

ენლოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის გავლენა  
კოსტინზარქტური პაციენტების პრობნოზზე და მისი კორექციის  
შესაძლებლობები

დოქტორანტი: ნათია ასიტაშვილი

ხელმძღვანელი- პროფ. პავლე მაჭავარიანი



# I შესავალი

## 1. 1. კორონარული არტერიების დაავადების გავრცელება და პროგნოზული ასპექტები [1,2]

კორონარული არტერიების დაავადება-(კად) გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებებიდან ყველაზე გავრცელებული დაავადებაა და მოსახლეობის სიკვდილობის უხშირეს მიზეზს შეადგენს.

სხვადასვა ჯგუფის ქვეყნებში გულის იშემიური დაავადების გამოვლენის და მისით გამოწვეული ლეტალობის სიხშირე მნიშვნელოვნად განსხვავდება.

ეკონომიკური განვითარების მიხედვით ქვეყნები იყოფა 2 ჯგუფად:

- 1) მაღალშემოსავლიან ქვეყნებად და
- 2) საშუალო- ან მაღალშემოსავლიან ქვეყნებად.

მეორე ჯგუფი კიდევ იყოფა 6 ეკონომიკურ-გეოგრაფიულ რეგიონად:

აღმოსავლეთ ევროპა და ცენტრალური აზია,

აღმოსავლეთ აზიის და წყნარი ოკეანის აუზის ქვეყნები,

სამხრეთ აზია,

სუბსაჰარული აფრიკა,

შუა აღმოსავლეთი და ჩრდილოეთ აფრიკა,

ლათინური ამერიკა და კარიბის კუნძულები.

გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით გამოწვეული ლეტალობისა და შრომისუნარობის წლების პროცენტობა საერთო ლეტალობისა და შრომისუნარიანობის შეზღუდვის წლებთან მიმართებით ეკონომიკურ-გეოგრაფიულ ჯგუფებში:

გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებითა და კად-ით გამოწვეული ლეტალობის პროცენტობა საერთო ლეტალობასთან მიმართებით ეკონომიკურ-გეოგრაფიულ ჯგუფებში შემდეგნაირად არის განაწილებული:

**გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით გამოწვეული ლეტალობა:**

მაღალშემოსავლიანი ქვეყნები – 38.5%-ს,

საშუალო- და დაბალშემოსავლიანი ქვეყნებში ერთად-27.6%,

აღმოსავლეთ ევროპა და ცენტრალური აზია-58.1%,

აღმოსავლეთ აზიის და წყნარი ოკეანის აუზის ქვეყნები-30.6%,

სამხრეთ აზია-25.2%, სუბსაჰარული აფრიკა-9.7%,

შუა აღმოსავლეთი და ჩრდილოეთ აფრიკა- 35.0%,  
ლათინური ამერიკა და კარიბის კუნძულები-27.8%.

**კად-ით გამოწვეული ლეტალობა**

მაღალშემოსავლიანი ქვეყნები – 17.3%-,  
საშუალო- და დაბალშემოსავლიანი ქვეყნებში ერთად-11.8%,  
აღმოსავლეთ ევროპა და ცენტრალური აზია-29.7%,  
აღმოსავლეთ აზიის და წყნარი ოკეანის აუზის ქვეყნები-8.9%,  
სამხრეთ აზია-13.5%,  
სუბსაჰარული აფრიკა-3.2%,  
შუა აღმოსავლეთი და ჩრდილოეთ აფრიკა- 16.9%,  
ლათინური ამერიკა და კარიბის კუნძულები-10.9%

გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებითა და კად-ით გამოწვეული შრომისუნარიანობის შეზღუდვის წლების პროცენტობა შრომისუარიანობის შეზღუდვის საერთო წლებთან მიმართებით ეკონომიკურ-გეოგრაფიულ ჯგუფებში შემდეგნაირად არის განაწილებული:

**გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით გამოწვეული შრომისუნარიანობის შეზღუდვა:**

მაღალშემოსავლიანი ქვეყნები- საერთო ინვალიდობის 20%  
საშუალო- და დაბალშემოსავლიანი ქვეყნებში ერთად-12.9%  
აღმოსავლეთ ევროპა და ცენტრალური აზია- 32.8%  
აღმოსავლეთ აზიის და წყნარი ოკეანის აუზის ქვეყნები-15.3 %  
სამხრეთ აზია-12.5 %  
სუბსაჰარული აფრიკა-14.5 %  
შუა აღმოსავლეთი და ჩრდილოეთ აფრიკა- 4.4%  
ლათინური ამერიკა და კარიბის კუნძულები-11.3%

**კად-ით გამოწვეული შრომისუნარიანობის შეზღუდვა:**

მაღალშემოსავლიანი ქვეყნები- საერთო ინვალიდობის 8.3%  
საშუალო- და დაბალშემოსავლიანი ქვეყნებში ერთად-5.2%  
აღმოსავლეთ ევროპა და ცენტრალური აზია- 15.6%  
აღმოსავლეთ აზიის და წყნარი ოკეანის აუზის ქვეყნები-4.1%  
სამხრეთ აზია-6.3%  
სუბსაჰარული აფრიკა-1.3 %

შუა აღმოსავლეთი და ჩრდილოეთ აფრიკა- 6.6%  
ლათინური ამერიკა და კარიბის კუნძულები-4.2%

როგორც ჩანს, ყველაზე მაღალი გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებითა და კად-ით გამოწვეული ლეტალობა და ინვალიდობა აღინიშნება აღმოსავლეთ ევროპისა და ცენტრალური აზიის ჯგუფში, რომელიც ყოფილი საბჭოთა კავშირის ქვეყნებისაგან შედგება და ამ ჯგუფს გარდამავალი ეკონომიკის ქვეყნებსაც უწოდებენ. ამ ქვეყნებში შედის საქართველოც. ამ ჯგუფში სიკვდილობის 58% გამოწვეულია გულსისხლძარღვთა დაავადებებით და დაახლოებით 48% კად-ითა და ცერებროვასკულური დაავადებებით.

ამ გეოგრაფიულ-ეკონომიკური ჯგუფში შემავალ ქვეყნებში გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებითა და კად-ით გამოწვეული ლეტალობისა და ინვალიდობის სიხშირე ასევე განსხვავებულია და განსაკუთრებით მაღალია რუსეთში, უკრაინაში, ბელორუსიასა და ბულგარეთში. აღსანიშნავია ისიც, რომ ამ ქვეყნებში კარდიო-ვასკულარული და კად ლეტალობა-შრომისუნარიანობის შეზღუდვის მაჩვენებელი თანდათან იზრდება და იკლებს სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა. მაგ. რუსეთში 1986 წლის მონაცემებით მამაკაცთა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 71.6 წელი, ახლანდელი მონაცემებით კი არის 59 წელი. ქალებში სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის მაჩვენებელი 1986 წლის მონაცემებთან შედარებით არ შეცვლილა და შეადგენს 72 წელს.

ჩეხეთში, უნგრეთსა და პოლონეთში კი გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებითა და კად-ით გამოწვეული ლეტალობისა და შრომისუნარიანობის შეზღუდვის სიხშირე 90-იანი წლების შემდეგ შემცირდა, თუმცა დასავლეთ ევროპის ქვეყნებთან შედარებით კვლავ მაღალი რჩება.

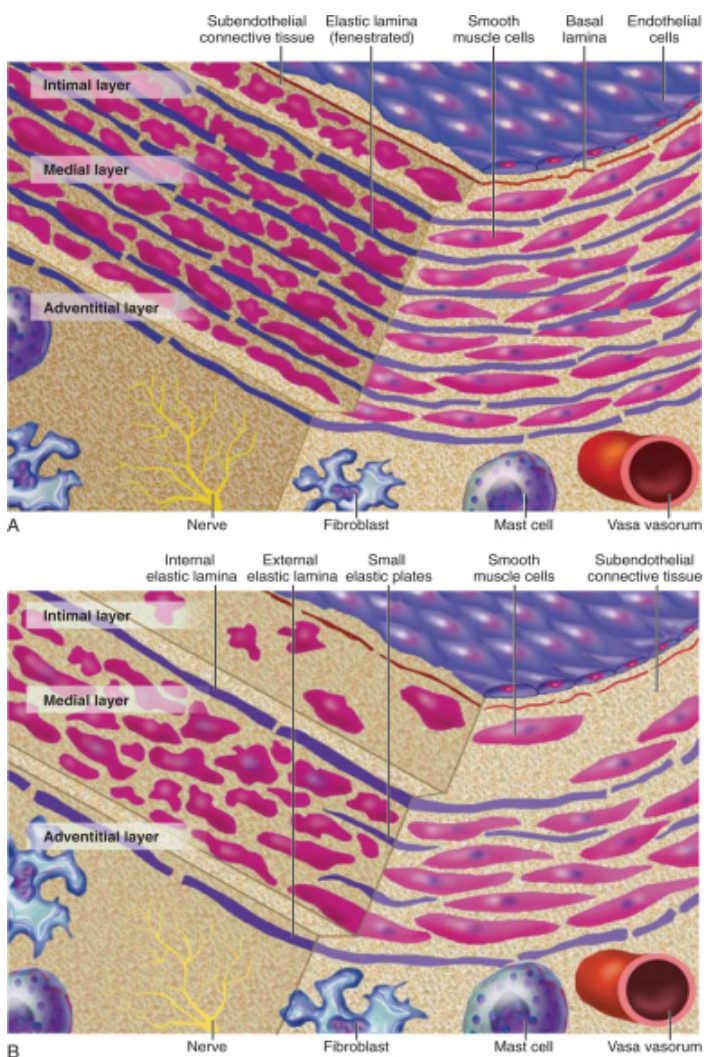
არ არსებობს ზუსტი მონაცემები გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით და კად-ით გამოწვეული ლეტალობისა და შრომისუნარიანობის შეზღუდვის სიხშირის შესახებ საქართველოში, თუმცა სავარაუდოდ აქაც სხვა პოსტსაბჭოურ ქვეყნების მსგავსად კად ლეტალობა-შრომისუნარიანობის შეზღუდვის მაჩვენებელი დასავლეთ ევროპის ქვეყნებთან შედარებით მაღალი რჩება. ბოლო წლებში კად-ით გამოწვეული ლეტალობის შემცირება 90-იან წლებთან შედარებით გამოწვეულია კორონარული რევასკულარიზაციის ხელმისაწვდომობით.

## II. ლიტერატურული მიმოხილვა

## 2.1 სისხლძარღვთა ენდოთელიუმი და მისი დისფუნქცია

### 2.1.1. ნორმალური არტერიის სტრუქტურა და ფიზიოლოგია.

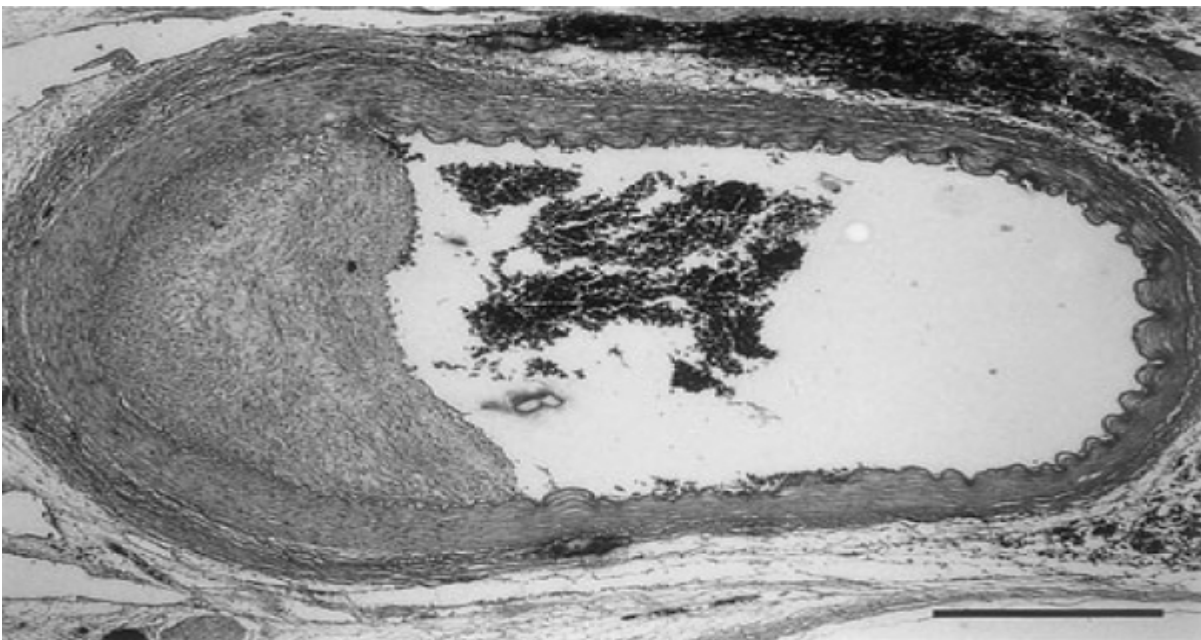
ათეროსკლეროზის პათოგენეზის გასარკვევად მნიშვნელოვანია არტერიების ნორმალური ანატომიისა და ბიოლოგიის ცოდნა. ნორმალური არტერიები 3 შრისაგან შედგება: შიგნითა- ინტიმა, შუა- კუნთოვანი შრე და ადვენტიცია. ინტიმა შუა კუნთოვანი შრისაგან გამოყოფილია შიგნითა ელასტიური ფირფიტით. შუა კუნთოვანი შრე ინტიმისაგან გამოყოფილია შიგნითა ელასტიური ფირფიტით და ადვენტიციისაგან გარეთა ელასტიური ფირფიტით.



სურათი N 2.1. ელასტიური და კუნთოვანი არტერიების აგებულება. [1]

ინტიმა.

სისხლძარღვის შიგნითა შრეა ინტიმა. იგი დაბადებისას თხელია. ინტიმას ხშირად აიგივებენ ერთშრიან ენდოთელიუმთან, რომელიც ესაზღვრება ბაზალურ მემბრანას. სინამდვილეში ინტიმას აგებულება გაცილებით რთული და ჰეტეროგენულია. ერთშრიანი ენდოთელიუმი ესაზღვრება ბაზალურ მემბრანას, რომელიც შეიცავს IV ტიპის კოლაგენს, ლამინინს, ფიბრონექტინს და სხვა ექსტრაცელულური მატრიქსის მოლეკულებს. ასაკის მატებასთან ინტიმის აგებულება რთულდება და შეიცავს არტერიული გლუვი კუნთების უჯრედებს და ინტერსტიციულ (I და III ტიპის) კოლაგენს. გლუვიკუნთოვანი ბოჭკოების ქმნიან ინტიმის მატრიქსულ კომპონენტებს. ენდოთელიუმის სტრუქტურა და ფუნქცია ქვემოთ იქნება განხილული. არსებობს პათოლოგიური-გასქელებული ინტიმა-ათეროსკლეროზის დროს. არსებობს ასევე ფიზიოლოგიურ პირობებში გასქელებული ადგილები არტერიებში, მაგ. მარცხენა კორონარული არტერიის წინა დასწვრივი ტოტის ან საძილე არტერიის ინტიმის გასქელება ე. წ. ბალიში. თუმცა ეს ბალიშები შემდგომში ათეროსკლეროზის პოტენციური ადგილებია. [3] ინტიმის დიფუზურად გასქელება ყოველთვის არ ასოცირდება ლიპიდების დაგროვებასა და ათერომასთან.



სურათი 2.2. საძილე არტერიის ინტიმის “ბალიშები”. [3]

ინტიმა შუა კუნთოვანი გარსისგან გამოყოფილია შიგნითა ელასტიური ფირფიტით

შუა გარსი მოთავსებულია შუა და შიგნითა ელასტიურ მემბრანებს შორის. არტერიულ გლუკუნთოვან უჯრედებს შეკუმშვა და მოღუნება შეუძლიათ, რითაც სისხლძრღვთა ტონუსს არეგულირებენ. გლუკუნთოვანი უჯრედები კომპლექსურ ექსტრაცელულურ მატრიქსს ასინთეზებენ, რომლებიც სისხლძარღვოვანი ჰემოსტაზის შენარჩუნებასა ასევე ათეროსკლეროზული დაზიანების ფორმირებას ახდენენ. ამ უჯრედებს მიგრირებისა და პროლიფერაციის უნარი აქვთ, იწვევენ ათეროსკლეროზული დაზიანებას, რესტენოზსა და სტენტის სტენოზირებას. არტერიული გლუკუნთოვანი უჯრედების სიკვდილი ათერომატოზური ფოლაკებისა და ანევრიზმების ფორმირებას. ელასტიური არტერიებს, მაგ. აორტის მედიას კარგად განვითარებული კონცენტრული შრე აქვთ, რომელიც გახვეულია ელასტინით მდიდარი ექსტრაცელულური მატრიქსის ორ შრეში. მას 2 ძირითადი ფუნქცია გააჩნია: მარცხენა პარკუჭის სისტოლით წარმოქმნილი დიდი ენერჯის შენახვა სქელი არტერიების კედლების მიერ და არტერიების სტრუქტურული ინტეგრაცია. კუნთოვანი არტერიების შუა გარსს ნაკლებად სტერეოტიპური აგებულება აქვს. გლუკუნთოვანი ბოჭკოების პროლიფერაცია იშვიათად ხდება.

შუა კუნთოვანი გარსი ადვენტიციისაგან გამოყოფილია გარეთა ელასტიური ფირფიტით.

### **არტერიული გლუკუნთოვანი უჯრედების ემბრიოგენეზი.**

არტერიული გლუკუნთოვანი უჯრედები სხვადასხვა წინამორბედებისაგან წარმოიქმნება. მას შემდეგ, რაც წარმოიქმნება სისხლძარღვების წინამორბედები-ენდოთელური მილები, ხდება მათი მიგრაცია და გარდაქმნა პერიციტებად (გლუკუნთოვანი უჯრედების მსგავს უჯრედებად). დასწვრივი აორტისა და სხეულის ქვედა არტერიების გლუკუნთოვანი უჯრედები მეზოდერმიდან მიიღება, სხეულის ზედა ნაწილის არტერიების გლუკუნთოვანი უჯრედები-ნეიროექტოდერმიდან, რომლებიც ნერვული ღეროს დახურვამდე გამოიყოფა, კორონალური არტერიების გლუკუნთოვანი უჯრედები კი მეზოდერმული ორგანოდან-პრეპიკარდული ორგანოდან. გლუკუნთოვან უჯრედებსაც ჰეტეროგენობა ახასიათებთ.

## ადვენტიცია.

ადვენტიცია სისხლძარღვის გარეთა შრეა, რომელიც შედგება ფიბრობლასტებისა და პოხიერი უჯრედებისაგან. აქ უჯრედები სხვა შრეებთან შედარებით, მქსერადაა განლაგებული. ადვენტიციაში ლოკალიზებულია და ნერვული დაბოლოებები. ბოლო პერიოდში დადგინდა, რომ ადვენტიციურ გარსში არსებული მასტოციტები გარკვეულ როლს თამაშობენ ათერომისა და ანევრიზმის განვითარებაში, მაგრამ ეს აღმოჩენა ზუსტად დადასტურებული არ არის ადამიანებში.

### 2.1.2 სისხლძარღვთა ენდოთელიუმი. [1]

სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის სტრუქტურა და ფუნქცია.

სისხლძარღვის სხვა შრეებთან შედარებით, ენდოთელიუმს უკავია სტარატეგიულად მნიშვნელოვანი პოზიცია და განიცდის მექანიკური და ჰორმონული ფაქტორების პირდაპირ ზემოქმედებას. 70 წლის მამაკაცებში ენდოთელიუმი დაახლოებით 7 კმ სიგრძისა და 1600-1900 გრ. მასის ორგანოა. ენდოთელიუმი მოისაზრება როგორც ენდოკრინული, აუტოკრინული და პარაკრინული ორგანო, რომელიც მთავარ როლს თამაშობს სისხლძარღვოვანი ტონუსის შენარჩუნებაში.

არტერიის ინტიმის ამომფენი ენდოთელიოციტი პირდაპირ კონტაქტშია სისხლზარღვში მოცირკულირე სისხლთან. არტერიული ენდოთელიოციტებს სისხლძარღვოვანი ჰომეოსტაზის მრავალი რეგულატორული ფუნქცია გააჩნიათ. [4] ენდოთელიოციტები წარმოადგენენ ერთადერთ როგორც ბუნებრივ, ისე სინთეზურად შექმნილ ზედაპირს, რომელთან კონტაქტის დროს სისხლი რჩება თხევად მდგომარეობაში. სისხლძარღვებში სისხლის თხევად მდგომარეობაში შენარჩუნება შემდეგი მექანიზმებით ხორციელდება:

ენდოთელიოციტის ზედაპირზე ხდება ჰეპარინის სულფატის პროტეოგლიკანური მოლეკულების ექსპრესია. ეს მოლეკულები ჰეპარინის მსგავსად ანტითრომბინ III-ის კოფაქტორს წარმოადგენენ. თრომბინი ახდენს პროტეინების ენდოთელიოციტის S და C-ს სინთეზს.



წარმოქმნილი თრომბი შეიძლება დაიშალოს ენდოთელიუმის აქტივობის გამო. ენდოთელიუმი წარმოქმნის ქსოვილოვან და უროკინაზას ტიპის პლაზმინოგენის აქტივატორებს, რომელიც სხვადასხვა ფერმენტებით გარდაიქმნება პლაზმინად, რომელსაც ფიბრინოლიზური აქტივობა გააჩნია.

**ენდოთელიუმის ძირითადი ფუნქციებია:**

ვაზოაქტიური ნივთიერებების სინთეზი.

ანტიკოაგულაციური მოქმედება.

ფიბრინოლიზში მონაწილეობა.

იმუნური რეაქციები.

ფერმენტული აქტივობა.

გლუკოუნთოვანი უჯრედების ზრდაში მონაწილეობა.

გლუკოუნთოვანი უჯრედების დაცვა ვაზოკონსტრიქციული ზეგავლენისაგან.

**ენდოთელიუმის მიერ გამომუშავებული ვაზოაქტიური ნივთიერებები**

ენდოთელიუმის მიერ გამომუშავებული ვაზოაქტიური ნივთიერებები იყოფა 2 ჯგუფად:

1. ენდოთელური ენდოთელური ვაზოდilatაციური ფაქტორები და
2. კონსტრიქციული და ზრდის პრომოტორი ფაქტორები.

**ენდოთელური ვაზოდilatაციური ფაქტორებია:**

ენდოთელური-რელაქსაციის ფაქტორი NO

პროსტაგლიკლინი PGI2

ენდოთელური ჰიპერპოლარიზაციის ფაქტორი EDRF

**ენდოთელური კონსტრიქციული და ზრდის პრომოტორი ფაქტორებია:**

ანგიოტენზინ II (Ang II)

ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ფერმენტი ACE

ციკლოოქსიგენზური გზით მიღებული ნივთიერებები პროსტაგლანდინი H2 PGH2 და თრომბოქსანი A2 (THA2)

## ენდოთელური ვაზოდilatაციური ფაქტორები

**NO-აზოტის მონოქსიდი- ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რელაქსაციის ფაქტორი-** NO-ს წარმოქმნა ხდება ენდოთელიოციტების მიერ. NO –ს წარმოქმნის ძირითადი რეაქციაა L-არგინინის გარდაქმნა ციტრულინად, რასაც ძირითადად III ტიპის NO-სინთაზა აკატალიზებს. NO-სინთაზას გარდა NO-სინთაზა ციტრულინად გარდაქმნის რეაქციას აკონტროლებს შემდეგი ნივთიერებები: მოლეკულური ჟანგბადი, ნიკოტინამიდ-ადენინ-დინუკლეოტიდ-ფოსფატი ანუ NADPH, ტეტრაჰიდრობიოპტერინი, ადენოზინ დიფოსფატი- ADP, ფლავინ-ადენინ-დინუკლეოტიდი და ფლავინმონონუკლეოტიდი.

## NO-ს სინთეზი

აზოტის მონოქსიდის წარმოქმნა ხდება სხვადასხვა ქსოვილების უჯრედების მიერ ამდენად სხვადასხვა სახის NO-სინთაზა-NOS არსებობს. ენდოთელიური NOS-ს 2 ძირითადი ფორმა არსებობს: 1. კონსტიტუციური NOS(eNOS; III ტიპის) და 2. ინდუცირებული NOS (iNOS; II ტიპის). cNOS-ს აქტივობაზე გავლენას ახდენს კალციუმ-კალმოდინური სისტემა.

არსებობს cNOS-ს აქტივაციის 2 გზა:

1. ნაკად-დამოკიდებული. გადანაცვლების დაძაბულობის დროს ნაკად-დამოკიდებული დილატაცია ხორციელდება კალციუმით აქტივირებული კალიუმის არხების აგსნის გზით.
2. რეცეპტორ-დამოკიდებული. NO-ს სინთეზი იზრდება სხვადასხვა ნივთიერების მაგ. აცეტილქოლინის, ადენოზინის , P-სუბსტანციის, ბრადიკინინის ზემოქმედების სპეციფიკურ რეცეპტორებზე. ჯერ კიდევ ფურგოტმა დაადგინა, რომ აცეტილქოლინის საპასუხოდ გამოიყოფა სპეციფიკური ნივთიერება, რომელიც იწვევს ვაზოდilatაციას და ამ ნივთიერებას მან ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რელაქსაციური ფაქტორი უწოდა. ამ აღმოჩენისთვის ფურგოტმა ნობელის პრემია მიიღო. 1980-ან წლებში დადგინდა, რომ ფურგოტის მიერ აღმოჩენილი ფაქტორი არის NO.
3. iNOS-ს აქტივაცია კალციუმ-დამოკიდებულია. ნორმის შემთხვევაში მისი აქტივობა ძალიან დაბალია. iNOS-ს აქტივაცია ხდება ბაქტერიული

ენდოტოქსინებისა (მაგ. ლიპოპოლისაქარიდების) და ციტოკინების- ტუმორული ნეკროზული ფაქტორისა (TNF) და ინტერლეიკინების მიერ. ანთებითი რეაქციების დროს iNOS-ს მიერ ინდუცირებულმა NO-ს პროდუქციამ cNOS-ს მიერ ინდუცირებულ NO-ს პროდუქციას შესაძლოა 1000 ჯერ გადააჭარბოს.

**NO-ს მოქმედების უჯრედშიდა მექანიზმები:**

NO-ს ნახევრად დაშლის პერიოდი მხოლოდ რამდენიმე წამია. რადგანაც NO-სა და სუპეროქსიდურ ანიონს –ორივეს გაჩნიათ დაუწყვილებელი ელექტრონები, მათ შორის არსებობს მაღალი აფინიტეტი. სუპეროქსიდური ანიონი ამცირებს მის ბიომედწვეადობას. სისხლძარღვის გლუვკუნთოვან შრეში შედწვევის შემდეგ NO უკავშირდება გუანილილ-ციკლაზას და ახდენს მის აქტივაციას. ფერმენტი გუანილილ-ციკლაზა ახდენს გუანილილ-ტრიფოსფატის დეფოსფორილირებას და გარდაქმნას ციკლურ- გუანილილმონოფოსფატად- cGMP. გუანილილ-მონოფოსფატი კი გლუვკუნთოვანი ბოჭკოების რელაქსაციის მეორეულ მესინჯერს წარმოადგენს.

**cGMP იწვევს გლუვი კუნთების დილატაციას შემდეგი მექანიზმებით:**

1. ამცირებს კალციუმის ინფლუქსს უჯრედში და შესაბამისად კალციუმის უჯრედშიდა კონცენტრაციას. უჯრედშიდა თავისუფალი კალციუმი უკავშირდება სპეციალურ ცილას-კალმოდულინს და წარმოიქმნება კალციუმ-კალმოდულინის კომპლექსი, რომელიც ააქტივებს მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვის ფოსფატაზას. მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვის ფოსფატაზა ახდენს მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვის დეფოსფორილირებას, რის შემდეგაც ხდება ჯვარედინი ხიდაკების წარმოქმნა მიოზინის თავებსა და აქტინის ფილამენტებს შორის და გლუვი კუნთის შეკუმშვა.
2. ახდენს კალიუმის არხების აქტივაციას, რაც იწვევს ჰიპერპოლარიზაციას და გლუვი კუნთების რელაქსაციას.
3. ააქტივებს cGMP-დამოკიდებულ პროტეინ-კინაზას, რომელიც თავის მხრივ ააქტივებს მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვის ფოსფატაზას. მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვის ფოსფატაზა ახდენს მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვის დეფოსფორილირებას და გლუვი კუნთის რელაქსაციას.

NO-დამოკიდებული ვაზოდილატაციაზე გავლენას ახენს კორონარული სისხლძარღვების გადანაცვლების დაძაბულობა. NO-სინთაზას აფრეგულაცია ხდება

კორონარული ნაკადის ზრდის საპასუხოდ (მაგალითად სპორტსმენებში ძლიერი ფიზიკური დატვირთვისას). NO-დამოკიდებული ვაზოდილატაცია დათრგუნულია სხვადასხვა დაავადების, მათ შორის კად-ის და მისი რისკ-ფაქტორების არსებობის დროს. NO-დამოკიდებული ვაზოდილატაციის დათრგუნვა გამოწვეულია ოქსიდაციური სტრესის შედეგად მიღებული სუპეროქსიდური ანიონით NO-ს ინაქტივაციით. ეს მექანიზმი ათეროსკლეროზის, ჰიპერტენზიისა და შაქრიანი დიაბეტის პათოგენეზის გასაღებს წარმოადგენს.

### **ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ჰიპერპოლარიზაციის ფაქტორი**

ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ჰიპერპოლარიზაციის ფაქტორის სინთეზი ხდება ენდოთელიუმის მიერ და მიიღება არაქილონმუჟავასგან.

ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ჰიპერპოლარიზაციის ფაქტორი ახდენს სისხლძარღვის გლუვი კუნთის ჰიპერპოლარიზაციას და სისხლძარღვების დილატაციას კალციუმით აქტივირებული კალიუმის არხების გახსნის გზით. [5-6]

სხვადასხვა კვლევებით დადგენილია, რომ ენდოთელიუმის ჰიპერპოლარიზაციის პროცესი დარღვეულია პაციენტებში არტერიული ჰიპერტენზიით. [7-8]

აღმოჩნდა, რომ L-არგინინული გზის ინჰიბიტორების შეყვანისას ენდოთელიუმ-დამოკიდებული დილატაცია არ წყდება. დადგენილია, რომ ინდივიდებში L-არგინინული გზის დარღვევებით, (კერძოდ, პაციენტებში არტერიული ჰიპერტენზიით) NO სისტემის დარღვევის კომპენსირება ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ჰიპერპოლარიზაციით ხდება. [9]

### **პროსტაციკლინი**

ენდოთელიუმის მიერ პროსტაციკლინის სინთეზი გადანაცვლებითი დაძაბულობის საპასუხოდ ხორციელდება. პროსტაციკლინი (PGI<sub>2</sub>) მიიღება არაქილონმუჟავადან ციკლოოქსიგენაზური გზით. [10] პროსტაციკლინის მოქმედების მექანიზმია ცამფ-ის გაზრდა გლუვი კუნთოვან ბოჭკოებსა და თრომბოციტებში, რაც იწვევს მის ანტიაგრეგაციულ მოქმედებას. [11]

არსებობს სარწმუნო მონაცემები, რომ პროსტაციკლინი იწვევს კორონაროდილატაციას, თუმცა ციკლოოქსიგენაზას ინჰიბიტორების შეყვანისას, რაც პროსტაციკლინი სინთეზის დათრგუნვას იწვევს, კორონარის პოსტსტენოზურ ნაწილში სისხლის ნაკადი არ იცვლება (არ მცირდება), რაც სავარაუდოდ სხვა კომპენსატორული მექანიზმებით რეგულირდება. NO-სგან განსხვავებით,

პროსტაციკლინი ნაკლებად მოქმედებს მსხვილი სისხლძარღვების ბაზალურ ტონუსზე [12] მაგრამ კორონარული კოლატერალური ტონუსის ძირითად დეტერმინანტს წარმოადგენს. ციკლოქსიგენაზური გზის ინჰიბირება ამცირებს კოლატერალურ კორონარულ პერფუზიას ძაღლებში.

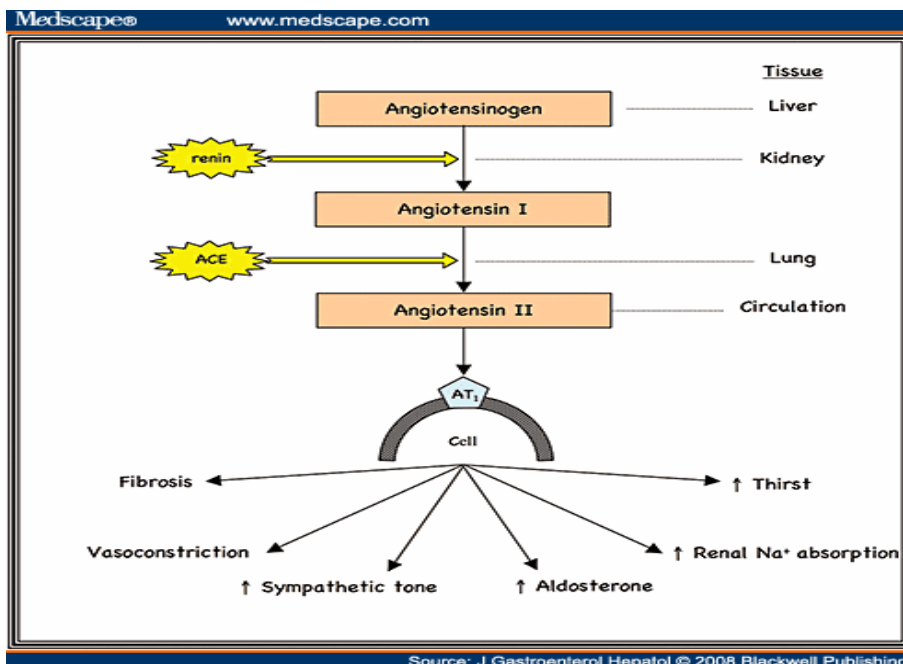
## ენდოთელური კონსტრიქციული და ზრდის პრომოტორი ფაქტორები

### ციკლოქსიგენაზური კონტრაქტორი ენდოთელური ფაქტორები

სხვადასხვა ფიზიოლოგიური თუ პათოლოგიური მდგომარეობების დროს, ენდოთელიოციტების (განსაკუთრებით ვენური ენდოთელიოციტების) აქტივაციის შედეგად გამოიყოფა ციკლოქსიგენაზური კონტრაქტორი ფაქტორები, როგორებიცაა თრომბოქსანი A2 და პროსტაგლანდინი H2. [13] თრომბოქსანი A2 და პროსტაგლანდინი H2 მოქმედებენ გლუვკუნთოვან უჯრედებსა და თრომბოციტებზე განლაგებულ რეცეპტორებზე და მოქმედებენ აზოტის მონოქსიდისა და პროსტაციკლინის საპირისპიროდ.

გარდა ამისა ცნობილია, რომ ციკლოქსიგენაზური გზა სუპეროქსიდური ანიონების წყაროს წარმოადგენს, რაც იწვევს აზოტის მონოქსიდის ინაქტივაციას და პირდაპირ ვაზოკონსტრიქციას.

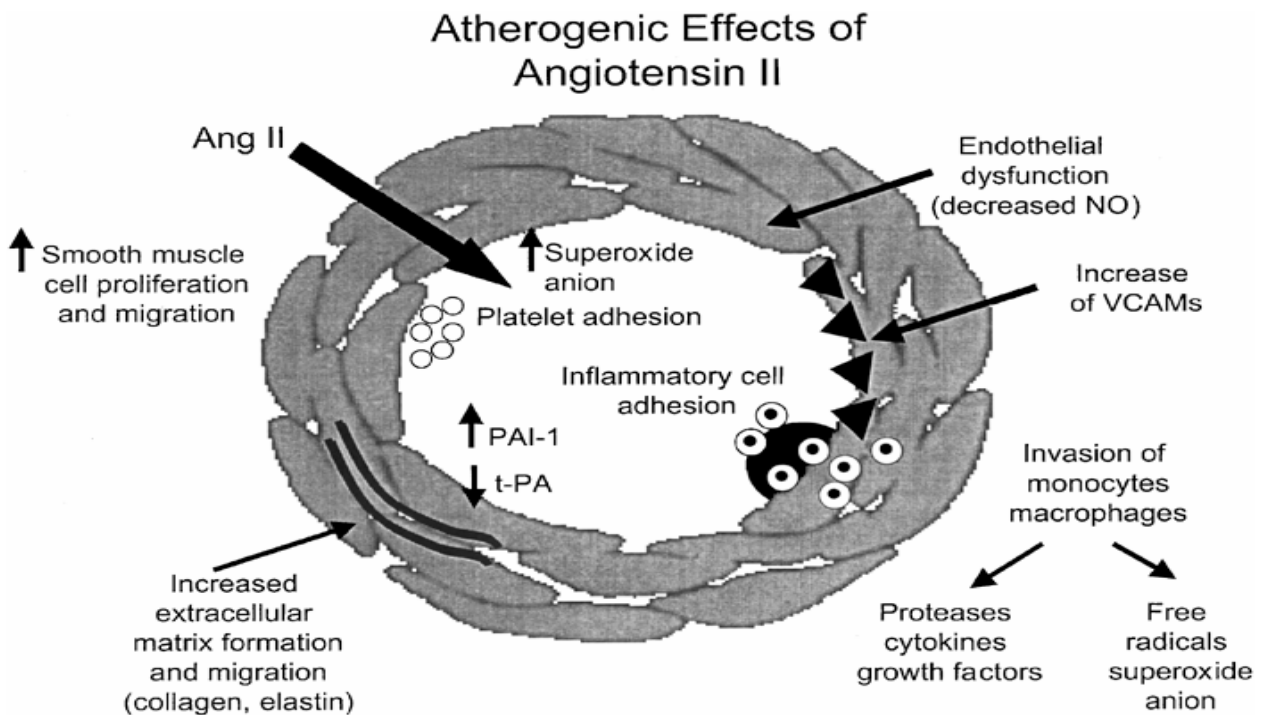
### ანგიოტენზინ II.



სურათი N.2.3. ანგიოტენზინ II-ის წარმოქმნა.

რენინის მონაწილეობით ანგიოტენზინოგენი გარდაიქმნება ანგიოტენზინ I-ად. ანგიოტენზინ I ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფერმენტის მონაწილეობით გარდაიქმნება ანგიოტენზინ II. ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ფერმენტი ენდოთელიოციტების მემბრანებზე ექსპრესირდება. ანგიოტენზინ II მოქმედებს ენდოთელურ რეცეპტორებზე. არსებობს 2 ძირითადი სახის ანგიოტენზინ II –ის რეცეპტორები AT1 და AT2. AT1 რეცეპტორების გააქტივება განაპირობებს ენდოთელინის სინთეზს, რომელიც თავის მხრივ ახდენს სხვადასხვა, მათ შორის თრომბოციტული ზრდის ფაქტორის სტიმულაცია და აძლიერებს უჯრედულ პროლიფერაციას. ანგიოტენზინი ააქტივებს სპეციალურ ფერმენტებს NADPH ოქსიდაზას და ქსანტინოქსიდორედუქტაზას, რომლებიც მონაწილეობენ სუპეროქსიდური ანიონების სინთეზში და შესაბამისად იწვევენ ოქსიდაციურ სტრესს ენდოთელიოციტებში, კარდიომიოციტებში და ფაგოციტებში, რასაც თან ახლავს სისხლძარღვის გლუკუნთოვანი უჯრედების ქიმიური მიზიდულობის განმაპირობებელი ნივთიერებების, ციტოკინების და სხვა ანთებითი ნივთიერებების სინთეზი. [14,15] AT2 რეცეპტორებს კი საპირისპირო მოქმედება გააჩნიათ. არსებობს მონაცემები, რომ ისინი მონაწილეობენ აპოფტოზის პროცესში.

ანგიოტენზინ II-ის მოქმედება სქემატურად ასახულია სურათზე



სურათი N.2.4. ანგიოტენზინ II-ის ათეროგენული მოქმედება [16]

## ენდოთელინი

ფუნქციური თვალსაზრისით NO-ს ზირითადი ანტაგონისტი ენდოთელინია. ენდოთელინი აღმოჩენილი იქნა 1988 წელს Yanagisava et al მიერ, როგორც ენდოგენური 21 ამინომჟავასაგან შემდგარი ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორი პეპტიდი. ენდოთელინი უშუალო მონაწილეობას იღებს ალდოსტერონის, ვაზოპრესინის და ადრენომოდულინის სეკრეციის აუტოპარაკრინულ კონტროლში.

ენდოთელინები (ET-1, ET-2, ET-3) ენდოთელიუმის მიერ სინთეზირებულ პეპტიდებს წარმოადგენენ. ET-1 ყველაზე აქტიური ენდოთელინია

პრეკურსორ-მოლეკულის- პრე-პრო-ენდოთელინის გახლეჩვით მიიღება ენდოთელინის გარდამქმნელი ფერმენტის მონაწილეობით. არსებობს ენდოთელინის 2 სახის ET-A და ET-B რეცეპტორები. ენდოთელინის ET-A რეცეპტორთან დაკავშირება იწვევს ვაზოკონსტრიქციას გლუვ კუნთში პროტეინკინაზა C –ს გააქტივების გზით.

ET-B-ს კონსტრიქციული ეფექტი ნაკლებ გამოხატულია და ბალანსირდება ET-B-ით გამოწვეული ენდოთელიუმ-დამოკიდებული NO-ს და პროსტაციკლინის პროდუქციის ზრდით. [17]

ენდოთელინები გავლენას არ ახდენენ ნორმალური გულის კორონარულ ნაკადზე, მაგრამ აძლიერებს სისხლძარღვოვან ტონუსს პათოლოგიური მდგომარეობების, მაგ. გულის უკმარისობის დროს.

ET-1 რეცეპტორების ანტაგონისტის ინფუზიის შედეგად ჯანმრთელი მოხალისეების მხრის არტერიაში ადგილი აქვს ვაზოდილატაციას, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ენდოთელინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სისხლძარღვის ბაზალური ტონუსის შენარჩუნებაში [18]

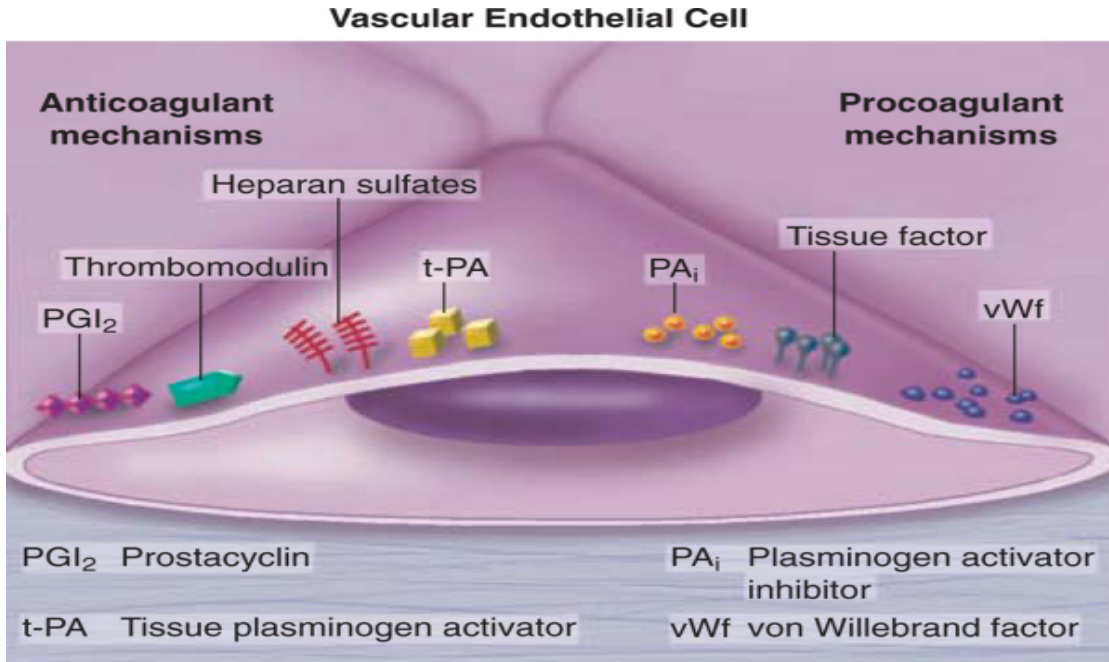
**ენდოთელიუმში გამომუშავდება ანტიკოაგულაციური და პროკოაგულაციური მოქმედების ნივთიერებებს:**

ანტიკოაგულაციური მოქმედების ნივთიერებები:

1. ჰეპარინის სულფატი
2. თრომბომოდულინი
3. PGI<sub>2</sub> – პროსტაციკლინი
4. tPA – ქსოვილოვანი ტიპის პლაზმინოგენი

პროკოაგულაციური მოქმედების ნივთიერებები:

1. ქსოვილოვანი ფაქტორი
2. PAI-1 – პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორი-1
3. vWf – ვონ-ვილენბრანდის ფაქტორი



სურათი N.2.5 ენდოთელური კოაგულაციური და ანტიკოაგულაციური ფაქტორები [1]

**ენდოთელიუმის ემბრიოგენეზი.** ენდოთელიუმის ემბრიონული წინამორბედი უჯრედების ანგიობლასტების და სისხლის უკრედების პრეკურსორებს ერთი ემბრიოგენული წარმოშობის ადგილი აქვთ- ემბრიონის პერიფერიაზე არსებული ე.წ. სისხლის კუნძულები. ჩანასახოვანი სისხლძარღვების ფორმირების დროს ხდება ენდოთელური პრეკურსორების ურთიერთქმედება გარემომცველ უჯრედებთან, რაც უკრედის ტიპის ჰეტეროგენობას განაპირობებს. ენდოთელიოციტის ჰეტეროგენობაზე მოქმედებს როგორც, ეპიგენეტიკური ისე გარემო ფაქტორები.

არსებობს მონაცემები იმის შესახებ რომ სისხლძარღვების უჯრედები ემბრიოგენეზის გარდა წარმოიქმნება პოსტნატალურად ძვლის ტვინიდან. პერიფერიული სისხლის უჯრედები შეიცავს ენდოთელიუმის წინამორბედ უჯრედებს და დესქამირებული ენდოთელიუმის აღდგენა სწორედ ამ უჯრედებით ხორციელდება. დაზიანებულ ან ტრანსპლანტირებულ არტერიებში გლუვკუნთოვანი ბოჭკოების აღდგენა ასევე ძვლის ტვინიდან ხდება. ენდოთელიუმის წინამორბედი



უჯრედები (EPCs) შეიცავს CD133, CD34 მარკერებსა და ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორის რეცეპტორს-2. ცირკულირებადი ენდოთელიუმის წინამორბედი უჯრედები სხვადასხვანაირია. ათეროსკლეროზის მაღალი რისკის მქონე ინდივიდებში ენდოთელიუმის წინამორბედი უჯრედები ნაკლებია და მათი რიცხვი კორელირებს ათეროსკლეროზული პაციენტების პროგნოზთან ენდოთელიუმის წინამორბედი უჯრედები შემცირებულია ასაკოვან ინდივიდებში.[20]. ენდოთელური გენის დიფერენციული ექსპრესია სხვადასხვა უჯრედებში დამოკიდებულია ლოკალურ გარემოზე. მაგ. ვილენბრანდის ფაქტორის მაკოდირებული გენი ექსპრესირდება გულისა და ტვინის მიკროსისხლძარღვებში და არა დიდ არტერიებში. ვილენბრანდის ფაქტორის მაკოდირებული გენის აქტივაცია ხდება გულის მიოციტების და არა სხვა უჯრედების ზეგავლენით. აზოტის მონოქსიდის სინთაზას გენის აქტივირება ხდება სპეციფიკური, ნაკად-დამოკიდებული რეგულაციით. არტერიული და არ ვენური ენდოთელიუმი და გლუბკუნთოვანი უჯრედები ასინთეზებენ ეფრინ-B2, რომლებიც ფერმენტ პროტეინ-კინაზას ჯგუფში შედიან.[19].

სისხლძარღვოვანი უჯრედების ჰეტეროგენობის დარღვევას დიდი მნიშვნელობა აქვს ათეროსკლეროზის პროგრესირებისათვის.[20].

### 2.1.3. გადანაცვლების დაძაბულობა [ბღ]

ენდოთელიუმის განსაკუთრებული პოზიციის გამო, ენდოთელიოციტები განიცდიან 3 ძირითადი ხასიათის მექანიკურ ზემოქმედებას:

1. წნევა, რასაც ქმნის სისხლის ჰიდროსტატიკური ძალა სისხლძარღვების შიგნით.
2. პერიფერიული (გარშემოწერილობითი) დაჭიმულობა.
3. გადანაცვლების დაძაბულობა ანუ სისხლის ნაკადით შექმნილი ხახუნის ძალა.

მოცემულ ძალათა შორის ყველაზე მნიშვნელოვანია გადანაცვლების დაძაბულობა, რაგან იგი ასტიმულირებს ვაზოაქტიური აგენტების სინთეზს, გენთა ექსპრესიას, უჯრედთა მეტაბოლიზმსა და მორფოლოგიურ ცვლილებებს. [21]

სხვადასხვა ნივთიერებათა მექანიკურ ზეწოლასა და გაჭიმვას შორის არსებული კავშირის საბაზისო პრინციპების აღწერას პირველად Robert Hooke (1635-1703) შეეცადა.

ენდოთელიუმი მოქმედებს როგორც მექანოგადამცემი, რომელიც აღიქვამს გადანაცვლების დაძაბულობის (გდ) ცვლილებებს და გამოყოფს დილატაციურ ფაქტორებს. საკითხი იმის შესახებ, თუ რა მექანიზმებით ხდება მექანიკური ძალების დეტექცია და ბიოლოგიურ იმპულსებად გარდაქმნა ჯერ კიდევ აუხსნელია. სხვადასხვა მკვლევარის აზრით, მექანიკური ძალების დეტექცია და ბიოლოგიურ იმპულსებად გარდაქმნა ე. წ. მექანორეცეპტორებით ხორციელდება. სისხლძარღვის შიგნით მოქმედი ყველა ძალა ზეგავლენას ახდენს სისხლძარღვის სამივე შრეზე. გადანაცვლების დაძაბულობა კი მოქმედებს იზოლირებულად ენდოთელურ შრეზე.

ცნობილია, რომ ენდოთელიოციტები მგრძნობიარება სისხლის ნაკადის სიჩქარის მიმართ. გადანაცვლების დაძაბულობა იწვევს ენდოთელიოციტების დეფორმაციას, რის შედეგადაც აქტივდება ენდოთელიოციტების დეფორმაციის მიმართ მგრძნობიარე კალციუმის იონების ინფლუქსის გამააქტივირებელი კალიუმის არხები. [22-24]

შესაბამისად, სისხლის ნაკადის ზრდისას მაგისტრალური არტერიები ფართოვდება, ხოლო შემცირებისას-ვიწროვდება. აღნიშნული ფენომენი ლოკალური ხასიათისაა და არ არის დამოკიდებული ნერვულ და ჰუმორულ ზემოქმედებაზე.

ნორმალურ პირობებში, ჯანმრთელი ინდივიდების ენდოთელიუმის ვაზოდილატატორული ფაქტორებით სტიმულაცია იწვევს აზოტის მონოქსიდის კონცენტრაციის ზრდას. შეაღწევს რა სუბენდოთელურ შრეებში, NO იწვევს ვაზოდილატაციას. [25]

ნაკად-დამოკიდებული დილატაცია დამოკიდებულია არა მხოლოდ NO-ს წარმოქმნაზე, არამედ მის ინაქტივაციასა და ქვემდებარე გლუვკუნთოვანი უჯრედების მგრძნობელობაზე მის მიმართ. ენდოთელიოციტები გლუვკუნთოვან ბოჭკოებთან დაკავშირებულია სპეციალური კავშირებით, რომლებიც არა მარტო ატარებენ ელექტრულ გრადიენტს, მაგ. რომელიც წარმოქმნილია ენდოთელური ჰიპერპოლარიზაციის რელაქსაციური ფაქტორის საპასუხოდ, არამედ ამ კავშირების საშუალებით ხდება ენდოთელიუმსა და გლუვკუნთოვან შრეს შორის იონებისა და სხვადასხვა მოლეკულების (მაგ. კალციუმის იონებისა და ციკლური ნულეოტიდების) გაცვლა

სისხლძარღვის დიამეტრის ცვლილება სისხლის ნაკადის ცვლილების მიხედვით განისაზღვრება გდ-ის დონით, რაც დამოკიდებულია კედლის ელასტიურობასა და

ენდოთელიუმის ფუნქციურ მდგომარეობაზე. Verbeke et al-ის მიხედვით დაქვეითებული ნაკად-დამოკიდებული ვაზოდილატაციის მაჩვენებელი შესაძლოა განპირობებული იყოს არა მარტო ენდოთელიუმის დისფუნქციით, არამედ გდ-ის შემცირებული მნიშვნელობითაც. სისხლძარღვთა რემოდელირების პროცესის ძირითადი ფაქტორია და მოქმედებს არტერიების მექანიკურ მახასიათებლებზე. Dammer et al- ის კვლევით გამოვლინდა პირდაპირპროპორციული დამოკიდებულება სისხლის წნევის სიმაღლესა და გადანაცვლების დაძაბულებას შორის.

Dammer et al- ის კვლევამ ჯანმრთელ ინდივიდებზე აჩვენა, რომ გდ-ის, ისევე როგორც სისხლის სიბლანტის მნიშვნელობა სისხლძარღვოვანი სისტემის სხვადასხვა დონეზე განსხვავებულია და გდ-ის რეგულაცია ლოკალურ დონეზე ხორციელდება. იზოლოგიური თვალსაზრისით, გდ უზრუნველყოფს ენდოთელიოციტების სიცოცხლის უნარიანობასა და მათ მიერ სხვადასხვა ნივთიერებების პროდუქციაზე. ასე რომ, გდ-ის მუდმივ დონეზე შენარჩუნებას უდიდესი მნიშვნელობა აქვს სისხლძარღვთა ნორმალური სტრუქტურული და ფუნქციური თავისებურების შესანარჩუნებლად.

Kamaya da Togava-მ გამოავლინეს კავშირი გდ-ის მნიშვნელობასა და არტერიის დიამეტრის ცვლილებას შორის. ამდენად, სისხლძარღვის კედლის გდ არტერიული დიამეტრის ძირითადი დეტერმინანტია, რითაც ხდება გდ-ის გარკვეულ დონეზე შენარჩუნება. [42-43]

Framingham Heart Study Offspring Cohort კვლევამ გამოავლინა მხრის არტერიის კორელაცია საწყის და განსაკუთრებით რეაქტიული ჰიპერემიის შემდგომ არსებულ ლოკალურ გდ-სა და მხრის არტერიის დიამეტრის ცვლილებას შორის.

### **ნაკად-დამოკიდებული ვაზოდილატაცია**

ენდოთელიუმი უკიდურესად მნიშვნელოვანია სისხლძარღვთა ტონუსის მუდმივობისათვის. იგი მონაწილეობს სისხლის ნაკადის რეგულაციაში ქსოვილოვანი და ორგანული მოთხოვნილებების შესაბამისად. ნაკად-დამოკიდებული ვაზოდილატაცია განიხილება, როგორც ენდოთელიუმ – დამოკიდებული პროცესი, რომელიც ასახავს კუნთოვანი ტიპის სისხლძარღვთა რელაქსაციას გაზრდილი სისხლის ნაკადის საპასუხოდ, რასაც თავის მხრივ თან ახლავს გადანაცვლების დაძაბულობის მატება.

სისხლძარღვის შიგნით სისხლის ნაკადის ზრდის საპასუხოდ განვითარებულ ვაზოდilatაციას ნაკად-დამოკიდებული ვაზოდilatაცია.--FMD (flow-mediated dilation) ეწოდება. - ის ძირითადი მედიატორია ენდოთელიუმ-დამოკიდებული დილაციური ფაქტორი-NEDRF.

ნაკად-დამოკიდებული ვაზოდilatაცია პირველად Schrezenmayer et al. იქნა აღწერილი. ნაკად-დამოკიდებული დილაცია ლოკალური სისხლძარღვოვანი პასუხია, რომელიც ახასიათებს ადამიანთა ყველა მსხვილ არტერიას.

ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი სტიმული, რომელიც იწვევს ენდოთელიუმ-დამოკიდებულ სტიმულაციას არის სწორედ გადანაცვლების დაძაბულობა, რაც განისაზღვრება ენდოთელური უჯრედების გასწვრივ სისხლის მოძრაობით.

გადანაცვლების დაძაბულობის საპასუხოდ ვაზოდilatაციის ზუსტი მექანიზმი ჯერ კიდევ არ არის ბოლომდე გარკვეული. ცნობილია, რომ ენდოთელიოციტი შეიცავს სპეციალურ იონურ კალციუმით გააქტივებულ კალიუმის არხებს, რომლებიც იხსნებიან სისხლძარღვის დაჭიმვის-სტრესის დროს. [26-27] კალიუმის არხების გახსნა იწვევს ენდოთელიოციტის ჰიპერპოლარიზაციას, რაც ხელს უწყობს კალციუმის ინფლუქსს უჯრედში (ენდოთელიოციტში არ არის ვოლტაჟ-დამოკიდებული კალციუმის არხები). კალციუმი ააქტივებს NO- სინთაზას- e-NOS, რაც თავისთავად იწვევს NO წარმოქმნის გაძლიერებას [28-29]. შესაბამისად, ენდოთელიუმით გაშიშვლება ან NOS ინჰიბიტორებით მკურნალობა იწვევს . FMD- ის დათრგუნვას. თუმცა გენური ინჟინერიით მოდელირებულ ვირთხებს, რომელთაც e-NOS ნაკლებობა აღენიშნებოდათ, მაინც გამოუვლინდათ ნაკად-დამოკიდებული დილაცია, რაც სავარაუდოდ განპირობებული იყო ენდოთელური პროსტანოიდებით, რადგანაც დილაციის უნარი შემცირდა ინდომეტაციინის ზემოქმედებით. ამდენად, ნაკად-დამოკიდებულ დილაციაზე რამდენიმე სხვადასხვა მედიატორი მოქმედებს. ჯერჯერობით უცნობია, რამდენად შეუძლია ენდოთელიუმის ჰიპერპოლარიზაციის გამომწვევ ფაქტორს დილაციის გამოწვევა ორივე – აზოტის მონოქსიდისა და პროსტანოიდების ნაკლებობისას. [30-31]

სისხლძარღვშიდა წნევის მატებისას აზოტის მონოქსიდის წარმოქმნის სტიმულირების რამდენიმე მექანიზმია ცნობილი. თავდაპირველი ყველაზე სწრაფი ცვლილება-პირველი წამები განპირობებულია კალციუმის ენდოთელიოციტში ინფლუქსით. შემდეგი პერიოდი- რამდენიმე წთ- ის განმავლობაში სისხლძარღვის დაჭიმვის საპასუხოდ ხდება e-NOS- ს ფოსფორილირება სერინ-ტრეონინ- პროტეინ-

კინაზას საშუალებით, რის შედეგადაც იზრდება მისი აქტივობა თუნდაც კალციუმის დაბალი კონცენტრაციის დროს. ეს მექანიზმი მეტად მნიშვნელოვანია აზოტის მონოქსიდის უწყვეტი სინთეზის უზრუნველსაყოფად. [32-33].

გარდა ამისა, e-NOS- ს პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები (მირისტილაცია და პალმიტოილაცია) ან კავეოლინტან ურთიერთქმედება გავლენას ახდენს ფერმენტის უჯრედშიდა ლოკალიზაციასა და ფუნქციაზე. სტრესის გახანგრძლივების შემთხვევაში (წუთები, საათები) აქტიურდება e-NOS- ს გენის ტრანსკრიფცია, რაც უზრუნველყოფს NO-ს ხანგრძლივ წარმოქმნასა და მაღალი დონით შენარჩუნებას.

ამასთან, კვლევებით დადასტურებულია, რომ მხრის არტერიის ნაკად-დამოკიდებული ვაზოდილატაცია დამოკიდებული როგორც გადანაცვლების დაძაბულობის ცვლილებებზე, ისე სისხლის წებოვნების დონეზე-[34] Leeson et al— კვლევით გამოვლინდა, რომ სისხლის ნაკადის ცვლილების პიკი მაქსიმალურ მნიშვნელობას სისხლძარღვის 1.5 წუთიანი ოკლუზიის შემდეგ აღწევს, მაშინ როდესაც, სისხლძარღვის მაქსიმალური დილატაცია მხოლოდ 4.5 წუთის შემდეგ მიიღწევა. გარდა ამისა, Sorenson et al კვლევით გამოვლინდა, რომ არტერიის 4.5-5 წუთზე მეტი ხანგრძლივობით ოკლუზია არ ზრდის ვაზოდილატაციის მაქსიმალურ მნიშვნელობას. შესაბამისად, რეკომენდაციის თანახმად, ნაკად-დამოკიდებული ვაზოდილატაციის მთავრად მიზანშეწონილია არტერიის 4-5 წუთიანი ოკლუზია.

მრავალი კვლევით დადგინა, რომ ნაკად-დამოკიდებული დილატაცია მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული არტერიათა ზომაზე. [35-37]. ნაკად-დამოკიდებული დილატაცია ფართოდ ვარირებს თვით ჯანმრთელ პირებშიც კი [38]. სხვადასხვა კვლევებით დადგენილია დამოკიდებულება კუნთოვანი ტიპის სისხლძარღვის საწყის დიამეტრსა და ნაკად-დამოკიდებული ვაზოდილატაციის პროცენტულ მაჩვენებელს შორის კერძოდ, რაც უფრო მცირეა არტერიის დიამეტრი, მით უფრო ძლიერია მისი დილატაცია. Silber et al - მონაცემით ეს აიხსნება ერთი და იგივე სტიმულზე უფრო ძლიერი გადანაცვლების დაძაბულობის განვითარებით მცირე ზომის არტერიებში და ეს არ მიუთითებს მცირე ზომის არტერიებში ენდოთელიუმის ფუნქციის უკეთეს მდგომარეობაზე [39-40]

Pyke et al [41] მონაცემებით, ნაკად-დამოკიდებულ დილატაციაზე სისხლძარღვის დიამეტრის გარდა გავლენას ახდენს ასევე გადანაცვლების დაძაბულობის დონე მოსვენების მდგომარეობაში. რაც უფრო მაღალია გადანაცვლების დაძაბულობის

დონე მოსვენების მდგომარეობაში, მით უფრო მაღალია ნაკად-დამოკიდებულ დილატაციის მაჩვენებელიც.

Harris et al. [42] კვლევით დადგინდა, რომ ნაკად-დამოკიდებულ დილატაციის მნიშვნელობა არ იცვლება კვლევის ორსაათიანი პერიოდის განმავლობაში და განმეორებით მიღწეულ რეაქტიულ ჰიპერემიას (კვლევისას განმეორებელი ჰიპერემია მიიწვოდა დილის საათებში ორსაათიან შუალედში ყოველ 30 წუთში ერთხელ) არ გააჩნია გავლენა ნაკად-დამოკიდებულ დილატაციაზე.

ლიტერატურაში ჯერ კიდევ არ არსებობს ნორმული ნაკად-დამოკიდებულ დილატაციის FMD პროცენტული მაჩვენებლის მკაცრი მტკიცებულება. ჯანმრთელ ადამიანთა მხრის არტერიის მაქსიმალური ცვლილება ნაკად-დამოკიდებულ დილატაციის დროს 10-20 %-ს შეადგენს-[43]

სისხლძარღვთა ფუნქციური მდგომარეობის შეფასების მიზნით, ექსპერტთა მიერ რეკომენდირებულია ნაკად-დამოკიდებულ დილატაციის გარდა ენდოთელიუმ-დამოუკიდებელი დილატაციის გამოკვლევაც, რაც სისხლძარღვთა გლუვკუნთოვანი უჯრედების და არა ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის განმსაზღვრელია.- [44] დადგენილია, რომ კარდიოვასკულური რისკ-ფაქტორების რაოდენობრივი მატება ასოცირებულია ნიტროგლიცერინის ეფექტის შემცირებასთან, მიუხედავად ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ვაზოდილტაციის დონისა, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია რისკის სტარატიფიკაციისათვის.

**ენდოთელიუმის ფუნქციური რიტმული ვარიაბელობა.**

**დღე-ღამური რიტმის გავლენა ენდოთელიუმის ფუნქციურ მდგომარეობაზე.**

ძუძუმწოვრებსა და შესაბამისად ადამიანებშიც, ცირკადული რიტმი განისაზღვრება ჰიპოტალამუსში მოთავსებულ სუპრათალამურ ბირთვით. ბადურის ფიტორეცეპტორებიდან მიღებული იმპულსი რეტინოჰიპოთალამური ტრაქტით მიდის სუპრატალამურ ბირთვთან, რომელიც თავის მხრივ ბადურიდან მიღებული იმპულსის საპასუხოდ ასტიმულირებს პინეალურ ჯირკვალს. პინეალური ჯირკვალი გამოყოფს ჰორმონებს: სეროტონინს-დღისით და მელატონინს-ღამით [45]

დადგენილია, რომ სისხლძარღვოვანი სისტემის ზოგიერთი კომპონენტის (მაგ. ენდოთელიოციტის, ლეიკოციტებისა და თრომბოციტების ურთიერთქმედება, ლიპოპროტეინების მეტაბოლიზმი) აქტივობა დღე-ღამურ ციკლს ექვემდებარება,

კერძოდ-ენდოგენურ ცირკადულ საათსა და ეგზოგენურ ფაქტორებს, როგორცაა სინათლე-სიბნელის ციკლი. ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ვაზოდilatაცია მერყეობს დღის განმავლობაში. ეს რიტმულობა იკარგება დადგენილი კორონარული დაავადების მქონე პირებსა და თვით ათეროსკლეროზის ადრეულ საფეხურებზეც.— ცირკადული რითმი გავლენას ახდენს კად-ის პათოგენეზზე. იოკარიდუმის მწვავე ინფარქტი, კარდიული არითმიები, უეცარი კარდიული სიკვდილის პიკური მაჩვენებლები დღის საათებში აღინიშნება- 06.00-12.00, ყველაზე დაბალი მაჩვენებლები კი ღამის საათებში

ეს სავარაუდოდ გამოწვეულია ლეიკოციტებისა და თრომბოციტების აქტივაციისა და ენდოთელიუმის ფუნქციის შესაბამისი გაუარესების დამოკიდებულებით ცირკადულ რითმთან. ეს პროცესები სავარაუდოდ გამოწვეულია კატექოლამინების გაზრდილი კონცენტრაციით დღის საათებში.

### **მენსტრუალური ციკლის გავლენა ნაკად-დამოკიდებულ დილატაციაზე.**

სხვადასხვა კვლევებით დადგენილია კავშირი მდებრობით სასქესო ჰორმონებსა და ნაკად-დამოკიდებული დილატაციას და საერთოდ ენდოთელიუმის ფუნქციურ მდგომარეობას შორის.

ცნობილია, რომ სტრადიოლის ფიზიოლოგიური კონცენტრაცია იწვევს კორონარების რელაქსაციას და ასტიმულირებს ენდოთელიოციტების მიერ აზოტის მონოქსიდის პროდუქციას.—Walters et al/Hashimoto et al, Taddei et al—მიერ ჩატარებული კვლევებით დადგინდა, რომ მხრის არტერიის ენდოთელიუმ-დამოკიდებული დილატაცია იზრდება მენსტრუალური ციკლის გვიანი ლუთეინური ფაზიდან გვიან ფილიკულურ ფაზამდე, მცირდება ადრეულ ლუთეინური ფაზის დროს. ენდოთელიუმ-დამოკიდებული დილატაციის მაჩვენებლების ცვლილებები აბსოლიტურად შეესაბამება სისხლში ესტროგენების შემცველობას მენსტრუალური ციკლის განმავლობაში. [46-47]

ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის შესაფასებელი დღეისთვის მოქმედი რეკომენდაციის მიხედვით, ყველა ზემოთაღნიშნული ფაქტორი უნდა იქნას გათვალისწინებული კვლევის ჩატარებისას.

## **ენდოთელიუმ-დამოკიდებულ-დილატაციის ეთნიკური თავისებურებები.**

ეპიდემიოლოგიური კვლევებით დადგენილია, რომ შავკანიანებს თეთრკანიანებთან შედარებით უფრო ხშირად აღენიშნებათ ისეთი კარდიოვასკულური რისკ-ფაქტორები, როგორცაა ჰიპერტენზია და შაქრიანი დიაბეტი. [48]

ენდოთელიუმ-დამოკიდებულ-დილატაციაზე რასის გავლენის შესახებ მონაცემები არასრულყოფილია. ამ საკითხის შესახებ ინტენსიურად ტარდება კვლევები, თუმცა ენდოთელიუმის დისფუნქციისადმი წინასწარგანწყობის ჰიპოთეზა შავკანიანებში მაინც არ არის ბოლომდე შესწავლილი. კვლევების ერთი ნაწილით დადასტურებულია, რომ ახალგაზრდა ჯანმრთელ შავკანიან პირებს აღენიშნებათ როგორც ენდოთელიუმ-დამოკიდებულ-დილატაციის, ისე ენდოთელიუმ-დამოუკიდებელი ვაზოდილატაციის უნარის დარღვევა. ნაგარაუდგევი იქნა, რომ ასეთი თავისებურებები გამოწვეულია ნაკად-დამოკიდებული ვაზოდილატაციის დარღვევით. ამ კონცეფციის სასარგებლოდ მიუთითებს ის ფაქტი, რომ ახალგაზრდა შავკანიანებშიც კი ნაკად-დამოკიდებული ვაზოდილატაციის მაჩვენებლებზე ენდოგენური და ეგზოგენური აზოტის მონოქსიდის ზემოქმედება დათრგუნულია თეთრკანიანთა მოხუც პოპულაციასთან შედარებით [49]. ცნობილია, რომ შავკანიანებში NO-სინთაზას მაჩვენებლები უფრო მაღალია თეთრკანიანებთან შედარებით. [50] ამის მიუხედავად, მათში მაინც არის დარღვეული NO-ს სინთეზი. ამ პარადოქსის სავარაუდო უჯრედულ მექანიზმს წარმოადგენს NAD(P)H-ოქსიდაზის მირ ჭარბი  $O_2^-$  წარმოქმნა, რომელიც ახდენს NO-ს ინაქტივაციას და მიიღება პეროქსინიტრატი ( $ONOO^-$ ), აქტიური დამჟანგველი. იგი პროტონირდება  $ONOOH$  წარმოქმნით, რომელიც  $O_2^-$ -სთან ერთად ნიტროქსიდაციურის სტრესის სისტემას ქმნის.

კვლევების მეორე ნაწილი კი ენდოთელიუმ-დამოკიდებულ-დილატაციაზე ეთნიკური ფაქტორების გავლენას უარყოფს. ამ კვლევების მიხედვით არ გამოვლენილა რასობრივი სხვაობა კუნთოვანი ტიპის არტერიების ნაკად-დამოკიდებული დილატაციის პროცენტულ მაჩვენებლებს შორის.

## **კორონარული ტონუსის ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რეგულაცია**

აცეტილქოლინი სისხლძარღვთა გლუვ კუნთებზე ახდენს ორგვარ გავლენას. დაუზიანებელი და ნორმალურად ფუნქციონირებადი ენდოთელიუმის პირობებში აცეტილქოლინი იწვევს გლუვი კუნთების რელაქსაციას NO-ს მოდულაციის გზით.



გარდა ამისა, აცეტილქოლინს გლუვ კუნთებზე მოთავსებული მუსკარინული რეცეპტორების გაღიზიანების ხარჯზე შეუძლია ვაზოკონსტრიქციის გამოწვევა. სისხლძარღვის ვაზომოტორული ფუნქცია ფაქტიურად ამ ორი ეფექტის ბალანსზე დამოკიდებულია. ნეიროსტიმულაციის, აუტოკოიდების და ვაზოდილატატორების ენდოთელიუმ დამოკიდებული და პირდაპირი მოქმედება იზოლირებულ სისხლძარღვსა და რეზისტენტული არტერიების ტონუსზე.

ნივთიერება	ენდოთელიუმ- დამოკიდებულ ება	ნორმალური პასუხი	პასუხი ათეროსკლერო- ზის დროს
<b>აცეტილქოლინი</b>			
იზოლირებული არტერიები	NO	კაპილარული დილატაცია	კონსტრიქცია
კორონარული რეზისტენტული არტერიები	NO, EDHF	დილატაცია	დილატაციური ეფექტის გამოფიტვა
ნორადრენალინი			
ალფა-1		კონსტრიქცია	კონსტრიქცია
ბეტა-2	NO	დილატაცია	დილატაციური ეფექტის გამოფიტვა
თრომბოციტები			
თრომბინი	NO		
<b>სეროტონინი</b>			
იზოლირებული არტერიები	NO	კონსტრიქცია	კონსტრიქცია
რეზისტენტული არტერიები	NO	დილატაცია	კონსტრიქცია
ADP		დილატაცია	დილატაციური ეფექტის გამოფიტვა
თრომბოქსანი	ენდოთელინი	კონსტრიქცია	კონსტრიქცია
<b>პარაკრინული აგონისტები</b>			
ბრადიკინინი	NO, EDHF	დილატაცია	დილატაციური ეფექტის გამოფიტვა
ჰისტამინი	NO	დილატაცია	დილატაციური ეფექტის გამოფიტვა
სუბსტანცია P	NO	დილატაცია	დილატაციური ეფექტის გამოფიტვა
<b>ენდოთელინები</b>			
ენდოთელინ-1	NO	კაპილარული კონსტრიქცია	კონსტრიქციის ზრდა
ვაზოდილატატორები			
ადენოზინი		დილატაცია	დილატაცია
დიპირიდამოლი		დილატაცია	დილატაცია
პაპავერინი		დილატაცია	დილატაცია
ნიტროგლიცერინი		დილატაცია	დილატაცია

ცხრილი N 2.1. NO-აზოტის მონოქსიდი, ADP-ადენოზინმონოფოსფატი, EDHF- ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ჰიპერპოლარიზაციის ფაქტორი. [1]

## ნიტროგლიცერინით გამოწვეული დილატაცია

ნიტროგლიცერინი აფართოვებს ეპიკარდიულ იზოლირებულ არტერიებს და მცირე ზომის კორონარულ რეზისტენტულ არტერიებს, მაგრამ ნორმის შემთხვევაში არ ზრდის კორონარულ ნაკადს. თუმცა ნიტროგლიცერინი არ ზრდის კორონარულ ნაკადს, NO-დამოკიდებული ვაზოდილატაციის დარღვევის შემთხვევაში იგი იწვევს დიდი კორონარული არტერიების დილატაციას და აუმჯობესებს სუბენდოკარდიულ პერფუზიას[51]. ნიტროგლიცერინი ასევე აუმჯობესებს სუბენდოკარდიულ პერფუზიას მარცხენა პარკუჭის საბოლოო-დიასტოლური წნევის შემცირების გზით.

### 2.14. ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის კვლევის მეთოდები

ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის კვლევის მეთოდებს მიეკუთვნება:

1. სისხლძარღვის კედლის ანატომიური-მორფოლოგიური და მექანიკური მახასიათებლების გაზომვა (ინტიმა-მედიას სისქე, დამყოლობა, ჭიმვადობა, რემოდელირების ინდექსი).
2. ლაბორატორიული მეთოდი ანუ ენდოთელური მარკერების განსაზღვრა სისხლის შრატსა და შარდში. აზოტის მონოქსიდი არასტაბილური ნაერთია, მისი ნახევრად დაშლის პერიოდი სულ რამდენიმე წამია და სწრაფად გარდაიქმნება ნიტრიტის იონად, რკინის არსებობისას კი ნიტრატის იონად. ნიტრიტებისა და ნიტრატების დაახლოებით 50 % ორგანიზმში საკვებთან ერთად ხვდება და მათი გამოყოფა თირკმელებით ხორციელდება. მაღენად აზოტის მონოქსიდის ლაბორატორიული განსაზღვრის მეთოდი საკმაოდ არაზუსტია.
3. ცირკულატორული სისტემის კონკრეტულ უბანზე სისხლძარღვის ტონუსის ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რეგულაციის შეფასება, რომელიც იზომება, როგორც სისხლძარღვის ვაზოდილატაციური პასუხი ფიზიკურ და ფარმაკოლოგიურ სტიმულაციაზე. (გადანაცვლების დაძაბულობა, აცეტილქოლინი, ბრადიკინინი, სუბსტანციაP, სეროტონინი). [52] არსებობს სისხლძარღვთა ტონუსის ენდოთელური რეგულაციის შესაფასებელი 2 ძირითადი მეთოდი: ინვაზიური ანუ პირდაპირი (კორონარული და პერიფერიული არტერიების) და არაინვაზიური ანუ არაპირდაპირი მეთოდი (ვენური ოკლუზიური პლექტიზმოგრაფია, მარალი რეზოლუციის ულტრაბგერა, ფაზურ-კონტრასტული მაგნიტური რეზონანსი).

მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს ნაკად-დამოკიდებული დილატაციის ანგიოგრაფიული და ფაზურ-კონტრასტული მაგნიტურ-რეზონანსული მეთოდები,

[24-25] ულტრასონოგრაფიული მეთოდი რჩება ყველაზე ფართოდ გამოყენებულ ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის შესაფასებელ მეთოდად. [53-55]

ამ მეთოდის უპირატესობებია: რეალურ დროში გამოკვლევა, დაბლი ფასი, მეთოდის სიმარტივე, გამოსახულების სიმკვეთრის გაძლიერების მიზნით, პაციენტის რისკისა და დისკომფორტის დაბალი დონე. ამ თვისებების გამო ულტრასონოგრაფიულ მეთოდს მკვლევართა უმეტესობა უპირატესობას ანიჭებს ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის შესაფასებლად.[56]

1992 წლიდან 2001 წლამდე ჩატრებული დაახლოებით 250 ზე მეტი კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით Bots et al შეისწავლეს ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის კვლევის ულტრასონოგრაფიული ასპექტები და გამოავლინეს, რომ კვლევათა შორის FMD მაჩვენებლის მნიშვნელობა საშუალოდ 1.9-19.2 % -სი ფარგლებში ვარირებს (ჯანმრთელები, კად, შაქრიანი დიაბეტი). არსებული სხვაობა, ავტორების აზრით, აიხსნება გაზომვათა ტექნიკური ასპექტებით, კერძოდ ოკლუზიის ხანგრძლივობითა და ოკლუზიური მანუეტის ლოკალიზაციით და არა აპარატურის ტიპით, გაზომვის ადგილითა და ოკლუზიური წნევის სიდიდით. [57]

### 2.1.5. ენდოთელური დისფუნქციის [ექ] პროგნოზული ასპექტები:

Hedbald B et al გრძელვადიანი კვლევით (დაკვირვების პერიოდი-21 წელი), დადგინდა, რომ დარღვეული ენდოთელური ფუნქცია (რასაც საზღვრავდნენ პულსური ტალღის ამპლიტუდით რეაქტიული ჰიპერემიის დროს- ვენური ოკლუზიის შემდეგ) ასოცირებულია კარდიოვასკულარული გართულებების განვითარებისა და საერთო სიკვდილობის მაღალ სიხშირესთან. [58]

Neunteufl T et al გამოიკვლიეს ნაკად-დამოკიდებული ვაზოდილატაციის ხუთწლიანი პროგნოზული მნიშვნელობა გულმკერდის არეში ტივილის მქონე პაციენტებში. კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ პაციენტებს 10%-ზე ნაკლები ნაკად-დამოკიდებული დილატაციით, აღენიშნებოდათ სტატისტიკურად სარწმუნო მაღალი კარდიო-ვასკულარული რისკი. [59]

სხვადასხვა კვლევებით დადგენილია მჭიდრო კორელაცია კორონარული არტერიების დისფუნქციასა და კარდიო-ვასკულარული გართულებების განვითარების ალბათობას შორის. [60-67]

Fathi et al კვლევით დადგინდა, რომ პაციენტებში მნიშვნელოვანი კარდიო-ვასკულარული რისკით, FMD-ის დაბალი მაჩვენებლის შემთხვევაში (FMD<2%) კარდიოლოგიური გართულებების რისკი მაღალია იმ ინდივიდებთან შედარებით, რომელთაც აღენიშნებათ ნორმალური (FMD>6.3%) ან მცირედ დარღვეული ენდოთელიუმ-დამოკიდებული დილატაცია. (FMD>2.1<6.3%). [68] Suwaidi J, Hamasaki Sh, Higano S et al კვლევით დადგენილია, რომ პაციენტებს კორონარული არტერიების დაავადებითა და მძიმე ენდოთელური დისფუნქციით გააჩნაით კარდიოლოგიური გართულებების განვითარების 14 %-ით მომატებული რისკი.

Lind L et al კვლევის მიხედვით, როგორც ინვაზიური, ისე არაინვაზიური ულტრასონოგრაფიული კვლევა დამოუკიდებლად კორელირებს მომატებულ კორონარულ რისკთან.[69]

დადგენილია, რომ რეზისტენტული და კუნთოვანი, მათ შორის კორონარული არტერიების ენდოთელიუმის დისფუნქცია საერთო და კარდიოვასკულარული ლეტალობის დამოუკიდებელი პრედიქტორია კარდიოლოგიური რისკ-ფაქტორები, კერძოდ ასაკი, არტერიული ჰიპერტენზია (აჰ), სიმსუქნე, ჰიპერქოლესტეროლეემია, დიაბეტი და მწვევლობა ასოცირებულია სისტემურ ენდოთელურ დისფუნქციასთან. Clarson et al დაადგინეს, რომ ადრეული კარდიო-ვასკულური ავადობის ოჯახური ისტორიის მქონე ჯანმრთელ ახალგაზრდებს აღენიშნებათ ენდოთელიუმ-დამოკიდებული დილატაციის დარღვევა კარდიო-ვასკულური რისკ-ფაქტორების არარსებობის შემთხვევაშიც კი. Celermajer -ის მიხედვით, ენდოთელური დისფუნქცია იზრდება რისკ-ფაქტორების რაოდენობის ზრდასთან ერთად. ზოგიერთი ავტორის მიხედვით, კი ზოგიერთ რისკ ფაქტორს შესაძლოა ერთად აღებულ რამდენიმე რისკ-ფაქტორთან შედარებით დიდი მნიშვნელობა გააჩნდეს. ზოგიერთი ავტორის აზრით, ენდოთელური დისფუნქცია კარდიო-ვასკულური გართულებების მომატებულ რისკთან ასოცირებულ კლინიკურ სინდრომს წარმოადგენს.

Shroeder et al მონაცემებით, FMD გულის კორონარული დაავადების პრედიქციის მიმართ 71 % სენსიტიურობითა და 81%-იანი სპეციფიკურობით ხასიათდება.

Framingham Heart Study Offspring Cohort კვლევამ გამოავლინა მხრის არტერიის კორელაცია საწყის და განსაკუთრებით რეაქტიული ჰიპერემიის შემდგომ არსებულ ლოკალურ გდ-სა და მხრის არტერიის დიამეტრს შორის.

## 2.1.6 სისხლკარღვთა ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობა არტერიული ჰიპერტენზიისა და კარდიო-ვასკულური რისკ-ფაქტორების არსებობის დროს

მეცნიერთა შორის არ არსებობს ერთიანი აზრი და სარწმუნო მტკიცებულება ედ-ის არსებობის შესახებ აჰ-ის დროს [70-74]. ავტორთა უმრავლესობა ადასტურებს, რომ ნაკად-დამოკიდებული ვაზოდilatაცია დარღვეულია აჰ-ის მქონე პერიფერიულ და კორონარული ცირკულაციის კუნთოვანი ტიპის არტერიებში. ამასთან, ლიტერატურაში არსებობს აღნიშნულის საწინააღმდეგო მონაცემებიც. Cockcroft et al [75] ავტორთა ჯგუფმა კვლევის შედეგად აჩვენა, რომ აჰ-ის მქონე პაციენტებს შენარჩუნებული აქვთ ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ვაზოდilatაციის უნარი და ედ-ის არსებობის განზოგადება ყველა ჰიპერტენზიულ პაციენტზე, არაკორექტულად მიიჩნევა. Sainani da Maru [76], რომელთაც კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით დაადგინეს, რომ ედ-ს თან ახლავს აჰ-ის თვით მსუბუქ ფორმებსაც კი. ამასთან, ბოლო დროის Framingham Heart Study-[77] ვერ გამოავლინა ედ-ის მიზეზობრივი კავშირი აჰ-ის განვითარებაში.

მკვლევართა შორის არ არსებობს ერთიანი აზრი ედ-ს, აჰ-ის ხანგრძლიობასა და ხარისხს შორის დამოკიდებულების შესახებ Lauer et al კვლევისას არ გამოვლინდა კავშირი ნაკად-განპირობებულ ვაზოდilatაციასა და აწ-ის ხანგრძლიობას შორის. აღნიშნული ავტორებმა ასხნეს იმით, რომ აჰ-ის ხანგრძლივობა ფარდობითი სიდიდეა და მისი ზუსტი განსაზღვრა პრაქტიკულად შეუძლებელია.

ედ-ის განვითარების პათოგენეზური მექანიზმი აჰ-ის დროს არ არის სრულად ახსნილი. ლიტერატურაში ცნობილია, რომ ედ შესაძლოა წინ უსწრებდეს და მონაწილეობდეს აჰ-ის განვითარებაში.

Plavnik et al} დაასკვნეს, რომ ჯანმრთელ, ათეროსკლეროზის ტრადიციული რისკ-ფაქტორების არმქონე ნორმოტენზიულ პოპულაციაში სისტოლური წნევის მცირე მატებასაც კი შეუძლია ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის გაუარესება. Bonetti et al., Harris et al ედ-ს განიხილავენ, როგორც მაღალი რისკის პაციენტების იდენტიფიკაციისათვის საჭირო დიაგნოსტიკურ იარაღს. Liyama et al, Palmieri et al., Zizek et al მონაცემებით, ერთ-ერთი ყველაზე ადრეული ცვლილება, რომელიც ვლინდება თვით პირველი ხარისხის არტერიული ჰიპერტენზიის ან ოჯახური

ისტორიის მქონე მაღალი ნორმული წნევის მქონე ინდივიდებში, არის ენდოთელიუმის დაზიანებული პასუხი რეაქტიულ ჰიპერემიაზე. Lauer et al კვლევის შედეგად დაასკვნეს, რომ აჰ-ის მქონე პაციენტებს აღენიშნებათ ნაკადის შემცირებული რეზერვი. Rizzoni et al. კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით გააკეთეს დასკვნა, რომ ედ დამოკიდებულია არა სისხლძარღვთა ცტრუქტურულ დაზიანებასა და ჰიპერტენზიის ეტიოლოგიაზე, არამედ ჰემოდინამიკურ ცვლილებებზე. Gokce et al. ავტორებმა გამოავლინეს, რომ აჰ-ის დროს აღინიშნება როგორც ენდოთელიუმ-დამოკიდებული, ასევე ენდოთელიუმ-დამოუკიდებელი ვაზოდილატაციის დარღვევა, რაც მეტყველებს სრულიად სისხლძარღვოვან და არა რომელიმე კონკრეტული შრის დისფუნქციაზე. Lauer et al. აზრით აჰ-ის დროს მხრის არტერიის ენდოთელიუმ-დამოუკიდებელი ვაზოდილატაციის დარღვევა განპირობებული უნდა იყოს არა სისხლძარღვთა გლუკუნთოვანი უჯრედების დილატაციის უნარის დაქვეითებით, არამედ კუნთოვანი ტიპის არტერიების რემოდელირებით, კერძოდ სისხლძარღვის გაზრდილი საწყისი დიამეტრით მოსვენების მდგომარეობაში. Perticone et al. კვლევის შედეგად პირველად დადგინდა, რომ წინამხრის ედ არის კარდიოვასკულური გართულებების განვითარების ძლიერი პრედიქტორი აჰ-ის დროს.

Dzau და Gibbons თეორიის მიხედვით, კარდიოვასკულურ დაავადებათა პრაქტიკულად ყველა რისკ-ფაქტორს შეუძლია სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის დაზიანება, NO-ს ქრონიკული დეფიციტის გამოწვევა და ათეროთრომბოზისა და ათეროსკლეროზის სრული ჩართვა დღეისათვის არ არსებობს ერთიანი აზრი ენდოთელური დისფუნქციის პირველადი თუ მეორადი განვითარების შესახებ აჰ-ის დროს. ედ განიხილება, როგორც ფაქტორი, რომელიც ამძიმებს აჰ-ის მიმდინარეობას და აუარესებს პროგნოზს. ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ვაზოდილატაციის დაზიანების მექანიზმი აჰ-ის მქონე პაციენტებში შესაძლოა აისხნას ა) NO-ს შემცირებული წარმოქმნა და გამოყოფა; ბ) NOს გაზრდილი ინაქტივაცია/დეგრადაცია თავისუფალი რადიკალების მიერ; გ) მემბრანული რეცეპტორების მგრძობელობის შემცირება გადანაცვლების დაძაბულობის მიმართ; დ) ვაზოკოსტრიქტორული ნივთიერებების ჭარბი სინთეზი.

ენდოთელური ფუნქცია შესაძლოა გაუარესდეს კარდიოვასკულური სისტემის ტრადიციული რისკ-ფაქტორების ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის მწვევლობის, შაქრიანი დიაბეტის და ჰიპერჰომოცისტემინემიის აქტიური და პასიური

მწვევლობის თანაარსებობის დროს. Vita et al მტკიცებით, კუნთოვანი და რეზისტენტული ტიპის არტერიების ვაზოდილატატორული ფუნქციის დარღვევას გააჩნია უდიდესი პროგნოზული მნიშვნელობა.

Taddei et al. ედ-ის არსებობა გამოავლინეს ჰიპერტენზიულ პაციენტთა ჯანმრთელ შთამომავლობაში. Taddei et al., Некрутенко и др. კვლევის შედეგად მივიდნენ დასკვნამდე, რომ ასაკის მატებისას ხდება ენდოთელიუმის პასუხის შემცირება აცეტილქოლინზე, როგორც ჰიპერტონულ ასევე ნორმოტენზიულ პაციენტებში.

## 2.2 ათეროსკლეროზი

მეოცე საუკუნეში ათეროსკლეროზის პათოგენეზში უამრავი აღმოჩენა მოხდა. ათეროსკლეროზი უძველესი დაავადებაა. ათეროსკლეროზის ნიშნები აღმოჩენილია თვით ეგვიპტური მუმების არტერიებში. მე-19 საუკუნეში დაიწყო ათეროსკლეროზის შესწავლა. რსებობდა სხვადასხვა ურთიერთსაპირისპირო აზრი ათეროსკლეროზის შესახებ. ვირხოვი ათეროსკლეროზს პროლიფერაციულ დაავადებად თვლიდა, როკიტანსკის აზრით კი ათერომა თრომბის რეზორბციით მიიღებოდა. მეოცე საუკუნეში დადგინდა, რომ ათეროსკლეროზის ჩამოყალიბებაში ლიპიდებს დიდი მნიშვნელობა აქვთ.

### ათეროსკლეროზის პათოგენეზი

დღეისთვის ჩამოყალიბებულია ათეროსკლეროზის პათოგენეზის რამდენიმე კონცეფცია. პათოგენეზის ორი უმთავრესი რგოლია ენდოთელიუმის დისფუნქცია და დეგენერაციულ-პროლიფერაციული ცვლილებები და ინტიმის ლიპოიდოზი. აქედან რომელია პირველადი და რომელი მეორადი, ანუ რომელია მიზეზი და რომელი შედეგი, ამ საკითხზე კამათი საუკუნეზე მეტია გრძელდება და დღემდე არ გადაწყვეტილა. ამ კამათის მიუხედავად კონცეპციებს შორის საერთო უფრო ბევრია, ვიდრე განსხვავება, ამიტომ განიხილავენ ათეროსკლეროზის პათოგენეზის ჯაჭვს ანუ “ათეროგენეზის ჯაჭვს”.

**ათეროსკლეროზის პათოგენეზის ძირითადი ეტაპები:** 1. ლიპოპროტეინების დაგროვება ენდოთელიუმის ზედაპირზე, მათი ოქსიდაცია და გლიკაცია. 2. ოქსიდირებული ლიპოპროტეინების მიერ ციტოკინების გააქტიურება. 3. ციტოკინების მიერ ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიის გაზრდა, რომლებსაც ემაგრებიან ლეიკოციტები თავიანთი ქიმიურიმიზიდულობის მქონე მოლეკულებით, რომლებიც უზრუნველყოფენ მათ შესვლას ინტიმაში. 4. მაკროფაგული კოლონიების მასტიმულირებელი ფაქტორის (M-CSF) ზეგავლენით მონოციტების ექსპრესიას გაზრდა სკავენჯერ რეცეპტორებზე და მონოციტების მიგრაცია ინტიმაში მონოციტური ქიმიური მიზიდულობის მქონე მოლეკულა-1—ს (MCP-1) საშუალებით. 5. სკავენჯერი რეცეპტორების მიერ მოდიფიცირებული (ოქსიდირებული ლიპოპროტეინების მიმაგრება ენდოთელიუმზე და ქაფიანი უჯრედების წარმოქმნა. ქაფიანი უჯრედების მიერ ციტოკინების და ეფექტორი

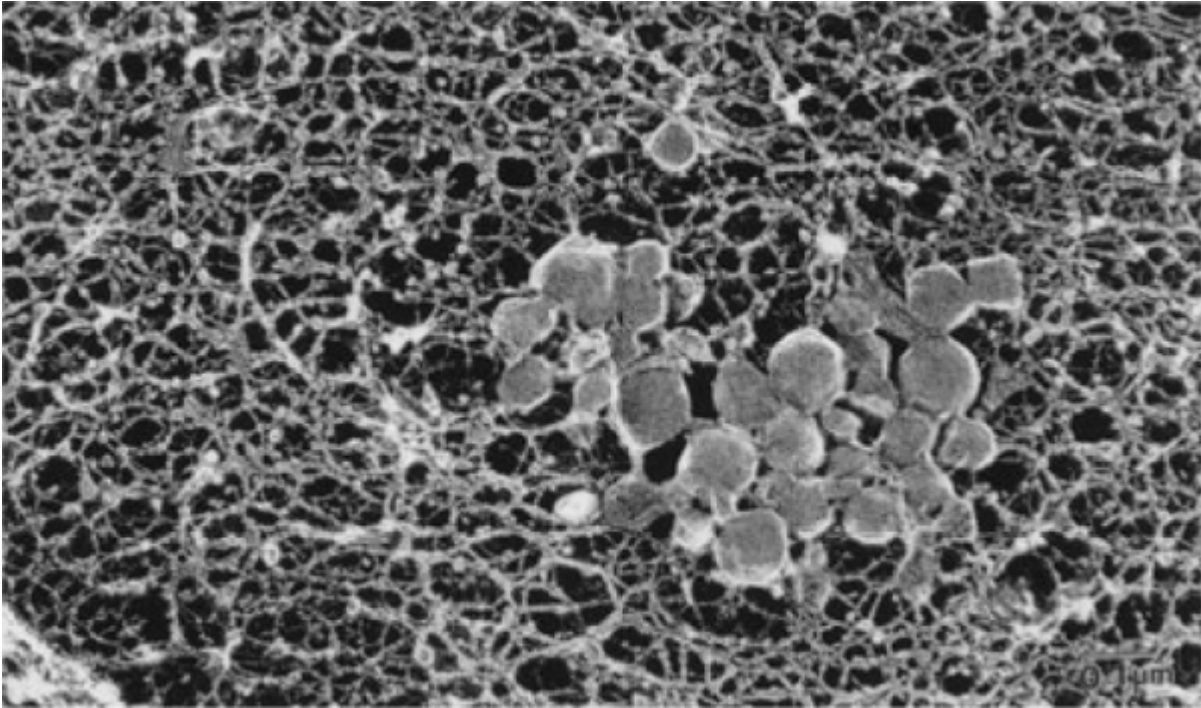


მოლეკულების, როგორცაა ჰიდროქლორმჟავა და სუპეროქსიდური ანიონების ( $O_2^-$ ) და მატრიქსული მეტალოპროტეაზების სინთეზი. 6. ინტიმის გლუკუუნთოვანი უჯრედების დაყოფა და შუა გარსიდან გლუკუუნთოვანი უჯრედების მიგრაცია ინტიმაში. 7. გლუკუუნთოვანი უჯრედების დაყოფა და ექსტრაცელულური მატრიქსის განვითარება, მისი დაგროვება მზარდ ათეროსკლეროზულ ფოლაქში. ცხიმოვანი ჩანართების გარდაქმნა ფიბროზულ-ცხიმოვან დაზიანებად. 8. მოგვიანებით ეტაპებზე ფოლაქების კალციფიკაცია, ფიბროზის პროგრესირება, ზოგჯერ თანმსლები უჯრედული სიკვდილით, აპოფტოზით, ლიპიდური ბირთვის, დაზიანებული და მკვდარი უჯრედებისა და მათი დეტრიტებით წარმოდგენილი ბირთვისა და ელასტიური კაფსულის წარმოქმნა.

განასხვავებენ ათეროსკლეროზის შემდეგ ეტაპებს: ინიციაციის, ათერომის პროგრესირების, ფიბროათერომის წარმოქმნის, ათეროსკლეროზული გართულებების.

#### ათეროსკლეროზის ინიციაციის ფაზა

**ექსტრაცელულური ლიპიდების დაგროვება.** ლიპოპროტეინები უმაგრდებიან ენდოთელიუმზე არსებულ პროტეოგლიკანებს და ქმნიან აგრეგატებს. [78] პროტეოგლიკანებზე მიმაგრებული ლიპოპროტეინები მეტად მიდრეკილია მოლიფიცირებისაკენ. ლიპოპროტეინების ოქსიდირება შესაძლებელია ათეროსკლეროზის საწყის რგოლად ჩაითვალოს. [79] ექსტრაცელულური ლიპიდების დაგროვება თავდაპირველ ათეროსკლეროზულ რგოლს წარმოადგენს ლიპიდებით მდიდარი დიეტით ნაკვებ ცხოველების სისხლძარღვებში. [80] ზოგიერთი მკვლევარის აზრით, ლიპოპროტეინების დაგროვების ადგილას ხდება ენდოთელიუმის განვლადობის ზრდა. ოქსიდაციურ სტრესს ასტიმულირებენ სისხლძარღვოვანი უჯრედების მიერ წარმოქმნილი ოქსიდაზები, ინფილტრაციული ლეიკოციტების მიერ წარმოქმნილი ლიპოოქსიგანაზები ან/ და მიელოპეროქსიდაზები [81-84]



*სურათი N 2.6. ლიპიდების დაგროვება ექსტრაცელულარულად. ელექტრონული მიკროსკოპით მიღებული სურათი [80]*

**ლეიკოციტების რეკრუიტი.** ათეროსკლეროზის პათოგენეზის კიდევ ერთი გასაღებია ლეიკოციტების რეკრუიტი, რომელიც დაზიანების ადრეულ ეტაპზე ხდება [85]. ნორმალურ ენდოთელიუმში არ ხდება ადჰეზიური მოლეკულების მოქმედება ლეიკოციტებზე. ანთებით ქსოვილებშიც ლეიკოციტების მობილიზაციასა და ტრეფიკინგს ადგილი აქვს მხოლოდ პოსტკაპილარულ ვენულებში და არა კაპილარებში.

ჰიპერქოლესტეროლემიის დროს კი ხდება ლეიკოციტების ადჰეზია ენდოთელიუმზე და დიაპედეზი ინტიმის შიგნით ენდოთელიოციტებს შორის სივრციდან, სადაც ხდება მათი აკუმულირება და ქაფიანი უჯრედების წარმოქმნა. ადჰეზიური მოლეკულების გამონთავისუფლება იწვევს ასევე T-ლიმფოციტების აკუმულირებას და ენდოთელიუმზე ადჰეზიას. [86]

არსებობს ადჰეზიური მოლეკულების 2 ტიპი: იმუნოგლობულინების და სელექტინების ქვეოჯახები. იმუნოგლობულინების ქვეოჯახში შედის: სისხლძარღვოვანი უჯრედის ადჰეზიური მოლეკულა-1(VCAM-1) და უჯრედშიდა

ადჰეზიური მოლეკულა-1(ICAM-1). VCAM-1-ს განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს ათეროსკლეროზის ადრეულ ეტაპზე, რადგანაც იგი ურთიერთქმედებს მონოციტებისა და T-ლიმფოციტების მიერ გამოშვებულ ინტეგრინთან (ძალიან ნელ ინტეგრინ-4-თან VLA-4). ICAM-1-ს უფრო მრავალმხრივი მოქმედება აქვს ლეიკოციტებთან დაკავშირებისა და ცირკულაციის სხვადასხვა ნაწილზე მოქმედების მიხედვით. სელექტინები. სელექტინების ჯგუფში შედის E-სელექტინი (ენდოთელიური სელექტინი), P-სელექტინი (თრომბოციტული სელექტინი). E-სელექტინი ნაკლებად არის ჩართული ადრეულ ათეროსკლეროზში. ახლად განვითარებული ათერომაში იგი იშვიათად და მცირე რაოდენობით არსებობს მას ლეიკოციტების მობილიზაციის ფუნქცია აქვს. [87] ლეიკოციტების მობილიზაციაში უფრო დიდ ფუნქციას P-სელექტინი ასრულებს და ათერომის მფარავ ენდოთელიუმზე იგი დიდ რაოდენობით ექსპრესირდება. სელექტინები უზრუნველყოფენ ენდოთელიუმზე ლეიკოციტების დალექვას და იმობილიზაციას. ათერომაზე სხვადასხვა ტიპის მონონუკლეური ფაგოციტების დაგროვება ხდება, რაც ჯერ კიდევ მნიშვნელოვანი კვლევის საგანს წარმოადგენს. [88-90]

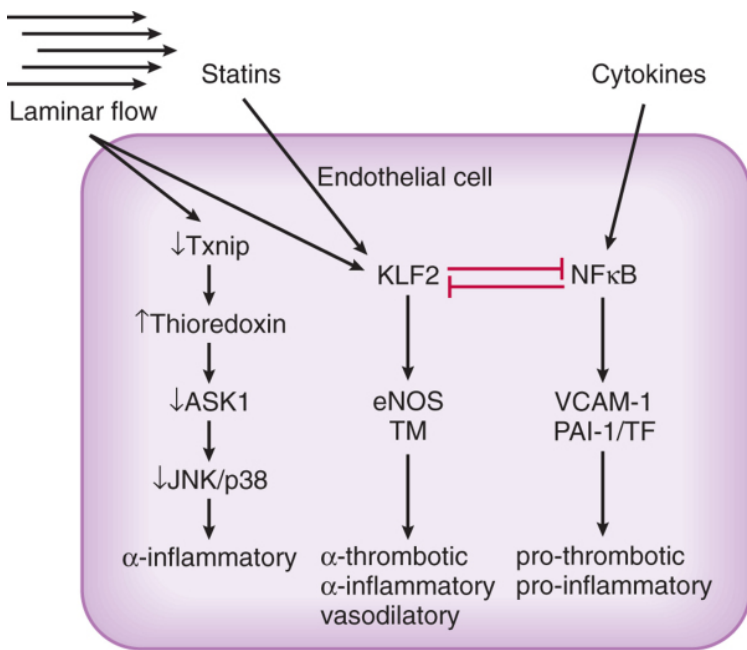
ენდოთელიუმზე ადჰეზიის შემდეგ ხდება ლეიკოციტების პენეტრაცია ენდოთელიოციტებში. ლეიკოციტების პენეტრაციას ანხორციელებენ ქიმიური მიზიდულობის მქონე ციტოკინები ანუ ქემოკინები. არსებობს ლეიკოციტების ენდოტაქსისში მონაწილე ქემოკინების 2 ძირითადი ჯგუფი: მონოციტების ქემოტაქსისში მონაწილე და ლიმფოციტების ქემოტაქსისში მონაწილე ქემოკინები. მონოციტების ქემოტაქსისში მონაწილე ქემოკინებია მონოციტების ქიმიური მიზიდულობის მქონე პროტეინი (MCP-1), ინტერლეიკინ-8 და ფრაქტალკინი. [91] ოქსიდირებული ლიპოპროტეინებისა და სხვა გამღიზიანებლების-ანთებითი მედიატორების საპასუხოდ ენდოთელიუმი და გლუვკუნთოვანი უჯრედები წარმოქმნის MCP-1-ს, რომელიც ურთიერთქმედებს რა ლეიკოციტურ CCR-2-რეცეპტორთან უზრუნველყოფს მის ქემოტაქსისს. ინტერლეიკინ-8 უკავშირდება ლეიკოციტურ CXCR2 რეცეპტორს. იმფოციტების ქემოტაქსისში მონაწილე ქემოკინები IP-10, CXCL9, I-TAC, და MIG. ათეროსკლეროზული ფოლაქის მიერ გამოშვებული გამა-ინტერფერონი ახდენს ლიმფოციტების ქემოკინების მაკოდირებელი გენების ინდუქციას. [92]

ათეროსკლეროზული დაზიანების ლოკალიზება. მიუხედავად იმისა, რომ ათეროსკლეროზის გამომწვევი ფაქტორების ყველა სისხლძარღვზე მოქმედებს, ათეროსკლეროზული დაზიანებები ძირითადად ლოკალურად ვითარდება. მის მიზეზი ჯერ კიდევ აუხსნელია, თუმცა არსებობს სხვადასხვა ჰიპოთეზები: ათეროსკლეროზის მულტიცენტრული წარმოშობის ადგილის ჰიპოთეზის მიხედვით, ათეროსკლეროზული დაზიანება განიხილება, როგორც არტერიის ლეიომიომური კვანძი. მონოკლონურ ჰიპოთეზას ანმტკიცებს ზოგიერთი მოლეკულური მარკერის, როგორცაა გლუკოზ-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას მონოტიპია ათეროსკლეროზულ ფოლაქში. უკეთ განვითარებულია ათეროსკლეროზული დაზიანების ლოკალიზების ჰემოდინამიკური ჰიპოთეზა: ათეროსკლეროზული დაზიანებები ძირითადად ვითარდება სისხლძარღვის ბიფურკაციის/ტოტის გამოყოფის მიდამოში. იმ არტერიებში, რომელთაც ნაკლები ტოტები აქვთ (მაგ. ძუძუს შიგნითა და სხივის არტერიები) ათეროსკლეროზი ნაკლებად ვითარდება.

სისხლძარღვში სისხლის ნაკადის ცვლილების გავლენა ათეროსკლეროზის განვითარებაზე აიხსნება 2 ძირითადი კონცეფციით: ლამინარული დინების დარღვევა ხელს უწყობს ათეროსკლეროზს და პირიქით, სისხლძარღვებში, სადაც შენარჩუნებულია ლამინარული დინება ათეროსკლეროზი ნაკლებად ვითარდება, რასაც ათეროპროტექცია ეწოდება [93]

ენდოთელიოციტებზე მოქმედებს გადანაცვლების დაძაბულობა, დაჭიმვის ძალა. *In vitro* ლამინარული დინების დროს სისხლძარღვთა კედლის დაჭიმვისას ხდება იმ გენების ექსპრესია, რომლებიც აკოდირებენ ათეროპროტექტორული ნივთიერებების- მაგ. დისმუტაზას ზეუანგისა და NO-სინთაზას წარმოქმნას. დისმუტაზას ზეუანგი წარმოქმნის რეაქტიულ სუპეროქსიდურ ანიონებს. NO-სინთაზა წარმოქმნის ენდოგენურ ვაზოდილატატორს- NO-ს. NO ასევე გამოიმუშავებს ათეროსკლეროზის ანთებით რეაქციებში მონაწილე ნივთიერებების, მათ შორის VCAM-1-ის მაკოდირებელი გენის ტრანსკრიფციის მარეგულირებელი ბირთვული ფაქტორის კაპპა- B-ს (NFkB) უჯრედშიდა ინჰიბიტორს IκBα<sup>1</sup>. [94]

გადანაცვლების დაძაბულობის მოქმედება თრომბოზულ და ანთებით პროცესებზე.



სურათი N 2.7. [1]

ლამინარული გადანაცვლების დაძაბულობის დროს ხდება Kruppel-like factor 2 (KLF2)-ის გააქტივება, რომელიც ტრანსკრიფციულ ფაქტორს წარმოადგენს და ააქტივებს eNOS-ს, რომელიც მონაწილეობს როგორც NO-ს, ისე თრომბომოდულინის (TM) სინთეზში, რომელსაც ანთების საწინააღმდეგო და ანტითრომბული ეფექტები აქვს.

KLF2 ახდენს ასევე, რის აგმოც VCAM-1, პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორ-1 (PAI-1), ქსოვილოვანი პროკოაგულაციური ფაქტორის მაკოდირებელი გენების ტრანსკრიფციის მარეგულირებელი ბირთვული ფაქტორის კაპპა-B-ს (NFκB) კონკურენტულ ინჰიბირებას ანთების საწინააღმდეგო და ანტითრომბული ეფექტები გააჩნია. [95]

ლამინარული დინების დროს ხდება ასევე თირეღოქსინზე მოქმედი ცილის- Txnip – ის ინჰიბირებას, რომელიც იწვევს თირეღოქსინის ინჰიბირებას. თირეღოქსინი აინჰიბირებს აპოფტოზის სიგნალ-მარეგულირებელ კინაზა-1-ს (ASK1), Jun კინაზასა(JNK) და კინაზა p38-ს, რომელთაც პროინფლამატორული მოქმედება აქვთ.

ამდენად Txnip –ის ინჰიბირების გზით ლამინარული დინება ააქტივებს თირეოდოქსინის მოქმედებას და ამცირებს ASK1, JNK და p38 კინაზა-ს ანთებითი მოქმედების შემცირებას. [96].

**ლიპიდების უჯრედში დაგროვება და ქაფიანი უჯრედის წარმოქმნა.** სისხლძარღვის ინტიმაში შეღწევის შემდეგ მონოციტები შთანთქავენ ლიპიდებს და გარდაიქმნებიან ქაფიან უჯრედებად. ქაფიანი უჯრედების წარმოქმნა ლიპიდების მიერთებით სპეციალურ სკავენჯერ რეცეპტორებთან და არა ჩვეულებრივ უჯრედის ზედაპირულ რეცეპტორებთან, რომელიც თითქმის ყველა უჯრედზე ექსპრესირდება. [97-99].

სკავენჯერი რეცეპტორები ძირითადად უერთდებიან მოდიფიცირებულ ლიპოპროტეინებს. უჯრედშიდა ქოლესტეროლის მატება ჩვეულებრივი LDL რეცეპტორებისაგან განსხვავებით არ ახდენს სკავენჯერ რეცეპტორების სუპრესიას, რაც იძლევა ქაფიანი უჯრედების წარმოქმნის საშუალებას.

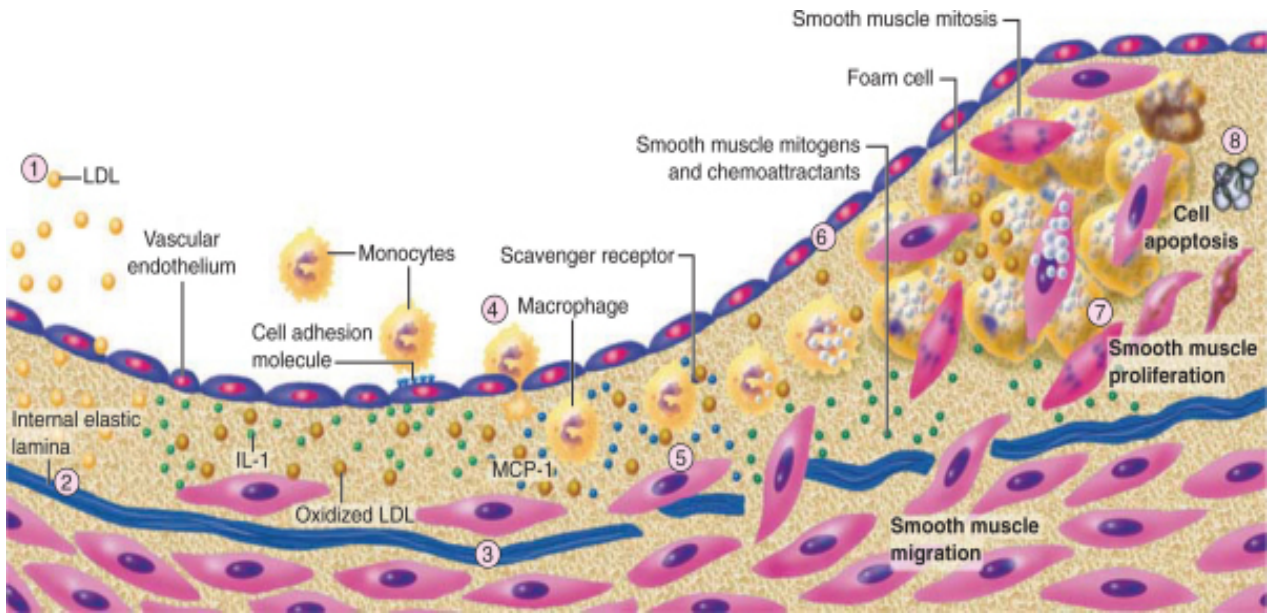
არსებობს რამდენიმე სახის სკავენჯერ რეცეპტორი: 1.

1. სკავენჯერ რეცეპტორი A (SRA),
2. CD36
3. მაკროსიალინი, რომელსაც განსაკუთრებული ტროპიზმი აქვს ოქსიდირებული LDL- ისადმი.
4. არსებობს ასევე ენდოთელური Lox-1-სკავენჯერ რეცეპტორი, რომელიც უერთდება მოდიფიცირებულ ლიპოპროტეინებს და უზრუნველყოფს მათ შესვლას უჯრედში.

მაკროფაგების ქაფიან უჯრედებად გარდაქმნის შემდეგ ხდება მათი დაყოფა. მათ დაყოფა გამრავლებას ასტიმულირებს ე. წ კო-მიტოგენი ფაქტორები:

1. მაკროფაგების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი(M-CSF),
2. ინტერლეიკინ-3 (IL-3)
3. გრანულოციტ-მაკროფაგული კოლონიის მაკროფაგული ფაქტორი(GM-CSF).<sup>[25]</sup>

ასე რომ ათეროსკლეროზის საწყის ეტაპზე ათერომის შემადგენლობაში ძირითადად ლიპიდებით გაჯერებული მაკროფაგები შედის, რაც სხვადასხვა კვლევების თანახმად ჯერ კიდევ შექცევადი პროცესია.

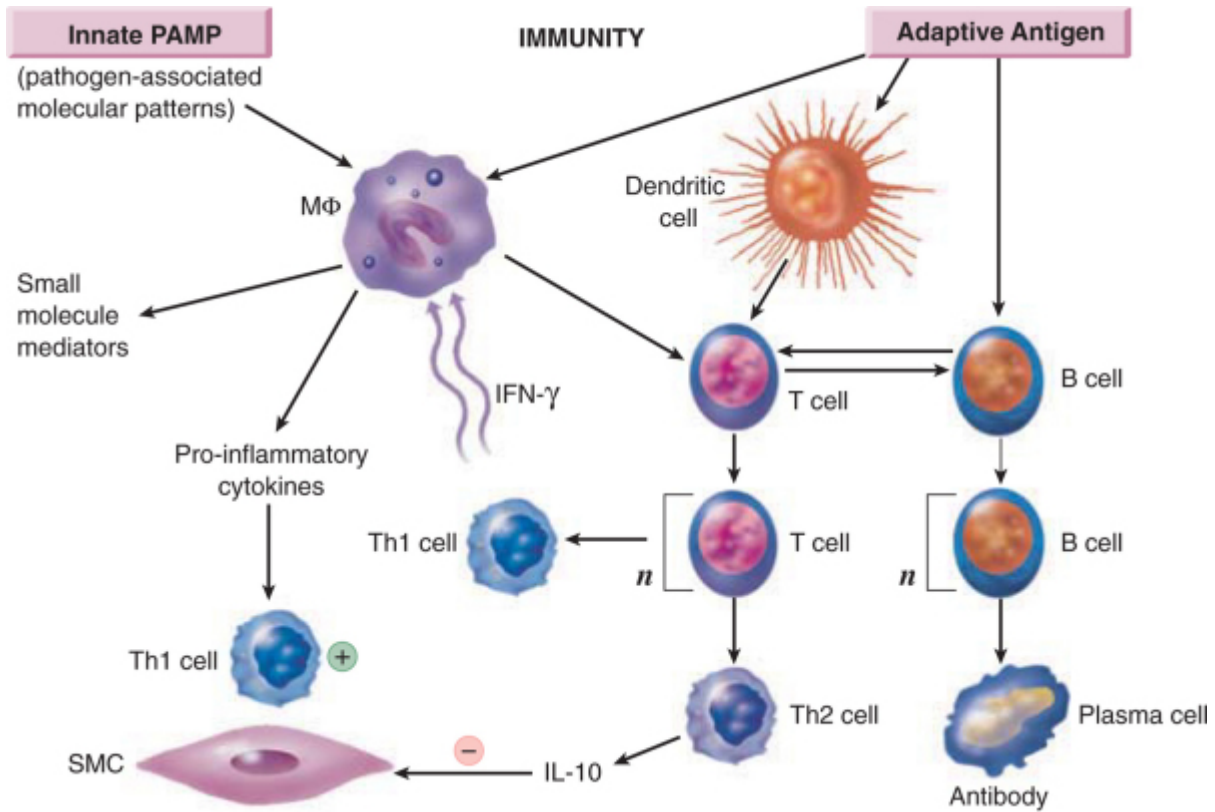


სურათი N 2.8. სურათზე მოცემულია ათეროსკლეროზული ფოლაკის წარმოქმნის სქემატური გამოსახულება. 1. ჰიპოპროტეინების დაგროვება ინტიმაში. მოდიფიცირებული (დაჟანგული ან გლიკირებული) ლიპოპროტეინები მუქადაა შეფერადებული. 2. მოდიფიცირებული ლიპოპროტეინების შემაღენლობაში შემაგალი ნივთიერებების ურთიერთქმედება ადგილობრივ ციტოკინებთან. 3. ციტოკინების მიერ ადჰეზიური მოლეკულების სინთეზის გაძლიერება, რაც იწვევს ლიპოპროტეინების მიგრაციის გაძლიერებას ინტიმისაკენ. 4. სისხლში არსებული მონოციტების მიგრაცია უჯრედის კედელში. 5. სკავენჯერი რეცეპტორების მიერ მოდიფიცირებული ლიპოპროტეინების მიტაცება და ქაფიანი უჯრედების ფორმირება, რომლებიც წარმოადგენენ ციტოკინებისა და ეფექტორი ნივთიერებების, პიდროქლორმეგასა და ჟანგბადის ანიონის, ასევე მატრიქსული მეტალოპროტეაზების წყაროს. 6. გლუვკუნთოვანი უჯრედების მიტოგენები და სპეციალური ქიმიურად აქტიური ნივთიერებები, რომლებიც განაპირობებენ გლუვკუნთოვანი უჯრედების მიგრაციას ინტიმაში. 7. გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაცია. 8. კალციფიკაცია [1]

II ათერომის ევოლუცია.

თავდაპირველი და ადაპტაციური იმუნური რეაქციები: ათეროგენეზის ანთებითი მექანიზმები ბოლო 20 წლის მანძილზე დაგროვდა მრავალი მეცნიერული და კლინიკური სარწმუნო ინფორმაცია, რომ ათეროსკლეროზის განვითარებისათვის ძირითადი როლს ანთებითი რეაქციები ასრულებს. [100-104]

ანთებითი რეაქციების დაყოფა ათეროსკლეროზის შემთხვევაში ხდება 2 ჯგუფად: თავდაპირველ და ადაპტაციურ იმუნურ რეაქციებად.



სურათი N 2.9. ათეროსკლეროზის დროს თავდაპირველი და ადაპტაციური იმუნური რეაქციების სქემატური გამოსახულება

### თავდაპირველი იმუნური რეაქციები

თავდაპირველი იმუნური რეაქციები გულისხმობს ანტიგენ-დამოუკიდებელ ანთებითი რეაქციების სტიმულაციას. ათეროსკლეროზული დაზიანებისას მაკროფაგები ახდენენ სხვადასხვა სახის ანთებითი მედიატორის წარმოქმნას, როგორცაა პროტეინული ანთებითი მედიატორები- ციტოკინები და ქემოკინები, ასევე სხვადასხვა სახის ეიკოსანოიდებისა ლიპიდური ნივთიერებების წარმოქმნას, როგორცაა, მაგ. თრომბოციტების გამააქტივებელი ფაქტორი-PAF.

ფაგოციტები ახდენენ ასევე დამუხანგავი ნივთიერებების სინთეზს- სუპეროქსიდური ანიონის სინთეზს ათეროსკლეროზულად დაზიანების უბანში.



## ადაპტაციური იმუნური მექანიზმები

მოდულირებული ლიპოპროტეინების, თერმული შოკის პროტეინების, ბეტა-2 გლიკოპროტეინ- I<sub>b</sub> და ინფექციური აგენტების მიერ ხდება დენდროციტებისა და B-ლიმფოციტების გააქტიურება, რის საპასუხოდ დენდროციტები წარმოქმნიან სპეციფიკურ ანტიგენებს.

ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედების (მაკროფაგები, დენდროციტები, ენდოთელიოციტები) საშუალებით ხდება ანტიგენების წარდგენა T-ლიმფოციტებთან (T-ჰელპერები) და მათი აქტივაცია, რის საპასუხოდაც T-ლიმფოციტები წარმოქმნიან სხვადასხვა სახის ციტოკინებს, რომლებიც მონაწილეობენ ათეროსკლეროზის პროცესის მოდულაციაში.

T-ჰელპერები (CD4) 2 ჯგუფად იყოფა.

I ტიპის T-ჰელპერები წარმოქმნიან პროინფლამატორულ ციტოკინებს: გამა-ინტერფერონს, ლიმფოტოქსინს, CD40 ლიგანდს და ტუმორულ-ნეკროზულ ფაქტორს TNF $\alpha$ -ს. ამ ციტოკინების წარმოქმნა ახდენს სისხლძარღვოვანი კედლის აქტივაციას, ხელს უწყობს ფოლაქის დესტაბილიზაციას და თრომბოგენობას.

2. II ჯგუფის T-ჰელპერები წარმოქმნიან ინტერლეიკინ-10-ს, რომელიც თრგუნავს ანთებით პროცესებს ათეროსკლეროზის დროს. [106] ციტოტოქსიური T-უჯრედები- T-კილერები (CD8) – ახდენენ ციტოტოქსიური ფაქტორების სინთეზს, რომლებიც იწვევენ ენდოთელიოციტების, გლუვკუნთოვანი უჯრედებისა და მაკროფაგების ციტოლიზსა და აპოფტოზს. [107]

რეგულატორული T-უჯრედები (მარკერები CD4 და CD25) გამოიმუშავენ მატრანსფორმაცირებელ ზრდის ფაქტორს(TGF)- $\beta$  და ინტერლეიკინ 10-ს -IL-10, რომელთაც ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება გააჩნიათ. რეგულატორული T-უჯრედების ანტიათეროსკლეროზული ეფექტი დამტკიცებული ზოგიერთი *in vivo* ჩატარებული კვლევით. [108] B-ლიმფოციტების მნიშვნელობა ათეროსკლეროზის პათოგენეზში ჯერ კიდევ არ არის ბოლომდე შესწავლელი. ჰუმორულ იმუნიტეტს სხვადასხვა მდგომარეობების დროს აქვს როგორც ათეროგენური, ისე ათეროპროტექციული მოქმედება.

## **გლუგუკუნთოვანი უჯრედების მიგრაცია და პროლიფერაცია.**

ათეროსკლეროზის შემდეგ ეტაპზე ხდება გლუგუკუნთოვანი უჯრედების მიგრაცია ინტიმაში და მათი პროლიფერაცია.

გლუგუკუნთოვანი უჯრედების მიგრაცია ხორციელდება გლუგუკუნთოვანი უჯრედებისადმი ქიმიური მიზიდულობის მქონე სპეციალური მოლეკულების დახმარებით, როგორცაა მაკროფაგების მიერ წარმოქმნილი თრომბოციტული ზრდის ფაქტორი(PDGF), რომელიც ჭარბად გამოიყოფა ათეროსკლეროზული დაზიანების მიდამოში.

თუმცა გლუგუკუნთოვანი უჯრედების დაყოფა ათეროსკლეროზული დაზიანების დროსაც კი ძალიან ნელი ტემპით მიმდინარეობს (ნორმასთან შედარებით მხოლოდ 1 %-ით იმატებს), ათწლეულების მანძილზე მათი პროლიფერაცია მაინც მნიშვნელოვან ცვლილებებს იწვევს.

ათეროსკლეროზული დაზიანების დროს ფოლაქში დაგროვილ გლუგუკუნთოვანი უჯრედების შემადგენლობაში შედის მიოზინის ემბრიონული იზოფორმა [109]. რომელიც ჩვეულებრივ მიოზინთან შედარებით უფრო დიდენდოპლაზმური ბადესა და ნაკლებ კუმშვად ფიბრილებს შეიცავს.

ფოლაქში გლუგუკუნთოვანი უჯრედების რეპლიკაცია თანაბარი სიჩქარით არ მიმდინარეობს. თუმცა მათი დაყოფა ძალიან ნელი ტემპით მიმდინარეობს, არსებობს ე. წ. კრიზები, როდესაც გლუგუკუნთოვანი უჯრედების რეპლიკაცია და მიგრაცია ძალიან მაღალი სიხშირით ხდება, მაგ. ფოლაქის მთლიანობის დარღვევისა და შემდგომი თრომბოზის დროს. რეპლიკაციის ასეთ აჩქარებას სპეციფიკური მიტოგენები განაპირობებენ. ფოლაქის მთლიანობის დარღვევის შემთხვევაში მიტოგენის ფუნქციას თრომბინი ასრულებს.

## **გლუგუკუნთოვანი უჯრედების სიკვდილი ათეროსკლეროზის დროს**

გლუგუკუნთოვანი უჯრედების რეპლიკაციის გარდა ათერომის პროგრესირება ასევე გლუგუკუნთოვანი უჯრედების სიკვდილს შეუძლია. ათერომის შემადგენლობაში ზოგჯერ შედის უჯრედების პროგრამირებული სიკვდილის-აპოფტოზისათვის დამახასიათებელი ბირთვული დნმ-ს ნაშთები. [110]

აპოფტოზის პროვოცირებას ახდენენ ათერომაში შემავალი ციტოკინები. გლუგუკუნთოვანი უჯრედების ელიმინაციაში მონაწილეობენ ასევე სპეციალური

ჯგუფის T-უჯრედები. ეს T-უჯრედები დაგროვილი არიან ფოლაქში და თავის ზედაპირზე გამოყოფენ სპეციალურ *fas* ლიგანდს, რომლებიც უკავშირდებიან გლუკოუნთოვან უჯრედებზე მოთავსებულ ასეთივე ლიგანდს და ციტოკინებთან ერთობლივი მოქმედების გზით იწვევენ გლუკოუნთოვანი უჯრედების დაღუპვას. [111-113]

გლუკოუნთოვანი უჯრედების აკუმულირება ათეროსკლეროზულ ფოლაქში დამოკიდებულია ამ უჯრედების რეპლიკაციისა და სიკვდილის სისწრაფითა თანაფარდობაზე. ჯერ კიდევ 150 წლის წინ ვირხოვმა შენიშნა მრავლობითი ბირთვების დაგროვება ათეროსკლეროზული დაზიანების ადგილას, თუმცა შეამჩნია ასევე უჯრედების სიკვდილის მომატებული სიჩქარე.

### 2.2.3 ფიბრატიეროზის წარმოქმნა

#### არტერიული ექსტრაცელულური მატრიქსი

ათეროსკლეროზული ფოლაქის უმეტესი ნაწილი წარმოდგენილია ექსტრაცელულური მატრიქსით და არა თვითონ უჯრედებით.

ექსტრაცელულური მატრიქსის შემადგენლობაში შედის

1. ინტერსტიციული კოლაგენი (I და III ტიპის),
  2. პროტეოგლიკანები: ვერზიკანი, ბიგლიკანი, აგრეკანი და დეკორინი[114].
- ელასტიური ბოჭკოები (ზოგჯერ).

მატრიქსული მოლეკულების სინთეზი სისხლძარღვში მიმდინარეობს როგორც ნორმალურ, ისე ათეროსკლეროზულად დაზიანებულ არტერიებში. ჭარბი რაოდენობით კოლაგენის სინთეზს ასტიმულირებენ თრომბოციტული ზრდის ფაქტორი, თრომბოციტული გრანულელების შემადგენლობაში არსებული- ტრანსფორმატორული ზრდის ფაქტორი-ბეტა- TGF-β და სხვადასხვა უჯრედების, მათ შორის რეგულატორული T-უჯრედები მიერ წარმოქმნილი ნივთიერებები.

მატრიქსული მოლეკულების შემცველობა ათეროსკლეროზულ ფოლაქში დამოკიდებულია მათ სინთეზისა და დაშლის სიჩქარეებს შორის თანაფარდობაზე.

ამ მატრიქსული მაკრომოლეკულების დაშლას აკატალიზებს სპეციალური ფერმენტები- მატრიქსული მეტალოპროტეინაზები (MMP).

## **მატრიქსული მაკრომოლეკულების დესტრუქტურიზაცია**

მატრიქსული მაკრომოლეკულების დესტრუქტურიზაცია ხელს უწყობს გლუკუკუნთოვანი უჯრედების მიგრაციას ინტიმაში. მეტალოპროტეინაზების ინჰიბიტორების ჰიპერექსპრესია აფერხებს გლუკუკუნთოვანი უჯრედების დაგროვებას დაზიანებული სისხლძარღვის ინტიმაში. [115]. მატრიქსული მაკრომოლეკულების დესტრუქტურიზაცია მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ასევე დაზიანების თანმხლებ რემოდელირების პროცესში. თავდაპირველად, ახლად წარმოქმნილი ათერომა იზრდება აბლუმინალურად, სისხლძარღვის შიგნით, ანუ ისე, რომ არ იწვევს სანათურის სტენოზს. ინტიმას დაზიანებული ნაწილის გარეთ მიმართული ზრდა იწვევს სისხლძარღვის კალიბრის გაზრდას, რასაც პოზიტიური რემოდელირება ანუ კომპენსატორული გაგანიერება ეწ, რაც გულისხმობს ექსტარცელულური მოლეკულების დაგროვებას ამ უბანში. სანათურის სტენოზი ვითარდება მხოლოდ მაშინ, როდესაც ფოლაქის სისქე სისხლძარღვის განაკვეთის 40 %-ს მიაღწევს.

## **ფოლაქის ანგიოგენეზი**

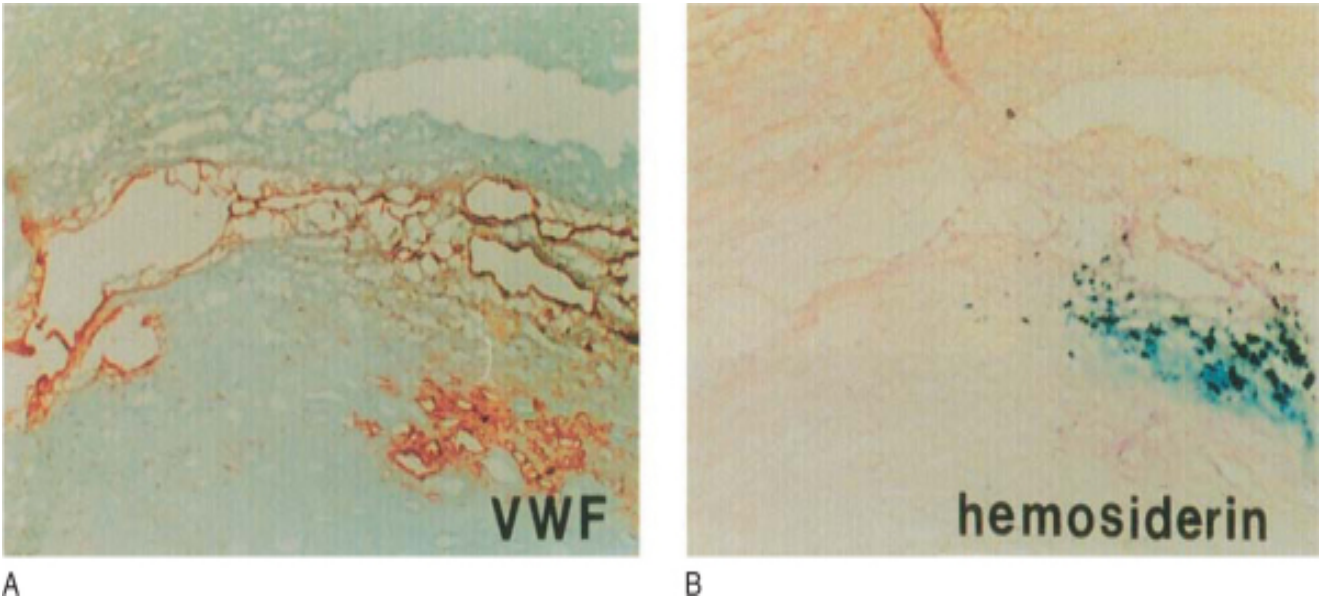
გლუკუკუნთოვანი უჯრედების გარდა ათეროსკლეროზულ ფოლაქში ხდება ენდოთელიუმის მიგრაცია და პროლიფერაცია, რის შედეგადაც ფოლაქებში ვითარდება მიკროცირკულაცია-ახლად ფორმირებული სისხლძარღვოვანი წნული-რასაც ანგიოგენეზი ეწ. ამ მიკროსისხლძარღვების წარმოქმნა ხდება ათერომის მიერ ჰიპერექსპრესირებული ანგიოგენური პეპტიდების მიერ.

ანგიოგენური პეპტიდებია: მუაგური და ტუტე ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორები, სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორი (VEGF), პლაცენტური ზრდის ფაქტორი (PlGF) და ონკოსტაინი [116-117]. ანგიოგენეზის შედეგად მიღებულ მიკროსისხლძარღვები მაღალფუნქციურია. ტეროსკლეროზულ ფოლაქებში აგნვითარებული მიკროსისხლძარღვები ქმნიან ლეიოციტების ტრეფიკინგისათვის მნიშვნელოვან ფართო ზედაპირს. გარდა ამისა, მიკროვასკულური ენდოთელიუმში გამოიმუშავენს გაცილებით მეტ VCAM-1-ს მაკროვასკულარულ ენდოთელიუმთან შედარებით.

მიკროსისხლძარღვების უჯრედების დაყოფა ხდება უკონტროლოდ, შემაფერხებელი ფაქტორების მიუხედავად, სიმსივნური უჯრედების მსგავსად და ისევე როგორც

დიაბეტური რეტინოპათიის დროს განვითარებულ ახლადწარმოქმნილი სისხლძარღვები, მიდრეკილია რუპტურისაკენ [118]

მიკროსისხლძარღვების რუპტურის ადგილას განვითარებული ჰემორაგია და თრომბოზი ასტიმულირებს გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციას და მატრიქსული ელემენტების დაგროვებას.



*სურათი N 2.10. სურათზე გამოსატულია ფოლაქშიდა ჰემორაგია. ვინ ვოლენბრანდტის ფაქტორი აღმოჩენილი ენდოთელიოციტებში, რომლებიც ამოფენს მიკროსისხლძარღვოვან არხებს და გუბეებს. ექსტრავაზატური ვინ ვილენბრანდტის ფაქტორის ლოკალიზაცია თანხვედბა ფოლაქშიდა ჰემორაგიის შედეგად გამოსატულ ჰემოსიდერინს. [119]*

### **ფოლაქის მინერალიზაცია.**

ათეროსკლეროზულ ფოლაქში ჯერ კიდევ ვირსოვმა და როკიტანსკიმ შენიშნეს ძვლოვანი ელემენტები. ათეროსკლეროზული ფოლაქის მინერალიზაციის-კალციფიკაციის მექანიზმები უკანასკნელ წლებში იქნა შესწავლილი

1. გლუვკუნთოვანი ბოჭკოების ზოგიერთი პოპულაცია წარმოქმნის სპეციალურ მორფოგენეტიკურ TGF- $\beta$  -ს მსგავს პროტეინებს [120] ათეროსკლეროზული ფოლაქები ასევე შეიცავს სპეციალურ ცილებს გამა-კარბოქსილატ-გლუტამინის

მკავის შემცველ ჯგუფებს, რომლებიც ახდენენ კალციუმის სეკვესტრირებას და ამდენად ხელს უწყობენ ფოლაქის მინერალიზაციას.

#### 2.2.4 ათეროსკლეროზის ბართულებები

##### სტენოზი

ათეროსკლეროზის ინიციაციისა და ევოლუციის პროცესი წლობით გრძელდება და დაავადება ასიმპტომურად მიმდინარეობს, სანამ ათეროსკლეროზული ფოლაქი ისე არ გაიზრდება, რომ დაიწყებს სისხლძარღვის სანათურის რემოდელირებას. სისხლძარღვის სანათურის 60%-ით დახშობა იწვევს სისხლის ნაკადის შემცირებას მოთხოვნილებასთან შედარებისთ მხოლოდ ძლიერი ფიზიკური დატვირთვის დროს, ანუ ვითარდება დაძაბვის სტენოკარდია ან/და გარდამავალი კოჭლობა.

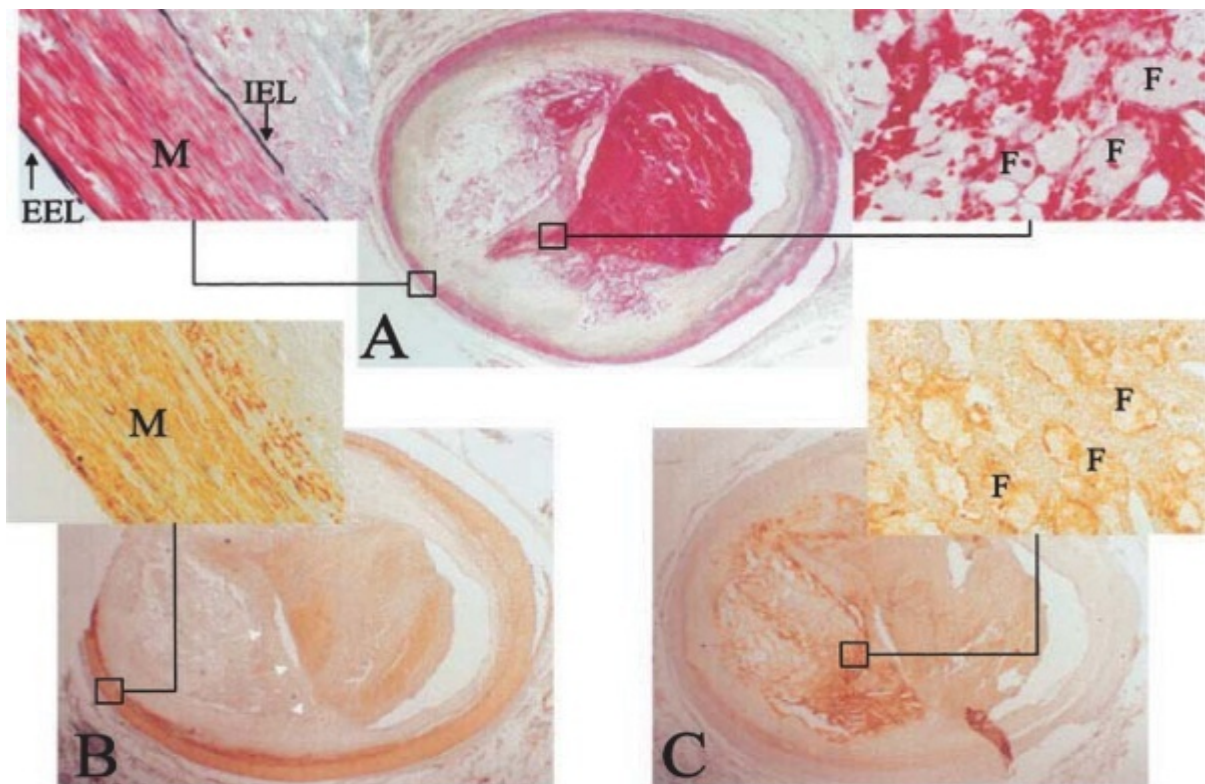
ძალიან ხშირად მიოკარდიუმის ინფარქტი ვითარდება ისეთ პირებში, რომლებიც ანამნეზში არ აღნიშნავენ დაძაბვის სტენოკარდიას ან/და გარდამავალ კოჭლობას, რაც იმას ნიშნავს, რომ მიოკარდიუმის ინფარქტი ასეთ პირებში ვითარდება ისეთი ათერომების დაზიანებით, რომლებიც არ იწვევდა ნაკადის შეფერხებას. პაციენტების უმეტესობას მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით, რომელთაც წინათ თვეებში ჩატარებული კქონდათ სელექტიური კორონარული ანგიოგრაფია, აღენიშნებოდათ კორონარების არაკრიტიკული სტენოზი. მიოკარდიუმის ინფარქტის მხოლოდ 15 % ვითარდება ისეთი დაზიანებების შედეგად, რომელთაც აღენიშნებათ კორონარის 50% ზე მეტად შევიწროვება. არასტებილური სტენოკარდიისა და მიოკარდიუმის ინფარქტის მიზეზი ძირითადად ხდება არაკრიტიკული ზომის ათერომის თრომბოზი. ჩატარებული კვლევით პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ თრომბოლიზური თერაპია, დადგინდა, რომ პაციენტების დაახლოებით 50 %-ს აღენიშნებოდათ კორონარის 50%-ზე ნაკლები სტენოზი.

ეს მონაცემები არ მიუთითებს იმაზე, რომ დიდი ზომის ათერომები ნაკლებად იწვევს მმი-ს. ინდივიდებს კორონარების კრიტიკული ოკლუზიით მმი-ს განვითარების მეტი ალბათობა აქვთ იმ ინდივიდებთან შედარებით, რომელთაც კორონარების არაკრიტიკული ოკლუზია აღენიშნებათ. ის ფაქტი, რომ ინდივიდებს მიოკარდიუმის ინფარქტით დიდი ღრმა ათერომული დაზიანებების მიუხედავად, ხშირად არ აღენიშნებათ კორონარის კრიტიკული სტენოზით, შესაძლებელია აიხსნას სისხლძარღვის ე. წ. კომპენსატორული გაგანიერებით.

ათეროსკლეროზული ფოლაქის თრომბოზი და ათეროსკლეროზის მწვავე გართულებები. თრომბოზი წარმოადგენს კრიტიკულ გარდამავალ მექანიზმს ქრონიკულ და მწვავე ათეროსკლეროზს შორის. ათეროსკლეროზული ფოლაქის დესტრუქციას ძირითადად თან ახლავს თრომბოზი [121-122]

ინფარქტების 2/3-ში აღინიშნება ათეროსკლეროზული ფოლაქის ფიბროზული კაფსულის დესტრუქცია. [123] 1/4 -ს პაციენტების მიოკარდიუმის ინფარქტითა და უეცარი კარდიული სიკვდილით აღენიშნებათ. [124] ინტიმის ზედაპირული ეროზია ინტიმის ზედაპირული ეროზია უეცარი სიკვდილის მიზეზს უფრო ხშირად ქალებში წარმოადგენს. [125]

ათეროსკლეროზული ფოლაქის რუპტურა და თრომბოზი. ათეროსკლეროზული ფოლაქის რუპტურა გამოწვეულია ათეროსკლეროზული ფოლაქის კაფსულის მექანიკურ ძაღასა და მასზე მოქმედი მექანიკური ზემოქმედების ძაღას შორის თანაფარდობის დარღვევით.



სურათი N 2.11. ფოლაქის რუპტურა. B სურათზე თეთრი ისრებით მინიშნებულია ფიბროზული კაფსულა. M ასოთი აღნიშნულია tunica media . C. F ასოთი მინიშნებულია ქაფიანი უჯრედები. [124]

**ათეროსკლეროზული ფოლაქის რუპტურის 3 ძირითადი მექანიზმი** არსებობს: 1. ანთებითი რეაქციები ანთებითი რეაქციის გავლენა ათეროსკლეროზული ფოლაქის სიმტკიცეზე [126] ანთების მედიატორები სხვადასხვაგვარ გავლენას ახდენენ ათეროსკლეროზული ფოლაქის სიმტკიცეზე.

ლიმფოციტები გამოიმუშავენ გამა-ინტერფერონს (IFN- $\gamma$ ), რომელიც თრგუნავს გლუკუუნთოვანი უჯრედების მიერ კოლაგენის სინთეზს. თრომბოციტული TGF- $\beta$  და PDGF კი აძლიერებენ კოლაგენის სინთეზს.

2. ოქსიდირებული ლიპოპროტეინების საპასუხოდ გამომუშავებული ზოგიერთი ციტოკინი ახდენს ასევე მაკროფაგების გააქტივებას. ააქტივებული მაკროფაგები გამოყოფენ კოლაგენის დეგრადაციის უნარის მქონე მატრიქსულ მეტალოპროტეინაზებსა და ელასტოლიზურ ფერმენტებს მათ შორის არამეტალურ ფერმენტებს, როგორცაა კატეფსინები S და K. ეს ფერმენტები ააქტივებენ მატრიქსის კატაბოლიზმს.

ამდენად, ანთებითი რეაქციის გამო ექსტრაცელულური მატრიქსი, რომელიც განაპირობებს ათეროსკლეროზული ფოლაქის კაფსულას სიმტკიცეს, ორმაგი დარტყმის ქვეშ იმყოფება- შემცირებულია მისი სინთეზი და გაძლიერებულია მისი დეგრადაცია, რაც იწვევს ათეროსკლეროზული ფოლაქის კაფსულის გათხელებას და საბოლოოდ გასკდომას.

**3. აპოფტოზი.** აპოფტოზის შედეგად ხდება ათეროსკლეროზულ ფოლაქში გლუკუუნთოვანი უჯრედების განლევა. ასეთი ადგილები ფოლაქში გასკდომის სავარაუდო წერტილები. [127-128]

გლუკუუნთოვანი უჯრედების შემცირება იწვევს შესაბამისად კოლაგენისა და მაკრომულეკულების სინთეზის შემცირებას, რასაც მოჰყვება ათეროსკლეროზული ფოლაქის კაფსულას გათხელება და გასკდომა. ათეროსკლეროზული ფოლაქის რუპტურის სავარაუდო მიკროანატომიური წერტილია მაკროფაგების აკუმულირების და ლიპიდური “გუბის” ადგილი. მაკროფაგები გამოიმუშავენ სპეციფიკურ ციტოკინებს, რომლებიც აძლიერებენ მატრიქსის კატაბოლიზმსა და აპოფტოზს.

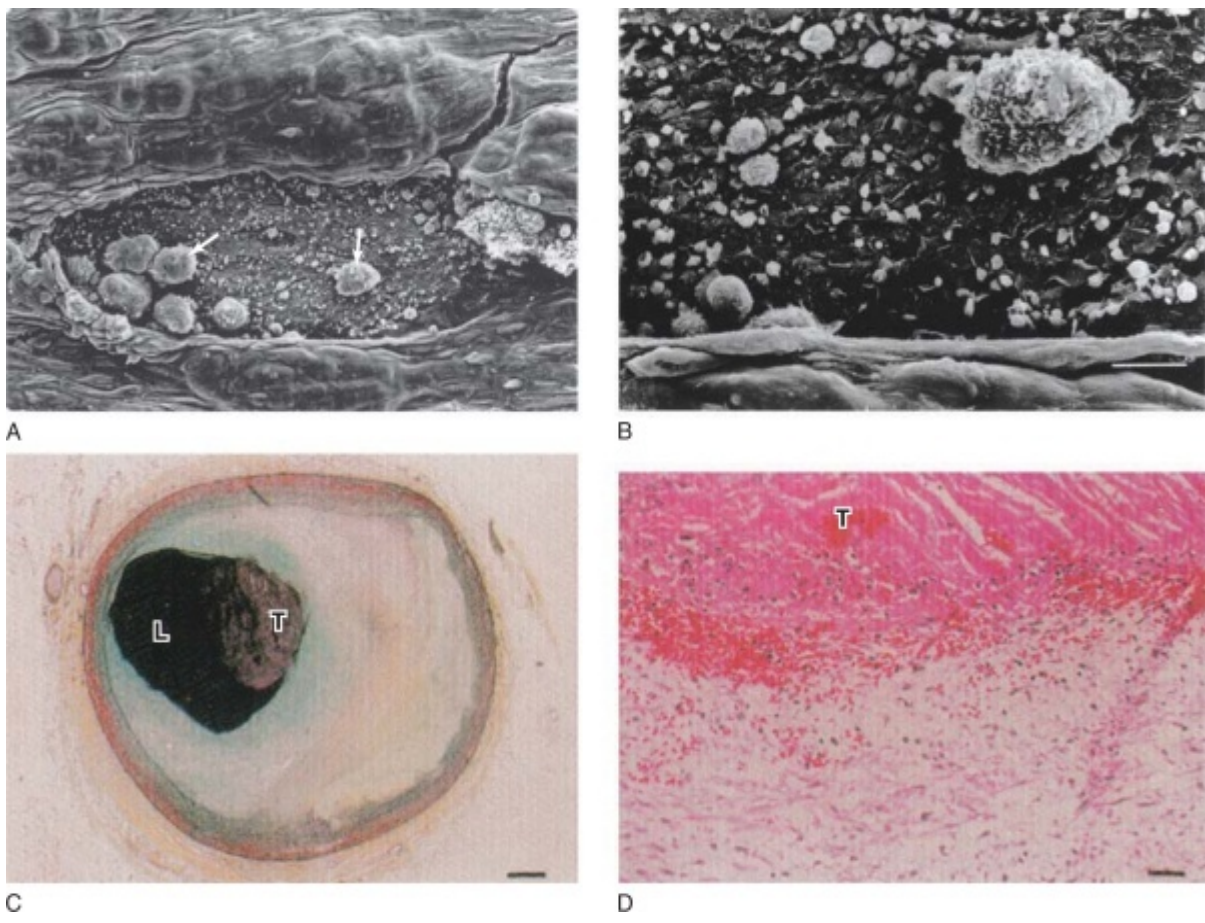
აპოფტოზური მაკროფაგები და გლუკუუნთოვანი უჯრედები წარმოქმნიან სპეციფიკურ ქსოვილოვან ფაქტორს, რომელიც იწვევს თრომბოზს ფოლაქის დესტრუქციის შემდეგ. [129]



ათეროსკლეროზული ფოლაქის ზედაპირული ეროზიით გამოწვეული თრომბოზი ათეროსკლეროზული ფოლაქის ზედაპირული ეროზიის განვითარების მექანიზმი ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის გარკვეული. ათეროსკლეროზული ფოლაქის ზედაპირული ეროზიის განვითარების რამდენიმე სავარაუდო მექანიზმი არსებობს:

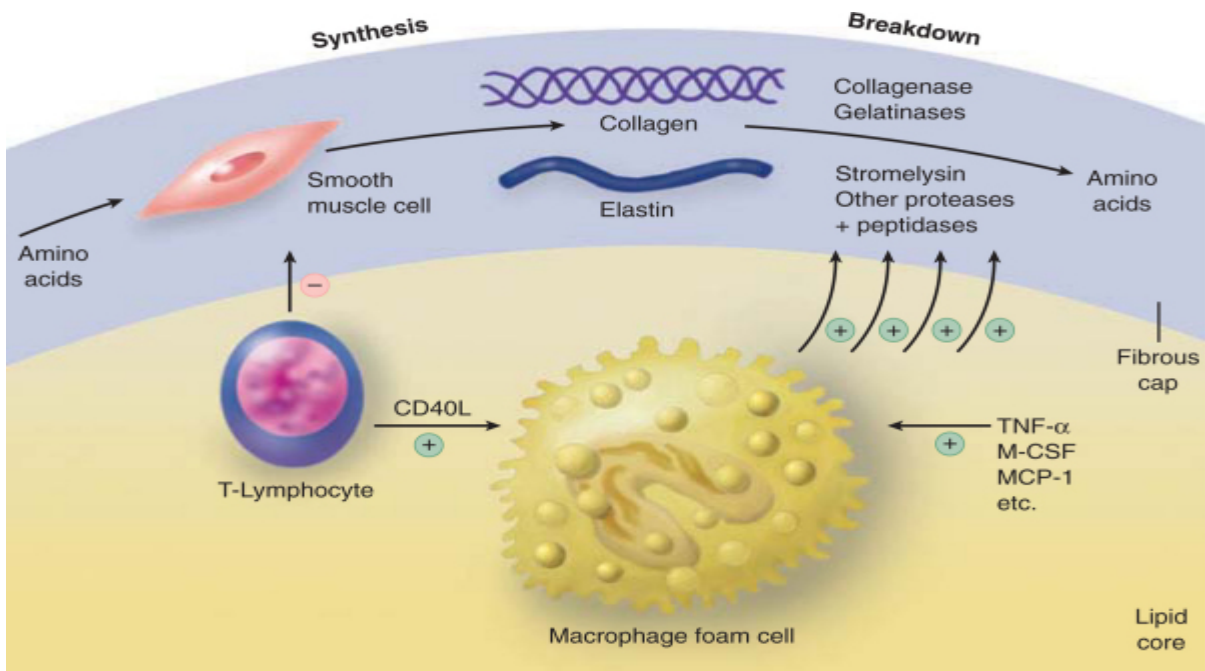
1. ენდოთელიოციტების აპოფტოზი და დესქვამაცია ზედაპირული ეროზიის უბნებში.
2. მატრიქსული მეტალოპროტეინაზების, როგორცაა ქელატინაზები მიერ ენდოთელიუმის ბაზალურ შრეში შემავალი არაფიბრილური კოლაგენის (IV ტიპის კოლაგენის) დეგრადაცია, რაც ხელს უწყობს ენდოთელიუმის დესქვამაციას. [130].

ათეროსკლეროზული ფოლაქის ზედაპირული ეროზია ყოველთვის არ არის სიმპტომური. არაკარდიული სიკვდილით გარდაცვლილთა გულეების შესწავლისას ბევრ ინდივიდში ნანახია ათეროსკლეროზული ფოლაქები ზედაპირული ეროზიებით მცირე აღმავალ თრომბოზთან ერთად.



სურათი N 2.12. ათეროსკლეროზული დაზიანების ზედაპირული ეროზია. [131-132]

სურათზე მოცემულია ექსპერიმენტული ათეროსკლეროზული დაზიანების ზედაპირული ეროზია. სურათები მიღებულია ელექტრონული მიკროსკოპით. A. ჩანს ენდოთელიუმის დეფექტი. სუბენდოთელიუმი დაფარულია თრომბოციტებით. ჩანს ასევე მიგრირებული ლეიკოციტები B. ეროზირებულ სუბენდოთელიუმზე ჩანს თრომბოციტები და ლეიკოციტები C. არტერიის სანათური და თრომბი. D. ზედაპირული ეროზიის შემდეგ განვითარებული თრომბოზი. [131-132]



სურათი N 2.13. სურათზე სქემატურად ასახულია ექსტრაცელულური მატრიქსის მეტაბოლიზმი, მატრიქსის სინთეზი და დესტრუქცია. [133]

**ათეროსკლეროზის დიფუზური-სისტემური ბუნება.** ათეროსკლეროზი სისტემური პროცესია. აუტოფსიების შედეგად კორონარების შესწავლისას დადგინდა, რომ მაღალი რისკის ათეროსკლეროზის დროს ათეროსკლეროზული ფოლაქები აღინიშნება კორონარული ხის სხვადასხვა უბნებში. დაზიანებული ფოლაქისათვის დამახასიათებელი ნიშნებიც სისხლძარღვის დიდ მონაკვეთზე ვლინდება. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს კორონარების ინტრავასკულური ულტრასონოგრაფით დათვალიერებით დგინდება, რომ უმეტეს შემთხვევაში – დაახლოებით 80%-ში შეტევისას ათეროსკლეროზული ფოლაქების დაზიანებარუპტურა ან თრომბოზი აღინიშნება ორ ან მეტ ადგილზე.

## 2.3. ლიპიდური ცვლის მნიშვნელობა ათეროსკლეროზის განვითარებისათვის

ათეროსკლეროზის მრავალრიცხოვანი რისკ-ფაქტორებიდან ენდოთელიუმის ფუნქციის დარღვევაში განსაკუთრებით დიდ როლს თამაშობს დისლიპიდემია.

### 2.3.1 ლიპიდების ბიოქიმია [1]

სისხლის პლაზმაში ცირკულირებს ძირითადად შემდეგი სახის ლიპიდები: ქოლესტეროლი, ფოსფოლიპიდები და ტრიგლიცერიდები. ტრიგლიცერიდები შედგება გლიცეროლთან დაკავშირებულ 3 ცხიმოვანი მჟავასაგან. ცხიმოვანი მჟავები განსხვავდება ჯაჭვის სიგრძითა და ორმაგი ბმების არსებობით (სატურაციის ხარისხით). ტრიგლიცერიდები არაპოლარული მოლეკულებია, წყალში არ იხსნებიან, ამიტომ ტრანსპორტირდებიან ლიპოპროტეინების ბირთვში. ტრიგლიცერიდების ჰიდროლიზით მიღებული ტავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვა ენერჯის წყაროს წარმოადგენს. ფოსფოლიპიდები უჯრედული მემბრანების ძირითადი შემადგენელი ნაწილია. ისინი წარმოადგენენ ნივთიერებას, რომელთანაც გლიცეროლის 2 ნახშირბადი დაკავშირებულია ცხიმოვანი მჟავასთან, მესამე კი ფოსფატურ ჯგუფთან. ფოსფოლიპიდებში შემავალი ცხიმოვანი მჟავები განსხვავებიან ჯაჭვის სიგრძითა და ბმების რიცხვით (მონო ან პოლიარასატურირებული). ფოსფოლიპიდებში შემავალი ფოსფატური ჯგუფი კი დაკავშირებული 4-დან ერთ რომელიმე მოლეკულასთან. ესენია: ქოლინი (ფოსფატიდილქოლინი ანუ ლეციტინი), ეთანოლამიდი (ფოსფატიდილეთანოლამიდი), სერინი (ფოსფატიდილსერინი) და ინოზიტოლი (ფოსფატიდილინოზიტოლი). ფოსფოლიპიდები პოლარული მოლეკულებია. მათი წყალში ხსნადობა აღემატება ტრიგლიცერიდებისა და ქოლესტეროლის წყალში ხსნადობას. ფოსფოლიპიდებს გამშვები-სასიგნალო ფუნქცია აქვთ. ემბრანული ფოსფოლიპიდების ჰიდროლიზის გზით მიღებული მეორადი მესინჯერები, როგორცაა დიაცილგლიცეროლები, ლიზოფოსფოლიპიდები, ფოსფატიდილმჟავები და თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავა- არაქილონმჟავა ბევრი უჯრედული ფუნქციის რეგულაციაში მონაწილეობენ.

ქოლესტეროლი უჯრედული მემბრანების მნიშვნელოვან კომპონენტს წარმოადგენს. იგი ასევე სტეროიდული ჰორმონებისა და ნაღვლის მჟავების ძირითადი სუბსტრატია. ქოლესტეროლი აციკლური ნაერთია, რომელიც გავრცელებულია

თავისუფალი და ესთერიფიცირებული ფორმით. სახელწოდება “ქოლესტეროლი” გამომდინარეობს ბერძნულიდან- *chole*-ნადველი , - *stereos* - მყარი და -*ol*- ქიმ. სპირტების დამახასიათებელი სუფიქსი. ქოლესტეროლის ასეთი სახელწოდება განპირობებულია იმით, რომ პირველად- 1769წ. იგი აღმოჩენილი იქნა ნადვლის კენჭებში სოლიდური ფორმით ფრანსუა პულეტე დე ლა სალის მიერ (François Poullétier de la Salle). მხოლოდ 1815 წელს ეგენ შევრელმა (Eugene Sheureul) უწოდა მას ქოლესტერინი.

ქოლესტეროლის წყალში ხსნადობა ძალიან დაბალია. 25 გრადუს ტემპერატურაზე მისი ხსნადობის ლიმიტი 0.2 მგ/დლ-ს შეადგენს, ჯანმრთელი ადამიანის პლაზმაში ქოლესტეროლის კონცენტრაცია დაახლოებით 150-200 მგ/დლ-ია, რაც ორჯერ მეტია გლუკოზის კონცენტრაციაზე. ქოლესტერინის ასეთი მაღალი კონცენტრაცია სისხლში ნარჩუნდება პლაზმის ლიპოპროტეინების მეშვეობით, რომლებიც დიდი რაოდენობით ქოლესტერინს შეიცავენ. პლაზმაში არსებული ქოლესტერინის 30% წარმოდგენილია თავისუფალი სახით, ხოლო დანარჩენი 70 % ესთერიფიცირებულია. ქოლესტეროლის სინთეზში მონაწილეობს ფერმენტი ლეციტინ-ქოლესტეროლ-აცილტრანსფერაზა-(LCAT), რომელიც ფოსფატიდილ-ქოლინიდან ქოლესტეროლზე აცილის ჯგუფის გადამტანს წარმოადგენს.

### 2.3.2 ქოლესტერინის სინთეზი

ქოლესტეროლი სინთეზირდება პრაქტიკულად ყველა უჯრედში, მაგრამ განსაკუთრებით დიდი რაოდენობით ღვიძლში, ნაწლავებში, თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან შრესა და რეპროდუქციული ორგანოების ქსოვილებში.

ქოლესტერინის სინთეზი იწყება ერთი მოლეკულა აცეტილ-CoA და ერთი მოლეკულა აცეტოაცეტილ-CoA-ს დეჰიდრატაციით, რის შედეგადაც მიიღება 3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარილ CoA- (HMG-CoA). HMG-CoA ენდოპლაზმური ბადის ფერმენტ HMG-CoA-რედუქტაზას საშუალებით გარდაიქმნება ქოლესტერინის სინთეზის დამახასიათებელ პირველ პროდუქტად-მევალონმუავად. ქოლესტერინის სინთეზის ეს საფეხური შეუქცევადი პროცესია და სტატინების (HMG-CoA-რედუქტაზას ინჰიბიტორების) მოქმედების სამიზნეს წარმოადგენს. HMG-CoA-რედუქტაზას ძირითადი ფუნქციაა სისხლში ქოლესტერინის ნორმალური დონით

შენარჩუნება. უჯრედში ქოლესტეროლის გაზრდილი რაოდენობა ასტიმულირებს HMG-CoA-რედუქტაზას ფოსფორილირებას.

ქოლესტეროლის სინთეზი შემდეგი საფეხურია მევალონმჟავას გარდაქმნა ფარნეზილიპროფოსფატად რამდენიმე ეტაპად ატფ-ის მონაწილეობით.

ატფ-ის<sup>2</sup> მოლეკულის ტერმინალური ფოსფატური ჯგუფების ეტაპობრივი გადასვლით მევალონატზე მიიღება 5-პროფოსფომევალონატი. ეს პროცესი კატალიზდება მევალონატიკინაზასა (ფერმენტი I) და ფოსფომევალონატიკინაზას (II) მიერ. 5-პროფოსფომევალონატის დეკარბოქსილებით 5-პროფოსფო-მევალონატ-დეკარბოქსილაზას საშუალებით მიიღება იზოპენტენილ-პროფოსფატი. 3 იზოპენტენილის ერთეულის ეტაპობრივი კონდენსაციით მიიღება ფარნეზილიპროფოსფატი. თავდაპირველად იზოპენტენილ-პროფოსფატი გარდაიქმნება თავის ალელურ ფორმად 3,3-დიმეთილალ-პროფოსფატად, რომელთან კონდენსაციით მიიღება გერანილ-პროფოსფატი. შემდეგ ხდება მესამე მოლეკულის კონდენსირებაც და მიიღება ფარნეზილ-იპროფოსფატი. ამ რეაქციებს არეგულირებს ციტოლიზური პრენილ-ტრანსფერაზა ანუ გერანილტრანსფერაზა.

ქოლესტეროლის სინთეზის მესამე ეტაპზე ორი მოლეკულა ფარნეზილ-პროფოსფატის კონდენსირებით ხდება სქვალენის წარმოქმნა. ამ პროცესში მონაწილეობს ენდოპლაზმური ბადის ფერმენტი სქვალენსინთაზა. სქვალენიდან მიიღება ლანოსტეროლი სქვალენციკლაზას მეშვეობით.

ქოლესტეროლის სინთეზის საბოლოო ეტაპია ლანოსტეროლიდან ქოლესტეროლის მიღება, რაც მრავალსაფეხურიანი პროცესია.

ქოლესტეროლისა და ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმის მექანიზმისა და რეგულაციის შესწავლისათვის 1964 წელს კორნად ბლოხმა (Kornad Bloch) და ფეოდორ ლინენმა (Feodor Lynen) მიიღეს ნობელის პრემია ბიოლოგიის და მედიცინის დარგში.

### 2.3.3. ქოლესტეროლის სინთეზის რეგულაცია

ქოლესტეროლის სინთეზის რეგულაციის ჰომეოსტაზური მექანიზმები მხოლოდ ნაწილობრივად არის ცნობილი. საკვებით მცირე რაოდენობით ქოლესტერინის მიღებისას მისი ენდოგენური სინთეზი იზრდება და პირიქით, აღიმენტარულად

ჭარბი ქოლესტერინის მიღებისას ქოლესტეროლის ენდოგენური სინთეზი მცირდება.

ქოლესტეროლის სინთეზის რეგულაცია ხდება 4 ძირითადი გზით:

1. ენდოპლაზმურ ბადეში ქოლესტეროლის სინთეზის რეგულირებით. (ჰიდროქსიმეთილგლუტარულ კოენზიმ A- რედუქტაზას დონეზე).
2. LDL-ის რეცეპტორ-დამოკიდებული ენდოციტოზი (ეს ორი მექანიზმი დამოკიდებულია სტეროიდ-მაკონტროლირებელი ელემენტთან დამაკავშირებელი პროტეინი [SREBP]-ზე).
3. პლაზმური ქოლესტეროლის დაკავშირება ქოლესტეროლის მიმართ მგრძნობიარე ნაწილაკებთან ABCA1 ტრანსპორტერის დახმარებით.
4. უჯრედშიდა ქოლესტეროლის ეთერიფიკაცია აცილ-CoA-ს მიერ.

ქოლესტეროლის რეგულაციის ძირითადი მექანიზმია უჯრედშიდა ქოლესტეროლისა და ენდოპლაზმური ბადის ცილა- SREBP (sterol regulatory element binding protein 1 and 2). კავშირი. ქოლესტეროლის საკმარისის დონით არსებობისას SREBP დაკავშირებულია 2 სხვა პროტეინთან SCAP (SREBP-cleavage activating protein) და Insig-1 (Insulin Induced Gene-1). უჯრედშიდა ქოლესტერინის დონის დაცემისას ხდება Insig-1- ის დისოციაცია SREBP-SCAP კომპლექსიდან, რაც საშუალებას აძლევს SREBP-SCAP კომპლექსს გოლჯის აპარატში მიგრაციის საშუალებას აძლევს. გოლჯის აპარატში ხდება SREBP-ის გახლეჩა S1P და S2P-ის (site-1 და -2 protease) საშუალებით. ამ ფერმენტების გააქტიურებას ახდენს SCAP ქოლესტერინის დაბალი კონცენტრაციის დროს.

გამონთავისუფლებული-(ქოლესტერინისაგან გამოყოფილი) SREBP გადადის ბირთვში და მოქმედებს როგორც ტრანსკრიფციის ფაქტორი. იგი უკავშირდება SRE-ს (sterol regulatory element), რომელიც ახდენს მრავალი გენის ტრანსკრიფციას, მათ შორის LDL-რეცეპტორისა და HMG-CoA-რედუქტაზას მკოდირებელ გენებს.

LDL-რეცეპტორის ფუნქციაა სისხლიდან ქოლესტერინის გატანა, HMG-CoA-რედუქტაზა კი იწვევს ქოლესტეროლის ენდოგენურ პროდუქციის ზრდას

ლიპიდების ფორმირებასა და მეტაბოლიზმში მონაწილე გენების ექსპრესიის რეგულირება SREBP გზით პირველად ექიმებმა მაიკლ ბრაუნმა (Michael S. Brown) და ჯოზეფ გოლდშტეინის (Joseph L. Goldstein) აღწერეს 1970 წელს. 1985 წელს ქოლესტერინის სინთეზის რეგულაციის სასიგნალო მექანიზმების შესწავლის საქმეში მნიშვნელოვანი წვლილისთვის მათ ფიზიოლოგია და მედიცინის დარგში ნობელის პრემია მიიღეს. ქოლესტერინის სინთეზი მცირდება ქოლესტერინის კონცენტრაციის მატებისას.

HMG- CoA-რედუქტაზა შეიცავს 2 დომენს- ციტოლიზურს, რომელიც პასუხისმგებელია კატალიზურ ფუნქციაზე და მემბრანულ დომენს, რომელიც აღიქვამს სიგნალებს, რომლებიც ახდენენ დეგრადაციას. ქოლესტეროლისა და სხვა სტეროლების კონცენტრაციის მატება იწვევა ამ დომენის ოლიგომერაციული მდგომარეობის ცვლილებას, რის შემდეგაც ძლიერდება მისი დესტრუქცია პროტეოსომის საშუალებით. HMG- CoA-რედუქტაზა-ს ინჰიბირება ხდება ასევე მისი ფოსფორილირების გზით, რაშიც მონაწილეობს AMP- დამოკიდებული პროტეინ-კინაზა. რამდენადაც, AMP- დამოკიდებული პროტეინ-კინაზას აქტივაცია ხდება AMP-ით, ქოლესტერინის სინთეზი მცირდება ატფ-ის დაბალი კონცენტრაციის დროს.

ქოლესტეროლის შემცველობა მემბრანებში არეგულირებს ACAT გზას<sup>12</sup>. ადამიანებში სინთეზირდება 2 ტიპის ACAT: ACAT1 , ACAT2, რომელთაც სხვადასხვა გენები აკოდირებს. ACAT1 , ACAT2 ახდენენ ქოლესტეროლის ეთერიფიკაციას ციტოპლაზმაში. ქოლესტეროლის რეფლუქსი დამოკიდებულია ABCA1 გზაზე, რომელსაც თავის მხრივ აკონტროლებს ჰიდროქსისტეროლები- ღვიძლის სპეციფიკური რეცეპტორის [LXR] ტრანსკრიფციული რეგულატორული ფაქტორები.

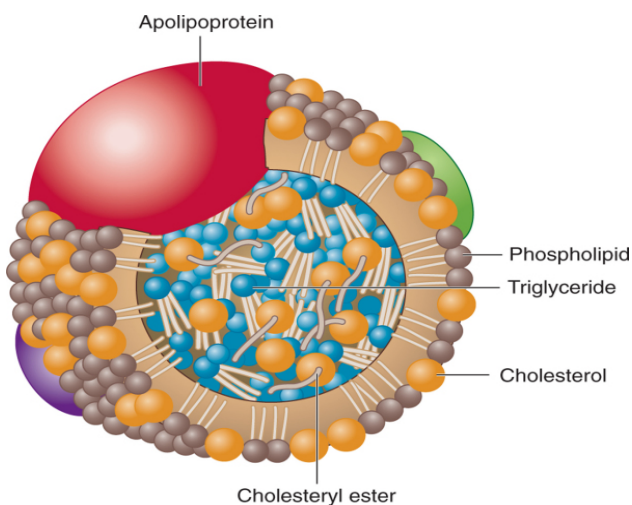
**ქოლესტერინის მეტაბოლიზმი, ცვლა და ელიმინაცია.** ღვიძლში ხდება ქოლესტერინის დაუანგვა და ნაღვლის მუკავების წარმოქმნა. შემდეგ ცდება ნაღვლის მუკავების გლიცერინთან, ტაურინთან, გლუკურონილმუკავასთან და სულფატთან კონიუგაცია. კონიუგირებული და არაკონიუგირებული ნაღვლის მუკავები და ქოლესტერინის ექსკრეცია ხდება ღვიძლიდან ნაღველის სახით. ნაღველის დაახლოებით 95% რეზორბცია ხდება ნაწლავებიდან დანარჩენი კი ექსკრეტირდება.

## ლიპოპროტეინების ტრანსპორტი და მეტაბოლიზმი

ტრიგლიცერიდებს, ქოლესტეროლს, ქოლესტეროლის ეთერებს სისხლი შეიცავს ისეთი რაოდენობით, რაც მკვეთრად აჭარბებს მათ წყალში ხსნადობას. სისხლში მათი ასეთი კონცენტრაციით შენარჩუნებას ხდება ხსნარის ან კარგი დისპერსიის სახით, მათი ჩართვით მაკრომოლეკულურ სტრუქტურებში.- ე.წ. ლიპოპროტეინებში. ლიპოპროტეინურ სატრანსპორტო სისტემას 2 ძირითადი ფუნქცია გააჩნია: 1. ტრიგლიცერიდების გადატანა ნაწლავებიდან და ღვიძლიდან უტილიზაციის ადგილას- კუნთებსა და ცხიმოვან ქსოვილში და 2. ქოლესტერინის ტრანსპორტი პერიფერიულ ქსოვილებში მემბრანების შენებაში, სტეროიდული ჰორმონების სინთეზისა და ნაღვლის მუკავების სინთეზში მონაწილეობის მისაღებად.

### 2.3.4. ლიპოპროტეინები

ლიპოპროტეინები მომრგვალო ნაწილაკებია, რომელშიც ყველაზე ჰიდროფობური ლიპიდები, როგორცაა ქოლესტერილეთერი და ტრიგლიცერიდები, მოთავსებულია ცენტრში, წყლისგან მოშორებით, ხოლო თავისუფალი- არაეთერიფიცირებული ქოლესტეროლი, ფოსფოლიპიდები და ცილები განლაგებულია ზედაპირზე. ამფიპათიური ფოსფოლიპიდები და ცილები ინახავს წყალში უხსნად ლიპიდებს ხსნარის სახით. ნაწილაკების ზედაპირზე არსებული აპოპროტეინები ასრულებს ლიგანდის როლს უჯრედთა რეცეპტორებისათვის და კოფაქტორის როლს ფერმენტებისათვის, რომლებიც მონაწილეობენ ლიპოპროტეინულ მეტაბოლიზმში. ლიპოპროტეინების კლასიფიკაცია ხდება მათი სიმკვრივების მიხედვით, რაც ცენტრიფუგირებით ინსაზღვრება.



სურათი N 2.14 ლიპოპროტეინის აგებულება [1]



**ლიპოპროტეინების სტრუქტურა.**

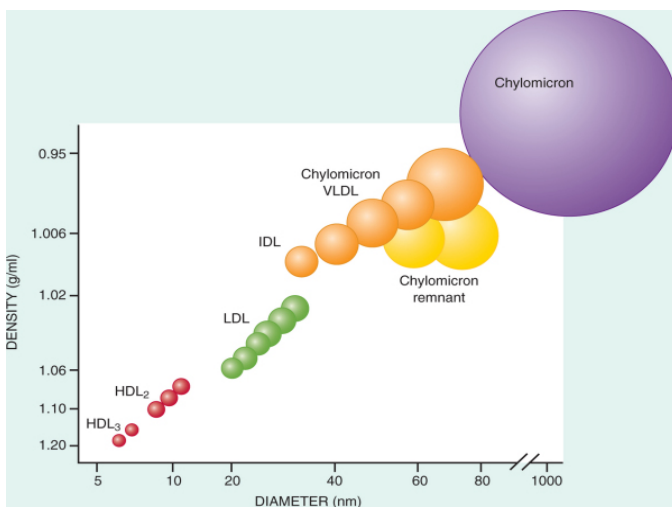
არსებობს ლიპოპროტეინების 5 ძირითადი ჯგუფი:

მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები HDL (high density lipoproteins) საშუალო სიმკვრივის ლიპოპროტეინები IDL (intermediate density lipoproteins) დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები LDL (low density lipoproteins) ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები VLDL (very low density lipoproteins) ქილომიკრონები

ლიპოპროტეინების სიმკვრივე, ზომა, ცილოვანი კომპონენტის შემცველობა, ძირითადი და სხვა შემადგენელი აპოლიპოპროტეინები მოცემულია ცხრილში:

	სიმკვრივე გმ/მლ	ზომა (ნმ)	ცილა%	ძირითადი აპოლიპო- პროტეინი	სხვა აპო- ლიპოპრო- ტეინი
ქილომიკრონები	<0.95	100-1000	1-2	B48	Ai, C
VLDL	<1.006	40-50	10	B100	Ai, C
IDL	1.006-1.019	25-30	18	B100, E	
LDL	1.019-1.063	20-25	25	B100	
HDL	1.063-1.210	6-10	40-55	B100, (a)	AIV
ლიპოპროტეინი-a	1.051-1.082	25	30-50	B100	

**ცხრილი N 2.2**



სურათი N 2.15 პლაზმური

ლიპოპროტეინების შედარებითი ზომები სიმკვრივეების მიხედვით. [1]

თითოეული სახის ლიპოპროტეინები შეიცავს ფოსფოლიპიდებსა და ერთ ან რამოდენიმე სახის ცილას, რომელთაც აპოლიპოპროტეინები ეწოდებათ.

არსებობს 10 ძირითადი აპოლიპოპროტეინი, რომელთა დახასიათება და ლიპოპროტეინების მიხედვით განაწილება მოცემულია ცხრილში

აპოლიპო- პროტეინი	მოლეკულური მასა Mr	კონცენტრაცია პლაზმაში მგ/დლ	ლიპოპროტეინის განაწილება
Apo A- I	28 000	90-160	HDL
Apo a_II	17000	25-45	HDL
Apo A-IV	45000	10-20	HDL
ApoB-48	241000	0-100	ქილომიკრონები,
ApoB100	512000	50-150	VLDL,IDL, LDL
Apo C-I	6330	5-6	ქილომიკრონები
Apo C_II	8840	3-5	ქილომიკრონები, VLDL
Apo C III	8770	10-14	ქილომიკრონები, VLDL
Apo D	33000	4-7	HDL
ApoE	34000	2-8	ქილომიკრონები, IDL

აპოლიპოპროტეინებს 4 ძირითადი ფუნქცია გააჩნიათ: :1. მონაწილეობა ლიპოპროტეინების ფორმირებაში (apo B<sub>100</sub> და B<sub>48</sub>); 2. მონაწილეობა ლიპოპროტეინების სტრუქტურულ ინტეგრაციაში (apo B, apo E, apo AI, apo AII); 3. წარმოადგენენ ფერმენტების აქტივატორებს/ან ინჰიბიტორებს (apo AI, CI, CII, CIII); 4. ლიპიდური კომპონენტების სპეციფიკურ რეცეპტორებთან დაკავშირება ხდება. (apo AI, B<sub>100</sub>, E) ზოგიერთი აპოლიპოპროტეინების ფუნქცია ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის გარკვეული (AIV, AV, D, J).

აპოლიპოპროტეინ-(a)-შედგება LDL –მსგავსი ნაწილაკისა და სპეციფიკური აპოლიპოპროტეინი (a) –საგან- [apo(a)], რომელიც LDL –მსგავსი ნაწილაკის აპო- B – სთან დაკავშირებულია კოვალენტური ბმით. Apo(a) –ს ექსპრესია ხდება ჰეპატოციტებში და მისი დაკავშირებაც LDL ნაწილაკებთან ჰეპატოციტებში ხდება. აპოლიპოპროტეინ-(a)-ს ფუნქცია ჯერ კიდევ უცნობია. მასში შემავალი Apo(a) პლაზმინოგენთან და tPA-ქსოვილოგან პლაზმინოგენის აქტივატორთან სტრუქტურული მსგავსების გამო მას კოაგულაციური ფუნქცია გააჩნია. გარდა ამისა აპოლიპოპროტეინ-(a) მონაწილეობს ანგიოგენეზში, ქსოვილოგანი დაზიანების და გრანულაციის პროცესში. აპოლიპოპროტეინი-(a)- აკუმულირდება სისხლძარღვის კედელზე და თრგუნავს (კონკურენტულად) პლაზმინოგენის დაკავშირებას უკრედის ზედაპირთან, რასაც მოჰყვება პლაზმინის სინთეზის და შესაბამისად ფიბრინოლიზის დათრგუნვა.

### 2.3.5 ლიპიდების მეტაბოლიზმი

ნორმალური კვების დროს ადამიანი ყოველდღიურად იღებს დაახლოებით 2000 კილოკალორია, რომელთა დაახლოებით 30% წარმოდგენილია ცხიმებით. ყოველდღიურად ადამიანი იღებს დაახლოებით 66 გ ტრიგლიცერიდებსა და 250 მგ ქოლესტეროლს. პანკრეატული ლიპაზას ზემოქმედებით ტრიგლიცერიდები ჰიდროლიზდება მონო- და დიგლიცერიდებად და თავისუფალ ცხიმოვან მჟავებად. ნაღვლის მზავებით ხდება მათი ემულსიფიკაცია და ინტესტინური მიცელების წარმოქმნა, რომელიც შეიცავს შედის ფოსფოლიპიდებს, ნაღვლის მჟავებს, მონო- და დიგლიცერიდებს, თავისუფალ ცხიმოვან მჟავებს და გლიცეროლს და შემადგენლობით ჰგავს ლიპოპროტეინებს. ნაწლავების მიერ მიცელების შეწოვის პროცესი რთულია და ბოლომდე არ არის შესწავლილი. ცნობილია, რომ მიცელების შეწოვის პროცესში მონაწილეობს ნიემან-პიკის C1 მსგავსი პროტეინი, რაც ითრგუნება ეზიტიმბის მიღებით. შეწოვილი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავებიდან მიიღება ტრიგლიცერიდები, რომლებიც ენტეროციტებში ერთიანდებიან და წარმოქმნიან ქილომიკრონებს, რომლითაც ხვდებიან პორტალურ ცირკულაციაში. ქილომიკრონები შეიცავენ apo B<sub>48</sub>, apo B<sub>100</sub> - ამინო-ტერმინალურ კომპონენტს. ნაწლავებში ხდება გენის მოდიფიცირება მრნმ-ს ტრანსკრიფციის

დროს, რაშიც მონაწილეობს წარმომქმნელი ფერმენტი -ApoBec, რომლის ექსპრესია მხოლოდ ენტეროციტში ხდება.

ქილომიკრონები უზრუნველყოფენ ლიპიდების გადატანას ორგანიზმში. ცხიმით მდიდარი საკვების მიღებიდან 1 სთ-ში ქილომიკრონების პლაზმური კონცენტრაცია იზრდება და ქილომიკრონების დიდი ზომის გამო (0.08- 0.6მკმ) პლაზმა ხდება ტურბიდული და ზოგჯერ ყვითელიც კი. რადგანაც ქილომიკრონების ნახევრად დაშლის პერიოდი ერთი საათია, რამდენიმე საათში პლაზმა კვლავ გამჭვივრვალე ხდება.

ქილომიკრონების დაშლა ხდება ადიპოზურ ქსოვილისა და ღვიძლის კაპილარებში სისხლის ნაკადის გავლისას. როგორც ადიპოზური ქსოვილის, ისე ღვიძლის ქსოვილი შეიცავს სპეციფიკურ ჰორმონს- ლიპოპროტეინ-ლიპაზას- (LPL), რომელიც დაკავშირებული ჰეპარინის სულფატთან და აქტიურია მხოლოდ კაპილარულ ენდოთელიუმში. LPL –ის აქტივაციას ახდენს apo CII, ხოლო მის ინჰიბიტორს apo CIII წარმოადგენს. ლიპოპროტეინ-ლიპაზა ახდენს ქილომიკრონების ტრიგლიცერიდების დაშლას ცხიმოვან მუავებად. და გლიცეროლად. მემბრანაში ადვილად გამავალი ცხიმოვანი მუავები დიფუნდირდებიან ადიპოზურ ქსოვილსა და ღვიძლში, სადაც კვლავ წარმოქმნიან ტრიგლიცერიდებს, მოიხმარებიან უჯრედების მიერ ბეტა-ოქსიდაციური დაჟანგვის გზით ან შედიან ფოსფოლიპიდების შემადგენლობაში მემბრანის ასაგებად.

ლიპოპროტეინლიპაზა ახდენს ასევე ფოსფოლიპიდების ჰიდროლიზს, რის შედეგად მიღებული ცხიმოვანი მუავები ანალოგიურად დიფუნდირდებიან მემბრანებში, წარმოქმნიან ტრიგლიცერიდებს და ინახებიან ადიპოზურ ქსოვილსა და ღვიძლში.

ქილომიკრონების უმეტესი ნაწილის ელიმინაცია ზემოთ აღნიშნული მექანიზმით ხორციელდება, მათი ნარჩენების ელიმინირებას კი ძირითადად ღვიძლი ახდენს. მაკროფაგებსა და მრავალ სხვა უჯრედს გააჩნია სპეციფიური რეცეპტორები, რომლებიც ცნობენ ქილომიკრონულ ნარჩენებს და შთანთქავენ მათ. ქილომიკრონული ნარჩენების Apo-E-ს ცნობს გარკვეული რეცეპტორები.

ლიპიდების მარაგის ცირკულაციაში გადასვლა ხდება ტრიგლიცერიდების ჰიდროლიზის შედეგად ცხიმოვანი მუავებისა და გლიცეროლის წარმოქმნით.

თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ნაწილი უკავშირდება სპრციალურ გადამტან ცილებს და ტრანსპორტირდება ღვიძლში, სადაც გარდაიქმნება ტრიგლიცერიდებად და მონაწილეობს VLDL –ის წარმოქმნაში.

VLDL ძირითადი შემადგენელი ნაწილი ტრიგლიცერიდებია. მათი ზომა ქილომიკრონის ზომაზე ნაკლებია. VLDL შეიცავს apo B<sub>100</sub> -ს, რომელიც LDL რეცეპტორების დომენს წარმოადგენს ( apo B/E რეცეპტორი). VLDL ქილომიკრონების ანალოგიურად ჰიდროლიზდება LPL მიერ.

ტრიგლიცერიდების ჰიდროლიზის დროს ხდება ფოსფოლიპიდების, თავისუფალი ქოლესტეროლისა და აპოლიპოპროტეინების apo Cs და apo E გამონთავისუფლებას ზედაპირზე და მათი გადატანას სხვა მოციროკულირე ლიპოპროტეინებზე, ძირითადად HDL-ზე, სისხლის მიმოქცევაში HDL, LDL და VLDL-ს შორის ქოლესტეროლის ეთერებისა და ტრიგლიცერიდების მიმოცვლა ხდება ქოლესტეროლის ეთერებში ტრანსფერული ცილის CEPT მეშვეობით. CEPT ლიპოპროტეინლიპაზა HDL-თან და მისი ექსპრესია რეგულირდება ხორციელდება ალიმენტური ჰიპერქოლესტეროლემიით.

LDL წარმოიქმნება VLDL –დან ტრიგლიცერიდების დიდი ნაწილის მოცილებით ჰიდროლიზის გზით , ამიტომ შეიცავს მეტი რაოდენობით ქოლესტეროლსა და ფოსფოლიპიდებს. რადგანაც ჰეპატოციტების მენბრანებზე არსებული რეცეპტორები მგრძნობიარება LDLის აპოლიპოპროტეინ B<sub>100</sub>-ის მიმართ, ღვიძლის მიერ ხდება LDLის დიდი ნაწილის, დაახლოებით 50 %-ის მიტაცება ცირკულაციიდან.

LDL წარმოიქმნება LDL დარჩენილი 50 %-დან ტრიგლიცერიდების მოცილებით, შეიცავს მაღალი კონცენტრაციით ქოლესტეროლსა და საშუალოდ მაღალი კომცენტრაციით ფოსფოლიპიდებს. ნორმაში LDL შეიცავს 4-8 % ტრიგლიცერიდებს, თუმცა პლაზმაში ტრიგლიცერიდების მატებისას მათი შემცველობა LDL –ში იზრდება. LDL –ის ზომა მისი ბირთვის შემადგენლობის მიხედვით ვარირებს. LDL ადამიანსა და უმადლეს ძუძუმწოვრებში ქოლესტეროლის ძირითად გადამტანს წარმოადგენს. (მდრღნელებსა და კურდღლებში ქოლესტეროლის ძირითად გადამტანს VLDL და HDL წარმოადგენენ). უჯრედები LDL –ის დაკავშირება LDL –

რეცეპტორების საშუალებით (LDL-R) ხორციელდება. LDL –რეცეპტორები ლოკალიზებულია უჯრედის მემბრანაზე, რომელიც შეიცავს დიდი რაოდენობით კლატრინს. LDL –ის რეცეპტორთან მიერთების შემდეგ კლატრინი პოლომერიზდება და წარმოიქმნება ენდოსონმა, რომელიც შეიცავს რეცეპტორთან დაკავშირებულ LDL –ს, მემბრანის ნაწილსა და კლატრინს. უჯრედში შეღწევის შემდეგ ენდოსომები ერწყმიან ლიზოსომებს, რომლის კატალიზური ფერმენტების საშუალებით (ქოლესტეროლ-ეთერ-ჰიდროლაზა, კატეფსინები) ხდება თავისუფალი ქოლესტეროლისა და დეგრადირებული აპო B –ს გამოყოფა. LDL –ის რეცეპტორი კი გამოცალკევდება ლიგანდისაგან და ლოკალიზდება პლაზმურ მემბრანაზე.

LDL რეცეპტორის სინთეზი SREBP- ით რეგულირდება, იმავე ცილით, რომელიც მონაწილეობს ქოლესტეროლის სინთეზში. უჯრედში ქოლესტეროლის ჭარბი შემცველობისას LDL რეცეპტორების სინთეზი მცირდება, ხოლო ქოლესტეროლის დაბალი შემცველობის დროს კი იზრდება.

LDL რეცეპტორები არეგულირებენ ქოლესტეროლის შესვლას უჯრედში. ზოგიერთი რეცეპტორი უკავშირდება VLDL–ს და არა LDL–ს. LDL რეცეპტორთან დაკავშირებული პეპტიდი, რომელიც არეგულირებს ქილომიკრონული ნარჩენებთან და VLDL-თან დაკავშირებას, ძირითადად შეიცნობს აპო- E-ს LDL რეცეპტორთან დაკავშირებული პეპტიდი ურთიერთქმედებს ლიპოპროტეინ-ლიპაზასთან. [134]

არსებობს ასევე VLDL -სპეციფიკური რეცეპტორი [135] ჰეპატოციტებსა და აპო- შემცველი რეცეპტორებს შორის ურთიერთქმედების მექანიზმი ძალიან რთულია და მოიცავს პროტეოგლიკანებსა და ლიპოლიზურ ფერმენტებს. [136-138]

მაკროფაგები ახდენენ სპეციფიკური რეცეპტორების ექსპრესიას, რომლებიც უკავშირდება მთლიანად მოდიფიცირებულ- ძირითადად ოქსიდირებულ ლიპოპროტეინებს. ეს სკავენჯერი რეცეპტორები არეგულირებენ ოქსიდირებული LDL –ის შესვლას მაკროფაგებში.

LDL რეცეპტორებისაგან განსხვავებით, რომელიც ახდენს ქოლესტეროლის უჯრედში შესვლის რეგულაციას, სკავენჯერი რეცეპტორების სუპრესია არ ხდება უჯრედული ქოლესტეროლის მაღალი კონცენტრაციით, რაც უზრუნველყოფს ქაფიანი უჯრედების, შემდეგ კი ცხიმოვანი ლაქების წარმოქმნას.

ენდოთელიუმზე არსებობს Lox-1 რეცეპტორები, რომლებიც უერთდებიან ასევე ოქსიდირებულ LDL –ს. [139] HDL-ს უკავშირდება ძირითადად 2 სახის რეცეპტორი:

1. CLA-1 რეცეპტორი, რომელიც მდრღნელების B კლასის სკავენჯერ რეცეპტორის (SR-B1) ანალოგია. [140]
2. ატფ-დაკავშირებული კასეტური ტრანსპორტერი A1 (ABCA1). [141]

CLA-1 HDL-ის გარდა ასევე უკავშირდება LDL –ს და VLDL –ს, მაგრამ მათთან ნაკლები აფინიტეტი გააჩნია. იგი ახდენს სტეროიდოგენული ქსოვილიდან, ჰეპატოციტებიდან და ენდოთელიუმიდან სელექტიურად HDL-თან მიერთებას. ABCA1 არეგულირებს უჯრედული ფოსფოლიპიდების და სავარაუდოდ ქოლესტეროლის რეფლუქსს და ძირითად როლს ასრულებს HDL-ის ბიოგენეზში.

### 2.3.6. HDL და ქოლესტეროლის შებრუნებული ტანსკორტი

ქოლესტეროლის გადატანა პერიფერიული უჯრედებიდან, როგორცაა მაკროფაგები, HDL –ქოლესტეროლზე, მნიშვნელოვან გავლენას არ ახდენს მის მასაზე, მაგრამ ამ პროცესს დიდი მნიშვნელობა აქვს ათერომის უკუგანვითარებისათვის.

HDL-ის მეტაბოლიზმი რთულია და ბოლომდე არ არის გარკვეული. მის ასეთ სირთულეს განაპირობებს ის, რომ HDL თავის შემადგენელ კომპონენტებს სხვადასხვა წყაროდან იღებს. HDL-ის 80% ღვიძლში, 20 % კი ნაწლავებში სინთეზდება. [142,143] იგი შეიცავს Apo-E და Apo C-II, რომლებიც ლიპოპროტეინლიპაზას აქტივატორებს წარმოადგენენ.

HDL –ის ძირითადი აპოპროტეინია apo AI. ლიპიდებით ღარიბი apo AI უკავშირდება ლიპოპროტეინების დაშლით წარმოქმნილ ან უჯრედულ “შიშველ” ფოსფოლიპიდებს. ლიპიდებით ღარიბი Apo AI ახდენს ABCA1-ფოსფორილირებას, ცამფ-ის მონაწილეობით, რასაც მოჰყვება ქოლესტეროლისა და ფოსფოლიპიდების გადატანა მასზე და HDL-ის წინამორბედის წარმოქმნა.

HDL არეგულირებს სისხლში სხვადასხვა ლიპოპროტეინებს შორის აპოპროტეინებისა და ლიპიდების მიმოცვლას. HDL ნაწილაკები გადასცემს Apo-E და Apo C-II-ს ქილომიკრონებსა და VLDL-ს. მას შემდეგ , რაც მოხდება

ქლომიკრონებისა და VLDL- ში არსებული ტრიგლიცერიდების გაძლიერებული ჰიდროლიზი და ეს ლიპიდები შესაბამისად გარდაიქმნება LDL- ად და ქლომიკრონების ნარჩენებად, Apo-E და Apo C-II დაუბრუნდება HDL-ს.

მაკროფაგებიდან ქოლესტეროლის რეფლუქსი ხდება apo AI-სა და apoE-ზე, HDL – ქოლესტეროლის წინამორბედებზე ABCA1 ტრანსპორტერის საშუალებით და სფერულ HDL ქოლესტეროლზე ABCG1 (ატფ-დაკავშირებული კასეტური G ქვეოჯახის I გენის მიერ კოდირებული ტრანსპორტერი) ტრანსპორტერის საშუალებით. LCAT-ლეციტინ-ქოლესტეროლ-აცილტრანსფერაზა- აქტივდება apo AI მიერ და ახდენს ქოლესტეროლის ეთერიფიკაციას. ქოლესტეროლის ეთერები თავისი ჰიდროფობურობის გამო გადაინაცვლებენ HDL-ის სიღრმეში და HDL იღებს სფერულ კონფიგურაციას და მიიღება HDL3. ქოლესტეროლის შემდგომი ეთერიფიკაციის შედეგად HDL-ის ზომა იზრდება და მიიღება უფრო გამძლე HDL22. ქოლესტერილ-ეთერის ტრანსფერული პროტეინის (CETP) დახმარებით, HDL-იდან ხდება ქოლესტეროლის გადატანა ტრიგლიცერიდებით მდიდარ ლიპოპროტეინზე და ტრიგლიცერიდის გადატანა ტრიგლიცერიდებით მდიდარი ლიპოპროტეინიდან HDL-ზე. CETP- ის ინჰიბირება ზრდის HDL-ის კონცენტრაციას სისხლში და ამდენად თერაპიულ სამიზნეს წარმოადგენს. ფოსფოლიპიდების გადამტანი პაროტეინი (PLTP) არეგულირებს ფოსფოლიპიდების მიმოცვლას ტრიგლიცერიდებით მდიდარ ლიპოპროტეინებსა და HDL-ს შორის. ტრიგლიცერიდებით გამდიდრებულ HDL აღინიშნება როგორც HDL2b. ჰიდროლიზის დვიდლის ლიპაზას მიერ HDL2b-ის ტრიგლიცერიდების და ენდოთელური ლიპაზას მიერ ფოსფოლიპიდების ჰიდროლიზის შედეგად მიიღება კვლავ HDL3.

HDL ასევე მონაწილეობს უჯრედებიდან ჭარბი ქოლესტერინის მოცილებასა და დვიდლისკენ ტრანსპორტში, რომ მოხდეს მისი გამოყოფა ქოლესტეროლისა და ნაღვლის მარილების სახით. ამას “ქოლესტეროლის შებრუნებული ტრანსპორტი” ეწოდება. ლიპოპროტეინებსა და პლაზმურ უჯრედებს შორის სწრაფად მიმოცვლება თავისუფალი არაეთერიფიცირებული ქოლესტეროლი. ე.წ. “მოუმწიფებელი HDL –ის“ მისაღებად პლაზმური მემბრანებიდან ლიპიდებით ღარიბი HDL –ისკენ თავისუფალი ქოლესტეროლის გადატანა ხდება ატფ დამაკავშირებელი კასეტური ტრანსპორტერის საშუალებით ABCA-1 (ATP binding



cassette transporter). მემბრანებიდან მოუმწიფებელი HDL-ზე თავისუფალ ქოლესტეროლთან ერთად ABCA-1 –ს მიერ გადაიტანება ფოსფოლიპიდებიც HDL3-ის წარმოსაქმნელად. HDL3-ზე ეთერიფიცირებული ქოლესტეროლის დამატებისას წარმოიქმნება HDL2. ქოლესტეროლის ეთერიფიცირება ხდება ფერმენტ ლეციტინ-ქოლესტეროლი-აცილტრანსფერაზას –LCAT- მეშვეობით. მისი წარმოქმნა ხდება წარმოიქმნება ღვიძლში და აქტიურდება HDL –ის Apo-A-1 კომპონენტით. მიღებული ქოლესტეროლეთერები გადაიტანება LDL და VLDL-ზე HDL –თან დაკავშირებული CEPT-ის მეშვეობით და საბოლოოდ მოიხმარება ღვიძლის მიერ. HDL –ის დაშლა ხდება ღვიძლში, სადაც მასში არსებული მინიმალური ტრიგლიცერიდების ჰიდროლიზს იწვევს უჯრედის ზედაპირის ღვიძლის ლიპაზა.

ქილომიკრონების ნარჩენების მექანიზმი იგივე მექანიზმით მიმდინარეობს. გარდა ამისა, მაკროფაგები, რომელთაც აქვთ სპეციფიკური რეცეპტორები, ასევე შთანთქავენ მათ.

## 2.4. მიოკარდიუმის ინფარქტი [144]

მიოკარდიუმის ინფარქტი სიკვდილობისა და ინვალიდობის ძირითადი მიზეზია მთელს მსოფლიოში. კორონარული ათეროსკლეროზი ქრონიკული პროცესია სტაბილური და არასტაბილური პერიოდებით. მიოკარდიუმის ინფარქტი ათეროსკლეროზის არასტაბილურ პერიოდში ვითარდება და შესაძლებელია შეუმჩნეველად განვითარდეს ან კატასტროფით დასრულდეს. მიოკარდიუმის ინფარქტი შესაძლებელია კორონარული ათეროსკლეროზის პირველი ან/და ერთადერთი გამოვლინება იყოს ან ქრონიკულად მიმდინარე იშვიათი დაავადების ფონზე განვითარდეს.

მიოკარდიუმის ინფარქტი ნიშნავს იშემიით გამოწვეული მიოკარდიუმის ნეკროზს, რის მიზეზს წარმოადგენს დისბალანსი ჟანგბადის მოთხოვნილებასა და მიწოდებას შორის. მიოკარდიუმის ინფარქტი გახანგრძლივებული იშემიის შედეგად ვითარდება. მიოკარდიუმის ინფარქტის პათომორფოლოგიური ცვლილებების განვითარებას რამდენიმე საათი სჭირდება. მიოკარდიოციტების კვლევა რამდენიმე საათი (მინიმუმ 2-4 საათი) გრძელდება და ხანგრძლივობა დამოკიდებულია სხვადასხვა ფაქტორზე:

1. იშემიური ზონის კოლატერალურ ცირკულაციაზე.
2. კორონარის გარდამავალი ოკლუზიის ხანგრძლივობაზე
3. მიოკარდიოციტების მგრძობელობაზე იშემიის მიმართ.
4. ინფარქტამდე არსებულ მდგომარეობაზე,
5. ჟანგბადისა და საკვები ნივთიერების მიმართ მიოკარდიუმის ინდივიდუალურ მოთხოვნილებაზე.

## მიოკარდიუმის ინფარქტის დეფინიცია

### მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები

ტერმინი მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი გულისხმობს მიოკარდიუმის იშემიით გამოწვეულ მიოკარდიუმის ნეკროზს, რასაც თან ახლავს კლინიკური გამოვლინებები.

მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დიაგნოზის დასასმელად საკმარისია ჩამოთვლილიდან ერთი ან მეტი კრიტერიუმის არსებობა:

1. კარდიული ფერმენტების დონის მატება ან/და კლება ზედა ნორმულ ზღვარზე 99%-ით ან მეტად ჩამოთვლილთაგან ერთ-ერთის ან მეტის თანაარსებობისას

--- იშემიის სიმპტომატიკა

--- ახლად განვითარებული იშემიის ეკგ ნიშნები: ST სეგმენტისა და T კბილის ცვლილებები ან ჰისის კონის მარცხენა ფეხის სრული ბლოკადა- LBBB

--- ეკგ-ზე პათოლოგიური q კბილის განვითარება.

--- ახლად განვითარებული ფუნქციური მიოკარდიუმის კლება ან /და ახალი კუმშვადობის დარღვევა.

**მიოკარდიუმის ინფარქტის დამახასიათებელი ST სეგმენტისა და T კბილის ცვლილებები**

მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტისათვის დამახასიათებელი ST სეგმენტისა და T კბილის ცვლილებები ჰისის კონის მარცხენა ფეხის სრული ბლოკადის- LBBB ან მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის არარსებობისას

**ST სეგმენტის ელევაცია**

ST სეგმენტის ახლად განვითარებული ელევაცია 2 ან მეტ კონტაგიოზურ განხრაში  $\geq 0.2$  mv მამაკაცებისა და  $\geq 0.15$  mv ქალთა პოპულაციაში- V2-V3 განხრებში და  $\geq 0.1$  mv სხვა განხრებში.

**ST სეგმენტის დეპრესია და T კბილის ცვლილებები**

ST სეგმენტის ახლად განვითარებული ჰორიზონტალური ან დაღმავალი დეპრესია j წერტილიდან  $\geq 0.05$ mv 2 ან მეტ კონტაგიოზურ განხრაში ან/და T კბილის ახლად განვითარებული ინვერსია  $\geq 0.1$  mv 2 ან მეტ კონტაგიოზურ განხრაში დადებითი r (R) კბილის ან  $R/S > 1$  არსებობისას.

2. უეცარი კარდიული სიკვდილი, პარკუჭების ფიბრილაცია და ასისტოლია, რასაც ხშირად ახლავს თან იშემიის სიმპტომატიკა, გადარჩენის შემთხვევაში ეკგ-ზე აღინიშნება ახლად განვითარებული ST სეგმენტის ელევაცია ან ჰისის კონის მარცხენა ფეხის სრული ბლოკადა- LBBB, კორონარული ანგიოგრაფიით ან და აუტოფსიით ახლად ფორმირებული თრომბის აღმოჩენა, თუ ლეტალობა

დადასტურდა მარკერების ანალიზისთვის სისხლის ნიმუშის აღებად ან იმ პერიოდში როცა ჯერ არ იქნება კარდიული მარკერები მომატებული.

3. კორონარული ანგიოპლასტიკის დროს პაციენტებში კარდიული ფერმენტების ნორმალური დონით ფერმენტების მატება ზედა ზღვართან შედარებით 99%-ით ან მეტჯერ, მაგრამ არა 3X99% ფასდება როგორ პერიპროცედურული მიოკარდიუმის ნეკროზი. კარდიული ფერმენტების მატება ზედა ზღვართან შედარებით 3X99%-ით და მეტად ფასდება, როგორც PCI-თ გამოწვეული მიოკარდიუმის ინფარქტი. ცალკე ჯგუფად არის გამოყოფილი სტენტის თრომბოზით განპირობებული მიოკარდიუმის ინფარქტი.

4. შუნტირებისას პაციენტებში კარდიული ფერმენტების ნორმალური დონით ფერმენტების მატება ზედა ზღვართან შედარებით 99%-ით ან მეტჯერ, მაგრამ არა 5 X99% ფასდება როგორც პერიპროცედურული მიოკარდიუმის ნეკროზი. კარდიული ფერმენტების ზედა ზღვართან შედარებით 5X99%-ით და მეტით მატება თუ ფერმენტების მატების გარდა აღინიშნება ჩამოთვლილთაგან ერთ-ერთი მაინც: ახლად განვითარებული პათოლოგიური q კბილი ან ჰისის კონის მარცხენა ფეხის სრული ბლოკადა- LBBB, ანგიოგრაფიულად დადასტურებული ახლად განვითარებული თრომბოზი ჩვეულებრივ კორონარსა თუ შუნტში, ახლად განვითარებული ფუნქციური მიოკარდიუმის კლება ან /და ახალი კუმშვადობის დარღვევა, ფასდება, როგორც შუნტირებით გამოწვეული მიოკარდიუმის ინფარქტი.

5. მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის პათომორფოლოგიური დადასტურება.

### **გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტის დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები**

გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტის დასადგენად საკმარისია მოცემული კრიტერიუმებიდან ერთი ან მეტი კრიტერიუმის არსებობა.

1. პათოლოგიური q კბილის განვითარება სიმპტომების თანაარსებობით ან მის გარეშე ანამნეზში.
2. არაიშემიური მიზიეზის არარსებობისას გამოკვლევის ინსტრუმენტული მეთოდებით დადასტურებული ფუნქციური მიოკარდიუმის კლება ან /და კუმშვადობის დარღვევა.

3. პათომორფოლოგიური გამოკვლევით დადასტურებული შეხორცებული (ფიბროზირებული) ან/და შეხორცებადი მიოკარდიუმის ინფარქტი.

გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტისათვის დამახასიათებელი ST სეგმენტისა და T კბილის ცვლილებები:

Q კბილი  $\geq 0.02$  წმ V2-V3 განხრებში ან QS კომპლექსი V2 ან V3 განხრაში.

Q კბილი  $\geq 0.03$  წმ და  $\geq 0.1$  mv ან QS კომპლექსი I, II, aVL, aVF, V2-V6 განხრებში. კონტაგოზურ ჯგუფების 2 ან მეტ განხრაში (I, aVL, V6; V4-V6; II, III, aVF). (იგივე კრიტერიუმები გამოიყენება V7-V9 და კაბრერას ფრონტალური განხრებისათვის).

R კბილი  $\geq 0.04$  წმ V1-V2 განხრებში და R/S  $> 1$  დადებითი კონკორდანტული T კბილის არსებობისას (გამტარებლობის დეფექტის არარსებობის შემთხვევაში).

### მიოკარდიუმის ინფარქტის პათომორფოლოგიური კლასიფიკაცია

მიოკარდიუმის ინფარქტის პათომორფოლოგიური კლასიფიკაცია ხდება ნეკროზული უბნის ზომის მიხედვით, ლოკალიზაციის მიხედვით და ინფარქტული უბნის ქრონოლოგიურად განვითარებული პათომორფოლოგიური ცვლილებების მიხედვით

**მიოკარდიუმის ინფარქტის პათომორფოლოგიური კლასიფიკაცია ნეკროზული უბნის ზომის მიხედვით**

1. მიკროსკოპული მიოკარდიუმის ინფარქტი (ფოკალური ინფარქტი)
2. მცირე ზომის მიოკარდიუმის ინფარქტი (მარცხენა პარკუჭის დანეკროზებული უბანი  $< 10\%$ )
3. საშუალო ზომის მიოკარდიუმის ინფარქტი (მარცხენა პარკუჭის დანეკროზებული უბანი  $> 10\% < 30\%$ )
4. დიდი ზომის (მარცხენა პარკუჭის დანეკროზებული უბანი  $> 30\%$ )

**მიოკარდიუმის ინფარქტის პათომორფოლოგიური კლასიფიკაცია განვითარების დროის მიხედვით**

1. ახლად დაწყებული მიოკარდიუმის ინფარქტი- 6 სთ-მდე
2. მწვავე მიოკარდიუმის ინფარქტი- 6 სთ-დან 6-7 დღემდე
3. დასრულებადი მიოკარდიუმის ინფარქტი – 7-28 დღე
4. დასრულებული (გადატანილი) მიოკარდიუმის ინფარქტი  $> 29$  დღე.

## მიოკარდიუმის ინფარქტის კლინიკური კლასიფიკაცია

არსებობს 5 ტიპის მიოკარდიუმის ინფარქტი.

I ტიპის მიოკარდიუმის ინფარქტი- პირველად, ათეროსკლეროზული ფოლაქის მთლიანობის დარღვევით- რუპტურით, ზედაპირული ეროზიით, გაბზარვით ან აშრეგებით გამოწვეული მიოკარდიუმის სპონტანური ინფარქტი.

II ტიპის მიოკარდიუმის ინფარქტი- იშემიის შედეგად მეორადად განვითარებული მიოკარდიუმის ინფარქტი გამოწვეული შემდეგი სხვადასხვა მეორადი მიზეზით, როგორცაა კორონაროსპაზმი, კორონარული ემბოლია, ანემია, არითმია, ჰიპერტენზია ან ჰიპოტენზია.

III ტიპის მიოკარდიუმის ინფარქტი- უეცარი კარდიული სიკვდილი, პარკუჭების ფიბრილაცია და ასისტოლია, რასაც ხშირად ახლავს თან იშემიის სიმპტომატიკა, გადარჩენის შემთხვევაში ეკგ-ზე აღინიშნება ახლად განვითარებული ST სეგმენტის ელევაცია ან ჰისის კონის მარცხენა ფეხის სრული ბლოკადა- LBBB, კორონარული ანგიოგრაფიით ან და აუტოფსიით ახლად ფორმირებული თრომბის აღმოჩენა, თუ ლეტალობა დადასტურდა მარკერების ანალიზისთვის სისხლის ნიმუშის აღებამდე ან იმ პერიოდში როცა ჯერ არ იქნება კარდიული მარკერები მომატებული

IV ტიპის მიოკარდიუმის ინფარქტი-

IVa- ტიპი--PCI-თ გამოწვეული მიოკარდიუმის ინფარქტი.

IVb- ტიპი- კორონაროგრაფიულად ან აუტოფსიით დემონსტრირებული სტენტის თრომბოზით გამოწვეული მიოკარდიუმის ინფარქტი.

V ტიპის მიოკარდიუმის ინფარქტი- შუნტირებით გამოწვეული მიოკარდიუმის ინფარქტი.

შესაძლებელია მიოკარდიუმის ინფარქტის ცალკეული შემთხვევა ვერ მიესადაგოს წინამდებარე კლასიფიკაციით განსაზღვრულ მხოლოდ ერთ ტიპს. გასათვალისწინებელია, რომ მიოკარდიუმის ინფარქტი არ გულისხმობს მიოკარდიუმის მიექანიკური დაზიანებით მაგ. შუნტირებისას ან კარდიოქირურგიული მანიპულაციის დროს მიოკარდიუმის მთლიანობის დარღვევით, თირკმლის ან/და გულის უკმარისობით, ელექტროკარდიოვერსიით, ელექტროფიზიოლოგიური აბლაციით, სეფსისით, მიოკარდიტით, ინფილტრაციული დაავადებებით გამოწვეულ ნეკროზს.

## 2.5 პრეპარატები, რომლებიც ახდენენ ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის გაუმჯობესებას.

რამდენადაც ენდოთელიუმის დისფუნქცია ათეროსკლეროზის ძირითად სუბსტრატს წარმოადგენს, ბოლო პერიოდში განსაკუთრებით დიდი ყურადღება ეთმობა პრეპარატების მოქმედების შესწავლას ენდოთელიუმზე. ენდოთელიუმ-დამოკიდებულ კორონარული ვაზოდილატაციის დარღვევა, რომელიც გვხვდება ათეროსკლეროზის დროს, კორონარული არტერიების დაავადების მნიშვნელოვან პროგნოზულ ფაქტორს წარმოადგენს. [145]

აზოტის მონოქსიდის ფიზიოლოგიისა და ათეროსკლეროზის პროცესში მონაწილეობის გარკვევის შემდეგ დიდი როლი დაეთმო მასზე მოქმედი პრეპარატების შესწავლას. აზოტის მონოქსიდზე მოქმედი პრეპარატები ან მისი პოტენციური დონორებია ან აძლიერებენ მის სინთეზს. აზოტის მონოქსიდის დონორების ტიპური წარმომადგენლებია ნიტრატები. ბოლო პერიოდში შეიქმნა ე.წ. ჰიბრიდული ნიტრატები (ნიკორქანდილი), რომელიც ამავდროულად ააქტივებს კალციუმის არხებს. NO-ს პირდაპირი დონორებია აიროვანი აზოტის მონოქსიდი, დიაზენიუმდიოლატები, სიდნონიმინები და ნიტროსოტიოლები. სავარაუდოდ ეს პრეპარატები გამოყენებას ჰპოვებს ათეროსკლეროზის სამკურნალოდ. იქმნება ჰიბრიდული ნაერთები, რომელთაც ექნებათ NO-ს პირდაპირი დონორული და ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება.

აზოტის მონოქსიდის წარმოქმნას და მისი მოხმარების შესაძლებლობის გაზრდას სხვადასხვა მექანიზმით აძლიერებენ სხვადასხვა ჯგუფის პრეპარატები: აგე ინჰიბიტორები, კალციუმის ანტაგონისტები, ვაზოდილატატორული ბეტა ბლოკერები, სტატინები, თიაზიდური ტიპის ზოგიერთი დიურეტიკი (ინდაპამიდი), ალდოსტერონის ანტაგონისტები, სხვადასხვა ანტიოქსიდანტები.

ფარმაკოლოგიური პრეპარატების საშუალებით NO-ს გამოყენების გაზრდა შესაძლებელია მოხდეს რამდენიმე ძირითადი გზით:

1. L-არგინინის- NO-ს სინთეზის სუბსტრატის ან მისი კოფაქტორის- ტეტრაჰიდრობიოფტერინის (BH4) კონცენტრაციის გაზრდით.
2. NO-ს სინთეზის გაძლიერებით რეცეპტორული მექანიზმით.

3. სუპეროქსიდური თავისუფალი რადიკალების მოცილებით, რომლებიც იწვევენ აზოტის მონოქსიდის დაშლას. [146]

მოკლედ განვიხილოთ ზოგიერთი ჯგუფის პრეპარატის მოქმედება ენდოთელიუმზე.

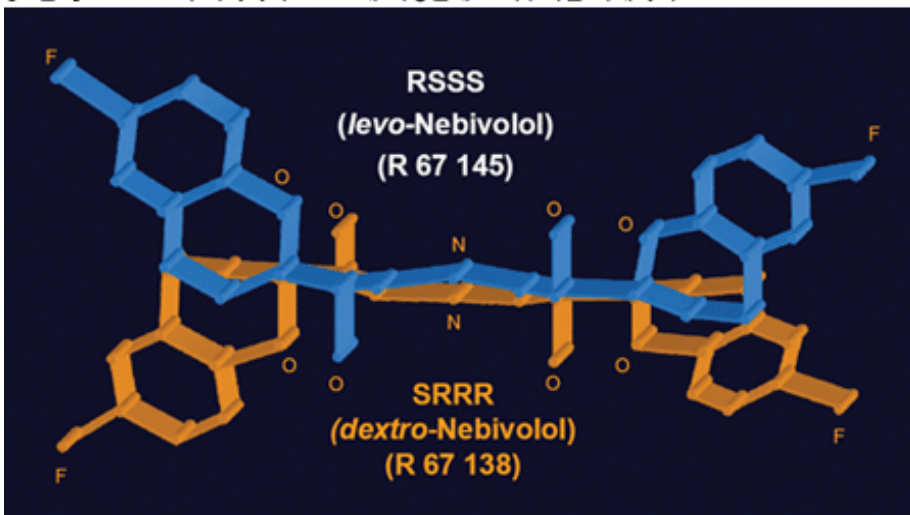
### 2.5.1. ნებივოლოლი

ნებივოლოლი მესამე თაობის სელექტიური ბეტა-ბლოკერია გამოხატული ვაზოდilatაციური აქტივობით. ნებივოლოლის ჰიდროქლორიდი 2 ენანთომერისაგან შედგება:

d-ნებივოლოლი (SRRR-ნებივოლოლი) და l-ნებივოლოლი (RSSS-ნებივოლოლი).

ამ ორი ენანთომერის კომბინაციას (1:1) dl-ნებივოლოლი ეწოდება.

[გამ 1] neбивolol-ის 화학적 구조 - 2개 이성질체로 이루어진 라세믹 구조



სურათი N 2.16 ნებივოლოლის ქიმიური სტრუქტურა

d- და l- ენანთომერებს განსხვავებული ფარმაკოლოგიური მოქმედება გააჩნიათ. d-ნებივოლოლი ძლიერ სელექტიურ ბეტა ადრენერგულ ანტაგონისტს წარმოადგენს, l-ნებივოლოლი კი ახდენს ვაზოდilatაციას ენდოთელიური-დამოკიდებული რელაქსაციურ ფაქტორზე მოქმედების, კერძოდ კი L-არგინინ/-NO-ს გზით.

ქიმიურად ნებივოლოლი (RSSS+SRRR) - [იმინობის(მეთილენ)] დი-[6-ფტორ-3,4- 2H-1-ბენზოპირან-2-მეთანოლ] ჰიდროქლორიდს წარმოადგენს. [147]

ნებივოლოლი ლიპოფილური პრეპარატია. მისი იონიზაციის კონსტანტა pKa=8.2 და განაწილების კოეფიციენტი ოქტანოლ/წყალი=1.4 [148] ნებივოლოლი



სტრუქტურულად განსხვავდება სხვა სტანდარტული ბეტა-რეცეპტორების მახლოკირებელი საშუალებებისაგან, რომლებიც მოდელირებულია ნატურალურ ბეტა-ადრენერგულ აგონისტებზე-ადრენალინსა ნორადრენალინზე.

ნებივოლოლი მაღალსელექტიური ბეტა-1-ადრენობლოკატორია. მისი კარდიოსელექტიურობა დადგინდა *in vitro* სხვა ბეტა-ბლოკერებთან შედარებით. [149, 151]

დაბალი კონცენტრაციის დროს ნებივოლოლი ბეტა-1 ადრენერგულ რეცეპტორებთან 0.88 Ki ძალით და ბეტა -2 რეცეპტორებთან ურთიერთქმედება ხდება ნებივოლოლის 50-ჯერ მაღალი კონცენტრაციის დროს ბეტა-1 რეცეპტორებთან შედარებით. მაღალი ბეტა-1 სელექტიურობა დამახასიათებელია ნებივოლოლის d-ენანთემერისთვის. L-ენანთომერს აქვს ძალიან მცირე აფინიტეტი და არა აქვს ბეტა-1 ადრენოსელექტიურობა ბეტა-1 რეცეპტორების მიმართ.

ნებივოლოლის მარალი ბეტა-1 ადრენოსელექტიურობა დემონსტრირდა ასევე ბეტა1/ბეტა2 რეცეპტორებთან შეკავშირების ფარდობის განსაზღვრით, რაც შეადგენს 288 და ბევრად აღემატება სხვა მაღალსელექტიური ბეტა-ბლოკერების მაჩვენებლებს.

ადრენერგული ანტაგონისტების კარდიოსელექტიურობა მოყვანილია ცხრილში:

ბეტა-ბლოკერი	ბეტა1/ბეტა2 ფარდობა
ნებივოლოლი	288
ბისოპროლოლი	70
მეტოპროლოლი	25
ატენოლოლი	15
პრაქტოლოლი	>3.5
ბუცინდოლოლი	3.5
პინდოლოლი	1.9
ბუნოლოლი	0.17

ცხრილი N2.3. ბეტა-ბლოკერების კარდიოსელექტიურობა

კარდიოსელექტიურობა (ბეტა-1 სელექტიურობა) ეს არის ფარდობა პრეპარატის ინჰიბიტორულ ეფექტებს შორის ბეტა-1 და ბეტა-2 ადრენორეცეპტორებზე. ბეტა-1 ადრენორეცეპტორების ლოკალიზაციის ადგილად მიღებულია ზღვის გოჭის მარჯვენა წინაგული, ბეტა-2-ის ლოკალიზაციის ადგილად კი ზღვის გოჭის

ტრაქტა. [152] ნებივლოლს არ გააჩნია მემბრანოსტაბილიზატორული მოქმედება თვით მაღალი დოზის შემთხვევაშიც კი. ბეტა-მაბლოკირებელი დოზის შემთხვევაში ნებივლოლს არ აქვს ალფა-ადრენომაბლოკირებელი და შინაგანი სიმპატომიმეტიური აქტივობა. [153]

ნებივლოლს გააჩნია მკვეთრად გამოსატული ანტიოქსიდანტური მოქმედება. ნებივლოლი სავარაუდოდ აძლიერებს აზოტის მონოქსიდის მიერ ჰიდროქსიდ იონების დეგრადაციას. ნებივლოლის ანტიოქსიდანტური მოქმედება სავარაუდოდ დაკავშირებულია მის სტერეოსპეციფიურობის არქონასთან. [154-161]

ნებივლოლი სუპეროქსიდური ჟანგბადის გაუვნებელყოფას ახდენს შემდეგი გზებით: 1. ენდოთელური NADPH ოქსიდაზას დათრგუნვა, რომელიც ეუკარიოციტებში ანიონების ფორმირების პროცესის ძირითად ფერმენტს წარმოადგენს. 2. პეროქსიდურ ანიონთან პირდაპირი მოქმედება. [162-164]

**ნებივლოლი იწვევს NO -დამოკიდებულ ვაზოდილატაციას NO –ს არგინინული გზის აქტივაციით.**

### **NO –ს არბინიწული გზით წარმოქმნის შესაძლო მექანიზმები**

1. ატფ-სიმპატიკური ნერვების მიერ სინთეზირებული კონეიტროტრანსმიტერი მოქმედებს სისხლძარღვების გლუკუნთოვან შრეზე არსებულ P2X პურინორეცეპტორებთან და იწვევს ვაზოკონსტრიქციას. მექანიკური გამღიზიანებლის ან ჰიპოქსიის საპასუხოდ წარმოქმნილი ატფ მოქმედებს იწვევს გლუკუნთოვან შრეზე არსებულ P2X პურინორეცეპტორებთან შეუღლებულ ენდოთელურ პროტეინებთან და იწვევს NO სინთეზის სტიმულაციას. [165-167]

2. სეროტონინერგულ რეცეპტორებზე მოქმედების გზით. ცნობილია, რომ NO -დამოკიდებელი ვაზოდილატაციის ბლოკირება ვირთაგვების თირკმლის პრეპარატსა და იზოლირებულ აორტაში მოხდა 5HT1A- ს მაბლოკირებული მოქმედების მქონე -ბუტოქსამით საშუალებით [168] თუმცა, მარცხენა დასწვრივი კორონარული არტერიის NO -დამოკიდებულ ვაზოდილატაციაზე გავლენა არ

ჰქონდა მეტისერგიდს, რომელიც 5HT1A რეცეპტორებისა და 5HT სეროტონინერგული რეცეპტორების არასპეციფიურ ბლოკატორს წარმოადგენს [168-169]

3. მიუხედავად ნებივოლოლის მაღალი სელექტიურობისა, დადგინდა, რომ *in vivo* მეტაბოლიზირებული ნებივოლოლის მიერ აზოტის მონოქსიდის სინთეზის სტიმულაცია თავების აორტაში, გამოწვეულია ნებივოლოლის მიერ ბეტა-2-ადრენორეცეპტორების სტიმულაციის გზით ან თავისუფალი კალციუმის კონცენტრაციის ზრდით ენდოთელიოციტებში. [170] ამასთან, ნებივოლოლის ასეთი ეფექტის ბლოკირებას ახდენს ბუტოქსამინი (სელექტიური ბეტა-2-ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტი) და არა NAN-190 (სელექტიური 5HT1A რეცეპტორების ანტაგონისტი).

4. ასევე შესაძლებელია, რომ NO –ს არგინინული გზით წარმოქმნაში მონაწილეობს ბეტა-3 და ბეტა-4 ადრენორეცეპტორები.

5. სავარაუდოდ, ნებივოლოლის მიერ NO –ს წარმოქმნის სტიმულაციას და ამავედროულად ენდოთელინის სინთეზის შემცირება განპირობებულია ნებივოლოლის ანტიოქსიდანტური ეფექტით. [171-172]

6. ნებივოლოლი ზრდის ფოსფოლიპაზა C-ს აქტივობას, რაც თავის მხრივ ზრდის უჯრედშიდა თავისუფალი კალციუმის კონცენტრაციას.

ნებივოლოლის მიერ ენდოთელიუმის ფუნქციის და მხრის არტერიის დილატაციის უნარის გაუმჯობესება როგორც პაციენტებში კად-ის რისკ-ფაქტორებით, ისე გამოვლენილი კად-ის დროს, დადგენილია სხვადასხვა კვლევით მიხედვით. [173-176]

## 2.5.2. ჰიდროქსიმეტილ-გლუტერილ-კოენზიმ-A-რედუქტაზას ინჰიბიტორები-სტატინები.

სიმვასტატინი

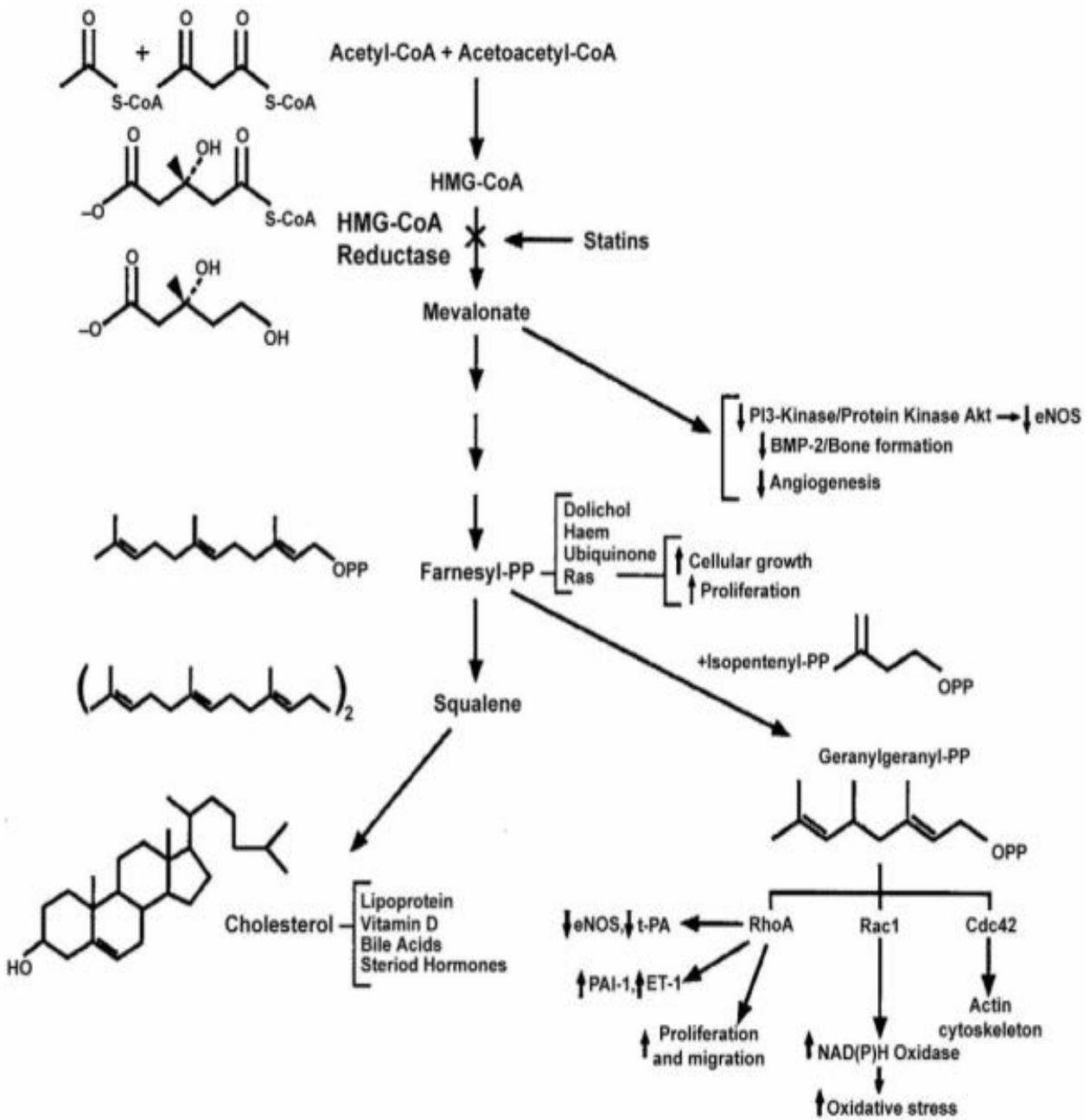
სტატინები აუმჯობესებენ ენდოთელიუმის ფუნქციას სხვადასხვა მექანიზმით. როგორც ძლიერი ანტილიპიდური პრეპარატები, სტატინები ამცირებენ საერთო, LDL, და VLDL ქოლესტეროლის შემცირებას და ზრდიან HDL ქოლესტეროლის დონეს. სტატინები აინჰიბირებენ HMG-CoA რედუქტაზას, ხელს უშლიან მევალონატის და შესაბამისად ქოლესტეროლის სინთეზს. ქოლესტეროლის სინთეზის შემცირებას საერთო ქოლესტერინის შემცირებისათვის უდიდესი

მნიშვნელობა აქვს, რადგანაც როგორც ცნობილია, ქოლესტერინის უმეტესი ნაწილი მიიღება არა ალიმენტარული გზით, არამედ წარმოიქმნება ღვიძლში. რადგანაც ქოლესტერინის სინთეზი ძირითადად ღამით მიმდინარეობს, რეკომენდირებულია ხანმოკლე ნახევრადღამის პერიოდის მქონე სტატინების საღამოს ან ღამით დანიშვნა. საერთო ქოლესტეროლის უფრო ინტენსიური შემცირება დაფიქსირდა სიმვასტატინის საღამოს დანიშვნისას, ხანგრძლივი მოქმედების ატორვასტატინთან დაკავშირებით კი ასეთი განსხვავება არ გამოვლენილა. [177-179]

ჰეპატოციტებში ქოლესტეროლის დონის დაკლების საკომპენსაციოდ ცირკულატორული ქოლესტეროლის “გამოსარეცხად” სპეციალური ფერმენტის მემბრანა-დაკავშირებული სტეროლის რეგულატორული პროტეინის დახმარებით ხდება რეცეპტორების აფრეგულაცია. გამრავლებულ რეცეპტორებს უკავშირდება და ხდება ქოლესტეროლის გამოყოფა ნაღვლის მუავების საშუალებით. 180]

ამდენად, HMG-CoA რედუქტაზას ინჰიბირება იწვევს LDL-ის კლირენს პლაზმიდან და ღვიძლში VLDL და LDL-ის სინთეზის შემცირებას. ქოლესტეროლის სინთეზის გარდა, სტატინები ზრდიან HDL-ის დონეს შემდეგი მექანიზმით: სქვალინების ფორმირების წინა ეტაპია ფერნიზილპიროფოსფატის წარმოქმნა, რომელიც მიიღება დიმეთილალილპიროფოსფატის მეტაბოლიზმით გერანილ-პიროფოსფატად და შემდეგ ფერნიზილპიროფოსფატად პრენილ-ტრანსფერაზას მონაწილეობით. ეს შუალედური პროდუქტები- გერანილგერანილი და ფერნიზილი გამოიყენებიან ცილების პრენილაციისთვის, რაც აუცილებელია ლიპიდების 50 % -ის კოვალენტურ ცილებთან (გტფ შეკავშირებული ცილები Rho A, Rac, და Ras ) მისაერთებლად, რაც საჭიროა უჯრედში შესასვლელად. სტატინები ახდენენ Rho A-ს გერანილგერანილაციისა და AI ტრანსკრიფციის მარეგულირებელი ფაქტორის - PPARa-პეროქსიმული პროლიფერაციულ-აქტივაციური აღფა რეცეპტორის ფოსფორილირებას. გარდა ამისა, სტატინები ამცირებენ C-რეაქტიული ცილის დონეს, ასტიმულირებენ გლუვი კუნთების აპოფტოზის ინდუცირებას, ამცირებენ კოლაგენის შემცველობას ათეროსკლეროზულ ფოლაქებში, აუმჯობესებენ ენდოთელიუმის ფუნქციას და ამცირებენ ფოლაქების ანთებით რეაქციას.

სტატინების მოქმედების მექანიზმი მოყვანილია სქემაზე:



სურათი N 2.17 სტატინების მოქმედების მექანიზმი

დისლიპიდემიის კორექციის გარდა სტატინები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ ენდოთელიუმის ფუნქციაზე, რაც ასევე დაკავშირებულია მათ მიერ ჰიდროქსიმეთილ-გლუტერილ-კოენზიმ-A-რედუქტაზას ინჰიბირებასთან. სტატინები აფერხებენ აცეტიკოენზიმ A-დან მევალონატის წარმოქმნას, რომელიც თავის მხრივ პროტეინ კინაზა Akt ინჰიბირების გზით ამცირებს eNOS პროდუქციას [181-186]

ფარნეზილ-პიროფოსფატი და გერანილ-გერანილის პიროფოსფატის პრეკურსორია. ეს ნივთიერებები კი მონაწილეობენ ლიპიდების მოდიფიცირებაში G პროტეინებად, როგორცაა rac, ras , rho და Cdc42. Rho-ს მატება კი იწვევს ენდოთელური აზოტის მონოქსიდისა და პლაზმინოგენის აქტივატორის შემცირებას, პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორისა და ენდოთელიუმის ექსპრესიის გაზრდას. [187-190]

შესაბამისად სტატინები ფერნიზილისა და გერანილ-გერანილფოსფატების შემცირების გზით არა ამცირებენ ოქსიდაციურ სტრესს, აუმჯობესებენ აზოტის მონოციტისა და ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორის პროდუქციას, ამცირებენ ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორისა და ენდოთელიუმის სინთეზს, ხელს უშლიან უჯრედების დეგრადაციას. [191-194], უჯრედების პროლიფერაციას და მიგრაციას. [195-196]

Ras დონის მატება იწვევს უჯრედის ზრდას, პროლიფერაციასა და დეგრადაციას. კვლევებით დადასტურებულია, რომ ფერნიზილზე მოქმედების გზით სტატინები პირდაპირ აინჰიბირებენ უჯრედების პროგრესიას, ზრდასა და დედიფერენციაციას, [197-203], რენდოთელიზაციას ცირკულირებადი ენდოთელიოციტებისა მიგრაციის, პროლიფერაციისა და რემოდელირების და ძვლის ტვინის ენდოთელიუმის წინამორბედი უჯრედების წარმოქმნისა და მიგრაციის დათრგუნვის გზით. სტატინების მიღებისას მევალონატის წარმოქმნის შემცირება შესაბამისად იწვევს eNOS პროდუქციის, ძვლის ტვინის ენდოთელიუმის წინამორბედი და მოცირკულირე ენდოთელიოციტების უჯრედების სინთეზისა და ანგიოგენეზის გააქტიურებას. [204-211]

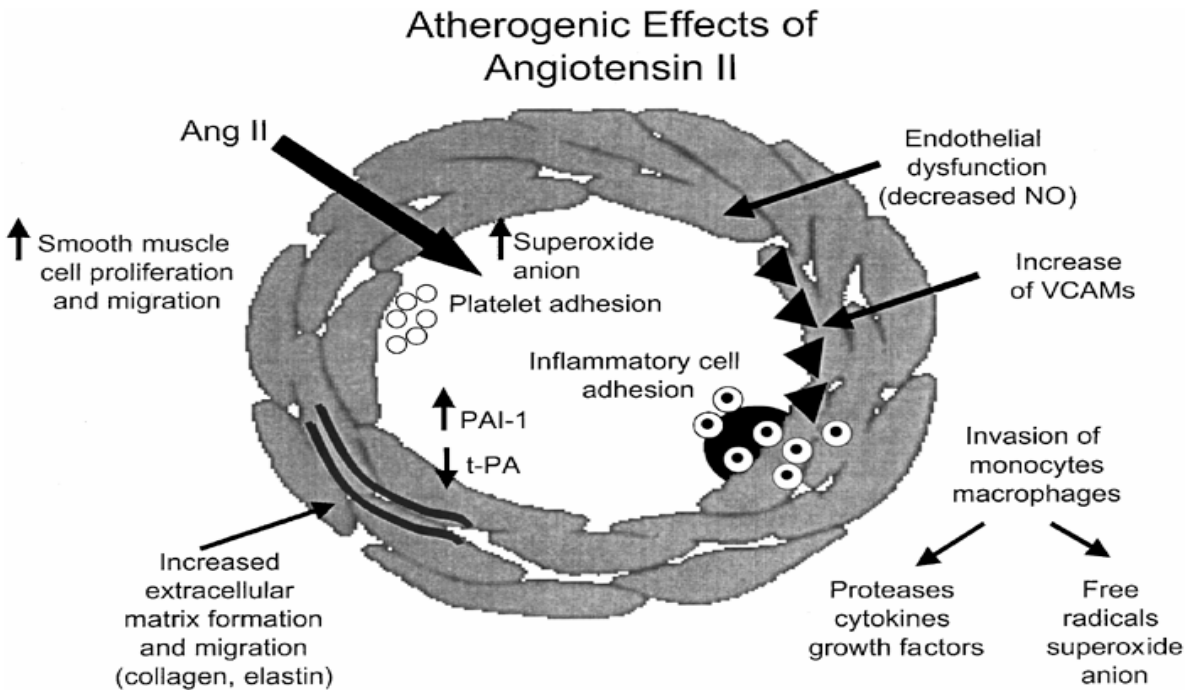
სტატინები ახდენენ ათეროსკლეროზული ფოლაქის სტაბილიზაციას. მატრიქსული მეტალოპროტეაზების გააქტივებას ახდენს ფაგოციტების მიერ წარმოქმნილი ანთებითი ნივთიერებები. სტატინები ამცირებენ ფოლაქში მეტალოპროტეაზების ექსპრესიას, ასევე ქსოვილოვანი ფაქტორისა და ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიას, რომლებიც მონაწილეობენ მეტალოპროტეაზების აქტივაციაში. [212-216] სტატინები ახდენენ ადჰეზიური მოლეკულების (მაგ. ინტერლეიკინის ადჰეზიური მოლეკულა-1) და ციტოკინების (ინტერლეიკინ 6 და 8) ინჰიბირებას , რომლებიც იწვევენ მეტალოპროტეაზების დესტაბილიზაციას [217-220] ინტერლეიკინ-ის დათრგუნვის გზით სტატინები ასევე ამცირებენ რეაქტიული ცილის რაოდენობას [221-222]

სტატინები ახდენენ ასევე აპოფტოზის შემცირებას შემდეგი მექანიზმით: Akt/PKB წარმოადგენს სერინ-თირონინის პროტეინკინაზას, რომელიც აინჰიბირებს BAD (Bcl-2-associated death promoter ) და Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) ოჯახის ცილებს, რომლებიც აპოფტოზურ ფაქტორებს წარმოადგენენ. სტატინები ახდენენ Akt/PKB აქტივაციას და შესაბამისად აპოფტოზის დათრგუნვას. Akt/PKB აქტივაციაში მონაწილეობს აცეტილქოლინი, თუმცა ზუსტი მექანიზმი დადგენილი არ არის. სიმვასტატინის მიერ ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის და შესაბამისად მხრის არტერიის დილატაციის უნარის გაუმჯობესება დამტკიცებულია სხვადასხვა კვლევებით.

### **2.5.3. ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები და ანგიოტენზინ II რეცეპტორის ანტაგონისტები**

აგფ ინჰიბიტორები ამცირებს ანგიოტენზინ II – ძლიერი ვაზოსპასტიური აგენტის სინთეზს, რაც AT1 რეცეპტორების ინჰიბირების გზით იწვევს ენდოთელინის ექსპრესიის შემცირებას. აგფ ინჰიბიტორები ოქსიდაზას ინაქტივაციას და შესაბამისად გააჩნიათ ძლიერი ანტიოქსიდანტური მოქმედება. ანტიოქსიდანტური თვისებებისა , ასევე ენდოთელინის ექსპრესიის შემცირების გზით გამო აგფ ინჰიბიტორები ამცირებენ NO ოქსიდაციას და შესაბამისად ზრდიან აზოტის მონოქსიდის მოხმარებას, ენდოთელური NOS აქტივაციას. აგფ ინჰიბიტორების მიღებისას მცირდება ქიმიური მიზიდულობა განმაპირობებელი მოლეკულების ექსპრესია, ციტოკინებისა ზრდის ფაქტორების სინთეზი, მცირდება ასევე გლუკუუნთოვანი ბოჭკოების პროლიფერაცია და მიგრაცია, ექსტრაცელულარული ამტრიქსის სინთეზი. აგფ ინჰიბიტორები აუმჯობესებენ ასევე ენდოთელიუმის თრომბოზულ სტატუსს : ზრდიან ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორის და ამცირებენ ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორის სინთეზს.

ანგიოტენზინ II-ის მოქმედების მექანიზმი მოტანილია შემდეგ სქემაზე.



სურათი N 2.18. ანგიოტენზინ II-ის მოქმედება

აგუ ინჰიბიტორების მიერ ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის გაუმჯობესება დადგენილია მრავალი კვლევით, მათ შორის HOPE, TREND და SOLVD კვლევებით. [223-229]

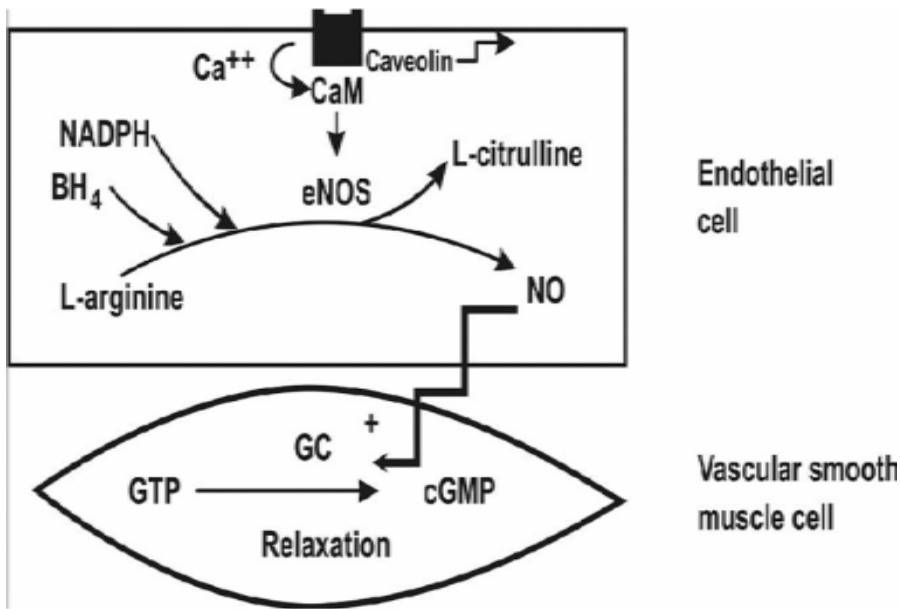
#### 2.5.4. კალციუმის ანტაგონისტები:

კალციუმის ანტაგონისტები ახდენენ ვოლტაჟ დამოკიდებული კალციუმის L ტიპის არხების ინაქტივაციას და შესაბამისად გლუკოკუნთოვანი უჯრედების მოღუნებას.

გარდა ამისა, კალციუმის ანტაგონისტებს გააჩნიათ პირდაპირი მოქმედება ენდოთელიუმზე. ენდოთელიუმის მიერ აზოტის მონოქსიდის, ჰიპერპოლარიზაციის ფაქტორისა და ენდოთელინის სინთეზისათვის აუცილებელია კალციუმის უჯრედშიდა კონცენტრაციის გაზრდა. დადასტურებულია, რომ კალციუმის ანტაგონისტები არტერიული წნევის დაქვეითების შედეგად ამცირებენ გადანაცვლების დაძაბულობას და შესაბამისად აუმჯობესებენ ენდოთელიუმის ფუნქციურ მდგომარეობას. გარდა ამისა, არსებობს მონაცემები, რომ კალციუმის ანტაგონისტებს გააჩნიათ პირდაპირი მოქმედება ენდოთელიუმზე: უჯრედის ტრანსკრიფციულ მექანიზმებზე მოქმედებით გავლენას ახდენენ უჯრედების



მიგრაცია-პროლიფერაციასა და აპოფტოზზე. კალციუმის არხების ინაქტივაცია ამცირებს ინტიმასა და გლუვკუშთოვანი უჯრედების პროლიფერაციას. [230-235] კალციუმის ანტაგონისტების მიერ აზოტის მონოქსიდის პროდუქციის უანრი სქემატურად მოტანილია სურათზე



**Figure 1** - Production of NO by endothelial cells. Modified from Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109 (suppl III): III27- III32. BH<sub>4</sub>, tetrahydrobiopterin.

სურათი N 2.19. კალციუმის ანტაგონისტების ადღოსტერონის ანტიათეროგენული მოქმედება

არსებობს მონაცემები, რომ კალციუმის ანტაგონისტები ამცირებენ ათეროსკლეროზული დაზიანების ინტენსივობას არტერიული წნევისა და ლიპიდური სპექტრის მნიშვნელოვანი ცვლილებების არარსებობის შემთხვევაშიც. [236] არსებობს საპირისპირო მონაცემებიც, რომ კალციუმის ანტაგონისტები არ აფერხებენ ათერომის წარმოქმნას [237-238]. ზოგიერთი კვლევის მიხედვით კი კალციუმის ანტაგონისტების ენდოთელიუმპოტექტორული თვისება განპირობებულია მისი ანტიოქსიდანტური მოქმედებით [239- 240]. არსებობს მონაცემები, რომ კალციუმის ანტაგონისტები აუმჯობესებენ ენდოთელიუმის ფუნქციურ მდგომარეობას ათეროსკლეროზის საწყის ეტაპზე. [241] კალციუმის ანტაგონისტების ენდოთელიუმზე მოქმედების ეფექტურობის შესახებ კლინიკური კვლევებით მიღებული შედეგები განსხვავებულია. კორონარული ანგიოგრაფიის გამოყენებით ჩატარებული 3 ძირითადი კვლევიდან: Montreal Heart Institute-ის მიერ

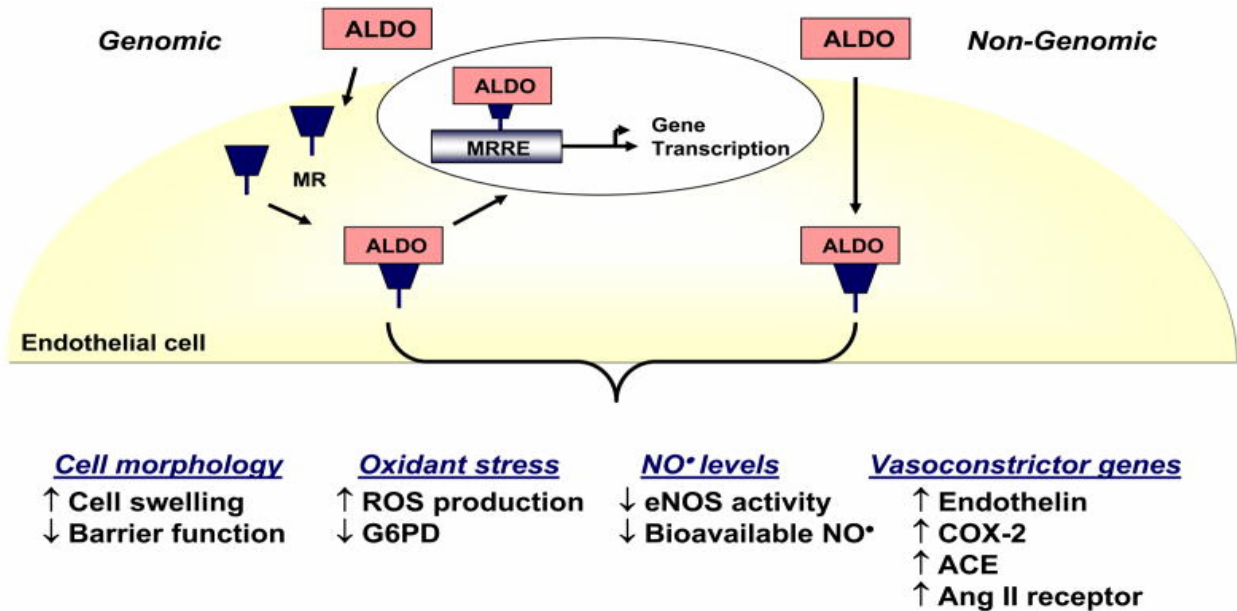
ჩატარებული, International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT) Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) კვლევების მიხედვით კალციუმის ანტაგონისტების მიღებამ არ შეამცირა ათერომების ზომა და კორონარის უწვრილესი დიამეტრი, თუმცა Montreal Heart Institute-ის მიერ ჩატარებულმა კვლევით პლაცებოსთან შედარებით აღინიშნა მცირე დაზიანებების პროგრესირების, INTACT კვლევაში კი ახალი დაზიანებების განვითარების შემცირება. [242-244] CAMELOT კვლევის მიხედვით ამლოდიპინის მიღებით პლაცებოსთან შედარებით შემცირდა კარდიოვასკულური გართულებები, ათერომის ზომის ცვლილება კი არ დაფიქსირებულა. [245] სხვადასხვა კვლევით დადასტურებულია, რომ კალციუმის ანტაგონისტები სხვა ანტიჰიპერტენზულ პრეპარატებთან შედარებით მნიშვნელოვნად ამცირებენ ათეროსკლეროზის ადრეულ მარკერს- საძილე არტერიის ინტიმას სისქეს [246-249].

კალციუმის ანტაგონისტების მიერ ენდოთელიუმის ფუნქციაზე მხოლოდ ათეროსკლეროზის ადრეულ ეტაპზე მოქმედება შეიძლება აიხსნას იმით, რომ ათეროსკლეროზის მოგვიანებით სტადიების დროს ხდება გლუკოკუმოვანი უჯრედების დედიფერენციაცია, რასაც თან ახლავს L ტიპის კალციუმის არხების შემცირება და მათი კომპენსირება TRP (Transient Receptor Potencial) არხებით, შესაბამისად მცირდება კალციუმის ანტაგონისტების მოქმედება. [250-253]

### 2.5.5 ალდოსტერონის ანტაგონისტები

ალდოსტერონი უკავშირდება მინერალოკორტიკოიდების რეცეპტორებს, ელექტროლიტების ინფლუქსს უჯრედში და ისეთი ვაზოკონსტრიქტორი მედიატორების გააქტივებით, როგორცაა ციკლოოქსიგენაზა 2, ენდოთელინ-1, ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ფერმენტი, ასევე ანგიოტენზინ 2 რეცეპტორების აფრეგულაციის გზით ახდენს უჯრედშიდა სასიგნალო ფუნქციების გააქტივებას, შესაბამისად იწვევს უჯრედის რიგიდულობა, უჯრედშორისი კავშირების გაზრდას და ენდოთელიუმის ბარიერული ფუნქციის შემცირებას. ალდოსტერონი ააქტივებს NADPH ოქსიდაზას აძლიერებს რეაქტიული ჟანგბადის პროდუქციას და ამცირებს გლუკოზ-6-ფოსფატის დეჰიდროგენაზას, ძლიერი ანტიოქსიდანტის სინთეზს, ამდენად გააჩნია ძლიერი ოქსიდაციური მოქმედება. [254-261]

აღდოსტერონის მოქმედება ენდოთელიუმზე სქემატურად ასახულია სურათზე:



სურათი N 2.20. აღდოსტერონის ათეროგენული მოქმედება

აღდოსტერონის ათეროპროტექტორული მოქმედება დადასტურებულია სხვადასხვა კვლევებით[262-265]

### 2.5.6 ინდაპამიდი

თიაზიდურ შარდმდენ ინდაპამიდს ასევე გააჩნია ათეროპროტექტორული მოქმედება ინდაპამიდი აძლიერებს ბრადიკინინის მიერ ცვმფ-ის სინთეზს, ზრდის აზოტის მონოქსიდის ექსპრესიას. გარდა ამისა, ინდაპამიდს გააჩნია ანტიოქსიდატორული მოქმედება. იგი 5 -OH ჯგუფის შემცველობის ხარჯზე ხდენს ჰიდროქსილის რადიკალების “მიტაცებას” და ამცირებს ოქსიდაციურ სტრესს [266-268]

### III კვლევა

#### 3. 1. კვლევის მიზნები

წარმოდგენილი ნაშრომი დაიგეგმა ულტრასონოგრაფიული მეთოდით შეფასებული მხრის არტერიის დილატაციის უნარის, როგორც ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის ამსახველი პარამეტრის დამოკიდებულების გამოსავლენად კორონარული არტერიების დაავადების სიმძიმესა და ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობასთან, ასევე ენდოთელიუმის ფუნქციაზე მოქმედი პრეპარატების გავლენის შესასწავლად მხრის არტერიის დილატაციის უნარისა და ფიზიკური დატვირთვის ტესტის შედეგებზე გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს.

1. ათეროსკლეროზის მორფოლოგიურ სუბსტრატს ენდოთელიუმის დისფუნქცია წარმოადგენს. ენდოთელიუმის ფუნქციის ამსახველი სხვადასხვა ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული მეთოდი არსებობს, რომელთა მონაცემები მეტად დისკუტაბელურია. ულტრასონოგრაფიული მეთოდი რჩება ყველაზე ფართოდ გამოყენებულ ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის შესაფასებელ მეთოდად. ამ მეთოდის ასეთი პოპულარობა განპირობებულია მისი ჩატარების სიმარტივითა და ნაკლები დისკომფორტით. ენდოთელიური ფუნქციის შესაფასებელი მეთოდებით მიღებული მონაცემები ფართოდ ვარირებს ეთნიკური და რასობრივი კუთვნილების მიხედვით. ჩვენს მიზანს წარმოადგენდა ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის შესწავლა ქართული პოპულაციის მაგალითზე, როგორც ჯანმრთელ ინდივიდებში, ისე პაციენტებში გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით. აღნიშნული მიზნის ქვემიზანს წარმოადგენდა კავშირის გამოვლენა კორონარული არტერიების დაავადებასა და ენდოთელიუმის ფუნქციურ მდგომარეობას შორის.

მხრის არტერიის ულტრასონოგრაფიული კვლევის თანამედროვე გაიდლაინის მიხედვით, ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის განსაზღვრისათვის ყველაზე მნიშვნელოვანი პარამეტრია ნაკად-დამოკიდებული დილატაციის პროცენტული მნიშვნელობა. ნაკად-დამოკიდებული დილატაცია გამოითვლება, როგორც დიამეტრის სტიმულის შემდგომი ცვლილების პროცენტობა საწყის დიამეტრთან შედარებით. ნაკად-დამოკიდებული დილატაციის პროცენტული მნიშვნელობის

გარდა გამოიყენება მხრის არტერიის ნაკად-დამოკიდებული დილატაციის რიცხოვრივი აბსოლუტური მაჩვენებელი, თუმცა მისი მნიშვნელობა ნაკლებია პროცენტულ მაჩვენებელთან შედარებით და ლიტერატურაში არ არსებობს მისი დაახლოებითი ნორმული მაჩვენებელიც კი. რაც შეეხება ნიტროგლიცერინ დამოკიდებულ დილატაციას, იგი არ არის დაკავშირებული ენდოთელიუმის ფუნქციურ მდგომარეობასთან და განპირობებულია ნიტროგლიცერინის თავად გლუვკუნთოვან უჯრედებზე მოქმედებით. თუმცა არსებობს საპირისპირო მონაცემებიც, რომლის მიხედვით ნიტროგლიცერინი-დამოკიდებული დილატაცია შემცირებულია კად-ის რისკ ფაქტორების დროს.

ამდენად გადავწყვიტეთ, ჩვენს კვლევაში გამოგვეყენებინა მხრის არტერიის ნაკად-დამოკიდებული დილატაციის პროცენტული და აბსოლუტური რიცხოვრივი მაჩვენებელი და ასევე ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული დილატაცია.

2. ლიტერატურაში არსებობს საკმარისი მონაცემები იმის შესახებ, რომ სამკურნალო პრეპარატები, რომლებიც ახდენენ კარდიო-ვასკულარული რისკის კორექციას და შესაბამისად ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის გაუმჯობესებას, მნიშვნელოვნად აუმჯობესებენ მხრის არტერიის დილატაციის უნარს. თუმცა ასევე არსებობს საპირისპირო მონაცემებიც. კვლევაში შევეცადეთ განგვესაზღვრა სტატინების, კერძოდ სიმვასტატინისა და მესამე თაობის ბეტაადრენობლოკატორის- ნებივოლოლის გავლენა ენდოთელიუმის ფუნქციურ მდგომარეობის ამსახველ მხრის არტერიის ულტრასონოგრაფიული კვლევის მონაცემებზე ქართველ პოპულაციაში.

3. ლიტერატურაში არსებობს ასევე საკმარისი მონაცემები იმის შესახებ, რომ სამკურნალო პრეპარატები, რომლებიც ახდენენ კარდიო-ვასკულარული რისკის კორექციას და შესაბამისად ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის გაუმჯობესებას, ასევე აუმჯობესებენ ფიზიკური დატვირთვის ტესტის მონაცემებს. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ინფორმაცია არსებობს სტატინების დადებითი გავლენის შესახებ ფიზიკური დატვირთვის ტესტის მონაცემებზე. თუმცა არსებობს კვლევებიც, რომლებიც ამ მოსაზრებას არ ადასტურებს. რაც შეეხება ბეტა-ბლოკერებს, ამ შემთხვევაში მონაცემები უფრო სადავოა და არ არის საკმარისი მონაცემები. გარდა ამისა შედარებით ნაკლებია ინფორმაცია სტატინების და

ნებივლოლის მიღებისას ენდოთელიუმის მდგომარეობის გაუმჯობესების შესახებ პაციენტებში კორონარული არტერიების დაავადებით და მით უფრო გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს. ამ კვლევით შეგვეცადეთ განგვესაზღვრა სიმვასტატინისა და ნებივლოლის გავლენა ფიზიკური დატვირთვის ტესტის მონაცემებზე პაციენტებში გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით.

4. ლიტერატურაში არ მოიძებნება მტკიცება იმის შესახებ, რამდენად ახდენს გავლენას ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობა ფიზიკური დატვირთვის მონაცემებსა თუ სუბიექტურ თვითშეგრძნებაზე. ამ კვლევაში შეგვეცადეთ გაგვერკვია დამოკიდებულება ამ მაჩვენებლებს შორის.

### 3.2. მასალა და მეთოდები

#### საკვლევი პოპულაცია

ძირითადი საკვლევი ჯგუფი შეადგინა ორივე სქესის (37 მამაკაცი და 23 ქალი) ამბულატორიულმა პაციენტმა გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით. კვლევაში ჩართული პაციენტების საშუალო ასაკი განისაზღვრა 40- დან 70 წლამდე (საშუალო ასაკი 59.40±9.10 წელი ).

#### კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები იყო:

ასაკი 40-70 წელი

სქესი- ორივე

პაციენტები გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით. ( $\geq 1$  თვე  $< 1$  წელი)

სინუსური რითმი

მკურნალობის სტატუსი: პაციენტები რომლებიც კვლევაში ჩართვამდე არ იღებდნენ სტატინებს და ნეივოლოლს ან შეწყვეტილი ჰქონდათ მათი მიღება 1 თვის ან მეტი პერიოდის განმავლობაში (სუბიექტური მიზეზით).

#### კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმები იყო:

შაქრიანი დიაბეტი.

მეტაბოლური სინდრომი

რეინოს დაავადება ან სინდრომი.

გულის უკმარისობა III-IV (NYHA)

გულის სარქველოვანი დაავადება

რიტმის რთული დარღვევა.

ცერებრო-ვასკულარული დაავადება

პერიფერიულ სისხლძარღვთა დაავადებები

კოაგულოპათია

ღვიძლის და თირკმლის დაავადებები

დადგენილი მეორადი ჰიპერტენზია.

### 3.3. კვლევის დიზაინი

სკრინინგის პროცესში ჩართული იქნა 124 პაციენტი გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით. კვლევაში ჩართულ პაციენტებში გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტის დეფინიცია ხდებოდა ESC/ACCF/AHA/WHF სამუშაო ჯგუფის მიერ 2007 წელს შემუშავებული მიოკარდიუმის ინფარქტის უნივერსალური დეფინიციის მიხედვით, რაც აღწერილია მეორე (2.4) თავში. [144]

სკრინინგის პირველ ეტაპზე კვლევიდან გამოირიცხნენ პაციენტები 70 წელზე მეტი ასაკით. სკრინინგის პირველი ეტაპის შემდეგ სკრინინგის მეორე ეტაპში ჩაერთო 102 პაციენტი.

სკრინინგის მეორე ეტაპის განმავლობაში გამოირიცხა პაციენტები, რომელთაც აღენიშნებოდათ ჩამოთვლილთაგან ერთ-ერთი: შაქრიანი დიაბეტი, მეტაბოლური სინდრომი, რეინოს დაავადება ან სინდრომი, გულის უკმარისობა III-IV (NYHA), გულის სარქველოვანი დაავადება, არასინუსური რითმი, ცერებრო-ვასკულარული დაავადება, პერიფერიულ სისხლძარღვთა დაავადებები, კოაგულოპათია, ღვიძლის და თირკმლის დაავადებები, დადგენილი მეორადი ჰიპერტენზია. შერჩეული იქნა ისეთი გამორიცხვის კრიტერიუმები, რომლებიც კად-ის არსებობის მიუხედავად იწვევენ ენდოთელიუმ-დამოკიდებული დილატაციის მნიშვნელოვან გაუარესებას ან მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ ფიზიკური დატვირთვის ტესტის შედეგებზე. სკრინინგის მეორე ეტაპის მიერ შეირჩა 60 პაციენტი გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით.



### **3.4.მეთოდები:**

ანამნეზის დეტალურად შესწავლის შემდეგ ყველა პაციენტს ჩაუტარდა ანთროპომეტრული გაზომვები, ფიზიკური გამოკვლევა, მაღალი რეზოლუციის სისხლძარღვოვანი დოპლერ-ექოსკოპია და ფიზიკური დატვირთვის ტესტი.

საკვლევი პირების ჯგუფებად დაყოფის შემდეგ პირველი ჯგუფი იტარებდა მკურნალობას სიმვასტატინით (40 მგ), მეორე ჯგუფი კი იღებდა როგორც 20 მგ სიმვასტატინს, ასევე ნებივოლოლს-5მგ.

3 თვიანი მკურნალობის შემდეგ პაციენტებს კვლავ ჩაუტარდათ მხრის არტერიის დიმეტრისა და ნაკად-დამოკიდებული დილატაციის განსაზღვრა ულტრასონოგრაფიული მეთოდით და ასევე ფიზიკური დატვირთვის ტესტი (ტრემილი) ბრიუსის პროტოკოლით.

#### **3.4.1. მხრის არტერიის დილატაციის უნარის განსაზღვრა დუპლექს-სკანირების მეთოდით.**

ენდოთელიუმის ფუნქცია მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ათეროსკლეროზის, გულის უკმარისობის და არტერიული ჰიპერტენზიის პათოგენეზში. 1990 –იან წლებში განვითარდა ულტრასონოგრაფიულად არტერიული ნაკად-დამოკიდებული ვაზოდილატაციის განსაზღვრის მეთოდიკა, რაც ყველაზე მეტად მოსახერხებელია მხრის არტერიაზე. [269-272]

რამდენადაც ზემოთაღნიშნული კვლევა არაინვაზიურია, შესაძლებელია მისი მრავალჯერადი ჩატარება და სხვადასხვა პრეპარატის გავლენის განსაზღვრა ვაზომოტორულ ფუნქციაზე.

სხვადასხვა კვლევებით დადგინდა, რომ მხრის არტერიის დილატაციის უნარი მცირდება კად-ის რისკ-ფაქტორების არსებობისას, როგორცაა არტერიული ჰიპერტენზია, დიაბეტი, მეტაბოლური სინდრომი, ჰიპერქოლესტეროლემია, მწვეველობა და სხვა ორგანოების პრეკლინიკური დაზიანებების (მაგ. სისხლძარღვოვანი დაავადებები) დროს [273-277].

ასევე დადგენილია, რომ მხრის არტერიის დილატაციის უნარი უმჯობესდება კად-ის რისკ-ფაქტორების მოდიფიკაციით და იმ პრეპარატების მიღებით, რომლებიც ამცირებენ კარდიო-ვასკულარულ სიკვდილობის რისკს. შესაბამისად არსებობს ჰიპოთეზა, რომ ენდოთელიუმის ფუნქცია წარმოადგენს ყველა რისკ-ფაქტორების

ინტეგრირებულ ინდექსს და ენდოთელიუმის დისფუნქცია შეიძლება განიხილოს ათეროსკლეროზის პრეკლინიკურ გამოვლინებად. [278-279]

თუმცა ჯერ კიდევ დაუდგენელია, ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობა პირდაპირ კავშირშია თუ არა გამოსავალთან. ჯერ არა არის დადგენილი, რამდენად შესაძლებელია მხრის არტერიის დილატაციის უნარის განსაზღვრის გამოყენება პრეპარატების მოქმედების შესაფასებლად და პაციენტის ინდივიდუალური რისკის მოდიფიკაციის განსაზღვრად. [280-281]

მხრის არტერიის გარდა ასეთივე გამოკვლევის ჩატარება შესაძლებელია სხივის ძვლის, იილღის და ბარძაყის ზედაპირულ არტერიებზე. 2.5 მმ-ზე ნაკლები დიამეტრიც მქონე არტერიების გაზომვა ტექნიკურად გართულებულია, 5 მმ-ზე მეტი დიამეტრის მქონე არტერიებს კი დილატაციის ნაკლები უნარი აქვთ.

იმისთვის რომ კლინიკურ კვლევაში განისაზღვროს ნაკად-დამოკიდებული დილატაციის გაუმჯობესება, ჯვარედინი დიზაინის კვლევაში საჭიროა მონაწილეობდეს 20-30 საკვლევი პირი, ხოლო პარალელური ჯგუფებისაგან შემდგარ კვლევაში 40-60 საკვლევი პირი. მინიმალურ სტატისტიკურად სარწმუნო გაუმჯობესებად ითვლება FMD მაჩვენებლების ცვლილება 1.5-2.0%-ით.

ინტერვენციულ კვლევებში მნიშვნელოვანი პარამეტრია FMD-ს რეპროდუქციულობა. მაგალითად, ძირითად პლაცებო ჯგუფში მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ FMD მაჩვენებლები არ იცვლება. თუმცა თუ ორ გაზომვას შორის განსხვავება მნიშვნელოვნად დიდია, ეს მიუთითებს, რომ ცვლილებები განპირობებულია ტექნიკის სხვადასხვაობით და ამ მონაცემების კვლევაში ჩართვა მიზანშეწონილი არ არის

FMD მაჩვენებლების ზრდა პლაცებოს ჯგუფში ან სამიზნე ჯგუფში >10%, ეს ნიშნავს რომ პაციენტი არ არის მიზანშეწონილი ინტერვენციულ კვლევაში ჩასართველად.

სტატისტიკურად სარწმუნო FMD მაჩვენებლების საშუალო ცვლილება გაზომვებს შორის არის დაახლოებით 2-3 % (ცვლილება საწყისი მაჩვენებლიდან 10%)

### 3.4.1.1. ნაკად-დამოკიდებული ვაზოდიატაციის კვლევის ტექნიკა

ნაკად-დამოკიდებული ვაზოდიატაციის კვლევა ტარდებოდა მოქმედი გაიდლაინის მიხედვით. [282]

#### 1. გამოსაკვლევ პირთა მომზადება

სისხლძარღვის რეაქტიულობასა და ნაკად-დამოკიდებულ დილატაციაზე მოქმედი ფაქტორების შეზღუდვის მიზნით, კვლევის დაწყებამდე გათვალისწინებული იყო მხრის არტერიის რეაქტიულ დილატაციაზე მოქმედი ფაქტორები:

1. ძილის ხარისხი გასული დღე-ღამის განმავლობაში
2. მენსტრუალური ციკლის ფაზა.
3. გონებრივი დატვირთვა ღამის საათებში.
4. თამბაქოს მოწევა, როგორც აქტიური, ისე პასიური. ამოსაკვლევ პირს არ უნდა ჰქონდეს მოწეული თამბაქო გამოკვლევამდე სულ ცოტა 4-6 საათის განმავლობაში.
5. ვაზოაქტიური მედიკამენტების მიღება. ყველა ვაზოაქტიური პრეპარატის მიღება წყდებოდა მათი ნახევრადდაშლის პერიოდის 4-ჯერადი დროის განმავლობაში.
6. პაციენტებს გამოკვლევამდე სულ ცოტა 4-6 საათის განმავლობაში კოფეინის შემცველი სასმელები
7. პაციენტს გამოკვლევამდე 8-12 საათის განმავლობაში არ ჰქონდათ მიღებული საკვები.
8. რამდენადაც დადგენილია C-ვიტამინის გავლენა ნაკად-დამოკიდებული ვაზოდიატაციაზე, მისი მიღების შემთხვევაში პრეპარატის მიღება წყდებოდა გამოკვლევამდე სულ ცოტა 4-6 საათის განმავლობაში
9. გამოკვლევა ტარდებოდა მშვიდ გარემოში ნორმალური ტემპერატურის ოთახში (დაახლოებით 23 გრადუს ცელციუს ტემპერატურაზე)
10. მხრის არტერიის კვლევის ტარდებოდა ძირითადად დილით.
11. გამოკვლევის დაწყებამდე ხებოდა პაციენტის დაახლოებით 15 წუთიანი აკლიმატიზაცია.
12. მხრის არტერიის დიამეტრი და სისხლის ნაკადის სიჩქარე იზომებოდა მარჯვენა ხელზე.
13. გამოკვლევა არ ტარდებოდა მენსტრუალური სისხლდენის დროს

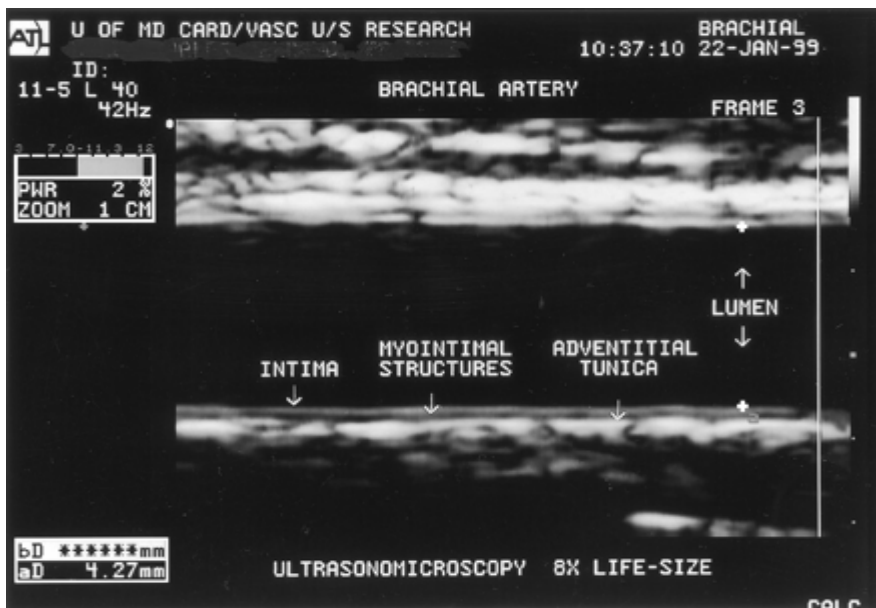
### 3.4.1.2. აღჭურვილობა

გამოკვლევა ტარდებოდა 2D რეჟიმში მაღალი სიხშირის ულტრასონოგრაფიული აპარატით ორმელიც არჭურვილი იყო, ეკგ-მონიტორითა და მაღალი სიხშირის სისხლძარღვოვანი – ლინიალური გადამწოდი, მინიმალური სიხშირით 7MHz.

### 3.4.1.3.გამოსახულების მიღება

გამოკვლევისას ავადმყოფი იმყოფებოდა სუპინატორულ- მწოლიარე პოზიციაში და მხარი მოთავსებული იყო კომფორტულ პოზიციაში, ისე, რომ გაადვილებულიყო მხრის არტერიის მონახვა. მხრის არტერიის რეაქტიულობის ანალიზი მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული ექოსკოპიური გამოსახულების ხარისხზე.

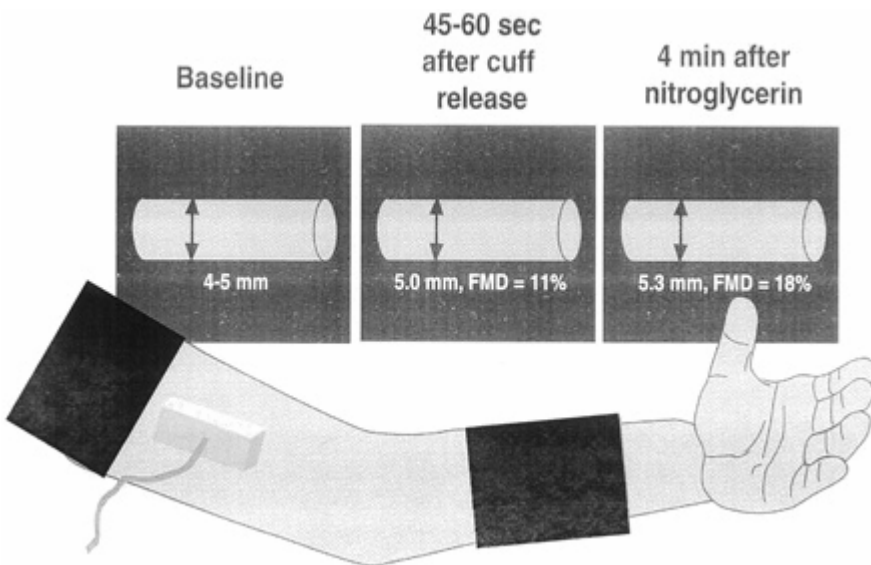
მხრის არტერიის გამოკვლევა ხდებოდა ანტეკუბიტური ფოსოს ზემოთ სიგრძივ ჭრილში. გამოკვლევისათვის შეირჩეოდა სისხლძარღვის სეგმენტი მკვეთრი წინა და უკანა კედლის გამოსახულებით. მხრის არტერიის დიამეტრი იზომება იქ, სადაც ყველაზე კარგად ჩანს ორივე - წინადა უკანა კედლების ინტიმა, რაც რეალურ დიამეტრს შეესაბამება. არტერიის გამოკვლევა არ ხდებოდა ჯვარედინ ჭრილში, რადგან ასეთ პროექციაში ლატერალური კედლები კარგად არ გამოისახება, დიამეტრი ინსაზღვრება მხოლოდ ერთ კონკრეტულ მონაკვეთში და ვერ მიიღება მხრის არტერიის მაქსიმალურ დიამეტრს. გარდა ამისა, ჯვარედინ განაკვეთზე წარმოქმნილი ირიბ არტეგრაფთა ჯგუფები ართულებენ დიამეტრის განსაზღვრას.



სურათი N 3.1 მოცემულია მხრის არტერიის ულტრასონოგრაფიული სურათი. [282]

### 3.4.14. ენდოთელიუმ-დამოკიდებული დილატაცია

მხრის არტერიაში წნევის მომატების მიზნით გამოსაკვლევ პირს მხარზე ანტეკუბიტური ფოსოს ზემოთ ან წინამხარზე ეჭირებოდა ტონომეტრის მანუეტი. თავდაპირველად იღებდნენ მხრის არტერიის ექოსურათს მოსვენების მდგომარეობაში. პულსური დოპლერით საზღვრავდნენ მხრის არტერიაში სისხლის დინებას არტერიის შუა ნაწილში. ამის შემდეგ ჩატუმბავენ ჰაერს, ისე რომ ჩატუმბვის შედეგად წარმოქმნილმა წნევამ გადააჭარბებდა პაციენტის არტერიულ წნევას მინიმუმ 50 mm/Hg- ით. ამის შედეგად ხდებოდა მხრის არტერიაში სისხლის ნაკადის შედარებით შემცირდება, რაც იწვევდა იშემიას და შესაბამისად აუტორეგულაციური მექანიზმებით რეზისტენტული არტერიების დილატაციას. სისხლძარღვშია წნევის მატებისას ხდება NO –დამოკიდებული ჰიპერემია-- მანუეტის მოშვება გამოიწვევს რეაქტიულ ჰიპერემიას. მიღებული რეაქტიულ ჰიპერემიის დროს მხრის არტერიის დიამეტრის გაზომვა ხდებოდა მანუეტის მოშვებიდან 30წმ-2წთ-ის განმავლობაში. ხოლო ჰიპერემიის დროს სისხლის ნაკადის განსაზღვრის მიზნით დოპლერული სიგნალის დაფიქსირება ხდება მანუეტის მოშვებისთანავე.



*სურათი N 3.2 სურათზე მოცემულია მანუეტის მოჭერის შესაძლო ადგილები მხარსა და წინამხარზე და ტრანსდუსერის პროექცია. [282]*

ცნობილია, რომ მანუეტის მოშვების შემდეგ მხრის არტერიის დილატაციის უნარი იზრდება მანუეტის მოჭერის ხანგრძლივობის პარალელურად 3 დან 5 წთ-მდე მანუეტის მოჭერის შემთხვევაში. ხოლო 5დან 10 წთ-მდე მანუეტის მოჭერისას

მხრის არტერიის დილატაციის უნარი არ იზრდება. ამიტომ ძირითადად მანუეტის მოჭერა გრძელდებოდა 5 წთ-ის განმავლობაში რაც სუბიექტურად შედარებით კარგად გადაიტანებოდა.

#### **3.4.15 ენდოთელიუმ-დამოკიდებული დილატაცია ნიტროგლიცერინით**

რეაქტიული ჰიპერემიის განსაზღვრიდან 10 წთ-ის შემდეგ კვლავ იზომებოდა მხრის არტერიის დიამეტრი და ფიქსირდებოდა მისი დაბრუნება საწყის დონეზე. მის შემდეგ პაციენტს ეძლეოდა NO-ს ეგზოგენური დონორი, როგორცაა ნიტროგლიცერინის 0.04 მგ სპრეი ან სუბლინგვალურ აბი და ამის შემდეგ კვლავ ხდებოდა მხრის არტერიის დიამეტრიც გაზომვა. ამ სინჯით ისაზღვრებოდა ენდოთელიუმის მაქსიმალური დილატაციის უნარი ანუ ენდოთელიუმ-დამოკიდებულ დილატაციის უნარი.

ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული დილატაციის განსაზღვრა ხდებოდა ნიტროგლიცერინის მიღებიდან 3-4 წთ-ის შემდეგ, პიკური ვაზოდილატაციის დროს. გამოკვლევის გამავლობაში უწყვეტად ხდებოდა მხრის არტერიის დიამეტრის დაკვირვება.

ნიტროგლიცერინის მეტი დოზით მიცემისას განვითარებული დილატაცია არ გამოდგება ენდოთელიუმის ფუნქციის შესაფასებლად, რადგან განპირობებული იქნება ნიტროგლიცერინის გლუვ კუნთებზე უშუალო მოქმედებით ან კომპლიანსზე ზემოქმედებით. თუმცა არსებობს მონაცემები, რომლის მიხედვით ნიტროგლიცერინ დამოკიდებული დილატაციის მიმართ აზრთა დიდი სხვადასხვაობა არსებობს. არსებობს მოსაზრება, რომ კარდიო-ვასკულარული რისკ-ფაქტორების დროს მცირდება ნაკად-დამოკიდებული დილატაცია. ეს უფრო თვალსაჩინო ხდება დოზა-დამოკიდებული დილატაციის განსაზღვრისას. [283-285]

#### **3.4.16 მხრის არტერიის დიამეტრის გაზომვის ზუსტი დრო**

რეაქტიული, ანუ ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ჰიპერემია მაქსიმალურად ვლინდება მანუეტის მოშვეიდან 60 წმ-ის შემდეგ ან პიკური რეაქტიული დინებიდან (პულსური დოპლერით დაფიქსირებული მაქსიმალური ტალღა) 45-60 წმ-ში, ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული დილატაცია კი ნიტროგლიცერინის მიღებიდან 3-4 წუთში. ამდენად, ნაკად-დამოკიდებული დილატაცია იზომებოდა მანუეტის

მოშევიდან 60 წმ-ის შემდეგ, ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული დილატაცია კი ნიტროგლიცერინის მიღებიდან 3-4 წუთში.

#### 3.4.1.7 გაზომვების კავშირი გულის ციკლთან.

მხრის არტერიის დიამეტრიც უნდა განისაზღვროს გულის ციკლის ერთსა და იმავე დროს, რაც კგ-მონიტორით არის შესაძლებელი. ეკგ-ზე R-ტალღების დასაწყისი დიასტოლის ბოლოს მიუთითებს, ხოლო T-კბილის პიკი-სისტოლის ბოლოს. მხრის არტერიის პიკური სისტოლური დიამეტრი აღემატება საბოლოო სისტოლურ დიამეტრს, რადგან სისტოლის დროს სისხლძარღვი ახდენს მარცხენა პარკუჭის შეკუმშვით წარმოქმნილ წნევისა და სისხლის მოცულობის აკომოდაციას. სისტოლურ დილატაციაზე მოქმედებს კომპლიანსი, რაც თანდათან მცირდება ასაკის მატებასა და არტერიული ჰიპერტენზიის დროს, რისი მიზეზიც სავარაუდოდ NO-ს ბიოშედწევადობის შემცირებით. ასე რომ, სისტოლის ბოლოს FMD მაჩვენებლებზე შეიძლება გავლენა ჰქონდეს მხრის არტერიის ფუნქციურ მდგომარეობას. თუმცა ეს ფართომასშტაბური კვლევებით დამტკიცებული არ არის. ამის მიუხედავად, მხრის არტერიის გაზომვას ამოხვევდნენ R კბილს.

#### 3.4.1.8 გამოკვლევის ინტერპრეტაცია

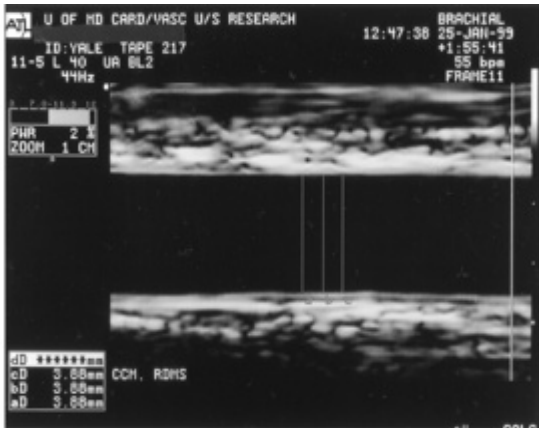
##### FMD მახასიათებლები.

რეაქტიული ჰიპერემია გამოიხატება, როგორც დიამეტრის სტიმულის შემდგომი ცვლილების პროცენტობა საწყის დიამეტრთან დაკავშირებით ამდენად, რეაქტიული ჰიპერემია შემდეგნაირად გამოისახება:

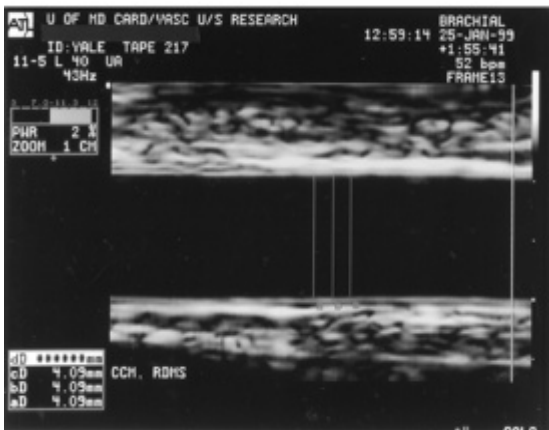
**არტერიის დიამეტრის ცვლილება რეაქტიული ჰიპერემიის დროს X 100%**

**არტერიის საწყისი დიამეტრი**

არტერიის საწყისი დიამეტრიც ასევე ახდენს გვალენას რეაქტიულ ჰიპერემიაზე 2 გზით: 1. რაც უფრო მეტია არტერიის საწყისი დიამეტრიც, მით უფრო მცირდება რეაქტიული ჰიპერემია. 2 მცირე არტერიებს მსხვილ არტერიებთან შედარებით დილატაციის მეტი უნარი აქვთ.



A



B

სურათი N 3.3 ნაკად დამოკიდებული დილატაციის მაგალითი. პირველ სურათზე მხრის არტერიის დიამეტრი გაზომილია მოსვენების მდგომარეობაში, მეორე სურათზე კი რეაქტიული პიპერემიის გამომწვევის სტიმულიდან 1 წუთში. [282]

### 3.4.2 ფიზიკური დატვირთვის ტესტი

ფიზიკური დატვირთვის ტესტი გამოიყენება ისეთი კარდიოვასკულარული დაავადებების გამოსავლენად, რომლებიც არ აისახება მოსვენებით ეკგ-ზე. რამდენადაც ფიზიკური დატვირთვის ტესტი არაინვაზიური მეთოდია, ძალიან ხშირად გამოიყენება პაციენტებში დადასტურებული ან საეჭვო კად-ით.

#### ფიზიკური დატვირთვის ტესტის ჩატარების პროტოკოლი

არსებობს ძირითადი სახის ფიზიკური დატვირთვის ტესტი: იზოტონური ანუ დინამიური, იზომეტრული ანუ სტატიკური და კომბინირებული-იზომეტრული და იზოტონური. სტატიკური ტესტი ტარდება დინამომეტრზე ხელით მაქსიმალური ძალის განვითარებით 3-5 წთ-ს განმავლობაში. ამ დროს უფრო გამოხატულია



არტერიული წნევის ცვლილება, წუთმოცულობა კი არ იცვლება განვითარებული სისხლძარღვოვანი რეზისტენტობის გამო. დინამიური დატვირთვის ტესტებია მხრის ერგომეტრია, სიარულის ტესტი, ველოერგომეტრია და ტრედმილი-სარბენი ბილიკი.

ჩვენს კვლევაში გამოყენებული იყო ფიზიკური დატვირთვის სინჯი ტრედმილზე ყველაზე გავრცელებული სტანდარტული ბრუსის (Bruce) პროტოკოლით,

### **ტრედმილის პროტოკოლი**

ტრედმილის რამდენიმე სხვადასხვა პროტოკოლი არსებობს. აქედან ყველაზე გავრცელებულია სტანდარტული ბრუსის (Bruce) პროტოკოლი, რომლის დროსაც 3 წუთიან ეტაპებად ხდება დატვირთვის –ბილიკის მოძრაობის სიჩქარისა და დახრილობის კუთხის გაზრდა.

პაციენტების გამოკვლევა ხდებოდა მოქმედი გაიდლაინისა და მისი შემდგომი შესწორებების შესაბამისად. [286-287]

პაციენტები გამოკვლევის ჩატარებამდე 3 საათით ადრე არ იღებდნენ საკვებს, კოფეინის შემცველი სასმელებს, არ ეწეოდნენ სიგარეტს.

გამოკვლევამდე პაციენტს ეზომებოდა არტერიული წნევა. ხდებოდა 12-განხრიანი ეკგ-ს ჩაწერა სუპინატორულ და ვერტიკალურ მდგომარეობაში, რადგან ვერტიკალური მდგომარეობის მიღებისას შესაძლოა გამოვლინდეს ST სეგმენტისა და T კბილის ლაბილური ცვლილებები.

გამოკვლევა ტარდებოდა 18 °-22° გრადუს (64<sup>f</sup> -72<sup>f</sup>) ტემპერატურაზე, სადაც ტენიანობა ნაკლები იყო 60%-ზე.

დატვირთვის დაწყებამდე ხდებოდა გამოკვლევის მეთოდის დემონსტრირება პაციენტთან. გამოკვლევის დაწყებისა და დასრულებისთანავე, ტესტის ყოველი ეტაპის ბოლოს, იშემიის განვითარების დროს, გამოკვლევის 1 წუთის ინტერვალით დასრულების შემდეგ მინიმუმ 5-10 წუთის განმავლობაში ხდებოდა არტერიული წნევის განსაზღვრა. 12 განხრიანი ეკგ-ს მონიტორინგი ტარდებოდა მთელი გამოკვლევის განმავლობაში.

ფიზიკური დატვირთვის ტესტი არ ტარდებოდა გაიდლაინით განსაზღვრული აბსოლიტური და შედარებითი უკუჩვენებების არსებობის შემთხვევაში, რომლებიც ჩამოთვლილია ქვემოთ:

### **აბსოლუტური უკუჩვენებები:**

მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი (2 დღის განმავლობაში)

არასტაბილური სტენოკარდია მაღალი რისკით.

არაკონტროლირებადი არითმიები სიმპტომებით ან ჰემოდინამიკური არასტაბილობით.

მწვავე პულმონური ემბოლგა ან ფილტვის ინფარქტი

მწვავე მიოკარდიტი ან პერიკარდიტი

აორტის მწვავე დისექცია

### **შედარებითი უკუჩვენებები**

მარცხენა კორონარული არტერიის სტენოზი

გულის სარქველოვანი ზომიერი სტენოზი

ელექტროლიტური დისბალანსი

მკვეთრი არტერიული ჰიპერტენზია(სისტოლური არტერიული წნევა <200 მმ/Hg ან/და დიასტოლური არტერიული წნევა> 110 მმ/Hg)

ტაქიარითმიები ან ბრადიარითმიები

ჰიპერტროფული კარდიომიოპათია ან გამომავალი ტრაქტის ობსტრუქციის სხვა ფორმები

მეტაბოლური ან ფიზიკური დარღვევები, რაც შეუძლებელს ხდის ტესტის ადექვატურად ჩატარებას.

მაღალი ხარისხის ატრიო-ვენტრიკულარული ბლოკადა.

### **ფიზიკური დატვირთვის ტესტის შეწყვეტა**

ფიზიკური დატვირთვის ტესტის შეწყვეტა ხდებოდა გაიდლაინით განსაზღვრული ფიზიკური დატვირთვის ტესტის შეწყვეტის აბსოლუტური და შედარებითი ჩვენებების შემთხვევაში. პაციენტებს ეძლეოდათ რეკომენდაცია მაქსიმალურად გაეგრძელებინათ დატვირთვა სრული დატვირთვის ტესტის მისაღებად და ტესტის ინფორმატიულობისათვის.

**ფიზიკური დატვირთვის ტესტის შეწყვეტის ჩვენებები.** არსებობს ფიზიკური დატვირთვის ტესტის შეწყვეტის ფიზიკური დატვირთვის ტესტის ჩატარების

აბსოლიტური და შედარებითი უკუჩვენებები. აბსოლუტური და შედარებითი ჩვენებები.

### **აბსოლუტური ჩვენებებია**

სისტოლური არტერიული წნევის საწყისთან შედარებით დატვირთვის ზრდის მიუხედავად 10 მმ/Hg -ით და მეტით დაქვეითება თუ მას ახლავს იშემიის სხვა გამოვლინებებიც.

საშუალო ან მძიმე სტენოკარდიული შეტევა.

ნერვული სისტემის მხრივ სიმპტომატიკის გაზრდა (მაგ. ატაქსია, თავბრუსხვევა ან პრესინკოპე).

პერფუზიის გაუარესების ნიშნები (ციანოზი ან სიფერმკრთაღე).

ტექნიკური სირთულეები სისტემური არტერიული წნევისა და ეკგ მონიტორირებისას.

პაციენტის მიერ ტესტის შეწყვეტის მოთხოვნა.

მდგრადი პარკუჭოვანი ტაქიკარდია.

ST სეგმენტის ელევაცია ( $\geq 1.0$  მმ Q კბილის გარეშე განხრებში (გარდა V1, aVR)).

### **შედარებითი ჩვენებები.**

სისტოლური არტერიული წნევის საწყისთან შედარებით დატვირთვის ზრდის მიუხედავად 10 მმ/Hg -ით და მეტით დაქვეითება თუ მას თან არ ახლავს იშემიის სხვა გამოვლინებებიც

ST სეგმენტის ან/და QRS კომპლექსის ცვლილებები, როგორცაა ST სეგმენტის 2 მმ-ზე მეტი ჰორიზონტალური ან დაღმავალი დეპრესია ან დერძის ცვლილება.

არითმიები, მდგრადი პარკუჭოვანი არითმიის გარდა, როგორცაა მულტიფოკალური პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლია, პარკუჭოვანი ტრიპლეტები, სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდია, ატრიო-ვენტრიკულარული ბლოკადა ან სხვა ბრადიარითმიები.

დაღლა, ტაქიპნოე, ქვედა კიდურების კრამპი ან გარდამავალი კოჭლობა.

პისის კონის ფეხის ბლოკადა ან პარკუჭთაშორის გამტარებლობის შენელება., რომელიც ძნელად განიხევა პარკუჭოვანი ტაქიკარდიისაგან.

გულმკერდში ტკივილის გაძლიერება.

ჰიპერტენზული რეაქცია. (სისტოლური არტერიული წნევა  $>250$  მმ/Hg ან/და დიასტოლური არტერიული წნევა  $> 115$  მმ/Hg.).

### **ფიზიკური დატვირთვის ტესტის შედეგების ინტერპრეტაცია**

კვლევისათვის გამოითვლებოდა მეტაბოლური ექვივალენტების რაოდენობა, დატვირთვის ხანგრძლივობა წამებში და ST სეგმენტის ცვლილების 1 მმ-ით დეპრესიის დრო. იშემიის სპეციფიკურ ST სეგმენტის ცვლილებად ითვლებოდა ST 1მმ დეპრესია 0.08 წმ-ის განმავლობაში და ელევაცია 0.06 წმ-ის განმავლობაში.

**IV შეჯამება:**

კვლევის შედეგები დამუშავდა SPSS 15-ით.

ცხრილში № 1 წარმოდგენილია კვლევაში მონაწილე 60 პაციენტისა და ამდენიმე ჯანმრთელი ინდივიდის მხრის არტერიის დილატაციის უნარის მონაცემები. ჯანმრთელ ინდივიდებს ინფარქტგადატანილ პაციენტებთან შედარებით აღენიშნებოდათ ნაკად-დამოკიდებული დილატაციისა და რეაქტიული ჰიპერემიით განპირობებული სისხლძარღვოვანი დიამეტრის სარწმუნოდ მაღალი ცვლილებების მაჩვენებლები. ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული დილატაციის მაჩვენებელი კი ამ ორ ჯგუფს შორის მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა.

*ცხრილი №4.1*

*FMD მახასიათებლებისა და მხრის არტერიის დიამეტრის ცვლილების შედარება რეაქტიული ჰიპერემიის დროს ჯანმრთელ ინდივიდებსა და პაციენტებში მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით.*

	ჯანმრთელები		პაციენტები გადატანილი მმი-თ		P
	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	
FMD %	12.1	2.9	6.8	2.1	<0.001
დიამეტრის ცვლილება	0.4	0.04	0.2	0.03	<0.001
NTG D%	7.8	1.7	7.6	1.25	<0.6

ცხრილში № 2 წარმოდგენილია წარმოდგენილია კვლევაში მონაწილე 60 პაციენტის დემოგრაფიული და კლინიკური მახასიათებლები. როგორც ცხრილიდან ჩანს, ამ ორ ჯგუფს შორის ასაკობრივი და სქესობრივი სხვაობა არ გამოვლენილა. არ იყო მნიშვნელოვანი განსხვავება არც კარდიო-ვასკულარული რისკის ფაქტორებს (სიმსუქნე, მაღალი მასის ინდექსი, სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევის ციფრები, მწვევლობა, კორონარული არტერიების დაავადების ოჯახური ისტორია, წელ-თეძოს ფარდობა) შორის. ეს მონაცემები მიუთითებს ამ ორი საკვლევი ჯგუფის ჰომოგენურობაზე.

ცხრილი 4.2. კვლევაში მონაწილე 60 პაციენტის დემოგრაფიული და კლინიკური მახასიათებლები.

ჯგუფები	ჯგუფი I		ჯგუფი II		
მაჩვენებლები	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	P
დემოგრაფიული მახასიათებლები					
რაოდენობა	30		30		
ასაკი	59.9	7.9	59.9	7.6	0.535
სქესი(მამრ/მდედრ.)	18/12		19/11		
კლინიკური მახასიათებლები					
დატვირთული მემკვიდრეობა	33% (10)		37% (11)		
მწვევლობა	37% (11)		40% (12)		
სიმსუქნე (BMI>30)	23%(7)		28%(8)		
სისტოლური არტერიული წნევა	122.7	14.9	126.0000	11.5	0.067
დიასტოლური არტერიული წნევა	75.3	8.3	77.2	9.1	0.334
მასის ინდექსი	25.5	4.96	26.2	5.43	0.34
წელი/ თეძოს ინდექსი	0.8	0.03	0.83	0.04	0.271

FMD მასხასიათებლები და რეაქტიული ჰიპერემიის დროს მხრის არტერიის დილატაციის მაჩვენებლები კვლევის დაწყებისას ორივე ჯგუფში იყო დაახლოებით თანაბარი. ასევე დაახლოებით თანაბარი ტრემდის მონაცემები აღენიშნებოდათ გამოკვლევაზე ორივე საკვლევ ჯგუფს (ცხრილი № 3 და 4).

*ცხრილი № 4.3*

*FMD მასხასიათებლებისა და მხრის არტერიის დიამეტრის ცვლილების შედარება რეაქტიული ჰიპერემიის დროს საკვლევი ინდივიდების პირველ და მეორე ჯგუფებში.*

	I ჯგუფი		II ჯგუფი		P
	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	
FMD %	6.9	2.0	6.7	2.32	0.567
დიამეტრის ცვლილება(მმ)	0.2	0.03	0.25	0.05	0.767
NTG D%	7.7	1.8	7.6	2.7	0.808

*ცხრილი № 4.4*

*ფიზიკური დატვირთვის ტესტის მონაცემები კვლევის დაწყებისას ორივე ჯგუფში*

	I ჯგუფი		II ჯგუფი		P
	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	
MET	7.0	2.0	6.7	2.06	<0.52
დატვირთვის ხანგრძლივობა (წმ)	544	124	530	162	<0.512
ST სეგმენტის 1 მმ-ით დეპრესიის დრო (წმ)	249	98	247	105	<0.23

3 თვის შემდეგ აღინიშნა როგორც FMD მახასიათებლებისა და რეაქტიული ჰიპერემიის დროს მხრის არტერიის დილატაციის მაჩვენებლების, ისე ტრემილის მაჩვენებლების სარწმუნო გაუმჯობესება. II ჯგუფში აღინიშნა I ჯგუფთან შედარებით უკეთესი მაჩვენებლები.

ცხრილი № 4.5 FMD მონაცემები (%) კვლევის დაწყებამდე და მკურნალობიდან 3 თვის შემდეგ ორივე ჯგუფში

	კვლევის დასაწყისში		3 თვის შემდეგ		P
	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	
I ჯგუფი	6.9	2.0	9.7	2.3	<0.001
II ჯგუფი	6.7	2.32	11.4	3.3	<0.001

ცხრილი № 4.6

მხრის არტერიის დიამეტრის ცვლილებები (მმ) კვლევის დაწყებამდე და მკურნალობიდან 3 თვის შემდეგ ორივე ჯგუფში

	კვლევის დასაწყისში		3 თვის შემდეგ		P
	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	
I ჯგუფი	0.25	0.03	0.4	0.07	<0.001
II ჯგუფი	0.2	0.05	0.4	0.04	<0.001

ცხრილი № 4.7 NTG დილატაციის მონაცემები (%) კვლევის დაწყებამდე და მკურნალობიდან 3 თვის შემდეგ ორივე ჯგუფში

	კვლევის დასაწყისში		3 თვის შემდეგ		P
	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	
I ჯგუფი	7.7	1.8	8.7	2.2	<0.05
II ჯგუფი	7.6	2.7	9.4	2.1	<0.045



ტრედმილის მონაცემების შედარება ორივე ჯგუფში მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის შემდეგ I და II ჯგუფებში:

*ცხრილი № 4.8 MET მონაცემები კვლევის დაწყებამდე და მკურნალობიდან 3 თვის შემდეგ ორივე ჯგუფში*

	კვლევის დასაწყისში		3 თვის შემდეგ		P
	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	
I ჯგუფი	7.0	2.0	9.2	2.1	0.214
II ჯგუფი	6.7	2.1	9.4	2.0	0.52

*ცხრილი № 4.9 დატვირთვის ხანგრძლივობა(წმ) კვლევის დაწყებამდე და მკურნალობიდან 3 თვის შემდეგ ორივე ჯგუფში*

	კვლევის დასაწყისში		3 თვის შემდეგ		P
	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	
I ჯგუფი	544	124	600	120	0.320
II ჯგუფი	530	162	630	110	0.512

*ცხრილი №4.10 ST სეგმენტის 1 მმ-ით დეპრესიის განვითარების დრო (წმ) კვლევის დაწყებამდე და მკურნალობიდან 3 თვის შემდეგ ორივე ჯგუფში*

	კვლევის დასაწყისში		3 თვის შემდეგ		P
	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	
I ჯგუფი	249	98	300	105	0.35
II ჯგუფი	247	105	330	100	0.23

## V დისკუსია და დასკვნები

### 5.1. დისკუსია

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის მიხედვით დადგინდა მხრის არტერიის დიამეტრის ნაკად დამოკიდებული დილატაციის უნარის პროცენტული მაჩვენებლის სიდიდე ჯანმრთელ ქართულ პოპულაციაში, რაც დაახლოებით შეადგენდა  $12.11 \pm 2.9\%$

დღეისთვის არ არსებობს ზუსტად არ არსებობს საყოველთაოდ აღიარებული ნორმები მხრის არტერიის დიამეტრიც ცვლილებისა და ნაკად-დამოკიდებული დილატაციისათვის. FMD—ს მაჩვენებლები ნორმისა და პათოლოგიური მდგომარეობების დროს მერყეობს დაახლოებით 1.9-19.2%-ის ფარგლებში.

ჯანმრთელ ინდივიდებში კი სხვადასხვა კვლევის მიხედვით ნაკად-დამოკიდებული დილატაციის მაჩვენებელი სხვადასხვაგვარია. ზოგიერთი კვლევის მიხედვით ნორმად ითვლება მხრის არტერიის ნაკად-დამოკიდებული დილატაციის 10%-ზე, ზოგიერთის მიხედვით კი 16%-ზე მეტი მაჩვენებელი. მეცნიერთა უმეტესობა მხრის არტერიის ნაკად-დამოკიდებული დილატაციის მინიმალურ ნორმალურ მაჩვენებლად 7-10 %-ს თვლის. მხრის არტერიის დიამეტრისა და ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული დილატაციის მაჩვენებლების ნორმის შესახებ კი მონაცემები კი ძალიან მცირეა. [288-293]

ამდენად, ჩვენს მიერ გამოკვლეული 60 ჯანმრთელი ინდივიდის FMD—ს საშუალო მაჩვენებელი ნორმის ფარგლებში იყო. აღსანიშნავია, რომ ნაკად –დამოკიდებული მაჩვენებლის პროცენტული მაჩვენებელი მაინც შედარებით დაბალია, რაც არ არის მოულოდნელი, რადგან საქართველო შედის აღმოსავლეთ ევროპისა და ცენტრალური აზიის ეკონომიკურ-გეოგრაფიულ ჯგუფში, სადაც ყველაზე მაღალი კად-გამოწვეული სიკვდილობა და ავადობაა გავრცელებული მსოფლიოში.

მხრის არტერიის დიამეტრის ნაკად-დამოკიდებული დილატაციის რიცხოვრივი მაჩვენებელი ჯანმრთელ ინდივიდებში შეადგენდა  $0.4 \pm 0.04$ მმ, ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული დილატაცია კი  $7.8 \pm 1.7\%$ .

როგორც მოსალოდნელი იყო, ჯანმრთელ პოპულაციაში აღინიშნებოდა უკეთესი FMD პროცენტული მაჩვენებლისა და მხრის არტერიის დიამეტრიც ცვლილების სიდიდეები ინფარქტგადატანილ პაციენტებთან შედარებით, ნიტროგლიცერინ-

დამოკიდებული დილატაციის პროცენტული მაჩვენებელი კი ამ ორ ჯგუფს შორის მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა.

ინფარქტგადატანილ პაციენტებში აღინიშნებოდა ენდოთელიუმის ფუნქციის მნიშვნელოვანი დარღვევა FMD-ის საშუალო მაჩვენებელი ნაკლები იყო ნორმასთან შედარებით ყველა კვლევის მიხედვით ( $6.8 \pm 2.1$   $p < 0.001$ ). მხრის არტერიის ნაკად-დამოკიდებული დილატაციის აბსოლუტური მაჩვენებლისა და ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული პროცენტული მაჩვენებლის თუნდაც სავარაუდო ნორმების არარსებობის გამო ამ სიდიდეების ინტერპრეტაცია შეუძლებელია.

3 თვიანი მკურნალობის შემდეგ აღინიშნა FMD მაჩვენებლისა და მხრის არტერიის დიამეტრიც ცვლილების სიდიდეების გაუმჯობესება ორივე I და II ჯგუფებში. II ჯგუფში 3 თვიანი მკურნალობის შემდეგ აღინიშნა FMD მაჩვენებლისა და მხრის არტერიის დიამეტრიც ცვლილების საშუალო სიდიდეები სარწმუნოდ აღემატებოდა I ჯგუფისას. I ჯგუფში FMD საშუალო სიდიდე გახდა  $9.7 \pm 2.3$ , რაც ზოგიერთი მონაცემის მიხედვით ნორმას შეესაბამება, ზოგიერთის მიხედვით კი კვლავ დაბალი რჩება. მეორე ჯგუფში მიღებული FMD მაჩვენებელი ( $11.4 \pm 3.3$ ) კი უმეტესი კვლევის მიხედვით ნორმალური გახდა.

რაც შეეხება მხრის არტერიის დილატაციის მაჩვენებელს რეაქტიული ჰიპერემიისას, მისთვის არ არსებობს თუნდაც დაახლოებითი ნორმის განმსაზღვრელი მაჩვენებელი, თუმცა მოცემულ კვლევაში ორივე ჯგუფში მოხდა მისი მაჩვენებლების სარწმუნო გაუმჯობესება.

გასათვალისწინებელია, რომ დაკვირვება გრძელდებოდა მხოლოდ 3 თვის განმავლობაში, ამდენად, შესაძლოა ხანგრძლივი მიღებისას მომხდარიყო ენდოთელიუმის ფუნქციის უფრო მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება. სადავოა მონაცემები იმის შესახებ, თუ რა დროა საჭირო ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის გაუმჯობესებისათვის. ზოგიერთი კვლევის მიხედვით, სტატინებს შეუძლიათ ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის გაუმჯობესება დიაბეტიან პაციენტებში 3 დღეში [294]. არსებობს მონაცემები, რომ დიაგნოსტირებული კორონარული არტერიების დაავადების დროს სტატინები აუმჯობესებენ ენდოთელიუმის ფუნქციურ მდგომარეობას და შესაბამისად მხრის არტერიის დილატაციის უნარს 8 კვირაში, მაშინ როდესაც 4 კვირაში ასეთი ეფექტი არ მუდავნდება [295]. უმეტესი კვლევების მიხედვით კი ენდოთელიუმის ფუნქციისა და

ტრემილის შედეგების გაუმჯობესება სტატინის მიღებიდან 4 -ნკვირაში ხდება [296-299]. ნებივლოლის მიღებისას კი მხრის არტერიის დილატაციის უნარისა და ტრემილის შედეგების გაუმჯობესება ძირითადად 3 თვეში ხდებოდა [300-304]

ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული დილატაცია ასევე გაიზარდა ორივე ჯგუფში, თუმცა მეორე ჯგუფში მისი ცვლილება მეტად იყო გამოხატული.  $7.7 \pm 1.8$  vs  $8.7 \pm 2.23$   $P < 0.001$  და  $7.6 \pm 2.7$  vs  $9.4 \pm 2.1$   $P < 0.001$ . ნიტროგლიცერინ - დამოკიდებული დილატაციის ასეთი მნიშვნელოვანი ზრდა მეორე ჯგუფში სავარაუდოდ განპირობებული იყო ნებივლოლის როგორც ენდოთელიუმზე, ისე უშუალოდ გლუვკუნთოვან უჯრედებზე მოქმედებით.

I ჯგუფი: FMD%:  $6.9 \pm 2.0$  vs  $9.7 \pm 2.3$   $P < 0.001$ , FMD-(მმ-ში):  $0.25 \pm 0.03$  vs  $0.4 \pm 0.07$   $P < 0.001$ , NTG%:  $7.7 \pm 1.8$  vs  $8.7 \pm 2.2$   $P = 0.05$

II ჯგუფი: FMD%:  $6.7 \pm 2.32$  vs  $11.4 \pm 3.3$   $P < 0.001$ , FMD-(მმ-ში):  $0.2 \pm 0.05$  vs  $0.4 \pm 0.04$   $P < 0.001$ , NTG%:  $7.6 \pm 2.7$  vs  $9.4 \pm 2.1$   $P = 0.045$

მკურნალობის დაწყებიდან 3 თვეში გაუმჯობესდა ასევე ტრემილის მონაცემები ორივე ჯგუფში: გაიზარდა მაქსიმალური მეტაბოლური ექვივალენტების რაოდენობა, დატვირთვის დრო და ასევე ST სეგმენტის 1 მმ-ით დეპრესიის დრო. მეორე ჯგუფში აღინიშნა ტრემილის მონაცემების უფრო გამოხატული გაუმჯობესება პირველ ჯგუფთან შედარებით.

I ჯგუფი: MET:  $7.0 \pm 2.0$  vs  $9.2 \pm 2.1$   $P = 0.214$ , დატვირთვის ხანგრძლივობა (წმ):  $544 \pm 124$  vs  $600 \pm 120$   $P = 0.32$ , ST სეგმენტის 1 მმ-ით დეპრესიის დრო:  $249 \pm 98$  vs  $300 \pm 105$   $P = 0.35$

II ჯგუფი: MET:  $6.7 \pm 2.1$  vs  $9.4 \pm 2.0$   $P = 0.52$ , დატვირთვის ხანგრძლივობა (წმ):  $530 \pm 162$  vs  $630 \pm 110$   $P = 0.512$ , ST სეგმენტის 1 მმ-ით დეპრესიის დრო:  $247 \pm 105$  vs  $330 \pm 100$   $P = 0.23$

ბეტა-ბლოკერების გავლენაზე ფიზიკური დატვირთვის ტესტის შედეგებზე აზრთა სხვადასხვაობა არსებობს. არის მონაცემებიც, რომ ბეტა-ბლოკერები აუარესებენ ფიზიკური დატვირთვის ტესტის მონაცემებს, რაც გამოიხატება ძირითადად მაქსიმალური მეტაბოლური ექვივალენტების შემცირებაში. ბეტა-ბლოკერების ასეთი მოქმედება განპირობებულია დატვირთვისას გშს-ს მატების სიჩქარის შემცირებით, რის გამოც შემცირებული MET-ების მაქსიმალური რაოდენობის შემცირება რეალურად ნაკლებად მნიშვნელოვანია. არის საპირისპირო, თუმცა

მწირი მონაცემებიც, რომ ზოგიერთი ბეტა-ბლოკერი, მათ შორის ნებივოლოლი აუმჯობესებს ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობას.

## 5.2 დასკვნები

ეთნიკურად ქართველი ინფარქტგადატანილი პაციენტების შესწავლით მოცემული კვლევის მიხედვით ჩვენ გავაკეთეთ შემდეგი დასკვნები:

1. ქართულ პოპულაციაში ნაკად-დამოკიდებული დილატაციის მაჩვენებელი ჯანმრთელ ინდივიდებში =  $12.1 \pm 2.9\%$ . მხრის არტერიის დიამეტრიც ცვლილება რეაქტიული ჰიპერემიის დროს  $0.4 \pm 0.04$ , ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული დილატაციის მაჩვენებელი კი-  $7.8 \pm 1.7\%$ . ჯანმრთელ ქართულ პოპულაციაში მიღებული ნაკად-დამოკიდებული დილატაციის საშუალო მაჩვენებელი შეესაბამება ყველა არსებული კვლევით დადგენილ ნორმებს.

2. როგორც მოსალოდნელი იყო, ინფარქტგადატანილ პოპულაციაში აღინიშნება ენდოთელიუმ-დამოკიდებული დილატაციის დარღვევა. FMD-ის საშუალო მაჩვენებელი-  $6.8 \pm 2.1\%$ . მხრის არტერიის დიამეტრიც ცვლილება რეაქტიული ჰიპერემიის დროს არის  $0.24 \pm 0.04$ . ამდენად, ნორმალურ ინდივიდებს აღენიშნებათ FMD-ის და მხრის არტერიის დიამეტრიც ცვლილების უფრო მაღალი მაჩვენებლები ინფარქტგადატანილ პაციენტებთან შედარებით:  $12.1 \pm 2.9\%$  vs  $6.8 \pm 2.1\%$ ,  $p < 0.001$  (FMD) და  $0.4 \pm 0.25$  მმ vs  $0.2 \pm 0.03$  მმ  $p < 0.001$ . ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული დილატაციის მაჩვენებელი კი ამ ორ ჯგუფში მნიშვნელოვნად და სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა.  $7.8 \pm 1.7\%$  vs  $7.6 \pm 1.25\%$   $p = 0.6$

3. 3 თვიანი მკურნალობის შემდეგ ორივე ჯგუფში აღინიშნა მხრის არტერიის დილატაციის აბსოლუტური და პროცენტული მაჩვენებლების და ასევე ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული დილატაციის პროცენტული მაჩვენებლის გაუმჯობესება, რად განსაკუთრებით გამოსატული იყო მეორე ჯგუფში. :

I ჯგუფი: FMD%:  $6.9 \pm 2.0$  vs  $9.7 \pm 2.3$   $P < 0.001$ , FMD-(მმ-ში):  $0.25 \pm 0.03$  vs  $0.4 \pm 0.07$   $P < 0.001$ , NTG%:  $7.7 \pm 1.8$  vs  $8.7 \pm 2.2$   $P = 0.05$

II ჯგუფი: FMD%:  $6.7 \pm 2.32$  vs  $11.4 \pm 3.3$   $P < 0.001$ , FMD-(მმ-ში):  $0.2 \pm 0.05$  vs  $0.4 \pm 0.04$   $P < 0.001$ , NTG%:  $7.6 \pm 2.7$  vs  $9.4 \pm 2.1$   $P = 0.045$

3 თვიანი მკურნალობის შემდეგ ორივე ჯგუფში აღინიშნა ტრედმილის შედეგების გაუმჯობესებაც: გაიზარდა მაქსიმალური მეტაბოლური ექვივალენტების რაოდენობა, დატვირთვის დრო და ასევე ST სეგმენტის 1 მმ-ით დეპრესიის დრო.

ამასთან მეორე ჯგუფში აღინიშნა ტრედმილის მონაცემების უფრო გამოხატული გაუმჯობესება პირველ ჯგუფთან შედარებით.

I ჯგუფი: MET: 7.0+/-2.0 vs 9.2+/- 2.1 P=0.214, დატვირთვის ხანგრძლივობა (წმ): 544+/-124 vs 600+/- 120 P=0.32, ST სეგმენტის 1 მმ-ით დეპრესიის დრო: 249+/-98 vs 300+/-105 P=0.35

II ჯგუფი: MET: 6.7.0+/-2.1 vs 9.4+/- 2.0 P=0.52, დატვირთვის ხანგრძლივობა (წმ): 530+/-162 vs 630+/- 110 P=0.512, ST სეგმენტის 1 მმ-ით დეპრესიის დრო: 247+/-105 vs 330+/-100 P=0.23

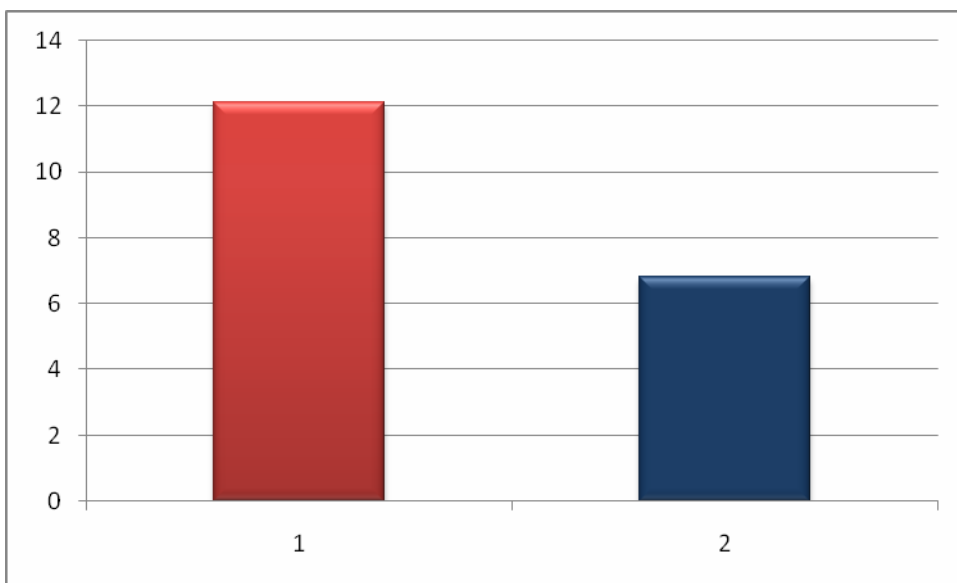
რადგანაც მხრის არტერიის დილატაციის უნარის გაუმჯობესებას თან ახლდა ტრედმილის შედეგების გაუმჯობესება. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ მხრის არტერიის დილატაციის უნარი შეიძლება განვიხილოთ, როგორც კორონარული არტერიების დაავადების სიმძიმის პარამეტრიც პაციენტებში გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით.

ჩვენს მიერ კვლევის დაწყებამდე წამოყენებული ჰიპოთეზა, რომ ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის გაუმჯობესებამ შესაძლოა მოახდინოს კად-ის სიმპტომების კორექცია, გარკვეულწილად დამტკიცდა. ენდოთელიუმის ფუნქციური ბევრი კვლევა იყო ჩატარებული სტატინების მიერ ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის გაუმჯობესების შესახებ, რაც ძირითადად სტატინების მიერ აზოტის მონოქსიდის მოდულაციის უნარით იყო განპირობებული. ნებივოლოლი, რომელიც აზოტის მონოქსიდის მოდულაციას არგინინული გზით ახდენს, ასევე აუმჯობესებს ენდოთელიუმის ფუნქციას. თუმცა ჯერ არ არსებობს საკმარისი სარწმუნოება ნებივოლოლის გამოყენების შესახებ კად-ის დროს და იშემიურ პაციენტებში არჩევის ბეტა-ბლოკერებად მოქმედი გაიდლაინების თანახმად ჯერ კიდევ ბისოპროლოლი, მეტოპროლოლი და კარვედილოლი მოიაზრება. რადგან კად-ის მორფოლოგიური სუბსტრატის ათეროსკლეროზი და ენდოთელიუმის დისფუნქციაა, ეჭვს არ იწვევს ნებივოლოლის უპირატესობა მის სამკურნალოდ. ჩვენი კვლევით დამტკიცდა სიმვასტატინის და სიმვასტატინისა და ნებივოლოლის კომბინაციის მაღალი სარგებლობა ენდოთელიუმის ფუნქციისა და კად-ის სიმპტომატიკის გაუმჯობესებისათვის.

## VI ღანართი

გრაფიკი N 1

FMD% მასხისათებლის რეაქტიული ჰიპერემიის დროს ჯანმრთელ ინდივიდებსა და პაციენტებში გადატანილი მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით.

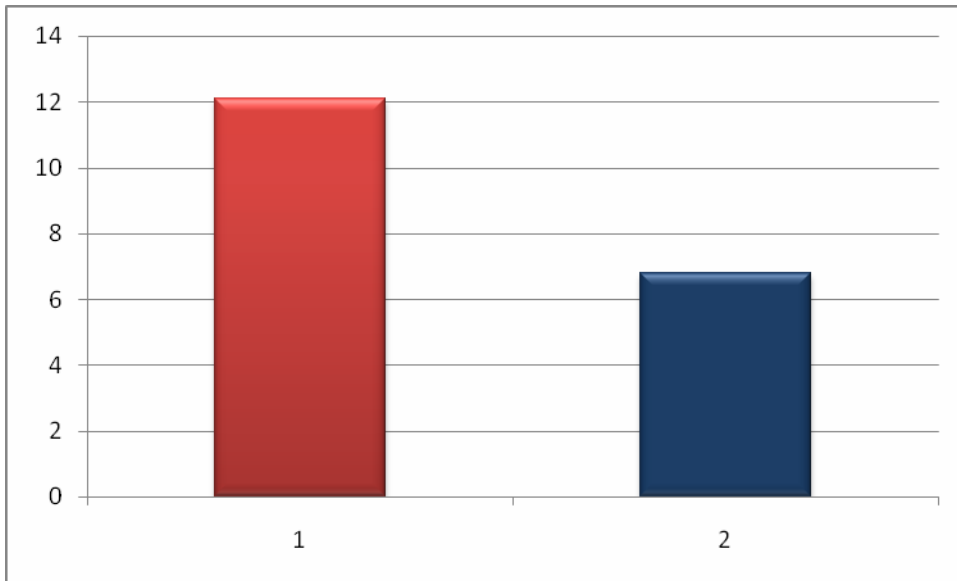


■ FMD% მახვენებელი ჯანმრთელ ინდივიდებში (12.1%)

■ FMD% მახვენებელი პაციენტებში გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით. (6.8%)

გრაფიკი N 2

მხრის არტერიის დიამეტრის ცვლილების მაჩვენებელი (მმ) რეაქტიული ჰიპერემიის დროს ჯანმრთელ ინდივიდებსა და პაციენტებში გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით.



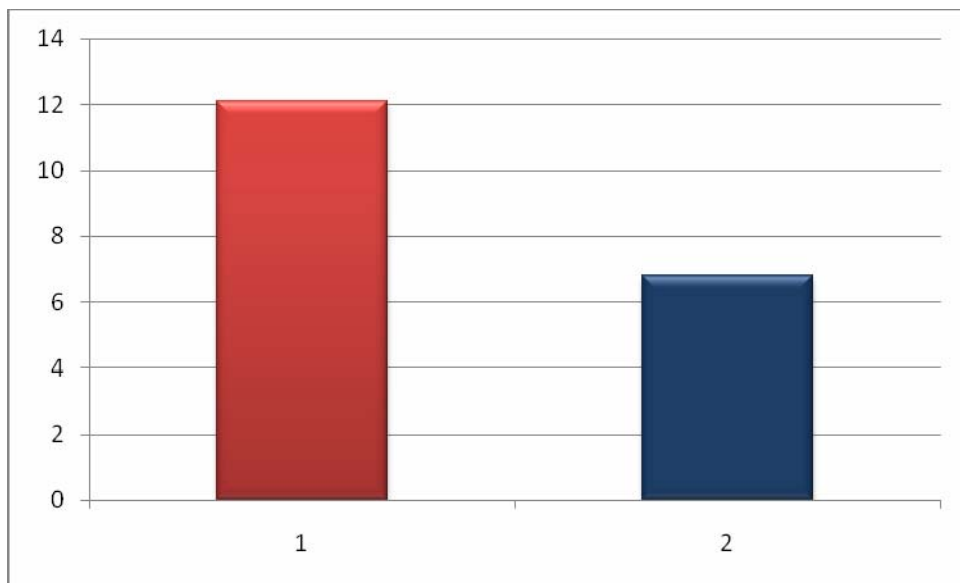
■ მხრის არტერიის დიამეტრის ცვლილების მაჩვენებელი (მმ) ჯანმრთელ ინდივიდებში (0.4მმ)

■ მხრის არტერიის დიამეტრის ცვლილების მაჩვენებელი (მმ) პაციენტებში გადატანილი მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით. (0.2მმ)



გრაფიკი N 3

მხრის არტერიის დიამეტრის ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული დილაციის % მახვენებელი ჯანმრთელ ინდივიდებსა და პაციენტებში გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით.

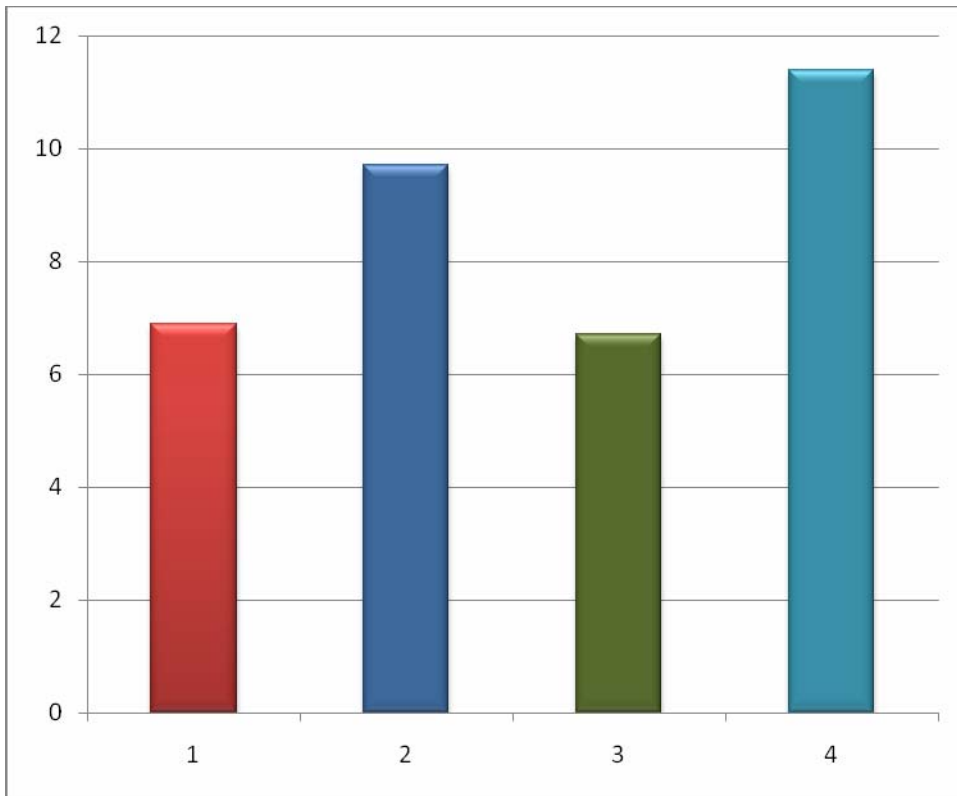


■ მხრის არტერიის დიამეტრის ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული დილაციის % მახვენებელი ჯანმრთელ ინდივიდებში (7.8%)

■ მხრის არტერიის დიამეტრის ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული დილაციის % მახვენებელი პაციენტებში გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით. (7.6%)

გრაფიკი N 4

მხრის არტერიის FMD მონაცემები (%) კვლევის დაწყებისას და მეურნალობიდან 3 თვის შემდეგ პირველ და მეორე ჯგუფებში



■ მხრის არტერიის FMD მონაცემები (%) კვლევის დაწყებისას I ჯგუფში(6.9%)

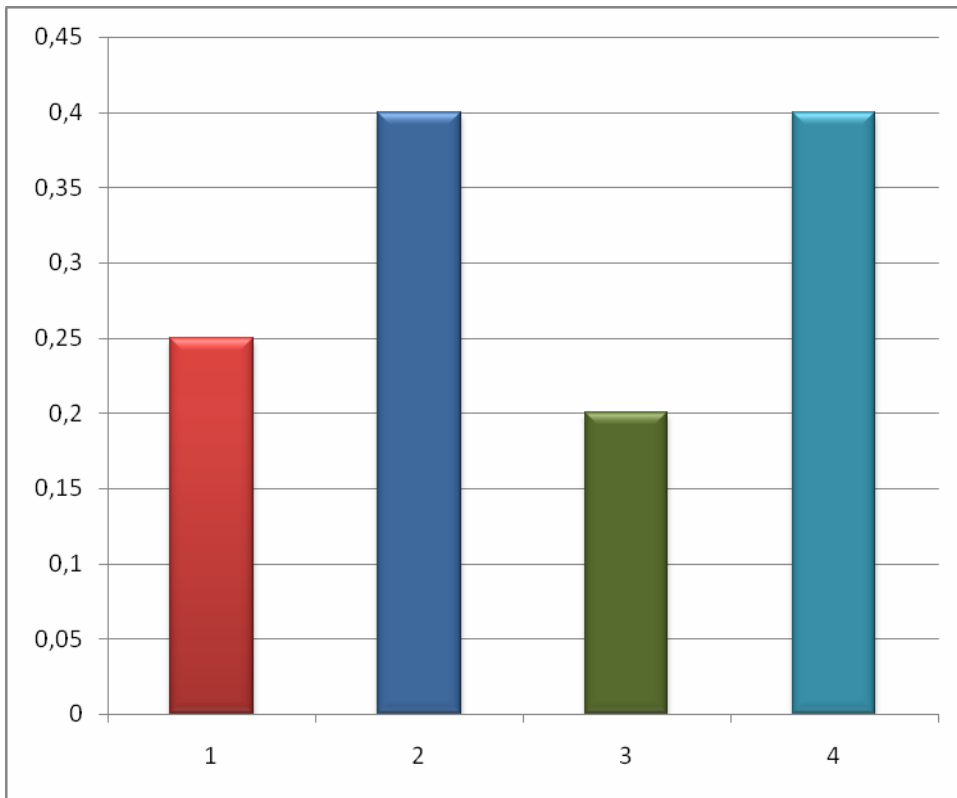
■ მხრის არტერიის მხრის არტერიის FMD მონაცემები (%) მეურნალობიდან 3 თვის შემდეგ პირველ ჯგუფში (9.7%)

■ მხრის არტერიის FMD მონაცემები (%) კვლევის დაწყებისას I ჯგუფში (6.7%)

■ მხრის არტერიის მხრის არტერიის FMD მონაცემები (%) მეურნალობიდან 3 თვის შემდეგ მეორე ჯგუფში (11.4%)

გრაფიკი N 5

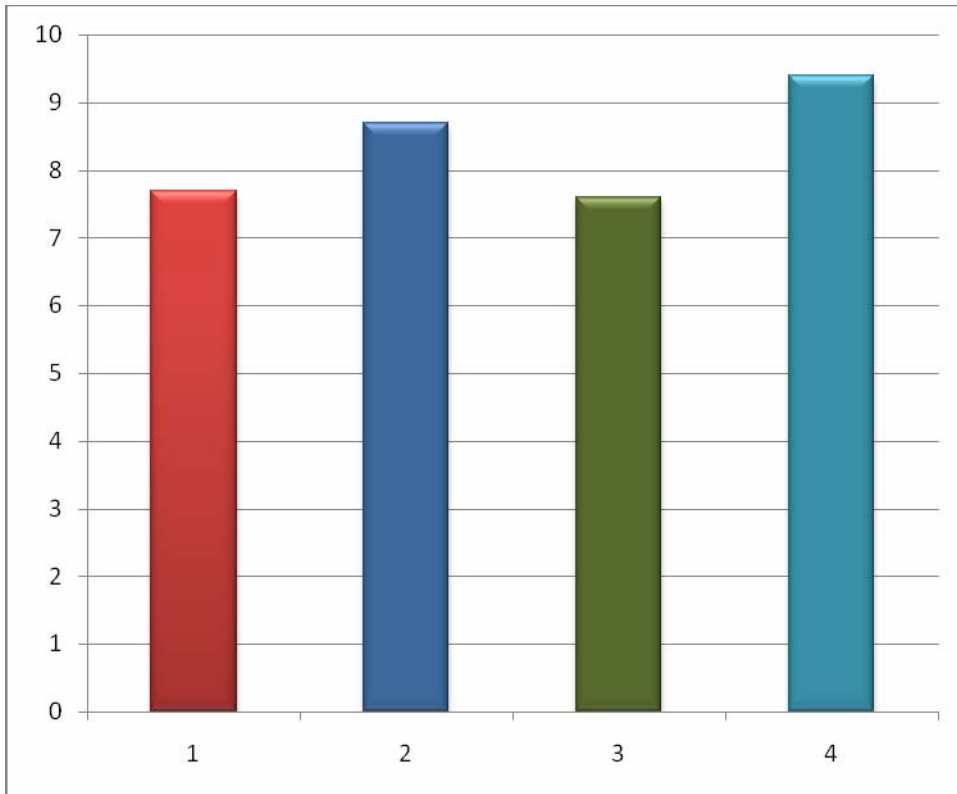
მხრის არტერიის დიამეტრის ცვლილების მაჩვენებელი (მმ) რეაქტიული ჰიპერემიის დროს კვლევის დაწყებისას და მკურნალობის დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ პირველ და მეორე ჯგუფებში



- მხრის არტერიის დიამეტრის ცვლილების მაჩვენებელი (მმ) კვლევის დაწყებისას I ჯგუფში (0.25მმ)
- მხრის არტერიის მხრის არტერიის დიამეტრის ცვლილების მაჩვენებელი (მმ) მკურნალობის დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ პირველ ჯგუფში (0.4მმ)
- მხრის არტერიის დიამეტრის ცვლილების მაჩვენებელი (მმ) კვლევის დაწყებისას I ჯგუფში (0.2მმ)
- მხრის არტერიის მხრის არტერიის დიამეტრის ცვლილების მაჩვენებელი (მმ) მკურნალობის დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ მეორე ჯგუფში (0.4მმ)

გრაფიკი N 6

მხრის არტერიის დიამეტრის ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული დილატაციის % მახვენებელი კვლევის დაწყებისას და მკურნალობის დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ I და II ჯგუფებში.



■ მხრის არტერიის დიამეტრის ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული დილატაციის % მახვენებელი კვლევის დაწყებისას I ჯგუფში (7.7%)

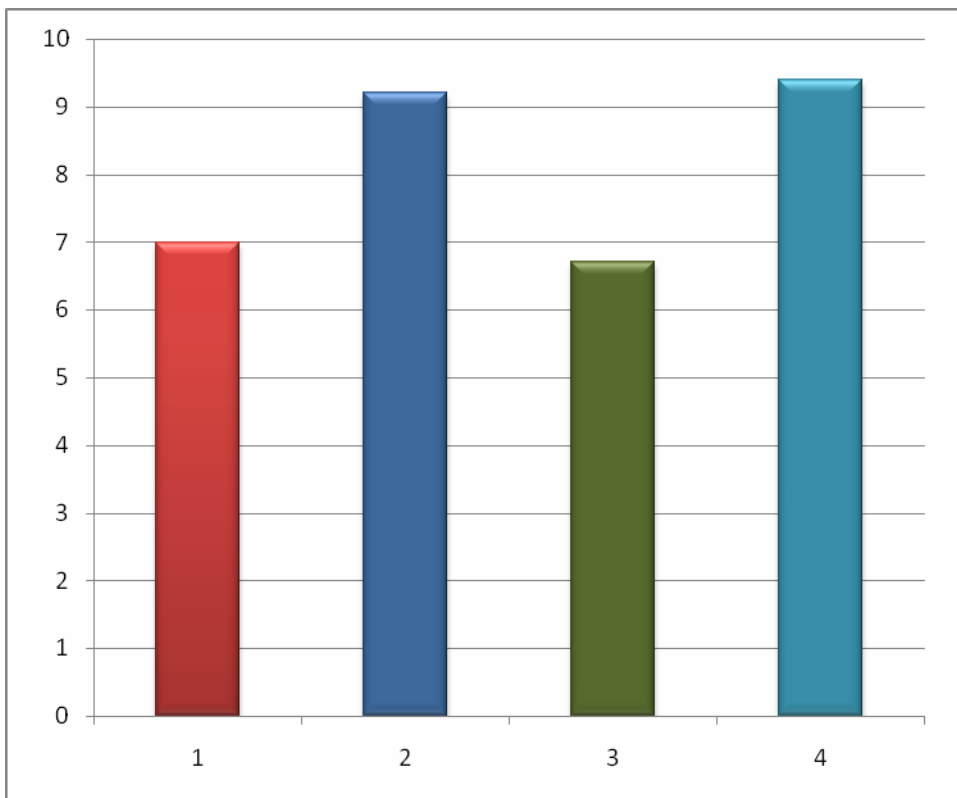
■ მხრის არტერიის დიამეტრის ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული დილატაციის % მახვენებელი მკურნალობიდან 3 თვის შემდეგ II ჯგუფში (7.6%)

■ მხრის არტერიის დიამეტრის ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული დილატაციის % მახვენებელი კვლევის დაწყებისას I ჯგუფში (8.7%)

■ მხრის არტერიის დიამეტრის ნიტროგლიცერინ-დამოკიდებული დილატაციის % მახვენებელი მკურნალობიდან 3 თვის შემდეგ II ჯგუფში (9.4%)

გრაფიკი N 7

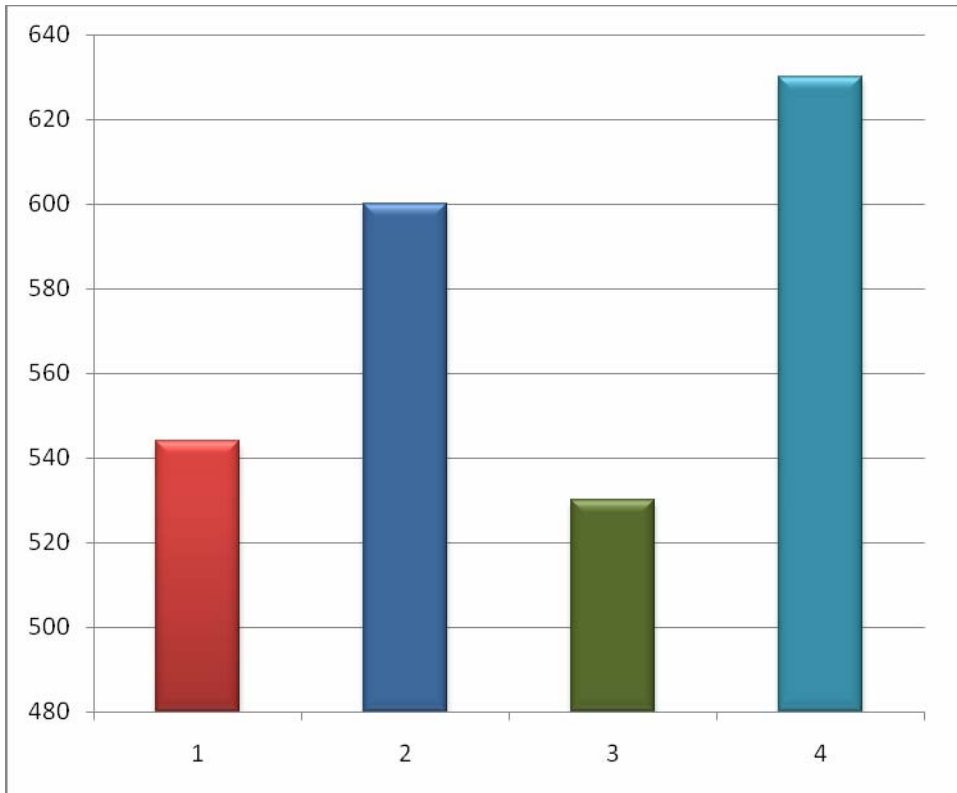
შესრულებული MET-ის რაოდენობა კვლევის დაწყებისას და მკურნალობის დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ პირველ და მეორე ჯგუფებში



- შესრულებული MET-ის რაოდენობა კვლევის დაწყებისას I ჯგუფში (7.0 MET)
- შესრულებული MET-ის რაოდენობა მკურნალობის დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ I ჯგუფში (9.2 MET)
- შესრულებული MET-ის რაოდენობა კვლევის დაწყებისას II ჯგუფში (6.7 MET)
- შესრულებული MET-ის რაოდენობა მკურნალობის დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ II ჯგუფში (9.4 MET)

გრაფიკი N 8

დატვირთვის საერთო ხანგრძლივობა კვლევის დაწყებისას და მკურნალობის დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ პირველ და მეორე ჯგუფებში (წმ)



■ დატვირთვის საერთო ხანგრძლივობა კვლევის დაწყებისას I ჯგუფში (544წმ)

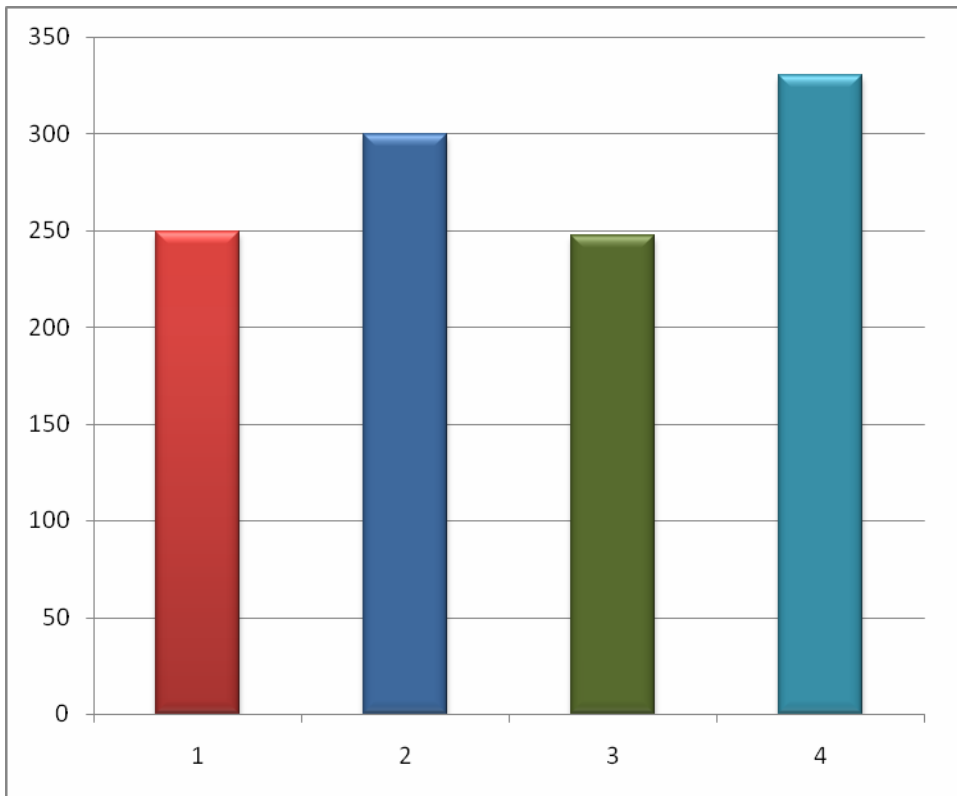
■ დატვირთვის საერთო ხანგრძლივობა მკურნალობის დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ I ჯგუფში (600წმ)

■ დატვირთვის საერთო ხანგრძლივობა კვლევის დაწყებისას II ჯგუფში (530წმ)

■ დატვირთვის საერთო ხანგრძლივობა მკურნალობის დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ II ჯგუფში (630წმ)

გრაფიკი N 9

ST სეგმენტის 1 მმ-ით დეპრესიის დრო კვლევის დაწყებისას და მკურნალობის დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ პირველ და მეორე ჯგუფებში (წმ)



■ ST სეგმენტის 1 მმ-ით დეპრესიის დრო კვლევის დაწყებისას I ჯგუფში (249წმ)

■ ST სეგმენტის 1 მმ-ით დეპრესიის დრო მკურნალობის დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ I ჯგუფში (300წმ)

■ ST სეგმენტის 1 მმ-ით დეპრესიის დრო კვლევის დაწყებისას II ჯგუფში (247წმ)

■ ST სეგმენტის 1 მმ-ით დეპრესიის დრო მკურნალობის დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ II ჯგუფში (330წმ)

1. Braunwald's Heart Disease. 8<sup>th</sup> edition, 2007.
2. Mackay J, Mensah G: Atlas of Heart Disease and Stroke, Geneva, World Health Organization, 2004
3. Weniger WJ, Muller GB, Reiter C, et al: Intimal hyperplasia of the infant parasellar carotid artery: A potential developmental factor in atherosclerosis and SIDS. *Circ Res* 1999; 85:970
4. Arnout J, Hoylaerts MF, Lijnen HR: Haemostasis. *Handb Exp Pharmacol* 2006.1.
5. Taylor SG, Weston AH,. Endothelium-derived hyperpolarizing factor: a new endogenous inhibitor from the vascular endothelium. *Trends pharmacol Sci* 1988; 9: 272-274
6. Van de Voorde J, Vanheel B, Leusen I. Endothelium-dependant relaxation and hyperpolarization in aorta from control and hypertensive rats. *Circ Res* 1992; 70:1-8
7. Fujii K. et al. Decreased endothelium-dependent hyperpolarization to acetylcholine in smooth muscle of the mesenteric artery of spontaneously hypertensive rats. *Circ res* 1992;70:660-669
8. Edwards G et al. K<sup>+</sup> in hyperpolarization in rat arteries. *Nature* 1988;396:269-272
9. Richard V. Different activation of L-arginine pathway by bradikinin, serotonin and clonidine in coronary arteries. *Am j Physiol* 1990; 259:1433-60
10. Moncada S et al . an enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxide to an unsoluble substance that inhibits platelets aggregation. *Nature* 1976; 263:663-669
11. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am JPhysiol* 1986; 250: H1145-9.
12. Calver A et al . Effect of local intra-arterial NG monomethyl-L-Arginine in patients with hypertension: thw nitric oxide dilator mechanism apperars abnormal. *J Hypertens.* 1992; 10: 1025-1031
13. Luscher Tf, vanhoutte Pm. The endothelium: modulator of cardiovascular function. CRC Press 1990, Boca Raton.
14. Yang Z, Krasnici N, Lüscher TF. Endothelin-1 potentiates human smooth muscle cell growth to PDGF: effects of ETA and ETB receptor blockade. *Circulation* 2009, *Circulation* 100:5–8.
15. Spiekerman S., Preuss Ch., Sorrentino S. et al. Angiotensin II Induces Endothelial Xanthine Oxidase Activation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2007;27:943
16. Neutel J. M. Effect of the renin–angiotensin system on the vessel wall: using ACE inhibition to improve endothelial function. *J Human Hyper.* 2004; 18: 599–606



17. Seo B, Oemar BS et al. Both ETA and ETB receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessels. *Circulation* 1994; 89:1203-8
18. Haynes WG, Webb DJ. Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone. *Lancet* 1994;344:852-4
19. Chi JT, Chang HY, Haraldsen G, et al: Endothelial cell diversity revealed by global expression profiling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:10623
20. Durr E, Yu J, Krasinska KM, et al: Direct proteomic mapping of the lung microvascular endothelial cell surface in vivo and in cell culture. *Nat Biotechnol* 2004; 22:985.
21. Davies P. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol rev* 1995; 75:519-560
22. Cooke JP, Rossitch E Jr, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ, Flow activates endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest.* 1991;88:1663-1671
23. Miura H, Wachtel RE, Liu Y et al. flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca(2+) activated K(+) channels. *Circulation* 2001; 103:1992-1998
24. Olesen SP, Clapman DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K<sup>+</sup> current in endothelial cells. *Nature* 1988; 331:168-170
25. Izzo J, Jr. Vasoreactivity and high-risk hypertension. *Current concepts in hypertension.* 1997;2:1-5
26. Cooke JP, Rossitch E Jr, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest.* 1991;88:1663-1671
27. Miura H, Wachtel RE, Liu Y, et al. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca(2+)-activated K(+) channels. *Circulation.* 2001;103:1992-1998.
28. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K<sup>+</sup> current in endothelial cells. *Nature.* 1988;331:168-170
29. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of the endothelium in the vasodilator response to flow in vivo. *Hypertension.* 1985;8:37-44
30. Sun D, Huang A, Smith CJ, et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res.* 1999;85:288-293
31. Walters J, Skene D, Hampton Sh, Ferms G. Biological rhythms, endothelial health and cardiovascular disease. *Med sci Monit* 2003; 9:RA1-RA8
32. Corson MA, James NL, Latta SSE, Nerem RM, Berk BC, Harrison DG. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res.* 1996;79:984-991.
33. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature.* 1999;399:601-605

34. Leeson P, Thorne S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, and Deanfield J. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart* 1997;78:22-27.
35. Schroeder S, Enderle M, Baumbach A, Ossen R, Herdeg C, Kuettner A, and Karsch K. Influence of vessel size, age and body mass index on the flow-mediated dilatation (FMD%) of the brachial artery. *Int J Cardiol* 2000;76:219-225.
36. Herrington D, Fan L, Drum M, Riley W, Pusser B, Crouse J, Burke G, McBurnie M, Morgan T, and Espeland M. Brachial flow-mediated vasodilator responses in population-based research: methods, reproducibility and effects of age, gender and baseline diameter. *J Cardiovasc Risk* 2001;8:319-328.
37. Joannides R, Lacob M, Compagnon P, Laharu A, and Thuillez C. Influence of vascular dimension on gender difference in flow-dependent dilatation of peripheral conduit arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H1262-1269.
38. Gnasso A, Carallo C, Irace C, De Franceschi M, Mattioli P, Motti C, and Cortese C. Association between wall shear stress and flow-mediated vasodilation in healthy men. *Atherosclerosis* 2001;156:171-176.
39. Corretu M, Anderson T, Benjamin D. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the International Brachial artery Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 257-265.
40. Silber H, Ouyang P, Bluemko D, Gupta S, Foo Th, Lima J. why is flow-mediated dilation dependent on arterial size? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H822-H828
41. Pyke K, Dwyer E, Tschakovsky M. Impact of controlling shear rate on flow-mediated dilatation responses in the brachial artery of humans. *J Appl Physiol* 2004;97:499-508.
42. Harris R, Padilla J, Lawrence D, and Wallace J. Variability of flow-mediated dilation measurements with repetitive hyperemia. *Vascular Medicine* 2005;10:1-6.
43. Correti M, Plotchik G, Vogel R. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilation using high frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268:H1397-H1404
44. Ducharme A, Dupuis J, McNicoll S, Harel F, Tardif J. Comparison of nitroglycerin lingual spray and sublingual tablet on time of onset and duration of brachial artery vasodilation in normal subjects. *Am J cardioil* 1999;84:952-954
45. Walters J, Skene D, Hampton Sh, and ferns G. Biological rhythms, endothelial health and cardiovascular disease. *Med Sci* 2003;9:RA1-RA8.

46. Hashimoto M, Akistra M, Eto M, Ishikava M et al . Modulation of endothelial dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995;92: 3431-3435
47. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L. menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 1996; 28:576-582
48. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991.
49. Campia U, Choucair WK, Bryant MB, Waclawiw MA, Cardillo C, Panza JA. Reduced endothelium-dependent and -independent dilation of conductance arteries in African Americans. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 754–760.
50. Kalinowski L, Dobrucki I, Malinski T. Race-specific differences in endothelial function: predisposition of African Americans to vascular diseases. *Circulation.* 2004; 109: 2511–2517
51. Duncker DJ, Bache RJ: Regulation of coronary vasomotor tone under normal conditions and during acute myocardial hypoperfusion. *Pharmacol Ther* 2000; 86:87.
52. Tarpey M. , Frindovich I. Methods of detection of vascular reactive species: nitric oxide, superoxides, hydrogen peroxide and peroxynitrates. *Circ res* 2001;89:224-236
53. Corretti m, Plotnick G, Vogel R. technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequencyultrasound. *Am. J. Physiol.*1995;268: H1397-H1404
54. Celermajer D, Adams M, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A and Deanfield J. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in health young adults. *N Eng J med* 1996; 334:150-154.
55. Sorenson k, Cellenjer D, Spiegelhalter D, Georgakopoulos d, Robinson J, Thomas o and deanfield J. Non-invasive measure of human . endothelium-dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart j* 1995: 74:247-253.
56. Celermajer D, Sorensen K, Gooch V, Spiegelhalter D, Miller O, Sullivan I, Lloyd I and Deanfield J. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-1115
57. Bots M, Westernik J, Rabelink T, Konig E. assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *European heart journal* 2005; 26:363-368.
58. Hedbald B, Ogren M, Janson I, Isacasson S, Lindell S. low pulse-wave amplitude during reactive leg hyperemia: an independent, early marker for ischemic heart disease and death: results

- from the 21-year follow-up of the prospective cohort study” Men born in 1914”, Malmo, Sweden. *J Inter med* 1994;236:161-168 .
59. Neunteufl T, Heber S, katzenschlager R, wolf g, kostner k, Maurer g, weidinger F. late prognostic value of flow-mediated dialteion of brachial artery of patients with chest pain. *Am J cardiol* 2000; 86:207-2010
60. Perticone F, Ceravolo r, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzavara a, Ferraro A, Chello M et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:191-196.
61. Heitzer T, Schlinzig k, Meinertz t. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104:2673-2678
62. Suwaidi J, hamasaki Sh, Higano S, Nishimura R, Holmes D , Lerman A. long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial disfunction. *Circulation* 2000;101: 948-954
63. Linder L, kiowski W, buhler F, Luscr T. Indirect evidence for the release of endothelium-derived relaxing factor in the human forearm circulation in vivo: blunted response in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81:1762-1767.
64. Kinlay S, Ganz p. Relation between endothelial dysfunction and the acute coronary syndrome: implication for therapy. *Am j of Cardiol* 2000; 86 (89 suppl 2) 10J-14J
65. Hadi AR, Carr C.S et al. Endothelial Dysfunction: Cardiovascular Risk Factors, Therapy, and Outcome. *Vasc Health Risk Manag.* 2005; 1(3): 183–198.
66. Lind L, Fors N, Hall J, Marttal K, stenborg A. A comparison of three different methods to evaluate endothelail dependent vasodilation in the elderly. ThePprospective Investigation of the Vasculature of the Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:2368-2375
67. Treasure CB, et al. Hypertension and lert ventricle hypertrophy are associated with impaired endothelium-derived vazodilation. *Circulation* 1993; 86: 86-93
68. Moenz A, Goovaerts I, Claeys M, Vrints C. flow-mediated vasodilation. A diagnostic instrument of an experimental tool? *Chest* 2005; 127:2254-2263
69. Lind L, Fors N, Hall J, Marttal K, stenborg A. A comparison of three different methods to evaluate endothelail dependent vasodilation in the elderly. ThePprospective Investigation of the Vasculature of the Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2368-2375

70. Liyama K, Nagano M, Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography. *Am Heart J* 1996; 132:779-782.
71. Laurent S, Lacolley P, Brunel P. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiol* 1990;258:H104-1011.
72. Kuvin J, Patel A, Sliney K, Pandian N, Rand W, Udelson J, and Karas R. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1843-1849.
73. Giannattasio C, Achilli F, Grappiolo A, Failla M, Meles E, Gentile G, Calchera I, Capra A, Baglivo J, Vincenzi A, Sala L, and Mancina G. Radial artery flow-mediated dilatation in heart failure patients: effects of pharmacological and nonpharmacological treatment. *Hypertension* 2001;38:1451-1455.
74. Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Loss of flow-dependent coronary artery in patients with hypertension. *Circulation* 1995;91:1624-1628.
75. Cockcroft J, Chowienczyk P, Benjamin N, and Ritter J. Preserved endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1995;332:1455-1461.
76. Sainani G, Maru V. Role of endothelial cell dysfunction in essential hypertension. *JAPI* 2004; 52:966-969.
77. Benjamin E, Larson M, Keyes M, Mitchell G, Vasani R, Keaney J Jr, Lehman B, Fan S, Osypiuk E, and Vita J. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;109:613-619.
78. Kruth HS: Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13:483.
79. Williams KJ, Tabas I: Lipoprotein retention—and clues for atheroma regression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1536.
80. Nievelstein PF, Fogelman AM, Mottino G, Frank JS: Lipid accumulation in rabbit aortic intima 2 hours after bolus infusion of low-density lipoprotein. A deep-etch and immunolocalization study of ultrarapidly frozen tissue. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1795-1805.
81. Heinecke JW: Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91:12A
82. Griendling KK: Novel NAD(P)H oxidases in the cardiovascular system. *Heart* 2004; 90:491.
83. Griendling KK: ATVB in focus: Redox mechanisms in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:272.

84. Lyle AN, Griendling KK: Modulation of vascular smooth muscle signaling by reactive oxygen species. *Physiology (Bethesda)* 2006; 21:269.
85. Cybulsky MI, Won D, Haidari M: Leukocyte recruitment to atherosclerotic lesions. *Can J Cardiol* 2004; 20 (Suppl B):24B
86. Faggiotto A, Ross R, Harker L: Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Changes that lead to fatty streak formation. *Arteriosclerosis* 1984; 4:323-340.
87. Ley K: The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med* 2003; 9:26
88. Tacke F, Alvarez D, Kaplan TJ, et al: Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 2007; 117:185.
89. Swirski FK, Libby P, Aikawa E, et al: Ly-6C monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata. *J Clin Invest* 2007; 117:195.
90. Gordon S: Macrophage heterogeneity and tissue lipids. *J Clin Invest* 2007; 117:89.
91. 24. Charo IF, Ransohoff RM: The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006; 354:610
92. Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868
93. Parmar KM, Larman HB, Dai G, et al. Integration of flow-dependent endothelial phenotypes by Kruppel-like factor 2. *J Clin Invest* 2006; 116:49
94. Libby P, Aikawa M, Jain MK: Vascular endothelium and atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol* 2006; 285:
95. SenBanerjee S, Lin Z, Atkins GB, et al. KLF2 is a novel transcriptional regulator of endothelial proinflammatory activation. *J Exp Med* 2004; 199:1305.
96. Yamawaki H, Pan S, Lee RT, et al. Fluid shear stress inhibits vascular inflammation by decreasing thioredoxin-interacting protein in endothelial cells. *J Clin Invest* 2005; 115:733.
97. Miller YI, Chang MK, Binder CJ, et al. Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:437.
98. van Berkel TJ, Out R, Hoekstra M, et al. Scavenger receptors: Friend or foe in atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol* 2005; 16:525.
99. Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* 1997; 386:73.
100. 34. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91:281.
101. Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, et al. Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med* 2002; 8:1218.

102. Libby P, Ridker PM: Inflammation and atherothrombosis: From population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:A33.
103. Hansson GK: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685
104. Hansson GK, Libby P: The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:508
105. Hansson G, Libby P, Schoenbeck U, Yan Z-Q. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 91:281-291, 2002
106. Pinderski LJ, Fischbein MP, Subbanagounder G, et al: Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient Mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ Res* 2002; 90:1064.
107. Hansson GK, Robertson AK: TGF-beta in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:e137
108. Hansson GK: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685
109. Manabe I, Nagai R: Regulation of smooth muscle phenotype. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5:214
110. Littlewood TD, Bennett MR: Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:469
111. Geng YJ, Libby P: Progression of atheroma: A struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1370.
112. Boyle JJ, Weissberg PL, Bennett MR: Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Promotes Macrophage-Induced Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis by Direct and Autocrine Mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1553.
113. Clarke MC, Figg N, Maguire JJ, et al: Apoptosis of vascular smooth muscle cells induces features of plaque vulnerability in atherosclerosis. *Nat Med* 2006; 12:1075.
114. Wight TN, Merrilees MJ: Proteoglycans in atherosclerosis and restenosis: key roles for versican. *Circ Res* 2004; 94:1158.
115. Dollery CM, Libby P: Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovasc Res* 2006; 69:625
116. Pipp F, Heil M, Issbrucker K, et al. VEGFR-1-selective VEGF homologue PlGF is arteriogenic: Evidence for a monocyte-mediated mechanism. *Circ Res* 2003; 92:378.

117. Moulton KS: Angiogenesis in atherosclerosis: Gathering evidence beyond speculation. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17:548
118. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque Hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003; 349:2316.
119. Brogi E, Winkles JA, Underwood R, et al. Distinct patterns of expression of fibroblast growth factors and their receptors in human atheroma and non-atherosclerotic arteries: Association of acidic FGF with plaque microvessels and macrophages. *J Clin Invest* 92:2408-2418, 1993
120. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, et al. Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:11201
121. Libby P, Theroux P: Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111:3481.
122. Virmani R, Burke AP, Farb A, et al: Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:C13M
123. Bezerra HG, Higuchi ML, Gutierrez PS, et al. Atheromas that cause fatal thrombosis are usually large and frequently accompanied by vessel enlargement. *Cardiovasc Pathol* 10:189-196, 2001.
124. Bezerra HG, Higuchi ML, Gutierrez PS, et al. Atheromas that cause fatal thrombosis are usually large and frequently accompanied by vessel enlargement. *Cardiovasc Pathol* 10:189-196, 2001.
125. Virmani R, Burke AP, Farb A, et al: Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:C13
126. Libby P: The molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 91:2844-2850, 1995.
127. Geng YJ, Libby P: Progression of atheroma: A struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1370.
128. Clarke MC, Figg N, Maguire JJ, et al. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induces features of plaque vulnerability in atherosclerosis. *Nat Med* 2006; 12:1075
129. Libby P, Aikawa M: Stabilization of atherosclerotic plaques: New mechanisms and clinical targets. *Nat Med* 2002; 8:1257.
130. Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, et al. Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: Involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1309



131. Faggiotto A, Ross R: Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. II. Fatty streak conversion to fibrous plaque. *Arteriosclerosis* 341-356, 1984;
132. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 93:1354, 1996.)
133. Libby P: The molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 91:2844-2850, 1995.
134. Hiltunen TP, Luoma JS, Nikkari T, Yla-Herttuala S: Expression of LDL receptor, VLDL receptor, LDL receptor-related protein, and scavenger receptor in rabbit atherosclerotic lesions: Marked induction of scavenger receptor and VLDL receptor expression during lesion development. *Circulation* 1998; 97:1079
135. Nimpf J, Schneider WJ: The VLDL receptor: An LDL receptor relative with eight ligand binding repeats, LR8. *Atherosclerosis* 1998; 141:191
136. Mahley RW, Ji ZS: Remnant lipoprotein metabolism: Key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E. *J Lipid Res* 1999; 40:1.
137. Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al: An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* 1997; 386:73.
138. Brown ML, Ramprasad MP, Umeda PK, et al. A macrophage receptor for apolipoprotein B48: Cloning, expression, and atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:7488.
139. De Man FH, de Beer F, van der Laarse A, et al. Lipolysis of very low density lipoproteins by heparan sulfate proteoglycan-bound lipoprotein lipase. *J Lipid Res* 1997; 38:2465.
140. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, et al. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996; 271:518.
141. Krimbou L, Hassan HH, Blain S, et al. Biogenesis and speciation of nascent apo AI-containing particles in various cell lines. *J Lipid Res* 2005; 46:1668.
142. Timmins JM, Lee JY, Boudyguina E, et al. Targeted inactivation of hepatic ABCA1 causes profound hypoalphalipoproteinemia and kidney hypercatabolism of apoA-I. *J Clin Invest* 2005; 115:1333.
143. Brunham LR, Kruit JK, Iqbal J, et al. Intestinal ABCA1 directly contributes to HDL biogenesis in vivo. *J Clin Invest* 2006; 116:1052 .
144. Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction: Universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* 2007;28, 230–268

145. Quyyumi AA, Dakak D et al. Nitric Oxide activity in the atherosclerotic human coronarocirculation. *Journal of American college of Cardiology* 1997; 29:308-317
146. Cosentino F, Patton S, d'Uscio LV et al. Tetrahydrobiopterin alters superoxide and nitric oxide release in prehypertensive rats. *J. Clin Invest* 1998; 101:1530-7
147. Pauwels PG, Gammeron W, Van Lommen GV et al. The receptor binding profile of the new antihypertensive agent Nebivolol and its stereoisomers compared with various adrenergic blockers. *Mol Pharmacol* 1988; 34: 843-51.
148. Caymol G, Poirier JM, Carrupt P et al. Pharmacokinetics of beta-adrenoceptor blockers in obese and normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 563-70.
149. Leysen JE, Pauwels PG, Gammeron W et al. The receptor binding profile of the new antihypertensive agent nebivolol and its stereoisomers compared with various beta-adrenergic blockers. *Drug Invest* 1991;3(1):120-1
150. Janssens JW. Pharmacology of Nebivolol. *J. Pharm. Belg* 1992; 47:323-7
151. Cleophas JT. Experimental evidences of selective antagonistic action of nebivolol on beta-1 adrenergic receptors. *J Clin Med* 1998; 2:2-8
152. Clerck, F., Van Gorp, L., Loots, W., Janssen, P.A. Differential effects of nebivolol, *Eur J Pharmacol* 1989; 159: 89-95.
153. Cockcroft JR, Chowienzyk PJ, Brett SE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;274:1067-1071.
154. Janssen PML, Zeitz O, Hasenfuss G. Transient and sustained impacts of hydroxyl radicals on sarcoplasmic reticulum function: protective effects of nebivolol. *Eur J Pharmacol.* 1999;366:223-232.
155. Van de Water A, Janssens W, van Neuten J, Xhonneux R, de Cree J. Pharmacological and haemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent and selective  $\beta$ 1-adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988;11:552-563.
156. Mason RP, Kubant R, Jacob RF, Walter MF, Boychuk B, Malinski T. Effect of nebivolol on endothelial nitric oxide and peroxynitrite release in hypertensive animals: Role of antioxidant activity. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006 ;48(1):862-9
157. Janssen PML, Zeitz O, Hasenfuss G. Transient and sustained impacts of hydroxyl radicals on sarcoplasmic reticulum function: protective effects of nebivolol. *Eur J Pharmacol.* 1999;366:223-232.

158. Mason RP. Targeting Nitric-Oxide with drug therapy. *J. Clin Hypertension*. 2006-12, 8(12 suppl. 4) 40-52
159. Preston Mason, Kalinowski L. et al. Nebivolol Reduces Nitroxidative Stress and Restores Nitric Oxide Bioavailability in Endothelium of Black Americans. *Circulation*. 2005;112:3795-3801
160. Evangelista S, Garbin U, Pasini AF, Stranieri C, Boccioletti V, Cominacini L. Effect of dl-nebivolol, its enantiomers and metabolites on the intracellular production of superoxide and nitric oxide in human endothelial cells. *Pharmacological Research*. 2007;55(4):303–309.
161. Oelze M, Daiber A, Brandes RP, et al. Nebivolol prevents NADPH oxidase mediated superoxide formation and endothelial dysfunction in angiotensin II-treated rats. *Hypertension*. 2006;48(4):677–684.
162. Babior BM. NADPH oxidase: an update. *Blood*. 1999;93(5):1464–1476.
163. Groot AA, Mathy M-J, van Zwieten PA, Peters SLM. Antioxidant activity of nebivolol in the rat aorta. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2004;43(1):148–153.
164. Griending KK. NADPH oxidases: new regulators of old functions. *Antioxid Redox Signal*. 2006; 8:1443–1445.
165. Dominikzak AF., Quilley J., Bohr DF. Constriction and Relaxation of Rat Aorta in Response of ATP. *Am. J. Physiol* 1991: 261 – H 243-H251,
166. Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, Jankowski M, Martyniec L, Angielski S, Malinski T. Third-generation b-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation*. 2003; 107: 2747–2752. 2.
167. Parenti A, Filippi S, Amerini S, Granger HJ, Fazzini A, Ledda F. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Feb;292(2):698-703.
168. Kakoki M, Hirata Y, Hayakawa H, et al. Effects of vasodilatory b-adrenoceptor antagonists on endothelium-derived nitric oxide release in rat kidney. *Hypertension*. 1999;33:467– 471.
169. Cominacini L., Pasini A. F., Nava C. et al. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42:1838-1844
170. Martijn A. W. Broeders, Pieter A. Doevendans, Bas C. A. M. Bekkers, Ronald Bronsaer et al. Nebivolol: A Third-Generation  $\beta$ -Blocker That Augments Vascular Nitric Oxide Release. Endothelial  $\beta_2$ -Adrenergic Receptor–Mediated Nitric Oxide Production. *Circulation*. 2000;102:677-684

171. Troost R. et al. Nebivolol decreases systemic oxidative stress in Healthy volunteers. *Br. J. pharmacy.* 2000, 50:377-379
172. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharamcol Exp Ther.* 1995;274:1067–71.
173. Dawes M, Brett SE, Chowienczyk PJ, et al. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48:460–3..
174. Mollnau H., Schulz E et al. Nebivolol Prevents Vascular NOS III Uncoupling in Experimental Hyperlipidemia and Inhibits NADPH Oxidase Activity in Inflammatory Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2003; 23: 615-621
175. Sorrentino S. A., Doeris C et al. Nebivolol Exerts Beneficial Effects on Endothelial Function, Early Endothelial Progenitor Cells, Myocardial Neovascularization, and Left Ventricular Dysfunction Early After Myocardial Infarction Beyond Conventional  $\beta$ 1-Blockade. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:601-611,
176. Li H., Witte K., August M. et al. Reversal of Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling and Up-Regulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression Lowers Blood Pressure in Hypertensive Rats . *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2536-2544
177. Saito Y; Yoshida S; Nakaya N; Hata Y; Goto Y (Jul-Aug 1991). "Comparison between morning and evening doses of simvastatin in hyperlipidemic subjects. A double-blind comparative study". *Arterioscler Thromb* 11 (4): 816–26. PMID 2065035.
178. Wallace A; Chinn D; Rubin G. "Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial". *British Medical Journal* 2003; 327 (7418): 788
179. Cilla DD Jr; Gibson DM; Whitfield LR; Sedman AJ . "Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening". *Journal of Clinical Pharmacology* 1996; 36 (7): 604–9.
180. Ma PT, Gil G, Südhof TC, Bilheimer DW, Goldstein JL, Brown MS (1986). "Mevinolin, an inhibitor of cholesterol synthesis, induces mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of hamsters and rabbits" (PDF). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83 (21): 8370–4.
181. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem.* 1998; 273:24266–24271.
182. . Laufs U, Endres M, Stagliano N, Amin-Hanjani S, Chui DS, Yang SX, Simoncini T, Yamada M, Rabkin E, Allen PG, Huang PL, Bohm M, Schoen FJ, Moskowitz MA, Liao JK.

- Neuroprotection mediated by changes in the endothelial actin cytoskeleton. *J Clin Invest.* 2000;106: 15–24
183. Guerard P, Rakotoniaina Z, Goirand F, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, pravastatin, prevents the development of monocrotaline-induced pulmonary hypertension in the rat through reduction of endothelial cell apoptosis and over expression of eNOS. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2006;373(6):401–14
184. Guerard P, Rakotoniaina Kosmidou et al. Statin Treatment and 3' Polyadenylation of eNOS mRNA . *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2007;27:264
185. Z, Goirand F, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, pravastatin, prevents the development of monocrotaline-induced pulmonary hypertension in the rat through reduction of endothelial cell apoptosis and over expression of eNOS. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2006;373(6):401–14
186. Girgis RE, Mozammel S, Champion HC, et al. Regression of chronic hypoxic pulmonary hypertension by simvastatin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;292(5):L1105–10.
187. Aznar J, Estelles A. Role of plasminogen activator inhibitor type 1 in the pathogenesis of coronary artery diseases. *Haemostasis.* 1994; 24: 243–251.
188. Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 556–562.
189. Dangas G, Smith DA, Unger AH, Shao JH, Meraj P, Fier C, Cohen AM, Fallon JT, Badimon JJ, Ambrose JA. Pravastatin: an antithrombotic effect independent of the cholesterol-lowering effect. *Thromb Haemost.* 2000; 83: 688–692.
190. Bevilacqua M, Bettica P, Milani M, Vago T, Rogolino A, Righini V, Santoli E, Norbiato G. Effect of fluvastatin on lipids and fibrinolysis in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1997; 79: 84–87
191. Wassmann S, Laufs U, Muller K, Konkol C, Ahlbory K, Baumer AT, Linz W, Bohm M, Nickenig G. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22: 300–305.
192. Vecchione C, Brandes RP. Withdrawal of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors elicits oxidative stress and induces endothelial dysfunction in mice. *Circ Res.* 2002; 91:173–179.
193. Matsubara T, Ziff M. Increased superoxide anion release from human endothelial cells in response to cytokines. *J Immunol.* 1986;137: 3295–3298.

194. Delbosc S, Morena M, Djouad F, Ledoucen C, Descomps B, Cristol JP. Statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, are able to reduce superoxide anion production by NADPH oxidase in THP-1-derived monocytes. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;40: 611–617.
195. Rikitake Y, Liao JK. Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Circ Res.* 2005;97:1232–5
196. Mraiche F, Cena J, Das D, Vollrath B. Effects of statins on vascular function of endothelin-1. *Br J Pharmacol.* 2005;144(5):715-26.
197. Munro E, Patel M, Chan P, et al. Inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation by lovastatin: the role of isoprenoid intermediates of cholesterol synthesis. *Eur J Clin Invest.* 1994; 24:766–72.
198. Unlu S, Clunn G, Schachter M, Demoliou-Mason C, Hughes AD. Action of an HMG CoA reductase inhibitor, lovastatin, on apoptosis of untransformed and ts-SV40 transformed human smooth muscle cells derived from saphenous vein. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;38:161–73.
199. Negre-Aminou P, van Vliet AK, van EM, van Thiel GC, van Leeuwen RE, Cohen LH. Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA reductase inhibitors; comparison with other human cell types. *Biochim Biophys Acta.* 1997;1345:259–68.
200. Corsini A, Pazzucconi F, Arnaboldi L, et al. Direct effects of statins on the vascular wall. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;31:773–8.
201. Sindermann JR, Fan L, Weigel KA, et al. Differences in the effects of HMG-CoA reductase inhibitors on proliferation and viability of smooth muscle cells in culture. *Atheroscler.* 2000;150:331–41.
- 202 Corsini A, Mazzotti M, Raiteri M, et al. Relationship between mevalonate pathway and arterial myocyte proliferation: *in vitro* studies with inhibitors of HMG-CoA reductase. *Athero.* 1993;101:117–25.
- 203 Mack CP, Somlyo AV, Hautmann M, Somlyo AP, Owens GK. Smooth muscle differentiation marker gene expression is regulated by RhoA-mediated actin polymerization. *J Biol Chem.* 2001;276:341–7.
204. Risau W., Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T. Mechanisms of angiogenesis. *Nature.* 1997;386:671–674.
- Witzenbichler B, Schattman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997;275:964–967.
205. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, Kearne M, Magner M, Isner JM. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res.* 1999;85:221–228.

- 206.. Bhattacharya V, McSweeney PA, Shi Q, Bruno B, Ishida A, Nash R, Storb RF, Sauvage LR, Hammond WP, Wu MH. Enhanced endothelialization and microvessel formation in polyester grafts seeded with CD34 bone marrow cells. *Blood*. 2000;95:581–585.
- 207.. Murohara T, Ikeda H, Duan J, Shintani S, Sasaki K, Eguchi H, Onitsuka I, Matsui K, Imaizumi T. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. *J Clin Invest*. 2000;105:1527–1536.
208. Kawamoto A, Gwon HC, Iwaguro H, Yamaguchi JI, Uchida S, Masuda H, Silver M, Ma H, Kearney M, Isner JM, Asahara T. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation*. 2001;103:634–637.
- 209.. Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y, Uchida S, Masuda H, Kawamoto A, Walsh K, Isner JM, Asahara T, HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest*. 2001;108:399–405.
210. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, Mildner-Rihm C, Adler K, Tiemann M, Rutten H, Fichtlscherer S, Martin H, Zeiher AM. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest*. 2001;108:391–397.
211. Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, Kirchmair R, Silver M, Murayama T, Nishimura H, Losordo DW, Asahara T, Isner JM. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation*. 2002;105:3017–3024.
212. Libby P, Aikawa M. Mechanisms of plaque stabilization with statins. *Am J Cardiol*. 2003;91(suppl):4B–8B.
213. Newby AC, Zaltsman AB. Fibrous cap formation or destruction—the critical importance of vascular smooth muscle cell proliferation, migration and matrix formation. *Cardiovasc Res*. 1999;41:345–60.
214. Vincent L, Chen W, Hong L, Mirshahi F, Mishal Z, MirshahiKhorassani T, Vannier JP, Soria J, Soria C. Inhibition of endothelial cell migration by cerivastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor: contribution to its anti-angiogenic effect. *FEBS Lett*. 2001;495:159–166.
215. Park HJ, Kong D, Iruela-Arispe L, Begley U, Tang D, Galper JB. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA. *Circ Res*. 2002;91:143–150.
216. Urbich C, Dernbach E, Zeiher AM, Dimmeler S. Double-edged role of statins in angiogenesis signaling. *Circ Res*. 2002;90:737–744.
217. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*. 1999; 138:S419–420.

218. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995;91:2844–2850.
219. Niwa S, Totsuka T, Hayashi S. Inhibitory effect of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on the expression of adhesion molecules on human monocyte cell line. *Int J Immunopharmacol*. 1996;18: 669–675.
220. Rezaie-Majd A, Maca T, Bucek RA, Valent P, Muller MR, Husslein P, Kashanipour A, Minar E, Baghestanian M. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1194–1199.
221. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001;344:1959–1965.
- 222.. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today*. 1994;15:74–80.
223. TREND: Trial on Reversing Endothelial Dysfunction
224. HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation study
225. SOLVD: Studies Of Left Ventricular Dysfunction
226. Shaw S, Barton M, et al. Losartan but not verapamil inhibits angiotensin II-induced tissue endothelial-1 increase: role of blood pressure and endothelial function. *Hypertension* (1998) 31:1305–1310.
227. Yang Z, Krasnici N, Lüscher TF, Endothelin-1 potentiates human smooth muscle cell growth to PDGF: effects of ETA and ETB receptor blockade *Circulation* 2009; 100:5–8
228. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (trial on reversing endothelial dysfunction) study. *Circulation* 1996; 94:258–265.
229. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293–302.
230. Hardingham GE, Cruzalegui FH, Chawla S, Bading H. Mechanisms controlling gene expression by nuclear calcium signals. *Cell Calcium*. 1998;23:131–4.
231. Xie L, Clunn GF, Lynn JS, Hughes AD. Role of intracellular calcium ( $[Ca^{2+}]_i$ ) and tyrosine phosphorylation in adhesion of cultured vascular smooth muscle cells to fibrinogen. *Cardiovasc Res*. 1998;39:475–84.
232. Scherberich A, Campos-Toimil M, Ronde P, Takeda K, Beretz A. Migration of human vascular smooth muscle cells involves serum-dependent repeated cytosolic calcium transients. *J Cell Sci*. 2000;113(Pt 4):653–62.



233. Shukla N, Rowe D, Hinton J, Angelini GD, Jeremy JY. Calcium and the replication of human vascular smooth muscle cells: studies on the activation and translocation of extracellular signal regulated kinase (ERK) and cyclin D1 expression. *Eur J Pharmacol.* 2005;509:21–30. 234.
234. Handley DA, Van Valen RG, Melden MK, Saunders RN. Suppression of rat carotid lesion development by the calcium channel blocker PN 200-110. *Am J Pathol.* 1986;124:88–93.
235. Jackson CL, Bush RC, Bowyer DE. Inhibitory effect of calcium antagonists on balloon catheter-induced arterial smooth muscle cell proliferation and lesion size. *Atheroscler.* 1988;69:115–22.
236. Nayler WG. Review of preclinical data of calcium channel blockers and atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999;33 (Suppl 2):S7–11.
237. Candido R, Allen TJ, Lassila M, et al. Irbesartan but not amlodipine suppresses diabetes-associated atherosclerosis. *Circ.* 2004;109:1536–42
238. Delsing DJ, Jukema JW, van de Wiel MA, et al. Differential effects of amlodipine and atorvastatin treatment and their combination on atherosclerosis in ApoE\*3-Leiden transgenic mice. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;42:63–70.
239. Cristofori P, Lanzoni A, Quartaroli M, et al. The calcium-channel blocker lacidipine reduces the development of atherosclerotic lesions in the apoE-deficient mouse. *J Hypertens.* 2000;18:1429-36.
240. Cristofori P, Crivellente F, Campagnola M, et al. Reduced progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice treated with lacidipine is associated with a decreased susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation. *Int J Exp Pathol.* 2004;85:105–14.
241. Jackson CL, Bush RC, Bowyer DE. Mechanism of antiatherogenic action of calcium antagonists. *Atheroscler.* 1989;80:17–26.
242. Waters D, Lesperance J, Francetich M, et al. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. *Circ.* 1990;82:1940–53
243. Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul W, Hecker H, Jost S, Deckers JW., INTACT Group Investigators Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). *Lancet.* 1990; 335:1109–13.
244. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators.

245. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2217–25.
246. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. Absolute and relative changes in carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques during long-term antihypertensive treatment: further results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2004;22:1201–12.
247. Zanchetti A, Rosei EA, Dal PC, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens*. 1998;16:1667–76.
248. Stanton AV, Chapman JN, Mayet J, et al. Effects of blood pressure lowering with amlodipine or lisinopril on vascular structure of the common carotid artery. *Clin Sci (Lond)* 2001;101:455–64.
249. Mancia G, Brown M, Castaigne A, et al. Outcomes with nifedipine GITS or Coamilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension*. 2003 Mar;41(3):431-6
250. Patel MK, Clunn GF, Lymn JS, Austin O, Hughes AD. Effect of serum withdrawal on the contribution of L-type calcium channels (CaV1.2) to intracellular Ca<sup>2+</sup> responses and chemotaxis in cultured human vascular smooth muscle cells. *Br J Pharmacol*. 2005;145:811–7
251. Quignard JF, Harricane MC, Menard C, et al. Transient down-regulation of L-type Ca (2+) channel and dystrophin expression after balloon injury in rat aortic cells. *Cardiovasc Res*. 2001;49:177–88.
252. Qin L-Z, Nishimura H. Ca<sup>2+</sup> signalling in fowl aortic smooth muscle increases during maturation but is impaired in neointimal plaques. *J Exp Biol*. 1999;201:1695–705.
253. Kumar B, Dreja K, Shah SS, et al. Upregulated TRPC1 channel in vascular injury in vivo and its role in human neointimal hyperplasia. *Circ Res*. 2006;98:557–63.
254. Maron BA, Leopold JA Mineralocorticoid receptor antagonists and endothelial function. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008;9(9):963-9
255. Ferrario CM, Strawn WB Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98:121–128.
256. Fiebeler A, Muller DN, Shagdarsuren E, Luft FC. Aldosterone, mineralocorticoid receptors, and vascular inflammation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16:134–142.

257. Funder JW Minireview: Aldosterone and the cardiovascular system: Genomic and nongenomic effects. *Endocrinology*. 2006; 147:5564–5567.
258. Funder JW The role of aldosterone and mineralocorticoid receptors in cardiovascular disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7:151–157.
259. Young MJ Mechanisms of mineralocorticoid receptor-mediated cardiac fibrosis and vascular inflammation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17:174–180.
260. Liu SL et al. Aldosterone regulates vascular reactivity: Short-term effects mediated by phosphatidylinositol 3-kinase-dependent nitric oxide synthase activation. *Circulation* 2003; 108: 2400–2406.
261. Callera GE, et al. Aldosterone activates vascular p38MAP kinase and NADPH oxidase via c-Src. *Hypertension*. 2005; 45:773–779.
262. Hoang M et al. Aldosterone Antagonism Improves Endothelial-Dependent Vasorelaxation in Heart Failure via Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase Production *Journal of Cardiac Failure* Vol. 12 No. 3 2006
263. Impact of spironolactone on endothelial function in patients with single ventricle heart. *Congenit Heart Dis*. 2009; 4(1):12-6
264. Mahle WT, Wang A, Quyyumi AA, McConnell ME, Book WM. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000 Feb 15; 101(6):594-7
265. Colin A. J. Farquharson, MBChB, MRCP(UK); Allan D. Struthers, MD, FRCP. Spironolactone Increases Nitric Oxide Bioactivity, Improves Endothelial Vasodilator Dysfunction, and Suppresses Vascular Angiotensin I/Angiotensin II Conversion in Patients With Chronic Heart Failure *Circulation*. 2000;101:594.
266. Didier et al. indapamide potentiates the endothelium-dependent production of cyclic guanosine monophosphate by bradykinin in the canine femoral artery. *American Heart Journal* 1991, 1204-1209
267. Uehara, Yoshio; Kawabata et al. Oxygen Radical Scavengers and Renal Protection by Indapamide Diuretic in Salt-Induced Hypertension of Dahl Strain Rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*: 1993 , 22:42-46.

268. Antioxidant properties of indapamide, 5-OH indapamide and hydrochlorothiazide evaluated by oxygen-radical absorbing capacity and electron paramagnetic resonance *Molecular and Cellular Biochemistry* Volume 178, Numbers 1-2, 151-155, DOI: 10.1023/A:1006845612499
269. Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Laloux B, Pannier B, Safar M. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiol.* 1990;258:H1004–1011
270. Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation.* 1989;79:93–100
271. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340:1111–1115.
272. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J.* 1995; 74:247–253
273. Liyama K, Nagano M, Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography. *Am Heart J* 1996;132:779-782.125
274. Laurent S, Lacolley P, Brunel P. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiol* 1990; 258:H104-1011
275. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA: Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 88:2510–2516, 1993
276. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA: Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 97:1695–1701, 1998
277. Stenouver et.al. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: Further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction—The Hoorn Study. *Kidney International* (2004) 66, S42–S44
278. Kuvin J, Patel A, Sliney K, Pandian N, Rand W, Udelson J, and Karas R. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1843-1849.
279. Thorne SA, Mullen MJ, Clarkson P, Donald A, Deanfield JE. Early endothelial dysfunction in adults at risk from atherosclerosis: different responses to L-arginine. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32:110–116

280. Suwaida JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000; 101:948–954
281. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101:1899–1906
282. Correti M, Anderson T, Celermajer D. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39:257-265
283. Ducharme A, Dupuis J, McNicoll S, Harel F, Tardif JC. Comparison of nitroglycerin lingual spray and sublingual tablet on time of onset and duration of brachial artery vasodilation in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1999;84:952–954 A8
284. Adams MR, Robinson J, McCredie R, et al. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32:123–127
285. Bhagat K, Hingorani A, Vallance P. Flow associated or flow mediated dilatation? More than just semantics. *Heart*. 1997;78:7–8
286. GERALD F. FLETCHER, M.D., WESLEY C. Update on Exercise Stress Testing *Am Fam Physician* 2006 ;15;74(10):1749-1756.
287. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106:1883–92.
288. Clarkson P, Celermajer D, Donald A, Henry D et al. Endothelium dependent vasodilation is impaired in young healthy subjects with family history of premature coronary heart disease. *Circulation* 1997;96:3378-3386.
289. Neunteufl T, Heler S et al. Late prognostic value of late flow-mediated dilation in the brachial artery of the patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86:207-210
290. Celermajer D, Adams M, Clarkson P. Passive smoking and impaired arterial dilation in healthy young adults. *New English J of medicine* 1996;334:150-154
291. Peretss et al Flow mediated dilation of the brachial artery: an investigation of methods requiring further standardization. *BMC Cardiovascular Disorders* 2007, 7:1,

292. Fathi R, Haluska B, Isbel N et al. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:616-623
293. Sorensen K., Celermajer D, Spiegelhalter D et al Non invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses. *Br. Heart J* 1995;74: 247-253
294. Tsunekawa T., et al. Cerivastatin, a Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor, Improves Endothelial Function in Elderly Diabetic Patients Within 3 Days. *Circulation*. 2001;104:376.
295. Ling M.C . Terrence D et al. Early Effects of Statin Therapy on Endothelial Function and Microvascular Reactivity in Patients With Coronary Artery Disease. *American Heart Journal*. 2005;149(6):E9-E16.
296. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X. *Eur Heart J*. 2003 Nov;24 (22):1999-2005.
297. Gursharan K Dogra, Gerald F Watts, Susan Herrmann, Mark A B Thomas and Ashley B Irish Statin therapy improves brachial artery endothelial function in nephrotic syndrome *Eur Heart J*. 2003 ; 24(22):1993-4. *Kidney International* 2002; 550–557
298. Dogra GK, Watts GF, Chan DC, Stanton K. Statin therapy improves brachial artery vasodilator function in patients with Type 1 diabetes and microalbuminuria. *Diabet Med*. 2005 Mar;22(3):239-42.
299. JA Ramires, AC Sposito, AP Mansur, OR Coelho, M Maranhão, LA Cesar Cholesterol lowering with statins reduces exercise-induced myocardial ischemia in hypercholesterolemic patients . *Am J Cardiol* (2001) 88: 1134-8.
300. Ordu et al. Efficacy of Nebivolol on Flow-Mediated Dilation in Patients With Slow Coronary Flow. *International Heart Journal* 2009; Vol. 50, 5:545-553
301. Bastic OS, Kefeli U et al. Effect of Nebivolol treatment on endothelial and erectile dysfunction in hypertensive men.
302. Merchant N, Rahman ST, Ferdinand KC, Haque T, Umpierrez GE, Khan BV. Effects of nebivolol in obese African Americans with hypertension (NOAAH): markers of inflammation and obesity in response to exercise-induced stress. *J Hum Hypertens*. 2010 Apr 8.
303. Lekakis J., Protogerou A. et al Effect of Nebivolol and Atenolol on Brachial Artery Flow-Mediated Vasodilation in Patients with Coronary Artery Disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 19; 4: 277-281

304\_Sen N, Tavit Y, Erdamar H, Yazici HU, Cakir E, Akgül EO, Bilgi C, Erbil MK, Poyraz F, Okyay K, Turfan M, Cemri M. Nebivolol therapy improves endothelial function and increases exercise tolerance in patients with cardiac syndrome X. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009 ;9(5):371-9.