდ

ოქსიდაციური სტრესის მიერ აქტივირებული MAP კინაზების აქტივობაზე ზემოქმედება შეუძლია. ადამიანის კერატინოციტებში ROS აძლიერებენ ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (EGF) რეცეპტორის ფოსფორილირებას, ააქტიურებენ უჯრედის გარეთ არსებულ რეგულატორულ კინაზას (EPK) და c-jun N-ტერმინალურ კინაზას (JNK) (Peus D., et al., 1999, Peus D., et al., 1998).

პროტეინკინაზა C (PKC) პროანთებითი ციტოკინების, სუპეროქსიდ ანიონ რადიკალების ბიოსინთეზის და ფოსფოლიპაზა A₂-ის აქტივაციის მეშვეობით მონაწილეობს დიფერენციაციაში, პროლიფერაციაში და ანთების განვითარებაში მონაწილე მთელ რიგ სასიგნალო ტრანსდუქციის გზების რეგულაციაში (Jacobson P.B., et al., 1995). PKC-ს აქტივობა მგრძნობიარეა შიდაუჯრედოვანი რედოქს სტატუსის მიმართ (Orrenius S., et al., 1992). მისი აქტივობის მოდულაცია *in vitro* შესაძლებელია ანტიოქსიდანტების, მაგალითად, ტოკოფეროლ- α -ს მეშვეობით (Azzi A.M., et al., 1993). თავგების ეპიდერმულ კერატინოციტებში PKC-ს ექვსი განსხვავებული იზოფორმა ექსპრესირდება. PKC- α -ს ჭარბი ექსპრესია ზრდის სპეციფიური პროანთებითი მედიატორების, მაგალითად, COX-2-ის, ნეიტროფილების ჰემოტაქსისის ფაქტორის, მაკროფაგების ანთებითი პროტეინის და TNF- α -ს ექსპრესიას (Wang H.Q., et al., 1999). ადამიანის კერატინოციტებში PKC არეგულირებს ნეიტროფილების ჰემოტაქსის ინტენსივობას და ციტოკინ IL-8-ს პროდუქციას (Chabot- Fletcher G., et al., 1994).

MAP კინაზების კასკადის აქტივაციის და ჭარბი კალციუმის (Ca²⁺) დაგროვებისას, აუცილებელი ფოსფოლიპაზა A₂-ის ფოსფორილირების და აქტივაციის პირობები იქმნება. აქტივირებული ფოსფოლიპაზა A₂ ციტოზოლიდან გადაადგილდება მემბრანაში, სადაც პლაზმური მემბრანიდან არაქიდონის მუავის განთავისუფლებას იწვევს (Leslie C.C., et al., 1997). შემდგომში არაქიდონის მუავა სხვადასხვა ფერმენტის, მაგალითად, ლიპოოქსიგენაზას ან ციკლოოქსიგენაზას (COX) მეშვეობით ოქსიგენაციას ექვემდებარება და ბიოლოგიურად აქტიურ ესანოიდებად გარდაიქმნება.

COX ორი იზოენზიმის სახით არსებობს – COX -1 და COX-2. COX-1, ძირითადად, კონსტიტუციურად ექსპრესირდება, იმ დროს, როცა COX-2 ფერმენტის ინდუციბელური იზოფორმაა. პროსტაგლანდინები (PG) მუავიდან COX-1 ფერმენტული აქტივობის შედეგად წარმოიქმნება და მონაწილეობს ჰომეოსტაზის

რეგულაციაში მთელ ორგანიზმში, მაშინ, როცა COX-2-ის მიერ წარმოქმნილი PG-ები ანთების განვითარების აქტიური მონაწილენი არიან (Simon L.S., 1999, Adelizzi R.A., 1999). თუმცა, არსებობს მონაცემები COX-1-ის ანთების განვითარებაში შედარებით დაბალი აქტივობით მონაწილეობის შესახებ (Wallace J.L., 1999). იმის გამო, რომ PG-ის გარდაქმნების პროცესში მონაწილე ენდოპეროქსიდ-სინთაზას აქტივობა რეგულირდება NFκB-ს მიერ (Mitchel J.A., et al., 1995), NFκB-ს აქტივაციით განპირობებული ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაცია COX-2-ის ექსპრესიის ინიციაციაში (Sahnoun Z., et al., 1998) და, შესაბამისად, PG-ის სინთეზის ინტენსიფიკაციაში საკვანძო როლს ასრულებს (Faux S.P., Howdwn P.J., 1997, Adderly S.R., Fitzgerald D.J., 1999).

პროანთებითი და პროოქსიდაციური ციტოკინები (IL-1 და TNF-α) COX-2-ის აქტივაციას მრავალი ტიპის უჯრედში, მათ შორის, კერატინოციტებში სწრაფად აინდუცირებენ (Vane J.R., et al., 1998, Crofford L.J., 1997). მემბრანა-შეკავშირებულ ფოსფოლიპაზა A₂ აგრეთვე აქტიურდება ROS –ით (Chakraborti S., Chakraborti T., 1998). ფოსფოლიპაზა A₂-ის აქტივაცია ასტიმულირებს ERK-ს (extracellular regulated kinase) და c-jun N-ტერმინალურ კინაზას (JNK) აქტივობას, შემდგომში ტრანსლუქციის ფაქტორის აქტივაციით და, საბოლოოდ, ზოგიერთი მიტოგენ-სტრეს-მგრძობიარე გენების ტრანსკრიპციის სტიმულაციით.

ტრანსკრიპციული ფაქტორი NFκB რეგულირდება მისი ციტოპლაზმური მაინჰიბირებელი პროტეინების IκB-α-ს მეშვეობით. NFκB ინჰიბირებულ მდგომარეობაში მრავალი უჯრედის ციტოპლაზმაში არსებობს. საინტერესოა NFκB-ს მგრძობელობა რედოქს სტატუსის ცვლილებების მიმართ. მრავალი NFκB-გამააქტივებელი აგენტი დამოკიდებულია ROS-ზე, ან თავისთავად პროოქსიდანტია (Allen R.G., Tresini M., 2000. Bauerle P.A Henkel T., 1994. Sen C.K., Packer L., 1996, Schreck R., et al., 1991, Schreck R. et al., 1992). სხვადასხვა აგენტით (მაგალითად, სინგლეტური ენგბადით, პეროქსიდით, IL-1-ით და TNF-α-თი) სტიმულაციის შედეგად IκB-α ექვემდებარება ფოსფორილირებას და პროტეოლიზს (Courtois G., et al., 1997), რის შედეგად NFκB-ი სწრაფად გადაადგილდება ბირთვში, სადაც სამიზნე გენების აქტივაციას იწვევს (Piette J., et al., 1997). NFκB-ს სამიზნე გენები – TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, iNOS, MHC კლასის ანტიგენების, E-სელექტინის და VCAM-1-ის მაკოდირებელი გენების ჩათვლით, ურთიერთდამოკიდებული გენებია და ანთებითი პასუხის

განვითარებას არეგულირებს (Bauerle P.A., 1996, Schreck R., et al., 1990, Schreck R., et al., 1991, Schreck R., et al., 1992). ზოგიერთი ციტოკინი, რომლის გენი NFκB-ს მეშვეობით ირთვება (TNF-α, IL-1), თავის მხრივ NFκB-ს აქტივატორს წარმოადგენს, რაც უკუკავშირის პოზიტიური მექანიზმის არსებობას განაპირობებს. დერმულ ფიბრობლასტებში NFκB-ს აქტივაცია მიმდინარეობს TNF-α-ს მიერ ROS-ის მონაწილეობით (Koehler H.B.K., et al., 1999). ითვლება, რომ ROS-ის მეშვეობით NFκB-ს აქტივაცია არის ანთებითი რეაქციის ადრეული ეტაპი (Kaltschmidt C., et al., 1994, Winyard P.G., 1997). არსებობს, აგრეთვე, NFκB-ს აქტივაციის ROS-დამოუკიდებელი გზაც (Bonizzi G., et al., 1996, Alonso K., et al., 1997, Brennan P., et al., 1995, Legrand-Poels S., 1997). სხვადასხვა სასიგნალო ტრანსდუქციული გზის ოქსიდანტების და აღმდგენელების ზემოქმედების ხასიათი დამოკიდებულია უჯრედის სპეციფიურობაზე.

კანში განსაზღვრულ ფიზიოლოგიურ და პათოფიზიოლოგიურ პირობებში თითქმის ყველა ცნობილი ციტოკინი დეტექტირდება. ზოგიერთი მათგანი კერატინოციტების მიერ კონსტიტუციურად პროდუცირდება, ზოგიერთის პროდუქცია კი ანთებითი სტიმულის მიერ ინდუცირდება, ან მიმდინარეობს სხვადასხვა სტრეს-მგრძნობიარე პროტეინკინაზის აქტივაციის ფონზე, რომლებიც იყენებენ ROS-ს მედიატორების როლში (Koy A., 1996). ადამიანის და ცხოველების კანში ანთებითი ციტოკინები წარმოდგენილია TNF-α, IL-1, IL-2 და IL-6-ის, ქემოტაქსისის ციტოკინების (IL-8), ზრდის მაინდუცირებელი ციტოკინების (IL-7, IL-6, IL-15), გრანულოციტ-მაკროფაგების კოლონიების მასტიმულირებელი ფაქტორების (GM-CSF), მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორის (TGF-α), ჰუმორალური და უჯრედული იმუნიტეტის მარეგულირებელი ციტოკინების (IL-10, IL-12, IL-18) და ანტიანთებითი ციტოკინების (IL-4, IL-10) (Corsini E., et al., 1998, Huziker T., et al., 1992, Larsen C.G., et al., Kimber I., 1993) სახით. IL-1 და TNF-α მიეკუთვნებიან პირველი რიგის პროანთებით ციტოკინებს (Luster M., et al., 1999, Murphy J.E., et al., 2000), მაშინ, როცა IL-6 და IL-8 მეორადი პროანთებითი ციტოკინებია, ვინაიდან მათ არ შეუძლიათ ანთებითი პასუხის ინდუქცია სხვა სტიმულების, ან პირველადი ციტოკინების გარეშე. პოლიმორფობირთვული ლეიკოციტების ქემოატრაქტანტის, IL-8-ს აქტივაცია ხორციელდება ოქსიდაციური სტრესის მიერ (Deforge L.E., et al., 1993, Shimada T. et al., 1999). ცნობილია IL-1-ის ორი იზოფორმა – IL-1a და IL-1b. IL-1a

ძირითადად კერატინოციტებში პროდუცირდება, მაშინ, როცა IL-1b მაკროფაგებით და მონოციტებით სინთეზირდება. ცნობილია, რომ IL-1 და TNF- α იწვევენ უჯრედში ROS-ის გაძლიერებულ წარმოქმნას და ამ გზით აძლიერებენ საკუთარი მოქმედების ეფექტურობას (Adamson G.M., et al,1992, Lo Y.Y., et al., 1998, Goucherot-Pocidalo M.A., et al., 1993). IL-1 განიხილება, როგორც ადამიანის კანში თანდაყოლილი და შეძენილი იმუნიტეტის შემაკავშირებელი მნიშვნელოვანი ციტოკინი (Murphy J.E., et al., 2000). IL-1 ასტიმულირებს პროლიფერაციას, სხვადასხვა ანთებითი უჯრედის აქტივაციას და სხვა ციტოკინების (IL-6, IL-8, GM-CSF) პროდუქციას; იწვევს მონოციტების, ლიმფოციტების და პოლიმორფობირთვული ლეიკოციტების ქემოტაქსისს.

კანის ქრონიკული დაავადებების და მათ შორის ფსორიაზის პათოგენეზში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება მატრიქსის მეტალოპროტეინაზას (MMP) და MMP-ას სპეციფიურ ქსოვილოვან ინჰიბიტორს – TIMP-ს (Maillard J.L., et al., 1995, Kahari V.M., et al., 1992). ეს ფერმენტები ფიბრობლასტებში, კერატინოციტებში, ენდოთელურ უჯრედებში, პოხიერ უჯრედებში და ლეიკოციტებში წარმოიქმნება. კანში MMP-აზა არ წარმოიქმნება კონსტიტუციურად, არამედ სხვადასხვა სტიმულის (ციტოკინების, ზრდის ფაქტორების) საპასუხოდ ექსპრესირდება. MMP და TIMP-ს მაკოდირებელი გენების მოდულაცია რედოქს-მგრძობიარე ტრანსკრიპციული ფაქტორით AP-1-ით ხორციელდება (Petersen M.J., et al., 1992). დადგენილია, რომ ნეიტროფილებიდან გამოყოფილი ოქსიდანტი HOCl იწვევს TIMP-1-ის ინაქტივაციას (Shabani F., et al., 1998). ადამიანის დერმულ ფიბრობლასტებში ROS-ი იწვევენ MMP-ს აქტივაციას (Zaw K.K., et al 1999, Brenneisen P., et al., 1997, Kawagushi Y., et al., 1996).

თიორედოქსინი და თიორედოქსინ-რედუქტაზა რედოქს-მგრძობიარე პროტეინებია, რომლებიც მონაწილეობენ უჯრედის ცხოველქმედების მნიშვნელოვანი პროცესების – ზრდის, აპოპტოზის და ციტოპროტექციის, მოდულაციაში. დამტკიცებულია, რომ თიორედოქსინ-რედუქტაზა ფუნქციონირებს, როგორც უჯრედული რედოქს სენსორი (Sun Q., et al., 1999). თიორედოქსინის განთავისუფლება ანთების დროს შესაძლებელია სხვადასხვა ტიპის უჯრედების მიერ. იგი პოლიმორფობირთვული ნეიტროფილების, მონოციტების და T-უჯრედებისათვის უნიკალური ქემოატრაქტანტის როლს ასრულებს (Bertim B., et al.,

1999). ROS იწვევენ თიორედოქსინის განთავისუფლებას ადამიანის იზოლირებული კერატინოციტებიდან (Sachi Y., et al., 1995); ადამიანის ენდოთელურ უჯრედებში თიორედოქსინის ექსპრესია უარყოფითად რეგულირდება პროტეინ კინაზა C- ს მიერ (Anema S.M., et al., 1999).

კანში ექსპრესირებული ანთებითი ციტოკინები ენდოთელიუმში ადჰეზიური მოლეკულების (E სელექტინის, ICAM-1-ის, VCAM-1-ის) ექსპრესიას იწვევს, რაც კანის სპეციფიური T-ლიმფოციტებს იზიდავს. ენდოთელურ/ლეიკოციტური ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესია რედოქს-დამოკიდებული პროცესია. E სელექტინის, ICAM-1-ის, VCAM-1-ის ექსპრესია, ძირითადად, აქტივირებული ციტოკინების (IL-1 და TNF- α) და ROS-ის მიერ ბირთვული ფაქტორის NFkB-ის აქტივაციის მეშვეობით კონტროლდება (Bauerle P.A., et al., 1994, Poher J.S., et al., 1990, Ghosh S., 1998).

კერატინოციტებს Th-1 ლიმფოციტების ციტოკინების ზემოქმედებით აქვს ICAM-ის და IFN- γ -ს ექსპრესიის უნარი (Willis C.M., et al., 1998). ICAM-ის ექსპრესიის ინდუქცია შესაძლებელია, აგრეთვე, ოქსიდაციური სიგნალების (სინგლეტური ჟანგბადის) მეშვეობით (Grether-Beck S., et al., 1996) და ანტიოქსიდანტებით ინჰიბირდება (Ikeda A.L., et al., 1994). კანში ლოკალური ანთებითი პროცესის ინიციაციისა და განვითარების მართვის დროს ICAM-ის ექსპრესიის რეგულაცია საკვანძო რგოლია, ვინაიდან ეს მოლეკულები ხელს უწყობს T-ლიმფოციტების ანთების კერაში მიზიდვას და მათ კერატინოციტებთან ურთიერთქმედებას.

ადამიანის ტრანსფორმირებულ კერატინოციტებში ICAM-1-ის ინდუქციაში ოქსიდაციური სტრესის მონაწილეობის შესწავლის მიზნით, ჩატარებული კვლევები გვიჩვენებს, რომ ოქსიდაციურ აგენტებს, ფერიტს, ქლორიდს და ჰიდროგენ პეროქსიდს, შეუძლია ICAM-1-ის ექსპრესიის გაძლიერება. ამ აგენტების ICAM-1-ის ინდუქციაზე ზემოქმედების დამოკიდებულება აღდგენილი გლუტათიონის დონეზე დადგენილი არ არის (Little mj.C., et al., 1998).

ლანგერჰანის უჯრედები ეპიდერმისში პირველადი ანტიგენპრეზენტირებული უჯრედების როლს ასრულებს. ისინი დენდრიული უჯრედების ოჯახს მიეკუთვნება და ჰემატოპოეზური ფუძე უჯრედებისაგან წარმოიქმნება. ჰაპტენ-პროტეინული კომპლექსი ეპიდერმულ ლანგერჰანის უჯრედებში წარმოიქმნება,

ფუნქციონირებს და MHC II კლასის მოლეკულების მეშვეობით ხელს უწყობს ამ კომპლექსის პრეზენტაციას კონსტიტუციურად ექსპრესირებული უჯრედების ზედაპირზე. ზოგ შემთხვევაში, ჰაპტენ (არასრული) ანტიგენი ძირითადად, უერთდება ლანგერჰანსის უჯრედების ზედაპირზე MHC –სთან შეკავშირებულ პეპტიდებს (Romagnoli P., et al., 1001, Zanni M.P., et al., 1998). MHC მოლეკულების მეშვეობით ჰაპტენ ანტიგენტან ურთიერთქმედების დროს, ლანგერჰანსის უჯრედები აქტიურდება და აფერენტული ლიმფის მეშვეობით ლოკალური ლიმფური კვანძების პარაკორტიკულ სივრცეში გადადის. (Weinlich G., et al., 1998), სადაც ჰაპტენსპეციფიური რეცეპტორის მქონე T-ლიმფოციტებს ხვდება. გაირკვა, რომ ROS-ის მიერ ინდუცირებული დენდრიდული უჯრედების ზედაპირული მარკერების აქტივაცია ირთვება ამ უჯრედების T-ლიმფოციტებთან ურთიერთქმედების დროს MHC II კლასი მოლეკულების მონაწილეობით (Rutault K., et al., 1999). რეაქციული ჟანგბადის (ჰიდროგენ პეროქსიდის) ზემოქმედების საპასუხოდ. ადამიანის დენდრულ უჯრედებში TNF- α -ს და IL-8-ს სინთეზი ძლიერდება (Verhasselt V., et al., 1999). ეს მონაცემები დენდრული უჯრედების თანდაყოლილი იმუნიტეტის აქტივაციის პროცესში ოქსიდაციური სტრესის მნიშვნელოვან როლზე მეტყველებს. მეტიც, დამტკიცდა ოქსიდაციური სტიმულაციის საპასუხოდ ლანგერჰანსის უჯრედების აზოტის ჟანგის განთავისუფლების უნარი (Ross R., et al., 1998).

T-ლიმფოციტები ანტიგენ სპეციფიური უჯრედებია, რომელთა ეფექტორული ფუნქცია უჯრედების დიფერენციაციის საშუალებით ხორციელდება. ეს, პირველ რიგში, გულისხმობს ანტიგენის შეხვედრისას და გამოცნობის შემდეგ პირველყოფილი ფორმის საინფორმაციო/ეფექტორულ ფენოტიპად გარდაქმნას. კლონოტიპურად გავრცელებულ უჯრედებს, მათი ეფექტორული ფუნქციის მოთხოვნისამებრ, შემდგომში ქსოვილში რეცირკულაციის უნარი გააჩნია. ამ მიზნით განსაზღვრული რეცეპტორ-დამთვლელი რეცეპტორის წყვილები ლიმფოციტებზე ენდოთელური უჯრედების საწინააღმდეგოდ ექსპრესირდება. პირველყოფილი ლიმფოციტები უპირატესად მიგრირებენ მეორად ლიმფოიდურ ორგანოებში, სადაც ყველა პირობა არსებობს ანტიგენის ეფექტური პრეზენტაციის და უჯრედების დიფერენციაციისათვის, იმ დროს, როცა საინფორმაციო/ეფექტორული ლიმფოციტები უპირატესად მიგრირებენ პერიფერიულ

ქსოვილებთან (კანი და მუკოზა) (Fabbri M., et al., 1000). პირველყოფილი T-ლიმფოციტების საინფორმაციო/ეფექტორულ ფორმად გარდაქმნისათვის აუცილებელია მთელი რიგი უჯრედული სუბსტრატების, თვით ანტიგენის რეცეპტორის, Ras-ის და შესაძლო ERK კინაზების აქტივაციის მამოლულირებელი მემბრანაშეკავშირებული სასიგნალო ეფექტორების თიროზინის ფოსფორილირება. სასიგნალო მოვლენების პარალელური ჯაჭვი იწვევს JNK-ას აქტივაციას, რომლის აქტივობა Ras/EPK სასიგნალო გზის კომპონენტებთან შეთანხმებით აუცილებელია T-ლიმფოციტების ანტიგენით სტიმულაციაზე სრული პასუხის გამოსავლენად (Su B., et al., 1994). T-ლიმფოციტები ოქსიდაციური სტრესისთვის კლასიკური სამიზნეებია. ROS-ი მონაწილეობენ T-ლიმფოციტების აპოპტოზში (Slater A.F., et al., 1995), იწვევენ მრავალი სიგნალის განვითარებას თიროზინის ფოსფორილირებისა და NFkB-ის აქტივაციის ჩათვლით (Staal F.J., et al., 1994, Schulze-Osthoff K., et al., 1995). T-ლიმფოციტების MHC მოლეკულებთან ასოციაციაში უცხო ანტიგენის გამოცნობაზე პასუხისმგებელი რეცეპტორები (TCR) 90KD მასის მქონე დისულფიდ-შეკავშირებულ, ორი პოლიპეპტიდური ჯაჭვის შემცველი ჰეტეროდიმერია, რომელიც T-ლიმფოციტების უმრავლესობის ზედაპირზე ექსპრესირდება. TCR-ები იმუნოგლობულინების ოჯახის წევრებია, რომლებიც ყოფენ T-ლიმფოციტებს სამი სივრცული სტრუქტურული ნიშნის მიხედვით (მიმდევრული ჰომოლოგია, ანტიგენ-რეაქციულობა და იმუნოგლობულინთან დივერსიფიკაციის საერთო მექანიზმი), რაც მათ უცხო ანტიგენის გამოცნობისა და მასზე პასუხის საშუალებას აძლევს (Davis M.M., et al., 1988, Marchalonis J.J., 1997). T-ლიმფოციტების CD28-თან (მოლეკულა, რომელიც ირთვება T-ლიმფოციტების კოსტიმულაციაში ანტიგენ პრეზენტირებული უჯრედების მიერ) შეკავშირება იწვევს NFkB-ის აქტივაციას ROS-ზე დამოკიდებული გზით (Los M., et al., 1995). ROS-ის მნიშვნელოვანი როლი გამოვლინდა სასიგნალო კასკადის ყველა ეტაპზე, პროტეინების თიროზინის ფოსფორილირების და c-Jun N-ტერმინალური კინაზას აქტივაციის ჩათვლით. c-Jun N-ტერმინალური კინაზას აქტივაცია ინიცირდება მიტოგენური ლექტინების მიერ თიმოციტებში და ცნობილია TCR-ის მედიატორების ახალი კლასის სახელწოდებით (Pani G., et al., 2000). ეს მონაცემები T-ლიმფოციტებში ანტიგენზე პასუხის განვითარების და იმუნური ფუნქციის რედოქს დამოკიდებული რეგულაციის პროცესში ROS-ის მნიშვნელოვან როლს ადასტურებს.

ანტიგენთან პირველი შეხვედრის შემდეგ ინფორმაციული T-ლიმფოციტები ციტოკინ-მაპროდუცირებელ ეფექტორულ ორი ტიპის უჯრედებად იყოფა (Th1 და Th2). ეს ეფექტორული უჯრედები სხვადასხვა ციტოკინის წარმოქმნის ინდივიდუალური უნარით გამოირჩევა. Th-1 ლიმფოციტები წარმოქმნიან IL-2-ს, IFN γ -ს, ხოლო Th-2-ლიმფოციტები – IL-4, IL-5, IL-10 და IL-13 (Viola J.P., 1999). Th-1-ლიმფოციტები, ძირითადად, დაცვით და აუტოიმუნურ პროანთებით ეფექტორულ მექანიზმებში მონაწილეობენ, Th2-ლიმფოციტები აინდუცირებენ ჰუმორული და ალერგიული პასუხის განვითარებას და აქვეითებენ ლოკალურ ანთებას (Umetsu D.T., et al., 1997; Singt V.K., et al., 1999). იმუნური პასუხის განვითარების დროს ბალანსი Th1 და Th2-ლიმფოციტებს შორის დამოკიდებულია ანტიგენის ბუნებაზე, მის კონცენტრაციაზე, მასპინძელი ორგანიზმის გენეტიკურ მიდრეკილებაზე და T-ლიმფოციტებსა და ციტოკინებზე მონაწილე ანტიგენ-პრეზენტირებულ უჯრედებს შორის ურთიერთქმედებაზე. დაზიანებულ კანში ალერგენები იწვევენ Th2-დომინირებული იმუნური პასუხის განვითარებას, ინტაქტური კანისათვის – კი დამახასიათებელია Th1 პასუხი (Kondo H., et al., 1998). როგორც ვიცით, კანის დაზიანების დროს ჭარბად წარმოიქმნება პროანთებითი IL-1-ს და TNF- α ციტოკინები (Wood J.C., et al., 1992, Wood L.C., et al., 1996, Nickolof B.J., Naidu Y., 1994), რაც ეპიდერმული ციტოკინების, განსაკუთრებით, Th1 სუბპოპულაციის სელექტიური რეგულაციის უნარიანობაზე მეტყველებს. განსაზღვრულ მიკროპირობებში სპეციფიური ციტოკინების T-ლიმფოციტების Th1 ან Th2 ეფექტორულ უჯრედებად დიფერენციაციის მოდულაციაში მონაწილეობა დადგენილია (Asselin S., et al., 1997, Teraki Y., et al., 1997). დღესდღეობით, არ არის დადგენილი ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული ნაერთების (ROS, RNS) როლი ანტიგენ სპეციფიური T-ლიმფოციტების დიფერენციაციაში, მაგრამ დამტკიცებულია გლუტათიონის მიერ ანტიგენ პრეზენტირებულ უჯრედებში Th1, Th2 პასუხის მოდულირება (Peterson J.D., et al., 1998). ანტიგენ სპეციფიური CD4⁺ T-ლიმფოციტებს აქვს პოტენციური ანთების გამომწვევის შესაძლებლობა უჯრედ-ინდუცირებულ ციტოტოქსიურობის, სხვა პროანთებითი უჯრედების მიზიდვის, ციტოკინების ეფექტის მიზანმიმართულების და სპეციფიური B უჯრედების რეაქციის გამოწვევის, ან ROS-ის და არაქილონის მეავის მეტაბოლიტების გამოყოფის ინდუქციის გზით (Benichou G., et al., 1989, Hou S., et al., 1994). ზოგიერთი კვლევა კერატინოციტების აპოპტოზის ინიციაციაში ანტიგენ-

სპეციფიურ CD4+ T-ლიმფოციტების მიერ გამოყოფილი ROS-ის მონაწილეობას მოწმობს (Elegbebe J.A., et al., 1999, Stewart M.S., et al., 1999, Fumelli C., et al., 2000, Schwarz T., 2000, Trautmann A., 2000).

პოლიმორფობირთვულ ლეიკოციტებს (PMN) პროდუცირებული ROS-ის მეშვეობით გააჩნია გარემომცველი ქსოვილის დაზიანების პოტენციური უნარი NADPH ოქსიდაზა/მиеლოპეროქსიდაზას და პროტეოლიზური ფერმენტების საშუალებით. ROS-ი იწვევენ პროტეაზას ინჰიბიტორების ინაქტივაციას, ხელს უწყობენ PMN-ის და მონოციტების ადჰეზიას ენდოთელიუმთან და ამ გზით ზრდიან PMN-ის დამაზიანებელ ეფექტს (Lo S.K., 1993, Rattan V., et al., 1997). NO, აგრეთვე, არეგულირებს PMN-ის ფუნქციას (Belenky S.N., et al., 1993, Su Z., et al., 1998, Yan L., et al., 1994, Goode H.F., et al., 1994).

ეოზინოფილური ლეიკოციტები და მაკროფაგები, აგრეთვე, წარმოადგენენ ROS –ის მძლავრ გენერატორებს (Elsner J., Kapp A., 2000, Nakagawara A et al., 1981).

ექსპერიმენტებმა უჯრედულ კულტურაზე და ცხოველებზე რედოქს-მგრძობიარე სამიზნეების როლში ნათლად გამოავლინეს სხვადასხვა უჯრედული კინაზები, ფოსფატაზები, არაქიდონის მუავის კასკადი, ტრანსკრიპციული ფაქტორები NFkB, ICAM-1, დენდრული უჯრედების ზედაპირული მარკერები (MHC II კლასის მოლეკულები), ლიმფოციტების რეცეპტორები და კანის ლიმფოციტ-ასოცირებული ანტიგენები (CLA). ლიტერატურაში არსებობს უამრავი მონაცემი ფსორიაზის მკურნალობაში ანტიოქსიდანტების წარმატებული გამოყენების შესახებ. ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, შეგვიძლია რამდენიმე პოსტულატად ჩამოვაყალიბოთ რედოქს სტატუსის ცვლილებების როლი ფსორიაზის პათოგენეზში:

1. მეტაბოლური პროცესების მიმდინარეობაზე დამუხანგველ ან აღმდგენელ პირობებს შეიძლება ჰქონდეს საპირისპირო ეფექტი. მაგალითად, დამუხანგველი პირობები ადამიანის კერატინოციტებში ააქტივებენ NFkB-ს და დენდრულ უჯრედებში ასტიმულირებენ MHC-ს II კლასის მოლეკულების ექსპრესიას, მაგრამ იწვევენ T-ლიმფოციტების აპოპტოზს და აინჰიბირებენ ციტოკინი/ROS პროდუქციას დენდრულ უჯრედებში.

2. არსებული სისტემური ან ადგილობრივი ანტიოქსიდანტების აქტივობა კანის მიკროგარემოში რედოქს-მგრძობიარე საიტების მოდულაციისათვის საკმარისი არ არის.
3. უჯრედული რედოქს სტატუსი მოქმედებს ელექტრონული დონორების (ანტიოქსიდანტების) და ელექტრონული აქცეპტორების (ოქსიდანტების) მეშვეობით, რომელთა შორის ურთიერთქმედება განსაზღვრულ პირობებში და განსხვავებული სპეციფიურობით მიმდინარეობს. სხვადასხვა ანტიოქსიდანტის რედოქს-მამოდულირებელი აქტივობა ხარისხობრივად და რაოდენობრივად განსხვავებულია და შემოსაზღვრულია უჯრედების სპეციფიური ჰიდროფილური/ლიპოფილური საიტებით.
4. კანის დაავადების გამომწვევ ფაქტორებს, მათ შორის ფსორიაზის განვითარების დროს, (გარემომცველ და გენეტიკურს) შეუძლია დამუანგველი ნაერთების და მედიატორების პროდუქციის ხარისხობრივი და რაოდენობრივი სტიმულაცია, სხვადასხვა ციტოკინის პროდუცირების ინდუქცია და პროანთებითი უჯრედების მიზიდვა, რაც ანთებითი რეაქციის მოლეკულური და უჯრედული საფუძველია.
5. პროანთებითი უჯრედების პოპულაციის, ციტოკინების, დამუანგველი ნაერთების და სხვა პროდუცირებული მეტაბოლიტების სიჭარბე ზღუდავს ცალკეული სამკურნალო აგენტის ეფექტურობას. ამ სიძნელეების გადალახვა შესაძლებელია ანტიოქსიდანტური თერაპიის გამოყენებით. ნაჩვენებია, რომ ანტიოქსიდანტები, ან მათი კომბინაციები, ავლენენ დადებით კლინიკურ ეფექტს T-ლიმფოციტების ინდუცირებული ფსორიაზის, მათ შორის, ფსორიაზის მკურნალობაში.

1.3 აპოპტოზი და მისი როლი ფსორიაზის პათოგენეზში

ორგანიზმის ნორმალური განვითარების პროცესში აპოპტოზი, ანუ უჯრედების პროგრამული სიკვდილი, უჯრედების განახლებისათვის აუცილებელი ფიზიოლოგიური მექანიზმია. აპოპტოზი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ემბრიონის განვითარებაში და ქსოვილის რემოდელირებაში, ისევე, როგორც ნორმალური ქსოვილის უჯრედულ ციკლში (Wyllie A.H., . 1987.).

აპოპტოზი პირველად 1972 წელს კერნმა და მისმა კოლეგებმა აღმოაჩინეს. აპოპტოზის დროს ხდება ციტოპლაზმის კონდენსაცია, უჯრედების ზომაში შემცირება (შეჭმუხვნა), მიტოქონდრიების და რიბოსომების აგრეგაცია, ქრომატინის კონდენსაცია, ბირთვის და დნმ-ის ფრაგმენტაცია, მემბრანების გაბერვა და მემბრანით შემოსაზღვრული ვეზიკულების ფორმირება, რომლებსაც აპოპტოზურ სხეულაკებს უწოდებენ (Kerr JF, et al., 1972). აპოპტოზის შედეგად უჯრედი იშლება მემბრანით შემოსაზღვრულ აპოპტოზურ სხეულაკებად, რომელთა მოცილება ხორციელდება ფაგოციტოზის გზით, რის გამოც აპოპტოზით დაღუპული უჯრედების მიდამოებში გარემომცველი ქსოვილის დაზიანება და ანთების განვითარება არ შეინიშნება.

1993 წლის დასაწყისში აღმოჩენილია აპოპტოზის ინიციაციასზე პასუხისმგებელი *ced-3*, *ced-4* და *egl-1* გენები (Horvitz H.R., 1999). გენი *ced-9* პასუხს აგებს აპოპტოზის ინჰიბიციასზე. იდენტიფიცირებულია *ced-3* (კასპაზები), *ced-4* (*Apaf-1*), *ced-9* (*Bcl-2*), და *egl-1*-ის (*BH3-only protein*) ჰომოლოგები (Yuan J., et al., 1993, Miura M., et al., 1993, Li P., et al., 1997, Hengartner M.O., Horvitz H.R., 1994, Conradt B., Horvitz H.R., 1998).

აპოპტოზის პროცესი მრავალეტაპობრივია. შესაძლებელია მისი დაყოფა სამ ფაზად: ინიციაციის, ეფექტორული და დეგრადაციის.

აპოპტოზური კასკადი სხვადასხვა, მათ შორის, შიგაუჯრედოვანი და უჯრედგარეშე სტიმულების ზემოქმედებით აქტიურდება. მათ მიეკუთვნება მეტაბოლური დისბალანსის განვითარება, დნმ-ის დაზიანება და უჯრედგარეშე ფაქტორები, როგორცაა სიკვდილის რეცეპტორების აქტივაცია პროანთებითი ციტოკინების მიერ. ინიციაციის ფაზაში აპოპტოზის სიგნალი ანალიზს ექვემდებარება და შემდგომში შუამავალ ეფექტორულ მოლეკულებს გადაეცემა. აპოპტოზის ეფექტორულ ფაზაში აქტიურდება აღმასრულებელი მოლეკულური მექანიზმები. დეგრადაციის ფაზაში ვითარდება აპოპტოზისათვის დამახასიათებელი

მორფოლოგიური ცვლილებები და დნმ-ის ფრაგმენტაცია (Lazebnik YA, et al., 1993; Solary E, et al., 1993).

აპოპტოზის პროგრამა სპეციალიზირებული ფერმენტების, კასპაზების სასიგნალო გზის მეშვეობით ხორციელდება (Hengartner M.O., 2000, Alnemri E.S., 1996). კასპაზები (ცისტეინ დამოკიდებული, ასპარტატ სპეციფიური პროტეაზები) მიეკუთვნებიან ევოლუციურად კონსერვატიულ პროტეაზების ოჯახს, ანუ ფერმენტებს, რომლებიც უჯრედული ცილების შეზღუდულ გახლეჩვას აჩქარებენ. კასპაზები ced-3 გენის პროდუქციის ჰომოლოგიურია IL-1 β -ს გარდამქმნელი ფერმენტი (აგრეთვე ცნობილი, როგორც კასპაზა 1) იდენტიფიცირებულია მისი ced-3 ჰომოლოგიის მიხედვით (Yuan J., et al., 1993, Miura M., et al., 1993). იდენტიფიცირებულია კასპაზების ოჯახის 14-ზე მეტი წევრი. ფერმენტის (კასპაზას) აქტიურ ცენტრში ცისტეინის ნაშთია. კასპაზები სპეციფიურად ცნობენ ცილების განსაზღვრულ ტეტრაპეპტიდულ ჯაჭვებს ასპარაგინის მუავას ნაშთის კარბოქსილური დაბოლოების მიხედვით. უჯრედებში კასპაზები ლატენტური წინამორბედების - პროფერმენტების, ე. წ. პროკასპაზების სახით სინთეზირდება. პროკასპაზები p10 და p20 სუბერთეულებისა და N-ტერმინალური დამაბოლოებელი დომენისაგან შედგება. აქტიური კასპაზები ჰეტეროტეტრამერებია, შეიცავენ ორ p10 და ორ p20 სუბერთეულს, რომლებიც ორი პროკასპაზული მოლეკულიდან არის მიღებული. კასპაზები წარმოადგენენ ფარულ პრეკურსოს, რომლის აქტივაციის შემთხვევაში, უჯრედული სიკვდილის პროგრამის ინიციაცია ხდება. ეს უკანასკნელი მიმდინარეობს უჯრედული ინფრასტრუქტურის საკვანძო კომპონენტების დარღვევით და უჯრედის დამაზიანებელი ფაქტორების აქტივაციით.

პროკასპაზების პროდომენები მნიშვნელოვან ფუნქციას ასრულებენ ფერმენტის აქტივაციაში – ურთიერთმოქმედებენ ცილა-ადაპტორებთან. ამ ცილების ურთიერთქმედების პროცესში მონაწილეობენ პროდომენების სპეციალიზირებული მონაკვეთები. სხვადასხვა კასპაზისთვის ეს არის DED (death effector domain – სიკვდილის ეფექტორის დომენი), CARD (caspase recruitment domain – კასპაზას რეკროიტირების დომენი), DID (death including domain – სიკვდილის გამომწვევი დომენი). პროკასპაზა-9-ს გააჩნია CARD, პროკასპაზა-8-ს – ორი მიმდევრულად შეერთებული DED. ასეთივე დომენები გააჩნია ადაპტურულ მოლეკულებს, რაც

დომენთაშორისი, ე. წ. ჰომოფილური ურთიერთქმედების რეალიზაციის საშუალებას იძლევა პროკასპაზას და ადაპტერს შორის – CARD-CARD, DED-DED.

ეფექტორული პროკასპაზების პროდომენები უფრო მოკლეა (შეიცავენ 30-ზე ნაკლებ ამინომჟავურ ნაშთს) და პროკასპაზების ინჰიბიტორის ფუნქციას ასრულებენ. გამოვლენილია ცილები (IAP), რომლებიც ეფექტორული პროკასპაზების პროდომენის მოცილებას აბრკოლებენ, ამ გზით ხელს უშლიან მათ აქტივაციას და თრგუნავენ აპოპტოზს

კასპაზას აქტივაცია ხორციელდება პროდომენის პროტეოლიზური მოცილებით, დიდი და მცირე სუბერთეულს შორის კავშირის გაწყვეტით და შემდგომში ჰეტეროდიმერის აწყობით. მცირე სუბერთეულების მეშვეობით ერთმანეთთან შეკავშირებული ორი ჰეტეროდიმერი წარმოქმნის ტეტრადიმერს – კასპაზას აქტიურ ფორმას, რომელსაც ორი იდენტური კატალიზური ცენტრი გააჩნია.

საინიციაციო კასპაზები იწვევენ ეფექტორული კასპაზების აქტივაციას, რომლებიც დნმ-ის ფრაგმენტაციისა და უჯრედის მორფოლოგიური ცვლილებების ჩათვლით, დეგრადაციის ფაზის ინიციატორი და აღმასრულებელი არიან.

ეფექტორული კასპაზების სუბსტრატები წარმოდგენილია ცილებით (60-ზე მეტი). ფუნქციური კუთვნილების მიხედვით ეს ცილები რამდენიმე ჯგუფად იყოფა:

1. დნმ-ის ფრაგმენტაციაზე პასუხისმგებელი დნმ-აზები. დნმ-ის დეგრადაცია და ფრაგმენტაცია ხორციელდება კასპაზა-დამოკიდებული დნმ-აზების მეშვეობით, როგორცაა DFF40 (DNA fragmentation factor - დნმ-ის ფრაგმენტაციის ფაქტორი) (Liu X, Zou H, 1997.), CAD (caspase activated DNase -დნმ-აზა გამააქტივირებელი კასპაზა) (Enari M, et al., 1998, Sakahira H, et al., 1998). DFF40 და CAD ნორმალურ უჯრედებში წარმოდგენილი არიან ცილების DFF45 (Liu X, Zou H, 1997.) და ICAD (CAD-ის ინჰიბიტორი) (Sakahira H, Enari M, Nagata S., 1998) მაინჰიბირებელი ინაქტივირებული ჰეტეროდიმერების სახით. ამ ფერმენტების აქტივაცია ხდება შერჩევით – კასპაზა 3-ის (Sakahira H, et al., 1998, Stamler, J.S., et al., 1898.), ან კასპაზების ოჯახის სხვა წევრების მიერ (Tang D, Kidd VJ., 1998.). აქტივირებული CAD-ის ან DFF40-ის მოქმედება აპოპტოზისათვის დამახასიათებელ ბირთვის მორფოლოგიურ ცვლილებებს იწვევს (Liu X, Li P, et al., 1998; Enari M, et al., 1998).

2. დნმ-ის რეპარაციაში მონაწილე ცილები – პოლი (ADP-რიბოზა) პოლიმერაზა

(PARP). ეს ფერმენტი აჩქარებს ჰისტონების და დნმ-თან დაკავშირებული სხვა ცილების ADP რიბოლიზებას და კასპაზების სამიზნეს წარმოადგენს. PARP-ის აქტივობა დნმ-ის გახლეჩილ უბნებთან შეკავშირებისას 500-ჯერ იზრდება. უჯრედის აპოპტოზური სიკვდილი PARP-ის დაშლით მიმდინარეობს. დნმ-ის მასიური დაზიანების დროს PARP-ის ჭარბი აქტივაცია ამ ფერმენტის სუბსტრატის (ADP-რიბოზას) დონორის, NAD⁺-ის გამოლევას იწვევს, რაც თრგუნავს გლიკოლიზს და მიტოქონდრიულ სუნთქვას, კლავს უჯრედებს ნეკროზის გზით.

3. ციტოქინების ცილები (ლამინები, აქტინი, ფოდრინი, კერატინი) ეფექტორული კასპაზების ზემოქმედებით იშლება.
4. უჯრედების გაყოფის მარეგულირებელი ცილები და ციკლინდამოკიდებული კინაზების დამორგუნველი ცილები (p21 და p27) კასპაზების სამიზნეს წარმოადგენს.
5. ანტი-აპოპტოზური Bcl-2 ოჯახის ცილები, პრო-აპოპტოზური ცილა Bid, ცილები IAP.

კასპაზები ახორციელებენ უჯრედთაშორის სიგნალიზაციაში მონაწილე ცილების და ბირთვული ფაქტორების მოდიფიკაციას.

ეფექტორული კასპაზებიდან განსაკუთრებით მაღალი აქტივობით ხასიათდება კასპაზა 3. ითვლება, რომ მისი აქტივაციის შემდეგ უჯრედი გადარჩენის შანსს კარგავს.

საინიციაციო კასპაზების აქტივაცია ხორციელდება აპოპტოზის სასიგნალო მოლეკულების მიერ (მაგალითად, TNF- α -ს მიერ). რეგულატორული მოლეკულები ითხოვენ სპეციფიურ მიერთებას CARD/DED დომენთან, რაც განაპირობებს კასპაზების აქტივაციას. ეს მოლეკულები კასპაზა- და ინიციატორ-სპეციფიურია. მაგალითად, TNF- α -ს თავის რეცეპტორთან შეკავშირებისას, TNF-რეცეპტორი უერთდება მოლეკულას, რომელიც კასპაზა 8-ს გააქტიურებს იწვევს. გრძელი პროდომენის მქონე კასპაზებს შორის კასპაზა 2, 8, 9 და 10 აპოპტოზის ინიციატორები არიან, ხოლო კასპაზები 1, 4, 5, 11, 12 და 13 ირთვებიან ციტოკინების აქტივაციაში. (Krammer P.H., 2000). არსებობს მრავალი მონაცემები, რომლებიც ადასტურებენ, რომ კასპაზა 1, მისი ანთების განვითარებაში

მნიშვნელოვანი როლის გარდა, აგრეთვე წარმოადგენს მნიშვნელოვან აღმავალ კასპაზას (18, 35-45). კასპაზების რეგულირება შესაძლებელია, აგრეთვე, ტრანსკრიპციის დონეზე.

აპოპტოზის ინიციაციის ერთ-ერთი გზაა პერფორინ-გრანზიმის გზა. CD8⁺ ციტოტოქსიური T უჯრედები და NK უჯრედები ათავისუფლებენ პერფორინს, რომელიც ტურბულური კომპლექსების სახით სამიზნე უჯრედების მემბრანაში ერთვება და მასში ტრანსმემბრანულ არხებს ქმნის. ამ არხების მეშვეობით სამიზნე უჯრედების ციტოზოლში ხვდება T უჯრედების გრანულების მეორე კომპონენტი, გრანზიმი (ფრაგმენტინი), რომელიც პროტეოლიზური ფერმენტების ნარევეს წარმოადგენს. გრანზიმი არის პროტეაზას, რომელიც უჯრედში მისი სიკვდილის გამომწვევე ნუკლეოზურ და კასპაზურ სასიგნალო გზებს ააქტიურებს. ამ ნარევის მნიშვნელოვანი კომპონენტია გრანზიმი B – სერინის პროტეაზა, სპეციფიური ასპარაგინის მუავის ნაშთის მიმართ. გრანზიმი B პროკასპაზა 3-ის კასპაზა 3-ად გარდაქმნაში მონაწილეობს და ხასიათდება გაცილებით მაღალი აქტივობით, ვიდრე საინიციაციო კასპაზები 8 და 10 (შესაბამისად 2 და 7–ჯერ).

აპოპტოზის გამომწვევის მეორე გზა ხორციელდება CD4⁺ და CD48⁺ T უჯრედების მიერ მაპროდუცირებელი ციტოკინების, მათ შორის, TNF- α და INF- γ მეშვეობით, რომლებსაც გააჩნია სიკვდილის რეცეპტორების (Fas(CD95) და TNFR1) ექსპრესირების უნარი. ამ რეცეპტორების მეშვეობით ხორციელდება კასპაზების აქტივაცია. ამის გარდა ნახვენებია, რომ TNF- α აპოპტოზს აინდუცირებს რეცეპტორ-ასოცირებული (TNF /TNF – რეცეპტორი) უჯრედების სიკვდილის დომენის (TRAD) მეშვეობით (McDaniel M.L., 1996).

Fas – მემბრანა გამჭოლი ცილაა. იგი სხვადასხვა ორგანოს – თიმუსის, ღვიძლის, გულის, კანის, თირკმლის ქსოვილებში ექსპრესირდება. მისი ლიგანდი FasL, ძირითადად, ექსპრესირდება ციტოტოქსიური T-ლიმფოციტების (T-კილერების) და ნატურალური კილერების (NK-უჯრედების) მიერ.

ნორმალურ კერატინოციტებში Fas ბაზალურად უმნიშვნელო რაოდენობით ექსპრესირდება (Sayama K., et al., 1995) და მისი ინდუქცია TH1 ტიპის ციტოკინის, ინტერფერონ- γ -ს მეშვეობით მიმდინარეობს (Takahashi H., et al., 1995). აქტივაციის დროს ხდება Fas ანტიგენის ტრიმერიზაცია და სიგნალის გადაცემა Fas-

ასოცირებულ პროტეინზე, რომელიც სიკვდილის დომენის მატარებელია (FADD) (Boldin M.P., et al., 1995, Chinnaiyan A.M., et al., 1995). FADD აინდუცირებს კასპაზების კასკადის აქტივაციას (კასპაზა 8 და 3). აქტივირებული კასპაზა 3 კასპაზა 3 აქტივირებულ DN-აზას (CAD) მისი ინჰიბიტორის (ICAD) პროტეოლიზური ელიმინაციის მეშვეობით ასტიმულირებს. (Enari M., et al., 1998, Sakahira H., 1998).

აპოპტოზური კასკადის მიმდინარეობის ალტერნატიული გზა ხორციელდება მიტოგენ-აქტივირებული და სტრეს-აქტივირებული პროტეინკინაზების MAPK/SAPK მეშვეობით, რომლებიც მიეკუთვნებიან სერინ/ტრეონინ კასპაზებს.

არსებობს MAPK/SAPK-ის ძირითადი ჯგუფები: 1) ERK_s (extracellular signaling regulated kinases), 2) cJun 2-ტერმინალური კინაზა (JNK ან SARK) და 3) პროტეინკინაზების p38 ჯგუფი. APK-ური სასიგნალო გზა, ERK-აზას ჩათვლით, ძირითადად, ზრდის ფაქტორების და მიტოგენების მეშვეობით აქტიურდება. JNK და p38 სასიგნალო გზები კი აქტიურდება, ძირითადად, ისეთი ეგზოგენური და ენდოგენური სტრეს-ინდუცირებული სტიმულების მეშვეობით, როგორცაა ოქსიდაციური სტრესი, პროანთებითი ციტოკინები, ოსმოსური სტრესი, სითბური შოკი, ულტრაიისფერი გამოსხივება (Schwartz A., et al., 1995, Takahashi H., et al., 1995).

ERK და JNK/p38 გზებს შორის ბალანსი ექსტრაუჯრედულ სტიმულზე პასუხს, ზრდის და დიფერენციაციის, ან აპოპტოზის მიმართულებას განსაზღვრავს. JNK/p38-ის აქტივაციის პრევალირება იწვევს აპოპტოზს, ხოლო ERK სელექტიური აქტივაცია ხელს უშლის აპოპტოზის განვითარებას და განაპირობებს უჯრედის გადარჩენას.

ციტოქრომ c მიტოქონდრიების ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვის ცილაა, რომელიც ATP-ის გენერაციაში მონაწილეობს. ფიზიოლოგიურ პირობებში ციტოქრომ c ლოკალიზებულია სივრცეში გარეთა და შიგა მიტოქონდრიულ მემბრანებს შორის. დადებითად დამუხტული ცილა ელექტროსტატიურად უკავშირდება მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის უარყოფითად დამუხტულ ზედაპირს. სტრესორული ზემოქმედებათა (ციტოტოქსიური ნაერთების, ზრდის ფაქტორების დეფიციტის, ჟანგბადის აქტიური ნაერთების, დნმ-ის დაზიანების) ფონზე მიტოქონდრიის გარეთა მემბრანაში შესაძლებელია გიგანტური ფორის წარმოქმნა. ამ ფორების დიამეტრი (3 ნმ) 1,5 კდა-მდე მოლეკულური მასის მქონე

ნივთიერებების მემბრანაში გასვლის საშუალებას იძლევა, რაც, თავის მხრივ, მიტოქონდრიული მატრიქსის გაბერვას, მიტოქონდრიის გარეთა მემბრანის დაზიანებას და მემბრანათაშორისი სივრცის ხსნადი ცილების ციტოპლაზმაში გასვლას იწვევს. ამ ცილებს შორის აღსანიშნავია ციტოქრომ c და რამდენიმე აპოპტოზური ფაქტორი: პროკასპაზები 2, 3, 9, ცილა AIF (apoptosis inducing factor – აპოპტოზის გამომწვევი ფაქტორი). პროკასპაზა 3 გამოვლენილია, როგორც მიტოქონდრიების მემბრანათაშორისი სივრცეში, ისე ციტოპლაზმაშიც. მიტოქონდრიებში მიმდინარე ენერგოწარმოქმნელ პროცესში მნიშვნელოვანი როლის გარდა, ციტოქრომ c კასპაზების კასკადის მნიშვნელოვანი ტრიგერია. ციტოქრომ c-ზე დამოკიდებული აპოპტოზის გზა ირთვება ციტოქრომ c-ს მიტოქონდრიიდან ციტოპლაზმაში განთავისუფლების შემთხვევაში. ციტოპლაზმაში ციტოქრომ c უერთდება APAF-1-ს (apoptosis protease activating factor-1 - აპოპტოზური პროტეაზას გამააქტივებელი ფაქტორი) აპოპტოსომის (cytochrome c, Apaf-1, ATP, და პროკასპაზა 9-ს შემცველი მოლეკულური კომპლექსი) წარმოქმნით. აპოპტოსომა ააქტივებს აპოპტოზის აღმავალ ინიციატორს – კასპაზა 9-ს (Li P., Nijhawan D., 1997, Liu X., et al., 1996). ეს მექანიზმი, აპოპტოზის ინიციაციის საკვანძო რგოლის, გათავისუფლებული ციტოქრომ c-ს მიერ რეგულირდება (Hengartner M.O., 2000, Wang X., 2001).

მიტოქონდრიის მემბრანათაშორისი სივრცის მეორე ცილა AIF – ფლავოპროტეინია. ციტოპლაზმაში იგი განიცდის ტრანსლოკაციას უჯრედის ბირთვში, სადაც ააქტივებს ბირთვული დნმ-ის მსხვილ ფრაგმენტებად (50000 და მეტი ნუკლეოტიდების წყვილი) გაწყვეტაში მონაწილე ნუკლეაზას. AIF-ის მიერ გამოწვეული აპოპტოზი კასპაზების გარეშე მიმდინარეობს.

მიტოქონდრიების კიდევ ერთი პროაპოპტოზური ცილა - SMAC (second mitochondrial apoptosis activating factor - აპოპტოზის გამააქტივებელი ფაქტორი) უკავშირდება IAP ცილებს, აუქმებს მათ მაინჰიბირებელ მოქმედებას და იწვევს კასპაზა 3 და 9-ს აქტივაციას.

ენდოპლაზმურ რეთიკულუმში ლოკალიზირებულია პროკასპაზა 12, რომელიც შიდაუჯრედოვანი Ca^{2+} -ის ბალანსის დარღვევისას, ან ჭარბი ცილის დაგროვებისას აქტიურდება. კასპაზა 12 ააქტივებს უჯრედის სიკვდილის აღმასრულებელ კასპაზა

3-ს.

აპოპტოზური პროცესის მოდულაცია ხორციელდება Bcl-2-ის და მისი ჰომოლოგიური პროტეინის Bax და Bcl-xl-ის მეშვეობით (Yang E., et al., 1996), რომლებიც ერთმანეთთან ურთიერთქმედებენ ჰომო- და ჰეტეროდიმერების წარმოქმნით (Kandouz M., et al., 1996, Oltvai Z.N., 1993). Bcl-2-ის ოჯახის წევრები პროაპოპტოზური და ანტიაპოპტოზური მოქმედებით ხასიათდებიან. ბალანსი Bcl-2 ოჯახის პროაპოპტოზურ და ანტიაპოპტოზურ სიგნალებს შორის გადამწყვეტ როლს ასრულებს ციტოქრომ c-ს განთავისუფლებაში (Salvesen G.S., Duckett C.S., 2002). მეტიც, კასპაზების ოჯახის წევრებს აქვს Bcl-2-ის პროაპოპტოზურ და ანტიაპოპტოზურ სიგნალის რეგულაციის უნარი. მაგალითად, კასპაზა 8 და 1 იწვევს Bcl-2-ის ოჯახის წევრის, ცილა Bid-ის გახლეჩვას და ხელს უწყობს მისი პროაპოპტოზური აქტივობის მქონე ფრაგმენტის წარმოქმნას. ანტიაპოპტოზური მოლეკულები – Bcl-2 ან Bcl-xl კი, ურთიერთქმედებს Bax-თან, Bcl/Bax ან Bcl-xl/Bax ჰეტეროდიმერი აინჰიბირებს Bax-ის აპოპტოზურ ეფექტს (Oltvai Z.N., et al., 1993).

აპოპტოზის გამომწვევი კასპაზების აქტივაციას კასპაზების მაინჰიბირებელი მოლეკულები აკონტროლებს. მათ მიეკუთვნება აპოპტოზის მაინჰიბირებელი პროტეინები, რომლებიც, ძირითადად, აპოპტოზის მოდულატორებთან ურთიერთქმედებს. მაგალითად, X-შეკავშირებული აპოპტოზის ინჰიბიტორი - პროტეინი, რომელიც კასპაზა 3-ის აქტივობას თრგუნავს.

კერატინიზაცია, ანუ ქსოვილის ცხოველქმედების ტიპური პროცესი, განიხილება, როგორც აპოპტოზის ერთ-ერთი სახე (Iahiba-Yamamoto A., et al., 1999). ფსორიაზული ეპიდერმისისათვის დამახასიათებელია ჰიპერპროლიფერაცია, რომელსაც თან ახლავს აპოპტოზი და არასრულყოფილი დიფერენციაცია, რაც შეიძლება, აპოპტოზის პროცესის დარღვევით იყოს გამოწვეული (Iizuka H., et al., 1996, Iizuka H., et al., 1997). იმის მიუხედავად, რომ ფსორიაზის დროს კერატინოციტები ანტიაპოპტოზურ თვისებებს ავლენენ, ამ პროცესის ზუსტი მექანიზმი დღემდე ბოლომდე გაურკვეველია. ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ინტაქტურ ეპიდერმისთან შედარებით, Th1 ლიმფოციტური ინფილტრაციით მახასიათებელ ფსორიაზულ ეპიდერმისში მიმდინარეობს Fas-ის გაძლიერებული ექსპრესია. ეს გამოწვეული უნდა იყოს კერატინოციტებში ინტერფერონ- γ -ის

მეშვეობით მიმდინარე Fas-ის ექსპრესიის სტიმულაციით (Takahashi H., 1995), რომლის მატებას ფსორიაზულ ეპიდერმისში ზოგიერთი ავტორი აღნიშნავს. თუმცა, ფსორიაზულ ეპიდერმისში FasL-ის შემცველობის ცვლილებების შესახებ მნიშვნელოვანი მონაცემები არ არსებობს: Gutierrez-Steil-ის და თანაავტორების მონაცემებით FasL-ის დონე დაბალია, ან საერთოდ არ დეტექტირდება ფსორიაზულ და ნორმალურ ეპიდერმისში (Gutierrez-Steil C., et al., 1998), Lee და თანაავტორების კვლევებში – კი ნაჩვენებია მისი ექსპრესია ნორმალური ეპიდერმისის ყველა შრის უჯრედებში (Lee S.H., et al., 1998). Takahashi-მ და თანაავტორებმა (2002) გამოავლინეს FasL-ის მხოლოდ სუსტი ექსპრესია როგორც ნორმალურ, ისე ფსორიაზულ ეპიდერმისში. მონაცემები ეპიდერმისში FasL-ის დაბალი (ძნელად დეტექტირებადი) დონის შესახებ საშუალებას იძლევა ვივარაუდოთ, რომ Fas-ის არსებობის მიუხედავად, ფსორიაზული კერატინოციტები მოკლებული არიან FasL-ს, რაც გამორიცხავს Fas-ის აქტივაციის შესაძლებლობას. ამის მიუხედავად, გამოვლენილია ულტრაიისფერი გამოსხივების ზემოქმედებით Fas-ის FasL-ის გარეშე აქტივაციის უნარი (Aragame Y., et al., 1998, Takahashi H., 1999, Bianchi I., 1994).

Bianchi-მ და თანაავტორებმა დაადგინეს, რომ აპოპტოზის პროცესის მოდულატორი Bcl-2 ბაზალურად ექსპრესირდება ნორმალური ეპიდერმისის კერატინოციტებში და ფსორიაზის დროს არ დეტექტირდება (Bianchi I., 1994). ამავე დროს, Wrone-Smith-ის და თანაავტორების ცდებით ნორმალურ და ფსორიაზულ ეპიდერმისში Bcl-2 არ გამოვლინდა (Wrone-Smith T., et al., 1995). Takashiba-მ და თანაავტორებმა (2002) აღმოაჩინეს Bcl-2-ის ბაზალური ექსპრესია spinous უჯრედების შრეში. ფსორიაზულ ეპიდერმისში Bcl-2-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად იზრდებოდა. Bcl-xl და Bax, აგრეთვე, იმატებს ფსორიაზულ ეპიდერმისში. Wrone Smith-ის კვლევების თანახმად, Bcl-xL ექსპრესირდება ყველა ეპიდერმული შრის უჯრედებში, ხოლო Bax-ი გამოვლენილია ნორმალური და ფსორიაზული ეპიდერმისის მხოლოდ სუპრაბაზალურ შრეში (Tomkova H., et al., 1998). ლიტერატურაში არ მოიპოვება მონაცემები ფსორიაზის დროს bcl ოჯახის სხვა პროტეინების (Bcl-Xs, Bad და Bik) ექსპრესიაზე. ამის გამო, Bcl-2-თან დაკავშირებული მოლეკულების მიხედვით ფსორიაზული ეპიდერმისის პრო- და ანტი-აპოპტოზური პირობების განსაზღვრა ძნელია.

ცნობილია, რომ კერატინოციტებში მინიმუმ რვა კასპაზა ექსპრესირდება, კასპაზა 1-5 და 7-9 (Takahashi H., et al., 1997, Takahashi H., et al., 1998), მათ შორის, აპოპტოზის დროს DNA-ს ფრაგმენტაციისათვის აუცილებელი CAD გამააქტივებელი კასპაზა 3. Weil-მა და თანაავტორებმა გამოავლინეს კასპაზა 3-ის აქტივაცია ნორმალური კერატინოციტების ტერმინალური დიფერენციაციის დროს (Weil M., et al., 1999). ამ დროს ფსორიაზული ეპიდერმისის სუპრაბაზალური შრის უჯრედებში გამოვლენილია კასპაზა 3-ის მხოლოდ სუსტი კვალი. აღმოჩნდა, აგრეთვე, CAD-ის აქტივაცია, კასპაზა 3-ის ICAD ცილაზე დამოკიდებული გახლეჩის შედეგად (Enari M., et al., 1998, Sakahira H., et al., 1998). ფსორიაზულ ეპიდერმისში CAD-ის უმნიშვნელო მომატების დროს ICAD-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად იზრდება, რაც ფსორიაზული ეპიდერმისის ანტი-აპოპტოზურ თვისებებზე და ფრაგმენტაციის მიმართ DNA-ის რეზისტენტობაზე მიუთითებს (Takahashi H., et al., 2002). მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთი კვლევა (Wrone-Smith T., et al., 1995, Bianchi L., et al., 1994) აპოპტოზის მიმდინარეობას ფსორიაზული ეპიდერმისის ყველა შრეში ადასტურებს, სხვა ავტორები ამ მონაცემების რეალურობასთან შეუსაბამობას ასაბუთებენ (Collins R.J., et al., 1992, Grandarillas A., et al., 1999) და ფსორიაზულ ეპიდერმისში ნორმალურ ქსოვილთან შედარებით აპოპტოზის ინტენსივობის მინიმუმ სამჯერ მაინც დაქვეითებას ამტკიცებენ (A). ეს გარემოება განპირობებული უნდა იყოს აპოპტოზთან დაკავშირებული მოლეკულების ექსპრესიის დარღვევებით, რაც აპოპტოზის პროცესის სუპრესიას, კერატინოციტების ჰიპერპროლიფერაციას და აკანტოზის განვითარებას იწვევს.

1.4 ფსიქოდერმატოლოგიური ასპექტები ფსორიაზის დროს

ფსიქოდერმატოლოგიის პრობლემებზე ჯერ კიდევ მეოთხედი საუკუნის ბოლოს მსჯელობდნენ. W. Falconer-მა 1788 წ. პირველად სცადა ერთმანეთთან დაეკავშირებინა კანის პროცესების აქტიურობა და კანის დაზიანებული უბნის ინერვაციის დარღვევა. შემდგომში კანის პათოლოგიური ინერვაციის თეორია საკმაოდ დიდხანს იყო დისკუსიის საგანი. მოგვიანებით, 1866წ. F. Herba-ს ეგზემის ერთ-ერთ ძირითად ეთიოლოგიურ ფაქტორად ავადმყოფის ფსიქოემოციური მდგომარეობა მიაჩნდა. 1867 წ. E. Wilson-მა გამოყო „კანის ნევროზი“ და ამ ტერმინით განსაზღვრა დაავადებები, რომელთა საფუძველიც „ნევროზული კონფლიქტები“ იყო. შემდგომში, დიდი ხნის განმავლობაში, დერმატოლოგები ნევროზებს კანის პათოლოგიური ინერვაციის თეორიიდან გამომდინარე ხსნიდნენ. 1895წ. M. Kaposi წერდა: „კანის ნევროზები – ესაა დაავადებები, რომლებიც წარმოიქმნა კანის ნერვების ფუნქციის შეცვლის გამო, თანაც კანის თვალით ხილული დაზიანებების გარეშე“.

მეცხრამეტე საუკუნის ბოლოს და მეოცე საუკუნის დასაწყისში მიმდინარე კვლევებში აღნიშნავდნენ ფსიქიური აშლილობის ნიშანს, რაც კანის დაავადებებს იწვევდა. სწორედ ამ პერიოდში მკვიდრდება ტერმინი „ნეიროდერმიტი“. ამასთან, კანის დაავადებების ჩამოყალიბებისას ხაზგასმულია პიროვნული აშლილობის თანხლება (Бройтгам В., Кристиан П., Рад М. - 1999).

გასული საუკუნის დასაწყისი ფსიქონალიტიკური თეორიის ფსიქოდერმატოლოგიის სფეროზე გავრცელებით ხასიათდება. 1933წ. გერმანელმა დერმატოლოგმა და ფსიქონალიტიკოსმა W. Sack-მა თავის ნაშრომში – „ფსიქიკა და კანი“ ფსიქოსომატურ დერმატოლოგიაში ექსპერიმენტული გამოკვლევების პრინციპები პირველად გამოიყენა და ხაზგასმით აღნიშნა სტატისტიკური მეთოდების დიდი მნიშვნელობა. კანის დაავადებების სიმპტომები ავტორმა განიხილა სხვა ფაქტორებთან დამოკიდებულებაში, რომლებიც გენეტიკურ ფაქტორებთან ერთად კონსტიტუციურ განსაკუთრებულობებს, გარემოს გავლენას და ადამიანის ინდივიდუალური თავისებურებების განსაზღვრულ პატერნებს შეიცავენ. W. Sack-ი ხაზგასმით აღნიშნავს მჭიდრო სომატო-ფსიქიკურ კორელაციებს კანსა და ფსიქიკას შორის და გვთავაზობს, კანის მდგომარეობა განვიხილოთ, როგორც ინდივიდუალური ფსიქიკური მდგომარეობის ერთ-ერთი მაჩვენებელი. ამერიკელმა ფსიქონალიტიკოსმა F. Alexander-მა, რომელიც

ფართოდაა ცნობილი თავისი გამოკვლევებით ფსიქოსომატური მედიცინის დარგში, პირველად მიაკუთვნა ატოპიური დერმატიტი კლასიკურ ფსოქოსომატურ დაავადებებს და ხაზგასმით აღნიშნა, რომ კანს სტრესის მიმართ რეაქციის სპეციფიური ორგანული მიდრეკილება აქვს (Александр Ф – 2002).

ფსიქოდერმატოლოგია თანამედროვე ფსიქოსომატური მედიცინის ერთ-ერთი ნაწილია. ეს დაკავშირებულია კანის პათოლოგიების დროს ფსიქიური აშლილობის ფართოდ გავრცელებასა და პოლიმორფიზმთან. W. Tress-ის და თანაავტორის მონაცემების მიხედვით, ასეთი აშლილობები დერმატოლოგიური კლინიკის პაციენტების 35,5%-ს აღენიშნებათ, O. Braun-Falko, G. Plewig-ი, H. Wolf-ი მიუთითებენ დაახლოებით 20%-ს, A. Picazdi და თანაავტორი 2579 პაციენტის გამოკვლევის შემდეგ – 25%-ს. ეპიდემიოლოგიური მონაცემების მიხედვით, კანის დაავადებების დროს ფსიქიური პათოლოგიები საშუალოდ 39-40%-ია.

U. Stangier-ის მონაცემების მიხედვით, კანის დაავადებებისადმი კომორბიდული ფსიქიური აშლილობის სიხშირე შეიძლება მერყეობდეს 15-30%-ის ფარგლებში. ამ დროს უფრო მეტად მაღალია დეპრესიული ასპექტის (59-77%) და შფოთვითი აშლილობის (6-30%) კანის პათოლოგიების კომორბიდულობის პროცენტი; პიროვნული აშლილობა აღენიშნება პაციენტების 57%-ს. მსგავსი შედეგები მოჰყავთ C. Schaller-ს და თანაავტორს. სხვადასხვა დერმატოზის მქონე 200 პაციენტის გამოკვლევის შემდეგ მათ ფსიქიური პათოლოგიების გავრცელების შემდეგი მაჩვენებლები დაადგინეს: ნოზოგენური ტიპის და რეაქციული დეპრესიის შემთხვევები – 23%; პიროვნული აშლილობები – 58%; ორგანული, ენდოგენური აფექტური აშლილობა – 2,4%, დერმატოზული ბოდვა – 13%, სომატოფორმული აშლილობა – 3,6%.

დერმატოზების ყველაზე გავრცელებული ფორმაა ნევროზული თვითდესტრუქციული ექსკორიაციები, რაც დერმატოლოგიური კლინიკის პაციენტთა დაახლოებით 2%-ს აწუხებს (Малкина – Пых И.Г. – 2005, Тополянский В.Д., Струковская М. В. – 1986). სხვადასხვა ავტორის მონაცემებით, დეპრესია აღენიშნება ფსორიაზით დაავადებულებს 24-დან 58%-მდე. ვარდისფერი ფერიმჭამელათი დაავადების დროს პაციენტებს უფრო ხშირად აფექტური აშლილობები ახასიათებთ. ამ დროს ჭარბობს ატიპიური დეპრესიები (40%). მათი მიმდინარეობის ფორმა ხანმოკლეა, მაგრამ ხშირად განმეორებადი, რის მანიფესტაციაც პირველად ჭაბუკობის ასაკში ხდება. მორეციდივე ჰერპესის დროს დეპრესიები აღენიშნება პაციენტთა თითქმის ნახევარს. ატოპიური დერმატიტით დაავადებულთა შორის

ფსიქიური აშლილობები საშუალოდ 20-35% კლინდება. კომორბიდული ფსიქიური პათოლოგიის ფართო სპექტრი გამოუვლინდათ ბუდობრივი ალოპეციით დაავადებულ პაციენტებს: დეპრესიული ეპიზოდი – გამოკვლეულთა 7,4%, გენერალიზებული შფოთვითი აშლილობა – 22,2%, სოციალური ფობია – 7,4%, სომატოფორმული აშლილობა – 3,7%, ადაპტაციური აშლილობა – 25,9%.

ფსიქოდერმატოლოგიაში კლინიკური მიმართულება პირველ რიგში წარმოდგენილია გამოკვლევებით, რომლებიც დერმატოზოიდულ ბოდვას ეხება. დერმატოზოიდული ბოდვის კლინიკური სურათი პირველად აღწერა G. Thibierge-მ 1894წ. შემდგომში ამ პრობლემას უამრავი ავტორის პუბლიკაციები მიეძღვნა. ამჟამად, ფსიქოდერმატოლოგიით აქტიურადაა დაინტერესებული მრავალი ქვეყნის მკვლევარი. 1995წ. შეიქმნა დერმატოლოგების და ფსიქიატრების ევროპული საზოგადოება.

ფსიქოდერმატოლოგიურ აშლილობებს ტრადიციულად 2 ჯგუფად ჰყოფენ: (Смулевич А.Б., Иванов О.Л., Львов А.Н., Дороженко – 2004) 1. ფსიქიური აშლილობები, რომლებიც შენიღბულია კანზე გამოვლინებებით; 2. კანის დაავადებები, რომლებიც მანიფესტირებულია ან გამწვავებულია ფსიქოგენურ და სიტუაციურ ფაქტორებთან დაკავშირებით და კანის პათოლოგიური პროცესის კოსმეტიკურად არახელსაყრელ ზეგავლენაზე ფსიქიური რეაქციებით მიმდინარეობს.

ფსიქოსომატური შეფარდების სტრუქტურა თავისი საერთო სურათით დერმატოლოგიაში სომატური პათოლოგიების მსგავს ფორმებს შეესაბამება. წარმოდგენილი ფსიქიური აშლილობების დახასიათება, რაც კანის კლინიკაში გვხვდება, მოცემულია მათი სისტემატიკის შესაბამისად. იგი კონტინუუმის პრინციპზე დაფუძნებული ზოგადი მედიცინის კლასიფიკაციის ანალოგიურია. მის ერთ-ერთ პოლუსზე ფსიქიური პათოლოგიებით გამოწვეული აშლილობები, ხოლო მეორეზე – დერმატოლოგიური პათოლოგიებით გამოწვეული აშლილობები პრევალირებს. განვიხილოთ სისტემატიკა მთლიანობაში.

კანის დაავადებათა კლინიკაში არსებული ფსიქიურ აშლილობათა სისტემატიკა

1. ფსიქიური აშლილობები სომატურ სფეროში უპირატესი ლოკალიზაციით.
 - 1.1 სომატოფსიქოზი – დერმატოზოული (ზოოპათიური) ბოდვა.
 - 1.2 იპოქონდრია (ისტერიული, ნევროზული), რასაც ახლავს აუტოდესტრუქციული ტენდენციები.

1.2.1 პათომიმია.

1.2.2 შეზღუდული იპოქონდრია.

1.2.3 ობსესიურ-კომპულსური აშლილობა.

1.2.3.1 ნევროზული ექსკორიაციები.

1.2.3.2 ექსკორირებული აკნე.

1.2.3.3 ტრიქოტილომანია.

1.2.3.4 ონიქოფაგია და ონიქოტილომანია.

1.2.3.5 ხეილოფაგია.

1.3 დისმორფოფობია/დისმორფომანია.

2. დერმატოლოგიური პათოლოგიით პროვოცირებული ფსიქიური აშლილობები.

2.1 ნოზოგენური რეაქციები.

2.1.1 დეპრესიული რეაქციები.

2.1.2 რეაქციები სოციოფობიისა და ურთიერთობის

სენსიტიური იდეების გამომჟღავნებით.

2.2 პიროვნების პათოლოგიური განვითარება.

3. ფსიქოსომატური დაავადებები (ატოპიური დერმატიტი, ფსორიაზი, ბუღობრივი ალოპეცია, ჭეშმარიტი ეგზემა, მწვავე და ქრონიკული მორეციდივე ჭინჭრის ციება და სხვა).

ფსიქოსომატური დაავადებები

ფსიქოსომატურ დაავადებებს მიეკუთვნება რიგი გავრცელებული ქრონიკული დაავადებებისა, რომელთა მანიფესტაცია–ეკზაცერბაციაში კლინიკურად თვალსაჩინოა ფსიქოგენური ფაქტორების როლი. ეს დაავადებებია: ატოპიური დერმატიტი, ფსორიაზი, ეგზემა, როზაცეა, ვულგარული ფერიმჭამელა, წითელი ბრტყელი ლიქენი, მორეციდივე ჰერპესი, ქრონიკული ჭინჭრის ციება, ბუღობრივი ალოპეცია, ვიტილიგო და სხვა. ამგვარი დერმატოზების პათოგენეზის ინტერპრეტაციისას, ტრადიციულად ჭარბობდა ფსიქოლოგიური კონცეფციები, რომლებიც ასახავდნენ ე.წ. ფსიქოცენტრულ მიმდინარეობებს. ასეთია T. French-ისა და თანაავტორების შემუშავებული ვეგეტატიური ნევროზის კონცეფცია, რომელიც ფსიქოსომატური აშლილობების მანიფესტაციებს აკავშირებს „შეუცნობადის“ აქტუალიზაციასთან, რაც, თავის მხრივ, დათრგუნული ემოციური რეაქციების,

კონფლიქტების (მათ შორის, ოჯახურის) რეცეპციის შედეგად ყალიბდება. ეს არის რე- და დესომატიზაციის კონცეფციები. ფსიქოსოციალური სტრესის კონცეფცია, ასევე, მიჩნეულია ფსიქოსომატური დაავადებების ერთ-ერთ მიზეზად.

ფსორიაზით დაავადებულთა ფსიქიური აშლილობები საკმაოდ კარგადაა შესწავლილი. ქავანა დერმატოზებით დაავადებულებისაგან განსხვავებით, ფსორიაზიან ავადმყოფებში მკვეთრადაა გამოხატული შემდეგი ტენდენციები: დაავადებულთა დაახლოებით 1/3 (უპირატესად მამაკაცები) საერთოდ არ აღნიშნავს ამ დაავადებით გამოწვეულ ფსიქოლოგიურ პრობლემებს, ხოლო დაავადებულთა ფსიქომოციური ფაქტორის როლის შეფასებისას 1/4 აღნიშნავს მცირედ ფსიქოლოგიურ ცვლილებებს. დანარჩენ პაციენტებს აღენიშნებათ შფოთვით-დებრესიული და აფექტური ხასიათის ფსიქიური აშლილობები (Hünecke P., Bosse K., 1985, Susskind W., McGuire R. J., 1959).

როგორც ფსორიაზის თანამედროვე გამოკვლევები მოწმობს, ამ დაავადებას, უპირველეს ყოვლისა, გენეტიკური და იმუნოლოგიური საფუძველი აქვს. ფსიქოგენური ზემოქმედება კი არის ერთ-ერთი რგოლი იმუნოლოგიური მოვლენების რიგში და ფსორიაზის გამწვავებას მხოლოდ პათოგენეზის ძირითად ფაქტორებთან მჭიდრო კავშირის შემთხვევაში იწვევს.

ამასთანავე, ფსორიაზის პათოგენეზის დეტალური შესწავლა (კერძოდ, ნეიროპეპტიდების ცვლისა და ფუნქციების კვლევა, რამაც მნიშვნელოვნად განსაზღვრა პათოფიზიოლოგიური პროცესების მიმდინარეობა) საშუალებას გვაძლევს ობიექტურად დავახასიათოთ ფსიქოგენური ზემოქმედების მექანიზმი კანის პროცესზე. ამ კვლევებმა დაადასტურა ფსიქიური ტრავმებისა და არასასურველი ვითარებების მნიშვნელოვანი როლი ფსიქოსომატური დაავადებების მიმდინარეობაზე. მრავალი ავტორის აზრით, ფსორიაზით დაავადებისას კანში მიმდინარე პროცესების მანიფესტაციისა და ეკზაცერბაციის რისკის ძირითად ფაქტორად ფსიქოგენურ ზემოქმედებას (განსაკუთრებული „ნევროზული“ კონსტიტუციის ფონზე) მიიჩნევენ.

ფსორიაზის დროს გამოწვეული ფსიქოგენური ზემოქმედება, რაც თავის მხრივ მანიფესტაციებს, ანუ დერმატოზის გამწვავებას იწვევს, პაციენტების 25-60%-ს აღენიშნება. ამასთანავე, ფსორიაზით დაავადებული ავადმყოფები გამომწვევ მიზეზად (უფრო ხშირად, ვიდრე სხვა დერმატოზებით დაავადებულები), ფსიქოტრავმულ სიტუაციებს ასახელებენ. გამოკვლევებმა საკმაოდ ნათლად ახსნა დაავადებათა პათოგენური ზემოქმედებისა და არასასურველი სიტუაციების როლი,

როგორც მანიფესტაციისა და ეკზაცერბაციის გამომწვევი ფაქტორი. ამასთანავე, შეიმჩნევა ფსიქოტრავმული სიტუაციების რამდენიმე ტიპის შეთავსება. ფსიქიურ ტრავმებს შორის მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს შეუქცევად დანაკარგებს, „ბედის დარტყმებს“ – ახლობლების გარდაცვალება ან დაინვალიდება, ხანგრძლივი ქრონიკული ავადმყოფობა. ფსორიაზის ფორმირებაში მნიშვნელოვანი წვლილი მიუძღვის საკვანძო განცდებით აღმოცენებულ ფსიქოგენურ მექანიზმებს: წარუმატებლობანი საზოგადოებრივ ან სამსახურეობრივ მოღვაწეობაში (ოჯახური შემოსავლების შემცირება, სამსახურიდან დათხოვნა და ა.შ.); ოჯახური ან პიროვნული კონფლიქტები, რაც განქორწინებას ან საცხოვრებელი ადგილის შეცვლას იწვევს და ა.შ.

გამოკვლევები გვიჩვენებს, რომ ფსიქოსომატიკასთან დაკავშირებულ კანის დაავადებათა, კერძოდ, ფსორიაზის განვითარების კანონზომიერება მნიშვნელოვანწილად არის დამოკიდებული ფსიქიკურ ტრავმატიზაციასთან, თუმცა, დამოკიდებულების ხარისხი, შესაძლოა, ფსორიაზის სხვადასხვა ფორმის დროს სხვადასხვა იყოს. ეს იმაზე მიუთითებს, რომ ყველა შემთხვევაში ფსიქოგენური ზემოქმედების რეალიზაცია ფსორიაზის კლასიკური პათოგენეზის ცენტრალური მექანიზმის მხოლოდ ერთი რგოლია.

დერმატოლოგიური პათოლოგიით პროვოცირებული ფსიქიური აშლილობები: სომატური დაავადებების ფსიქოტრავმული ზემოქმედებით განპირობებულია ნოზოგენური ანუ ფსიქოგენური რეაქციები, რაც ყველაზე ხშირად მწვავე ან მორეციდივე ქავილით გამოხატული (ფსორიაზი) დერმატოზების დროს ჩნდება. ამ შემთხვევაში დიდი მნიშვნელობა აქვს გამონაყარის ლოკალიზაციას – „ინტიმური“, სახეზე და სხეულის შიშველ ნაწილებზე – კიდურები ან თავის თმიანი ნაწილი. A. Picardi-ს და თანაავტორის გამოკვლევებში ასეთი ფსიქიური აშლილობები გამოვლინდა 20,6%, თანაც, ყველაზე ხშირად სხეულის შიშველი ნაწილების დაზიანების მქონე ქალები იყვნენ.

ფსორიაზიან ავადმყოფებში ფსიქიური აშლილობის დროს მნიშვნელობა აქვს მორფოლოგიური ელემენტების გაჩენის პროგრესირებას, მის გავრცელებას, დისემინაციის ტენდენციას, ჰიპერემიის გამოხატულებას და სხვა. ფსიქოსომატური პარალელიზმების მოვლენებთან ერთად ნოზოგენების დიდი სიხშირე და სიმძიმე დაკავშირებულია ფსორიაზის მძიმე მიმდინარეობასთან. თუმცა, არის გამონაკლისებიც. მაგალითად, ფსორიაზით დაავადებულთა ნოზოგენური

რეაქციების გამოხატულების ხარისხი ხშირად არ შეესაბამება კანის პროცესების სიმძიმეს.

ნოზოგენური რეაქციების ჩამოყალიბებაში მნიშვნელოვანი როლი პიროვნების სტრუქტურას ეკუთვნის. კონსტიტუციურ ანომალიებთან ერთად, რომლებიც იწვევენ ფსიქოგენების მანიფესტაციებს, ჭარბობს ისტერიული, შიზოიდური, ფსიქოსტენური წრის დევიაციები (Peppe M., Bayman 2002).

გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ პირველი ადგილი პიროვნული აშლილობის ჩარჩოებში გამომჟღავნებულ სილამაზის პრობლემებსა და საკუთარი გარეგნობის სრულყოფაზე აქცენტაციას უკავია. სხეულის ღია ნაწილების ფსორიაზის დროს, ასეთი სახის აქცენტაცია ამპლიფიცირდება და კატატიური კომპლექსის ხასიათს იღებს. ნოზოგენების ჩამოყალიბებაში მნიშვნელოვანი წვლილი აქვს ისეთ თანდაყოლილ ან შეძენილ პათომახასიათებელ თვისებებს, როგორცაა აქცენტირებული სენსიტიურობა, გამწვავებული მგრძობელობა, ინტერპერსონალური ურთიერთობისას გულისტკენა. დიდი მნიშვნელობა ენიჭება თანდაყოლილ ნევროპათიურ სტიგმებსაც, რომლებიც კანის რეაქციებისკენ მიდრეკილების გამო (ქავილი, სიწითლე) უმნიშვნელო სტრესული სიტუაციების დროსაც კი ჩნდება.

ნოზოგენური რეაქციების შემთხვევაში ყველაზე მოწყვლადი კატეგორიაა ტრავმული კლასტერის პიროვნული აშლილობის ახალგაზრდა ქალები. გარეგნული მომხიბვლელობის დაკარგვის საშიშროება ამ შემთხვევაში შერწყმულია გაჭიანურებულ ჰიპოთიმიურ მდგომარეობასთან, რაც არც თუ ისე იშვიათად სუიციდური მცდელობებით რთულდება. კოსმეტიკურ დეფექტებს ასევე მტკივნეულად განიცდიან ნარცისული ტიპის აქცენტუაციის მქონე პაციენტებიც. ასეთ შემთხვევაში, კანის სუბსინდრომული გამოვლინებებიც კი საბაბია, მიმართონ დერმატოლოგებს, ხშირად – არატრადიციული მედიცინის წარმომადგენლებს (ექიმბაშები, ექსტრასენსები).

ბევრ გამოკვლევაში აღნიშნულია, რომ ფსორიაზიან პაციენტებს ფსიქოგენური რეაქციები ახასიათებთ. გამოკვლევების საფუძველზე დადგენილია, რომ ფსორიაზის შემთხვევაში, უფრო ხშირია შფოთვით-დეპრესიული და აფექტური ხასიათის ფსიქიური აშლილობები.

დერმატოლოგიურ კლინიკაში აღნიშნულ ნოზოგენებს შორის შერჩევით შესწავლილ ფსორიაზით დაავადებულ ავადმყოფთა მონაცემებით ჭარბობს

დეპრესიული რეაქციები, ასევე, რეაქციები სოციოფობიისა და ურთიერთობათა სენსიტიური იდეების გამომჟღავნებით.

ფსორიაზიანი ავადმყოფების დომინირებული რეაგირების ფსიქოლოგიური ტიპებია: შფოთვით-ნევროტული, რომლებიც კანის გამონაყარს ფიზიკურ დეფექტად აღიქვამენ, რაც ხელს უშლით ყოველდღიურ ცხოვრებაში; და სენსიტიური, რომლებიც ისწრაფვიან, მოიცილონ კოსმეტიკური დეფექტები. რეაგირების შფოთვით-ნევროზული ტიპი ყალიბდება, როდესაც ავადმყოფს აქვს ალექსითიმია, ფსიქოლოგიური თავდაცვა დათრგუნვისა და რეგრესიის სახით; რეაგირების სენსიტიური ტიპი კი – ალექსითიმის დროს, ფსიქოლოგიური თავდაცვა უარყოფის, კომპენსაციის, რეგრესიის და რეაქტიული წარმონაქმნის სახით. ფსორიაზიან პაციენტებს აღენიშნებათ ცხოვრების ხარისხის დაქვეითება კომუნიკაციურ, პროფესიულ და სექსუალურ სფეროში პრობლემების გამო. ავადმყოფები სუბიექტურად აფასებენ საკუთარ მდგომარეობას.

ფსორიაზის დროს დეპრესიული რეაქციები უფრო მეტად შფოთვითი, იპოქონდრიული და ისტერიული სიმპტომატიკით მიმდინარეობს.

ავექტური პათოლოგია უფრო ხშირად მსუბუქი ხარისხის დეპრესიით შემოიფარგლება. ჰიპოთიმია (დაქვეითებული განწყობილება, ტირილი, გაღიზიანებულობა, ცუდი ძილი) შერწყმულია ფიზიკური ნაკლის – კოსმეტიკური დეფექტის იდეასთან. პირველ პლანზეა საფრთხის მშფოთვარე ვარაუდი დაავადების შედეგთან დაკავშირებით, უიმედობას შერწყმული (შფოთვითი დეპრესია) სამუდამოდ დამახინჯების შიში. ფსორიაზით დაავადებულთა ფსიქოლოგიურ გამოკვლევებში გამომჟღავნდა განგაშის სომატიზაციის ისეთი მექანიზმები, როგორცაა განდევნა და ქცევის დემონსტრაციული ფორმების ჩამოყალიბება (Иванов О.Л., Львов А.Н., Остришко В.В. и др. 1999).

ისტერიული დეპრესიის კლინიკური გამოვლინებები ხასიათდება ვითარების დრამატიზირებისადმი მიდრეკილებით, ჩივილების მრავალფეროვნებით, რასაც თან ახლავს დერმატოლოგიური პათოლოგიებისათვის დამახასიათებელი არაბუნებრივი სხეულის სენსაციები (ისტეროალგიები, სხეულის ფანტაზიები) და კონვერსიული აშლილობანი. ამასთან ერთად, აღინიშნება ფსიქოპათიური დევიაციებიც და ეგზერბაციებიც, რაც ნათესავეებისა და მედპერსონალის მიმართ მანიპულირების მცდელობით, აგრეთვე, სუიციდური შანტაჟით რეალიზდება.

ფსორიაზის დროს სოციოფობიისა და ურთიერთობის სენსიტიური იდეების გამოვლინების რეაქციებს თან ახლავს კოსმეტიკური დეფექტების,

არასრულფასოვნების იდეების მტკივნეული განცდა. წინა პლანზე გადმოდის სიმორცხვის გამახვილებული გრძნობა, რაც გარეგნული მომხიბვლელობის დაკარგვას და საქციელის გაუარესებას უკავშირდება. ურთიერთობათა წრე შემოიფარგლება იმ უახლოესი ნათესავებით, რომლებიც უკვე შეეწვივნენ ავადმყოფის წარმოდგენებს გამონაყარის გამო გარეგნობის ვითომდა შეცვლის თაობაზე. სახალხოდ გამოჩენის აუცილებლობის შემთხვევაში, ამ ავადმყოფებს სოციოფობიური მოვლენები, განგაშისა და საკუთარი თავისადმი უნდობლობის გრძნობა უჩნდებათ. ავადმყოფები ცდილობენ, როგორმე დაფარონ საკუთარი კანის ნაკლოვანებები (ტონალური კრემებისა და პუდრების უხვად გამოყენება, დახურული ტანისამოსის ხმარება და სხვა).

უფრო მძიმე შემთხვევებში, ფსიქოგენიის კლინიკურ სურათში სოციოფობიასთან ერთად ჩნდება ურთიერთობის სენსიტიური იდეებიც.

გავრცელებული ერთემატოზური გამონაყარი, ქავილი, აქერცვლა, ფსორიაზული ბალოები უკვე აღიქმება არა მხოლოდ, როგორც საკუთარი „სიმახინჯე“, არამედ, როგორც გარშემომყოფთათვის უსიამოვნო დეფექტი. ხალხში გამოჩენისას პაციენტებს ეჩვენებათ, რომ მათ სიძულვილით უყურებენ. უცხო ადამიანებთან ურთიერთობისას იჭერენ „დამცინავ“ გამოხედვას, სამსახურში ეჩვენებათ, რომ თანამშრომლები გაურბიან – შორიდან უვლიან, ხელს არ უწვდიან, ზურგს აქცევენ.

პიროვნების პათოლოგიური განვითარება იწყება იმ შემთხვევაში, თუ კანის დაავადება ხანგრძლივი ან ქრონიკულია. ბოლო მონაცემებით, დერმატოლოგიურ ავადმყოფებში უფრო ხშირად პარანოიდულ-იპოქონდრიული და სენსიტიური ტიპები გვხვდება (Иванов О.Л., Львов А.Н., Остришко В.В. и др -1999).

დაავადების პათოლოგიური განვითარებისათვის, ისეთ პერმანენტულ ფსიქოტრავმულ ფაქტორთან ერთად, როგორცაა ფსორიაზის დაავადება, ნოყიერ ნიადაგს ქმნის კონსტიტუციური მიდრეკილება. პათომახასიათებელ თვისებებს შორის ჭარბობს პიროვნების პარანოიალური და შიზოიდური აშლილობანი. ამასთანავე, დაავადების პარანოიალურ-იპოქონდრიული განვითარებისას, წინა პლანზე გადმოდის ნარცისული (მომატებული თვითშეფასება საკუთარი გარეგნობისადმი, კერძოდ, კანის მდგომარეობისადმი განსაკუთრებული ფასის დადება), აგრეთვე სენსიტიური ტიპის აქცენტაციები (შიში, მორცხვობა, საკუთარი არასრულფასოვნების შეგრძნება).

პათომასხასიათებელი თვისებების გადრმაგების კვალდაკვალ იზრდება შფოთვა საკუთარი ჯანმრთელობის გამო, რაც, საბოლოოდ, რაღაც ზეფასეული ღირებულების ხასიათს იძენს. წინ იწევს მოთხოვნები ახალ-ახალ გამოკვლევებზე, მკურნალობის ეფექტურ მეთოდებზე. ავადმყოფს აღარ აკმაყოფილებს ჩატარებული სამედიცინო ღონისძიებების შედეგები, გადადის ერთი ექიმიდან მეორეზე, ხშირად მიმართავს თვითმკურნალობას, რაც კიდევ უფრო ართულებს ფსორიაზს: კანზე იყენებს გამაღიზიანებელ სითხეებს, მაღამოებს. ყველაფერი ეს თანდათანობით მთლიანად ცვლის ადამიანის ცხოვრების წესს. პაციენტი ირჩევს მოღვაწეობის იმ სფეროს, რომელიც, მისი აზრით, არ გაართულებს ფსორიაზის დაავადებას; ავიწროებს საურთიერთობო წრეს; სცხვენია საზოგადოებაში გამოჩენისა და უარს ამბობს სამსახურზე; თავს არიდებს თვით ნათესავებთან კონტაქტსაც კი; ოჯახში ამყარებს ისეთ წესრიგს, რაც მის პრივილეგიურულ არსებობას უზრუნველყოფს.

2. კვლევის მასალა და მეთოდები

2.1 კურორტ ნუნისის დახასიათება

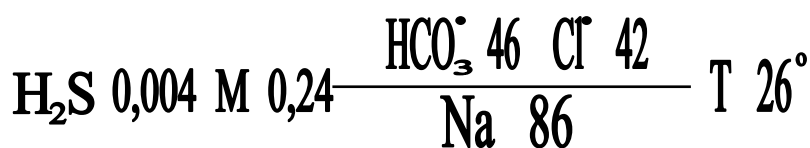
ფიჭვნარითა და ფოთლოვანი ტყით დაფარული თაისის, საქუმრისსერის და დედაბერას მთების ფერდობების სიმწვანეშია ჩაძირული კურორტი ნუნისი. იგი ხარაგაულის რაიონში, ლიხის ქედის დასავლეთით და იმერეთის ქედის ჩრდილო კალთების მიჯნაზე ზღვის დონიდან 720-760მ სიმაღლეზე მდებარეობს. ჰავა ნუნისში სუბტროპიკულია, ცივი ზამთრითა და ზომიერად თბილი ზაფხულით.

რა დროიდანაა ცნობილი ნუნისის წყლები სამკურნალოდ, ამაზე კურორტის ისტორიას სარწმუნო წყარო არ გააჩნია, მაგრამ გადმოცემების თანახმად აქ თვით დავით აღმაშენებელი და თამარ მეფეც კი ყოფილა. ხალხური გადმოცემით ნუნისის წყლები მე-19 საუკუნის პირველ ნახევარშია აღმოჩენილი. ადგილობრივმა მოსახლეობამ შეამჩნია, რომ შინაური ცხოველები ნუნისის მინერალური წყლების საშუალებით მუნისაგან იკურნებოდნენ. იმასაც ამბობენ, რომ სიტყვა ნუნისი „მუნისაგან“ წარმოდგებაო, მაგრამ ამ კეთილშობილი წყლისთვის ასეთი სახელი არ უკადრებიათ და მცირე კორექტივაც ამიტომ შეუტანიათ. შემდგომში მისი გამოყენება მოსახლეობასაც უცდია და არაჩვეულებრივი შედეგის მოწმეც გამხდარა.

ნუნისის წყლების სამკურნალო თვისებების შესწავლა მოგვიანებით დაიწყო. პირველი ქიმიური ანალიზი აწარმოა გ. ბ. სტრუვემ, რომელიც ასევე აღნიშნავდა ამ წყლების მაღალ თერაპიულ ეფექტურობას და მათ უდიდეს მნიშვნელობაზე ამახვილებდა ყურადღებას. შემდგომი ქიმიური ანალიზი ჩაატარა ქიმიკოსმა კუპცისმა 1923 წელს, 1939 წელს კი, ჰიდროგეოლოგიური პარტიის გეოლოგმა – შ. ციციშვილმა აღნიშნა, რომ ნუნისის წყლების ქიმიური შემადგენლობა სრულებით არ შეცვლილა (Чиквиладзе П. - 1961).

ნუნისის წყლების ერთ-ერთი დამახასიათებელი თავისებურებაა შედარებით მაღალი ტუტეანობა PH-8,3–8,4. ასეთი წყლები კი, როგორც ცნობილია, შლიან კანის რქოვანა შრეს, რითაც ხელს უწყობენ კანში მინერალური წყლის შედარებით ღრმად შეღწევას. საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ იგი შეიცავს კაუსის მუავას ნორმაზე მეტი რაოდენობით (H_2SiO_3 22მლ\ლ-დან 30მლ\ლ-მდე, რაც საშუალოდ საერთო მინერალიზაციის 12%-ს შეადგენს). ნუნისის მინერალური წყლები კიდევ იმითაა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი, რომ დაბალი

მინერალიზაციის მიუხედავად, იგი შეიცავს ისეთ იშვიათ კომპონენტებს, როგორცაა: ამონიუმი, კალიუმი, ბრომი, ბორის მჟავა და სხვა. ასევე, აღმოჩენილია იოდის და მარგანეცის მცირე რაოდენობაც. წყლები შეიცავს 20-28მლ/გ გახსნილ გაზს, რომელშიც ჭარბობს აზოტი, მეთანი და გოგირდწყალბადი კი ნაკლები რაოდენობითაა. წყლების ბუნებრივი ტემპერატურა 27-28°C-ია. მისი ფორმულაა:



კურლოვის ფორმულა

იონები	ბურღილი №1			ბურღილი №5		
	ჯგუფი	მგ მძმ	მგ მძმ %%	ჯგუფი	მგ მძმ	მგ მძმ %%
NH ₄ [•]	0,0011	0,061	2,01	0,0011	0,061	2,03
K [•]	0,0015	0,038	1,26	0,0015	0,038	1,24
Na [•]	0,0575	2,501	82,73	0,0585	2,542	83,51
Mg ^{••}	0,0011	0,090	9,48	0,0008	0,070	2,30
Ca ^{••}	0,0056	0,280	9,28	0,0056	0,280	9,19
Fe ^{••}	0,0015	0,053	1,76	0,0015	0,053	1,74
სულ	0,0683	3,023	100,00	0,0690	3,044	100,00
Cl [•]	0,04554	1,230	41,80	0,0451	1,270	41,29
Br [•]	0,0005	0,005	0,20	0,0001	0,006	0,20
SO ₄ ^{••}	0,0134	0,230	9,14	0,0144	0,300	9,75
SH [•]	0,0026	0,077	2,51	0,0033	0,100	3,25
HCO ₃ [•]	0,0561	0,920	30,03	0,0549	0,900	29,26
CO ₂ ^{••}	0,0150	0,500	16,32	0,0150	0,500	16,32
სულ	0,13314	3,063	100,00	0,1331	3,076	100,00
Al ₂ O ₃	0,0005			0,0006		
H ₂ SiO ₃	0,0312			0,0273		
HBO ₂	0,0030			0,0034		

საერთო მიმერალიზაცია	0,2360	0,2334
საერთო ტიტრი გოგირდის	0,0031	0,0047
გოგირდწყალბადის	0,0005	0,0010
pH	8,3	8,3

ცხრილი №1. ნუნისის მინერალური წყლების ქიმიური ანალიზი

ნუნისი, თავისი მინერალური წყლების სამკურნალო თვისებებითა და ჯანსაღი კლიმატური გარემოთი, მნიშვნელოვანი ბალნეოლოგიური და კლიმატური კურორტია. წყლის აბაზანები ძირითადად გამოყენებულია კანის ქრონიკული დერმატოზების სამკურნალოდ. მკურნალობისათვის შეიძლება გამოვიყენოთ წელიწადის ოთხივე დრო, თუმცა, უპირატესობა მაინც ზაფხულსა და შემოდგომას ენიჭება.

2.2 კლინიკური მასალის დახასიათება

საკვლევი მასალა შევაგროვეთ თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დერმატო-ვენეროლოგიის კათედრაზე და კურორტ ნუნისში 2002-2003 წლის სტაციონარულ და ამბულატორიულ მკურნალობაზე მყოფ ფსორიაზით დაავადებულებში. კლინიკო-იმუნოლოგიურ-მორფოლოგიური, ფსიქოლოგიური და ეპრ-სპექტროსკოპული გამოკვლევები ჩავატარეთ თსსუ კლინიკური და ექსპერიმენტული მედიცინის ს/კ ინსტიტუტში, საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ალ. ნათიშვილის სახელობის ექსპერიმენტული მორფოლოგიის ინსტიტუტში და საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტში. მაჩვენებლები შეისწავლებოდა ეულგარული ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტებში კურორტ ნუნისის მინერალური წყლებით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ, ასევე ბაზისური თერაპიის მკურნალობის კურსის ჩატარებამდე და მის შემდეგ.

შესწავლილი იყო ფსორიაზიან ავადმყოფთა ანამნეზური მონაცემები. მიღებული მასალის გაანალიზებისას გავითვალისწინეთ: ასაკი, სქესი, კლინიკური ფორმა, ოჯახური მდგომარეობა, დაავადების გამოვლინების ასაკი, დაავადების

ხანგრძლივობა, თანმხლები დაავადებები, დაავადების გამწვავების მაპროვოცირებელი ფაქტორები, პირველადი მანიფესტაციის მიზეზები, ალკოჰოლისა და თამბაქოს მოხმარება, გენეტიკური დატვირთვა და რემისიების ხანგრძლივობა. ავადმყოფებს ვუტარებდით ექიმ თერაპევტის კონსულტაციას. მიღებული შედეგები დამუშავდა სტატისტიკური SPSS პაკეტის პროგრამით. კორელაციის დასადგენად გამოვიყენეთ ბივარიაციული კორელაციის მეთოდი, ხოლო კორელაციის კოეფიციენტის გამოსავლენად პირსონის მეთოდი.

კლინიკური დაკვირვება და ლაბორატორიული გამოკვლევა ჩატარდა 257 პირს. აქედან, 142 იყო კურორტ ნუნისის სანატორიუმში შერჩეული ავადმყოფი, რომელთაც აღნიშნებოდათ ფსორიაზის სხვადასხვა კლინიკური ფორმა, ხოლო საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდა თსსუ კათედრაზე შერჩეული 90 ფსორიაზიანი პაციენტი, რომელთაც უტარდებოდა მხოლოდ ბაზისური თერაპია და 25 პრაქტიკულად ჯანმრთელი მოხალისე. [(142 და 90) – ნაშრომში ასეთი პრინციპით მოცემული აღნიშვნა გულისხმობს: პირველი ციფრი ნუნისში გამოკვლეულ პაციენტთა რიცხვს, მეორე კი თსსუ-ის კათედრაზე გამოკვლეულ პაციენტთა რიცხვს]. მათ შორის [(101 და 75) ანუ (71,12% და 83,33%)] იყო ვულგარული ფსორიაზის კეროვანი ფორმა, [(41 და 15) ანუ (28,87% და 16,67%)] – ვულგარული ფსორიაზის დისემინირებული ფორმა.

ფსორიაზის ფორმა	რაოდენობა	ჯამი
ვულგარული ფსორიაზის კეროვანი ფორმა	101–75	176
ვულგარული ფსორიაზის დისემინირებული ფორმა	41–15	56

ცხრილი №2. მონაცემები გამოკვლეულ პაციენტთა რაოდენობისა და ნოზოლოგიური ფორმების მიხედვით

ფსორიაზით დაავადებული 142 და 90 პაციენტიდან (ასაკი – 2-დან 90 წლამდე) [(59 და 39) ანუ (41,54% და 43,33%)] იყო ქალი, [(83 და 51) ანუ (58,45% და 56,66%)] – მამაკაცი, მათ შორის, ბავშვი, შესაბამისად, იყო [(16 და 0) ანუ (11,26% და 0%)] და [(7 და 0) ანუ (23,33% და 0%)].

ასაკი	ქალი	კაცი	ჯამი
2-დან – 5-მდე	1+0	1+0	2+0
5-დან – 7-მდე	2+0	1+0	3+0
7-დან – 12-მდე	7+0	1+0	8+0
12-დან – 16-მდე	6+0	4+0	10+0
16-დან – 25-მდე	7+4	8+22	15+26
25-დან – 35-მდე	10+5	21+16	31+21
35-დან – 45-მდე	12+8	18+10	30+18
45-დან – 60-მდე	8+15	19+2	27+17
60-დან – 75-მდე	6+7	7+1	13+8
75-დან – 90-მდე	0+0	3+0	3+0
90 და მეტი	0+0	0+0	0+0

ცხრილი №3. მონაცემები ასაკისა და სქესის მიხედვით

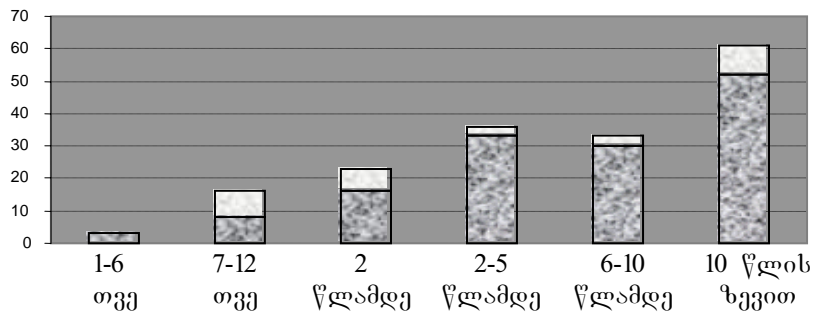
ასაკთან დაკავშირებული დაავადების გამოვლენის სიხშირე ასეთია:

გამოკვლეულთა ასაკი/ნოზოლოგიური ფორმები	Ps.vulgaris	Ps.vulgaris disseminata
2-დან – 7-მდე	5+0	0+0
7-დან – 16-მდე	13+0	5+0
16-დან – 35-მდე	33+45	13+0
35-დან – 60-მდე	36+30	21+9
60 და მეტი	14+0	2+6

ცხრილი №4. მონაცემები ნოზოლოგიური ფორმებისა და ასაკის მიხედვით

დაავადების ხანგრძლივობა 1 თვიდან 40 წლამდე იცვლებოდა, მათ შორის: 1-დან – 6 თვემდე დაავადების ხანგრძლივობა ჰქონდა [(3 და 0) ანუ (2,11% და 0%)] ავადმყოფს, 7-დან 12 თვემდე – [(8 და 24) ანუ (5,6% და 26,66%)] ავადმყოფს, 2 წლამდე – [(16 და 21) ანუ (11,26% და 23,33)] ავადმყოფს, 2-დან 5 წლამდე – [(33 და 9) ანუ (23,23% და 10%)] ავადმყოფს, 6-დან 10 წლამდე – [(30 და 9) ანუ (21,12% და

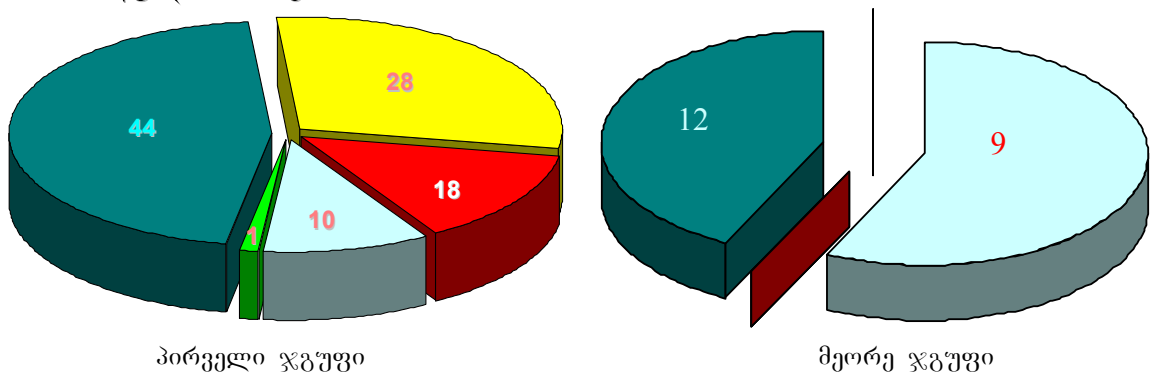
10%] ავადმყოფს, 10-დან ზევით – [(52 და 27) ანუ (36,61% და 30%)] ავადმყოფს. ყველა პაციენტს აღენიშნებოდა დაავადების სტაციონარული სტადია.



დიაგრამა №1. დაავადების ხანგრძლივობისა და ასაკის მიხედვით

ფსორიაზის სხვადასხვა კლინიკური ფორმით დაავადებულების გარკვეულ ნაწილს აღენიშნებოდა რიგი თანმხლები დაავადებები, მათ შორის, ქრონიკული ინფექციის ერთი ან რამდენიმე კერა. კერძოდ, ქრ. ქოლევციტი – [(44 და 12) ანუ (30,98% და 13,33%)] პაციენტს, ჰიპერტონული დაავადება – [(28 და 0) ანუ (19,7% და 0%)] პაციენტს, ქრ. გასტრიტი – [(18 და 0) ანუ (12,6% და 0%)] პაციენტს, ქრ. ტონზილიტი – [(10 და 9) ანუ (7,04% და 10%)] პაციენტს, საზარდულის თიაქარი კი ერთ პაციენტს ანუ [(0,7% და 0%)].

- ქრ. ქოლევციტი
- ჰიპერტონული დაავადება
- ქრ. გასტრიტი
- ქრ. ტონზილიტი
- საზარდულის თიაქარი



დიაგრამა №2. ჯგუფებს შორის თანმხლები დაავადებების შედარება

გამოკვლევულ ავადმყოფთაგან [(42 და 69) ანუ (29,57% და 76,66%)] შინაგანი ორგანოების პათოლოგია არ გამოუვლინდა. ასევე, უნდა აღინიშნოს, რომ ყველა დაავადება იყო რემისიის ფაზაში.

პირველადი მანიფესტაციის, ანუ დაავადების, დაწყების ყველაზე ხშირ მაპროვოცირებელ ფაქტორად [(79 და 51) ანუ (55,63% და 56,66%)] ავადმყოფი ასახელებდა გადატანილ ნერვულ სტრესს, დაავადების დაწყებას ვერაფერს ვერ უკავშირებდა [(37 და 33) ანუ (26,05% და 36,66%)], მემკვიდრეობით ფაქტორს აღნიშნავდა [(22 და 3) ანუ (15,49% და 3,3%)] ავადმყოფი. აღმოჩნდა, რომ მათ შორის ფსორიაზით დედა ავად ჰყავდა (6 და 0) – პაციენტს, მამა (11 და 3) – პაციენტს, ორმხრივი გენეტიკური დატვირთვა ჰქონდა ერთ პაციენტს (1 და 0), ხოლო ახლო ნათესავები (და, ძმა) – (4 და 0) პაციენტს, დაავადების დაწყებას ქიმიური ნივთიერებების მოხმარებას უკავშირებდა [(4 და 0) ანუ (2,81% და 0%)], ინტოქსიკაციას – [(0 და 3) ანუ (0% და 3,3%)].

ანამნეზის აკრეფისას ირკვეოდა, რომ ავადმყოფთა დიდი ნაწილი – [(112 და 72) ანუ (78,87% და 80%)] ავადმყოფი დაავადების პერიოდულ გამწვავებას უკავშირებდა სეზონურობას, მათ შორის, ზამთრის ფორმა აღენიშნებოდა – [(6 და 3) ანუ (5,35% და 4,16%)], ზაფხულის – [(4 და 0) ანუ (3,57% და 0%)], გაზაფხულის – [(54 და 36) ანუ (48,21% და 50%)], შემოდგომის – [(21 და 9) ანუ (18,75% და 12,5%)], გაზაფხულ-შემოდგომის – [(15 და 3) ანუ (13,39% და 4,16%)], ზამთარ-გაზაფხულის – [(6 და 0) ანუ (5,35% და 0%)], შემოდგომა-ზამთრის კი [(6 და 21) ანუ (5,35% და 29,16%)] ავადმყოფს.

ასევე, გამოკითხვის შედეგების შეჯამებისას ირკვევა, რომ რეციდივების მიზეზი დაკავშირებულია ალკოჰოლური სასმელის მიღებასა [(58 და 30) ანუ (40,84% და 33,3%)] და დიეტის [(80 და 45) ანუ (56,33% და 50%)] დარღვევასთან, ფსიქოემოციური ფაქტორების არსებობასთან [(91 და 57) ანუ (64,08% და 63,33%)] და ქრონიკული კეროვანი ინფექციების გამწვავებასთან [(6 და 6) ანუ (4,22% და 6,6%)], ხოლო ზოგჯერ ვერაფერს ვერ უკავშირდება [(24 და 18) ანუ (16,9% და 20%)].

გამოკითხული (42 და 39) პაციენტი ქალიდან გათხოვილია [(19 და 24) ანუ (45,23% და 61,53%)], გასათხოვარია [(12 და 9) ანუ (28,57% და 23,07%)], გაცილებულია [(5 და 3) ანუ (11,9% და 7,69%)], გაუთხოვარია [(4 და 3) ანუ (9,52% და 7,69%)], ქვრივია [(2 და 0) ანუ (4,76% და 0%)]. გასათხოვრების ასაკი

ცვალებადობდა 17-დან 45 წლამდე. აღმოჩნდა, რომ ფსორიაზი უფრო ხშირად აღინიშნებოდა გათხოვილ და გასათხოვარ ქალებს და გაცილებით იშვიათად – გაუთხოვარ, გაცილებულ და ქვრივ ქალებს. მამაკაცებიდან ცოლს გაცილებულია [(3 და 2) ანუ (3,94% და 5,88%)], ქვრივია [(6 და 0) ანუ (7,89% და 0%)], უცოლოა [(20 და 8) ანუ (26,31% და 23,52%)], დაოჯახებულია [(45 და 22) ანუ (59,21% და 64,7%)], ბერბიჭაა [(2 და 2) ანუ (2,63% და 5,88%)].

ანამნეზური მონაცემებიდან ყურადღება გამახვილებული იყო ალკოჰოლისა და თამბაქოს მოხმარების ხარისხზე. აღმოჩნდა, რომ ალკოჰოლის იშვიათი (წელიწადში 3-4-ჯერ) მოხმარებელია [(26 და 24) ანუ (18,30% და 26,6%)] ავადმყოფი, თვეში ერთხელ სასმელს ეტანება [(31 და 36) ანუ (21,8% და 40%)], [(9 და 0) ანუ (6,3% და 0%)] კი აღნიშნავდა ალკოჰოლის კვირაში რამდენჯერმე მიღებას. შერჩეულ კონტიგენტში პროცენტულად მეტი წილი მამაკაცებზე მოდის.

რაც შეეხება თამბაქოს მწვეველებს, გამოკითხული 142 და 90 ავადმყოფიდან [(60 და 57) ანუ (42,25% და 63,33)] ავადმყოფი ეტანება სიგარეტს, მათ შორის, დღეში ნახევარ კოლოფს ეწევა [(45 და 51) ანუ (31,69% და 56,66%)] ავადმყოფი, დღეში ერთ კოლოფს და მეტს – [(11 და 15) ანუ (7,7% და 16,6%)] ავადმყოფი, [(4 და 15) ანუ (2,81% და 16,6%)] კი არარეგულარული მწვეველია. აღსანიშნავია, რომ მამაკაცები ჭარბობენ მწვეველ ქალებს.

გამოკითხული 142 და 90 ავადმყოფიდან დაავადების გამოვლინების ხარისხი უფრო მეტად ჭარბობდა მდებარეობითი სქესის ავადმყოფებში სკოლამდელ და სასკოლო ასაკში, ხოლო 16 წლის შემდეგ, რაოდენობრივად საგრძნობლად მატულობდა დაავადების პირველადი მანიფესტაცია მამრობითი სქესის პაციენტებში. გამოკითხვით გაირკვა, რომ ფსორიაზის დაწყების ტენდენცია აღინიშნება საკმაოდ ახალგაზრდულ ასაკში. ისიც უნდა ითქვას, რომ 2-დან 17 წლამდე ავადმყოფებში ფსორიაზის გამონაყარს ჰქონდა წვეთოვან-პაპულოზური ხასიათი და არ გვხვდებოდა დიდი ფსორიაზული ბალოები.

შესწავლილი 142 და 90 ფსორიაზიანი ავადმყოფიდან [(42 და 21) ანუ (29,57% და 23,33%)] აღნიშნავდა 2 წლამდე რემისიას, [(23 და 3) ანუ (16,19% და 3,3%)] ავადმყოფში რემისიის ხანგრძლივობა საშუალოდ იყო 2 წელი და მეტი, ხოლო [(77 და 66) ანუ (54,22% და 73,33%)] პაციენტს უკანასკნელი ბოლო 2 წლის განმავლობაში რემისია საერთოდ არ ჰქონია.

გამოსაკვლევი პაციენტები შემდეგნაირად დაჯგუფდა:

პირველი ჯგუფი, 142 პაციენტი, რომლებიც კურორტზე ჩამოსვლამდე იმყოფებოდნენ ექიმი დერმატოლოგის მეთვალყურეობის ქვეშ, ჩატარებული ჰქონდათ კომპლექსური გამოკვლევა, ბაზისური თერაპიის სრული კურსი, აღენიშნებოდათ დაავადების სტაციონარული სტადია და ექიმის რეკომენდაციით დაშვებული იყვნენ ბალნეოთერაპიულ პროცედურებზე;

მეორე ჯგუფი, 90 პაციენტი, რომელთაც ასევე ჩაუტარდათ კომპლექსური გამოკვლევა და დაენიშნათ პათოგენეზური მკურნალობა ტრადიციული მეთოდებით. პაციენტების კვლევა ტარდებოდა თსსუ დერმატო-ვენეროლოგიის კათედრაზე მომართვისთანავე და მკურნალობის დამთავრების შემდეგ, ხოლო მკურნალობას ვიწყებდით არაუგვიანეს მესამე დღისა;

მესამე საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდა 25 პრაქტიკულად ჯანმრთელი მოხალისე.

პირველი ჯგუფის პაციენტებს ნუნისში მკურნალობა უტარდებოდათ წყლის აბაზანებით. მკურნალობის ხანგრძლივობა იყო 15-20 დღე, კურსში შედიოდა 14-18 ბალნეოპროცედურა, წყლის ტემპერატურა იყო 36-37⁰ C, პროცედურის ხანგრძლივობა – 15-20 წუთი. ბალნეოთერაპიის პროცესში მათ მედიკამენტოზური მკურნალობა არ უტარდებოდათ. პაციენტთა ნაწილს მე-3 ან მე-4 დღეს აღენიშნებოდა ადგილობრივი ბალნეორეაქცია, რომელიც გამოიხატებოდა ჰიპერემიის და ქავილის მომატებით, აგრეთვე, კანის სიმშრალით. ბალნეორეაქციის შემთხვევაში აბაზანების მიღების დროებითი (2-3 დღე) შეწყვეტიდან პაციენტებს აღენიშნებოდათ ზემოაღნიშნული ჩივილების შემცირება, რის შემდეგაც უგრძელდებოდათ კურორტული მკურნალობა. საჭიროების შემთხვევაში მათ ენიშნებოდათ კანის გარეგანი დამარბილებელი საშუალება – უნას კრემი, ძლიერი ქავილის დროს კი ანტიჰისტამინური საშუალებები – ფენკაროლი, ტავეგილი. შედარებით მსუბუქი ხასიათის მსგავსი ბალნეორეაქცია შეინიშნებოდა მე-7-8 და მე-13-14 აბაზანის მიღების შემდეგაც, თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ განმეორებითი ბალნეორეაქციის შემდეგ სუბიექტური და ობიექტური ჩივილები შედარებით სწრაფად ლაგდებოდა.

მეორე ჯგუფის პაციენტებს პათოგენეზური მკურნალობა უტარდებოდა ტრადიციული მეთოდებით (A და B ჯგუფის ვიტამინები, ანტიჰისტამინური, სედაციური, იმუნომასტიმულირებელი პრეპარატები, ტრანკვილიზატორები;

ადგილობრივად – სტეროიდული და კერატოლიზური მაღაძოები ელემენტების აღაგებამდე) შინაგანი პათოლოგიის გათვალისწინებით.

2.3 ფსორიაზის სიმძიმის ხარისხის განსაზღვრა

ფსორიაზის სიმძიმის ხარისხი განისაზღვრება აშშ-ის ფსორიაზის ეროვნული ფონდის კლასიფიკაციის მიხედვით. გამოყვავით ფსორიაზის სიმძიმის სამი ხარისხი: სუსტი (mild) – როდესაც დაზიანების კერა მოიცავდა სხეულის არაუმეტეს 2%-სა, საშუალო (moderate) – 2%-დან 10%-მდე და მძიმე (severe) – თუ დაზიანების კერა მოიცავდა სხეულის 10%-ზე მეტს. დაზიანებული კერის შესაფასებლად ვიღებდით საკუთარ ხელის გულს, რომელიც მთლიანი სხეულის 1%-ს შეადგენს.

ფსორიაზის მდგომარეობა შევაფასეთ, ასევე, მისი სიმძიმისა და დაზიანების კერის ფართის ინდექსის – PASI-ს (Psoriasis Area and Severity Index) მიხედვით სხეულის ოთხი ნაწილიდან თითოეულისათვის – თავი, ზემო კიდურები, ტანი და ქვემო კიდურები, რომელთა წილიც შესაბამისად შეადგენს, სხეულის მთლიანი ზედაპირის 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 ერთეულს. №4 ცხრილის მიხედვით განვსაზღვრეთ დაზიანებული კერის ფართი და შევიტანეთ №5 ცხრილში. ასევე, ოთხქულიანი სისტემის მიხედვით განვსაზღვრეთ შემდეგი პარამეტრები: ქავილი, ჰიპერემია, აქერცვლა და ინფილტრაცია (0=არ არსებობს, 1=სუსტი, 2=ზომიერი, 3=მძიმე, 4=მაქსიმუმი). სხეულის თვითოეული ნაწილისათვის გამოვთვალეთ ლოკალური PASI. იგი ტოლია დაზიანებული კერის ფართი გამრავლებული სხეულის შესაბამის წილზე და გამრავლებული ქავილის, ჰიპერემიის, აქერცვლის, ინფილტრაციის მაჩვენებლების ჯამზე. PASI-ს ჯამური შედეგის მისაღებად კი შევკრიბეთ PASI-ს ლოკალური ინდექსები, რომლებიც ცვალებადობდა 0-დან 96-მდე.

% დაზიანება	არ არსებობს	< 10	10-დან 29-მდე	30-დან 49-მდე	50-დან 69-მდე	70-დან 89-მდე	>=90
მოცვა/ფართი	0	1	2	3	4	5	6

ცხრილი №4. დაზიანების კერის ფართის განსაზღვრა

სხეულის ნაწილები	წილი	მოცვა/ ფართი	ქავილი	სიწითლე	აქერცვლა	გასქელება	PASI
თავი	0,1	2	0	1	1	0	0,4
ზემო კიდურები	0,2	1	0	1	1	0	0,4
ტანი	0,3	0	0	0	0	0	0
ქვემო კიდურები	0,4	1	0	2	1	1	1,6
ჯამი							2,4

ცხრილი №5. PASI-ს ინდექსის განსაზღვრა

2.4 იმუნოლოგიური მაჩვენებლების განსაზღვრა

ავადმყოფების იმუნური სტატუსის შეფასების მიზნით ისაზღვრებოდა შემდეგი პარამეტრები:

- პერიფერიულ სისხლში B- და T-ლიმფოციტების და მათი სუბპოპულაციების (T-აქტიური, T-ჰელპერები, T-სუპრესორები) პროცენტული შემცველობა და იმუნორეგულაციის ინდექსი;
- პერიფერიულ სისხლში სამი კლასის იმუნოგლობულინები – G, A და M;
- სისხლის ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობა, რომელიც ფასდებოდა სამი მაჩვენებლით: ფაგოციტური რიცხვით, ფაგოციტური ინდექსით და მონელების პროცენტით;
- ალფა და გამა ინტერფერონების აქტიურობა ფასდებოდა სისხლის ლეიკოციტების მიერ მათი პროდუცირების უნარით *in vitro*.

2.4.1 T- და B-ლიმფოციტების რაოდენობრივი განსაზღვრა

ავადმყოფების პერიფერიულ სისხლში T-ლიმფოციტების რაოდენობრივი განსაზღვრა ხდებოდა ცხვის ერითროციტებთან სპონტანური E-როზეტოწარმოქმნის მეთოდით, B-ლიმფოციტების პროცენტი კი დგინდებოდა კომპლემენტური როზეტოწარმოქმნის მეთოდით.

ჩვენს მიერ გამოყენებული მიკრომეთოდის საშუალებას იძლეოდა თითოეული აღებულ სისხლში დაგვეთვალა T-და B-ლიმფოციტების რაოდენობა. სისხლი, ამ მეთოდის თანახმად (M. Jondal და თანაავტორი 1965; Д. К. Новиков, 1985), თავსდებოდა სინჯარაში, რომელშიც წინასწარ იყო ჩასხმული ამონიუმის ქლორიდის 0,85%-იანი ხსნარის 10 მოცულობა. ერთროციტების ლიზისის შემდეგ სინჯარას ვაცენტრიფუგებდით. მიღებული ლეიკოციტების სუსპენზიას ვაზავებდით პენქსის ხსნარში 2-4 მლნ უჯრედი/მლ კონცენტრაციის მიღებამდე. მიკროპლანშეტის ბუდეში ისხმებოდა ცხვრის ერთროციტების სუსპენზია (1%) და ლეიკოციტების სუსპენზია (0,02მლ). ინკუბაციის გარკვეული დროის შემდეგ ლიმფოციტებისაგან მზადდებოდა ნაცხი, რომელიც იღებებოდა გიმზა-რომანოვსკის წესით და ვითვლიდით როზეტების რაოდენობას (დადებით როზეტებად ითვლებოდა ის ლეიკოციტები, რომლებზედაც აღსორბირდებოდა სამი და მეტი ერთროციტი).

სპონტანური როზეტების მეთოდით ვითვლიდით T-ლიმფოციტების საერთო რაოდენობას (4°C ტემპერატურაზე მთელი დამის განმავლობაში, ინკუბაციის შემდეგ), აქტიური ფრაქციის (ოთახის ტემპერატურაზე), T-ჰელპერების ან თეოფილინრეზისტენტული სუბპოპულაციების (თეოფილინთან ერთად ინკუბაციის შემდეგ) და T-სუპრესორების (არ გააჩნიათ ერთროციტების, ე.ი. თეოფილინმგრძობიარე ლიმფოციტების შებოჭვის უნარი) რაოდენობას. ამ სუბპოპულაციების (T-ჰელპერები/T-სუპრესორები) რაოდენობრივი თანაფარდობით ისაზღვრებოდა იმუნორეგულაციის ინდექსი.

2.4.2 იმუნოგლობულინების რაოდენობრივი განსაზღვრა

იმუნოგლობულინების სამი ძირითადი ჯგუფის (IgG, IgA და IgM) რაოდენობის განსაზღვრა ხდებოდა გელში რადიალური იმუნოდიფუზიის მეთოდით (G. Mancini et al, 1965-ის მიხედვით). დამზადდა აგარის 1%-იანი მონოსპეციფიკურ-შრატებიანი გელი. სპეციალურ ბუდეებში მოთავსებულ გელს ვამატებდით გამოსაკვლევი ავადმყოფების სისხლის შრატს და 37°C ტემპერატურაზე ინკუბაციის შემდეგ ვსაზღვრავდით იმუნოგლობულინების რაოდენობის ციფრობრივ მაჩვენებელს (გ/ლ).

2.4.3 ლეიკოციტების ინტერფერონული რეაქცია

სისხლის ლეიკოციტების მიერ ინტერფერონის *in vitro* პროდუცირების უნარი ფასდებოდა ვ. დ. სოლოვიოვისა და ტ. ა. ბეკტემიროვის (1981) მეთოდით.

სისხლს ჰეპარინთან ერთად 15 წუთის განმავლობაში ვაცენტრიფუგირებდით (1000ბრ/წთ). ლეიკოციტების სუსპენზიის ინკუბაციას ვატარებდით 2სთ-ის განმავლობაში ინტერფერონის ინდუქტორის (ნიუკასლის დაავადების ვირუსი, თანაფარდობა 1:10 შემცველ 199 ნიადაგში 37°C ტემპერატურაზე. შემდეგ ნარეგს ისევ ვაცენტრიფუგირებდით, ლეიკოციტების ნალექს 10%-იან სბოს შრატთან 199 ნიადაგში ვასუსპენზირებდით. 37°C ტემპერატურაზე 24 საათიანი დამატებითი ინკუბაციის შემდგომ ნალექისზედა სითხეში ვსაზღვრავდით ალფა-ინტერფერონის აქტიურობას (ერთ/მლ), ადამიანის უჯრედულ კულტურებში ტიტრირებით. გამა-ინტერფერონის მისაღებად, ვირუსის ნაცვლად, ლეიკოციტები მუშავდებოდა კონკანავალინ-A-თი.

2.4.4 სისხლის ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობა

ფაგოციტოზის შეფასებისთვის ისაზღვრებოდა სამი მაჩვენებელი: ფაგოციტური რიცხვი (ფრ) – შთანთქმის უნარის მქონე ნეიტროფილების რაოდენობა 100 უჯრედზე, ფაგოციტური ინდექსი (ფი) – მიკრობების საშუალო რიცხვი ერთ ნეიტროფილზე, ფაგოციტოზის დასრულება (ფდ) – მონელებული მიკრობების პროცენტი მიკრობების საერთო რაოდენობიდან (E.A. Кост, M.H. Степко, 1975; Н.С. Мотавкина и соавт., 1987).

სასაგნე მინაზე სისხლის ნაცხს ვუმატებდით მკვდარი სტაფილოკოკების სტანდარტულ შტამს №209-ს. ნაცხის ინკუბაციის, გამოშრობისა და შეღების შემდგომ ხდებოდა ზემოთ აღნიშნული მაჩვენებლების დათვლა.

2.5 სისხლის ბიოქიმიური მაჩვენებლების განსაზღვრა ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) სპექტროსკოპული მეთოდით

სისხლის ბიოქიმიური მაჩვენებლები განსაზღვრებოდა ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) მეთოდით. ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსული კვლევისათვის ნიმუშების ეპრ სპექტრები იზომებოდა რადიოსპექტრომეტრ PЭ1307-ზე (რუსეთი), რომელიც ზემაღალი სიხშირის არეში 9,77 GHz მოდულაციის სიხშირით 50 kHz თხევადი აზოტის (-196°C) ტემპერატურაზე ოპერირებს. გამოსაკვლევე ავადმყოფებში თავისუფალ-რადიკალურ-ოქსიდანტური დაცვის სისტემა ფასდებოდა შემდეგი მაჩვენებლების განსაზღვრით:

1. აზოტის ორი ოქსიდის (NO) შემცველობა სისხლში;
2. აზოტის ოქსიდის მეტაბოლიტების (FeSNO, HbNO) შემცველობა სისხლში;
3. ორგანიზმის პროოქსიდანტური სისტემის [ცვალებადი ვალენტობის მქონე იონების (Mn^{2+} ($g_1=2,14$), Fe^{2+} ($g=2,37$, $\Delta H=350Hs$) და მეოქსემოგლობინის (MetHb) ($g=6,0$)] შემცველობა სისხლში;
4. ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური სისტემის მახასიათებლები: დაუანგული ცერულოპლაზმინისა და Fe^{3+} - ტრანსფერინის შემცველობა სისხლში.

სპექტრების რეგისტრაცია ტარდებოდა მოდულაციის ამპლიტუდაზე 0,5mT და მიკროტალღოვანი გამოსხივების სიმძლავრეზე 100 mBT.

ეპრ სპექტროსკოპული კვლევებისათვის სისხლს ვიდებდით იდაყვის ვენიდან, ვათავსებდით პოლიეთილენის მილებში (სიგრძით 2 სმ, დიამეტრით 0,5 სმ) და დაუყოვნებლივ ვყინავდით თხევად აზოტში (-196°C). სისხლის ნიმუშების ეპრ-სპექტრები ისაზღვრებოდა თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე კვარცის დიუარის გამოყენებით.

სისხლში თავისუფალი NO-ს განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს – ნატრიუმის დიეთილდითიოკარბამატს (SIGMA) დოზით – 0,35 მგ 200 მკლ სისხლზე. სისხლში ჟანგბადის რეაქტიული ფორმების განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს DMPO (SIGMA) 1,17 მგ 200 მკლ სისხლზე. NO- Fe^{2+} - (DETC)₂ კომპლექსების ეპრ სპექტრები ისაზღვრებოდა თხევადი აზოტის

ტემპერატურაზე მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე 20 მВт (Галаган М.Е., Киладзе А.Ф., 1997)

2.6 პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების ელექტრონულ-მიკროსკოპული და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა

იმუნოჰისტოქიმიური და ელექტრონულ-მიკროსკოპული მეთოდით გამოკვლევის მიზნით ვლუბლობდით ლეიკოციტურ აპკს, რომელსაც ვაქუცმაცობდით და ვაფიქსირებდით გლუტერალდეჰიდის 2,5% ხსნარსა (pH 7,34) და OsO_4 1% ხსნარში, ჩაყალიბება ხდებოდა ეპონის ნარევეში. ნახევრადთხელი და ულტრათხელი ანათლები მზადდებოდა ულტრამიკროტომზე Reichert Om-U3 მინის დანების გამოყენებით, ულტრათხელ ანათლებს ორმაგი კონტრასტირების შემდეგ ვიკვლევდით ელექტრონული მიკროსკოპით Tesla BS-500, ამჩქარებელი ძაბვა 60-75 KV. მასალის ნაწილს ვაფიქსირებდით 10% ფორმალინის ხსნარში შემდგომი მოდიფიცირებული ფიქსაციის მეთოდებით და ვაყალიბებდით პარაფინში, პრეპროპტოზური ცილის P-53-ის იმუნოჰისტოქიმიური გამოვლინება ხდებოდა სტრეპტავიდინ-ბიოტინური მეთოდით 5-7 მკმ სისქის პარაფინის ანათლებზე «NovoCasta» ფირმის მონოკლონური ანტისხეულებით და «DAB» ვიზუალიზაციის სისტემით. ამისათვის გამოვიყენეთ პრეგანზავებული IgG-2b კლასის მონოკლონური ანტისხეულები (ფირმა NovoCasta, კატალოგის კოდი RTU-p53-D07). რეაქციის პროდუქტების გამოსაველენად ფირმა NovoCasta-ს უნივერსალური შრატები და სტრეპტოვიდინ-პეროქსიდაზას კომპლექსი (Novostain Universal Quick Kit, ფირმა NovoCasta, კოდი NCL-RTU-Qu), ხოლო ვიზუალიზაციისათვის 3,3-დიამინობენზიდინტეტრაქლორიდი (DAB; 0,5mg/ml, pH 7,6; 0,01% H_2O_2 , ფირმა BD Biosciences Pharmingen).

იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა ჩატარებულია რუტინული მეთოდით, პარაფინში ჩაყალიბებული 5-7 მკმ სისქის ანათლები დეპარაფინიზაციისა და რეჰიდრატაციის შემდეგ დამუშავებულია ფირმა NovoCasta-ს მიერ რეკომენდებული წესით.

ანათლები რეჰიდრატაციისათვის თავსდებოდა გამოსხილ წყალში ოთახის ტემპერატურაზე 20 წუთით. ენდოგენური პეროქსიდაზას ბლოკირებისათვის გამოყენებულია 0,5%-იანი წყალბადის ზეჟანგი (ინკუბაციის დრო 10 წუთი).

ანტიგენის უკეთესად გამოსავლენად ანათლები დამუშავდა ციტრატის ბუფერით (0,01 M Citrate Buffer pH 6,0; NaOH) მაღალი ტემპერატურის პირობებში. ამისათვის ანათლები თავსდებოდა გამოსავლენ სსნარში და წყლის აბაზანის მეშვეობით სსნარის ტემპერატურა აიყვანებოდა 90°C-მდე. ათი წუთის შემდეგ ანათლებს ვიღებდით აბაზანიდან და ვაცივებდით თანდათანობით ოთახის ტემპერატურამდე.

PBS pH 7,4 ბუფერში გარეცხვის შემდეგ პრეპარატები მუშავდებოდა ცხენის 1,5% მახლოკირებელი შრატით (RTU - Horse Normal Serum) ოთახის ტემპერატურაზე, 10 წუთის განმავლობაში, გარეცხვის გარეშე ანათლებზე 10 წუთით ვათავსებდით პირველად ანტისხეულებს. შემდეგ ანათლები თავსდებოდა PBS ბუფერში 5 წუთით, რომლის შემდეგ ანათლებზე ვათავსებდით მეორად ანტისხეულებს 10 წუთის განმავლობაში (Biotinylated pan-specific universal secondary antibody; NovoCastra NCL-RTU-Qu). PBS ბუფერში 5 წუთის გარეცხვის შემდეგ ანათლები მუშავდებოდა სტრეპტავიდინ-პეროქსიდაზის კომპლექსით (Ready-to-use streptavidin biotinylated horseradish peroxidase complex; NovoCastra NCL-RTU-Qu) 5 წუთის განმავლობაში. იმუნოჰისტოქიმიური რეაქციის პროდუქტების გამოსავლენად ანათლები იღებებოდა 3,3-დიამინობენზიდინ-ტეტრაჰლორიდით (DAB) 3 წუთის განმავლობაში (მიკროსკოპის კონტროლით), ხოლო კონტრასტირებისათვის გამოყენებული იყო რუტინული მეთოდი – Gil-ის ჰემატოქსილინით შეღებვა.

2.7 ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტთა ფსიქოლოგიური მდგომარეობის განსაზღვრა

ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტთა ფსიქოლოგიური კვლევა ჩატარდა ჰოპკინსის SCL-90-R, ბეკის დეპრესიის (BDI) და სპილბერგერის სიტუაციური და პიროვნული შფოთვის (STAI) კითხვარებით.

ჰოპკინსის კითხვარი SCL-90-R კლინიკაში ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტების ზოგადი ფსიქიკური ჯანმრთელობის მდგომარეობის შესაფასებლად გამოიყენება. ის ადაპტირებულია ინგლისური ენიდან ფსიქიატრიის ინსტიტუტის მიერ. ეს კითხვარი შედგება 90 დებულებისაგან (სიმპტომებისაგან). პაციენტმა უნდა აღნიშნოს, რამდენად ძლიერად აწუხებდა მას თვითოეული სიმპტომი უკანასკნელი ერთი კვირის განმავლობაში. შეფასებისათვის გამოყოფილია ხუთსაფეხურიანი შკალა: 0 სიმპტომი – საერთოდ არ მაწუხებდა, 1 სიმპტომი – ოდნავ მაწუხებდა, 2 სიმპტომი – საკმაოდ მაწუხებდა, 3 სიმპტომი – ძლიერ მაწუხებდა, 4 სიმპტომი – ძალზე ძლიერ მაწუხებდა. აღნიშნული 90 დებულება გაერთიანებულია რამდენიმე განზომილებაში. ეს განზომილებებია:

1. სომატიზაცია (som) – ასახავს იმ დისტრესს, რომელიც სხეულის დისფუნქციის შეგრძნებების საფუძველზე აღმოცენდება. ჩივილები ძირითადად ეხება გულ-სისხლძარღვოვან, კუჭ-ნაწლავის და სასუნთქ სისტემებს. სომატიზაციის კომპონენტს წარმოადგენს, აგრეთვე, მსხვილი კუნთების ტკივილი, დისკომფორტის შეგრძნება და შფოთვის სომატური ექვივალენტები.

2. ობსესიურ-კომპულსიური განზომილება (o-c) – მოიცავს იმ სიმპტომებს, რომლებიც გვხვდება იგივე დასახელების კლინიკური სინდრომის დროს – აზრები, იმპულსები და მოქმედებები, რომლებიც განიცდება როგორც მუდმივი და გადაულახავი რამ, თავისი ბუნებით მე-სგან გაუცხოებული და არასასურველი. ამ საზომში, აგრეთვე, იგულისხმება უფრო ზოგადი ხასიათი – კოგნიტური დეფიციტის მატარებელი ქცევები და განზომილება.

3. ინტერპერსონალური მგრძობიარობა (i-s) – ფოკუსირდება არაადექვატურობის და არასრულფასოვნების განცდებზე, უპირატესად, სხვა ადამიანებთან შედარებით. ამ სინდრომის დამახასიათებელი გამოხატულებაა თვით-გაკიცხვა, დაურწმუნებლობა საკუთარ თავში და გამოხატული დისკომფორტი. ინტერპერსონალური ურთიერთობის დროს ამ შკალაზე მაღალი ქულების მქონე

პირებს გამოხატული სიმორცხვის და ინტერპერსონალური ქცევისადმი ნეგატიური მოლოდინები აღენიშნებათ.

4. დეპრესია (dep) – ამ განზომილების სიმპტომები ასახავენ კლინიკური დეპრესიის გამოვლინების ფართო სპექტრს. წარმოდგენილია დისფორიული გუნება-განწყობის და აფექტის სიმპტომები, ცხოვრებისადმი ინტერესის დაკარგვის, მოტივაციის დაქვეითების, ენერჯის დაკარგვის ნიშნები. განზომილება, ასევე, მოიცავს უიმედობის გრძნობას, აზრებს თვითმკვლელობის შესახებ და დეპრესიის სხვა კოგნიტურ თუ სომატურ კორელატებს.

5. შფოთვა (anx) – ამ განზომილებაში შედის შფოთვის ზოგადი ნიშნები, როგორცაა დაძაბულობა, ნევროზულობა, კანკალი და, ასევე, პანიკური შეტევები, ტერორის განცდა, შიში და ცუდი წინათგრძნობა. ეს განზომილება ზოგიერთ სომატურ გამოხატულებასაც მოიცავს.

6. მტრულობა (nos) – ეს განზომილება ასახავს იმ აზრებს, გრძნობებს და მოქმედებებს, რომლებიც ახასიათებს ნეგატიურ აფექტს, სიბრაზის, რისხვის მდგომარეობას. განზომილება მოიცავს სამივე მდგომარეობის გამოვლინებას და ასახავს აგრესიას, გაღიზიანებას, გააფთრებას, აღშფოთებას.

7. ფობიური შფოთვა (phob) – ფობიური შიში განისაზღვრება, როგორც მუდმივი შიში სპეციფიური გამღიზიანებლის მიმართ – პიროვნების, ადგილის, ობიექტის, სიტუაციის, რაც ირაციონალური ხასიათისაა და იწვევს გაქცევის რეაქციას. ამ განზომილების პუნქტები ფოკუსირდებიან ფობიური ქცევის, განსაკუთრებით პათოგნომიურ, მადეზორგანიზებელ მახასიათებლებზე.

8. პარანოიალური აზრები (par) – ეს განზომილება გულისხმობს პარანოიალურ ქცევას, რასაც დამახინჯებული აზროვნება უდევს საფუძვლად. ასეთი აზროვნების კარდინალური მახასიათებლებია მტრულობა, ეჭვიანობა, ავტონომიის დაკარგვის შიში, ბოდვა.

9. ფსიქოტიზმი (psy) – ამ განზომილებაში, ასახულია ისეთი მახასიათებლები, როგორცაა იზოლაცია, გარიყულობა, შიზოიდური ცხოვრების წესი, ასევე, ჰალუცინაციები და აზრების კონტროლი. ფსიქოტიზმის განზომილება მოიცავს როგორც იოლ სიმპტომებს პიროვნული გაუცხოების სახით, ასევე გამოხატულ ფსიქოზს.

10. დამატებითი პუნქტები – კითხვარი მოიცავს 7 პუნქტს, რომლებიც არც ერთ განზომილებას არ ეკუთვნიან, მაგრამ სხვადასხვა განზომილებას ფარავენ.

11. გლობალური სიმძიმის ინდექსი (gsi) - მოიცავს ინფორმაციას სუბიექტურად განცდილი დისტრესის ინტენსივობის შესახებ.

ეს განზომილებები პასუხების საფუძველზე გამოითვლება.

ბეკის დეპრესიის საკვლევი შკალა იკვლევს, აქვს თუ არა ინდივიდს დეპრესია და თუ აქვს, რა ხარისხისაა. ტესტი შედგება 21 პუნქტისაგან. თითო კითხვა მოიცავს 4 სავარაუდო პასუხს. პაციენტი მათგან ირჩევს მისთვის მისაღებ პასუხს. თითოეული პასუხი შეფასებულია შესაბამისი ქულებით 0, 1, 2, 3, რომელთა გრადაცია სიმძიმის მიხედვით შემდეგია: 0-9 – ნორმა, 10-15 – მსუბუქი, 16-19 – საშუალოდ მსუბუქი, 20-29 – საშუალოდ მძიმე და 30-63 – მძიმე.

სპილბერგერის შფოთვის კითხვარი შედგება 2 შკალისაგან: სიტუაციური და პიროვნული შფოთვის კითხვარისაგან. ორივე შკალის გრადაცია ქულების მიხედვით შემდეგია: 0-30 – დაბალი, 31-45 – საშუალო, > 46 – მაღალი.

3. გამოკვლევის შედეგები

მკურნალობის ეფექტურობის შეფასებისას ყურადღება ექცეოდა მორფოლოგიური და კლინიკური ნიშნების (სიწითლე, აქერცვლა, ინფილტრაცია, ქავილი) უკუგანვითარების ვადებს, რომლებიც თითოეული პაციენტისათვის იყო ინდივიდუალური და დაავადების სიმძიმეზე დამოკიდებული. ავადმყოფებზე დაკვირვების საფუძველზე შეფასების კრიტერიუმად პირობითად ავიღეთ 12-14 დღე, რადგან პირველ ჯგუფში ავადმყოფთა დიდ უმრავლესობას მკურნალობის ამ ვადაზე აღენიშნებოდა კლინიკური სურათის საგრძნობი გაუმჯობესება (აქერცვლის გაქრობა და ჰიპერემიის შემცირება). კურორტზე კლინიკური სურათის შეფასება ხდებოდა ყოველდღე, მეორე ჯგუფში კი ორი კვირის შემდეგ.

ვულგარული ფსორიაზით დაავადებული პაციენტების ასაკი მერყეობდა 2-დან 90 წლამდე, დაავადების ხანგრძლივობა ერთი თვიდან 10 წლამდე, რეციდივების სიხშირე წელიწადში ერთხელ ან რამდენჯერმე, ავადმყოფების ზოგადი მდგომარეობა იყო დამაკმაყოფილებელი. ვულგარული ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტებს აღენიშნებოდათ ერთეული ან მრავლობითი ხასიათის, სხვადასხვა ზომის და ფორმის, ინფილტრირებული და ჰიპერემიული სიმეტრიულად განლაგებული მორფოლოგიური ელემენტები ზომიერი აქერცვლით, რომლებიც ძირითადად განლაგებული იყო თავის თმიან ნაწილზე, იდაყვებზე, მუხლის თავებზე, წვივების წინა ზედაპირებზე და ტანზე. ზოგიერთი მათგანი უჩიოდა სუსტი ან ზომიერი, იშვიათად ძლიერი ხასიათის ქავილს.

პირველ ჯგუფში ვულგარული ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტებს დაავადების სიმძიმის ხარისხი მკურნალობის დაწყებამდე ჰქონდათ: სუსტი – 33,33%, საშუალო – 54,54% და მძიმე – 12,12%; საშუალო ჯამური PASI-ს ინდექსი იყო – $8,76 \pm 0,6$. ეს უკანასკნელი მკურნალობის შემდეგ შემცირდა და გახდა $6,23 \pm 1,8$ ($p < 0.05$). პაციენტების ფსორიაზის სიმძიმის ხარისხი შემდეგნაირად გადანაწილდა: სუსტი – 36,36%, საშუალო – 51,51% და მძიმე – 12,12%.

მეორე ჯგუფში ვულგარული ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტებს დაავადების სიმძიმის ხარისხი მკურნალობის დაწყებამდე ჰქონდათ: სუსტი – 35,37%, საშუალო – 44,54% და მძიმე – 22,16%; საშუალო ჯამური PASI-ს ინდექსი შესაბამისად იყო $9,41 \pm 1,3$. ეს უკანასკნელი მკურნალობის შემდეგ შემცირდა და

გახდა $6,62 \pm 0,7$ ($p < 0,05$). პაციენტების ფსორიაზის სიმძიმის ხარისხი შემდეგნაირად განაწილდა: სუსტი – 37,52%, საშუალო – 42,62% და მძიმე – 19,86%.

პირველ ჯგუფში აღინიშნებოდა მორფოლოგიური ელემენტების რეგრესის დაჩქარება საშუალოდ 3-4 დღით მეორე ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით. პირველი ჯგუფის პაციენტებს მკურნალობის მე-12-მე-14 დღეს აღინიშნებოდათ კლინიკური სურათის საგრძნობი გაუმჯობესება – ფსორიაზული პაპულების ზომაში შემცირება, დათხელება, გაფერმკრთალება და აქერცვლის გაქრობა. ჰიპერემია და ინფილტრაცია მცირდებოდა ყოველდღიურად და შესამჩნევი შედეგი აღინიშნებოდა 10-12 აბაზანის შემდეგ. აქერცვლა ქრებოდა მესამე-მეოთხე დღიდან, სამი-ოთხი აბაზანის მიღების შემდეგ ზოგიერთი პაციენტი აღნიშნავდა ზომიერი ხასიათის ქავილს, რომელიც ყოველგვარი ჩარევის გარეშე ქრებოდა. 15-16 აბაზანის შემდეგ კი, ზოგიერთი ელემენტის ცენტრში უკვე ჩანდა თითქმის საღი კანი.

უნდა აღინიშნოს, რომ პირსონის მეთოდით χ^2 -ის მნიშვნელობის კვლევისას პირველ ჯგუფში PASI-ს ინდექსი უფრო მკვეთრად შემცირდა, ვიდრე მეორე ჯგუფში, თუმცა სტატისტიკური ანალიზით განსხვავება სარწმუნო არ იყო. მიუხედავად ამისა PASI-ს ინდექსის განსაზღვრისთვის გამოყენებული ცალკეული ნიშნების მაჩვენებლების (სიწითლე, აქერცვლა, ქავილი) შემცირება პირველ და მეორე ჯგუფებს შორის სარწმუნოდ განსხვავდებოდა და χ^2 -ის მნიშვნელობა სტატისტიკურად სანდოა ($P < 0,05$). მკურნალობის შემდეგ ძირითადად მაღალი იყო მხოლოდ ინფილტრაციის მაჩვენებელი, თუმცა, მისი მნიშვნელობაც შემცირდა, მაგრამ უმნიშვნელოდ, რაც, ჩვენი აზრით, გამომდინარეობს კურორტულ მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებზე დაკვირვების მოკლე ვადიდან. ამ მცირე დროში ინფილტრაციის უკუგანვითარება შენელებულია.

ზემოთ მოყვანილი ფაქტი მიუთითებს ნუნისის წყლების პირდაპირ ანტიანთებით მოქმედებაზე და პათოლოგიური იმუნური რეაქციების დათრგუნვაზე, რადგან, როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ის კლინიკური ნიშნები, რომლებიც ბალნეოთერაპიის ჩატარების შემდგომ სწრაფად განიცდიან უკუგანვითარებას, პირდაპირ კავშირშია ფსორიაზის პათოგენეზის იმუნურ რგოლთან (სიწითლე, ქავილი). კერძოდ, მათ იწვევს იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მიერ გამოყოფილი ჰისტამინი, ციტოკინები, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი –TNF (ალფა და ბეტა) და სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ამინები. ჩვენი აზრით, წყალში დიდი რაოდენობით შემავალი სილიციუმის მქაავა, რომელიც ცნობილია როგორც ანტიანთებითი ანტიალერგიული აგენტი, პირდაპირ მოქმედებს ფსორიაზის პათომექანიზმის

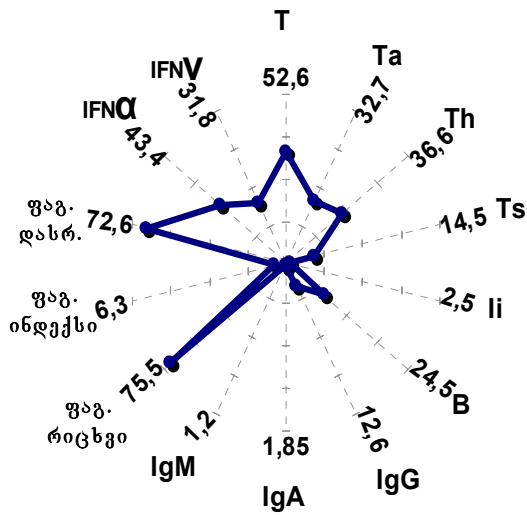
იმუნურ რგოლზე, რასაც ამტკიცებს ჩვენს მიერ ჩატარებული სისხლის იმუნოლოგიური, ბიოქიმიური და მორფოლოგიური კვლევის შედეგებიც.

3.1 ვულგარული ფსორიაზით დაავადებულით სისხლის იმუნოლოგიური მაჩვენებლების ცვლილებები ნუნისში ბალნეოთერაპიის კურსის ჩატარებისას

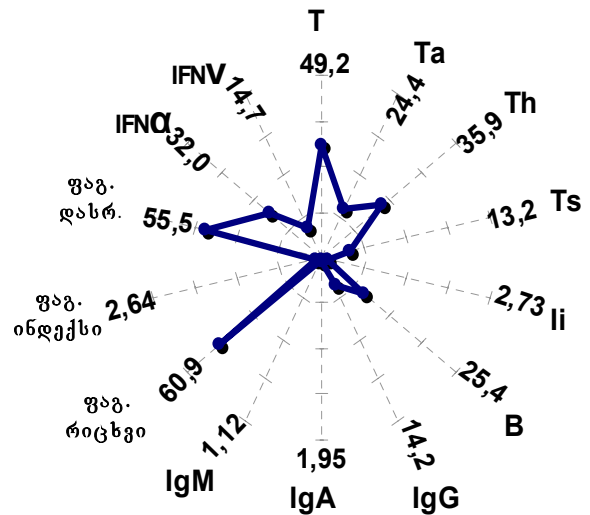
ჩვენ შევარჩიეთ ვულგარული ფსორიაზით დაავადებული 26-დან 53 წლამდე ასაკის 22 ქალი და მამაკაცი.

იმუნოგრამაზე აღნიშნულმა კვლევის შედეგებმა სერიოზული დისბალანსი აჩვენა, რომელიც გამოიხატება ჰუმორალური ფაქტორების გააქტიურებისას ფაგოციტური სისტემების და ინტერფერონის დაქვეითებაში. საგრძნობლად შემცირდა ალფა-ინტერფერონი (31,3 ერთეული/მლ, საკონტროლოში – 43,4 ერთეული /მლ, $p<0,05$) და გამა-ინტერფერონი (14,2 ერთეული /მლ, საკონტროლოში – 31,8 ერთეული /მლ, $p<0,001$). ასევე, შემცირდა ფაგოციტოზის მაჩვენებლები: ფაგოციტარული რიცხვი (63,2%), ფაგოციტარული ინდექსი (2,6 6,3-ის დროს საკონტროლოში, $p<0,001$) და დასრულებული ფაგოციტოზი (55,5% 72,6% საკონტროლოში, $p<0,01$).

ამ ფონზე არაერთგვაროვანი აღმოჩნდა T-უჯრედული რგოლის დინამიკა და იმუნიტეტის ჰუმორალური ფაქტორები. T-ლიმფოციტების საერთო რაოდენობის უმნიშვნელო შემცირებისას (49,1 51,3% საკონტროლოში) საგრძნობლად შემცირდა უჯრედების აქტიური ფრაქციის რაოდენობა (24,2% 32,6% საკონტროლოში, $p<0,02$); უმნიშვნელო იყო ცვლილებები T-ლიმფოციტების ჰელპერების და სუპრესორების პოპულაციის დროს, რამაც გამოიწვია იმუნორეგულაციის ინდექსის გაზრდა 2,69-მდე (რაც დამახასიათებელია აუტოიმუნური პროცესებისათვის) (იმუნოგრამა 1,2).



იმუნოგრამა №1. ჯანმრთელი ადამიანის



იმუნოგრამა №2. ფსორიაზით დაავადებულის

ფსორიაზის გამწვავებისას ალერგიული ფონი დადასტურდა B-უჯრედოვანი რგოლის დინამიკით, ანუ B-ლიმფოციტებისა და იმუნოგლობულინების რაოდენობის გაზრდით (განსაკუთრებით IgG – 14,3 გ/ლ-მდე 12,5 გ/ლ საკონტროლოში, $p < 0,05$).

ჩატარებული იმუნოლოგიური ანალიზით გამოვლინდა ნუნისის წყლებით ბალნეოთერაპიის მიღებისას აუტოიმუნურ პროცესებთან დაკავშირებული მაჩვენებლების ნორმალიზაცია (იმუნოგრამა 3): ადგილი აქვს იმუნორეგულაციის ინდექსის დაქვეითებას და ჰუმორული ფაქტორების მაჩვენებლების ნორმალიზაციას. დაფიქსირებულია, აგრეთვე, ფაგოციტოზის ინტენსივობის მკვეთრი მომატება და ინტერფერონის სისტემის (IFNα, IFNγ) აქტივაცია (იხ. ცხრილი №6). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ გამოკვლეული პარამეტრების ზემოთ აღნიშნული დინამიკა დამახასიათებელია მხოლოდ პაციენტებისათვის, რომლებშიც აღინიშნებოდა ბალნეოთერაპიის შემდგომი კლინიკური მდგომარეობის გაუმჯობესება.

ნუნისის მინერალური წყლებით ნამკურნალებ პაციენტებში ჩატარებული კვლევისას ჩვენს მიერ გამოვლენილია პირდაპირი კორელაცია ფსორიაზის კლინიკური სურათისა და იმუნოლოგიური მაჩვენებლების დინამიკას შორის. აღსანიშნავია ჩატარებული პროცედურების დამაკმაყოფილებელი კლინიკური ეფექტი. ნუნისის მინერალური წყლით ბალნეოთერაპიის ფონზე რემისია აღინიშნებოდა 81,8% გამოკვლეულ პაციენტებში, იმ დროს, როცა მხოლოდ

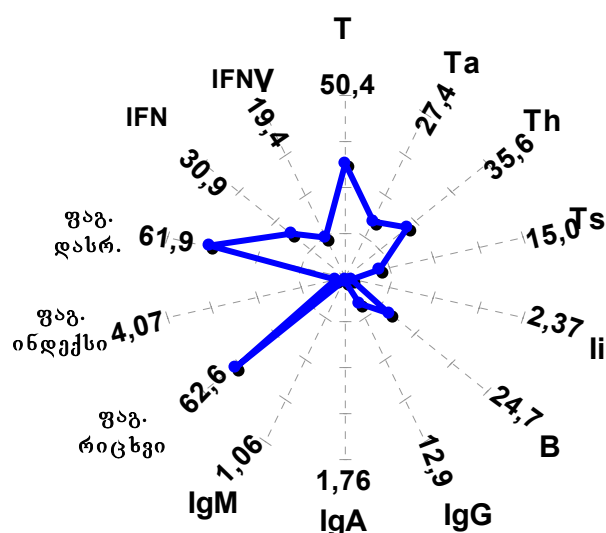
ტრადიციულ თერაპიაზე მყოფ პაციენტებში ეს მაჩვენებელი შეადგენდა 63,3%–ს ($p<0,02$). ამ დროს ყურადღება ექცეოდა ძირითადად კანის პათომორფოლოგიური დაზიანების რეზორბციას.

ჯგ* [†]	T	Ta	Th	Ts	Li	B	IgG	IgA	IgM	PhN	PhI	CPh	αIF	γIF
I	52.6	32.7	36.6	14.6	2.53	24.5	12.6	1.85	1.2	75.5	6.3	72.6	43.4	31.8
II	49.2	24.4	35.9	13.2	2.73	25.4	14.2	1.95	1.12	60.9	2.64	55.5	32.0	14.7
III	50.4	27.4	35.6	25.0	2.37	24.7	12.9	1.76	1.06	62.6	4.07	61.9	30.9	19.4

ცხრილი №6. სისხლის იმუნოლოგიური მაჩვენებლების ცვლილებები ფსორიაზის ტრადიციული მეთოდებით და ნუნისის წყლებით მკურნალობის დროს

*შენიშვნა: I ჯგუფი – კონტროლი, II ჯგუფი – ფსორიაზით დაავადებული, III ჯგუფი – ნუნისით მკურნალობა

პაციენტებზე დაკვირვება ბალნეოთერაპიის დამთავრებიდან 3–6 თვის შემდეგ მეტყველებს დაავადების რეგრესიის სტადიაში სწრაფად გადასვლაზე. მნიშვნელოვნად მცირდებოდა კანის დაზიანების ფართობი, ადგილი ჰქონდა პროლიფერაციის გაქრობას, მორფოლოგიური ელემენტების ადგილას რჩებოდა დროებითი დეპიგმენტაცია.



იმუნოგრამა №3. ნუნისის მკურნალობის შემდეგ

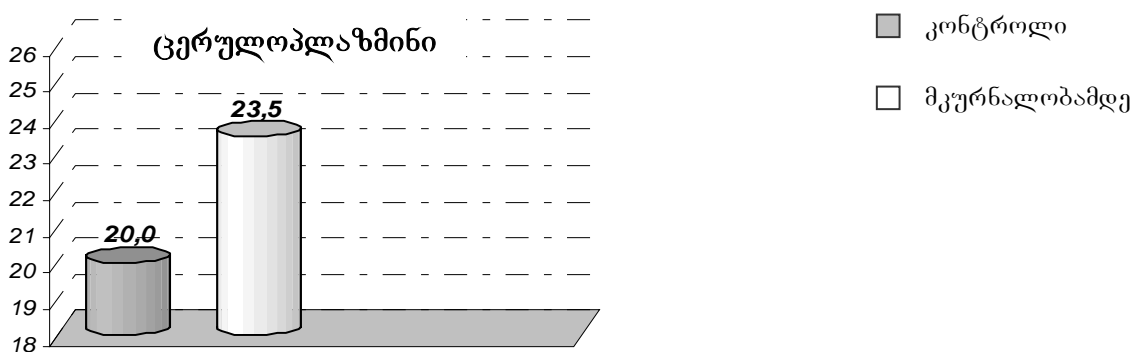
3.4 სისხლის პრო- და ანტიოქსიდანტური მაჩვენებლები ფსორიაზის დროს

ვინაიდან, ფსორიაზის განვითარების პათოგენეზში არანაკლები მნიშვნელობა ეკუთვნის დისბალანსს ორგანიზმის პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტრემას შორის, ამიტომ ჩვენ მიზნად დავისახეთ კვლევა ჩაგვეტარებინა ამ მიმართულებითაც. №7 ცხრილში მოცემულია სისხლის პრო- და ანტიოქსიდანტური სისტემის მაჩვენებლების ცვლილებები ფსორიაზის დროს.

	№	Fe ³ -ტრ g=4.3	ცპ g==2.05	Mn ² g=2.14	Fe ² g=2.25	MetHb g=6.0	HbNO g=2.01	NO
კონტროლი (ჯანმრთელი პირები)	25	30.0±1.2	20.0±0.8	-	-	-	-	16.0±0.5
ფსორიაზი მკურნალობამდე	40	27.2±0.5 p>0.05	23.5±0.3 p<0.001	5.8±0.2	13.0±0.5	2.9±0.2	8.3±1.2	10.9±0.2 p<0.001

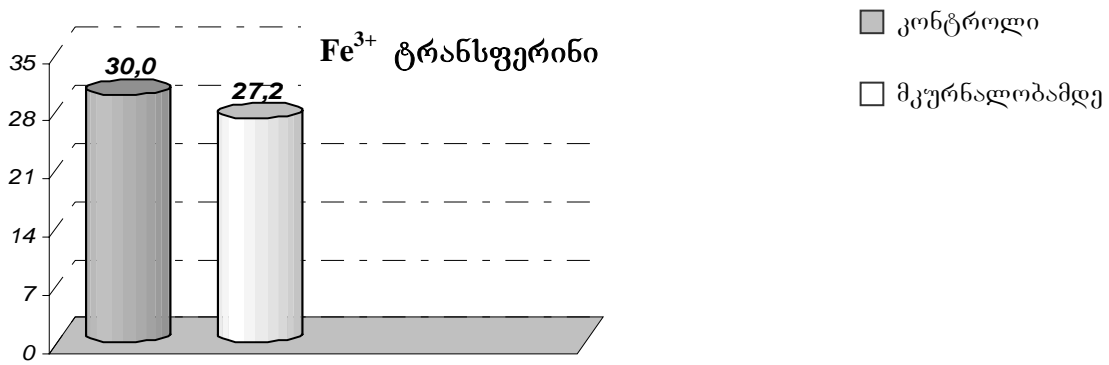
ცხრილი №7. სისხლის პარამაგნიტული ცენტრების ცვლილებები ვულგარული ფსორიაზის დროს

ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს, რომ ფსორიაზის დროს იმატებს დაუანგული ცერულოპლაზმინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 17%-ით (დიაგრამა №3).



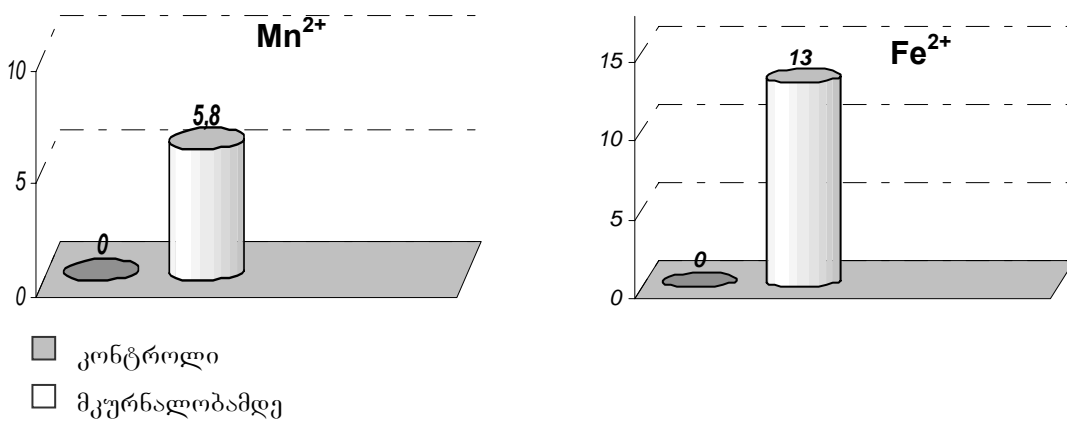
დიაგრამა №3. ცერულოპლაზმინის ეპრ მაჩვენებლების ცვლილებები ფსორიაზის დროს

Fe³⁺ ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა კი მნიშვნელოვნად არ იცვლება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით (მცირდება 90%-მდე, დიაგრამა №4).



დიაგრამა №4. ტრანსფერინის ეპრ მაჩვენებლების ცვლილებები ფსორიაზის დროს

ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლის ეპრ სპექტრში რეგისტრირდება Mn²⁺ და Fe²⁺ იონების ეპრ სიგნალები (დიაგრამა 3), რაც ორგანიზმის პროოქსიდანტური სისტემის აქტივაციაზე მიუთითებს.



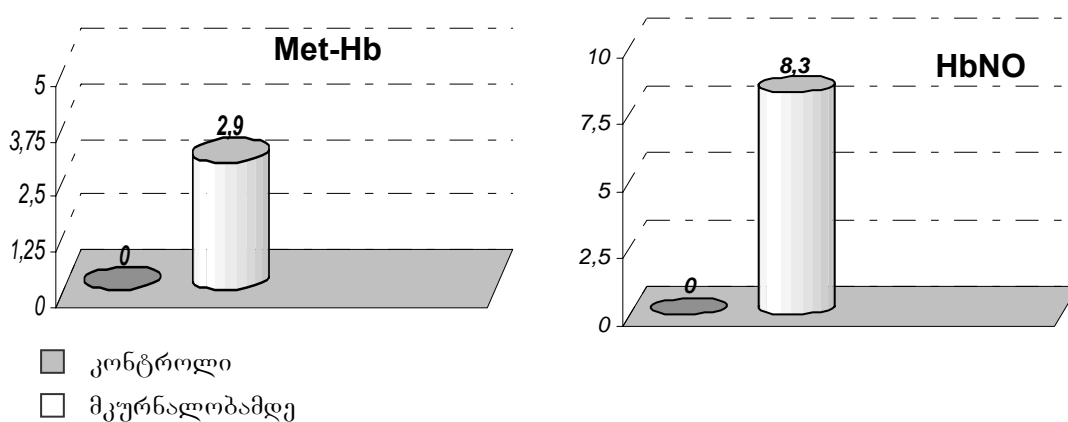
დიაგრამა №5. ცვალებადვალენტოვანი იონების ეპრ მაჩვენებლების ცვლილებები ფსორიაზის დროს

სისხლში თავისუფალი რკინის იონების (Fe²⁺) გამოჩენა განპირობებული შეიძლება იყოს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციით და უჯრედული (სუბუჯრედული) მემბრანების დარღვევით, ერთროციტების ჰემოლიზით, რკინა გოგირდოვანი ცილების დესტრუქციით, Fe³⁺ ტრანსფერინის აპოტრანსფერინად აღდგენითი გარდაქმნით და, აგრეთვე, ფერიტინიდან დეპონირებული რკინის გამოსვლით.

Mn²⁺ იონების წყაროს ორგანიზმში დაზიანებული მემბრანული სტრუქტურები და სუპეროქსიდდისმუტაზას ინაქტივაცია წარმოადგენს. ამ იონების

სისხლში გამოჩენა არის ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების აქტივაციის შედეგი და მათი შემდგომი ინტენსიფიკაციის მიზეზი.

ჩვენს მიერ გამოკვლეული ვულგარული ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტთა სისხლის ეპრ სპექტრში (ცხრილი №7, დიაგრამა №6) ერთროციტების ჰემოლიზზე მეტყველებს გამოვლენილი მეთჰემოგლობინის ინტენსიური ეპრ სიგნალი. აღსანიშნავია, რომ სისხლში მეთჰემოგლობინის შემცველობის მომატება თავისთავად ხელს უწყობს ორგანიზმში ჰიპოქსიის განვითარების და პეროქსიდული ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციას.

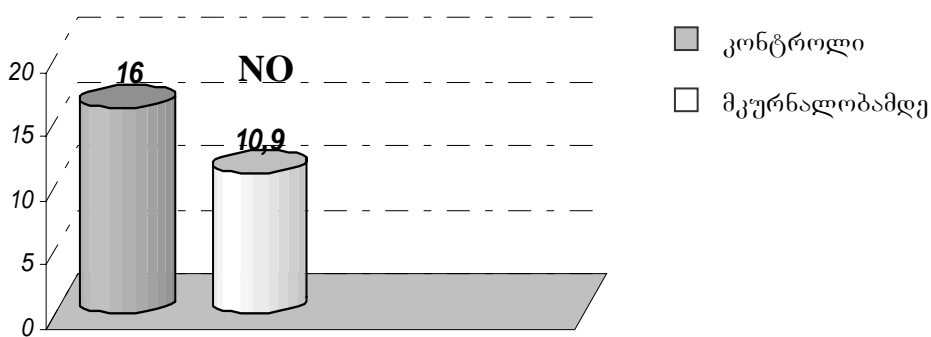


დიაგრამა №6. ჰემოგლობინის პათოლოგიური ფორმების ეპრ მაჩვენებლების ცვლილებები ფსორიაზის დროს

აქედან გამომდინარე, ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლში სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტის – ცერულოპლაზმინის აქტივობის შემცირება და თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის რეაქციების ინდუქტორების – Fe^{2+} და Mn^{2+} იონების დაგროვება მიუთითებს სისხლის პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის ბალანსის დარღვევაზე და ორგანიზმში ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციაზე. მონაცემები კორელირებენ ლიტერატურულ მონაცემებთან ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლის ერთროციტებში (Kokcam I., Naziroglu M., 1999, Utas S., et al., 2002, Kural B.V., et al., 2003, Dreva G., et al., 2002), თრომბოციტებში (Correcher R., et al., 1989), პლაზმაში (Polkanov V.S., et al., 1987, Ivanova I.P., Mareeva T.E., 1987, Relhan V., et al., 2002) და თვით დაზიანებული კანის ქსოვილში (Utas S., et al., 2002, Yildirim M., et al., 2003) ლიპიდების პეროქსიდაციის მარკერის, მალონის დიალდეჰიდის (MDA) შემცველობის მომატების შესახებ. სისხლის ფორმიანი ელემენტების, მათ შორის, ერთროციტების მემბრანებში ლიპიდების

პეროქსიდაციული დაჟანგვის აქტივაცია განაპირობებს მათი განვლადობის დაქვეითებას (Ferretti G., et al., 1989, Offidani G., et al., 1989, Trunina T.I., 1998, Grigorian V.A., et al., 1998, Miyachi Y., et al., 1993). აღსანიშნავია, რომ მეტჰემოგლობინის დაგროვება თავისთავად ხელს უწყობს ორგანიზმში ჰიპოქსიის განვითარებას და თავისუფალი ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციას.

საინტერესოა ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემები ვულგარული ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლში თავისუფალი აზოტის ჟანგვის შემცველობის შემცირების შესახებ. როგორც №7 ცხრილიში და დიაგრამა №7 მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, NO-ს ეპრ სიგნალის ინტენსივობა ფსორიაზის დროს მცირდება 32%-ით საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით.



დიაგრამა №7. აზოტის ჟანგის ეპრ მაჩვენებლების ცვლილებები ფსორიაზის დროს

როგორც ჩვენი კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, ფსორიაზის დროს ზოგიერთი ავადმყოფის სისხლში (განსაკუთრებით დაავადების მძიმე მიმდინარეობისას) თავისუფალი NO-ს შემცველობის ფონზე რეგისტრირდება აზოტის ჟანგის ჰემურ რკინასთან კომპლექსების (HbNO) ეპრ სიგნალი (ცხრილი №7, დიაგრამა №6). ამ კომპლექსების გაჩენა ფსორიაზის დროს პაციენტების სისხლში დეზოქსიმეოგლობინის დაგროვებაზე და მის ინტენსიურ ნიტროზილირებაზე მიუთითებს.

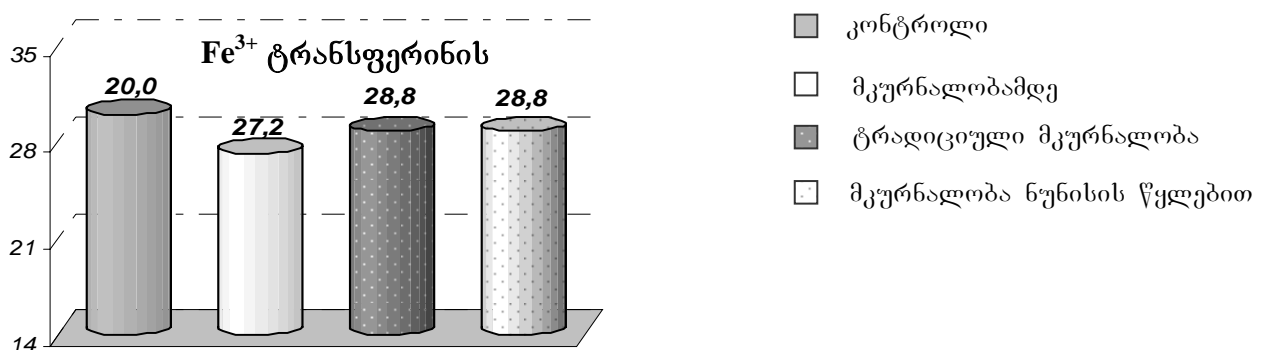
3.2 ვულგარული ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლის პრო- და ანტიოქსიდანტური სისტემის ცვლილებები ნუნისში ბალნეოთერაპიის კურსის ჩატარებისას

ცხრილში №8 მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ ტრადიციული მკურნალობის ფონზე ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლში Fe^{3+} ტრანსფერინის შემცველობა არ იცვლება, ხოლო დაუანგული ცერულოპლაზმინის შემცველობა მცირდება და უტოლდება საკონტროლო მაჩვენებლების დონეს (დიაგრამა №8,9).

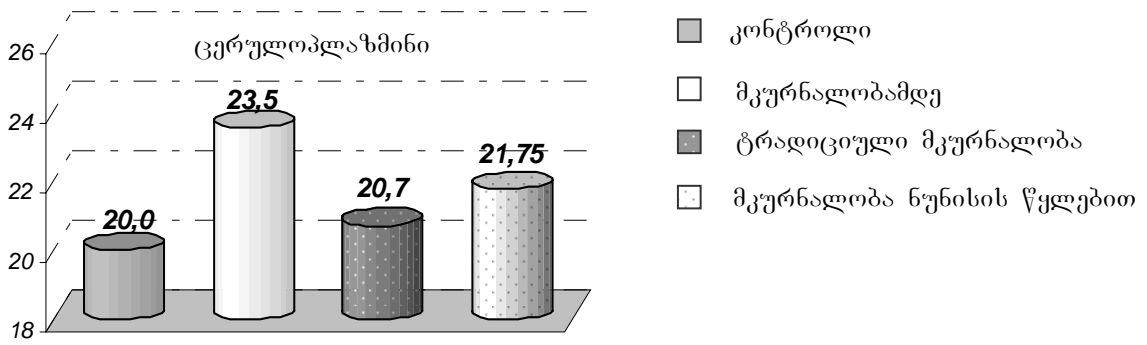
	№	Fe^{3+} -ტრ გ=4.3	ცპ გ=2.05	Mn^{2+} გ=2.14	Fe^{2+} გ=2.25	MetHb გ=6.0	HbNO გ=2.01	NO	
კონტროლი(1)	25	30.0±1.2	20.0±0.8	-	-	-	-	16.0±0.5	
ფსორიაზი მკურნალობამდე(2)	65	27.2±0.5 p >0.05	23.5±0.3 p <0.001	5.8±0.2	13.0±0.5	2.9±0.2	8.3±1.2	10.9±0.2 p <0.001	
მკურნალობის შემდეგ	ტრადიციული მკურნალობა (3)	25	28.8±0.7 p >0.05	20.7±0.5 p >0.1	3.8±0.2	8.7±0.8	1.2±0.3	-	13.9±0.5 p <0.0011
	ნუნისის წყლები(4)	40	28.8±0.8 p >0.1	21.75±0.3 p >0.1	3.5±0.3	5.6±0.5	1.1±0.6	-	15.1±0.6 p >0.1

ცხრილი №8. ვულგარული ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები ტრადიციული მეთოდებით მკურნალობის და ნუნისის ბალნეოთერაპიის დროს

ამ დროს პროოქსიდანტური სისტემის მაჩვენებლები (Mn^{2+} , Fe^{2+} იონები, მეთჰემოგლობინი) მნიშვნელოვნად აღემატება საკონტროლო მაჩვენებლების დონეს. თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობა ტრადიციული მკურნალობის ფონზე იზრდება 22%-ით საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით.

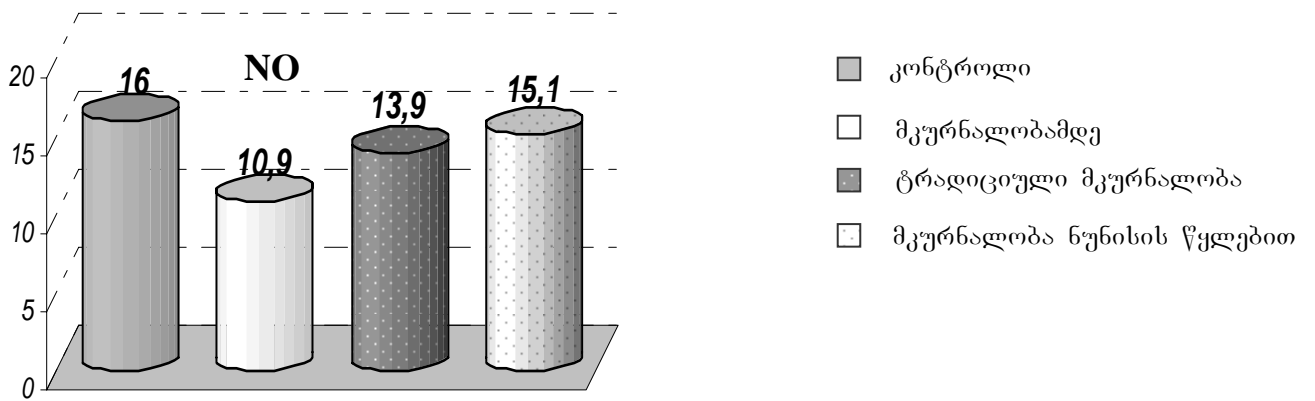


დიაგრამა №8. ტრანსფერინის ეპრ სპექტრის ცვლილებები



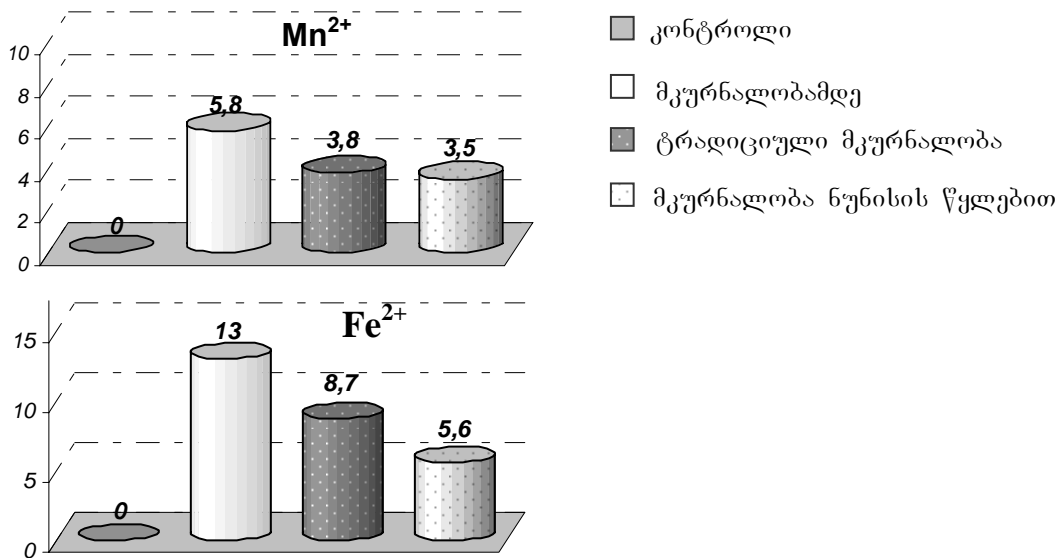
დიაგრამა №9 ცერულოპლასმინის ეპრ სპექტრის ცვლილებები

პირველი ჯგუფის პაციენტების Fe^{3+} ტრანსფერინის და დაჟანგული ცერულოპლასმინის ეპრ მაჩვენებლები არ განსხვავდება საკონტროლო ჯგუფის შესაბამისი პარამეტრების მნიშვნელობისაგან. ადგილი აქვს, აგრეთვე, სისხლში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის ნორმალიზაციას (დიაგრამა 9),



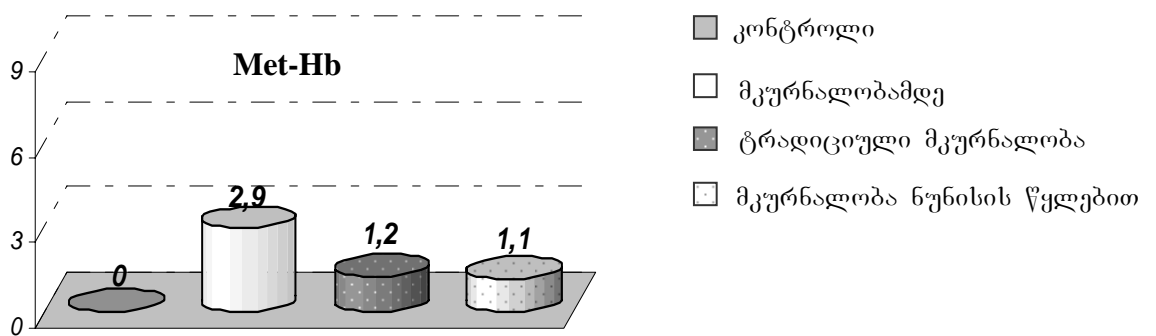
დიაგრამა №9. აზოტის ჟანგის ეპრ სპექტრის ცვლილებები

Fe^{2+} , Mn^{2+} იონების (დიაგრამა 10) და მეოქმეოგლობინის შემცირებას. პაციენტთა სისხლში ანტიოქსიდანტური ფერმენტების დონის ნორმალიზაცია ტრადიციული და ნუნისის წყლებით ბალნეოთერაპიის ფონზე მეტყველებს ორგანიზმში თავისუფალ რადიკალური ჟანგის პროცესების ინტენსივობის შემცირებაზე.



დიაგრამა №10. ცვალებადვალენტოვანი მეტალის იონების ეპრ სპექტრის ცვლილებები

ამას მოწმობს, აგრეთვე, მონაცემები სისხლის პროოქსიდანტური სისტემის აქტივობის შემცირების შესახებ ორივე ჯგუფის პაციენტებში. მაგრამ, როგორც კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, იმ პაციენტთა სისხლში, რომლებსაც უტარდებოდათ ტრადიციული მკურნალობა, თავისუფალი რკინის იონების შემცველობა მეტია, ვიდრე იმ პაციენტთა სისხლში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ბალნეოთერაპია კურორტ ნუნისში.



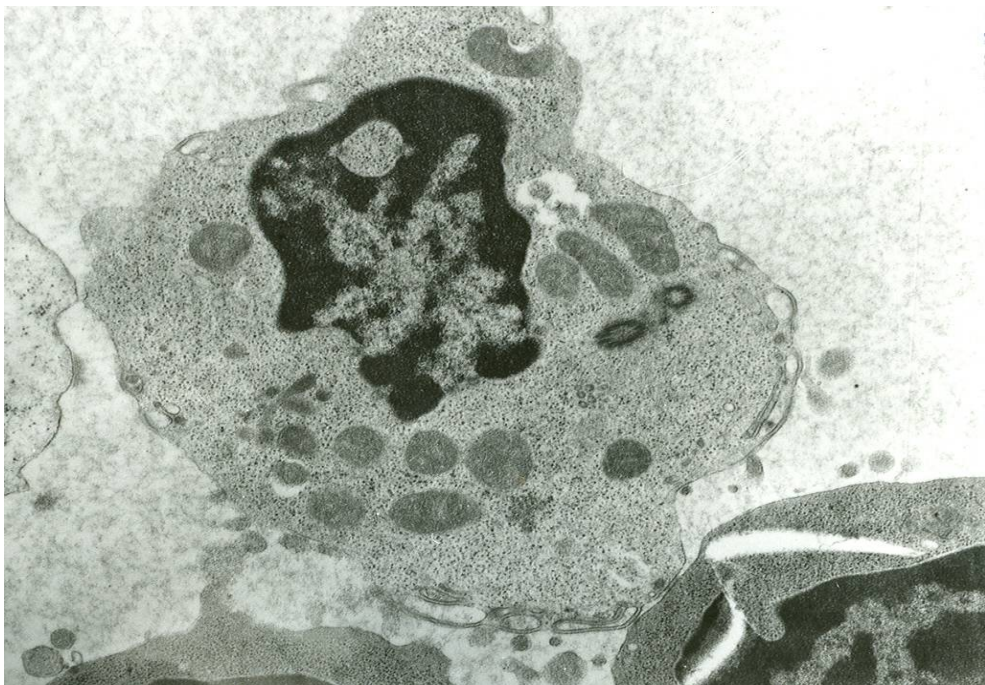
დიაგრამა №11. Met-Hb-ს ეპრ სპექტრის ცვლილებები

რკინის იონების ძალადი ძემცველობა სისხლში თავისუფალ რადიკალური უანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციის და დაავადების გამწვავების მუდმივ საშიშროებას წარმოადგენს.

3.4 ლიმფოციტების ელექტრონულმიკროსკოპული და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგები ნუნისში ბალნეოთერაპიის კურსის ჩატარებისას

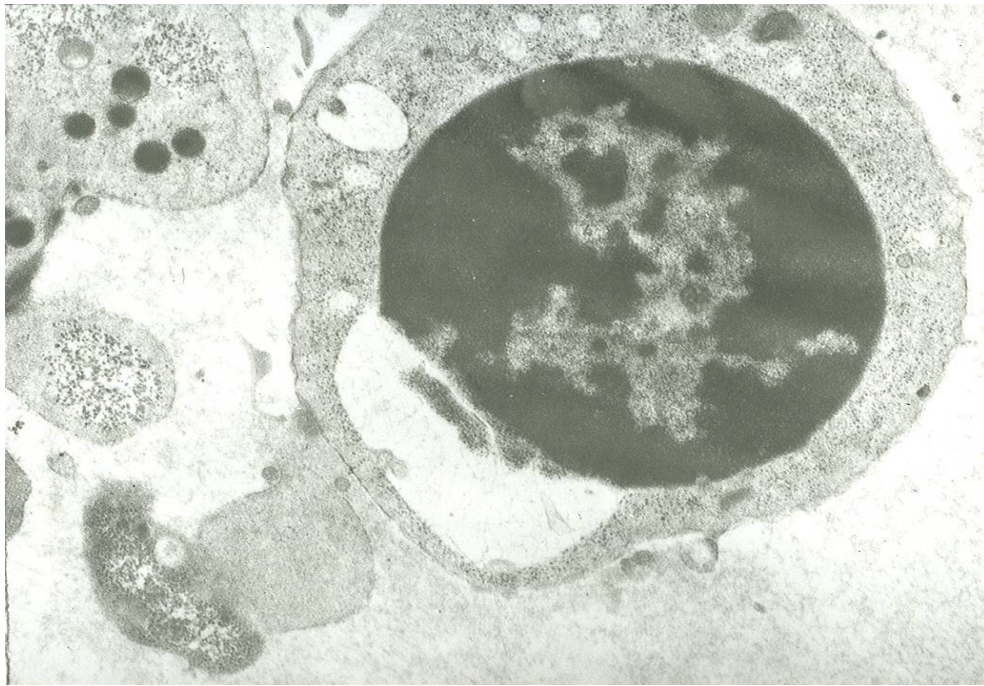
ელექტრონულმიკროსკოპული და იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევა ჩატარდა ეულგარული ფსორიაზით დაავადებული 10 პაციენტის სისხლის ნიმუშზე, მათ შორის, 4 – დისემინირებული, 6 – კეროვანი ფორმის. პაციენტთა ასაკი მერყეობდა 22-დან 46-წლამდე. 7 იყო ქალი, 3 – მამაკაცი. სამ პაციენტს აღენიშნებოდა გენეტიკური წინასწარგანწყობა. დაავადების ხანგრძლივობა ცვალებადობდა 2-დან 24 წლამდე, რემისია – 6-12 თვემდე.

ფსორიაზის ეულგარული ფორმით დაავადებულ პაციენტებს, რომელთაც ბაზისური თერაპია ჩატარდათ ნუნისში აბაზანების მიღებამდე, პერიფერიულ სისხლში აღენიშნათ ლიმფოციტების სხვადასხვა მორფოფუნქციური ვარიანტები. მათ შორის, დიდი გრანულარული უჯრედები (დგუ), რომლებსაც ახასიათებთ მკვრივი მატრიქსის მქონე მიტოქონდრიები, სავსე ელექტრონულად მკვრივი წვრილმარცვლოვანი ციტოპლაზმა, ექსტრუზიებით გამოხატული უჯრედის პლაზმოლემა (სურათი №3).

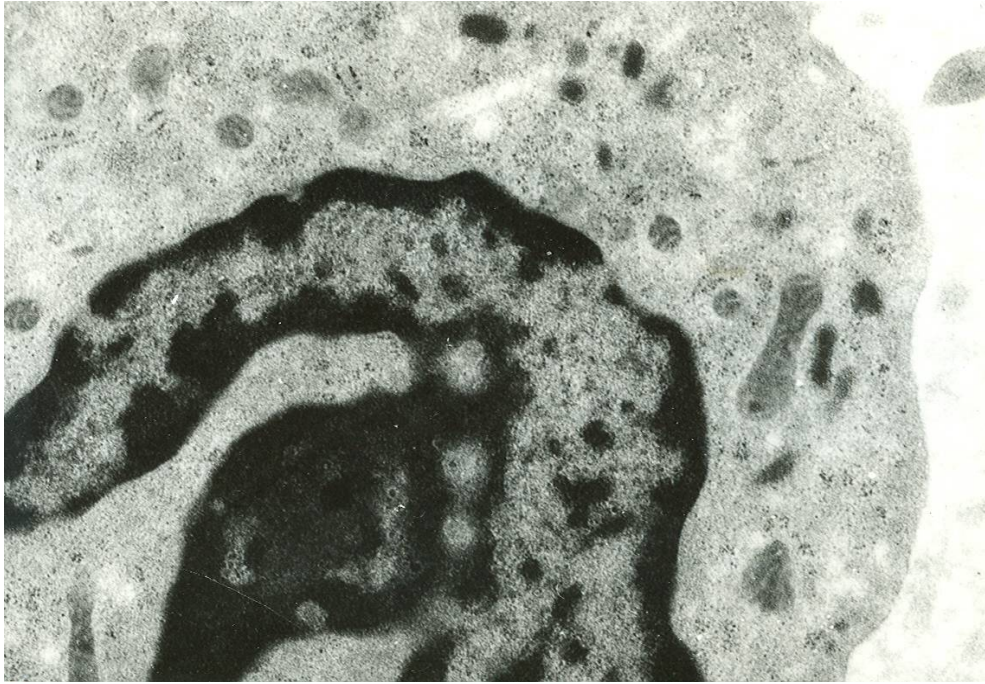


სურათი №3. ეულგარული ფსორიაზის დროს პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტის ულტრასტრუქტურა ნუნისში ბალნეოთერაპიის კურსის მიღებამდე. მკვრივი მიტოქონდრიები, ბირთვი, მრავალრიცხოვანი რიბოსომები, პლაზმოლემა ქმნის ექსტრუზიებს. X 8000.

დიდ გრანულარულ ლიმფოციტებს შორის გვხვდებოდა ლიმფოციტები, რომლებიც ქმნიან სისხლის ფირფიტებთან უჯრედულ კოოპერაციებს ციტოპლაზმური ხიდაკების საშუალებით. მათ აქვთ ბირთვის ნეკროზისა და ციტოპლაზმის ყველა ნიშან-თვისება (სურათი №4); ბირთვის ახლოს ჩანს მსხვილი მაკომპრესირებული ვაკუოლი, ციტოპლაზმის კეროვანი ღიზისი პლაზმოლემის პათოლოგიური კლაზმატოზით. ხშირად გვხვდებოდა ისეთი ლიმფოციტები, რომლებსაც ჰქონდათ უჩვეულო ფორმის ბირთვი, ქრომატინის კონდენსაცია, ციტოპლაზმაში ცეროიდის ტიპის ჩანართები (სურათი №5), რაც აპოპტოზის ან პრეაპოპტოზის ნიშნებად ითვლება (Sharov A.A. Li G-Z. et al. 2003; Vissers WH., et al 2004). Van der Fits L. et al. თვლიან, რომ ამგვარად შეცვლილი ლიმფოციტები აქტიური უჯრედებია, რომლებზეც $\alpha\beta$ ინტერფერონის სიგნალების აქტიური ექსპრესია მიმდინარეობს და ხელს უწყობენ კერატინოციტების გარდაქმნას „ფსორიაზულ“ ფენოტიპად.



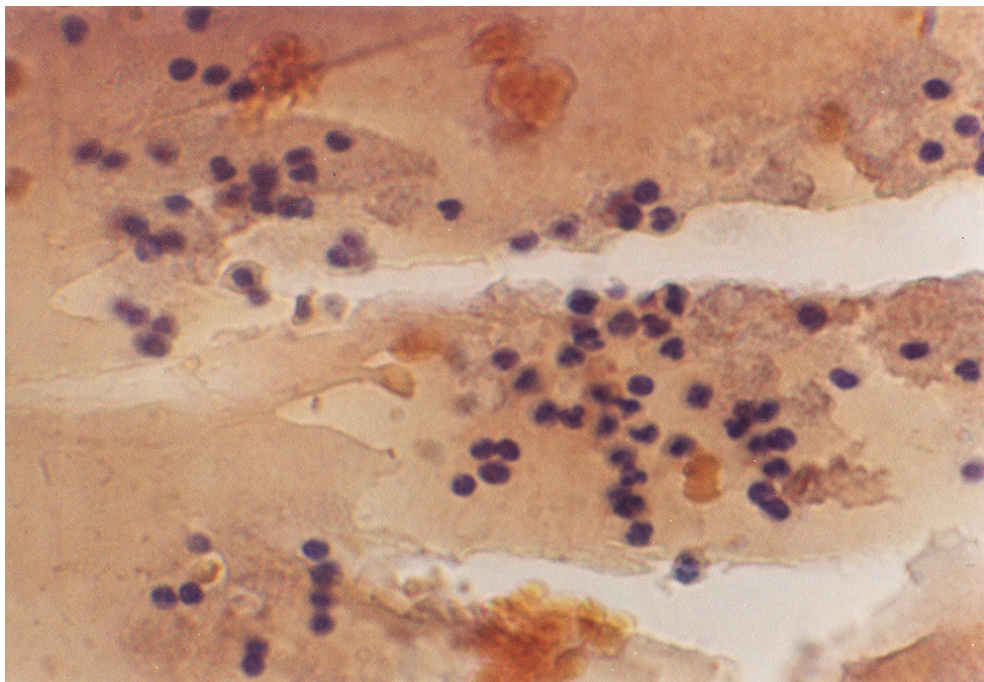
სურათი №4. ვულგარული ფსორიაზის დროს ნუნისში ბალნეოთერაპიის მიღებამდე ლიმფოციტის ბირთვის ნეკროზი, მსხვილი მაკომპრესირებული ვაკუოლის წარმოქმნა. ჩანს სისხლის ფირფიტების კოოპერაცია. X10000.



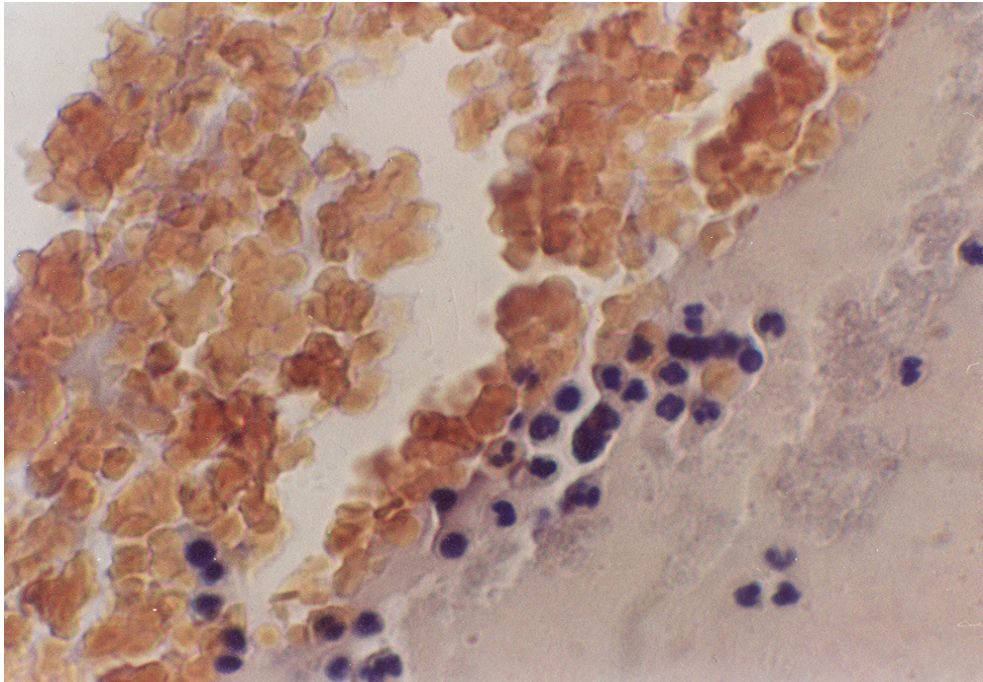
სურათი №5. ლიმფოციტის ბეჭდისებრი ბირთვი, ციტოპლაზმაში ცეროიდის ტიპის ჩანართი. პერიფერიული სისხლი ვულგარული ფსორიაზის დროს ნუნისში ბალნეოთერაპიის მიღებამდე. X14000.

ბალნეოთერაპიის მიღებამდე პაციენტების პერიფერიული სისხლის ნიმუშში ლიმფოციტების პრეაპოპტოზურ P-53 ცილებზე იმუნოჰისტოქიმიური რეაქციების მონაცემთა მიხედვით, მცირე კლასტერებად (სურათი №6 ა და ბ), შეჯგუფებული ლიმფოციტების იმუნოდადებითი სურათი გამოვლინდა.

ლიმფოციტებში P-53-ზე იმუნოჰისტოქიმიური რეაქცია ვულგარული ფსორიაზის დროს მკურნალობამდე (სურათი №6, ა და ბ).



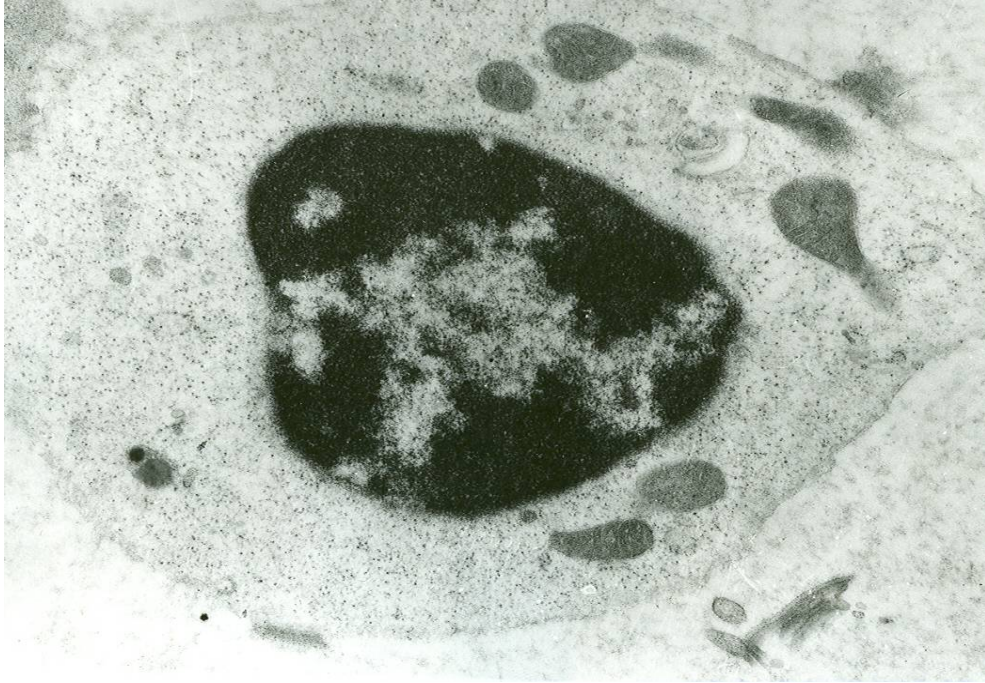
სურათი №6, ა. P-53-ის ექსპრესია ლიმფოციტების ბირთვში, იმუნოპეროქსიდაზული მეთოდი. X160.



სურათი №6, ბ. P-53 დადებითი ლიმფოციტები ქმნიან კლასტრებს. X160.

ნუნისში ბალნეოთერაპიული კურსის ჩატარების შემდეგ პერიფერიული სისხლის ნიმუშში ვლინდებოდა ლიმფოციტები, რომელთა უმრავლესობაც შეესაბამება სტაბილური ულტრასტრუქტურის სურათს. მცირე ლიმფოციტებში (სურათი №7) წარმოდგენილია მცირე რაოდენობის მიტოქონდრიები, ერთეული რიბოსომები, პოლიგონალური პატარა ბირთვი. დიდ ლიმფოციტებს ჰქონდათ ორგანელებით, მათ შორის, რიბოსომებით, უფრო მეტად დატვირთული ციტოპლაზმა, მსხვილი ბირთვები, რომლებშიც ჩანდა ბირთვაკები (სურათი №8), რაც მთლიანობაში ადასტურებს ლიმფოციტების ტრანსკრიფციული აქტივობის გაძლიერებას. Kocak M., Bozdogan O. at al. მიუთითებენ, რომ რეაქციების ანტიაპოპტოზური კასკადი შეიცავს ლიმფოციტებზე bcl-2 ექსპრესიის აღდგენას სინთეზური აქტივობის ნიშნებით. Лаптев М.В, Никулин Н.К. აღნიშნავენ, რომ ბაზალური შრის კერატინოციტების სივრცობრივი განაწილების თანამედროვე კონცეფცია ღეროვანი უჯრედების მაღალი შემცველობით (~60%) ითვალისწინებს T- უჯრედების აპოპტოზის ხარისხის დაქვეითებისას პროლიფერაციის ინდექსის შემცირებას და კლინიკურ რემისიას, P-53 ექსპრესიის დაქვეითებას და ეპიდერმისში ფსორიაზული კერების სწრაფ გასუფთავებას. მსგავსი მონაცემები

მიღებულია Ca^{2+} ბლოკატორების გამოყენებისას (Heenen M., et al 2003), რომელიც ფსორიაზის გააქტივებას უწყობს ხელს.

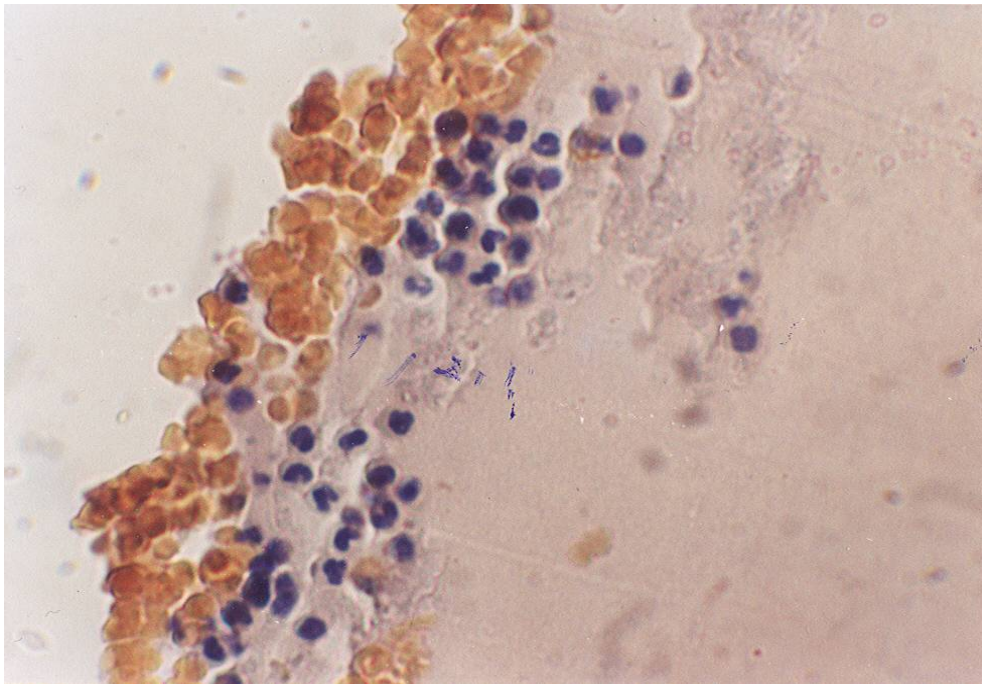


სურათი №7. პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების ულტრასტრუქტურა ვულგარული ფსორიაზის დროს ნუნისში ბალნეოთერაპიის კურსის მიღების შემდეგ. მცირე ლიმფოციტები მკვრივი ბირთვით და მიტოქონდრიების მკვეთრი სტრუქტურით. X10000.

იმუნოჰისტოქიმიური რეაქციის შედეგები P-53-ზე, ასევე, მიუთითებენ ლიმფოციტებზე პრეაპოპტოზური ცილების ექსპრესიის შემცირებას და მათ დეზაგრეგაციას (სურათი №9).



სურათი №8. პერიფერიული სისხლის დიდი გრანულარული ლიმფოციტი ვულგარული ფსორიაზის დროს ნუნისში ბალნეოთერაპიის კურსის მიღების შემდეგ. ჩანს მსხვილი ბირთვი და ბირთვაკი, მრავალრიცხოვანი რიბოსომები და მიტოქონდრიები X1000.



სურათი №9. იმუნოჰისტოქიმიური რეაქცია P-53-ზე პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში ნუნისში ბალნეოთერაპიის კურსის მიღების შემდეგ. არ აღინიშნება P-53-ის ექსპრესია ვულგარული ფსორიაზით დაავადებულთა ლიმფოციტების ბირთვში. იმუნოპეროქსიდაზული მეთოდი. X160.

ამრიგად, პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში P-53 ცილის ექსპრესიისა და მათი ულტრასტრუქტურის შესწავლამ გამოავლინა ამ ტიპის უჯრედთა

აქტივობა, აპოპტოზის და ნეკროზის ტიპის ცვლილებები P-53 ცილის მაღალი ექსპრესიით ბალნეოთერაპიის კურსის მიღებამდე. ბალნეოთერაპიული კურსის ჩატარების შემდეგ კლინიკური გაუმჯობესების და ეპიდერმისის ფსორიაზული დაზიანების კერების შემცირების ფონზე იკვეთებოდა ლიმფოციტები ბირთვის ტრანსკრიფციული აქტიურობის გაძლიერების და P-53 ცილის ექსპრესიის დაქვეითების ნიშნებით.

3.5 ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტთა ფსიქოლოგიური მდგომარეობის განსაზღვრა

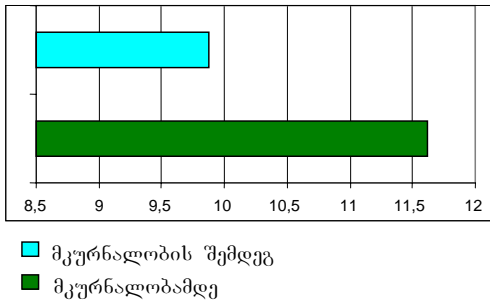
კვლევებმა დაადასტურა ფსიქიური ტრავმებისა და არასასურველი ვითარებების მნიშვნელოვანი როლი ფსორიაზის მიმდინარეობაზე. ვინაიდან ჩვენს მიერ გამოკითხული პაციენტები დაავადების გამომწვევი და მაპროვოცირებელი მიზეზებიდან უპირატესობას სტრესულ ფაქტორებს ანიჭებენ, განსაკუთრებული აქცენტი ფსიქოლოგიურ ფაქტორებზე გავამახვილეთ.

ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტთა ფსიქოლოგიური კვლევა ჰოპკინსის SCL-90-R, ბეკის დეპრესიის (BDI) და სპილბერგერის სიტუაციური და პიროვნული შფოთვის (STAI) კითხვარებით ჩატარდა 209 (88,6%) ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტზე. მათ შორის, [(43 და 39) ანუ (30,28% და 43,33%)] ქალზე (ასაკი – 16-დან 75-მდე) და [(76 და 51) ანუ (53,52% და 56,66%)] კაცზე (ასაკი – 16-დან 90-მდე). რადგან ჩვენი კითხვარები არასრულწლოვნებზე არ გამოიყენება, დანარჩენმა 23-მა (9,9%) ასაკის გამო ფსიქოლოგიურ ტესტირებაში მონაწილეობა ვერ მიიღო. საერთოდ, სპეციალურ ანკეტებს ბავშვების შესახებ მშობლები ავსებდნენ. მიღებული მასალის გაანალიზებისას გავითვალისწინეთ რამდენიმე ფაქტორი. კერძოდ: ასაკი, სქესი, კლინიკური ფორმა, ოჯახური მდგომარეობა, დაავადების გამოვლინების ასაკი, დაავადების ხანგრძლივობა, თანმხლები დაავადებები, დაავადების გამწვავების მაპროვოცირებელი ფაქტორები, პირველადი მანიფესტაციის მიზეზები, მავნე ჩვევები (ალკოჰოლისა და თამბაქოს მოხმარება), გენეტიკური დატვირთვა და რემისიების ხანგრძლივობა.

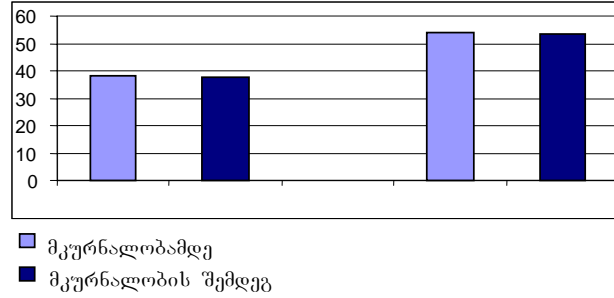
მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ მონაცემთა შედარებამ გვიჩვენა, რომ მკურნალობის შედეგად თითქმის ყველა მაჩვენებელი შემცირდა. ეს ნათლად ჩანს ჩვენს მიერ შედგენილ ჰისტოგრამებზე.

ფსორიაზით დაავადებულთა ფსიქოლოგიური მაჩვენებლების ჰისტოგრამა

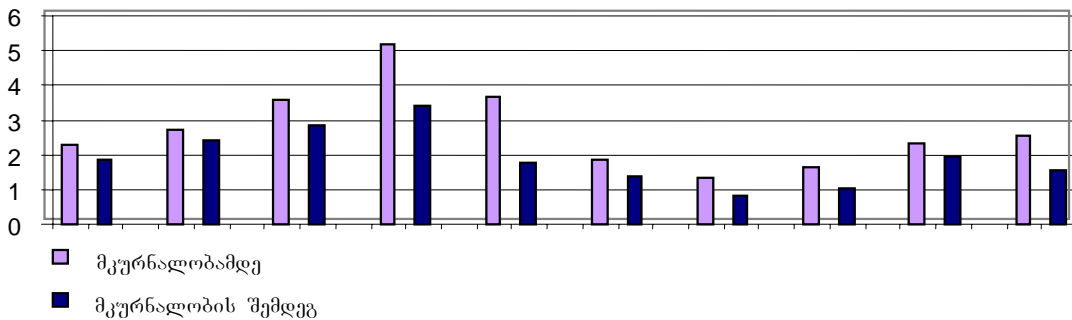
ჰისტოგრამა №1. ბიკი



ჰისტოგრამა №2. სპილბერგერი



ჰისტოგრამა №3. ჰოპკინსი



ცვლილების თვალსაჩინოებისათვის, ქვემოთ მოყვანილი ცხრილი №9 განსხვავებათა სანდობას გვიჩვენებს.

BEKI_D - BEKI	1,75	0,000
SPIL_1_D - SPIL_1	0,46	0,193
SPIL_2_D - SPIL_2	0,58	0,042
HOP_1_D - HOP_1	0,42	0,008
HOP_2_D - HOP_2	0,30	0,101
HOP_3_D - HOP_3	0,75	0,001
HOP_4_D - HOP_4	1,76	0,000
HOP_5_D - HOP_5	1,87	0,000
HOP_6_D - hop-6	0,49	0,000
HOP_7_D - HOP_7	0,50	0,000
HOP_8_D - HOP_8	0,60	0,000
HOP_9_D - HOP_9	0,36	0,032
HOP_10_D - HOP_10	1,01	0,000

ცხრილი №9.

სპილბერგერის ტესტის სიტუაციური შფოთვის დონის და ჰოპკინსის ტესტის ობსესიურ-კომპულსური განზომილების მიხედვით, განსხვავებები არ არის სანდო. დანარჩენ შემთხვევებში განსხვავება სანდოა ($p < 0,05$). სანდობა კი იმაზე მიუთითებს, რომ მკურნალობის შემდეგ საერთო სურათში პარამეტრების მაჩვენებლებმა დაიწია.

განვიხილოთ თითოეული მათგანი.

ბეკის დეპრესიის საკვლევი კითხვართ მკურნალობამდე მიღებული მთლიანი ჯგუფის საშუალო მონაცემი 11,62-ა, რაც შეესაბამება ნორმატივის საშუალოზე დაბალ მაჩვენებელს (ნორმატივი 12,6). მკურნალობის შედეგად ჯგუფური საშუალო მონაცემი შემცირდა და 9,87 გახდა. ე.ი. ეს მონაცემიც შეესაბამება საშუალოზე დაბალ მაჩვენებელს. სხვაობა მონაცემებს შორის მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ სანდოა ($p < 0,05$).

სპილბერგერის შფოთვის საკვლევი ტესტის დამუშავების შედეგად მკურნალობამდე მიღებული მთლიანი ჯგუფის საშუალო მონაცემი სიტუაციური შფოთვის მიხედვით განისაზღვრა 38,21 ქულით, რაც შეესაბამება საშუალოზე დაბალ მონაცემს (ნორმატივი 44). მონაცემი მკურნალობის შედეგად შემცირდა (37,76), თუმცა, სხვაობა არასანდოა ($p > 0,05$), რაც ნიშნავს, რომ სიტუაციური შფოთვის შემთხვევაში მნიშვნელოვანი ცვლილება არ მომხდარა, ანუ შენარჩუნდა ისედაც საშუალოზე დაბალი შფოთვა.

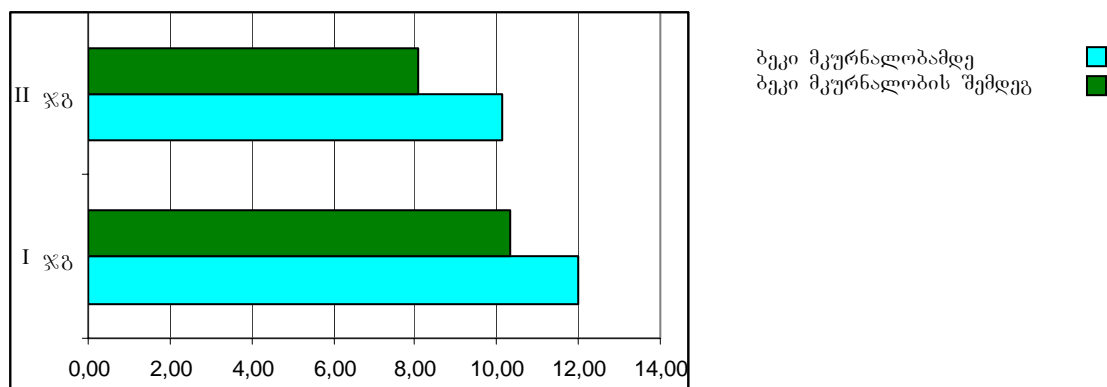
პიროვნული შფოთვის მაჩვენებელი მთლიანი ჯგუფის საშუალო მაჩვენებლის მიხედვით არის 53,89, რაც შეესაბამება შფოთვის მაღალ დონეს (ნორმატივი 42). მკურნალობის შედეგად ამ მონაცემმა დაიკლო და 53,30 გახდა. სხვაობა მონაცემებს შორის მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ სანდოა ($p < 0,05$).

ჰოპკინსის კითხვარი ხელს უწყობს ფსიქიკური სიმპტომოკომპლექსის გამოვლენას. ჩვენ დავინტერესდით, როგორი ფსიქიკური სიმპტომოკომპლექსი გამოუვლინდებოდათ ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტებს. ამ ტესტით მიღებული მთლიანი ჯგუფის საშუალო მონაცემი აღმოჩნდა ძალიან დაბალი, ანუ გაირკვა, რომ ფსორიაზისათვის ნაკლებადაა დამახასიათებელი ჰოპკინსის კითხვარის მიხედვით გამოსავლენი სიმპტომოკომპლექსები. ეს კიდევ ერთხელ ადასტურებს, რომ თვითოეულ დაავადებას მხოლოდ მისთვის დამახასიათებელი სიმპტომოკომპლექსი აქვს. ჩვენს შემთხვევაში, ჰოპკინსის ტესტის მთლიან სურათში წამყვან ადგილებზე გამოიკვეთა შემდეგი ფაქტორები: დეპრესია (5,18), შფოთვა (3,66), დაურწმუნებლობა სოციალურ კონტაქტებში (3,60).

ჯგუფებს შორის შედარება

ჯგუფებს შორის შედარებისას აღინიშნა განსხვავება საერთო მონაცემებში. კერძოდ, ბეკის საკვლევი კითხვართ პირველ ჯგუფში დეპრესიის საშუალო ჯგუფური მონაცემი (მკურნალობამდე 12 და შემდეგ 10,3) უფრო

მაღალია, ვიდრე მეორეში (მკურნალობამდე 10,13 და შემდეგ 8,07). რაც შეეხება ამ მონაცემების ცვლილებებს მკურნალობის შემდეგ, ორივე ჯგუფში ერთნაირი კანონზომიერებით კლებულობს.



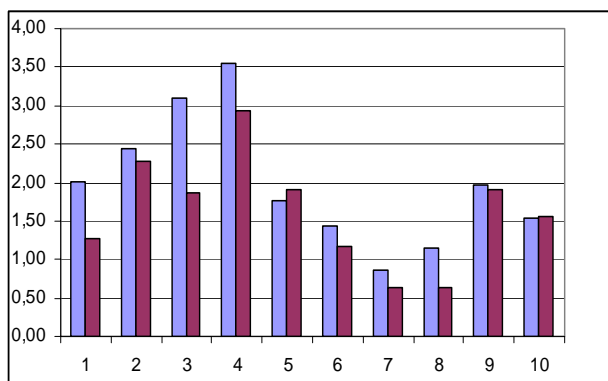
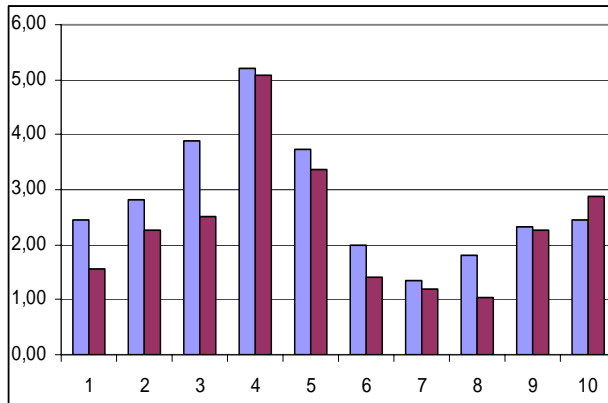
დიაგრამა №12. ფსორიაზით დაავადებულითა დეპრესიის მაჩვენებლები

პირველ და მეორე ჯგუფებს შორის სპილბერგერის მეთოდით შფოთვის ფსიქოლოგიური მაჩვენებლების შედარება მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ გვაძლევს შემდეგ სურათს: პირველ ჯგუფში მკურნალობამდე სიტუაციური შფოთვის საშუალო მაჩვენებელი (37,58) უფრო დაბალია, ვიდრე მეორე ჯგუფში (40,73). რაც შეეხება შედეგებს მკურნალობის შემდეგ, პირველი ჯგუფის სიტუაციური შფოთვის საშუალო მაჩვენებელი თითქმის არ შეცვლილა, ხოლო მეორე ჯგუფის საშუალო მაჩვენებელი დაიწია. სხვაობა მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ სტატისტიკურად სანდოა.

პიროვნული შფოთვის შემთხვევაში საწინააღმდეგო სურათია, ანუ პირველი ჯგუფის პაციენტების პიროვნული შფოთვა უფრო მაღალია (54,26), ვიდრე მეორე ჯგუფისა (52,40). ორივე მონაცემმა მკურნალობის შემდეგ კანონზომიერად დაიკლო და გახდა საშუალოდ (53,84) და (51,14) – შესაბამისად. აღნიშნულის საფუძველზე შეიძლება ითქვას, რომ ფსიქოლოგიური დადებითი ფონი (პიროვნული შფოთვის დონის დაწევა) რემისიის დადგომას კიდევ უფრო უწყობს ხელს. თუმცა, აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მეორე ჯგუფის შემთხვევაში სიტუაციური შფოთვის კლება აღინიშნება, რაც კომპლექსური და წარმატებული მკურნალობის უდაო ეფექტურობაზე მიუთითებს.

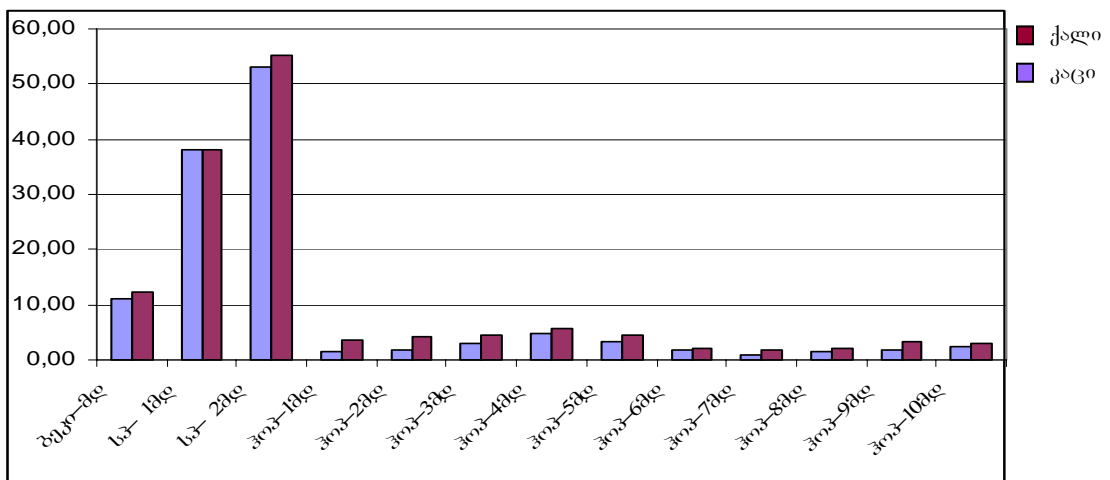
ჰოპკინსის კითხვარის მიხედვით მკურნალობამდე, პირველი ჯგუფის პაციენტებს თითქმის ყველა შკალის მიხედვით პარამეტრების უფრო მაღალი მაჩვენებლები აქვთ, ვიდრე მეორე ჯგუფისას. განსაკუთრებით კი ისეთი შკალური მაჩვენებლების მიხედვით, როგორცაა ინტერპერსონალური სენსიტიურობა,

სომატიზაცია, აკვიატებულობა, მტრულობა და პარანოიალური აზრები. მკურნალობის შედეგად მონაცემები შემცირდა.

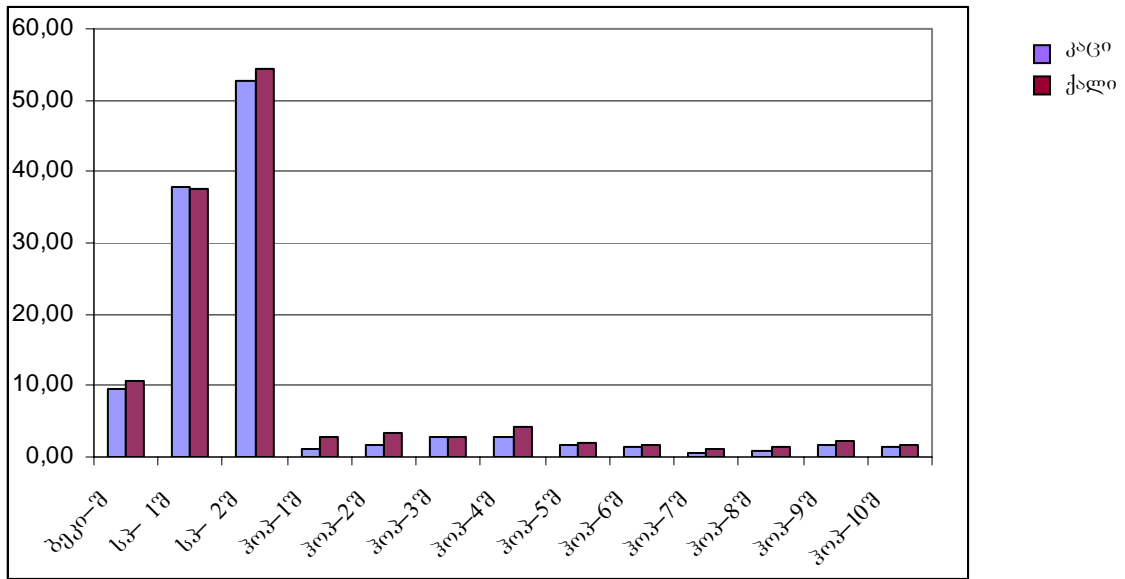


დიაგრამა №13. ფსორიაზით დაავადებულთა ჰოპკინსის მაჩვენებლები მკურნალობამდე
 დიაგრამა №14. ფსორიაზით დაავადებულთა ჰოპკინსის მაჩვენებლები მკურნალობის შემდეგ

სქესებს შორის შედარებამ გვიჩვენა, რომ ქალების მონაცემთა მაჩვენებლები თითქმის ყველა შკალაზე (გარდა სიტუაციური შფოთვის შკალისა) მაღალია, ვიდრე მამაკაცებისა.

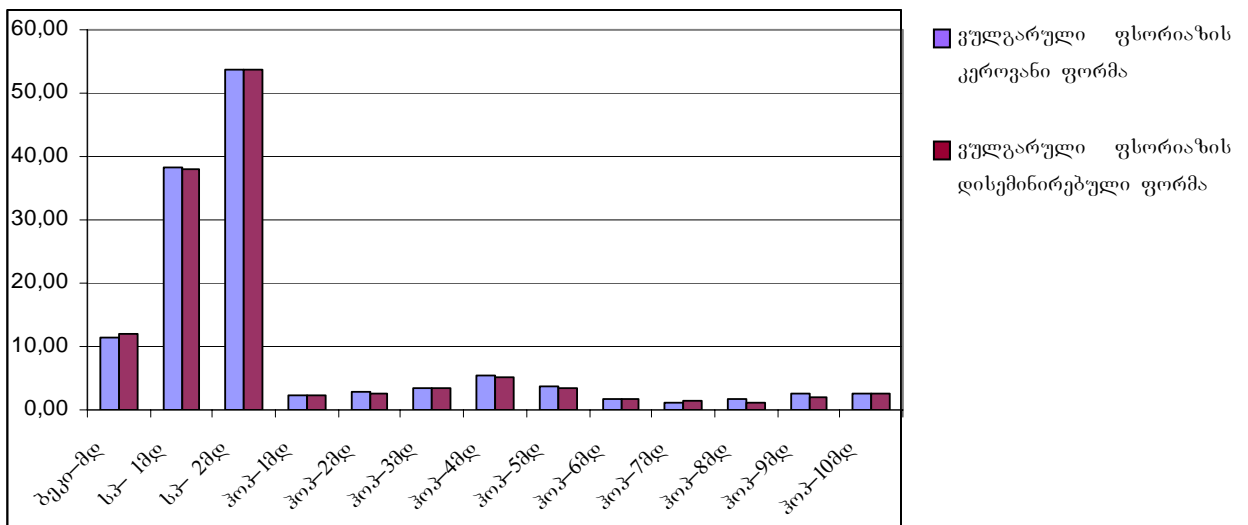


დიაგრამა №15. ფსორიაზით დაავადებულთა ფსიქოლოგიური მაჩვენებლები მკურნალობამდე

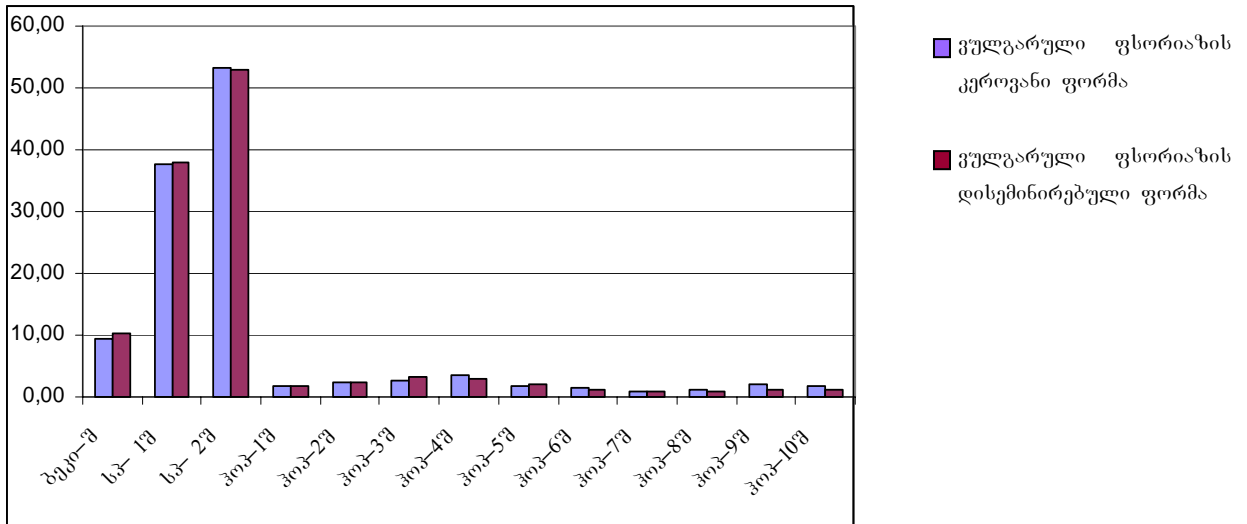


დიაგრამა №16. ფსორიაზით დაავადებულთა ფსიქოლოგიური მანევრებლები მკურნალობის შემდეგ

კლინიკური ფორმების მიხედვით, მნიშვნელოვანი განსხვავებები არ შეინიშნება არც მკურნალობამდე და არც მკურნალობის შემდეგ.

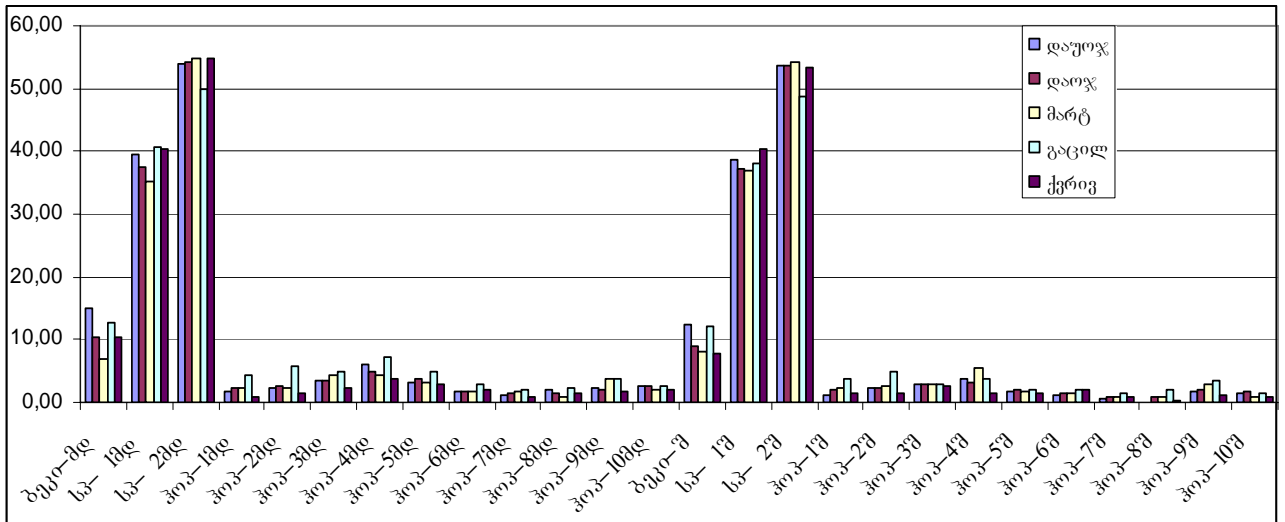


დიაგრამა №17. ფსორიაზით დაავადებულთა ფსიქოლოგიური მანევრებლები მკურნალობამდე



დიაგრამა №18. ფსორიაზით დაავადებულთა ფსიქოლოგიური მანკვებლები მკურნალობის შემდეგ

სხვადასხვა ფაქტორის განხილვისას (სქესი, ასაკი, ოჯახური მდგომარეობა და ა.შ.) ყურადღება მივაქციეთ და ცალკე განხილვის საგნად მივიჩნიეთ სწორედ ის ფაქტორები, რომელთა მიხედვითაც თვალსაჩინო განსხვავება შეინიშნებოდა. ერთ-ერთი ასეთი ყურადსაღები ფაქტორი აღმოჩნდა **ოჯახური მდგომარეობა**, ამასთანავე ყურადღება გავამახვილეთ მკურნალობამდე და მკურნალობის ჩატარების შემდეგ არა ყველა ფსიქოლოგიური ფაქტორის მანკვებელზე, არამედ სწორედ იმ მონაცემებზე, რომელთა შორის მნიშვნელოვანი განსხვავებები არსებობს. **ოჯახური მდგომარეობის** მიხედვით მონაცემთა განხილვა გვაძლევს შემდეგ სურათს: ბეის დეპრესიის კვლევის მეთოდით მიღებულ მონაცემთა შედარებისას, მკურნალობამდე მიღებული მთლიანი ჯგუფის საშუალო მონაცემი ყველაზე მაღალი აქვს დაუოჯახებელ (გასათხოვარი, უცოლო) პირებს და შეესაბამება 15,03; ხოლო ყველაზე დაბალი 45 წელს გადაცილებულ დაუოჯახებელ (გაუთხოვარი, ბერბიჭა) პირებს და იგი შეესაბამება 7-ს. მკურნალობის შედეგად გასათხოვარი და უცოლო პირების ჯგუფურმა საშუალო მონაცემმა დაიკლო და გახდა 12,33 სხვაობა მონაცემებს შორის მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ სტატისტიკურად სანდოა. რაც შეეხება 45 წელს გადაცილებულ დაუოჯახებელ პირებს, მათმა ჯგუფურმა საშუალო მონაცემმა მკურნალობის შედეგად მოიმატა და გაუტოლდა 8,13.



დიაგრამა №19. ფსორიაზით დაავადებულთა ფსიქოლოგიური მახვენებლები ოჯახური მდგომარეობის მიხედვით

სპილბერგერის ტესტით გამოკვლევისას, პიროვნული შფოთვის შემთხვევაში მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგაც აღინიშნება საკმაოდ მაღალი მახვენებლები. ყველაზე დაბალი მახვენებლებით ხასიათდებიან განქორწინებული პირები 49,80, რაც თითქმის 6 ქულით ჩამორჩება დანარჩენი ჯგუფების მონაცემებს. თუმცა, მათი მონაცემიც მაღალი შფოთვის დონეს შეესაბამება.

რაც შეეხება სიტუაციურ შფოთვას, ყველაზე დაბალი დონე გამოხატული აქვთ 45 წელს გადაცილებულ დაუოჯახებელ პირებს. ამ ჯგუფის საშუალო მონაცემი შეესაბამება 35,25-ს. მკურნალობის შედეგად მათი ჯგუფური საშუალო მონაცემები იმატებს და უტოლდება 37-ს.

პოპკინსის ტესტის ათივე ფაქტორის მიხედვით, ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტებს შორის მკურნალობამდე ყველაზე მაღალი მახვენებლები შკალაზე აქვთ განქორწინებულ პირებს. თუმცა, ეს განსხვავება ერთის მხრივ უმნიშვნელოა, ხოლო მეორეს მხრივ, როგორც აღრე ითქვა, არ განსაზღვრავს პიროვნულ თავისებურებას და, შესაბამისად, სოციალური სტატუსიდანაც არ გამომდინარეობს. ამიტომ განსაკუთრებული აქცენტი ამ შემთხვევაში არ გაკეთდება.

4. მიღებული შედეგების განსჯა

ფსორიაზი კანის ქრონიკული დაავადებაა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია კერატინოციტების პროლიფერაციის საგრძნობი ინტენსიფიკაცია, კერატინოციტების დიფერენციაციის დარღვევა, დერმულ კაპილარებში სისხლის მიმოქცევის მოშლა და დერმული და ეპიდერმული T უჯრედების, მონოციტების, მაკროფაგების და ნეიტროფილების აქტივაცია (Das U.N., et al., 1992). დღეისათვის დადგენილია, რომ ფსორიაზის განვითარებაში მნიშვნელოვანია ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმი, ლიმფოკინების სეკრეციის დარღვევა, თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის და ლიპიდების პეროქსიდაციის ინტენსიფიკაცია (Das U.N., et al., 1992, Popov I., et al., 1990, Popov I., et al., 1991, Severin E., et al., 1999, Baz K., et al., 2003, Trouba K.J., et al., 2002, Maccarrone M., et al., 1997).

ჩვენი კვლევის შედეგებმა გვიჩვენა, რომ ფსორიაზით დაავადებული პაციენტების სისხლში მკვეთრად იზრდება დაჟანგული ცერულოპლაზმინის შემცველობა, იმ დროს, როცა Fe^{3+} -ტრანსფერინის კონცენტრაცია საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით სარწმუნოდ არ იცვლება.

ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლში ჩვენს მიერ გამოვლენილი დაჟანგული ცერულოპლაზმინის შემცველობის მკვეთრი მომატება Fe^{3+} -ტრანსფერინის უცვლელობის ფონზე ორგანიზმში თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაციაზე, ცერულოპლაზმინის სუპეროქსიდდისმუტაზური აქტივობის დაქვეითებაზე და ფერმენტის ფეროქსიდაზული უნარიანობის შენარჩუნებაზე მიუთითებს.

სისხლის შრატში რკინის იონების გამოჩენა განპირობებული შეიძლება იყოს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციით და მემბრანული სტრუქტურების დარღვევით, ერთროციტების ჰემოლოზით, რკინა-გოგირდოვანი ცენტრების შემცველი ცილების დესტრუქციით, Fe^{3+} -ტრანსფერინის აპოტრანსფერინად აღდგენითი გარდაქმნით და, აგრეთვე, ფერიტინიდან დეპონირებული რკინის გამოსვლით.

სისხლში Fe^{2+} და Mn^{2+} იონების დაბალმოლეკულური კომპლექსების გამოჩენა თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაციის პროცესების ინიციაციის მუდმივ საშიშროებას ქმნის, რის შედეგადაც ადგილი აქვს ერთროციტების ჰემოლიზს და სისხლის სხვა უჯრედული ელემენტების მემბრანების დაზიანებას და დესტრუქციას.

ლიტერატურული მონაცემების და ჩვენს მიერ მიღებული შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ფსორიაზის დროს პაციენტების სისხლში ანტიოქსიდანტური ფერმენტის, ცერულოპლაზმინის, აქტივობის დაქვეითება და თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინდუქტორების, Fe^{2+} და Mn^{2+} იონების დაგროვება პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის ბალანსის დარღვევას განაპირობებს, რაც ხელს უწყობს ორგანიზმში ჟანგვითი პროცესების ინტენსიფიკაციას, ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას.

გარდა ამისა, აღსანიშნავია, რომ სისხლში Mn^{2+} იონების შემცველობის ცვლილებები განაპირობებენ ორგანიზმის იმუნური სისტემის მდგომარეობის ცვლილებებს, T-ლიმფოციტების რეცეპტორების აქტივობას და იმუნოგლობულინების ბიოსინთეზის ცვლილებებს (Fuchs j. et al, 2001).

ფსორიაზის დროს თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის შემცირების ერთ-ერთ მიზეზს შეიძლება წარმოადგენდეს მისი ბიოლოგიური დეგრადაცია და პეროქსინიტრიტად გარდაქმნა თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაციის პირობებში. ციტოტოქსიური პეროქსინიტრიტი შემდგომში ერთვება თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის პროცესებში, ხელს უწყობს პროტეინების, დნმ-ის მოლეკულების დაჟანგვას, ლიპიდების პეროქსიდაციის ინტენსიფიკაციას, უჯრედებში ფიზიოლოგიური პროცესების მიმდინარეობის დარღვევას. ხოლო ზოგიერთი პაციენტების სისხლში (ფსორიაზის განსაკუთრებით მიმდინარეობის დროს), თავისუფალი აზოტის ჟანგის შეცველობის შემცირების ფონზე, რეგისტრირებულია აზოტის ჟანგის ჰემურ რკინასთან კომპლექსების ინტენსიური ეპრ სიგნალი. ამ კომპლექსების წარმოქმნა ფსორიაზის დროს ავადმყოფთა სისხლში აზოტის ჟანგის გაძლიერებულ წარმოქმნაზე (შესაძლოა, ჟანგვითი სტრესით და პროანთებითი ციტოკინებით ინდუცირებული იმუნოკომპეტენტური უჯრედების iNOS მიერ), დეზოქსიჰემოგლობინის დაგროვებაზე და მის ინტენსიურ ნიტროზილირებაზე მიუთითებს. ჟანგბადის რეაქციული ფორმების დაგროვებისას ნიტროზო ჰემოგლობინი გარდაიქმნება NO_2 -ად და მეთემოგლობინად, რომელიც, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, კიდევ უფრო ხელს უწყობს სისხლის ჟანგბადის სატრანსპორტო ფუნქციის დარღვევას, ჰიპოქსიის გაღრმავებას და ორგანიზმში თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციას.

სისხლში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის შემცირება, მისი NO-ს არააქტიურ ფორმებად (პეროქსინიტრიტად და ნიტროზილირებულ ჰემოგლობინად)

ფიზიოლოგიური დეგრადაციის გარდა, განაპირობებული შეიძლება იყოს NOS-ას ძირითადი სუბსტრატის, L-არგინინის უკმარისობით, ან ამ ამინომჟავას კათიონური ტრანსპორტერის (გადამტანის, რომელიც განსაზღვრავს მის მოხმარებას) ინაქტივაციით (Closs E.L., Mann G.E., 2000), ან თვით სუბსტრატის (L-არგინინის) გამოლევიით. Bruch-Gerharz D. და თანაავტორების მიერ (2003) დადგენილია ARG1-ას mRNA-ს და პროტეინის iNOS-თან გაძლიერებული კოექსპრესია ფსორიაზით დაზიანებულ კანში. ARG1 ნაჩვენებია ეპიდერმისის ყველა შრეში მაშინ, როცა iNOS ვლინდება მხოლოდ ეპიდერმისის ბაზალურ და სუპრაბაზალურ შრეებში. მაშასადამე, ჰიპერპროლიფერირებულ ფსორიაზულ კერატინოციტებს გააჩნია L-არგინინის მეტაბოლიზმის ორი განსხვავებული გზა – iNOS-ს და ARG1-ის მეშვეობით.

ჩვენს მიერ გამოვლენილი დაბალი NO-ს შემცველობა ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტების სისხლში, შესაძლოა, წარმოადგენს კანის დაბალი ბაქტერიოციდული უნარის მიზეზს, ეს იწვევს ეპიდერმული მიკროცირკულაციის დაქვეითებას და დაზიანებული კანის ტროფიკის შემცირებას, რაც, თავის მხრივ, კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესების დათრგუნვას და პათოლოგიური პროცესის გადრმავებას განაპირობებს.

ჩვენი დაკვირვებებით ფსორიაზის დროს არ გამოვლინდა მნიშვნელოვანი ცვლილებები T-ლიმფოციტების საერთო რაოდენობაში. ამ დროს სარწმუნოდ დაქვეითებულია უჯრედების აქტიური ფრაქციის რაოდენობა; უმნიშვნელო ცვლილებები აღმოჩნდა ჰელპერულ და სუპრესორულ პოპულაციებში, რაც იმუნორეგულაციის ინდექსის მომატებას განაპირობებს.

ეს მონაცემები კორელირებს ჩვენს მონაცემებთან ფსორიაზის დროს პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში პროაპოპტოზური ცილის P-53-ის ექსპრესიის ინტენსიფიკაციის და დისტროფიულ-დესტრუქციული უჯრედების გამოვლინების შესახებ. ისინი მიუთითებენ ფსორიაზის დროს პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში აპოპტოზის და დესტრუქციის განვითარების შესახებ, რაც ამ უჯრედების აქტიური ფრაქციის რაოდენობრივი დაქვეითების მიზეზს წარმოადგენს.

ფსორიაზის გამწვავების დროს ალერგიული ფონის არსებობამ განაპირობა B-ლიმფოციტების და იმუნოგლობულინების მომატება.

ტრადიციული ანტიოქსიდანტური თერაპიის და ნუნისის წყლებით ბალნეოთერაპიის ფონზე ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლში ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ნორმალიზაცია თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსივობის ნორმალიზაციაზე მიუთითებს. ამ დასკვნის სასარგებლოდ მოწმობენ, აგრეთვე, მონაცემები ორივე ჯგუფის პაციენტებში სისხლის პროოქსიდანტური სისტემის აქტივობის შემცირების შესახებ.

მაგრამ, როგორც ჩვენი კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, ტრადიციული მკურნალობის შემდეგ სისხლში თავისუფალი რკინის იონების შემცველობა მნიშვნელოვნად აღემატება მათ დონეს პაციენტთა სისხლში, რომლებსაც უტარდებოდა ბალნეოთერაპია კურორტ ნუნისში. სისხლში რკინის იონების მაღალი შემცველობა კი თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციის და დაავადების დამძიმების მუდმივ საშიშროებას ქმნის.

ინტერესს წარმოადგენს ჩვენი მონაცემები ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის ნაწილობრივი (ტრადიციული მკურნალობის ფონზე) და სრული (ნუნისის წყლის ბალნეოთერაპიის ფონზე) ნორმალიზაციის (მომატების) შესახებ. სისხლში აზოტის ჟანგის შემცველობის უმნიშვნელო მომატება ფსორიაზის ტრადიციული მკურნალობის კურსის ჩატარების შემდეგ განპირობებული შეიძლება იყოს მისი პეროქსინიტრიტად ტრანსფორმაციის დაქვეითებით ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური სტატუსის ნორმალიზაციის ფონზე. ნუნისის ბალნეოთერაპიის შემდეგ სისხლში NO-ს შემცველობის აღდგენა განპირობებული შეიძლება იყოს ამ წყლების არგინაზას აქტივობაზე დამორგუნველი მოქმედებით. მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის პროცესების და აზოტის ჟანგის სინთეზის ნორმალიზაცია ფსორიაზით დაავადებულთა ავადმყოფების სისხლში ხელს უწყობს დაავადების კლინიკური მიმდინარეობის შემსუბუქებას და რემისიის პერიოდის გახანგრძლივებას.

ნუნისის წყლით ბალნეოთერაპიის კურსის დადებითი შედეგები ცალმხრივად გამოვლინდა, აგრეთვე, შესწავლილი იმუნოლოგიური მაჩვენებლების სიდიდეებზე. განსაკუთრებით აღსანიშნავია აუტოიმუნური მოვლენების გამომხატველი პარამეტრების ნორმალიზაცია. ნუნისის წყლით ბალნეოთერაპიის მიღების შემდეგ აღგილი აქვს პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში დიდი ზომის ლიმფოციტების რაოდენობის ზრდას ულტრასტრუქტურების სინთეზური აქტივობის

პრევალირებით, ბირთვების ტრანსკრიპციული აქტივობის გაძლიერებას და ცილა P-53-ის ექსპრესიის შემცირებას, რაც T უჯრედების აპოპტოზის დაქვეითებაზე, ეპიდერმისში ფსორიაზული კერების სწრაფ უკუგანვითარებაზე მეტყველებს. ამასთან, აღსანიშნავია, რომ აღნიშნული პარამეტრების დადებითი დინამიკა დამახასიათებელი აღმოჩნდა მხოლოდ პაციენტებისათვის ბალნეოთერაპიის დადებითი გამოსავლით.

ჩვენს მიერ ჩატარებული ფსიქოლოგიური კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე შეიძლება დავასკვნათ, რომ ბეკის კითხვარის სტატისტიკური დამუშავების შედეგად მიღებული მონაცემები, რაც კონკრეტულ შემთხვევაში გამოიხატა დეპრესიის მაჩვენებლის შემცირებაში, გვაძლევს იმისი თქმის უფლებას, რომ ფსორიაზით დაავადებულები გარე ფაქტორების ზემოქმედების მიმართ საკმაოდ სენსიტიურები არიან. რაციონალურად წარმართული მკურნალობა დადებითად მოქმედებს მათ ემოციურ-აფექტურ სფეროზეც და დეპრესიის მაჩვენებლის დაკლებას იწვევს.

სპილბერგერის ტესტით მიღებული მონაცემი თითქოსდა პარადოქსულია, – როგორც წესი, ზოგადად, პიროვნული შფოთვის მაჩვენებელი შედარებით მცირეა ვიდრე სიტუაციური შფოთვის მაჩვენებელი, მაგრამ ჩვენს შემთხვევაში ეს არის პირიქით. ასევე, მკურნალობას სიტუაციური შფოთვა უფრო ექვემდებარება, ვიდრე პიროვნული, მაგრამ აქაც საპირისპირო შედეგი მივიღეთ, რადგან სიტუაციური შფოთვის მაჩვენებელი მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ არ შეცვლილა ($p>0,05$). მისი დაბალი და უცვლელი მაჩვენებელი შესაძლოა აიხსნას ავადმყოფების რწმენით, რომ მათი დაავადება თუ არ განიკურნება, ნუნისის წყლებით მკურნალობის შედეგად რემისიაში მაინც გადავა. შეიძლება ითქვას, რომ სიტუაციური შფოთვის საშუალოზე დაბალი დონე ფსორიაზით დაავადებული პირებისათვის არის გარემოსთან შეგუების საკმაოდ მყარი დაცვითი მექანიზმი. გარდა ამისა, ბუნებრივია, რომ მისი ცვლილება (რადგან ისედაც დაბალია მაჩვენებელი) ნაკლებად მოსალოდნელი იყო, რაც დადასტურდა კიდევ. ასევე ბუნებრივია მაღალი პიროვნული შფოთვის არსებობაც. არსებული სურათი, შესაძლოა აიხსნას თვით დაავადების სპეციფიკიდან გამომდინარე. ფსორიაზით დაავადებული ავადმყოფები შეგუებული არიან საკუთარ მდგომარეობას, ვინაიდან ეს დაავადება ქრონიკული ხასიათისაა და კანის ჰიპერემიით, ინფილტრაციით, ქავილით და პროლიფერაციით გამოიხატება. ამასთანავე, როგორც ზემოთ აღინიშნა, დაავადება თავს იჩენს საშუალოდ 16 წლის შემდეგ და მისი

ხანგძლივობა დაახლოებით 6-10 წელია. ამ ფაქტორების გათვალისწინებით არ არის გასაკვირი მაღალი პიროვნული შფოთვის არსებობა, ვინაიდან საქმე ეხება ესთეტიური საკითხის მუდმივ პრობლემას.

ჰოპკინსის ტესტით მიღებულ შედეგებში, წამყვანი ტენდენციის მიხედვით თუ ვიმსჯელებთ, პრიორიტეტულ პოზიციაზე გამოიხატა შფოთვის და დეპრესიის ტენდენციები, რომლებიც სოციალური კონტაქტების კონტექსტშია გამოხატული, ვინაიდან ასევე წამყვან ადგილზე იყო გამოკვეთილი დაურწმუნებლობა სოციალურ კონტაქტებში. კონკრეტულად შეიძლება ითქვას, რომ ფსორიაზით დაავადებულთათვის ზოგადად დეპრესია კი არა, არამედ სოციალურ კონტაქტებში გამოხატული შფოთვა და დეპრესიაა დამახასიათებელი. ჩვენი მოსაზრება, რითაც ვხელმძღვანელობდით საკვლევი მეთოდის შერჩევას (ბეკის და სპილბერგერის კითხვარი), რომ ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტებს უნდა ჰქონდეთ ზოგადად შფოთვის და დეპრესიის მაღალი დონე და, შესაბამისად, დაბალი თვითშეფასება – ვინაიდან ეს დაავადება შეეხება კანის დაზიანებას, – ჰოპკინსის ტესტით კვლევის შემთხვევაშიც დადასტურდა და მკურნალობის შემდეგ დეპრესიის, შფოთვის და ინტერპერსონალური სენსიტიურობის მნიშვნელოვანი შემცირებითაც გამოიხატა. რანჟირი ფაქტორებს შორის მკურნალობამდე განაწილდა შემდეგნაირად: დეპრესია – 5,18; შფოთვა – 3,66; დაურწმუნებლობა სოციალურ კონტაქტებში – 3,60; აკვიატებულობა – 2,70; ფაქტორის გარეშე – 2,54; ფსიქოტიზმი – 2,32; სომატიზაცია – 2,28; მტრულობა – 1,87; პარანოიალური აზრები – 1,64; ფობიური შფოთვა – 1,32. მკურნალობის შემდეგ კი: დეპრესია – 3,43; დაურწმუნებლობა სოციალურ კონტაქტებში – 2,85; აკვიატებულობა – 2,40; ფსიქოტიზმი – 1,95; სომატიზაცია – 1,86; შფოთვა – 1,79; ფაქტორის გარეშე – 1,54; მტრულობა – 1,38; პარანოიალური აზრები – 1,05; ფობიური შფოთვა – 0,82. მონაცემები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ სტატისტიკურად სანდო განსხვავებას გვიჩვენებს. ჰოპკინსის კითხვარის მიხედვით, შეგვიძლია გამოვეყოთ ფსორიაზისათვის დამახასიათებელი თავისებურებები. როგორც რანჟირით გამოიკვეთა, გამოკითხულებს განდევნილი აქვთ მტრულობა, პარანოიალური აზრები და ფობიური შფოთვა. პირველი ორი ფაქტორის მონაცემის მიხედვით თუ ვიმსჯელებთ (დეპრესია და შფოთვა), შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ წამყვანი არის ის ფაქტორები, რომლებიც ჩვენც ავირჩიეთ, როგორც საკვლევი პარამეტრები და რაც დამახასიათებელია დაავადებისთვის და არა პიროვნებისთვის. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ჰოპკინსი იკვლევს ამა თუ იმ დაავადებისათვის დამახასიათებელ

სიმპტომებს და არა პიროვნულ თავისებურებებს. აქედან გამომდინარე, ჩვენს მიერ შერჩეული მეთოდთა დასმული ჰიპოთეზის ადეკვატურია.

სამივე მეთოდით კვლევის შედეგად მიღებული მთლიანი სურათის მიხედვით თუ ვიმსჯელებთ, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მაღალი შფოთვა (განსაკუთრებით პიროვნული), გამოსატყულო დებურესია და სოციალურ კონტაქტებში დაურწმუნებლობა ამცირებს ინტერპერსონალურ ურთიერთობებში რეალიზაციის საშუალებას, რის გამოც ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტებს, შესაძლოა, ახასიათებდეთ დაბალი თვითშეფასება და დაურწმუნებლობა საკუთარ ძალებში, რაც მათი პიროვნების მუდმივ დაძაბულობასა და შფოთვას იწვევს. აღნიშნული დასკვნა კიდევ უფრო დიდ ასპარეზს იძლევა ამ სფეროში ფსიქოლოგის მუშაობისათვის.

პირველ და მეორე ჯგუფებს შორის საერთო სურათის შედარებისას მიღებული შედეგი კიდევ ერთხელ ადასტურებს ჩვენს ვარაუდს, რომ ნუნისში ჩასული ავადმყოფებისთვის წყალს, გარდა სამკურნალო ეფექტისა, შესაძლოა, ჰქონდეს პლაცებო ეფექტიც, ვინაიდან აქ ჩასული ავადმყოფები შინაგანად შემზადებული არიან მდგომარეობის გაუმჯობესებისთვის და მათი სიტუაციური შფოთვის მაჩვენებელი უფრო დაბალია. რაც შეეხება მეორე ჯგუფში გამოკითხულებს, მათი სიტუაციური შფოთვის მაჩვენებელი უფრო მაღალია, რაც, ალბათ, ბუნებრივიცაა, ვინაიდან მეორე ჯგუფის პაციენტებს პირველი ჯგუფის პაციენტებისაგან განსხვავებით არ ჰქონდათ სიტუაციურად განპირობებული გარემო – ნუნისის წყალი. თუმცა, მკურნალობის წარმატებული კურსის შემდეგ პიროვნულ შფოთვასთან ერთად მოხდა სიტუაციური შფოთვის დონის მნიშვნელოვანი დაქვეითება, რასაც ადგილი არ ჰქონია მეორე ჯგუფის შემთხვევაში, ვინაიდან მკურნალობის დაწყებიდან დამთავრებამდე ერთნაირ პირობებში იმყოფებოდნენ.

სასურველი იქნებოდა, ეს კვლევა ჩაგვეტარებინა ექვსი თვის შემდეგ, რათა დაგვედგინა მკურნალობის ეფექტის ხანგრძლივობა, ანუ დროში გამძლეობა, როგორც მეორე, ასევე პირველი ჯგუფის პაციენტებთან, რაც შემდგომი კვლევის საკითხია.

ამრიგად, პირველ ჯგუფში პიროვნული შფოთვის მაჩვენებლის უფრო მეტად დაწვეა მეორე ჯგუფთან შედარებით შეიძლება აიხსნას ფსიქოლოგიური, ფიზიკური და სოციალური ფაქტორების ერთობლიობით. ეს ფაქტორებია: კურორტზე განსხვავებულ გარემოში ყოფნა, ურთიერთობა სხვადასხვა კლინიკური

ფორმის და სიმძიმის მქონე ფსორიაზით დაავადებულ ადამიანებთან, ბალნეოთერაპიის პროცედურების ჩატარება. ყველა ეს ფაქტორი ერთად განაპირობებს შფოთვის შემცირებას და თვითშეფასების ამაღლებას.

პირველ და მეორე ჯგუფებში სქესთა შორის საერთო სურათის შედარებისას მიღებული შედეგები შეიძლება აიხსნას იმით, რომ შესაბამისად, ქალები უფრო მგრძობიარე და დეპრესიულები არიან, უფრო მეტად შფოთავენ, ვიდრე მამაკაცები და, ესთეტიური თვალსაზრისითაც, უფრო რეაგირებენ საკუთარი გარეგნობის ცვლილებაზე.

ბეკის დეპრესიის კვლევის მეთოდით მიღებული ოჯახური მდგომარეობის მონაცემების სურათი, ერთი შეხედვით, საკმაოდ პარადოქსულია, მაგრამ ფსიქოლოგიური თვალსაზრისით, ეს შედეგი სავსებით ლოგიკურია. ყველაზე მაღალი დეპრესია გასათხოვარი და უცოლო პირების შემთხვევაში შეიძლება აიხსნას იმ ფაქტით, რომ ისინი პესიმიზტურად უყურებენ მომავალს და ამ ასპექტში თვითშეფასებაც დაბალი აქვთ, განსხვავებით 45 წელს გადაცილებული დაუოჯახებელი პირებისაგან, რომლებიც შეგუებული არიან თავიანთ მდგომარეობას. ნუნისში გასათხოვარი და უცოლო პირები აღმოჩნდნენ იმავე დაავადების მქონე თანატოლების გარემოცვაში, რამაც შეამცირა მათი დეპრესიული გუნება-განწყობა იმ თვალსაზრისით, რომ მათ შეუძლიათ თავიანთ მსგავს ადამიანებთან ურთიერთობა. რაც შეეხება 45 წელს გადაცილებულ დაუოჯახებელ პირებს, იმავე სიტუაციაში აღმოჩენისას, მათი მარტოსულობა ასაკის გამო კიდევ უფრო მძაფრდება. სწორედ ამ ფაქტით შეიძლება აიხსნას ერთ შემთხვევაში დეპრესიის კლება და მეორე შემთხვევაში დეპრესიის მატება.

ფსიქოლოგიური თვალსაზრისით განქორწინებულებში პიროვნული შფოთვის შედარებით დაბალი მაჩვენებლები აიხსნება იმით, რომ განქორწინების შემთხვევაში მათი უმრავლესობა ადანაშაულებს ყოფილ პარტნიორს და ამით ცდილობს ახსნას და გაამართლოს, როგორც თვითშეფასება, ასევე სოციალური მდგომარეობაც. ამიტომ, ბუნებრივია, რომ სხვა ჯგუფებთან შედარებით მათი პიროვნული შფოთვის დონე ყველაზე დაბალია. ზოგადად, უნდა ითქვას, რომ ფსორიაზით დაავადებული ადამიანისათვის ეს არის გარემოსთან შეგუების ერთ-ერთი მექანიზმი.

სიტუაციური შფოთვის შემთხვევაში ოჯახური მდგომარეობის მაჩვენებლების განხილვისას, ფაქტიურად, დაახლოებით იგივე მექანიზმი მოქმედებს, რაც ბეკის

დეპრესიის შემთხვევაში, ანუ სიტუაციურად მათი მარტოსულობა კიდევ უფრო მძაფრდება.

ჩვენს მიერ ჩატარებული ფსიქოლოგიური კვლევა ჰოპკინსის SCL-90-R, ბეკის დეპრესიის (BDI) და სპილბერგერის სიტუაციური და პიროვნული შფოთვის (STAI) კითხვარებით ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტებზე გვაძლევს იმის თქმის საშუალებას, რომ ფსორიაზი თამამად შეიძლება მივაკუთვნოთ ფსიქოსომატურ დაავადებათა რიცხვს, რომლის ყველანაირი კლინიკური გამოვლინების დროს კანის მდგომარეობასა და ფსიქიკას შორის მჭიდრო კავშირი არსებობს. ამასთანავე, თვით ფსიქოლოგიურ მდგომარეობებს შორის არსებობს მჭიდრო კავშირი, რაც, ერთის მხრივ, კანონზომიერია და მეორეს მხრივ, გამოხატულებას ჰპოვებს სხვადასხვა მეთოდით მიღებულ შედეგებში, რაც არაერთხელ ხაზგასმით აღინიშნა. იმისათვის, რომ კიდევ ერთხელ დადასტურდეს მეთოდების სწორი შერჩევა და ურთიერთკავშირი, მიზანშეწონილად მივიჩნიეთ ჩატარებულ მეთოდებს შორის კორელაციის დადგენა. ეს კავშირი კი კიდევ უფრო თვალსაჩინოდ წარმოვიდგენს იმ ფაქტორების თანხვედრას, რომლებშიც მოხდა ცვლილებები. კერძოდ, მკურნალობამდე ჩატარებულ მეთოდებს შორის განსაკუთრებული კორელაცია გამოვლინდა ბეკისა და ჰოპკინსის ისეთ ფაქტორებს შორის, როგორცაა სომატიზაცია, ინტერპერსონალური სენსიტიურობა, დეპრესია და შფოთვა, როგორც ამას აღვნიშნავდით როდესაც ვახასიათებდით ფსორიაზით დაავადებულთა დამახასიათებელ თავისებურებებს. თვითონ ჰოპკინსის ფაქტორებს შორის განსაკუთრებული მნიშვნელობა არა აქვს კორელაციების დადგენას. თუმცა, აქაც უნდა აღინიშნოს, რომ მათ შორის კორელაცია საკმაოდ მაღალია, რაც ბუნებრივიც არის.

კლინიკურმა დაკვირვებებმა დაგვარწმუნეს, რომ ნუნისის წყლების აბაზანების სამკურნალო ეფექტურობა დამოკიდებულია ორგანიზმის ზოგად მდგომარეობაზე, დაავადების ფაზაზე და ავადმყოფობის ხანგრძლივობაზე, რასაც ანგარიში უნდა გაუწიოთ ბალნეოთერაპიის მეთოდიკის შერჩევის დროს.

დასკვნები

- ნუნისის წყლებით ბალნეოთერაპიის ჩატარების შემდეგ აღინიშნა კლინიკური სურათის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება, რაც აისახა PASI-ს ინდექსის მკვეთრი შემცირებით ტრადიციულ თერაპიასთან შედარებით და გამოვლინდა კანის მორფოლოგიური ელემენტების უკუგანვითარების დაჩქარებით;
- ვულგარული ფსორიაზით დაავადებულთა პერიფერიული სისხლის იმუნოლოგიური კვლევის შედეგებმა სერიოზული დისბალანსი აჩვენა, რაც აისახა ლიმფოციტების აქტიური ფრაქციის რაოდენობის დაქვეითებაში, B-ლიმფოციტების, იმუნოგლობულინებისა და იმუნორეგულაციის ინდექსის მომატებაში, ფაგოციტოზის და ინტერფერონის სისტემის (IFN- α -ს და IFN- γ -ს) დათრგუნვაში;

ბალნეოთერაპიის შემდეგ ჩატარებული იმუნოლოგიური ანალიზით გამოვლინდა იმუნურ პროცესებთან დაკავშირებული მაჩვენებლების ნორმალიზაცია: ლიმფოციტების აქტიური ფრაქციის რაოდენობის მომატა, B-ლიმფოციტების და იმუნოგლობულინების შემცირება, იმუნორეგულაციის ინდექსის დაქვეითება. დაფიქსირდა, აგრეთვე, ფაგოციტოზის ინტენსივობის მკვეთრი გაზრდა და ინტერფერონის სისტემის (IFN α , IFN γ) აქტივაცია;

- ვულგარული ფსორიაზის დროს ადგილი აქვს თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციას და ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური დაცვის ფერმენტული სისტემების შესუსტებას, რაც ხელს უწყობს თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის აქტივაციას, ორგანიზმში მეტაბოლური პროცესების დარღვევას, ქსოვილებში შეუქცევადი ცვლილებების განვითარებას, რომელიც იწვევს აპოპტოზის ინტენსიფიკაციას და პათოლოგიური პროცესების მიმდინარეობის დამძიმებას;

ტრადიციული თერაპიის სქემაში ნუნისის მინერალური წყლებით ბალნეოთერაპიის ჩართვის ფონზე აღინიშნა ვულგარული ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლში, განსაკუთრებით პირველი ჯგუფის პაციენტებში, თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსივობის (ანტიოქსიდანტური ფერმენტების და პროოქსიდანტური სისტემის აქტივობის) დაქვეითება და აზოტის ჟანგის შემცველობის ნორმალიზაცია, რაც თავის მხრივ ხელს უწყობს პათოლოგიური პროცესების მიმდინარეობის შემსუბუქებას და რემისიის ვადის გაგრძელებას;

- ბალნეოთერაპიის კურსის მიღებამდე პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში P-53 ცილის ექსპრესიისა და მათი ულტრასტრუქტურის შესწავლამ გამოავლინა აპოპტოზის და ნეკროზის ტიპის ცვლილებები P-53 ცილის მაღალი ექსპრესიით;
ბალნეოთერაპიული კურსის ჩატარების შემდეგ კლინიკური გაუმჯობესების ფონზე გამოიკვეთა ლიმფოციტები ბირთვის ტრანსკრიფციული აქტიურობის გაძლიერების და P-53 ცილის ექსპრესიის დაქვეითების ნიშნებით;
- ვულგარული ფსორიაზით დაავადებულთა ფსიქოლოგიურმა ტესტირებამ გვიჩვენა, რომ დაავადებისთვის დამახასიათებელია მაღალი შფოთვა (განსაკუთრებით პიროვნული), გამოხატული დეპრესია და სოციალურ კონტაქტებში დაურწმუნებლობა;
ვულგარული ფსორიაზის სამკურნალო ღონისძიებათა კომპლექსში ნუნისის მინერალური წყლების სამკურნალო პროცედურების ჩართვა დადებითად მოქმედებს მათ ფსიქოემოციურ სფეროზე და იწვევს თითქმის ყველა მაჩვენებლის შემცირებას.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

- ვულგარული ფსორიაზის სამკურნალო ღონისძიებათა კომპლექსში ნუნისის მინერალური წყლების აბაზანების დანიშვნა მიზანშეწონილია ბაზისური თერაპიის ჩატარების შემდეგ რემისიების გახანგრძლივების და მოსალოდნელი რეციდივების თავიდან აცილების მიზნით;
- იმუნური სტატუსის და PASI-ს ინდექსის პარამეტრების გათვალისწინება მიზანშეწონილია ნუნისის მინერალური წყლებით სამკურნალო პროცედურების რაოდენობის და ხანგრძლივობის განსაზღვრისათვის;
- სასურველია ფსორიაზით დაავადებულებთან მუშაობდეს ფსიქოლოგი, ვინაიდან ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტებს ახასიათებთ დაბალი თვითშეფასება, რაც მათი პიროვნების მუდმივ დაძაბულობას და შფოთვას იწვევს. ფსიქოლოგიური დადებითი ფონი კი, კლინიკური მდგომარეობის გაუმჯობესებას და რემისიის დადგომას კიდევ უფრო შეუწყობს ხელს.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Abraham J, Spaner D, Benchimol S Phosphorylation of the p53 protein in response to ionizing radiation occurs at multiple sites in both normal and DNA-PK deficient cells. *Oncogene* 1999;18:1521-7.
2. Adams J.M., Cory S. The bcl-2 protein family arbiters of cell survival. *Science* 1998, v. 281, p. 1322-1326.
3. Adamson, G.M.;Billings, R.E.Tumor necrosis factor induced oxidative stress in isolated mouse hepatocytes. *Arch Biochem. Biophys.*294:223-229; 1992.
4. Adelizzi, R.A. COX-1 and COX-2 in health and disease. *J. Am.Osteopath. Assoc.* 99(Suppl. 11):S7-S12; 1999.
5. Adler, V.; Yin, Z.; Tew, K.D.; Ronai, Z. Role of redox potential and reactive oxygen species in stress signaling. *Oncogene* 18:6104-6111; 1999.
6. Akdis M., Trautmann A., Klunker S., Daigle I., Kucukserer UC, et al. - T helper (Th) 2 predominance in a topic diseases is due to preferential apoptosis of circulation memory/effector Thi cells. *Faseb J.* 2003 Jun. 17(9): 1026-35.
7. Allen, R.G.; Tresini, M. Oxidative stress and gene regulation. *Free Radic. Biol. Med.* 28:463-499; 2000.
8. Alnemri E.S., LivingstonD.J., Nicholson D.W., et al. Human ICE/CED-3 protease nomenclature. *Cell*, 1996, 87, 171.
9. Alonso, K.; Pontiggia, P.; Medenica, R.; Rizzo, S. Cytokine patterns in adults with AIDS. *Immunol. Invest.* 26:341-350; 1997.
10. Anema, S.M.; Walker, S.W.; Forbes, H.A.; Arthur, J.R.; Nicol, F.; Beckett, G.J. Thioredoxin reductase is the major selenoprotein expressed in human umbilical-vein endothelial cells and is regulated by protein kinase C. *Biochem. J.* 342:111-117; 1999.
11. Aragame Y., Kulms D., Metze D., Wilkers G., Poppelman B., Luger T.A., Schwarz T., Ultraviolet light induces apoptosis via direct activation of CD95 (Fas-APO-1) independently of its ligand CD95L. *J. Cell Biol.* 1998, v. 140, p. 171-182.
12. Arrigo, A.P. Gene expression and the thion redox state. *Free Radic. Biol. Med.* 27:936-944; 1999.
13. Asselin, S.; Breban, M.; Fradelizi, D.Action of cytokines IL-12 and IL-4 on T helper cells. *Cellular immunity or humoral immunity?*Presse Med. 26;278-283; 1997.

14. Austin L.M., Coven T.R., et al., Intraepidermal lymphocytes in psoriatic lesion are GMP-17 (TIA-1)+ CD8+CD3+CTLc as determined by phenotypic analysis. *J.Cutan Pathol.*, 1998, v. 25, p. 79-88.
15. Azzi, A.M.; Bartoli, G.; Boscoboinik, D.; Hensey, C.; Szewczyk, A. α -Tocopherol and protein kinase C regulation of intracellular signalling. In: Packer, L.; Fuchs, J.; eds. *Vitamin E in health and disease*. New York: Marcel Dekker Inc.; 1993:371-383.
16. Babier, B.M. NADPH oxidase: an update. *Blood* 93:1464-1476; 1999.
17. Baker B.S. Bokth S., Powles A. Group A streptococcal antigen –specific T-lymphocytes in guttate psoriatic lesion. *Br.J. Dermatol.*, 1993, v. 128, p. 493-499.
18. Barker J.N.W.N., Karabin G.D., et al., Detection of interferon gamma mRNA in psoriatic epidermis by polymerase chain reaction. *J. Dermatol. Sci.*, 1991, v. 2, p. 106-111.
19. Bata-Csorgo Z., Hammerberg C., Voorhees J.J. Cooper K.D, Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short-term primary ex-vivo culture: cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninjured, but not normal stem keratinocytes. *J. Clin. Invest.*, 1995, v. 85, p. 317-327.
20. Bata-Csorgo Z Caspar K.D., Ting K.M., et al., Fibronectin and α 5 integrin regulate keratinocyte cell cycling: a mechanism for increased fibronectin potentiation of T cell lymphokine-driven keratinocyte hyperproliferation in psoriasis., *J. Clin Invest.*, 1998, v. 101, p. 1508-1518.
21. Bäuerle, P.A.; Henkel, T. Function and activation of NF κ B in the immune system. *Annu. Rev. Immunol.* 12:141-179; 1994.
22. Becherel, P.A.; Le Goff, L.; Ktorza, S.; Quaaaz, F.; Mencia-Huerta, J.M.; Dugas, B.; Derbe, P.; Mossalayi, M.D.; Arock, M. Interleukin-10 inhibits IgE-mediated nitric oxide synthase induction and cytokine synthesis in normal human keratinocytes. *Eur. J. Immunol.* 25:2992-2995; 1995.
23. Beckman, J. S.; Tsai, T. S. Reactions and diffusion of nitric oxide and peroxynitrite. *Biochemistry* 16:8-10; 1994.
24. Beckman, J.S.; Koppenol, W.H. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite. The good, the bad, and the ugly. *Am. J. Physiol.* 271:C1414-C1437; 1996.
25. Benichou, G.; Kanellopoulos, J.M.; Mitenne, F.; Galanaud, P.; Leca, G. T-cell chemiluminescence. A novel aspect of T-cell membrane activation studied with a Jurkat tumour cell line. *Scand. J. Immunol.* 30:265-269; 1989.
26. Bertini, R.; Howard, O.M.; Dong, H.F.; Oppenheim, J.J.; Bizzarri, C.; Sergi, R.; Caselli, G.; Pagliei, S.; Romines, B.; Wilshire, J.A.; Mengozzi, M.; Nakamura, H.; Yodoi, J.; Pekkari,

- K.; Gurunath, R.; Holmgren, A.; Herzenberg, L.A.; Herzenberg, L.A.; Ghezzi, P. Thioredoxin, a redox enzyme released in infection and inflammation, is a unique chemoattractant for neutrophils, monocytes, and T cells. *J. Exp. Med.* 189:1783-1789; 1999.
27. Bianchi B., Campolmi P., Marilia L., Danesi A. et al. - Monochromatic excimer light (308 nm): an immunohistochemical study of cutaneous T cells and apoptosis-related molecules in psoriasis. *J. Eur Acad Dermatol Venereol* 2003 Jul; 17(4) : 408-13
28. Bianchi L., Faarace M.G., Mini G., Piacentini M. Abnormal Bcl-2 and "tissue" transglutaminase expression in psoriatic skin. *J. Invest. Dermatol.*, 1994, v. 103, p. 829-833.
29. Boehncke W.H., Dressel D., Zollner T.M., Kaufman R., Pulling the trigger on psoriasis . *Nature.*, 1996, v. 397, p.777.
30. Boldin M.P., Goncharov T.M., Goltsev Y.V., Wallach D., Involvement of MACH, a novel MORT1/FADD-interacting protease on Fas/APO-1- and TNF receptor-induced cell death. *Cell.* 1996, v. 85, p. 803-815.
31. Boldin M.P., Varfolomeev E.E., Pancer Z., Mett I.L., Camonis J.H., Wallach D.A. Novel protein that interacts with the death domain of Fas/APO1 contains a sequence motif related to the death domain. *J. Biol. Chem.* 1995, v. 270, p. 7795-7798.
32. Bonizzi, G.; Dejardin, E.; Piret, B.; Piette, J.; Merville, M.P.;Bours, V. Interleukin-1 induces nuclear factor κ B in epithelial cells independently of the production of reactive oxygen intermediates. *Eur. J. Biochem.* 242:544-549; 1996.
33. Bos J.D., Hulseboxch H.J., Krieg S.R., Bakker P.M., Cormane R.H., Immunocompetent cells in psoriasis. *Arch Dermat. Res.*, 1983, v. 275, p. 181-189.
34. Bouchier-Hayes L. Martin D.J., CARD games in apoptosis and immunity. *EMBO. Rep.*, 2002, 3, 616-621
35. Brady, T.C.; Chang, L.Y.; Day, B.J.;Crapo, J.D. Extracellular superoxide dismutase is upregulated with inducible nitric oxide synthase after NF- κ B activation. *Am. J. Physiol.* 273:L1002L1006; 1997.
36. Brennan, P.; O'Neill, L.A.J. Effects of oxidants and antioxidants on nuclear factor κ B activation in thee different cell lines: evidense against a universal hypothesis involving oxygen radicals. *Biochim. Biophys. Acta* 1260:167-175; 1995.
37. Brooks CL, Gu W Ubiquitination, phosphorylation and acetylation: the molecular basis for p53 regulation. *Curr Opin Cell Biol* 2003;15:164-71.
38. Bruch-Gerharz, D.; Fehsel, K.; Suschek, C.; Michel, G.; Ruzicka, T.; Kolb-Bachofen, V. A proinflammatory activity of interleukin 8 in human skin: exspression of the inducible nitric

- oxide synthase in psoriatic lesions and cultured keratinocytes. *J. Exp. Med.* 184:2007-2012; 1996.
39. Bruch-Gerharz, D.; Ruizicka, T.; Kolb-Bachofen, V. Nitric oxide in human skin. Current status and future prospects. *J. Invest. Dermatol.* 110:1-7; 1998.
40. Chabot-fletcher, G.; Breton, J.; Lee, J.; Young, P.; Griswold, D.E. Interleukin-8 production is regulated by protein kinase C in human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 103:509-515; 1994.
41. Chakraborti, S.; Chakraborti, T. Oxidant-mediated activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear transcription factors in the cardiovascular system: a brief overview. *Cell. Signal.* 10:675-683; 1998.
42. Chaturvedi V., Qin J.Z., et al., Apoptosis in proliferating , senescent, and immortalized keratinocytes. *J. Biol. Chem.*, 1999, v. 274, p. 23358- 23367.
43. Chinnaiyan A.M., O'Rourke K., Tewari M., Dixit V.M. FADD, a novel death domain of FAS and initiates apoptosis. *Cell*, 1995, v.81, p.505-512.
44. Chinnaiyan A.M., Tepper C.G., Seldin M.F., O'Rourke K., Kischkel F.S., Hellbardt S., Krammer P.H., Peter M.E., Dixit V.M. EADD/MORT1 is a common mediator of CD95 (Eas/APO-1) and tumor necrosis factor receptor-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.*, 1996, v. 271, p. 4961-4965.
45. Conradt B., Horcitz H.R., The *C. elegans* protein EGL-1 is required for programmed cell death and interacts with the BCL-2 like protein CED-9., 1998, 93, 519-529.
46. Corsini, E.; Galli, C.L. Cytokines and irritant contact dermatitis. *Toxicol. Lett.* 102-103:277-282; 1998.
47. Crofford, L.J. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and productions. *J. Rheumatol.* 24(Suppl. 49):15-19; 1997.
48. Curran, A.D. The role of nitric oxide in the development of asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 111:1-4; 1996.
49. Darr, D.; Fridovich, I. Free radicals in cutaneous biology. *J. Invest. Dermatol.* 102:671-675; 1994.
50. Davis, M.M.; Bjorkman, P.J.. T-Cell antigen receptor genes and T-Cell recognition. *Nature* 334:395-402; 1988.
51. Deforge, L.E.; Preston, A.M.; Takeuchi, E.; Kenny, J.; Boxter, L.A.; Remick, D.G. Regulation of interleukin 8 gene expression by oxidant stress. *J. Biol. Chem.* 268:25568-25576; 1993.

52. Deliconstantinos, G.; Villiotou, V.; Stavrides, J.C. Increase of particular nitric oxide synthase activity and peroxynitrite synthesis in UVB irradiated keratinocyte membranes. *Biochem. J.* 320:997-1003; 1996.
53. Dereure O., Guilhou JJ. Epidemiology and genetics of psoriasis *Ann Dermatol Venerol.* 2003 Aug-Sep;130(8-9 Pt 2):829-36.
54. Elegbede, J.A.; Pompillus, M.; Schell, K.; Oberley, T.D.; Verma, A.K. Okadaic acid-induced apoptosis in mouse keratinocytes is accompanied by the production of reactive oxygen species and release of tumor necrosis factor alpha. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 40:223; 1999.
55. Ellis C.N., Gorsulowsky D.C., Hamilton T.A., et al., Cyclosporin improves psoriasis in a double-blind study. *Jama.*, 1986., v.257, p.3110-3116.
56. Enari M, Sakahira H, Yokoyama H, Okawa K, Iwamatsu A, Nagata S. A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD. *Nature* 1998;391:43–50.
57. Enari M, Sakahira H, Yokoyama H, Okawa K, Iwamatsu A, Nagata S. A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD. *Nature* 1998;391:43–50.
58. Enari M., Sakahira H., Yokoyama H., Okawa K., Iwamatsu A., Nagata S. A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis and its inhibitor ICAD. *Nature* 1998, v. 391, p. 43-50.
59. Fabbri, M.; Bianchi, E.; Fumagalli, L.; Pardi, R. Regulation of lymphocyte traffic by adhesion molecules. *Inflamm. Res.* 48:239-246; 1999.
60. Favre Mj., Orth G., Majrowski S., Baloul S., Pra A., Jabionska S. Psoriasis : a possible reversion for human papillomavirus type 5, the virus associated with carcinomas of epidermodisplasia veruciformis. *J. Invest., Dermatol.*, 1998, v. 110, p. 311-317.
61. Fierbeck G., Rassner G., Muller C. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma : results of immunological investigations. *Arch. Dermatol.*, 1990, v. 126, p. 351-355.
62. Filipe, P.; Emerit, I.; Youssefi, A.; Alaoui, M.; Levy, A.; Cernjavski, L.; Freitas, J.; de Castro, J.L. Oxyradical-mediated clastogenic plasma factors in psoriasis: Increase in clastogenic activity after PUVA. *Photochem. Photobiol.* 66:497-501; 1997.
63. Frank, S.; Kampf, H.; Podda, M.; Kaufmann, R.; Pfeilschifter, J. Identification of copper/zinc superoxide dismutase as a nitric oxide-regulated gene in human (HaCaT) keratinocytes: implications for keratinocyte proliferation. *Biochem. J.* 346:719-728; 2000.

64. Fuchs, J., ed. Oxidative injury in dermatopathology. Heidelberg, Germany: Springer Verlag; 1992.
65. Fujishima T, Tsutsumi R, Negishi Y, Fujii S, Takayama H, Kittaka A, Kurihara M. Methyl-introduced A-ring analogues of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃: synthesis and biological evaluation. *Anticancer Res.* 2006 Jul-Aug; 26(4A):2633-6.
66. Fumelli, C.; Marconi, A.; Giannetti, A.; Pincelli, C. The freeradical scavengers carboxyfullerenes protect human keratinocytes from UVB-induced apoptosis. *J. Invest. Dermatol.* 114:853; 2000.
67. Geronikaki AA, Gavalas AM Antioxidants and inflammatory disease: synthetic and natural antioxidants with anti-inflammatory activity. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2006 Jul;9(6):425-42.
68. Ghosh, S. NK-kappaB and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.* 16:225-260; 1998.
69. Gilhar A., David M., Uilmann V., Kalish R.S., T-lymphocyte dependence of psoriatic pathology in human psoriatic skin grafted to SCID mice. *J. Invest. Dermat.*, 1997, v. 109, p. 283-288.
70. Goldman, R.; Moshonov, S.; Zor, U. Generation of reactive oxygen species in a human keratinocyte cell line: role of calcium. *Arch. Biochem. Biophys.* 350:10-18; 1998.
71. Gottlieb S.L., Gulleadeu P., Johnson R., et al., Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB₃₈₉IL-2) suggests a primart immune, but not keratinocyte. pathogenic basis. *Nat. Med.*, 1995., v. 1, p. 442-447.
72. Goucherot-Pocidallo, M.A.;Revillard, J.P. Oxidative stress, cytokines and lymphocyte activation. In:Fuchs, J.; Packer, L.,eds. *Oxidative stress in dermatology.* New York: Marcel Dekker Inc.; 1993:187-205.
73. Grether-Beck, S.; Olaizola-Horn, S.; Schmitt, H.; Grewe, M.; Jahnke, A.; Johnson, J.P.; Briviba, K.; Sies, H.; Krutman, J. Activation of transcription factor AP-2 mediates UVA radiation and singler oxygen-induced expression of the human intercellular adhesion molecule-1 gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:14586-14591; 1996.
74. Gutierrez-Steil C., Wrone-Smith T., Sun X., Krueger J. G., Coven T., Nikoloff B.J. Sunlight-induced basal cell carcinoma tumor cells and ultraviolet-b-irradiated psoriatic plaques express Fas ligand (CD95L). *J.Clin. Invest.*, 1998, v. 101, p. 33-39.
75. Hammar H., Shag-qui G., et al., Subpopulavion of mononuclear cells in microscopic lesion of psoriasis pattienrs. Selecttive accumulation of supressor/citotoxic T cells in epidermis during the evolution of the lision., *J. Invest. Dermatol.*, 1984, v. 83, p. 416-420.

76. Heenen M. - Psoriasis: pathogenesis and treatment. *Rev Med Brux*, 2003, 24 (3), 139-147.
77. Hengartner M.O. The biochemistry of apoptosis. *Nature.*, 2000, 407, 770-776.
78. Hengartner M.O., Horvitz H.R., *C elegans* cell survival gene *ced-9* encodes a functional homolog of the mammalian proto-oncogene *bcl-2*. *Cell.*, 1994, 76, 665-676.
79. Hengartner M.O. The biochemistry of apoptosis., *Nature*, 2000, 407, 770-779.,
80. Hengartner M.O. The biochemistry of apoptosis., *Nature*, 2000, 407, 770-779.
81. Hensleer T., The genetic of psoriasis. *J. Am Acad Dermatol.* 1997, v. 37, p. 1s-11s.
82. Horvitz H.R. Genetic control of programmed cell death in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Cancer Res.*, 1999, 59, 1701-1706.
83. Hou, S.; Hyland, L.; Ryan, K.W.; Protner, A.; Doherty, P.C. Virus specific CD8+ T-cell memory determined by clonal burst size. *Nature* 369;652-654; 1994.
84. Hünecke P., Bosse K. // *Z. psychosom. Med.* – 1985. – Bd31. S. 105-117.
85. Hunziker, T.; Brand, C.U.; Kapp, A.; Waelti, E.R.; Braathen, L.R. Increased levels of inflammatory cytokines in human skin lymph derived from sodium lauryl sulphate-induced contact dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 127:254-257; 1992.
86. Iansen B.I. van Reassen F., Cerneus S. Cloin W – et al. - Tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand triggers apoptosis in dividing but not in differentiating human epidermal keratinocytes. *J. Invest. Dermatol*, 2003, 121 (6) 1433-39.
87. Ikeda, M.; Schroeder, K.K.; Mosher, L.B.; Woods, C.W.; Akeson, A.L.; Suppressive effect of antioxidants on intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in human epidermal keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 103:791-796; 1994.
88. Iozuka H., Honda H., Ishiba-Yamamoto A. Epidermal remodeling in psoriasis (II): a quantitative analysis of the epidermal architecture. *J. Invest. Dermatol.*, 1997, v. 109, p. 806-810
89. Iozuka H., Ishiba-Yamamoto A., Honda H. Epidermal remodeling in psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 1996, v. 135, p. 433-438
90. Ishiba-Yamamoto A., Tanaka H., Nakane H., Takahashi H., Hashimoto Y., Iizuka H. Programmed cell death in normal epidermis and loricrin keratoderma. Multiple functions of profilaggrin in keratinization. *J. Invest. Dermatol.*, 1999, v. 4, p. 145-149.
91. Jacobson, P.B.; Kuchera, S.L.; Metz, A.; Schachtele, C.; Imre, K.; Schrier, D.J. Anti-inflammatory properties of Go 6850: a selective inhibitor of protein kinase C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 275:995-1002;1995.

92. Jegasoth B.V., Ackerman C.D., Toda S., Fung J.J., Abu-Elmagd K., Stazl T.E. Tacrolimus (FK506): a new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis. *Arc. Dermat.* 1992, v. 128, p. 781-785.
93. Jondal M. et al. – Surface markers human T and B lymphocytes. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosette with sheep red blood cells. // *J. Exp. Med.*, 1972, 136, p.207-222.
94. Jones L.J., Berth-Jones J., et al., Assesment of epidermal dendric cell markers and T-lympocyres in osoriasis. *J.Pathol.*, 1994., v. 174, p. 77-82.
95. Jullien D., Stenger S., et al., CD1 presentation of microbial nonpeptide antigen to T cells. *J. Clin. Invest.*, 1997, v.100, p. 29-32.
96. Kandouz M., Gompel A., Therwarth A. Bcl-2 protooncogene, apoptosis and oncogenesis an overview. *Int. J. Oncol.* 1996, v. 9, p. 536-566.
97. Kandouz M., Gompel A., Therwarth A., Bcl-2 protooncogene, apoptosis and oncogenesis: an overview. *Int. J. Oncol.*, 1996, 9, 536-566.
98. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; **26**: 239–257.
99. Kimber, I. Epidermal cytokines in contact hypersensitivity: immunological roles and practical applications. *Toxicol. In Vitro* 7:295-298; 1993.
100. Kocak M., Bozdogan O., Erkek E., Atasoy P., Birol A. - Examination of Bcl-2, Bcl-x and bax protein expression in psoriasis. *Inty Dermatol.* 2003, 42(10), 789-793.
101. Kokcam, I.; Naziroglu, M. Antioxidants and Lipid peroxidation status in the blood of patients with psoriasis. *Clin. Chim. Acta* 289:23-31; 1999.
102. Kondo, H.; Ichikawa, Y.; Imokawa, G. Percutaneous sensitization with allergens through barrier- disrupted skin elecits a Th2-dominant cytokine response. *Eur. J. Immunol.* 28:769-779; 1998.
103. Koy, A. Initiation of acute phase reponse and synthesis of cytokines. *Biochim. Biophys. Acta* 1317:84-94; 1996.
104. Kragballe K., Beck H.I., Sogaard H., Improvement of psoriasis by a topical vitaminD, analogue (MC903) in a doble-blind studt. *Br. J. Dermatol.*, 1988,v. 199, p. 223-230.
105. Krammer P.H. CD95's deadly mission in the immune system. *Nature.*, 2000, 407, 789.
106. Krueger J.G., Wolte J.T., Nabeya R. et al., Successful ultraviolet B treatment of psoriasis is accompanied by a reversal of keratinocyte pathology and selective depletion of intraepidermal T cells. *J. Exp. Med.*, 1985, v. 182, p. 2057-2068.

107. Laptev M.V, Nikulin N.K. - The scaling method of spatial distribution of keratinocytes in the basal layer of epidermis in norm and during the development of psoriatic lesion. *Biofizika*, 2003 Mar-Apr 48(2): 368-73.
108. Larsen, C.G.; Ternowitz, T.; Larsen, F.G.; Zachariae, G.; Thestrup-Pedersen, K. ETAF/interleukin-1 and epidermal lymphocyte chemotactic factor in epidermal lymphocyte chemotactic factor in epidermis overlying an irritant patch test. *Concact Dermatitis* 20:335-340; 1989.
109. Lazebnik YA, Cole S, Cooke CA, Nelson WG, Earnshaw WC. Nuclear events of apoptosis in vitro in cell-free mitotic extracts: a model system for analysis of the active phase of apoptosis. *J Cell Biol* 1993;123:7-22.
110. Lee S.H., Jang J.J., Lee J.Y., Kim S.Y., Park W.S., Shin M.S., Dong S.M., Na E.Y., Kim K.M., Kim C.S., Kim S.H., Yoo N.J. Fas ligand is expressed in normal skin and some cutaneous malignancies. *Br. J. Dermatol.*, 1998, v. 139, p. 186-191.
111. Legrand-Poels, S.; Zecchinon, L.; Piret, B.; Schoonbroodt, S.; Piertte, J. Involvement of different transduction pathways in NF-Kb activation by several inducers. *Free Radic. Res.* 27:301-309; 1997.
112. Leslie, C.C. Properties and regulation of cytosolic phospholipase A2. *J. Biol. Chem.* 272:16709-16714; 1997.
113. Li P., Nijhawan D., Budihardjo I., et al., Cytochrome c and dATP-dependent foration of Apaf-1/caspase-0 complex initiates an apoptotic protease cascade., *Cell.*, 1997, 91, 479-489.
114. Little, M.C.; Metcalfe, R.A.; Haycock, J.W.; Healy, J.; Gawkrodger, D.J.; Mac Neil, S. The participation of proliferative keratinocytes in the preimmune response to sensitizing agents. *Br. J. Dermatol.* 138:45-56; 1998.
115. Liu X, Li P, Widlak P, Zou H, Luo X, Garrard WT, Wang X. The 40-kDa subunit of DNA fragmentation factor induce DNA fragmentation and chromatin condensation during apoptosis. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:8461-8466.
116. Liu X., Kim C.N., Yang J., Jemmerson R., Wang X. Induction of apoptotic program in cell-free extracts requirement for dATP and cytochrome c. *Cell*, 1996, 86, 147-157.
117. Liu X., Zou H., Slaughter C., Wang X., DFF, a heterodimeric protein that functions down-stream of caspase-3 to trigger DNA fragmentation during apoptosis., *Cell.*, 1997, 89, 175-184.
118. Liu X., Zou H., Slaughter C., Wang X., DFF, a heterodimeric protein that functions down-stream of caspase-3 to trigger DNA fragmentation during apoptosis., *Cell.*, 1997, 89, 175-184.

119. Lo, Y.Y.C.; Conquer, J. A.; Grinstein, S.; Cruz, T.F. Interleukin-1-beta induction of c-fos and collagenase expression in articular chondrocytes: involvement of reactive oxygen species. *J. Cell. Biochem.*69:19-29;1998.
120. Lontz, W.; Sirsjo, A.; Liu, W.; Lindberg, M.; Rollman, O.; Torma, H. Increased mRNA expression of manganese superoxide dismutase in psoriasis skin lesions and in cultured human keratinocytes exposed to IL-1-beta and TNF- α . *Free Radic. Biol. Med.* 18:349-355; 1995.
121. Los, M.; Schenk, H.; Hexel, K.; Baeurle, P.A.; Droege, W.; Schulze-Osthoff, K. IK-2 gene expression and NF-kappa B activation through CD28 requires reactive oxygen production by 5-lipoxygenase. *EMBO J.* 14:3731-3740; 1995.
122. Luster, M.L.; Simeonova, P.P.; Gallucci, R.; Matheson, J. Tumor necrosis factor alpha and toxicology. *Crit. Rev. Toxicol.*29:491-511; 1999.
123. Maccarrone, M.; Catani, M.V.; Iraci, S.; Melinno, G.; Agro, A. F. A survey of reactive oxygen and their role in dermatology. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 8:185-202; 1997.
124. Magilavy D., Norman P., et al. Targeting CD2 for immunotherapy: Results of a phase I trial with a LFA-3/IgG Fc fusion protein. *J. Invest. Dermat.*, 1998, v. 110, p.682.
125. Maillard, J.L.; Favreau, C.; Reboud-Ravaux, M. Role of monocyte/ macrophage derived matrix-metalloproteinases (gelatinases) in prolonged skin inflammation. *Clin. Chim. Acta* 233:61-74; 1995. Kahari, V.M.; Saarialho-Kere, U. Matrix metalloproteinases in skin. *Exp. Dermatol.* 6:199-213; 1997.
126. Manchini G. et al. – Immunochemical quantification of antigens by single radial immunodiffusion // *J. Immunochemistry*, 1965, 2, p.235-254.
127. Marchalonis, J.J.; Schluter, S.F.; Edmundson, A.B. The T-Cell receptor as immunoglobulin; paradigm regained. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 216:303-318; 1997.
128. Maresca, V.; Mussi, A.; Carducci, M.; Bonifati, C.; Amegio, F.; Fazio, M.; Picardo, M. Involvement of antioxidants in psoriasis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 10:77-80; 1997.
129. Mathoney S.E., Duvic M., Nickoloff B.J., et al., HIV transcripts identified in HIV-1 related psoriasis and Kaposi's sarcoma lesions. *J. Clin. Invest.*, 1991, v. 88, p. 174-185,
130. Mitchell, J.A.; Larkin, S.; William, T.J. Cyclooxygenase-2 regulation and relevance in inflammation. *Biochem. Pharmacol.* 50:1535-1542; 1995.
131. Miura M., Zhu H., Rocello R., Hartweig E.A., Yuan J. Induction of apoptosis in fibroblasts by IL1 β converting enzyme, a mammalian homolog of the *C. elegans* cell death gene *ced-3*. *Cell.*, 1993, 75, 653-660.

132. Miura M., Zhu H., Rocello R., Hartweig E.A., Yuan J. Induction of apoptosis in fibroblasts by IL1b eta-converting enzyme, a mammalian homolog of the *C. elegans* cell death gene *ced-3*. *Cell.*, 1993, 75, 653-660.
133. ML McDaniel, G Kwon, JR Hill, CA Marshall, JACorbett. Cytokines and nitric oxide in islet inflammation and diabetes. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, Vol 211, 24-32, 1996) b-cell apoptosis, stimuli and signalling. Mandrup-Poulsen T, *Diabetes*, Vol.50, suppl. 1, Febr. 2001).
134. Monteiro, H.P.; Stern, A. Redox modulation of tyrosine phosphorylation-dependent signal transduction pathways. *Free Radic. Biol. Med.* 21:323-333; 1996.
135. Murphy, J.E.; Robert, C.; Kupper, T.S. Interleukin-1 and cutaneous inflammation: a crucial link between innate and acquired immunity. *J. Invest. Dermatol.* 114:602-608; 2000.
136. Nakaya N, Lowe SW, Taya Y, Chenchik A, Enikolopov G. Specific pattern of p53 phosphorylation during nitric oxide-induced cell cycle arrest. *Oncogene*. 2000 Dec 14;19(54):6369-75.
137. Naukkarinen A Nickoloff B.J., Farber E.M. Quantatification of cateneous sensory nerves and their substaca P content in osoriasis. *J. Invest. Dermath.* 1989, v. 92, p. 126-129.
138. Nickoloff B.J., Turka L.A., Immunologic funcyion of a non-professional antigen-presenting cells insight from keratinocyte-T-cell interaction. *Immunol today.*, 1994, v. 15, p.464-469.
139. Nickoloff B.J., Wrone Smith T., Bonish B., et al., Response of murine and normal human skin to injection of allogenic blood –derived psoriatic immunocytes: detection of T cells expressing receptors typically present on natural killer cells incliding CD95, CD158, and CD161. *Arch. dermath.*, 1999, v. 135, p. 546-552.
140. Nickoloff, B.J.; Naidu, Y. Perturbation of epidermal barrier function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 30:535-546; 1994.
141. Nijhawan D., et al. Apoptosis in neural development and desease. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2000, 23, 75.
142. Oltvai Z.N., Milliman C.L., Korsmeyer S.J. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax that accelerates programmed cell death. *Cell.*, 1993, v. 74, p. 609-619.
143. Oltvai Z.N., Molloman C.L., Korsmeyer S.J., Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog Bax that accelerates programmed cell death. *Cell.*, 1993, 74, 609-619.
144. Oltvai Z.N., Molloman C.L., Korsmeyer S.J., Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog Bax that accelerates programmed cell death. *Cell.*, 1993, 74, 609-619.

145. Ormerod, A.D.; Copeland, P.; Hay, I.; Husain, A.; Ewen, S.W. The inflammatory and cytotoxic effects of a nitric oxide releasing cream on normal skin. *J. Invest. Dermatol.* 113:392-397; 1999.
146. Orrenius, S.; Burkitt, M.J.; Kass, G.E.; Dypbukt, J.M.; Nicotera, P. Calcium ions and oxidative cell injury. *Ann. Neurol.* 32(Suppl.):S33-S42; 1992.
147. Pani, G.; Colavitti, R.; Borrello, S.; Galeotti, T. Endogenous oxygen radicals modulate protein tyrosine phosphorylation and JNK-1 activation in lectin-stimulated thymocytes. *Biochem. j.* 347:173-181; 2000.
148. Paukkonen K., Naukkerinen A., Hersmanheims M., The developmrent of manifest psoriatic lesion in linked with the invasion of CD8⁺ T cells and CD 11c⁺ macrophages into the epidermis. *Arch. Dermatol. Res.*, 1992, v. 284, p. 375-379.
149. Pelegrini G., DeLuca M., et al., Expression , topography, and funcyion of integrin receptors are severely altered in keratinocytes from involved and uninvolved psoriatic skin., *J.Clin. Invest.*, 1992, v. 89, p. 1783- 1795.
150. Pena J.C., Fuchs E., Thompson C.B. Bcl-x expression influences cell survival but not terminal differentiation. *Cell Growth. Differ.*, 1997, v. 8, p. 619-672.
151. Pereira, P.; Rocha, R.L.; Santos- Sliva, A.; Figueiredo, A.; Ferra, M.I.A.; Quintanilha, A.; Teixeira, F. Leukocyte activation and oxidative stress in psoriasis. *Br. J. Pharmacol.* 127(Proceedings Suppl.):83P; 1999.
152. Petersen, M.J.; Hansen, C.; Craig, S. Ultraviolet A irradiation stimulates collagenase production in cultured human fibroblasts. *J. Invest. Dermatol.* 99:440-444; 1992.
153. Peterson, J.D.; Herzenberg, L.A.; Vasquez, K.; Waltenbaugh, C. Glutathione levels in antigen-presenting cells modulate Th1 versus Th2 response patterns. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:3071-3076; 1998.
154. Peus, D.; Vasa, R.A.; Beyerle, A.; Meves, A.; Krautmacher, C.; Pittelkow, M.R. UVB activates ERK1/2 and p38 signalling pathways via reactive oxygen species in cultured human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 112:751-756; 1999.
155. Peus, D.; Vasa, R.A.; Meves, A.; Pott, M.; Beyerle, A.; Squillace, K.; Pittelkow, M.R. H₂O₂ is an important mediator of UVB-induced EGF receptor phosphorylation in cultured keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 110:966-972; 1998.
156. Piette, j.; Piret, B.; Bonizzi, G.; Schoonbroodt, S.; Merville, M.P.; Legrand-Poels, S.; Bours, V. Multiple redox regulation in NF-κB transcription factor activation. *Biol. Chem.* 378:1237-1245; 1997.

157. Placek W., Haftec M., Thivolet J., Sequence of changes in psoriatic epidermis. *Acta Derm. Venerol.*, 1988, v. 68, p. 369-377.
158. Pober, J.S.; Cotral, R.S. Cytokine and endothelial cell biology. *Physiol. Rev.* 70:427-451; 1990.
159. Prinz J., Braun-Falco O., Muerer M., et al., Chemeric CD4 monoclonal antibody in treatment of generalized psoriasis., *Lancet*, 1991, v. 338, p. 320-321.
160. Remoz N Rueda L.A., et al., A susceptibility locus for epidermodysplasia verruciformis, an abnormal predisposition to infection with the oncogenic human papillomavirus type 5, maps to chromosome 17qter in a region containing a psoriasis locus., *J. Invest Dermatol* 1999, v. 112, p.259-263.
161. Richards HL, Fortune DG, Weidmann A, Sweeney SK, Griffiths CE. Detection of psychological distress in patients with psoriasis: low consensus between dermatologist and patient. *Br J Dermatol.* 2004 Dec;151(6):1227-33.
162. Romagnoli, P.; Labhardt, A.M.; Sinigaglia, F. Selective interaction of Ni with an MHC-bound peptide. *EMBO J.* 10:1303-1306; 1991.
163. Rosenberg E.W., Noah P.W., Skinner R.B., Psoriasis is a visible manifestation of the skin's defence against micro-organisms. *J. Dermatol.*, 1994, v. 21, p. 375-381.
164. Ross, R.; Gillitzer, C.; Klein, R.; Schwing, J.; Kleinert, H.; Forstermann, U.; Reske-Kunz, A.B. Involvement of NO in contact hypersensitivity. *Int. Immunol.* 10:61-69; 1998.
165. Russel T.J., Schultes L.M., Kuban D.J., Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis. *N. Eng. J. Med.* 1972, v. 287, p. 738-740.
166. Rutault, K.; Alderman, C.; Chain, B.M.; Katz, D.R.; Reactive oxygen species activate human peripheral blood dendritic cells. *Free Radic. Biol. Med.* 26:232-238; 1999.
167. Sachi, Y.; Hirota, K.; Masutani, H.; Toda, K.I.; Okamoto, T.; Takigawa, M.; Yodoi, J. Induction of ADF/TRX by oxidative stress in keratinocytes and lymphoid cells. *Immunol. Lett.* 44:189-193; 1995.
168. Sahnoun, Z.; Jamoussi, K.; Zeghal, K.M. Redicaux libres et anti-oxydants: physiologie, pathologie humaine et aspects therapeutiques (ileme partie). *Therapie* 53;315-339; 1998.
169. Sakahira H., Enari M., Nagata S. Cleavage of CAD inhibitor activation DNA degradation during apoptosis. *Nature.*, 1998, v. 391, p. 96-99.
170. Sakahira H., Enari M., Nagata S., Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis. *Nature.*, 1998, 391, 96-99.

171. Sakahira H., Enari M., Nagata S., Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis. *Nature.*, 1998, 391, 96-99.
172. Salvesen G.S., Duckett C.S. IAP proteins blocking the road to death' door. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002, 6, 401.
173. Sayama K., Yonehara S., Watanabe Y., Miki Y. Expression of Fas antigen on keratinocytes in vivo and induction of apoptosis in cultured keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 1994, v. 103, p. 330-334.
174. Scherck, R.; Baeuerle, P.A. NF- κ B as inducible transcriptional activator of the granulocyte macrophage colony stimulating factor gene. *Mol. Cell.Biol.* 10:1281-1286; 1990.
175. Scherck, R.; Rieber, P.; Baeuerle, P.A. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used second messengers in the activation of the NF κ B transcription factor and HIV-1. *EMBO J.* 10:2247-2258; 1991.
176. Schlaak J.F., Buslau M., et al., T cells involved in psoriasis vulgarus belong to the Th1 subset. *J. Invest. Dermat.*, 1994, v. 102, p. 145-148.
177. Schneiderhan N, Budde A, Zhang Y, Brune B Nitric oxide induces phosphorylation of p53 and impairs nuclear export. *Oncogene* 2003;22:2857-68.
178. Schreck, R.; Albermann, K.; Baeuerle, P.A. Nuclear transcription factor κ B: an oxidative stress responsive transcription factor of eukaryotic cells (a review). *Free Radic. Res. Commun.* 17:221-237; 1992.
179. Schulze-Osthoff, K.; Los, M.; Baeuerle, P.A. Redox signalling by transcription factors NF-kappa-B and AP-1 in lymphocytes. *Biochem. Pharmacol.* 50:735-741; 1995.
180. Schwartz A., Bhardwaj R., Aragane Y., Mahnke K., Reimann H., Metze D., Luger T.A., Schwartz T. Ultraviolet B-induced apoptosis of keratinocytes evidence for partial involvement of tumor necrosis factor- α in the formation of sunburn cells. *J. Invest. Dermatol.*, 1995, v. 104, p.922-927.
181. Schwartz A., Bhardwaj R., Aragane Y., Mahnke k., Reimann H., Metze D., Luger T.A., Schwartz T. Ultraviolet B-induced apoptosis of keratinocytes: evidence for partial involvement of tumor necrosis factor- α in the formation of sunburn cells. *J. Invest. Dermatol.*, 1995, 104, 922-927.
182. Schwarz, T.No eczema without keratinocyte death. *J. Clin. Invest.* 106:9-10; 2000.
183. Sen, C.K.; Packer, L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB J.* 10:709-720; 1996.

184. Sharov A.A. Li G-Z; Palkina T.N., Sharova T.X., Gilchrest B.A., Botchkarev V.A. - Fas and c-kit are involved in the control of hair follicle melanocyte apoptosis and migration in chemotherapx induced hair loss. *J.Invest dermatol* 2003 Jan, 120(1): 27-35
185. Shi Y. Mechanisms of caspase activation and inhibition during apoptosis. *Mol. Cell.*, 2002, 9, 459-470.
186. Shi Y. Mechanisms of caspase activation and inhibition during apoptosis. *Mol. Cell.*, 2002, 9, 459-470)
187. Shimada, T.; Watanabe, N.; Hiraishi, h.; Terano, A. Redox regulation of interleukin-8 expression in MKN28 cells. *Dig. Dis. Sci.* 44:266-273; 1999.
188. Shimizu, Y.; Sakai, M.; Umemura, Y.; Ueda, H. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in normal human skin: expression of endothelial-type and inducible-type nitric oxide synthase in keratinocytes. *J. Dermatol.* 24:80-87; 1997.
189. Shiohara, T.; Moriya, N. Epidermal T cells: their functional role and disease relevance for dermatologists. *J. Invest. Dermatol.* 109: 271-275; 1997.
190. Sigmundsdottir H., Sigurgeirsson B., et al., Circulating T cells of patients with active psoriasis respond to streptococcal M-peptides sharing sequerences with human epidermal keratins. *Scand. J. Immunol.*, 1997, v. 45, p. 688-697.
191. Simon, L.S. Role and regulation of cyclooxygenase-2 during inflammation. *Am. J.Med.* 106:37S-42S; 1999.
192. Singh, V.K.; Mehrotra, S.; Agarwal, S.S. Thte paradigm of Th1 and Th2 cytokines: its relevance to autoimmunity and allergy. *Immunol. Res.* 20:147-161; 1999.
193. Sirsjo, A.; Karlsson, M.; Gidlof, A.; Rollman, O.; Torma, H. Increased expression of inducible nitric oxide synthase in psoriatic skin and cytokine stimulated cultured keratinocytes. *Br. J. Dermatol.* 134:643-648; 1996.
194. Slater, A.F.G.; Nobel, C.S.I.; Maellaro, E.; Bustamant, J.; Kimland, M.; Orrenius, S. Nitronne spin traps and a nitroxide antioxidant inhibit a common pathway of thymocyte apoptosis. *Biochem. J.* 306:771-778; 1995.
195. Solary E, Bertrand R, Kohn KW, Pommier Y. Differential induction of apoptosis in undifferentiated and differentiated HL-60 cells by DNA topoisomerase I and II inhibitors. *Blood* 1993;81:1359–1368.
196. Staat, F.J.T.; Anderson, M.T.; Staal, G.E.J.; Herzenberg, L.A.; Gitler, C.; Herzenberg, L.A. Redox regulation of signal transduction: tyrosine phosphorylation and calcium infux. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:3619-3622; 1994.

197. Stamler, J.S., Singel, D.J., Loscalzo, J., 1992. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 258, 1898.
198. Stewart, M.S. Spallholz, J. E.; Neldner, K.H.; Pence, B.C. Selenium Compounds have disparate abilities to impose oxidative stress and induce apoptosis. *Free Radic. Biol. Med.* 26:42-48; 1999.
199. Su, B.; Jacinto, E.; Masahiko,H.; Tuula, K.; Michael, K.; Yinon, B.N. JNK is involved in signal integration during costimulation of T Lymphocytes. *Cell* 77:727-736; 1994.
200. Sun, Q.; Wu,Y.; Zappacosta, F.; Jeang, K.T.; Lee, B.; Hatfield, D.L.; Gladyshev, V.N. Redox regulation of cell signaling by selenocysteine in mammalian thioredoxin reductases. *J. Biol. Chem.* 274:24522-24530; 1999.
201. Susskind W., McGuire R. J. // *Scot. med. j.* – 1959. – Vol. 4. – P. 503.
202. Takahashi H., Kinouchi M., Iizuka H. Interleukin-1 β -converting enzyme and CPP32 are involved in ultraviolet B-induced apoptosis of SV40-transformed human keratinocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1997, v. 236, p. 194-198.
203. Takahashi H., Kobayashi H., Hashimoto Y., Matsuo S., Iizuka H. Interferon- γ -dependent stimulation of Fas antigen in SV40-transformed human keratinocytes modulation of the apoptotic process by protein kinase C. *J. Invest. Dermatol.*, 1995 v. 105, p. 810-815.
204. Takahashi H., Konayashi H., Hashimoto Y., Matsuo S., Iizuka H. Interferon- γ -dependent stimulation of Fas antigen in SV40-transformed human keratinocytes modulation of the apoptotic process by protein kinase C. *J. Invest Dermatol.*, 1995, 105, 810-815.
205. Takahashi H., Manabe A., Ishida-Yamamoto A., Hashimoto Y., Iizuka H., Aberrant expression of apoptosis-related molecules in psoriatic epidermis. *J. of Dermatol. Science.* 2002, v. 28, p. 187-97.
206. Takahashi H., Nakamura S., Asano K., Kinouchi M., Ishida-Yamamoto A., Iizuka H. Fas modulates ultraviolet B-induced apoptosis of SVHK cells: Sequential activation of caspase 8, 3, and 1 in the apoptotic process. *Exp. Cell Res.* 1999, v. 249, p. 291-298.
207. Takahashi H., Ogo M., Hibino T., Partial purification and characterization of two distinct of caspases from human epidermis. *J. Invest. Derm.*, 1998, v. 111, p.367-372.
208. Takematsu H., Tagami H. – Interleukin, soluble IL-receptor and interferon in the suction blister fluids from psoriatic skin. // *Arch. Dermatol. Res.*, 1990, 282(3), p.149-152.
209. Tang D, Kidd VJ. Cleavage of DFF-45/ICAD by multiple caspases is essential for its function during apoptosis. *J Biol Chem* 1998;273:28549–28552.
210. Teixeira, M.M.; Williams, T.J.; Hellewell, P.G. Role of prostaglandins and nitric oxide in acute inflammatory reactions in guinea-pig skin. *Br. J. Pharmacol.* 110:1515-1521; 1993.

211. Teraki, Y.; Picker, L.J. The regulation of skin homing (cutaneous lymphocyte associated antigen: CLA) T helper 1 and T helper 2 cells. *J. Invest. Dermatol.* 108:641; 1997.
212. Tomkova H., Fujimoto W., Arata J., Expression of the bcl-2 homologue bax in normal skin, psoriasis vulgaris and nonmelanoma skin cancers., *Europ. J. Dermatol.*, 1998, v. 8, p. 256-260
213. Trautmann, A. T-cell mediated Fas induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J. Clin. Invest.* 106:25-35; 2000.
214. Umetsu, D.T.; Dekruyff, R.H. Th1 and Th2 CD4+cells in the pathogenesis of allergic diseases. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 215:11-20; 1997.
215. Unger T, Sionov RV, Moallem E, et al Mutations in serines 15 and 20 of human p53 impair its apoptotic activity. *Oncogene* 1999;18:3205-12.
216. Uyemura K., Yamamura M., Fivenson D.V., et al., The cytokin network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response., *J. Invest. Derm.*, 1993, v. 101, p. 701-705.
217. Valdimarsson H., Baker B.S., Jonsdottir I., Fry L. Psoriasis: a disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T lymphocytes. *Immunol. today* , 1986, v. 7, p. 257-259.
218. Vallat V.P., Gilleaudeau P., Battat L., et al., PUVA bath therapy strongly suppresses immunological and epidermal activation in psoriasis : a possible cellular basis for remittive therapy. *J. Exp. Med.*, 1994, v. 180, p. 283-296.
219. Van der Fits L., Van der Wel Li, Laman JD; Prens EP; Veschuzen MC. - In psoriasis lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated, whereas interferon-alpha sensitivity is unaltered. *J. Invest Dermatol* 2004 Jun. 122(1):51-60.
220. Vane, J.R.; Bakhle, Y.S.; Botting, R.M. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 38:97-120; 1998.
221. Verhasselt, V.; Goldman, M.; Willems, F. Oxidative stress upregulates IL-8 and TNF- α synthesis by human dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* 28:3886-3890; 1998.
222. Viola, J.P.B.; Rao, A. Molecular regulation of cytokine gene expression during the immune response. *J. Clin. Immunol.* 19:98-108; 1999.
223. Vissers WH, Berends M., Muys L. Van Erp PE, de Jong EM at al. - The effect of the combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate versus both monotherapies on epidermal proliferation, keratinization and T-cell subsets in chronic plaque psoriasis. *Zxp Dermatol* 2004 Feb., 13(2):106-12.

224. Wallace, J.L. Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). *Am. J. Med.* 107:11S-17S; 1999.
225. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes Dev.*, 2001, 15, 2922-2933.
226. Wang, H.Q.; Smart, R.C. Overexpression of protein kinase C- α in the epidermis of transgenic mice results in string alterations in phorbol ester-induced inflammation and COX-2, MIP-2 and TNF- α expression but not tumor promotion. *J. Cell Sci.* 112:3497-3506; 1999.
227. Weinlich, G.; Heine, M.; Stossel, H.; Zanella, M.; Stoitzner, P.; Orther, U.; Smolle, J.; Koch, F.; Sepp, N.T.; Schuler, G. Entry into afferent lymphatics and maturation in situ of migrating murine cutaneous dendritic cells. *J. Invest. Dermatol.* 110:441-448; 1998.
228. Weinshter B.J., Bass B.H., Ebers G.C., Rice G.P., Reversion of psoriatic lesion with monoclonal-CD3 (Orthoclone OKT3) treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1989, v. 20 p. 1132-1133.
229. Weisfelner M.F., Gottlieb AB. - The role of apoptosis in human epidermal keratinocytes *J. Drugs Dermatol* 2003 Aug., 2(4) : 385-91
230. Wesselborg, S.; Bauer, M.K.A.; Vogt, M.; Schmitz, M.L.; Schulze-Osthoff, K. Activation of transcription factor NF- κ B and p38 mitogen-activated protein kinase is mediated by distinct and separate stress effector pathways. *J. Biol. Chem.* 272:12422-12429; 1997.
231. Willis, C.M.; Reiche, L.; Wilkinson, J.D. Immunocytochemical demonstration of reduced Cu, Zn-superoxide dismutase levels following topical application of dithranol and sodium lauryl sulphate: an indication of the role of oxidative stress in acute irritant contact dermatitis. *Eur. J. Dermatol.* 8:8-12; 1998.
232. Wilmer, W.A.; Tan, L.C.; Dickerson, J.A.; Danne, M.; Rovin, B.H. Interleukin-1-beta induction of mitogen-activated protein kinases in human mesangial cells. Role of oxidation. *J. Biol. Chem.* 272:10877-10881; 1997.
233. Wood, J.C.; Jackson, S.M.; Elias, P.M.; Grunfeld, C.; Feingold, K.R. Cutaneous barrier perturbation stimulates cytokine production in the epidermis of mice. *J. Clin. Invest.* 90:482-487; 1992.
234. Wood, L.C.; Elias, P.; Calhoun, C.; Tsai, J.C.; Grunfeld, C.; Feingold, K.R. Barrier disruption stimulates interleukin-1 α expression and release from a pre-formed pool in murine epidermis. *J. Invest. Dermatol.* 106:397-403; 1996.

235. Wrone Smith T., Nickoloff B.J., Dermal injection of immunocytes induced psoriasis. *J. Clin. Invest.*, 1996, v. 98, p.1878-1887.
236. Wrone-Smith T., Johnson T., Nelson B., Boise L.H., Thompson C.B., Nunez G., Nickoloff B. J. Discordant expression of Bcl-xL and Bcl-2 by keratinocytes in vitro and psoriatic keratinocytes in vivo. *Am. J. Pathol.* 1995, v. 146, p. 1079-1088.
237. Wrone-Smith T., Mitra R.S., et al., Keratinocytes derived from psoriatic plaques are resistant to apoptosis compared with normal skin. *Am. J. Pathol.*, 1997, v. 151, p. 1321-1329.
238. Wrone-Smith T., Nunez G., et al. Discordant expression of Bcl-X and Bcl-2 by keratinocytes in vitro and psoriatic keratinocytes in vivo. *Am. J. Pathol.*, 1995, v. 146, p. 1-10.
239. Wyllie A. H., Apoptosis cell death in tissue regulation. *J. Pathol.*, 1987, v. 153, p 313-316. Steller H., Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science.*, 1995, v. 267, p.1445-1449
240. Wyllie A.H. Apoptosis: cell death in tissue regulation. *J. Pathol.*, 1987, 153, 313-316., Steller H., Mechanisms and genes of cellular suicide., *Science.*, 1995, 267, 1445-1449.
241. Yamamoto T., Matsuuchi M., Katagama I., Nishioka K. Repeated subcutaneous injection of staphylococcal enterotoxin B-stimulated lymphocytes retain epidermal thickness of psoriatic
242. Yang E., Korsmeyer S.J., Molecular thanatopsis : a discourse on the BCL2 family and cell death. *Blood.*, 1996, v. 88, p. 386-401.
243. Yang E., Korsmeyer S.J. Molecular thanatopsis: a discourse on the BCL2 family and cell death. *Blood.*, 1996, 88, 386-401.
244. Yim, C.Y.; McGregor, J.R.; Kwon, O.D.; Bastian, N.R.; Rees, M.; Mori, M.; Hibbs, J.B.Jr.; Samlowski, W.E. Nitric oxide synthesis contributes to IL-2-induced antitumor responses against intraperitoneal Meth A tumor. *J. Immunol.* 155;4382-4390; 1995.
245. Yuan J., Shaham S., Ledoux S., Ellis H.M., Horvitz H.R. The *C elegans* cell death gene *ced-3* encodes a protein similar to mammalian interleukin-1 beta-converting enzyme. *Cell* 1993, 75, 641-652.
246. Yuan J., Shaham S., Ledoux S., Ellis H.M., Horvitz H.R. The *C elegans* cell death gene *ced-3* encodes a protein similar to mammalian interleukin-1 beta-converting enzyme. *Cell* 1993, 75, 641-652.
247. Zanni, M.P.; von Greyerz, S.; Schnyder, B.; Brander, K.A.; Frutig, K.; Hari, Y.; Valitutti, S.; Pichler, W.J. HLA restricted processing and metabolism independent pathway of drug recognition by human alpha beta T-lymphocytes. *J. Clin. Invest.* 102:1591-1598; 1998.
248. Zheng M., Mrowietz U. – Phenotypic differences between human blood monocyte in psoriasis and atopic dermatitis. // *J. Dermatol.*, 1997, 24(6), p.370-378.

249. Александер Ф. – Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение. М. Эскемо, 2002, - Эмоциональные факторы при кожных заболеваниях с.192-199.
250. Бройтгам В., Кристиан П., Рад М. - Психосоматическая медицина, М. ГЕОТАР МЕДИЦИНА, 1999, стр.286-294.
251. Глухенький Б. Т., Грандо С. А. – Иммунозависимые дерматозы: экзема, атопический дерматит, истинная пузырчатка, пемфигоиды. // Киев, «Здоровья» , 1990, с.478.
252. Датуашвили М. – Психосоматические аспекты вульгарного акне и их значение в лечении.// Автореф. канд. дисс., Тб., 2003, с.46.
253. Иванов О.Л., Львов А.Н., Остришко В.В. и др. Психодерматология: история, проблемы, перспективы. Российский журнал кожных и венерических болезней 1999, 1 с.28-38.
254. Кост Е.А., Степко М.И. – Справочник по клиническим методам исследования. // М., „Медицина“, 1975, с.185.
255. Малкина – Пых. И.Г. – Психосоматика М. Эскемо, 2005. с.822-829. Кожные заболевания
256. Марьясис Е.Д., Филимонов А.М. и др. – Клинико-функциональные параллели при бальнеотерапии больных псориазом радоновыми и углекисло-сероводородными водами Пятигорского курорта. // Вестник дерматовенерологии, 1976, 7, с.11-14.
257. Перре М., Бауман - Клиническая психология, 2002, стр.1311.
258. Психосоматика, Новейший справочник. 2003, стр.770-776.
259. Скрипкин Ю.К., Мордовцева В.К.– Псориаз. Кожные и Венерические Болезни, Том 2, 1999, стр.116.
260. Соловьев В.Д., Бектимиров Т.А. – Интерфероны в теории и практике медицины. // М., „Медицина“, 1981, с.268.
261. Сосновский А.Т., Яговдик Н.З. – Псориаз. // Дерматологический справочник, 1992, стр.366.
262. Смулевич А.Б., Иванов О.Л., Львов А.Н., Дороженко И.Ю. – Психодерматология Современное состояние проблемы. Журнал невр. и психиатрии №211, 2004.
263. Тихая С.К., Бухарович Л.М. – Опыт комплексной терапии больных псориазом с применением сероводородных ванн Донецкого минерального источника. // Вестник дерматовенерологии, 1970, 4, р.29-34.

264. Тополянский В.Д., Струковская М. В. – Психосоматические расстройства. М. Медицина, 1986, стр.384.
265. Тулебеков Б.Т. и др. – Иммунореабилитация детей с атопическим дерматитом в условиях горно-морского климата. // Intern. J. Immunorehabilitation, 1998, 8, p.187.
266. Фицпатрик Т.В. и др. – Нарушения пролиферации и дифференцировки кератиноцитов. // Дерматология атлас-справочник, 1999, стр.76.
267. Царфис П.Г. «Сущность и значение бальнеореакции и обострения в курортном лечении». Вопр. курортологии. №6, 1985, стр.60-64.
268. Чихладзе М.В. и др. – Микроклимат Цхалтубской карстовой пещеры и влияние спелеотерапии на иммунный гомеостаз больных хроническим бронхитом. // Аллергология и иммунология, 2000, 1(2), p.519.
269. Чумаков П.М. Функция гена p53: выбор между жизнью и смертью. Биохимия., 2000, т. 65, стр. 34-47).
270. ჩიხუა ტ. ე. „საქართველოს მინერალური წყლების ამჟამინდელი მდგომარეობა და მათი გამოყენების პერსპექტივები“. შრომათა კრებული „საქართველოს მინერალური წყლები და მათი სამკურნალო გამოყენება“. თბილისი, 1986, გვ.167-176.