თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

მაია ჯონსონი

გრიპით და პარაგრიპით დაავადებული ადრეული ასაკის ბავშვთა იმუნორეაბილიტაცია პლაფერონითა და ფენოვინით (კლინიკურ-ექსპერიმენტული კვლევა)

14.00.09 – პედიატრია

სადისერტაციო ნაშრომი მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის ხარისხის მოსაპოვებლად

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: **ი.ფავლენიშვილი**

თბილისი

2006წ

შ ი ნ ა ა რ ს ი

შესავალი.

I. ლიტერატურის მიმოხილვა.

I.1. გრიპის და პარაგრიპის ვირუსის სტრუქტურა, გავრცელება, კლინიკა, მკურნალობა და პროფილაქტიკა.

I.1.1. გრიპის და პარაგრიპის ვირუსის სტრუქტურა.

I.1.2. გავრცელება.

I.1.3. კლინიკა.

I.1.4. მკურნალობა.

I.1.5. პროფილაქტიკა.

I.2. იმუნორეაბილიტაცია პლაფერონით და ფენოვინით.

I.2.1. პლაფერონი.

I.2.2. ფენოვინი.

II. მასალა და გამოყენებული მეთოდები.

II.1. ექსპერიმენტული კვლევა.

II.1.1. ანტისხეულების წარმოქმნა.

II.1.2. ღვიძლის უჯრედების მჟავე ფოსფატაზა.

II.1.3. ციტოგენეტიკური კვლევა.

II.2. კლინიკური კვლევა.

II.2.1. კლინიკო-ეპიდემიოლოგიური კვლევა.

II.2.2. გრიპით დაავადებული ბავშვების იმუნური ჰომეოსტაზის ანალიზი.

II.2.3. T და B ლიმფოციტების განსაზღვრა.

II.2.4. იმუნოგლობულინების განსაზღვრა.

II.2.5. ლეიკოციტების ინტერფერონული რეაქცია (ლირ).

II.2.6. სისხლის ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობა.

III. საკუთარი კვლევის შედეგები.

III.1. ექსპერიმენტული კვლევა.

III.1.1. თეთრი თაგვების ექსპერიმენტული გრიპოზული. ინფექციისა და პლაფერონოთერაპიის ზეგავლენა იმუნური სისტემის სხვადასხვა მაჩვენებლებზე.

III.1.2. ვირუსის რეპროდუქციის მაჩვენებლები.

III.1.3. იმუნოლოგიური მაჩვენებლები.

III.1.4. გრიპის ვირუსის ლოკალიზაცია და მჟავე ფოსფატაზის აქტივობა ღვიძლში.

III.1.5. ციტოგენეტიკური ანალიზი.

III.1.6. ფილტვებში აზოტის ოქსიდის შესწავლა.

III.2. კლინიკური კვლევა.

III.2.1. გრიპის ეტიოლოგიური სტრუქტურა და კლინიკური მიმდინარეობა.

III.2.2. გრიპოზული ინფექციით დაავადებული ბავშვების იმუნური სტატუსის შეფასება.

IV. მიღებული მონაცემების განხილვა.

V. დასკვნები.

VI. გამოყენებული ლიტერატურის სია.

შ ე ს ა ვ ა ლ ი

გრიპის საწინააღმდეგოდ ჩატარებული ფართომასშტაბიანი ღონისძიებების მიუხედავად, ეს ინფექცია თავისი ბიოლოგიური თავისებურებებით დღემდე ერთ-ერთ ფართოდ გავრცელებულ მძიმე დაავადებას წარმოადგენს. კერძოდ, გრიპის ეპიდემია ცნობილი იყო ჯერ კიდევ ჰიპოკრატეს დროს. 1957-59, 1968-69 წლებში აღინიშნებოდა გრიპის პანდემია. თითოეულ პანდემიას შეეწირა მილიონობით ადამიანის სიცოცხლე. მაგალითად, “ისპანკის” დროს 1918-20 წლებში დაიღუპა 20 მილიონი ადამიანი, ე.წ. აზიურმა გრიპმა კი 1 მილიონი ადამიანი იმსხვერპლა.

მწვავე რესპირაციულ ვირუსულ ინფექციას ახასიათებს მსოფლიოს ბავშვთა და მოზრდილ მოსახლეობაში მაღალი მაჩვენებელი. ამ ინფექციებით გამოწვეული ავადობა დაახლოებით 5-ჯერ მეტია, ვიდრე ერთად აღებული ყველა სხვა ინფექციური დაავადებებით. ხშირია გრიპის და პარაგრიპის მძიმედ მიმდინარე ფორმები (განსაკუთრებით ბავშვთა ასაკში), რაც არათუ იშვიათად ლეტალური გამოსავლით მთავრდება (150). აშშ-ში ბოლო ეპიდემიის დროს ჰოსპიტალიზაციის მაჩვენებელმა მაღალი რისკის მქონე ბავშვებში 200-დან 500-ს მიაღწია 100.000 მოსახლეზე (102, 122, 135, 159, 197, 199, 200).

საქართველოში 1997-2003 (7 თვე) წლებში დაავადების შემთხვევები 1-დან 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში შემდეგნაირად განაწილდა: 1997 წელი – 1036 შემთხვევა; 1998წ. – 905; 1999წ. – 1181; 2000წ. – 1661; 2001წ. –1187; 2002წ. – 1033; ხოლო 2003წ. (7 თვე) – 1808 შემთხვევათა რაოდენობა.

რესპირატორული ვირუსული ინფექცია კლინიკურად ბავშვებში ალერგიის განვითარების საშიშროებას ქმნის. ბოლო წლებში ჩატარებული კვლევების (201, 212, 213, 214) შედეგად დადგინდა, რომ გრიპის ვირუსი აძლიერებს ზემო სასუნთქი გზების სენსიბილიზაციას ანტიგენის სუბოპტიმალური კონცენტრაციით. ის მძიმე ფორმით მიმდინარეობს როგორც ბრონქული ასთმის დროს, ასევე ქრონიკული დაავადების მქონე ზრდასრულ ადამიანებში და განსაკუთრებით ბავშვებში, რადგან მათი იმუნური სისტემა ჯერ კიდევ ჩამოყალიბების სტადიაშია.

ამჟამად დაფიქსირებული ანტიგრიპოზული პრეპარატების მცირე ეფექტურობა (მათ შორის ანტიგრიპოზული ვაქცინების), სუსტი პოსტინფექციური იმუნიტეტი, ბავშვებში უმეტესად შემცირებული იმუნოკომპეტენრურობა, აუცილებლად საჭიროებს გრიპის და პარაგრიპის ყოველმხრივ შესწავლას (11, 14, 16, 25, 44, 45).

ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, შრომის მიზანს წარმოადგენდა 1-დან 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში გრიპის კლინიკური მიმდინარეობის შესწავლა, ავადმყოფის იმუნური ჰომეოსტაზის კანონზომიერების გამოვლენა გრიპის სიმძიმის მიხედვით და იმუნომაკორიგებელი თერაპიის აუცილებლობის დასაბუთება.

I. ლიტერატურის მიმოხილვა

I.1.გრიპის და პარაგრიპის ვირუსის სტრუქტურა, გავრცელება, კლინიკა, მკურნალობა და პროფილაქტიკა

I.1.1. გრიპის და პარაგრიპის ვირუსული ინფექცია

სიტყვა "ვირუსი" არის ლათინური წარმოშობის და ნიშნავს საწამლავს.Eგრიპის ვირუსი არის პლეომორფული, კონვერტირებული (envilope) ფორმის ვირუსი (195), 80-120-ნანომერი დიამეტრით, სეგმენტირებული, ნეგატიურად მგრძნობიარე რნმ-ის გენომით, და არის ორთომიქსოვირიდების ოჯახის წარმომადგენელი. ვირუსის ზედაპირზე წარმოდგენილია ორი სახის, ვირუსოლოგიური თვალსაზრისით, უმნიშვნელოვანესი გლიკოპროტეინი: ჰემაგლუტინინი და ნეირამინიდაზა. ჰემაგლუტინინი არის (Viral attachment protein) "ვირუსული დანამატი პროტეინი," რომელიც განაპირობებს ვირუსის თვისებას მიუმაგრდეს უჯრედებს, აგრეთვე, უწევს მედიატორობას ვირუსის შეღწევადობას უჯრედში. ნეირამინიდაზა კი, არის ენზიმი, რომლის ძირითადი ფუნქციაა ვირუსის გავრცელების უზრუნველყოფა უჯრედიდან-უჯრედში და в ვირუსის გამოსვლა უჯრედიდან უჯრედშიდა გამრავლების შემდეგ. ვირუსი შეიცავს ერთჯაჭვიან რნმ-ს, რომელიც შედგება 8 ფრაგმენტისგან, თითოეული მათგანი აკოდირებს 10 ვირუსულ ცილას. ეს ფრაგმენტები არიან გაერთიანებული საერთო ცილით, და ამით იქმნება ნუკლეოპროტეიდი. ნუკლეოპროტეიდი არის თავისი სტრუქტურით მუდმივი და განსაზღვრავს ვირუსის 3 ტიპს (**A, B** და **C**) ზედაპირული ანტიგენები ჰემაგლუტინინი და ნეირამინიდაზა, კი პირიქით არიან ცვალებადი და განაპირობებენ ვირუსის ერთი ტიპისთვის სხვადასხვა შტამების არსებობას.

ვინაიდან უკანასკნელ წლებში გამოჩნდა ვირუსთა უამრავი ვარიანტი როგორც A ისე B ტიპის, აუცილებელი გახდა მათი სისტემაში მოყვანა. ამჟამად შემუშავებულია გრიპის ვირუსის კოდირების საერთაშორისო სისტემა, რის შედეგადაც თითოეულმა ვარიანტმა მიიღო თავისი კოდი, მაგალითად **A (H3N2)** რაც აღნიშნავს ვირუსის ვარიანტულ ქვეტიპს. გრიპის ვირუსის იმუნოლოგია, ერთი შეხედვით, მარტივია. Kკერძოდ, ჰემაგლუტინინის საწინააღმდეგო ანტისხეული არის შებოჭვის და

ნეიტრალიზაციის ფუნქციის მატარებელი და იცავს ორგანიზმს სხვადასხვა ინფექციის და დაავადებისგან. ანტი-ნეიროამინაზულ ანტისხეულებს კი, შეუძლიათ შეამცირონ დაავადების სიმძიმე. მაგრამ მნიშვნელოვანი და საყურადღებოა, რომ, გრიპის ვირუსისთვის დამახასიათებელია ანტიგენური ვარირების უნარი, რაც ვითარდება ორი სახით: ანტიგენური გარდაქმნის (Shift) და გარემოსადმი ანტიგენური ვარიაციების-ცვალებად გარემოსადმი შეგუებითობის უნარის გამო-მუშავების (Drift) გზით. (80, 94, 127)

ამჟამად გავრცელებული ვირუსის ანტიგენური ვარიაციები არის განპირობებული ჰემაგლუტინინის და ნეირამინაზის ძველი სუბტიპების ახალის მიერ ჩანაცვლებით. უკანასკნელ პერიოდში გავრცელებილ ადამიანის ვირუსებისთვის დამახასიათებელია დიდი ვარიაციულობა. ვარიაციულობისადმი მიდრეკილება ძირითადად ახასიათებს მხოლოდ A ვირუსს. ჩვენს დროში შესაწავლილია ჰემაგლუტინინის 15 ანტიგენურად სხვადასხვა სუბტიპი და 9 ნეირამინიდაზას სუბტიპი. ყოველ ახალ ჯერზე ჰემაგლუტინინის ჩანაცვლებას გრიპის ვირუსში მოჰყვება, როგორც წესი, ახალი ეპიდემია და პანდემია (87, 122, 187, 163 105) Aმე-20-ე საუკუნის მანძილზე იდენტიფიცირებულია 3 სხვადასხვა A-ვირუსის ჰემაგლუტინინის სუბტიპი (**H1, H2** და **H3**) აგრეთვე, ნეირამინიდაზას 2 სუბტიპი (**N1** და **N2**) (171)

1.1.2. გავრცელება

მსოფლიოში გრიპის საწინააღმდეგოდ ჩატარებული ფართო მასშტაბიანი ღონისძიებების მიუხედავად, ბიოლოგიური თვისებებით და სავარაუდო გართულებებით გრიპის და პარაგრიპის ინფექცია დღემდე ერთ-ერთ ყველაზე ფართოდ გავრცელებულ და მძიმე დაავადებად ითვლება. მწვავე რესპირაციულ ვირუსულ ინფექციას ახასიათბს მსოფლიოს ბავშვთა და მოზრდილ მოსახლეობაში მაღალი მაჩვენებელი. ამ ინფექციებით გამოწვეული ავადობა დაახლოებით 5-ჯერ მეტია, ვიდრე ერთად აღებული ყველა სხვა ინფექციური დაავადებით. ხშირია გრიპის და პარაგრიპის მძიმედ მიმდინარე ფორმები (განსაკუთრებით ბავშვთა ასაკში), რაც არათუ იშვიათად ლეტალური გამოსავლით მთავრდება (92, 112, 183). აშშ-ში ბოლო

ეპიდემიის დროს ჰოსპიტალიზაციის მაჩვენებელმა მაღალი რისკის მქონე ბავშვებში 200-დან 500-ს მიაღწია 100.000 მოსახლეზე. (99, 102, 129, 159, 200) ხოლო წლიური დანახარჯი გრიპის ვირუსის ეპიდემიის გამო გაიზარდა 3 მილიონი დოლარიდან 12 მილიონ დოლარამდე (136). 2003-2004 წლებში გრიპის სეზონის დროს აშშ-ს დაავადებათა კონტროლის ცენტრმა გაავრცელა სამედიცინო დაწესებულებებში რეკომენდაცია, იმის თაობაზე რომ გადაეგზავნათ ინფორმაცია 18 წლამდე ასაკის ბავშვებში გრიპის შედეგად ყველა ლეტალური შემთხვევის შესახებ. თანმხლებ ვირუსულ იზოლატებთან და აუტოფსიის მონაცემებთან ერთად, რაც გრიპის ანტიგენური დეტექციისთვის იყო აუცილებელი. ეს ინფორმაცია განთავსებულ იქნა აშშ_ს დაავადებათა კონტროლის ცენტრის Web Site-ზე (92, 203).

1.1.3. კლინიკა

რესპირატორული ვირუსული ინფექცია კლინიკურად ბავშვებში ალერგიის განვითარების საშიშროებას ქმნის. ბოლო წლებში ჩატარებული კვლევების (212, 213, 214) შედეგად დადგინდა, რომ გრიპის ვირუსი აძლიერებს ზემო სასუნთქი გზების სენსიბილიზაციას ანტიგენის სუბოპტიმალური კონცენტრაციით.

ბოლო წლის გამოცდილების მიხედვით აღმოჩნდა, რომ უფრო მნიშვნელოვანი არის ვირუსის ანტიგენური ვარიაციების ფენომენი, რაც არის ანტიგენურ გარდაქმნასთან შედარებით უფრო ნატიფი პროცესი და გულისხმობს ჰემაგლუტინინის შემადგენლობაში ანტისხეულის-მიმაგრების ადგილებში მუტაციების აკუმულაციას. ამგვარად განხორციელებული მუტაციის გამო სახეშეცვლილი ვირუსი სრულფასოვნად ვერ განიცდის ინჰიბიციას მუტაციამდე პათოგენური ვირუსის საწინააღმდეგო ანტისხეულებით და ვრცელდება ნაწილობრივ იმუნურ პოპულაციაში. ანტიგენური ვარიაციები დამახასიათებელია, როგორც გრიპის A ისე B ვირუსისთვის. (126, 128, 140) მაშინ, როდესაც, **A** ვირუსის (H1) და B ვირუსის სახეშეცვლილ-ადაპტირებული ვარიანტები ხშირად ცირკულირებენ მრავალ პარალელურ მემკვიდრეობით ხაზებში, გრიპის **A** ვირუსის (H3) სუბტიპის ევოლუციური გარდაქმნები გვხვდება უფრო ხშირად. Aრადგანაც **A** ვირუსის (H3) სუბტიპის

ანტიგენურ-შეცვლილი ვარიანტები წარმოიქმნება უფრო ხშირად და სწარმოებს ახალი ვარიანტების მიერ გამოდევნა ძველის, ამიტომ (H3) ჰემაგლუტინინის ევოლუცია უფრო წრფივად ვითარდება. იაპონელმა მეცნიერებმა (195) შეიწავლეს გრიპის ვირუსის HA გენის წარმოშობა და ევოლუცია. ამისთვის მათ ჩაატარეს ფილოგენეტიკური ანალიზი HA და HE გენების და მრავალრიცხოვანი კვლევებით დაადგინეს, რომ H C ვირუსის HE - ჰემაგლუტინინ ესთერაზა არის პრო-ჰომოლოგური HA-სი. ამ კვლევის შედეგად დადგინდა A ვირუსის HA გენის სხვადასხვა სუბტიპებს შორის დივერგენციის დასაწყისი მრავალი ათასი წლის წინ. გრიპის A ვირუსის შეჭრის შემდეგ ადგილი აქვს ზედა სასუნთქი გზების სენსიბილიზაციას, რაც იწვევს იმუნური სისტემის მხრივ პასუხს. ეს პასუხი დამოკიდებულია მრავალ ფაქტორზე და მათ შორის ანტიგენური ექსპოზიციის ხანგრძლივობაზე (213). დენდრიტული უჯრედები ასრულებენ ცენტრალურ როლს ანტიგენის პრეზენტაციის პროცესში და ახორციელებენ პირველადი იმუნური პასუხის ინდუცირებას ეგზოგენური ანტიგენის მიმართ. როდესაც ეგზოგენური ანტიგენი, მაგალითად, როგორიცაა ინჰალაციური პროტეინი, შეიჭრება ორგანიზმში, დენდრიტული უჯრედები ახორციელებენ მის შებოჭვას და გადასცემენ მეორად ლიმფოიდურ ორგანოებს, სადაც ისინი დიდი ჰისტოშესაბამისობის II კომპლექსის მეშვეობით უნარს იძენენ მოახდინონ არადიფერენცირებული (**naïve**) T უჯრედების სტიმულაცია. ვირუსულ ინფექციაზე იმუნური პასუხის დროს, დენდრიტული უჯრედები ითვლება ე.წ. მთავარ ანტიგენ-მაპრეზენტებელ უჯრედებად, რომლებიც ააქტიურებს **CD8- T-** უჯრედებს და გენერაციას იწვევს ვირუს-სპეციფიური ციტოტოქსიური **T**-ლიმფოციტების, რომლებიც გამოიცნობენ ვირუსულ ანტისხეულებს **MHC I** კლასის მოლეკულების მიერ. დენდრიტული უჯრედები წარმოდგენილია ბრონქული ასთმის დროს ბრონქების ეპითელიუმში და იწვევს 2 ტიპის იმუნურ პასუხს. დენდრიტული უჯრედები მომწიფების შემდეგ მიგრირებენ ლიმპოიდური ქსოვილისკენ, სადაც სრულდება მათი მომწიფების პროცესი და ახორციელებენ ანტიგენ-სპეციფიური იმუნური პასუხის განვითარებას **CD4** უჯრედების საშუალებით, რომლებიც იწვევენ **IL4** და **IL5** სეკრეციას. (176)

იმუნოლოგიური თვალსაზრისით, ციტოკინები ასრულებენ ცენტრალურ როლს გრიპის სიმპტომების ფორმირებაში მათ შორის ნანახია **IL-6** და **IFN-α** (86) დონეთა ადრეული მატება გრიპის დროს ლორწოვან სეკრეტში, რასაც აქვს პროგნოზული მნიშვნელობა გრიპის კლინიკის სიმპტომთა ფორმაციისთვის (88, 114, 144, 152, 177) IL-8 დონის ზრდა ხდებოდა ინფექციის მოგვიანებით სტადიაში. ციტოტოქსიური უჯრედები წარმოიშობიან გაცილებით უფრო ადრე, ვიდრე ანტი-სხეულების რაოდენობა მიაღწევს გარკვეულ დონეს, რაც გრძელდება 3-დან 6 კვირა და შეინიშნება 12 თვის შემდეგაც. **IgM** –რაოდენობის ზრდა რამოდენიმე დღით წინ უსწრებს დროში **IgA** და **IgG**–წარმოქმნას. ეს უკანასკნელნი კი, 12 თვე ინარჩუნებენ მაღალ დონეს. მეხსიერების BB უჯრედების რაოდენობის მაჩვენებელი მაღალია დაინფიცირების შემდეგ 2 თვის განმავლობაში (153). სხვადასხვა კლასის ანტისხეულების - **IgA, IgE** და **IgM** – ასევე **IgG**–ს სუბ_კლასების ფუნქცია არის ინფექციების კონტროლი, ასევე პრევენციის განხორციელება და ინიციალური ინფექციის, კერძოდ ვირემიის, ან ბაქტერემიის ლიმიტირება აქედან გამომდინარე, უჯრედული ციტოტოქსიურობის ფუნქციის მეშვეობით ინფიცირებული უჯრედების **NK**-გაშუალებული ან კომპლემენტ - მედიატორული ლიზისი (64, 107). გრიპის ვირუსის ინოკულაციიდან პირველი რამოდენიმე დღის განმავლობაში ვირუსის ტიტრი და ციტოტოქსიური **CD8** უჯრედების რიცხვი და დონე მაღლდება. დაახლოებით 4 დღის შემდეგ დაინფიცირებიდან ადგილი აქვს ციტოტოქსიური უჯრედების რიცხვის გაზრდას., რასაც თან ახლავს ვირუსული ტიტრის დაქვეითება. ციტოტოქსიური უჯრედების რიცხვის ზრდა გრძელდება 2-დან 6 კვირამდე, მაგრამ შესაძლოა 12 თვემდეც გაგრძელდეს. **IgM** ანტისხეულების მაპროდუცირებელი უჯრედები რამოდენიმე დღით უფრო ადრე წარმოიშვებიან, ვიდრე **IgA** და **IgG** ანტისხეულები, ეს უკანასკნელნი დიდი რაოდენობით გვხვდებიან დაახლოებით 12 თვე, რის გამოც აღინიშნება **IgM** ანტისხეულების დიდი რაოდენობა. დაინფიცირების შემდეგ **B**-უჯრედების რაოდენობის გაზრდა ნანახია ორი თვის ინტერვალში (125).

1.1.4. მკურნალობა

რამდენადაც გრიპი და პარაგრიპი როგორც მოზარდებში, ასევე ადრეული ასაკის ბავშვებში, ითვლება განსაკუთრებულ პრობლემად, მწვავე რესპირაციული ვირუსული ინფექციის მკურნალობა და პროფილაქტიკა პირველხარისხოვან სამედიცინო-სოციალურ პრობლემად რჩება. (186)

ამ მხრივ ყველაზე მეტად პერსპექტიულია ითვლება ის პრეპარატები, რომლებსაც ანტივირუსული აქტივობის გარდა იმუნომოდულაციური აქტივობაც გააჩნიათ, რადგანაც მწვავე რესპირაციული ვირუსული ინფექციის იმუნოკორექცია და იმუნორეაბილიტაცია პირველხარისხოვანია, მით უმეტეს რომ დღეს არ არსებობს ამ დაავადებათა ეფექტური ეტიოტროპული სამკურნალო საშუალებები. (111, 165, 210)

1.1.5. პროფილაქტიკა

თანამედროვე თვალსაზრისით ოპტიმალური **ვაქცინაცია** უნდა პასუხობდეს შემდეგ 5 მიზანს: 1. სტიმულაცია შრატის **IgG** ანტისხეულის ჰემაგლუტინინის მიმართ ყველა აცრის შედაგად. 2. სტიმულაცია შრატის **IgG** და **IgG** ანტისხეულის ჰემაგლუტინინის მიმართ ზემო სასუნთქ გზებში .3. სტიმულაცია იმავე კლასის ანტისხეულების ნეირამინიდაზას პროტე-ინის მიმართ. 4. სტიმულაცია ციტოტოქსიური ლიმფოციტების მიმართ (პირველადი, წინაპარი) უჯრედების პოპულაციის ზრდის და შესაძლოა

5. ანტისხეულების სტიმულაცია მატრიქსის 2-პროტეინის მიმართ. ამერიკის ალერგიის და ინფექციური დაავადებების კვლევის ნაციონალურმა ინსტიტუტმა მიჩიგანის უნივერსიტეტთან ერთად შეიმუშავა გრიპის ცოცხალი დასუსტებული ვირუსის ვაქცინა, რომელიც გამოიყენება ნაზალური სპრეის სახით. (153, 178).

ამჟამად მისაწვდომი ვაქცინები არიან ინაქტივირებული ვირუსის შემცველი და შეიცავს გრიპის A ვირუსის ორ სუბტიპს, (H**H1N1** და **H3N2**) და გრიპის **B** ვირუსს. ვაქცინაცია იწვევს გრიპით დაავადების შემცირებას 30% დან 50%-მდე.

2003-2004 წლების ზამთარში განსაკუთრებით გაიზარდა, როგორც მოზრდილებში, ისე ბავშვებში გრიპის საწინააღმდეგო ვაქცინაციის საჭიროება ვირუსული ეპიდემიის მასშტაბურობის გამო. (94, 110, 124, 131, 134, 142, 165, 188) გრიპის ვაქცინა არის საშუალება გრიპით გამოწვეული სიკვდილობის და

ჰოსპიტალიზაციის შემცირების ყველა ასაკობრივ ჯგუფში. ამიტომ იმუნიზაციის პრაქტიკაში დანერგვისთვის აშშ-ში იმუნიზაციის პრობლემების შესახებ შექმნილმა მრჩეველთა კომიტეტმა უკანასკნელ პერიოდში დაიწყო გრიპის საწინააღმდეგო ვაქცინაციის პროპაგანდა 6-დან 23 თვემდე ყველა ბავშვისთვის. (83, 100, 103, 119, 156, 158, 174, 180). 2002 წლის აპრილში მრჩეველთა კომიტეტმა Advisory Committee on Immunization Practicies (ACIP) შეიმუშავა და გაავრცელა რეკომენდაციები გრიპის საწინააღმდეგო ვაქცინაციისთვის ჩვილ ბავშვებში, ამავე გადწყვეტილებას მხარს უჭერს ამერიკის პედიატრიული აკადემიაც (The American Academy of Pediatrics). (71, 72, 93, 135, 198). განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ქრონიკული დაავადებების მქონე ბავშვთა იმუნიზაცია.

უკანასკნელ წლებში გამოქვეყნებულ იქნა მრავალი შრომა, სადაც წარმოდგენილია ბავშვებში ბრონქული ასთმის
დროს ჩატარებული გრიპი საწინააღმდეგო ვაქცინაციის შედეგების ანალიზი, კერძოდ, გამოკვლეულ იქნა, ანტიგრიპოზული ვაქცინაცია იწვევს თუ არა ასთმის მიმდინარეობის დამძიმებას. როგორც მულტიცენტრულმა, კოჰორტულმა, რანდომიზებულმა კვლევამ აჩვენა, ასთმის გამწვავება არ შეინიშნებოდა არც ერთ შემთხვევაში ვაქცინაციის შედეგად (135, 143)

თანამედროვე ტექნოლოგიებით შემუშავებული და მისაწვდომი ვაქცინები არის ინაქტივირებული ვირუსის შემცველი და შეიცავს გრიპის **A** ვირუსის ორ სუბტიპს: **(H1N1**) და (**H3N2**) და გრიპის **B** ვირუსს (103, 164, 175, 194). Gგრიპის ვაქცინების ტექნოლოგიამ განიცადა მთელი რიგი ცვლილებანი, ვაქცინის გამოყვანა ხდება ფრინველის კვერცხში, რაც ყოველთვის ხელსაყრელ გარემოს არ წარმოადგენს ახალი ანტიგენური ვარიანტების რეპლიკაციისთვის. დღესდღეობით მსოფლიოში მიმდინარეობს კვლევა უნივერსალური ვაქცინის შემუშავებისთვის. Gგრიპის და პარაგრიპის ეპიდემიის კონტროლი არ ხერხდება და მხოლოდ მცირე პროგრესი განიცადა ამანტადინის და რემანტადინის, ლიცენზირების შემდეგ (167), ანუ, უკანასკნელი 40 წლის მანძილზე. ზემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატები არის **M2** პროტეინის იონური-არხის ინჰიბიტორები, ეს უკანასკნელი კი, მონაწილეობს, ვირუსის გარსის შემოცლის პროცესში (171, 207)

ჯანდაცვის Eეკონომიკის გადაწყვეტილების მოდელირების თეორია ახდენს ყოველწლიური ვაქცინაციის პრაქტიკის შესწორებას და გვთავაზობს ნეირამინიდაზის ინჰიბიტორების, ოზელტამივირის და ზანამივირის, გამოყენებას დანიშნულების მიხედვით ეს პრეპარატები ახდენენ ვირუსის ნაწილაკების ციტოპლაზმური მემბრანიდან აკურატულ მოცილებას (161).

ჩატარებული კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ ჯანდაცვაზე გამოყოფილი ხარჯების შემცირების თვალსაზრისით იმუნიზაციის დროულად ჩატარებას დიდი ეკონომიური მნიშვნელობა აქვს (211).

ვირუსული გრიპის კლინიკური მენეჯმენტის განვითარებაზე დიდი გავლენა მოახდინა, აგრეთვე პაციენტის საწოლთან გრიპის ვირუსის ტესტირების მეთოდების დანერგვამ (101, 108, 109, 118, 133,168,169,181,189) ერთ-ერთი ამ მეთოდთაგანია კონიუგაციური მეთოდი, ანუ A გრიპის ვირუსული კულტურის ტესტირების სკრინინგი და ვირუსული კულტურის 3 დღიანი გამოყვანა რეზუს მაკაკას ჯიშის მაიმუნის თირკმლის უჯრედებში (Primary Rezus Monkey Cells Kidney (PMK) Cells.) ამჟამად შემუშავებულია პირდაპირი იმუნოფლუოროსცენტული ტესტი როგორც A, ისე B ვირუსული გრიპისთვის (136). მიუხედავად ვირუსის ტესტირების და მკურნალობის პროგრესული მეთოდების დანერგვისა, უკანასკნელ წლებში ქათმის კვერცხის ვირუსულმა ეპიდემიებმა ე.წ. “AVIAN FLU”- სუბტიპებით **H5N1, H9N2 da H7N7**, აგრეთვე SARS-ის, ანუ მძიმე მწვავე რესპირატორულმა სინდრომის ეპიდემიამ, დაგვანახა ჩვენი სისუსტე და დაუცველობა ახლად აღმოცენებული ეპიდემიების წინააღმდეგ და ვაქცინის ძიების კვლევების გაგრძელების საჭიროება. რისთვისაც აუცილებელია სამეცნიერო აკადემიათა, მთავრობის და ფარმაცევტული ინდუსტრიის გაერთიანებული ძალისხმევა. (125, 132, 157, 162, 167, 206). ინფლუენცას ანუ ვირუსული გრიპის პანდემია ადამიანებში არის ზონური და გამოწვეულია გრიპის **A** ვირუსის ან ვირუსის გენური სეგმენტების ცხოველთა რეზერვუარებიდან., რომლის ეპიცანტრად მიცნეულია ჰონ-კონგი და ჩინეთი (209). A ვირუსის ევოლუცია, რაც გამოწვეულია მრავალი ცვლილებით ჰემაგლუტინინის სტრუქტურაში გამოწვეულია წინასწარ განსაზღვრული ტროპიზმით ძუძუმწოვრების და არა ფრინველის კვერცხის

უჯრედების მიმართ. **A** ვირუსთან შედარებით, გრიპის **B** ვირუსი არის ანტიგენური და ბიოლოგიური თავისებურებების გამო უფრო მეტად ჰომოგენური, (89).

ადამიანის პარაგრიპის ვირუსი არის რნმ-ის ერთი ჯაჭვის შემცველი ვირუსი, რომელიც შეიცავს ნეირამინაზა-ჰემაგლუტინინის გლიკოპროტეინს თავის ზედაპირზე. არსებობს 4 ტიპის და ორი სუბტიპის **HPIV** (4a და 4b). მისი ვირიონი ვარირებს ზომით (საშუალო დიამეტრი 150 and 300 nm შორის მერყეობს) და ფორმით. ის გარემოში დიდხანს ვერ სძლებს, სწრაფად იღუპება რამოდენიმე საათში და იოლად ინაქტივირდება წყლით და საპნით. ადამიანის პარაგრიპის ვირუსი ეკუთვნის პარამიქსოვირუსების ოჯახს. პარაგრიპის ვირუსი არის რესპირატორულ-სინტიციალურ ვირუსთან ერთად ერთ-ერთი ყველაზე მეტად საშიში და ფართოდ გავრცელებული ინფექცია ჩვილ და მცირე ასაკის ბავშვებისთვის. მსოფლიოში ამჟამად იდენტიფიცირებულია ოთხი ტიპის პარგრიპის ვირუსი (215). 1-ი და 2-ე ტიპის პარაგრიპის ვირუსები უხშირესად იწვევენ ლარინგო-ტრაქეობრონქიტს 2-დან 4 - წლამდე ასაკის ბავშვებში. 1 ტიპის (**HP1V1**) პარაგრიპის ვირუსი რჩება რესპირატორული ტრაქტის ინფექციების ერთ-ერთ ძირითად მიზეზად ჩვილ ბავშვებში, რის გამოც ამ ტიპის პარაგრიპის მიმართ ვაქცინაცია კვლავაც აქტუალური პრობლემაა.(100,137,166,173,192). 3-ე და 4-ე ტიპის პარგრიპის ვირუსები ძირითადად გვხვდება 1-დან 2 წლამდე ასაკის ბავშვებში და იწვევს ბრონქიოლიტს და პნევმონიას.

HPIV-ს ინფექციის დიაგნოსტირება ხდება ორი გზით: 1) **HPIV**-ს ვირუსის ქსოვილოვანი კულტურიდან იზოლაციის და დიაგნოსცირების გზით ან რესპირატორული ტრაქტის ნაცხში, რასაც ძირითადად დაავადების პირველი სიმპტომების განვითარებიდან ერთი კვირის განმავლობაში იღებენ ვირუსის დეტექციისთვის, ვირუსის პირდაპირი დეტექციის გზით, რისთვისაც გამოიყენება იმუნოფლუოროსცენტული მეთოდი, ან ენზიმთა იმუნოსორბენტული დეტექციის ან პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის მეთოდები. 2) **HPIV**-ს ვირუსის დეტექციის მეორე გზაა სპეციფიკური **IgG**- ანტისხეულების რაოდენობის მნიშვნელოვანი ზრდის დადგენა პაციენტისგან აღებული სისხლის შრატის სპეციალურად შეწყვილებულ ნიმუშებში, ან სპეციფიური **IgM**-ანტისხეულების რაოდენობის მნიშვნელოვანი ზრდის დადგენა პაციენტისგან აღებული სისხლის შრატის ერთეულ ნიმუშებში.

1.2. იმუნორეაბილიტაცია პლაფერონითა და ფენოვინით (ექსპერიმენტულ-კლინიკური მონაცემები)

ამჟამად დაფიქსირებული ანტიგრიპოზული პრეპარატებისა მცირე ეფექტურობა (მათ შორის ანტი-გრიპოზული ვაქცინების), სუსტი პოსტინფექციური იმუნიტეტი, ბავშვებში უმეტესად შემცირებული იმუნოკომპეტენტურობა, აუცილებლად საჭიროებს გრიპის და პარაგრიპის ყოველმხრივ შესწავლას. (84, 106, 116, 123, 130, 179, 182, 204)

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე ინფექციური აგენტის წინააღმდეგ მიმართული იმუნური სისტემის რეაქციების გააქტვების უნარის მქონე პრეპარატების ძიება თანამედროვე მედიცინის აქტუალურ პრობლემად რჩება.

1.2.1. პლაფერონი

ანტივირუსული პრეპარატის **პლაფერონის** ეფექტურობა საკმაოდ გავრცელებულია და კარგადაა ცნობილი. მას გააჩნია ანტივირუსული, იმუნომოდულატორული, დეზინტოქსიკაციური და ანტიჰიპოქსიური მოქმედება (95). პლაფერონი არის ინტერფერონის შემცველი ლიოფილიზებული პრეპარატი, სინთეზირებული ადამიანის ამნიოქორიონის უჯრედებისგან ვირუსული ინდუქციის მეშვეობით და გაწმენდილია იმუნოსორბციისა და ჰელ-ქრომატორაფის გზით. ინტერფერონის გარდა პრეპარატში აღმოჩენილია მრავალი ფიზიოლოგიური აქტივობის მქონე ბიოორგანული ნივთიერებები.

დღესდღეობით კლინიკებში ფართოდ გამოიყენება პრეპარატი ახალი მოდიფიკაციით, ანუ **პლაფერონი-ლბ,** რომელიც დამზადების პროცესში განიცდის თერმულ დამუშავებას. **პლაფერონი-ლბ** არის ცილოვან-პეპტიდური პრეპარატი და მიიღება ექსკრეციის გზით ადამიანის პლაცენტის ამნიონური მემბრანიდან და შეიცავს მრავალ ფიზიოლოგიურად აქტიურ სუბსტანციას, მაგ. ინტერფერონს, ენდორფინებს, ენკეფალინებს, ციტოკინებს., რომლებიც განსაზღვრავენ სხვადასხვა პათოლოგიური

მდგომარეობების დროს პლაფერონის ესოდენ მრავალფეროვან ფარმაკოლოგიურ ეფექტებს: ანტივირუსულს, ანტიჰიპოქსიურს, დეტოქსიკაციურს.

პლაფერონი-ლბ ფართოდ გამოიყენება “B” და “C” ვირუსული ჰეპატიტების პროფილაქტიკის და მკურნალობის მიზნით. მწვავე ვირუსული B-ჰეპატიტის დროს ადგილი აქვს მკვეთრ ცვლილებებს იმუნურ სისტემაში, იკლებს **T4** ლიმფოციტების პროპორციული შემცველობა და იმატებს **T8** უჯრედების შემცველობა. ამასთანავე, უჯრედებში მკვეთრად არის დაქვეითაბული ციკლური 3,5, ადოზინმომონოფოსფატაზის მეტაბოლიზმი. პრეპარატ პლაფერონით ჰეპატიტით დაავადებული ავადმყოფის მკურნალობა იწვევს ლიმფოციტებში ციკლური 3,5, ადენოზინმონოფოსფატაზის ცვლის კორექციას და პარალელურად იმუნურ სისტემაში არსებული დარღვევების კორექციასაც. გარდა ამისა, პლაფერონი-ლბ წვეთების სახით უკვე გამოიყენება როგორც ინფექციის საწინაარმდეგო საშუალება.(147), აქედან გამომდინა-რე საინტერესო იყო გამოკვლეულიყო პლაფერონის ფარმაკოლოგიური თვისებები ბავშვებში გრიპოზულ ინფექციასთან საბრძოლველად. როგორც ცნობილია, გრიპის და პარაგრიპის დროს ადგილი აქვს ვირუსის აქტიურ რეპროდუქციას ზემო სასუნთქი გზებსა და ფილტვებში პირდაპირი ტოქსიურობის გარდა, ვირუსს აქვს აგრეთვე მუტაგენური თვისებები, რის გამოს მინიმალური დოზებით ორგანიზმის დასნებოვნების დროსაც გააჩნია იმუნოსუპრესორული თვისებანი. (90).

მონაცემების საფუძველზე გამოირკვა, რომ პლაფერონ ლბ-ს დამცველობითი ფუნქცია მიიღწევა ვირუსის მიერ დაინფიცირებულ მის მიერ უჯრედების დნმ-ზე ზემოქმედებით, კერძოდ, დნმ-ის რეპლიკაციის აღდგენის უნარით. პლაფერონის მოქმედებით ადგილი აქვს აბერენტული **T**-ლიმფოციტების რაოდენობის შემცირებას, პერიფერიული სისხლის მონონუკლეარულ უჯრედებში **T** ჰელპერების და სუპრესორების დარღვეული ბალანსის გაწონასწორებას.

სტატისტიკურად სარწმუნოდ არეგულირებდა **T** –ლიმფოციტების ძირითადი სუბპოპოლაციების რაოდენობას და შეფარდებას (150), არეგულირებს ციკლური ამფ-ის დარღვეულ ციკლს, ახდენს **C** პროტეინკინაზის და **A2** ფოსფოლიპაზის აქტივობის ინჰიბირებას და ასევე იმუნოკომპონენტური უჯრედების რაოდენობის აღდგე-ნას.G ინტერფერონისგან განსხვავებით, პლაფერონი არის ექსტრემალურად ეფექტური,

რადგან ყველა სხვა ქიმიური ანტიმუტაგენური პრეპარატი, რომელიც ორგანიზმის აღმდგენითი მექანიზმების სტიმულაციას იწვევს, უმეტესად არის ორგანიზმისთვის დამანგრეველი, რთული გვერდითი ეფექტების გამო. დამატებითმა კლინიკურმა და ექსპერიმენტულმა გამოკვლევებმა ცხადყო, რომ ინტერფერონს თუმცა აქვს გამოხატული ანტიმუტაგენური ეფექტი, მაგრამ ვირუსით დაზიანებული უჯრედების ელიმინაციას ვერ ახდენს. ინტერფერონი დნმ-ის პურინებთან ურთიერთქმედებს ისევე, როგორც ვირუსი.

ამრიგად, პრეპარატ **პლაფერონ-LB**-ს ჩართვა მწვავე რესპირატორული დაავადებების მკურნალობის ტრადიციულ სქემაში სწრაფად ხსნის ინტოქსიკაციას, აჩერებს კლინიკური სიმტომების უკუგანვითარებას, აუმჯობესებს იმუნიტეტის უჯრედული რგოლის მაჩვენებლებს. ზემოთაღნიშნულიდან გამომდინარე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ პლაფერონი-ლბ უნდა იქნას გამოყენებული მწვავე რესპირატორული ვირუსული ინფექციებით დაავადებულთა სამკურნა-ლოდ.

ამჟამად პლაფერონ-ლბ ფართოდ გამოიყენება პერორული (ლინგვალური) აპლიკაციების სახით, რაც თითქმის მთლიანად სცვლის ინექციურ ფორმას. (148).

Gგრიპის და პარაგრპის, როგორც პრობლემის გლობალურმა შესწავლამ და პროფილაქტიკის ახალი საშუალებებისადმი ინტერესმა მიგვიყვანა დასკვნამდე, რომ შეგვესწავლა პლაფერონის როლი გრიპისგან პროფილაქტიკის მიზნით.

1.2.2 ფენოვინი

სამამულო წარმოების ვაქცინა "**ფენოვინი**" ცნობილია, რომ არის მინიმალურად რეაქტოგენური და ზომიერად იმუნოგენური და არსებობს მოსაზრება, რომ გვთავაზობს მნიშვნელოვან დაცვას გრიპის წინააღმდეგ ბავშვებში განსაკუთრებით დაავადების დამძიმების და გართულებების თვალსაზრისით. (74, 75, 96, 97, 138)

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სამედიცინო ბიოტექნო-ლოგიის ინსტიტუტში პლაფერონ ლბ-სთან ერთად წარმოებდა ყურძნის ექსტრატზე დამზადებულ ფენოვინის ფარმაკოლოგიური თვისებების გამოკვლევები. Aამ გამოკვლევების შესაძლებლობა განაპირობა საქართველოს Fფარმკომიტეტის

დადგენილებამ ფენოვინის გამოცდის შესაძლებლობის შესახებ კლინიკაში. პრეპარატ ფენოვინის მოქმედების ეფექტურობა გამოიხატებოდა შემდეგი მაჩვენებლების მიხედვით: მკურნალობის ხანგრძლივობის, ჩივილების ფიქსირებით პრეპარატის მიღების შედეგად და გამოხატული არასასურველი ეფექტების საფუძველზე. გართულება არ აღინიშნა არც ერთ შემთხვევაში. (90)

პრეპარატ **ფენოვინის** მოქმედების გამოცდის აქტუალობა განაპირობა მისმა მრავალმა მნიშვნელოვანმა ფიზიოლოგიურმა თავისებურებებმა, მათ შორის აღსანიშნავია ამ პრეპარატის ანტიოქსიდანტური, დეზინტოქსიკაციური და იმუნომოდულატორული თვისებები.

ფენოვინი წარმოადგენს ბიოლოგიურად აქტიურ კვების დანამატს, რომელიც მიღებულია წითელი ყურძნის წვენისა და მტევნის ნარჩენის ექსტრაქტისგან. ბიოლოგიურად აქტიური ფენოლური კომპლექსი წარმოდგენილია წითელ ღვინოში არსებული ისეთი ნაერთებით, როგორიცაა ბიო-ფლავინოდები, კატექინები, ანტოციანები, ფენილპროპა-ნოიდები (გალის მჟავა, მონოკოპეილტარტარის მჟავა) ტრანსრეზვერატ-როლი. გარდა ამისა ფენოვინი შეიცავს სტილბენური ბუნების ყურძნის ფიტოადექსინს რეზვერატროლს.

ფენოვინში წარმოდგენილ კომპონეტებს გააჩნიათ გამოხატული ბიოლოგიური აქტივობა, რაც საბოლოოდ შესაძლებლობას იძლევა პრეპარატი გამოყენებულ იყოს მთელი რიგი დაავადებების პროფილაქტიკის და მკურნალობისთვის. დღეისათვის დადგენილია ფენოვინის მაღალი იმუნოტროპული სამკურნალო მოქმედება გენერალიზებული პარადონტიტის დროს და თვალის ლორწოვანი გარსების ჰერპესული დაზიანების დროს. (146,151) ვინაიდან ფენოვინს აქვს მაღალი ანტიოქსიდანტური აქტივობა, იგი ანეიტრალებს თავისუფალი რადიკალების მავნე ზემოქმედებას. ფენოვინის ანტიალერგიული აქტივიბა განპირობებულია ჰისტამინის და მსგავსი ნაერთების დაკავშირებასთან, რის გამოც ფენოვინს აქვს უნარი გაანორმალიზიროს იმუნური სისტემა (98).

აქედან გამომდინარე, ფენოვინი შესაძლებელია გამოყენებულ იყოს გრიპის და პარაგრიპის დროს, როგორც პროფილაქტიკური საშუალება. როგორც ცნობილია, ბოლო ხანებში მედიცინაში ფართოდ გავრცელდა ბიოლოგიურად აქტიური საკვები

დანამატების ე.წ. '"ბადების" გამოყენება. ისინი მზადდება ნატურალური პროდუქტებისგან, ძირითადად მცენარეული ნედლეულისგან და გამოიყენება ვიტამინების, ანტიოქსიდანტების, იმუნოთერაპიული საშუალებების და ადაპტოგენების სახით. გარდა ამ მოქმედებებისა დამტკიცებულია, რომ ბად-ები ამაღლებენ სხვა ტრადიციული წამლების მოხმარების ეფექტურობას. (145) კერძოდ დეტერმინირებას ახდენენ უჯრედული ნიტრატულ ოქსიდის პროდუქციის კერძოდ, ნიტროგენ მონოქსიდის, **აზოტის ოქსიდის** NO-სNდა ინდუცირებული ოქსიდ-სინტაზის. ბიო-პროდუქტები ინტერფერონ -გამა-ინდუცირებულ NO-ს პროდუქციის და მაკროფაგების ფუნქციის ნორმალიზებას ახდენენ ნაჩვენებია ბადების სინერგიული ურთიერთკავშირები IFN-γ –სთან NO-ს სინთეზის ინდუცირების გზით.

აზოტის ოქსიდის NO-ს შესწავლა წარმოადგენს თანამედროვე მედიცინის და ბიოლოგიის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას, რაც ამჟამად იპყრობს სრულიად განსხვავებული სფეროების მედიკოსთა ყურადღებას. ამას მოწმობს დიდი რაოდენობით სამეცნიერო შრომები მიძღვნილი NO-ს შესაძლო როლის შესახებ სხვადასხვა პათოლოგიის ჩამოყალიბებაში. სასუნთქი სისტემის არასპეციფიური დაავადებების დროს ობსტრუქციული სისტემის პათოგენეზში დადგენილ იქნა აზოტის ჟანგის, როგორც მეორეული მესენჯერის მნიშვნელოვანი როლი.E(2, 79, 191, 205)

აზოტის ოქსიდის NO-ს, როგორც სასიგნალო მოლეკულის აღმომჩენ მეცნიერებს **რობერტ ფურჩგოტს, ლუის იგნაროს და ფერიდ მურადს** 1998წ მიენიჭათ ნობელის პრემია ფიზიოლოგიასა და მედიცინაში ფუნდამენტური სამეცნოერო კვლევების შესრულებისათვის.. ამრიგად, დაგინდა, რომ NO- არის აირი, რომელიც პროდუცირდება უჯრედის მიერ და პენეტრაციის გზით აღწევს სხვა უჯრედების შიგნით, არეგულირებს მათ ფუნქციას. გაზის მიერ განხორციელებული სასიგნალო გადაცემის პრინციპის იყო აბსულუტურად ახალი აღმოჩენა ბიოლოგიური ორგანიზმისთვის. ეს მით უფრო გასაოცარი იყო, რომ ეს მარტივი და არამდგრადი გაზი არის სასიგნალო ფუნქციის მატარებელი და ტოტალურად განსხვავდება მანმადე ცნობილი ყველა სხვა სასიგნალო მოლეკულისგან. ის იმდენად არამდგრადია, რომ მისი გარდაქმნა ნიტრატად და ნიტრიტად ხორციელდება 10 წამში.

NO, ეს არის უმარტივესი ქიმიური შენაერთი, რომელიც ფერმენტაციის გზით მუდმივად პროდუცირდება, როგორც ადამიანის, ისე ცხოველის ორგანიზმის ფილტვის ქსოვილში, წარმოადგენს ადამიანის ორგანიზმში მეტაბოლიზმის უნივერსალურ რეგულატორს.

ამჟამად აზოტის ნიტრატი განიხილება, როგორც პლეოტროპული სასიგნალო მოლეკულა, რომელიც წარმოიქმნება ორგანიზმში ანთების ადგილებში, ის არის ლიმფოციტების პროლიფერაციის მძლავრი ინჰიბიტორი. **კასპაზა,** აპოპტოზის ცენტრალური ეფექტორული პროტეაზა, არის მიჩნეული T-უჯრედების აქტივაციის კრიტიკულ მედიატორად. აზოტის ნიტრატს შეუძლია კასპაზას ინჰიბირება S-ნიტროზილაციით. **NO** ახდენს ლიმფოციტების პროლიფერაციის ინჰიბირებას **კასპაზას** აქტივობის მოდულირებით. (172)

აზოტის ნიტრიტი არის მეტად მნიშვნელოვანი მოლეკულა, რომელიც არის უამრავი ფიზიოლოგიური ფუნქციის მედიატორი. ”ორგანიზმი იყენებს აზოტის ნიტრიტს ყველაფრისთვის” ამტკიცებსს აშშ-ის ტეხასის შტატის უნივერსიტეტის პროფესორი უილიამ საიტცი, ანუ ეს მოლეკულა იწვევს გლუვი მუსკულატურის რელაქსაციას, არეგულირებს სისხლის წნევას, აშუშებს წყლულებს, არეგულირებს ენზიმებს და ასევე არის ერთ ერთი ტრანსმიტერი ტვინის ქსოვილისთვის.

აცეტილქოლინის ტიპის ვაზოდილატატორები, ავლენენ თავიანთ ქმედებას კუნთების გლუვ უჯრედებზე ენდოთელიუმის უჯრედებზე ზემოქმედების შედეგად. Aაცეტილქოლინის მიერ ენდოთელური უჯრედის ზედაპირზე რეცეპტორის შებოჭვის შემდეგ იწყება სიგნალური კასკადი, კერძოდ ***phospholipase C-β*** (PLCβ)-ს აქტივაციის ინიცირების შემდეგ ინოზიტოლ ტრისფოსფატი IP_3 (მემბრანა-ასოცირებული ფოსფატიდილ-ინოზიტოლი-4,5-ბიფოსფატიდან, PIP_2), ახდენს **Ca** – ს გამონთავისუფლებას უჯრედის შიგნით, ხოლო **Ca** – ის დონის გაზრდა იწვევს ენდოთელიუმის რელაქსაციის ფაქტორის განთავისუფლებას, რაც თავის მხრივ ააქტივებს ***guanylyl cyclase- b*** და როგორც შედეგს იწვევს ცგმფ-ის რაოდენობის გაზრდას.. რაც თავის მხრივ იწვევს გლუვი კუნთების რელაქსაციას. საკმაოდ მოულოდნელი იყო, რომ გამოირკვა ის ფაქტი, რომ ენდოთელიუმის რელაქსაციის

ფაქტორი არის თავისუფალ რადიკალური დიატომური გაზი **NO**, რაც წარმოიქმნება ენზიმ **NOS** სინტაზას ზემოქმედებით ამინომჟავა არგინინზე.

arginine -----> citrulline + NO

ამ რეაქციის განხორციელებისთვის აუცილებელია **NADPH** და ჟანგბადი. Oორგანიზმს შეუძლია განახორციელოს **L-ციტრულინის L-არგინინად** გარდაქმნა, რაც შემდეგ შეიძლება გარდაიქმნას **NO**-დ. ამჟამად მკვლევარები ფიქრობენ, რომ L-ციტრულინი თავის მხრივ არის ძალიან აქტიური ვაზო-რეგულატორი, და შესაძლოა, უფრო მეტად ეფექტური ვიდრე L- არგინინი.

ენზიმM **NOS** - არის ძალიან კომპლექსური ენზიმი რომელიც შეიცავს მრავალ კოფაქტორს და ჰემის ჯგუფს, რაც არის მისი კატალიზური საიტის ნაწილი. (ალბერტ აინშტაინის სახელობის მედიცინის კოლეჯი, ფიზიოლოგიის და ბიოფიზიკის დეპარტამენტი) (205)

აზოტის ნიტრატი აგრეთვე შეიძლება წარმოიქმნას მეტაბოლიზმის შედაგად ნიტრიტისგან, როგორიცაა გლიცერინ ტრინიტრატი. აზოტის ნიტრატის ნახევარდაშლის პერიოდი არის ძალიან ხანმოკლე, გრძელდება რამოდენიმე წამი. Eეს იმიტომ რომ **NO** არის მაღალ რეაქტიული თავისუფალი რადიკალი და ურთიერთქმედებს ჟანგბადთან და სუპეროქსიდთან. **NO** - ინჰიბირდება ჰემოგლობინის და სხვა ჰემის პროტეინების მიერ, რომლებიც იწვევენ მის შებოჭვას.

აზოტის ოქსიდს წარმოქმნის ფილტვის მრავალი უჯრედი და ასრულებს ძალიან მნიშვნელოვან ფიზიოლოგიურ როლს ფილტვის ვაზომოტორულ ფუნქციების რეგულაციაში, მრავალი კარგად ცნობილი მექანიზმების საშუალებით. **NO**-ასტიმულირებს ხსნად გუანილციკლაზას, რაც გავლენას ახდენს ციკლური გმფ-ის დონეზე ფილტვის გლუვი მუსკულატურის უჯრედებში. ციკლური ნუკლეოტიდების დონის ცვლილება ძირითადად ასახავს ჰიპოქსემიისადმი კომპენსატორულ-შეგუებითი ადაპტაციური მექანიზმების მიმდინარეობას. ქსოვილოვანი მეტაბოლიზმის ჰიპოქსიური გარდაქმნის პროცესი ასტიმულირებს ცამფ/ცგმფ-ის დამოკიდებული დონის რეგულაციას. ციკლური გმფ-ი K და Ca იონების გამავლობას არეგულირებს, რის შედეგადაც ფიქრობენ რომ ის გავლენას ახდენს **NO** კალიუმით გაშუალებულ ვაზოდილატაციაზე. **NO** ახდენს უშუალო გავლენას **K**-ის აქტივაციაზე

ანგიოტენზინ II რეცეპტორების გააქტივების საშუალებით. აზოტის ჟანგმა-NO-მ, განიცადა იმიჯის ცვლილება რამოდენიმეჯერ უკანასკნელი წლების მანძილზე. პირველ ხანებში ის განიხილებოდა, როგორც მანქანური გამონაბოლქვის აირი.

ამჟამად, **NO** განიხილება როგორც ბევრი ფიზიოლოგიური პროცესის შეამადგენელი ნაწილი. Oოქსფორდის უნივერსიტეტის პედიატრიული დეპარტამენტის ინფექციურ დაავადებათა მოლეკულური ბიოლოგიის შემსწავლელი ჯგუფი პროფესორ დომენიკ კვიატკოვსკის ხელმძღვანელობით განიხილავს **NO-ს**, როგორც ორმაგი ფუნქციის მატარებელს სხვადასხვა ინფექციის დროს, ანუ ორგანიზმის თავდაცვითი უნარიანობის განმპირობებელს და პათოგენეზის ცენტრალურ მედიატორს. ამ ჯგუფმა შეისწავლა **NO- ს** ფუნქციები მთელი რიგი ინფექციურ დაავადებების დროს, მათ შორის აღსანიშნავია მწვავე რესპირატორული ვირუსული ინფექციები, სეპტიკური შოკი, ბაქტერიული მენინგიტი, და მალარია. ამ დაავადებების ფონზე ნათლად გამოიხატება აზოტის ჟანგის შესახებ ზოგიერთი თანამედროვე კონცეფციის და აზრთა ურთიერთ დაპირისპირება. (81)

ცნობილია, რომ **NO**-ს ფორმირება, როგორც ამინომჟავის L-არგინინის ოქსიდატური დეამინატორის, ხდება აზოტის მჟავას სინტაზას მიერ- **NOS., NO**-ს აქვს სამი იზოფორმა, ნეირონული **NO (nNOS ან NOS1**) არის წარმოდგენილი როგორც ცენტრალურ, ისე პერიფერულ ნერვულ სისტემაში, სადაც ის მოქმედებს, როგორც ნერვული იმპულსების გადამცემი-ნეიროტრანსმიტერი. ენდოთელური **NOS (eNOS** ან **NOS3**) არის კონსტუტიციონალურად წარმოდგენილი ენდოთელიუმზე და ჩართულია კარდიოვასკულარ ჰომეოსტაზში. Aმისი საპირისპირო მოქმედების მქონე ინდუცირებადი **NOS (iNOS ან NOS2**) არ გვხვდება უჯრედებში მოსვენებითი მდგომარეობის დროს, მაგრამ მისი მატარებელი გენი სწრაფად გამოვლინდება ისეთი სტიმულთა მოქმედების შედეგად, როგორიცაა პროინფლამატორული ციტოკინები. (91) **iNOS** ასინთეზირებს 100-1000-ჯერ მეტ NO-ს, ვიდრე კონსტიტუციური ენზიმები და ასე მოქმედებს პროლონგირებული პერიოდის განმავლობაში. მხატვრულად რომ ვთქვათ *ენდოთელური* **(eNOS**), რომელიც ნანახია სისხლძარღვთა ენდოთელიუმში და *ნეირონული* NO **(nNOS)**, რომელიც ნანახია ნეირონებში, აპროდუცირებენ NO-ს, ისეთი

რაოდენობით, რომ ეს შეიძლება შევადაროთ ონკანიდან წყლის წვეთას, ხოლო **iNOS** ინდუცირებადი, რომელიც ნანახია მაკროფაგებში, ანხორციელებს NO-ს სინთეზს ისეთი რაოდენობით, რომ ეს შეიძლება შევადაროთ სახანძრო მანქანით მილიდან დიდი ჭავლით წყლის ნაკადს. ამის შედეგად, დიდი რაოდენობით პროდუცირებული NO მონაწილეობს უამრავი რაოდენობის მიკრობთა ინჰიბიციაში, მაგრამ ის ასევე განიხილება, როგორც მასპინძელი ორგანიზმის პოტენციური დამაზიანებელი. NO ანხორციელებს ბევრი ბაქტერიის და პარაზიტის ზრდის ინჰიბირებას in vitro. A NO-ს ანტიმიკრობული ეფექტი გამომდინარეს არა თვით მისგან, არამედ რეაქტიული ნიტროგენური შენაერთებიდან, რომლებიც წარმოიქმნებიან NO-ს ოქსიდაციის შედეგად, მაგალითად რეაქცია NO-სა და თავისუფალ რადიკალური სუპერპეროქსიდს შორის, იწვევს ორგანიზმისთვის ნაკლებად კომფორტული პეროქსიდნიტრიტის მოლეკულის **(00N0-)**-ს წარმოქმნას, მაშინ როდესაც ურთიერთქმედება **NO**-სა და თიოლური ჟგუფის მოლეკულებს შორის წარმოქმნის ნიტროთიოლებს. ეს რეაქტიული ნიტროგენი ინტერქმედებს არაქტიურ ძირითად ნიკრობულ ენზიმებთან, როგორიცაა რიბონუკლეოტიდური რედუქტაზა და აკონიტაზა, რასაც ხორციელდება ამ ენზიმების რკინის შემცველ ჯგუფთან ურთიერთქმედებით. ჩატარებულმა კვლევებმა გვაჩვენა მაკროფაგებს შეუძლიათ წარმოქმნან საკმარისი რაოდენობით **NO** რათა გაანადგურონ ლეიშმანიას პარაზიტები in vitro. **iNOS**-ს განის გამოთიშვის in vivo ნათლად გვაჩვენა მისი **NO**-ს მაკონტროლებელი როლი მღრღნელების ინფექციურ დაავადებებთან დაცვისუნარიანობის ჩამოყალიბებაში, თანაც ისეთი განსხვავებული დაავადებების, როგორიცაა მალარია, ლეიშმანიოზი, ტუბერკულოზი და ლისტერიოზი. ყოველივე ზემოთ-თქმული მეტყველებს NO-ს ანტიმიკრობულ ეფექტზე.

აზოტის ჟანგის (NO) სინთეზის მნიშვნელოვანი მახასიათებლების შემდეგი: ნეირონალური OS ტიპი I, რომელიც არის მემბრანულ-ასოცირებული, ინდუცირებადი NOS ტიპი II, რომელიც არის ციტოსოლიკური და ენდოთელური აზოტის ჟანგი NOS ტიპი III, რომელიც არის მემბრანულ-არააქტიური და ციტოსოლიკურაქტიური (15)

პროდუქტიულად ინფიცირებული უჯრედების რაოდენობის შემცირება და ვირუსის პროდუქცია დამაჯერებლად კორელირებს ვირუსული რნმ-ის სინთეზთან, რაც გვაჩვენებს, რომ ზეგავლენას ახდენს გრიპის ვირუსის რეპლიკაციის ციკლზე.

რესპირატორული ტრაქტის ანთებითი დაავადებები ხშირად ასოცირებულია აზოტის ნიტრატის დონის მომატებასთან და **NO** –ზე დამოკიდებულ ოქსიდატურ სტრესთან. ამის გარდა, ცნობილია რომ, NO-ს, აქვს ანტიმიკრობული, ანტიოქსიდატური და ანტიანთებითი თვისებები, რამაც გამოიწვია მკვლევართა ინტერესი **NO**-ს შესაძლო როლის შესახებ სხვადასხვა ანთებითი დაავადებების პათოგენეზში. ამ დებულების სისწორის დასადგენად, საჭირო გახდა გარკვეულიყო რომელი მეთოდია, ეფექტური და სარწმუნო **NO**-ს განსაზღვრისთვის. (1, 184)

კვლევათა უმრავლესობა ეყრდნობა რეაქტიული ნიტროგენული შუალედური პროდუქტების (პრაქტიკაში ყველაზე მიღებულია ნიტრატების და ნიტრიტების განსაზღვრა) განსაზღვრას პლაზმასა და შარდში, რადგან ისინი ითვლება **NO**-ს პროდუქციის სუროგატებად. რეალურ ცხოვრებაში, **NO**-ს შემადგენლობაზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს კვების რეჟიმი, თირკმლის ფუნქცია და ჰიდრატაცია, რომლებიც ამავე დროს, შეიძლება მთლიანად შეიცვალოს სხვადასხვა დაავადების გავლენით. ოქსფორდის უნივერსიტეტის მკვლევართა ჯგუფი აქვეყნებს შრომას (91), სადაც ამტკიცებს, რომ ამ მეთოდებმა გამოიწვია ჩატარებული კვლევების წინააღმდეგობრივი შედეგები. აზოტის ჯანგის გარდაქმნისას წარმოქმნილი სხვა შუალედური პროდუქტების განსაზღვრა, როგორიცაა, ნიტროზოთიოლები და ნიტროთიროზინი, რომლებიც არ არიან დამოკიდებული საკვებში ნიტრატების შემცველობაზე, იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევა **iNO**-ს შემცველობის, ან გენეტიკური განსხვავებების NO-ს პროდუქციის შესაძლებლობებში, შესაძლოა იყოს ბევრად უფრო სარწმუნო **NO**-ს როლის შესაწავლისას სხვადასხვა ანთებითი დაავადებების დროს.

არსებობს ფაქტები, რომ **iNO**-ს რაოდენობის მატება იწვევს **NO-ს** რაოდენობის გაზრდას სეპტიკური შოკის დროს. (202) მას შემდეგ გამოჩნდა ექსპერიმენტულ კვლევებზე დაყრდნობით გაკეთებული მოხსენებები არასელექტიური **NOS** ინჰიბიტორების როგორიცაა **LL-NMMA** გამოყენების შემდეგ (რეფრაქტორული სეფსისის დროს დაქვეითებული არტერიული წნევის და ფილტვის სისხლძარღვთა

რეზისტენტობის რეგულაციის შესახებ. მაგრამ ეს ენთუზიაზმი მალე ჩაქრა, როდესაც დაიწყეს ამ პრეპარატის პრაქტიკაში გამოყენება და მოხდა სეფსისით დაავადებულ პაციენტების სიკვდილობის მაჩვენებლის მკვეთრი ზრდა, რაც იყო გამოწვეული ალბათ, ამ პრეპარატის მიერ ორგანოთა პერფუზიის გაუარესებით. Eეს განსხვავება კიდევ ერთხელ ხაზს უსვამს იმ ფაქტს, რომ ადამიანზე და ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტები მკვეთრად განსხვავდება თავისი შედეგებით.

ფიზიოლოგიურ პირობებში **eNOS**-სგან წარმოებული **NO** ააქტივებს ხსნად გუანილატციკლაზას სისხლძარღვთა გლუვ კუნთებში, ზრდის ინტრაცელულარულ ციკლურ გუანოზინ მონოფოსფატის რაოდენობას და იწვევს შედაგად ვაზოდილატაციას. ამ პროცესის ინჰიბირება შესაძლოა მონომეთილ-არგინინის გამოყენებით, რომელიც ამცირებს სისტემურ ჰიპოტენზიას.

სწორედ ეს ურთიერთ განმსაზღვრელი დამოკიდებულება L –არგინინის და **NO**-სი, არის სასიცოცხლო მნიშვნელობის ორგანიზმის თავდაცვისთვის ანთებითი დაავადებების დროს. ხოლო ამ გზის მოდულაცია მიიჩნევა მნიშვნელოვანი თერაპევტული შედეგის მომტან თერაპიულ ჩარევად (91).

აზოტის ჟანგი წარმოადგენს ენდოგენურ რელაქსაციურ ფაქტორს, რომელიც ძირითად მონაწილეობას იღებს ბრონქის მუსკულატურის რელაქსაციაში და მის შენარჩუნებაში ფიზიოლოგიურ პირობებში.სასუნთქი სისტემის პათოლოგიების დროს თავისუფალრადიკალური პროცესების ინტენსიფიკაციის პარალელურად ადგილი აქვს აზოტის ჟანგის კონცენტრაციის მატებას და ძლიერ ტოქსიკური პროდუქტის პეროქსინიტრიტის წარმოქმნას ჭარბი რაოდენობით. ამ უკანასკნელის ტოქსიური მოქმედება უჯრედზე გამოიხატება ცილების სუბჰიდრული ჯგუპების ინაქტივაციით, გაჯირჯვებით, მიტოქონდრიების სრული რღვევით და უჯრედია სრული დაღუპვით. აზოტის ჟანგის კონცენტრაციის მატება ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვისა და თავისუპალრადიკალური პროცესის ერთ-ერთ მაჩვენებლად არის მიჩნეული. (1, 43)

აზოტის ჟანგი ბიოლოგიური მესენჯერის ფუნქციისთის საკმაოდ უცნაურად გამოიყურება (139), მაგრამ მისი თვისება გამოიწვიოს მეზობელ უჯრედებში არსებული ხსნადი გუანილიტციკლაზას აქტივაცია და ციკლური გმფ-ს სინთეზის გაძლიერება მეტყველებს მასზე, როგორც რეტროგრადული მესენჯერის წარმომადგენელზე.

მაშასადამე, აზოტის ჟანგი წარმოჩნდება რეტროგრადული მესენჯერის სახით ცგმფ-ის ინდუქციის თვალთახედვიდან გამომდინარე. ამრიგად, რეგულაციის ნატიფი სისტემების არსებობა, რომლებიც განაპირობებენ ბიოქიმიური რეაქციების წარმართვას შესაბამის დროსა და ადგილში, ყოველი ცოცხალი ორგანიზმისთვის ცხოველმოქმედების ძირითად პირობას წარმოადგენს.

აზოტის ჟანგის ნიტროზული კომპლექსების (**Fe 2+)NO** რაოდენობის განსაზღვრა ელექტრომაგნიტური რეზონანსის მეთოდით მეტყველებს აზოტის ოქსიდის წარმოქმნის ინტენსივობაზე, როგორც რკინა-გოგირდოვანი ცენტრების შემცველ ფერმენტთა ინაქტივაციის მაჩვენებელი. აზოტის ჟანგი წარმოქმნის რა ძლიერ ტოქსიკურ პროდუქტს-პეროქსინიტრატს, იწვევს რკინა-გოგირდოვანი ცენტრების, თიოლების, ფერმენტების ნიტროზილირებას. პეროქსინიტრატი ახდენს მის გზაზე შემხვედრი ყველა ბიომოლეკულის პათოლოგიურ გარდაქმნას. თიოლების ნიტროზილირება არის აზოტის ჟანგის ტოქსიური მოქმედების ერთ-ერთი ძირითადი უჯრედული გამოვლინება. სასუნთქი სისტემის არასპეციფიური დაავადებების დროს მაღალ კონცენტრაციებში წარმოქმნილი **NO iNOS** საშუალებით იწვევს უჯრედთა ნეკროზს, რაც პირველ რიგში დაკავშირებულია ჟანგვითი ფოსფოლირირებასა და მიტოქონდრიული სუნთქვის დარღვევასთან. განსაკუთრებით მგრძნობიარეა **NO** –ს ტოქსიური მოქმედებისადმი რკინა-გოგირდოვანი ცენტრების შემცველი კრებსის ციკლისა და ელექტრონის გადაცემის ჯაჭვის ფერმენტები. მიტოქონდრიული ცილების ინჰიბირება აზოტის ჟანგის ან **(ONOO)** ტოქსიური მოქმედებით იწვევს მიტოქონდრიული შიდა მემბრანების დეპოლარიზაციას, მიტოქონდრიული ფორების გახსნას და მიტოქონდრიების სრულ დეცენტრალიზაციას. აზოტის ჯანგის ციტოტოქსიური გამოვლინების ერთ-ერთ ფორმას წარმოადგენს აზოტის ჯანგის მიერ აპოპტოზის ინიციაცია, ამასთან აპოპტოზის გამომწვევ მნიშვნელოვან ინდუქტორულ ფაქტორს წარმოადგენს სნფ-α, **Fas**-ანტიგენის ლიგანდები, გლუკოკორტიკოიდები, ე.ი. აღნიშნული ფაქტორები ააქტიურებენ აზოტის ჟანგის სინთეზს. სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორი წარმოადგენს აზოტის ჟანგის წარმოქმნის ინდუქტორს. აზოტის ჟანგით აპოპტოზის ინდუქციის დროს მიტოქონდრიები ასრულებენ სენსორის ფუნქციას. ეს ორგანელები შეიცავენ დიდი რაოდენობით რკინისა და ჰემის შემცველ

ცილოვან ფერმენტებს, რომლებთანაც აზოტის ჟანგის ან (ONOO) აქტიურად ურთიერთქმედებს მცირე კონცენტრაციების დროსაც კი, "ამზადებენ" განწირულ უჯრედებს მაკროფაგების მიერ შთანთქმისთვის. ამრიგად ავადობის მწვავე პერიოდში აზოტის ჟანგის მატების პარალელურად აღინიშნება სნფ-α-ს კონცენტრაციის გაზრდა, რაც ჩატარებული კვლევების მონაცემების თანახმად ზემო სასუნთქი გზების ანთებითი პროცესების გამწვავების და აპოპტოზის ინიცირებაში მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს. NO–ს სინტაზას ინტენსიფიკაცია გარკვეულ-წილად წარმოადგენს ერთის მხრივ ორგანიზმის კომპენსატორულ რეაქციას ობსტრუქციის პირობებში ბრონქების და სისხლძარღვების დილატაციის გაზრდის გზით. ამავე დროს ჭარბი რაოდენობით წარმოქმნილი პეროქსინიტრატი ზემოთ აღნიშნული მექანიზმით, თავისუფალ-რადიკალური პროცესების ინიციაციით იწვევს ოქსდიტანტური სტრესის გაღრმავებას, ზეჟანგური ჟანგვის "ლავისებურ" ხასიათს, ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ახალი "სტაციონარული დონის" ჩამოყალიბებას და დაავადების რეციდივის ფორმირებას. ლიტერატურის მიმოხილვიდან ირკვევა, რომ მთელ რიგ ავტორთა მიერ ჩატარებული კვლევებით დადგენილია, აზოტის ზეჟანგისა და შესაბამისად პეროქსიდნიტრატის ტოქსიური ზემოქმედება უჯრედზე, ანუ აზოტის ჟანგის მკვეთრი მატება იწვევს ციტოტოქსიური პროდუქტის პეროქსინიტრატის წარმოქმნას და ბრონქო-ობსტრუქციის ფორმირებას რაც საბოლოოდ რეალიზდება უჯრედის მემბრანის დეზორგანიზაციით და ლიზისით. ეს მოვლენა თავის მხრივ იწვევს პროცესების გავრცელებას და გაღრმავებას ბრონქოპულმონალურ სისტემაში. არსებულ დაზიანებათა ულტრა-სტრუქტურული მექანიზმები ლიტერატურიდან ცნობილი მონაცემებით იწვევს პინოციტოზის გაძლიერებას, მემბრანების გამავლობის მატების ხარჯზე უჯრედის გაჯირჯვებას, უჯრედის შეშუპებას, ბუშტების გაჩენას, ვაკუოლების და კავეოლების წარმოქმნას. ყალიბდება ციტომემბრანათა ვაკუოლიზაცია.

ამრიგად, გრიპის და პარაგრიპის დროს აღინიშნება აზოტის ზეჟანგის ინდუქტორის-ციტოკინ-სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორის (სნფ-α) მატება, რაც საფუძვლად უდევს მემბრანოდესტრუქციის პროცესების აქტივაციას. მაშასადამე,

დადგინდა კორელაციური კავშირის არსებობა მემბრანოდესტრუქციის გამომწვევი პროცესების ცალკეულ მაჩვენებლებს შორის. **NO- TNFα.**

NO- გენერირებული კონსტიტუციური **NO**-სინთაზათი, არეგულირებს ნორმალურ ჰომეოსტატისტიკურ ფუნქციებს ვასკულარულ და ცნს-სისტემის, მაშინ როდესაც ინდუცირებადი **NO**-ს მიერ პროდუცირედული

დიდი რაოდენობოთ აზოტის ჟანგი მოქმედებს ორგანიზმის იმუნურ ფუნქციებზე. თავის მხრივ ინდუციებადი აზოტის ჟანგი აქტივირდება სხვადასხვა ციტოკინების და ოქსიდანტური სტრესის ზემოქმედებით.. ამჟამად დადგენილია, რომ არსებობს 30-ზე მეტი ციტოკინი და ციტოკინის მსგავსი ნივთიერება, რომელიც არეგულირებენ აზოტის ჟანგის დონეს იმუნოკომპეტენტურ უჯრედებში. ზოგიერთ მათგანს, მაგალითად **IL-4** და **IL-1 -ს** შეუძლიათ შეასრულონ ბიმოდალური ეფექტი აზოტის ჟანგის პროდუქციის მხრივ მაკროფაგებში. პლაფერონ ლბ-ს გააჩნა დოზაზე დამოკიდებული ეფექტი ინდუცირებულ აზოტის ჟანგის **iNO** აქტივობაზე, (185) რომელიც აღმოჩენილია მიულერის გლიალურ უჯრედებში, ისევე როგორც გამოიყოფა მაკროფაგებით და ნეიტროფილებით.

ადამიანის ორგანიზმში მიმდინარე პათოლოგიური პროცესების უმრავლესობა დაკავშირებულია ნორმალური ბიოლოგიური პროცესების ცვლილებასთან მათ გაძლიერებასთან ან პირიქით, დათრგუნვასთან. ბიო-მემბრანების მოლეკულური ორგანიზაციის რღვევას სხვადასხვა მავნე ფაქტორების ზეგავლენით მივყავართ მემბრანის დაზიანებასთან, რაც თავის მხრივ უჯრედში შეუქცევადი პროცესების გამოწვევის ძირითადი მიზეზია, რომელსაც მივყევართ მის დაღუპვამდე.

თანამედროვე შეხედულებებით სასუნთქი სისტემის არასპეციფიური დაავადებების არსი არ დაიყვანება მხოლოდ ჰოპოქსიასა და ჰიპოქსემიაზე. სადღეისოდ ბრონქ-ფილტვის დაავადებათა გენეზში განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს ფიზიოლოგიურ პირობებში ბავშვის ორგანიზმში მიმდინარე იმ ბიოქიმიური პროცესების აქტივაცია, რასაც პათოლოგიური მდგომარეობების დროს მოჰყვება უჯრედიდან ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების, მედიატორების, პროსტოგლანდინებისა და ლეიკო-ტრიენების წარმოქმნა. მემბრანული მზადყოფნის ხარისხი ბიო-აქტიური ნივთიერებების ლიბერალიზაციისადმი დამოკიდებულია

უჯრედის რეგულაციაზე და მისგან გამომდინარე ბრონქის გლუვი მუსკულატურის რეგულაციაზე. ორგანიზმის ბიოაქტიური ნივთიერებები, რომლებიც ამავე დროს პირველადი და მეორადი მესენჯერული სისტემის წარმომადგენლები არიან აქტიურად მონაწილეობენ ანთების პათოგენეზში. ისინი მძლავრი ვაზო და ბრონქოდილატორები ან კონსტრიქტორები არიან. სავარაუდოა, რომ ისინი არაადრენერგულ-არაქოლინერგული ინჰიბიტორული ნერვების ნეიროტრანსმიტერებს უნდა წარმოადგენდენ, რომლებიც შეიძლება მონაწილეობდნენ სასუნთქი გზებისა და ფილტვებში სისხლის დინებასა და იმუნოლოგიური რეაქციების რეგულაციაში. უჯრედთა პოპულაციების ჩამოყალიბება და მათი კოორდინირებული მოქმედება განპირობებულია უჯრედშორისი ნატიფი საკომუნიკაციო მესენჯერული სისტემების არსებობით.

თანამედროვე შეხედულებები ბიო-მემბრანათა სტრუქტურისა და ფუნქციის ცვლილებაშა ასპექტში გრიპისა და პარაგრიპის კლინიკური დახასიათება ბავშვთა ასაკში მეცნიერების ფუნდამენტურ ინტერესს წარმოადგენს და აქვს მნიშვნელოვანი პრაქტიკული ღირებულება და შესაძლებელია მოგვცეს დაავადების პათოგენეზის დაზუსტების და თერაპიის შედეგის ეფექტური საშუალება.

მკვლევართა აზრით პრობლემის გადაწყვეტაში უპირატესობა ორგანიზში ფიზიოლოგიურ პირობებში მიმდინარე პროცესთა აქტივაციას ენიჭება, რომლებიც საფუძვლად უდევს მემბრანოდესტრუქციას, მეტაბოლიზმის არასტაბილურობას და ბიო-აქტიური მედიატორების გამომუშავებას. ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე ბრონქო-პულმონალური დაავადების პათოგენეზში მემბრანოდესტრუქციის გამომწვევი ბიოქიმიური მექანიზმების დადგენას და აღნიშნულის საფუძველზე პათოგენეზურად გამართლებული მკურნალობისა და პრევენციის კონცეფციის შემუშავებას უდავოდ დიდ პრაქტიკული მნიშვნელობა ენიჭება პედიატრიაში.

მწვავე ვირუსული დაავადებების პათოგენეზში ნეირო-იმუნურ და მესენჯერულ სისტემაში მიმდინარე ნატიფ პროცესებს შორის ინტიმური კავშირების მოშლა მაჩვენებელია თავისუფალ-რადიკალურ-ანტიოქსი-დანტურ სისტემაში მიმდინარე დარღვევების (120).

თავისუფალრადიკალური პროცესების აქტივაციას თან ახლავს მემბრანული ფოსფოლიპიდების, უჯრედული დნმ-ის, ცილების დაშლის აქტივაცია, რასაც მოჰყვება უჯრედიდან ბიო-აქტიური ნივთიერებების გამონთავისუფლება. მემბრანული "მზადყოფნის ხარისხი" ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების ლიბერაციისადმი დამოკიდებულია უჯრედის რეგულაციაზე და მისგან გამომდინარე ბრონქების გლუვკუნთოვანი მუსკულატურის რეგულაციაზე.

რიგი ავტორების მიერ გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ანტიოქსიდანტური ფუნქციის დაქვეითების პარალელურად ადგილი აქვს ორგანიზმის ანტიმიკრობული დაცვის დაქვეითებას, რადგან ცვლილებები ანტიოქსიდანტურ სისტემაში პირდაპირ კავშირშია ავადმყოფთა ლეიკოციტების ფაგოციტური აქტივობის დაქვეითებასთან.

ამრიგად, მემბრანოდესტაბილიზაციის გამომწვევი პროცესის დროს განვითარებული მეტაბოლური ცვლილებები შეიძლება წარმოვიდგინოთ ენდოგენური, ქრონიკული ანთებითი პროცესების ფორმირების მექანიზმად.

შესაძლოა ვივარაუდოთ, რომ ზეჟანგური ჰომეოსტაზის დარღვევა ქმნის პირობებს ქრონიკული ანთებადი პროცესის ფორმირებისთვის, რაც იწვევს ბრონქიალური ობსტრუქციის გაძლიერებას. ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესები არღვევს უჯრედთა ნატიფი საკომუნიკაციო კავშირების რეგულაციას, მემბრანის გზით იონების გადაადგილების უნარს, ცვლის უჯრედის ენერგოუზრუნველყოფას, გენომის ფუნქციონირებას, თავისუფალრადიკალური ჟანგვა განაპირობებს რა ბრონქიალური ხის ობსტრუქციას, ლორწოვანის შეშუპებას, მემბრანის მორფოლოგიური თვისებების შეცვლას, იწვევს უჯრედის რეცეპტორული აპარატის დაზიანებას. ამის შედეგად, აღინიშნება მთლიანად β-ადრენერგული სისტემის დისბალანსი, რაც თავის მხრივ ბრონქოობსტრუქციული სინდრომის პათოგენეზის საფუძველს წარმოადგენს. მასთან ერთად ციკლურ ნუკლეოტიდებს შორის დარღვეული თანაფარდობა, ნერვული სისტემის ტონუსის რეგულაციის დარღვევა გრიპის და პარაგრიპის პათოგენეზს განიხილავს, მესენჯერული, ნეიროიმუნური სისტემების თავისუფალ-რადიკალური პროცესების ინტენსიფიკაციით მიმდინარე მექანიზმებთან კავშირში.

ამჟამად არსებული გრიპის საწინააღმდეგო პრეპარატების მცირე ეფექტურობა (მათ შორის ანტიგრიპოზული ვაქცინების), სუსტი ინფექციის შემდგომი იმუნიტეტი,

განსაკუთრებით ბავშვებში, აუცილებლად საჭიროებს გრიპის და პარაგრიპის ყოველმხრივ შესწავლას (11, 14, 16, 25, 44, 45).

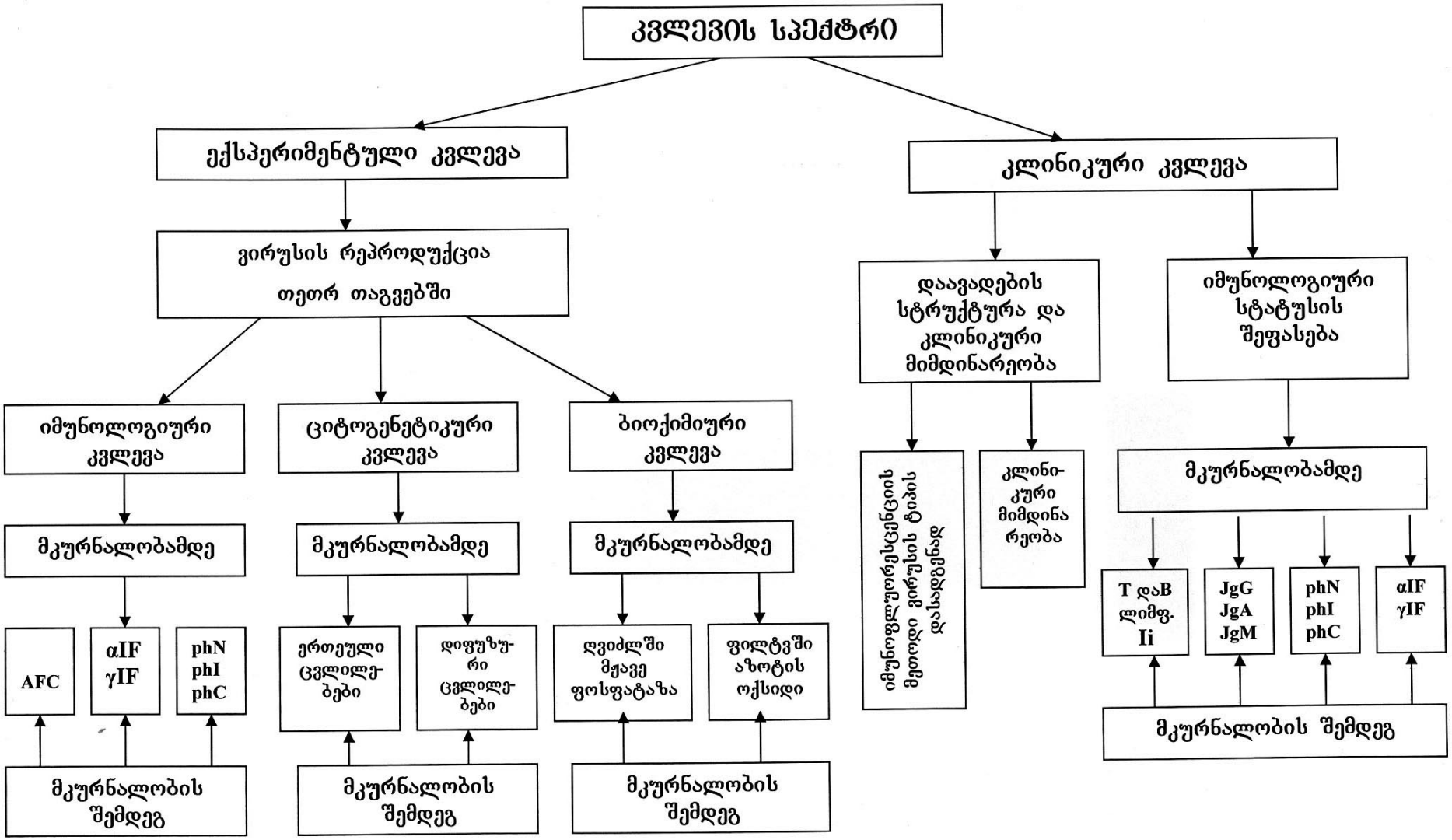
ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, შრომის მიზანს წარმოადგენდა 1-დან 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში გრიპის კლინიკური მიმდინარეობის შესწავლა, ავადმყოფის იმუნური ჰომეოსტაზის კანონზომიერების გამოვლენა გრიპის სიმძიმის მიხედვით და იმუნომაკორიგებელი თერაპიის აუცილებლობის დასაბუთება.

კვლევის ძირითადი ამოცანები:

1. მწვავე რესპირაციული ინფექციის ეტიოლოგიური სტრუქტურის დადგენა 1-დან 5 წლამდე ბავშვებში იმუნოფლუროსცენტული მეთოდით;
2. გრიპით დაავადებული ბავშვების ორგანიზმის იმუნოკომპეტენტურობის შესწავლა დინამიკაში (თ ლიმფოციტები და მათი სუბპოპულაციები, იმუნორეგულაციის ინდექსი, B ლიმფოციტები Gდა იმუნოგლობულინები, სისხლის ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობა, ლეიკოციტარული ინტერფერონის აქტივობა);
3. შემთხვევა კონტროლის ტიპის კვლევის საფუძველზე 1-დან 5 წლამდე გრიპით დაავადებულ ბავშვებში პლაფერონ-ლბ-თი და ფენოვინით მკურნალობის ეფექტურობის დადგენა ორგანიზმის იმუნური მდგომარეობის კონტროლით;
4. ექსპერიმენტში თეთრი თაგვების ფილტვებში გრიპის ვირუსის რეპროდუქციის და ვირუსის სისხლში დაგროვების მაჩვენებლის შესწავლა, იმუნური ჰომეოსტაზის მდგომარეობის შეფასება პლაფერონ-ლბ-თი თერაპიის პირობებში;
5. გრიპოზული ინტოქსიკაციის ზემოქმედების შესწავლა თეთრი თაგვების ღვიძლის კუფერის უჯრედების ფაგოციტურ აქტივობაზე და NO–ს სინთეზზე პლაფერონ-ლბ-თი თერაპიის პირობებში;
6. თეთრი თაგვების ძვლის ტვინის უჯრედების გენეტიკური აპარატის მდგომარეობის შესწავლა გრიპოზული ინფექციის დროს პლაფერონ-ლბ-თი თერაპიის პირობებში.

II. მასალა და გამოყენებული მეთოდები

შრომა შესრულებულია თბილისის მ.იაშვილის სახელობის ცენტრალური რესპუბლიკური საავადმყოფოს (პოლიკლინიკის), საქართველოს სამედიცინო აკადემიის პედიატრიის კათედრის, თბილისის სხვა და სხვა ბავშვთა პოლიკლინიკების ბაზაზე. გრიპოზული ინფექციით დაავადებულ ბავშვთა იმუნოლოგიური და ექსპერიმენტული კვლევა ჩატარებულია საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტის ბაზაზე.


კვლევის სპექტრი
ექსპერიმენტული კვლევა
კლინიკური კვლევა
ვირუსის რეპროდუქცია
თეთრ თაგვებში
დაავადების
სტრუქტურა და
კლინიკური
მიმდინარეობა
იმუნოლოგიური
სტატუსის
შეფასება
იმუნოლოგიური
კვლევა
ციტოგენეტიკური
კვლევა
ბიოქიმიური
კვლევა
მკურნალობამდე
მკურნალობამდე
მკურნალობამდე
AFC
αIF
γIF
phN
phI
phC
ერთეული
ცვლილე-
ბები
დიფუზუ-
რი
ცვლილე-
ბები
ღვიძლში
მჟავე
ფოსფატაზა
ფილტვში
აზოტის
ოქსიდი
მკურნალობის
შემდეგ
მკურნალობის
შემდეგ
მკურნალობის
შემდეგ
იმუნოფლუორესცენციის
მეთოდი ვირუსის ტიპის
დასადგენად
კლინი-
კური
მიმდინა
რეობა
მკურნალობამდე
T დაB
ლიმფ.
Ii
JgG
JgA
JgM
phN
phI
phC
αIF
γIF
მკურნალობის შემდეგ

II.1. ექსპერიმენტული კვლევა

ცდები ჩაუტარდათ 17-20 გრამიან უჯიშო 80 თეთრ თაგვს. ვირუსული ინფექციის მოდელირება თეთრ თაგვებში ხორციელდებოდა გრიპის A0 ტიპის ვირუსით (PR8 შტამით). გრიპოზული ინფექციის ჩამოყალიბებისათვის გამოიყენებოდა ინტრანაზალური ინფიცირება ეთერის ნარკოზის ქვეშ, ხოლო გრიპოზული ინტოქსიკაციის მიღებისათვის კი ვირუსის შიდავენური შეყვანა. გრიპის ვირუსის გამრავლების დინამიკას ვსაზღვრავდით ორგანოების სუსპენზიისა და სისხლის შრატის ტიტრირებით ქათმის 10 დღიანი ემბრიონების ალანტოისურ სითხეში და ვაფასებდით $IgEID_{50}$-ში.

II.1.1. ანტისხეულების წარმოქმნა

ელენთის უჯრედების უნარს, წარმოქმნას მაჰემოლიზირებელი ანტისხეულები, ამოწმებდნენ აგარის გელში ლოკალური ჰემოლიზის მეთოდით [33]. ცხვრის ერითროციტებით ზღვის გოჭების იმუნიზაციიდან მეორე დღეს ელენთიდან ამზადებდნენ სუსპენზიას ლიმფოციტებისგან, რომელთაც გელში ასუსპენზირებდნენ ერითროციტებთან ერთად. ლიმფოიდური უჯრედების შემდგომი ინკუბაციისას წარმოიქმნება ანტისხეულები, რომლებიც განიცდიან გელში დიფუნდირებას და თავის თავზე აფიქსირებენ ახლომახლო არსებულ ერითროციტებს. კომპლემენტის დამატების შემდეგ ხდება ამ ერითროციტების იმუნური ჰემოლიზი, რის შემდეგაც გელში, ვარდისფერ ფონზე წარმოიქმნება გამჭვირვალე უბნები, რომელთა დათვლა ადვილად შეიძლება. ამგვარად, განისაზღვრება ელენთის 1 მლნ ლიმფოციტზე ანტისხეულების წარმოქმნისუნარიანი უჯრედების საერთო რაოდენობა.

II.1.2. ღვიძლის უჯრედების მჟავე ფოსფატაზა

ღვიძლის შრეებში მჟავე ფოსფატაზის აქტიურობის გამოვლენა და რაოდენობრივი განსაზღვრა ხორციელდებოდა მასკანირებელ ციტოფოტომეტრ SMP-01 (Opton)-ზე [26]. უჯრედების სკანირებისთვის იყენებდნენ 1X1მკმ ერთეულს ზონდის 0,785 მკმ^2 ფართობზე. თითოეულ ჯგუფში იკვლევდნენ 120 უჯრედს (ტალღის სიგრძე 575 ნმ). თითოეულ უჯრედში საზღვრავდნენ საშუალოდ 2000-დან 4000-მდე წერტილს. სკანირების შედეგად მიღებულ მონაცემებზე დაყრდნობით, ფართის მოცულობაზე გადაანგარიშებით, იღებდნენ გამოსაკვლევი ნივთიერების შედარებით რაოდენობას. ეს ციფრები შეყავდათ IBM–ში, სტატისტიკურად ამუშავებდნენ და ანაწილებდნენ ვარიაციული რიგისა და ვარიაციული მრუდის სახით. თითოეული ჯგუფის მჟავე ფოსფატაზის რაოდენობას ადარებდნენ ერთმანეთთან.

II.1.3. ციტოგენეტიკური კვლევა

ცხოველების ძვლის ტვინის უჯრედებიდან ქრომოსომული პრეპარატების მისაღებად ვიყენებდით E.Ford, D.Wollam (1963)-ის მეთოდს.

შედეგების სტატისტიკური დამუშავება მიმდინარეობდა IBM-PC–ზე, ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით, სტიუდენტის განსხვავებითი მნიშვნელობის კრიტერიუმის გამოთვლით.

II.2. კლინიკური კვლევა

II.2.1. კლინიკო-ეპიდემიოლოგიური კვლევა

კლინიკო-იმუნოლოგიური ანალიზი ჩაუტარდა 224 დაავადებულ 1-დან 5 წლამდე ასაკის ბავშვს. გრიპის დიაგნოზი დაუდასტურდა იმუნოფლუორესცენტული მეთოდით 138 ბავშვს (20), აქედან 68 – A2 ტიპის, 34 – B ტიპის და 36 შემთხვევაში გამოვლენილია პარაგრიპის ანტიგენი.

პლაფერონ-ფენოვინით მკურნალობის ეფექტურობის დასადგენად ჩატარებულია შემთხვევა-კონტროლის ტიპის კვლევა 63 პაციენტზე. 33 პაციენტს

ჩაუტარდა გრიპის მკურნალობა პლაფერონ-ფენოვინით (ძირითადი ჯგუფი), 30 – ჩაუტარდა ტრადიციული მკურნალობა (საკონტროლო ჯგუფი).

კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმით იყო:

პაციენტის ასაკი 1-დან 5 წლამდე.

ფლურესტენციული მეთოდით დამტკიცებული გრიპის ვირუსით დაავადება ბავშვის კლინიკური მდგომარეობიდან გამომდინარე თერაპიის აუცილებლობა. იმუნოკორპეტენტობის შესწავლა დინამიკაში (მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ).

პლაფერონო-ფენოვინით თერაპიის შედეგი გამოთვლილია ტეტრაქორიული ცხრილის გამოყენებით.

იმუნოკორექცია პლაფერონ-ფენოვინით	არასასურველი შედეგი	
	იყო	არ იყო
იყო	A	B
არ იყო	C	D

არასასურველი გამოსავლის შანსი პლაფერონ-ფენოვინო თერაპიის დროს A/B. არასასურველი გამოსავლის შანსი ტრადიციული მკურნალობის დროს C/D. შანსების შეფარდება – Oddc racio OOR= A/B)/(C/D).

პლაფერონ-ლბ-ს ვუნიშნავდით ლინგვალურად 1 ამპ. დღეში, 3 დღის განმავლობაში. ფენოვინი ინიშნებოდა 100მგ (1 კაფსულა) – დღეში 1-ჯერ.

ფენოვინ-ს აქვს ანტიოქსიდანტური, დეზინტოქსიკაციური და იმუნომოდულატორული თვისებები. ის არის საფერავი ყურძნის ფენოლური ექსტრაქტი (ყურძნის მარცვლის კანიდან და წიპწიპიდან მიღებული მშრალი ექსტრაქტი, დამტკიცებულია საქართველოს კვების მრეწველობის ს/კ ინსტიტუტისა და სტანდარტიზაციის ტექნიკური კომიტეტის მიერ ტი2059895600503, როგორც ბიოლოგიურად აქტიური კვების დანამატი). ორივე პრეპარატი საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტის წარმოებაა.

II.2.2. გრიპით დაავადებული ბავშვების იმუნური ჰომეოსტაზის ანალიზი

ამ მიზნით გამოყენებულ იქნა შემდეგი მეთოდიკები: B- და T- ლიმფოციტებისა და მათი სუბპოპულაციების (T-აქტიური, T-ჰელპერები, T-სუპრესორები, იმუნორეგულაციის ინდექსი) პროცენტული შემცველობა სისხლში, სამი კლასის იმუნოგლობულინების (M, G და A) რაოდენობა.

სისხლის ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტიურობა ფასდებოდა სამი მაჩვენებლის მიხედვით: ფაგოციტური რიცხვი და ინდექსი, მონელების პროცენტი; ალფა და გამა ინტერფერონების აქტიურობა
ფასდებოდა სისხლის ლეიკოციტების მიერ მათი in vitro პროდუცირების უნარით.

ყველა ზემოთ აღნიშნული მაჩვენებელი შეისწავლებოდა დაავადების სიმძიმის მიხედვით და დინამიკაში, ანუ დაავადების I დღიდან, ე.ი. მკურნალობამდე და მკურნალობის პროცესში, ასევე თერაპიული მიდგომისა (ბაზისური და იმუნოკორექცია) და მკურნალობის შედეგებთან დამოკიდებულებაში.

II.2.3. T- და B-ლიმფოციტების განსაზღვრა

ავადმყოფების პერიფერიულ სისხლში T-ლიმფოციტების რაოდენობრივი განსაზღვრა ხორციელდებოდა ცხვრის ერითროციტებთან სპონტანური როზეტების წარმოქმნის მეთოდით. B-ლიმფოციტების პროცენტი კი დგინდებოდა კომპემენტური როზეტების წარმოქმნის მეთოდით.

ჩვენს მიერ გამოყენებულ იქნა მიკრომეთოდიკა, რომელიც საშუალებას იძლევა თითიდან აღებულ სისხლში დათვლილი იქნას T- და B-ლიმფოციტების რაოდენობა [137,62]. ამ მეთოდიკის თანახმად, სისხლი თავსდებოდა სინჯარაში, რომელიც შეიცავდა ამონიუმის ქლორიდის 0,85% ხსნარის 10 მოცულობას. ერითროციტების ლიზისის შემდეგ სინჯარას აცენტრიფუგებდნენ. მიღებული ლეიკოციტების სუსპენზიას ვაზავებდით ჰენსკის ხსნარში 2-4მლნ უჯრედი/მლ კონცენტრაციის მიღებამდე. ცხვრის ერითროციტების სუსპენზია (1%) და ლეიკოციტების სუსპენზია

ისხმებოდა მიკროპლანშეტის ბუდეში. ინკუბაციის გარკვეული დროის შემდეგ ლიმფოციტებისაგან მზადდებოდა ნაცხი, რომელიც იღებობადა გიმზა-რომანოვსკის წესით და ვითვლიდით როზეტების რაოდენობას (დადებით როზეტებად ითვლებოდა ის ლიმფოციტები, რომლებზედაც ადსორბირებული იყო სამი და მეტი ერითროციტი).

სპონტანური როზეტების მეთოდებით ვითვლიდით T-ლიმფოციტების საერთო რაოდენობას (ინკუბაციის შემდეგ 4°ჩ–ზე მთელი ღამის განმავლობაში), აქტიური ფრაქციის (ოთახის ტემპერატურაზე), T-ჰელპერების ან ე.წ თეოფილინრეზისტენტული, სუბპოპულაციის (თეოფილინთან ერთად ინკუბაციის შემდეგ), T-სუპრესორების (არ გააჩნიათ ერითროციტების, ე.ი. თეოფილინმგრძნობიარე, ლიმფოციტების შებოჭვის უნარი)

რაოდენობას. თანაფარდობით T-ჰელპერები/ T-სუპრესორები საზღვრავდნენ იმუნორეგულაციის ინდექსს.

B-ლიმფოციტების რაოდენობის განსაზღვრისათვის იყენებდნენ თაგვის ერითროციტებს.

II.2.4. იმუნოგლობულინების განსაზღვრა

იმუნოგლობულინების სამი ძირითადი ჯგუფის (IgG, IgA და IgM) რაოდენობის განსაზღვრა წარმოებდა გელში რადიალური იმუნოდიფუზიის მეთოდით G.Mancini et.al. (1965)-ის მიხედვით. ანაწყობზე დართული ინსტრუქციის თანახმად (მოსკოვის, რუსეთის მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის ნ.გამალეას სახელობის ეპიდემიოლოგიისა და მიკრობიოლოგიის ინსტიტუტის ნაწარმი), მზადდება აგარის 1%-იანი გელი მონოსპეციფიური შრატებით. სპეციალურ ბუდეებში გელში ვამატებდით ავადმყოფთა გამოსაკვლევ შრატს და ინკუბაციის შემდეგ, 37°ჩ-ზე, ვსაზღვრავდით პრეციპიტაციის რგოლის ზომას. სტანდარტულ რგოლებთან შედარების შემდეგ, ვიღებდით იმუნოგლობულინების რაოდენობის ციფრობრივ მაჩვენებელს გ/ლ-ში.

II.2.5. ლეიკოციტების ინტერფერონული რეაქცია (ლირ)

სისხლის ლეიკოციტების მიერ ინტერფერონის in vitro პროდუქციის უნარი ფასდებოდა В.Д.Соловьев–ის და Т.А.Бектемиров–ის (1981) მეთოდით.

სისხლის ჰეპარინთან ერთად ვაცენტრიფუგირებდით 1000 ბრ/წთ-ში 15 წუთის განმავლობაში. ლეიკოციტების სუსპენზიის ინკუბაციას ვატარებდით 37°ჩ ტემპერატურაზე 2 სთ-ის განმავლობაში 199 ნიადაგში, რომელიც შეიცავდა ინტერფერონის ინდუქტორს – ნიუკასლის დაავადების ვირუსს (თანაფარდობა 1:10). ამის შემდეგ ნარევს კვლავ ვაცენტრიფუგირებდით, ლეიკოციტების ნალექს ვასუსპენზირებდით 10%-იან ხბოს შრატთან 199 ნიადაგში. 37°ჩ-ზე 24 საათიანი დამატებითი ინკუბაციის შემდგომ ნალექისზედა სითხეში ვსაზღვრავდით ალფა-ინტერფერონის აქტიურობას (ერთ/მლ) ადამიანის უჯრედულ კულტურებში ტიტრებით. გამა-ინტერფერონის მისაღებად ლეიკოციტები ვირუსის მაგივრად მუშავდებოდა კონკანავალინ-A-თი.

II.2.6. სისხლის ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობა

ფაგოციტოზის შეფასებისთვის ფასდებოდა მისი სამი მაჩვენებელი: ფაგოციტური რიცხვი (ფრ) – შტანთქმის უნარის მქონე ნეიტროფილების რაოდენობა (100 უჯრედზე); ფაგოციტური ინდექსი (ფი) – მიკრობების საშუალო რიცხვი 1 ნეიტროფილზე; ფაგოციტოზის დასრულება (ფდ) – მონელებული მიკრობების პროცენტი საერთო რაოდენობიდან [42,57].

სასაგნე მინაზე სისხლის ნაცხს ვუმატებდით მკვდარი სტაფილოკოკების სტანდარტულ შტამს 209-ს, ნაცხის ინკუბაციის, გამოშრობისა და შეღებვის შემდგომ წარმოებდა ზემოთ აღნიშნული პარამეტრების დათვლა.

III. საკუთარი კვლევის შედეგები

III.1. ექსპერიმენტული კვლევა

III.1.1. თეთრი თაგვების ექსპერიმენტული გრიპოზული ინფექციისა და პლაფერონოთერაპიის ზეგავლენა იმუნური სისტემის სხვადასხვა მაჩვენებელზე

ლიტერატურული მონაცემებიდან კარგადაა ცნობილი, რომ გრიპის ვირუსები იწვევენ ორგანიზმის იმუნური ჰომეოსტაზის სერიოზულ დათრგუნვას, რაც ჩვენი კლინიკური დაკვირვებებით დადასტურდა. გარდა ამისა, გამოვლენილ იქნა პლაფერონის პროტექტორული ეფექტები, რომლებიც ხელს უწყობდნენ ინფექციის კლინიკური სურათის გაუმჯობესებასა და იმუნოლოგიური მაჩვენებლების ნორმალიზაციას. წარმოდგენილი მონაცემები საჭიროებდნენ პლაფერონისა და ფენოვინის პროტექტორული თვისებების ექსპერიმენტულ დასაბუთებას და ზოგიერთი მექანიზმის ახსნას.

ამ მიზნით, მოდელური გრიპოზული ინფექციის პირობებში თეთრ თაგვებში შესწავლილ იქნა გრიპის ვირუსის რეპროდუქცია დაიფიცირებულ ცხოველთა ფილტვებში და სისხლში ვირუსის დაგროვების მაჩვენებლები, ანტისხეულწარმოქმნის, ფაგოციტოზისა და ინტერფერონის მაგალითზე შეფასდა იმუნური ჰომეოსტაზის მდგომარეობა. ასევე შემოწმდა გრიპოზული ინტოქსიკაციის ზემოქმედება ღვიძლის კუპფერის უჯრედების აქტივობაზე და ძვლის ტვინის უჯრედების გენეტიკური აპარატის მდგომარეობა. ზემოაღნიშნული ყველა პარამეტრი შეისწავლებოდა დაინფიცირებული თეთრი თაგვების ფენოვინ/პლაფერონოთერაპიის პარალელურად.

ვირუსული გრიპოზული ინფექციის მოდელირებისთვის გამოვიყენეთ თეთრი თაგვებისთვის აპათოგენური A1 გრიპის ვირუსი (შტამი 3711). ცხოველების ვირუსით დაინფიცირება ხდებოდა ინტრანაზალურად, ეთერის სუსტი ნარკოზის ქვეშ (ვირუსის დოზა $10^5 EID_{50}$/0,2მლ). დაინფიცირებიდან სხვადასხვა ვადის შემდეგ თაგვებს ვკლავდით (3 ცალს) და ვსწავლობდით ყველა ზემოთ ხსენებულ მონაცემს. საკონტროლო ჯგუფთან (40 ცხოველი) პარალელურად, ფენოვინ/პლაფერონოთერაპიის ჯგუფში (ასევე 40 ცხოველი) ხორციელდებოდა

პლაფერონ-ლბ-ს (1მგ ცილის გადათვლით სხეულის 1კგ წონაზე) ყოველდღიური მუცლის ღრუში შეყვანა, აგრეთვე ფენოვინის (100 მგ სხეულის 1კგ წონაზე) პერორალური შეყვანა, 10 დღის განმავლობაში.

III.1.2. ვირუსის რეპროდუქციის მაჩვენებლები

ინტაქტური ცხოველების დაინფიცირების პირველივე დღეებიდან იწყებოდა ვირუსის აქტიური რეპროდუქცია ფილტვებში, პიკით მე-3–5 დღეზე (7,0 lg EID-მდე). შემდგომში ვირუსული რეპროდუქციის ინტენსივობა თანდათან იკლებდა და მე-11 დღისთვის ინფექცია თეთრი თაგვების სრული გამო-ჯანმრთელებით მთავრდებოდა (ე.ი. მათ ფილტვებში ვირუსი აღარ ვლინდებოდა). ვირუსემია დაფიქსირდა ფილტვებში ვირუსის მაქსიმალური რეპროდუქციის დროს და მე-3–5 დღეზე არ აღემატებოდა 2,5 lg EID-ს.

ცხრილი 1

გრიპოზული ინფექციის მონაცემები თეთრ თაგვებში

პლაფერონოთერაპიის ფონზე (lg EID).

ცხოველთა ჯგუფი		დაკვირვების დღეები				
		1	3	5	7	10
კონტროლი	A	4,2	5,6	6,4	3,8	1,4
	B	0	1,2	2,3	2,1	0,4
პლაფერონი	A	3,9	4,9	4,1	2,2	0,9
	B	0	0,5	0,8	0,3	0

<u>შენიშვნა:</u> A – ფილტვებში ვირუსის რეპროდუქცია, B – ვირუსემია.
(მოცემულია სამი ცხოველის საშუალო ციფრები).

მე-1 ცხრილიდან ასევე კარგად ჩანს, რომ თეთრი თაგვებისთვის ჰეტე-როლოგიური პლაფერონი ხელს უწყობდა ფილტვებში ვირუსის რეპროდუქციის მაჩვენებლების (პიკზე – 4,9 lg EID) დაქვეითებას, დაინფიცირებიდან მე-10 დღეზე თითქმის სრული გაქრობით. ამ ფონზე დაფიქსირდა სისხლში ვირუსის თითქმის სრული არარსებობა.

III.1.3. იმუნოლოგიური მაჩვენებლები

ორგანიზმზე ვირუსული ინფექციის და კერძოდ გრიპოზული ინფექციის იმუნოდეპრესიული ზემოქმედება კარგადაა ცნობილი. A1/3711 ტიპის გრიპის ვირუსის გავლენა თეთრი თაგვების იმუნური სისტემის ზოგიერთ მაჩვენებელზე გამონაკლისი არ იყო. დახოცილ ცხოველებს მითითებულ (და შემდგომ) ვადებში უღებდნენ სისხლს ინტერფერონისა და ფაგოციტოზის აქტივობის შესაფასებლად; ასევე ელენთის – ჰემოლიზინმაპროდუცირებელი უჯრედების რაოდენობის განსაზღვრისთვის (მე-2 ცხრილში მოცემულია 3 თაგვის საშუალო ციფრები).

უკეთესი თვალსაჩინოებისთვის, მე-2 ცხრილის ყველა მონაცემი წარმოდგენილია 1 იმუნოგრამაზე, სადაც სწორი ექვსკუთხედი გამოსახავს მაჩვენებლებს ვირუსული კონტროლის ჯგუფიდან, ხოლო დაშტრიხული არასწორი ექვსკუთხედი – იმუნოლოგიური ძვრების დინამიკას ცხოველთა ჯგუფში ფენოვინი/პლაფერონოთერაპიით.

მიღებული შედეგების ანალიზმა აჩვენა, რომ თეთრი თაგვებში მოდელურ გრიპოზულ ინფექციას თან სდევს იმუნური სისტემის ისეთი მნიშვნელოვანი ფაქტორების შესამჩნევი დათრგუნვა, როგორიცაა ინტერფერონი, ანტისხეულების წარმოქმნა და ფაგოციტოზი.

ცხრილი 2.

გრიპოზული ინფექციისა და ფენოვინ/პლაფერონოთერაპიის

გავლენა იმუნოლოგიურ მაჩვენებლებზე

მაჩვენებლები		დაკვირვების დღეები						კონტროლი
		1	3	5	7	10	15	
ამპუ	A	107,5	92,6	89,1	99,2	136,3	165,5	245,3
	B	115,4	103,8	107,9	123,7*	164,2*	196,3*	
IFN	A	22,8	17,5	16,3	12,8	18,8	33,7	52,4
(ერთ/მლ)	B	24,5	19,5	20,4	26,7*	38,7*	48,6*	
IFN	A	12,3	9,4	7,6	7,1	13,5	21,8	38,7
(ერთ/მლ)	B	14,4	10,6	12,3*	20,3*	22,1*	38,6*	
ფრ	A	68,8	64,2	60,6	64,1	62,2	65,3	69,5
(%)	B	68,1	67,4	64,8	66,3	65,7	67,2	
ფი	A	3,8	2,6	2,3	2,9	3,7	4,1	4,9
	B	4,1	3,4*	3,5*	3,7*	4,8*	5,3*	
დფ	A	64,4	53,7	51,2	58,2	63,4	66,7	72,6
(%)	B	63,7	58,5	58,8	64,1	68,9	70,3	

<u>**შენიშვნა:**</u> A – გრიპოზული ინფექციის კონტროლი;

B – ფენოვინი/პლაფერონოთერაპია;
კონტროლი – ინტაქტური ცხოველები
ნიშნით (*) ნაჩვენებია სარწმუნო სხვაობა B/A ჯგუფებს შორის, შესაბამის ვადებში.

ასე, ლეიკოციტარული ალფა-ინტერფერონის აქტივობა ითრგუნებოდა ინფექციის თითქმის პირველი დღეებიდან და მისი დინამიკა ფილტვებში ვირუსის რეპროდუქციის ინტენსივობის უკუპროპორციული იყო. ინფექციის პირველი 7 დღის განმავლობაში ალფა-ინტერფერონის მონაცემები შეადგენდა 22,8 – 17,5 – 16,3 – 12,8 ერთ/მლ-ს (ინტაქტური ცხოველების კონტროლი 52,4 ერთ/მლ, p<0,001). საჭიროა აღინიშნოს, რომ ინფიცირებიდან მე-10 დღეს, როცა თეთრი თაგვების ფილტვებში ვირუსი უკვე აღარ ჩანდა, ინტერფერონის აქტივობა ძლიერ დაბალ ციფრებზე რჩებოდა (18,8 ერთ/მლ); ინფიცირებიდან მე-15 დღეს – ასევე სარწმუნოდ დაბალი იყო საკონტროლო დონეზე (33,7 ერთ/მლ).

ანალოგიური დინამიკა დამახასიათებელი აღმოჩნდა გამა-ინტერფერო-ნისთვის: 12,3 – 9,4 – 7,6 – 7,1 ერთ/მლ – ინფექციის პირველ 7 დღეს (კონ-ტროლი 38,7 ერთ), ინფიცირებიდან მე-15 დღეს – 21,8 ერთ/მლ (p0,001).

ანტისხეულების პროდუქციის ინტენსივობა დაინფიცირებული თეთრი თაგვების ელენთაში 2,5-ჯერ და მეტად შემცირდა (p<0,001). ექსპერიმენტის მე-15 დღეს ასევე დაფიქსირდა ანტისხეულების წარმოქმნის სარწმუნო დათრგუნვა (165,5).

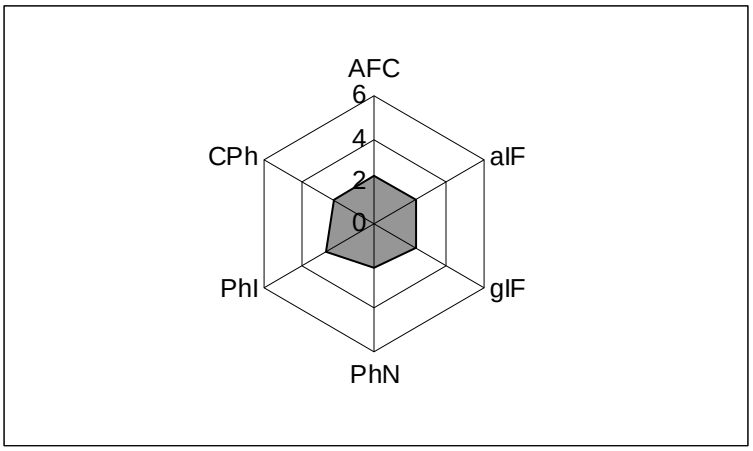
ფაგოციტოზის სისტემის ზოგადი დათრგუნვის ფონზე, ყველაზე მეტად მგრძნობიარე აღმოჩნდა ფაგოციტური ინდექსი, ე.ი. მიკრობთა საშუალო რაოდენობა ერთ ნეიტროფილზე: 3,8 – 2,6 – 2,3 – 2,9 (კონტროლში 4,9). ასევე შემცირდა პროცესის დასრულების პროცენტი: 64,4 – 53,7 – 51,2 – 58,2 (კონტროლში 72,6%). ინფექციის დასრულების შემდეგ ფაგოციტოზის ყველა მაჩვენებელი საკონტროლო დონეზე დაბალი დარჩა.

ცხოველთა მეორე ჯგუფში, ე.ი. ფენოვინი/პლაფერონოთერაპიით, იმავე ვადებში შეისწავლებოდა ფაგოციტოზისა და ინტერფერონის სისტემები, ასევე ანტისხეულების წარმოქმნა (ცხრილი 6 და იმუნოგრამა 3). ანალიზმა აჩვენა ამ პრეპარატების გამოხატული პროტექტორული მოქმედება, რაც გრიპოზული ინფექციის მოგვიანებით ეტაპებზე ყველა იმუნოლოგიური პარამეტრის გაუმჯობესებაში გამოვლინდა.

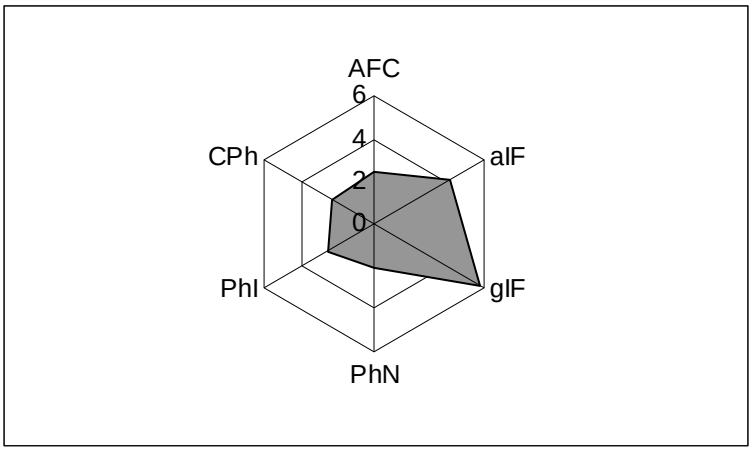
ინფიცირების მე-5 დღიდან სარწმუნოდ მაღალი (ვიდრე ვირუსული კონტროლის A ჯგუფში) აღმოჩნდა გამა-ინტერფერონის აქტივობა, მე-7 დღიდან _ ალფა-ინტერფერონის აქტივობა და ანტისხეულების წარმოქმნის ინტენსივობა, მე-3 დღიდან – ფაგოციტური ინდექსი. რაც შეეხება ფაგოციტურ რიცხვსა და პროცესის დასრულებას, მათი დინამიკა იყო მონოტონური და სხვაობა ორივე ჯგუფში არასარწმუნო აღმოჩნდა (თუმცა B ჯგუფში უფრო ინტენსიური). საჭიროა აღინიშნოს, რომ პლაფერონოთერაპიის ფონზე, ექსპე-რიმენტის მე-15 დღეს, შესასწავლი პარამეტრები თითქმის მთლიანად უბრუნდებოდა ნორმალურ დონეს.

იმუნოგრამა 1

თეთრი თაგვების გრიპოზული ინფექციის მაჩვენებლები
ფენოვინ/პლაფერონოთერაპიის დროს
(შედარება ჯგუფთან პლაფერონის გარეშე: მე-2 ხაზი)



მე-3 დღე



მე-10 დღე

ამგვარად, იმუნოლოგიურმა ანალიზმა გამოავლინა სერიოზული იმუნო-დეპრესია, რომლის ფონზეც მიმდინარეობდა გრიპოზული ინფექცია და პლაფერონის იმუნომაკორეგირებელი აქტივობა, რომელიც ხელს უწყობდა თეთრი თაგვების ორგანიზმიდან გრიპის ვირუსის ელიმინაციას და მათ კლინიკურ გამოჯანმრთელებას. თუმცა, ჩვენს მიერ დაფიქსირებული ფაქტი ორგანიზმის ხანგრძლივ იმუნოდეპრესიის თაობაზე (ცხოველთა ფილტვებიდან ვირუსის სრული გაქრობის შემდეგაც კი) მიუთითებს გრიპოზული ინფექციის კომ-პლექსურ მკურნალობაში იმუნოტროპული პრეპარატების (კერძოდ, პლაფერონის) გამოყენების მიზანდასახულობაზე და აუცილებლობაზე.

III.1.4. გრიპის ვირუსის ლოკალიზაცია და მჟავე ფოსფატაზის აქტივობა ღვიძლში

მოიპოვება დამარწმუნებელი მონაცემები იმის თაობაზე, რომ გრიპოზული ინფექცია არ შემოიფარგლება ვირუსის რეპროდუქციით ზედა სასუნთქ გზებში და ფილტვებში, არამედ თან ახლავს ორგანიზმის სერიოზული ინტოქსიკაცია. ამ კუთხით, საკმაოდ მგრძნობიარე აღმოჩნდა ღვიძლის ქსოვილი, კარგად ცნობილი შედეგებით. აღნიშნული მონაცემებიდან გამომდინარე, ჩვენ შევამოწმეთ დაინფიცირებული თეთრი თაგვების ღვიძლში ვირუსული ნაწილაკების არსებობა, ასევე კუპფერის უჯრედების ფუნქციური მდგომარეობა.

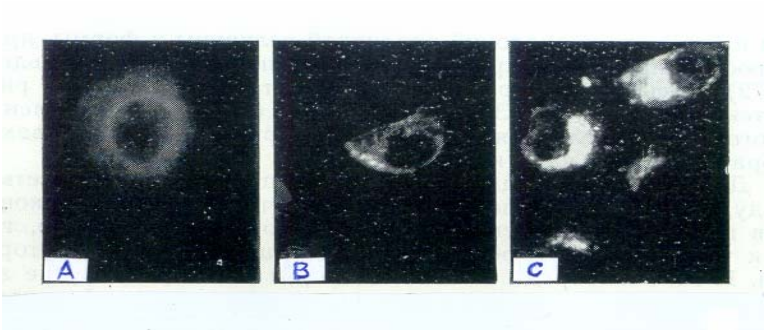
ცხოველების გრიპის ვირუსით ინფიცირების მე-3 და მე-5 დღეს, ე.ი. ფილტვებში მისი რეპროდუქციის და სისხლში დაგროვების პიკზე (იხ. ცხრილი 6), ღვიძლის ჰომოგენატში ვსაზღვრავდით ვირუსის რაოდენობას, ღვიძლის ანათლებში ლუმინესცენტური მეთოდით ვიკვლევდით უჯრედებში ვირუსული ანტიგენის ლოკალიზაციას, ასევე კუპფერის უჯრედებში მჟავე ფოსფატაზის აქტივობას.

ვირუსოლოგიურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ამ ვადებში ღვიძლი შეიცავდა გრიპის ვირუსის არაუმეტეს 2,0lg EID-სა, ე.ი. აღინიშნებოდა ღვიძლის ქსოვილში ვირუსული ნაწილაკების არასაკმარისი დაგროვება.

იმუნოფლუორესცენტულმა ანალიზმა გამოავლინა ღვიძლის ჰეპატოციტებსა და კუპფერის უჯრედებში ანტიგენების ლოკალიზაცია. დაინფიცირებიდან მე-3 დღეს აღინიშნებოდა კუპფერის უჯრედების კაშკაშა ნათება და ღვიძლის ზოგიერთი უჯრედის ციტოპლაზმაში სპეციფიური ფლუორესცენცია (არშიის სახით). მე-5 დღეს ანათებდა ჰეპატოციტების დაახლოებით 70% (ანათალზე 35-40 უჯრედი), რაც მოწმობს ღვიძლის პარენქიმის უჯრედებში გრიპოზული ანტიგენის დაგროვებაზე. პლაფერონით "დაცულ" ცხოველებში კუპფერის უჯრედების ნათების ინტენსივობა არ მატულობდა. მე-5 დღეს ამ უჯრედებში უკვე აღარ ვლინდებოდა სპეციფიური ნათება, პარენქიმაში კი გამოვლინდა ერთეული დაბალფლუორესცირებული ჰეპატოციტები (ანათალზე 7-9 უჯრედი).

ამგვარად, პლაფერონი იცავდა ღვიძლის უჯრედებს მასიური დაინფიცირებისგან, ვირუსული ანტიგენის კუპფერის უჯრედებში შეყოვნებისა და მათი შემდგომი ფაგოციტოზის ხარჯზე.

სურათი 1.

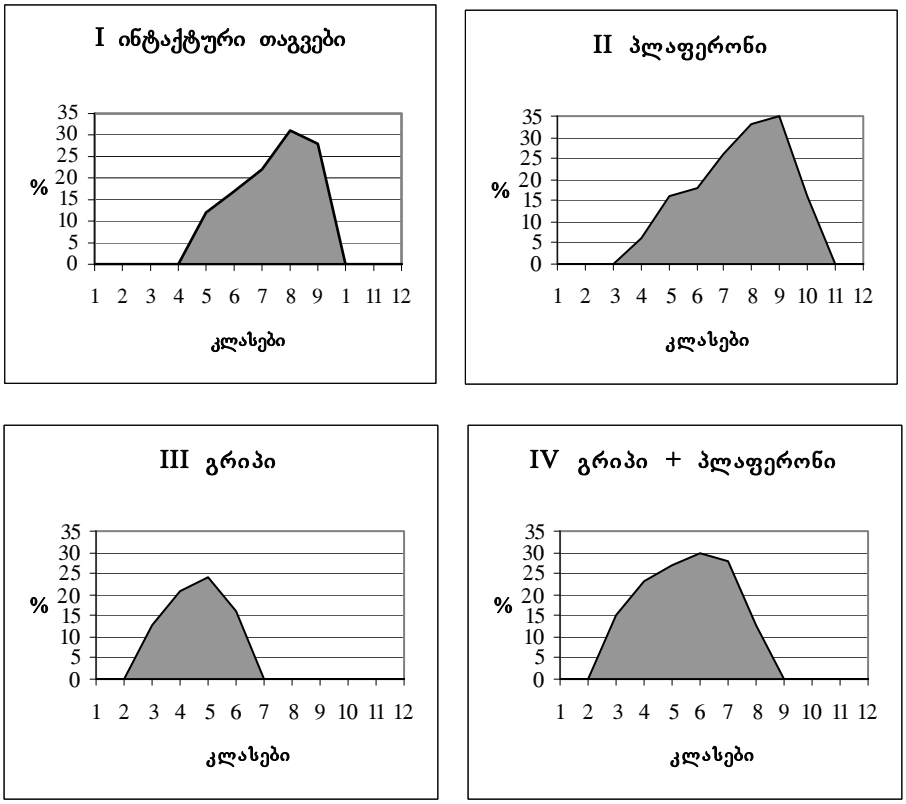


ღვიძლის ქსოვილში გრიპის ვირუსის დაგროვების ზემოთ აღნიშნული იმუნოფლუორესცენტული სურათი მიუთითებს პლაფერონის ზეგავლენით კუპფერის უჯრედების ფაგოციტურ აქტივობაზე, რაც ხელს უწყობდა ინფექციის კუპირებას და ღვიძლის ქსოვილების დაზიანების შემცირებას.

აღნიშნული ფაქტის დამატებითი დადასტურებისთვის ჩვენს მიერ შესწავ-ლილ იქნა მჟავე ფოსფატაზა. როგორც ცნობილია, არასპეციფიური მჟავე ფოსფატაზა მიეკუთვნება ინდიკატორული ფერმენტების რიცხვს, ე.ი. ასახავს უჯრედული მონელების პროცესს. ნათელია, რომ ჩვენს ექსპერიმენტში ამ ფერმენტის რაოდენობა მიუთითებს ფაგოციტოზის დასრულების ინტენსივობაზე, ე.ი. ღვიძლის კუპფერის უჯრედების მიერ შთანთქმული ვირუსის ნაწილაკების მონელებაზე.

ჰისტოგრამა 1.

მჟავე ფოსფატაზის რაოდენობა თეთრი თაგვების ღვიძლში



ციტოფოტომეტრი "Opton"–ის საშუალებით მიღებულ იქნა ღვიძლის ანათლის დაბეჭდილი ჰისტოგრამა, რომელზეც დათვლილია წერტილთა რაოდენობა (მჟავე ფოსფატაზა), განაწილებული კლასებად (იხ. ჰისტოგრამა 6). ანალიზი ჩაუტარდა ინტაქტურ თეთრი თაგვების (I ჯგუფი), ჯანმრთელ ცხოველებს

ფენოვინ/პლაფერონოთერაპიის მე-5 დღეზე (II ჯგუფი), ვირუსული დაინფიცირებიდან მე-5 დღეს (III ჯგუფი) და ფენოვინ/პლაფერონოთერაპიის დროს – მე-5 დღე (IV ჯგუფი).

ინტაქტური თეთრი თაგვების უჯრედებში (I ჯგუფი) ვარიაციული მრუ-დები 4-10 კლასის ფარგლებში მოთავსდა. გრიპოზული ინტოქსიკაცია (III ჯგუფი) ხასიათდებოდა ფერმენტის აქტივობის, ე.ი. უჯრედების ლიზოსომური აპარატის ფუნქციის ძლიერი დათრგუნვით (ვარიაციული მრუდი განთავსდა 2-7 კლასების ფარგლებში). პლაფერონის გამოყენება ჯენმრთელ ცხოველებში (II ჯგუფი) იწვევდა მჟავე ფოსფატაზის აქტივობის მატებას ნორმალური დონიდან 115%-მდე (ვარიაციული მრუდი 3-11 კლასის ფარგლებში). აგრეთვე პლაფერონი ხელს უწყობდა ფაგოციტოზის მატებას დაინფიცირებულ თეთრ თაგვებში (2-9 კლასები, ჯგუფი IV).

III.1.5. ციტოგენეტიკური ანალიზი

გავითვალისწინეთ რა სხვადასხვა ვირუსის ცნობილი მუტაგებურობა ადამიანისა და ცხოველის ორგანიზმისთვის, ასევე ორგანიზმის იმუნორეაქტიულობის გენეტიკური დეტერმინირება (ანტივირუსული დაცვა), ჩვენ საჭიროდ ჩავთვალედ ამ ასპექტში შეგვესწავლა პლაფერონის პროტექტორული უნარი, რათა აგვეხსნა გრიპის ვირუსების ორგანიზმზე დამაზიანებელი მოქმედების ზოგიერთი მექანიზმი.

გრიპის ვირუსით დაინფიცირებიდან მე-5 დღეს (I ჯგუფი) თეთრი თაგვების ძვლის ტვინის უჯრედებში ისწავლებოდა ქრომოსომები, რომლებშიც ვითვალისწინებდით დაზიანების ორ ძირითად ტიპის: ერთეული (ქრომოსომული და ქრომატიდური) აბერაციები და დიფუზური (დესპირალიზაცია, ფრაგმენტაცია და ლიზისი). მეორე ჯგუფში ვაფასებდით პლაფერონის ანტიმუტაგენურ თვისებებს. ყველა ამ მონაცემს ინტაქტური ცხოველების ჯგუფს (ჯგუფი 0) ვადარებდით.

დაინფიცირებული თეთრი თაგვების უჯრედების ციტოგენეტიკურმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ გრიპოზული ინფექცია იწვევდა ქრომოსომების საკმაოდ სერიოზულ დაზიანებებს (ცხრილი 3). აბერანტული მეტაფაზების საერთო რი-ცხვმა 36,3% შეადგინა (ინტაქტური ცხოველები – 2,2%); ხშირად გვხვდებოდა დიფუზური

დაზიანებანი (24,7%), ვიდრე ერთეული (11,6%). ერთეული აბერაციებიდან ძირითადად გვხვდებოდა წყვილი აცენტრული ფრაგმენტები, ნახევები და ხარვეზები.

ცხრილი 3.

გრიპოზული ინფექციისა და პლაფერონოთერაპიის გავლენა

აბერანტულ ქრომოსომებზე (%).

ჯგუფები	ერთეული ცვლილებები		დიფუზური ცვლილებები			მეტაფაზების
	ქრომოსომები	ქრომატიდები	დესპირალიზაცია	ფრაგმენტაცია	ლიზისი	საერთო რაოდ.
	1	2	3	4	5	6
0	0,3	1,1	0,7	0,1	0	2,2
I	3,2	8,4	5,3	2,3	17,1	36,3
II	0,6	2,3	2,7	0,8	6,4	12,8

<u>**შენიშვნა**</u>**:** **0** – კონტროლი; I – ვირუსული ინფექცია;

II – ვირუსული ინფექცია + პლაფერონი/ფენოვინი.

A – I/**0**: ყველა მაჩვენებელი $p<0,001$;

B – II/**0**: ყველა მაჩვენებელი $p<0,001$;

C – II/I: 1 და 3 – $p<0,05$; 2 და 6 – $p<0,001$; 4 და 5 – $p<0,01$.

ამგვარად, ციტოგენეტიკურმა ანალიზმა აჩვენა თეთრი თაგვებისთვის გრიპის ვირუსის გამოხატული მუტაგენურობა, რაც გამოვლინდა აბერანტული მეტაფაზების საერთო რაოდენობის მნიშვნელოვან ზრდაში ($p<0,001$). პლა-ფერონოთერაპიის შედეგებმა (II ჯგუფი) გამოავლინა შესასწავლ პარამეტრებზე შესამჩნევი დაცვითი ზემოქმედება: აბერანტული მეტაფაზების საერთო რიცხვმა 12,8% შეადგინა (I ჯგუფში – 36,3%, $p<0,001$). მიუხედავად იმისა, რომ პლა-ფერონმა სრულად ვერ "შეძლო" ვირუსის მუტაგენური მოქმედების ნეიტრა-ლიზაცია (ინტაქტური ცხოველებთან შედარება), მისი პროტექტორული ეფექტი ("სუფთა" გრიპოზულ ინფექციასთან შედარებით) ძლიერ დაბალი აღმოჩნდა ($p<0,01$ – $0,001$).

ჩვენმა გამოკვლევებმა დააფიქსირა გრიპოზულ ინფექციასთან მიმართებაში პლაფერონის გამანეიტრალებელი ანტიმუტაგენური ეფექტი. შეიძლება ვივარა-უდოთ ამ მოქმედების სხვადასხვა მექანიზმი, მაგრამ თვით ფაქტი აღნიშნული დაცვისა შეიძლება აღმოჩნდეს საკმაოდ სასარგებლო ქრომოსომული დაზია-ნებების პროფილაქტიკისთვის გრიპოზული ინფექციის (ინტოქსიკაციის) დროს.

III.1.6. ფილტვებში აზოტის ოქსიდის შესწავლა

კარგადაა ცნობილი, რომ გრიპოზული ინფექცია და მისგან განპირობებული ორგანიზმის გენერალიზებული ინტოქსიკაცია იწვევენ სერიოზულ ქსოვილოვან და უჯრედშორის ჰიპოქსიას. გავითვალისწინეთ რა მითითებულ ზემოქმედებაზე ჩვენს მიერ გამოვლენილი ფილტვების "დაინტერესება" და აგრეთვე პლაფერონის ანტიჰიპოქსიური ეფექტები, საინტერესო იყო შეგვესწავლა ამ პრეპარატის პროტექტორული თვისებები თეთრი თაგვების უჯრედებზე ექსპერიმენტული გრიპოზული ინფექციის დროს (ცხრილი 4).

ფილტვის ქსოვილს ვიღებდით გრიპოზული ინფექციის მე-5 და მე-10 დღეზე, ვათავსებდით პოლიეთილენის ტუბებში და ვყინავდით თხევად აზოტში (-196^{0}ჩ), რათა შემდგომ ჩაგვეტარებინა ელექტრონულ-პარამაგნიტურ-რეზონანსური (ეპრ) სპექტროსკოპიური გამოკვლევა (РЭ 1307, დიუარის კვარცის სინჯარაში მითითებულ ტემპერატურაზე). აზოტის ოქსიდის (NO) წარმოქმნის ინტენსივობას ვსწავლობდით (ეპრსპექტროსკოპიის) დაბალტემპე-რატურული ტექნიკით, ნატრიუმის დიეთილდითიოკარბამატის სპინ-"ხაფანგის" საშუალებით.

როგორც ცხრილიდან ჩანს, საკონტროლო ჯგუფის თეთრი თაგვების ფილტვის ქსოვილში (ინტაქტური ცხოველები) რეგისტრირდებოდა ეპრ სპინ-დანიშნული NO-ს უმნიშვნელო ინტენსივობის სიგნალი (12,6 მმ/მგ). ინფექციის მე-5 დღეზე NO-ს ეპრ-სიგნალის ინტენსივობა იზრდებოდა (28,3 მმ/მგ).

საინტერესოა აღინიშნოს, რომ მე-10 დღეზე, როცა გრიპოზული ინფექცია თეთრი თაგვების ფილტვებში უკვე სრულდებოდა, NO-ს შემცველობა 21,9მმ/მგ შეადგენდა, ე.ი. დაფიქსირდა უჯრედულ სუნთქვაზე პასუხისმგებელი რეპარაციული პროცესების ნარჩენი დაზიანება. პლაფერონის ზემოქმედებით NO-s ეპრსიგნალის ინტენსიურობა მკვეთრად ქვეითდებოდა და ექსპერიმენტის მე-10 დღეს ნორმას აღწევდა (13,4 მმ/მგ).

ცხრილი 4.

NO-ს შემცველობის ცვლილება თეთრი თაგვების

ფილტვის ქსოვილში გრიპოზული ინფექციის დროს (მმ/მგ).

კონტროლი	გრიპი		გრიპი + პლაფერონი/ფენოვინი	
	მე-5 დღე	მე-10 დღე	მე-5 დღე	მე-10 დღე
12,6±0,4	28,3±1,5	21,9±1,4	18,7±1,1	13,4±0,6

ამგვარად, NO მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ექსპერიმენტული გრი-პოზული ინფექციის პათოგენეზში, რაც გამოიხატება NO-ს ზემოქმედებით აგზნებადი ამინომჟავურ რეცეპტორებთან და თავისუფალ რადიკალური პროცესების ინტენსიფიკაციით.

თეთრ თაგვებში გრიპოზული ინტოქსიკაციის მაგალითზე ნაჩვენებია პლაფერონის მნიშვნელოვანი დამცავი როლი, როგორც მთლიანად იმუნურ სისტემაზე, ისე ადგილობრივი ფაგოციტური რეაქციის მაჩვენებლებზე. პლაფერონის პროტექტორული მოქმედების ერთ-ერთ მექანიზმად შეგვიძლია ჩავთვალოთ მისი ანტიოქსიდანტური თვისება, რომელიც ხელს უწყობს უჯრედშიდა დონეზე უჯრედების სუნთქვისა და ფუნქციური აქტივობის აღდგენას.

III.2. კლინიკური კვლევა

III.2.1. გრიპის ეტიოლოგიური სტრუქტურა და კლინიკური მიმდინარეობა

ჩვენი შრომის მიზანს წარმოადგენდა 2001 წლიდან 2003 წლის ჩათვლით ქ.თბილისში შეგვესწავლა 1-დან 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში გრიპის კლინიკური მიმდინარეობა მწვავე რესპირაციული ინფექციის ეტიოლოგიური სტრუქტურის მიხედვით. ამ მიზნით გამოკვლეული იყო 1-დან 5 წლამდე ასაკის 224 ავადმყოფი იმუნოფლუროსცენციის მეთოდით, რომელთაგან 138 შემთხვევაში იდენტიფიცირებულ იქნა გრიპის ანტიგენი.

ცხრილი 5.

ვირუსული ინფექციის ეტიოლოგიური სტრუქტურა

ავადმყოფთა რაოდენობა	მაჩვენებელი	იმუნოფლუროსცენციით		გრიპის ანტიგენი		
		დადებითი	უარყოფითი	A2	BB	პარაგრიპი
224	აბსოლუტური	138	86	68	34	36
	%	61,6	38.4	49.3	24.6	26.1

როგორც №5 ცხრილიდან ჩანს, გამოკვლეული 224 ავადმყოფიდან 138-ს გამოუვლინდა გრიპის ანტიგენი, რომელთაგან 68-ს (49.3%) გამოუვლინდა A A2 ტიპი, 34-ს (24.6%) - BB ტიპი, ხოლო 38 (26.1%) შემთხვევაში პარაგრიპის ანტიგენი.

დაავადების სიმძიმის მიხედვით ავადმყოფები განაწილდა შემდეგნაირად – ცხრილი 6.

როგორც [1]6 ცხრილიდან ჩანს, ვირუსოლოგიურად დადასტურებული 138 პაციენტიდან მსუბუქად მიმდინარეობდა 18 შემთხვევა A2 ტიპით, ხოლო 10 – B ტიპით. საშუალო სიმძიმის 98 შემთხვევა დაფიქსირდა. აქედან 46 გამოვლინდა A2 ანტიგენი. 22 ავადმყოფი - B ტიპი, ხოლო 30 პარაგრიპი.

ცხრილი 6.

№	მიმდინარეობა	A2	BB	პარაგრიპი
1	მსუბუქი	18	10	-
2	საშუალო სიმძიმის	46	22	30
3	მძიმე	4	2	6

მსუბუქი სიმძიმის დროს (28 შემთხვევა) ავადმყოფებს დაავადება ეწყებოდატ კატარალური მოვლენებით. ინტოქსიკაცია სუსტად იყო გამოხატული და აღენიშნებოდათ სუბფებრილიტეტი.

საშუალო სიმძიმის დროს (98 შემთხვევა) ავადმყოფებს აღენიშნებოდათ ცხელება 38-39 გრადუსამდე 4-5 დღის განმავლობაში, მკვეთრი ინტოქსიკაცია ცნს-ის დაზიანებით. ძლიერი თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა. 44 ავადმყოფს აღენიშნებოდა მაღალი ტემპერატურის დროს აღგზნებადობა, გონების დაბინდვა. 32 ავადმყოფს აღენიშნებოდა კუნთებისა და სახსრების ტკივილი, ხოლო 58-ს კრუნჩხვა. 8 შემთხვევაში აღინიშნა ცერებრალური სინდრომი, ხოლო 4-ს მენინგიზმის სინდრომი.

გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ ხანმოკლე ჰიპერტონიას ცვლიდა არტერიული წნევის დაქვეითება, ტაქიკარდია, გულის ტონების მოყრუება, ციანოზი.

სუნთქვის სისტემის მხრივ 32 ავადმყოფს ცვლილებები არ ჰქონდა გამოხატული, ხოლო დანარჩენს გამოხატული ჰქონდა ზემო სასუნთქი გზების კატარი. 31-ს აღენიშნებოდა ლარინგიტი, რომელსაც 8 შემთხვევაში თან ახლდა სტენოზი, რაც იძლეოდა კრუპის სურათს.

რენტგენოლოგიური გამოკვლევებით აღენიშნებოდათ ემფიზემა, სისხლძარღვოვანი სურათის გაძლიერება და ფილტვის კარის გაფართოება. ეკგ-ზე დაბალი T კბილი და PQ - ინტერვალის გახანგრძლივება. სისხლში – ლეიკოპენია, ნეოტროპენია და ედც-ი არ იცვლებოდა. საჭმლის მომნელებელი სისტემის მხრივ ძირითადად აღენიშნებოდათ ენაზე თეთრი ნადები და მიდრეკილება ყაბზობისაკენ, თუმცაღა იყო შემთხვევები დისპეფსიური მოვლენებისა და ნაწლავური აშლილობისა. მაღალი ტემპერატურის დროს შეინიშნებოდა დიურეზის შემცირება.

გრიპის მძიმე მიმდინარეობისას (12 შემთხვევა) დაავადება იწყებოდა მაღალი ტემპერატურით, 39-40 გრადუსი, რომელიც გრძელდებოდა 2-3 დღე ძლიერი ინტოქსიკაციით, ღებინებით. კანის მხრივ აღენიშნებოდათ მკვეთრი ციანოზი, მიკროცირკულაციის დარღვევა, მარმალოსებრი სიჭრელე, სახე ჰიპერემიული და შეშუპებული. გამოხატული იყო სკლერების სისხლძარღვების ინექცია. რბილ სასაზე დაავადების III-IV დღეს შეიმჩნეოდა წერტილოვანი სისხლჩაქცევები.

დაავადების მიმდინარეობისას ავადმყოფებს აღენიშნებოდათ ძლიერი ტკივილი მსხვილ სახსრებსა და კუნთებში, რომელიც მცირდებოდა ღამით. ზოგჯერ ავადმყოფებს ჰქონდათ ტკივილი მკერდის უკან. აღენიშნებოდათ ხშირ შემთხვევაში კრუნჩხვა გონების დაკარგვით.

7 ავადმყოფს გრიპოზული ინფექცია გაურთულდა პნევმონიით ბაქტერიული ფლორის გააქტიურების გამო. 3-ს აღენიშნებოდა ბრონქოლიტით გართულება.

პარაგრიპის 36 შემთხვევიდან 30 იყო საშუალო სიმძიმის, რომელთაც აღენიშნებოდათ: დაავადების თანდათანობით დაწყება, ცხელება 38-39 გრადუსამდე, კატარალური მოვლენებით, რომელიც გრძელდებოდა დაავადების პირველ 3-4 დღეს. ავადმყოფებს აღენიშნებოდათ თავის ტკივილი, მოდუნება, უმადობა, კუნთების

ტკივილი, ცხვირით სუნთქვის გაძნელება და გამონადენი. ძლიერი ხველა, რომელიც თანდათან მყეფავი ხასიათის ხდებოდა. ხველა დასაწყისში მშრალია, შემდგომ აღენიშნებოდათ (23 ავადმყოფს) ხმის ჩახლეჩა, ცხვირიდან გამონადენი იყო სეროზული, ან სეროზულ-ჩირქოვანი და უხვი. ცხვირის რბილი სასისა და ხახის ლორწოვანი ჰიპერემიული და შეშუპებული იყო. 21 ავადმყოფს აღენიშნებოდა ფარინგიტი, 6 ავადმყოფს პარაგრიპი განუვითარდა ქრონიკული ტონზილიტის ფონზე და აღენიშნათ ფოლიკულური ანგინა. 5 ავადმყოფს პარაგრიპი გაურთულდა ბრონქიტით, რომელთაც ხველა გაუძლიერდათ და წარმოექმნათ ჯერ სეროზული, ხოლო შემდეგ ჩირქოვანი ნახველი.

6 ავადმყოფთან პარაგრიპი მიმდინარეობდა მძიმედ, რომელთაც აღენიშნებოდათ ლარინგიტი ხორხის სტენოზით. კრუპის სინდრომით, რომელიც უეცრად ვითარდებოდა ღამით. პარაგრიპის დროს სისხლში აღენიშნებოდათ ლეიკოპენია, ედს-ი ნორმა.

63 ბავშვს, რომელთაც ფლუროსცენტული მეთოდით დაუდგინდათ გრიპის ვირუსის ანტიგენის არსებობა და ჰქონდათ კლინიკურად საშუალო სიმძიმის გრიპი, პლაფერონო-ფენოვინით მკურნალობის ეფექტურობის დასადგენად ჩაუტარდათ შემთხვევა-კონტროლის ტიპის კვლევა. 33 ბავშვს (ძირითადი ჯგუფი) ვაძლევდით პლაფერონ-ლბ-ს ლინგვალურად, 1 ამპულას დღეში და ფენოვინს 100მგ (1 კაპსულა) დღეში 1-ჯერ 3 დღის განმავლობაში. წინასწარ მიღებულია მშობლებისაგან აღნიშნული თერაპიის ჩატარების თანხმობა.

30 ბავშვს ჩაუტარდა მკურნალობა ტრადიციული მეთოდით (საკონტროლო ჯგუფი). ტრადიციული მეთოდით მკურნალობის შედეგად 30-დან 21 (70%) პაციენტს ჰქონდა კლინიკური გამოჯანმრთელების სურათი. მოეხსნათ ცხელება, კატარალური მოვლენები, ლარინგიტი, სახსრების ტკივილი, ინტოქსიკაცია. 9 პაციენტის მდგომარეობა კლინიკურად არ გაუმჯობესდა. გრიპოზული ინფექცია გაურთულდა პნევმონიით 3 ბავშვს.

პლაფერონო-ფენოვინით მკურნალობის შედეგად 33 ავადმყოფიდან კლინიკური გამოჯანმრთელება აღენიშნებოდა 29 (87,8%) შემთხვევაში. ბავშვებს მოეხსნათ ზემოთ

აღწერილი სიმპტომები. 4 შემთხვევაში კლინიკურად გაუმჯობესების სურათი ვერ მივიღეთ.

ტეტრაქორიული ცხრილის მიხედვით პლაფერონო-ფენოვინო-თერაპიის შედეგის გამოთვლით აღმოჩნდა, რომ: არასასურველი გამოსავლის შანსი პლაფერონო-ფენოვინო-თერაპიის დროს 0,13 უდრის, ტრადიციული მკურნალობის დროს 0,42 ე.ი. შანსების შეფარდება პლაფერონო-თერაპიასა და ბაზისურ თერაპიას შორის უდრის 0,3-ს. რაც მიუთითებს იმაზე, რომ იმუნომაკორიგებელი თერაპიის ჩართვას გრიპოზული ინფექციით დაავადებულ ბავშვებში აქვს დადებითი მოქმედება.

ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, ჩვენ შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მწვავე რესპირაციული ინფექციები კვლავ რჩება ჯანდაცვის სისტემისა და მოსახლეობის აქტუალურ პრობლემად. აქედან გამომდინარე, დიდი მნიშვნელობა ენიჭება პროფილაქტიკური ღონისძიებების ჩატარებას და განსაკუთრებით ორგანიზმის იმუნური რეზისტენტობის ამაღლებას. უდავოა ის ფაქტიც, რომ ბოლო წლებში მოყვანილი ლიტერატურული მონაცემები დიდ მნიშვნელობას ანიჭებს ორგანიზმის იმუნური პასუხის გაძლიერებას.

იმდენად, რამდენადაც გრიპის ინფექცია ადრეული ასაკის ბავშვებში, რომელთა იმუნური სისტემა ჯერ კიდევ ჩამოყალიბების სტადიაშია, განსაკუთრებულ პრობლემად რჩება, ამიტომ ასაკის

მომატებასთან ერთად იმუნოკორექცია და იმუნორეაბილიტაცია უდიდეს მნიშვნელობას იძენს.

III.2.2. გრიპოზული ინფექციით დაავადებული ბავშვების იმუნური სტატუსის შეფასება

ორგანიზმის იმუნოკომპეტენტურობის მდგომარეობა შესწავლილ იქნა გრიპით დაავადებულ 63 ბავშვში. დინამიურ კვლევებში, ე.ი. პოლიკლინიკაში მომართვისას, მკურნალობის დაწყებიდან მე-3-4 დღეზე და მე-8-13 დღეზე სისხლში ვსწავლობდით შემდეგ მონაცემებს: T-ლიმფოციტებისა და მათი სუბპოპულაციების (აქტიური, ჰელპერები, სუპრესო-რები, იმუნორეგულაციის ინდექსი) მაჩვენებლები; B-

ლიმფოციტების პროცენტი, და G-, A- და M-იმუნოგლობულინების რაოდენობა; სისხლის ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობა სამი მაჩვენებლის მიხედვით: ფაგოციტური რიცხვი **(ფრ)**, ფაგოციტური ინდექსი **(ფი)** და დასრულებული ფაგოციტოზი **(დფ)**; ლეიკოციტების ინტერფერონული აქტივობა in vitro (ალფა-IFN და გამა-IFN).

მე-7 ცხრილსა და 2 იმუნოგრამაზე წარმოდგენილია გრიპით დაავა-დებული ბავშვების საწყისი იმუნოლოგიური ანალიზის შედეგები. გრიპი ხასიათდება უჯრედული და ჰუმორული ფაქტორების მაჩვენებლების საგრძნობი დათრგუნვით, რომლის ინტენსივობაც ბევრადაა დამოკიდებული პროცესის სიმძიმეზე. ასე მაგალითად, გრიპის მძიმე მიმდინარეობის დროს სარწმუნოდ (კონტროლთან შედარებით) შემცირდა T-ლიმფოციტების აქტიური ფრაქციის პროცენტი (16,4%), T-ჰელპერების (23,6%) და იმუნორეგულაციის ინდექსი (1,33) და IgA-ს რაოდენობა (0,96 გ/ლ). ფაგოციტოზის სისტემამ სერიოზული დათრგუნვა განიცადა – ფაგოციტური რიცხვის (50,3%), ინდექსისა (1,84) და პროცესის დასრულების (49,1%) დაქვეითების ხარჯზე. გრიპის ამ ფორმისთვის ასევე დამახასიათებელია ალფა-IFN (8,2 ერთ/მლ) და მეტწილად გამა-IF-ის (2,8 ერთ/მლ) აქტივობის მკვეთრი დაცემა (14 შესასწავლი პარამეტრიდან სარწმუნოდ შემცირდა 8), ე.ი. ორგანიზმის იმუნოდეპრესიის ინტენსივობასა და პაციენტების კლინიკური მდგომარეობის სიმძიმეს შორის მკვეთრი კორელაცია დაფიქსირდა.

ცხრილი 7.

იმუნური სტატუსის მაჩვენებლები ბავშვებში გრიპის ინფექციის დროს

მაჩვენებლები	კონტროლი	საშუალო (63)	მსუბუქი (44)	მძიმე (19)
T (%)	46,3	41,9	42,3	41,5
Ta (%)	23,8	16,4*	16,6	16,2
Th (%)	29,1	23,9*	24,4	23,6
Ts (%)	17,1	17,9	1,79	17,9
Ii	1,70	1,33*	1,36	1,31
B (%)	21,8	18,4	18,5	18,3
IgM (g/l)	1,03	0,71	0,76	0,66
IgG (g/l)	10,5	9,4	9,6	9,2
IgA (g/l)	1,45	0,96	0,99	0,93
PhN (%)	64,3	50,3*	50,3	50,3
PhI	4,24	1,84*	1,87	1,81

PhC (%)	62,2	49,1*	49,7	48,5
IF (u/ml)	18,4	8,2*	8,8	7,6
IF (u/ml)	13,1	2,8*	3,1	2,5

<u>შენიშვნა:</u> ნიშანით (*) ნაჩვენებია სარწმუნო სხვაობა კონტროლთან.

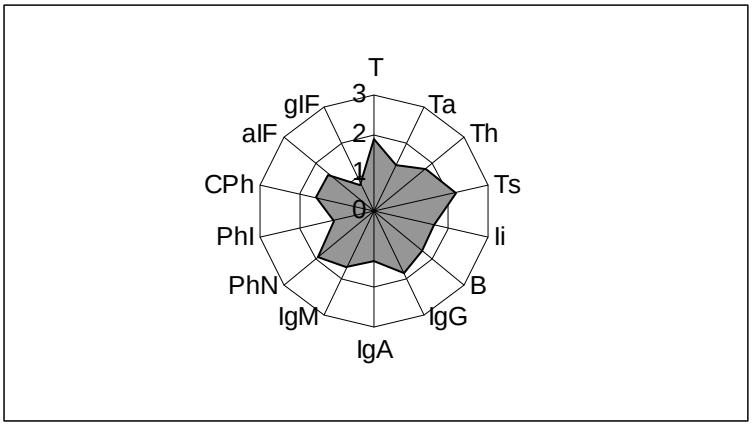
როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, დაკვირვების ქვეშ მყოფი ყველა პაციენტი რანდომიზაციის გზით განაწილდა ორ, თითქმის ერთნაირ ჯგუფში, მკურნალობის მეთოდის მიხედვით: ბაზისური თერაპია (30 პაციენტი) და ადიუვანტური პლაფერონოთერაპია + ფენოვინი (33 პაციენტი).

გავითვალისწინეთ რა პირდაპირი კორელაცია დაავადების სიმძიმესა და ორგანიზმის იმუნური ჰომეოსტაზის მდგომარეობას შორის, საინტერესო იყო შეგვემოწმებინა მკურნალობის შედეგების შესაბამისად იმუნური მაჩვენებლების დინამიკა. აქვე შეგახსენებთ, რომ ბაზისური თერაპიის შედეგები დამაკმაყოფილებლად მიჩნეულ იქნა 21 პაციენტში (70,0%), მაშინ როცა პლაფერონოთერაპიისა და ფენოვინის ჩართვის დროს მკურნალობის ეფექტუ-რობა გაიზარდა 87,8%-მდე (29 პაციენტი).

იმუნოგრამა 2.

გრიპის მაჩვენებლები მკურნალობამდე

(შედარება კონტროლთან (მე-2 ხაზი)



ცხრილი 8-დან (ტრადიციული ბაზისური თერაპია) ჩანს, რომ იმუნოლოგიური ძვრების დინამიკა მთლიანად დამოკიდებული იყო მკურნალობის საბოლოო შედეგებზე. A ჯგუფში (დამაკმაყოფილებელი შედეგი – 21 პაციენტში) მკურნალობის

დაწყებიდან მე-3–4 დღეზე ყველა პაციენტში დაფიქსირდა მაჩვენებლების აქტივაციისადმი არასარწმუნო ტენდენცია (პროცენტის ან რაოდენობის მომატება). შემდგომ ვადებში (მკურნალობის მე-8–13 დღეები) ასევე ყველა მაჩვენებელი "მიუახლოვდა" ნორმალურ დონეს, ამასთან საწყის ციფრებზე სარწმუნოდ მოიმატა მხოლოდ აქტიური T-ლიმფოციტების პროცენ-ტმა (19,5%, $p<0,05$) და გამა-IFN-ის აქტივობამ (5,6 ერთ/მლ, $p<0,02$).

განსხვავებით, B ჯგუფში (არადამაკმაყოფილებელი შედეგები – 9 ავადმყოფი) გამოკვლევის დასაწყისში აღინიშნა ან დადებითი ძვრების სრული არარსებობა ან, უფრო მეტიც, შემდგომი დათრგუნვა. მოგვიანებით ეტაპებზე გამო-ვლინდა შესასწავლი პარამეტრების მონოტონური (არასარწმუნო) მატება, მაგრამ კონტროლთან დაახლოების გარეშე.

ცხრილი 8.

იმუნოლოგიური მაჩვენებლები გრიპით დაავადებულ ბავშვებში, მკურნალობის შედეგებზე დამოკიდებულებით (ბაზისური თერაპია)

maCveneb-lebi	kontro-li (30)	1 – 2 dRe (63)	3 – 4 dRe		8 – 13 dRe	
			A (21)	B (9)	A (21)	B (9)
T (%)	46,3	41,9	42,4	41,1	42,9	41,6
Ta (%)	23,8	16,4	17,8	16,5	19,5*	18,3
Th (%)	29,1	23,9	24,9	23,0	25,5	24,4
Ts (%)	17,1	17,9	17,5	18,1	17,4	17,2
Ii	1,70	1,33	1,42	1,27	1,46	1,41
B (%)	21,8	18,4	18,6	18,5	19,9	19,3
IgM (g/l)	1,03	0,71	0,76	0,74	0,84	0,81
IgG (g/l)	10,5	9,4	9,6	9,3	9,9	9,6
IgA (g/l)	1,45	0,96	0,99	0,94	1,09	1,02
PhN (%)	64,3	50,3	50,7	50,1	51,8	50,7
PhI	4,24	1,84	2,13	1,88	2,68	2,53
PhC (%)	62,2	49,1	49,4	49,4	50,7	49,8
IF (u/ml)	18,4	8,2	8,2	7,9	9,8	8,3
IF (u/ml)	13,1	2,8	3,7	2,5	5,6*	3,6

<u>შენიშვნა:</u> ჯგუფი A – დამაკმაყოფილებელი შედეგები; B – არადამაკმაყოფილებელი შედეგები.

ნიშნით (*) ნაჩვენებია სარწმუნო სხვაობა დასაწყის ციფრებთან.

მიღებული მონაცემების პრაქტიკული ღირებულება იმაში მდგომარეობს, რომ იმუნოლოგიური მაჩვენებლების გამოყენება შესაძლებელია არამარტო ავად-მყოფის კლინიკური მდგომარეობის გაუმჯობესებისა და მკურნალობის შედე-გების დამატებითი კონსტატაციისთვის, არამედ მეტწილად დაავადების გამო-სავლის ადრეული პროგნოზირებისთვის. ამგვარად, პათოლოგიური პროცესის ხელსაყრელი მიმდინარეობისა და გამოსავლის ადრეული კრიტერიუმი იმუნო-ლოგიური პარამეტრების დადებითი დინამიკაა. აღნიშნული დინამიკის არარსებობა მიუთითებს პროცესის გახანგრძლივებისა და გართულებების შესაძლებლობაზე, რაც მოითხოვს სამკურნალო ღონისძიებების კორექციასა და ბაზისურ თერაპიაში იმუნოტროპული პრეპარატების ჩართვას.

წარმოდგენილი ფაქტი მთლიანად დადასტურდა გრიპით დაავადებულთა ჯგუფში, რომლებიც პლაფერონს და ფენოვინს იღებდნენ (ცხრილი 9). ანალიზმა აჩვენა, რომ მკურნალობის დამაკმაყოფილებელი შედეგების დროს (ჯგუფი – 29 პაციენტი, 87,8%) თითქმის ყველა მაჩვენებელმა მკურნა-ლობის ადრეულ ეტაპებზე (მე-3–4 დღე) განიცადა შესამჩნევი დადებითი დინამიკა; მათ შორის სარწმუნოდ მოიმატა ფაგოციტურმა რიცხვმა (54,1%) და ფაგოციტოზის დასრულებამ (53,3%), გამა-ინტერფერონის (5,8 ერთ/მლ) აქტივობამ – სულ 3 მაჩვენებელმა. კიდევ ერთხელ აღვნიშნავთ, რომ მოცემულ ვადებში, ანალოგიურ ჯგუფში (პლაფერონისა და ფენოვინის გარეშე) დაფიქსირდა მხოლოდ აქტივაციისკენ ტენდენცია (არასარწმუნო).

მკურნალობის უფრო გვიან ვადებში (მე-8–13 დღე) დაფიქსირდა შესა-სწავლი პარამეტრების თითქმის სრული ნორმალიზაცია, მათ შორის 9 მაჩვენებელმა საწყის ციფრებზე სარწმუნოდ "მაღლა" აიწია.

მიუხედავად ფენოვინო- და პლაფერონოთერაპიის ასეთი მაღალი კლინიკური (და იმუნომაკორეგირებელი) აქტივობისა, ჩვენ დავაფიქსირეთ 4 პაციენტი, რომელთა მკურნალობის შედეგები არადამაკმაყოფილებლად შეფასდა (B ჯგუფი – 12,1%).

სწორედ მათ, მკურნალობის მე-3–4 დღეზე არ გამოუვლინდათ სარწმუნო დადებითი იმუნოლოგიური ძვრები. შემდგომ ვადებში აღინიშნა უფრო აქტიური დინამიკა (სარწმუნო 3 პარამეტრი), მაგრამ მათი დონეები შესამჩნევ-ლად ჩამორჩებოდა ნორმას.

ცხრილი 9.

იმუნოლოგიური მაჩვენებლები გრიპით დაავადებულ ბავშვებში,

მკურნალობის შედეგებზე დამოკიდებულებით (ფენოვინი/პლაფერონოთერაპია)

მაჩვენებ-ლები	კონტრო-ლი (30)	1 – 2 დღე (63)	3 – 4 დღე		8 – 13 დღე	
			A (29)	B (4)	A (29)	B (4)
T (%)	46,3	41,9	43,2	41,5	44,5*	43,1
Ta (%)	23,8	16,4	18,6	16,9	21,2*	20,4*
Th (%)	29,1	23,9	25,9	23,6	27,8*	26,6
Ts (%)	17,1	17,9	17,3	17,9	16,7	16,5
Ii	1,70	1,33	1,49	1,31	1,65*	1,60
B (%)	21,8	18,4	19,3	18,9	20,4	19,6
IgM (g/l)	1,03	0,71	0,96	0,81	0,93	0,91
IgG (g/l)	10,5	9,4	10,1	9,6	10,4	9,9
IgA (g/l)	1,45	0,96	1,12	0,96	1,26	1,07
PhN (%)	64,3	50,3	54,1*	51,3	58,7*	54,6*
PhI	4,24	1,84	2,47	1,94	3,58*	2,42
PhC (%)	62,2	49,1	53,3*	50,1	56,0*	52,3
IF (u/ml)	18,4	8,2	10,6	8,3	14,4*	10,2
IF (u/ml)	13,1	2,8	5,8*	2,9	8,8*	5,3*

<u>**შენიშვნა:**</u> ჯგუფი A – დამაკმაყოფილებელი შედეგები; B – არადამაკმაყოფილებელი შედეგები.

ნიშნით (*) ნაჩვენებია სარწმუნო სხვაობა დასაწყის ციფრებთან.

პლაფერონისა და ფენოვინის მაგალითზე კიდევ ერთხელ დადასტურდა იმუნოლოგიური პარამეტრების გამოყენების შესაძლებლობა დაავადების მაღალხარისხიანი მიმდინარეობის, ე.ი. მკურნალობის ეფექტურობის ადრეული და მოგვიანებითი პროგნოზული კრიტერიუმების სახით. აუცილებლობის შემთ-ხვევაში, ანუ დადებითი დინამიკის არარსებობისას, მკურნალობის უკვე ადრეულ ეტაპზე შესაძლებელია აქტიურად შეიცვალოს სამკურნალო ღონისძიებები. მოგვიანებით ეტაპებზე, ავადმყოფთა იმუნოლოგიური სტატუსი საშუალებას გვაძლევს მოვახდინოთ

გართულებების პროგნოზირება და ბავშვების მომატე-ბული რისკ-ფაქტორის ჯგუფში განთავსება.

დაბოლოს, ყველა ეს მონაცემი წარმოდგენილია იმუნოგრამა-3-ის სახით, რომელზეც თვალნათლივ ჩანს იმუნური სტატუსის სხვაობა ორ ძირითად კლინიკურ ჯგუფებს შორის: ბაზისური თერაპია და ადიუვანტური ფენოვინი/ პლაფერონოთერაპია. ასევე კარგად ჩანს სხვაობა მკურნალობის შედეგებზე დამოკიდებულებით, რაც შესაძლებლობას იძლევა იმუნოლოგიური პარამეტრები მკურნალობის ეფექტურობის შეფასებისა და ასევე დაავადების გამოსავლისა და შესაძლებელი გართულებების პროგნოზირებისთვის იქნას გამოყენებული.

კარგად ჩანს, რომ A ჯგუფებში, მკურნალობის ორივე სქემის დროს, მეტად მგრძნობიარენი (მოძრავი) არიან T-ლიმფოციტების

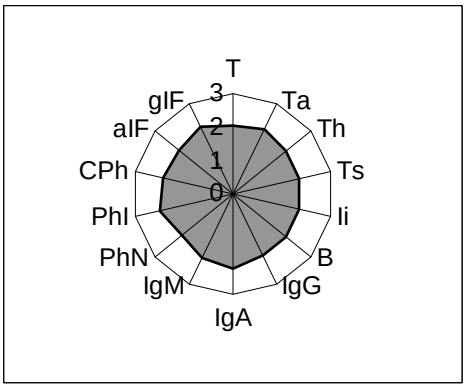
აქტიური ფრაქციის, A კლასის იმუნოგლობულინების, ფაგოციტური ინდექსისა და ფაგოციტოზის დასრულების, ასევე ორივე ტიპის ინტერფერონების მაჩვენებლები. დაბოლოს, კარგად ჩანს ორგანიზმის იმუნურ სტატუსზე ადიუვანტური პლაფერონო- და ფენოვინოთერაპიის მოქმედების უპირატესობა ბაზისურ თერაპიასთან შედარებით.

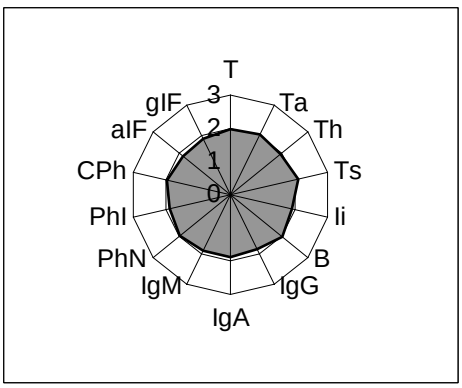
იმუნოგრამა 3.

გრიპით დაავადებულთა მაჩვენებლები მკურნალობის შედეგებზე

დამოკიდებულებაში (მე-3 დღე)

ბაზისური თერაპია, საწყის ციფრებთან შედარება (მე-2 ხაზი)

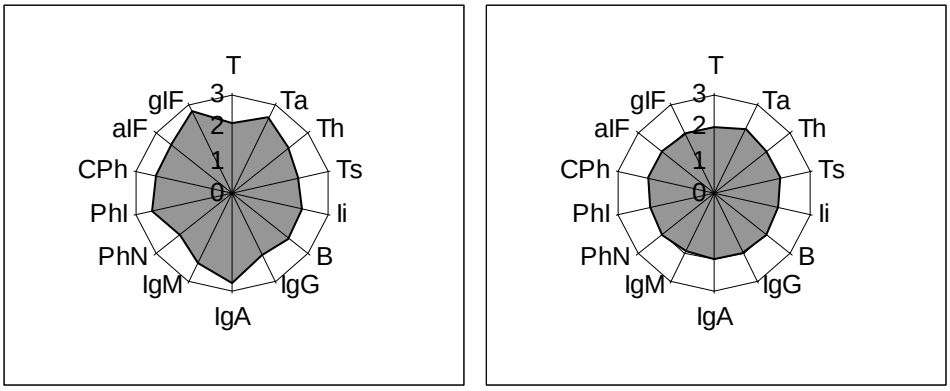




B- არადამაკმაყოფილებელი

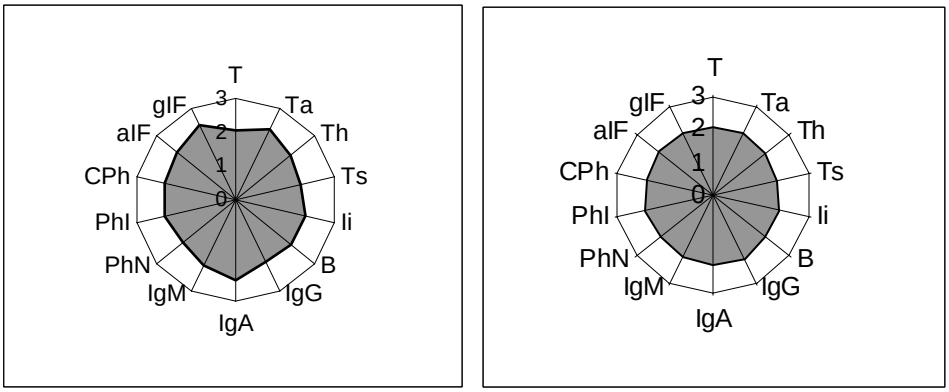
A - დამაკმაყოფილებელი შედეგი შედეგი

პლაფერონი+ფენოვინი, საწყის ციფრებთან შედარება (მე-2 ხაზი)



A - დამაკმაყოფილებელი შედეგი B- არადამაკმაყოფილებელი შედეგი

პლაფერონი+ფენოვინი, ბაზისურ თერაპიასთან შედარება (მე-2 ხაზი)



B- არადამაკმაყოფილებელი

A - დამაკმაყოფილებელი შედეგი შედეგი

IV. მიღებული მონაცემების განხილვა

თბილისის მ.იაშვილის სახელობის ცენტრალური რესპუბლიკური საავადმყოფოს (პოლიკლინიკის), საქართველოს სამედიცინო აკადემიის პედიატრიის კათედრის, თბილისის სხვსდასხვა ბავშვთა პოლიკლინიკების, საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტის ბაზებზე

ჩატარდა გრიპოზული ინფექციით დაავადებულთა ბავშვების კლინიურ-ლაბორატორიული და იმუნოლოგიური გამოკვლევა (სულ 63 პაციენტი).

დღეს უკვე არსებობს როგორც სამამულო, ისე უცხოურ ლიტერატურაში ექსპერიმენტული და კლინიკური მონაცემები, რომლებიც ჩვენს მიერ გრიპის მკურნალობის დროს გამოვლენილი პლაფერონის კლინიკური ეფექტის ახსნის შესაძლებლობას იძლევიან. აღნიშნული მონაცემები მეტყველებენ, რომ პლაფერონს გააჩნია ანტივირუსული [46}, ანტიანთებითი [115], ანტიმედიატორული [45], ანტიოქსიდანტური [104,58,2] და სხვა მრავალი თვისებები, რომლებიც შესაძლოა წარმატებით იქნას გამოყენებული გრიპის მკურნალობაში ბავშვებში.

აქედან გამომდინარე, ჩვენი გამოკვლევების ძირითადი მიზანი იყო გამოგვევლინა გარკვეული კანონზომიერებანი ავადმყოფის იმუნური ჰომეოსტაზის მდგომარეობაში, გრიპის სიმძიმის დამოკიდებულებით. ყველა ეს დაკვირვება ერთადერთი მიზნით ხორციელდებოდა – დაგვესაბუთებინა იმუნომაკორეგირებელი თერაპიის ჩატარების აუცილებლობა ასეთი კონტინგენტის ავადმყოფ ბავშვებში.

გრიპოზული ინფექციით დაავადებულთა იმუნური სტატუსი. ბავშვთა ორგანიზმის იმუნოკომპეტენტურობის მდგომარეობა გრიპის

დროს შესწავლილ იქნა 63 ავადმყოფში. დინამიურ კვლევებში, ე.ი. პოლიკლინიკაში მომართვისას, მკურნალობის დაწყებიდან მე-3-4 დღეზე და მე-8-13 დღეზე სისხლს ვიღებდით შემდეგი მონაცემების მისაღებად: თ-ლიმფოციტებისა და მათი სუბპოპულაციების (აქტიური, ჰელპერები-სუპრესორები, იმუნორეგულაციის ინდექსი) მაჩვენებლები; B-ლიმფოციტების პროცენტი, და G-, A- და M-იმუნოგლობულინების რაოდენობა; სისხლის ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობა სამი მაჩვენებლის მიხედვით: ფაგოციტური რიცხვი **(ფრ)**, ფაგოციტური ინდექსი **(ფი)** და დასრულებული ფაგოციტოზი **(დფ)**; ლეიკოციტების ინტერფერონული რეაქცია ინ ვიტრო (ალფა-IF და გამა-IF).

ანალიზმა აჩვენა (ცხრილი 7 და იმუნოგრამა 2), რომ ვირუსული გრიპი ხასიათდება უჯრედული და ჰუმორული ფაქტორების მაჩვენებლების საგრძნობი დათრგუნვით: ასე მაგალითად, სარწმუნოდ (კონტროლთან შედარებით) შემცირდა T-

ლიმფოციტების აქტიური ფრაქციის პროცენტი (16,4%), იმუნორეგულაციის ინდექსი (1,33) და IgA-ს რაოდენობა (0.96 გ/ლ). ფაგოციტოზის სისტემამ სერიოზული დათრგუნვა განიცადა – ფაგოციტური რიცხვის (50,3%), ინდექსისა (1,84) და პროცესის დასრულების (49,1%) დაქვეითების ხარჯზე. გრიპისთვის ასევე დამახასიათებელია ალფა-IF (8,2ერთ/მლ) და მეტწილად გამა-IF-ის (2,8 ერთ/მლ) აქტივობის მკვეთრი დაცემა (14 შესასწავლი პარამეტრიდან სარწმუნოდ შემცირდა 8).

ძნელია გამოიყოს მთავარი მიზეზობრივი ფაქტორები, რომლებიც იწვევენ გრიპის ინფექციის დროს იმუნოპათოლოგიურ პროცესებს. პირველ რიგში უნდა გავიხსენოთ თვით ვირუსების იმუნოდეპრესიული ეფექტები [122]. გარდა ამისა, მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ნებისმიერი პათოლოგიის დროს ორგანიზმში ჰორმონალურ დარღვევებს. თირკმელზედა ჯირკვლების ქერქის ფუნქციის ცვლილებები მნიშვნელოვან მოქმედებას ახდენს ცილების, ნახშირწყლების, წყალ-მარილოვანი და სხვა ცვლის დარღვევებზე. ეჭვს არ იწვევს ის ფაქტი, რომ ქსოვილოვანი ჰიპოქსია, რომელიც ვითარდება ფილტვების დაავადებების დროს ხელს უწყობს სხვადასხვა დესტრუქციული პროცესის კასკადურ განვითარებას და როგორც შედეგს – ორგანიზმის ძლიერ ინტოქსიკაციას [76,94]. პათომორფოლოგიურმა გამოკვლევებმა კლინიკურ და ექსპერიმენ-ტალურ მასალაზე, გამოავლინა "სტრესორეაქციისა" და ინტოქსიკაციის ზეგავლენა თირკმელზედა ჯირკვლების ქერქოვან ნივთიერებაზე [74], შემდგომი იმუნოდეპრესიული ეფექტით.

ზემოთ აღნიშნული ყველა ცვლილება გადამწყვეტ როლს თამაშობს ქსოვილოვანი ჰიპოქსიისა და ადგილობრივი მეტაბოლური აციდოზის განვითარებაში [25]. რამეთუ ყველა ეს პროცესი ურთიერთდამოკიდებულია, შეგახსენებთ ორგანიზმში სერიოზულ ჰორმონალურ ძვრებში მწვავე ჰიპოქსიის კარგად ცნობილი მაპროვოცირებელი როლის შესახებ. ჰიპოქსია, როგორც თავისებური სტრეს-ფაქტორი, იწვევს თიმუსლიმფური სისტემის ინვოლუციას, განპირობებულს აკტჰ და გლუკოკორტიკოიდური ჰორმონების გაძლიერებული სეკრეციით [168]. Р.В.Петров-მა თანაავტორებთან (1975) დაადგინეს, რომ ჰიპოფიზ-ადრენალური სისტემა არეგულირებს ღეროვანი უჯრედების, ასევე T- და B-ლიმფოციტების მიგრაციას. ცნობილია, რომ თირკმელზედა ჯირკვლების ქერქის ჰორმონებისათვის სამიზნე უჯრედებად წარმოდგენილია

კორტიზონმგრძნობიარე T-ჰელპერები და "ამპილიფაიერები" [15], რომელთა ნორმალურ ფუნქციონირებას დიდი მნიშვნელობა აქვს ინტერფერონის აქტიური პროდუქციისათვის [22]. აღნიშნული მონაცემების რეზიუმირებისას, შეიძლება დადგენილად ჩავთვალოთ, რომ გრიპის ინფექციის დროს ორგანიზმში ზემოთ აღწერილი დესტრუქციული პროცესები ხელს უწყობენ ხანგრძლივი ჰიპოქსიის განვითარებას, რომელიც თავის მხრივ იწვევს ჰიპოფიზ-ადრენალური სისტემის აქტივაციას. და ბოლოს, ეს უკანასკნელი (ჰორმონალური) ფაქტორი პაციენტების იმუნურ სისტემაში მრავალრიცხოვან (დეპრესიული ხასიათის) ძვრებს იწვევს.

ამგვარად, ჩატარებულმა ანალიზმა ცხადყო, რომ გრიპი ბავშვებში მიმდინარეობს გამოხატული იმუნოდეპრესიის ფონზე, რომელიც ორგანიზმში ინდუცირდება სხვადასხვა მექანიზმის შედეგად _ ვირუსები, ქსოვილთა ინტოქსიკაცია და ჰიპოქსია, ჰორმონალური ძვრები, ე.ი. იმ პროცესებით, რომელთა მიმართ განსაკუთრებით მგრძნობიარეა (თუმცა გარკვეულწილად) იმუნოკომპეტენტური უჯრედები და იმუნური პასუხის მედიატორები. რამდენად ღრმაა იმუნური ჰომეოსტაზის დათრგუნვა, რამდენად შეუქცევადია ეს პროცე-სები, შენარჩუნდა თუ არა დაავადებული ბავშვების ორგანიზმში იმუნოაქტიურობის რეზერვი, და საბოლოო შედეგად, არსებობს კი იმუნოკორექციისა და იმუნორეაბილიტაციის შესაძლებლობა _ ეს ის კითხვებია, რომელთაც დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვთ და რომელზეც შევეცადეთ ნაშრომის შემდეგ ნაწილში გაგვეცა პასუხი.

პლაფერონისა და ფენოვინის იმუნომამოდულირებელი თვისებები გრიპის დროს ბავშვებში. როგორც ზემოთ უკვე აღვნიშნეთ, ჩვენი გამოკვლევების მთავარი მიზანი იყო პლაფერონ-ლბ-ს (ლინგვალური ფორმის) და ფენოვინის (კაფსულების) იმუნომამოდულირებელი ეფექტების შემოწმება გრიპის დროს. ამასთან დაკავშირებით, ჩვენ აუცილებლად მიგვაჩნია შეგახსენოთ, რომ ტრა-დიციულ თერაპიაში იმუნომაკორეგირებელი პრეპარატებისა და საშუალებების მიზანდასახულობა ეჭვს არ ბადებს სხვადასხვა პროფილის ექიმთა შორის, რადგან ამგვარი მიდგომის მაღალი ეფექტურობა ნათლად ჩანს [29,41,67,36]. მიუხედავად ამისა, გამოკვლევები ამ მიმართულებით

ინტენსიურად გრძელდება, ძირითადად ახალი იმუნომოდულატორებისა და მათი გამოყენების ახალი სქემების შემუშავების ხარჯზე [69,24]. პირველად ბავშვებში, გრიპის ინფექციის დროს, ჩვენს მიერ კომპლექსურად გამოყენებულ იქნა სამამულო პრეპარატი პლაფერონ-ლბ-ს ლინგვალური ფორმა, იმუნომაკორეგირებელი საშუალების სახით და აგრეთვე ისევ სამამულო პრეპარატი ფენოვინი, ანტიოქსიდანტის სახით. ამასთან, ჩვენ მხედველობაში გვქონდა პლაფერონის სხვა შესაძლებლობანიც – ანტივირუსული, დეზინტოქსიკაციური, ანტიჰიპოქსი-ური, ანთების საწინააღმდეგო [18], რომლებიც მეტად სასარგებლო აღმოჩნდებიან კომპლექსურ თერაპიაში, რამეთუ აღნიშნული პათოლოგიის დროს ყველა ეს ფაქტორი ვლინდება.

პლაფერონის ლინგვალური ფორმა თითქმის მთლიანად ინარჩუნებდა თავის იმუნოტროპულობას, რომელიც დამახასიათებელია ინექციური ფორმისთვის. იმუნოკორექციისათვის პლაფერონის წვეთების გამოყენების იდეა დაფუძნებულია J.Georgiades–სა და თანაავტორების [167,129] მონაცემებზე, რომლებიც სხვადასხვა ვირუსული ინფექციების სამკურნალოდ გვთავაზობენ ინტერფერონის ტაბლეტირებულ და წვეთოვან ფორმებს (თანაც დაბალი აქტივობის მქონე). ავტორებმა დაამტკიცეს, რომ ინტერფერონი პირველივე წამებში უკავშირდება ენისა და სასის ქსოვილების რეცეპტორებს, რეაგირებს პირის ღრუში არსებულ -ინტერფერონთან და წარმოქმნის გამაძლიერებელ სიგნალს. ენის დვრილებში არსებობს ნერვული რეცეპტორები, რომელთა საშუალებითაც აღნიშნული სიგნალი გადაეცემა აგრეთვე ჰიპოთალამუსს, რაც ააქტიურებს და თრგუნავს შიმშილის ცენტრს (ლოკალური ინტერფერონის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულებით). მადის გაუმჯობესებით, ინტერფერონი აძლიერებს საკვებიდან ენერგიის უტილიზაციას [116]. პირის ღრუში ინტერფერონით გააქტივებული ლიმფოციტების მაკროფაგებს შეუძლიათ ცირკულაციაში დაბრუნება, სამიზნე ქსოვილებში იმპლანტირება, რითაც აფორმირებენ სხეულის შორეულ ნაწილებში სიგნალების გადანაწილების II მაამპლიფიცირებელ მექანიზმს, ასევე შეუძლიათ იმუნური უჯრედების სხვადასხვა"კომპლექტის" აქტივირება

აღნიშნული ავტორების აზრით, ვირუსული ინფექციის მწვავე ფაზის დროს გამომწვევის განადგურება რთული პროცესია, რომელიც მოიცავს იმუნური სისტემის სხვადასხვა სპეციფიურ და არასპეციფიურ მექანიზმებს. ამ პროცესის მთავარი კომპონენტების მობილიზაციისათვის გააქტივებული ლიმფოციტები და სხვა უჯრედები გამოყოფენ ჰორმონის მაგვარ ფაქტორებს _ ციტოკინებს, რომელთა შორისაც მნიშვნელოვან ადგილს ინტერფერონი იკავებს. ამ მექანიზმების გაგება შესაძლებლობას მოგვცემს გამოვიყენოთ ციტოკინური თერაპია სხვადასხვა ინფექციის დროს და გავავრცელოთ მკურნალობის ეს ტიპი სხვა დაავადებულებშიც.

ავტორების მიერ შექმნილია მოდელი, რომლის მიხედვითაც ციტოკინები (კერძოდ ინტერფერონი) წარმოქმნიან სიგნალებს და აინიცირებენ კასკადურ რეაქციას, რომელსაც მივყავართ პათოგენის ელიმინაციამდე. უჯრედები, რომელთაც მიიღეს ციტოკინური სიგნალი, აქტივირდებიან და გარდაქმნიან მას, ზოგჯერ გაძლიერებითა და დამატებითი რეაქციის ინდუცირებით. ციტოკინური თერაპიის ეფექტურობა დამოკიდებულია სხვადასხვა ფაქტორზე, როგორიცაა ციტოკინების (ინტერფერონი) შეყვანის გზა, შემცველობა, მისაღები დოზა და ფორმა. პირის ღრუს ეპითელიუმის ზედაპირზე ციტოკინების მცირერაოდენობით აპლიკაცია საუკეთესო თერაპიულ შედეგს იძლევა პერორალური ინტერფერონის მაღალი ეფექტურობა ნაჩვენებია B და C ჰეპატიტების, სხვადასხვა სიმსივნის, შიდს-ის მკურნალობის დროს [103, 105, 178,179,83]. პლაფერონ-ლბ-ს ლინგვალური ფორმა წარმატებით გამოიყენება რიგი ავტორების მიერ, როგორც იმუნომაკორეგირებელი და სამკურნალო საშუალება B ჰეპატიტისა და სხვადასხვა ნაწლავური და რესპირატორული ინფექციების [65,66,53,93] დროს, სტომატოლოგიაში [6,8]. როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ამ პრეპარატის ლინგვალური ფორმა ჩვენს მიერ პირველად იქნა გამოყენებული, როგორც ადიუვანტური საშუალება გრიპის ინფექციის კომპლექსურ თერაპიაში ბავშვებში.

გრიპის ინფექციის იმუნოკორექცია პლაფერონით და ფენოვინით. როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, დაკვირვების ქვეშ მყოფი გრიპით დაავადებული ყველა პაციენტი რანდომიზაციის გზით განაწილდა ორ, თითქმის ერთნაირ ჯგუფში, მკურნალობის მეთოდის მიხედვით: ბაზისური თერაპია (30 პაციენტი) და ადიუვანტური ფენოვინ/პლაფერონოთერაპია (33 პაციენტი).

ჩვენ შევადარეთ გრიპით დაავადებულ 1-დან 5 წლამდე ბავშვებში არასასურველი გამოსავლის ალბათობა პლაფერონოთერაპიისა და ტრადიციული თერაპიის ჩატარების შემდგომ. რამდენადაც იგულისხმება, რომ პლაფერონო-ფენოვინოთერაპია იწვევს არასასურველი რისკის შემცირებას, იმდენად სხვაობა ამ ალბათობებს შორის იძლევა არასასურველი გამოსავლის აბსოლუტური რისკის შემცირებას. არაეფექტური მკურნალობის დროს “შმცირება” იქნება “მინუსის” ნიშნით. ჩვენ შემთხვევაში, პლაფერონო-ფენოვინოთერაპიით მკურნალობის დროს უდრის 0,13-ს. ტრადიციული თერაპიის დროს 0,42-ს. შანსების შეფარდება (OR) უდრის 0,3, რაც მიუთითებს არასასურველი გამოსავლის რისკის შემცირებაზე, რადგან რისკის მომატების შემთხვევაში OR –ის მნიშვნელობა ერთზე მეტია.

ამგვარად, პლაფერონო-ფენოვინოთერაპია გრიპოზული ინფექციით დაავადებულ ბავშვებში ამცირებს არასასურველი გამოსავლის შანსს.

გავითვალისწინეთ რა პირდაპირი კორელაცია დაავადების სიმძიმესა და ორგანიზმის იმუნური ჰომეოსტაზის მდგომარეობას შორის, საინტერესო იყო შეგვემოწმებინა მკურნალობის შედეგების შესაბამისად იმუნური მაჩვენებლების დინამიკა. აქვე შეგახსენებთ (იხ. თავი III), რომ ბაზისური თერაპიის შედეგები დამაკმაყოფილებლად მიჩნეულ იქნა მხოლოდ 21 პაციენტში (70,0%), მაშინ როცა ფენოვინ/პლაფერონოთერაპიის ჩართვის დროს მკურნალობის ეფექტურობა შეადგენდა 87,8%-ს (29 პაციენტი).

მე-3 იმუნოგრამიდან და მე-8 ცხრილიდან (ტრადიციული ბაზისური თერაპია) ჩანს, რომ იმუნოლოგიური ძვრების დინამიკა მთლიანად დამოკიდებული იყო მკურნალობის საბოლოო შედეგებზე. A ჯგუფში (დამაკმაყოფილებელი შედეგი – 21 პაციენტში) მკურნალობის დაწყებიდან მე-3–4 დღეზე ყველა პაციენტში დაფიქსირდა მაჩვენებლების აქტივაციისადმი არასარწმუნო ტენდენცია (პროცენტის ან რაოდენობის მომატება). შემდგომ ვადებში (მკურნალობის მე-8–13 დღეები) ასევე ყველა მაჩვენებელი "მიუახლოვდა" ნორმალურ დონეს, ამასთან საწყის ციფრებზე სარწმუნოდ მოიმატა მხოლოდ აქტიური T-ლიმფოციტების პროცენტმა (19,5%, $p<0,05$) და გამა-ინტერფერონის აქტივობამ (5,6 ერთ/მლ, $p<0,02$).

განსხვავებით, B ჯგუფში (არადამაკმაყოფილებელი შედეგები – 9 ავად-მყოფი) გამოკვლევის დასაწყისში აღინიშნა ან დადებითი ძვრების სრული არარსებობა ან, უფრო მეტიც, შემდგომი დათრგუნვა. მოგვიანებით ეტაპებზე გამოვლინდა შესასწავლი პარამეტრების მონოტონური (არასარწმუნო) მატება, მაგრამ კონტროლთან დაახლოების გარეშე.

მიღებული მონაცემების პრაქტიკული ღირებულება იმაში მდგომარეობს, რომ იმუნოლოგიური მაჩვენებლების გამოყენება შესაძლებელია არამარტო ავადმყოფის კლინიკური მდგომარეობის
გაუმჯობესებისა და მკურნალობის შედეგების დამატებითი კონსტატაციისთვის, არამედ მეტწილად დაავადების გამოსავლის ადრეული პროგნოზირებისთვის.

წარმოდგენილი ფაქტი მთლიანად დადასტურდა გრიპით დაავადებულთა ჯგუფში, რომლებიც იღებდნენ ფენოვინსა და პლაფერონს (ცხრილი 9 და მე-3 იმუნოგრამა). ანალიზმა აჩვენა, რომ მკურნალობის დამაკმაყოფილებელი შედეგების დროს (ჯგუფი A – 29 პაციენტი, 87,8%) თითქმის ყველა მაჩვენებელმა მკურნალობის ადრეულ ეტაპებზე (მე-3–4 დღე) განიცადა შესამჩნევი დადებითი დინამიკა; მათ შორის სარწმუნოდ მოიმატა ფაგოციტურმა რიცხვმა (54,1%) და ფაგოციტოზის დასრულებამ (53,3%), გამა-ინტერფერონის (5,8 ერთ/მლ) აქტივობამ – სულ სამმა მაჩვენებელმა.

მკურნალობის უფრო გვიან ვადებში (მე-8-13 დღე) დაფიქსირდა შესასწავლი პარამეტრების სრული ნორმალიზაცია, მათ შორის 9 მაჩვენებელმა საწყის ციფრებზე სარწმუნოდ "მაღლა" აიწია.

მიუხედავად პლაფერონოთერაპიის ასეთი მაღალი კლინიკური (და იმუნომაკორეგირებელი) აქტივობისა, ჩვენ დავაფიქსირეთ 4 პაციენტი, რომელთა მკურნალობის შედეგები არადამაკმაყოფილებლად შეფასდა (B ჯგუფი – 12,1%). სწორედ მათ, მკურნალობის მე-3-4 დღეზე არ გამოუვლინდათ სარწმუნო დადებითი იმუნოლოგიური ძვრები. შემდგომ ვადებში აღინიშნა უფრო აქტიური დინამიკა (სარწმუნოდ 3 პარამეტრი), მაგრამ მათი დონეები შესამჩნევლად ჩამორჩებოდა ნორმას.

პლაფერონოთერაპიის მაგალითზე კიდევ ერთხელ დადასტურდა იმუნოლოგიური პარამეტრების გამოყენების შესაძლებლობა დაავადების

მაღალხარისხიანი მიმდინარეობის, ე.ი. მკურნალობის ეფექტურობის ადრეული და მოგვიანებითი პროგნოზული კრიტერიუმების სახით. აუცილებლობის შემთხვევაში, ანუ დადებითი დინამიკის არარსებობისთვის, მკურნალობის უკვე ადრეულ ეტაპზე შესაძლებელია აქტიურად შეიცვალოს სამკურნალო ღონისძიებები. მოგვიანებით ეტაპებზე, ავადმყოფთა იმუნოლოგიური სტატუსი საშუალებას გვაძლევს მოვახდინოთ სხვადასხვა გართულებების პროგნოზირება და მათი მომატებული რისკ-ფაქტორის ჯგუფში განთავსება.

აღნიშნული მონაცემები ეთანხმება რიგი ავტორების დაკვირვებებს, რომელთაც აღნიშნეს იმუნოლოგიური მაჩვენებლების მაღალი პროგნოზული ინფორმატიულობა სხვადასხვა დაავადების დროს: მუცლის ღრუს ჩირქოვანანთებითი პროცესები [41,28,61,9], სეფსისი [23], სამეანო [80], ტრავმატოლოგიური და ორთოპედიული [140,11] პათოლოგიები, სტომატოლოგიაში [70,96].

ამჟამად, ჩვენ უკვე გაგვაჩნია ინფორმაცია პლაფერონის მრავალმხრივი მოქმედების მექანიზმის შესახებ, რომელთა რეალიზება პრეპარატში არსებული სხვადასხვა ფიზიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების ხარჯზე ხორციელდება (ენდორფინი, ენკეფალინები, ციტოკინები, ინტერფერონი, ვაზოაქტიური პეპტიდი და სხვ.).

ჩვენ ვთვლით, რომ პლაფერონი ავლენს ჰორმონის მსგავს მოქმედებას [133]. ასე მაგალითად, ინტერფერონის (პრეპარატში არსებობს) ზემოქმედება ციტოპლაზმურ მემბრანებზე ხორციელდებოდა განგლიოზური და გლუკოპროტეინური რეცეპტორების საშუალებით. უფრო მეტიც, ინტერფერონის სტრუქ-ტურული რეცეპტორები მჭიდროდ უდგება ჰორმონების რეცეპტორებს [109]. ნათელი ხდება (და ეს დამტკიცებულია), რომ გარკვეულ პირობებში ადგილი აქვს კონკურენციას ინტერფერონებსა და ჰორმონებს შორის უჯრედის შესაბამისი რეცეპტორების შებოჭვისათვის [108]. ფილტვების ქრონიკული დაავადებებისა და ბრონქული ასთმის მკურნალობის დროს, პლაფერონოთერაპია საშუალებას გვაძლევს შევამციროთ ანტიბიოტიკების დოზები და რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, დროებით შევწყვიტოთ კორტიკოსტეროიდების ხმარება [27,4,19]. საყურადღებოა ისიც, რომ პლაფერონი ახდენდა გამოხატულ იმუნომამოდულირებელ ეფექტს და ხელს უწყობდა

ხანგრძლივ რემისიას ისეთი ენდოკრინული დაავადებების დროს, როგორიცაა შაქრიანი დიაბეტი [59], ჰიპო- და ჰიპერთირეოზი [7].

რაც შეეხება პლაფერონის ანტიჰიპოქსიურ ეფექტს, იგი პირველად აღმოჩენილ იქნა ძაღლებში, მიოკარდის მოდელური ლეტალური ინფარქტის დროს [30], რომელიც გამოვლინდა კარდიოგენური შოკის, ფატალური არითმიებისა და დისემინირებული მიკროინფარქტების გაფრთხილების სახით. პლაფერონის ეს უნარიც დამტკიცებულია ექსპერიმენტებში: ბრონქების ობსტრუქციის დროს ზღვის გოჭებში [5], ღვიძლის უკმარისობის [14], ნეფროპათიისა [89] და თირკ-მლების ცხელებითი იშემიის დროს [87]. პრეპარატის წინასწარი შეყვანა ზრდი-და ნერვული და გლიური უჯრედების, ასევე კაპილარების ფუნქციურ აქტივობას, რაც აფერხებს იშემიისათვის დამახასიათებელი თავის ტვინის დესტრუქციული ცვლილებების განვითარებას [38].

რადგან ინტოქსიკაციის ერთ-ერთი მექანიზმი ქსოვილოვანი ჰიპოქსიაა, გასაგები ხდება, რომ პლაფერონის პროტექტორული მოქმედება რეალიზდება უჯრედშიდა სუნთქვის აღდგენის, ჟანგბადოვანი არხების შუნტირებისა და უჯრედული მემბრანების სტაბილიზაციის, NO-ს მოდულაციის ხარჯზე [3,12,6]. მიტოქონდრიების ენერგეტიკაზე მოქმედებით, პლაფერონი ასტიმულირებს სუნთქვის სიჩქარეს მხოლოდ მაშინ, როცა ადფ-ს კონცენტრაცია სუსპენზიაში კრიტიკულ დონეს აღწევს.

როგორც ზემოთ აღინიშნა, პლაფერონი შეიცავს ბიოლოგიურად აქტიურ პეპტიდებს. ენკეფალინები ზრდიან ნორმალური ქილერების აქტივობას [33,34, 48], β-ენდორფინი თრგუნავს ანტისხეულების წარმოქმნას და მოქმედებს T-ლიმფოციტების სუპრესორულ აქტივობაზე [172,139], ე.ი. ხდება იმუნური პასუხის პეპტიდური რეგულაცია. ამით შეიძლება აიხსნას ის ფაქტი, რომ მიუხედავად პრეპარატში ინტერფერონის მცირე რაოდენობისა ანდა მისი ინაქტიურობისა, პლაფერონი ინარჩუნებს ანტიჰიპოქსიურ, ანტიტოქსიურ, იმუნომამოდულირებელ და სხვა ციტოპლაზმის მემბრანაზე არსებულ სპეციფიურ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების გზით [133,12].

ამგვარად, ჩვენ შევეცადეთ აგვეხსნა პლაფერონის იმუნომამოდულირებელი მოქმედების ზოგიერთი მექანიზმი ორგანიზმში გრიპის დროს. ნათელი ხდება, რომ პლაფერონის ეს ეფექტი რეალიზდება იმუნოკომპეტენტურ უჯრედებზე უშუალო

ზემოქმედების, ასევე ორგანიზმში ზოგადი მეტაბოლური პროცესების გაუმჯობესების (ჰიპოქსიის, ინტოქსიკაციის მოხსნა) გზით, რომლებიც თავის მხრივ ზრდიან იმუნური სისტემის ფუნქციურ აქტივობას. არსებობს ასევე პლაფერონის პროტექტორული მოქმედების სხვა ასპექტები, რომელთა შესწავლასაც მიძღვნილი აქვს ჩვენი გამოკვლევების **ექსპერიმენტული ნაწილი.**

ლიტერატურული მონაცემებიდან კარგადაა ცნობილი, რომ გრიპის და სხვა რესპირატორული ვირუსები იწვევენ ორგანიზმის იმუნური ჰომეოსტაზის სერიოზულ დათრგუნვას, რაც ჩვენი კლინიკური დაკვირვებებით დადასტურდა. გარდა ამისა, გამოვლენილ იქნა პლაფერონის პროტექტორული ეფექტები, რომ-ლებიც ხელს უწყობდნენ კლინიკური სურათის გაუმჯობესებასა და იმუნო-ლოგიური მაჩვენებლების ნორმალიზაციას. წარმოდგენილი მონაცემები საჭიროებდნენ პლაფერონის პროტექტორული თვისებების ექსპერიმენტულ დასაბუთებას და ზოგიერთი მექანიზმის ახსნას.

ამ მიზნით, **მოდელური გრიპოზული ინფექციის** პირობებში თეთრ თაგვებში შესწავლილ იწნა გრიპის ვირუსის რეპროდუქცია დაიფიცირებულ ცხო-ველთა ფილტვებში და ვირუსის სისხლში დაგროვების მაჩვენებლები; ანტი-სხეულწარმოქმნის, ფაგოციტოზისა და ინტერფერონის მაგალითზე შეფასდა იმუნური ჰომეოსტაზის მდგომარეობა. ასევე შემოწმდა გრიპოზული ინტოქსიკაციის ზემოქმედება ღვიძლის კუპფერის უჯრედების ფაგოციტურ აქტივობაზე და NO-ს სინთეზზე, აგრეთვე ძვლის ტვინის უჯრედების გენეტიკური აპარატის მდგომარეობაზე.

ინტაქტური ცხოველების დაინფიცირების პირველივე დღეებიდან იწყე-ბოდა ვირუსის აქტიური რეპროდუქცია ფილტვებში, პიკით მე-3 დღეზე (7,0 lg EID-მდე). შემდგომში ვირუსული რეპროდუქციის ინტენსივობა თანდათან იკლებდა და მე-11 დღისთვის ინფექცია თეთრი თაგვების სრული გამოჯანმრთელებით მთავრდებოდა (ე.ი. მათ ფილტვებში ვირუსი აღარ ვლინდებოდა). პლაფერონი ხელს უწყობდა ფილტვებში ვირუსის რეპროდუქციის მაჩვენებლების დაქვეითებას

(პიკზე – 4,9 lg EID), დაინფიცირებიდან მე- 10 დღეზე თითქმის სრული გაქრობით. ამ ფონზე დაფიქსირდა სისხლში ვირუსის სრული არარსებობა.

იმუნოლოგიური შედეგების ანალიზმა აჩვენა, რომ თეთრ თაგვებში მოდელურ გრიპოზულ ინფექციას თან სდევს იმუნური სისტემის ისეთი მნიშვნელოვანი ფაქტორების შესამჩნევი დათრგუნვა, როგორიცაა ინტერფერონი, ანტისხეულების წარმოქმნა და ფაგოციტოზი.

ცხოველთა მეორე ჯგუფში, ე.ი. ფენოვინ/პლაფერონოთერაპიით, ნაჩვენებია (ცხრილი 2 და იმუნოგრამა 1) პლაფერონისა და ფენოვინის გამოხატული პროტექტორული მოქმედება, რაც გრიპოზული ინფექციის მოგვიანებით ეტაპებზე ყველა იმუნოლოგიური პარამეტრის გაუმჯობესებაში გამოვლინდა.

ამგვარად, იმუნოლოგიურმა ანალიზმა გამოავლინა სერიოზული იმუნოდეპრესია, რომლის ფონზეც მიმდინარეობდა გრიპოზული ინფექცია და პლა-ფერონის/ფენოვინის იმუნომაკორეგირებელი აქტივობა, რომელიც ხელს უწყობდა ცხოველების ორგანიზმიდან გრიპის ვირუსის ელიმინაციას და მათ კლინიკურ გამოჯანმრთელებას. თუმცა, ჩვენს მიერ დაფიქსირებული ფაქტი ორგანიზმის ხანგრძლივ იმუნოდეპრესიის თაობაზე (ცხოველთა ფილტვებიდან ვირუსის სრული გაქრობის შემდეგაც კი) მიუთითებს გრიპოზული ინფექციის კომპლექსურ მკურნალობაში იმუნოტროპული პრეპარატების (კერძოდ, პლაფერონის) გამო-ყენების მიზანდასახულობაზე და აუცილებლობაზე.

მოიპოვება დამარწმუნებელი მონაცემები იმის თაობაზე, რომ გრიპოზული ინფექცია არ შემოიფარგლება ვირუსის რეპროდუქციით ზედა სასუნთქ გზებში და ფილტვებში, არამედ თან ახლავს ორგანიზმის სერიოზული ინტოქსიკაცია. ამ კუთხით, საკმაოდ მგრძნობიარე აღმოჩნდა ღვიძლის ქსოვილი, კარგად ცნობილი შედეგებით. აღნიშნული მონაცემებიდან გამომდინარე, ჩვენ შევამოწმეთ დაინფიცირებული თეთრი თაგვების ღვიძლში ვირუსული ნაწილაკების არსებობა, ასევე კუპფერის უჯრედების ფუნქციური მდგომარეობა.

იმუნოფლუორესცენტულმა ანალიზმა გამოავლინა ღვიძლის ჰეპატოციტებსა და კუპფერის უჯრედებში ანტიგენების ლოკალიზაცია. დაინფიცირებიდან მე-3 დღეს აღინიშნებოდა კუპფერის უჯრედების კაშკაშა ნათება და ღვიძლის ზოგიერთი

უჯრედის ციტოპლაზმაში სპეციფიური ფლუორესცენცია (არშიის სახით). მე-5 დღეს ანათებდა ჰეპატოციტების დაახლოებით 70% (ანათალზე 35-40 უჯრედი), რაც მოწმობს ღვიძლის პარენქიმის უჯრედებში გრიპოზული ანტიგენის დაგროვებაზე. პლაფერონით "დაცულ" ცხოველებში კუპფერის უჯრედების ნათების ინტენსივობა არ მატულობდა. მე-5 დღეს ამ უჯრედებში უკვე აღარ ვლინდებოდა სპეციფიური ნათება, პარენქიმაში კი გამოვლინდა ერთეული დაბალფლუორესცირებული ჰეპატოციტები (ანათალზე 7-9 უჯრედი).

ამგვარად, პლაფერონი იცავდა ღვიძლის უჯრედებს მასიური ვირუსული დაინფიცირებისგან, ანტიგენის კუპფერის უჯრედებში შეყოვნებისა და მათი შემდგომი ელიმინაციას ფაგოციტოზის ხარჯზე.

ღვიძლის ქსოვილში გრიპის ვირუსის დაგროვების ზემოთ აღნიშნული იმუნოფლუორესცენტული სურათი მიუთითებს პლაფერონის ზეგავლენას კუპფერის უჯრედების ფაგოციტურ აქტივობაზე, რაც ხელს უწყობს ვირუსული ინფექციის კუპირებას და ღვიძლის ქსოვილების დაზიანების შემცირებას.

აღნიშნული ფაქტის დამატებითი დადასტურებისთვის ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა **მჟავე ფოსფატაზა**. როგორც ცნობილია, არასპეციფიური მჟავე ფოსფატაზა მიეკუთვნება ინდიკატორული ფერმენტების რიცხვს, ე.ი. ასახავს უჯრედული მონელების პროცესს [13,49,26]. ნათელია, რომ ჩვენს ექსპერიმენტში ამ ფერმენტის რაოდენობა მიუთითებს ფაგოციტოზის დასრულების ინტენსივობაზე, ე.ი. ღვიძლის კუპფერის უჯრედების მიერ შთანთქმული ვირუსის ნაწილაკების მონელებაზე.

ციტოფოტომეტრი "Opton"–ის საშუალებით მიღებულ იქნა ღვიძლის ანათ-ლის დაბეჭდილი ჰისტოგრამა, რომელზეც დათვლილია წერტილთა რაოდენობა (მჟავე ფოსფატაზა), განაწილებული კლასებად (ჰისტოგრამა 1). ანალიზი ჩაუტარდა ინტაქტურ თეთრ თაგვებს (I ჯგუფი), ჯანმრთელ ცხოველებს ფენოვინისა და პლაფერონოთერაპიის მე-5 დღეზე (II ჯგუფი), ვირუსული დაინფიცირებიდან მე-5 დღეს (III ჯგუფი) და ფენოვინ/პლაფერონოთერაპიის დროს – მე-5 დღე (IV ჯგუფი).

ინტაქტური თეთრი თაგვების უჯრედებში (I ჯგუფი) ვარიაციული მრუდები 4-10 კლასის ფარგლებში მოთავსდა. გრიპოზული ინტოქსიკაცია (III ჯგუფი) ხასიათდებოდა ფერმენტის აქტივობის, ე.ი. უჯრედების ლიზოსომური აპარატის

ფუნქციის ძლიერი დათრგუნვით (ვარიაციული მრუდი განთავსდა 2-7 კლასების ფარგლებში). პლაფერონის გამოყენება ჯანმრთელ ცხოველებში (II ჯგუფი) იწვევდა მჟავე ფოსფატაზის აქტივობის მატებას ნორმალური დონიდან 115%-მდე (ვარიაციული მრუდი 3-11 კლასის ფარგლებში). აგრეთვე პლაფერონი ხელს უწყობდა ფაგოციტოზის მატებას დაინფიცირებულ ზღვის გოჭებში (ჯგუფი IV, 2-9 კლასები).

ჩვენ ნაშრომში შესწავლილია პლაფერონის **ანტიმუტაგენური ეფექტები** თეთრ თაგვებში ექსპერიმენტული გრიპოზული ინფექციის დროს.

გავითვალისწინეთ რა სხვადასხვა ვირუსის ცნობილი მუტაგენურობა ადამიანისა და ცხოველის ორგანიზმისთვის, ასევე ორგანიზმის იმუნორეაქტიულობის გენეტიკური დეტერმინირება (ანტივირუსული დაცვა), ჩვენ საჭიროდ ჩავთვალედ ამ ასპექტში შეგვესწავლა პლაფერონის პროტექტორული უნარი, რათა აგვეხსნა გრიპის ვირუსების ორგანიზმზე დამაზიანებელი მოქმედების ზოგიერთი მექანიზმი.

გენომური ცვლილებები, რომელნიც წარმოიქმნებიან დნმ-ის უნიკალურ სტრუქტურაში როგორც ენდო-, და ეგზოგენური ფაქტორების ზემოქმედების შე-დეგად, უსათუოდ მივყევართ დარღვევებამდე უჯრედის სხვა სისტემებში [56], ასევე მათი ფუნქციის დაქვეითებამდე ან მთლიან დათრგუნვამდე [31]. ანალოგიურად, მკვეთრად იცვლება იმუნოკომპეტენტური უჯრედების ფუნქციონალური აქტივობა, მათი დაღუპვაც კი [44,86]. ვირუსებისა და ბაქტერიების ტოქსი-ნების მაღალი კონცენტრაციები არსებითად აგრძელებენ ლიმფოციტების უჯრედული ციკლის შ-ფაზას და თრგუნავენ დნმ-ის რეპლიკაციასა და ბლასტ-ტრანსფორმაციას, იწვევენ T-ლიმფოციტების რაოდენობრივ და ხარისხობრივ ცვლილებებს, ღეროვანი უჯრედების დიფერენციაციის პროცესის დარღვევას, ბლასტების შემცველობის და პლაზმური უჯრედების დაქვეითებას, რაც აყალიბებდა მეორად იმუნოდეფიციტს [86].

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, აბსოლუტურად ლოგიკურად მიგვაჩნია იმუნოტროპული საშუალებების გამოყენება, სხვადასხვა პათოლოგიის მუტაგენური ზემოქმედების ნეიტრალიზაციის მიზნით. გრიპის ვირუსით დაინფიცირებიდან მე-5 დღეს (I ჯგუფი) თეთრი თაგვების ძვლის ტვინის უჯრედებში ისწავლებოდა ქრომოსომები, რომლებშიც ვითვალისწინებდით დაზიანების ორ ძირითად ტიპის: ერთეული (ქრომოსომული და ქრომატიდური) აბერაციები და დიფუზური

(დესპირალიზაცია, ფრაგმენტაცია და ლიზისი). მეორე ჯგუფში ვაფასებდით პლაფერონის ანტიმუტაგენურ თვისებებს. ყველა ამ მონაცემს ინტაქტური ცხოველების ჯგუფს (ჯგუფი 0) ვადარებდით.

დაინფიცირებული თეთრი თაგვების უჯრედების ციტოგენეტიკურმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ გრიპოზული ინფექცია იწვევდა ქრომოსომების საკმაოდ სერიოზულ დაზიანებებს (ცხრილი 3). აბერანტული მეტაფაზების საერთო რიცხვმა 36,3% შეადგინა (ინტაქტური ცხოველები – 2,2%); ხშირად გვხვდებოდა დიფუზური დაზიანებანი (24,7%), ვიდრე ერთეული (11,6%). ერთეული აბერაციებიდან ძირითადად გვხვდებოდა წყვილი აცენტრული ფრაგმენტები, ნახევები და ხარვეზები.

ავღნიშნავთ, რომ როდესაც აბერანტული მეტაფაზების წილი უახლოვდება 50%-ს, და მიტოზური ინდექსი 25% ქვევითაა საწყისი დონიდან, იწყება შეუქცევადი პროცესი [56]. მათი სარწმუნო დათრგუნვა ყველა შესწავლილი პარამეტრებითაა რეგისტრირებული ($p<0,001$). ძნელია გამოიყოს, თუ რომელი მაჩვენებელი მეტად "განიცდის" გრიპის ვირუსს, მაგრამ ქრომოსომების ლიზისი (დიფუზური ცვლილებები) მწვავე ინტოქსიკაციის დროს აღინიშნებოდა შემთხვევების 17,1%-ში, იმ დროს როდესაც ნორმაში ეს დარღვევები არ აღნიშნულა.

ამგვარად, ციტოგენეტიკურმა ანალიზმა აჩვენა თეთრი თაგვებისთვის გრიპის ვირუსის გამოხატული მუტაგენურობა, რაც გამოვლინდა აბერანტული მეტაფაზების საერთო რაოდენობის მნიშვნელოვან ზრდაში ($p<0,001$). ფენოვინ/პლაფერონოთერაპიის შედეგებმა (II ჯგუფი) გამოავლინა შესასწავლ პარამეტრებზე შესამჩნევი დაცვითი ზემოქმედება: აბერანტული მეტაფაზების საერთო რიცხვმა 12,8% შეადგინა (I ჯგუფში – 36,3%, $p<0,001$). მიუხედავად იმისა, რომ პლაფერონმა სრულად ვერ "შეძლო" ვირუსის მუტაგენური მოქმედების ნეიტრალიზაცია (ინტაქტური ცხოველებთან შედარება), მისი პროტექტორული ეფექტი ("სუფთა" გრიპოზულ ინფექციასთან შედარებით, $p<0,01$ – 0,001) საკმაოდ მაღალი აღმოჩნდა.

ზოგიერთი ავტორის აზრით [81,95,86], იმუნომამოდულირებელი თერაპია ახდენს უჯრედის სიცოცხლის უნარის უზრუნველმყოფი ისეთი ძირითადი პროცესის დებლოკირებას, როგორიცაა – **დნმ**-ის რეპლიკაცია [155,32]. ამ დროს მცირდება აბერანტული T-ლიმფოციტების რაოდენობა, ხდება იმუნოკომ-პეტენტური

უჯრედების საწყისი რაოდენობის აღდგენა. ინტერფერონის ანტიმუტაგენური მოქმედება Orlando-სა და McCoy (1980), М.Д.Засухина-ს და თანაავტორების (1982) აზრით ხორციელდება გენის აქტივირების უნარის ხარჯზე, რომელიც ახდენს რეპარაციული ფერმენტების სინთეზის დეტერმინირებას და დაზიანებული დნმ-ის სრულ აღდგენას.

დამატებითმა გამოკვლევებმა გვიჩვენა, რომ ინტერფერონი იწვევდა არამარტო დაზიანებული უჯრედების უმეტესწილ ელიმინაციას, არამედ ავლენდა ჭეშმარიტ ანტიმუტაგენურ ეფექტს [77,95]. შედეგები ცხადყოფენ ინტერფერონის მოლეკულაში დნმ-ის განსაზღვრული საიტებისადმი (პურინები) ტროპულ მონაკვეთებს, რომლებთანაც უმეტესად ურთიერთმოქმედებენ ზოგიერთი ნივთიერება, კერძოდ _ ტოქსინები.

ჩვენმა გამოკვლევებმა დააფიქსირა გრიპოზულ ინფექციასთან მიმართებაში პლაფერონის გამანეიტრალებელი ანტიმუტაგენური ეფექტი. შეიძლება ვივარაუდოთ ამ მოქმედების სხვადასხვა მექანიზმი, მაგრამ თვით ფაქტი აღნიშნული დაცვისა შეიძლება აღმოჩნდეს საკმაოდ სასარგებლო ქრომოსომული დაზიანებების პროფილაქტიკისთვის გრიპოზული ინფექციის (ინტოქსიკაციის) დროს.

კარგადაა ცნობილი, რომ გრიპოზული ინფექცია და მისგან განპირობებული ორგანიზმის გენერალიზებული ინტოქსიკაცია იწვევენ სერიოზულ ქსოვილოვან და უჯრედშორის ჰიპოქსიას. გავითვალისწინეთ რა მითითებულ ზემოქმედებაზე ჩვენს მიერ გამოვლენილი ფილტვების "დაინტერესება" და აგრეთვე პლაფერონის ანტიჰიპოქსიური და ფენოვინის ანტიოქსიდანტური ეფექტები, ჩვენ შევისწავლეთ თეთრი თაგვების ფილტვში **აზოტის ოქსიდის (NO) როლი** სუნთქვის პროცესებში ექსპერიმენტული გრიპოზული ინფექციის დროს.

როგორც მე-4 ცხრილიდან ჩანს, ინტაქტურ ცხოველებში რეგისტრირდებოდა ეპრ სპინ-დანიშნული NO-ს უმნიშვნელო ინტენსივობის სიგნალი (12,6 მმ/მგ). ინფექციის მე-5 დღეზე ეს პარამეტრი იზრდებოდა (28,3მმ/მგ). საინტერესოა აღინიშნოს, რომ მე-10 დღეზე, როცა გრიპოზული ინფექცია თეთრი თაგვების ფილტვებში უკვე სრულდებოდა, NO-ს შემცველობა სცილდებოდა საკონტროლო დონეს (21,9 მმ/მგ), ე.ი. დაფიქსირდა უჯრედულ სუნთქვაზე პასუხისმგებელი რეპარაციული პროცესების

ნარჩენი დაზიანება. პლაფერონის ზემოქმედებით NO-ს ეპრ-სიგნალის ინტენსივობა მკვეთრად ქვეით-დებოდა და ექსპერიმენტის მე-10 დღეს ნორმას აღწევდა (13,4 მმ/მგ).

ისევე, როგორც სხვა პათოლოგიების დროს, გრიპოზული ინფექციის (ინტოქსიკაციის) დროს ვითარდება სხვადასხვა ქსოვილებში სერიოზული ჰიპოქსია: ჩვენს შემთხვევაში დაინფიცირებული თეთრ თაგვებში, როდესაც ხვდება მიტოქონდრიებში ელექტრონული ტრანსპორტის დარღვევები, სისხლის

პლაზმაში ტრანსფერინის აქტივობის დაქვეითება, მემბრანული სტრუქტურების მთლიანობის დარღვევა, ფილტვებში მიმდინარეობს აზოტის ოქსიდის სინთეზის აქტივაცია. კარგადაა ცნობილი ჰიპოქსიის დეპრესიული ზემოქმედება იმუნოკომ-პეტენტური უჯრედების ფუნქციონალურ აქტივობაზე [25]. არსებობს მოსაზრება, რომ აღნიშნულ პროცესში ერთ-ერთი წამყვანი როლი NO-ს გააჩნია: განვითარებული ოქსიდაციური სტრესისა და ანტიოქსიდაციური დაცვის დაქვეითების ფონზე ვითარდება ციტოტოქსიური პეროქსინიტრიტი, რომელიც ხელს უწყობს დაავადების შემდგომ დამძიმებას [40].

აზოტის ოქსიდი წარმოადგენს უნივერსალურ ბიოლოგიურ მესენჯერს, რომელსაც გააჩნია მოქმედების ფართო სპექტრი, იგი სინთეზირდება სხვადასხვა ორგანოების ფუნქციონირების ფონზე ავტონომიური ნერვული სისტემის არა-ადრენერგული და არაქოლინერგული ტოტებით. ენდოგენური NO უჯრედებში კალციუმის ჰომეოსტაზის და, შესაბამისად Ca^{2+}-დამოკიდებული პროტეინკინაზების აქტივობის მნიშვნელოვანი კომპონენტია. აზოტის ოქსიდი განიხილება როგორც ლიმფოციტების პროლიფერაციის რეგულატორი; მაფაგოციტირებელი უჯრედებით NO-ს სინთეზი განაპირობებს მათ ბაქტერიოციდულ მოქმედებას [166]. გარკვეულ როლს აზოტის ოქსიდი თამაშობს ნერწყვის სეკრეციის პრო-ცესში: ნაჩვენებია, რომ სანერწყვე ჯირკვლებში არსებობს როგორც ნეიტრალური (nNOS), ისე ინდუცირებული (iNOS) NO-სინთაზები. უჯრედებში მეტაქოლინისა და სუბსტანციის საშუალებით nNOS აქტივაცია ხელს უწყობს იონური არხების გახსნას და სეკრეციის ინიციაციას [131,143].

მოდელური გრიპოზული ინფექციის დროს ჩვენს მიერ გამოვლენილი NO სპინ-დანიშნული ეპრ-სიგნალების ინტენსივობის გაძლიერება მიუთითებს აღდგენილი NAD.H-ს დონის დაქვეითებაზე, მაკროერგული შენაერთების სინთეზის შემცირებაზე, იშემიისა და დაჟანგვის სტრესის განვითარებაზე, ასევე NO-ს სინთეზის ინტენსიფიკაციაზე.

ამასთან დაკავშირებით, NO-ს კონცენტრაციის მოდულაციამ უნდა ითამაშოს მთავარი როლი გრიპოზული ინფექციის კომპლექსურ თერაპიაში. პლაფერონმა აჩვენა მაღალეფექტური უნარი, შეეზღუდა როგორც ჟანგბადის აქტიური ფორმების, ისე აზოტის ოქსიდის გენერატორები, რითაც ხელს უწყობდა დაჟანგვის სტრესის ინტენსიურობის დაქვეითებას, NO-ს ფიზიოლოგიური კონცენტრაციის შენარჩუნებას, ქსოვილებში იშემიის დაქვეითებას, უჯრედების აპოპ-ტოზისგან დაცვას; ახორციელებდა უჯრედების დაცვას ვირუსული ინტოქსიკაციისგან და მათი ფუნქციის აღდგენას [43,55].

თეთრი თაგვების გრიპოზული ინტოქსიკაციის მაგალითზე ნაჩვენებია პლაფერონის მნიშვნელოვანი დამცავი კომპლექსური როლი, როგორც მთლიანად იმუნურ სისტემაზე, ისე როგორც ანტივირუსული საშუალება. ამაში შედის პლაფერონის გენოპროტექტორული ეფექტიც, რომელიც ახდენს ლიმფური უჯრედების რეპარაციას და ფუნქციონირებას. გარდა ამისა, პლაფერონის პროტექტორული მოქმედების ერთ-ერთ მექანიზმად შეგვიძლია ჩავთვალოთ მისი ანტიოქსიდანტური თვისება, რომელიც ხელს უწყობს აღადგინოს სუნთქვა უჯრედშიდა დონეზე (მათ შორის – იმუნოკომპეტენტურ უჯრედებშიც).

ამგვარად, ჩვენს მიერ დადგენილია, რომ გრიპის ვირუსები იწვევენ ორგანიზმის იმუნური ჰომეოსტაზის სერიოზულ დათრგუნვას. ხდება ვირუსის რეპროდუქცია ზედა სასუნქ გზებში და ფილტვებში, რომელსაც თან ახლავს ორგანიზმის სერიოზული ინტოქსიკაცია, რომელიც იწვევს სერიოზულ ქსოვილოვან და უჯრედშორის ჰიპოქიას. ხდება ქრომოსომების სერიოზული დაზიანება. გარდა ამისა გრიპის ვირუსი ხასიათდება უჯრედული და ჰუმორული ფაქტორების მაჩვენებლების საგრძნობი დათრგუნვით.

ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე გრიპის ვირუსი სერიოზულ ძვრებს იწვევს ადამიანის ორგანიზმში, განსაკუთრებით კი მოზარდებში და ადრეული ასაკის ბავშვებში.

ჩემს მიერ მოკვლეული და შესწავლილი მასალის, ჩატარებული ცდების, როგორც თეთრ თაგვებზე, ასევე ადრეული ასაკის ბავშვებში შემიძლია გავაკეთო შემდეგი დასკვნა.

კლინიკო_იმუნოლოგიური ანალიზი ჩაუტარდა 100-ზე მეტ ბავშვს, რომელებიც გრიპის ვირუსით იყო დაავადებული. გამოყენებული იქნა პრეპარატი პლაფერონ-ლბ-ი. Gგრიპის ვირუსით დაინფიცირებული პაციენტების მაჩვენებლების შესწავლას ვახდენდით დაავადების სიმძიმის მიხედვით დინამიკაში, ანუ დაავადების პირველი დღიდან მკურნალობამდე და მკურნალობის პროცესში. მკურნალობის პროცესში ჩავრთეთ პრეპარატი ფენოვინი. ანალიზმა გვიჩვენა, რომ მკურნალობის ეფექტურობა საგრძნობლად გაიზარდა. აქედან გამომდინარე მიღებული მონაცემების ანალიზმა საფუძველი მომცა გამეკეთებინა შემდეგი დასკვნა. კერძოდ ის, რომ იმუნოლოგიური მაჩვენებლების გამოყენება შესაძლებელია არა მარტო პაციენტის კლინიკური მდგომარეობის გაუმჯობესების, არამედ დაავადების ადრეული პროგნოზირებისათვის, რაც ხელს უშლის ავადობის პროცესის გახანგრძლივებას და მოსალოდნელი გართულებების თავიდან დროულ აცილებას. პრეპარატების, პლაფერონს + ფენოვინს გამოყენებით მივიღეთ დამაკმაყოფილებელი შედეგები ადრეულ ეტაპზე, მათი მოქმედების დადებითი დინამიკა ჩანს მიღებული მონაცემებიდან, რომელიც საშუალებას იძლევა ადრეულ ეტაპზე შეიცვალოს სამკურნალო ღონისძიებები, ხოლო მოგვიანებით, თუ პაციენტის მდგომარეობის გაუმჯობესება ნელი ტემპით მიმდინარეობს. იმუნოლოგიური სტატუსი საშუალებას გვაძლევს მოვახდინოთ გართულებების პროგნოზირება და ბავშვების მომატებული რისკ-ფაქტორის ჯგუფში განთავსება.

მკურნალობის შედეგების შედარებამ დაგვანახვა, რომ იმუნური მაჩვენებლების დინამიკა ბაზისური თერაპიის გამოყენებისას დამაკმაყოფილებელი იყო პაციენტთა 70%-ში, ხოლო პლაფერონს + ფენოვინის ჩართვის შემდეგ მკურნალობის ეფექტურობა 87.8%-მდე გაიზარდა, რაც იმის მაჩვენებელია, რომ აღნიშნული იმუნოტროპული

პრეპარატების ჩართვა მკურნალობის პროცესში საშუალებას გვაძლევს ავადობის პროცესის არა მარტო გახანგრძლივების, არამედ გარტულებების თავიდან აცილების საშუალებას, რომელიც კარგად ჩანს იმუნოგრამა №7-დან, სადაც ასახულია იმუნური სტატუსის სხვაობა ორ ძირითად ჯგუფს შორის და იმუნოგრამა ნათელ სურათს იძლევა პლაფერონო-ფენოვინოთერაპიის უპირატესობის მოქმედების.

ვირუსული გრიპოზული ინფექციის დროს პრეპარატი პლაფერონ-ლბ-ს ღრმა კვლევისა და მისი დადებითი შედეგების ანალიზისათვის ხელოვნური დაინფიცირება მოვახდინეთ თეთრ თაგვებზე. ჩატარებული კვლევის მასალებიდან გამომდინარე, რომელიც დაწვრილებით მაქვს ზემოთ აღწერილი, შემიძლია გავაკეთო დასკვნა, რომ თეთრი თაგვებისათვის ჰეტეროლოგიური პლაფერონი ხელს უწყობდა ფილტვებში ვირუსის რეპროდუქციის მაჩვენებლების დაქვეითებას, ხოლო დაინფიცირებიდან მე-10 დღეზე სისხლში ვირუსი თითქმის არ არსებობდა. მაშინ, როდესაც თეთრ თაგვებში მოდელურ გრიპოზულ ინფექციას თან სდევდა იმუნური სისტემის ისეთი მნიშვნელოვანი ფაქტორების დათრგუნვა, როგორიცაა ინტერფერონი, ანტისხეულების წარმოქმნა და ფაგოციტოზი.

იყო შემთხვევა, როცა დაფიქსირდა ორგანიზმის ხანგრძლივი იმუნოდეპრესია (ცხოველთა ფილტვებიდან ვირუსის სრული გაქრობის შემდეგაც კი). ამ შემთხვევაში აუცილებელია მკურნალობის პროცესში დროულად ჩავრთოთ იმუნოტროპული პრეპარატები (კერძოდ, პლაფერონი).

როგორც ავღნიშნე გრიპოზული ინფექცია იწვევს ფილტვებისა და ზედა სასუნთქი გზების რეპროდუქციას, რასაც მიჰყავს ორგანიზმი სერიოზულ ინტოქსიკაციამდე. ამ კუთხით შევისწავლეთ თეთრ თაგვების ღვიძლში ვირუსული მაწილაკების არსებობა და კუპფერის უჯრედების ფუნქციური მდგომარეობა (კვლევის მეთოდები და შედეგები დაწვრილებითაა აღწერილი), და შემიძლია ვთქვა, რომ პრეპარატი პლაფერონი, რომელიც ჩართული იქნა მკურნალობის პროცესში, იცავდა ღვიძლის უჯრედებს მასიური დაინფიცირებისაგასნ, ასევე კუპფერის უჯრედების ფაგოციტურ აქტივობას, რაც ხელს უწყობდა ინფექციის კუპირებას და ღვიძლის ქსოვილების დაზიანების შემცირებას. ამ ფაქტის ღრმა ანალიზისათვის შევისწავლეთ ასევე მჟავე ფოსფატაზა, რომელიც მიეკუთვნება ინდიკატორული ფერმენტების

რიცხვს. ე.ი. ასხავს უჯრედული მონელების პროცესს. პლაფერონის გამოყენებამ ჯანმრთელ ცხოველებში (თეთრ თაგვებში) გამოიწვია მჟავე ფოსფატაზის აქტივობის მატება ნორმალური დონიდან 115%-მდე. აგრეთვე პლაფერონი ხელს უწყობდა ფაგოციტოზის მატებას (იხ. ჰისტოგრამა 1).

შევისწავლეთ ასევე გრიპის ვირუსით დაინფიცირებიდან მე-5 დღეზე თეთრი თაგვების ძვლის ტვინის უჯრედებში ქრომოსომები. ვსწავლობდით პლაფერონის ანტიმუტაგენურ თვისებებს. ამ კვლევისას კვლავ დავრწმუნდით, რომ გრიპოზული ინფექცირების დროს პლაფერონს შეცწევს უნარი მოგვცეს გამანეიტრალებელი ანტიმეტაგენური ეფექტი, რომელიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას ქრომოსომული დაზიანებების პროფილაქტიკისათვის.

პლაფერონის ანტიჰიპოქსიური ეფექტების გათვალისწინებით (იხ. ცხრილი 4) გრიპოზული ინფექციით დაინფიცირებულ თეთრი თაგვებზე ჩატარდა აზოტის ოქსიდის (NO) შესწავლის მიზნით კვლევები ფილტვებში, ვინაიდან გრიპის ვირუსით გამოწვეული ორგანიზმის გენერალიზებული ინტოქციკაცია იწვევს ქსოვილოვან და უჯრედშორის ჰიპოქსიას. აზოტის ოქსიდი (NO) ზემოქმედებას ახდენს ამინომჟავურ რეცეფტორებზე. დაფიქსირდა უჯრედულ სუნთქვაზე პასუხისგებელი რეპარაციული პროცესების ნარჩენი დაზიანება. ლაფერონის ზემოქმედებით აზოტის ოქსიდის (NO) ეპრ-სიგნალის ინტენსიურობა მკვეთრად ქვეითდებოდა და მე-10 დღეს ნორმაში ჯდებოდა. ე.ი. გრიპოზული ვირუსით დაინფიცირების და მკურნალობის შედეგად მიღებული მაჩვენებლებიდან გამომდინარე პლაფერონი დიდ როლს ასრულებს არა მარტო მთლიანად იმუნურ სისტემაზე, არამედ ადგილობრივ ფაგოციტური რეაქციის მაჩვენებლებზე. მისი ანტიოქიდანტური თვისება ხელს უწყობს უჯრედშიდა დონეზე უჯრედების სუნთქვისა და ფუნქციური აქტივობის აღდგენას.

მაშასადამე, ადრეული ასაკის ბავშვებში გრიპოზული ინფექციის დროს კომპლექსურად იქნა გამოყენებული პრეპარატ პლაფერონ-ლბ-ს ლინგვალური ფორმა, იმუნომაკორეგირებელი საშუალების სახით და პრეპარატი ფენოვინი ანტიოქსიდანტის სახით. Gგავითვალისწინეთ რა მისი ანტივირუსული, დეზინტოქსიკალური, ანტიჰიპოქსიური, ანთების

საწინააღმდეგო, დადებითი თვისებები რომელიც შესწავლის პროცესშია მედიცინეს სხვადასხვა სფეროში, უნდა ითქვას, გრიპის ინფექციით დაავადების კუთხით, რომელიც ჩვენი შესწავლის და კვლევის საგანს შეადგენდა მეტად სასურველ და დამაკმაყოფილებელ შედეგს იძლევა. ე.ი. პლაფერონის პროტექტორული ეფექტი ხელს უწყობს ინფექციის კლინიკური სურათის გაუმჯობესებას და იმუნოლოგიური მაჩვენებლის ნორმალიზაციას.

ამგვარად, გრიპის და პარაგრიპის ვირუსული ინფექცია, როგორც ცნობილია ფართოდ გავრცელებულ მძიმე დაავადებად ითვლება, რომელსაც მოჰყვება გართულებები და მძიმე შედეგები, განსაკუთრებით მაშინ, როცა ავადობა რთული ფორმით მიმდინარეობს. ხშირად საჭირო ხდება ავადმყოფის ჰოსპიტალიზაცია.

რამდენადაც გრიპი და პარაგრიპი როგორც მოზარდებში, ასევე ადრეული ასაკის ბავშვებში, ითვლება განსაკუთრებულ პრობლემად, რომელსაც შეიძლება მოჰყვეს სხვადასხვა ავადობის საშიშროება ჯანმრთელი ბავშვებისათვის, მაგრამ რისკის ფაქტორი უფრო მეტად იზრდება იმ ბავშვებში (მოზარდებში), რომლებიც დაავადებულნი არიან ქრონიკული, თუ სხვა სახის დაავადებებით (ალერგია, ბრონქიტი და სხვ. ინფექციური დაავადებები), ამიტომ ამ ვირუსული ეპიდემიის თავიდან აცილების მიზნით საჭიროა დროული პროფილაქტიკა და სწორი მკურნალობა.

ვირუსული გრიპის ეპიდემიის მასშტაბურობის გამო ვაქცინაციას, როგორც მოზრდილებში, ისე ჩვილ ბავშვებში მოაქვს დადებითი შედეგები. პარაგრიპის ვირუსი რჩება რესპირატორული ტრაქტის ინფექციების ერთ-ერთ ძირითად მიზეზად, რადგან პარაგრიპის ვირუსი არის რესპირატორულ-სინტიციალურ ვირუსთან ერთად ერთ-ერთი ყველაზე მეტად საშიში და ფართოდ გავრცელებული ინფექცია, რომელიც იწვევს ბრონქიოლიტს და პნევმონიას. პარაგრიპის მიმართ ვაქცინაცია არის საშუალება გრიპით გამოწვეული სიკვდილობის და ჰოსპიტალიზაციის შემცირების ყველა ასაკობრივ ჯგუფში.

ცნობილია, რომ ვაქცინა "**ფენოვინით**" მკურნალობა არის მინიმალურად რეაქტოგენური და ზომიერად იმუნოგენური, გვთავაზობს მნიშვნელოვან დაცვას გრიპის წინააღმდეგ, განსაკუთრებით დაავადების დამძიმების და გართულებების

თვალსაზრისით. ფენოვინს აქვს უნარი გაანორმალიზიროს იმუნური სისტემა, აქედან გამომდინარე, ფენოვინი შესაძლებელია გამოყენებულ იყოს გრიპის და პარაგრიპის დროს, როგორც პროფილაქტიკური საშუალება.

ასევე, პრეპარატი **პლაფერონის, როგორც** ანტივირუსული, იმუნომოდულატორული, დეზინტოქსიკაციური და ანტიჰიპოქსიური ეფექტურობა საკმაოდ გავრცელებულია და კარგადაა ცნობილი სხვადასხვა სახის დაავადებათა სამკურნალოდ. პლაფერონი არის ინტერფერონის შემცველი ლიოფილიზებული პრეპარატი, სინთეზირებული ადამიანის ამნიოქორიონის უჯრედებისგან ვირუსული ინდუქციის მეშვეობით და გაწმენდილია იმუნოსორბციისა და ჰელ-ქრომატორაფის გზით. ინტერფერონის გარდა პრეპარატში აღმოჩენილია მრავალი ფიზიოლოგიური აქტივობის მქონე ბიოორგანული ნივთიერებები.

დღესდღეობით კლინიკებში **პლაფერონი** გამოიყენება ახალი მოდიფიკაციით, **პლაფერონი-LB,** რომელიც არის ცილოვან-პეპტიდური პრეპარატი, რომელიც ფართოდ გამოიყენება “B” და “C” ვირუსული ჰეპატიტების პროფილაქტიკის და მკურნალობის მიზნით. პრეპარატ **პლაფერონ-LB**-ს ჩართვა მწვავე რესპირატორული დაავადებების მკურნალობის სქემაში სწრაფად ხსნის ინტოქსიკაციას, აჩერებს კლინიკური სიმტომების უკუგანვითარებას, აუმჯობესებს იმუნიტეტის უჯრედული რგოლის მაჩვენებლებს, ამდენად, პლაფერონის როლი გრიპის და პარაგრპის პროფილაქტიკის და მკურნალობის თვალსაზრისით ახალი ეფექტური საშუალებაა. აქედან გამომდინარე მივედით დასკვნამდე, რომ **პლაფერონი-ლბ** გამოყენებული იქნას მწვავე რესპირატორული ვირუსული ინფექციებით, გრიპის და პარაგრიპის ვირუსული ინფექციით დაავადებულთა სამკურნალოდ, ყველა ასაკობრივ ჯგუფში, როგორც მოზრდილებში, ასევე ჩვილ ბავშვებში.

როგორც ჩატარებული კვლევების საფუძველზე კლინიკური დაკვირვებებით დავიმნახეთ გრიპის ვირუსები იწვევენ ორგანიზმის იმუნური ჰომეოსტაზის სერიოზულ დათრგუნვას. ხდება ვირუსის რეპროდუქცია ზედა სასუნქ გზებში და ფილტვებში, რომელსაც თან ახლავს ორგანიზმის სერიოზული ინტოქსიკაცია, რომელიც იწვევს სერიოზულ ქსოვილოვან და უჯრედშორის ჰიპოქიას. ხდება

ქრომოსომების სერიოზული დაზიანება. გარდა ამისა გრიპის ვირუსი ხასიათდება უჯრედული და ჰუმორული ფაქტორების მაჩვენებლების საგრძნობი დათრგუნვით.

ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე გრიპის ვირუსი სერიოზულ ძვრებს იწვევს ადამიანის ორგანიზმში, განსაკუთრებით კი მოზარდებში და ადრეული ასაკის ბავშვებში.

ამგვარად, ჩემს მიერ მოკვლეული და შესწავლილი მასალის, ჩატარებული ცდების, როგორც თეთრ თაგვებზე, ასევე ადრეული ასაკის ბავშვებში შემიძლია გავაკეთო შემდეგი დასკვნა.

კლინიკო_იმუნოლოგიური ანალიზი ჩაუტარდა 100-ზე მეტ ბავშვს, რომელებიც გრიპის ვირუსით იყო დაავადებული. გამოყენებული იქნა პრეპარატი პლაფერონ-ლბ-ი. გრიპის ვირუსით დაინფიცირებული პაციენტების მაჩვენებლების შესწავლას ვახდენდით დაავადების სიმძიმის მიხედვით დინამიკაში, ანუ დაავადების პირველი დღიდან მკურნალობამდე და მკურნალობის პროცესში. მკურნალობის პროცესში ჩავრთეთ პრეპარატი ფენოვინი. ანალიზმა გვიჩვენა, რომ მკურნალობის ეფექტურობა საგრძნობლად გაიზარდა. აქედან გამომდინარე მიღებული მონაცემების საფუძველზე შესაძლებელია იმუნოლოგიური მაჩვენებლების გამოყენება არამარტო პაციენტის კლინიკური მდგომარეობის გაუმჯობესების, არამედ დაავადების ადრეული პროგნოზირებისათვის, რაც ხელს უშლის ავადობის პროცესის გახანგრძლივებას და მოსალოდნელი გართულებების თავიდან დროულ აცილებას. პრეპარატ პლაფერონის და ფენოვინს გამოყენებით მივიღეთ დამაკმაყოფილებელი შედეგები ადრეულ ეტაპზე, მათი მოქმედების დადებითი დინამიკა ჩანს მიღებული მონაცემებიდან, რომელიც საშუალებას იძლევა ადრეულ ეტაპზე შეიცვალოს სამკურნალო ღონისძიებები და ასევე მოგვიანებით, იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტის მდგომარეობის გაუმჯობესება ნელი ტემპით მიმდინარეობს. იმუნოლოგიური სტატუსი საშუალებას გვაძლევს მოვახდინოთ გართულებების პროგნოზირება და ბავშვების მომატებული რისკ-ფაქტორის ჯგუფში განთავსება.

მკურნალობის შედეგების შედარებამ დაგვანახვა, რომ იმუნური მაჩვენებლების დინამიკა ბაზისური თერაპიის გამოყენებისას დამაკმაყოფილებელი იყო პაციენტთა 70%-ში, ხოლო პლაფერონს + ფენოვინის ჩართვის შემდეგ მკურნალობის ეფექტურობა

87.8%-მდე გაიზარდა, არასაურველი გამოსავლის შანსი შემცირდა (OR=0,3) რაც იმის მაჩვენებელია, რომ აღნიშნული იმუნოტროპული პრეპარატების ჩართვა მკურნალობის პროცესში საშუალებას გვაძლევს ავადობის პროცესის არა მარტო გახანგრძლივების, არამედ გართულებების თავიდან აცილების საშუალებას, რომელიც კარგად ჩანს იმუნოგრამა -დან, სადაც ასახულია იმუნური სტატუსის სხვაობა ორ ძირითად ჯგუფს შორის და იმუნოგრამა ნათელ სურათს იძლევა პლაფერონო-ფენოვინოთერაპიის უპირატესობის მოქმედების.

ვირუსული გრიპოზული ინფექციის დროს პრეპარატი პლაფერონ-ლბ-ს ღრმა კვლევისა და მისი დადებითი შედეგების ანალიზისათვის ხელოვნური დაინფიცირება მოვახდინეთ თეთრ თაგვებზე. ჩატარებული კვლევის მასალებიდან გამომდინარე, რომელიც დაწვრილებით მაქვს ზემოთ აღწერილი, შემიძლია გავაკეთო დასკვნა, რომ თეთრი თაგვებისათვის ჰეტეროლოგიური პლაფერონი ხელს უწყობდა ფილტვებში ვირუსის რეპროდუქციის მაჩვენებლების დაქვეითებას, ხოლო დაინფიცირებიდან მე-10 დღეზე სისხლში ვირუსი თითქმის არ არსებობდა. მაშინ, როდესაც თეთრ თაგვებში მოდელურ გრიპოზულ ინფექციას თან სდევდა იმუნური სისტემის ისეთი მნიშვნელოვანი ფაქტორების დათრგუნვა, როგორიცაა ინტერფერონი, ანტისხეულების წარმოქმნა და ფაგოციტოზი.

იყო შემთხვევა, როცა დაფიქსირდა ორგანიზმის ხანგრძლივი იმუნოდეპრესია (ცხოველთა ფილტვებიდან ვირუსის სრული გაქრობის შემდეგაც კი). ამ შემთხვევაში აუცილებელია მკურნალობის პროცესში დროულად ჩავრთოთ იმუნოტროპული პრეპარატები (კერძოდ, პლაფერონი).

როგორც ავღნიშნე გრიპოზული ინფექცია იწვევს ფილტვებისა და ზედა სასუნთქი გზების რეპროდუქციას, რასაც მიჰყავს ორგანიზმი სერიოზულ ინტოქსიკაციამდე. ამ კუთხით შევისწავლეთ თეთრ თაგვების ღვიძლში ვირუსული მაწილაკების არსებობა და კუპფერის უჯრედების ფუნქციური მდგომარეობა (კვლევის მეთოდები და შედეგები დაწვრილებითაა აღწერილი), და შემიძლია ვთქვა, რომ პრეპარატი პლაფერონი, რომელიც ჩართული იქნა მკურნალობის პროცესში, იცავდა ღვიძლის უჯრედებს მასიური დაინფიცირებისაგასნ, ასევე კუპფერის უჯრედების ფაგოციტურ აქტივობას, რაც ხელს უწყობდა ინფექციის კუპირებას და ღვიძლის

ქსოვილების დაზიანების შემცირებას. ამ ფაქტის ღრმა ანალიზისათვის შევისწავლეთ ასევე მჟავე ფოსფატაზა, რომელიც მიეკუთვნება ინდიკატორული ფერმენტების რიცხვს. ე.ი. ასხავს უჯრედული მონელების პროცესს. პლაფერონის გამოყენებამ ჯანმრთელ ცხოველებში (თეთრ თაგვებში) გამოიწვია მჟავე ფოსფატაზის აქტივობის მატება ნორმალური დონიდან 115%-მდე. აგრეთვე პლაფერონი ხელს უწყობდა ფაგოციტოზის მატებას (იხ. ჰისტოგრამა 1).

შევისწავლეთ ასევე გრიპის ვირუსით დაინფიცირებიდან მე-5 დღეზე თეთრი თაგვების ძვლის ტვინის უჯრედებში ქრომოსომები. ვსწავლობდით პლაფერონის ანტიმუტაგენურ თვისებებს. ამ კვლევისას კვლავ დავრწმუნდით, რომ გრიპოზული ინფექცირების დროს პლაფერონს შეცწევს უნარი მოგვცეს გამანეიტრალებელი ანტიმეტაგენური ეფექტი, რომელიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას ქრომოსომული დაზიანებების პროფილაქტიკისათვის.

პლაფერონის ანტიჰიპოქსიური ეფექტების გათვალისწინებით (იხ. ცხრილი 8) გრიპოზული ინფექციით დაინფიცირებულ თეთრი თაგვებზე ჩატარდა აზოტის ოქსიდის (NO) შესწავლის მიზნით კვლევები ფილტვებში, ვინაიდან გრიპის ვირუსით გამოწვეული ორგანიზმის გენერალიზებული ინტოქციკაცია იწვევს ქსოვილოვან და უჯრედშორის ჰიპოქსიას. აზოტის ოქსიდი (NO) ზემოქმედებას ახდენს ამინომჟავურ რეცეფტორებზე. დაფიქსირდა უჯრედულ სუნთქვაზე პასუხისგებელი რეპარაციული პროცესების ნარჩენი დაზიანება. Pლაფერონის ზემოქმედებით აზოტის ოქსიდის (NO) ეპრ-სიგნალის ინტენსიურობა მკვეთრად ქვეითდებოდა და მე-10 დღეს ნორმაში ჯდებოდა. Eე.ი. გრიპოზული ვირუსით დაინფიცირების და მკურნალობის შედეგად მიღებული მაჩვენებლებიდან გამომდინარე პლაფერონი დიდ როლს ასრულებს არა მარტო მთლიანად იმუნურ სისტემაზე, არამედ ადგილობრივ ფაგოციტური რეაქციის მაჩვენებლებზე. მისი ანტიოქიდანტური თვისება ხელს უწყობს უჯრედშიდა დონეზე უჯრედების სუნთქვისა და ფუნქციური აქტივობის აღდგენას.

მაშასადამე, ადრეული ასაკის ბავშვებში გრიპოზული ინფექციის დროს კომპლექსურად იქნა გამოყენებული პრეპარატ პლაფერონ-ლბ-ს ლინგვალური ფორმა, იმუნომაკორეგირებელი საშუალების სახით და პრეპარატი ფენოვინი ანტიოქსიდანტის სახით. გავითვალისწინეთ რა მისი ანტივირუსული, დეზინტოქსიკალური,

ანტიჰიპოქსიური, ანთების საწინააღმდეგო, დადებითი თვისებები რომელიც შესწავლის პროცესშია მედიცინეს სხვადასხვა სფეროში, უნდა ითქვას, გრიპის ინფექციით დაავადების კუთხით, რომელიც ჩვენი შესწავლის და კვლევის საგანს შეადგენდა მეტად სასურველ და დამაკმაყოფილებელ შედეგს იძლევა. ე.ი. პლაფერონის პროტექტორული ეფექტი ხელს უწყობს ინფექციის კლინიკური სურათის გაუმჯობესებას და იმუნოლოგიური მაჩვენებლის ნორმალიზაციას.

V. დ ა ს კ ვ ნ ე ბ ი

1. გრიპი 1-დან 5 წლამდე ბავშვებში მიმდინარეობს გამოხატული იმუნოდეპრესიის ფონზე. პლაფერონო-ფენოვინოთერაპიას აქვს კლინიკური მიმდინარეობის გაუმჯობესების ეფექტი 87,8% მკურნალობის ადრეულ ეტაპზე (70% საკონტროლო ჯგუფში), ის იწვევს არასასურველი გამოსავლის რისკის შემცირებას (OR+0,3) და იმუნოლოგიური მაჩვენებლების სტატისტიკურად სარწმუნო დადებით დინამიკას, რაც გამოიხატება ინტერფერონის, ანტისხეულების წარმოქმნასა და ფაგოციტოზის გააქტივებაში;
2. იმუნოლოგიური პარამეტრები გრიპოზული ინფექციის დროს იძლევა მკურნალობის ეფექტურობის შეფასების, დაავადების გამოსავალისა და გართულების ადრეული პროგნოზირების შესაძლებლობას;
3. პლაფერონ-ლბ-ს და ფენოვინს გააჩნია გრიპის ვირუსის იმუნოდეპრესიული მოქმედების ნეიტრალიზაციის, ვირუსებისა და ფილტვებში რეპროდუქციის მაჩვენებლების დაქვეითების და ცხოველების ლეტალობის შემცირების უნარი;
4. გრიპოზული ინფექცია იწვევს თეთრი თაგვების ღვიძლის კუფერულ უჯრედებში ფერმენტ მჟავე ფოსფატაზის აქტივობის დათრგუნვას. პლაფერონოთერაპია ხელს უწყობს მჟავე ფოსფატაზის აქტივობის მატებას, დასრულებული ფაგოციტოზის ინტენსივობას, ღვიძლის კუპფერის უჯრედების მიერ შთანთქმული ვირუსის ნაწილაკების მონელების გააქტივებას;

5. მოდელური გრიპოზული ინფექციის დროს თეთრი თაგვების ფილტვებში პლაფერონ-ლბ ზღუდავს როგორც ჟანგბადის აქტიურ ფორმებს, ისე აზოტის ოქსიდის გენერატორების ინტენსივობას, რითაც ხელს უწყობს დაჟანგვის სტრესის ინტენსიურობის დაქვეითებას, NO-ს ფიზიოლოგიური კონცენტრაციის შენარჩუნებას, ქსოვილებში იშემიის დაქვეითებას, უჯრედების აპოპტოზისგან დაცვას;
6. თეთრი თაგვების ძვლის ტვინის ციტოგენეტიკურმა ანალიზმა გამოავლინა გრიპის ვირუსის გამოხატული მუტაგენობა, აბერანტული მეტაფაზების საერთო რაოდენობის მნიშვნელოვანი ზრდით (36,3%-მდე) და ფენოვინ-პლაფერონოთერაპიის დაცვითი ძემოქმედება, რაც გამოვლინდა აბერანტული მეტაფაზების საერთო რიცხვის მნიშვნელოვანი კლებით (12,8%-მდე).

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. გრიპოზული ინფექციით დაავადებულ 1-დან 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში პლაფერონო-ფენოვინოთერაპიას აქვს კლინიკური გაუმჯობესების თვალსაჩინო ეფექტი, ის ამცირებს არასასურველი გამოსავლის რისკს, აუმჯობესებს ბავშვის ორგანიზმის იმუნოკომპეტენტობას და ის შეიძლება რეკომენდირებულ იქნას ფართო გამოყენებისათვის ბავშვთა პოლიკლინიკურ და სტაციონარულ ქსელებში;
2. გრიპით დაავადებული ბავშვების მკურნალობის ეფექტურობის შეფასებისათვის, დაავადების გამოსავლისათვის და გართულების ადრეული პროგნოზირებისათვის რეკომენდირებულია სისხლში იმუნოლოგიური პარამეტრების განსაზღვრა შემდეგი სქემით: პლაფერონ-ლბ-ს
3. ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემები, რომლებიც ამტკიცებენ გრიპით დაავადებულ ბავშვებში იმუნოდეპრესიულ მდგომარეობას, გვაძლევს შესაძლებლობას მივცეთ პლაფერონო-ფენოვინოთერაპიის მკურნალობაში

ჩართვის რეკომენდაცია სისხლში იმუნოლოგიური პარამეტრების განსაზღვრის გარეშეც.

VI. გამოყენებული ლიტერატურის სია

1. ბარაბაძე ქ.Q- ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა და ანტიოქსიდანტური სისტემა სასუნთქი სისტემის არასპეციპიური დაავადებების დროს ბავშვთა ასაკში./მონოგრაფია, თბილისი. 1999 წ. გვ.1-105.
2. ბარაბაძე ქ., ჭურაძე თ.ა., წულუკიძე მ.ბ. - თავისუფალი რადიკალების და მეთჰემოგლობინის ურთიერთკავშირი მწვავე ობსტრუქციული ბრონქიტის დროს. ჟურნალი "საქართველოს სამედიცინო მოამბე", 2001 წ, 1-2, გვ.119-121.
3. გაბისიანი ხ. – პლაფეორონ-ლბ-ს ანტიოქსიდანტური თვისებების შესწავლა თავის ტვინის ინფარქტის დროს// საკანდ. დის. ავტორეფერატი, თბილისი, 2001, 59გვ.
4. გულორდავა რ., იმედიძე ე. და სხვა. – პრეპარატ პლაფერონის გავლენა ღვიძლის ჰისტომორფოლოგიაზე და მიტოქონდრიების ფუნქციონალურ მდგომარეობაზე// საქ. მეცნიერ. აკადემიის პრეპრინტი, თბილისი, 1994, 8-14.
5. დარსალია ვ. – ნაღლოვანი პერიტონიტის დროს იმუნური სტატუსის ზოგიერთი მაჩვენებელი ექსპერიმენტში და კლინიკაში// საკანდ. დის. ავტორეფერატი, თბილისი, 1990, 24გვ.
6. კოკაია ლ. - პლაფერონის ბრონქოტროპული მოქმედების შესწავლა ექსპერიმენტსა და კლინიკაში// საკანდ. დის. ავტორეფერატი., თბილისი, 1999, 27გვ.
7. კორსანტია ნ. – პლაფერონის შემცველი კბილის პასტის იმუნომაკორეგირებელი და სამკურნალო თვისებების შედარებითი დახასიათება პაროდონტიტების დროს// საკანდ. დის. ავტორეფერატი, თბილი-სი, 2001, 49გვ.
8. ფანცულაია ი. – პლაფერონის გავლენა ექსპერიმენტული ჰიპერ- და ჰიპოთირეოზის დროს იმუნური სისტემის ორგანოებში განვითარებულ ცვლილებებზე // საკანდ. დის. ავტორეფერატი, თბილისი, 1999, 25გვ.
9. ფხაკაძე ე. – პლაფერონ-ლბ გავლენა პაროდონტიტის კლინიკურ მიმდინარეობასა და ლიმფოციტთა ფუნქციურ მდგომარეობაზე// საკანდ. დის. ავტორეფერატი, თბილისი, 2001, 44გვ.
10. ჩიტიაშვილი კ. და სხვა. – მწვავე აპენდიციტით დაავადებულთა პოსტოპერაციული იმუნო-კორექცია პლაფერონით// ექსპერ. და კლინიკური მედიცინა, 2000, 1, 3, 9-11
11. წიკლაური მ. – ორგანიზმის იმუნური ჰომეოსტაზის დარღვევის პათოგენეტიკური ასპექტები კოქსართროზის, გონართროზის დროს // საკანდ. დის. ავტორეფერატი, თბილისი, 1998, 23გვ.

12. ჯანაშია ნ. – პლაფერონის მოქმედება უჯრედის რეცეპტორულ სისტემაზე// საკანდ. დის. ავტორეფერატი, თბილისი, 1997, 22გვ.

13. АВЦЫН А.П., ШАХЛАМОВ В.А - Ультраструктурные основы патологии клетки// "Медицина", 1979, с198.

14. АДАМИЯ Э.Г. – Применение плаферона при хронических заболеваниях печени// Сб.: Плаферон", Тб.,"Мецниереба", 1995, 54-55.

15. АРОНОВ Г.Е. – Состояние иммунореактивности у гребцов в различные периоды трени-ровочного цикла// Акт.пробл.общей патологии, М.,1978, вып.2, 124-126.

16. БАХУТАШВИЛИ В.И., ЧИКОВАНИ Т.И. – Плаферон-новый иммуномодулятор// Int. J. Immunorehabilitation, 1995, 1, 29-33.

17. БАХУТАШВИЛИ В.И. и др. – Применение плаферона-ЛБ и хромогликата при астме физического усилия// Int. J. Immunorehabilitation, 1999, 11, 214.

18. БИРГЕР М.О. – Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования// М.,"Медицина", 1982, 461.

19. БОХОНЬКО А.И. и др. – Индукция интерферонообразования: репрессорный механизм// Матер. конф. "Интерферон-85", Тб.,1985, 44-45.

20. БОЧОРИШВИЛИ В.Г., БОЧОРИШВИЛИ Т.В. – Новая иммунологическая концепция сепсиса и ее клиническое значение// Int. J. Immunorehabilitation, 1997, 6, 20-24.

21. ВИННИЦКИЙ Л.И. и др. – Иммуномодуляторы нового поколения в комплексном лечении хирургических больных// Int. J. Immunorehabilitation, 1999, 14, 287.

22. ВЛАДИМИРОВА Е.С., ТИТОВА Г.П. – Эффективность дренирования брюшной полости с учетом морфологических изменений брюшины при перитоните// Вестник хирургии, 1984, 11, 40-44.

23. ВЛАСОВ В.В. введение в доказательную медицину. М. «Медиа Сфера», 2001, 392.

24. ГВАМИЧАВА Т.А. – Паренхиматозно-стромальные взаимоотношения в доброкачест-венных и злокачественных опухолях толстой кишки// Автореф. докт. дисс.,Тб.,1993, с397.

25. ГУРГЕНИДЗЕ Г.В. и др. – Неспецифические факторы резистентности при инфек-ционноаллергической бронхиальной астме в связи с лечением бактериофагом и плафероном// Сб.: "Плаферон", Тб., "Мецниереба", 1995, 51-54.

26. ДЕГТЯРЕНКО Т.В. и др. - Иммунологические критерии прогнозирования послеопера-ционных осложнений// Int. J. Immunorehabilitation, 1999, 14, 292.

27. ДЕРЮГИНА М.С. и др. - Новые способы реабилитации больных со сложными послеопе-рационными грыжами// Int. J. Immunorehabilitation, 1995, 1, 80.

28. ДЖАВАХИШВИЛИ Н.А. и др. - Цитоморфологический анализ воздействия плаферона при экспериментальном инфаркте миокарда// Матер.конф."Проблемы клинич. и эксперим. фармакологии", Тб.,1990, 14-16.

29. ЖЕСТЯННИКОВ В.Д. - Репарация ДНК и нормальная жизнедеятельность клетки// Информ. бюлл. «Радиобиология», М.,1974, 16, 5–7.

30. ЗАСУХИНА Г.Д. и др. - Антимутагенное действие интерферона в клетках человека при воздействии быстрыми нейронами// Доклады АН СССР, 1982, 264, 5, 1250-1255.

31. Иммунологические методы// ЗИГЕЛЬ Э., БЭМ Э. // М.,"Медицина", 1979, с315.

32. ЗОЗУЛЯ А.А., ЛАДАКОВА Э.Г.- Значение регуляторных пептидов в функционировании иммунной системы// Иммунология, 1982, 2, 10-14.

33. ИСАКОВ В.А. – Клинико-патогенетические аспекты тяжелого гриппа// Аллергология и иммунология, 2002, 3, 1, 136-145.

34. КВРИВИШВИЛИ Г.И. и др. - Эффекты плаферона на вызванные ишемией циркуляторные метаболические и ультраструктурные сдвиги в головном мозге// Препринт АН Грузии, 1991, с17.

35. КИПИАНИ В.А. и др. – Окислительные процессы при пародонтите// Int. J. Immuno-rehabilitation, 2000, 2, 291

36. КОКОВА Л.Н., НЕСТЕРОВА И.В., КОВАЛЕВА С.В. – Виферон в программной иммунореабилитации лиц с персистирующей вирусно-бактериальной инфекцией респира-торного тракта// Int. J. Immunorehabilitation, 1998, 8, 31.

37. Справочник по клиническим методам исследования// КОСТ Е.А.,СТЕПКО М.И.// М.,"Медицина", 1975, с.185.

38. КУЗНЕЦОВА А.В. и др. – Свободнорадикальные механизмы вторичного иммуно-дефицита при воспалительных и аллергических заболеваниях легких// Int. J. Immunoreha-bilitation, 1995, 1, 55.

39. КУНЕВИЧ И.П. - Влияние стафилококковых экзотоксинов на иммунный статус орга-низма// Автореф. канд. дисс., Л.,1983, с26.

40. КУКУЛАДЗЕ Н.М. и др. – Влияние плаферона-ЛБ на продукцию медиаторов иммунного ответа – интерлейкин 1// Сб. трудов "Плаферон-95", Тб., 1995, 20-21.

41. КУПРАДЗЕ С.А. и др. – Изучение антивирусного эффекта плаферона-ЛБ на белых мышах, зараженных вирусом гриппа//Там же, 32-34.

42. ЛИШМАНОВ Ю.Б. - Использование энкефалинов для предупреждения стрессорного повреждения сердца в эксперименте// Бюлл.эксп.биол.мед.,1986, 9, 271-274.

43. Основы гистохимии// ЛУППА Х. // М., "Мир", 1980, с180.

44. МАНДЖАВИДЗЕ Н.Ш. и др. - Иммунономодулирующая терапия пероральным интер-фероном у детей с ОРВИ// Int. J. Immunorehabilitation, 1999, 12, 190.

45. МИРСАЕВА Г.Х. – Состояние свободно-радикального окисления липидов в тромбоцитах и антиоксидантной защиты у больных хроническим обструктивным бронхитом// Int. J. Immunorehabilitation, 2002, 4/1, 63.

46. МИХЕЛЬСОН В.М. - Болезнь репарации ДНК и их связь с канцерогенезом// М., ВНИИМИ, 1983, 8-12

47. НАКАШИДЗЕ И.Г., САНИКИДЗЕ Т.Н. – Нарушение окислительного метаболизма внутренних органов при травматическом шоке и коррекция плафероном-ЛБ// Аллерг. Иммунол.,2000, 1, 2, 452

48. НАНАВА В.И. и др. - Влияние препарата плаферон на иммунный статус больных сахарным диабетом// Сб. : "Плаферон", Тб., "Мецниереба", 1995, 49-52.

49. НАЦИАШВИЛИ Э.Я. и др. - Оценка эффективности иммуномодулирующей терапии плафероном больных с калькулезным холециститом// Int. J. Immunorehabilitation, 1999, 12, 336.

50. ПАВЛИАШВИЛИ Д.Г., МЕТРЕВЕЛИ Д.С. - Новый метод применения плаферона-ЛБ// Int. J. Immunorehabilitation, 1998, 8, 343.

51. ПАВЛИАШВИЛИ Д.Г., МЕТРЕВЕЛИ Д.С. - Влияние плаферона-ЛБ на метаболические изменения крови больных вирусным гепатитом В// Georg.Med.News, 1999, 10, 36-39.

52. ПАРАХАНСКИЙ А.П., АБАРБАРЧУК А.И. - Иммунокоррекция в хирургии// Int. J. Immunorehabilitation, 1999, 12, 344.

53. ПЕТРОВ Р.В. и др. - Регуляторное влияние гипофиз-адреналовой системы на миграцию стволовых клеток// В кн.:Нейрогумор. и фарм. коррекция иммунных реакций в эксп. и клинике, Л., "Медицина", 1975, 52-57.

54. ПИНЕГИН Б.В. и др. - Иммунодиагностика и иммунотерапия хирургических инфекций// Int. J. Immunorehabilitation, 1998, 10, 86.

55. ПОЗДНЯКОВА Л.И. и др. – Прогностическая ценность определения активности нейтро-филов и эластазы при заболеваниях пародонта// Int. J. Immunorehabilitation, 1998, 8, 554

56. Гнойный перитонит// САВЧУК Б.Д. // М.,"Медицина", 1979, с305.

57. Перитонит// СИМОНЯН В.С.// М.," Медицина", 1971, с234.

58. СИНЕЛЬНИКОВА Т.А., ЗАСУХИНА Г.Д. - Влияние интерферона на процессы репарации ДНК// Доклады АН СССР, 1981, 258, 5, 1231-1234.

59. Интерфероны в теории и практике медицины// СОЛОВЬЕВ В.Д., БЕКТИМИРОВ Т.А.// М., "Медицина", 1981, с 268.

60. ТАБОЛИН В.А. и др. - Актуальные вопросы перинатальной иммунологии// Int. J. Immu-norehabilitation, 1997, 6, 112.

61. ТАРАСОВ В.А. - Радиационный мутагенез в клетках эукариотов: количественные закономерности и молекулярные подходы// Автореф. докт. дисс.,М.,1975, с49.

62. ФЕКЛИСОВА Л.В. и др. - Терапевтическая эффективность рекомбинантного интерфе-рона при кишечных инфекциях у детей// Int. J. Immunorehabilitation, 1997, 4, 152.

63. ХАЧАПУРИДЗЕ Г.Г. - Хронические перестройки и синтез ДНК в клетках человека при стафилококковом сепсисе и его лечении// Автореф. докт. дисс.,Тб.,1993, с67.

64. ФЛЕТЧЕР Р., ФЛЕТЧЕР С., ВАГНЕР Е., – Клиническая эпидемиология// пер. с англ. // Медиц. справоч. М., 1998, 358с.

65. ХВАДАГИАНИ Г.Г. - Защитный эффект плаферона при острой тепловой ишемии почек// Автореф. канд. дисс.,Тб.,1990, с23.

66. ЧАВЧАНИДЗЕ Д.Г. - Защитное действие препарата плаферон при обструктивной нефропатии// Автореф. канд. дисс.,Тб.,1990, с21.

67. ЧХАИДЗЕ И.Г. и др. - Эффект орального инерферона у больных хроническим гепатитом В// Int. J. Immunorehabilitation, 1999, 12, 191

68. ШЕВЕЛЕВ А.И. - Изменение моторной функции кишечника у больных острым аппен-дицитом// Клинич. хирургия, 1973, 3, 25-29.

69. ШЕВЦОВА Т.П. и др. - К механизму антимутагенного действия интерферона: способность защищать систему репарации клеток человека// Бюлл.эксп.биол.мед.,1985, 5, 599-603.

70. ШУЛЬЖЕНКО В.И. и др. – Иммунно-морфологические параллели в прогнозировании клинических результатов лечения пародонтитов// Int. J. Immunorehabilitation, 1998, 8, 143

71. American Academy of Pediatrics Committee of Child heath Financing, Implementation principles and strategies for the State Children's Heath Insurance Program . Pediatrics. 2001; 107: 1214-1220

72. American Academy of Pediatrics. The medical home. Pediatrics 2002;110:184;6.

73. BABIUCH L. et al.. - Interim report on the effect of natural human interferon lozenges in patients seropositive for the HIV-I// Arch. Imm. Ther. Exp., 1993, 41, 213-216.

74. Baker M et al. Flavinoids inhibit estrogen binding to rat at rat alphafetoprotein Pros Exp. Biol..,1998 217, 317-321.

75. Bakhutashvili V., Chikovani T. Plaferon- a new immunomodulation. Intern J on Immunoreabilitation. 1995. 1, 29-33.

76. BAKHUTASHVILI V.I. et al. – Human placenta antioxydant compounds of peptide nature// Atherosclerosis, 1997, 134, 1999

77. BALCERSKA A. et al. - Evaluation of the efficacy of natural human interferon-alpha lozenges on the clinical course of childhood neoplasia// Arch. Imm. Ther. Exp., 1993, 41, 221-224.

78. Basco WT Jr. Highlights of the 2003 Pediatric Academic Societies' (PAS) Available at :http://www.medscape.com/viewarticle/457727. Annual Meeting. Accessed September 9, 2003.

79. Beckman JS., Koppenol WH. Nitric -Oxide, suoeroxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. Am. J. Physiol. 1996.Nov 271(5pt) c1424-37.

80. Belshe RB Gruber WC Mendelman PM, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A /Sydney) not contained in the vaccine. J. Pediatrics 2000: 136: 168-175.

81. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, et al. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. J Infect Dis 2000;181:1133--7.

82. BESANCON F., ANKEL F. - Inhibition of interferon action by glycoprotein hormones// C.R. Acad. Sci., 1976, 283, 1807-1812.

83. BEYER,W.E.P 2000 Routine Influenza vaccination for healthy Children-old Concept, New technologies. Arch. Dis. Child. 83; 461-462

84. Brias PA, Rodewald LE, Hinman AR, et al. Reviews of evidence regarding interventions to improve vaccination coverage in Children, adolescents, and adults. The Task Force on Community Preventive services, A. J. Prev. Med. 2000;18 (1 suppl) : 97-140.

85. BLALOCK J., STANTON G. - Common pathways of interferon and hormonal action// Nature, 1980, 283, 406-408.

86. BOCCI V. - Absorbtion of cytokines via oropharyngeal-associated lymphoid tissues// Clin. Pharmacokinet., 1991, 21, 411-416.

87. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW *Pediatrics*. 2003;112(2):363-367 Impact of the Rapid Diagnosis of Influenza on Physician Decision-Making and Patient Management in the Pediatric Emergency Department: Results of a Randomized, Prospective, Controlled Trial.

88. Bont L Heijnen CJ, Kavalaars A, et al. peripheral blood cytikine responses and desease severety in repiratory syncytial virus bronchiolities.Eur Resp. J 1999; 14:144-149.

89. Burtseva EL, Ivanova VT et al. properties of influenza A and B, isolated from Chick embry and in MDCK cell culture..Vopr Virusol, 2001 Jan-Feb;46(1)29-33.

90. Burkinskaia A.Virology. Moscow. Medicina 1988. p.347.

91. Burgner D., Rockett K., Kwiatkovski D., Nitric Oxide in infectious diseases. 1999, 81:185-188 (August).

92. CDC Severe morbidity and mortality associated with influenza in children and young adult 2003. MMWR.2003: 52 :837-40.

93. Centers for Disease Control and prevention. Expansion of Eligibility for influenza Vaccine through the Vaccines for Children Program MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51 (38) 874-875)

94. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended childhood immunization scheduleUnited States, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51:313

95. Chichua G A Sanikidze TV Bakhutashvili V I. Correction of the induction of Nitric ixide synthesis and free radical reactions in the experimental model of proliferate vitro-retinopathy by means of Plaferon LB preparation. Allergy and Clinical Immunology Vol. 2, N 1, March 2001.

96. CHIKOVANI T.I. et al. – Antioxydant action of immunomodulatory druds// Int. J. Immuno-rehabilitation, 1999, 12S, 14-19

97. Ckhikvishvili I. et al. Comparative characteristics of Phenol compounds and antioxidant activity of some Georgian and Spain red wine. Bull.Georgian Acad Sci. 2000, 2,161-166..

98. Chkhikvishvili et al Bull Georgian Acad. Sci 2000 v 2, p161

99. Cifu and Levinson Influenza JAMA 2000; 284; 2847-2849

100. Cohen G.H Nettleman MD Economic Impact of influenza Vaccination in preschool Children Pediatrics 2000. Vol. 106. No %, November 99 973-976.

101. Coiras MT, Perez-brena P, Garcia ML, Casas I. J Med. Virol. 2003, Jan; 69(1) 132-144. Simultaneous Detection of Influenza A,B, and C Viruses, Respiratory Syncytial Virus, and Adenoviruses in Clinical Samples Multiplex Reverse Transcription Nested-PCR assay.

102. Committee on Infectious Diseases 2002; Reduction of the Influenza Burden in Children. Pediatrics 110;1246-1252.

103. Couch, B.R., Influenza: Prospects for Control .2000 19 dec, Vol 133, Issue 12, Pg 982-998.

104. CUMMINS J. et al. - Oral therapy with human interferon// Arch. Imm. Ther. Exp.,1993, 41, 193-194.

105. Daley AJ, Nallusamy R, Issacs D. Comparizon of influenza A and influenza B virus infection in hospitalized children J Pediatr. child Health. 2000 Aug; 36(4):332-5

106. Daley, M.F., Barrow,J .,Pearson,K .,Crane, L.A>,Gao D.,Stevenson,J.M. et al. 2004 Identification and Recall of Children with Chronic Medical Conditions for Influenza Vaccination. Pediatrics 113 e26-33.

107. Delvis PJ, Roitt IM The immune system N.Engl.J.Med 2000; 343:37-49.

108. Duane W. Newton, Cindy F. Mellen, Barbara D. Baxter et al. Practical and Sensitive Screening strategy for detection of influenza Virus. Journal of Clin. Microb. November 2002, p 4353-4356, Vol. 40., No. 11.

109. Dunn, I.J., Woolstenhulme, R.D.Langer, J., Carroll K.C. Sensitivity of respiratory virus Culture When Screening with R-Mix Fresh Cells. 2004. J. Clin Microb.42: 79-82.

110. Edwards, K.M. Poehling, K.A. Influenza Virus Continues to Pose New Challenges.

111. Ericsen, W Bruusgaard,D. Knardahl, S. 2004 Work factors as Predictions of Sickness Absence Attributed to Airway Infections: a three Month Prospective Study of nurses' aides. Occup. Environ. Med 61:45-51.

112. FILIPIC B. et al. - Cell receptors for interferon and cortisol// ISM, 1978, 1 – A672, 3-4.

113. FILDS B. et al. – Fundamental Virology// N-Y, "Raven Press", 1989, v2, p.491.

114. Frederick G.Hayden, R Fritz, Monica C. Lobo, et al Local and Systemic Cytokine responses during Experimental Human Influenza A Virus Infection.J.Clin. Invest.Volume 101, Number 3, February 1999, 643-649

115. FORD E., WOLLAM D. - A study of the mitotic chromosomes of mice of the strong line// Exp. Cell. Res., 1963, 32, 320-326.

116. Gaglani:M.J. Piedra, P.A. Herscher, G.B. 2004. Direct and Total Effectiveness of the intranasal, Live-attenuated Cold-Adapted /Influenza Virus Vaccine Against the 2000-2001 Influenza A(H1N1) and B Epidemic in Healthy Children. Arch. Pediatric. Adolescent. Med. 158; 65-73.

117. GEORGIADES J. - A new approach to chronic viral disease therapy by cytokines// Arch. Imm. Ther. Exp., 1993, 41, 173-178.

118. St. George, K., N.M. Patel, R.A.harwtwig, D.R.Scholl, J.A.Jollick, L.M. et al. Rapid and sensitive detection of respiratory virus infections for directed antiviral treatment using R-Mix cultures. . J. Clin Virol. 2002. 24: 107-115

119. Gibaldi M. 2000 Vaccination Updates. E W.I.M. 173; 269-271

120. GILLESPIC J., LIU X., MARTIN W. – The effect of L-arginine on the response of the rat muscle to nerve stimulation// Br. J. Pharmacol., 1989, 88, 1080-1082.

121. GROLLMANN E. et al. - Relationships of structure and function of the interferon receptor to hormone receptors and establishment of the antiviral state// Canad. Res., 1978, 38, 4172-4176.

122. Glezen W.P. Neuzil K.M. Griffin M.R. Influenza and Hospitalization in Children N. Engl. J. Med., June 8, 2000; 342(23): 1752-1753.

123. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL Piedra PA, Couch RB. Impact of Respiratory Virus Infections on Persons With Chronic Underlying Conditions. JAMA.2000;283:499-505

124. Global alliance for Vaccines and Immunization. Immunization focus. Geneva:United nations Preparatory Educational, Scientific, and cultural Organization November 2000:1-9.

125. Gordon Ada. Vaccines and Vaccination 2001, October 4, Vol 345: 1042-1053. Number14.

126. Habib-bein, N.F., Beckwith, W.H. Mayo, D., Landry, M.L., Comparison of SmartCycler Real-Time reverse Transcription-PCR Assay in Public Heath laboratory with Direct Immunofluoroscence and Cell Culture assays in Medical Center for Detection of Influenza A Virus. . Journal of Clin. Microb 2003. 41; 3597-3601.

127. Hay AJ, Gregory V. Douglas AR, Lin YP. The Evolution of Human Influenza Viruses. Philos Trans R Soc Lond B Biol. Science.. 2001; 351:1861-1870.

128. Hayden Frederick G , Fritz R,. Lobo Monica C , et al Use of the Oral Neuraminidasa inhibitor Oseltamivir in Experimental human Influenza. JAMA 1999 October 6 Vol. 282. No 13 1240-1246. Randomized controlled Trial for prevention and Treatment.

129. Hector S Izurieta MD M.PH.William W. Thompson Ph.D. et al Influenza and Rates of Hospitalization for Respiratory Disease among Infants and Young ChildrenVol. 342:232-239 January 27, 2000. Number.4.

130. Humistone SG, Iwane M., Schaffer SJ, et al. Physician Prescriptions on the Feasibility of Universal Influenza Vaccination for Young Children. (abstract) 907) Presented at the 2002 Pediatric Academic Societies' annual Meeting; May 5, 2002; Baltimore, MD

131. Influeza hurts Children, too.2000.Journal watch infectious diseases. 12-12

132. Influenza virus Continues to Pose New Challenges 2001 Pediatrics Vol 108 No 4 p 1004-1005.

133. Ison, M., and F Hayden. 2001. Therapeutic options for the management of influenza. Curr. Opin. Pharmacol.2001, !;482-490

134. Iwane MK, Schwartz B. Pediatric influenza immunization; should healthy children be vaccinated? Pediatric. Ann. 2001; 30: 354-357.

135. Izurieta h, Thompson W, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children N Eng J. Med 2000; 342: 232-239

136. James J. Dunn, Chris Gordon, Christy Kelley, and Karen C. Carroll. Comparison of the Denka –Seiken INFLU A-B-Quick and BD Directiigen Flu A=B Kits with Direct Fluorescent-Antibody Straining and Shell Vial Culture Methods for Rapid Detection of Influenza Viruses. . Journal of Clin. Microb, May 2003, P 2180-2183; Vol. 41, No.5.

137. Jason T Newman Jeffrey M .Riggs, Sonja R. Surman et al. Generation of recombinant Human Parainfluenza Virus Type 1 vaccine candidates by Importation of Temperature-Sensitive and Attenuating Mutations from Heterologous Paramyxoviruses .Journal of Virology. February, 2004. p2017-2028.Vol 78 No 4.

138. Johnson M.V Korsantia B.M. Gachechiladze A.G. Clinical and Immunotropic effects of Plaferon and Phenovin in Children with Influenza Infection. 2003, N9 September. (102)

139. JONDAL M. et al. - Surfaxe markers human T and B lymphocytes. A large population of lympho-cytes forming nonimmune rossette with sheep red blood cells// J. Exp. Med., 1972, 136, 207-222.

140. Kawakami c, Shimizu H, Watanabe S, et al Evaluation of immunochromatography method for rapid detection of influenza A and B viruses. Kansenshogaku Zasshi; 2001 Sep; 75: 75(9): 792-9.

141. KAY N., ALLEN J. - Endorphins stimulate normal human peripheral blood lymphocyte natural killer activity// Life Sci., 1984, 35, 1, 52-59.

142. Kilbourne ED What are the prospects for a universal influenza vaccine? Nat Med 1999;5:1119-1120.

143. Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo PM, et al. Does influenza vaccination exacerbate asthma? Analysis of large cohort of children with asthma. Vaccine Safety Datalink Team. Arch. Family Med. 20000; 9:617-623.

144. Kneyber MCJ Treatment and prevention of the respiratory Syncytial virus infection Mol.HA de Groot R. Eur. J.Pediatr 2000; 159, 399-411

145. Kobuchi H, Packer L.Biochem Mol Biol Int 1997 Sep 43 (1);141-52 Bio-normalizer modulates interferon-gamma-induced nitric production in the mouse macrophage cell line RAW 264,7

146. Korsantia N.B. needs Russian fonts

147. Korsantia N. Katsitadze A. Study of Immune status of patients with acute herpetic stomatitis and immunocorrection with plaferon and phenovine. Annals Tbilisi State med. University, 2002, XXXVII, 87-92.

148. Korsantia, b., Chitiashvili K., et al. Immunomodulating action of plaferon-LB lingval form. Experimental and Clinical Medicine. 2000/N2(3)

149. KUTUBIDZE R. et al. - Veranderungen des Immunostatus bei Kindern mit einer Acuten chirurgichen Infection// Pediatr. Grenzgel, 1991, 30, 5, 433-438.

150. Kvitaishvili I, Bakhutashvili V. et al. The Efficiency of Plaferon-LB in Case of acute respiratory infections. Georgian Medical News, 1999, 05-08 3-4. p.102-103.

151. Kydjaze I.B. needs Russian Fonts (from referencies of 89)

152. Legg J.P., Hussain I.R., Warner J.A., Johnston S.L., and Warner J.O. Type 1 and Type 2 Cytokine Imbalance in Acute Respiratory Virus Bronchiolitis. Am.J.Respir. Crit.Care Med.Sept 15, 2003; 168(6) 633-639.

153. Levin Acron. Vaccines Today. Ann.Intern Medicine 17 oct. 2000. vol. 133.Issue 8/ P.661.

154. LOMNICZI A. et al. – Role of nitric oxide in salivary secretion// Neuroimmunomodulation, 1998, 5, 226-233

155. MANCINI G. et al. - Immunochemical quantification of antigens by single radial immuno-diffusion// J. Immunochemistry, 1965, 2, 235-254.

156. Margaret B, Rennels M.B. Meissner H.C. Technical Report; Reduction of the Influenza Burden in Children. 2002Pediatrics 110; e 80-80

157. Masihi KN, hadden JW Protection by methyl iosine monophosphate (MIMP) against aerosol influenza virus infection in mice. Int. Immunopharmacology. 2002 may:2(6):835-41.

158. Mathew F. Daley, Jennifer Barrow, Kelyn Pearson, Lori A, et al. Identification and Recall of Children with Chronic Medical Conditions for influenza vaccination. Pediatrics, Jan. 2004; 113; c 26-33.

159. McIntosh, K. Lieu, T. 2000. Is it time to give Influenza Vaccine to healthy Infants? N England J. Med 342; 275-276

160. Mentel R, Ilgert U Wegner U et al Molecular and clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections in hospitalized children. Med. Microbiol. Immunol.(Berl). 2004 Jan 14.

161. Monto A., Moutl A. and Sharp S. 2000 Effect of zanamivir or duration and resolution of Influenza Symptoms,. Clin Ther; 22: 1294-1305.

162. Monto et al Clinical Signes and Symptoms predicting Influenza infection. Arch Intern med 2000 160; 3243-3247.

163. Mulloody JP and Barker WHImpact of Type A influenza on children: a retrospective study. American Journal of Public Health 1999.Vol 72, Issue 9 1008-1016

164. National Vaccine Advisory Committee and Ad Hoc Working Group for the Development of Standards for Child and Adolescent Immunization Practices. Standards for child and adolescent immunization practices. In: Proceedings of the National Vaccine Advisory Committee Meeting (Washington, DC). 2002

165. Neuzil Km, Mellen BG, Wrght Pf, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, the courses of antibiotics in children. N Engl J Med 2000;342:225-231

166. Glezen W.P. Neuzil K.M. Griffin M.R. Influenza and Hospitalization in Children N. Engl. J. Med., June 8, 2000; 342(23): 1752-1753.

167. Nicholson Karl G., John M Wood and Maria Zambon, Influenza. The Lancet Vol.362 issue 9397 22 November 2003, Pages 1733-1745.

168. Noyola DE, Paredes AJ, Clark B, Demmler GJ Evaluation of Neuraminidaze detection assay for thr rapid detection of Influenza A and B virus in chlidren. 2000. Pediatr. Dev. Pathol, mar-Apr; 3(2); 162-7

169. Noyola, D.E.,Clark, F.T. O'Donnell, R.L. Atmar, J.Greer, and g.J.Demmler. Comparison of a new neuraminidase detection assay with an enzyme immunoassay, immunfluorescence, and culture for rapid detection of influenza a and B in nasal wash specimens; . J. Clin Microb. . 2000; 38;1161-1165.

170. ORLANDO J., MCCOY A. - Chromosoma damage inhibition in diploid cells by interferon preparations// Rad. Res., 1980, 81, 262-268.

171. Palase Peter and Garcia-Sastre Adolfo. Influenza Vaccines: Present and future.J Clin Invest; July 2002, Vol.110, Nimber 1,9-13 2002.

172. Peter N.M. Kim, Young-Guen Kwon et al. Regulation of caspases by Nitric Oxide. Annals of the New-York Academy of Sciences. 2002,962:42-52

173. Peter G Szilagyi, Marica K Iwane, Stanley Schaffer, Sharon G Humistone et al. Potential Burden of Universal Influenza Vaccination of Young Children on Visits to Primary Care Practices. Pediatrics Vol. 112 No 4 October 2003 pp 821-828.

174. Prevention and Control for influenza; Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR Morb. Mortal WKLY Rep 1999; 48; 1-28.

175. Prevention and Control for influenza; Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR Morb. Mortal WKLY Rep 2000, 49, 1-10

176. Price E., Gaszevska-Mastariarz A. and Moskophidis D. The Role of Alfa/Beta and gamma Interferons in Development of Immunity to Influenza A Virus in Mice. J Virol, May 1, 2000. 74(9) 3996-4003.

177. Poehling et al Bedside Diagnosis of Influenzavirus Infections in Hospitalized children. Pediatics 2002;110;83-88.

178. Polack FP, Karron RA.. The future of respiratory syncytial virus vaccine development. Pediatr Infect Dis J. 2004 Jan; 23(1 Suppl):S65-73.

179. Quach, C., Newby, D. Daoust G. Rubin, E. McDonald, J. 2002, Quick View Influenza Test for Rapid Detection of Influenza A and B Viruses in a Pediatric Population. Clin. Diagn lab. Immunology. 9; 925-926

180. Quach, C., Piche-Walker, L Platt, Moore D. Risk Factors Associated with Severe Influenza Infections in Childhood; Implications for Vaccine Strategy. 2003; Pediatrics 112, e 197-201.

181. Quinlivan, M., Gullinane, A., Nelly, M., van Maanen, k, et al. Comparison of sensitivities of virus Isolation, Antigen detection and Nucleic Acid Amplification for Detection of Equine Influenza virus. . Journal of Clin. Microb. 2004;42: 759-763.

182. Rennals, M. Meissner, H.C. 2001. New Developments in Prevention and Treatment of Influenza. AAP News. 18; 274-275.

183. Rennals, M. Meissner, H.C Technical Report Reduction of the Influenza burden in Children pediatrics, December 1, 2002: 110(6) e80-80.

184. Rimmelzwaan G.F., M.M.J.W.Baars, p. de Lijster, et al Inhibition of Influenza Virus Replication by Nitric Oxide. J Virol. ,October, 1999. 73(10) 8880-8883

185. Robakidze R.,MT., Chikovani TU, Panchulia I.,Sanikidze TB., "Antioxidant action of Immunomodulatory drug-Plaferon LB in experimental Thyroid pathology". Int. J Immunoreabilitation 12(Suppl): 14-19, 1999.

186. Schätz, F. Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland; S. Cloarec, S. Laude, GfK Health Care. Nürnberg, Germany Influenza Diagnosis and Treatment Clin Drug Invest 23(1):11-20, 2003. © 2003 Adis International Limited

187. Schätz, S. Cloarec, S. Laude. Influenza Diagnosis and Treatment Impact of New Antivirals on Perceived Treatment Behaviours During Recent Influenza Outbreaks. Clinical Drug Investigation [TM] 03/06/2003

188. Scott A. Harper, Keiji Fukuda, Nancy J. Cox, Carolyn B. Bridges. Using Live, Attenuated Influenza Vaccine for Prevention and Control of Influenza. Supplemental Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). September 26, 2003 / 52(RR13);1-8

189. Shortridge and J.S.M.Peiris 2002 Evaluation of the Directive Flu A+B test for rapid diagnosis of influenza virus type A and B infections. . 2000Microb.2002. 40: 1675-1680

190. SPRINGALL D. et al. – Immunological detection of nitric oxide synthase in human tissue// Histochemistry, 1992, 98, 259-266

191. Souza JM., daikhin E., Yudkoff M., et al. Factors determining the selectivity of protein tyrosine nitration. Arch Biochem Biophys 199, 371: 169-178

192. Stamboulian D, Bonvehi PE, nacinovich FM Cox N Influenza infect Dis Clin Noth Am 2000 Mar;14 (1):141-66.

193. STANTON G. et al. - Modulation of natural virus defence system by low concentrations of interferon at mucosal surfaces// J. Interferon Res., 1990, 10, 599-603.

194. Stephenson I, Nicholson KG. Influenza: Vaccination and treatment. European Respiratory Journal. 2001, Jun: 17 (6) 1282-93.

195. Suzuki Y, Nei M. Origin and evaluation of influenza virus hemaglutinin gene. Mol. Biol. Evol. 2002 Apr:19 (4) : 501-9.

196. SUTTON I. - Effects of acute hypoxia on the hormonal response to exercise// J. Appl. Phisiol., 1977, 42, 4, 587-590.

197. Titus MO, Wright SW. Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infection. Pediatrics. 2003; 112:282-284.

198. Thomas N Saari American Academy of Pediatrics Pediatrics. Jul 2003;112;193-198.

199. Thompson W W, Shay DK, Weintaub E, et al. Mortality Associated with Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the United States. JAMA 2003; 289:179-186

200. Treanor John, Influenza Vaccine- Outmaneuvering Antigenic Shift and Drift.The New England Journal of Medicine Volume 350:2180220 Jan, 15,2004. Num.3.

201. Tsitoura D,C., Kim S., Dabbagh K., G.berry et al. Respiratory Infection with influenza A Virus Interferes with the Induction of Tolerance to Aeroallergens. J Immunol. September 15, 2000, 165 (6) 3484-3491.

202. Tsukahara Y., Morisaki T., Horita Y., Torisu M., Tanaka M., Expression of inducible nitric oxide syntase in circulating neutrophils in the sistemic inflamatory response syndrome and septic patients. World J Surg. 1998, 22 771-777.

203. Update: Influenza associated deaths reported among children aged <18 years-United States, 2003-04 Influenza season. JAMA. 2004: 291-688.No.6, February 11.

204. Vanin p159 J Int Immunoreabilitation need Russian fonts (Gongadze et all)

205. Wang ZQ, Wei CC, Sharma M., et al. A conserved Val lle switch near the heme pocket of animal bacterial nitric oxide syntases helps determine their distinct catalytic profiles. J Biol Chem 2004, Feb 19.

206. Wareing, M. and Tannock, G. Live attenuated vaccines against influenza; an historical review. 2001. Vaccine 19. 3320-3330.

207. Watanabe T., Watanbe, Ito H, G. Kida H. kawaoka Y. Influenza A Virus can udergo multiple cycles of replication without M2 ion channel activity. 2001. J. Virol. 75;5656-5662

208. Watson S., Abil H. - Immunocitochemical localisation of metenkefalin// Life Sci.,1977, 21, 5, 357-263.

209. Webby RJ, Webster RG Emergence of Influenza A Viruses. 2001 Philos. Trans. R Soc. Lond B Biol Dec. 29;356(14160 1817-28.

210. Weir, E. 2003 Influenza in Children Can. Med. Assoc. J.169;1052-1052.

211. White T., Lavoie S, nettleman MD. Potential cost savings attributable to influenza vaccination of school-aged children. Pediatrics. !999; 103(1)

212. Wohileben, G. Muller, J Tatsch, U. et al. Influenza A virus infection inhibits the efficient recruitment of Th2 cells into airways and development of airway eosinophilia. J. Immunol. 170: 4601-4611.

213. Yamamoto, N. S. Suzuki, A. Shirai, M. Suzuki, et al 2000. dendric cells are associated with augmentation of antigen sensitization by influenza A virus infection in mice. Eur. J. Immunol. 30:316-326.

214. Yamamoto, N. S. Suzuki, Y. Suzuki, A. Shirai, et al Immune response induced by airway sensitization after influenza A Virus infection depends on timing of antigen exposure in mice. J. of Virology, January, 2001, p 499-505. Vol.75, No 1.

215. Yang TY, Lu CY, Kao CL, et al Clinical manifestations of parainfluenza infection in children. J Microb. Immunol. Infect. 2003 Dec: 3694) 270-4.

216. ZIELINSKA W. et al. - Treatment of fourteen chronic active HBsAg hepatitis patients with low dose natural human interferon-alpha administered orally// Arch. Imm. Ther. Exp., 1993, 41, 241-247.

217. ZIELINSKA W. et al. - Treatment of six patients with chronic active HCV hepatitis with low dose natural human interferon-alpha administered orally// Arch. Imm. Ther. Exp.,1993, 41, 253-258.