თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

ზ ვ ი ა დ ბ ე ჟ ა ნ ი ძ ე

ჰორმონული და იმუნოლოგიური მაჩვენებლები კანის დისქრომიების დროს

14.00.11-კანისა და ვენერული სნეულებანი

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

თბილისი

2006

შემოკლებების ჩამონათვალი

აკტჰ-	ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი, კორტიკოტროპინი
კჰპ-	კანის ჰიპერპიგმენტაცია
იმ-	იმუნური მოშლილობა
იმი-	იმუნომარეგულირებელი ინდექსი
იფა-	იმუნოფერმენტული ანალიზი
მმჰ-	მელანოციტომასტიმულირებელი ჰორმონი
უი, უიგ-	ულტრაიისფერი, ულტრაიისფერი გამოსხივება
ციკ-	ცირკულირებადი იმუნური კომპლექსები
ი-	იმუნოგლობულინები

სარჩევი

შესავალი.
თავი I. ლიტერტურის მიმოხილვა.
მელანოგენეზის შესწავლის თანამედროვე წარმოდგენები და გზები.
დეპიგმენტაციის კლინიკური ფორმები (ვიტილიგო, პიგმენტური ნევუსი).
თავი II. კვლევის მასალა და მეთოდები.
2.1. ავადმყოფთა კლინიკური დახასიათება.
2.2. კვლევის მეთოდები.
თავი III. კანის დეპიგმენტაციით დაავადებულების იმუნური და ციტოკინური სტატუსების შედარებითი შეფასება.
3.1. ვიტილიგოთი დაავადებულების იმუნური და ციტოკინური სტატუსი.
3.2. იმუნური და ციტოკინური სტატუსი ჰიპერპიგმენტაციის დროს.
3.3. იმუნიტეტის T- და B-სისტემების და ინტერლეიკინების გამოვლენილი ცვლილებების ანალიზი კანის დეპიგმენტაციით დაავადებულებში.
თავი IV. კანის დეპიგმენტაციით დაავადებულების შინაგანი სეკრეციის ჰორმონების როლი მელანოგენეზის რეგულაციაში.
4.1. მმჰ-ის, აკტჰ-ის, კორტიზოლის და ნეიტრალური ენდოპეპტიდაზის შინაარსის შესწავლა კანის დეპიგმენტაციაში.
4.2. მიღებული შედეგების შეფასება.
თავი V. კანის დეპიგმენტაციით დაავადებულების იმუნური, ანტიოქსიდანტური და ჰორმონული სისტემების ურთიერთკავშირი აპოპტოზის რეგულაციაში.
დაბოლოება.
დასკვნები.
პრაქტიკული რეკომენდაციები.
ლიტერატურის საძიებელი.

შ ე ს ა ვ ა ლ ი

პრობლემის აქტუალობა. კანი განუწყვეტლივ განიცდის ისეთი არასასურველი ფაქტორების ზემოქმედებას, როგორიცაა მზის სხივები, მექანიკური ტრავმა, ქიმიური ნივთიერებები, მიკროორგანიზმები და სხვა. კანის დაცვის სპეციფიკური მექანიზმია მელანინის პიგმენტის წარმოქმნა მელანოგენეზის პროცესში. უი სხივები, რომლებიც აზიანებს კანს, შთაინთქმება მელანინის მიერ, და ამიტომ პიგმენტირებული კანი ორგანიზმს მზის სხივებისაგან იცავს. მელანოციტები ხშირად ერთვებიან პათოლოგიურ პროცესში. ამ უჯრედების ფუნქციის, ბიოლოგიის და მთლიანობაში მელანოგენეზის პროცესის დარღვევა იწვევს სხვადასხვაგვარ დისქრომიას: ვიტილიგოს, პიგმენტურ ნევუსებს, მელაზმას და სხვ. ამრიგად, კანის ჰიპერპიგმენტაცია ამცირებს უი სხივების დადებით მოქმედებას, რომელიც ხელს უწყობს ეპიდერმის სტეროიდებიდან P ვიტამინის წარმოქმნას.

კანი მონაწილეობს როგორც ლოკალური იმუნური პასუხების, ასევე მთელ იმუნურ სისტემაში გავრცელებადი პასუხების გენერაციაში (ი.ვ.ზიმინა და თანაავტ., 1994; Salmon J.K. et al., 1994). ის შეიცავს იმუნომარეგულირებელი მედიატორების დიდ რაოდენობას: ლეკოტრეინებს, პროსტაგლანდინს, ციტოკინებს.

დიდი ხანია ცნობილია, რომ კანი ორგანიზმის დამცავი გარსია. თუმცა მხოლოდ 80-იან წლებში დამტკიცდა, რომ კანი არა მხოლოდ იმ ადგილს წარმოადგენს, სადაც იმუნური პროცესები მიმდინარეობს, არამედ თავადაც აქტიურად მონაწილეობს ამ პროცესებში - ერთდროულად იმუნოგენეზის ცენტრალური და პერიფერიული ორგანოს როლს ასრულებს (ი.ნ.კოშევენკო, 2001; Nordlund J.J., 1986; ნ.მ.მაზინა და თანაავტ., 1993; Salmon M., 1997). ამავე დროს კანი სხვადასხვა იმუნური რეაქციების პირველი სამიზნეა. ეს განსაკუთრებით ეპიდერმულ შრეს ეხება. გარდა ამისა, ეპიდერმა წარმოადგენს დაცვის პირველ ხაზს თავისუფალ რადიკალების შეჭრის წინააღმდეგ. ამიტომ კანის ზედაპირს უნდა გააჩნდეს უნარი წინ აღუდგეს ულტრაიისფერი სხვივების მავნე ზემოქმედებას და ნეიტრალიზაცია გაუკეთოს რეაქტიულ ფოტოქიმიურ პროდუქტებს, როგორიცაა: სუპეროქსიდული ტიპის რადიკალ-ანიონი, წყალბადის პეროქსიდი და ჰიდრომჟავე რადიკალები. ამრიგად, ეპიდერმა ნორმით შეიცავს სხვადასხვაგვარ ანტიქსოდანტების, რათა შეამციროს ჟანგბადის რადიკალები და წყალბადის პეროქსიდი. ჰიდრომჟავე რადიკალების მიერ

როგორც გარე, ასევე შიდაუჯრედული წყალბადის პეროქსიდის ფოტოქიმიურ წარმოებას სპეციალური მნიშვნელობა აქვს ეპიდერმაში უჯრედების მთლიანობისათვის. ბიოქიმიურმა და კლინიკურმა გამოკვლევებმა, რომლებიც ჩაუტარდა ჯანმრთელ და პიგმენტაციის მოშლილობით დაავადებულ პაციენტებს, გამოავლინა პლაზმური მემბრანის თავისუფალრადიკალურ დაცვასა და მელანინის ბიოსითეზს შორის კავშირის არსებობა (Bae J.S. et al. 1997; Dimmeler S., Zeiter Z.M., 1997; Bowers R.R. et al., 1999). ითვლება, რომ არსებობს პირდაპირი კავშირი თავისუფალი რადიკალების კონცენტრაციასა და პიგმენტაციას შორის (De Panfilis G. et al., 1993; Jimbow K. et al., 2000; Dereure O., 2000).

დიდი მნიშვნელობა აქვს ჰორმონების მეორად მოქმედებას. კანის ჰიპერპიგმენტაცია კუშინგის სინდრომის დროს ვითარდება სისხლში β-მმჰ-ის შემცველობის ზრდის შედეგად (Abe K. et al., 1967). აღმოჩენილია, რომ კანის საფარველზე პიგმენტური ნევუსების რაოდენობის მატებისას იზრდება მელანომის განვითარების რისკი (Skenderkalnamas T.M. et al., 1995).

კანში იმუნური პასუხის მექანიზმის შესახებ არსებული ცნობები ძირითადად ეხება კანის ქსოვილების ჰუმორულ რეაქციებს პემფიგუსის, წითელი მჭამელას, ფსორიაზის და სხვა დერმატოზების დროს. რაც შეეხება ეპიდერმის როლს დეპიგმენტაციისას მიმდინარე კანის იმუნურ რეაქციებში, ეს საკითხი კვლავაც გადასაწყვეტია.

ამრიგად, მელანოგენეზი წარმოადგენს ცოცხალი ორგანიზმის გარემოსთან შეგუების ერთ-ერთ რთულ ფენოტიპს და, მიუხედავად იმისა, რომ კანის პიგმენტაციის მოშლილობა უკვე დიდი ხანია შეისწავლება, მელანოგენეზის მექანიზმში ბევრი რამ კვლავაც გაურკვეველია. ჯერ მთლად ნათელი არაა, უჯრედის რომელი სტრუქტურებია დეფექტური, და რა არის უჯრედების დაზიანების მიზეზი. ამიტომ კანის პიგმენტაციის პათოფიზიოლოგიაში მნიშვნელოვანია სხვადასხვა მარეგულირებელი მექანიზმის შესწავლა.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს იმუნოლოგიური და ჰორმონული რგოლების მონაცვლეობა მელანოგენეზის ცვლილებებში კანის დისქრომიების დროს.

კვლევის ამოცანები:

1) კანის პიგმენტაციის სხვადასხვა მოშლილობით დაავადებულთა უჯრედული, ჰუმორული და ფაგოციტური იმუნიტეტის მაჩვენებლების შესწავლა;

2) ჰიპო- და ჰიპერპიგმენტაციით დაავადებულთა იმუნოლოგიური პარამეტრების შედარებითი ანალიზი;

3) კანის დისქრომიებით დაავადებულთა ჰორმონული სტატუსის შესწავლა;

4) კანის ჰიპო- და ჰიპერპიგმენტაციით დაავადებულთა იმუნოლოგიურ, ბიოქიმიურ და ჰორმონულ პარამეტრებს შორის კორელაციის დადგენა.

მეცნიერული სიახლე. თანამედროვე ბიოქიმიური მეთოდებით ჩატარდა მელანოგენეზის კომპლექსური კვლევა, დადგინდა მელანოგენეზის მექანიზმი. ნაჩვენებია იმუნური და ჰორმონული სისტემების როლი. მიღებული შედეგები მოწმობს აპოპტოზის დარღვევას, რასაც გარკვეული მნიშვნელობა აქვს დეპიგმენტაციაში.

მიღებულმა მონაცემებმა სიახლე შეიტანა მელანოგენეზის მექანიზმის ახსნაში.

განხილულია ჰიპო- და ჰიპერპიგმენტაციის დროს იმუნური სისტემის სხვადასხვა რგოლების დაზიანების მექანიზმები, რომელთაგან მრავალი პრაქტიკულად შეუსწავლელია.

განხილული მონაცემების საფუძველზე ჩამოყალიბებულია ჰიპოთეტიკური მოდელი, რომელიც აღწერს სხვადასხვა სისტემების ურთიერთკავშირს ჰიპო- და ჰიპერპიგმენტაციის განვითარებისას.

<u>ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება.</u> მიღებული შედეგები პერსპექტიულია თერაპიული მკურნალობის დროს.

<u>დაცვაზე გამოსატანი ძირითადი დებულებები:</u>

1. დეპიგმენტაციის მქონე პირთა იმუნური სტატუსის გამოკვლევა მნიშვნელოვან ინფორმაციას იძლევა ამ დაავადების პათოგენეზის მექანიზმის განსაზღვრისათვის.
2. იმუნომარეგულირებელი ინდექსების მნიშვნელობა გვიჩვენებს იმუნური ფონისა და იმუნოკომპეტენტური უჯრედების აქტივობის ცვლილებას.
3. α-მმჰ-ის, აკტჰ-ის, კორტიზოლის შემცველობის განსაზღვრა ხსნის მელანოგენეზის რეგულაციის მექანიზმს.

<u>ნაშრომის აპრობაცია.</u> დისერტაციის მასალები მოხსენებულია სს კანისა და ვენერულ სნეულებათა სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის სამეცნიერო საბჭოს გაფართოებულ სხდომაზე (11.05.06 ოქმი №3).

დისერტაციის სტრუქტურა და მოცულობა. დისერტაცია მოცემულია კომპიუტერზე ნაბეჭდ 90 გვერდზე და შედგება: შესავლის, ლიტერატურის მიმოხილვის, გამოკვლევის მასალებისა და მეთოდების, საკუთარი დაკვირვების 5 თავის, დაბოლოების, დასკვნებისა და ბიბლიოგრაფიისაგან. ლიტერატურის საძიებელი მოიცავს 82 წყაროს.

თ ა ვ ი I
ლ ი ტ ე რ ა ტ უ რ ი ს მ ი მ ო ხ ი ლ ვ ა

კანის პიგმენტაციას კლინიკური და კოსმეტიკური მნიშვნელობა აქვს. კანის პიგმენტაციის დეფექტები, დაწყებული უმნიშვნელო კოსმეტიკური დეფექტით და დამთავრებული ავთვისებიანი მელანომით, ფართოდ გავრცელებული პათოლოგიაა. პიგმენტაციის დარღვევა ვლინდება ჰიპო- და ჰიპერპიგმენტაციით.

ეპიდერმისში და დერმაში მელანინის ჭარბი დაგროვება შეიძლება დაკავშირებული იყოს ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პროცესებთან: მაგ., ჯანმრთელ კანზე გარემო ფაქტორების ზემოქმედებასთან, ან ქალებში - ორსულობასთან. ამასთან, კანის ჰიპერპიგმენტაცია (კჰპ) ხშირად კანის სერიოზულ პათოლოგიას ასახავს. კლინიკურად ეს ვლინდება კანის შეფერილობის გაძლიერებით, ხოლო რიგ შემთხვევაში - ლორწოვანი გარსის წარმოქმნით (ბაბაიანცი, ლონშაკოვი, 1978; Aberdman et al., 1993; Bessou-Touga S. et al., 1998). გამოვლენილია, რომ ჰიპერპიგმენტაცია უფრო ხშირად გვხვდება მუქი ფერის კანის მქონე პაციენტებში (Perez-Bernal A. et al., 2000). კჰპ-ის ინტენსივობა, ფერი და იერი შეიძლება შეიცვალოს ღია ყავისფრიდან მუქ ბრინჯაოსფრამდე. დადგენილია, რომ ეს დაკავშირებულია რასასთან, ინდივიდუალურ თავისებურებებთან და პიგმენტის სახეობებთან (მელანინი, ბილირუბინი, ჰემოსიდერინი, პორფირინი და სხვ.), რომლებიც ენდოკრინო-გაცვლითი დარღვევების და შინაგანი ორგანოების დაავადებების გამო ჭარბი რაოდენობით გროვდება სხვადასხვა ქსოვილში, კერძოდ, კანში. რიგი

მკვლევარებისა თვლის, რომ მელანინის და მელანოსომების ეპიდერმულ შემცველობასა და ფიბრობლასტების ზომების სხვაობაში მნიშვნელობა აქვს რასობრივ დიფერენციაციას (Taylor S.C., 2002).

G.Kroumpouros et al. (2002) მოჰყავთ შემთხვევა აფრიკული წარმოშობის ამერიკელის ატიპიური განზოგადოებული ჰიპერპიგმენტაციისა, რომელიც მზისაგან დაფარულ ადგილებზე აღმოაჩნდა. კანის ჰისტოლოგიურმა ანალიზმა გვიჩვენა გრანულის გადიდება, რომელიც, როგორც ცნობილია, მელანოციტების პროდუქტს წარმოადგენს და კანის უჯრედული დიაპაზონის მნიშვნელოვან რეგულატორად ითვლება.

მხოლოდ ბიოლოგიური ან გენეტიკური ფაქტორები როდი იწვევს პიგმენტურ დარღვევებს. ა.ბ.კრივოშეევის და ბ.ი.კრივოშეევის (2001) მონაცემებით, 160 კჰპ-ით დაავადებულთაგან 104-ს (65%) დაუდგინდა დაავადება, რომელსაც თან სდევს ენდოკრინო-გაცვლითი დისმეტაბოლიზმი, 18,1%-ს – სისტემატური ალკოჰოლური ინტოქსიკაცია; 16,9% – გამომდინარე პროფესიიდან - განიცდიდა მეტეოროლოგიური ფაქტორების ზეგავლენას.

კანში მიმდინარე პროცესებიდან მნიშვნელოვანია კერატინიზაცია და მელანოგენეზი (Handersdal et al., 1998; Jang et al., 2002).

მელანოგენეზი, მისთვის დამახასიათებელი ტოქსიკურობის გამო, მაღალრეგულირებადი პროცესია. ის შეიძლება დაირღვეს სხვადასხვა ეტაპზე როგორც ეგზოგენური (ტრავმა, დამწვრობა, ფენოლების და თიოჯგუფების შემცველ ნივთიერებებთან კონტაქტი), ისე ენდოგენური (მელანინის სინთეზისათვის საჭირო ამინომჟავების, მიკროელემენტების, ვიტამინების დეფიციტი ან არასაკმარისი უტილიზაცია, თიროზინაზას ფერმენტის ფუნქციის დაზიანება სხვადასხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებით, ნეიროჰუმორული, ჰორმონული და იმუნური რეგულაციის ცვალებადობა, ჟანგვა-აღდგენითი პროცესების დარღვევა) ფაქტორების ზეგავლენით (ლ.ი. დე ფრეიტასი, ნ.მ. მაზინა, 1991; Birij J. et al., 1996; Nagai K. et al., 2003). სხვადასხვაგვარი მარეგულირებელი მექანიზმების გაგება მნიშვნელოვანია პიგმენტური მოშლილობის პათოფიზიოლოგიაში.

1.1. მელანოგენეზის შესწავლის თანამედროვე წარმოდგენები და გზები

ცნობილია, რომ ორგანიზმში პიგმენტური ცვლილებების რეგულაციას უზრუნველყოფს მრავალრიცხოვანი ფერმენტები (თიროზინაზა, დეკარბოქსილაზა, ურუპორფირინოგენაზა, ფეროხელატაზა), ჰიპოფიზის ჰორმონები (აკტჰ, მელანოციტომასტიმულირებელი) და თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონი (კორტიზოლი), მიკროელემენტები და ვიტამინები. დარღვევები, რომლებიც სხვადასხვა ფაქტორის გავლენით ჩნდება ამ რთულ ფერმენტაციულ-ჰორმონული რეგულაციის სისტემაში, იწვევს პათოლოგიური მდგომარეობების განვითარებას, რომელთა ერთ-ერთი ნიშანია კჰპ. D.J.Schwahn et al. (2001) მიერ მიღებული შედეგები გვიჩვენებს, რომ თიროზინაზას დონემ შეიძლება არეგულიროს მელანინმასტიმულირებელი ჰორმონით (α-მმჰ) გამოწვეული პროლიფერაციული მოქმედება, აგრეთვე მელანოგენეზის ხარისხი, ანუ თიროზინაზას შემცველობა შეიძლება იყოს იმ მექანიზმის ნაწილი, რომელსაც მელანოციტები პროლიფერაციულიდან მელანომასინთეზირებელ სტატუსში გადაჰყავს.

K.Jimbow et al. (2001) გამოიკვლიეს თიროზინაზას ბიოლოგიური როლი მელანოციტების გადარჩენაში. შედეგებმა გვიჩვენა მელანოციტების ადრეული სიკვდილი ოქსიდაციური (ულტრაიისფერი) დაზიანებისას და მელანოციტების რაოდენობა იზრდებოდა დაზიანებული იმუნური სტატუსის და იმუნოპრეციპიტაციის დროს ანტისხეულებით. ავტორები ასკვნიან, რომ მელანოციტების ადრეული სიკვდილი ვიტილიგოს დროს დაკავშირებულია მათ გაძლიერებულ მგრძნობელობასთან ოქსიდაციური სტრესისადმი, რაც, შესაძლოა, არასწორი სინთეზის რთული პროცესების, თიროზინაზას წარმოქმნის და მისი კალნექსინთან ურთიერთქმედების შედეგი იყოს. K.U.Schallreuter (1999) მონაცემებით, კოფაქტორი 6(R)-L-ერითრო 5,6,7,8 ტეტრაჰიდრობიოპტერინი მელანოციტებით და კერატინოციტებით რეგულირდება. იმისათვის, რომ შესაძლებელი გახდეს თიროზინ-ჰიდროქსილაზას, ფენილანინ-ჰიდროქსილაზას და თიროზინაზას მოქმედების მართვა, გამოვლენილ იქნა რთული ურთიერთქმედება α-მმჰ ჰორმონსა და ფერმენტს შორის, აგრეთვე ამ ფერმენტების კავშირი წყალბადის ზეჟანგთან. ეს შედეგები დაფუძნებულია დეპიგმენტაციის დეტალურ გამოკვლევებზე ვიტილიგოსა და Hermansky-Pudlak სინდრომის დროს.

არსებობს მონაცემები, რომ პიგმენტების ჭარბი შემცველობა შეიძლება ინდუცირებული იყოს ჰისტამინით, ქემოტაქსისური პეპტიდებით, წარმოქმნილი ფოსფოლიპიდებით და სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებით. მათი

მოქმედების შედეგად წარმოქმნილი აუტოიმუნური ანთება იწვევს ეპიდერმის ატროფიასა და დერმაში მელანინის დაგროვებას.

მრავალი წელი კამათობდნენ იმაზე, არის თუ არა α-მმჰ პიგმენტური ჰორმონი. მიუხედავად 60-იანი წლების დაკვირვებებისა, თავიდან თვლიდნენ, რომ α-მმჰ გავლენას ახდენს კანის ჰიპერპიგმენტაციაზე. მაგრამ ამავე დროს არსებობდა მონაცემები, რომ პეპტიდი გავლენას არ ახდენს მელანოგენეზზე და მისი შემცველობა ადამიანის კანში ძალიან დაბალია. α-მმჰ-ის და მელანოკორტინის როლი ადამიანის კანის პიგმენტაციის რეგულირებაში მხოლოდ ახლა ხდება გასაგები. ამ დროისათვის მკველავართა მიერ დადგენილია, რომ α-მმჰ – მელანომასტიმულირებელი ჰორმონი - პიგმენტაციის მთავარი ფიზიოლოგიური მარეგულირებელია. ის ასტიმულირებს მელანოციტებს მელანოგენეზში, უფრო სწორად, პეპტიდი ზრდის ეუმელანინის სინთეზს. ის აღმოჩენილია კანის მრავალ ნაწილში, სადაც იწარმოება რამოდენიმე ტიპის უჯრედის მიერ (Wakamatsu K. et al., 1997; Abdel malek Z. et al., 1999). აკტჰ-ის ტიპის დაკავშირებულია პროპიომელანოკორტიკული პეპტიდით, რონელიც კანშიცაა აღმოჩენილია. ამასთან, იგივე რეცეპტორში ის უფრო მძლავრია, ვიდრე α-მმჰ - მელანოგენეზის სტიმულირებაში (Hunt G. et al., 1994). კორტიკოტროპინი (აკტჰ) – ნახევრად პეპტიდია, რომელიც შედგება 39 ამინომჟავისგან. ის სტიმულირდება და გროვდება ადენოჰიპოფიზის კორტიკოტროპულ უჯრედებში. ჯ.ფ.ლეიკონი და პ.გ.ვაისი (2000) თვლიან, რომ კორტიკოტროპინის ჰიპერსეკრეციის დროს წარმოქმნილი პიგმენტაცია დაკავშირებულია მელანოციტების უშუალო სტიმულაციასთან აკტჰ-ისა და β-მმჰ-ის, და არა α-მმჰ-ის სიჭარბისას; ეს უკანასკნელი კი წარმოიქმნება პროპიომელანოკორტინიდან ჰიპოფიზში. მეორე მხრივ, ჰიპოთალამუსში სწორედ α-მმჰ არსებობს, ამასთან, ავტორების აზრით, აქ მან შეიძლება შეასრულოს ნეიროტრანსმიტერის ან ნეირომოდულატორის როლი.

ამჟამად ითვლება, რომ აკტჰ-პეპტიდები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ პიგმენტური პასუხის რეგულაციაში. ეს პროპიომელანოკორტინული პეპტიდები სეკრეტირდება კერატინოციტებით უიგ-ის პასუხად; ვარაუდობენ, რომ ისინი უიგ-სთან ერთად ემსახურებიან პარაკრინულ ფაქტორებს (Scholzen TE et al., 1999). ნაჩვენებია, რომ გარუჯვის შეუძლებლობა შეიძლება დამოკიდებული იყოს MCR-1 რეცეპტორში არსებულ არაფუნქციურ ცვლილებებზე. რა თქმა უნდა, α-მმჰ გარკვეულწილად მელანოციტებს ეხება, და მის მიერ მელანოგენეზის სტიმულირება შეიძლება მელანოციტებში სხვა ფუნდამენტური მოქმედების შედეგი იყოს.

კერატინოციტები და მელანოციტები, აგრეთვე კანის ფიბრობლასტები და ენდოთელური უჯრედები მათზე ციტოკინებისა და უი სხივების მოქმედების შემდეგ ასინთეზებენ და აპროდუცირებენ α-მმჰ-ს. ამ პეპტიდის ეფექტი დადგენილია განსაზღვრული მელანოკორტინ-რეცეპტორიდან, რომელიც აღმოჩენილ იქნა ისეთ იმუნოკომპეტენტურ და პროანთებით უჯრედებში, როგორიცაა კერატინოციტები, მელანოციტები, ფიბრობლასტები და ენდოთელური უჯრედები. მასტიმულირებელი უნარის გარდა, α-მმჰ-ს აქვს უნარი გაზარდოს კერატინოციტების რაოდენობა და დიფერენცირება გაუკეთოს მათ, აგრეთვე მონაწილეობა მიიღოს ენდოთელური უჯრედების და ფიბრობლასტების წარმოქმნაში. α-მმჰ-ის იმუნოსუპრესორული უნარი ძირითადად დადგინდა მისი ეფექტებით მაკროფაგებისა და მონოციტების ფუნქციაზე. T.A.Luger et al. (1997), M.Hartmeyer et al. (1997) მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევების შედეგებმა გვიჩვენა, რომ α-მმჰ არეგულირებს ანთებით და პროლიფერაციულ პროცესებს კანში. MCI-R-ის კლონირებამ შესაძლებელი გახადა α-მმჰ-ის პირდაპირი და ბიოლოგიური ეფექტების წარმოჩენა. ამრიგად, დადგენილია, რომ α-მმჰ და აკტჰ ერთნაირ მელანოგენურ ეფექტს ახდენს მელანოციტებზე (Abdel-Malek Z. et al., 1999). ცნობილია აკტჰ-ის და მმჰ-ის სტრუქტურებისა და ბიოლოგიური აქტივობის მსგავსება. აკტჰ, α-მმჰ და შუალედური ნაწილის კორტიკოტროპული პეპტიდი ქმნის ერთ ქვეჯგუფს, ხოლო β-მმჰ, β- და γ-ლიპოტროპინი – მეორეს. აკტჰ და β-ლიპოტროპინი სინთეზირდება ჰიპოფიზის წინა და შუალედურ ნაწილებში; ჰიპოფიზის წინა ნაწილში ეს ჰორმონები სეკრეტირდება ბაზოფილური უჯრედების მიერ, შუალედურ ნაწილში აკტჰ ასრულებს α-მმჰ-ის წინამორბედის როლს, ხოლო β-ლიპოტროპინი - γ-ლიპოტროპინისა და β-მმჰ-ის წინამორბედისას. მჭიდრო სტრუქტურული ურთიერთკავშირი α-მმჰ-სა და აკტჰ-ს შორის ერთი მხრივ, და მეორე მხრივ - β-მმჰ-სა და β- და γ-ლიპოტროპინებს შორის, საშუალებას გვაძლევს გამოვთქვათ ვარაუდი იმის შესახებ, რომ α-მმჰ წარმოიქმნება ფერმენტული ჰიდროლიზისა და აკტჰ-ის შესაბამისი ფრაგმენტის შემდგომი მოდიფიკაციის გზით, ხოლო β-მმჰ - β-ლიპოტროპინითა და ტრიფსინომაგვარი ფერმენტით γ-ლიპოტროპინის შუალედური პროდუქტის ჰიდროლიზის დანაწევრების შედეგად (ბ.ე.მელნიკი და თანაავტ., 1983).

ადამიანის MCI-R კლონირებამ, დახასიათებამ და გამოკვლევებმა, რომლებმაც გვიჩვენა, რომ ნორმალური მელანოციტები პასუხობენ მელანოკორტინებს, α-მელანოციტები ასტიმულირებენ α-მმჰ-ს და აკტჰ-ს, ბოლო მოუღო ძველ

ურთიერთწინააღმდეგობას კანის პიგმენტაციის რეგულირებაში მელანოკორტინების როლის თაობაზე. MCI-R აქტივაცია მნიშვნელოვანია მელანოციტების პასუხისათვის უიგ-ის პასუხზე (Abdel-Malek Z. et al., 2000). ამასთან ერთად დადგენილია, რომ ყველა მელანოციტს არ შეუძლია მელანოგენური პასუხი მმჰ-პეპტიდის მოქმედებაზე. პასუხის უნარი არ არის დაკავშირებული მელანინში თიროზინაზას ძირითად დონეებთან (Hunt G. et al., 1994).

M.Tsatmal et al. (1999, 2000), ხაზს უსვამდნენ რა მელანოციტების როლს კერატინოციტებთან მჭიდრო ასოციაციის ფორმირებაში, აღნიშნავენ, რომ მელანოკორტინის მიერ წარმოებული α-მმჰ არის ერთ-ერთი ფაქტორი, რომელიც არეგულირებს მელანოციტებს და კანის პიგმენტაციას. α-მმჰ-ის ეფექტი მელანოგენეზზე ვლინდება MCI-R და თიროზინაზას მეშვეობით - ეს უკანასკნელი მელანოგენეზის მაინჰიბირებელი ფერმენტია. ავტორების მიერ დადგენილია, რომ α-მმჰ-ის დაკავშირება მის რეცეპტორთან ზრდის თიროზინაზას მოქმედებასა და ეუმელანინის პროდუცირებას, რომელიც მუქი კანის შემადგენელი კომპონენტია. სხვა α-მმჰ, რომელიც აკავშირებს აკტჰ-17 ტიპის მელანოკორტინ-პეპტიდებს და α-მმჰ-ის დეზაცელატს, რომლებიც არიან MCI-R ანტაგონისტურები და შეუძლიათ არეგულირონ მელანოციტების ფუნქცია.

არსებობს ცნობები, რომ მელანოციტები, გარდა მელანინის წარმოებისა, კანში სხვა დამატებით ფუნქციასაც ასრულებენ: მათ შეუძლიათ შთანთქონ სიგნალის მოლეკულების ფართო დიაპაზონი, ციტოკინების, პეპტიდების, კატექოლამინების ჩათვლით უი გამოსხივების საპასუხოდ. შედეგად ჩნდება კერატინოციტები, ლიმფოციტები, ფიბრობლასტები და ენდოთელური უჯრედები, რომლებიც ამ სიგნალის მოლეკულების სპეციალურ რეცეპტორებს წარმოადგენენ. ავტორები გვიჩვენებენ, რომ α-მმჰ არ არეგულირებს მელანოციტების პროდუცირებას და შესაძლებელია, რომ მელანოკორტინები არეგულირებენ მელანოციტების სხვა სასიგნალო მოლეკულების წარმოებას. ამიტომ მელანოკორტინი, რომელიც სიგნალებს გადასცემს, კანის ჰომეოსტაზის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მარეგულირებელია. ამასთან ერთად, A.J.Thody, A.Graham (1998) თვლიან, რომ პეპტიდი არ უნდა განვიხილოთ, როგორც მხოლოდ პიგმენტური პეპტიდი. α-მმჰ-ს სხვადასხვაგვარი მოქმედების უნარი გააჩნია, მისი პირველადი როლია ჰომეოსტაზის ხელშეწყობა.

ამავე დროს დადგენილია, რომ α-მმჰ-ს აქვს მრავალი ფუნქცია კანში და, **აა**ქტიურებს რა MCI რეცეპტორს (MCI-R) მელანოციტებში, ასტიმულირებს მელანოგენეზს, კერძოდ, ეუმელანინის სინთეზს. თუმცა, მიუხედავად იმისა, რომ ეს უკანასკნელი მნიშვნელოვანია კანის ფერის ჩამოსაყალიბებლად, ამჟამად მიმდინარეობს კამათი კანის პიგმენტაციაში α-მმჰ-ის მნიშვნელობის შესახებ. A.J.Thody-ის (1999) აზრით, α-მმჰ ასტიმულირებს მელანოციტებს და არაუჯრედულ ცილებს, რაც მელანოცტებს ლზდ-ს გამანადგურებელი ეფექტებისგან იცავს. ამრიგად, α-მმჰ გავლენას ახდენს მელანოციტების მოქმედების სხვადასხვა ასპექტებზე და მისი მელანოგენური ეფექტი შეიძლება მელანოციტებში მისი უფრო ფუნდამენტური როლის შედეგი იყოს. თუმცა, ამ როლის ხასიათი ჯერ ბოლომდე არაა გამოვლენილი.

მონაცემები, რომლებიც მიღებულია K.U.Schareuter et al. (1999) მიერ, მოწმობს, რომ α-მმჰ-ს შეუძლია მართოს არაუჯრედული L-თიროზინაზა, რომელიც ფორმირებულია L-ფენილალანინისგან მელანოციტებში, კერატინოციტებში და უშუალოდ მელანოციტებში. მმჰ გავლენას ახდენს მელანოციტების ფერმენტულ სისტემებზე. მელანოციტების ციტოპლაზმაში მელანინის წარმოქმნა ხდება თიროზინაზას არსებობისას თიროზინის დაჟანგვის შედეგად (ბ.ე.მელნიკი და თანაავტ., 1983). რეაქცია მიმდინარეობს ციტოპლაზმურ გრანულებში. წარმოქმნილი მელანინი ილექება გრანულების ზედაპირზე, რომლებიც შედეგად მუქ შეფერილობას იძენს. ავტორთა აზრით (ბ.ე.მელნიკი და თანაავტ., 1983), პიგმენტური გრანულების დისპერსია მელანოციტების გამონაზარდებში დაკავშირებულია ამ უკანასკნელთა ციტოპლაზმის გელ მდგომარეობიდან **ზოლ** მდგომარეობაში გადასვლასთან, რასაც თან სდევს ჟანგბადის გაძლიერებული შთანთქმა.

ლიტერატურაში არსებობს მონაცემები ეპიფიზის პროდუქტით – მმჰ-ით მელატონინით სეკრეციის და სინთეზის რეგულაციის შესახებ (ინდოლ-5-აცეტილ-5-მეთილოქსიტრიპტამინი) (ე.ვ.ნაუმენკო, ნ.კ.პოპოვა, 1975; ტ.ვ.სემიჩევა, ა.ი.ღარიბაშვილი, 2000). მელატონინის შემცველობის რეგულირება ხდება გარე განათების გავლენით და ის რიტმულად იცვლება. მკვლევართა უმეტესობა თვლის, რომ მელატონინის და მის სინთეზში მონაწილე ფერმენტის კონცენტრაციის ცვლილება რეგულირდება გარემოს განათების რიტმული ცვლილებებით (ე.ვ.ნაუმენკო, ნ.კ.პოპოვა, 1975; ტ.ვ.სემიჩევა, ა.ი.ღარიბაშვილი, 2000; J.Bergiannaki et al., 1995). ეს სიგნალები ეპიფიზს აღწევს თვალის ბადურასა და კისრის სიმპათიკური განგლიების საშუალებით. თუმცა, მელატონინის სინთეზზე სინათლის

ზემოქმედების საკითხი საბოლოოდ არ არის გადაწყვეტილი. ექსპერიმენტული გამოკვლევების შედეგები მოწმობს ეპიფიზის მელატონინისა და ჰიპოფიზის შუალედური ნაწილის ფუნქციების მჭიდრო ურთიერთქმედებას (Laakso M.L. et al., 1993; Nakamura K. et al., 1997; Selmaoui B., Touitou J., 2003). ეს ურთიერთქმედება ხორციელდება პირველ რიგში ჰიპოთალამურ დონეზე. ავტორებმა (Honma K. et al., 1997) ჩატარებული ცდების საფუძველზე დაასკვნეს, რომ მელატონინი ააქტივებს ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემას და ეს გავლენა ხორციელდება აკტჰ-ის გამომყოფი მექანიზმების ჩართვით. ამავე დროს დადგინდა, რომ მედიალურ-ბაზალური დეაფერენტაციის ფონზე, ტვინის ლატერალურ პარკუჭში მელატონინის შეყვანისას ჰიპოთალამუსის ამ ნაწილში მელატონინის დონე აღარ ახდენდა მასტიმულირებელ ეფექტს ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემაზე (ე.ვ.ნაუმენკო, ნ.კ.პოპოვა, 1975). ავტორები თვლიან, რომ ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემის აქტივაცია, რომელიც ხდება მელატონინის შეყვანის პასუხად, დაკავშირებულია არა უშუალოდ მის გავლენასთან კორტიკოტროპინ-რილიზინგ-ფაქტორზე, არამედ განპირობებულია სხვა მეორადი რეაქციებით, რომლებშიც შემდგომ ერთვება არა მელატონინმგრძნობიარე, არამედ სხვა, შესაძლოა, სეროტონინური რეცეპტორები. ამრიგად, საფუძველი გვაქვს ვივარაუდოთ კავშირი ჰიპოთალამო-ნეიროჰიპოფიზური სისტემის ფუნქციასა და ბიოგენურ ამინ-მელატონინს შორის, თუმცა მათი ურთიერთქმედების მექანიზმი ჯერ კიდევ შესასწავლია.

ცნობილია, რომ ვაზოკონსტრიქციული პეპტიდი ენდოთელინ-1 ადამიანის ეპიდერმაში გამოხატულია გენით, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პიგმენტაციის სტიმულირებაში - უი დასხივების შემდეგ ზრდის კერატინოციტების შემცველობას.

A.Hachija et al. (2001) კერატინოციტების მიერ И-1 სეკრეციაში ენდოთელურგარდამქმნელი ფერმენტის (ეგფ) როლის დასადგენად მოახდინეს ადამიანის ეგფ-1A N-ტერმინალური ფრაგმენტის სინთეზირება ბოცვერის ნახევრადკლონური ანტისხეულის - (aPEPT6)-ის მეშვეობით. პოლიმერაზულ-ჯაჭვური რეაქციითა (პჯრ) და ბლოტიგ-ანალიზით ნაჩვენებია, რომ ეგფ-1-ისა და ეგფ-1A-ს ცილების არსებითი გამოხატვა ხდება ადამიანის კერატინოციტებში. ეგფ-ის ფუნქციის ანალიზის შემდეგ გამოყოფილ კერატინოციტებში (pH 5.0-8.0-ის ფარგლებში) ფერმენტატულ პროფილს ჰქონდა ოპტიმალური ნეიტრალური pH 7.0.

მიღებული შედეგები გვიჩვენებს, რომ ეგფ-1A არსებითად გამოხატულია ადამიანის კანის უჯრედების სხვადასხვა დონესა და ტიპებში, მათ შორის კერატინოციტებში. ავტორების აზრით, ეს კონკრეტულ როლს თამაშობს კერატინოციტების მიერ И-1-ის სეკრეციაში და იწვევს ეპიდერმისში პიგმენტაციის სტიმულაციას.

უიგ-ით გამოწვეული მელანოგენეზი ხასიათდება ეპიდერმისში მელანოციტების ფუნქციონირების სწრაფი ზრდითა და დიფერენცირებით. არსებობს შეხედულება, რომ მელანინის სინთეზის გაძლიერების ბიძგს სწორედ დაზიანება და ანთება წარმოადგენს, თუმცა ცნობილია, რომ თერმული წარმოშობის ერითემა არ იწვევს გარუჯვას (კანი, 1982). რადგან ეპიდერმისის ჰიპერპროლიფერაციას (მაგ., ფსორიაზის დროს) თან არ ახლავს მელანოგენეზის სტიმულაცია, ითვლება, რომ მელანოციტები დამოუკიდებლად რეაგირებენ უი-სხივებზე, რომლებიც მათთვის სპეციფიკურ გამაღიზიანებლებს წარმოადგენს (კანი, 1982). J.Kawaguchi et al. (2001) ექსპერიმენტულ კვლევებში წარმოაჩინეს, რომ კანში არსებული წინამორბედი უჯრედები რეცეპტორების აქტივაციის Mitf (t) და TRP-2(+) მელანოციტებში დიფერენცირებული უი გამოსხივების შემდეგ ზრდასრულ TRP-1(+) მელანოციტებად იქცევიან.

ექსპერიმენტული გამოკვლევის შედეგები ადასტურებს მელანოკორტინების როლს მელანოგენეზის რეგულირებაში უი სხივების ზემოქმედებისას. ეპიდერმის ფარგლებში მელანოციტები და კერატინოციტები წარმოქმნიან α-მმჰ-ს და აკტჰ-ს. ამ პეპტიდების ბიოლოგიური სიგნალების მუდმივობა და ძალა დამოკიდებულია მათ ადგილობრივ კონცენტრაციაზე.

E.Aberdman et al. (2001) გამოიკვლიეს უი სხივების ზემოქმედებით მელანოკორტინის განადგურების მექანიზმი. ავტორებმა ყურადღება გაამახვილეს ნეიტრალურ ენდოპეპტიდაზა - ნეპრილიზინზე, რომელიც ჩართული იყო სიგნალების გადაცემის პროცესში, და დაადგინეს, რომ ეს ფერმენტი, რომელიც მდებარეობს მელანოციტების ზედაპირზე, ფიზიოლოგიურ როლს თამაშობს მელანოგენეზის რეგულაციაში. რიგმა ავტორებისა (Suzuki I. et al., 1996; Hadley M.E., Haskell-Luevan C., 1999) დაადგინა, რომ მელანოკორტინი არეგულირებს სპეციფიკურ ბიოლოგიურ პასუხს: მაგალითად, α-მმჰ MCI-R-ზე ზრდის მელანოგენეზს მელანოციტების ფარგლებში; აკტჰ MC3-R-ზე ზრდის კორტიზოლის რაოდენობას, სინქრონულად არეგულირებს მელანოციტებს და კერატინოციტებს კანის პიგმენტაციისა და/ან იმუნური პასუხის გასაძლიერებლად. ამავე დროს ითვლება,

რომ კორტიზოლი კორტიკოტროპინის სეკრეციის მძლავრი ინჰიბიტორია (ჯ.ფ.ლეიკონი, პ.გ.ვაისი, 2000).

აგრეთვე ნაჩვენებია, რომ კანში პიგმენტების დაგროვება შესაძლებელია სხვადასხვა სპეციფიკური უჯრედული პროცესების მოშლისას, კერძოდ, აპოპტოზის დროს. ეს უკანასკნელი განიხილება ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პროცესად, რომელიც ახასიათებს ყველა ტიპის უჯრედისათვის გენეტიკურად დაპროგრამებულ კვდომის ვადებს (კრივოშეევი, 2001). ვირუსულ ინფექციებსა და სხვადასხვა ალერგენებთან და ტოქსიკურ ნივთიერებებთან (ორგანული ნაერთები, ლითონები და სხვ.) ხანგრძლივი კონტაქტის დროს ფიზიოლოგიური აპოპტოზი ხანგრძლივდება (Nagata S., 1997). შედეგად, უჯრედების კვდომა არ ხდება გენეტიკურად დეტერმინირებულ ვადებში, რაც იწვევს კანში მელანოციტების დაგროვებას და მათ მომატებულ შემცველობას.

კჰპ პირველ რიგში დაკავშირებულია ფიზიკური და ქიმიური ბუნების ეგზოგენური ფაქტორების ზემოქმედებასთან. არსებობს ყველაზე ხშირი მიზეზები, რომელებიც იწვევს პიგმენტური გაცვლის რეგულაციის დარღვევას, მელანოციტების რაოდენობის ზრდასა და მელანინის დაგროვებას, ესენია: ჭარბი ინსოლაცია, სითბური გამოსხივება, იონიზირებული რადიაცია, თერმული დამწვრობა და კანის ტრავმული დაზიანება. იმისათვის, რომ დაედგინათ, ცვლის თუ არა ფრაქციული რადიაციის ზემოქმედება უი რადიაციის ეფექტს ეპიდერმულ მელანოციტებზე, H.T.An და თანაავტ. (2001) მაღალი რადიაციის ოდინარული დოზის კლინიკური და ჰისტოლოგიური ეფექტი შეადარეს განმეორებითი დაბალი დოზის რადიაციის შედეგს. 14 დღის განმავლობაში უი რადიაციამ გამოიწვია მელანოციტების აქტივაცია, სწრაფი ზრდა და მელანოგენეზი ყოველი ფრაქციის სხივური დოზის პროპორციულად. ყველაზე მაღალი შედეგები მიღებულ იქნა ერთჯერადი მაღალი დოზით დასხივების შემდეგ. ავტორები მივიდნენ დასკვნამდე, რომ როდესაც მართვადი დოზის საერთო რაოდენობა იდენტურია, ფრაქციული სხივური დოზა ამცირებს უი რადიაციის ეფექტებს ეპიდერმულ მელანოციტებზე. გარდა ამისა, მელანოგენეზის სტიმულირებასა და მელანოციტების აქტივაციაში უი რადიაციის ხანგრძლივი, უწყვეტი დოზები უფრო ეფექტურია.

კანში პიგმენტების მომატებული დაგროვება ხდება იმ ნაწილებზე, რომლებიც მუდმივ მექანიკურ ზეწოლას განიცდის. ქიმიური ბუნების ფაქტორებს მიეკუთვნება ტოქსიკური მოქმედება და კანში ლითონების, განსაკუთრებით მძიმე

(ვერცხლისწყალი, ტყვია, ოქრო, ვერცხლი და სხვ.) ლითონების დაგროვება. მძიმე ლითონებს, უპირველეს ყოვლისა - ტყვიას, შეუძლია პიგმენტური ცვლის, კერძოდ, პორფირინების მეტაბოლიზმის მარეგულირებელი ფერმენტული სისტემის ინჰიბირება. კჰპ შეიძლება გამოვლინდეს ზოგიერთი სამკურნალო პრეპარატის ხანგრძლივი მიღებისას (ბარბიტურატები, ფსორალენი, ესტროგენები, ალიგოდარონი, ორთოფურაცილ-5, ჰინოლური ჯგუფი). O.Dereure (2001) თვლის, რომ პრეპარატებით გამოწვეული პიგმენტაცია ყველა შეძენილი ჰიპერპიგმენტაციის შემთხვევათა 10-20%-ს შეადგენს, და ეს ჰიპოთეზა სისტემატურად წინ უნდა იყოს წამოწეული გაურკვეველი პიგმენტური დაზიანების შემთხვევაში, განსაკუთრებით ხანშიშესულ პირთათვის. პრეპარატებით გამოწვეული ცვალებადი პიგმენტაციის პათოგენეზს მკურნალობის კვალობაზე შეუძლია მელანინის დაგროვების გამოწვევაც. ავტორის აზრით, კანის დეპიგმენტაციაში ჩართული ძირითადი პრეპარატებია: არასტეროიდული, ანტიანთებითი, ციტოტოქსიკური, ფსიქოტროპული მედიკამენტები, ამიოდარონი, ტეტრაციკლინი და მძიმე ლითონები. ჰისტოლოგიური შედეგები სხვადასხვაგვარია, მაგრამ ხშირად ფერადი ნაწილაკები დერმული მაკროფაგების ფარგლებში კონცენტრირდება.

კანის პიგმენტაციის დარღვევა შეიძლება გამოიწვიოს გენეტიკურმა ფაქტორებმა. K.J.Mc Elwee et al. (2001) თაგვებზე ექსპერიმენტში გვიჩვენეს გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ფაქტორების ურთიერთქმედება პიგმენტირებული და არაპიგმენტირებული თმის ცვენის დროს. ითვლება, რომ პიგმენტაცია – გენეტიკური კომპლექსია. ხილული პიგმენტის - მელანინის სინთეზი მელანოციტით – ადამიანის პიგმენტური სისტემის საფუძველია. გენებს, რომლებიც მიმართულებას აძლევენ მელანოსომების ფორმირებას, ტრანსპორტსა და განაწილებას (აქ გროვდება მელანინი), შეიძლება პიგმენტაციის გენები ვუწოდოთ.

ამჟამად მხოლოდ **მელანოკორტინ-1** რეცეპტორის ლოკუსში რეცეპტორ **(MCI-R)** დადგენილია კავშირი თმებისა და კანის ფერის ფიზიოლოგიურ ცვლილებებს შორის. MCI-R რეცეპტორის აქტივაცია, გამოხატული ეპიდერმულ მელანოციტებში, ასტიმულირებს მელანოგენეზს. **MCI-R** - G-პროტეიდ-დაკავშირებული რეცეპტორი, რომელიც მოიცავს ტრანსმემბრანის 7 დომენს და რომლის ვარიანტებიც აქვს თეთრი რასის 50%-ს - გადამწყვეტ როლს თამაშობს მელანოციტების მიერ წარმოებული მელანინის ტიპის (ეუმელანინი, ფეომელანინი) განსაზღვრაში.

J.V.Sehaffer, J.L.Bolognia (2001) გამოთქვეს ვარაუდი, რომ MCI-R მუტაციის «ფუნქციის დაკარგვა» მნიშვნელოვნად ხსნის ჟღალი თმების არსებობას აუტოსომო-რეცესიული ნიშნის მქონე ადამიანთა ფენოტიპში, აგრეთვე იმ ადამიანებში, რომლებსაც აქვთ გარუჯვის დაქვეითებული უნარის მქონე კანი, ჰეტეროზიგოტების არსებითი ეფექტით ჟღალი თმების არმქონე ინდივიდებში. ავტორები თვლიან, რომ MCI-R «ფუნქციის დაკარგვამ» შეიძლება გაზარდოს მელანომის წარმოშობის რისკი ფენოტიპის პიგმენტაციაზე.

C.Jimenez-Cervantes et al. (2001) მოახდინეს ორი ბუნებრივი ალელის იდენტიფიცირება: 11e40Thr, რომელიც ასოცირდება კანის ტიპთან, და Vall22Met, რომელიც დაკავშირებულია α-მმჰ-თან. მიღებულმა შედეგებმა საშუალება მოგვცა 11e40Thr და Vall22Met ჩაგვეთვალა ნაწილობრივ ბუნებრივი მუტაციით ფუნქციადაკარგული MCI-R ვარიანტებად.

მკვლევართა მიერ რუხი თაგვების გენური მუტაციის და OCA1 და OCA2 ტიპის გენეტიკური დაავადების მქონე ადამიანების ჰიპოპიგმენტაციის მოლეკულური დახასიათების შესწავლით იდენტიფიცირებულ იქნა მელანოგენეზის პროცესში ჩართული გენები (HuntG. et al., 1995; R.A.Sturm et al., 2001; MangaP., OrlowS.J., 2001). მელანოციტი პასუხობს α-მმჰ-ს ან აკტჰ-ს MCI-R, დაკავშირებული რეცეპტორის G-ცილიდან, რათა ასტიმულიროს მელანინი. ფეომელანოსომა, რომელიც შეიცავს ძირითად ფერმენტს - ფიროზინაზას, წარმოქმნის ღია წითელ/მოყვითალო მელანინს. გასათვალისწინებელია, რომ ეუმელანოსომა უმეტესად წარმოქმნის მელანინს დამატებითი TYRP1, TYRP2, SILV ფერმენტებისა და P-ცილების ინდუქციით. ინტრამელანოსომურმა pH, რომელიც P-ცილით იმართება, შეიძლება იმოქმედოს, როგორც ფერმენტის მოქმედების კრიტიკულმა დეტერმინანტამ. ამ გენში გენეტიკური ცვლილების ძიებამ MCI-R ლოკუსში გამოავლინა მაღალი პოლიმორფიზმი ალელების ახლახანს იდენტიფიცირებული 30-ზე მეტი ვარიანტით. MCI-R ალელის კანთან და თმის ფერთან ფუნქციურმა კორელაციამ გამოავლინა, რომ რეცეპტორის ეს მოლეკულა პრინციპული კომპონენტია, რომელიც საფუძვლად უდევს პიგმენტის ნორმულ ცვლილებას.

M.Tsatmali et al. (2000) დაადგინეს, რომ აკტჰ-17-ის აგონისტი რეცეპტორი MCR-1 ყველაზე ჭარბად არის ადამიანის ეპიდერმაში. ეს პროპიომელანოკორტინი – პეპტიდი, რომელიც იწარმოება კერატინოციტების მიერ, მელანოციტებით სტიმულირებაში უფრო მძლავრია, ვიდრე აცელატი α-მმჰ. α-მმჰ-თან შედარებით,

აკტჰ-17-ს შეიძლება უფრო მნიშვნელოვანი როლი ჰქონდეს, როგორც მელანოგენეზის და სხვა მელანოციტების პროცესის შუამავალს, თუმცა აკტჰ-17 არ არის ერთადერთი პროპიოკორტინი კანში და მას შეუძლია დაკავშირება პეპტიდებთან MCR-1 რეცეპტორში. ავტორთა აზრით, ეს ურთიერთქმედება მელანოციტების ფუნქციისა და კანის პიგმენტაციის მნიშვნელოვანი დეტერმინანტაა.

მელანინს, რომელსაც მელანოციტები აპროდუცირებენ ენდოსომურ/ლიზოსომურ ფერმენტებთან დაკავშირებულ მაღალსპეციალიზებულ ორგანელებში – მელანოსომებში - შეიძლება ჰქონდეს დაბალი pH.

J.Ancans და et al. (2001) წარმოაჩინეს, რომ ადამიანის უჯრედში მელანინის მაქსიმალური სინთეზი ხდება pH 6,8-ში. ავტორებმა გამოიკვლიეს მელანოსომური pH-ის ნეიტრალიზაციის ეფექტი თიროზინაზასა და მელანოგენეზის მოქმედებაზე მელანოციტების 11 კულტურაში: ყველა კულტურა მიღებულია კავკასიური პოპულაციის კანიდან. მელანინის მთლიანი რაოდენობის ქიმიურმა ანალიზმა გვიჩვენა ეუმელანინის წარმოების ზრდა, ხოლო ელექტრონულმა მიკროსკოპიამ – მელანინის დაგროვება და მელანოსომების მომწიფების ზრდა pH ნეიტრალიზაციის პასუხად. ავტორები ასკვნიან, რომ მელანოსომური pH წარმოადგენს მელანოგენეზის რთული სტადიების მარეგულირებელ არსებით ფაქტორს.

მელანოსომა - მელანოციტის უნიკალური სეკრეტორული გრანულაა, რომელშიც მელანინის პიგმენტი სინთეზირდება გლიკოპროტეინების გენების ოჯახის თიროზინაზათი. მელანოსომა წარმოიქმნება სამ ეტაპად: I – დახვეული ძაფებისაგან შედგენილი ცილოვანი მატრიქსის ჩამოყალიბება; II – მჭიდროელექტრონული მასალის გადადება და დაგროვება თხელი ბადის სახით, რომელზეც შესაძლოა ხდებოდეს მელანინის სინთეზი; III – მელანინის დაგროვება (კანი, 1982). P.F.Gomez et al. (2001) გაასუფთავეს და გააანალიზეს B16 ხაზის თაგვების მელანოსომური ცილების მთლიანი რაოდენობა, რათა მოახდინონ ახალი ცილების იდენტიფიცირება, რომლებიც შეიძლება ჩათრეულ იქნან მელანოგენეზის პროცესში. ავტორები თვლიან, რომ rab7 ცილა მონაწილეობს თიროზინაზას ტრანსპორტირებაში.

C.Jimenez-Cervantes et al. (2001) გაანალიზეს H_2O_2-ის ეფექტები მელანინის სინთეზზე უიგ-ს შემდეგ. ავტორთა აზრით, ოქსიდაციურმა სტრესმა შეიძლება ჰიპოპიგმენტაცია გამოიწვიოს.

ამრიგად, დადგენილია, რომ მარეგულირებელი მექანიზმები, რომლებიც აკონტროლებს მელანინის ცვლას, არის გენეტიკური, იმუნური, ჰორმონული

რეგულაციის ფაქტორები, აგრეთვე ულტრაიისფერი (გამოსხივება) და ფსოროლენი - გარე ფაქტორები, რომლებიც მელანოგენეზის აქტივატორებად ითვლება.

ამჟამად შეისწავლება იმუნური სისტემის მონაწილეობა მელანოგენეზის მექანიზმში. დადგენილია, რომ ლიმფოციტები კანში თავის ფუნქციას ასრულებენ მუდმივი რეცირკულაციის გზით (სკრიპვინი, ლეზვინსკაია, 1989). ჯანმრთელ კანში ლიმფოციტების დიდი ნაწილი განლაგდება ორ, სამ რიგად ზედაპირული სისხლძარღვოვანი წნულის პოსტკაპილარული ვენულებისა და კანის დანამატების გარშემო. ინტაქტურ ეპიდერმისში აღმოჩენილია ლიმფოციტების მხოლოდ უმნიშვნელო რაოდენობა, რომელიც, როგორც ნაჩვენები იყო პროტონული ციტომეტრიის მეთოდით, ეპიდერმისის ყველა უჯრედის 0,16%-ს შეადგენს. იმუნომორფოლოგიური მეთოდებით დადგენილია, რომ T-ლიმფოციტები შეადგენენ კანის ყველა ლიმფოციტის 90%-ს და უპირატესად განლაგებულნი არიან ეპიდერმასა და დერმის ზედა ფენებში. B-ლიმფოციტების უმნიშვნელო ნაწილი გვხვდება დერმის შუა და ღრმა ფენებში.

მონოკლონური ანტისხეულების მეშვეობით მიღებულია მონაცემები ნორმალური კანის ლიმფოციტების ფენოტიპური დახასიათების შესახებ. აღმოჩენილია, რომ პერივასკულურ ნაწილებში ლიმფოციტები შედგებიან თითქმის ერთი და იგივე რაოდენობის ჰელპერებისა და სუპრესორებისაგან, ხოლო ჰელპერულ-სუპრესორული ინდექსი 0,93-96-ის ტოლია. ამ უჯრედების უმრავლესობა აქტივირებულია, რასაც მოწმობს მათ ზედაპირზე HLA-DR და ინტერლეიკინ-2 რეცეპტორებზე ექსპრესია. შიდაეპიდერმული T-ლიმფოციტები სუპრესორულ-ციტოტოქსიკურ სუბპოპულაციას მიეკუთვნებიან.

შემჩნეულია, რომ ეპიდერმულ უჯრედებს შეუძლიათ ასტიმულირონ პროლიფერაცია და ლიმფოციტების დიფერენცირება. კანის ეპითელიუმის ეს ფუნქცია ხორციელდება მისი უჯრედების იმუნომარეგულირებელი ციტოკინების სეკრეციის მეშვეობით. ამრიგად, ეპიდერმული უჯრედების კულტურებიდან გამოიყოფა ციტოკინი, რომელსაც გააჩნია ინტერლეიკინ-3-ის თვისებები და ლიმფოციტების პროდუცირების უნარი. დადგენილია, რომ ეპიდერმული ციტოკინების მეშვეობით რეგულირდება იმუნოკომპეტენტური უჯრედების ქემოტაქსისი, მათი კოოპერაცია; ხდება T-ლიმფოციტების ნაწილის დიფერენცირება, ინდუცირდება, მათი პროლიფერაცია.

ამრიგად, ჩატარებულმა გამოკვლევებმა გამოავლინა რიგი ფაქტორებისა, რომელიც გავლენას ახდენს მელანოგენეზზე. დადგენილია უი რადიაციის ორმაგი ეფექტი ადამიანის კანზე. ერთი მხრივ, უიგ ზრდის მელანინის რაოდენობას, რომლის წარმოქმნაც კერატინოციტებთან გადანაცვლების შემდეგ გენეტიკური მასალის დაცვის გარანტიას იძლევა მელანოსომების მეშვეობით; მეორე მხრივ, უი აჩქარებს ფოტოდაზიანებას. გამოვლენილია მელანოციტების უნიკალური სეკრეტორული გრანულა - მელანოსომა, რომელშიც მელანინის პიგმენტი სინთეზირდება გლიკოპროტეინების გენის ოჯახის თიროზინაზათი; ინდუცირებულია ამ პროცესში ჩართული მრავალი გენი და მათ მიერ კოდირებული ცილები (Jackson et al., 1992; Park et al., 1993; Rinchik et al., 1993; del Marmol and Beermann, 1996; Jimbow et al., 1998). კვლევები ამ მიმართულებით კვლავაც გრძელდება.

1.2. დეპიგმენტაციის კლინიკური ფორმები (ვიტილიგო, პიგმენტური ნევუსი)

პიგმენტაციის ყველაზე გავრცელებული დარღვევაა - ვიტილიგო. ის გავრცელებული დაავადებაა, რომელიც სხვადასხვა ავტორთა მონაცემებით ყველა სახის დერმატოზების 3-5%-ს შედაგენს და შეიძლება გაჩნდეს ნებისმიერ ასაკში (ბაბაიანცი, ლონშაკოვი, 1978; აბდულაევი და თანაავტ., 1992; ვოლოშინი, მადორსკი, 1992; Westerhop W., 2000).

Westerhop W. (2000) აზრით, ვიტილიგო - კანის პიიგმენტაციის შეძენილი მოშლილობაა, რომელიც გამოწვეულია ეპიდერმიდან პიგმენტის უჯრედების გაქრობით, და ხასიათდება ხშირად სიმეტრიულად განაწილებული, კარგად გამოკვეთილი თეთრი ლაქებით. მელანინის პიგმენტის ნაკლებობა კანს გარუჯვისადმი უფრო მგრძობიარეს ხდის. ვიტილიგომ შეიძლება გამოიწვიოს კოსმეტიკური დამახინჯება, რომელმაც შესაძლოა ყოველდღიურ ცხოვრებაში სერიოზული ფსიქოლოგიური პრობლემები გამოიწვიოს. ვიტილიგოთი დაავადებულია მოსახლეობის 1%; ავადდებიან 10-დან 30 წლამდე ასაკის როგორც ქალები, ისე მამაკაცები. მიზეზი უცნობია, მაგრამ ის შეიძლება მოიცავდეს გენეტიკურ ფაქტორებს, აუტომდგრადობას, მეტაბოლიტების შხამს და/ან მელანოციტების მაღალ მოწყვლადობას. ფართოდ გავრცელებული ვიტილიგოს დროს დარჩენილი პიგმენტი შეიძლება მოშორებულ იქნას დეპიგმენტაციური

აგენტებით. მზის საწინააღმდეგო კრემები, კომუფლაჟის ნაკეთობები და სწორი რეკომენდაციები შესაძლოა დაეხმაროს პაციენტს დაავადებასთან ბრძოლაში.

ე.ე.სანის (2001) მონაცემებით, ვიტილიგოთი დაავადებულია მოსახლეობის 1%. ვიტილიგოთი დაავადებულ ყოველ მესამე პაციენტს გართულებული აქვს ოჯახური ანამნეზი. შემთხვევათა 50%-ში დაავადება ვითარდება 19 წლის ასაკამდე. ვიტილიგოთი დაავადებულთა 40%-ს აქვს თვალის დაზიანებები, მათ შორის უვეიტი, თვალის ბადურას და სისხლძარღვოვანი გარსის ნაჭდევები, ბადურას პიგმენტური ეპითელიუმის მელანოციტების დაზიანება.

ა.შ.ვაისოვას (1988) და ნ.ი.ხარიტონოვას (1995) მონაცემებით, უზბეკეთის ცალკეულ რეგიონებში დაავადება აღწევს 10%-ს, ხოლო ტაშკენტის სამედიცინო ინსტიტუტის კანის სნეულებათა კლინიკის მონაცემებით, დერმატოზით დაავადებულებში ვიტილიგო შეადგენს 15,9%-ს (მ.ი.აბდულაევი, 1992).

ბოლო წლებში აღინიშნება ვიტილიგოთი დაავადებულ ბავშვთა რაოდენობის მატება (ფ.ა.ზვერკოვა, 1990). ვიტილიგო წარმოადგენს ბავშვებში პიგმენტწარმოქმნის პირველადი დარღვევის ყველაზე ხშირ გამოვლინებას (რ.ა.კაპკაევი, 1988). 60%-ს ეს დაავადება ბავშვობის ასაკიდან ეწყება (ხ.კ.შადიევი, 1991). ვიტილიგოთია დაავადებული რუსეთის ევროპული ნაწილის მოსახლეობის დაახლოებით 1% და შუა აზიის ცალკეული რეგიონების 10%-მდე (ლ.ი. დე ფრეიტასი, ნ.მ.მაზინა, 1991). ფ.ა.ზვერკოვას და თანაავტ. (1990) მონაცემებით, ვიტილიგოთი დაავადებულ ჰოსპიტალიზებულ პაციენტთა ≈0,8% - ბავშვია. ჩატარებული კვლევების მიხედვით, ბავშვებში ვიტილიგოს კლინიკური სურათი განპირობებულია კანის ასაკობრივი ანატომო-ფიზიოლოგიური თავისებურებებით და შინაგანი ორგანოების მდგომარეობით (შადიევი და თანაავტ., 1991).

ვიტილიგო გვხვდება ყველა რასის წარმომადგენლებში. მისი სიხშირე სხვადასხვა პოპულაციაში 0,14-8,8%-ია (ბაბაიანცი, 1978; აბდულაევი და თანაავტ., 1992).

რიგი ავტორებისა ვიტილიგოს განსაზღვრავს, როგორც უცნობი ეტიოლოგიის პროგრესირებად სომატურ დაავადებას, რომელსაც თან ახლავს მელანოციტების განადგურება მათი ჩვეული ლოკალიზაციის ადგილებში (ხარიტონოვა, 1995; Nordlund, 1986).

ვიტილიგოს ეტიოლოგია და პათოგენეზი არ არის საკმარისად შესწავლილი - ამჟამად არსებობს რამოდენიმე თეორია. ცნობილია, რომ ვიტილიგოს დროს

მელანინის წინამორბედების დაგროვების შედეგად ნადგურდება მელანოციტები. გარემომცველი კანი ჰიპერპიგემტირებულია ამ ნაწილებში მელანინის პროდუქციის ზრდის გამო. ამასთან, მელანოციტები უფრო მგრძობიარენი ხდებიან მელანინის ტოქსიკური წინამორბედების დამანგრეველი მოქმედების მიმართ. მელანინის ბიოსინთეზის შუალედური პროდუქტები ტოქსიკურია მელანოციტებისათვის in vitro. მაგალითად, ფენოლური შენაერთები გამორჩეულად აზიანებს მელანოციტებს როგორც in vitro, ისე in vivo. ამ ქიმიურ ნაერთებთან კონტაქტმა მომავალში შეიძლება კანის პიგმენტაცია გამოიწვიოს.

ვიტილიგოს დროს კანის დეპიგმენტაციას საფუძვლად უდევს ეპიდერმული მელანოციტების გაქრობა (კოშევენკო, 2001). უ.ნ.კოშევენკოს (2001) მოჰყავს ვიტილიგოთი დაავადებულთა კლინიკური კვლევების მონაცემები, რომლებიც აღინიშნება დამახასიათებელი თავისებურებებით: კანის დეპიგმენტაციის წარმოქმნა ხდება წერტილოვანი ელემენტებისაგან, რომლებსაც პერიფერიული ზრდისკენ აქვს მიდრეკილება; თეთრი ლაქები ჩნდება კანის ყველაზე მეტად გაღიზიანებულ ნაწილებში; დეპიგმენტაცია პროგრესირებს ნელა, ხშირად არათანაბარად, ძირითადად სპეციფიკური ლოკალური ზონების ფარგლებში; არსებობს განუსაზღვრელი ხანგრძლივობით; ადგილი აქვს თვითნებურ რეპიგმენტაციას (ჩვეულებრივ ნაწილობრივი და დროებითი), რომელიც აღენიშნება ავადმყოფების 31,2%-ს უპირატესად მზით დასხივების შემდეგ, როდესაც დაზიანებული კერების (გარდა შეფერილობის არქონისა) გარეგნობა შეუცვლელია; არ არის სუბიექტური შეგრძნებები, მაგრამ ხანდახან აღინიშნება ანთებითი ზვინული დეპიგმენტირებული კანის კიდეებში, ქავილი, თეთრი ლაქების გარშემო – ჰიპერპიგმენტირებული გვირგვინი; დაავადების გენერალიზაციისას აღინიშნება დარჩენილი ჯანმრთელი კანის ჰიპერპიგმენტაცია.

ვიტილიგოს ეტიოლოგიურ პროვოკატორებს წარმოადგენს შემდეგი ფაქტორები: ა) ადგილობრივი – მუდმივი ხახუნი, ხშირი ტრავმები, მზით ზედმეტი დასხივება, ქიმიური აგენტები; ბ) ზოგადი – ნერვული სტრესები და გადატვირთვები, ფსიქოლოგიური მოშლილობანი (კოშევენკო, 2001).

W.Westerhof (2000) მოჰყავს კორტიკოსტეროიდებისა და UVA-დასხივების გამოყენების შემდეგ ვიტილიგოს ეფექტური მკურნალობის შედეგები. ამასთან, მცირდება არა მარტო ლანგერჰანსის უჯრედების რაოდენობა, არამედ იკარგება მათი მნიშვნელოვანი ფუნქცია, კერძოდ, ანტიგენების წარმოქმნის უნარი, რაც იწვევს კანის

ფუნქციური აქტივობის არსებით შემცირებას კონტაქტური ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციებში. უშუალო აგენტი, რომელიც ულტრაიისფერი რადიაციისას აზიანებს შიდაეპიდერმულ მაკროფაგებს - ზეჟანგვითი ჟანგვის პროდუქტებია. დადგინდა, რომ ულტრაიისფერი, განსაკუთრებით მისი შუალედური სპექტრი (UVB), არა მხოლოდ თრგუნავს ლიმფოციტების ფუნქციას, არამედ ანადგურებს კიდეც მას. ყველა ეს მექანიზმი, რომელიც ახდენს ულტრაიისფერი ზემოქმედების ინჰიბირებას კანის იმუნოკომპეტენტურ უჯრედებზე, დადებითია და აუცილებელი ვიტილიგოს დროს არსებული უჯრედული იმუნიტეტის მომატებული აქტივობის დასაქვეითებლად.

ფოტოთერაპია ასტიმულირებს მელანოცტებს. უიგ დასაშვები დოზით ასტიმულირებს მელანოგენეზს. მისი მკვეთრი მატებისას მზის რადიაციამ სხვა უჯრედებთან ერთად შეიძლება მელანოციტებიც დააზიანოს. კანის ულტრაიისფერი დასხივების შედეგად, ერთი მხრივ, მცირდება ლანგერჰანსის უჯრედების, T-ლიმფოციტების და ქსოვილური ბაზოფილების რიცხვი და აქტივობა და, შესაბამისად, გამოყოფილი ციტოტოქსიკური, ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების რაოდენობა; მეორე მხრივ – პიგმენტურ უჯრედებში აქტივირდება მელანინწარმოქმნის პროცესი. ვიტილიგოს დროს ეპიდერმისში პიგმენტური უჯრედები ადრეულ ეტაპზე ზიანდება, ხოლო შემდგომში მთლიანად ქრება. ამასთან ერთად, D.J.Topin და თანაავტ. (2000) მოჰყავთ მონაცემები, რომლებიც მოწმობს მელანოციტების არსებობას ვიტილიგოთი დაავადებულების დეპიგმენტირებულ ეპიდერმაში დაავადების 25 წლიანი ხანგრძლივობის შემდეგაც. ვიტილიგოთი დაავადებული 17 პაციენტის კანის დეპიგმენტირებული და ჩვეულებრივ პიგმენტირებული ნაწილების ბიოფსიის შესწავლამ წარმოაჩინა მელანოციტების, კერატინოციტების და ლანგჰანსის უჯრედების მონაწილეობა ამ დარღვევაში. **6 UVB** გამოყენების შემდეგ მოხდა ფსევდოკატალაზას ვაკუოლების გრანულების აქტივირება და გაფართოებული ენდოპლაზმური რეტიკულუმი მთლიანად აღდგა, მაგრამ აღინიშნა ეკტოპიკური წინა-მელანოსომის დაკარგვა.

ავტორები ასკვნიან, რომ მელანოციტები მთლიანად არასოდეს ქრებიან დეპიგმენტირებული ეპიდერმიდან; ეს ფუნქციური შესაძლებლობები ამ მელანოციტების vivo-სა და vitro-ში შეიძლება აღვადგინოთ წყალბადის პეროქსიდის მოცილების შემდეგ. ეს კვლევა ასევე ადასტურებს კონცეფციას, რომ ვიტილიგო

მოიცავს მთლიან ეპიდერმულ ერთეულს როგორც დეპიგმენტირებულ, ისე «ნორმალურ» პიგმენტირებულ კანში.

M.cario-Andre et al. (1999) შემოგვთავაზეს ფენოტიპის კონცეფციის ახალი ინტერპრეტაცია - მოდელი, რომელიც საშუალებას გვაძლევს შევისწავლოთ ეპიდერმული მელანინის ფიზიოლოგია ისეთივე პათოლოგიურ პირობებში, როგორიც იქმნება ვიტილიგოს დროს, და როდესაც იყენებენ საჰაერო თხევად ინტერფეისს. განმეორებითი UVB ასტიმულირებს მელანოგენეზს, ზრდის მელანინის კონცენტრაციას და აღადგენს გადაცემას მელანოსომაში.

რიგი ავტორებისა აღნიშნავს განსაკუთრებულ კონსტიტუციალურ წინასწარგანწყობას ქალებში, რომელიც არ გამორიცხავს მელანოციტების მომატებულ მგრძნობელობას გარე ზემოქმედებისადმი და მათ სუსტ წინააღმდეგობას (Mc Vean M. et al., 2002; Perry P.K. et al., 2002). ვიტილიგომ, რომელიც ჩნდება ადრეულ ასაკში, და ხშირად ქალებში, შეიძლება გამოიწვიოს მნიშვნელოვანი კოსმეტიკური დეფექტები და პიროვნების ნევროტიკული ცვლილებები. K.Akahoshi et al. (2001), იკვლევდნენ რა ქალის ჰიპერპიგმენტირებულ კანს, მივიდნენ დასკვნამდე, რომ ჰიპერპიგმენტაცია შესაძლოა დაკავშირებული იყოს P-გენის ტრისომიასთან.

ვიტილიგოს კერებში ელექტრონულ-მიკროსკოპულმა დასხივებამ გვიჩვენა, რომ ეპიდერმისის საბაზისო ფენაში მელანოციტები არ არსებობენ: მათ ლანგერჰანსის უჯრედები ცვლიან (კოშევენკო, 1987, 1989). ვიტილიგო ხასიათდება რძისფერი ლაქებით და მელანოციტების სრული გაქრობით დაზიანებულ ადგილებში. ვიტილიგოს დროს მელანოციტების განადგურების ეტიოლოგია უცნობია. სხვადასხვა პაციენტებისთვის მიზნობრივი მექანიზმი განსხვავებულია (Norris et al., 1994; Kovacs, 1998).

ი.ნ.კოშევენკოს (1989, 2001) მონაცემებით, დეპიგმენტაციის ზონაში მელანოციტების გაქრობასთან ერთად აღინიშნება ლანგერჰანსის უჯრედების დიდი რაოდენობა (საშუალოდ 70%-ით მეტი, ვიდრე ჯანმრთელ კანში). დაზიანების ზონაში ეს უჯრედები შეადგენენ 1,7%-ს, ხოლო სხვა ზონებში – 1%-ზე ნაკლებს. ზედაპირულ ზონაში შედის მელანოციტების 15%, ნორმალურ ზონაში – 9%, დეპიგმენტირებულ ზონებში – 1%-ზე ნაკლები. დადგენილია, რომ ლანგერჰანსის უჯრედებს შეუძლიათ გამოყონ დიდი რაოდენობით ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები: პროსტაგლანდიდი, კატექოლამინი, ლიზოციმი, ინტერფერონი, C3, ლიმფოკინები, ხოლო დაზიანებისას - ციტოტოქსიკური ლიზოსომური ფერმენტები.

დესტრუქციული ცვლილებები აღინიშნება აგრეთვე მელანოციტებში, ლანგერჰანსის უჯრედებში და კერატინოციტებში დეპიგმენტაციის კიდეებზე, ხოლო იმუნოფერმენტულ გამოკვლევებში – C3-ის დაგროვება ეპიდერმისის საბაზო შრეში (კოშევენკო, 1989, 2001). ეს საფუძველს გვაძლევს ვიფიქროთ, რომ სწორედ ლანგერჰანსის უჯრედების მომატებული აქტივობა არის მელანოციტებისათვის ის არასასურველი ფაქტორი, რომელიც, ერთი მხრივ, ხელს უწყობს მათ კვდომას დაზიანების კერაში, მეორე მხრივ კი - ხელს უშლის იქ ახლების შეღწევას გარემომცველი ჯანმრთელი კანიდან და თმის ფოლიკულებიდან (კოშევენკო, 1987, 1989). პარალელურად, აქტივირებული T-უჯრედების და ქსოვილური ბაზოფილების არსებობა დაზიანებულ კანში საბაზისო მემბრანის ორივე მხარეს გვიჩვენებს უჯრედული იმუნიტეტის მომატებულ აქტივობას. R.Van Den Wiengaard et al. (2002) ვიტილოგითი დაავადებული პაციენტების კანის ბიოფსიის ჰისტოქიმიური კვლევით დაადგინეს T-სუპრესორების და მომწიფებული T ლიმფოციტების უჯრედების აქტიური მონაწილეობა მელანოციტების განადგურებაში.

დადგენილია, რომ ჯანმრთელ კანში არსებულ მელანოციტებში აღინიშნება სტრუქტურული პოლიმორფიზმი აქტიურ და არააქტიურ უჯრედებად დაყოფის სახით, რაც მოწმობს მათ აქტივაციას, გამრავლებას, ანუ მელანოციტები ისწრაფვიან აქტიურად შეაღწიონ დეპიგმენტირებულ კანში. მრავალრიცხოვანი ქსოვილური მაკროფაგები შეადგენენ შემაერთებელი ქსოვილის უჯრედული ელემენტების დაახლოებით 25%-ს. ეპიდერმისში ლანგერჰანსის უჯრედები ძირითადად განლაგებულია სუპრაბაზალურად. მოცემული უჯრედების საშუალო რაოდენობა შეადგენს ეპიდერმული უჯრედების საერთო რიცხვის 4,7%-ს. დადგენილია, რომ ქსოვილური ბაზოფილები უშუალოდ ზემოქმედებენ მელანოციტებზე: შეუძლიათ არა მარტო მათი ფაგოციტირება, არამედ დეგრადაციის გამოწვევაც. ი.ნ.კოშევენკოს (2001) აზრით, ვიტილოგოთი დაავადებულების კანში მიმდინარეობს იმუნური რეაქცია, რომელშიც თავმოყრილია ყველა ღირებული იმუნოკომპეტენტური უჯრედის ტრიადა: ლანგერჰანსის უჯრედები, T-უჯრედები და ქსოვილური ბაზოფილები C3–კომპონენტ კომპლემენტით, რომლის ფიქსაცია აღმოჩენილია ეპიდერმისის საბაზისო ფენაში დეპიგმენტაციის კერებში. ავტორი თვლის, რომ მელანოციტების კვდომა უჯრედული სიკვდილის ერთ-ერთი ყველაზე თვალსაჩინო თანმხლები ეფექტია.

რიგი ავტორებისა, აღნიშნავს რა ავადმყოფების ორგანოსპეციფიკური ანტისხეულების მომატებულ სიხშირეს მთელ პოპულაციასთან შედარებით, თვლის, რომ ვიტილიგო აუტოიმუნური დაავადებაა (Picker et al., 1990; Rosenberg, 1997; Dunbar et al., 1999). ვოლოშინის და მადორსკის (1992) აზრით, წინასწარგანწყობა ვარიაბელური პენეტრატულობით გადაეცემა აუტოსომურ-რეცესიული გენის საშუალებით. შედეგად, აუტოიმუნური მექანიზმი შემოთავაზებული იყო, როგორც დაავადების ძირითადი მიზეზი. ეს ჰიპოთეზა ემყარებოდა დაკვირვებებს, რომ ვიტილიგოს რამოდენიმე აუტოიმუნური დაავადება უკავშირდება. დამატებით, აუტოანტისხეულების გადიდებულმა ტიტრმა მელანოციტ-ანტიგენების წინააღმდეგ გვამცნო Harning და თანაავტ. (1991) და ხსნადი IL-2 –რეცეპტორის შრატების მომატებული დონეები, რომლებიც კორელირებს ავადმყოფობის განვითარებასთან. ავტორები ასევე აღნიშნავენ, რომ ეს უკანასკნელი პარამეტრი, რომელიც ახასიათებს სხვადასხვა ინფექციურ და აუტოიმუნურ დაავადებას, განსაკუთრებითაა დაკავშირებული იმუნოკომპეტენტური უჯრედების აქტივაციასთან.

აუტოიმუნურმა ჰიპოთეზამ მხარდაჭერა მიიღო მელანომით დაავადებულთა იმუნოთერაპიის შესწავლის შედეგად (Rosenberg, 1997). მელანომიანი პაციენტების 26%-ს, რომელსაც უტარდებოდა IL-2 იმუნოთერაპია, ვიტილიგო განუვითარდა. ეს შედეგები მოწმობს, რომ ანტი-მელანოციტ-T-უჯრედებს შესაძლოა კავშირი ჰქონდეთ მელანოციტების განადგურებასთან (Zeff et al., 1997). მოახდინეს იმის დემონსტრირება, რომ მელანომის ქსოვილებში გამომუშავებული ციტოტოქსიკური T-უჯრედები ასევე ავლენენ ნორმალური მელანოციტებით გამოხატულ დიფერენცირებულ ანტიგენს (Anichini et al., 1993). მელანინი-A მელანოციტების განსაზღვრული დიფერენცირების ერთ-ერთი ანტიგენია, რომელიც მელანომის დროს ციტოტოქსიკურ უჯრედს წარმოადგენს (Coulie et al., 1994). G.S.Ogg et al. (1998) აღმოაჩინეს მელანინ-A-სპეციფიკური, $CD8^+$ და T-უჯრედების მაღალი სიხშირე ვიტილიგოთი დაავადებული პაციენტების პერიფერიულ სისხლში. მიუხედავად ამისა, მონაცემები ვიტილიგოს დროს იმუნოკომპეტენტური რგოლის შეღწევის როლის შესახებ საკმაოდ მცირერიცხოვანია (Bardi et al., 1993; Abdel-Naser et al., 1994).

ხშირად ხდება კუჭის პარიეთალური უჯრედების და ფარისებრი ჯირკვლის მიკროსომალური ფრაქციების აუტოანტისხეულების აღმოჩენა. დაავადებულების უმრავლესობას არ გააჩნია სპეციფიკური ანტიმელანოციტური ანტისხეულები. აღინიშნება მაპრეციპიტირებელი ანტიმელანოციტური ანტისხეულების არსებობა

ვიტილიგოთი დაავადებულთა უმრავლესობის შრატში, თუმცა ეს დაკვირვება არ დასტურდება სხვა ავტორთა შრომებში (Kakita, Lowe, 1998).

დაავადების ძირითადი მიზეზია ნერვული სისტემის დაზიანება. ცნობილია, რომ კანის ნერვები, ათავისუფლებენ რა მელანოციტების დამაზიანებელ ნეიროქიმიურ ფაქტორებს პერიფერიული ნერვული დაბოლოებებიდან, მონაწილეობენ ვიტილიგოს განვითარებაში. ზოგ ავადმყოფს დაავადება ემოციური სტრესის შემდეგ ეწყება, მაგრამ ხშირად ვიტილიგო თავად იწვევს ემოციურ დარღვევებს კოსმეტიკური დეფექტების განვითარების გამო. რიგმა ავტორებისა იმუნოფლუორესცენციური მეთოდით შეისწავლა ვიტილიგოთი დაავადებულების კანში სომატოსტონინის და კალციტონინის განაწილება. ისინი ერთმანეთს პეპტიდის და ნეიროპეპტიდის გენით უკავშირდებიან (Lazarova R. et al., 2000; Hristakieva E. et al., 2000). ვიტილიგოს დროს კანში ნეიროპეპტიდის დონის მომატება გვიჩვენებს, რომ პათოგენეზში ეს პეპტიდი შესაძლოა ნეიროქიმიური მარკერი იყოს, რაც ხელს შეუწყობს ვიტილიგოს ნეირონულ თეორიას.

ვიტილიგოს წარმოქმნაში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება გენეტიკურ ფაქტორებს. C.D.Droke et al. (1996) თვლიან, რომ ვიტილიგო აუტოიმუნური დაავადებაა, რომელიც გენეტიკურად წინასწარგანწყობილ პირებში ვირუსული ინფექციით იწყება. დაავადებულების დაახლოებით 40%-ს აქვს ოჯახური ანამნეზის შესატყვისი მონაცემები, თუმცა მემკვიდრეობის ტიპი არაერთგვაროვანია (Abdulaevi et al., 1992). როგორც ცნობილია, მელანოგენეზის სხვადასხვა დონეზე მელანინის სინთეზისათვის აუცილებელია თიროზინის, თიროზინაზას, სპილენძის, თუთიის და მოლეკულური ჟანგბადის იონების არსებობა, რაც გარკვეულ ინტერესს იწვევს მათი რაოდენობისადმი სისხლში, შარდში, განავალში, აგრეთვე დეპიგმენტირებულ და ნორმალურ კანში. ა.შ.ვაისოვმა და თანაავტ. (1994), შეისწავლეს რა ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემა, დაადგინეს, რომ ვიტილიგოთი დაავადებულებს შემცირებული აქვთ ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქცია ჰიპოფიზის ჰიპერფუნქციის ფონზე, რაც შეიძლება შეფასდეს, როგორც ვიტილიგოს ერთ-ერთი პათოგენური რგოლი.

ვიტილიგოს კერებში აღმოჩენილია სიმპატიკოტონიის ნიშნები, რაც საშუალებას გვაძლევს ვილაპარაკოთ პათოგენეზის ადრენერგული მექანიზმის, მიკროელემენტარული გაცვლის დარღვევის (თუთიის და სპილენძის დეფიციტი)

შესახებ. აუტოიმუნური რეაქციების და აუტოინტოქსიკაციის შედეგად შესაძლებელია მელანოციტების რიცხვის მკვეთრი შემცირება.

დაავადების განვითარებაში მნიშვნელობა აქვს აგრეთვე შინაგანი ორგანოების დაავადებებს, ინტოქსიკაციას, შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლების ფუნქციის მოშლას, იმუნურ სისტემას, მემკვიდრეობით წინასწარგანწყობას. სხვადასხვა სახის თანმხლები დაავადებები გამოუვლინდა ვიტილიგოთი დაავადებულთა თითქმის ნახევარს. ვიტილიგო – ქრონიკული დერმატოზია. ჩატარებულმა კვლევება გვიჩვენა, რომ ვიტილიგოთი დაავადებულებს იმუნურ სტატუსში აღენიშნებათ გამოხატული ცვლილებები, რომლებიც კორელირებს დაავადების ხანგრძლივობასთან, მაგრამ არა პათოლოგიური პროცესის გავრცელებასთან (დე ფრეიტასი ლ.ი., ნ.მ.მაზინა, 1001).

J.H.Hwang et al. (1999) თვლიან, რომ იმუნური აქტივაცია ჩათრეულია აქტიურ ვიტილიგოში და დაკავშირებულია მოლეკულების შიდაუჯრედული დონეების ცვლილებები, შეიძლება ამ დაავდების მიმდინარეობის მარკერებს წარმოადგენდეს.

ვიტილიგო – სისტემური დაავადებაა, რომელიც ხასიათდება თეთრი ლაქების წარმოქმნით მელანოციტების ფუნქციის დაკარგვის ან შემცირების შედეგად, უპირველესად კანში, თმაში, თვალის ბადურაში და, შესაძლოა, ტვინის რბილ გარსში.

ი.ნ.კოშევენკოს (1989) მონაცემებით, ვიტილიგოს დროს ეპიდერმისის დაზიანების კერებში პიგმენტური უჯრედები არ არსებობს და შენარჩუნებულია (ისიც ყოველთვის არა) მხოლოდ თმის ფოლიკულებში; ხოლო პერიფოკალურ ზონაში მელანოციტები დაზიანებულია. მაგრამ მიუხედავად სტრუქტურული ცვლილებებისა, ისინი დეპიგმენტაციის კერებიდან მოშორებითაც კი ცუდად რეგენერირდებიან. მათი მიტოზური უნარი მნიშვნელოვნად შემცირებულია: ეს ფაქტი ვიტილიგოთი დაავადებულთა კანში ეპიდერმული მაკროფაგების მომატებული აქტივობის შესახებ საშუალებას იძლევა ავხსნათ ერთი მხრივ ორგანიზმის უუნარობა დამოუკიდებლად დახუროს დეფექტი დასხივებისსაწინააღმდეგო დაცვის სისტემაში (დეპიგმენტირებული ლაქა კანზე), მეორე მხრივ კი – სამკურნალო ღონისძიებების სუსტი ეფექტურობა. სწორედ ეპიდერმული მელანოციტების დაზიანების კერის გარშემო რეპლიკაციის დარღვევა განაპირობებს კიდეების რეპიგმენტაციის წარმოქმნის იშვიათობას. ვიტილიგოს მკურნალობის დადებითი ეფექტი ყველაზე ხშირად აღინიშნება პერიფოლიკულური რეპიგმენტაციის სახით, ანუ რეპიგმენტაციით თმის ფოლიკულების მელანოციტების ხარჯზე.

რამოდენიმე ავტორის მონაცემებმა გვიჩვენა, რომ HLA სისტემის ზოგიერთი ანტიგენი ასოცირდება მელანოგენეზის დარღვევასთან, განსაკუთრებით ვიტილიგოს დროს (van den Wijngaard R. et al., 2000).

იმუნური სისტემის დარღვევების დიაგნოსტიკა ფუნქციონირების სხვადასხვა დონეზე რთულია და ამჟამად შესწავლის სტადიაშია.

მელანოციტების დაზიანების გამოხატული უნარი აქვს იმუნურ კომპლექსებს, რომლებიც ანტიგენების, ანტისხეულებისა და კომპლემენტებისაგან შედგება (კანის და ვენ. საავადმყ., 1999; Salmon J.K. et al., 1994).

I.Galadari et al. (1997) არაბთა გაერთიანებულ საემიროებში განსაზღვრეს ვიტილიგოთი დაავადებული 65 პაციენტის კლინიკური და იმუნოლოგიური ცვლილებები. ოჯახური ანამნეზი გართულებული იყო შემთხვევათა 19%-ში. სხვა იმუნურ დაავადებებთან ასოციაცია აღმოაჩნდა პაციენტების 6%-ს.

ამჟამად ვიტილიგოს პათოგენეზის თეორიებიდან ყველაზე აღიარებულია იმუნური თეორია. ზოგიერთი ავტორის აზრით, მელანოციტების არარსებობა ან მათი დაბალი აქტივობა ვიტილიგიზირებულ კანში იმუნური რეაქციების შედეგია, რომელთა განვითარებაში ერთ-ერთი წამყვანი როლი ეკუთვნით ლანგერჰანსის უჯრედებს (ვაისოვი, 1988).

ვიტილიგოს დროს დეპიგმენტაციის მექანიზმი გაურკვეველი რჩება. მკვლევარების უმეტესობა დეპიგმენტაციის კერების წარმოშობას განიხილავს, როგორც იმუნოლოგიური რეაქციების შედეგს (არიფოვი და თანაავტ., 1994). 49 ვიტილიგოთი დაავდებულის კვლევის შედეგებიდან ჩანს, რომ მათ აღენიშნებათ იმუნური უკმარისობა, რაც გამოიხატება T-ლიმფოციტების რიცხვის შემცირებით, T-უჯრედების მარეგულირებელი სუბპოპულაციის დისბალანსით და ციკ-ის კონცენტრაციის მომატებით. ი.ნ.კოშევენკოს (2001) მიერ ჩატარებული იმუნოლოგიური კვლევების მონაცემებით არ გამოვლინდა ჰუმორული იმუნიტეტის ცვლილება. არ არის აღმოჩენილი სპეციფიკური ანტიმელანოციტური ანტისხეულები, არც ფიქსირებული და არც ცირკულირებადი სახით, რაც გამოხატავს აუტოსენსიბილიზირებული და აუტოაგრესიული კომპონენტების მონაწილეობას ვიტილიგოს განვითარებაში, თუმცა სწორედ ამაზეა დაფუძნებული ამ დაავადების პათოგენეზის კლასიკური თეორია. ამავე დროს, დეპიგმენტაციის კერებში გამოვლენილი T-უჯრედების მომატებული რეაქტიულობა უკავშირდება ისეთ მნიშვნელოვან კლინიკურ ნიშანს, როგორიცაა ვიტილიგოს პროცესის აქტივობა.

ვიტილიგოს დროს ეს ცვლილებები (სისხლში T-უჯრედების შემცველობის ზრდის პარალელურად) მოწმობს იმუნიტეტის T-სისტემის აქტიურ მონაწილეობას დეპიგმენტაციის მექანიზმებში.

პიგმენტოწარმოქმნის სტიმულატორებს, გარდა უი სხივებისა და მმჰ-სა, მიაკუთვნებენ აკტჰ-ს, სქესობრივ ჰორმონებს, რენტგენის სხივებს და სხვ. B.Lyengar (1995) შეამჩნია, რომ აკტჰ მელანოციტს მემბრანით უკავშირდება, ისევე როგორც ციტოპლაზმა. ეს გვიჩვენებს, რომ აკტჰ შეიძლება დაუკავშირდეს მელანოციტებში არსებულ მმჰ-რეცეპტორებს. ასე რომ, აკტჰ უშუალოდ მელანოციტებზე მოქმედებს მელანოგენეზის გასაძლიერებლად. ეს იმასაც გვიჩვენებს, რომ პასუხი არაა დაკავშირებული აკტჰ-ის იმუნურ დათრგუნვასთან.

იმ პაციენტთა მესამედს, რომელთაც დარღვეული აქვთ ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქცია, აღენიშნება კანის ნაწილების ვიტილიგოსებურად მიმდინარე ჰიპო- და დეპიგმენტაცია (კანის და ვენ. დაავად., 1999). ჰიპოთირეოზის დროს აღინიშნება პიგმენტაციის დიფუზური შესუსტება და ძალიან იშვიათად – კანის ვიტილიგოზური ნაწილები. ჰიპომელანოზებს სხვადასხვაგვარი ბუნება აქვს. ჰიპომელანოზების განვითარებას შესაძლოა განაპირობებდეს ჯერ კიდევ ბოლომდე შეუსწავლელ გავლენათა კომპლექსი.

დეპიგმენტაციის პროცესის განვითარების ხარისხი და სიჩქარე, როგორც წესი, დამოკიდებულია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის და ღვიძლის თანმხლები ქრონიკული ანთებითი დაავადებების, ნევროზების, შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლების პათოლოგიის გამოხატულობაზე. ამ უკანასკნელ შემთხვევაში ყველაზე ხშირად აღინიშნება ფარისებრი ჯირკვლისა და თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვანი ნივთიერებების დისფუნქცია. ამავე დროს აღინიშნება ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპერფუნქცია, და პირიქით (ვოლოშინი და თანაავტ., 1999). S.Radakovic-Fijan et al. (2001) 29 ინდოელი პაციენტის პლაზმაში შეისწავლეს კორტიზოლის და კორტიკოტროპინის დონე დექსამეტაზონით მკურნალობისას და დაადგინეს, რომ კორტიზოლის ენდოგენური წარმოების დათრგუნვა არ ხდება.

M.Ichimiya (1999) ვიტილიგოს სამკურნალოდ გამოიყენა ფარისებრი ჯირკვლის სტეროიდის სინთეტიკური პრეპარატი - მეტაფრომ-F. მკურნალობის შემდეგ ჰისტოქიმიურმა გამოკვლევებმა წარმოაჩინა მელანოციტების რიცხვისა და მელანინის გრანულების ზრდა. ჰორმონი მინიმალურად მოქმედებდა აკტჰ-ის

იმუნორეაქტიულობაზე, მაგრამ ასტიმულირებდა α-მმჰ-ის რეაქტიულობას მელანოციტებში.

ადამიანის ეპიდერმა დაცვის პირველი ხაზია თავისუფალი რადიკალების შეღწევის წინააღმდეგ. ეპიდერმა შეიცავს სხვადასხვაგვარ ანტიოქსიდანტებს, რათა შეამციროს ჟანგბადის რადიკალები და წყალბადის პეროქსიდი. ჰიდრომჟავე რადიკალების და წყალბადის ზეჟანგის ფოტოქიმიურ წარმოებას სპეციალური მნიშვნელობა აქვს ეპიდერმის უჯრედების მთლიანობისათვის. ხარიტონოვას და გრებენიუკის (1997) აზრით, ეპიდერმისში მიმდინარე ცვლილებებთან ერთად (რასაც იწვევს კერატინოციტებში β-ადრენორეცეპტორების მომატებული სტიმულაცია) შესაძლებელია ანტიოქსიდანტური სისტემის ცვლილებები, რომლებიც მნიშვნელოვან პათოგენეტიკურ როლს ასრულებს მელანინწარმოქმნის დარღვევის პროცესში.

ღვიძლის მონოოქსიდური სისტემა - ერთ-ერთი ძირითადი სისტემაა, რომელიც რეალიზაციას უკეთებს დეტოქსიკაციის პროცესებს ორგანიზმში და ხელს უწყობს მის სტაბილურობას. ამ სისტემის უმნიშვნელოვანესი კომპონენტია ციტოქრომი P450. ს.ს.არიფოვის და თანაავტ. (1993) მონაცემებით, ვიტილიგოს დროს ხდება ამ კომპონენტის აქტივობის შეზღუდვა, რაც უფრო ხშირად აღინიშნება ხანგრძლივად დაავადებულებში. გამოიკვლიეს რა თავისუფალი რადიკალების კონცენტრაციასა და პიგმენტაციას შორის ურთიერთობა ვიტილიგოს დროს, K.U.Schallreuter da J.M.Wood (1999) წარმოაჩინეს კალციუმის გაცვლის სისტემაში არსებული დეფექტები, რომლებიც გავლენას ახდენს თავისუფალრადიკალურ დაცვასა და მელანინის ბიოსინთეზზე.

დაგროვდა მონაცემები მელანინების ფიზიკო-ქიმიური თვისებების შესახებ, აღმოჩენილია მათი ანთებისსაწინააღმდეგო, ლიზოსომადაცვითი, რადიოდაცვითი, ბაქტერიოსტატიკური, ანტიოქსიდანტური და მაინჰიბირებელი ლზდ-ის თვისებები (Passi et al., 1998). ყველაზე მეტ ყურადღებას იპყრობს მელანინების თვისება, გზა გადაუჭრან ხანმოკლე სიცოცხლის მქონე თავისუფალ რადიკალებს, რაც შესაძლებელს ხდის პათოლოგიური პროცესების იმ ნაწილის თავიდან არიდებას, რომელსაც ჟანგბადის თავისუფალი ფორმები განაპირობებს. ამ შემთხვევაში მელანინები მოქმედებენ, როგორც ანტიოქსიდანტური ბუნების უნივერსალური პროტექტორები - აბრკოლებენ თავისუფალ რადიკალებს და ასრულებენ ქიმიური დაცვის ფუნქციას.

R.R.Bowers et al. (1999) წიწილებზე ექსპერიმენტში გვიჩვენეს, რომ ვიტილიგოს დროს ანტიოქსიდანტები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ნორმალური მელანოციტის სიცოცხლისუნარიანობასა და მის ვადაზე ადრე სიკვდილში. მუშა ჰიპოთეზა, რომელიც ნაწილობრივ მყარდება მიმდინარე შედეგებით, არის ის, რომ მელანოციტების მუტანტის ვადაზე ადრე სიკვდილი შეიძლება დაჩქარდეს ცუდად ვასკულიზებული დაბალი ანტიოქსიდანტური დაცვითი სითხის სუსტი ნაკადის შედეგად. იგივე ჰიპოთეზა შეგვიძლია გამოვიყენოთ ვიტილიგოს დროს მელანოციტების ვადაზე ადრე სიკვდილის ასახსნელად, ანუ შესაძლებელია გენეტიკური დეფექტი ანტიოქსიდანტურ დაცვაში, და სისხლის ნაკადი შეიძლება იყოს შემოსაზღვრული.

სილამაზისა და ჯანმრთელობის განმსაზღვრელ ფაქტორებს შორის მნიშვნელოვანი როლი ეკუთვნის კვებას. R.Strumia et al. (2001), აკვირდებოდნენ რა 24 პაციენტს კვების დარღვევით, გამოავლინეს გართულებები, რომლებსაც ადგილი აქვს როგორც სხვა ორგანოებში, ასევე კანშიც. ამრიგად, ჰიპერპიგმენტაცია კონსტატირებულია ავტორების მიერ შემთხვევათა 12,5%-ში. ი.ნ.კოშევენკოს (2001) მოჰყავს ჩვეულებრივი ვიტილიგოთი 169 დაავადებულის მკურნალობისას დერმატოკოსმეტიკურ პრაქტიკაში გამაჯანსაღებელი კვების პრინციპების გამოყენების საკუთარი გამოცდილების შედეგები.

რიგი ავტორებისა თვლის, რომ მელანოციტების დესტრუქცია, რაც დეპიგმენტაციას იწვევს, არის კერაში მათი გარედან შეღწევის შეუძლებლობა, ხოლო ვიტილიგოს დროს ჩატარებული თერაპიის არასაკმარისი ეფექტი განპირობებულია დაზიანებულ ეპიდერმისში მელანოციტებისათვის არასასურველი მიკროგარემოს არსებობით (კოშევენკო, 2001).

ვიტილიგო კანის დეპიგმენტაციაა, რომელიც შეიძლება წარმოიშვას მელანოციტების დაპროგრამებული სიკვდილის ან განადგურების დროს, რაც განპირობებულია ოქსიდაციური სტრესის მიმართ დამახასიათებელი მგრძნობელობით, რომელიც არის მელანინის, მელანოციტ-განსაზღვრული ცილის ან სხვა წყაროების შედეგი ან შუალედური ტოქსიკური რგოლი.

პიგმენტური ნევუსი წარმოადგენს ბრტყელ ან კანის დონიდან ამაღლებულ, გლუვი ზედაპირის მქონე მრავალრიცხოვან ყავისფერ ან შავ პიგმენტურ ლაქებს, რომლებიც ლოკალიზდება სხეულის ნებისმიერ ნაწილში. ასხვავებენ შემდეგ ნევუსებს: სასაზღვრო, რთული, შიდადერმული, ეპითელური და/ან

თითისტარისებრუჯრედოვანი ნევუსი, ჰალონევუსი, გიგანტური პიგმენტირებული, ცისფერი ნევუსი და ა.შ. (ცვეტკოვა, მორდოვცევი, 1986). აღმოჩენილია, რომ პიგმენტური ნევუსების რაოდენობის მატებისას იზრდება მელანომის განვითარების რისკი (Skender-Kalnemas T.M. et al., 1995).

ამჟამად აღინიშნება გატაცება ტატუირებით, რაც უეჭველ გავლენას ახდენს კანის პიგმენტაციაზე. ტატუს სხვადასხვა მიზნით იკეთებენ. M.Kuperman-Beade et al. (2001) მონაცემებით, ტატუს მოსაცილებლად აუცილებელია ტექნიკა, რომელიც მინიმალური რისკით აცილებს ტატუს ყოველ პიგმენტს: ეს შესაძლებელია Q-გადართული ლაზერული ტექნოლოგიით. არსებობს ტატუირების 5 ტიპი: სამოყვარულო, პროფესიონალური, კოსმეტიკური, სამკურნალო და ტრავმირებადი. სამოყვარულო ტატუ ნაკლებ დამუშავებას ითხოვს, ვიდრე პროფესიონალური. ტატუს მოცილებისას მნიშვნელოვანია მისი მდებარეობა, პაციენტის ასაკი და კანის ტიპი. ჰიპოპიგმენტაციის გარდამავალი პროცესი და კანის ფაქტურის ცვლილება ავტორების მიერ აღნიშნული იყო 50-12%-ში შესაბამისად.

ამრიგად, კანის დეპიგმენტაცია თანამედროვე დერმატოლოგიის ერთ-ერთი გადაუჭრელი პრობლემაა და ღრმა შესწავლას საჭიროებს. პიგმენტაციის დარღვევებისას ფოტოქიმიოთერაპიის მოქმედების მექანიზმების გარჩევა ხელს უწყობს დაზიანებული უჯრედული იმუნიტეტის კორექციასა და კანში მელანოციტების სტიმულაციას.

ლიტერატურის მიმოხილვა მოწმობს, რომ იმუნოლოგიური კვლევები საშუალებას იძლევა შევისწავლოთ კანის დაავადებების პათოგენეტიკური მექანიზმები. ამ მონაცემების ნიუხედავად, ჯერ კიდევ განიხილება, თუ რა ხარისხითაა დაკავშირებული ადგილობრივი იმუნური პასუხი ვიტილიგოს განვითარებასთან. D.Berd et al. (1996) ამას უკავშირებენ შესაბამისი კვლევების ნაკლებობას in vivo ვიტილიგოს იმუნოპათოლოგიაში. ამჟამად ინტენსიურად შეისწავლება მელანოციტების როლი კანის პიგმენტაციაში, მათი უნარი აწარმოონ და გაანაწილონ მელანინი. ჰიპოფიზ-თირკმელზედა სისტემაზე ეპიფიზის გავლენის საკითხი აქამდე ღიად რჩება. ამ პრობლემისადმი მიძღვნილი შრომები მცირერიცხოვანია, ხოლო მიღებული შედეგები - ურთიერთსაწინააღმდეგო.

ლიტერატურის მონაცემები გვიჩვენებს, რომ ლზდ-ს პროცესები მონაწილეობს კანის რიგი დაავადების პათოგენეზში, როგორიცაა ფსორიაზი, სხვადასხვა დერმატიტები. თუმცა, აღმოჩენილი მონაცემები კანის პათოლოგიის დროს ლზდ-ს

და აოს-ის აქტივაციის შესახებ არასაკმარისია როგორც დაავადების სპექტრის, ასევე იმ შედეგების მიხედვით, რომლებიც წარმოჩნდება დაზიანებულ ორგანოზე და არა სისხლში. ჩვენი აზრით, ეს საკითხი მოითხოვს ლზდ-სა და აოს-ის ცვლილებების შემდგომ შესწავლას დერმასა და ეპიდერმისში თანმხლები დაავადებების, ასაკისა და სისხლში ჰორმონების დონის გათვალისწინებით.

თავი II. კვლევის მასალა და მეთოდები

ნაშრომი ეფუძნება კანის პიგმენტაციის დარღვევის მქონე პაციენტთა კლინიკო-ლაბორატორიული გამოკვლევების შედეგებს. მუშაობა მიმდინარეობდა 2004-2006 წწ. კლინიკო-ლაბორატორიული კვლევები ჩატარდა იმ ავადმყოფებზე, რომლებიც აღრიცხვაზე იმყოფებოდნენ ქ.თბილისის კანისა და ვენერულ სნეულებათა ინსტიტუტში, GINN კუზანოვის სამედიცინო კლინიკაში.

2.1. ავადმყოფების კლინიკური დახასიათება

მელანოგენეზის შესწავლისას მეთვალყურეობის ქვეშ იმყოფებოდა 115 ავადმყოფი. ჰიპოპიგმენტაცია წარმოდგენილი იყო ვიტილიგოთი, ჰიპერპიგმენტაცია კი - პიგმენტური ნევუსით. პირველ ჯგუფს შეადგენდა 89 (77,4%) ვიტილიგოთი დაავადებული, ხოლო მეორე ჯგუფს - 26 (22,6%) პაციენტი პიგმენტური ნევუსებით. ავადმყოფთა ასაკი განისაზღვრებოდა 16-დან 85 წლამდე. ვიტილიგოს ჯგუფში იყო 42 (47,2%) მამაკაცი და 47 (52,8%) ქალი.

ვიტილიგოს კლინიკური დიაგნოზი დადგინდა კანის საფარველის ნებისმიერ ადგილას თეთრი ლაქების არსებობის საფუძველზე. ავადმყოფები განაწილდნენ პროცესის ხანგრძლივობის (3 კვირიდან 11-12 წლამდე) და მიმდინარეობის მიხედვით. 27 (30,3%) ავადმყოფს აღმოაჩნდა მსუბუქი, 41 (46,1%) პაციენტს – მნიშვნელოვანი, და 21-ს (23,6%) - გამოხატული ხარისხის დაავადება. თანმხლები დაავადებები აღმოაჩნდა 68 (74,7%) ავადმყოფს, ესენია: ქრონიკული ტონზილიტი, მწვავე ბრონქიტი, ჰაიმორიტი, ნევრასთენია, ქრონიკული კოლიტი. პიგმენტური ნევუსების მქონე 26 პაციენტს შორის 10 (38,5%) - მამაკაცია, ხოლო 16 (61,5%) - ქალი. აქედან 12 (46,2%) პაციენტს დაუდგინდა ინტრადერმული ნევუსი, 8-ს (30,7%) - ფიბროეპითელური ნევუსი და 6-ს (23,1%) სეტონის ნევუსი. თანმხლები

დაავადებებიდან აღინიშნებოდა ქრონიკული ბრონქიტი, გულ-სისხლძარღვთა დისტონია, ქრონიკული კოლიტი, გასტრიტი, შაქრიანი დიაბეტი.

საკონტროლო ჯგუფში შედიოდა 20-დან 50 წლამდე ასაკის 40 ადამიანი კანის ნორმალური პიგმენტაციით, მათ შორის - 15 მამაკაცი და 25 ქალი.

2.1.1. ვიტილიგოთი დაავადებულთა კლინიკური თავისებურებანი (I ჯგუფი)

I ჯგუფი შეადგინა ვიტილიგოთი დაავადებულმა 89 პირმა, აქედან 42 (47,2%) იყო მამაკაცი და 47 (52,8%) – ქალი. პაციენტების განაწილება ასაკისა და სქესის მიხედვით მოცემულია ცხრილში 1.

ცხრილი 1. ვიტილიგოთი დაავადებულთა (I ჯგუფი) განაწილება სქესისა და ასაკის მიხედვით

სქესი	ასაკი (წელი)								სულ
	16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	51-55	
მამაკაცები	5 (5,5%)	4 (4,4%)	7 (7.7%)	4 (4,4%)	5 (5,5%)	5 (5,5%)	3 (3,3%)	4 (4,4%)	37 (41,6%)
ქალები	11 (12,1%)	6 (6,6%)	5 (5.5%)	7 (7,7%)	7 (7,7%)	8 (8,8%)	5 (5,5%)	2 (2,2%)	52 (58,4%)
სულ	16 (17,6%)	10 (11%)	12 (13,2%)	11 (12,1%)	12 (13,2%)	13 (14,3%)	8 (8,8%)	7 (7,7%)	89 (100%)

როგორც ჩანს, ვიტილიგოთი უფრო ხშირად ავადდებიან 16-20 წლის (16 (17,6%)), ხოლო შედარებით ნაკლებად – 46-50 წლის ასაკში (8 (8,8%)). ამასთან, შემთხვევათა 7,7%-ში დაავადება მამაკაცებს უფრო ხშირად აღენიშნებოდათ 26-30 წლის ასაკში, ხოლო ქალებს – 16-20 წლის ასაკში (შემთხვევათა 12,1%).

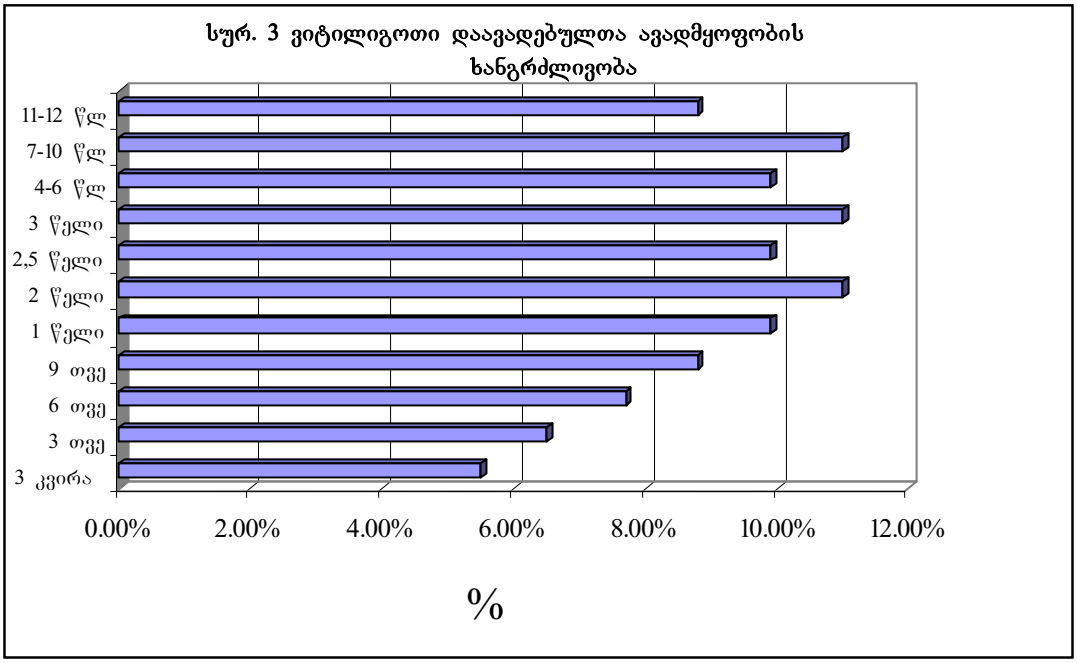
ვიტილიგოს კლინიკური დიაგნოზი ეფუძნება თეთრი ლაქების არსებობას კანის ნებისმიერ ნაწილში. ლაქები ხშირად სიმეტრიულადაა განლაგებული თვალის, პირის გარშემო, ტანზე და ა.შ. (ცხრ. 2). ავადმყოფთა 36,3%-ს (33) აღენიშნებოდა ლაქების ასიმეტრიული განლაგება, 38 ავადმყოფს (41,8%) აღენიშნა გავრცელებული პროცესი, 53-ს (58,2%) – შეზღუდული. 18 პაციენტს (19,8%) ლაქები დაბადებიდან ჰქონდა.

დაავადების ხანგრძლიობა - 3 კვირა – აღენიშნა 5 პაციენტს (5,5%), 3 თვე – 6-ს (6,5%), 6 თვე – 7-ს (7,7%), 9 თვე – 8-ს (8,8%), 1 წელი – 9-ს (9,9%), 2 წელი – 10-ს (11%), 2,5 წელი – 9-ს (9,9%), 3 წელი – 10-ს (11%), 4-დან 6 წლამდე – 9-ს (9,9%), 7-დან 10

წლამდე – 10-ს (11%) და 11-12 წელი – 8 პაციენტს (8,8%). პაციენტების (სურ. 3) კვლევისას გამოყოფილია პროცესის აქტივობის ხარისხები. კერძოდ, მსუბუქი ხარისხი აღენიშნა პაციენტთა 30,3%-ს, ზომიერი – 46,1%-ს, ხოლო გამოკვეთილი – 23,6%-ს.

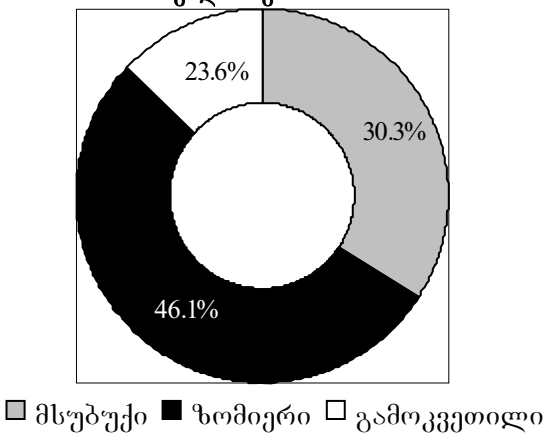
ცხრილი 2. ვიტილიგიზირებული კერების ლოკალიზაცია I ჯგუფის პაციენტებში

განლაგების ადგილი	ავადმყოფთა რაოდენობა (n=89)	
	აბს	%
ტანი	14	15,7
თვალის გარშემო	11	12,4
პირის გარშემო	13	14,6
მუცლის მიდამო	11	12,4
კუნთქვეშა მიდამო	10	11,2
ქვედა და ზედა კიდურები	10	11,2
წელის არე	7	7,9
იდაყვის არე	5	5,6
კისერი	5	5,6
მკერდი	3	3,4



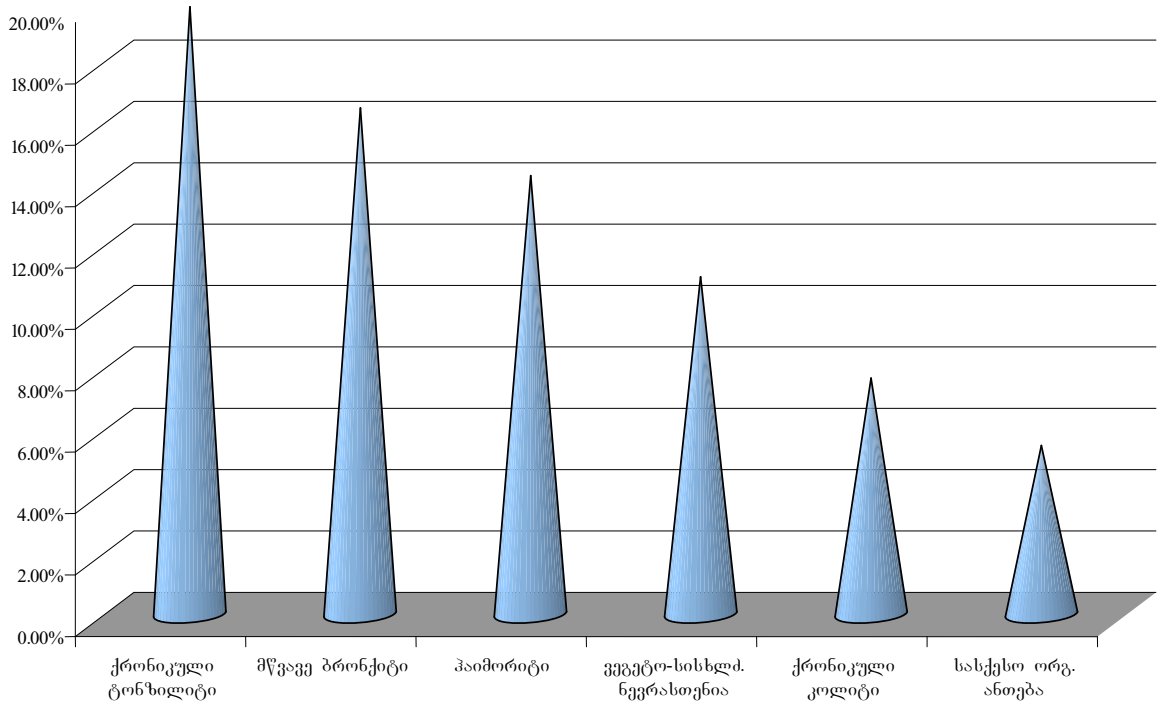
სურ. 3 ვიტილიგოთი დაავადებულთა ავადმყოფობის ხანგრძლივობა

სურ. 4. ვიტილიგოთი დაავადებულების რიცხვი კანის პროცესის გამოხატულობის სხვადასხვა ხარისხით



თანმხლები დაავადებები აღმოაჩნდა 68 (74,7%) ავადმყოფს. ამასთან, ყველაზე ხშირად გვხვდებოდა ქრონიკული ტონზილიტი – 18 (19,8%), მწვავე ბრონქიტი – 15 (16,5%), ჰაიმორიტი – 13 (14,3%), ვეგეტო-სისხლძარღვოვანი ნევრასთენია – 10 (11,0%), ქრონიკული კოლიტი – 7 (7,7%) (ნახ. 5). შემთხვევათა 43,9%-ში აღინიშნა შეთანხმებული პათოლოგია. 28 (30,8%) პაციენტს წარსულში გადატანილი ჰქონდა ინფექციური, ყველაზე ხშირად - გაციებით გამოწვეული დაავადებები (შემთხვევების 54,9%).

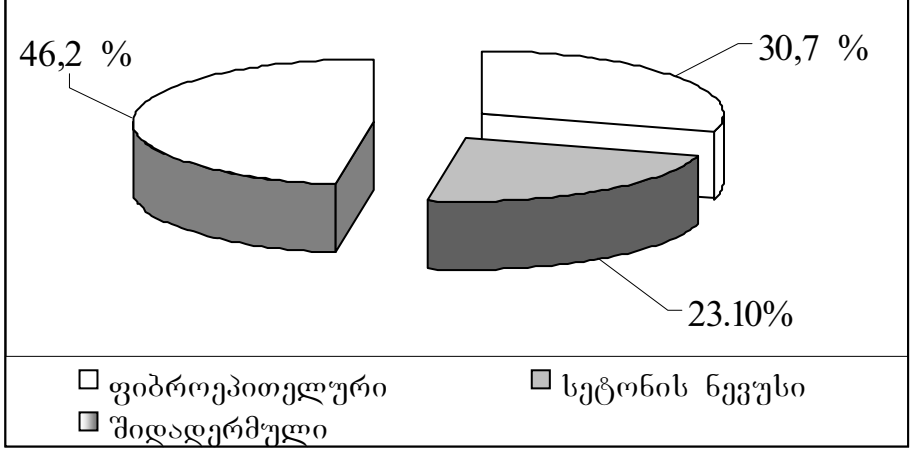
სურ. 5. I ჯგუფის პაციენტთა თანმხლები დაავადებები



2.1.2. პიგმენტური ნევუსის მქონე პაციენტების კლინიკური თავისებურებანი (II ჯგუფი)

ვაკვირდებოდით პიგმენტური ნევუსით დაავდებულ 26 პაციენტს (10 (38,5%) მამაკაცი და 16 ქალი (61,5%)). 12 პაციენტს (46,2%) დიაგნოზირებული ჰქონდა შიდადერმული ნევუსი (ჩვეულებრივი ხალი), 8-ს (30,7%) აღენიშნებოდა ფიბროეპითელური, და 6-ს (23,1%) - სეტონის ნევუსი (სურ. 6).

სურ. 6. II ჯგუფის ავადმყოფთა პიგმენტური ნევუსების სახეობები



ცხრ.-ში 7 ნაჩვენებია ამ ჯგუფის პაციენტთა განაწილება სქესის მიხედვით. მონაცემებიდან ჩანს, რომ შიდადერმული ნევუსის მქონე ქალების რიცხვი 2,4-ჯერ სჭარბობს მამაკაცების რიცხვს; ფიბროეპითელური და სეტონის ნევუსი ქალებში შესაბამისად 1,8 და 1,2-ჯერ ხშირად გვხვდება.

ცხრ. 7. გამოკვლეულთა სქესი და პიგმენტური ნევუსების სახეობა

სქესი	პიგმენტური ნევუსის სახეობა		
	შიდადერმული	ფიბროეპითელური	სეტონის ნევუსი
მამაკაცები	6 (60%)	8 (20%)	8 (20%)
ქალები	9 (56.25%)	4 (25%)	3 (18.75%)

ყავისფერი შიდადერმული ნევუსი თანდაყოლილია, ლოკალიზდება სხვადასხვა ადგილებში, ხშირად ხელებსა და ტანზე (შესაბამისად 24,3% და 32,4%). გამოკვლევისას არც ერთ პაციენტს არ ჰქონდა ანთებითი მოვლენები.

ფიბროეპითელური ნევუსების განლაგება სხვადასხვაგვარია. შემთხევევათა 66,2%-ში (15 პაციენტი) ნევუსი აღინიშნებოდა სახეზე და წარმოადგენდა რბილ წარმონაქმნს ზომით 0,8-1მმ; დანარჩენ 11 (34,8%) პაციენტს ნევუსი ტანზე ჰქონდა; 4 (17,4%) გამოკვლეულს ანამნეზით ჰქონდა თანდაყოლილი ნევუსი; 14-ს (60,9%) ფიბროეპითელური ნევუსი გაუჩნდა ადრეულ ბავშვობაში და 5-ს (21,7%) – სქესობრივი მომწიფების ასაკში.

სეტონის ნევუსი მოწითალო-მოყავისფერო კვანძის სახით (დიამეტრი 4 მმ) შეგვხვდა 10 (55,5%) ავადმყოფში, 5 (27,8%) გამოკვლეულს ჰქონდა 4,6 მმ დიამტერის ნევუსი (დეპიგმენტირებული გვირვინის სიგანე კვანძის ზომას 2-ჯერ აღემატებოდა), და 3 (16,7%) ავადმყოფის კვანძის დიამეტრი 5 მმ-ს აღწევდა. კვანძი ხშირად (61,1%) ლოკალიზდებოდა ტანზე, 27,8%-ში – ხელებზე და 2 შემთხვევაში (11,1%) – სახეზე. ყველა ავადმყოფი აღნიშნავდა პიგმენტური ნევუსის წარმოქმნას ბავშვობაში.

პაციენტებს აღენიშნებოდათ თანმხლები დაავადებები (ცხრ. 8).

ცხრილი 8. II ჯგუფის პაციენტების თანმხლები და
გადატანილი დაავადებები

დაავადება	ავადმყოფთა რიცხვი	
	აბს.	%

ქრონიკული ბრონქიტი	8	30,8
გულ-სისხლძარღვთა დისტონია	10	38,7
ქრონიკული კოლიტი, გასტრიტი	6	23,1
შაქრიანი დიაბეტი	2	7,7

როგორც ჩანს, ნევუსების მქონე პაციენტებს ყველაზე ხშირად გულ-სისხლძარღვთა დისტონია აღენიშნებათ.

2.2. კვლევის მეთოდები

2.2.1. პაციენტების იმუნოლოგიური ფონის შეფასება

იმუნოლოგიური კონტროლი ხორციელდებოდა იმუნიტეტის უჯრედული და ჰუმორული რგოლების მაჩვენებლების განსაზღვრის გზით. ვიკვლევდით ვენურ სისხლს და შრატს. კვლევისათვის ვიყენებდით ორი დონის იმუნოლოგიურ ტესტებს: ლეიკოციტების ფენოტიპირებას (მომწიფებული T ლიმფოციტები, T-ჰელპერები, T-სუპრესორები, B ლიმფოციტები), ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობის განსაზღვრას (ფაგოციტური ინდექსი, ფაგოციტური რიცხვი), Ig A, Ig M, Ig G გამოკვლევას.

იმუნური სისტემის შესაფასებლად ავადმყოფთა პერიფერიულ სისხლში შესწავლილ იქნა სპეციფიკური რეაქტიულობა. შესწავლილია ლიმფოციტების ფუნქციური და რაოდენობრივი მაჩვენებლები. რაოდენობრივი მაჩვენებლებიდან შევისწავლეთ პერიფერიულ სისხლში T საერთო ლიმფოციტების აბსოლუტური და პროცენტული რაოდენობა. გამოყენებულია სპონტანური როზეტწარმოქმნის რეაქცია M. Jondal-ის და თანაავტორთა მეთოდით (მიკრომეთოდი). განისაზღვრებოდა T ლიმფოციტების სუბპოპულაციების (T აქტიური, თეოფილინმგრძნობიარე და თეოფილინრეზისტენტული როზეტწარმომქმნელი ლიმფოციტები). იმუნიტეტის არასპეციფიკური ფაქტორების შესაფასებლად განსაზღვრულ იქნა ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობა ფაგოციტური რიცხვისა და ინდექსის საშუალებით.

IgA, M, G-ს გამოკვლევებისას ვიყენებდით STAT FAX 3200 იმუნოფერმენტულ ანალიზატორს (AWARENESS TECHNOLOGY INC) USA.

2.2.2. ჰორმონული სპექტრის განსაზღვრა

ჰორმონულ სპექტრს ვაფასებდით სისხლში α-მმჰ-ის (მელანომასტიმულირებელი ჰორმონი), აკტჰ-ის (ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი) და კორტიზოლის შემცველობით.

ჰორმონები განვსაზღვრეთ რადიოიმუნოლოგიური ანალიზის (რია) მეთოდით. ამ მეთოდის არსი მდგომარეობს რადიოქატიური საზომის გამოყენებაში სპეციფიკური "ანტიგენ-ანტისხეული" კომპლექსის დეტექციისათვის, რომელიც წარმოიქმნება გამოსაკვლევ ნივთიერებასთან იმუნოლოგიური რეაქციის შედეგად. რია-ში დამაკავშირებელ რეაგენტად გამოიყენება ანტისხეულები, რომლებიც წარმოადგენენ ცხოველების სპეციფიკური ანტისხეულების იმუნიზაციის გზით მიღებულ გამაგლობულინებს. α-მმჰ-ის კონცენტრაციას სისხლში ვსაზღვრავდით ფირმის Immuno Nudear Corporation (აშშ) სტანდარტული ნაკრებებით, აკტჰ-ს - (საფრანგეთი, იტალია), კორტიზოლს – CTEPOH (ბელორუსია).

ამრიგად, ვიტილიგოს, ნევუსებისა და მელაზმის დროს მელანოგენეზის გამოკვლევის მიზნით შევისწავლეთ იმუნური და ენდოკრინული სისტემების პარამეტრები.

მონაცემების სტატისტიკური დამუშავებისთვის ვიყენებდით მანა-უიტნის არაპარამეტრულ კრიტერიუმს. კორელაციური დამოკიდებულებები გამოვიკვლიეთ პირსონის (r) და სპირმენის (r_s) კრიტერიუმით (კლანცი სტ., 1999). მასალის სტატისტიკურ ანალიზს ვატარებდით Statistica პროგრამის გამოყენებით (Statsoft, USA). დისერტაციის ილუსტრირებისას გამოყენებულია პროგრამები Excel, Adobe Photoshop.

თავი III. კანის დეპიგმენტაციით დაავადებულების იმუნური და ციტოკინური სტატუსების შედარებითი შეფასება

დღეისათვის მონაცემები იმუნური პასუხის მექანიზმების შესახებ საკმარისზე მეტია. იგივეს ვერ ვიტყვით კანის შესახებ. მიუხედავად ამისა, კანის პიგმენტური მოშლილობის პათოგენეზის შესახებ ამჟამად არსებული თეორიებიდან ყველაზე აღიარებულია იმუნური თეორია. იმუნური სისტემა გამოდის ორგანიზმის მეორე დაცვითი ხაზის როლში.

უცხო წარმოშობის სუბსტანციების გზაზე პირველი ბარიერის ფუნქციას ასრულებს კანი. კანის დეპიგმენტაციის წარმოშობა განიხილება, როგორც შენელებული ტიპის ჰიპერმგრძნობელობის იმუნოლოგიური რეაქციების შედეგი (ზიმინა და თანაავტ., 1994; Salmon J.K. et al., 1994; Kovacs, 1998; Norris et al., 1994). მიუხედავად იმისა, რომ ლიმფოციტები ამა თუ იმ დონეზე მონაწილეობენ კანში პათოლოგიური ცვლილებების განვითარების მექანიზმებში და დერმატოლოგების დაკვირვების ქვეშ არიან, მონაცემები დეპიგმენტაციით დაავადებულთა იმუნიტეტის T- და B-სისტემების მაჩვენებლების შესახებ მცირერიცხოვანია. ამიტომ ჩვენ შევისწავლეთ როგორც ჰიპო-, ასევე ჰიპერპიგმენტაციით დაავადებულთა იმუნური სისტემის ძირითადი მაჩვენებლები.

იმუნოლოგიური კვლევები მოიცავდა T- და B-სისტემების და არასპეციფიკური დაცვის ფაქტორების შესწავლას საკვლევ ჯგუფებში. მიღებული შედეგები ნაჩვენებია მე-9 და მე-10 ცხრილებში.

მე-9 ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ კანის დეპიგმენტაციით დაავადებულებს ცვლილებები აქვთ იმუნურ სისტემაში. ვიტილიგოთი დაავადებულებს საშუალოდ აღენიშნებოდათ ზრდასრული T-ლიმფოციტების ($p<0,05$) მომატება, მაშინ როცა დანარჩენ ორ საკვლევ ჯგუფში ეს მაჩვენებლები დაკლებული იყო. დეპიგმენტაციით ყველა დაავადებულის სისხლის შრატში ადგილი ჰქონდა უჯრედული იმუნიტეტის ისეთი შემადგენლების მაჩვენებლების ცვლილებებს, როგორიცაა: T – ჰელპერები და B – ლიმფოციტები.

ცხრილი 9. დეპიგმენტაციით დაავადებულების იმუნური სტატუსის მაჩვენებლები

იმუნური პარამეტრები	საკვლევი ჯგუფები		
	I – ვიტილიგო (n=89)	II – ნევუსები (n=26)	III- საკონტროლო (n=40)
უჯრედული რგოლის მაჩვენებლები			
მომწიფებული T – ლიმფოციტები	67,6*(56,7-78,2)	56,3* (51,3-60,8)	64,7 (55,1-75,0)
ჰელპერები	36,7(26,1-52,8)	38,0* (27,1-68,0)	37,0 (24,8-61,6)
სუპრესორები	31,0*(24,9-38,4)	24,3 (18,2-32,5)	26,4 (20,1-32,3)
B ლიმფოციტები	10,7 (8,9-12,0)	7,7 (7,2-9,3)	9,2 (8,2-9,8)
ჰუმორული რგოლის მაჩვენებლები			
IgG გ/ლ	7,9 (6,9-10,8)	11,3* (9,9-11,8)	9,7 (9,1-10,4)
IgM გ/ლ	0,97(0,84-1,10)	1,13 (1,06-1,30)	1,0 (0,86-1,04)
IgA გ/ლ	1,27*(1,04-1,61)	1,80 (1,64-2,10)	1,72 (1,59-2,10)
ფაგოციტური აქტივობა			

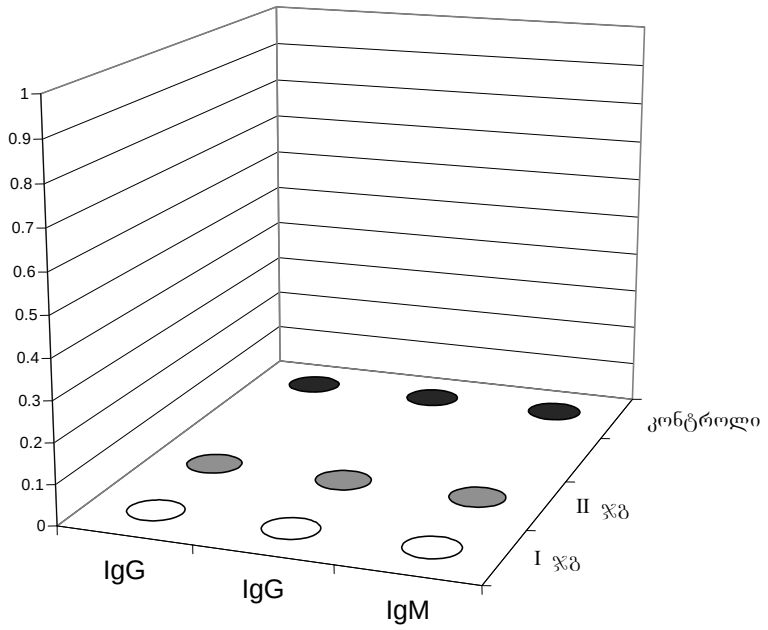
ფაგოციტ. ინდ.	38,2(36,1-50,1)	37,0 (34,6-50,7)	40,3 (37,8-52,1)
ფაგოციტ. რიცხვ.	3,1 (3,0-3,7)	2,7 (2,0-2,9)	3,2 (3,1-3,4)

შენიშვნა: * - ჯანმრთელებთან განსხვავება სარწმუნოა (p<0,05)

ვიტილიგოთი დაავადებულებს (I ჯგუფი) აღენიშნებოდათ T-სუპრესორების შედარებით მაღალი დონე (1,2-ჯერ) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ამავე დროს, T-ჰელპერების სუბპოპულაციის რაოდენობა უმნიშვნელოდ იყო შემცირებული. იმუნური სტატუსის ამ პარამეტრების თანაფარდობის ცვლილება ნევუსების მქონე პაციენტებში საწინააღმდეგო ხასიათს ატარებდა. II ჯგუფის ავადმყოფებში ჰელპერ-ინდუქტორული T-უჯრედების შემცველობა 1,-4-ჯერ აჭარბებდა საკონტროლო მაჩვენებლებს და ამდენჯერვე იყო შემცირებული ციტოტოქსიკური T-უჯრედების შემცველობა სისხლის შრატში. III ჯგუფში ჰელპერ-ინდუქტორებიც და სუპრესორ-ციტოტოქსინებიც 3,3%-ით იყო შემცირებული საკონტროლო სიდიდეებთან შედარებით. ამ პარამეტრების შესაბამისად იცვლებოდა იმუნომარეგულირებელი ინდექსი – I ჯგუფის ავადმყოფებში ჰელპერ/ციტოკინების თანაფარდობა შემცირდა 18,5%-ით, ნევუსების ჯგუფში ეს მაჩვენებელი 8,3%-ით აჭარბებდა საკონტროლოს, თუმცა საშუალოდ ნორმის ფარგლებში დარჩა. B-ლიმფოციტების საშუალო მნიშვნელობებთან შედარებით, I ჯგუფში ამ მაჩვენებლის სიდიდე საკონტროლოს 14,1%-ით სჭარბობდა; II ჯგუფში B-ლიმფოციტების შემცველობა პერიფერიულ სისხლში შემცირდა 5,4%-ით; მელაზმიან პაციენტებში ის ნორმის ფარგლებში იყო.

იმუნიტეტის ჰუმორული რგოლის კვლევის შედეგების შეფასებისას უნდა აღინიშნოს IgA და IgG დაბალი კონცენტრაცია I ჯგუფის ავადმყოფებში ნორმალურად პიგმენტირებული კანის მქონე პირებთან შედარებით (შესაბამისად 9,2% და 27,7%-ით). მონაცემების სხვა მიმართულება გამოვლინდა კჰპ-ის მქონე ავადმყოფებში. ვიტილიგოთი დაავადებულთა შედეგებისაგან განსხვავებით, II ჯგუფში IgG და IgA შემცველობა საკონტროლოს სჭარბობდა შესაბამისად 18,4% და 2,2%-ით. იმუნოლოგიური კვლევების შედეგები მოწმობს იმუნური სისტემის გამოკვეთილ ცვლილებებს ვიტილიგოს და ნევუსების მქონე პაციენტებში. ეს ცვლილებები მნიშვნელოვანი კომპონენტია, რომელიც გავლენას ახდენს მელანოციტების დესტრუქციაზე. ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემები ეთანხმება M.Wintren და B.A.Gilchrest (1996) შედეგებს.

სურ. 10. იმუნოგლობულინების შემცველობა საკვლევ ჯგუფებში



წარმოდგენილი შედეგები ეთანხმება ზოგიერთი ავტორის მონაცემებს და ამტკიცებს იმუნიტეტის T-სისტემის მონაწილეობას დეპიგმენტაციის მექანიზმებში (კოშევენკო, 2001; Erf G.F. et al., 1995). ჰიპოპიგმენტაციით ავადმყოფებს გამოუვლინდათ ციტოკინების დადებითი კორელაციური კავშირი ლიმფოციტების სუბპოპულაციებთან. პარალელურად, სისხლში აღინიშნება T-უჯრედების სხვადასხვაგვარად მომატებული შემცველობა. აქედან გამომდინარეობს, რომ ვიტილიგოთი დაავადებულებში ადგილი აქვს იმუნიტეტის T-რგოლის რეაქტივობის მატებას; შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ჰიპოპიგემნტაციისას ეს უჯრედები გავლენას ახდენენ დეპიგმენტაციის ხელისშემწყობი მელანოციტების დესტრუქციაზე. ნევუსების მქონე ავადმყოფებს აღმოაჩნდათ ზრდასრული T-ლიმფოციტების და T-სუპრესორების ჰიპორეაქტივობა. როგორც ჩანს, მელანოციტების დაზიანება გამოწვეულია არა მარტო ენდოგენური, არამედ ეგზოგენური ფაქტორებით, პირველ რიგში უიგ-ით, რომელსაც გააჩნია როგორც იმუნომასტიმულირებელი, ისე იმუნოსუპრესორული ზემოქმედების უნარი.

ცხრილი 11. იმუნური პასუხის მაჩვენებლების ცვლილებების მიმართულება საკვლევ ჯგუფებში

	საკვლევი ჯგუფები	
იმუნური პასუხის მაჩვენებლები	I – ვიტილიგო (n=89)	II – ნევუსები (n=26)
მომწიფებული T-ლიმფოციტები %	↑	↓
T-ჰელპერები %		↑
T-სუპრესორები%	↑	↓
B-ლიმფოციტები %	↑	↓

ცხრილი 12. იმუნიტეტის შედარებითი დახასიათება საკვლევი ჯგუფების მიხედვით

პარამეტრები	I (n=89)		II (n=26)	
	აბს.	%	აბს.	%
მომწიფებული T-ლიმფოციტები %	41 -	45,0 -	- 40	- 51,3
T-ჰელპერები %	11 -	12,1 -	43 -	56,1 -
T-სუპრესორები%	47 -	51,6 -	- 12	- 15,4
B-ლიმფოციტები %	47 -	51,6 -	- 32	- 41,8

T-უჯრედული რგოლის მაჩვენებლების საკვლევ ჯგუფებში ვიტილიგოს მქონე ავადმყოფებს აღენიშნებოდათ იმუნიტეტის მკვეთრად გამოხატული დარღვევები (ცხრ. 12). როგორც ვხედავთ, მომწიფებული T-ლიმფოციტების დონის მნიშვნელოვანი შემცირება III ჯგუფში მეტი იყო და შეადგენდა 57,9%-ს, II ჯგუფში - 51,3%-ს, ხოლო მაღალი კონცენტრაცია აღინიშნა I ჯგუფში – 45,0%.

ამრიგად, კანის დეპიგმენტაციით დაავადებულების იმუნური სისტემის მდგომარეობისა და ციტოკინური სტატუსის შესწავლა საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ დარღვევის არსებობა იმუნურ პასუხში, რაც გამოიხატება ზრდასრული T-ლიმფოციტების ცვლილებაში. ჩამოთვლილი პარამეტრები იმუნიტეტის ის მაჩვენებლებია, რომელთა ცვლილებაც საერთო იყო ორივე ჯგუფისათვის.

მთლიანობაში, მიღებული მონაცემები მნიშვნელოვანი საფუძველია იმუნური პასუხის დეპიგენტაციასთან შინაგანი ურთიერთკავშირის გასარკვევად.

3.1. ვიტილოგოთი დაავადებულების იმუნური და ციტოკინური სტატუსები

ითვლება, რომ ვიტილიგოს დროს ადგილი აქვს მელანოციტების დესტრუქციას მათ ფუნქციურ დეგრადაციასთან ერთად (ი.ნ.კოშევენკო, 2001). როგორც ლიტერატურის მიმოხილვაში აღვნიშნეთ, დეპიგმენტაციის კერების წარმოშობა განიხილება, როგორც იმუნოლოგიური რეაქციების შედეგი. თუმცა ვიტილიგოს მქონე ავადმყოფების უჯრედული და ჰუმორული იმუნიტეტების მაჩვენებლების მონაცემები ურთიერთსაწინააღმდეგოა. აქედან გამომდინარე, აუცილებელია შევაფასოთ ჰიპოპიგმენტაციასა და იმუნიტეტს შორის კავშირის ხასიათი.

თავის დასაწყისში მოცემულია ვიტილიგოთი დაავადებულების იმუნური სისტემის და IL პროდუქციის საშუალო მაჩვენებლები. ყველაზე მკვეთრი ცვლილება აღინიშნებოდა T-სუპრესორების, IgA, IgG შემცველობაში.

იმუნური მექანიზმების უფრო ღრმად შესწავლის მიზნით განვიხილეთ იმუნური და ციტოკინური სტატუსების პარამეტრების ცვლილებები დაავადების აქტივობისა და ჰიპოპიგმენტაციის პროცესის გავრცელების გათვალისწინებით. ჰიპოპიგმენტაციით დაავადებული ყველა პაციენტი, დაავადების აქტივობის ხარისხიდან გამომდინარე, სამ ჯგუფად დავყავით: 1.1. ჯგუფი – აქტივობის მსუბუქი ხარისხის მქონე პაციენტები – 27 (30,3%), 1.2. – პაციენტები აქტივობის ზომიერი ხარისხით – 41 (46,1%) და 1.3. – აქტივობის გამოხატული ხარისხით – 21 (23,6%).

მე-13 ცხრილში მოყვანილია იმუნოლოგიური სტატუსისა და ციტოკინების მონაცემები პროცესის აქტივობის ხარისხიდან გამომდინარე. შედეგებმა გვიჩვენა, რომ იმუნიტეტის პარამეტრების წარმოჩენა ხდება დაავადების აქტივობის ხარისხის პარალელურად: თუ 1.1. ჯგუფის ავადმყოფებში მომწიფებული T- ლიმფოციტების დონე თითქმის არ განსხვავდება საკონტროლოსგან, 1.2. და 1.3. ჯგუფებში ეს მაჩვენებლი მომატებულია 2,9% და 10,6%-ით შესაბამისად.

T-სუპრესორების შემცველობა დაავადების მსუბუქი ხარისხის მქონე პაციენტებში ნორმის ფარგლებში რჩებოდა. შემდგომ, ვიტილიგოს პროცესის

აქტივობის ხარისხის მომატებასთან ერთად, T-სუპრესორების მნიშვნელობა მცირდებოდა.

1.1. ჯგუფის ავადმყოფებში საკონტროლოსთან სხვაობამ შეადგინა 1,3%, 1.2. ჯგუფში – 2,4% და 1.3. ჯგუფში – 5,4%.

მნიშვნელოვანი ცვლილებები აღინიშნებოდა ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტების შემცველობაში. ცნობილია, რომ მარკერი $CD8^+$ ექსპრესირდება სუპრესორ-ეფექტორებისა და ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტების უჯრედებზე (ო.ფ.ბელაია და თანაავტ., 2001; Salmon J.K. et al., 1994; Rivoltin L. et al., 1998). 1.1 ჯგუფში ამ ლიმფოციტების შემცველობის ზრდა პერიფერიულ ჯგუფში არასარწმუნო იყო (p>0,05). ვიტილიგოს აქტივობის ხარისხის ზრდასთან ერთად, T-სუპრესორების რიცხვს ჰქონდა მატების ტენდენცია და იმყოფებოდა დაახლოებით ერთი და იგივე დონეზე 1.2 და 1.3 ჯგუფებში (შესაბამისად 32,3 და 34,7%). უნდა აღინიშნოს, რომ T-უჯრედების შემადგენლობა არსებითი მახასიათებელია ვიტილიგოს დროს. ნატურალური ქილერების რაოდენობა 1.1 ჯგუფის ავადმყოფებში საშუალოდ საკონტროლო სიდიდეების დონეზე იყო. პროცესის აქტივობის მომატებასთან ერთად მათი მნიშვნელობა იზრდებოდა და საკონტროლოსთან შედარებით სხვაობამ 1.2 და 1.3 ჯგუფებში შეადგინა შესაბამისად 22,0% და 30,3%.

ცხრილი 13. ვიტილიგოთი დაავადებულების იმუნური სტატუსის მაჩვენებლები პროცესის აქტივობის ხარისხის გათვალისწინებით

იმუნური პარამეტრები	საკვლევი ჯგუფები			
	1.1 ჯგ. (n=27)	1.2. ჯგ. (n=41)	1.3. ჯგ. (n=21)	საკონტროლო(n=40)
T ლიმფოციტები	64,6 (54,2-72,1)	67,1 (57,2-74,6)	70,2 (64,3-74,1)	64,7 (55,1-75,0)
Tჰელპერები	36,2 (35,7-44,1)	35,9 (27,1-52,1)	34,9 (26,1-49,8)	37,0 (24,8-61,6)
T-სუპრესორები	29,0 (24,9-31,2)	33,3 (27,1-38,6)	34,7 (30,0-39,5)	26,4 (20,1-32,3)
B-ლიმფოციტები	9,4 (8,5-10,7)	10,4 (9,3-11,5)	10,8 (9,5-12,2)	9,2 (8,2-9,8)
IgG გ/ლ	9,2 (7,9-10,5)	9,0 (6,8-10,7)	9,3 (7,6-11,0)	9,7 (9,1-10,4)
IgM გ/ლ	0,95 (0,88-1,01)	0,97 (0,85-1,10)	1,10 (0,91-1,11)	1,0 (0,86-1,04)
IgA გ/ლ	1,24 (1,05-1,43)	1,34 (1,16-1,53)	1,29 (1,07-1,52)	1,72 (1,59-2,10)

შენიშვნა: * - განსხვავებები ჯანმრთელებთან სარწმუნოა (p<0,05)
** - განსხვავებები ჯგუფებს შორის სარწმუნოა (p<0,05).

B-ლიმფოციტების და T-სუპრესორების ცვლილების ხასიათი სხვაგვარია – ვიტილიგოს პროცესის აქტივობის მომატებასთან ერთად ამ მაჩვენებლების დონეც

იმატებდა. B-ლიმფოციტების უჯრედების შემცველობა აქტივობის ხარისხთან შესაბამისობაში გაიზარდა 2,5%, 11,7% და 6,7%-ით. იმუნოგლობულინების შემცველობა ვიტილიგოთი დაავადებულებში შემცირებული იყო. IgG კონცენტრაცია მცირდებოდა 7,2%-ით 1.1 და 1.2 ჯგუფების ავადმყოფებში ჯანმრთელებთან შედარებით, ხოლო 1.3 ჯგუფში ოდნავ იმატებდა პირველ ორ ჯგუფთან შედარებით; ამავე დროს, 5,1%-ით შემცირებული რჩებოდა საკონტროლოსთან შედარებით. ყველა ჯგუფში აღინიშნებოდა IgA დონის მკვეთრი შემცირება. 1.1 და 1.3 ჯგუფების ავადმყოფებს ამ იმუნოგლობულინის შემცველობა სისხლში 1,4-ჯერ ჰქონდათ შემცირებული ($p<0,05$), 1,2 ჯგუფში – 1,3-ჯერ ($p<0,05$). IgM დაბალი დონე ახასიათებდათ 1.1 ჯგუფის ავადმყოფებს. შესაძლოა, იმუნოგლობულინემია ვიტილიგოთი დაავადებულებში დაკავშირებულია იმუნომარეგულირებელი T-უჯრედების დისბალანსთან. ვიტილიგოთი ავადმყოფებს აგრეთვე აღენიშნებოდათ ნეიტროფილების ფუნქციური აქტივობის შემცირება, რაც გამოიხატებოდა ფაგოციტური ინდექსისა და ნლტ-ტესტის შემცირებაით. ნლტ მკვეთრად შემცირებული იყო 1.2 ჯგუფში, სადაც მისმა სხვაობამ საკონტროლო სიდიდესთან შეადგინა 12%. ფი-ის ყველაზე მნიშვნელოვანი შემცირება აღინიშნა 1.3 ჯგუფში (5,8%); ამასთან, ფრ მაჩვენებელი არ განსხვავდებოდა საკონტროლო სიდიდისგან.

როგორც ჩანს, იმუნოპათოლოგიის ყველაზე გამოკვეთილი ნიშნები აღმოჩენილია მაღალი ხარისხის აქტივობის პროცესის მქონე პაციენტებში.

ცხრილი 14. იმუნური მაჩვენებლების ძვრების მიმართულება სხვადასხვა ხარისხის აქტივობის ვიტილიგოთი დაავადებულებში

იმუნური პასუხის მაჩვენებლები	აქტივობის ხარისხი		
	მსუბუქი	ზომიერი	გამოხატული
T-ლიმფოციტები	N	↑	↑↓
T-ჰელპერები	N	↓	↓
T-სუპრესორები	↑	↑	↑
B-ლიმფოციტები	N	↑	↑
IgG	↓	↓	↓
IgM	N	N	N
IgA	↓	↓	↓

ცნობილია, რომ T-სუპრესორები მონაწილეობენ უჯრედთა ურთიერთზემოქმედებასა და უჯრედთა შორის სიგნალის ტრანსდუქციაში. ავადმყოფებში T-ჰელპერების იმუნური პასუხი, T-სუპრესორებისგან განსხვავებით, მეტი იყო პათოლოგიური პროცესის დასაწყისშივე. სუპრესორების ფენოტიპის უჯრედების რაოდენობის მომატება გამოწვეულია ამ სუბპოპულაციის უპირატესი პროლიფერაციით ჰელპერების უჯრედებთან შედარებით.

ამრიგად, ვიტილიგოთი დაავადებულებს აღენიშნებათ იმუნური უკმარისობა, რაც ვლინდება T-უჯრედების სუბპოპულაციის დისბალანსით, იმუნოგლობულინების შემცირებით. მიღებული შედეგებით შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ იმუნური სისტემის ცვლილებები ვიტილიგოს დროს შეიძლება მელანოციტების განადგურების მიზეზს წარმოადგენდეს.

3.2. იმუნური და ციტოკინური სტატუსები კანის ჰიპერპიგმენტაციისას

ცნობილია, რომ კანი არა მარტო იმუნოლოგიური პროცესების რეალიზაციის ადგილს წარმოადგენს, არამედ თავადაც აქტიურად მონაწილეობს ამ პროცესებში, ასრულებს რა ერთდროულად იმუნოგენეზის ცენტრალური და პერიფერიული ორგანოს როლს (სკრიპი და ტანაავტ., 1993; Sturm R.A. et al., 2001). ამჟამად დადგენილია ეპიდერმის უჯრედების მნიშვნელობა კანის დამცავი იმუნოლოგიური რეაქციების განხორციელებაში (კანი, ჩერნუხი, 1982; Zeff R.A. et al., 1997). იმუნურ სისტემას შეიძლება ჰქონდეს სუპრესორული გავლენა კანის ეპითელური წარმონაქმნების ზრდაზე. პიგმენტური ნევუსების და მელაზმის მქონე პაციენტების დიაგნოსტიკისა და მონიტორინგის კრიტერიუმის ჩამოსაყალიბებლად აუცილებელია მკურნალობის ფონზე დეტალურად შევისწავლოთ იმუნური სტატუსის თავისებურებანი კანის ჰიპერპიგმენტაციის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტებში.

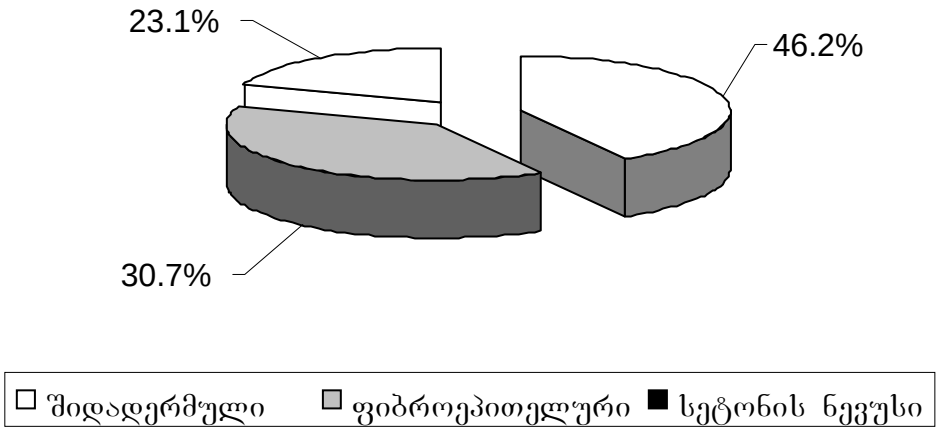
ამ თავში წარმოდგენილია შედარებითი კვლევის შედეგები იმუნიტეტის უჯრედული და ჰუმორული რგოლების მდგომარეობის შესახებ. ნევუსების ფორმებიდან გამომდინარე, 26 პაციენტი დავყავით 3 ჯგუფად: 2.1. – 37 შიდადერმული ნევუსის მქონე პირი, 2.2. – 23 პაციენტი ფიბროეპითელური ნევუსით, 2.3. – 18 პაციენტი სეტონის ნევუსით. მე-15 ცხრილში მოყვანილია საკვლევი ჯგუფების იმუნოლოგიური სტატუსის შედეგები.

ცხრილი 15. იმუნიტეტის მაჩვენებლები სხვადასხვა ფორმის ნევუსების მქონე პაციენტებში

იმუნური პარამეტრები	საკვლევი ჯგუფები			
	2.1 ჯგ. (n=12)	2.2. ჯგ. (n=8)	2.3. ჯგ. (n=6)	საკონტროლო (n=40)
T-ლიმფოციტები	57,4 (53,1-60,2)	56,5 (54,2-61,3)	54,0 (52,4-60,8)	64,7 (55,1-75,0)
T-ჰელპერები	37,2 (27,1-55,3)	38,7 (28,9-57,4)	40,3 (32,2-59,2)	37,0 (24,8-61,6)
T-სუპრესორები	26,0 (22,4-32,5)	25,7 (21,3-33,9)	24,3 (19,1-29,5)	26,4 (20,1-32,3)
B-ლიმფოციტები	9,0 (8,6-9,4)	8,7 (8,2-9,2)	8,2* (8,3-9,0)	9,2 (8,2-9,8)
IgG გ/ლ	11,3 (10,1-12,9)	11,5 (10,7-12,5)	12,0 (10,4-12,4)	9,7 (9,1-10,4)
IgM გ/ლ	1,12 (1,08-1,17)	1,12 (1,05-1,20)	1,19 (1,07-1,31)	1,0 (0,86-1,04)
IgA გ/ლ	1,79 (1,66-1,93)	1,84 (1,69-1,99)	1,91* (1,71-2,11)	1,72 (1,59-2,10)

როგორც მოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს, 2.1 და 2.2 ჯგუფების პაციენტებისათვის, რომლებსაც მსგავსება აქვთ იმუნოფენოტიპების სტრუქტურაში, განმასხვავებელ თავისებურებას წარმოადგენს ზრდასრული T-ლიმფოციტების დონის დაწევა საშუალოდ 9,6%-ით, აგრეთვე იმ უჯრედების მომატება, რომლებიც ექსპრესირებას უკეთებენ აქტივაციის ადრეულ და გვიანდელ სტადიებს. ყურადღებას იქცევდა T-ჰელპერების მატება და სუპრესორების შემცირება ამ ჯგუფებში საკონტროლოსთან შედარებით. მსგავსი სურათი, ოღონდ ნორმიდან გაცილებით დიდი განსხვავებით, აღინიშნებოდა სეტონის ნევუსის მქონე პაციენტების ჯგუფში. ალბათ, ეს დაკავშირებულია იმ ფაქტთან, რომ ამ სახეობის ნევუსი იმუნოდამოკიდებული დაავადებაა და გარკვეული კავშირი აქვს მელანომასთან (მორდოვცევა ვ.ვ., 2000).

სურ. 16. კანზე ნევუსების მომატებული რაოდენობის მქონე პაციენტების პროცენტი



ჩატარებულმა კვლევებმა და ჩვენმა დაკვირვებებმა გვიჩვენა, რომ პიგმენტური ნევუსების ზრდასთან ერთად იზრდება პათოლოგიური პროცესის განვითარების რისკი. შიდადერმული ნევუსის მქონე პაციენტების იმუნოპათოლოგიური ბიძგების სურათში ჭარბობდა მცირე სიმპტომურობა, არ იყო გამოხატული კლინიკური სურათი.

3.3. იმუნიტეტის T- და B-სისტემების გამოვლენილი ცვლილებების ანალიზი კანის დეპიგმენტაციით დაავადებულებში

იმუნოლოგიური რეზისტენტულობის უჯრედული და ჰუმორული რგოლების მდგომარეობის, აგრეთვე იმუნური პასუხის არასპეციფიკური დაცვის გამოვლენამ ვიტილიგოსა და ჰიპერპიგმენტაციის მქონე ავადმყოფებში გვიჩვენა იმუნოლოგიური პარამეტრების კავშირის არსებობა დისქრომიის კლინიკური სურათის თავისებურებებით. კვლევებმა წარმოაჩინა, რომ პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების სუბპოპულაციური შემადგენლობის ცვლილებას დისქრომიის დროს გაცილებით გამოხატული ხასიათი აქვს აქტიური პროცესის მქონე პაციენტებში. იმუნური სტატუსის ცვლილებები შეესაბამებოდა პროცესის გამოხატულობას (ცხრ. 17).

უჯრედული რგოლის ჰიპერფუნქცია უფრო ხშირად გვხვდებოდა I (57,1%) და II (56,4%) ჯგუფების პაციენტებში და უფრო იშვიათად - III ჯგუფში (26,3%).

პიგმენტაციის მოშლილობის მქონე პაციენტების იმუნური პასუხის შეფასებისას შეიძლება აღინიშნოს ზრდასრული T-ლიმფოციტების დათრგუნვა II (51,3%) და III (57,9%) ჯგუფებში, G და A კლასის იმუნოგლობულინების დონის დაწევა. უნდა აღინიშნოს, რომ ჰუმორული პასუხის მაჩვენებლების ყველაზე მნიშვნელოვანი განსხვავება გამოვლინდა პიგმენტური ნევუსების მქონე პირების ჯგუფში, რაც გამოიხატა სისხლში ყველა კლასის იმუნოგლობულინების აქტივობის ზრდით.

ცხრილი 17. დეპიგმენტაციის სხვადასხვა ფორმის იმუნოლოგიური დახასიათება

დეპიგმენტაციის ფორმა	იმუნური სტატუსი
ვიტილიგო	**<u>უჯრედული რგოლი:</u>** T-**ლიმფოციტების** (2,5%), T **სუპრესორები** - 27,78%, B-ლიმფოციტების (16,3%) ზრდა. **<u>ჰუმორული რგოლი:</u>** იმუნოგლობულინების დათრგუნვა (G – 9,2%; A – 27,7%).
პიგმენტური ნევუსი	**<u>უჯრედული რგოლი:</u>** T-ჰელპერების (4,3%) ზრდა, T-ლიმფოციტების (10,2%), T სუპრესორების(4,4%) კლება. **<u>ჰუმორული რგოლი:</u>** იმუნოგლობულინების ზრდა (G – 18,4%; A – 2,2%).

გამოხატული ცვლილებები აღინიშნება ნეიტროფილების ფაგოციტოზისა და კვდომის უნარში. მიღებული მონაცემების მიხედვით შეგვიძლია ვილაპარაკოთ მოცემული პათოლოგიის იმუნოლოგიურ დისბალანსზე.

გამოკვლეულთა იმუნოგრამის ანალიზმა გამოავლინა შემდეგი მაჩვენებლების ცვლილებები: T-ჰელპერების, სუპრესორების, IgA, IgG. ყოველი პაციენტისათვის გათვალისწინებული იყო ინდექსი, რომლის მიხედვითაც ფასდებოდა იმუნური მოშლილობების ხარისხი. გამოკვლეულების 32,3%-ს გამოუვლინდა იმუნური მოშლილობების (იმ) I ხარისხი იმუნური სისტემის T-უჯრედული რგოლის სუპრესიით, 34,9%-ს – იმ-ის I ხარისხი T-უჯრედული რგოლის სტიმულაციით. შემთხვევათა 38,9%-ში აღინიშნებოდა B-უჯრედული რგოლის სტიმულაცია, რომელიც ვლინდებოდა იმ-ის I და II ხარისხით. IgA ჰიპერპროდუქცია გამოუვლინდა გამოკვლეულების 23,9%-ს: 6,6%-ს – იმ-ის II ხარისხით და 2,2%-ს – იმ-ის III ხარისხით. ყურადღებას იქცევს IgG ჰიპერპროდუქცია შემთხვევათა 33,6%-ში, 8,4%-ში – იმ-ის II ხარისხით; შესაბამისად, ამ იმუნოგლობულინის ჰიპოპროდუქცია კონსტატირებულია 9,3 და 9,7%-ში.

თავი IV. შინაგანი სეკრეციის ჰორმონების
როლი მელანოგენეზის რეგულაციაში

კანის დეპიგმენტაციით დაავადებულებში დეპიგმენტაციის პროცესის განვითარების ხარისხი და სიჩქარე, როგორც წესი, დამოკიდებულია შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლების პათოლოგიაზე (რ.ნ. ვოლოშინი და თაავტ., 1999). დადგენილია, რომ მელანოგენეზის რეგულაცია ხორციელდება ნერვული სისტემისა და ენდოკრინული ჯირკვლების მეშვეობით (კანი, ჩერნუხი, 1982). ენდოკრინული სისტემის ბიოქიმიური როლი მდგომარეობს ორგანიზმის სხვადასხვა ორგანოების და სისტემების ფუნქციათა კოორდინირებაში ჰორმონების დონის მოქნილი რეგულირების მეშვეობით. ითვლება, რომ შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლებიდან მელანოგენეზში ძირითად როლს თამაშობს ჰიპოფიზი, ნაკლებად მნიშვნელოვანს – თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქი, ეპიფიზი, ფარისებრი და სასქესო ჯირკვლები (სანი, 2001; Adach, S. et al., 2000). ექსპერიმენტული კვლევებით დადგენილია, რომ მელანოსომური ცილების ტრანსპორტირებასა და მელანოსომური გრანულების მოძრაობაში მელანოციტების ფარგლებში ჩართულია ცილების დიდი რაოდენობა (Adach, S. et al., 2000; Mc Elwee K.J. et al., 2001).

ადამიანში ძლიერმოქმედი პიგმენტური ჰორმონის არარსებობა აძნელებს დეპიგმენტაციის მოვლენის ახსნას, რაც გარკვეულ პირობებში აღინიშნება. მიუხედავად ამისა, დღეისათვის დამტკიცებულია მელანოკორტინების როლი მელანოგენეზის რეგულირებაში უიგ-ით (კანის და ვენ. ს., 1999; Abdel-Malek Z. et al., 1995; An H.T., et al., 2001). ეპიდერმის ფარგლებში მელანოციტები და კერატინოციტები აწარმოებენ მმჰ-სა და აკტჰ-ს.

ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზურ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის თავისებურებების შესწავლას კანის პიგმენტაციის მოშლილობის დროს დიდი მნიშვნელობა აქვს (ე.ვ. ნაუშენკო, ნ.კ. პოპოვა., 1975; ტ.ვ. სემიჩევა., ა.ი. ღარიბაშვილი, 2000; von Bahr C. et al., 2000). ამასთან, ჰორმონების ეფექტები მელანოციტებზე არასაკმარისადაა შესწავლილი. კანის პიგმენტაციის დარღვევის მექანიზმში ბევრი რამაა გაურკვეველი, რაც განაპირობებს ამჟამინდელი კვლევების აქტუალობას. ლიტერატურაში ჩვენ შევხვდით მელანოგენეზზე მმჰ-ის ზემოქმედების ეფექტებზე ჩატარებული ექსპერიმენტული ნაშრომების შედეგებს. ამის

გათვალისწინებით, ყურადღება გავამახვილეთ საკვლევი ჯგუფების ავადმყოფებში მმჰ-ის, აკტჰ-ისა და კორტიზოლის სეკრეციის შესწავლაზე.

4.1. მმჰ-ის, აკტჰ-ის და კორტიზოლის შესწავლა კანის დეპიგმენტაციისას

როგორც I თავში აღვნიშნეთ, მმჰ და აკტჰ ჩართულია მელანოგენეზის პროცესის რეგულაციაში (Donatien P.D. et al., 1992). ეპიდერმის ფარგლებში მელანოციტები და კერატინოციტები აწარმოებენ მმჰ-სა და აკტჰ-ს. კანის პიგმენტაციის ცვლილების მარეგულირებელი მმჰ გამომუშავდება ჰიპოფიზის შუალედური მონაკვეთის უჯრედებით. მას ჰიპოთალამუსი არეგულირებს მმჰ–მასტიმულირებელი და მმჰ–მაინჰიბირებელი ფაქტორების მეშვეობით.

ამჟამად მკვლევართა ყურადღების ცენტრშია ჰიდროლაზების კლასის ფერმენტის – ნეიტრალური ენდოპეპტიდაზას (ნეპრილიზინი, ენკეფალინაზა) როლის შესწავლა სხვადასხვა მოშლილობების, კერძოდ, პიგმენტაციის მოშლილობის დროს (Laihchbury J.G. et al., 1998; Aberdam E. et al., 200; Rougeot C. et al., 2003). ბუნებრივია, მიღებული შედეგები და ფაქტები უნდა შეგროვდეს და შეფასდეს. მიუხედავად ამისა, უეჭველია, რომ კვლევის მოცემული მიმართულება შეიძლება სასარგებლო აღმოჩნდეს პრაქტიკული თვალსაზრისით.

4.1.1. მმჰ-ის, აკტჰ-ის, კორტიზოლის შემცველობისა და ნეიტრალური ენდოპეპტიდაზას აქტივობის ცვლილებები ვიტილიგოთი დაავადებულებში

მელანოციტომასტიმულირებელი ჰორმონი (მმჰ) გამომუშავდება ჰიპოფიზის შუალედური მონაკვეთის უჯრედებით და მალანინის სინთეზში მონაწილეობს. აგებულებისა და სპეციფიკური მოქმედების თავისებურებების მიხედვით არჩევენ მმჰ-ის 2 სახეობას – α და β-ფორმებს. α-მმჰ წარმოადგენს ტრიდეკაპეპტიდს. მმჰ-ის სტრუქტურასთან ახლოს მყოფი პოლიპეპტიდური ჰორმონი აკტჰ გამომუშავდება ჰიპოფიზის წინა არეში. საინტერესოა, რომ α-მმჰ შედის აკტჰ-ის მოლეკულის შემადგენლობაში (ნაჩვენები 1-13) (ვ.ბ. როზენი 1984). ცხადია, რომ ორივე ჰორმონისათვის იდენტური ჰეპტაპეპტიდური ფრაგმენტის არსებობა განსაზღვრავს მათში ისეთი საერთო ფუნქციური თვისებების არსებობას, როგორიცაა ზემოქმედება

მელანოციტების პიგმენტაციაზე. ჰიპოფიზის მიერ ამ ჰორმონების გამომუშავებას ჰიპოთალამუსი არეგულირებს.

ჩვენ განვსაზღვრეთ α-მმჰ-ისა და აკტჰ-ის კონცენტრაცია სისხლში სხვადასხვა ხარისხის აქტივობის ვიტილიგოს მქონე პაციენტებში. მიღებული შედეგები წარმოდგენილია მე-18 ცხრილში.

ცხრილი 18. α-მმჰ-ისა და აკტჰ-ის შემცველობა ვიტილიგოს მქონე პაციენტების სისხლში (n=89)

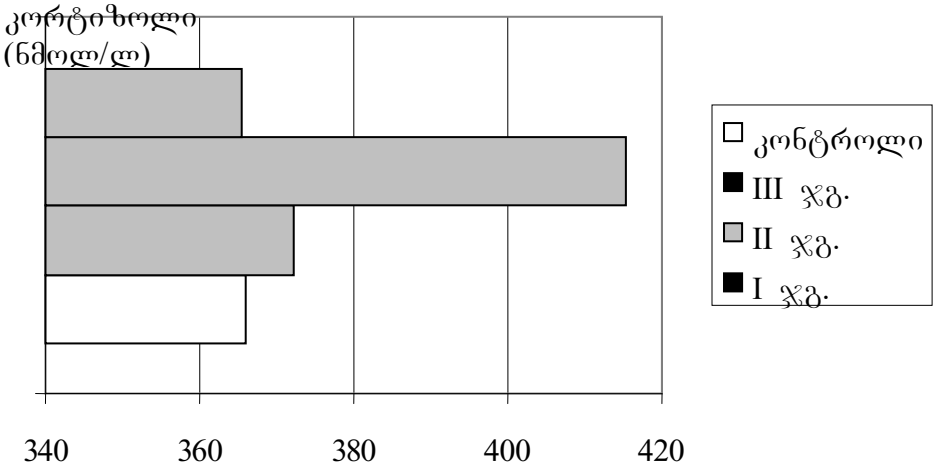
საკვლევი ჯგუფები	α – მმჰ (ნგ/ლ)	აკტჰ (ნმოლ/ლ)
საკონტროლო (n=40)	48.7 (40.8-57.5)	13.4 (12.9-14.0
1.1 (მსუბუქი ხარისხით) (n=27)	48.0 (42.7-50.9)	13.1 (12.0-14.2)
1.2 (ზომიერი ხარისხით) (n=41)	41.3* (35.8-46.8)	12.1 (11.5-12.8)
1.3 (გამოხატული ხარისხით) (n=21)	39.0* (32.2-45.9)	11.5* (11.0-12.1)

შენიშვნა: * - სარწმუნოა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით

წარმოდგენილი მონაცემებიდან ჩანს, რომ საკონტროლო ჯგუფში α–მმჰ-ის კონცენტრაცია სისხლში შეადგენდა საშუალოდ 48,7 ნგ/ლ-ს (40,8-დან 57,5 ნგ/ლ–მდე მერყეობით). მსუბუქი ხარისხის ვიტილიგოთი დაავადებულებს მთლიანობაში განსხვავება არ გამოუვლინდათ ჯანმრთელთა ჯგუფთან, თუმცა მერყეობის ზღვარი მაღალი არ იყო; საშუალო მაჩვენებლის გათვლისას აღინიშნებოდა სისხლში α–მმჰ-ის შემცველობის შემცირების ტენდენცია. 1.2 ჯგუფის ზომიერი ხარისხის ვიტილიგოს პროცესის მქონე ავადმყოფებში გამოვლინდა α–მმჰ-ის დონის შემცირება საშუალოდ 15,2%-ით საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. ამ ჰორმონის კონცენტრაციის უფრო მეტი დაწევა აღინიშნებოდა 1.3 ჯგუფის პაციენტებში ვიტილიგოს გამოხატული კლინიკური სურათით. საკონტროლო ჯგუფთან განსხვავებამ 20% შეადგინა.

α–მმჰ-ის შემცველობის ცვლილებას თან ახლდა კორტიკოტროპინის და კორტიზოლის საბაზო დონის ცვლილება სისხლში (სურ. 19).

სურ. 19. კორტიზოლის კონცენტრაცია სხვადასხვა ხარისხის აქტივობის ვიტილიგოთი დაავადებულთა სისხლში



1.1 ჯგუფის პაციენტების სისხლში აკტჰ-ის დონის განსაზღვრისას მაჩვენებლები საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლების მსგავსი იყო. კორტიკოტროპინის კონცენტრაცია სისხლში 31-დან მხოლოდ 9-ს (9.8%) ჰქონდა შემცირებული. კორტიზოლის შემცირება ამ ჯგუფის პაციენტების სისხლში ასევე არ განსხვავდებოდა ნორმალური სიდიდეებისგან.

კორტიზოლი – თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის ძირითადი ჰორმონია. იმ ცვლილებების მთელ სურათს, რომლებიც კორტიზოლის გავლენით ხდება, ახასიათებენ, როგორც ცილებისა და ლიპიდების დაშლას პერიფერიულ ქსოვილებში. ამ ჰორმონის კონცენტრაცია 351,7-დან 380,4-ნმოლ/ლ-მდე მერყეობს. ეს ნორმის ფარგლებს არ სცდება. პაციენტებში ზომიერი ხარისხის ვიტილიგოთი კორტიზოლის დონე საშუალოდ შეადგენდა 372,2ნმოლ/ლ-ს, რაც 1,8%-ით მეტი იყო საკონტროლო მაჩვენებლებზე. კორტიზოლის მომატებას თან ახლდა აკტჰ-ის კონცენტრაციის შემცირება სისხლში 9,7% და 7,6%-ით ჯანმრთელ და მსუბუქი ხარისხის პროცესის მქონე პაციენტებთან შედარებით. გამოხატული ვიტილიგოს პროცესი ხასიათდებოდა კორტიკოტროპინის დაბალი და კორტიზოლის მაღალი დონით, ასე მაგალითად, 1.3 ჯგუფის ავადმყოფებს აღენიშნებოდათ აკტჰ-ის შემცირება 14,2%-ით და კორტიზოლის ზრდა 13,6%-ით საკონტროლო სიდიდეებთან შედარებით. აღსანიშნავია, რომ ამ ჯგუფში ადგილი ჰქონდა გამოხატულ ცვლილებებს როგორც α–მმჰ-ის, აგრეთვე აკტჰ-ისა და კორტიზოლის კონცენტრაციაში. გამოხატული აქტივობის ვიტილიგოს დროს დადგენილია α–მმჰ-ის საბაზისო დონის და აკტჰ-ის

შემცირება და კორტიზოლის კონცენტრაციის ზრდა სისხლში. ამ ჰორმონების შემცველობის ასეთი ცვლილების მიზეზია ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზური სისტემის ფუნქციური მდგომარეობა ვიტილიგოს დროს.

α–მმჰ-ის შემცველობის შეფასებამ გამოკვლეულ პაციენტებში გვიჩვენა ავადმყოფების მაღალი პროცენტი, რომელთაც α–მმჰ-ის კონცენტრაცია სისხლში 41,7-49,8 ნგ/მლ-ის ფარგლებში ჰქონდათ, და აკტჰ-ისა - 12,0–12,5 ნმოლ/ლ-ის ფარგლებში (ცხრ. 5.2).

ცხრილი 5.2. გამოკვლეული ავადმყოფების განაწილება α–მმჰ-ისა და აკტჰ-ის სეკრეციის დონის მიხედვით

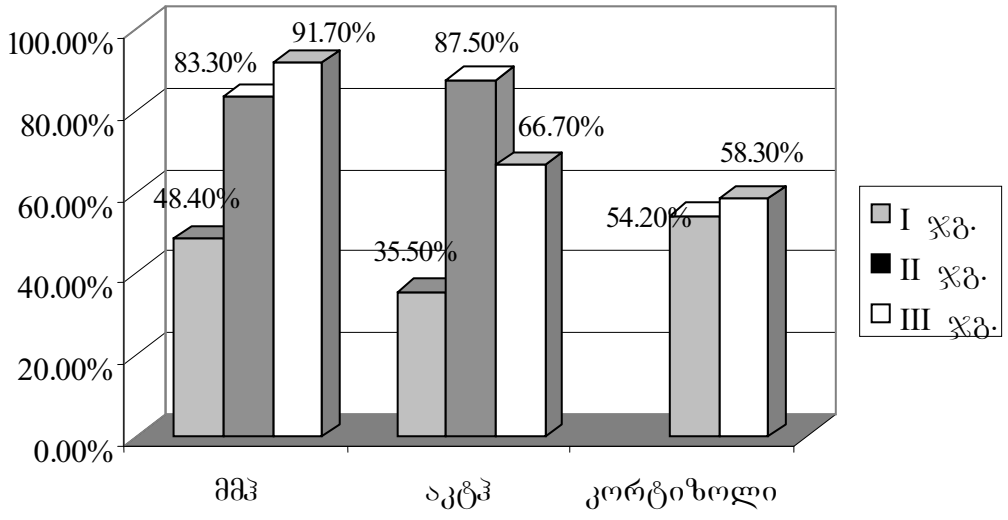
მონაცემები	კონცენტრაცია	გამოკვლეულთა რიცხვი (n=89)	
		აბს	%
α – მმჰ (ნგ/ლ)	33.4-36.5	21	23.0
	37.0-40.7	24	26.4
	41.7-49.8	35	38.4
აკტჰ (პმოლ/ლ)	11.2-11.9	28	30.8
	12.0-12.5	33	36.3
	12.7-13.8	22	24.2

ჩატარებულმა კვლევებმა გვიჩვენა, რომ დაწეული დონის მქონე ავადმყოფების რიცხვი პრევალირებდა 1.2 და 1.3 ჯგუფებში. α–მმჰ-ისა და აკტჰ-ის შედარებით დაბალი შემცველობის მქონე ავადმყოფების რაოდენობამ ზომიერი აქტივობის ვიტილიგოს ჯგუფში შეადგინა 91,7% და 87,5% შესაბამისად. გამოხატული კლინიკური მიმდინარეობა განაპირობა აკტჰ-ის სეკრეციის შემცირებამ შემთხვევათა 66,7%-ში და α–მმჰ-ის შემცირებამ – 83,3%-ში (10 ავადმყოფი) (სურ. 5.2).

კვლევის მიმდინარეობისას ხშირად აღინიშნებოდა α–მმჰ-ის სეკრეციის შემცირება – 67 (73,6%) ავადმყოფი; აკტჰ-ის შემცირებული შემცველობა აღმოაჩნდა 63 გამოკვლეულს (69.2%), კორტიზოლის დონის მომატება - 33 (36,3%) პაციენტს.

კორტიზოლის თავიდანვე მომატებული კონცენტრაციის მქონე ავადმყოფების ხვედრითმა წილმა ზომიერი და გამოხატული აქტივობის პროცესის ჯგუფებში შეადგინა შესაბამისად 26 (51,2%) და 7 (58,3%) ავადმყოფი.

სურ. 20. ავადმყოფების რაოდენობა ჰიპოფიზისა და თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონების შეცვლილი დონეებით საკვლევი ჯგუფების მიხედვით



ჩვენ ჩავატარეთ სისხლში α–მმჰ-ის კონცენტრაციისა და აკტჰ-ისა და კორტიზოლის შემცველობის კორელაციური ანალიზი სხვადასხვა ხარისხის აქტივობის დაპიგმენტაციის პროცესის მქონე ავადმყოფებში და ჯანმრთელ პირებში (ცხრ. 21). ჯანმრთელთა სისხლში ჰორმონების კვლევისას აღმოჩენილია პირდაპირი კავშირი α–მმჰ-ისა და აკტჰ-ის დონეებს შორის, აკტჰ-სა და კორტიზოლს შორის. α–მმჰ-ის დონესა და კორტიზოლის შემცველობას შორის კორელაცია ჯანმრთელებში არ გამოვლინდა. ანალიზის ჩატარებისას აღინიშნა სარწმუნო კორელაცია, განსაკუთრებით - გამოხატული პროცესის მქონე ავადმყოფებში. ამასთან გამოვლინდა განსხვავებები საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. სისხლში α–მმჰ-ის დონესა და კორტიზოლს შორის კორელაციის გამოკვლევამ გვიჩვენა ზომიერი კავშირი ამ მაჩვენებლებს შორის მსუბუქი აქტივობის პროცესის ჯგუფში, და უარყოფითი დამოკიდებულება ზომიერი და გამოხატული აქტივობის პროცესის ჯგუფებში. მჭიდრო კორელაციური დამოკიდებულება α– მმჰ-სა და აკტჰ-ს შორის (როგორც სწორხაზოვანი (r), ასევე არაპარამეტრული (rs)) აღენიშნათ გამოხატული პროცესის მქონე ავადმყოფებს.

ამ ჰორმონების ბიოლოგიური მოქმედების მუდმივობა და ძალა დამოკიდებულია სისხლში მათ დონეზე, რომელიც რეგულირდება ფერმენტით – ნეიტრალური ენდოპეპტიდაზათი, რომელიც თავის მხრივ უიგ-ის ზემოქმედებას განიცდის.

ცხრილი 21. α-მმჰ-ის დონის, აკტჰ-ის და კორტიზოლის შემცველობის კორეალციური ანალიზის შედეგები ვიტილიგოთი დაავადებულებში (n=89)

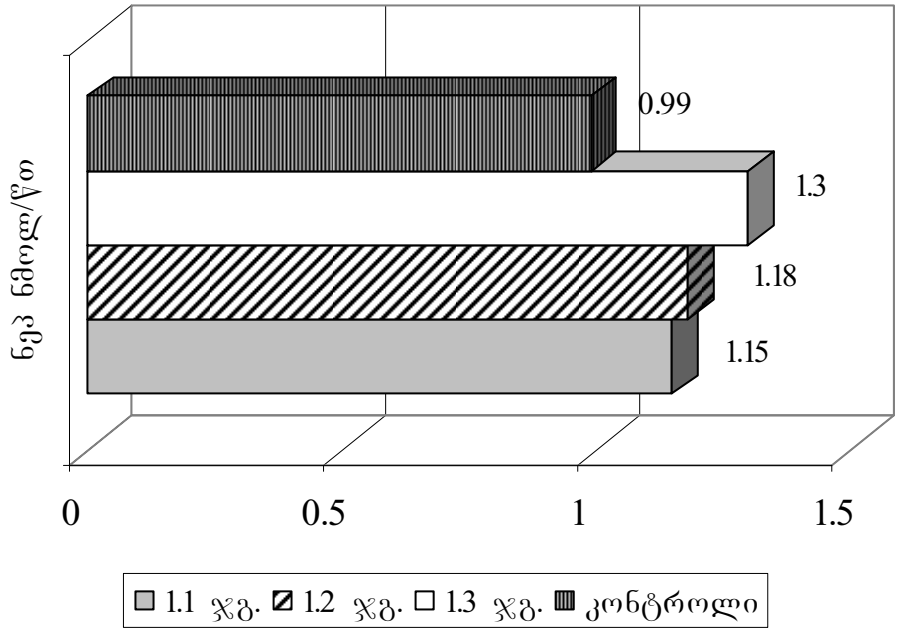
მაჩვენებლები	საკვლევი ჯგუფები											
	საკონტროლო (n=40)			მსუბუქი ხარისხის (n=27)			ზომიერი ხარისხის (n=41)			გამოხატული ხარისხის (n=21)		
	n	r	r_s	n	r	r_s	n	r	r_s	n	r	r_s
α-მმჰ-აკტჰ	32	0,48	0,56	26	0,51	0,57*	36	0,43	0,39	11	0,52	0,50*
α-მმჰ-კორტიზოლი	37	-	-0,1	26	0,27	0,29	35	-0,31	-0,36	11	-0,42	-0,34
აკტჰ-კორტიზოლი	34	0,21	0,36	24	0,41	0,39	42	-0,38	-0,37	10	-0,37	-0,48

შენიშვნა: n – შედარებული წყვილების რიცხვი;

* - განსხვავების სარწმუნოობა p<0,01-0,05

ნაჩვენებია, რომ ნეიტრალური ენდოპეპტიდაზა (ნეპ) გამოხატულია მელანოციტების ზედაპირზე და მელანოგენეზში მონაწილეობს (Aberdum E. და თანაავტ., 2000). α– მმჰ და აკტჰ წარმოადგენს გარკვეულ სუბსტრატს ნეპ-ასთვის, რომელიც გავლენას ახდენს ამ პეპტიდების მელანოგენეტიკურ მოქმედებაზე. რადგან ამ ჰორმონების მოქმედებაში ნეპ-ას როლის შესახებ ახლახან გავიგეთ, მისი მონაწილეობის კვლევა მელანოგენეზის პროცესში კვლავაც გრძელდება. ჩვენ გამოვიკვლიეთ ამ ფერმენტის კონცენტრაცია ვიტილიგოთი დაავადებულების სისხლში (სურ. 22).

სურ. 22. ნეიტრალური ენდოპეპტიდაზას დონე ვიტილიგოთი დაავადებულების სისხლში



მიღებულმა შედეგებმა გვიჩვენა ნეპ-ას აქტივობის მომატება ვიტილიგოთი დაავადებულებში. ამასთან, ფერმენტის აქტივობა კორელირებდა დეპიგმენტაციის პროცესის აქტივობასთან. ასე მაგალითად, 1.1 ჯგუფის პაციენტებში ნეპ-ას აქტივობა მერყეობდა 1,04-დან 1,25-ნმოლ/წთ-მდე; 1.2 ჯგუფში – 1,09-დან 1,27ნმოლ/წთ-მდე; 1.3 ჯგუფში მერყეობის ზღვარი 1,17-დან 1,40 ნმოლ/წთ-მდე (**p**<0.05) იყო. ამასთან, ამ ფერმენტის აქტივობა ჯანმრთელებში 0,85-დან 1,13 ნმოლ/წთ-მდე ვარირებდა. ნეპ-ას შემცველობა 1.3 ჯგუფში სჭარბობდა ჯანმრთელებისას 31%-ით, 1.1 და 1.2 ჯგუფებში - შესაბამისად 16,2% და 19,2%-ით. ჩატარებულმა კორელაციურმა ანალიზმა გვიჩვენა დადებითი კორელაციური კავშირების არსებობა ნეპ-ასა და ჰიპოფიზის გამოკვლეულ ჰორმონებს შორის. საკვლევ პირებში (ცხრ. 5.4) გამოვლენილია სარწმუნო ურთიერთკავშირი ფერმენტის აქტივობასა და მმჰ-ს შორის, აგრეთვე აკტჰ-ს შორის საკონტროლო ჯგუფში, რაც გამოხატავს ჰორმონებისა და ფერმენტის შეთანხმებულ მუშაობას. ვიტალიგოს მქონე პაციენტებს აღენიშნებოდათ უარყოფითი კორელაციური კავშირი ამ მაჩვენებლებს შორის, რაც პეპტიდერგიკული კავშირის დარღვევას მოწმობს. აღსანიშნავია ნეპ-ასა და აკტჰ-ს შორის სწორხაზოვანი კავშირის არარსებობა მსუბუქი ხარისხის დაავადების მქონე ავადმყოფებში. როგორც ვხედავთ,

ნეპ-ას აქტივობა მატულობს პროცესის გამოხატულობის მიხედვით, ხოლო აკტჰ-ისა და α–მმჰ-ის კონცენტრაცია მცირდება.

ცხრილი 23. ნეპ-ას დონის α–მმჰ-თან და აკტჰ-თან კორელაციური ანალიზის შედეგები ჯანმრთელებსა და ვიტილიგოთი დაავადებულებში

საკვლევი ჯგუფები	კორელაციის კოეფიციენტი					
	α–მმჰ			აკტჰ		
	n	r	rs	n	r	rs
საკონტროლო (n=40)	33	0.27	.24	30	0.29	0.32
1.1 (n=27)	22	-	-0.19	18	-0.11	0.22
1.2 (n=41)	37	-0.32	-0.39*	37	-0.44*	-0.37
1.3 (n=21)	9	-0.46*	-0.44*	9	-0.34	-0.39

შენიშვნა: n – შედარებულ წყვილთა რიცხვი

* - განსხვავების სარწმუნოობა $p<0.05$

ამრიგად, სხვადასხვა აქტივობის ვიტილიგოს მქონე ავადმყოფებს აღენიშნებათ აკტჰ-ისა და α–მმჰ-ის შემცირებული დონე სისხლში. ყველაზე გამოხატული ცვლილებები აღინიშნებოდა პროცესის პროგრესირებისას, ანუ დაავადების გაძლიერების დროს. ზომიერი ვიტილიგოს პროცესის მქონე პაციენტებს აკტჰ-ის კონცენტრაცია შემცირებული ჰქონდათ 9,7%-ით, α–მმჰ-ისა - 15,2%-ით; გამოხატული პროცესის დროს შესაბამისად – 14,2% და 20,0%-ით. ამასთან, გამოვლენილია კორტიზოლის დონის მომატება ზომიერი პროცესის მქონე პაციენტებში 1,8%-ით, გამოხატული პროცესის დროს – 13,6%-ით. კვლევის პროცესში დარეგისტრირებულია ნეპ-ას მაღალი აქტივობა სისხლში ვიტილიგოს როგორც გამოხატული, ასევე ნაკლებად გამოხატული აქტივობის დროს. სუსტი აქტივობის ვიტილიგოს ჯგუფში ნეპ-ას აქტივობა მეტი იყო 16,2%-ით, ზომიერი აქტივობის ჯგუფში -19,2%-ით და გამოხატული ვიტილიგოს ჯგუფში – 31,0%-ით. ამრიგად, α–მმჰ-ის და აკტჰ-ის დაბალი კონცენტრაცია, კორტიზოლისა და ნეპ-ას მაღალი დონე ხელს უწყობს ჰიპოპიგმენტაციისათვის ხელსაყრელი პირობების შექმნას. ამასთან, ეს პარამეტრები ერთმანეთისგან დამოუკიდებელი არ არის. ისინი გავლენას ახდენს ერთმანეთზე და, ამრიგად, თერაპიული ჩარევის მცდელობისას უნდა გავითვალისწინოთ კავშირი α –მმჰ-სა, აკტჰ-ს, კორტიზოლსა და ნეპ-ას შორის და მათი კონცენტრაცია სისხლში.

4.1.2. მმჰ-ის, აკტჰ-ის, კორტიზოლისა და ნეიტრალური ენდოპეპტიდაზას შემცველობის ცვლილება კჰპ-ით დაავადებულებში

მელანოციტების ნატურალური საზომია მელანინი, რომლის სინთეზის სუბსტრატს წარმოადგენს ფენილალანინისგან წარმოქმნილი თიროზინი. მელანინის წარმოქმნა უი გამოსხივებისაგან კანის დაცვის სპეციფიკური მექანიზმია - მელანინი შთანთქავს კანის დამაზიანებელ უი სხივებს. მელანოგენეზის რეგულაცია ხორციელდება ჰიპოთალამუსით, რომელიც ასტიმულირებს ჰიპოფიზის შუალედურ არეს მმჰ-ის გამოსამუშავებლად. მელანოციტები მგრძნობიარენი არიან ჰორმონების მიმართ, რომლებიც იუგ-თან ერთად მელანოგენეზის სტიმულაციის ფაქტორებს წარმოადგენს. მელანოციტები ხშირად ერთვებიან სხვადასხვა პათოლოგიურ პროცესში, კერძოდ, სხვადასხვაგვარ დისქრომიებში, თუმცა მათი და მთლიანად მელანოგენეზის დაზიანების მიზეზები ბოლომდე გარკვეული არ არის. ვარაუდობენ, რომ ჰიპერპიგმენტაციისას დიდი მნიშვნელობა აქვს ჰორმონების მეორად მოქმედებას (კანი, ჩერნუხი, 1982., Scender – Kalmenas T.M. et al., 1995; Schallreuter K.U. et al., 1999).

ამჟამად დიდი ყურადღება ექცევა თიროზინის მეტაბოლიზმის დარღვევათა კვლევას. ამიტომ, ჩვენის აზრით, კჰპ-ის კლინიკური მიმდინარეობის შესწავლა ნევუსების დროს ბიოქიმიური მარკერების მეშვეობით უდავოდ საინტერესოა.

ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემის ჰორმონების შემცველობის კვლევის შედეგები კჰპ-თი დაავადებულებში ნაჩვენებია ცხრილში, საიდანაც ჩანს, რომ α–მმჰ-ის დონე გაცილებით მაღალი იყო ფიბროეპითელური (51,3ნგ/ლ) და სეტონის ნევუსის მქონე პაციენტებში (59,2ნგ/ლ), ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში (48,7ნგ/ლ $p<0.05$). α–მმჰ-ის კონცენტრაციამ შიდადერმული ნევუსის მქონე პაციენტებში შეადგინა 49., ნგ/ლ, ანუ იყო უფრო დაბალი, ვიდრე წინა ორ ჯგუფში და პრაქტიკულად არ განსხვავდებოდა ჯანმრთელთა მონაცემებისგან.

ცხრილი 5.5. ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემის ჰორმონთა შემცველობა კჰპ-ით დაავადებულთა სისხლში.

საკვლევი ჯგუფები	α– მმჰ (ნგ/ლ)	აკტჰ (პმოლ/ლ)	კორტიზოლი (ნმოლ/ლ)
საკონტროლო (n=40)	48.7 (40.8-55.7)	13.4 (12.9-14.0)	365.4 (328.5-403.6)
შიდადერმული ნევუსი (n=12)	49.3 (41.7-57.9)	14.1 (13.0-16.2)	366.0 (319.7-413.8)
ფიბროეპითელური ნევუსი (n=8)	51.3 (44.8-58.8)	18.3* (14.4-21.8)	359.3 (318.9-400.0)
სეტონის ნევუსი (n=6)	59.2* (53.2-64.9)	22.7* (21.4-23.1)	343.9* (316.5-371.4)

შენიშვნა: * - სარწმუნოა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, $p < 0.05$

სისხლში აკტჰ-ის შემცველობის ანალიზმა პიგმენტური ნევუსის მქონე პაციენტებში საშუალება მოგვცა დაგვეფიქსირებინა ჰორმონის მაღალი დონე პაციენტებში სეტონის და ფიბროეპითელური ნევუსებით. სეტონის ნევუსის მქონე 5 პაციენტს აღმოაჩნდა კორტიკოტროპინის ყველაზე მაღალი კონცენტრაცია (22,7-23,1 პმოლ/ლ). ამ ჯგუფის გამოკვლევებიდან აღსანიშნავია, რომ აკტჰ-ისა და α–მმჰ-ის ძლიერ სეკრეციას თან ახლდა ნევუსის დიდი ზომა – 4,6-5,0მმ. ჩვეულებრივი თანდაყოლილი ხალის მქონე პირებში კორტიკოტროპინისა და α–მმჰ-ის დონე არ განსხვავდებოდა საკონტროლოსგან - 14,1 პმოლ/ლ (კონტროლი – 13,4 პმოლ/ლ).

კორტიზოლის კონცენტრაციის შესწავლისას გამოვლინდა თირკმელზედა ჯირკვლის ამ ჰორმონის შემცირება ფიბროეპითელური და სეტონის ნევუსების ჯგუფებში. ფიბროეპითელური ნევუსის მქონე პაციენტებში კორტიზოლის რაოდენობამ შეადგინა 359,3 ნმოლ/ლ, ხოლო სეტონის ნევუსის მქონე პაციენტებში – 343,9 ნმოლ/ლ (კონტროლი – 365,4 ნმოლ/ლ $p<0,05$). შიდადერმული ნევუსის ჯგუფში კორტიზოლის კონცენტრაცია უმნიშვნელოდ შეიცვალა.

ამრიგად, ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემის ჰორმონების ყველაზე გამოხატულ ცვლილებას ადგილი ჰქონდა ფიბროეპითელური და სეტონის ნევუსების შემთხვევებში.

სეკრეციის ჰორმონების შედარებითი შეფასება საკვლევი ჯგუფების მიხედვით მოცემულია 25-ე ცხრილში.

ცხრილი 25. ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონების შედარებითი დახასიათება პიგმენტური ნევუსის მქონე გამოკვლეულებში

ჰორმონები	საკვლევი ჯგუფები		
	პიგმენტური ნევუსი (n=26)		
	შიდადერმული ნევუსი (n=12)	ფიბროეპითელური ნევუსი (n=8)	სეტონის ნევუსი (n=6)
α-მმჰ>57 ნგ/ლ	2 (5,4)	12 (52,2)	14 (77,8)
აკტჰ>14 პმოლ/ლ	13 (35,1)	18 (78,3)	18 (100)
კორტიზოლი< 328 ნმოლ/ლ	9 (24,3)	12 (52,2)	11 (61,1)

შენიშვნა: ფრჩხილებში ნაჩვენებია პროცენტული მნიშვნელობა.

ამ მონაცემებიდან ჩანს, რომ პიგმენტური ნევუსის მქონე ავადმყოფებში მთლიანად α–მმჰ მომატებული იყო შემთხვევათა 35,9%-ში, აკტჰ – 62,8%-ში. კორტიზოლის დაწეული დონე აღენიშნა ნევუსიანი ავადმყოფების 41,0%-ს. სეტონის ნევუსის ჯგუფში აღინიშნა α–მმჰ-ისა და აკტჰ-ის დონის მნიშვნელოვანი მომატება – 77,8% და 100%, და კორტიზოლის დაბალი კონცენტრაცია (<328ნმოლ/ლ) – 61,1%. ამრიგად, ნევუსების მქონე პაციენტებში გამოვლენილია ჰორმონების ჰიპერსეკრეცია, რომელიც ასტიმულირებს კანის პიგმენტურ ცვლას.

ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემის ჰორმონებს შორის ჩატარებულმა კორელაციურმა ანალიზმა გვიჩვენა ამ მაჩვენებლებს შორის ურთიერთკავშირის არსებობა (ცხრ. 26). როგორც ამ მონაცემებიდან ჩანს, პიგმენტური ნევუსის მქონე პაციენტებს მნიშვნელოვანი დადებითი კორელაციური კავშირი აღენიშნათ α–მმჰ-სა და აკტჰ-ს შორის და ზომიერი უარყოფითი კავშირი – კორტიზოლსა და ამ ფერმენტებს შორის. ანალოგიური ხასიათის კორელაციური კავშირებია მელაზმის ჯგუფშიც.

სისხლში ჰიპოფიზის ჰორმონების კონცენტრაციის მომატებას თან ახლდა ნეპ-ას აქტივობისა და შემცველობის ცვლილება. სისხლში ფერმენტის განსაზღვრის შედეგები ნაჩვენებია 27-ე ცხრილში.

ცხრილი 26. ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემის ჰორმონებს შორის კორელაციური ანალიზის შედეგები კჰპ-ით დაავდებულებში

მაჩვენებლები	საკვლევი ჯგუფები					
	საკონტროლო (n=40)			პიგმენტური ნევუსი (n=26)		
	n	r	r_s	n	r	r_s
α-მმჰ-აკტჰ	32	0,48	0,56	24	0,51	0,47
α-მმჰ-კორტიზოლი	37	-	-0,1	21	-0,20	-0,17
აკტჰ-კორტიზოლი	34	0,21	0,36	24	-0,31	-0,30

შენიშვნა: n - შედარებულ წყვილთა რიცხვი

* - განსხვავების სარწმუნოობა p<0,01-0,05

ამრიგად, კჰპ-თი დაავადებულებში გამოვლენილია მელანოგენეზში მონაწილე ჰიპოფიზის ჰორმონების მაღალი დონე. პიგმენტური ნევუსის მქონე ავადმყოფებში α–მმჰ-ის შემცველობა საშუალოდ იყო 53,3 ნგ/ლ (კონტროლი – 48,7 ნგ/ლ), აკტჰ – 18,4 პმოლ/ლ (კონტროლი – 13,4 პმოლ/ლ). უმნიშვნელო იყო კორტიზოლის დონის სხვაობა ამ ჯგუფში – 361,5 ნმოლ/ლ (კორტიზოლი – 365,4 ნმოლ/ლ). აღსანიშნავია, რომ ჰიპოფიზის ჰორმონების კონცენტრაციის მომატება და კორტიზოლის დონის დაწევა კორელირებდა ნევუსების სახეობებთან. კერძოდ, გამოხატული ცვლილებები ჰქონდათ ფიბროეპითელური და სეტონის ნევუსების მქონე პაციენტებს. ამასთან, დაფიქსირდა ნეიტრალური ენდოპეპტიდაზას დაბალი აქტივობა. მთლიანად ჯგუფში ნეპ-ას აქტივობამ შეადგინა 0,84 ნმოლ/წთ (კონტროლი – 0,99 ნმოლ/წთ). მელაზმიან პაციენტებში აღმოჩენილია ჰორმონების ანალოგიური ცვლილება: α–მმჰ - 52,5 ნგ/ლ, აკტჰ - 19,0 პმოლ/ლ, კორტიზოლი - 355,1 ნმოლ/ლ და ნეპ – 0,89 ნმოლ/წთ. α–მმჰ-ის მომატებული კონცენტრაციის მქონე ავადმყოფების რიცხვი პიგმენტური ნევუსის ჯგუფში იყო 28 (39,5%), კორტიზოლის შემცველობა შემცირებული ჰქონდა 32 (41,0%) პაციენტს.

კვლევებმა გვიჩვენა, რომ კჰპ-ით დაავადებულებში α–მმჰ და აკტჰ დადებითად კორელირებენ ერთმანეთში და უარყოფითად - ნეპ-ასთან. ამრიგად, ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემის ჰორმონებს შორის ურთიერთკავშირი არსებობს.

4.2. მიღებული შედეგების შეფასება

სხვადასხვა წლებში მელანოგენეზის შესწავლამ გვიჩვენა, რომ მელანოციტები ხშირად ებმებიან პათოლოგიურ პროცესებში. ამასთან, მათი რიცხვი არ მცირდება, რაც მოწმობს იმას, რომ მელანინის სინთეზის დარღვევის მიზეზი მელანოციტებში თიროზინაზას ბლოკადაში ან მის არარსებობაში მდგომარეობს (კანი, ჩერნუხი, 1982; Joshimura K. et al., 2001); თუმცა დღემდე მიმდინარეობს კვლევები იმის გამოსარკვევად, თუ უჯრედის რომელი სტრუქტურებია დეფექტური და რა არის უჯრედების დაზიანების მიზეზი.

როგორც აღვნიშნეთ, მელანოგენეზის ინტენსივობის განმსაზღვრელი ერთ-ერთი ფაქტორია მისი სტიმულაცია ჰიპოფიზის ჰორმონებით. ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემის ჰორმონებისა და ნეიტრალური ენდოპეპტიდაზას მონაცემების ანალიზისას ჩვენ ვხელმძღვანელობდით მელანოგენეზის შესახებ არსებული წარმოდგენებით.

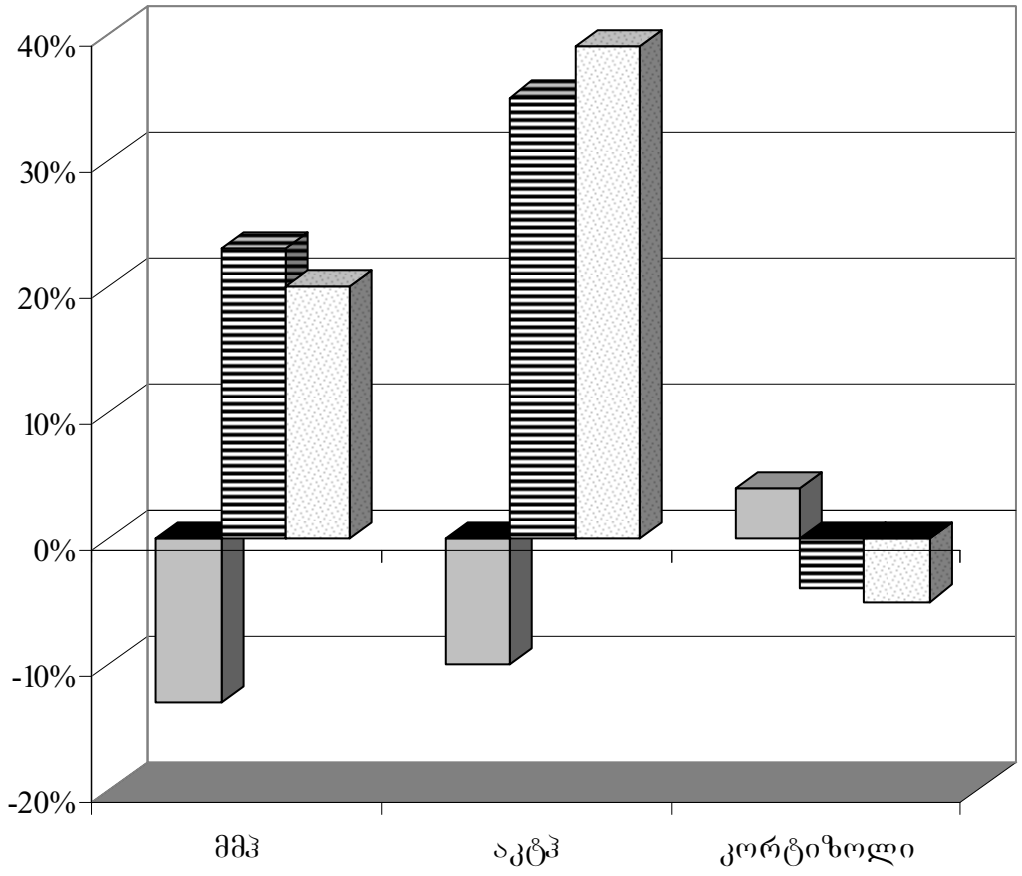
დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 91 ვიტილიგოთი და 78 იგმენტური ნევუსით დაავადებული პაციენტი. ვიტილიგოს ჯგუფის 52,7%-ს შეადგენდნენ ავადმყოფები ზომიერად აქტიური პროცესით, პიგმენტური ნევუსის ჯგუფს – პაციენტები შიდადერმული ნევუსით (47,4%): ე.წ. «დამსვენებელი» ნევუსი, არააქტიური ნევუსი, თანდაყოლილი ხალი. მელანოგენეზის სტიმულაციის ფაქტორებად მიჩნეული α-მმჰ-ისა და აკტჰ-ის კონცენტრაციის განსაზღვრისას სისხლში გამოვლენილია ამ ჰორმონების დონის შემცირება ვიტილიგოს დროს და მომატება ჰიპერპიგემნტაციისას, რაც, ჩვენის აზრით, კანონზომიერია. მთლიანად ვიტილიგოს ჯგუფში α-მმჰ-ის შემცველობამ შეადგინა 42,8 ნგ/ლ (კონტროლი – 48,7 ნგ/ლ), რაც გაცილებით მეტი იყო, ვიდრე პიგმენტური ნევუსის (53,3 ნგ/ლ) და მელაზმის (52,5 ნგ/ლ) ჯგუფებში. აკტჰ-ის კონცენტრაციამ (მას საერთო ბიოლოგიური თვისებები აქვს α-მმჰ-სთან) ჰიპოპიგმენტაციისას პიგმენტური ნევუსის ჯგუფში შეადგინა 18,4 პმოლ/ლ, (კონტროლი – 13,4 პმოლ/ლ). შესაბამისად, კორტიზოლის დონე იყო – 384,5 ნმოლ/ლ, 356,4 და 355,1 ნმოლ/ლ (კონტროლი – 365,4 ნმოლ/ლ) (სურ. 5.8).

დადგენილია, რომ მმჰ იწვევს მელანოციტების ციტოპლაზმის ჟელატინიზაციას და პიგმენტური გრანულების აგრეგაციას (ბ.ე.მელნიკი და თანაავტ., 1983). შესაძლოა, პიგმენტურ ეფექტებში ალოტროპული ჰორმონები მონაწილეობენ. ქალების 31,6%-ს აღენიშნება სახის ჰიპერპიგმენტაცია ჩასახვის საწინააღმდეგო საშუალებების მიღებისას, რაც შეგვიძლია განვიხილოთ, როგორც მმჰ-ით, ესტროგენებით ან

პროგესტერონით გამოწვეული ეფექტი. α-მმჰ-ის გარდა, აკტჰ ასევე აძლიერებს მელანოგენეზს და მელანოციტების სეკრეტორულ ფუნქციას (Hunt G. et al., 1994). მელანოციტების კვლევით დადგენილია, რომ აკტჰ და α-მმჰ ასტიმულირებენ ფერმენტ თიროზინაზას მოქმედებას, რომელიც მელანინის სინთეზის სუბსტრატია (Hunt G. et al., 1994). ამიტომ შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ამ ჰორმონის მაღალი ან დაბალი კონცენტრაცია იწვევს მელანოგენეზის ცვლილებას და მელანოციტების ადეკვატურ პასუხს.

ამჟამად არსებობს აზრი, რომ აკტჰ შედარებით უფრო მნიშვნელოვანი პიგმენტური ჰორმონია, ვიდრე α-მმჰ, და შეიძლება ფიზიოლოგიურ როლს ასრულებდეს კანის პიგმენტაციაში (Hunt G. et al., 1994). ამ ვარაუდს მოწმობს მიღებული მონაცემები. როგორც სურ. 5.9.-დან ჩანს, აკტჰ-ის სეკრეცია დეპიგმენტაციის დროს α-მმჰ-თან შედარებით უფრო გამოხატულად იცვლებოდა, განსაკუთრებით - ჰიპერპიგმენტაციის პირობებში. ჩვენ ვვარაუდობთ, რომ α-მმჰ და აკტჰ პეპტიდური ჯაჭვის გარკვეული ნაწილების საერთო პირველადი სტრუქტურის არსებობა განაპირობებს ამ ჰორმონების საერთო ფუნქციური თვისებების გამოვლენის პოტენციურ შესაძლებლობას. ამას შეიძლება მივაკუთვნოთ პიგმენტაციის ეფეტი აკტჰ-ის მხრივ და სტეროიდგენეზის აქტივაციის ეფექტი მმჰ-ის მხრივ. ყოველი მათგანის სტრუქტურაში აღმოჩენილია საერთო ჰეპტოპეპტიდური კომპლექსი მეტ-გლუ-გის-ფენ-არგ-ტრი-გლი, რომელიც მემკვიდრეობით მიიღეს მელანოციტმასტიმულირებელი აქტივობის მქონე საერთო ჰორმონ-წინამორბედისაგან (კანი, ჩერნუხი, 1982; როვენი ვ.ბ., 1984). ჩვენი ვარაუდი ეთანხმება ბ.ე. მელნიკის და თანაავტ. (1983) მონაცემებს.

სურ. 28 ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემის ჰორმონების კონცენტრაციის ცვლილება (%) დეპიგმენტირებული კანის მქონე პაციენტებში



კანონზომიერია დადებითი კორელაციური დამოკიდებულება მმჰ-ისა და აკტჰ-ის შემცველობას შორის დეპიგმენტაციის დროს.

ჰორმონების სეკრეციასა და მელანოგენეზის ინტენსივობას შორის ურთიერთკავშირის შესახებ მოწმობს მონაცემები, რომლებიც მიიღეს კორელაციური კავშირების შესწავლისას. α-მმჰ-ისა და აკტჰ-ის დონის დაწევა გამოვლინდა ჰიპოპიგმენტაციისას, ხოლო ზრდა – ჰიპერპიგმენტაციის დროს; თუმცა პიგმენტაციის ხარისხი ყოველთვის არ კორელირებდა პლაზმაში ჰორმონების დონესთან. 26,4%-ში (24 პაციენტი) α-მმჰ-ის სეკრეცია არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებისაგან ვიტილიგოს დროს. შესაბამისად, აკტჰ-ის დონე არ შეეცვალა 28 (30,8%), და კორტიზოლისა - 48 (63,7%) ავადმყოფს. როგორც აღვნიშნეთ, მმჰ-ის ნორმაზე მაღალი დონე გამოვლიდნა ჰიპერპიგმენტაციის მქონე პაციენტების პლაზმაში. ამასთან, პიგმენტური ნევუსის ჯგუფის 64,1%-ში (50 ავადმყოფი) აღინიშნა α-მმჰ-ის ნორმალური შემცველობა, აკტჰ-ისა – შემთხვევათა

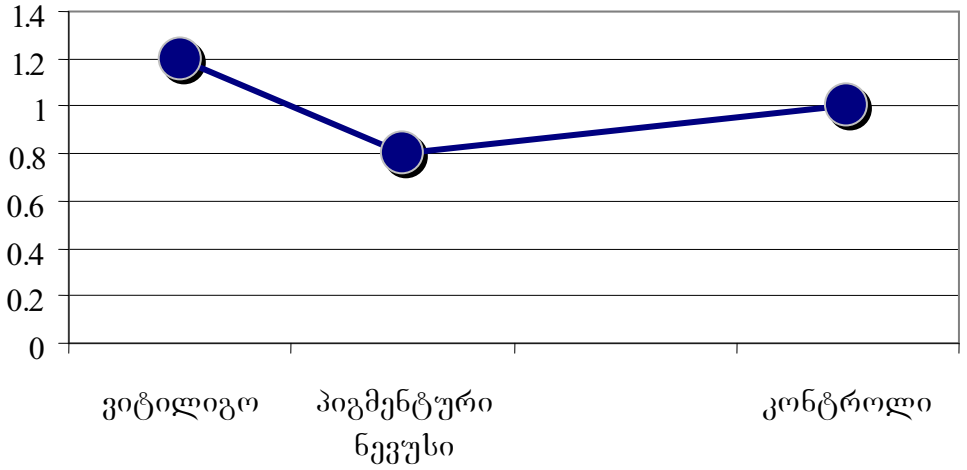
37,2%-ში (29) და კორტიზოლისა – 59,0%-ში (46). უკუკავშირის მექანიზმის დაზიანება სისტემაში - ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქი - რომლის დროსაც შემცირებისა (ჰიპერპიგმენტაციის დროს) ან მომატების (ვიტილიგოს დროს) მიხედვით (ლაპარაკია კორტიზოლის დონეზე) სისხლის პლაზმაში ხდება α-მმჰ-ისა და აკტჰ-ის გამომუშავების სტიმულაცია ან დათრგუნვა, წარმოადგენს ჰორმონული ჰომეოსტაზის ცვლილების ერთ-ერთ მიზეზს. ქრონიკული სტრესის პირობებში, რომლის მიზეზია დისქრომია, ხდება ჰორმონების პროდუქციის მნიშვნელოვანი ცვლილება. ხანგრძლივი სტრესის შედეგად ვიტილიგოთი დაავადებულების სისხლში კორტიზოლის დონის მომატება იწვევს ჰიპოფიზისა და ჰიპოთალამუსის უჯრედების კორტიზოლისადმი მგრძნობელობის შემცირებას.

ყურადსაღებია უიგ-ის ზემოქმედება კანსა და მის პიგმენტაციაზე. არსებობს მონაცემები, რომ უი სხივები რთავს α-მმჰ-სა და აკტჰ-ს კანის პიგმენტაციის რეგულაციაში (Tsatmali M. et al., 1999; An H.T. et al., 2001). ცნობილია, რომ 0,32-0,28 მკმ სიგრძის უი სხივები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს კანზე, რაც კანის პიგმენტაციით გამოიხატება (კანი, ჩერნუხი, 1982). გარემო პირობების ფაქტორები, კერძოდ, მაღალი ტემპერატურა და ძლიერი ქარი, ზრდის უიგ-ის დამაზიანებელ მოქმედებას. მელანოციტები თავად რეაგირებენ უიგ-ზე, რომელიც მათთვის სპეციფიკურ გამღიზიანებელს წარმოადგენს. მელანოგენეზის დარღვევა, გაძლიერებული უიგ-ის გავლენით - არა მარტო კანის (კერძოდ ეპიდერმისის) ადგილობრივი რეაქციაა, არამედ მთელი ორგანიზმისა. ამას მოწმობს აღნიშნული კავშირი ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემის ჰორმონების სეკრეციასა და მელანოგენეზის ინტენსივობას შორის დისქრომიის მქონე პაციენტებში. ამრიგად, მელანოციტების დეგრადაციაში ეფექტურ მონაწილეობას იღებს უიგ. დადგენილია უი სხივების ორმაგი ეფექტი კანზე: ერთი მხრივ, ისინი ზრდიან მელანინის წარმოებას, რომელიც კერატინოციტებთან გადასვლის შემდეგ გენეტიკური მასალის გარანტიას იძლევა მელანოსომების მეშვეობით, მეორე მხრივ - უიგ ხელს უწყობს კანის ფოტოდაზიანებას.

ჰორმონებთან ერთად, უიგ არეგულირებს ნეიტრალურ ენდოპეპტიდაზას მელანოციტებში. ბოლო წლების გამოკვლევებმა გვიჩვენა, რომ ნეპ-ს, ანუ ნეპრილიზინს ფიზიოლოგიური როლი აქვს მელანოგენეზის მელანოკორტინული პეპტიდებით რეგულირებაში (Aberdman E. et al., 1993; 2000). მელანოგენეზის პროცესის დროს ეს ფერმენტი მონაწილეობს მელანოკორტინების დეგრადაციაში. ნეპ

მიეკუთვნება ჰიდროლაზების კლასს – K.Ф. 3.4.24.11, რომლებიც ხლეჩს პეპტიდებს, ანაწევრებს რა შიდამოლეკულურ კავშირებს წყლის მოლეკულის მიერთების გზით. ნეპ ფართოდაა წარმოდგენილი ქსოვილებსა და უჯრედებში, მათ შორის მელანომის უჯრედებში (Kanarawa M., Johnson C.I., 1991; Imokawa G. et al., 1992; Lanchburg J.G. et al., 1998). კვლევის პროცესში ჩვენ განვსაზღვრეთ ნეპ-ის აქტივობა სხვადასხვა სახის დეპიგმენტაციის დროს. მიღებულმა შედეგებმა გვიჩვენა, რომ ამ ფერმენტის აქტივობა ჰიპოპიგმენტაციისას საშუალოდ ტოლი იყო 1,21 ნმოლ/წთ-სა (კონტროლი – 0,99 ნმოლ/წთ). ჰიპერპიგმენტაციისას ნეპ-ის აქტივობამ პიგმენტური ნევუსის მქონე პაციენტებში შესაბამისად შეადგინა 0,84 და 0,89 ნმოლ/წთ (სურ. 29).

სურ. 29. ნეიტრალური ენდოპეპტიდაზას აქტივობა კანის დეპიგმენტაციისას



ნეპ ასტიმულირებს α-მმჰ-ისა და აკტჰ-ის მელანოგენურ ეფექტებს. ნეპ-ას მომატებული დონე ანუ აქტივობა ვიტილიგოს დროს შესაძლოა აჩქარებს მელანოკორტინების დანაწევრებას, რითაც ხელს უწყობს მათი მელანინმასინთეზირებელი ფუნქციის შემცირებას. ჰიპერპიგმენტაციის დროს კი პირიქით – ფერმენტის დაქვეითებული აქტივობა შესაძლოა გავლენას ახდენს მელანოკორტინების დონეზე.

ამრიგად, მოყვანილი მონაცემები მოწმობს, რომ მელანოციტები α-მმჰ-ისა და აკტჰ-ის კონცენტრაციის ცვლილებას პასუხობენ მელანოგენეზის შესუსტებით ან გაძლიერებით. პროცესის აქტივაცია დაკავშირებულია უიგ-თანაც. წესრიგი, ორგანიზაცია, სტრუქტურა განსაზღვრავს ბიოქიმიური რეაქციების მიმდინარეობას ორგანიზმში. ბიოქიმიური დარღვევები, კერძოდ, ჰიპოფიზ-თირკმელზედა

ჯირკვლის სისტემის ჰორმონების სიჭარბე ან ნაკლებობა, განპირობებულია უჯრედული დაზიანებით.

ჩვენის აზრით, მიღებულმა შედეგებმა გარკვეული ელემენტი დაუმატა მელანოგენეზის მექანიზმის ცნებას. ჩვენ ვთვლით, რომ ადამიანის კანის პიგმენტაციის რეგულაციის გასაღები დაკავშირებულია α-მმჰ-თან, აკტჰ-თან და ამ ჰორმონების მადეგრადირებელ ფერმენტ ნეპ-თან.

თავი V. კანის დეპიგმენტაციით დაავადებულთა იმუნური და ჰორმონული სისტემების ურთიერთკავშირი აპოპტოზის რეგულაციაში

მაღალორგანიზებულ ბიოლოგიურ სისტემებში შიდა და სისტემათაშორისი ურთიერთობები როგორც სისტემის, ასევე მთლიანად ორგანიზმის ფუნქციური წონასწორობის საფუძველია, ხოლო ურთიერთქმედება – სისტემის არსებობის ერთ-ერთი პირობაა. იმუნური სისტემის რთული მრავალკომპონენტური ორგანიზაცია და რეგულაციის დონეების მრავალსახეობა საშუალებას გვაძლევს ის განვიხილოთ, როგორც მაღალორგანიზებული სისტემა მართვისა და რეგულაციის სპეციალური მექანიზმებით. ის მოიცავს ურთიერთწინააღმდეგობებს (სისტემები და ანტისისტემები), რომლებიც განუყოფლადაა დაკავშირებული და თანაც ურთიერთგამომრიცხავია. ეს ხსნის თავისებურების ობიექტურ შინაგან წყაროს, რეაქციების ვარიანტებს, რომლებიც უარყოფითი და დადებითი ეფექტებით რეალიზდება.

ლიმფოციტებში არსებობს სუბპოპულაციები, რომლებიც ახორციელებენ ჰელპერულ და სუპრესორულ ეფექტებს (სისტემური და ანტისისტემური რეაქციები). ამიტომ იმუნოდეფიციტი შეიძლება განპირობებული იყოს T-ჰელპერების დათრგუნვითაც და T-სუპრესორების აქტივაციითაც. აუტოიმუნური დაავადებების დროს ხდება საწინააღმდეგო ცვლილებები. ასეთი ურთიერთობების შესახებ აგრეთვე მოწმობს ლიმფოიდური უჯრედების პოპულაციის რაოდენობის მუდმივი მარეგულირებელი კონტროლი, სხვადასხვა უჯრედების უნარი, გამოაცალკევოს ნივთიერებები რაიმე განსაზთვრული და მის საწინააღმდეგოდ მიმართული ეფექტით, კერძოდ, ციტოკინები. იმუნური სისტემის შემადგენელი პროდუქტების ყოველი რეაქცია, ესაა თვისებებისა და ხარისხის სპეციფიკური გარდატეხა სისტემის

კანონზომიერებაში. ადგილობრივი ეფექტები რეგულირდება მთელი სისტემის ფუნქციონირების კანონზომიერებებით, ანუ სისტემების და ანტისისტემების რეაქციები ემორჩილება მემკვიდრეობით, ნერვულ, ენდოკრინულ გავლენებს. იმუნურ სისტემაში, ისევე როგორც სხვა ბიოლოგიურ სისტემებში, შიდა დეტერმინაციას გარე ავსებს. ამავე დროს, სისტემის და ანტისისტემის კომპონენტების ავტოიმუნური, სპეციალური თვისებები და უნარი ნარჩუნდება, კერძოდ, ჰიპოთალამუსის დაზიანებისას მცირდება იმუნური პასუხის შესაძლებლობა (რაოდენობრივი მოდულაცია), მაგრამ შენარჩუნებულია რეაქციის სპეციფიკურობა. ამრიგად, იმუნური სისტემის ფუნქციის ერთსა და იმავე დარღვევას (მაგ., იმუნოდეფიციტი) შეგვიძლია მივაღწიოთ სხვადასხვა მექანიზმების დაზიანებით, რომლებიც უზრუნველყოფენ ჰომეოსტაზს – სისტემა/ანტისისტემის რეგულაციას.

დიდი ხანია ცნობილია, რომ კანი ადამიანის ორგანიზმის დამცავი საფარია, მაგრამ მხოლოდ XX საუკუნის 80-იან წლებში დადგინდა, რომ კანი არა მარტო იმუნოლოგიური პროცესების რეალიზაციის ადგილს წარმოადგენს, არამედ თავადაც აქტიურად მონაწილეობს ამ პროცესებში, ასრულებს რა იმუნოგენეზის ორგანოს როლს.

კანის დაზიანების თავისებურებები დაკავშირებულია კანის მუშაობის სპეციფიკასთან. კანის ფერი განისაზღვრება ეპიდერმისში მელანინის არსებობით. მელანინის წარმოქმნა მელანოციტებში უიგ-სგან კანის დაცვის სპეციფიკური მექანიზმია. კანის დამაზიანებელი უი სხივები მელანინის მიერ შთაინთქმება, ამიტომ პიგმენტირებული კანი უკეთესად იცავს ორგანიზმს მზისგან. მელანოციტები ხშირად ერთვებიან პათოლოგიურ პროცესებში, რომლებიც დაკავშირებულია ამ უჯრედების ფუნქციის დარღვევასთან. ასეთ დაავადებებს მიეკუთვნება სხვადასხვაგვარი დისქრომიები, კერძოდ, ვიტილიგო, პიგმენტური ნევუსი და მელაზმა.

ვიტილიგოს დროს მელანოციტები ქრება, ანუ ხდება ამ უჯრედების კვდომა, რაც განაპირობებს ჰიპოპიგმენტირებული ადგილების წარმოქმნას კანზე. კვდომა შეიძლება მოხდეს სხვადასხვა, კერძოდ, იმუნური, ბიოქიმიური და ენდოკრინული ფაქტორების გავლენით,.

აპოპტოზი უჯრედების კვდომის ფიზიოლოგიური მექანიზმია. აპოპტოზს განსაზღვრავენ, როგორც რთულ, ფაქიზად რეგულირებად აქტიურ პროცესს, რომლის დროსაც ცალკეული უჯრედები თვითდესტრუქციას განიცდიან. ამასთან, არ

ზიანდებიან მეზობელი უჯრედები და არ ვითარდება ანთებითი რეაქცია (Susin S.A. et al., 1997). აპოპტოზი უჯრედული კვდომის პროცესია და უჯრედებს შორის წონასწორობის წყალობით ნარჩუნდება უჯრედული ჰომეოსტაზი. აპოპტოზი რეგულირდება მრავალი გარე და შიდა ფაქტორით: იმუნოკომპეტენტური უჯრედებით, ციტოკინებით, ჰორმონებით, ანტიოქსიდანტებით, ლზდ პროდუქტებით და ა.შ. ამჟამად არაა მოძიებული აპოპტოზსპეციფიკური სიგნალგადამცემი სისტემა, ხოლო აპოპტოზური ფაქტორების მოქმედება აიხსნება კომპლექსური გავლენით სხვადასხვა გზებზე, მათ შორის თიროზინკინაზურზე, რომელიც მელანინის სინთეზის სუბსტრატს წარმოადგენს.

აპოპტოზი – ესაა უჯრედული კვდომის დაპროგრამებული პროცესი, რომლის მექანიზმიც არსებობს უჯრედში. ამ მექანიზმის ჩასართვად აუცილებელია შესაბამისი სტიმული. ასეთი სტიმული, როგორიც არ უნდა იყოს მისი ბუნება, ხშირად რეალიზდება სპეციფიკური მემბრანული რეცეპტორების (ე.წ. «სიკვდილის რეცეპტორების») უჯრედ-სამიზნეების მეშვეობით, აპოპტოზი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ორგანიზმის ნორმალურ ფიზიოლოგიაში, განსაზღვრავს დინამიკურ წონასწორობას პროლიფერაციასა და უჯრედების კვდომას შორის, რითაც ინარჩუნებს ორგანოების უჯრედულ მასას. ამ პროცესის დარღვევები სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობის საფუძველს წარმოადგენს.

მელანინის წარმოქმნა - მელანოგენეზი - რთული ბიოქიმიური პროცესია. წინა თავებში ჩვენ განვიხილეთ კანის დეპიგმენტაციისას ბიოლოგიური მარკერების: იმუნური, ლზდ-**აოს** და ჰორმონული სისტემების ცვლილება. ორგანიზმი ერთი მთლიანობაა, და მიკროელემენტების სისტემები ერთმანეთთან ურთიერთქმედებენ. ამ კავშირის დარღვევისას წარმოიქმნება უარყოფითი ეფექტები. მოცემულ თავში ჩვენ განვიხილავთ ამ სისტემათა ურთიერთკავშირს ჰიპო- და ჰიპერპიგმენტაციის მქონე პაციენტებში და იმას, თუ როგორ მონაწილეობს ეს ურთიერთკავშირი აპოპტოზის რეგულაციაში.

ბიოქიმიური მაჩვენებლების ცვლილებების კვლევებმა ვიტილიგოთი დაავადებულებში გამოავლინა მომწიფებული T-ლიმფოციტების, სუპრესორების, B-ლიმფოციტების, კორტიზოლის მომატება და α-მმჰ-ის, აკტჰ-ის შემცირება.

პიგმენტური ნევუსის მქონე პაციენტებს აღენიშნათ ჰელპერების, აკტჰ-ის, მმჰ-ის მომატება და მომწიფებული T-ლიმფოციტების, სუპრესორების და კორტიზოლის შემცირება.

ჩვენ ეს მაჩვენებლები ავირჩიეთ აპოპტოზის დროს მოქმედი ფაქტორების შესახებ არსებული ლიტერატურის მონაცემებიდან (ვლადიმირსკაია, 2002; Dimmeler S., Zeiher A.M., 1997). ჩატარდა ამ მაჩვენებლების კორელაციური ანალიზი პროგრამით Statistika. სულ შესწავლილია 84 პარამეტრი.

ვიტილიგოს დროს მელანოციტების სიკვდილში წამყვან მნიშვნელობას ანიჭებენ უჯრედულ მექანიზმებს, ანუ ციტოტოქსიკურ ეფექტებს, კერძოდ, T-სუპრესორებს (კოშევენკო, 2001). ვიტილიგოს მიმდინარეობის კვლევისას ჩვენ ვერ აღმოვაჩინეთ ანთების ისეთი ნიშნები, როგორიცაა შეშუპება, ტკივილი, რაც ჩვეულებრივ თან სდევს ქსოვილის ნეკროზს. ეს მიგვითითებს მელანოციტების კვდომის სხვა მექანიზმის არსებობაზე. შესაძლოა, უჯრედების კვდომა აპოპტოზის შედეგი იყო.

ცნობილია, რომ T-ლიმფოციტები მაღალმგრძნობიარენი არიან ჟანგბადის რეაქტიული მეტაბოლიტების მიმართ (Taylor S.C., 2002). შესაძლოა, **ლზდ** გაძლიერებამ იმოქმედა მემბრანების მდგომარეობაზე და იმუნოკომპეტენტური უჯრედების ურთიერთქმედების ცვლილება და იმუნური სტატუსის დაზიანება გამოიწვია. აქედან გამომდინარე, იმუნოკომპეტენტური უჯრედების დისბალანსი შეგვიძლია ავხსნათ არა მარტო სტრესის შედეგად მათი გადანაწილებით, არამედ, ასევე მათი კვდომით **ლზდ** პროდუქტების ტოქსიკური მოქმედების შედეგად. შესაძლოა, იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მემბრანებში **დკ** და **მდა** მაღალი დონე იმუნოლოგიური სინთეზის დარღვევის მიზეზს წარმოადგენს, რაც ვლინდება დეპიგმენტაციით დაავადებულებში. **ლზდ** მაღალი ინტენსივობა მოწმობს ანტიდამჟანგავი დაცვის დაბალ აქტიურობას ვიტილიგოს და მელაზმის მქონე ავადმყოფებში, თუმცა პიგმენტური ნევუსის ჯგუფში აღინიშნებოდა ლზდ და **აოდ** მაღალი ინტენსივობა. შესაძლოა, ასეთი წინააღმდეგობა პროლიფერაციის შეუძლებლობაზე მიგვითითებდა. სამიზნე უჯრედების მიერ ჰუმორული, აუტოიმუნური შეტევის ციტოტოქსიკური ეფექტების აღქმა მოდულირდება ადგილობრივი უჯრედული ფაქტორებით. ერთ-ერთი ასეთი ფაქტორი შეიძლება იყოს მელანოციტების მიერ მემბრანული ანტიგენების ექსპრესია, რომლებიც განსაზღვრავენ აუტორეაქტიული იმუნოციტების პროდუქტების ციტოტოქსიკურ ეფექტებს. დადგენილია, რომ ქსოვილიდან (სისხლიდან) იზოლირებულ მელანოციტებში აკავშირებენ in vitro ორჯერ ნაკლები რაოდენობის შრატის ანტისხეულებს, ვიდრე კანის ნორმალური უჯრედებში (ი.ნ.კოშევენკო, 2001). ერთ-ერთი მოვლენა, რომლის საფუძველია აპოპტოზი, არის T-ლიმფოციტების სელექცია. დაზიანებული უჯრედების აპოპტოზის გზით განადგურება მინიმალურად აზიანებს ქსოვილს (უჯრედული კვდომის) სხვა მექანიზმებთან შედარებით.

ჰუმორული ფაქტორებიდან, რომლებიც არეგულირებს უჯრედულ პოპულაციებს ორგანოებსა და ქსოვილებში, მნიშვნელოვანი ადგილი უკავიათ

ჰორმონებსა და ციტოკინებს. ჰორმონების სიჭარბემ შეიძლება გამოიწვიოს აპოპტოზის სტიმულირება. ეს განსაკუთრებით დამახასიათებელია გლუკოკორტიკოიდებისთვის, კერძოდ, კორტიზოლისთვის. იმუნური უჯრედები თვითონაც განიცდიან იმუნოგლობულინმასეკრეტირებელი უჯრედების რაოდენობის მარეგულირებელი გლუკოკორტიკოიდების გავლენას. ივარაუდება მულტიმიმართულებითი ბუნება პროცესებისა იმუნურ და ენდოკრინულ სისტემებს შორის კავშირისა, რომელშიც ლიმფოკინები და მონოკინები განიხილება, როგორც ენდოკრინულ სტრუქტურებში იმუნური სისტემის აქტივობის მდგომარეობის შესახებ ინფორმაციის მიმტანები. ჰიპოფიზი თავისი მდებარეობით იდეალურადაა შეგუებული ცენტრალური და პერიფერიული სტიმულების ინტეგრაციასთან (ო.ფ.ბელაია და თანაავტ., 2001).

როგორც ცნობილია, ლიმფოციტები, რომლებიც ძვლის ტვინის უჯრედებისაგან წარმოიქმნებიან, უჯრედული იმუნიტეტის სუბსტრატს წარმოადგენს. არსებობს ფუნქციურად განსხვავებული უჯრედების ტიპები: T-ჰელპერები - უჯრედები, რომლებიც ეხმარებიან B- და T-ლიმფოციტებს პროლიფერაციასა და მათი პოტენციის რეალიზაციაში; T-სუპრესორები, რომლებიც ამუხრუჭებენ სტიმულირებული ლიმფოციტების ჭარბ აქტივობას უკუკავშირის მექანიზმით; აგრეთვე ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტები და ბუნებრივი ქილერები – ლიმფოციტების პოპულაციები, რომლებსაც შეუძლიათ უჯრედების დანადგურება.

ამრიგად, კანის დეპიგმენტაცია ვითარდება მელანოციტების კვდომის შედეგად (ვიტილიგო) ან მათი ჭარბი დაგროვებისას იმუნოლოგიური აგენტების, თავისუფალი რადიკალებისა და ჰორმონების ზემოქმედების შედეგად.

დ ა ბ ო ლ ო ე ბ ა

ბიოლოგიისა და მედიცინის ერთ-ერთი აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს სხვადასხვა დაავადების პათოგენეზის შესწავლა, როგორიცაა, მაგალითად, სტრესული და იმუნოდეფიციტური მდგომარეობები, ნერვული და ენდოკრინული სისტემების დაავადებები და სხვ. კანში მიმდინარეობს როგორც ზოგადი პროცესები, ასევე მელანინის წარმოქმნა, ანუ მელანოგენეზის პროცესი. მელანოგენეზი რეგულირდება უიგ-ით, რომელიც უშუალოდ მოქმედებს მელანოციტებზე ან არაპირდაპირ - ციტოკინის ტიპის კერატინოციტების პროდუქტებსა ან

მელანოტროპულ ჰორმონებზე (Abdel-Malek et al., 1995; Wintzen da Girlchrest, 1996; Romero-Graillet & Tanaavt., 1997).

მელანინი მელანოციტების ნატურალური ნიშანია, რომელიც უჯრედში მეტაბოლური ცვლილებების შესწავლის საშუალებას იძლევა. მელანინის წარმოქმნა უიგ-სგან ადამიანის კანის დაცვის სპეციფიკური მექანიზმია. კანის დამაზიანებელი უი სხივები შთაინთქმება მელანინის მიერ, ამიტომ აუცილებელია პიგმენტაციის სარღვევის მიზეზების გამოკვლევა და შესწავლა. სხვადასხვაგვარი მოშლილობები მთლიანობაში ქმნის ბიოქიმიური პათოგენეტიკური მექანიზმების კლასს. ბიოქიმიურ დარღვევებს (ნივთიერების სიჭარბე ან ნაკლებობა, მისი გაჩენა იქ, სადაც შეიძლება გამოიწვიოს დაზიანება ან არაადეკვატური რეაქციები) უჯრედების დაზიანება განაპირობებს. ორგანიზმში წარმოიქმნება მონაკვეთი, რომლიდანაც იწყება ბიოლოგიური პროდუქტების გადინება და შემოსვლა. ტოქსიკური ნივთიერებების დაგროვება, რომლებსაც ახასიათებს აგრესიული თვისებები ან გამოხატული ბიოლოგიური აქტივობა, იწვევს ახალ გარდატეხას, ხოლო ეს უკანასკნელი - ახალ ბიოქიმიურ ძვრებს. ორგანიზმში დაზიანებული უჯრედი მთლიანად ნადგურდება და მის ნაცვლად ახალი წარმოიქმნება.

კანის ნებისმიერი დაავდების გენეზში დერმატოლოგები უძველესი დროიდან პირველხარისხოვან მნიშვნელობას ანიჭებდნენ ადამიანის საცხოვრებელ გარემოს, მისი ორგანიზმის მდგომარეობას, ნერვულ-ფსიქიკურ მოშლილობებს (ივანოვი, ლომონოვი, 2003). მელანოსომების ბიოსინთეზისა და მომწიფების მექანიზმების შესწავლა მნიშვნელოვანია იმიტომ, რომ ეს პროცესი შეიძლება გამოყენებულ იქნას ახალი თერაპევტული სტრატეგიების განვითარებისათვის, მაგალითად, მელანომას, მელანოციტების კიბოს მკურნალობაში (Jimbow et al., 1993; Singh et al., 1994). **მისი** ცვლილება შეიძლება შეეხოს ზოგ ჰიპო- და ჰიპერპიგმენტურ ავადმყოფს; ამრიგად, მოცემულმა დახასიათებამ შეიძლება უზრუნველყოს ამ დისქრომიების დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის საფუძველი.

მელანოგენეზი – მაღალრეგულირებადი და რთული პროცესია, რომელიც სპეციალიზირებული უჯრედების – მელანოციტების ფარგლებში მიმდინარეობს. ციტოკინებითა და პარაკრინული ფაქტორებით მელანინის სინთეზის დათრგუნვაში ჩართული მექანიზმები ჯერ კიდევ შეუსწავლელია.

აქედან გამომდინარე, ჩვენი კვლევის მიზანია გამოვავლინოთ მელანოგენეზის თავისებურებანი კანის დეპიგმენტაციისას იმუნოლოგიური, ჰორმონული და ბიოქიმიური სტატუსის შესწავლის მეშვეობით.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 115 ავადმყოფი სხვადასხვა ფორმის კანის დეპიგმენტაციით (ავადმყოფების ასაკი - 16-55 წლამდე, საშუალო ასაკი - 36,5±9,8 წელი). ქალები (63) სჭარბობდნენ მამაკაცებს (52). დაავადების ხანგრძლივობა მერყეობდა 3 კვირიდან 12 წლამდე. პაციენტები დაიყვნენ 2 ჯგუფად: I ჯგუფი – ვიტილიგოთი დაავადებულები – 89 პაციენტი (77,4%), II – პიგმენტური ნევუსის მქონე 26 პაციენტი (22,6–%). I ჯგუფში შედიოდა სუსტი აქტივობის ვიტილიგოს პროცესის მქონე 27 ავადმყოფი (30,3%), 41 ავადმყოფი (46,1%) ზომიერი აქტივობის პროცესით და 2 (23,6%) – გამოხატული აქტივობის პროცესით. II ჯგუფში 12 (46,2%) პაციენტს დიაგნოზირებული ჰქონდა შიდადერმული ნევუსი (ჩვეულებრივი თანდაყოლილი ხალი). 8 შემთხვევაში (30,7%) აღინიშნა ფიბროეპითელური და 6 შემთხვევაში (23,1%-ში) - სეტონის ნევუსი. საკონტროლო ჯგუფში გაერთიანდა 40 ადამიანი კანის ნორმალური პიგმენტაციით.

გამოყენებულია კვლევის იმუნოლოგიური, ბიოქიმიური და ჰორმონული მეთოდების კომპლექსი, სტატისტიკური მეთოდის ჩათვლით.

იმუნური სისტემის უჯრედული რგოლის განსაზღვრისას I ჯგუფში გამოვლენილია ზრდასრული T-ლიმფოციტების (2,5%), ციტოტოქსინების (28,78%), ლიმფოციტების (16,3%) მატება, იმუნოგლობულინების (G – 9,2%; A – 27,7%) დათრგუნვით.

II ჯგუფის პაციენტებს (ნევუსები) აღენიშნათ ჰელპერების (4,3%) მატება, ზრდასრული ლიმფოციტების (10,2%), ციტოკინების (4,4%) დათრგუნვა.

ჰუმორულ რგოლში განისაზღვრა ცირკულირებადი იმუნური კომპლექსების (ციკ – 21%), იმუნოგლობულინების (G- 18,4%, A – 2,2%) მატება.

გამოკვეთილი ცვლილებები აღინიშნა ნეიტროფილების ფაგოციტოზისა და ქილინგის უნარში. ამრიგად, საკვლევი ჯგუფების იმუნოგრამის ანალიზმა გამოავლინა შემდეგი მაჩვენებლების - მომწიფებული T-ლიმფოციტები - ლიმფოციტები, ჰელპერები, სუპრესორები, IgA, IgG – ცვლილებები. ყოველი პაციენტისათვის გათვლილი იყო ინდექსი, რომლის საშუალებითაც ფასდებოდა იმუნური დარღვევების ხარისხი. გამოკვლეულთა 32,3%-ს გამოუვლინდა იმუნური მოშლილობის (იმ) I ხარისხი იმუნური სისტემის T-უჯრედული რგოლის

სუპრესიით, 34,9%-ს – იმ-ის I ხარისხი T-უჯრედული რგოლის სტიმულაციით. შემთხვევათა 38,9%-ში აღინიშნა B-უჯრედული რგოლის სტიმულაცია, გამოხატული იმ-ის I და II ხარისხით. IgA ჰიპერპროდუქცია აღმოაჩნდა გამოკვლეულების 23,9%-ს იმ-ის I ხარისხით, 6,6%-ს – იმ-ის II ხარისხით და 2,2%-ს - იმ-ის III ხარისხით. IgG ჰიპერპროდუქცია აღენიშნებოდა პაციენტთა 33,6%-ს იმ-ის I ხარისხით, 8,4%-ს იმ-ის II ხარისხით. შესაბამისად, ჰიპერპროდუქცია კონსტატირებულია შემთხვევათა 9,3% და 9,7%-ში.

საკვლევ ჯგუფებში, კერძოდ, ნევუსიანი პაციენტების ანამნეზში აღინიშნებოდა ხშირი გაციებითი დაავადებები და გულ-სისხლძარღვთა ნევრასთენია, მაგრამ კვლევის პროცესში ანთებები არ აღნიშნულა. თუმცა აღინიშნებოდა ფსიქოლოგიური კომპონენტი: გამოკვლეულებს რცხვენოდათ თავისი გარეგნობის, მაქსიმალურად ცდილობდნენ დაეფარათ არსებული დეფექტები. აქედან გამომდინარე, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ კვლევის დროს პაციენტები განიცდიდნენ როგორც ეგზოგენური (უიგ), ასვე ენდოგენური ფაქტორების გავლენას.

ამრიგად, მიღებულმა მონაცემებმა გვიჩვენა, რომ იმუნური სისტემა მელანოგენეზში მონაწილეობს.

ვიტილიგოთი დაავადებულებს, რომელთაც აღენიშნებათ პროცესის აქტივობის სხვადასხვა ხარისხი, სისხლში შემცირებული აქვთ აკტჰ-ისა და α-მმჰ-ის დონე. ყველაზე გამოხატული ცვლილებები აღინიშნა დაავადების პროგრესირებისას. ზომიერი ვიტილიგოს პროცესის მქონე პაციენტებს აკტჰ-ის კონცენტრაცია შეუმცირდათ 9,7%-ით, α-მმჰ-ისა – 15,2%-ით, ხოლო მათ, ვისაც გამოხატული პროცესი აღენიშნებოდა – შესაბამისად 14,2% და 20%-ით. ამასთან, ზომიერი ვიტილიგოს პროცესის მქონე პაციენტებში გამოვლენილია კორტიზოლის დონის 1,8%-ით, ხოლო მაღალი აქტივობის ჯგუფში – 13,6%-ით მატება. ამრიგად, α-მმჰ-ისა და აკტჰ-ის დაბალი კონცენტრაცია და კორტიზოლის მაღალი დონე ხელს უწყობს ჰიპოპიგმენტაციისათვის ხელსაყრელი პირობების შექმნას. მთლიანად ვიტილიგოს ჯგუფში α-მმჰ-ის შემცველობამ შეადგინა 42,8 ნგ/ლ (კონტროლი – 48,7 ნგ/ლ) და მნიშვნელოვნად გადააჭარბა პიგმენტური ნევუსების მქონე (53,3 ნგ/ლ) პაციენტების ნორმას. აკტჰ-ის კონცენტრაციამ, რომელსაც საერთო ბიოლოგიური თვისებები აქვს α-მმჰ-თან, ჰიპოპიგმენტაციისას შეადგინა 12,2 პმოლ/ლ, ჰიპერპიგმენტაციისას პიგმენტური ნევუსის ჯგუფში – 18,4 პმოლ/ლ, (კონტროლი – 13,4 პმოლ/ლ).

შესაბამისად განისაზღვრა კორტიზოლის დონე – 384,5 ნმოლ/ლ, 356,4 (კონტროლი – 365 ნმოლ/ლ).

ჰორმონების სეკრეციასა და მელანოგენეზის ინტენსივობას შორის ურთიერთკავშირს მოწმობს დადგენილი კორელაციური კავშირები. α-მმჰ-ისა და აკტჰ-ის დონის შემცირება ჰიპოპიგმენტაციისას, ხოლო მისი მომატება – ჰიპერპიგმენტაციის დროს გამოვლინდა. თუმცა, პიგმენტაციის ხარისხი ყოველთვის არ კორელირებდა პლაზმაში ჰორმონების დონესთან. ასე რომ, 26,4%-ში (24 პაციენტი) α-მმჰ-ის სეკრეცია არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებისაგან ვიტილიგოს დროს. შესაბამისად, აკტჰ-ის დონე არ შეცვლილა 30,8%-ში (28), ხოლო კორტიზოლის დონე – 63,7%-ში (58 ავადმყოფი). მმჰ-ის დონე, რომელიც აჭარბებდა ნორმას, გამოვლინდა ჰიპერპიგმენტაციის მქონე პაციენტების პლაზმაში. ამასთან, პიგმენტური ნევუსის ჯგუფში α-მმჰ-ის ნორმალური შემცველობა გამოვლინდა შემთხვევათა 64,1%-ში (50 ავადმყოფი), აკტჰ-ისა – 37,2%-ში (29) და კორტიზოლსა – 46%-ში (59,0 პაციენტი).

დადგენილია ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის დარღვევების მსგავსება პიგმენტური ფიბროეპითელური ნევუსის და მელაზმის მქონე ავადმყოფებში. ამ ჯგუფების ავადმყოფებს თითქმის ერთნაირად შეეცვალათ ჰიპოფიზის ჰორმონების დონე, მიუხედავად იმისა, რომ პიგმენტური ნევუსების (კერძოდ, ფიბროეპითელური ნევუსის) მქონე პაციენტებს მიაკუთვნებენ მელანომის რისკის ჯგუფს. ლოგიკურია ვივარაუდოთ, რომ ამ ავადმყოფებში სტრესმა იმოქმედა ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემის მდგომარეობაზე. ამასთან, მელაზმის დროს აკტჰ-ის დონის მომატება და კორტიზოლის დაწევა სისხლში ნაკლებადაა გამოხატული, ვიდრე სეტონის ნევუსის მქონე ავადმყოფებში. სისტემაში - ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქი - უკუკავშირის მექანიზმების დაზიანება, რომლის დროსაც კორტიზოლის დონის შემცირებისა (ჰიპერპიგმენტაციისას) ან მომატებიდან (ვიტილიგოს დროს) გამომდინარე ხდება α-მმჰ-ისა და აკტჰ-ის გამომუშავების სტიმულაცია ან დათრგუნვა, ჰორმონული ჰომეოსტაზის ცვლილების კიდევ ერთ მიზეზს წარმოადგენს. ქრონიკული სტრესის პირობებში, რომლის მიზეზია დისქრომია, მნიშვნელოვანი ცვლილებები ხდება ჰორმონების პროდუქციაში. ხანგრძლივი სტრესის შედეგად, ვიტილიგოთი დაავადებულების სისხლში

კორტიზოლის დონის მომატება იწვევს ჰიპოთალამუსის და ჰიპოფიზის უჯრედების კორტიზოლისადმი მგრძნობელობის შემცირებას.

გარემო პირობების თანმხლები ფაქტორები, კერძოდ, მაღალი ტემპერატურა და ძლიერი ქარი, აძლიერებს უიგ-ის დამაზიანებელ მოქმედებას. მელანოციტები თვითონვე რეაგირებენ უი-სხივებზე, რომლებიც მათთვის სპეციფიკურ გამღიზიანებლებს წარმოადგენს. მელანოგენეზის დაზიანება და გაძლიერება უიგ-ის გავლენით არა მარტო კანის (კერძოდ ეპიდერმისის) ადგილობრივი რეაქციაა, არამედ მთელი ორგანიზმისა. ამას მოწმობს აღნიშნული კავშირი ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემის ჰორმონების სეკრეციასა და მელანოგენეზის ინტენსივობას შორის დისქრომიის მქონე პაციენტებში. ამრიგად, უიგ მელანოციტების დეგრადაციაში ეფექტურ მონაწილეობას იღებს. დადგენილია უი სხივების ორმაგი ეფექტი კანზე. ერთი მხრივ, ისინი ზრდის მელანინის წარმოებას, რომელიც კერატინოციტებთან გადაადგილების შემდეგ გენეტიკური მასალის მელანოსომების მეშვეობით დაცვის გარანტიას იძლევა, ხოლო მეორე მხრივ - უიგ ხელს უწყობს კანის ფოტოდაზიანებას.

უიგ ჰორმონებთან ერთად არეგულირებს ნეიტრალურ ენდოპეპტიდაზას მელანოციტებში. ბოლო წლების კვლევები გვიჩვენებს, რომ მელანოციტებში გამოხატული ნეპ ანუ ნეპრილიზინი ფიზიოლოგიურ როლს ასრულებს მელანოკორტინული პეპტიდებით მელანოგენეზის რეგულირებაში (Aberdman E. et al., 1993; 2000). მელანოგენეზის პროცესის დროს ეს ფერმენტი მონაწილეობს მელანოკორტინების დეგრადაციაში. ნეპ მიეკუთვნება К.Ф.3.4.24.11 ჰიდროლაზების კლასს, რომლებიც ხლეჩს პეპტიდებს, ანაწევრებს შიდამოლეკულურ კავშირებს წყლის მოლეკულის მიერთების გზით. ნეპ ასტიმულირებს α-მმჰ-ის და აკტჰ-ის მელანოგენურ ეფექტებს. შესაძლოა, ვიტილიგოს დროს ნეპ-ის მომატებული აქტივობა აჩქარებს მელანოკორტინების დანაწევრებას, რითაც ხელს უწყობს მათი მელანინმასინთეზირებელი ფუნქციის შემცირებას, და პირიქით, ჰიპერპიგმენტაციის დროს ფერმენტის შემცირებული აქტივობა, შესაძლოა, მელანოკორტინების დონეზე მოქმედებს.

ამრიგად, აქ მოყვანილი მონაცემები მოწმობს, რომ მელანოციტები α-მმჰ-ისა და აკტჰ-ის კონცენტრაციის ცვლილებას მელანოგენეზის შემცირებით ან მომატებით პასუხობენ. კერძოდ, ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემის ჰორმონების სიჭარბეს და ნაკლებობას უჯრედების დაზიანება იწვევს.

ვიტილიგოს მიმდინარეობის კვლევისას აღინიშნა ანთების ისეთი ნიშნები, როგორიცაა შეშუპება, ტკივილი, რასაც ჩვეულებრივ თან ახლავს ქსოვილის ნეკროზი – ყოველივე ეს მიანიშნებს მელანოციტების კვდომის სხვა მექანიზმების არსებობაზე; შესაძლოა, უჯრედების კვდომა აპოპტოზის შედეგია. ამავე დროს, ჰიპერპიგმენტაციის მქონე პაციენტებში აღმოჩენილია მნიშვნელოვანი უარყოფითი კავშირი. ჰუმორული აუტოიმუნური შეტევის ციტოტოქსიკური ეფექტებისადმი უჯრედ-სამიზნეების მგრძნობელობის უნარი ადგილობრივი უჯრედული ფაქტორებით მოდულირდება. ერთ-ერთი ასეთი ფაქტორი შეიძლება იყოს მელანოციტების მიერ იმ მემბრანული ანტიგენების–რეცეპტორების სხვადასხვაგვარი ექსპრესია, რომლებიც განსაზღვრავენ აუტორეაქტიული იმუნოციტების პროდუქტის ციტოტოქსიკურ ეფექტებს. ერთ-ერთი მოვლენა, რომლის საფუძველსაც შეადგენს აპოპტოზი, არის T-ლიმფოციტების სელექცია. დაზიანებული უჯრედების განადგურება აპოპტოზის გზით უზრუნველყოფს ქსოვილის მინიმალურ დაზიანებას უჯრედული კვდომის სხვა მექანიზმებთან შედარებით.

უჯრედული კვდომის პროცესების დაზიანებამ შეიძლება გამოიწვიოს პათოლოგიური მდგომარეობების და დაავადებების წარმოშობა, რომლებსაც თან ახლავს დეგენერაციული და პროლიფერაციული ცვლილებები. კანის პიგმენტაციის მოშლილობები შეიძლება წარმოიშვას მელანოციტების დაპროგრამებული სიკვდილის პროცესის დარღვევით ან ოქსიდაციური სტრესის მიმართ დამახასიათებელი მგრძნობელობის განადგურებით, რაც წარმოადგენს მელანინის, მელანოციტ-განმსაზღვრელი ცვლის ან სხვა წყაროების შედეგს ან შუალედურ ტოქსიკურ რგოლს. ამასთან, იმუნოკომპეტენტური უჯრედების ძვრების ფონზე პიგმენტური ნევუსებისა და მელაზმის დროს განსაკუთრებით შიდადერმული ნევუსის მქონე პაციენტებს აღენიშნებოდათ სიმპტომატიკის არარსებობა. ამ ეტაპზე ფიზიოლოგიური აპოპტოზის პროცესებში დისბალანსის ფორმირება შეიძლება მომავალში დაავადების კლინიკური სურათის განვითარების მიზეზი გახდეს.

ჰუმორულ ფაქტორებს შორის, რომლებიც მონაწილეობას იღებენ ორგანოებსა და ქსოვილებში უჯრედული პოპულაციების რიცხოვნების რეგულაციაში, მნიშვნელოვანი ადგილი უკავიათ ჰორმონებსა და ციტოკინებს. აპოპტოზის სტიმულირება შეიძლება ჭარბი ჰორმონებით. ეს განსაკუთრებით დამახსიათებელია გლუკოკორტიკოიდებისთვის, კერძოდ, კორტიზოლისთვის. იმუნოლოგიური უჯრედები თვითონაც განიცდიან იმუნოგლობულინმასეკრეტირებელი უჯრედების

რაოდენობის მარეგულირებელი გლუკოკორტიკოიდების გავლენას. კორელაციურმა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემა მონაწილეობს აპოპტოზის რეგულაციაში ვიტილიგოს დროს.

დასკვნები

1. იმუნური სტატუსის პარამეტრების დადგენილი დისბალანსი კანის დეპიგმენტაციის მქონე პაციენტებში მელანოციტების პათოლოგიის ერთ-ერთი მიზეზია.
2. კანის პიგმენტაციის მოშლილობის მქონე ავადმყოფების იმუნური ძვრების ხასიათი განისაზღვრება ორგანიზმის რეგულატორული სისტემების ფუნქციური დაძაბულობის ხარისხით და დამოკიდებულია პროცესის გამოხატულობასა და ხანგრძლივობაზე. დეპიგმენტაციის პროცესში იმუნური სტატუსის ცვლილების განმსაზღვრელ პარამეტრებს წარმოადგენს ზრდასრული T-ლიმფოციტების (2,5%), ციტოტოქსინების (28,78%), B-ლიმფოციტების (16,3%) აქტიურობა, იმუნოგლობულინების დათრგუნვით (G – 9,2%, A – 27,7%).
3. კჰპ-ით დაავადებულებს აღენიშნებათ იმუნური სპექტრის გამოხატული ცვლილება, რაც პიგმენტურ ნევუსებში ვლინდება: ჰელპერების სიმაღლით (4,3%), ზრდასრული ლიმფოციტების (10,2%), ციტოტოქსინების (4,4%) დათრგუნვით. ჰუმორულ რგოლში დადგინდა იმუნოგლობულინების (G – 18,4%, A – 2,2%) მატება.
4. ვიტილიგოთი დაავადებულებში α-მმჰ-ის შემცველობამ შეადგინა 42,8 ნგ/ლ (საკონტროლო – 48,5 ნგ/ლ). პიგმენტური ნევუსის მქონე პირებში – 53,3 ნგ/ლ. ჰიპოპიგმენტაციის დროს აკტჰ-ის კონცენტრაციამ შეადგინა 12,2 პმოლ/ლ, პიგმენტური ნევუსის ჯგუფში ჰიპერპიგმენტაციის დროს – 18,4 პმოლ/ლ, (კონტროლი 13,4 პმოლ/ლ). შესაბამისად, კორტიზოლის დონე განისაზღვრა – 384,5 ნმოლ/ლ, 356,4 (კონტროლი – 365,3 ნმოლლ).
5. იმუნოლოგიური და ჰორმონული პარამეტრების კორელაციური ანალიზის დროს გამოვლინდა, რომ დეპიგმენტაციის პირობებში არსებობს რთული ურთიერთკავშირი მონაცემებსა და ამ სისტემების უჯრედთაშორის რეგულაციას შორის.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. კანის პიგმენტაციის დარღვევების მქონე პირების გამოკვლევის დროს რეკომენდებულია იმუნური და ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემების კომპლექსური გამოკვლევა.
2. მიზანშეწონილია იმუნური და ციტოკინური სტატუსების კვლევა, ვინაიდან მხოლოდ ამა თუ იმ იმუნური დარღვევის გამომწვევი მექანიზმების ცოდნის საფუძველზე არის შესაძლებელი დიფერენცირებული დიაგნოსტიკის სრულყოფა, პროცესის მიმდინარეობის ხასიათის დაზუსტება და კორექციის ადეკვატური მეთოდების შემუშავება.
3. კანის პიგმენტაციის რეგულაციის მექანიზმების ძიების მიზნით აუცილებელია α-მმჰ-ის, აკტჰ-ის კონცენტრაციის განსაზღვრა.
4. რადგან კანის დეპიგმენტაციით დაავადებულ პირებს ხშირად აქვთ ფსიქოლოგიური პრობლემები, მიზანშეწონილია ფსიქოლოგის კონსულტაციების ჩატარება. ეს მოთხოვნა გათვალისწინებული უნდა იქნას ამ კონტინგენტის ავადმყოფებთან თერაპიული მიდგომის შემუშავების დროს.

ლიტერატურის საძიებელი

1. გ. თვალიაშვილი, ქ. შველიძე, მ. ინოზემცევა, თ. ქიტუაშვილი – ბავშვთა დერმატოზების ეპიდემიოლოგია საქართველოში (ეტიოპათოგენეზის შესწავლით)// საქართველოს მეცნიერთა და სპეციალისტთა ასოციაციის სკოლა-კონფერენციის მასალები (1997-1999), «თანამედროვე მედიცინის აქტუალური პრობლემები”.
2. Вартапетов А.Я., Топуридзе Е.Е., Саралидзе Г.М., Чиковани К.Г. – К лечению больных витилиго меладинином// Сабчота медицина, 1962, №5, с.32-34.
3. Арифов С.С., Исмаилова Г.А. и др. – Иммунный статус у больных витилиго// Вестн. дерматол. и венерол., 1994, №1, с.19-20.
4. Бутов Ю.С., Вавилов А.М. и др. – Сочетание линейного эпидермального варрикозного воспалительного невуса с витилиго// Росс. журн. кожных и венер. болезней, 2001, №1, с.11-13.

5. Владимировская Е.Б. – Механизмы апоптотической смерти клеток// Гематол. и трансфуз., 2002, №2, с.35-40.
6. Волошин Р.Н., Мадорский В.В. и др. – Влияние рефлексотерапии на эндокринные нарушения при витилиго// Вестн. дерматол. и венерологии, 1999, №4, с.40-43.
7. Гришина Т.И. – Аутоимунная потология // В кн. Соколов Е.И. (ред.) Клиническая иммунология, М., Медицина, 1998, с.126-158.
8. Казубовская Т.Г., Мусатов В.К. и др. – Результаты длительного, активного наблюдения и клинико-генетический анализ пигментных невусов// Вестн. дерматол. и венерол., 2001, №1, с.4-8.
9. Кандрор В.И. – Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и апоптоз // Пробл. эндокрин., 2002. т.48, №1, с.45-48.
10. Ковальчук Л.В., Павлюк А.С. – CD4, CD5 иммунорегуляторы (супрессорные) Т-лимфоциты человека ex vivo и in vivo в норме и при патологии // Журн. Микроб., эпидем. и иммунобиология, 2002, №5, с.70-72.
11. Кошевенко Ю.Н. – α- токоферол в коплексном лечении витилиго// Вестн. дерматол. и венерол., 1989, №10, с.70-72.
12. Кошевенко Ю.Н. – Фототерапия витилиго. Обоснование, особенности, клинический эффект// Росс. журн. кожных и венерич. болезней, 2001, №3, с.58-66.
13. Кошевенко Ю.Н. – К вопросу о причинах гибели меланоцитов при витилиго. Иммунологические механизмы // Росс. журн. кожных и венер. болезней, 2001, №6, с.63-70.
14. Мазина Н.М., Владимиров В.В. и др. – Актуальные вопросы иммунологии в дерматологии // Вест. дерматол. и венерологии, 1993, №2, с.20-25.
15. Мельник Б.Е., Робу А.И. и др. – Меланоцитостимулирующий гормон и адаптация // Кишинев, Штинца, 1983, с.152.
16. Мордовцева В.В. – Дифференциальная диагностика некоторых меланоцитарных невусов // Вестн. дерматол. и венерол., 2000, №2, с.20-21.
17. Семичева Т.В., Гарибашвили А.Ю. – Эпифиз: современные данные о физиологии и патологии // Пробл. эндокринологии, 2000, №4, с.38-44.

18. Скрипкин Ю.К., Лезвинская Е.М. – Кожа – орган иммунной системы // Вестн. дерматол. и венерол., 1989, №10, с.14-18.
19. Ухина Т.В., Кубанова А.А. и др. – Перекисное окисление липидов в нормальной и патологически измененной коже // Вестн. дерматол. и венерол., 1994, №4, с.9-11.
20. Харитонова Н.И., Гребенюк В.Н. – Современные представления о патогенезе витилиго // Вестн. дерматол. и венерологии, 1995, №5, с.34-36.
21. Харитонова Н.И., Гребенюк В.Н. и др. – О дифференциальной диагностике витилиго и других гипомеланозов // Вестн. дерматол. и венерологии, 2002, №3, с.36-40.
22. Шадыев Х.К., Абдуллаев М.И., Сулейманов К.С. – Клинические особенности витилиго у детей // Вестн. дерматол. и венерологии, 1991, №10, с.117-133.
23. Abdel-Naser M.B., Kruger-Krasagakes S. et al. – Further evidence for involvement of booth cell mediated and humoral immunity in generalized vitiligo // Pigment Cell Res., 1994, N7, p.1-8.
24. Abdel Malek Z., Swope V.B. et al. – Mitogenic and melanogenic stimulation of normal melanocytes by melanotropic peptides // Proc/ Natl. Acad. Sci., 1995, v.92, p.1789-1793.
25. Aderman E., Romeo C. et al. – Repeated UVB irradiations do not have the same potential to promote stimulation of melanogenesis in cultured human melanocytes // J. Cell. Sci., 1993, v.106, p.1015-1022.
26. Adams B.B., Lucky A.W. – Colocalization of alopecia areata and vitiligo // Pediatr. Dermatol., 1999, v.16, p.364-366.
27. Akahoshi K., Fukai K. et al. – Duplication of 15q11.2-q14, including the P gene, in women with generalized skin hyperpigmentation // Am. J. Med. Genet., 2001, v.194, p.299-302.
28. Anichini A., Maccalli C. et al. – Melanoma cells and normal melanocytes share antigens recognized by HLA-A2-restricted cytotoxic T cell clones from melanoma patients // J. Exp. Med., 1993, v.177, p.989-998.
29. Badri A.M., Todd P.M. et al. – An immonuhistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo// J. Pathol., 1993, v. 170, p.149-155.

30. Bahadoran P., Aberdam E. et al. – Rab 27a: a key to melanosome transport in human melanocytes // J. cell. Biol., 2001, v.152, p.843-849.
31. Berd D., Mastrangelo M.J. et al. – Melanoma and vitiligo: Immunology's Grecian urn.// Cancer Immunol. immunother., 1996, v.42, p.263-267.
32. Bessou-Touya S., Picadro M. et al. – Chimeric human epidermal reconstructions to study the role of melanocytes and keratinocytes in pigmentation and photoprotection// J. Invest. Dermatol., 1998, v.111, p.1103-1108.
33. Bowers R.R., Nguyen B. et al. – Role of antioxidants in the survival of normal and vitiliginous avian melanocytes// Cell mol. boil., 1999, v.45, N7, p.1065-1074.
34. Casanova D., Bardot J. et al. – Management of nevus spilus// Pediatr. Dermatol., 1996. v. 13, p.233-238.
35. Cavaallan V., Ussia A.F. et al. – Hypomelanosis of Ito electron microscopic observation two new cases// j. Dermatol. Sci., 1996, v. 13, p.87-92.
36. Chen D., Guo J., Gahl W.A. – Rab GTPhases expressed in human melanoma cells// Biochem. Biophys. Acta. 1997, N1355, p.1-6.
37. Claustrat B., Brun J. et al. – Melatonin: From the hormone to the drug? // Restor. Neutrol. Neurosi., 1998, v.12, N2-3, p.151-157.
38. Coleman D.E., Sprang S.R. – How G proteins work: a continuing story// Trends Biochem. Sci., 1994, v.21, p.41-44.
39. Cotllessa C., Peris K. et al. – The use of chemical peelings in the treatment of different cutaneous hyperpigmentations// Dermatol. Surg., 1999, v.25, N6, p.450-454.
40. De Luca M., siegrist W. et al. – Alpha-Melanocyte stimulating hormone (MSH) stimulates normal human melanocyte growth by binding to high affinity receptors// J. Cell Sci., 1993, v.105, p.1079-1084.
41. Dereure O. – Drug-induced skin pigmentation. Epidemiology, diagnosis and treatment// Am. J. Clin. Dermatol., 2001, v.2, N4, p.253-262.
42. Dhar S., Kanwar A.J. – Colocalization of vitiligo and alopecia areata// Pediatr. dermatol., 1994, v.11, p.85-86.
43. Dimmeler S., Zeiher A.M. – Nitric oxide and apoptosis: Another paradigm for the double-edged role of nitric oxide// Nitric Oxide, 1997, N1, p.275-281.
44. Droke C.A., Dinchart S.M. et al. – Guidelines of care of vitiligo// J. Am. Acad, Dermatol., 1996, v.35, p.620-626.

45. Dunbar P.R., Chen J.L. et al. – Cutting edge: Rapid cloning of tumor-specific CTL suitable for adoptive immunotherapy of melanoma// J. Immonol., 1999, v.162, p.6959-6962.
46. Erf G.F., Trejo-Skalli A.V., Smyth J.R.Jr. – T cells in regenerating feathers of smyth line chickens with vitiligo// Clin. Immunol. Immunopathol., 1995, v.76, p.120-126.
47. Foster C.A. – Heterogeneity among CD36+cells in normal and diseased human skin// In: Nickoloff B.J., editor. Dermal Immune system. Boca Raton: CRC pres, 1993, p.245-267.
48. Fox H.S., Bond B.L. et al. – Estrogen regulates the IFN-gamma promoter // J. Immunol., 1991, v.146, p.4362-4367.
49. Franco R.C. – Combination of clobetasol and tretinoin in vitiligo// Int. j. Dermatol., 2000, v.39, p.639-640.
50. Galadari I., Bener A. et al. – Clinical and immunological studies in vitiligo in the United Arab Emirates// Allerg. Immunol., 1997, v.29, p.297-299.
51. Goud B., McCaffrey M. – Small GTP-binding proteins and their role in transport// Curr. Opin. Cell. Biol., 1991, v.3, p.626-633.
52. Geoffriau M., Brun J. et al. – The physiology and pharmacology of melatonin in humans// Horm. Res., 1998, v.49, N3-4, p.136-141.
53. Grevelink J.M., Gonzalez S. et al. – Treatment of nevus spilus with the Q-switched ruby laser// Dermatol. Surg., 1997, v.23, p.365-369.
54. Grimers P.E. – Melasma. Etiology and therapeutic considerations// Arch. dermatol., 1995, v.131, N12, p.1453-1457.
55. Grinspan D., Casala A. et al. – Melanoma of dysplastic nevus spilus// Int. J. Dermatol., 1997, v.36, p.499-520.
56. Guerin S., Mari B. et al. – CD10 is expressed on human thymic epithelial cells lines and modulates thymopentin-induced cell proliferation// FASEB J., 1997, v.11, p.1003-1011.
57. Hadley M.E., Haskell-Leuevano C. – The proopiomelanocortin system// Ann. N.Y. Acad. Dermatol., 1996, v.35, p.671-674.
58. Hartmeyer M., Scholzen T. et al. – Human dermal microvascular endothelial cells express the melanocortin receptor type 1 and produce increased levels of IL-8 upon

stimulation with alpha-melanocytes-stimulating hormone// J. Immunol., 1997, v.159, N4, p.1930-1937.

59. Harning R., Cui J. et al. – Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo// J. Invest. Dermatol., 1991, v.97, p.1078-1080.
60. Honda Y., Okubo Y., Koga M. – Relationship between levels of soluble interleukin-2 receptors and the types and activity of vitiligo// J. Dermatol., 2997, v.24, p.561-563.
61. Honma K., Hashimoto S. et al. – Light and plasma melatonin rhythm in humans// Biol. Signals, 1997, v.6, N4-6, p.307-31.
62. Hume A.N., Collison L.M. et al. – Rab27a regulates the peripheral distribution of melanosomes in melanocytes// J. Cell. Biol., 2001, v.152, p.795-808.
63. Hunt G., Todd C. et al. – ACTH Stimulates melanogenesis in cultured human melanocytes// J. Endocrin., 1994, v.140, N1, p.R1-3.
64. Hunt G., Kyne S. et al. – Nle4Dphe7 alpha-melanocytes-stimulating hormone increases the eumelanin: phaeomelanin ratio in cultured human melanocytes// J. Invest. Dermatol., 1995, v.104, N1, p.83-85.
65. Hwang S.M., Chai E.H. et al. – Nevus spilus (speckled lentiginous nevus) associated with a nodular neuroclized nevus// Am. J. Dermatopathol., 1997, v.10, p.308-311.
66. Hwang J.H., Ahn J.S., et al. – The changes of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 after systemic steroid treatment in vitiligo// J. Dermatol. Sci., 1999, v.22, N1, p.11-16.
67. Ichimiya M. – Immunohistochemical study of ACTH and alpha-MSN in vitiligo patients successfully treated with a sex steroid-thyroid hormone mixture// Dermatol. 1999, v.26, N8, p.502-506.
68. Imokawa G., Yada Y. – Endothelins secreted from human keratinocytes are intrinsic mitogens for human melanocytes// J. Biol. Chem., 1992, v.267, p.24675-24680.
69. Iyengar B., Mirsa R.S. – ACTH acts directly on melanocytes to stimulate melanogenesis-an in vitro study// Indian J. Pathol., Microbiol., 1995, v.38, N4, p.399-402.
70. Jimbow K. – Current update and trends in melanin pigmentation and melanin biology// Keio J. Med., 1995, v.44, p.9-18.

71. Jimbow K., Iwashina T. et al. – Exploitation of pigment biosynthesis pathway as a selective chemotherapeutic approach for malignant melanoma// J. Invets. Dermatol., 1993. v.100, p.231S-28S.
72. Jimenez-Cervantes C., Solano F. et al. – A new enzymatic function in the melanogenic pathway// J. Bio., Chem., 1997, v.269, p.17993-18001.
73. Jimenez-Cervantes C., Germer S. et al. – Thr40 and Med122 are new partial lossof-function natural mutations of the human melanocortin 1 receptor// FEBS lett., 2001, v.508, N1, p.44-48.
74. Kakita L.S., Lowe N.J. – Azelaic acid and glycolic acid combination therapy for facial hyperpigmentation in darker-skinned patients: a clinical comparison with hydroquinone// Clin. Ther., 1998, v.20, N5, p.960-970.
75. Kao Ch., Yu Hs. – Depletion and repopulation of Langerhans cells in nonsegmental type vitiligo// J. Dermatol., 1990, v.17, p.287-296.
76. Karagas M.R., Stannard V.A. et al. – Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancer// J. Natl. Cancer. Inst., 2002, v.94, N3, p.224-226.
77. Kashiwagi K., Tsukamoto K. et al. – Effects of isopropyl unoprostone on melanogenesis in mouse epidermal melanocytes// Japan J. Ophthalmol., 2001, v.45, N3, p.259-263.
78. Kato M., Takeda K. et al. – RET tyrosine kinase enhances hair growth in association with promotion of melanogenesis// Oncogene, 2001, v.20, N51, p.7536-7541.
79. Kauch Y.C., Zachian T.F. – Melasma// Adv. Exp. Med. Biol., 1999, v.455, p.491-499.
80. Kenny A.J. – Endopeptidase 24. 11: putative substrates and possible roles// Biochem. Soc. Trans., 1993, v.21. p.663-668.
81. Keystone E.C., Smow K.M. et al. – Elevated soluble IL-2 receptor levels in the sera and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis// Arthritis Rheum., 1988, v.31 p.844-849.
82. Kobayashi T., Urabe K. et al. – DHICA oxidase activity of TRP1 and interactions with other melanogenic enzymes// pigment Cell Res., 1994. N7. p.277-234.