

## პროტოკოლები და გაიდლაინები

- 3 **MR-PWI რადიონობრივი და ნახევრად-რადიონობრივი პარამეტრების შედარება ღვიძლის ფიბროზის შესაფასებლად**

კე დინგი, მანრონგ ლიუ, ქსუე ვეი, რუსუი ჰუანგი, ჯიონგ ჩენი, შანჯინ ლუ, დანჩენგ ვანგი და ვეი ლუ  
Ke Ding, Manrong Liu, Xue Wei, Ruisui Huang, Jiong Chen, Shanjin Lu, Dacheng Wang and Wei Lu

## მტკიცებითი მედიცინა

- 13 **გახანგძლივებული გამოთავისუფლების პირფერიდონის სარგებელი ღვიძლის ფიბროზის მქონე პაციენტებში და სტანდარტული მკურნალობა: PROMETEO კვლევა**

ჯორჯ ლუის პუ, ალდო ტორე, ხუან რამონ, აგილარ-რამირესი, მაურიციო კრუზი, ლუის მეხია-კუანი, ეირა სერდა, ალფრედო ველსაკესი  
Jorge Luis Poo, Aldo Torre, Juan Ramin Aguilar-Ramirez, Mauricio Cruz, Luis Mejia-Cuan, Eira Cerda, Alfredo Velazquez

## უცხოური გამოცდილება

- 18 **კორონავირუსულ დაავადება 2019 (კოვიდ-19)-სთან დაკავშირებული თრომბოემბოლიური დაავადება: მოხსენება ფილტვის ემბოლიის მქონე სამი პაციენტის შესახებ**

ჯეფრი გუჩიონი, დენიელ ოკაციონეზი, გაბრიელ ეიზენბერგი, ერიკა ოდისიო  
Jeffrey Guccione, Daniel Ocazionez, Gabriel Aisenberg, Erika Odisio

## დიაგნოსტიკური პრაქტიკა

- 22 **კონტრასტული ულტრაბგერის როლი, როგორც მეორე რიგის დიაგნოსტიკური მოდელი**

ჰიო-ჯინ კანგი, ჯეონგ მინ ლი, ჯეონგ ჰეი იუნ, ჯუნ კუ ჰანი  
Hyo-Jin Kang, Jeong Min Lee, Jeong Hee Yoon, Joon Koo Han

## ბიორეგულაციური თერაპია

- 34 **ბილიარული ტრაქტის ფუნქციონალური დარღვევები, მისი დიაგნოსტიკის აქტუალური საკითხები და მკურნალობა**

ბესიკ შამუგია უკრაინის სამხედრო-სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა  
ნადეჟდა ზაიცევა საქალაქო გასტროენტეროლოგიური ცენტრი, კიევი, უკრაინა  
B. Shamugiia, N. Zaitseva

## სადისკუსიო კლუბი

- 40 **Nrf2-ის როლი ღვიძლის დაავადებებში: მოლეკულური, ფარმაკოლოგიური და ეპიგენეტიკური ასპექტები**

მარინა გალისია-მორენო, სილვია ლუკანო-ლანდეროსი, ჰუგო ქრისტიან მონროი-რამირესი, ჯორჯ სილვა-გომესი  
Marina Galicia-Moreno, Silvia Luca no-Landeros, Hugo Christian Monroy-Ramirez, Jorge Silva-Gomez

## მიმოხილვა

- 56 **ანთების საწინააღმდეგო Keap1/Nrf2/ARE სასიგნალო გზა და ანტიოქსიდანტური მექანიზმები ქრონიკულ დაავადებების დროს**

ვენჯუნ ტუ, ჰონგ ვანგი, სონგ ლი, ჟიანგ ლიუ, ჰონგ შა  
Wenjun Tu, Hong Wang, Song Li, Qiang Liu, Hong Sha

# სარედაქციო კოლეგია

**დამფუძნებელი**  
ბესიკ შამუგია

**საპატიო რედაქტორი**  
დიმიტრი ხუნდაძე

**პასუხისმგებელი**  
**რედაქტორი**  
შოთა ტაბატაძე

**დიზაინერი**  
გია ნიკოლეიშვილი

**მთარგმნელი**  
ანა ჟულინა

**სტამბა**  
„რეზონი“

გამოცემა განკუთვნილია სამედიცინო დანებსეულებებისა და სამედიცინო სფეროს მუშაკებისათვის. ვრცელდება უფასოდ, სამედიცინო ღონისძიებებზე (სემინარი, სიმპოზიუმი და ა.შ). რედაქცია ყოველთვის არ ეთანხმება პუბლიკაციის ავტორის აზრს და უფლებას ითვებს, დაარედაქტიროს წარმოდგენილი მასალა. პუბლიკაციების გამოყენება, ნაწილობრივ ან მთლიანად, შესაძლებელია მხოლოდ ჟურნალის რედაქციის თანხმობით. სარეკლამო პუბლიკაციებზე პასუხისმგებლობას იღებს რეკლამის მომწოდებელი.

**ალადაშვილი ალექსანდრე**  
(თბილისი, საქართველო)

**ბეზარაშვილი ბაია**  
(თბილისი, საქართველო)

**განკოვა-დუგანი ირინა**  
(მინსკი, ბელორუსია)

**გორგილაძე ლევან**  
(ბათუმი, საქართველო)

**გუბსკა ვლენა**  
(კიევი, უკრაინა)

**დარახველიძე მარინა**  
(თბილისი, საქართველო)

**დოლჟენკო მარინა**  
(კიევი, უკრაინა)

**ვაშაკიძე ვლზა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ვაჭარაძე კახა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ზუპანეცი იგორი**  
(ხარკოვი, უკრაინა)

**თავართქილაძე ალექსანდრე**  
(თბილისი, საქართველო)

**იანუშვილი ანდრეი**  
(ვარშავა, პოლონეთი)

**იარემენკო ოლეგი**  
(კიევი, უკრაინა)

**ივერიელი მანანა**  
(თბილისი, საქართველო)

**იმედაძე ავთანდილ**  
(თბილისი, საქართველო)

**კარანაძე ნინო**  
(თბილისი, საქართველო)

**კასრაძე დინარა**  
(თბილისი, საქართველო)

**კასრაძე სოფიო**  
(თბილისი, საქართველო)

**კაციტაძე ალექსანდრე**  
(თბილისი, საქართველო)

**კვარაცხელია ვალერი**  
(თბილისი, საქართველო)

**კვიციანი მარინა**  
(თბილისი, საქართველო)

**კუშნეროვი ალექსანდრე**  
(მინსკი, ბელორუსია)

**ლობჯანიძე გია**  
(თბილისი, საქართველო)

**ლომინაძე ზაზა**  
(ქუთაისი, საქართველო)

**ლომიძე ლიკა**  
(თბილისი, საქართველო)

**მაისაია კონსტანტინე**  
(თბილისი, საქართველო)

**მალდერი კრისტიან**  
(ამსტერდამი, ნიდერლანდები)

**მანაგაძე ლაური**  
(თბილისი, საქართველო)

**მარდალაშვილი კონსტანტინე**  
(თბილისი, საქართველო)

**მელია ანზორ**  
(თბილისი, საქართველო)

**მეტრეველი დავით**  
(თბილისი, საქართველო)

**მიქელაძე თემურ**  
(თბილისი, საქართველო)

**მოროზი გალინა**  
(კიევი, უკრაინა)

**ნარსია ნუგზარ**  
(თბილისი, საქართველო)

**ნემსაძე ქეთევან**  
(თბილისი, საქართველო)

**ოკუპაზა ნათელა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ჟორჯოლიანი ლია**  
(თბილისი, საქართველო)

**რიკოვი სერგეი**  
(კიევი, უკრაინა)

**რუმიანცევა გალინა**  
(მოსკოვი, რუსეთი)

**სიდოროვა ლუდმილა**  
(კიევი, უკრაინა)

**სიდოროვა ნატალია**  
(კიევი, უკრაინა)

**სიმონია გაიანე**  
(თბილისი, საქართველო)

**სმიტი ალტა**  
(ბადენ-ბადენი, გერმანია)

**სოფრომაძე ზაზა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ტვილიანი ლევან**  
(თბილისი, საქართველო)

**ქიტუაშვილი თინა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ყიფიანი კონსტანტინე**  
(თბილისი, საქართველო)

**შალამბერიძე ლევან**  
(თბილისი, საქართველო)

**შამუგია ბესიკ**  
(კიევი, უკრაინა)

**შაქარიშვილი რომან**  
(თბილისი, საქართველო)

**შენგელია რამაზ**  
(თბილისი, საქართველო)

**ცინცაძე ნერიმან**  
(ბათუმი, საქართველო)

**ძიძიგური ნანა**  
(ქუთაისი, საქართველო)

**ჭელიძე კახაბერ**  
(თბილისი, საქართველო)

**ხელაია ალექსანდრე**  
(თბილისი, საქართველო)

**ხერხეულიძე მაია**  
(თბილისი, საქართველო)

**ხოჭავა მანანა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ჯავახიძე მალვინა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ჯანაშია ჯონი**  
(თბილისი, საქართველო)

**ჯაფარიძე შოთა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ჯაში რუსუდანი**  
(ბათუმი, საქართველო)

# MR-PWI რადიონობრივი და ნახევრად-რადიონობრივი პარამეტრების შედარება ღვიძლის ფიბროზის შესაფასებლად

კე დინგი [Ke Ding] [1]\*, მანრონგ ლიუ [Manrong Liu] [2], ქსუე ვეი [Xue Wei] [1], რუსიუი ჰუანგი [Ruisui Huang] [1], ჯიონგ ჩენი [Jiong Chen] [1], შანჯინ ლუ [Shanjin Lu] [1], დანჩენგ ვანგი [Dacheng Wang] [1] და ვეი ლუ [Wei Lu] [3]

## აბსტრაქტი

მიმოხილვა: კაინამოლგუს ჯიშის მაიმუნებში ღვიძლის ფიბროზის სხვადასხვა სტადიის შეფასება, მაგნიტურ-რეზონანსულ-პერფუზიული შეწონილი გამოსახულების (MR-PWI) რადიონობრივი და ნახევრად-რადიონობრივი პარამეტრების შედარებით, ღვიძლის ფიბროზის დამადასტურებელი საუკეთესო დიაგნოსტიკური მეთოდის გამოვლენის მიზნით.

მეთოდები: ღვიძლის სხვადასხვა სტადიის ფიბროზი (S0-S4) ნანახი იყო კაინამოლგუს ჯიშის მაიმუნებში. MR-PWI რადიონობრივი და ნახევრად-რადიონობრივი პარამეტრების ცვლილებები გამოიკვლიეს, ღვიძლის ფიბროზის პროგრესირებასთან ერთად.

შედეგები: MR-PWI რადიონობრივი პარამეტრები თანდათან შემცირდა ღვიძლის ფიბროზის პროგრესირებასთან ერთად. აღმოჩნდა, რომ ღვიძლის არტერიული პერფუზიის ინდექსი (HPI) მატულობს ღვიძლის ფიბროზის პროგრესირებასთან ერთად და აღინიშნება HPI-ს მნიშვნელოვანი განსხვავებები თითოეულ ჯგუფს შორის. HPI-ის და ღვიძლის ფიბროზის სტადიებს შორის იყო ძლიერ პოზიტიური კორელაცია. მიმღების ოპერაციული მახასიათებლის (ROC) მრუდის ანალიზმა აჩვენა, რომ HPI-ს ჰქონდა MR-PWI რადიონობრივი პარამეტრების ყველაზე მაღალი ეფექტურობა ღვიძლის ფიბროზის დიაგნოზისთვის. MR-PW ნახევრად-რადიონობრივი პარამეტრები თანდათან შემცირდა ღვიძლის ფიბროზის პროგრესირებასთან ერთად. განსხვავებები სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი იყო S3-S4 და S0-S2-ს სტადიებს შორის. პიკის დრო (TTP) თანდათან გაგრძელდა და დადებითი კორელაცია გამოვლინდა ღვიძლის ფიბროზის სტადიების პროგრესირებასთან ერთად. TTP-ს ჰქონდა ნახევრად-რადიონობრივი პარამეტრების ყველაზე მაღალი ეფექტურობა ღვიძლის ფიბროზის დიაგნოზის დადგენისას.

დასკვნები: ღვიძლის ფიბროზის მოდელის MR-PWI რადიონობრივი და ნახევრად-რადიონობრივი პარამეტრები კაინამოლგუს ჯიშის მაიმუნებში ღვიძლის ფიბროზის სხვადასხვა სტადიაზე იცვლებოდა და HPI და TTP საუკეთესო გამოვლენის ინდექსები იყო ღვიძლის ფიბროზის რადიონობრივი და ნახევრად-რადიონობრივი შეფასებისთვის.

საკვანძო სიტყვები: ღვიძლის ფიბროზი, MR-PWI, რადიონობრივი და ნახევრად-რადიონობრივი პარამეტრები, ღვიძლის ორმაგი სისხლმომარაგების მოდელი, კაინამოლგუს ჯიშის მაიმუნები

## მიმოხილვა

ღვიძლის ფიბროზი წარმოადგენს ძირითად პათოლოგიას, ღვიძლის მრავალი ქრონიკული დაავადების პროგრესირებისთვის [1], რაც შექცევადი პროცესია, რომლის ეფექტურად შერბილება და განკურნებაც კი შესაძლებელია [2, 3]. ამასთან, თუ ეფექტური მკურნალობა არ ჩატარდა, ის შეიძლება გადაიზარდოს ღვიძლის ციროზში და კიბოშიც კი [4-6]. ამრიგად, ღვიძლის ფიბროზის ადრეულ დიაგნოზს გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს, მკურნალობის შერჩევითი საჭირო ინფორმაციის მისაღებად. ღვიძლის ბიოფსია განიხილება, როგორც "ოქროს სტანდარტი" ღვიძლის ფიბროზის კლინიკური დიაგნოზისთვის. ამასთან, ეს მეთოდი ხშირად ვერ ახერხებს პროგრესირების დინამიკურ მონიტორინგს და თერაპიულ ეფექტურობაზე დაკვირვებას, მისი ინვაზიურობის გამო [7-9]. ამ მხრივ, სასურველია არაინვაზიური გამოვლენის ტექნოლოგიები ღვიძლის ფიბროზის ადრეული დიაგნოზის დასადგენად. ზოგიერთი არაინვაზიური სეროლოგიური და ვიზუალიზაციის შეფასების მეთოდი, მაგალითად, მრავლობითი შრატის ინდექსზე დაფუძნებული ღვიძლის ფიბროზის შეფასების მოდელი [10-13], გარდამავალი ელასტოგრაფია (TE) [14, 15], აკუსტიკური რადიაციული ძალის იმპულსური გამოსახულება (ARFI) [16, 17], და მაგნიტურ-რეზონანსული ელასტოგრაფია (MRE) [18-20] დიდ პოტენციალს ავლენენ, ღვიძლის ფიბროზის სტადიის დიაგნოსტიკისთვის.

მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია (MRI), ძლიერი და არაინვაზიური გამოსახულების ტექნიკა, რომელსაც გააჩნია მაღალი სივრცული რეზოლუცია და ტომოგრაფიული შესაძლებლობები, კლინიკაში დიდი იმედი აქვს ღვიძლის ფიბროზის დიაგნოზს. [11, 19, 21]. კერძოდ, მაგნიტურ-რეზონანსულ-პერფუზიული შეწონილი გამოსახულება (MR-PWI) არის ფუნქციური გამოსახულების ტექნიკა, რომელსაც შეუძლია ერთდროულად ასახოს ქსოვილის ორგანოს მორფოლოგიის ცვლილებები და ინფორმაცია სისხლის პერფუზიის შესახებ [22, 23]. MR-PWI-მ აჩვენა უნიკალური

უპირატესობა სხვადასხვა დაავადების გამოსავლენად, ხოლო ღვიძლის ფიბროზის დიაგნოსტიკის შესაძლებლობა სუსტი იყო. გარდა ამისა, ცხოველთა მოდელებს გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვთ, MR-PWI-ის გამოყენებით ღვიძლის ფიბროზის შესაფასებლად. წინა კვლევების უმეტესობაში, ქვედა რგოლის ცხოველებს ხშირად იყენებენ კვლევისთვის, მაგრამ ექსპერიმენტულ შედეგებზე დიდ გავლენას ახდენს მათი ინდივიდუალური განსხვავებები [24]. ამის საპირისპიროდ, უმაღლესი რგოლის ცხოველები, როგორებიცაა კანინამოლგუს ჯიშის მაიმუნები, უკეთეს კანდიდატებად ითვლებოდნენ ადამიანის სიცოცხლის კვლევებისთვის, რადგან მათი ფიზიოლოგია ძალიან ჰგავს ადამიანის [25-27]. ამასთან, ჯერჯერობით შესწავლილი არ არის ღვიძლის ფიბროზის მოდელის გამოყენება კანინამოლგუს ჯიშის მაიმუნებში MR-PWI კვლევებისთვის.

ამ კვლევაში შეიქმნა სხვადასხვა სტადიების ღვიძლის ფიბროზის მოდელი კანინამოლგუს ჯიშის მაიმუნებში და ჩატარდა MR-PWI ღვიძლის ფიბროზის შესაფასებლად MRPWI რაოდენობრივი და ნახევრად-რაოდენობრივი პარამეტრების შედარების გზით. მოხდა ამ პარამეტრების დინამიური ცვლილებების შედარება და ანალიზი ღვიძლის ფიბროზის პროგრესირებასთან, ღვიძლის ფიბროზის დიაგნოზის საუკეთესო გამოვლენის ინდექსების დასადგენად. ამრიგად, ეს კვლევა გვთავაზობს იმედისმომცემ ინსტრუმენტს, ღვიძლის ფიბროზის არაინვაზიური დიაგნოზისთვის.

## მეთოდები

### ექსპერიმენტული ცხოველები

ცხოველებზე ყველა ექსპერიმენტი განხილულ იქნა და დამტკიცდა ჩვენი უნივერსიტეტის სამედიცინო ეთიკის კომიტეტისა და ცხოველების ეთიკის ექსპერიმენტული კომიტეტის მიერ. ჯანმრთელი, მამრობითი სქესის კანინამოლგუს ჯიშის მაიმუნები (7 წლის ასაკის, 6.0-7.0 კგ სხეულის მასით) შექმნილ იქნა კიბორჩხალაჭამია მაკაკის სანაშენე ბაზისა და ლაბორატორიული ცხოველების ცენტრიდან (გუანქსი, ჩინეთი). ყველა ცხოველი იმყოფებოდა სუფთა კონდიციონებულ ლაბორატორიულ ოთახში 25°C ტემპერატურაზე ჰაერის ტენიანობით 50-70%.

### მასალები და ინსტრუმენტები

ნახშირბადის ტეტრაქლორიდი (CCl<sub>4</sub>, რეაგენტის კლასი, შემცველობა  $\geq 99.5\%$ ) და უწყლო ეთანოლი შექმნილ იქნა შპს Xilong Chemical Co.-სგან (გუანდონგი, ჩინეთი). ღვიძლის ბიოფსის იარაღი, რომელიც აღჭურვილია ნახევრად ავტომატური ბიოფსის ნემსით (18G L-130 მმ), შექმნილ იქნა TSK Corporation-ისგან (ტოსოპი, ტოკიო, იაპონია).

### ღვიძლის ფიბროზის მოდელების დადგენა

კანინამოლგუს ჯიშის მაიმუნები ჩვეულებრივ იკვებებოდნენ სუფთა ჰაერით კონდიციონებულ ლაბორატორიულ ოთახში, 25°C ტემპერატურაზე, ჰაერის ტენიანობით 50-70%, შექმნიდან 1 კვირის განმავლობაში. CCl<sub>4</sub> ხსნარი (400 მლ/ლ განზავებული ზეთუნის ზეთში) კანქვეშ შეჰყავდათ თითოეულ მაკაკში (1 მლ/კგ წონაზე) კვირაში ორჯერ.

იმავედროულად, ცხოველები იკვებებოდნენ ცხიმოვანი დიეტით, რომელსაც ემატებოდა დაახლოებით 35% ქოლესტერინი. ეთანოლის ხსნარი (10% წყალში) გამოიყენებოდა ერთადერთი სასმელის სახით. CCl<sub>4</sub> ინექციის შემდეგ 0-ოვან, მე-4, მე-8, მე-12 და მე-16 კვირებზე, ხდებოდა კანინამოლგუს ჯიშის მაიმუნები ანესთეზია, კეტამინის ჰიდროქლორიდის ხსნარის კუნთში ინექციით (10 მგ/კგ სხეულის მასაზე). შემდეგ, ტარდებოდა B-ულტრაბგერითი გამოსახულებით ნახელმძღვანელები ნემსით ბიოფსია ღვიძლის მარჯვენა უკანა წილში. ნიმუშის სიგრძე იყო 1,5-2,0 სმ. 20 კვირის შემდეგ, კანინამოლგუს ჯიშის მაიმუნების ანესთეზია ხდებოდა კეტამინის ჰიდროქლორიდის ხსნარის ინექციით კუნთში (10 მგ/კგ წონაზე), შემდეგ კი, მაიმუნები ხოცავდნენ ყურის ვენაში ჰაერის ინტრავენური ინექციის გზით. თითოეული მაკაკიდან მოხდა ღვიძლის ნიმუშების (1.5 × 1.0, თითოეული 0.3 სმ) აღება, პათოლოგიური გამოკვლევისთვის.

### ჰისტოლოგიური ანალიზი

აღებული ღვიძლის ნიმუშები დაფიქსირდა 4%-იანი პარაფორმალდეჰიდით ოთახის ტემპერატურაზე ორი დღის განმავლობაში, დეჰიდრირებული იქნა ეთანოლის ხსნარში, ჩაიდო პარაფინში და შემდეგ დაიჭრა 8 მკმ განაკვეთებად. ღვიძლის განყოფილებების ჰემატოქსილინ-ეოზინის (HE) და მასონის ტრიქრომის შეღებვა ჩატარდა სტანდარტული პროტოკოლების შესაბამისად. ღვიძლის ფიბროზის პათოლოგიური სტადები დაყოფილია ხუთ სტადიად (S0 - S4), შემდეგი კრიტერიუმების მიხედვით, როგორც ზემოთ იყო მოხსენებული [28]: S0 (ღვიძლის ფიბროზს არ აქვს ადგილი), S1 (ფიბროზის გადიდება პორტის არეში), S2 (ფიბროზი პორტის მიდამოში, მცირე რაოდენობით ბოჭკოვანი ძვიდის წარმოქმნით), S3 (ბოჭკოვანი ძვიდის წარმოქმნა ძვილის სტრუქტურის დარღვევით, ციროზის გარეშე), და S4 (ადრეული ციროზი). ამ სტადიათა შორის, S1, S2 და S3 - S4 სტადია კატეგორიულად განიხილებოდა, როგორც, შესაბამისად, მსუბუქი, ზომიერი და მძიმე ღვიძლის ფიბროზი. გარდა ამისა, ისინი ასევე იყოფა პათოლოგიური კლასის (G0-G4), ღვიძლის ქსოვილის ანთებითი აქტივობის მიხედვით.

### MR-PWI ვიზუალიზაცია და შემდგომი დამუშავება

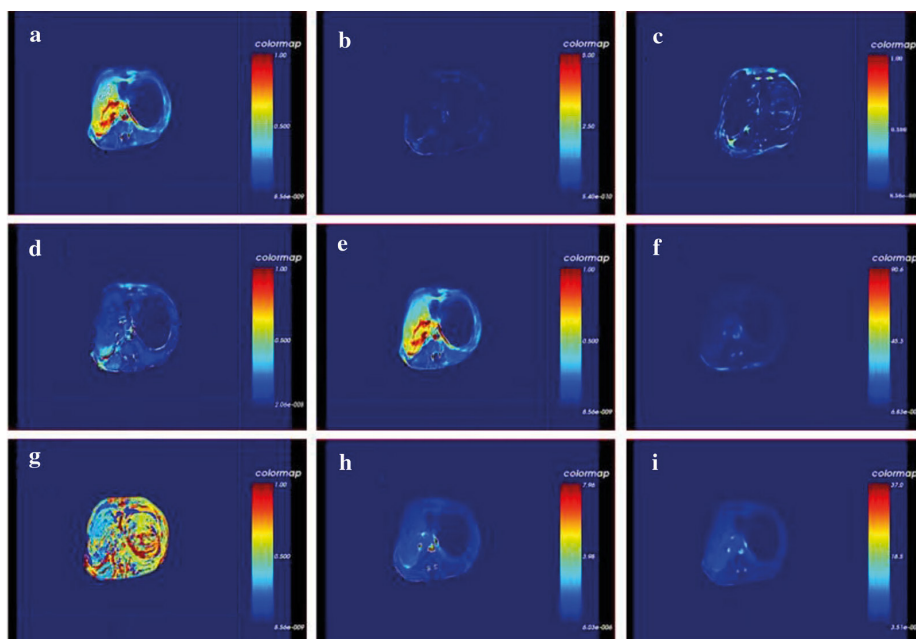
კანინამოლგუს ჯიშის მაიმუნები ანესთეზირებულნი იყვნენ კეტამინის ჰიდროქლორიდის ხსნარის კუნთში ინექციით (10 მგ/კგ წონაზე). კანინამოლგუს ჯიშის მაიმუნების MR-PWI ვიზუალიზაცია ჩატარდა ღვიძლის ფიბროზის მოდელების დადგენიდან 4, 8, 12, 16 და 20 კვირის განმავლობაში და მის შემდეგ. გამოყენებულ იქნა Verio 3.0 T სუპერგამტარი MR სკანერი (კომპანია Siemens, გერმანია), რომელიც აღჭურვილია 8-არხიანი სხეულის ფაზური შედაპირული რგოლებით. DCE-MR პერფუზიული გამოსახულება ჩატარდა ჩვეულებრივი თანმიმდევრობით, კონსერვატიული სკანირების დასრულების შემდეგ. გადოლინიუმ-დიეთილენტრიამინ პენტა-ძმარმჟავა (Gd-DTPA), MR გამოსახულების კონტრასტული საშუალება თითოეულ მაკაკას ინტრავენურად გაუკეთეს მაღალი წნევის შპრიცების გამოყენებით 1 მლ / წმ სიჩქარით (მთლიანი

მოცულობა 5 მლ). გამოსახულების დასამუშავებლად გამოიყენეს 3D- ფლემ სკანირების თანმიმდევრობა შემდეგი სკანირების პარამეტრებით: აგზნების დრო = 1, TR = 4,15 მწმ, TE = 1,32 მწმ, FOV = 280 × 210 მმ2, მატრიცა = 156 × 256, სისქე = 3 მმ, ფენა ინტერვალი = 2 მმ, სურათის რეზოლუცია = 1,4 × 1,1 × 3,0 მმ3. T1 შეწონილი MR გამოსახულებები მიიღეს, შესაბამისად, 3°, 6°, 9°, 12° და 15°-იანი მობრუნების კუთხით. შემდეგ გამოიყენეს 9 ° მოქცევის კუთხე 45 ფაზის დინამიური გაფართოების სკანირების დასასრულებლად (შეძენის დრო = 1, სკანირების დრო = 356 წმ). შემომწმების შემდეგ, გამოყენებული PWI ანალიზის პროგრამა (Omni-Kinetics ვერსია V2.10) გამოიყენეს შეგროვებული სურათების დამუშავებისა და პარამეტრების გაზომვისთვის. ყოველი შემთხვევისთვის, რეგისტრირებული DICOM მონაცემები პირდაპირ იმპორტირებული იყო PWI ანალიზში, ღვიძლის ორმაგი სისხლმომარაგების მოდელი ცვლის ქვეშ, ინტერესის რეგიონის (ROI) დაიხურა მუცლის აორტასა და კარის ვენაზე, რათა ჩამოყალიბდეს გადოლინიუმის კონცენტრაცია-დროის მრუდი. შემდეგ, შედგა ღვიძლის ქსოვილის ROI და პროგრამული უზრუნველყოფა ავტომატურად აწარმოებს ღვიძლის მთელი პერფუზიის ფსევდო-ფერის რუქას და ROI-ს რაოდენობრივი და ნახევრად-რაოდენობრივი პარამეტრები (ნახ. 1). გადოლინიუმის კონცენტრაციაზე დამოკიდებული რაოდენობრივი პარამეტრები-დროის მრუდი გამოითვლება ფარმაკოკინეტიკური მოდელის საშუალებით. რაოდენობრივ პარამეტრებში შედიოდა Ktrans (ენდოთელიუმის გადაცემის მუდმივა, სისხლის ექსტრაუკრედულ სივრცეში ექსტრავასკულარული გაჟონვა [EES]), კეპ (რეფლუქსის სიჩქარე, EES-დან სისხლის გაჟონვის სიჩქარე), Ve (EES-ის ფრაქციული მოცულობა, ექსტრაუკრედული სითხის ექსტრავასკულარული სითხის ხარვეზი) მოცულობა, Ve

= Ktrans/kep), Vp (პლაზმის ფრაქციული მოცულობა, კონტრასტული აგენტის პლაზმის მოცულობის ფრაქცია) და HPI (ღვიძლის არტერიული პერფუზიის ინდექსი, ღვიძლის არტერიების სისხლით მომარაგების კოეფიციენტი). ნახევრად-რაოდენობრივი პარამეტრები აღწერს ROI სიგნალის ინტენსივობა-დროის მრუდის ფორმას და შემადგენლობას. ნახევრად-რაოდენობრივ პარამეტრებში შედის TTP (დრო პიკამდე), მაქსიმალური კონცენტრაცია (მაქს კონც.), მაქსიმალური დახრა (მაქს. დახრა) და კონცენტრაციის ქვეშ მყოფი ფართობი-დროის მრუდი (AUC).

**სტატისტიკური ანალიზი**

ექსპერიმენტული ცხოველები, რომლებიც გარდაიცვალნენ მოდელირების დროს და ვერ გადაიზარდა ღვიძლის ადრეულ ციროზში, გამოირიცხნენ. SPSS 20.0 სტატისტიკური პროგრამა გამოყენებულ იქნა MR-PWI გამოვლენის ინდექსების სტატისტიკური ანალიზისთვის კაინამოლგუს ჯიშის 15 მაიმუნში, ღვიძლის ფიბროზის სრული განვითარებით (S0-S4). ექსპერიმენტული მონაცემები გამოხატულია როგორც „საშუალო სტანდარტული გადახრა (SD)“. თითოეული კვლევის კოეფიციენტების შედარება შესრულდა შეუსაბამობის ჯგუფის დიზაინის (შემთხვევითი არეალის ჯგუფის დიზაინი) ვარიანტის ანალიზით, ხოლო ჯგუფის ჯგუფებს შორის შედარება ჩატარდა SNK q ტესტის გამოყენებით. გამოყენებული იქნა სპირმანის რანგის კორელაციის ანალიზი PWI კოეფიციენტებისა და ღვიძლის ფიბროზის სტადიებს შორის კორელაციის დასადგენად. ადრეული ციროზის დროს თითოეული ინდექსის დიაგნოსტიკური ეფექტურობის ანალიზისა და შეფასების მიზნით, გამოყენებულ იქნა მიმღების საოპერაციო მახასიათებელი (ROC) მრუდები. P მაჩვენებლები <0,05 სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად იქნა მიჩნეული.

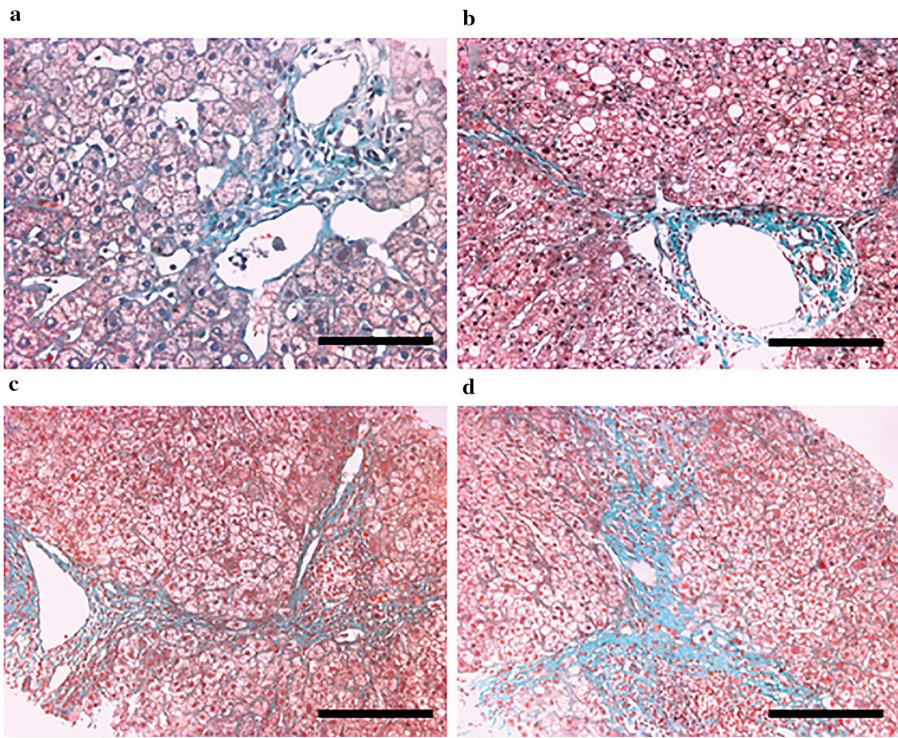


ნახ 1. ღვიძლის პერფუზიის ფსევდო ფერის სურათი კაინამოლგუს მაიმუნების ღვიძლის ფიბროზის მოდელში: ROI (ა), Ktrans (ბ), Kep (გ), Ve (დ), Vp (ე), HPI (ვ), TTP (ზ), MAX კონც (თ) და AUC (ი)

**შედეგები**

მაიმუნებში ღვიძლის ფიბროზის მოდელების ჰისტოლოგიური ანალიზი ჯანმრთელი მამრობითი სქესის კაინამოლოგუს ჯიშის მაიმუნები (n = 30) გამოიყენეს ღვიძლის ფიბროზის მოდელების დასადგენად. მათ შორის, რვა მაიმუნი გარდაიცვალა მკურნალობის პროცესში, ხოლო 22 გადარჩა და მათ წარმატებით შეძლეს ღვიძლის ფიბროზის მოდელების განვითარება. ამიტომ, მოდელების განვითარების წარმატების მაჩვენებელი იყო 73.3%. გადარჩენილ მაიმუნებში ყველა მათგანი გადავიდა ღვიძლის ფიბროზის S1 სტადიაზე (G0 ~ 1S1). ამ ცხოველების ღვიძლში აღინიშნა ღვიძლის სრული წილოვანი სტრუქტურა, ღვიძლის უჯრედების ფაშარი ციტოპლაზმა, ლორწოვანი გარსის ბოჭკოვანი ქსოვილის ჰიპერპლაზია და ლიმფოციტების ინფილტრაცია ბოჭკოვანი ძვიდის ფორმირების გარეშე (ნახ. 2ა). ოცი მაიმუნი გადავიდა S2 სტადიაზე (G1 ~ 2S2), რომელშიც ღვიძლის ქსოვილებში აღინიშნა ღვიძლის ჰისტოლოგიური შეშუპება, ციტოპლაზმის

შესუსტება, ფიბროზი კარის მიდამოების გარშემო და მცირე რაოდენობით ბოჭკოვანი ძვიდის წარმოქმნა, ჯერ კიდევ არსებული წილოვანი სტრუქტურით (ნახ. 2ბ). ჩვიდმეტი მაიმუნი გადავიდა S3 სტადიაზე (G2 ~ 3S3). S3 სტადიაზე მყოფი მაიმუნების ღვიძლში, კარის არეები გაფართოვდა, ბოჭკოვანი ქსოვილი აშკარად გამრავლდა, შეიქმნა ბოჭკოვანი ძვიდის დიდი რაოდენობა, ღვიძლის წილები სეგმენტირებული იქნა ფსევდონილების ფორმირებისთვის და წილოვანი სტრუქტურები მოუნესრიგებელი იყო, მაგრამ ციროზი არ ჩამოყალიბებულა (ნახ. 2ც). თხუთმეტი მაიმუნი გადავიდა S4 სტადიაზე (G3 ~ 4S4). ღვიძლის პარენქიმის ფართო განადგურება, დიფუზური ბოჭკოვანი ქსოვილების გამრავლება და ღვიძლის წილების სეგმენტაცია ფსევდოლობულების წარმოსაქმნელად დაფიქსირდა ამ მაიმუნების ღვიძლის ქსოვილებში (ნახ. 2დ). 20 კვირიანი მკურნალობის შემდეგ, 15 მაიმუნს განვითარდა ღვიძლის ფიბროზის სრული პათოლოგია.



ნახ 2. მაიმუნების ღვიძლის ჰისტოლოგიური და მასონური შედეგვა ღვიძლის ფიბროზით სტადიაზე S1 (a), S2 (b), S3 (c) და S4 (d). მასშტაბის ზოლი = 100 მკმ (მასონი x 100)

MR-PWI შედეგების შედარება ღვიძლის ფიბროზის სხვადასხვა სტადიაზე კაინამოლოგუს ჯიშის მაიმუნები, რომლებიც გარდაიცვალნენ მოდელობის დროს (n = 8) ან ვერ განუვითარდათ ღვიძლის ადრეული ციროზი (n = 7) გამოირიცხნენ კვლევიდან. დარჩენილი მაიმუნები ღვიძლის ფიბროზის სრული განვითარებით (n = 15) გამოიყენეს MR-PWI გამოსახულების დასადგენად და აღმოჩენის ინდიკატორები შედარდა ერთმანეთს. შედეგებმა აჩვენა, რომ კაინამოლოგუს ჯიშის მაიმუნების PWI რაოდენობრივი პარამეტრები, მათ შორის, Ktrans, Kep და Vp, შემცირდა ღვიძლის ფიბროზის

პროგრესირებასთან ერთად (ცხრილი 1). ღვიძლის ნორმალურ ქსოვილთან (S0) შედარებით, ღვიძლის Ktrans და Kep ღვიძლის ფიბროზის ყველა სტადიაზე (S1-S4) მნიშვნელოვნად დაბალი იყო (P < 0,01). ღვიძლის ფიბროზის მწვავე (S3 და S4), მსუბუქი (S1) და საშუალო (S2) სტადიებში, Ktrans და Kep ასევე მნიშვნელოვნად განსხვავდება (P < 0.01). ამასთან, მნიშვნელოვანი განსხვავება არ დაფიქსირებულა S1 და S2 სტადიებს და S3 და S4 სტადიებს შორის. ღვიძლის ფიბროზის განვითარების შედეგად, HPI თანდათან იზრდება და აჩვენა მნიშვნელოვანი განსხვავებები თითოეულ ორ ჯგუფს შორის სტადიებში

S0-S4 ( $P < 0.01$ ). ჩვენ ასევე ვნახეთ თანდათანობითი ზრდა, მაშინ, როცა არ ყოფილა რაიმე მნიშვნელოვანი განსხვავება ამ ჯგუფებს შორის ( $P > 0.01$ ). სპირმანის რანგის კორელაციის ანალიზმა აშკარად მიუთითა, რომ Ktrans და Kep უარყოფითად იყვნენ კორელაცირებული სტადიების ღვიძლის ფიბროზის სიმძიმეზე ( $r_s = -0.875$  Ktrans და  $-0.797$  Kep,  $P < 0.01$ ), ხოლო HPI მაღალი დადებითი კორელაცია ჰქონდა ღვიძლის ფიბროზის სტადიებს შორის ( $r_s = 0.959$ ,  $P < 0.01$ ).

შემდეგ გაანალიზდა MR-PWI-ის ნახევრად-რაოდენობრივი პარამეტრები ღვიძლის ფიბროზის სხვადასხვა სტადიაზე მყოფ კაინამოლგუს ჯიშის მაიმუნებში. TTP თანდათან გაგრძელდა ღვიძლის ფიბროზის პროგრესირებასთან ერთად (ცხრილი 2), და განსხვავება თითოეულ ორ ჯგუფს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი იყო ( $P < 0.01$ ). აღმოჩნდა, რომ MAX conc, MAX ფერდობზე და AUC თანდათანობით იკლებს ღვიძლის ფიბროზის განვითარებასთან ერთად. მნიშვნელოვანი განსხვავება იყო S3-S4 და S0-S2 სტადიებს შორის ( $P < 0.01$ ). დანარჩენ ჯგუფებს შორის სტატისტიკური განსხვავება არ დაფიქსირებულა. სპირმანის რანგის კორელაციის ანალიზმა მიუთითა, რომ TTP დადებითად კორელაციაშია ღვიძლის ფიბროზის პათოლოგიურ სტადიასთან ( $r_s = 0.921$ ,  $P < 0.01$ ), ხოლო MAX კონცენტრაცია, MAX ფერდობზე და AUC უარყოფით კორელაციაში იყო ღვიძლის ფიბროზის პათოლოგიურ სტადიასთან ( $r_s = -0.424$  MAX conc-სთვის,  $-0.683$  MAX ფერდობისთვის, და  $-0.616$  AUC-სთვის;  $P < 0.01$  ყველასთვის).

MR-PWI-ის რაოდენობრივი პარამეტრების დიაგნოსტიკური ეფექტურობის შეფასება ადრეული ციროზის დროს

ამ კვლევაში, ROC მრუდები გამოიყენეს MR-PWI რაოდენობრივი და ნახევრად-რაოდენობრივი

პარამეტრების დიაგნოსტიკური ეფექტურობის, შესაფასებლად ადრეული ციროზის დროს. MR-PWI რაოდენობრივი პარამეტრების ROC მრუდის ადგილები თანდათან შემცირდა შემდეგი თანმიმდევრობით: HPI > Ktrans > Kep (ნახ. 3ა და ცხრილი 3). HPI-ს ჰქონდა ყველაზე მაღალი მგრძობელობა და სპეციფიკა Youden-ის ინდექსთან (ყველაზე სადიაგნოსტიკო რაოდენობრივი ინდექსი) 0.905-მდე. Kep-ის მგრძობელობა და სპეციფიკა ძალიან დაბალი იყო და, შესაბამისად, დიაგნოზის ეფექტურობა იყო ყველაზე ცუდი. HPI-ის ოპტიმალური კრიტიკული წერტილები (ბარიერები) ღვიძლის სხვადასხვა ხარისხის ფიბროზის დიაგნოზისთვის უფრო მაღალი იყო, ვიდრე 0.291, 0.376, 0.503 და 0.590 შესაბამისად, S1, S2, S3 და S4 სტადიებში (ცხრილი 4). ყველაზე ეფექტური დიაგნოზისთვის S4 სტადიაში, მგრძობელობა და სპეციფიკა ძალიან მაღალი იყო.

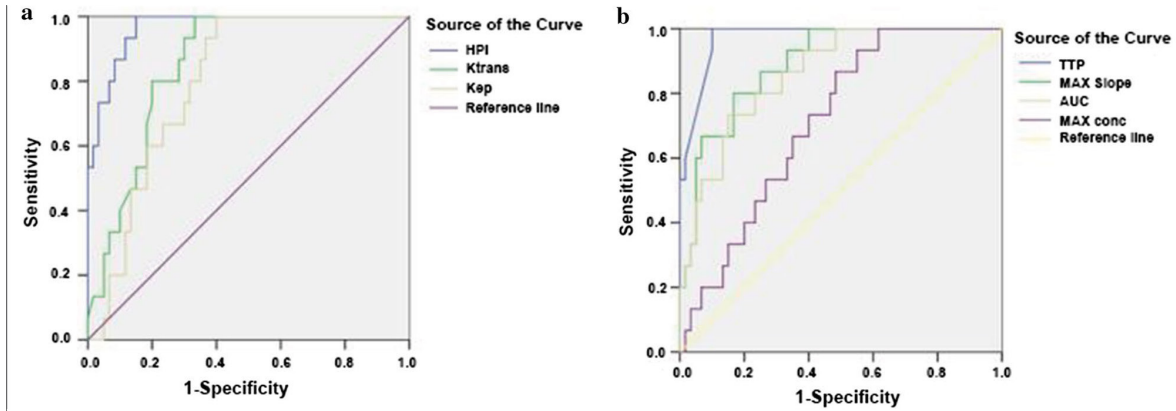
MR-PWI ნახევრად-რაოდენობრივი პარამეტრების ROC მრუდის არეები თანდათან შემცირდა შემდეგი თანმიმდევრობით: TTP > MAX ფერდობზე > AUC > MAX კონც. (ნახ. 3ბ და ცხრილი 5). TTP-ს უდიდესი Youden-ის ინდექსი (0.85) და საუკეთესო დიაგნოსტიკური გამოვლენის ინდექსი ჰქონდა. TTP-ის ოპტიმალური კრიტიკული წერტილები (ბარიერები) სხვადასხვა ღვიძლის ფიბროზის სტადიის დიაგნოზისთვის უფრო მაღალი იყო, ვიდრე 1.714 წთ, 2.141 წთ, 2.852 წთ და 3.595 წთ, შესაბამისად, S1, S2, S3 და S4 სტადიაში (ცხრილი 6). ROC მრუდის ანალიზით მიღებული ოპტიმალური კრიტიკული წერტილები იქნა გამოყენებული სხვადასხვა სტადიის ღვიძლის ფიბროზის დიაგნოზის დასადგენად და მათი მგრძობელობისა და სპეციფიკის გამოსათვლელად. S4 სტადიაში ნანახია როგორც ყველაზე მაღალი მგრძობელობა (0.933), ასევე სპეციფიკა (0.917).

ჯგუფი	შემთხვევა	Ktrans (მლ/წთ)	Kep (მლ/წთ)	Ve (მლ/მლ)	Vp (მლ/მლ)	HPI
სტადია S0	15	0.584±0.044	2.565±0.482	0.226±0.025	0.269±0.036	0.244±0.022
სტადია S1	15	0.527±0.038	2.199±0.307	0.231±0.029	0.263±0.029	0.317±0.035
სტადია S2	15	0.479±0.035	1.897±0.301	0.236±0.030	0.258±0.022	0.421±0.046
სტადია S3	15	0.432±0.032	1.524±0.174	0.243±0.032	0.251±0.023	0.546±0.043
სტადია S4	15	0.377±0.031	1.232±0.130	0.246±0.036	0.247±0.021	0.651±0.058
F მაჩვენებელი		685.228	99.718	2.183	1.457	839.883
P მაჩვენებელი		0.000	0.000	0.096	0.147	0.000

ცხრილი 1. MR-PWI-ის რაოდენობრივი პარამეტრების შედარება ღვიძლის ფიბროზის სხვადასხვა სტადიის მქონე მაიმუნებში (საშუალო ± სტანდარტული გადახრა)

ჯგუფი	შემთხვევა	TTP (წთ)	MAXconc (მმოლი)	MAX ფერდობი (მმოლი/წთ)	AUC
სტადია S0	15	1.292 ± 0.347	0.792 ± 0.229	1.913 ± 0.378	2.891 ± 0.447
სტადია S1	15	1.935 ± 0.396	0.759 ± 0.224	1.852 ± 0.341	2.759 ± 0.368
სტადია S2	15	2.552 ± 0.455	0.738 ± 0.242	1.729 ± 0.303	2.714 ± 0.351
სტადია S3	15	3.363 ± 0.448	0.577 ± 0.174	1.324 ± 0.291	2.351 ± 0.291
სტადია S4	15	4.169 ± 0.474	0.550 ± 0.139	1.115 ± 0.276	2.147 ± 0.282
F მაჩვენებელი		11.349E3	22.451	100.371	53.202
P მაჩვენებელი		0.000	0.000	0.000	0.000

ცხრილი 2 MR-PWI-ის ნახევრად-რაოდენობრივი პარამეტრების შედარება ღვიძლის ფიბროზის სხვადასხვა სტადიებში კაინამოლგუს ჯიშის მაიმუნებში (საშუალო ± სტანდარტული გადახრა)



ნახ. 3 ა HPI, Ktrans და Kep ROC მრუდის ანალიზის შედეგები ღვიძლის ადრეული ციროზის დიაგნოზისთვის. ბ TTP, MAX დასრულების, AUC და MAX კონცენტრაციის ROC მრუდის ანალიზის შედეგები ღვიძლის ადრეული ციროზის დიაგნოზისთვის

პარამეტრები	AUC	კრიტიკული წერტილები	მგრძნობელობა	სპეციფიკურობა	P მაჩვენებელი
Ktrans	0.853	0.395	0.867	0.774	0.000
Kep	0.799	1.361	0.796	0.719	0.000
HPI	0.967	0.590	0.974	0.931	0.000

ცხრილი 3 MR-PWI რადიონობრივი პარამეტრების ROC მრუდის ანალიზი ადრეული ციროზისთვის კანინამოლგუს ჯიშის მაიმუნებში

სტადია	ბარიერები	მგრძნობელობა	მგრძნობელობა	P მაჩვენებელი
სტადია S1	$\geq 0.291$	0.957	0.895	0.000
სტადია S2	$\geq 0.376$	0.938	0.847	0.000
სტადია S3	$\geq 0.503$	0.944	0.913	0.000
სტადია S4	$\geq 0.590$	0.974	0.927	0.000

ცხრილი 4 HPI-ის ობტიმალური კრიტიკული წერტილები (ბარიერი) ღვიძლის ფიბროზის სხვადასხვა სტადიის დიაგნოზისთვის

პარამეტრები	AUC	კრიტიკული წერტილები	მგრძნობელობა	სპეციფიკურობა	P მაჩვენებელი
TTP	0.973	$\geq 3.595$	0.933	0.917	0.000
MAX conc	0.701	$\leq 0.645$	0.733	0.633	0.000
MAX ფერდობი	0.859	$\leq 1.422$	0.867	0.751	0.000
AUC	0.827	$\leq 2.371$	0.801	0.717	0.000

ცხრილი 5 MR-PWI ნახევარ-რადიონობრივი პარამეტრების ROC მრუდის ანალიზი ადრეული ციროზისთვის კანინამოლგუს ჯიშის მაიმუნებში

სტადია	ბარიერები	მგრძნობელობა	მგრძნობელობა	P მაჩვენებელი
სტადია S1	$\geq 1.714$	0.917	0.800	0.000
სტადია S2	$\geq 2.141$	0.925	0.833	0.000
სტადია S3	$\geq 2.852$	0.928	0.911	0.000
სტადია S4	$\geq 3.595$	0.933	0.917	0.000

ცხრილი 6 TTP-ის ობტიმალური კრიტიკული წერტილები (ბარიერი) ღვიძლის ფიბროზის სხვადასხვა სტადიის დიაგნოზისთვის

**დისკუსია**

**ღვიძლის ფიბროზის მოდელის დადგენა კანინამოლგუს ჯიშის მაიმუნებში და კლინიკური მნიშვნელობა**

ღვიძლის ფიბროზი არის მნიშვნელოვანი პათოლოგიური მახასიათებელი და შექცევადი შუალედური განვითარების სტადია, ღვიძლის მრავალი ქრონიკული დაავადების დროს. ამასთან,

ღვიძლის ფიბროზი ეფექტური მკურნალობის გარეშე იწვევს ღვიძლის ციროზს და კიბოსაც კი. ამიტომ, ძალზე მნიშვნელოვანია ღვიძლის ფიბროზის დიაგნოზირება და მკურნალობა ციროზის შექცევადი ადრეული სტადიაზე, რაც ამჟამინდელი სამედიცინო ყურადღების ცენტრშია. ბიოფსიები ხშირად გამოყენებული მეთოდია ღვიძლის ფიბროზის გამოვლენისთვის. ღვიძლის ბიოფსიის ინვაზიური ხასიათის გამო, შეუძლებელია კლინიკაში დინამიურად



დავაკვირდეთ ღვიძლის ფიბროზის პროგრესირებას. ღვიძლის ფიბროზის პროფილაქტიკისა და მკურნალობის ეფექტური სტრატეგიების შესასწავლად, მნიშვნელოვანია ღვიძლის ფიბროზის ცხოველის სრული მოდელის შექმნა, რომელიც ადამიანის მსგავსია, ყველა სტადიის განვითარებით (S0-S4). კაინამოლგუს ჯიშის მაიმუნები უმაღლესი ცხოველების კლასია და მათი ფიზიოლოგიური ფუნქციები უფრო ახლოს არის ადამიანებთან, ვიდრე სხვა ქვედა ცხოველები. ამრიგად, ისინი ხშირად განიხილებიან, როგორც ადამიანის ფიზიოლოგიური კვლევების საუკეთესო მოდელი. წინა კვლევებმა აჩვენა, რომ სხვადასხვა ხარისხით CCl4-ით გამოწვეული ღვიძლის ფიბროზის პათოლოგიური მახასიათებლები (სტადიები S1 - S4) კაინამოლგუს ჯიშის მაიმუნებში სრულად შეესაბამება ადამიანის ღვიძლის ფიბროზს. [25, 29]. ღვიძლის ფიბროზის ამ მოდელის პათოლოგიური კლასები დადებითად კორელაციაშია პათოლოგიურ სტადიასთან, რომელიც მსგავსია ადამიანის ღვიძლის ფიბროზის პათოლოგიურ მახასიათებლებთან. გარდა ამისა, სისხლის პერფუზიის პარამეტრები და შრატის მარკერების ცვალებადობა და კარის ვენაში თავისუფალი წნევა ღვიძლის ფიბროზის მოდელში კაინამოლგუს ჯიშის მაიმუნებში საოცრად ჰგავს ადამიანებს, რაც მიუთითებს კაინამოლგუს ჯიშის მაიმუნების უპირატესობაზე, სხვა ქვედა ცხოველებთან შედარებით. როგორც ასეთი, CCl4-ით გამოწვეული ღვიძლის ფიბროზის მოდელს კაინამოლგუს ჯიშის მაიმუნებში შეუძლია შესანიშნავი ექსპერიმენტული პლატფორმა უზრუნველყოს ღვიძლის ქრონიკული დაავადებების პროფილაქტიკისა და მკურნალობისთვის.

**MR-PWI პარამეტრების ცვლილებები ღვიძლის სხვადასხვა სტადიების ფიბროზის დროს, კაინამოლგუს ჯიშის მაიმუნები**

ვინაიდან ღვიძლის ფიბროზის ზოგადი მორფოლოგიური ცვლილებები არ გამოირჩევა, ღვიძლის ფიბროზის გამოსახულების დიაგნოზი ყოველთვის რთულია. კონსერვატიული ბიოსამედიცინო გამოსახულების ტექნოლოგიები, როგორებიცაა ულტრაბგერითი, კომპიუტერული ტომოგრაფია და მაგნიტური რეზონანსი, ხშირად ვერ ახდენენ დიაგნოზს ღვიძლის ფიბროზის ადრეულ სტადიაში [30, 31]. კლინიკაში, გამოვლენის ერთ-ერთი მთავარი მეთოდი არის ინვაზიური ღვიძლის ბიოფსია, რომელიც არახელსაყრელია ღვიძლის ფიბროზის დინამიური მონიტორინგისა და თერაპიული ეფექტურობის შეფასებისათვის. არაინვაზიური მეთოდების შემუშავება ღვიძლის ფიბროზისა და ციროზის ადრეული დიაგნოზირებისთვის ძალზე მნიშვნელოვანია და სამედიცინო სფეროს საკვლევი თემა გახდა. TE, ARFI, MRE, MR-PWI, მაგნიტურ-რეზონანსული სპექტროსკოპია (MRS), დიფუზიურ-შენიშნული გამოსახულება (DWI) და ზოგიერთი სხვა განვითარებადი ტექნოლოგია გახდა აქამინდელი ვიზუალიზაციის კვლევის წერტილები ღვიძლის ფიბროზის არაინვაზიური შეფასებისთვის და ყველა მათგანმა აჩვენა დიაგნოზის ეფექტურობის სხვადასხვა

ხარისხი. TE-ს და ARFI-ს შეუძლიათ ღვიძლის მწვავე ფიბროზისა და ციროზის დიაგნოსტიკა, ხოლო ღვიძლის მსუბუქი ფიბროზის სტადიის ზუსტად დადგენა ვერ მოახერხებს [16]. TE ასევე აქვს შემლუდული შეღწევადობის სიღრმის უარყოფითი მხარე, რაც გავლენას ახდენს პაციენტების დიაგნოზზე, სიმსუქნით, ასციტით, ანატომიური დარღვევებით და ცენტრალური ვენური წნევით. ღვიძლის სიმკვრივის გამოვლენა მანვენებელს ხელს უშლის ღვიძლის ქსოვილის ანთება, შემუშება და ცხიმის ცვლა. MRS არის ვიზუალიზაციის ტექნიკა, რომელიც იყენებს MR აღჭურვილობას ცოცხალ სუბიექტებში ბიოქიმიური ნივთიერებების MRS ინფორმაციის მისაღებად [28, 32, 33]. მიუხედავად იმისა, რომ MRS ფართოდ გამოიყენებოდა კლინიკურ პრაქტიკაში, ღვიძლის ფიბროზის დიაგნოზი MRS-ის გამოყენებით ცუდად დაფიქსირებულა. უფრო მეტიც, MRS-ის გამოკვლევის შედეგები არ შეიძლება აბსოლუტურად შეფასდეს და შესაბამისად ვერ ასახავდეს დაავადებების რეალურ მდგომარეობას [33]. ამიტომ, ძნელია MRS-ის გამოყენება და ხელშეწყობა კლინიკური დიაგნოზის დასმაში. DWI, რომელიც ასახავს წყლის მოლეკულების მიკროსკოპულ მოძრაობას, ასევე, შეიძლება გამოყენებულ იქნას ღვიძლის ფიბროზის დიაგნოზის დასადგენად [34, 35]. Bonekamp et al. ამტკიცებენ, რომ DWI უნდა შეფასდეს, როგორც არაინვაზიური MR გამოსახულების შინაარსი ღვიძლის ფიბროზისთვის [36]. განვითარებული დიფუზიური კურტოზის გამოსახულება, რომელიც ეფუძნება DWI-ს, ხელს უწყობდა ღვიძლის ფიბროზის სტადიების იდენტიფიცირებას [37, 38], ხოლო ღვიძლის ფიბროზის DWI შეფასებამ ვერ მიაღწია საყოველთაოდ აღიარებულ დიაგნოსტიკურ სტანდარტს. ამის საპირისპიროდ, MR-PWI, როგორც არაინვაზიური ფუნქციური ვიზუალიზაციის ტექნოლოგია, რომელიც ემყარება ჰემოდინამიკას, გახდა მიღწევა ვიზუალიზაციური მედიცინის სფეროში, რაც შესაძლებელს ხდის ღვიძლის ფიბროზის ადრეულ დიაგნოზს ღვიძლის ქსოვილის მორფოლოგიურ ცვლილებებამდე [39-42]. რაც მთავარია, MR-PWI უპირატესობას ანიჭებს რადიაციული დამიანების არარსებობას და, შესაბამისად, დიდ იმედებს აძლევს კლინიკურ პროგრამებს.

MR-PWI, ძირითადად, ეყრდნობა სწრაფ MRI თანმიმდევრობას, სურათების განუწყვეტლივ და განმეორებით შეგროვებას, კონტრასტული საშუალებების ინტრავენური ინექციის დაწყებამდე და შემდეგ, და შემდეგ სურათების დამუშავების გზით იღებს რაოდენობრივი და ნახევრად-რაოდენობრივი პარამეტრების სერიას. ეს არის ფუნქციური გამოსახულების ტექნიკა, რომელსაც შეუძლია ერთდროულად ასახოს ქსოვილისა და ორგანოს მორფოლოგიის ცვლილებები და სისხლის პერფუზიის მსგავსე ინფორმაცია [43, 44]. MR-PWI- მ აჩვენა უნიკალური უპირატესობები სხვადასხვა ქსოვილებში სიმსივნის დიაგნოსტიკისთვის [45, 46], ხოლო მისი გამოყენება ღვიძლის ფიბროზის გამოვლენისთვის სუსტი შედეგებითაა მოხსენებული. ამ კვლევაში მიღებულია აუტოლოგიური დაწყვილების მეთოდი,

სრულად განვითარებული ღვიძლის ფიბროზის მქონე კაინამოლგუს ჯიშის 15 მაიმუნების MR-PWI რაოდენობრივი და ნახევრად-რაოდენობრივი პარამეტრების შედარების მიზნით (სტადიები S0-S4). ამან შესაძლებელი გახადა MR-PWI რაოდენობრივი და ნახევრად-რაოდენობრივი პარამეტრების რეალური შედარება ღვიძლის ფიბროზის მოდელის დამყარებამდე, თითოეულ კაინამოლგუს მაიმუნში და ობიექტურად გამოავლინა PWI პერფუზიის პარამეტრის მარკერების ცვლილებები ღვიძლის ფიბროზის ხარისხებთან. ეს კვლევა უზრუნველყოფს უფრო საიმედო თეორიულ და პრაქტიკულ საფუძველს ღვიძლის ფიბროზის კლინიკური არაინვაზიური მონიტორინგისთვის MR-PWI ტექნიკის გამოყენებით.

ღვიძლის ფიბროზმა შეიძლება გამოიწვიოს ღვიძლის პარენქიმისა და სისხლძარღვოვანი სტრუქტურების ცვლილებები, რის შედეგადაც ხდება ცვლილებები ღვიძლის ჰემოდინამიკასა და პერფუზიის შესახებ ინფორმაციაში. ჩვეულებრივი ვიზუალიზაციის ტექნოლოგიები ხშირად ვერ ახდენს ამგვარი დახვეწილი მორფოლოგიური ცვლილებების ასახვას, ხოლო PWI-ს შეუძლია დაადგინოს პათოლოგიური ინფორმაციის პათოლოგია ღვიძლის მორფოლოგიური ცვლილებების წინ და ამით იძლევა ღვიძლის ფიბროზისა და ციროზის ადრეულ დიაგნოზს. აღმოჩნდა, რომ ღვიძლის ფიბროზი მჭიდრო კავშირშია ღვიძლის სინუსური კაპილარებთან. ღვიძლის ნორმალური სინუსი შეწყვეტილი კაპილარია, რაც ხელს უწყობს ღვიძლის უჯრედებსა და სისხლს შორის მასალების გაცვლას. ამასთან, ღვიძლის სინუსის ენდოთელიუმის ღარი თანდათანობით იკლებს და ქრება კი ღვიძლის ფიბროზის განვითარებით, რაც საბოლოოდ იწვევს ღვიძლის სინუსის კაპილარიზაციას [47]. ღვიძლის სინუსური კაპილარიზაცია გამოიწვევს ღვიძლის პერფუზიის და ჰემოდინამიკის ცვლილებებს [48].

ამ კვლევამ აჩვენა, რომ MR-PWI რაოდენობრივი პარამეტრები, მათ შორის, Ktrans და Kep, კაინამოლგუს ჯიშის მაიმუნებში, თანდათანობით შემცირდა, ღვიძლის ფიბროზის პროგრესირებასთან ერთად. ეს შეიძლება გამოყენებულ იქნას არა მხოლოდ ღვიძლის ფიბროზის სტადიების (S1-S4) და ღვიძლის ნორმალური ქსოვილის (S0) დასადგენად, არამედ, ასევე, გამოყენებულ იქნას S3-S4 სტადიების (ღვიძლის მძიმე ფიბროზი), S1 (ღვიძლის მსუბუქი ფიბროზი) ) და S2 (ღვიძლის ზომიერი ფიბროზი) ( $P < 0,01$ ), რომელიც წინა მოხსენების მსგავსია [49]. ეს, სავარაუდოდ, გამოწვეულია ღვიძლის უჯრედებსა და სისხლს შორის მატერიალური გაცვლის შემცირებით, რაც გამოწვეულია ღვიძლის სინუსური კაპილარიზაციით. გარდა ამისა, ღვიძლის ფიბროზის კოლაგენური ბოჭკოების განთავსება ღვიძლის სინუსსა და სინუსის პერიფერიაზე ასევე გამოიწვევს ღვიძლის სინუსის სისხლის ნაკადის გაზრდილ წინააღმდეგობას. მცირდება სისხლძარღვების გარეუჯრედულ სივრცეში კონტრასტული აგენტების და მათი რეფლუქსის სიჩქარე, რაც იწვევს Ktrans-სა და Kep-ის თანდათან შემცირებას. HPI-ის რაოდენობრივი პარამეტრი თანდათან იზრდებოდა

ღვიძლის ფიბროზის პროგრესირებასთან ერთად და ამრიგად, HPI-მ შეძლო სხვადასხვა სტადიების (S1-S4) ღვიძლის ფიბროზისა და ადრეული ციროზის დადგენა, თითოეულ ჯგუფს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავებით. მექანიზმი შემოთავაზებულია ჩვენი შედეგების საფუძველზე. S1-S2 სტადიაში (მსუბუქი და ზომიერი ღვიძლის ფიბროზი), ღვიძლის უჯრედები გადაგვარებულია და შეშუპებულია, ღვიძლის სისხლის სინუსოიდები შევიწროებულია შეკუმშვის გამო და ღვიძლის არტერიის პერფუზია და კარის ვენის დაბრუნება ხელს უშლის ინტერსტიციული ბოჭკოების გამრავლებას, რაც იწვევს პორტალური ვენების სისხლის ნაკადისაშკარა ობსტრუქციას და გაზრდილ HPI. S3-S4 სტადიაში (ღვიძლის მწვავე ფიბროზი), ფიბროზის ხარისხი მნიშვნელოვნად გაიზარდა, ღვიძლის წილის სტრუქტურა მოშლილი იყო და წარმოიქმნა ციროზული კვანძები, მნიშვნელოვნად შემცირდა სისხლძარღვთა სანოლის ადგილები, გაიზარდა სისხლის პერფუზიის წინააღმდეგობა და კარის ვენაში შემცირდა პერფუზიის ნაკადი, რამაც გამოიწვია ღვიძლის არტერიის პერფუზიის კომპენსაციური მომატება ღვიძლის არტერიის ბუფერული ეფექტის გამო. ამრიგად, HPI აშკარად გაიზარდა.

აღმოჩნდა, რომ TTP-ის MR-PWI ნახევრად-რაოდენობრივი პარამეტრი ღვიძლის ფიბროზის პროგრესირებასთან ერთად თანდათან იზრდება. ღვიძლის ღვიძლის ბოჭკოვანი ქსოვილის ჰიპერპლაზიითა და ფსევდოლობულის წარმონაქმნებით გამოწვეული პათოლოგიური ღვიძლის სისხლის მიმოქცევის გამო, მცირე დატვირთული არტერიები, ღვიძლის სინუსური კაპილარიზაცია და უკანა სინუსების შეშუპება, სისხლძარღვთა სტენოზს, ოკლუზიას და ღვიძლის სისხლის პერფუზიის სიხშირეს შემცირებას იწვევს. იმავდროულად, კოლაგენის განთავსება ღვიძლის სინუსისა და ექსტრავასკულარული სივრცის გარშემო ხელს უშლის კონტრასტული საშუალებების დიფუზიას. ეს პათოლოგიური ცვლილებები მძაფრდება ღვიძლის ფიბროზის პროგრესირებასთან ერთად; და ამრიგად, აღმოჩნდა, რომ TPP თანდათან იზრდება და მნიშვნელოვან განსხვავებებს აჩვენებს ღვიძლის ფიბროზის თითოეულ სტადიაზე. ჩვენი შედეგები შესაბამებოდა ვირთავის ღვიძლის ფიბროზის მოდელის გამოყენებას, რომელიც ჩაატარა Fan et al. [42]. მათ აჩვენეს, რომ TTP და საშუალო ტრანზიტის დროის მარკერები დადებით კავშირში იყო ღვიძლის ფიბროზის სტადიასთან, პირსონის კორელაციის ანალიზის საშუალებით. MAX ფერდობი არის დროის სიგნალის მრუდის მაქსიმალური დახრილი გაძლიერების დასაწყისსა და პიკს შორის, რაც წარმოადგენს ქსოვილის სიგნალის ამპლიტუდისა და სიჩქარის ბრძის ცვლილებებს, რაც გამოწვეულია ერთეული დროის განმავლობაში კონტრასტული აგენტების შემოდინებით. MAX კონცენტრაციას (ქსოვილის მაქსიმალურ კონცენტრაციას) და AUC შეიძლება, ასევე, ასახავდეს ქსოვილების პერფუზიულ ინფორმაციას, მაგრამ მათზე გავლენას ახდენს სხვადასხვა ფაქტორები, როგორცაა კონტრასტული

საშუალებების კონცენტრაცია, სისხლძარღვების გამტარობა და სისხლის ნაკადის სიჩქარე. ღვიძლის ფიბროზის პროგრესირებასთან ერთად, ყველა ნახევრად-რაოდენობრივი პარამეტრი, მათ შორის, MAX კონცენტრაცია, MAX ფერდობი და AUC, თანდათანობით შემცირდა. ამასთან, მნიშვნელოვანი განსხვავება დაფიქსირდა მხოლოდ ღვიძლის მწვავე ფიბროზის სტადიებს (S3-S4) და S0-S2 სტადიებს შორის, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ამ ინდიკატორებს ჰქონდათ შემლუდული დიაგნოსტიკური მარჩვენებელი, ღვიძლის ფიბროზის სიმძიმის დასადასტურებლად. S0, S1 და S2 სტადიებში არ შეინიშნებოდა მნიშვნელოვანი განსხვავებები MAX ფერდობის, MAX conc-ის და AUC-სთვის. ეს შეიძლება იყოს ამ სტადიაზე ღვიძლის ფიბროზის არარსებობის ან მინიმალური განვითარების გამო, რომელშიც პორტული ვენის სისხლის ნაკადის წინააღმდეგობის ზრდა შედარებით დაბალი იყო და ღვიძლის არტერიას შეეძლო შეენარჩუნებინა ღვიძლის სრული პერფუზიის დონე აუტოგენური რეგულირების საშუალებით. ამასთან, აშკარად დაზიანდა ღვიძლის წილოვანი სტრუქტურები და ჩამოყალიბდა ადრეული ციროზული ფსევდოლობული, S3-S4 სტადიაში და ამრიგად, აშკარად გაიზარდა ღვიძლის მიკროცირკულაციის რემისტენტობა, რამაც გამოიწვია ღვიძლის პერფუზიის სრული არამდგრადი დონე. ამრიგად, MAX ფერდობი, MAX conc და AUC S3-S4 სტადიაში მნიშვნელოვნად დაბალი იყო, ვიდრე ნორმალურ და მსუბუქად ფიბროზულ ღვიძლში.

**ადრეულ ციროზში, MR-PWI-ის რაოდენობრივი და ნახევრად-რაოდენობრივი პარამეტრების დიაგნოზის ეფექტურობის შეფასება**

ამ კვლევაში გამოყენებული იქნა ROC მრუდის ანალიზი ადრეული ციროზის დროს MR-PWI პარამეტრების დიაგნოსტიკური ეფექტურობის შესაფასებლად. ჩვენმა შედეგებმა აჩვენა, რომ TTP არის ყველაზე მნიშვნელოვანი MR-PWI ნახევრად-რაოდენობრივი პარამეტრი, ღვიძლის ფიბროზის დიაგნოზისთვის, Youden-ის ინდექსით 0,85. წინა კვლევამ აჩვენა, რომ PWI პერფუზიის პარამეტრები, განსაკუთრებით TTP და საშუალო ტრანზიტის დრო, ასახავდა ღვიძლის ფიბროზის ხარისხს [42]. ვინაიდან ღვიძლის სინუსის კაპილარიზაციამ და კოლაგენის განთავსებამ ღვიძლის სინუსისა და ექსტრავასკულარული სივრცის გარშემო, შეიძლება გამოიწვიოს კონტრასტული საშუალებების პიკის ხანგრძლივობის გახანგრძლივება, ღვიძლის უფრო მწვავე ფიბროზმა გამოიწვია უფრო ხანგრძლივი TTP, დადებითი კორელაციით. უფრო მეტიც, TTP-ზე მინიმალური გავლენა იქონია სხვა ფაქტორებმა, როგორცაა კონტრასტული საშუალებები, რაც მიუთითებს TTP-ის სტაბილურობასა და საიმედოობაზე. MAX ფერდობი, AUC და MAX conc ცუდი სადიაგნოსტიკო ეფექტურობა გამოწვეულია კონცენტრაციის, დოზის და კონტრასტული საშუალებების ინექციის სიჩქარის გავლენაზე, გარდა ღვიძლის ფიბროზის სტადიებისა. ღვიძლის ფიბროზის MR-PWI რაოდენობრივი

პარამეტრების გამოკვლევები ჯერჯერობით ცუდად არის ნაჩვენები. ჩვენ მივიღეთ გაცვლითი ღვიძლის ორმაგი სისხლით მომარაგების მოდელი, რათა გამოვთვალოთ MR-PWI რაოდენობრივი პარამეტრები, მათ შორის Ktrans, kep, Ve, Vp და HPI. ამ მეთოდით შესაძლებელია გადაილახოს ნახევრად-რაოდენობრივი პარამეტრის ანალიზის შემლუდვები, რომელზეც მნიშვნელოვან გავლენას ახდენდა ისეთი ფაქტორები, როგორცაა სიგნალის ინტენსივობა, ინექციის დოზა და კონტრასტული საშუალებების სიჩქარე და სკანირების პარამეტრები. კარგი განმეორებადობის გათვალისწინებით, ეს უკეთ ასახავს ღვიძლის ფიბროზის სხვადასხვა სტადიების სისხლის პერფუზიულ ინფორმაციას. წინა კვლევებმა აჩვენა, რომ MR-PWI პარამეტრები, Ktrans და Kep, ვერ განსაზღვრავს მხოლოდ ღვიძლის ფიბროზს სტადიას (S1-S4) და ღვიძლის ნორმალურ ქსოვილს (S0), მაგრამ ასევე შეუძლია განასხვავოს მწვავე და ზომიერი და ზომიერი ფიბროზი. ამასთან, ძნელია დაადასტუროთ დიაგნოზის თანმიმდევრული ბარიერი ღვიძლის ფიბროზის შეფასების სტადიის შესაფასებლად მაგნიტურ-რეზონანსული აპარატურის სკანირების პარამეტრების და პერფუზიის ანალიზის პროგრამული უზრუნველყოფის შეუსაბამობის გამო, საგნების ინდივიდუალური განსხვავებები და დამაჯერებელი Ktrans და Kep მითითებული სტანდარტების არარსებობის გამო. ამიტომ, Ktrans-ისა და Kep-ის პრაქტიკული კლინიკური პროგრამები მნიშვნელოვნად შემლუდულია ამ ეტაპით. ამის საპირისპიროდ, კლინიკაში HPI-ს აქვს მითითების სტანდარტი. ნორმალური პოპულაციის HPI არის დაახლოებით 0.2-0.3, საშუალო მარჩვენებელი 0.25 და ის მნიშვნელოვნად განსხვავდება სტადიების ღვიძლის ფიბროზს შორის. უფრო მეტიც, ამ ინდექსზე თითქმის არ აისახა ინსტრუმენტების ტიპები და მოდელები, სკანირების პარამეტრები და პერფუზიის ანალიზის პროგრამული უზრუნველყოფა. ამ კვლევის შედეგად, ჩვენ აღმოვაჩინეთ, რომ HPI-ს ჰქონდა ყველაზე მაღალი დიაგნოსტიკური ეფექტურობა, მაღალი Youden ინდექსით - 0,905. ამიტომ, გონივრულია ვიფიქროთ, რომ HPI არის ყველაზე პერსპექტიული დიაგნოსტიკური რაოდენობრივი ინდექსი, ღვიძლის ფიბროზის შესაფასებლად MR-PWI. HPI და TTP ძლივს იმოქმედა ზოგიერთ ფაქტორზე, როგორცაა კონტრასტული აგენტის კონცენტრაცია, დოზა და ინექციის სიჩქარე. უფრო მეტიც, HPI მარჩვენებელზე გავლენას არ მოახდენს აღჭურვილობის ტიპი და მოდელი, სკანირების პარამეტრები და პერფუზიის ანალიზის პროგრამული უზრუნველყოფა. შესაბამისად, ისინი განიხილებიან, როგორც PWI-ის საუკეთესო რაოდენობრივი და ნახევრად-რაოდენობრივი გამოვლენის ინდიკატორები და მნიშვნელოვან როლს შეასრულებენ ღვიძლის ფიბროზის გამოკვლევის ტექნოლოგიის არაინვზიურ მომავალში. გარდა ამისა, ვინაიდან კორელაციის კოეფიციენტი HPI რაოდენობრივ პარამეტრს და ღვიძლის ფიბროზის სიმძიმესა და ღვიძლის ფიბროზის ინსტალაციის დიაგნოზის Youden-ის ინდექსი ხშირად უფრო მაღალია, ვიდრე ნახევრად-

რაოდენობრივი პარამეტრი TTP, როგორც ჩანს, PWI-ის რაოდენობრივ პარამეტრებს უფრო მაღალი დიაგნოსტიკური ეფექტურობა აქვთ, ვიდრე ნახევრად-რაოდენობრივი პარამეტრებს. რაოდენობრივი პარამეტრები გამოდგება ღვიძლის ფიბროზის ანალიზისა და დიაგნოზის დასადგენად. ამიტომ, მნიშვნელოვანია, გავითვალისწინოთ ადრეული სტადიის ღვიძლის ციროზის შესაძლებლობა, თუ HPI 0,590-ზე უფრო მაღალია, ან TTP 3,595 წთ-ზე უფრო გრძელია. ჩვენი უწყვეტი გამოკვლევის შედეგად შევაფასებთ ადრეული სტადიის ღვიძლის ფიბროზის დიაგნოზირების შესაძლებლობას კლინიკურ პაციენტებში ამ არაინვაზიური მეთოდის გამოყენებით.

**დასკვნები**

შეჯამების სახით, ჩვენ დავადგინეთ ღვიძლის ფიბროზის მოდელი კანამოლგუს ჯიშის მაიმუნებში, რომელიც გამოიყენებოდა MR-PWI რაოდენობრივი (Ktrans, Kep, Ve, Vp, HPI) და ნახევრად-რაოდენობრივი პარამეტრების (TTP, Max Conc, MAX ფერდობი, AUC) ანალიზისთვის, ღვიძლის ფიბროზის სხვადასხვა სტადიაზე. ეს პარამეტრები შეიცვალა ღვიძლის ფიბროზის განვითარებასთან ერთად, მათ შორის, HPI და TTP საუკეთესო გამოვლენის ინდექსები იყო ღვიძლის ფიბროზის რაოდენობრივი და ნახევრად-რაოდენობრივი შეფასებისთვის. მიუხედავად ამ იმედისმომცემი შედეგებისა, HPI და TTP პროგრამები ღვიძლის ფიბროზის კლინიკურ გამოკვლევასა და დიაგნოსტიკაში, საჭიროებს სამომავლო დამტკიცებას.

**აბრევიატურები**

TE: გარდამავალი ელასტოგრაფია (TE); ARFI: აკუსტიკური რადიაციული ძალის იმპულსური გამოსახულება; MRE: მაგნიტურ-რეზონანსული ელასტოგრაფია; MRI: მაგნიტურ-რეზონანსული ვიზუალიზაცია; MR-PWI: მაგნიტურ-რეზონანსული პერფუზიულ შეწონილი ვიზუალიზაცია; HE: ჰემატოქსილინ-ეოზინი; Gd-DTPA: გადოლინიუმ-დიეთილენთრიამინ პენტა-ძმარმჟავა; EES: ექსტრავასკულარული ექსტრაუკრედული სივრცე; TTP: დრო პიკამდე; MAX conc: მაქსიმალური კონცენტრაცია; MAX ფერდობი: მაქსიმალური ფერდობი; AUC : ფართობი კონცენტრაცია-დროის მრუდის ქვეშ; ROC: მიმღების მუშაობის მახასიათებელი; ROI: საინტერესო რეგიონი; SD: სტანდარტული გადახრა; MRS: მაგნიტურ-რეზონანსული სპექტროსკოპია; DWI: დიფუზიით შეწონილი გამოსახულება.

**მადლიერება**

ამ კვლევის სტატისტიკურ ანალიზს დახმარება გაუწია და უხელმძღვანელა გუილინის სამედიცინო უნივერსიტეტის საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის სკოლის ეპიდემიოლოგიისა და ჯანმრთელობის სტატისტიკის დეპარტამენტის პროფესორმა თან შენგკუი.

**ავტორთა წვლილი**

KD-მ და MRL-მა ჩაატარეს კვლევები, მონაწილეობა მიიღეს მონაცემთა შეგროვებაში და შეადგინეს ხელნაწერი. SJL, DCW და WL ჩაატარეს სტატისტიკური ანალიზი და მონაწილეობა მიიღეს მის დიზაინში. XW, RSH და JC ხელი შეუწყეს ხელნაწერის შემუშავებას. ყველა ავტორმა წაიკითხა და დაამტკიცა საბოლოო ხელნაწერი.

**დაფინანსება**

ამ ნამუშევარს მხარი დაუჭირა ჩინეთის ბუნებისმეტყველების ეროვნულმა ფონდმა (81560278), გუანქსის საკვანძო კლინიკური სპეციალიზაციების კონსტრუქციის პროექტმა, გუანქსის უმაღლესი დონის სამედიცინო პერსონალის ტრენინგის“139” სასწავლო პროექტის გეგმამ (G201903023), ეროვნული თანამშრომლების ინოვაციების სუბსიდიების ფონდის პროექტმა და ნანინგის საკვანძო სამედიცინო დისციპლინის მშენებლობის პროექტმა. დამფინანსებლებს არანაირი როლი არ ჰქონიათ სასწავლო დიზაინის, მონაცემთა შეგროვებისა და ანალიზის, გამოქვეყნების გადანყვეტილების ან ხელნაწერის მომზადებაში.

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში**  
**BMC Medical Imaging 21(1) DOI:10.1186/s12880-020-00539-3;**

# გახანგრძლივებული გამოთავისუფლების პირფენიდონის სარგებელი ღვიძლის ფიბროზის მქონე პაციენტებში და სტანდარტული მკურნალობა: PROMETEO კვლევა

ჯორჯ ლუის პუ, ღვიძლის დაავადებების შემსწავლელი მექსიკური ჯგუფი, მექსიკო სითი, მექსიკა  
ალდო ტორე, ნუტრიციოლოგიისა და მედიცინის ეროვნული უნივერსიტეტის გასტროენტეროლოგიური განყოფილება, მეხიკო, მექსიკა  
ხუან რამონ აგილარ-რამირესი, ღვიძლის დაავადებების შემსწავლელი მექსიკური ჯგუფი, მექსიკო სითი, მექსიკა  
მაურიციო კრუზი, მექსიკის ნაციონალური უნივერსიტეტის გენეტიკისა და ბიოსტატისტიკის კათედრა, მექსიკო სითი, მექსიკა

Jorge Luis Poo, Aldo Torre, Juan Ramón Aguilar-Ramírez, Mauricio Cruz

## აბსტრაქტი

პირფენიდონის (PFD), პერორალური ანტიფიბროზული პრეპარატის, ფონი და მიზნები ავტორიზებულია EMA-ის და FDA-ის მიერ, ფილტვის იდიოპათიური ფიბროზის სამკურნალოდ. რამდენიმე კვლევა ეხებოდა მის გამოყენებას ღვიძლის პროგრესირებადი ფიბროზის (ALF) დროს. ჩვენ შევასეთ განგრძობითი გაშვების ფორმულა (PR-PFD) პლიუს სტანდარტული მოვლა ALF-ის პროგრესირების დროს.

მეთოდები მოხდა 12 ცენტრიდან 281 ALF პაციენტის სკრინინგი, რომლებიც იღებდნენ PR-PFD-ს (600 მგ დღეში ორჯერ); 122-ს დასრულებული ჰქონდა 1-წლიანი მკურნალობა. ამასთან, 74 პაციენტი იღებდა მხოლოდ სტანდარტული მოვლის სქემას. საშუალო ასაკი იყო  $64 \pm 12$  წელი, 58% მდებარეობითი სქესის. 43.5%-ს ჰქონდა ღვიძლის გაცხიმოვნება (NAFLD), 22.5%-ს ვირუსული ჰეპატიტი C (VHC), 17%-ს ავტოიმუნური ჰეპატიტი (AIH), და 17%-ს - ღვიძლის ალკოჰოლური დაავადება (ALD). საწყისი F4 ფიბროზი იყო 74%-ში და F3 - 26%-ში. ანტიფიბროზული ეფექტები ფასდებოდა გარდამავალი ელასტოგრაფიით (Fibroscan®) და Fibro Test-ით (FT); ციტოკინებისა და PFD პლაზმის დონეები ექვემდებარებოდა დაკვირვებას და ფასდებოდა სიცოცხლის ხარისხი.

შედეგები ჩვენ აღმოვაჩინეთ ფიბროზის მნიშვნელოვანი შემცირება PR-PFD პაციენტებში 35%-ით და მხოლოდ 4.1% - არა-PR-PFD პაციენტებში. ჩაიღდა-პიუს ქულა გაუმჯობესდა 29.7%-ში. ბიოქიმიური მაჩვენებლები სტაბილურად შენარჩუნდა; 40.6%-ით და 43.3%-ით შემცირდა ალტ ან ასტ, შესაბამისად. TGFβ1-ის (პგ/მლ) დონეები უფრო დაბალი იყო PFD-ით ნამკურნალე პაციენტებში. PFD-ის შრატის კონცენტრაცია (მკ/მლ) უფრო მაღალი იყო ( $8.2 \pm 1.7$ ) ფიბროზის რეგრესიის პროფილის

(FRP) მქონე პაციენტებში, ფიბროზის პროგრესიის პროფილის (FPP) მქონე პაციენტებთან შედარებით ( $4.7 \pm 0.3$  მკ/მლ,  $p < 0.01$ ). 12%-ში მოხსენებული იყო გარდამავალი წვა ან გულისრევა და 7%-ში - ფოტომგრძობელობა. სიცოცხლის ხარისხი (Euro-QoL შკალა) გაუმჯობესდა  $62 \pm 5$ -დან  $84 \pm 3$ -მდე ( $p < 0.001$ ) და  $32 \pm 3$ -დან  $42 \pm 2$ -მდე ( $p < 0.008$ ) (FACIT შკალა).

დასკვნები PR-PFD ეფექტური და უსაფრთხოა ALF-ის დროს და უკავშირდება დამატებელ ანტიფიბროზულ ეფექტებს.

კვლევის რეგისტრაცია კლინიკური კვლევის ნომერი: NCT04099407.

საკვანძო სიტყვები პირფენიდონი · განგრძობითი გაშვების პირფენიდონი · ფიბროზი · ფიბროზი-რეგრესია · ფიბროზი-პროგრესირება · ციროზი · ღვიძლი · ანტიფიბროზული · ელასტოგრაფია · ფიბროტესტი

## შესავალი

დადგენილი ღვიძლის პროგრესირებადი ფიბროზი (ALF) მიიჩნევა პროგრესირებად დაავადებად, გამოწვეულია რამდენიმე ეტიოლოგიით, რომელსაც მარეგულირებელი ორგანოების მხრიდან არ აქვს დამტკიცებული განსაზღვრული მკურნალობა. კარგადაა დამტკიცებული, რომ მანამ, სანამ დაზიანება არ დაიბლოკება ან განეიტრალდება, პაციენტების უმრავლესობას აწუხებს გართულებები, ღვიძლის უკმარისობის და ჰეპატოცელულარული კარცინომის მომატებული რისკის გამო.

მტკიცებულია, რომ ღვიძლის ფიბროზი გარკვეულწილად რეგრესირდება, კარგადაა დოკუმენტირებული, როგორც ექსპერიმენტულ მოდელებში [1, 2], ისე ადამიანის ღვიძლის დაავადების შემთხვევაში [3, 4]. ფიბროზის

რეგრესისთვის, უნდა მოხდეს ფონური ეტიოლოგიის მკურნალობა [5]. იმ დაავადების, რომელიც საფუძვლად უდევს და თანხმლები ფიბროზის რეგრესი უკავშირდება გაუმჯობესებულ კლინიკურ გამოსავლებს. ფიბროზის და ციროზის რეგრესიაც კი ახასიათებს ღვიძლის დაავადების პრაქტიკულად ყველა ფორმას. თუმცა, ჯერჯერობით არაა დადგენილი მკურნალობა, რომელიც თავად ღვიძლის ფიბროზზე მიმართული [6].

PFD არის ანტიფიბროზული პრეპარატი [7], რომელიც დამტკიცებულია და მოპოვებული აქვს კომერციული ავტორიზაცია ევროპაში, იაპონიაში, აშშ-ში, კანადასა და მექსიკაში, ფილტვის იდიოპათიური ფიბროზის სამკურნალოდ (IPF). მექსიკაში, მან მოიპოვა დასტური ALF-ის მკურნალობისთვის. PFD-ს მნიშვნელოვანი კლინიკური ეფექტები აქვს ფორსირებული სასიცოცხლო ტევადობის (FVC) დაქვეითებაში, 6-წუთიანი ფეხით სასიარული დისტანციის ტესტის (6MWT), და სიკვდილობის შემცირებაში, და გაუმჯობესებას აჩვენებს პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის კუთხით, მსუბუქიდან ზომიერამდე IPF-ის მქონე პაციენტებში [8].

PFD-ის (1800-2400 მგ დღეში) მიღება ხდება საკვებთან ერთად [9], და კონკრეტული სქემის დაცვის შემთხვევაში [10], კარგად ატანადია, ყველაზე გავრცელებული გვერდითი ეფექტები იყო დისკომფორტი საჭმლის მომწელებელ სისტემასა და ფოტომგრძობელობა. PFD-ს კეთილსასურველი სარგებელ-რისკის პროფილი აქვს და წარმოადგენს მკურნალობის კარგ ვარიანტს მსუბუქიდან ზომიერამდე IPF-ის მქონე პაციენტებისთვის.

ჩვენი კვლევის დასაბუთებას წარმოადგენდა, მრავალ ორგანოსა და ქსოვილზე კარგად ცნობილი ეფექტების პრეპარატის შეფასება, და კერძოდ, იმ ცოდნის საფუძველზე, რომლითაც PFD ახდენს TGF-β1-ით ინდუცირებული ტიპი I კოლაგენის ჰიპერექსპრესიის შემცირებას [11], ჩვეული ბიოლიკის, რომელიც ჩართულია ღვიძლის ციროზის პათოგენეზში,

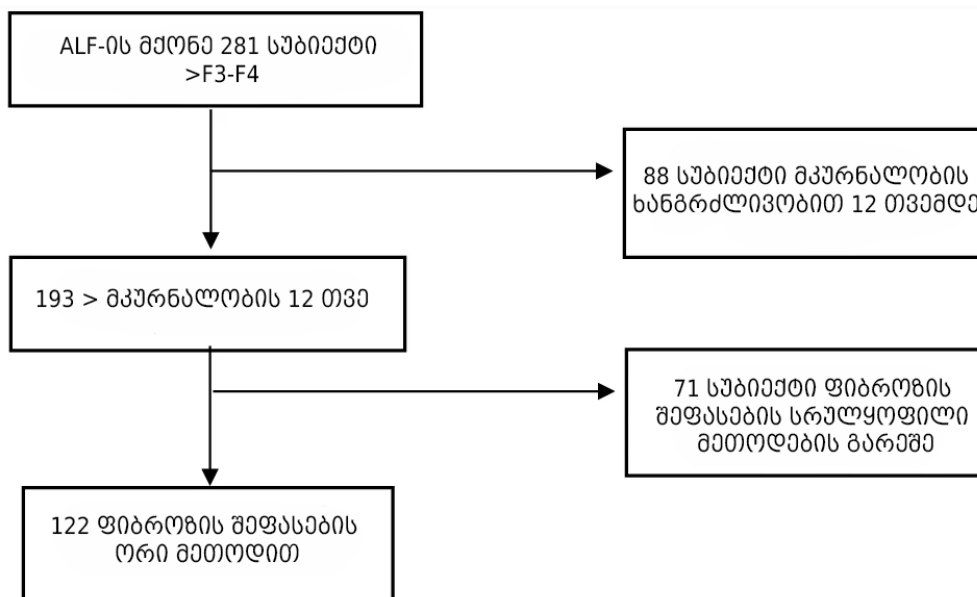
სხვადასხვა ეტიოლოგიის გამო.

ჩვენი კვლევა მიზნად ისახავდა განესაზღვრა, რამდენად PFD-ის ახალი განგრძობითი გაშვების ფორმულით (PR-PFD), რომელიც სპეციალურად შექმნილია ტოქსიკურობის შემცირებისა და სისხლის შრატში მუდმივი დონეების შენარჩუნებისთვის, უფრო მეტი ხანგრძლივობისთვის, სტანდარტული მოვლის თერაპიასთან კომბინაციაში შეიძლება გამოიწვიოს ღვიძლის ფიბროზის შემცირება და შემოგვთავაზოს უფრო კეთილსასურველი სარგებელ-რისკის პროფილი ALF-ის მქონე პაციენტებში.

ჩართვისა და გამორიცხვის კრიტერიუმები

მოხდა ორას ოთხმოცდაერთი პაციენტის იდენტიფიცირება 12 სამედიცინო ცენტრში, რომლებიც მკურნალობდნენ PR-PFD-ით. პაციენტების გამორიცხვა ხდებოდა თუკი ისინი იღებდნენ ჰეპატოტოქსიკურ პრეპარატს, წინა 6 თვის განმავლობაში ჰქონდათ დეკომპენსაცია, ანამნეზში ჰქონდათ ავთვისებიანი სიმსივნე, აქტიური ინფექციური პროცესები, რომლებსაც არ ჰქონდათ თვითშეზღუდული ბუნება, ჰემოლიზი, ალფა-ფეტოპროტეინი > 100 ნგ/ლ, ორსულობა და ალკოჰოლის ან ინტრავენური ნარკომატია წინა წლის განმავლობაში, იყვნენ PR-PFD-ით აქტიურ მკურნალობაზე 12 თვეზე ნაკლები ვადის მანძილზე (n = 88) ან არ ჰქონდათ ფიბროზის საწყისი და საბოლოო გამოშვები (n = 71) (სურ. 1).

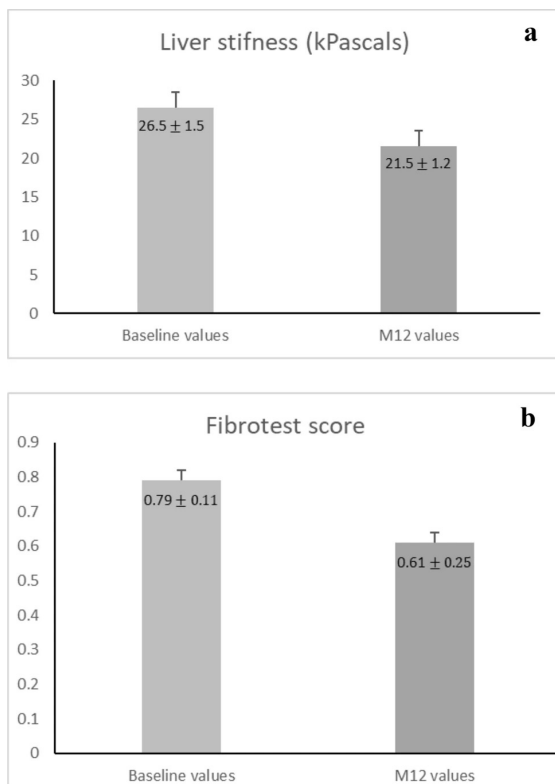
კვლევის ჯგუფი შედგებოდა დარჩენილი 122 პაციენტისგან. მათგან 71 მდებარეობითი სქესის წარმომადგენელი იყო და 51 - მამრობითი. ეტიოლოგია იყო ALD 21 პაციენტში (17%), AIH - 21-ში (17%), HCV - 27 პაციენტში (22%), და NAFLD - 53-ში (43%). HCV-ის მქონე ყველა პაციენტი მანამდე იღებდა მკურნალობას ვირუსული დაავადებისთვის და მაინც ჰქონდა პროგრესირებადი ფიბროზი, მიუხედავად შენარჩუნებული ვირუსული საპასუხო რეაქციისა (SVR) 12 თვის მანძილზე. AIH-ის მქონე ყველა პაციენტი იღებდა პრედნიზონის და/ან აზათიოპრინის



ყველაზე დაბალ შესაძლო დოზას, რათა მოეხდინა დაბალი დონის ნეკროზულ-ანთებითი აქტივობის ან ბიოქიმიური რემისიის ინდუცირება. ჩვენი პაციენტების კოჰორტაში ფიბროზის პროგრესული სტადიის (F3-F4) გათვალისწინებით, არც ერთ მათგანს არ ჰქონია ალტ-ის ან ასტ-ის მაჩვენებლები ორმაგ ULN-ზე მაღალი.

პაციენტების ასაკი იყო 52-76 წელი (საშუალოდ  $64 \pm 12$  წლის). ყველა სუბიექტს ჰქონდა შევსებული სამედიცინო ისტორია, ლაბორატორიული შედეგები, ღვიძლის ულტრაბგერითი კვლევა, და ზედა საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის ენდოსკოპია სანყისზე და 12 თვეზე (M12), ფარმაკოლოგიური ინტერვენციის შემდეგ.

ფიბროზის პროგრესირების შეფასების შეფასების მიზნით, ჩვენ ასევე, შევიყვანეთ ღვიძლის პროგრესირებადი ფიბროზით დაავადებულ პაციენტთა საკონტროლო ჯგუფი ( $n = 74$ ) სტანდარტული მოვლის მკურნალობით. სანყისი დემოგრაფიული და კლინიკური შედეგები პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებენ სტანდარტულ ზრუნვას, პლუს PF-PFD ასახულია ცხრილში 1.



სურ. 2 ა) სტატისტიკური მნიშვნელობა გაანალიზდა სტუდენტების t ტესტით,  $p = 0.023$ , შედარდა სანყისი მაჩვენებლებს. ბ) სტატისტიკური მნიშვნელობა გაანალიზდა სტუდენტების t ტესტით,  $p = 0.0001$ , შედარდა სანყის მაჩვენებლებს

კლინიკური და ლაბორატორიული შეფასება 12 კვირის ინტერვალებით იზომებოდა სისხლის ანალიზები და ღვიძლის ფუნქციის ტესტები

(ბილირუბინი, ალბუმინი, პროთრომბინის დრო გამოხატული INR, შრატის ტრანსამინაზები, გლუკოზა და კრეატინინი). ჩანერილ იქნა პაციენტის სომატომეტრიული გამოშვები (სიმაღლე და სხეულის მასა), სასიცოცხლო ნიშნები და გვერდითი მოვლენების სიხშირე (AE). ღვიძლის ფერმენტები შეფასდა როგორც სტაბილური, გაუმჯობესებული ან გაუარესებული. FT შედეგები გაანალიზდა ცენტრალურ ლაბორატორიაში.

ფიბროზის შედეგების შეფასება და კლასიფიკაცია ფიბროზის რეგრესიის პროფილი (FRP): FT ქულის დაქვეითება 30% -ზე მეტით ან 30% კა-ით ღვიძლის რიგიდულობის გამოშვებაში (LSM) ან METAVIR ქულის 1 ერთეულით შემცირება სანყისი და M12 გამოშვების შედარებისას.

ფიბროზის სტაბილიზაციის პროფილი (FSP): სტაბილური FT შედეგები ან კაა გამოშვები (30%-ზე დაბალი ვარიაციები) ან METAVIR ქულა.

ღვიძლის ელასტოგრაფია

გარდამავალი ელასტოგრაფია (TE) შესრულდა გამოქვეყნებული რეკომენდაციების შესაბამისად [15] Fibro-Scan®M გამოძიების გამოყენებით. LSM გამოიხატებოდა კაა-ში. საიმედოდ ითვლებოდა მხოლოდ მინიმალური დადასტურებული გამოშვების მქონე პროცედურები, წარმატების > 60%-იანი მაჩვენებელი და მედიანური დიაპაზონი <30%. ნახევრად რაოდენობრივი ანალიზი იყენებდა წინასწარ განსაზღვრულ შეკვეთებს, რომლებიც ექვივალენტურია სტანდარტული შეწყვეტისა არაციროზული METAVIR ეტაპებისთვის. F0 (0-5 კაა), F1 (> 5-7.1 კაა), F2 (> 7.1-9.5 კაა), და F3 (> 9.5-12.5 კაა). ციროზული ეტაპები იყო შემდეგი: F4.1-სთვის (> 12.5-20 კაა), F4.2-სთვის (> 20-50 კაა), და F4.3-სთვის (> 50-75 კაა). ფიბროზის მნიშვნელოვანი დაქვეითება/მატება განისაზღვრებოდა როგორც 30%-იანი დაქვეითება/მატება კაა ერთეულებში. ასციტით დაავადებულ პაციენტებს შესთავაზეს რეალურ დროში ჭრის ტალღის მქონე ელასტოგრაფია (Aixplorer, Supersonic Imagine), ამ პაციენტების შეფასების უფრო საიმედო მეთოდი [16].

შედეგები

მთლიანი კვლევის პოპულაციის დიაგრამა ნაჩვენებია სურ. 1-ზე. მხოლოდ 122 ALF-ის მქონე მონაწილის (F3-F4) მიერ დასრულდა საკვლევი მედიკამენტის მიღება მინიმუმ 12 თვის განმავლობაში. როგორც მოსალოდნელი იყო, ღია, რეალურ ცხოვრებაში ჩატარებული კვლევის დროს, ზოგიერთმა პაციენტმა ( $n = 71$ ) არ წარმოადგინა ფიბროზის შეფასების მეთოდები. ამასთან, მკურნალობის განზრახვის (ITT) ანალიზმა აჩვენა, რომ არ არსებობს სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება კვლევაში ჩართულ პაციენტებსა და მათ შორის, ვინც არ შევიდნენ (სანყისი მონაცემები ცხრილი 1-ში).

მასასიათებლები	საკონტროლო ჯგუფი (N = 74)	პირფენიდონის საბოლოო ჯგუფი (n = 122)	პირფენიდონის წინასწარი შერჩევის ჯგუფი (n = 281)
ასაკი (წელი)	59 ± 9	64 ± 12	62 ± 12
მდედრობითი [n (%)]	54 (73%)	71 (58%)	138 (49%)
<b>ციროზის მიზეზი</b>			
HCV [n (%)]	30 (40.5%)	27 (22%)	71 (25.3%)
HCB [n (%)]	0	0	5 (1.8%)
NAFLD [n (%)]	27 (36.5%)	53 (43%)	113 (40.2%)
ALD [n (%)]	8 (11%)	21 (17%)	45 (16.1%)
ავტოიმუნური [n (%)]	9 (12%)	21 (17%)	47 (16.7%)
<b>ფიბროზის METAVIR ქულა</b>			
F3 [n (%)]	3 (4%)	32 (26%)	62 (22%)
F4 [n (%)]	71 (96%)	90 (74%)	219 (78%)
<b>ჩაილდ-პიუს ქულა</b>			
A [n (%)]	68 (96%)	65 (72.2%)	208 (74%)
B [n (%)]	3 (4%)	23 (25.6%)	65 (23%)
<b>ციროზის სტადია</b>			
1 [n (%)]	39 (54.9%)	43 (47.7%)	57 (26.4%)
2 [n (%)]	29 (40.8%)	30 (33.3%)	110 (50.9%)
3 [n (%)]	3 (4.3%)	12 (13.3%)	35 (16.2%)
4 [n (%)]	0	5 (5.7%)	14 (6.5%)
<b>MELD ქულა</b>			
≤ 9	45 (63%)	27 (30%)	130 (46%)
10-19	24 (34%)	63 (70%)	143 (51%)
≥ a 20	2 (3%)	0	8 (3%)

ფიბროზის პროგრესიის პროფილი (FPP): FT ქულა ან კა იზრდება 30%-ზე მეტად ან იზრდება 1 ქულით METAVIR-ში.

	საკონტროლო ჯგუფი (n = 74)	პირფენიდონის ჯგუფი (n = 122)
ღვიძლის რიგიდულობის მიხედვით, ღვიძლის ელასტოგრაფიული გამოშვით		
ფიბროზის პროგრესიის პროფილი (FPP) [n (%)]	13 (17.6%)	22 (18.3%)
ფიბროზის სტაბილურობის პროფილი (FSP) [n (%)]	58 (78.3%)	57 (46.7%)
ფიბროზის რეგრესიის პროფილი (FRP) [n (%)]	3 (4.1%)	43 (35.2%)

ცხრილი 2 ღვიძლის ფიბროზის შეფასება ელასტოგრაფიის მიხედვით



	საკონტროლო ჯგუფი (n=71)		პირფენიდონის ჯგუფი (n=90)	
	საწყისი	საბოლოო	საწყისი	საბოლოო
ჩაილდ-პიუ A	68 (97%)	69 (97%)	65 (72.2%)	75 (83.3%)
ჩაილდ-პიუ B	3 (4)	2 (3%)	23 (25.5%)	15 (16.7%)
ჩაილდ-პიუ C	0 (0%)	0 (0%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)
ჩაილდ-პიუს ქულა	5.3 ± 0.6	5.2 ± 0.5	5.8 ± 1.2	5.7 ± 0.9
MELD რისკის კატეგორიები				
ქულა ≤ 9	45 (63%)	38 (54%)	27 (30%)	33 (36.7%)
ქულა 10-19	24 (34%)	32 (45%)	63 (70%)	55 (61.1%)
ქულა > 20	2 (3%)	1 (1%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)
საშუალო	8.8 ± 3.0	9.3 ± 2.6	10.2 ± 3.1	10.0 ± 3.1

ცხრილი 3 ჩაილდ-პიუს კლასი და MELD შეფასება F4 პაციენტებში

**კლინიკური გამოსავლები**

ას შვიდმა პაციენტმა დაასრულა A სტადიაზე, 15-მ - B სტადიაზე, და 0-მა - C სტადიაზე; 8-ს გაუუმჯობესდა B სტადიიდან A სტადიამდე და 2-ს - C სტადიიდან B/A სტადიამდე (ცხრილი 2). 36-ს (29.5%) დაუქვეითდა ან გაუუმჯობესდა (p < 0.001) და 13-ს (10.7%) მომატებული ან გაუარესებული 1 ქულით, მაშინ, როცა 73-ს (59.8%) იგი სტაბილურად შენარჩუნდა.

უფრო მაღალმა რაოდენობამ დაასრულა 1-ლი ჯგუფის MELD ქულით (≤ 9), და მხოლოდ 2-მა (1.6%) მოახდინა პროგრესირება > 20-მდე (ცხრილები 3 და 4); 88 (72.1%) სტაბილურად შენარჩუნდა, 16 (13.1%) გაუარესდა, და 18-ს (14.8%) გაუუმჯობესდა MELD ქულა.

**ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები**

12 თვის განმავლობაში და უწყვეტი მკურნალობის დროს გამოძიებული PFD პლაზმური კონცენტრაციები იყო 6.7 ± 0.78 მკგ/მლ პრეპარანდრიალურად და 8.9 ± 0.74 მკგ/მლ პოსტ-პრანდრიალურად, რაც ასახავს პრეპარატის სტაბილურ დონეებს. აღსანიშნავია, რომ FRP პაციენტებს უფრო მაღალი PDF პლაზმის დონეები ჰქონდათ უმჯობე (8.2 ± 1.7 მკგ/ლ), FSP-სთან (6.2 ± 1.4 მკგ/ლ, p < 0.05) ან FPP პაციენტებთან შედარებით (4.7 ± 0.3 მკგ/ლ, p < 0.001). დელტა მაჩვენებლები უმჯობე და ჭამიდან 2 საათში უფრო დაბალი იყო FRP პაციენტებში (ცხრილი 7).

**უსაფრთხოების პროფილი**

**გადარჩენის მრუდი**

ჩატარდა PF-PFD პოპულაციის მთლიანი პოპულაციის მკურნალობის განზრახვის ანალიზი, მაშინაც კი, თუ მათ არ დაუმთავრებიათ 12-თვიანი მკურნალობის პერიოდი ან მთელი შეფასება (281 პაციენტი). დაიღუპა 8: 4 არ უკავშირდებოდა ღვიძლს; 1 განვითარდა საყლაპავის მასიური სისხლდენის შედეგად; 3 გამონეწველი იყო პროგრესული ღვიძლის უკმარისობით. საკვლევე ჯგუფში დაიღუპა 0 ადამიანი.

**სიცოცხლის ხარისხი**

75 თვითმოსწენებული კითხვარის საფუძველზე, სიცოცხლის ხარისხის შკალა გაუმჯობესდა 62 ± 5-დან 84 ± 3-მდე (p < 0.001) და FACIT შკალა - 32 ± 3-დან 42 ± 2-მდე (p < 0.008).

**დისკუსია**

ეს პირველი, რეალური ცხოვრების, მულტიცენტრული, ღია ეტიკეტიანი კვლევა აჩვენებს PR-PFD-ის

მნიშვნელოვან ეფექტს ALF-ის შემცირებაში. მნიშვნელოვანი სასარგებლო ეფექტი, ასევე, აღინიშნა რამდენიმე კლინიკურ, ბიოქიმიურ და მოლეკულურ პარამეტრში.

იმის გამო, რომ საკვების არსებობა მნიშვნელოვნად ამცირებს PFD-ის შენთვის ხარისხს [20], ყველა მონაწილეს დაევალა მედიკამენტების მიღება საკვების მიღების შემდეგ, რათა შეამცირონ ცნობილი გვერდითი ეფექტები. ჩვენ მიერ აღმოჩენილი პლაზმის დონე არ მიუთითებს შთანთქმის ინჰიბიტორულ ეფექტზე FFP პაციენტებში, არამედ განსხვავებულია ღვიძლის მეტაბოლიზმი. PFD-ის დაახლოებით 60% უკავშირდება პლაზმის ცილებს, განსაკუთრებით ალბუმინს [11], რაც მსგავსი დონის პირობებში ნაპოვნი იქნა FPP და FRP პაციენტებში. მას შემდეგ, რაც პრეპარატი 50%-მდე მეტაბოლიზდება ღვიძლის CYP1A2 ფერმენტული სისტემით გამოიყოფა 5-კარბოქსი პირფენიდონი, არააქტიური მეტაბოლიტი, და შესაძლებელია FRP პაციენტებში ჰქონდეს განსხვავებული ფერმენტული აქტივობა. მნიშვნელოვანია გავითვალისწინოთ, რომ ჩვენი პაციენტები არ იყენებდნენ ფლუოქსამინს, ამიოდარონს ან პროპაფენონს, რომლებიც CYP1A2-ის ფერმენტული აქტივობის ინჰიბიტორებად ითვლებოდნენ. ანალოგიურად, ჩვენი ჯგუფი არ იყენებდა ციპროფლოქსაცინს, კიდევ ერთ CYP1A2 ინჰიბიტორს. CYP1A2-ის ზომიერ ინდუქტორებს, მაგალითად, თამბაქოს მონენვას ან ომეპრაზოლს, შეუძლიათ შეამცირონ პრეპარატის ცირკულირებადი პლაზმის დონე [21]. მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენს არცერთ პაციენტს არ ეწოდა თამბაქოს, ზოგი იღებდა PPI-ის. ამის მიუხედავად, არანაირი განსხვავება არ იყო FPP და FRP ქვეჯგუფებს შორის.

რაც შეეხება PFD ფორმულის ვარგისიანობას, რომელიც გამოვიყენეთ ჩვენს კვლევაში, PR-PFD გთავაზობთ ქვედა Cmax და ხანგრძლივ Tmax და ნახევარგამოყოფის პერიოდის ფარმაკოკინეტიკურ პროფილს, სტანდარტული გაშვების PFD-სთან შედარებით [20]. ანტიფიბროზული პრეპარატი პირფენიდონის ფარმაკოკინეტიკა ჩაილდ-პიუს A და B ციროზულ პაციენტებში, ჯანმრთელ თანამოსაკე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ჰეპატოლოგიის ჟურნალი 2016;64: S213-S424) შეიძლება ახსნას ჩვენი კვლევის შესანიშნავი ამტანობა. იმედისმომცემია ის, რომ თვითშეფასების კითხვარებში მითითებულია მნიშვნელოვანი QOL ეფექტურობა, რაც ძირითადად აღწერილია, როგორც ენერჯის გაუმჯობესება და დაღლილობის შემცირება.

*ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში*

PMID: 32813194, PMCID: PMC7561536 DOI: 10.1007/s12072-020-10069-3

# კორონავირუსულ დაავადება 2019 (კოვიდ-19)-თან დაკავშირებული თრომბოემბოლიური დაავადება: მოხსენება ფილტვის ემბოლიის მქონე სამი პაციენტის შესახებ

ჯვერი გუჩიონი, დიაგნოსტიკური რადიოლოგია, ტეხასის ჯანდაცვის მეცნიერებების უნივერსიტეტის ცენტრი ჰიუსტონში, ჰიუსტონი, აშშ  
დენიელ ოკაციონესი, შინაგანი მედიცინა, ჯონ პ. და კეთრინ გ. მაკგოვერნის სამედიცინო სკოლა, ტეხასის ჯანდაცვის მეცნიერებების უნივერსიტეტის ცენტრი ჰიუსტონში, ჰიუსტონი, აშშ  
გაბრიელ ეიზენბერგი, დიაგნოსტიკური რადიოლოგია, ტეხასის ჯანდაცვის მეცნიერებების უნივერსიტეტის ცენტრი ჰიუსტონში, ჰიუსტონი, აშშ  
ერიკა ოდისიო, შინაგანი მედიცინა, ჯონ პ. და კეთრინ გ. მაკგოვერნის სამედიცინო სკოლა, ტეხასის ჯანდაცვის მეცნიერებების უნივერსიტეტის ცენტრი ჰიუსტონში, ჰიუსტონი, აშშ  
Jeffrey Guccione, Daniel Ocazionez, Gabriel Aisenberg, Erika Odisio

## აბსტრაქტი

კოაგულოპათია და თრომბოემბოლიური დაავადება, ფილტვის ემბოლიის (PE) ჩათვლით, კორონავირუსული დაავადება 2019-ის (კოვიდ-19) მოხსენებულ გართულებას წარმოადგენს. მექანიზმი ჯერ სრულად არაა გაგებელი. ჩვენ წარმოგიდგინებთ კოვიდ-19-ის და თანხლები PE-ის მქონე სამ პაციენტს. კატეგორიები: რადიოლოგია, ინფექციური დაავადება, პულმონოლოგია  
საკვანძო სიტყვები: კოვიდ-19, ფილტვის ემბოლია (pe), ფილტვის მწვავე ემბოლია, sars-cov-2, კოაგულოპათია, კოვიდური კოაგულოპათია

## შესავალი

კორონავირუსული დაავადება 2019-ის (კოვიდ-19) პანდემია მეექვსე თვეა გრძელდება მას შემდეგ, რაც პირველად მოხსენებული იყო ადგილობრივად ვუჰანში, ჩინეთში, 2019 წლის 31 დეკემბერს. ამ დაავადების მრავალფეროვან მანიფესტაციებს შორის, მოხსენიდა თრომბოემბოლიური გართულებები, ფილტვის ემბოლიის (PE) ჩათვლით. მიიმე მწვავე რესპირატორული სინდრომი კორონავირუსის 2 (SARS-CoV-2) მქონე 100 პაციენტის ბოლოდროინდელმა კვლევამ, რომლებსაც ჩაუტარდათ CT ანგიოგრაფია PE (CTA-PE) პროტოკოლის ფარგლებში, აჩვენა, რომ 23%-ს ჰქონდა PE [1]. მნიშვნელოვანი გადაფარვა ხდება კოვიდ-19-ის, PE-ის, და ჰიპოქსიური რესპირატორული უკმარისობის მქონე პაციენტების ტიპურ სიმპტომებსა და ლაბორატორიულ მონაცემებს შორის, სეფსისის კონტექსტში. ჩვენ მოგახსენებთ კოვიდ-19-ის მქონე პაციენტების სამ შემთხვევას, რომლებიც გართულებულია PE-ით, რათა დაგეხმაროთ ამ კავშირის ილუსტრირებაში.

## შემთხვევის პრეზენტაცია

### პაციენტი 1

59 წლის ავიახაზების თანამშრომელი მამაკაცი, რომელსაც წარსულში არ ჰქონია სამედიცინო ისტორია, 10-დღიანი ცხელებით, ხველით, სუნთქვის უკმარისობით და ღებინებით. იგი ბოლო ხანებში იმყოფებოდა ევროპასა და აზიაში და ჰქონდა დადასტურებული კოვიდ-19-ის მქონე პაციენტთან კონტაქტი. იგი გადაყვანილ იქნა საავადმყოფოში და მოხდა მისი ტესტირება SARS-COV-2-ზე, რომელიც უარყოფითი იყო; ტესტი განმეორდა საავადმყოფოში ყოფნის მე-5 დღეს, ეჭვის გამო. ტესტის შედეგების მოლოდინის დროს, მას განუვითარდა მოჭერის შეგრძნება გულ-მკერდის არეში და სუნთქვის უკმარისობის გაუარესება მე-6 დღეს, რის გამოც მოხდა მისი გადაყვანა CTA-PE პროტოკოლის მიხედვით.

ეს იყო დემონსტრირებული ქვედა წილოვანი და სევემენტური ფილტვის ემბოლია, მასზე დამოკიდებული სუბპლევრალური მქრქალი ბუნდოვანებით, ემბოლიის განაწილების ადგილას (ნახატი 1).

ქვედა კიდურების ვენური დობლერის ულტრაბგერითი კვლევა (US) უარყოფითი იყო ღრმა ვენების თრომბოზზე (DVT). დაწყებულ იქნა მკურნალობა ჰეპარინით, აზითრომიცინით, და ჰიდროქსიქლოროქინით. მას მე-10 დღეს განუვითარდა ჰიპოქსიური რესპირატორული უკმარისობა, რომელიც ინტუბაციას საჭიროებდა. მალევე, მისი განმეორებითი ტესტი დადებითი იყო SARS-CoV-2-ზე. მე-11 დღეს მას განუვითარდა შუასაყრის ემფიზემა ფართო კანქვეშა ემფიზემითა და მცირე ზომის ბილატერალური პნევმოთორაქსით. დეკომპენსირებული რესპირატორული უკმარისობის გამო, დაწყებულ იქნა ვენურ-ვენური ექსტრაკორპორალური მემბრანული ოქსიგენაცია (ECMO). აქედან მალევე, მოხდა მექანიკური ოქსიგენატორის თრომბოზი, რამაც გამოიწვია შეცვლა და მხარდაჭერი მოვლა.

## დისკუსია

თრომბოემბოლიური დაავადება ავადობისა და სიკვდილობის მნიშვნელოვან მიზეზს წარმოადგენს [2]. არსებობს მრავალი მოხსენება კოვიდ-19-თან დაკავშირებული PE-ის შესახებ [1,3,4]. ასევე, ნანახია სხვა თრომბოემბოლიური გართულებები, მოკარდიუმის ინფარქტის, იშემიური ინსულტის და DVT-ის ჩათვლით [4]. მაგალითად, კოვიდ-19-ის მქონე 88 პაციენტის ანალიზში, Wang et al.-მა აღმოაჩინეს, რომ 19-ს (22%) განუვითარდა DVT [5]. ბოლო ხანებში მოხსენდა, რომ ემპირიულმა ანტიკოაგულაციამ შეიძლება გააუმჯობესოს კოვიდ-19-თან დაკავშირებული კოაგულოპათია (CAC) [6]. კოაგულოპათია კოვიდ-19-ის დროს შეიძლება მრავალფაქტორიანი ეტიოლოგიის იყოს, უკავშირდებოდეს სეფსისს და/ან მხოლოდ SARS-CoV-2-ს [7]. არსებობს მტკიცებულება, რომ CAC-ის მახასიათებლები განსხვავდება სეფსისის არა-SARS-CoV-2-ისეული მიზეზებისგან, დისემინირებული ინტრავასკულარული კოაგულოპათიით (DIC). ერთმა კვლევამ აღმოაჩინა, რომ თრომბოციტოპენია უფრო მსუბუქია CAC-ის დროს, ვიდრე მძიმე პნევმონიისას, სხვა მიზეზების გამო [8]. ამასთან, D-დიმერის დონის მატება ხშირად უფრო მაღალია CAC-ის დროს [9]. პაციენტებს 1 და 2 D-დიმერის პიკური დონეები ჰქონდათ >20 მგ/მლ, მაშინ, როცა მესამე პაციენტის პიკი იყო 8.8 მგ/მლ. ერთმა ბოლოდროინდელი ანგარიში აღწერს უფრო მაღალ სიკვდილობას პაციენტებში, რომლებსაც პოსტიტალიზაციის პროცესში D-დიმერის დონე აქვთ  $\geq 2.0$  მგ/მლ, მიუხედავად იმისა, რომ გაურკვეველია, სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებლის პირდაპირი კავშირი თრომბოემბოლიურ გართულებებთან [10]. ამის საწინააღმდეგოდ, პაციენტს 2 D-დიმერის ძალიან მომატებული დონე ჰქონდა, მაგრამ არ გამხდარა კრიტიკულად ავად და მისი მდგომარეობა გაუმჯობესდა ინტუბაციის ან მექანიკური ვენტილაციის გარეშე. ჩვენი პაციენტებიდან არც ერთს არ ჰქონია კოაგულოპათიის ცნობილი სამედიცინო ისტორია, რისკის ფაქტორები, ან თრომბოემბოლიური დაავადების ისტორია, SARS-CoV-2-ით ინფიცირებამდე.

PE, ჩვეულებრივ, გამოხატულია ქოშინით, ტაქიკარდიით, ხველით და/ან პლევრალური ტკივილით მკედში. ასევე, არსებობს კოვიდ-19-ით გამოწვეული პნევმონიის კარდინალური სიმპტომები და ხშირია მძიმე ბაქტერიული პნევმონიის მქონე პაციენტებში, რაც უკავშირდება შოკს. სიმპტომების ამ გადაფარვამ შეიძლება დააქვეითოს PE-ის კლინიკური ეჭვი. თუმცა, როდესაც ადგილი აქვს დაუდგენელ ობსტრუქციულ შოკს და ახალ ჰემოპტიზს, ეჭვი უნდა იქნას მითანილი PE-ზე [11,12]. კოაგულაციური ტესტების საწყისი სკრინინგი და შემდგომი მონიტორინგი, როგორცაა D-დიმერი, შეიძლება ასევე სასარგებლო იყოს კოაგულოპათიის და PE-ის განვითარების იდენტიფიცირებისთვის, თუმცა, ეს საჭიროებს შემდგომ ვალიდაციას [13].

სამივე პაციენტს ჰქონდა ფილტვის ემბოლია და მქრქალი პერიფერიული ბუნდოვანებები CTA-PE პროტოკოლის მიხედვით ტომოგრაფიებზე. მქრქალი

ბუნდოვანებები ხშირად გვხვდება კოვიდ-19-ით გამოწვეული პნევმონიის დროს, მაგრამ შეიძლება პირდაპირ გამოწვეული იყოს PE-ით [14]. თუკი არ დადგენილა კოვიდ-19-ის დიაგნოზი, ეს აღმოჩენები შეიძლება მხოლოდ PE-ს უკავშირდებოდეს. ამის საწინააღმდეგოდ, თუკი ხდება არაკონტრასტული CT-ის ჩატარება, PE შეიძლება გათვალისწინებული იყოს იმ პაციენტებში, რომლებსაც მქრქალი ბუნდოვანება და ცნობილი კოვიდ-19 აქვთ. ეს განსაკუთრებით შეესაბამება დაავადების ადრეულ პროცესებს, როდესაც ფილტვთან დაკავშირებული გამოვლინებები ნაკლებად გამოხატული. სხვა ტიპური ფილტვისმიერი გამოვლინებები აღწერილია კოვიდ-19-ით გამოწვეული პნევმონიისას, როგორებიცაა წილთაშორისი ძვიდის გასქელება და მოკრინჯვლის შაბლონი, რომლებიც არ გვხვდება ამ შემთხვევებში. პლევრალური ეფუზიები, რომლებიც ნანახია პაციენტებში 1 და 3, ასევე, უჩვეულოა კოვიდ-19-ისთვის, მაგრამ შეიძლება ნანახი იყოს დაავადების პროგრესირებისას და ძალიან ხშირად გვხვდებოდეს PE-სთან ერთად [15].

## დასკვნები

თრომბოემბოლიური დაავადება PE-სთან ერთად, როგორც ჩანს, უკავშირდება მძიმე კოვიდ-19-ს. სწრაფი ამოცნობა მნიშვნელოვანია, მაგრამ დიაგნოზი უნდა გადაიხედოს PE-ის და სეფსისით მიმდინარე კოვიდ-19-ის გადამფარავი კლინიკური ნიშნების გამო. CTA-PE პროტოკოლით შედარება შეიძლება სასარგებლო იყოს შერჩეული პაციენტებისთვის, რომლებიც კლინიკაში შედიან კლინიკური მდგომარეობის გაუარესებით, თრომბოემბოლიური დაავადების და PE-ის გამოსარიცხად.

## დამატებითი ინფორმაცია

ინფორმაციის გამჟღავნება

აღამიანი სუბიექტები: ამ კვლევის ყველა მონაწილისგან მოხდა თანხმობის მიღება. ინტერესთა კონფლიქტი: ICMJE-ის ერთიანი გამჟღავნების ფორმასთან შესაბამისად, ყველა ავტორმა განაცხადა შემდეგის შესახებ: ინფორმაცია გადახდების/ სერვისების შესახებ: ყველა ავტორმა მოახსენა, რომ არ მიუერთა რაიმე ფინანსური მხარდაჭრა რომელიმე ორგანიზაციისგან, გაგზავნილ ნაშრომთან დაკავშირებით. ფინანსური კავშირები: ყველა ავტორმა განაცხადა, რომ მათ ამჟამად არ აქვთ და ბოლო სამი წლის განმავლობაში არ ჰქონიათ ფინანსური კავშირები რომელიმე ისეთ ორგანიზაციასთან, რომელსაც შეიძლება ინტერესი ჰქონდეს აღნიშნულ ნაშრომთან დაკავშირებით. სხვა სახის კავშირები: ყველა ავტორმა განაცხადა, რომ არ აქვთ სხვა სახის კავშირები ან აქტივობები, რომლებსაც შეიძლება გავლენა ჰქონდეთ აღნიშნულ ნაშრომთან.

გამოყენებული ლიტერატურა

## მითი და სინამდვილე ნიმესულიდის შესახებ

ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებების ბუმი 1897 წლიდან იღებს სათავეს და დღემდე გრძელდება. [1] UpToDate-ის მონაცემებით, გასულ 2020 წელს, სპეციალისტთა მიერ ყოველდღიურად 45 მილიონი არასტეროიდული ანალგეტიკი ინიშნებოდა. ამ ციფრს თუ დავუმატებთ ურეცეპტოდ გაყიდული არასტეროიდების ასტრონომიულ რაოდენობას, კიდევ ერთხელ დავრწმუნდებით, რომ ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები სამართლიანად იმსახურებს ყველაზე მოთხოვნი მდიკამენტების რეპუტაციას. [2]

გასული 122 წლის მანძილზე კაცობრიობამ სამეცნიერო და ტექნოლოგიური განვითარების არნახულ დონეს მიაღწია. პროგრესმა საშუალება მოგვცა ერთმანეთისგან გაგვემიჯნა მითი და რეალობა, მაგრამ, მიუხედავად ამისა, უამრავ საკითხთან, და მათ შორის არასტეროიდებთან მიმართებაშიც, კვლავ არსებობს უსაფუძვლო შეხედულებები და სტერეოტიპები, რომელთა გავრცელება საკმაოდ ძვირი უჯდება საზოგადოებას.

აღნიშნული საფრთხის შემცველი ტენდენციების თაობაზე და ტკივილის მართვის კონკრეტულ ასპექტებზე სასაუბროდ ვენჯიეთ თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის (თსსუ) შინაგან დაავადებათა #1 დეპარტამენტის ხელმძღვანელს, თსსუ-ის და ინგოროყვას სახელობის მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების საუნივერსიტეტო კლინიკის შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტის ხელმძღვანელს, საქართველოს შინაგანი მედიცინის კოლეგიის გენერალურ მდივანს, პროფესორ კახაბერ ჭელიძეს.

ბატონო კახაბერ, რა ადგილი უკავია ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდულ საშუალებებს ტკივილის მართვაში?

სპეციალისტებისთვის კარგად არის ცნობილი დაავადებათა გლობალური ტვირთის კვლევის (The Global Burden Of Disease Study 1990-2019) თაობაზე; კვლევისა, რომელიც უკვე 30 წელია სწავლობს 369 დაავადების/ტრავმის ზეგავლენას 204 ქვეყნის პოპულაციაზე. კვლევის უაღრესად მშვენილოვანი შედეგებიდან მხოლოდ ერთ ციფრს მოვიყვან, რომელიც სრულ წარმოდგენას შეგვიქმნის კაცობრიობის გლობალურ ტვირთზე. აღმოჩნდა, რომ გასული 30 წლის განმავლობაში, დედამიწის პოპულაციის მხოლოდ 4.3%-მა იცხოვრა დაავადებების, ტრავმების და მათთან ასოცირებული ახლო თუ შორეული შედეგების ანუ ტკივილისა და ტანჯვის გარეშე (!). როგორც ვხედავთ, ტკივილთან ერთად ცხოვრება კაცობრიობის უმძიმესი ხვედრია, ტკივილის ადეკვატური მართვა კი ამ ტვირთისგან გათავისუფლების ერთადერთი საშუალება. [3,4]

ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები 120 წელზე მეტია წარმატებით გამოიყენება როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკული

ტკივილის მართვაში. ამერიკის დაავადებათა კონტროლის და პრევენციის ცენტრის (NCDC) მონაცემებით, 1988-დან (NHANES III, 1988-1999) 2004 წლამდე (NHANES, 1999-2004), აღინიშნა არასტეროიდების გამოყენების 10%-იანი ზრდა. ბოლო დეკადაში ამ ტენდენციამ კიდევ უფრო ფართო მასშტაბი შეიძინა. [5]

რამ განაპირობა არასტეროიდების ასეთი პოპულარობა და შეინიშნება თუ არა მათ გამოყენებასთან დაკავშირებული გვერდითი მოვლენების სიხშირის ზრდა?

არსტეროიდების პოპულარობის საიდუმლო მათ მძლავრ ანთების საწინააღმდეგო და, აქედან გამომდინარე, ტკივილგამაყუჩებელ პოტენციალშია.

რაც შეეხება კითხვას გვერდითი მოვლენების ზრდის თაობაზე, პასუხი, ერთმნიშვნელოვნად, დადებითია. დიახ, ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებების (განურჩევლად COX-2 სელექციური ინჰიბიტორების უნარისა) მიღებას თან ახლავს არაფატალური თუ ფატალური გვერდითი მოვლენების განვითარების რისკი; თუმცა, ამთავითვე უნდა ითქვას, რომ შემთხვევათა აბსოლუტურ უმრავლესობაში, მკურნალობის გართულებები ასოცირებულია არასტეროიდების უკონტროლო მიღებასთან და არაადეკვატურ დოზირებასთან. ლიტერატურულ მონაცემებს თუ მოვიშველიებთ, ვნახავთ, რომ გასტრო-, ნეფრო- და კარდიოტოქსიკურობის რისკების ზრდა, შესაბამისად, 104%, 35% და 28%-ით, დაკავშირებულია ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებების შეუსაბამოდ მაღალ დოზებთან. [6,7,8]

სამწუხაროდ, ანალგეზიური რეჟიმის შერჩევასა, ხშირად გვაკონწყდება არასტეროიდების ზღურბლოვანი ეფექტის ფენომენი, რომლის მიხედვითაც ამ კლასის თითოეულ წარმომადგენელს აქვს დოზირების კონკრეტული ზღურბლი, რომლის მიღაც დოზის ზრდა აღარ იწვევს ანთების საწინააღმდეგო მოქმედების გაძლიერებას; სამაგიეროდ, დრამატულად ზრდის გვერდითი მოვლენების განვითარების რისკს. [9]

გამოხატული ანთების საწინააღმდეგო ეფექტის და უსაფრთხოების მაღალი პროფილის გარდა, კიდევ რა მოთხოვნას უნდა აკმაყოფილებდეს არასტეროიდული ანალგეტიკი?

ეს გახლავთ სასახსრე ხრტილის დაცვის ანუ ქონდროპროტექტორული უნარი, რომლითაც, უპირატესად, გამოირჩევიან ე.წ. „კოქსიბები“ ანუ ციკლოოქსიგენაზა 2-ის (COX-2) სელექციური ინჰიბიტორები.

ტრადიციული, ანუ არასელექციური, ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებების გარკვეული ნაწილი ხრტილოვანი ქსოვილის დამაზიანებელი მოქმედებით ხასიათდება, ნაწილი კი ქონდრონეიტრალურია. თუმცა, ე.წ. „ტრადიციულებს“ შორისაც არის გამოჩენილი, უპირატესად COX-2-ის მინიპირებული ნიმესულიდის სახით, რომელშიც ჰარმონიულად არის შერწყმული მძლავრი

დამტკიცებულია და მოპოვებული აქვს კომერციული ავტორიზაცია ევროპაში, იაპონიაში, აშშ-ში, კანადასა და მექსიკაში, ფილტვის იდიოპათიური ფიბროზის სამკურნალოდ (IPF). მექსიკაში, მან მოიპოვა დასტური ALF-ის მკურნალობისთვის. PFD-ს მნიშვნელოვანი კლინიკური ეფექტები აქვს ფორსირებული სასიცოცხლო ტევადობის (FVC) დაქვეითებაში, 6-წუთიანი ფეხით სასიარული დისტანციის ტესტის (6MWT), და სიკვდილობის შემცირებაში, და გაუმჯობესებას აჩვენებს პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის კუთხით, მსუბუქიდან ზომიერამდე IPF-ის მქონე პაციენტებში [8].

PFD-ის (1800-2400 მგ დღეში) მიღება ხდება საკვებთან ერთად [9], და კონკრეტული სქემის დაცვის შემთხვევაში [10], კარგად ატანადია, ყველაზე გავრცელებული გვერდითი ეფექტები იყო დისკომფორტი საჭმლის მომწელებელ სისტემასა და ფოტომგრძობელობა. PFD-ს კეთილსასურველი სარგებელ-რისკის პროფილი აქვს და წარმოადგენს მკურნალობის კარგ ვარიანტს მსუბუქიდან ზომიერამდე IPF-ის მქონე პაციენტებისთვის.

ამან იგი გახადა სხვა ფიბროზული დაავადებების მიმხედველი კანდიდატი [11]. ამასთან, PFD-ის პოტენციური ტოქსიკურობის შესახებ პრობლემები უნდა მოგვარდეს იმ დაავადებებში, რომლებსაც აქვთ ნაკლები საშიში პროგნოზი/გადარჩენის მაჩვენებლები. ეს განსაკუთრებით ეხება ღვიძლის დაავადების მქონე პაციენტებს, ვინაიდან PFD მეტად მეტაბოლიზდება ღვიძლში, ციტოქრომ P450-ის მეშვეობით. Armendariz-Borunda et al.-მა აჩვენეს, რომ სტანდარტული გაშვების მქონე PFD-ით ნამკურნალებ მსუბუქი ALF-ის მქონე პაციენტებში, ანთება და ფიბროზი 30%-ით მცირდებოდა 12 თვეში [12] და 67%-ით - 24 თვეში, მნიშვნელოვანი მავნე გვერდითი ეფექტების გარეშე [13].

ჩვენი კვლევის დასაბუთებას წარმოადგენდა, მრავალ ორგანოსა და ქსოვილზე კარგად ცნობილი ეფექტების პრეპარატის შეფასება, და კერძოდ, იმ ცოდნის საფუძველზე, რომლითაც PFD ახდენს TGF-β1-ით ინდუცირებული ტიპი I კოლაგენის ჰიპერექსპრესიის შემცირებას [11], ჩვეული ბილიკის, რომელიც ჩართულია ღვიძლის ციროზის პათოგენეზში, სხვადასხვა ეტიოლოგიის გამო.

ჩვენი კვლევა მიზნად ისახავდა განესაზღვრა, რამდენად PFD-ის ახალი განგრძობითი გაშვების ფორმულით (PR-PFD), რომელიც სპეციალურად შექმნილია ტოქსიკურობის შემცირებისა და სისხლის შრატში მუდმივი დონეების შენარჩუნებისთვის, უფრო მეტი ხანგრძლივობისთვის, სტანდარტული მოვლის თერაპიასთან კომბინაციაში შეიძლება გამოიწვიოს ღვიძლის ფიბროზის შემცირება და შემოგვთავაზოს უფრო კეთილსასურველი სარგებელ-რისკის პროფილი ALF-ის მქონე პაციენტებში.

#### პაციენტები და მეთოდები

ეს რეალური ცხოვრების, მულტიცენტრული, ღია ეტიკეტისანი, კონცეფციის მტკიცებულების კვლევა, სტანდარტული მოვლის მკურნალობასთან კომბინაციაში PR-PFD-ით 12 თვიანი მკურნალობის

უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის განსასაზღვრად ღვიძლის ქრონიკული დაავადების მქონე ზრდასრულ პაციენტებში, რომელთა ფიბროზიც პროგრესიებს, ალკოჰოლისგან აბსტინენციის (ALD), 1-წლიანი მდგრადი ვირუსოლოგიური საპასუხო რეაქციის (VHC), ან სტაბილური დაავადების სხვაგვარად შენარჩუნების (NAFLD, AIH) მიუხედავად, ცხოვრების ჯანსაღი წესის რეკომენდაციების ჩათვლით. ფიბროზის სტატუსი განისაზღვრებოდა კლინიკური, ბიოქიმიური, ულტრაბგერითი და ენდოსკოპიური კვლევებით, რომლებიც შეესაბამებოდა ქრონიკულ დაზიანებას და მინიმუმ ორ სხვა არაინვაზიურ მეთოდს, რომლებიც ადასტურებდა ALF-ს (F3-F4).

#### ჩართვისა და გამორიცხვის კრიტერიუმები

მოხდა ორას ოთხმოცდაერთი პაციენტის იდენტიფიცირება 12 სამედიცინო ცენტრში, რომლებიც მკურნალობდნენ PR-PFD-ით. პაციენტების გამორიცხვა ხდებოდა თუკი ისინი იღებდნენ ჰეპატოტოქსიკურ პრეპარატს, წინა 6 თვის განმავლობაში ჰქონდათ დეკომპენსაცია, ანამნეზში ჰქონდათ ავთვისებიანი სიმსივნე, აქტიური ინფექციური პროცესები, რომლებსაც არ ჰქონდათ თვითმზღვრული ბუნება, ჰემოლიზი, ალფა-ფეტოპროტეინი > 100 ნგ/ლ, ორსულობა და ალკოჰოლის ან ინტრავენური ნარკოტიკების წინა წლის განმავლობაში, იყვნენ PR-PFD-ით აქტიურ მკურნალობაზე 12 თვეზე ნაკლები ვადის მანძილზე (n = 88) ან არ ჰქონდათ ფიბროზის საწყისი და საბოლოო გამოვლენები (n = 71) (სურ. 1).

კვლევის ჯგუფი შედგებოდა დარჩენილი 122 პაციენტისგან. მათგან 71 მდებარეობითი სქესის წარმომადგენელი იყო და 51 - მამრობითი. ეტიოლოგია იყო ALD 21 პაციენტში (17%), AIH - 21-ში (17%), HCV - 27 პაციენტში (22%), და NAFLD - 53-ში (43%). HCV-ის მქონე ყველა პაციენტი მანამდე იღებდა მკურნალობას ვირუსული დაავადებისთვის და მაინც ჰქონდა პროგრესირებადი ფიბროზი, მიუხედავად შენარჩუნებული ვირუსული საპასუხო რეაქციისა (SVR) 12 თვის მანძილზე. AIH-ის მქონე ყველა პაციენტი იღებდა პრედნიზონის და/ან აზათიოპრინის ყველაზე დაბალ შესაძლო დოზას, რათა მოეხდინა დაბალი დონის ნეკროზულ-ანთებითი აქტივობის ან ბიოქიმიური რემისიის ინდუცირება. ჩვენი პაციენტების კოჰორტაში ფიბროზის პროგრესული სტადიის (F3-F4) გათვალისწინებით, არც ერთ მათგანს არ ჰქონია ალტ-ის ან ასტ-ის მაჩვენებლები ორმაგ ULN-ზე მაღალი.

პაციენტების ასაკი იყო 52-76 წელი (საშუალოდ 64 ± 12 წლის). ყველა სუბიექტს ჰქონდა შევსებული სამედიცინო ისტორია, ლაბორატორიული შედეგები, ღვიძლის ულტრაბგერითი კვლევა, და ზედა საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის ენდოსკოპია საწყისზე და 12 თვეზე (M12), ფარმაკოლოგიური ინტერვენციის შემდეგ. პაციენტები უარყოფითი იყვნენ ჰეპატოცელულარულ კარცინომაზე (HCC), რაც განისაზღვრებოდა ღვიძლის ულტრაბგერითი კვლევით და ჰქონდათ შემდეგი ლაბორატორიული მაჩვენებლები: ჰემატოკრიტი > 30%, ჰემოგლობინი > 10 გ/დლ, თრომბოციტები > 30 × 10<sup>9</sup>/ლ, ერითროციტები > 3 × 10<sup>9</sup>/ლ, და შრატის

# კონტრასტული ულტრაბგერის როლი, როგორც მეორე რიგის დიაგნოსტიკური მოდალობის, ჰეპატოცელულარული კარცინომის არაინვაზიურ დიაგნოსტიკურ ალგორითმებში

ჰიო-ჯინ კანგი, რადიოლოგიის დეპარტამენტი, სეულის ეროვნული საუნივერსიტეტო საავადმყოფო, სეული, კორეა  
 ჯეონგ მინ ლი, რადიოლოგიის დეპარტამენტი, სეულის ეროვნული უნივერსიტეტის სამედიცინო კოლეჯი, სეული, კორეა  
 ჯეონგ ჰი იუნი, რადიაციული მედიცინის ინსტიტუტი, სეულის ეროვნული უნივერსიტეტის სამედიცინო კვლევითი ცენტრი, სეული, კორეა  
 ჯუნ კუ ჰანი, რადიოლოგიის დეპარტამენტი, სეულის ეროვნული საუნივერსიტეტო საავადმყოფო, სეული, კორეა  
 Hyo-jin Kang, Jeong Min Lee, Jeong Hee Yoon, Joon Koo Han

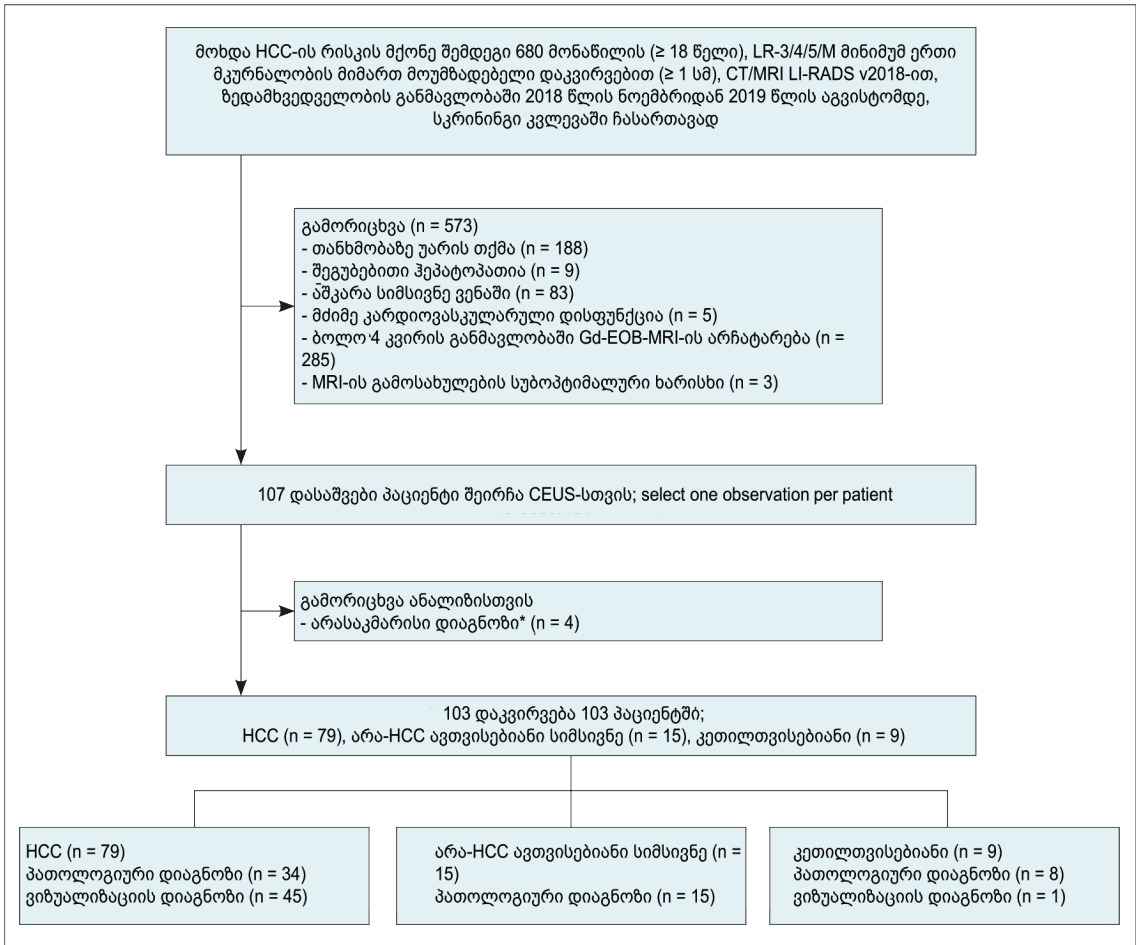
ამოცანა: გამოიკვლიოს კონტრასტულად გაძლიერებული ულტრაბგერითი (CEUS) დიაგნოსტიკური შესრულება და მისი როლი, როგორც მეორე ხაზის გამოსახულების მოდალობისა, გადოქსეტათით გაძლიერებული MRI-ის (Gd-EOB-MRI) შემდეგ, ჰეპატოცელულარული კარცინომის დიაგნოსტიკაში, რისკის ქვეშ მყოფთა ზედამხედველობაში. მასალები და მეთოდები: ჩვენ პროსპექტულად ჩავრთეთ HCC-ის რისკის მქონე მონაწილეები, მკურნალობის მიმართ უპასუხო სოლიდური ჰეპატური დაკვირვებებით ( $\geq 1$  სმ) ღვიძლის ვიზუალიზაციის შესახებ ანგარიშგებისა და მონაცემთა სისტემაში (LR)-3/4/5/M, ზედამხედველობის დროს და ჩავატარეთ Gd-EOB-MRI. ჯამში ას სამი მონაწილე 103 ღვიძლზე დაკვირვებით (საშუალო ზომა, 28.2  $\pm$  24.5 მმ; HCCs [n = 79], არა-HCC ავთვისებიანი წარმონაქმნებით [n = 15], კეთილთვისებიანი წარმონაქმნებით [n = 9]; დიაგნოსტიკური პათოლოგიით [n = 57], ან არაინვაზიური მეთოდით [n = 46]) ჩავრთეთ ამ კვლევაში. მონაწილეები დაექვემდებარნენ CEUS-ს გოგირდის ჰექსაფლუორიდით. შეფასდა არტერიული ფაზის ჰიპერგაძლიერება (APHE) და გამორეცხვა Gd-EOB-MRI-სა და CEUS-ზე. გამორჩეული გამორეცხვა CEUS-ზე განისაზღვრა როგორც მსუბუქი გამორეცხვა კონტრასტული ინექციიდან 60 წამში. Gd-EOB-MRI-ის და CEUS-ის სადიაგნოსტიკო უნარი, როგორც მეორე ხაზის მოდალობა HCC-სთვის, განისაზღვრა ღვიძლის შემსწავლელი ევროპული ასოციაციის (EASL) და კორეის ღვიძლის კიბოს ასოციაციისა და კიბოს ეროვნული ცენტრის გაიდლაინების (KLCA-NCC) შესაბამისად. მაკენმარის ტესტის გამოყენებით შედარდა ორივე გამოსახულების მოდელის დიაგნოსტიკური შესაძლებლობები. შედეგები: CEUS-ის მგრძობელობა (60.8%) Gd-EOB-MRI-ზე დაბალი იყო (72.2%,  $p = 0.06$  EASL-ით; 86.1%,  $p < 0.01$  KLCA-NCC-ით); თუმცა, სპეციფიკურობა იყო 100%. CEUS-ის ჩატარებით Gd-EOB-MRI-ზე დაუსრულებელ დაკვირვებებზე, HCC APHE-ის გარეშე (n = 10) ან გამორეცხვა (n = 12) Gd-EOB-MRI-ზე შემდგომში წარმოადგენდა APHE-ს (80.0%, 8/10) ან გამორჩეული გამორეცხვა (66.7%, 8/12) CEUS-ზე, და მეტი HCCs დიაგნოსტიკა, ვიდრე მხოლოდ Gd-EOB-MRI-ის შემთხვევაში (მგრძობელობა: 72.2% vs. 83.5% EASL-ზე,  $p < 0.01$ ; 86.1% vs. 91.1% KLCA-NCC-ზე,  $p = 0.04$ ). HCC CEUS-ზე ცრუ-დადებითი შემთხვევები არ ყოფილა. დასკვნა: CEUS-ის დამატება Gd-EOB-MRI-ზე, როგორც მეორე რიგის დიაგნოსტიკური მოდალობა, ზრდის HCC დიაგნოზის სიზშირეს, სპეციფიკურობის შეცვლის გარეშე. საკვანძო სიტყვები: ჰეპატოცელულარული კარცინომა; ღვიძლი; მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია; კონტრასტული გაძლიერებული ულტრაბგერითი კვლევა

შესავალი  
 ჰეპატოცელულარული კარცინომა (HCC) არაინვაზიურად შეიძლება დიაგნოსტირდეს, და მკურნალობის დაწყება შეიძლება მოხდეს მხოლოდ ვიზუალიზაციის საფუძველზე, მაღალი პრეტესტის ალბათობისა და HCC გამოსახულების კრიტერიუმების მაღალი პოზიტიურ-პროგნოზული მნიშვნელობის გამო ციროზულ მონაწილეებში (1). ვიზუალიზაცია მნიშვნელოვანია HCC-ის სკრინინგის, მეთვალყურეობის, დიაგნოზის, ინსცენირებისა და მენეჯმენტის დროს (2-4). კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინები, მათ შორის, ღვიძლის დაავადების შემსწავლელი ასოციაციის (AASLD) (1), ღვიძლის შემსწავლელი ევროპული ასოციაციის (EASL) (5) და კორეის ღვიძლის კიბოს ასოციაციისა და კიბოს

ეროვნული ცენტრის (KLCA NCC) (6), გირჩევთ კონტრასტული გაძლიერებულ CT-ს და MRI-ს, HCC-ის დიაგნოსტიკისთვის (7). ამასთან, ეს გაიდლაინები განსხვავდებიან HCC-სთვის კონტრასტული გაძლიერებული ულტრაბგერის (CEUS) გამოყენების შემთხვევაში. AASLD არ მოიცავს CEUS-ს, ხოლო EASL და KLCA-NCC გაიდლაინები გირჩევენ CEUS-ს, როგორც მეორე რიგის დიაგნოსტიკურ მოდალობას. CEUS-მა გოგირდის ჰექსაფლუორიდით აჩვენა, რომ აუმჯობესებს არაინვაზიურ HCC დიაგნოსტიკას, როდესაც საწყისი მოდალობები, როგორებიცაა CECT ან MRI გარეუჯრედული კონტრასტული საშუალებებით ან ჰეპატობილიარული აგენტით, არ აჩვენებს HCC მახასიათებლებს (7, 8). რეალურ დროში გამოსახვით, CEUS მგრძობიარედ

ასახავს არტერიულ ჰიპერვასკულარულობას, ამცირებს ინვაზიური ბიოფსიების კლინიკურ საჭიროებას, რომლებიც სხვაგვარად საჭიროა განუსაზღვრელი კვანძებისთვის (9-11). გარდა ამისა, CEUS საშუალებას იძლევა მოახდინოს დიფერენცირება სისხლძარღვთა ფსევდოლემებისა და ატიპიურად გაძლიერებული HCC-ს შორის, რადგან ეს უკანასკნელი არ ჩანს CEUS-ზე (7, 12-16). ადრე ჩატარებული კვლევების თანახმად, ციროზის დროს მასობრივი ფორმირების ქოლანგიოკარცინომის (CCs) დაახლოებით 50%-ს აღენიშნებოდა არტერიული ფაზის ჰიპერგაძლიერება (APHE), რასაც მოჰყვა გამორეცხვა CEUS-ზე, იწვევს რა HCC-ის არასწორად დიაგნოსტიკას (17, 18). ამასთან, შემდგომმა კვლევებმა (8, 19-21) აჩვენა, რომ ბევრმა HCC-მა აჩვენა APHE, რასაც მოჰყვა გვიანი ( $\geq 60$  წამი) და მსუბუქი გამორეცხვა (22, 23), ხოლო ბევრმა CC-მ აჩვენა APHE, რასაც მოჰყვა ადრეული ( $<60$  წამი) ან აღნიშნული გამორეცხვა (19, 20) CEUS-ზე. ეს დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები ძალზე სპეციფიკურია HCC-ის დიაგნოსტიკისთვის და Terzi et al. (24) იტყობინებიან 98.5% დადებითი პროგნოზირებადი მნიშვნელობის შესახებ HCC დიაგნოზისთვის 1006 რისკის კვანძში (5, 7, 24). გარდა ამისა, CEUS-მა გამოავლინა მაღალი

სპეციფიკა, მგრძობელობის მხოლოდ მცირედი ვარდნა 10-20 მმ-იან კვანძებზე, CECT-ის ან დინამიური MRI-ის თავდაპირველი დაუსაბუთებელი შედეგების შემდეგ (7). ამასთან, დღემდე, არც ერთ კვლევაში არ არის შესწავლილი CEUS-ის სადიაგნოსტიკო მნიშვნელობა MRI-ით გაძლიერების შემდეგ (Gd-EOB-MRI). ჩვენ ვფიქრობდით, რომ CEUS-ს ექნებოდა განსხვავებული დიაგნოსტიკის უნარი Gd-EOB-MRI-სგან და ეს განსხვავება დაეხმარებოდა HCC-ს დიაგნოსტიკაში, Gd-EOB-MRI-ზე დაუსრულებელ დაკვირვებაზე. ამ ჰიპოთეზის შესასწავლად, ჩვენ შევადარეთ მხოლოდ Gd-EOB-MRI და Gd-EOB-MRI-ით დიაგნოსტიკური მარკერები, რასაც მოჰყვა CEUS. აქედან გამომდინარე, ეს კვლევა მიზნად ისახავდა გოგირდის პექსაფლუორიდით CEUS-ის დიაგნოსტიკური უნარის შეფასებას GCC-EOB-MRI-ში დაუსრულებელი დაკვირვების შემდეგ, HCC-ის დიაგნოსტიკისთვის და CEUS-ის, როგორც მეორე ხაზის (Gd-EOB-MRI-ის შემდგომი) როლის დადგენა HCC-ის დიაგნოზში. მასალები და მეთოდები ეს პერსპექტიული კვლევა დამტკიცდა ჩვენი ინსტიტუტის ინსტიტუციური განხილვის საბჭოს მიერ და ყველა მონაწილემ უზრუნველყო წერილობითი



ნახ. 1. კვლევაში ჩართული მონაწილეების ბლოკ-სქემა. \*არასარწმუნო პოსტპათოლოგიური დიაგნოზი (n = 2), ან გრძელვადიანი დინამიკაში დაკვირვების ნაკლებობა ( $\geq 2$  წელი) კეთილთვისებიანობაში დასარწმუნებლად (n = 2). CEUS = კონტრასტით გაძლიერებული ულტრაბგერა, Gd-EOB-MRI = გადიქსეტატით გაძლიერებული MRI, HCC = პეპატოცელულარული კარცინომა, LI-RADS = ლივლის ვიზუალიზაციის შესახებ ანგარიშებისა და მონაცემთა სისტემა, LR = LI-RADS

ინფორმირებული თანხმობა (IRB No. 1807-166-962). მონაწილეები

2018 წლის ნოემბრიდან 2019 წლის აგვისტომდე კვლევაში მონაწილეობდნენ მონაწილეები, რომლებიც აკმაყოფილებდნენ შემდეგ კრიტერიუმებს: ასაკი  $\geq 18$  წელი; HCC-ის რისკის ქვეშ, ღვიძლის ვიზუალიზაციის შესახებ ანგარიშგებისა და მონაცემთა სისტემის (LI-RADS) v2018 მიხედვით (25) (ღვიძლის ციროზი ან ქრონიკული ჰეპატიტი B ვირუსული ინფექცია), და მინიმუმ ერთი, მკურნალობისადმი მგრძობელობის არმქონე სოლიდური ჰეპატური დაკვირვება ( $\geq 1$  სმ) LR-3/4/5/M, CT/MRI LI-RADS v2018-ით CT-ზე ან MRI-ზე. გამორიცხვის კრიტერიუმები იყო უარი თანხმობაზე, შეშუპებული ჰეპატოპათიები, აშკარა სიმსივნე ვენაში მძიმე კარდიოვასკულარული დისფუნქცია, არა Gd-EOB-MRI CEUS-მდე ოთხი კვირით ადრე, და Gd-EOB-MRI-ის სუბოპტიმალური ხარისხი (ნახ. 1, ცხრილი 1). ღვიძლის ციროზი დადასტურდა გარდამავალი ელასტოგრაფიის ჰისტოპათოლოგიური შედეგებით ან სიმკვრივის მნიშვნელობებით (26, 27). როდესაც Gd-EOB-MRI წარმოადგენდა მრავალჯერად დასაშვებ დაკვირვებებს, გაანალიზდა თითო წარმომადგენელი თითო მონაწილეს (28) შემდეგი განსაზღვრული კრიტერიუმების შესაბამისად: 1) დაკვირვება, რომელსაც გააჩნია ღვიძლის ავტომატიზაციის სიმსივნის მაღალი ალბათობა CT / MRI LI-RADS v2018-ის მიხედვით., 2) კანთან ახლოს, 3) უკეთესი ხილვადობა B-რეჟიმში ულტრაბგერით (აშშ), და 4) სიმსივნის მართვადი ზომა ( $< 12$  სმ, აშშ-ის კონვენციური სკანირების დაფარვის გათვალისწინებით).

ას შვიდი მონაწილე მონაწილეობდა ამ კვლევაში. მათ შორის, ოთხი მონაწილე გამოირიცხა არასაკმარისი დიაგნოზისთვის, არასასურველი ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზის მითითებით ( $n = 2$ ), ან არ დააკმაყოფილა HCC-ის არაინვაზიური დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები ( $n = 2$ ). შესაბამისად, ხდებოდა 103 დაკვირვება 103 მონაწილეზე (81 მამაკაცი; საშუალო ასაკი, 63.1 წელი; დიაპაზონი, 21-86 წელი) საბოლოოდ შევიდა ჩვენს კვლევაში (ნახ. 1).

Gd-EOB-MRI-ის მიღება

MRI ჩატარდა 3T (99.0%,  $n = 101$ ) ან 1.5T (1.0%,  $n = 2$ ) სკანირების გამოყენებით (დეტალები იხილეთ დამატებით მასალებში). გამოყენებულ იქნა გადოქსეტატის დინატრიუმის სტანდარტული დოზა (0,1 მლ/კგ) 1 მლ/წმ სიჩქარით, რასაც მოჰყვა 20 მლ-იანი მარილხსნარი. დინამიური თანმიმდევრობისთვის, არტერიული ფაზის მიღება მოხდა კონტრასტული საშუალებების დადამავალი გულმკერდის აორტამდე მისვლიდან 7-8 წამში, რეალურ დროში MR ფლუოროსკოპიული მონიტორინგის გამოყენებით. ამის შემდეგ, მიიღეს 3-განზომილებიანი ცხიმით სუპრესირებული, T1 შეწონილი გრადიენტ-ექო პორტალურ ვენური (PVP), გარდამავალი და ჰეპატობილიარული ფაზა (HBP) 55-65 წამში, 3 წუთში და 20 წუთში კონტრასტული საშუალების ინექციიდან.

მოხდა HCC-ის რისკის ქვეშ შემდეგი 680 მონაწილის

( $\geq 18$  წელი), LR-3/4/5/M მინიმუმ ერთი მკურნალობის მიმართ მოუმზადებელი დაკვირვებით ( $\geq 1$  სმ), CT/MRI LI-RADS v2018-ით, ზედამხვედველობის განმავლობაში 2018 წლის ნოემბრიდან 2019 წლის აგვისტომდე, სკრინინგი კვლევაში ჩასართავად

CEUS კვლევა

CEUS-ს ასრულებდა ამ ორი სტიპენდიანტი რენტგენის სპეციალისტი, რომელსაც ჰქონდა 24 და 8-წლიანი გამოცდილება მუცლის ღრუს ვიზუალიზაციაში აშშ-ში და 11 და 4 წლიანი გამოცდილება CEUS-ში, კონტრასტული სპეციფიკური აშშ პლატფორმის გამოყენებით, კონვენციური სინჯით (დამხმარე მასალები). ოპერატორებს შეეძლოთ აშშ პარამეტრების კორექტირება, რათა დაკვირვებები ოპტიმალურად აესახათ. B-რეჟიმისა და CEUS-ის ყველა სურათი ნაჩვენებია იყო გვერდიგვერდ USG მონიტორზე. აშშ-ს პარამეტრების დეტალები ნაჩვენებია დანართ ცხრილში 1. მცირე ( $< 1.5$  სმ) ან გაურჩეველი დაზიანებისთვის, რეალურ დროში აშშ-ის სურათები შერწყმულია CT/MRI-სთან, ზუსტი გამოკვლევისთვის ( $n = 46$ , 45.5%). გოგირდის ჰექსაფლუორიდი (SonoVue, Bracco) მომზადდა მწარმოებლის რეკომენდაციების შესაბამისად. გოგირდის ჰექსაფლუორიდი (2.4 მლ) ხელით გაუკეთეს ანექსუბიტალური ვენური ხაზის საშუალებით და გამოირიცხა 10 მლ ნორმალური მარილხსნარით. ტაიმერი დაიწყო მარილიანი ხსნარის დასაწყისში (22). მიზნის უწყვეტი CEUS სურათები ჩაიწერა პირველი 60 წამის განმავლობაში კონტრასტული ინექციის შემდეგ, რასაც მოჰყვა წყვეტილი სკანირება ყოველ 15 წამში ყოველ 5 წუთში კონტრასტული საშუალებების მიღებიდან.

გამოსახულების ანალიზი

ორმა ბორდის მიერ სერთიფიცირებულმა რენტგენოლოგმა, შესაბამისად, ღვიძლის MRI-ში 13 და 8-წლიანი გამოცდილებით, CEUS-ში 9 და 4-წლიანი გამოცდილებით, დამოუკიდებლად განიხილეს MR და შეინახეს CEUS სურათები. ისინი თვალის დაფარულნი იყვნენ პათოლოგიის შედეგებზე და კლინიკურ თუ ლაბორატორიულ ინფორმაციაზე; ამასთან, მათ იცოდნენ, რომ საკვლევი პოპულაცია HCC-ის რისკის ქვეშ იყო და მათ მიეცათ თითოეული სამიზნე დაკვირვების ზომა და ადგილმდებარეობა. რეცენზენტებმა შეაფასეს HCC-ის ძირითადი გამოსახულების მახასიათებლების არსებობა (APHE, გამორეცხვა, და კაფსულის შესახედაობა) ასევე, სხვა სახის ავთვისებიანი სიმსივნის მახასიათებლები (სამიზნის გამოჩენა დინამიურ ფაზაზე, მათ შორის APHE რგოლზე) Gd-EOB-MRI-ზე. EASL და KLCANCC გაიდლაინების ძირითადი გამოსახულების მახასიათებლების განმარტება და მათი დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები ჩამოთვლილია ცხრილი 2-ში.



მონაწილეები	n = 103
საშუალო ასაკი	63.1 (21-86)
სქესი	
მამრობითი:მდედრობითი	81:22
ღვიძლის დაავადებების მიზეზი	
B ჰეპატიტის ვირუსი	67 (65)
C ჰეპატიტის ვირუსი	6 (5.8)
ალკოჰოლი	11 (10.7)
სხვა	19 (18.3)
ცნობილი ციროზი	45 (43.7)
ჩაილდ-პიუს კლასიფიკაცია	
A	95 (92.2)
B	8 (7.8)
AFP-ის დონე (ნგ/მლ)*	8.2 (1.1-7466)
PIVKA (მAU/მლ)*	35 (11-43913)
დაკვირვებები	n = 103
ზომა (მმ)	28.2 (11-114)
10-19	58 (56.3)
≥ 20	45 (43.7)
CT/MRI LI-RADS კატეგორია	
LR-3	5 (4.9)
LR-4	21 (20.4)
LR-5	60 (58.3)
LR-M	17 (16.5)
საბოლოო დიაგნოზი	
HCC	79 (76.7)
არა-HCC ავთვისებიანი სიმსივნე	
cHCC-CC	2 (1.9)
IHCC	11 (10.6)
ანგიოსარკომა	1 (1)
მეტასტაზები	1 (1)
კეთილთვისებიანი	
დისპლაზიური კვანძი	3 (2.9)
ადენომა	2 (1.9)
რეგენერაციული კვანძი	1 (1)
ჰემანგიომა	1 (1)
კეროვანი კვანძოვანი ჰიპერპლაზია	1 (1)
ორგანიზებული ჰემატომა	1 (1)
დიაგნოზის საცნობარო სტანდარტი	
პათოლოგიური დიაგნოზი	57 (55.3)
არაინვაზიური	45 (43.7)
გამოსახულების ტიპური მახასიათებლები, 1 წელზე მეტხნიანი სტაბილურობით †	1 (1)

\*მედიანი მანვენტელი, †მხოლოდ ჰემანგიომის დიაგნოსტიკისთვის, რომელიც წარმოდგენილია პერიფერიული გლობულური გაძლიერების შაბლონი CT-სა და MRI-ზე, სტაბილურობით (> 1 წელი). AFP = ალფა ფეტოპროტეინი, cHCC-CC = კომბინირებული ჰეპატოცელულარული ქოლანგიოკარცინომა, HCC = ჰეპატოცელულარული კარცინომა, IHCC = ინტრაჰეპატური ქოლანგიოკარცინომა, LI-RADS = ღვიძლის ვიზუალიზაციის შესახებ ანგარიშებისა და მონაცემთა სისტემა, LR = LI-RADS, PIVKA = პროტეინით ინდუცირებული ვიტამინი K-ის არარსებობის ან ანთაგონისტი პირობებში

გახსენებასთან დაკავშირებული მიკერძობის თავიდან ასაცილებლად, CEUS 2-კვირიანი MRI-ის შემდგომი მიმოხილვისთვის, რეცენზენტებმა ჩაწერეს ვიზუალიზაციის ძირითადი მახასიათებლები, რომელშიც შედის APHE თავისი ნიმუში (ჩარხო vs. არანრფივი და არაპერიფერიული გლობულური), და გამორეცხვის დრო (ადრეული თუ გვიანი) და დონე (მსუბუქი თუ გამობატული). APHE და გამორეცხვის განმარტება წარმოდგენილია ცხრილში 2. HCC CEUS-ზე გამორჩეული გამორეცხვა ეხება მსუბუქ გამორეცხვას კონტრასტული ინექციიდან 60 წამში. HCC-ის არაინვაზიური დიაგნოზის CEUS კრიტერიუმები იყო ღვიძლის დაკვირვება ( $\geq 1$  სმ) არაფრაგნიანი APHE და მსუბუქი გამორეცხვიდან 60 წამის შემდეგ, EASL და KLCA-NCC გაიდლაინების მიხედვით (5, 6, 22).

საცნობარო სტანდარტი

დიაგნოზი ემყარებოდა პათოლოგიას ან დამახასიათებელ გამოსახულების მახასიათებლებს. ორი გამოცდილი პათოლოგიდან ერთმა (17-ზე მეტი და 19-წლიანი გამოცდილებით ღვიძლის პათოლოგიაში) დაადგინა პათოლოგიური დიაგნოზები. HCC-ის რენტგენოლოგიური დიაგნოზისთვის გამოვიყენეთ CECT დასკვნები CT/MRI LI-RADS v2018 საფუძველზე (25). ჰემანგიომა ( $n = 1$ ) დიაგნოსტირებული იქნა CECT-ზე დამახასიათებელი გამოსახულების მახასიათებლებით, რომლებიც ეხებოდა პერიფერიული გლობულური, ცენტრისტალური გამაძლიერებელ ნიმუშს, რომელიც ზომიერად დარჩა სტაბილური დინამიკაში დაკვირვების დროს.

სტატისტიკური ანალიზი

შესაბამისად შედარებულია Gd-EOB-MRI და CEUS დიაგნოსტირებული მაჩვენებლები HCC-სთვის, EASL და KLCA-NCC გაიდლაინების შესაბამისად. ამის შემდეგ, CEUS-ის, როგორც

მეორე რიგის დიაგნოსტიკური მოდალობის როლის სიმულაციისთვის, ყველა დაკვირვება იქნა გამოყენებული EASL და KLANCC-ის დიაგნოსტიკურ ალგორითმებზე: 1) Gd-EOB-MRI-ის შეფასება, როგორც პირველი რიგის დიაგნოსტიკური მოდალობა და 2) CEUS-ის მიერ Gd-EOB-MRI-ზე დაუსრულებელი დაკვირვების შეფასება.

შედარებულია APHE ან გამორეცხვაობის არსებობა chi-square ან Fisher-ის ზუსტი ტესტების გამოყენებით. გამოთვლილია დიაგნოზირების შესაძლებლობა HCC, მგრძობელობის, სპეციფიკისა და CEUS და Gd-EOB-MRI-ის იდენტიფიცირებისათვის და შედარებული იქნა მაკნემარის ტესტის გამოყენებით. ნიმუშის ზომა გამოითვალეს 80%-იანი სიმძლავრით ( $\beta = 0,2$ ) და 5%-იანი მნიშვნელობის დონით ( $\alpha = 0,05$ ), რათა გამოვლინდეს HCC-ის დიაგნოსტიკური მაჩვენებლების სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები CEUS-სა და Gd-EOB-MRI-ს შორის (დამხმარე მასალები). ოპერატორებსა და რეცენზენტს შორის გამოსახულების მახასიათებლების ინტერობერვერული შეთანხმება გაანალიზდა შეწონილი k სტატისტიკის მიხედვით (დამხმარე მასალები). სტატისტიკური ანალიზი შესრულდა MedCalc 16.4 ვერსიის გამოყენებით (MedCalc Software). განიხილეს ორმხრივი p მნიშვნელობები  $<0,05$  მოაზრებულ იქნა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობის აღსადგენად.

მოდალობა	გაიდლაინები	გამოსახულების მახასიათებლები	განმარტება
Gd-EOB-MRI	EASL	APHE	არაბადისებრი გაძლიერება არტერიულ ფაზაში ერთმნიშვნელოვნად უფრო დიდია, ვიდრე ღვიძლი ან მისი ნაწილი
		გამორეცხვა	არა პერიფერიული დროებითი შემცირება მთლიანობაში ან ნაწილობრივ ღვიძლის გაძლიერებულ კომპოზიციურ ქსოვილთან შედარებით, რის შედეგადაც, ხდება პორტალური ვენური ფაზის ჰიპოგაძლიერება
		დიაგნოზი	$\geq 1$ სმ დაკვირვება APHE-ით გამორეცხვით
	KLCA-NCC	APHE	არტერიულ ფაზაში გაძლიერება ერთმნიშვნელოვნად მეტია, მთლიანად ან ნაწილობრივ, ვიდრე ღვიძლი
		გამორეცხვა	არაპერიფერიული დროებითი შემცირება მთლიანობაში ან ნაწილობრივ გაძლიერებული ღვიძლის კომპოზიციასთან შედარებით, რის შედეგადაც ხდება ჰიპოგაძლიერება პორტალური ვენური, შეფერხებული ან ჰეპატობილიარული ფაზის დროს

		დიაგნოზი	≥ 1 სმ-ზე დაკვირვება APHE-ით და გამორეცხვით. ეს კრიტერიუმები უნდა იქნას გამოყენებული მხოლოდ დაზიანების დროს, რომელიც არ გამოხატავს არც გამოხატულ T2 ჰიპერინტენსიურობას და არც ტარგოტოიდულ იერს დიფუზიით შენონილ სურათებზე ან კონტრასტული გაძლიერების თანმიმდევრობით.
CEUS	EASL, KCLA-NCC	APHE	ერთმნიშვნელოვანი გაძლიერება არტერიულ ფაზაში ღვიძლის პარენქიმის მაჩვენებელთან შედარებით და რგოლის მსგავსი ან პერიფერიული გლობულური გაძლიერების არარსებობა
		გამორეცხვა განმარტება	ვიზუალურად შეფასებულია გაძლიერების დროებითი შემცირება მთლიანად ან ნაწილობრივ ღვიძლთან შედარებით, რომელიც იწყება არტერიულ ფაზაში ან შემდეგ და იწვევს ჰიპოენენცირებას
		დრო	ადრეული vs. გვიანი გამორეცხვა: გამორეცხვა დაფიქსირდა 60 წამამდე ან შემდეგ
		ხარისხი	მსუბუქი: დაკვირვებას პარენქიმაზე ნაკლები გაუმჯობესება ჰქონდა, მაგრამ არ მოკლებია კონტრასტს, კონტრასტული ინექციიდან 5 წუთში
			აღსანიშნავი: დაკვირვება პრაქტიკულად მოაკლდა კონტრასტს, კონტრასტული ინექციიდან 2 წუთში
		დიაგნოზი	≥ 1 სმ-ზე დაკვირვება APHE-ით, რასაც მოჰყვება გვიანი (≥ 60 წამი) მსუბუქი ხარისხის გამორეცხვა (გამორჩეული გამორეცხვა)

APHE = არტერიული ფაზის ჰიპერგაძლიერება, CEUS = კონტრასტი გაძლიერებული ულტრაბგერა, EASL = ღვიძლის შემსწავლელი ევროპული ასოციაცია, Gd-EOB-MRI = გაძლიერებული MRI, KCLA-NCC = კორეის ღვიძლის კიბოს ასოციაცია - კიბოს ეროვნული ცენტრი

შედეგები

მონაწილეები და ღვიძლზე დაკვირვება

მონაწილეებს ჰქონდათ ღვიძლის ციროზი (43,7%, 45/103), B ჰეპატიტის ინფექცია (65,0%, 67/103), ან ორივე (8,7%, 9/103) (ცხრილი 1). ამ დაკვირვებების კლინიკობათოლოგიური მახასიათებლები აღწერილია ცხრილში 1. დაკვირვების საშუალო ზომა იყო 28,2 წ 24,5 მმ (დიაპაზონი, 11-114 მმ). დაზიანების სამ მეოთხედზე მეტის 76.7% (79/103) შემთხვევაში დადასტურდა, როგორც HCCs, ხოლო 14.6%-ში (15/103) არა-HCC ავთვისებიანი სიმსივნეები, ხოლო 8.7%-ში (9/103) - კეთილთვისებიანი დაზიანება. არა-HCC ავთვისებიანი დაავადებები ძირითადად ინტრაჰეპატური CC იყო (73.3%, 11/15); ამასთან, ადგილი ჰქონდა კომბინირებულ HCC-CC-ებს, ღვიძლის მეტასტაზები პანკრეასის ნეიროენდოკრინული სიმსივნის გამო და ანგიოსარკომა. კეთილთვისებიანი დაზიანებები (n = 9) მოიცავდა სამ დისპლაზიურ კვანძს, ორ ადენომას, ჰემანგიომას, კეროვან კვანძოვან ჰიპერპლაზიას, რეგენერაციულ კვანძს, და ორგანიზებულ ჰემატომას. ორმოცდაშვიდი სადამკვირვებლო დაზიანება (55,3%) დიაგნოსტირებულია ჰისტოპათოლოგიურად, ქირურგიული (n = 16) ან ბიოფსიის ნიმუშის საფუძველზე (n = 41). ამის საწინააღმდეგოდ, CT / MRI LI-RADS v2018-ის თანახმად, ორმოცდაექვსი სადამკვირვებლო დაზიანებაში (44,7%) დიაგნოსტირებულია ჰემანგიომა (n = 1) და HCC-

სთვის (n = 45) დამახასიათებელი გამოსახულების მახასიათებლების საფუძველზე (1, 25).

Gd-EOB-MRI-ის და CEUS ვიზუალიზაციის ძირითადი მახასიათებლები

103 სადამკვირვებლო დაზიანების ძირითადი გამოსახულების თავისებურებები შეჯამებულია დამატებით ცხრილი 2-ში. CEUS- ში ორი არაღირებული შემთხვევა იყო რეალურ დროში CT / MRI შერწყმის შემდეგაც ცუდი ხმოვანი ფანჯრის გამო (n = 2).

APHE

მნიშვნელოვანი განსხვავება არ ყოფილა APHE-ის დემონსტრირებაში Gd-EOB-MRI-სა და CEUS-ს შორის (72.8% vs. 77.7%, p = 0.33) (დამატებითი ცხრილი 2). არცერთმა HCC-მ არ წარმოადგინა APHE რგოლი CEUS-ზე, ხოლო 5 HCC-მა აჩვენა APHE რგოლი Gd-EOBMRI-ზე (p = 0.06) (ცხრილი 3). 10-დან რვა (80%, 8/10) HCC-მ, რომლებმა არ აჩვენა APHE Gd-EOB-MRI-ზე, შემდგომში აჩვენა APHE, როდესაც მოხდა CEUS-ს გამოყენება (ნახ. 2). დამკვირვებელთაშორისი შეთანხმება APHE შეფასებაზე შესანიშნავი იყო Gd-EOB-MRI-ზე (κ = 0.85) და კარგი იყო CEUS-ზე (κ = 0.72) (ცხრილი 3).

Gd-EOB-MRI							
ღვიძლზე ყველა დაკვირვებით (n = 103)					HCCs (n = 79)		
გამოსახულების მახასიათებლები	არაა APHE (n = 9)	APHE (n = 75)	APHE რგოლი (n = 18)	პერიფერიული გლობულური გაძლიერება (n = 1)	არაა APHE (n = 5)	APHE (n = 69)	APHE რგოლი (n = 5)
არაა APHE (n = 14)	6 (66.7)	6 (8)	3 (16.7)	0 (0)	2 (40)	6 (8.7)	0 (0)
APHE (n = 79)	3 (33.3)	69 (92)	8 (44.4)	0 (0)	3 (60)	63 (87.3)	5 (100)
APHE რგოლი (n = 7)	0 (0)	0 (0)	7 (38.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
პერიფერიული გლობულური გაძლიერება (n = 1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
შესაბამისობის მაჩვენებელი	83 (80.6)				65 (82.3)		

ფრჩხილებში რიცხვები პროცენტულია.

გამორჩეული გამორეცხვა HCC-სთვის Gd-EOB-MRI-მ აჩვენა უფრო გამორჩეული გამორეცხვა ვიდრე CEUS-მ (64.1% vs. 49.5%, p = 0.01) (დამატებითი ცხრილი 2). HCC-ებს შორის, Gd-EOB-MRI-ის 83.8% და CEUS-ის შემთხვევების 64.6% აჩვენა გამორჩეული გამორეცხვები (p = 0.04). არც ერთმა არა-HCC დაკვირვებამ არ აჩვენა გამორჩეული გამორეცხვა CEUS-ზე. გარდა ხუთი HCC-ისა, რომელთაც APHE რგოლი აქვთ Gd-EOB-MRI-ზე, 12 HCC-ს არ წარმოუდგენია გამორეცხვა PVP-ზე Gd-EOB-MRI-ზე. ამ 12 HCC-ს შორის, 8 (66.7%) აჩვენა გამორჩეული გამორეცხვა CEUS-ზე (ნახ. 3). ამასთან, ერთმა HCC-მ HBP დეფექტის გარეშე Gd-EOB-MRI-ზე, აჩვენა გამორჩეული გამორეცხვა CEUS-ზე. დამკვირვებელთაშორის შეთანხმება გამორჩეულ გამორეცხვაზე კარგი იყო Gd-EOB-MRI-ზე (κ = 0.69) და ზომიერი - CEUS-ზე (κ = 0.52). HCC-ის დიაგნოსტიკური შესაძლებლობის დამოუკიდებელი შედარება Gd-EOB-MRI-სა და CEUS-ს შორის Gd-EOB-MRI-ის და CEUS-ის მგრძობელობა, სპეციფიკა და სიმუსტე რისკზე დაკვირვებებს შორის HCC დიაგნოზის დასმისთვის შეჯამებულია ცხრილში 4 და დამატებით ცხრილში 3. CEUS-ის მგრძობელობა უფრო დაბალი იყო ვიდრე Gd-EOB-MRI-ის, KLCA-NCC-ის (60.8% vs. 86.1%, p < 0.01) და EASL გაიდლაინების გათვალისწინებით (60.8% vs. 72.2%, p = 0.06). Gd-EOB-MRI-ის სპეციფიკა EASL გაიდლაინების შესაბამისად იყო 95.8%, ხოლო KLCA-NCC გაიდლაინების მიხედვით - 87.5%. CEUS-მა 100%-იანი სპეციფიკა მოიპოვა, რაც მნიშვნელოვნად აღემატება Gd-EOB-MRI-ს KLCA-NCC გაიდლაინებით არაინვაზიური დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების საფუძველზე (p = 0.04). არა-HCC დაზიანებებს შორის არ იყო ცრუ-დადებითი შემთხვევები CEUS-ზე. CEUS-სთან შედარებით, ერთი იყო (LIRADS ან EASL) და სამი (KLCA-NCC)

ცრუ-დადებითი შემთხვევა Gd-EOB-MRI-ზე, და ამ დაკვირვებებმა CEUS-ის მიერ ხელახლა კატეგორიზდა არა-HCC (ნახ. 4). CEUS-ის დამატებითი როლი Gd-EOB-MRI-ზე ცრუ-დადებით და ცრუ-უარყოფით შემთხვევებში ნაჩვენებია ცხრილში 5 და დამატებით ცხრილში 4. ქვეკვლევის ანალიზი ორმოცდაჩვიდმეტ პათოლოგიურად დადასტურებულ დაკვირვებას შორის, არ არსებობს სტატისტიკური განსხვავება მგრძობელობაში CEUS-სა და Gd-EOB-MRI-ს შორის, KLCA-NCC გაიდლაინებთან (61.8% წინააღმდეგ 73.5%, p = 0.21) ან EASL გაიდლაინებთან მიმართებაში (61.8% vs. 61.8%, p = 0.75). Gd-EOB-MRI-ის სპეციფიკა EASL გაიდლაინების შესაბამისად იყო 95.7%, ხოლო KLCA-NCC გაიდლაინები იყო 86.9%. CEUS-მა 100% -იანი სპეციფიკა მიიღო. CEUS-ის, როგორც მეორე ხაზის მოდალობის, სადიაგნოსტიკო შესაძლებლობა HCC-ის იდენტიფიცირებისთვის, რისკის მქონე დაკვირვებებს შორის EASL გაიდლაინების თანახმად, 21 HCC-ს არ წარმოუდგენია გამოსახულების ნიშნები (APHE და PVP გამორეცხვა) Gd-EOB-MRI-ზე, რომელთაგანაც 9-ს (42.9%) შემდგომში არაინვაზიურად დაუდგინდა HCC, CEUS-ის, როგორც მეორე ხაზის სადიაგნოსტიკო მოდალობის გამოყენებით. KLCA-NCC გაიდლაინების საფუძველზე, 11 HCC-მა არ წარმოადგინა გამოსახულების ნიშნები Gd-EOB-MRI-ზე, რომელთაგანაც 4-ს (36.4%) შემდგომში არაინვაზიურად დაუდგინდა HCC, CEUS-ის გამოყენებით. ამგვარად, მგრძობელობა (EASL, 72.2% vs. 83.5%, p < 0.01; KLCANCC, 86.1% vs. 91.1%, p = 0.04) მნიშვნელოვნად გაიზარდა თითოეულ გაიდლაინში CEUS-ის დამატებით. სპეციფიკურობა არ შეიცვალა CEUS-ის დამატებით (ცხრილი 4). შესაბამისი შემთხვევები წარმოუდგენილია

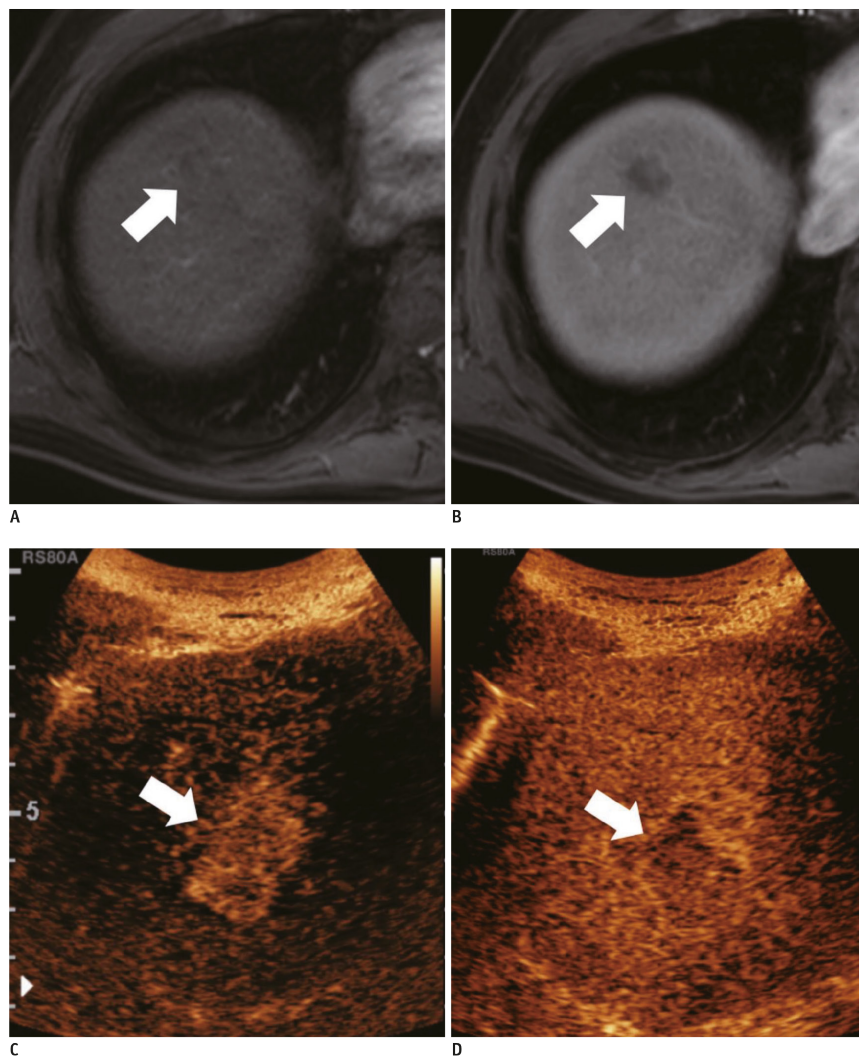
ნახატებზე 3 და 4.

დისკუსია

ამ კვლევაში ჩვენ აღმოვაჩინეთ, რომ CEUS-ის დამატება Gd-EOB-MRI-ზე, როგორც მეორე ხაზის სადიაგნოსტიკო მოდალობა, იწვევს HCC-ის უფრო მეტი შემთხვევის დიაგნოსტიკურებას, სპეციფიკურობის დაქვეითების გარეშე, EASL და KLCA-NCC გაიდლაინების თანახმად. ფაქტობრივად, ჩვენ აღმოვაჩინეთ, რომ HCC-ები APHE-ის (n = 10) ან გამორეცხვის გარეშე (n = 12) Gd-EOB-MRI-ზე შემდგომში წარმოადგენდა APHE-ს (80%, 8/10) ან გამორეცხვას (66.7%, 8/12) CEUS-ზე, და არც ერთ არა-HCC დამიანება არ იყო ნანახი HCC გამოსახულების ნიშნების სახით CEUS-ზე. ეს არ ყოფილა მოულოდნელი, იმის გათვალისწინებით, რომ EASL და KLCA-NCC გაიდლაინების დიაგნოსტიკური ალგორითმი მიუთითებს, რომ CEUS-ს შეეძლო როლის შესრულება სანყისი, დაუსაბუთებელი MRI-

ის შემდეგ (5, 6). წინა კვლევაში ასევე ნათქვამია, რომ პირველი არადამაჯერებელი MRI-ის შემდეგ, CEUS-მა, რომელიც გამოიყენებოდა მეორე გამოსახულების ტექნიკად, აჩვენა გაზრდილი მგრძობელობა სპეციფიკის მხოლოდ მცირედი, 10-20 მმ-ით შემცირებით (7). ჩვენი კვლევის შედეგებმა მხარი დაუჭირა CEUS-ს, როგორც მეორე რიგის დიაგნოსტიკურ მოდალობას, CECT-ს და Gd-EOB-MRI-სთან ერთად, როდესაც სანყისი დიაგნოსტიკური ტესტი უშედეგო იყო.

ნახ. 2. 66 წლის მამაკაცი ქრონიკული ჰეპატიტი B-ით. (A) Gd-EOB-MRI-ის არტერიულ ფაზაზე, ღვიძლის მე -8 სეგმენტში იყო 1.4 სმ-იანი გამაძლიერებელი დაკვირვება (ისარი). ამ დაკვირვებამ (ისარი) წარმოადგინა გამორეცხვა (B) კარის ვენური ფაზისთვის, რაც HCC-ის დიაგნოზისთვის არადამაჯერებელი აღმოჩნდა. CEUS-ზე, (C) 1.6 სმ



ნახ. 2. 66 წლის მამაკაცი ქრონიკული ჰეპატიტი B-ით.

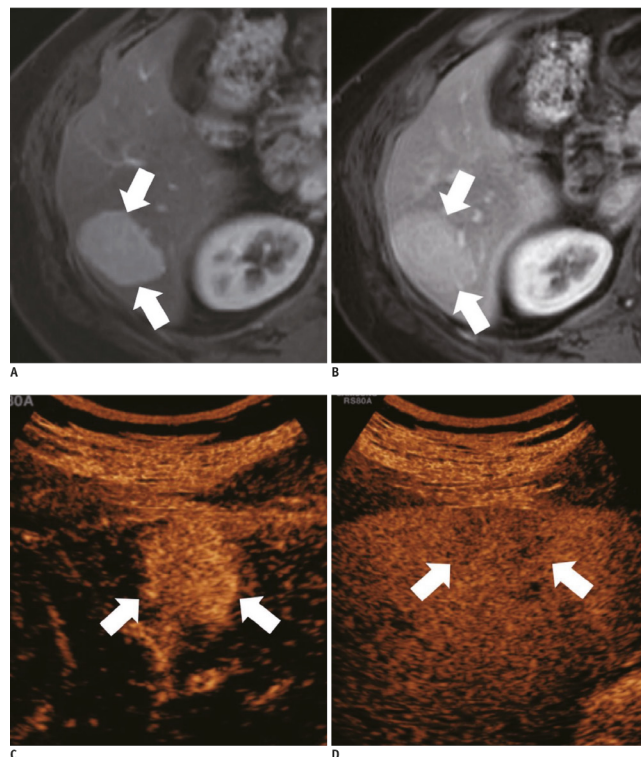
(A) Gd-EOB-MRI-ის არტერიულ ფაზაზე, ღვიძლის მე -8 სეგმენტში იყო 1.4 სმ-იანი გამაძლიერებელი დაკვირვება (ისარი). ამ დაკვირვებამ (ისარი) წარმოადგინა გამორეცხვა (B) კარის ვენური ფაზისთვის, რაც HCC-ის დიაგნოზისთვის არადამაჯერებელი აღმოჩნდა. CEUS-ზე, (C) 1.6 სმ სიგრძის APHE დაკვირვებაზე (ისარი) აღინიშნა მსუბუქი გამორეცხვა, კონტრასტული აგენტის ინექციიდან 87 წამში (D, ისარი). ეს დაკვირვება დასრულდა HCC-ის ასახვის მიზნით, რომელიც ეფუძნებოდა დინამური კომპიუტერული ტომოგრაფიის სურათებს (APHE პორტალური გამორეცხვა) და ალფა-ფეტოპროტეინების დონის ამაღლებას. APHE = არტერიული ფაზის პიპერგაძლიერება

სიგრძის APHE დაკვირვებაზე (ისარი) აღინიშნა მსუბუქი გამორეცხვა, კონტრასტული აგენტის ინექციიდან 87 წამში (D, ისარი). ეს დაკვირვება დასრულდა HCC-ის ასახვის მიზნით, რომელიც ეფუძნებოდა დინამური კომპიუტერული ტომოგრაფიის სურათებს (APHE პორტალური გამორეცხვა) და ალფა-ფეტოპროტეინების დონის ამაღლებას. APHE = არტერიული ფაზის ჰიპერკაძლიერება

ნახ. 3. ღვიძლის მე-6 სეგმენტში 56 წლის მამაკაცი პათოლოგიურად დადასტურებული HCC-ით. Gd-EOB-MRI-ზე, (A) 3.2-სმ APHE დაკვირვება (ისრები) ღვიძლის მე-6 სეგმენტზე ნანახი არ იყო გამორეცხვა (B) პორტული ვენური ფაზის დროს (ისრები), რომელიც არადაამაჯერებელი იყო HCC-ის დიაგნოსტიკისთვის. CEUS-ზე, (C) 3.2-სმ APHE დაკვირვება (ისრები) აღინიშნა მსუბუქი გამორეცხვით 221-ე წამზე, საკონტრასტო აგენტის ინექციიდან (D, ისრები).

ისრები).

შემოთავაზებულია HCC გამოსახულების სხვადასხვა სისტემა, მაგრამ მაინც არსებობს მნიშვნელოვანი ვარიაციები მათ დიზაინში გეოგრაფიულ რაიონებში, სხვადასხვა სამიზნე პოპულაციების, რესურსებისა და მკურნალობის პრაქტიკის გამო (4). ამასთან, იდეალური იქნება იმ ორგანიზაციებისათვის, რომ გამოიყენონ იგივე ლექსიკა, რათა აღწერონ გამოსახულების თვისებები, რომლებიც მიიღება იგივე დიაგნოსტიკური გამოსახულებით მოდალობა (3). მაგალითად, CECT-სა და დინამიკური MRI-სთვის, HCC-ის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები LI-RADS (1, 25), EASL (5), APASL (29), and KLCA-NCC (6) გაიდლაინებში საკმაოდ უნივერსალურია, მაგრამ ისინი მნიშვნელოვნად არ ეთანხმებიან CEUS-ის HCC დიაგნოსტიკურ ალგორითმში ჩართვას. შემოთავაზებულია HCC გამოსახულების სხვადასხვა



ნახ. 3. ღვიძლის მე-6 სეგმენტში 56 წლის მამაკაცი პათოლოგიურად დადასტურებული HCC-ით. Gd-EOB-MRI-ზე, (A) 3.2-სმ APHE დაკვირვება (ისრები) ღვიძლის მე-6 სეგმენტზე ნანახი არ იყო გამორეცხვა (B) პორტული ვენური ფაზის დროს (ისრები), რომელიც არადაამაჯერებელი იყო HCC-ის დიაგნოსტიკისთვის. CEUS-ზე, (C) 3.2-სმ APHE დაკვირვება (ისრები) აღინიშნა მსუბუქი გამორეცხვით 221-ე წამზე, საკონტრასტო აგენტის ინექციიდან (D, ისრები).

სისტემა, მაგრამ მაინც არსებობს მნიშვნელოვანი ვარიაციები მათ დიზაინში გეოგრაფიულ რაიონებში, სხვადასხვა სამიზნე პოპულაციების, რესურსებისა და მკურნალობის პრაქტიკის გამო (4). ამასთან, იდეალური იქნება იმ ორგანიზაციებისათვის, რომ გამოიყენონ იგივე ლექსიკა, რათა აღწერონ გამოსახულების თვისებები, რომლებიც მიიღება იგივე დიაგნოსტიკური გამოსახულებით მოდალობა (3). მაგალითად, CECT-სა და დინამიკური MRI-სთვის, HCC-ის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები LI-RADS

(1, 25), EASL (5), APASL (29), and KLCA-NCC (6) გაიდლაინებში საკმაოდ უნივერსალურია, მაგრამ ისინი მნიშვნელოვნად არ ეთანხმებიან CEUS-ის HCC დიაგნოსტიკურ ალგორითმში ჩართვას.

ჩვენს კვლევაში, CEUS-მა გამოავლინა ნაკლები APHE რგოლი, ვიდრე Gd-EOB-MRI-მ და არცერთ HCC-ს არ დაუდგენია APHE რგოლი CEUS-ზე. ეს შეიძლება განპირობებული იყოს აშშ-ის თანდაყოლილი ზემოქმედებით მიკრობულ ბუშტუკებთან, ვიდრე

MRI-ს მგრძობელობა Gd-ს კონტრასტულ აგენტთან, ასევე, არტერიული ფაზის დროს CEUS-ის უწყვეტ დაკვირვებასთან (11, 30, 31). ამასთან, HCC-ის მსუბუქი და გვიანი ( $\geq 60$  წამი) გამორეცხვა უფრო ნაკლები სიხშირით იყო ნაჩვენებ CEUS-ზე, ვიდრე Gd-EOB-MRI-ზე, რაც სავარაუდოდ იწვევდა CEUS-ის დაბალ მგრძობელობას. ამის საწინააღმდეგოდ, კეთილთვისებიანი ან არა-HCC ავთვისებიანი წარმონაქმნიდან იყო ნაჩვენებ მსუბუქად ან გვიან ( $\geq 60$  წამი) გამორეცხვაზე CEUS-ზე, რაც იწვევდა მაღალ სპეციფიკურობას. მეტიც, ერთი (EASL-ით) და სამი (KLCANCC-ით) ცრუ-დადებითი შემთხვევა Gd-EOB-MRI-ზე ხელახლა კატეგორიზდა როგორც CEUS-ის არა-HCC დაკვირვება.

ჩვენს კვლევაში გამოყენებული CEUS HCC დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები (APHE, რასაც მოჰყვება გვიანი [ $\geq 60$  წამი], მსუბუქი გამორეცხვა) 100% სპეციფიკურობას გვაძლევს. ეს კრიტერიუმები მიღებულია CEUS-ზე LI-RADS v2017 (22), EASL v2018 (5) და KLCANCC v2018 (6). CEUS-ის მიერ 100%-იანი სპეციფიკურობის დადგენა თანხვედრაშია წინა კვლევებთან, სადაც HCC CEUS-ის დახვეწილი კრიტერიუმები უზრუნველყოფს HCC დიაგნოზის სპეციფიკურ და პოზიტიურ-პროგნოზულ მნიშვნელობებს და ავთვისებიანი დაზიანების დიფერენცირების შესაძლებლობებს, მაგალითად, როგორებიცაა ქოლანგიოკარმულიმა ან მეტასტაზები (5, 7, 22, 24). ამასთან, EASL და KLCA-NCC გაიდლაინების თანახმად, თუ საწყისმა დიაგნოსტიკურმა ტესტმა (CT ან MRI) აჩვენა HCC გამოსახულების ნიშანდობლივი მახასიათებლები, მეორე რიგის დიაგნოსტიკური მოდალობის გამოყენება არ არის რეკომენდებული; ამრიგად, CEUS-მა შეიძლება კიდევ უფრო გაზარდა სპეციფიკურობა. ამის მსგავსად, Khalili et al. (32)

იტყობინება, რომ ერთჯერად ვიზუალიზაციას აქვს ორი სპეციფიკური პოზიტიური სკანირების სპეციფიკა, რაც ბევრად ნაკლებია რესურსების გამოყენებით, 1-2 სმ-იანი კვანძებისთვის, რომლებიც გვხვდება HCC მეთვალყურეობაზე. ამასთან, იმის გათვალისწინებით, რომ Gd-EOB-MRI-ში ერთი (EASL) და სამი (KLCA-NCC) ცრუ-დადებითი შემთხვევები გადანაწილდა CEUS-ის მიერ არა-HCC დაკვირვებებზე, შესაძლებელია CEUS-ის ერთდროული გამოყენება HCC-ს დიაგნოსტიკური ტესტისთვის კლინიკურად ღირებული მაღალი სპეციფიკის საჭიროების შემთხვევაში, მაგალითად, ღვიძლის გადანერგვისთვის (33). ვინაიდან HCC CEUS შემოქმედების ეს მკაცრი კრიტერიუმები საჭიროა HCC-ის ასეთი მაღალი სპეციფიკის მისაღწევად, მაგრამ გარდაუვალია მგრძობელობა, საჭიროა შემდგომი კვლევების ჩატარება, რათა მოძებნოთ გამოსახულების მოდალობა მაღალი მგრძობელობით, CEUS და მაღალი სპეციფიკა, კლინიკური სცენარები, გარდა ღვიძლის ტრანსპლანტაციისა (34).

კვლევას აქვს რამდენიმე შეზღუდვა. პირველ რიგში, მცირე ზომის კვლევის ამონარჩევი, განსაკუთრებით, მონაწილეები კეთილთვისებიანი დაზიანებით, წარმოადგენდა შეზღუდვას. ეს ნაწილობრივ იმიტომ მოხდა, რომ კეთილთვისებიანი კვანძების მონაწილეებმა CT ან MRI-ზე ნაჩვენებ ტიპური გამოსახულების მახასიათებლები იშვიათად გადიოდა CEUS-ის ყოველდღიურ კლინიკურ პრაქტიკაში. მეორე - იყო რამდენიმე მონაწილე, რომელთა ვიზუალიზაციის ტესტის შედეგებს იყენებდნენ დიაგნოზის დასადგენად პისტოპათოლოგიური შედეგების გარეშე. ამასთან, HCC არის უნიკალური ნეოპლაზმა, რომლის დიაგნოზირება შესაძლებელია მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში, ტიპური გამოსახულების მახასიათებლების გამოყენებით, და HCC-ით დაავადებული მრავალი პაციენტის მართვა

გაიდლაინები	Gd-EOB-MRI			Gd-EOB-MRI, Then CEUS*			P		
	მგრძობელობა	სპეციფიკურობა	სიზუსტე	მგრძობელობა	სპეციფიკურობა	სიზუსტე	მგრძობელობა	სპეციფიკურობა	სიზუსტე
ყველა (n = 103)									
EASL	72.2 (60.9, 81.7)	95.8 (78.9, 99.9)	0.84 (0.75, 0.90)	83.5 (73.5, 90.9)	95.8 (78.9, 99.9)	0.90 (0.82, 0.95)	< 0.01	N/A	< 0.01
KLCA-NCC	86.1 (76.5, 92.8)	87.5 (67.6, 97.3)	0.87 (0.79, 0.93)	91.1 (82.6, 96.4)	87.5 (67.6, 97.3)	0.89 (0.82, 0.95)	0.04	N/A	0.04
CEUS-ის არაინვაზიური სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები†	CEUS გოგირდის ჰექსაფლუორიდით								
	60.8 (49.1, 71.6)	100 (85.8, 100)	0.80 (0.71, 0.88)						
პათოლოგია დადასტურებულია (n = 57)									
EASL	61.8 (43.6, 77.8)	95.7 (78.1, 99.9)	0.79 (0.66, 0.88)	76.5 (58.8, 89.3)	95.7 (78.1, 99.9)	0.86 (0.74, 0.94)	0.03	N/A	0.01
KLCA-NCC	73.5 (55.6, 87.1)	86.9 (66.4, 97.2)	0.80 (0.68, 0.90)	82.4 (65.5, 93.2)	86.9 (66.4, 97.2)	0.85 (0.73, 0.93)	0.08	N/A	0.04
CEUS-ის არაინვაზიური სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები†	CEUS გოგირდის ჰექსაფლუორიდით								
	61.8 (44.6, 77.8)	100 (85.2, 100)	0.81 (0.68, 0.90)						

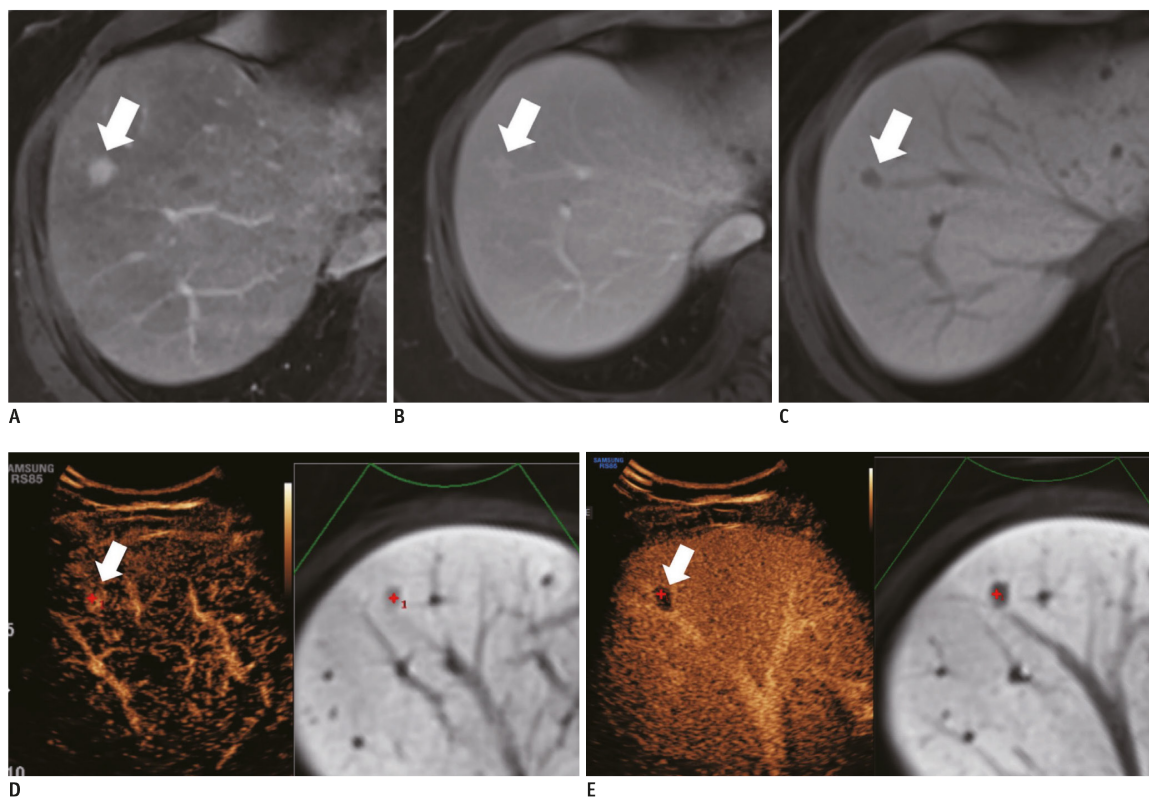
ცხრილი 4. Gd-EOB-MRI-ის დიაგნოსტიკური შესაძლებლობა CEUS-ით, როგორც მეორე ხაზის მოდალობა, სარისკო HCC-ის იდენტიფიკაციისთვის ფრინხილებში რიცხვები 95%-იანი სანდოობის ინტერვალში.\* CEUS შესრულდა, როდესაც MRI-მ წარმოადგინა დასკვნითი გამოსახულების მახასიათებლები HCC-ის არაინვაზიური დიაგნოზისთვის †CEUS-ის არაინვაზიური სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები იყო APHE ( $\geq 1$  სმ) მსუბუქი ან გვიანი ( $\geq 60$  წამი) გამორეცხვით CEUS-ზე LI-RADS v2017, EASL და KCLA-NCC გაიდლაინების მიხედვით.

ხდება პათოლოგიური დადასტურების გარეშე. ღვიძლის მასის ბიოფსია ჩვეულებრივ ტარდება ატიპური მახასიათებლებით დაკვირვებაზე. ამიტომ, შერჩევის მიკერძობის თავიდან ასაცილებლად, ჩვენ ასევე ჩავრთეთ არაინვაზიურად დიაგნოზირებული HCC დინამიური CT-ით. მესამე, ბევრ მონაწილეს ჰქონდა ქრონიკული ჰეპატიტი B, რამაც შეიძლება შემლუდა ჩვენი კვლევის შედეგების ექსტრაპოლაციის მასშტაბი, შესაბამისად, სხვა ეტიოლოგიებთან ერთად მონაწილეობით.

ჩვენს კვლევაში, CEUS-მა გამოავლინა ნაკლები APHE რგოლი, ვიდრე Gd-EOB-MRI-მ და არცერთ HCC-ს არ დაუდგენია APHE რგოლი CEUS-ზე. ეს შეიძლება განპირობებული იყოს აშშ-ის თანდაყოლილი ზემოქმობიარობით მიკრობულ ბუშტუკებთან, ვიდრე MRI-ს მგრძობელობა Gd-ს კონტრასტულ აგენტთან, ასევე, არტერიული ფაზის დროს CEUS-ის უწყვეტ დაკვირვებასთან (11, 30, 31). ამასთან, HCC-ის მსუბუქი და გვიანი ( $\geq 60$  წამი) გამორეცხვა უფრო ნაკლები სისშირით იყო ნანახი CEUS-ზე, ვიდრე Gd-EOB-MRI-ზე, რაც სავარაუდოდ იწვევდა CEUS-ის დაბალ მგრძობელობას. ამის საწინააღმდეგოდ, კეთილთვისებიანი ან არა-HCC ავთვისებიანი წარმონაქმნიდან იყო ნანახი მსუბუქად ან გვიან ( $\geq 60$  წამი) გამორეცხვაზე CEUS-ზე, რაც იწვევდა მაღალ სპეციფიკურობას. მეტიც, ერთი (EASL-ით) და სამი

(KLCANCC-ით) ცრუ-დადებითი შემთხვევა Gd-EOB-MRI-ზე ხელახლა კატეგორიზდა როგორც CEUS-ის არა-HCC დაკვირვება.

ჩვენს კვლევაში გამოყენებული CEUS HCC დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები (APHE, რასაც მოჰყვება გვიანი  $\geq 60$  წამი, მსუბუქი გამორეცხვა) 100% სპეციფიკურობას გვაძლევს. ეს კრიტერიუმები მიღებულია CEUS-ზე LI-RADS v2017 (22), EASL v2018 (5) და KLCANCC v2018 (6). CEUS-ის მიერ 100%-იანი სპეციფიკურობის დადგენა თანხვედრაშია წინა კვლევებთან, სადაც HCC CEUS-ის დახვეწილი კრიტერიუმები უზრუნველყოფს HCC დიაგნოზის სპეციფიკურ და პოზიტიურ-პროგნოზულ მნიშვნელობებს და ავთვისებიანი დაზიანების დიფერენცირების შესაძლებლობებს, მაგალითად, როგორებიცაა ქოლანგიოკარმულიმა ან მეტასტაზები (5, 7, 22, 24). ამასთან, EASL და KLCANCC გაიდლაინების თანახმად, თუ საწყისმა დიაგნოსტიკურმა ტესტმა (CT ან MRI) აჩვენა HCC გამოსახულების ნიშანდობლივი მახასიათებლები, მეორე რიგის დიაგნოსტიკური მოდალობის გამოყენება არ არის რეკომენდებული; ამრიგად, CEUS-მა შეიძლება კიდევ უფრო გაზარდა სპეციფიკურობა. ამის მსგავსად, Khalili et al. (32) იტყობინება, რომ ერთჯერად ვიზუალიზაციას აქვს ღირსი სპეციფიკური პოზიტიური სკანირების სპეციფიკა,



ნახ. 4. ქრონიკული ჰეპატიტი B და პანკრეასის ნეოინფლამატორული სიმსივნის მქონე 58 წლის ქალი. Gd-EOB-MRI-ზე, (A) 1.2-სმ APHE დაკვირვება (ისარი) ღვიძლის მე-8 სეგმენტში წარმოადგენს არა-გამორეცხვას (B) პორტული ვენის ფაზაზე (ისარი) და პიპონტენსივობას (C) პეპატობილარულ ფაზაზე (ისარი). ამგვარად, ეს დაკვირვება არაინვაზიურად დიაგნოსტირებულია, როგორც HCC, კოჩის ღვიძლის კიბოს ასოციაცია და კიბოს ეროვნული ცენტრი გაიდლაინების მიხედვით. CEUS-ზე ულტრაბეგრითი გამოსახულების რეალურ დროში შერწყმის შემდეგ მაკინიტურ-რეზონანსული გამოსახულებაზე, (D) 1.2-სმ APHE დაკვირვება (ისარი), რომელიც აღნიშნულა მანამდე (48 წამი) და აღსანიშნავი გამორეცხვა (E, ისარი), რომელიც ვარაუდობდა ავთვისებიანი სიმსივნეს, HCC-ის მიღმა. ეს დაკვირვება დადასტურდა როგორც ღვიძლის მეტასტაზები პანკრეასის ნეოინფლამატორული სიმსივნისგან.



რაც ბევრად ნაკლებია რესურსების გამოყენებით, 1-2 სმ-იანი კვანძებისთვის, რომლებიც გვხვდება HCC მეთვალყურეობაზე. ამასთან, იმის გათვალისწინებით, რომ Gd-EOB-MRI-ში ერთი (EASL) და სამი (KLCA-NCC) ცრუ-დადებითი შემთხვევები გადანაწილდა CEUS-ის მიერ არა-HCC დაკვირვებებზე, შესაძლებელია CEUS-ის ერთდროული გამოყენება HCC-ს დიაგნოსტიკური ტესტისთვის კლინიკურად ღირებული მაღალი სპეციფიკის საჭიროების შემთხვევაში, მაგალითად, ღვიძლის გადანერგვისთვის (33). ვინაიდან HCC CEUS ზემოქმედების ეს მკაცრი კრიტერიუმები საჭიროა HCC-ის ასეთი მაღალი სპეციფიკის მისაღწევად, მაგრამ გარდაუვალია მგრძობელობა, საჭიროა შემდგომი კვლევების ჩატარება, რათა მოძებნოთ გამოსახულების მოდალობა მაღალი მგრძობელობით, CEUS და მაღალი სპეციფიკა, კლინიკური სცენარები, გარდა ღვიძლის ტრანსპლანტაციისა (34). კვლევას აქვს რამდენიმე შეზღუდვა. პირველ რიგში, მცირე ზომის კვლევის ამონაჩვევი, განსაკუთრებით, მონაწილეები კეთილთვისებიანი დაზიანებით, წარმოადგენდა შეზღუდვას. ეს ნაწილობრივ იმიტომ მოხდა, რომ კეთილთვისებიანი კვანძების

მონაწილეებმა CT ან MRI-ზე ნანახი ტიპური გამოსახულების მახასიათებლები იშვიათად გადიოდა CEUS-ის ყოველდღიურ კლინიკურ პრაქტიკაში. მეორე - იყო რამდენიმე მონაწილე, რომელთა ვიზუალიზაციის ტესტის შედეგებს იყენებდნენ დიაგნოზის დასადგენად პისტოპათოლოგიური შედეგების გარეშე. ამასთან, HCC არის უნიკალური ნეოპლაზმა, რომლის დიაგნოზირება შესაძლებელია მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში, ტიპური გამოსახულების მახასიათებლების გამოყენებით, და HCC-ით დაავადებული მრავალი პაციენტის მართვა ხდება პათოლოგიური დადასტურების გარეშე. ღვიძლის მასის ბიოფსია ჩვეულებრივ ტარდება ატიპური მახასიათებლებით დაკვირვებაზე. ამიტომ, შერჩევის მიკერძოების თავიდან ასაცილებლად, ჩვენ ასევე ჩავრთეთ არაინვაზიურად დიაგნოზირებული HCC დინამური CT-ით. მესამე, ბევრ მონაწილეს ჰქონდა ქრონიკული ჰეპატიტი B, რამაც შეიძლება შეზღუდა ჩვენი კვლევის შედეგების ექსტრაპოლაციის მასშტაბი, შესაბამისად, სხვა ეტიოლოგიებთან ერთად მონაწილეობით.

	Gd-EOB-MRI	
	EASL	KLCA-NCC
HCCs (n = 79)	(-)	(-)
CEUS		
(-)	9 (11.4)	4 (5.1)
(+)	13 (16.5)	7 (8.9)
Non-HCCs (n = 24)	(+)	(+)
CEUS		
(-)	0 (0.0)	0 (0.0)
(+)	1 (4.2)	3 (12.5)

ცხრილი 5. CEUS-ის დამატებითი როლი ცრუ-დადებით და ცრუ-უარყოფით შემთხვევებში Gd-EOB-MRI-ზე ფრჩხილებში რიცხვები პროცენტულია. (+) ეხება არაინვაზიურად HCC დიაგნოზს.

დასკვნის სახით, Gd-EOB-ზე CEUS-ს, როგორც მეორე ხაზის სადიაგნოსტიკო მოდალობის დამატება მნიშვნელოვნად ზრდიდა მგრძობელობას და დიაგნოსტიკურ სიზუსტეს HCC-ის დიაგნოსტიკისთვის, რისკის ქვეშ მყოფ დაკვირვებებში, სპეციფიკურობის ცვლილების გარეშე, EASL v2018 და KLCA-NCC v2018 გაიდლაინების თანახმად. ამიტომ, როდესაც საწყისი დიაგნოსტიკური ტესტი არადამაჯერებელია, ჩვენი დასკვნები მხარს უჭერს CEUS-ს, როგორც მეორე რიგის დიაგნოსტიკურ მოდალობას, CECT ან დინამური MRI-ის შემდეგ.

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში**

Korean J Radiol 2020  
 eISSN 2005-8330  
<https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0973>  
 Korean J Radiol 2020  
 eISSN 2005-8330

# ბილიარული ტრაქტის ფუნქციონალური დარღვევები, მისი დიაგნოსტიკის აქტუალური საკითხები და მკურნალობა

ბესიკ შამუგია  
 უკრაინის სამხედრო-სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა  
 ნადეჟდა ზაიცევა  
 საქალაქო გასტროენტეროლოგიური ცენტრი, კიევი, უკრაინა  
 B. Shamugia, N. Zaitseva

## ბილიარული ტრაქტის დისფუნქციური დარღვევების ტიპები

ბილიარული ტრაქტის დისფუნქციური დარღვევები - კლინიკური სიმპტომების ერთობლიობაა, რომელიც ვითარდება ნაღვლის ბუშტის, სანაღვლე გზების და სფინქტერის მოტორულ-ტონური დისფუნქციის შედეგად. დღესდღეობით ბილიარული ტრაქტის დისფუნქციას ყოფენ 2 ძირითად ტიპად: ნაღვლის ბუშტის დისფუნქციად და ოდის სფინქტერის დისფუნქციად.

ოდის სფინქტერის დისფუნქცია - სფინქტერის ნორმალური შემკუმშველი აქტივობის დარღვევაა, რისი შედეგიცაა ნაღვლის და კუჭქვეშა ჯირკვლის სეკრეტის დინების დარღვევა 12-გოჯა ნაწლავში.

მოსახლეობის მიზანმიმართული, პირდაპირი გამოკვლევის დროს დაახლოებით 4%-ში დგინდება ბილიარული ტრაქტის ფუნქციონალური პათოლოგიები. ნაღვლის გამომტანი გზების დაავადებების სტრუქტურაში, მობრდილ მოსახლეობაში, ბილიარული ტრაქტის პირველადი დისფუნქცია შეადგენს 10-12%-ს, ხოლო ბავშვებში 24%-ს (1-3) განარჩევენ ბილიარული ტრაქტის პირველად და მეორად დისფუნქციას. ბილიარული ტრაქტის პირველადი დისფუნქციის განვითარებაში შესაძლებელია წვლილი მიუძღვოდეს ბავშვთა ფსიქოზებს და პიროვნულ ნევროტიზაციას, ჰორმონულ დისფუნქციას (მენსტრუაციის დასაწყისი), კვების რეჟიმის სისტემატიურ დარღვევას, არაადეკვატურ და არაბალანსირებულ კვებას, უხეში დიეტური „შეცოდებებს“, ბავშვთა ბაქტერიულ და ვირუსულ ინფექციებს და ინტოქსიკაციებს, ჰელმინტოზს, მედიკამენტოზურ ალერგიას.

ბილიარული ტრაქტის მეორადი დისფუნქცია ვითარდება საჭმლის მომნელებელი სისტემის (კუჭის, 12-გოჯა ნაწლავის, წვრილი და მსხვილი ნაწლავის, კუჭქვეშა ჯირკვლის, ნაღვლის ბუშტის და ღვილის) ორგანული დაავადებების, ოპერაციის შემდგომი მდგომარეობების (კუჭის რეზექცია, ანასტომოზების დადება, ვაგოტომია), სხვა ორგანოების და ორგანოთა სისტემების დაავადებების ფონზე განვითარებული პათოლოგიური ვისცერო-ვისცერალური რეფლექსების (დიაბეტი, მიოტონია და სხვა) შედეგად.

პირველადი	მეორადი
ნაღვლის ბუშტის გლუვკუნთოვანი უჯრედების პათოლოგია	ჰორმონალური დაავადებები და მდგომარეობები: ორსულობა, სომატოსტატინომა, სომატოსტატინით მკურნალობა (ოკტრეოტიდომი)
ნეიროჰორმონალური სტიმულების მიმართ მგრძობილობის შემცირება	ოპერაციის შემდგომი მდგომარეობა: კუჭის რეზექცია, ანასტომოზების დადება, ვაგოტომია
ნაღვლის ბუშტის და ნაღვლის ბუშტის სადინრის დისკორდინაცია	სისტემური დაავადებები: დიაბეტური ღვილის ციროზი, ცელიაკია, მიოტონია, დისტროფია
ნაღვლის ბუშტის სადინრის მომატებული ტონუსი	ნაღვლის ბუშტის ანთებითი დაავადებები და კენჭების არსებობა

ცხრილი 1. ნაღვლის ბუშტის დაცლის დარღვევების მიზეზები

ოდის სფინქტერის დისფუნქციის ტიპი	ეთიოლოგია	განვითარების მექანიზმი
ოდის სფინქტერის პირველადი დისკინეზია	ოდის სფინქტერის კუნთოვანი ჰიპერტონუსი	ოდის სფინქტერის მომატებული ბაზალური წნევა, ოდის სფინქტერის მაღალამპლიტუდური შეკუმშვები
	ნეიროკუნთოვანი დისკოორდინაცია	ქოლეცისტოკინინზე პარადოქსული პასუხი. ოდის სფინქტერის შეკუმშვის სისძირის ზრდა
ოდის სფინქტერის პირველადი სტენოზი თანდართული მეორად დისკინეზიასთან	ოდის სფინქტერის ფიბროზი. ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია. კუნთოვანი ჰიპერტროფია	ოდის სფინქტერის გამავლობის ობსტრუქცია
Вторичный стеноз СО в сочетании с вторичной дискинезией	ტრავმა (კენჭის გავლა, ქირურგიული ენდოსკოპია)	ანთება, ფიბროზი
	ლითოგენური ნალველი	ქოლესტეროზი
	ინფიცირებული ნალველი	ანთება კუნთოვანი ჰიპერტროფია
	საჭმლის მომწელებელი სისტემის ანთებითი დაავადებები, დუოდენური პაპილის ჩართვით (დუოდენიტი, პანკრეატიტი, კრონის დაავადება)	ანთება, ფიბროზი
	სიმსივნური დაავადებები	ოდის სფინქტერის გამავლობის ობსტრუქცია
	თანდაყოლილი პათოლოგიები	ოდის სფინქტერის გამავლობის ობსტრუქცია

ცხრილი 2. ოდის სფინქტერის დისფუნქციის ეთიოლოგია და პათოგენეზი

**ოდის სფინქტერის პირველადი დისკინეზია**

**ოდის სფინქტერის მეორადი სტენოზი თანდართული მეორად დისკინეზიასთან**

ოდის სფინქტერი არის ფიბროზულ-კუნთოვანი გარსი, რომელიც გარს ერტყმის ნალვლისა და პანკრეასის სადინრების ბოლო ნაწილებს, ნალვლის საერთო სადინრის 12-გოჯა ნაწლავში გადასვლის ადგილას. ოდის სფინქტერი ასრულებს 3 ძირითად ფუნქციას:

- არეგულებს ნალვლის და პანკრეასის დინებას 12-გაჯა ნაწლავში
- ხელს უშლის თორმეტგოჯა ნაწლავის შიგთავსის რეფლუქს ნალვლის საერთო და პანკრეასის სადინარებში;
- უზრუნველყოფს ნალვლის დაგროვებას ნალვლის ბუშტში. ეს ფუნქციები უკავშირდება სფინქტერის შესაძლებლობას დაარეგულიროს წნევის გრადიენტი სადინარის სისტემასა და თორმეტგოჯა ნაწლავს შორის.

ოდის სფინქტერის დისფუნქციები შეიძლება ასოცირებული იყოს კუნთების დისკინეზიასთან (ძირითადად სპაზმთან) ან კომბინირებული იყოს სტრუქტურულ ცვლილებებთან, კერძოდ, სტენოზთან. ოდის სფინქტერის დისფუნქციის განვითარების ძირითადი ეთიოლოგიური ფაქტორები და მექანიზმები მოცემულია ცხრილში 2.

ამჟამად ფართოდ გამოიყენება სანალვლე გზების

ფუნქციური დარღვევების შემდეგი კლასიფიკაცია.

- I. ეთიოლოგიის მიხედვით: 1) პირველადი დისკინეზია, განპირობებული ნალვლის და / ან პანკრეასის სეკრეტის დინების დარღვევით თორმეტგოჯა ნაწლავში ორგანული დაბრკოლებების არსებობის გარეშე; 2) სანალვლე გზების მეორადი დისკინეზია, ნალვლის ბუშტისა და ოდის სფინქტერის ორგანულ ცვლილებებთან ერთად.

II ლოკალიზაციის მიხედვით: 1) ნალვლის ბუშტის დისფუნქცია; 2) ოდის სფინქტერის დისფუნქცია.

III ფუნქციური მდგომარეობის მიხედვით: 1) ჰიპერფუნქცია; 2) ჰიპოფუნქცია.

ICD-10- ის შესაბამისად, სანალვლე გზების დისფუნქციები შეიძლება კლასიფიცირდეს K82.8- ის ორ ქვეპუნქტად (ნალვლის ბუშტის დისკინეზია და კისტოზური სადინარი) და K83.4 (ოდის სფინქტერის სპაზმი).

რომის კრიტერიუმებში IV [4, 5] FGBT განეკუთვნება "ნალვლის ბუშტისა და ოდის სფინქტერის დარღვევები"-ის ჯგუფს, რომლის ფარგლებშიც გამოიყოფა შემდეგი ქვეპუნქტები:

- E1 "ბილიარული ტკივილი";
- E1a. "ნალვლის ბუშტის ფუნქციური დარღვევა";
- E1b "ოდის სფინქტერის ბილიარული ტიპის ფუნქციური დარღვევები";
- E2 "ოდის სფინქტერის პანკრეატული ტიპის

ფუნქციური დარღვევები"

სანაღვლე გზების დისფუნქციური დარღვევების დიაგნოსტიკა

რომის IV კრიტერიუმების რეკომენდაციების შესაბამისად, გამოყოფილია მათი ძირითადი დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები [5]. უნდა აღინიშნოს, რომ ბილიარული ტრაქტის ფუნქციონალური დარღვევების დიაგნოზში კლინიკური სურათი და ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული კვლევის მეთოდები მჭიდრო კავშირშია ერთმანეთთან.

ბილიარული ტრაქტის ფუნქციონალური დარღვევების E1 "სანაღვლე ტკივილის" კლინიკური და დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები მოიცავს ეპიგასტრიუმში და / ან მარჯვენა ფერდქვეშა არეში (მუცლის მარჯვენა ზედა კვადრანტი) ტკივილის ეპიზოდებს შემდეგი მახასიათებლების არსებობით:

- ტკივილი შეიძლება იყოს მუდმივი ან ჰქონდეს მზარდი ხასიათი, რომელიც გრძელდება 30 წუთი ან მეტი;
- ტკივილი მეორდება სხვადასხვა ინტერვალით (არა ყოველდღიურად);
- ტკივილი (ზომიერი ან ძლიერი), რომელიც ხელს უშლის დღისით საქმიანობას ან მოითხოვს გადაუდებელ დახმარებას (ან თუნდაც ჰოსპიტალიზაციას);

- უმნიშვნელო (<20%) შეიძლება დაკავშირებული იყოს ნაწლავის პერისტალტიკასთან;

- უმნიშვნელო (<20%) შეიძლება აღმოიფხვრას სხეულის პოზიციის შეცვლით ან მუჯიანობის შემამცირებელი პრეპარატების მიღებით.

დამატებითი / დამხმარე დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები მოიცავს ტკივილის შესაძლო ასოცირებას ერთ ან მეტ სიმპტომთან:

- გულისრევა და ღებინება;
- ირადიაცია ზურგის არეში და / ან მარჯვენა ბეჭქვეშა ან სუბკლავიურ არეში, კისერში;
- ღამით გაღვიძება

ნაღვლის ბუშტის ფუნქციურ აშლილობაზე მიუთითებს ნაღვლის ტკივილის არსებობა (E1), ნაღვლის ბუშტში ქვების არარსებობა ან სხვა სტრუქტურული პათოლოგია (ნაღვლის ნალექი). დადასტურების კრიტერიუმები - დაბალი განდევნის ფრაქცია ნაღვლის ბუშტის სცინტიგრაფიაზე (40% -ზე ნაკლები), ღვიძლის ფერმენტების ნორმალური დონე (ასპარტ ამინოტრანსფერაზა (AST), ალანი ამინოტრანსფერაზა (ALT), ტუტე ფოსფატაზი (ALP)), კონიუგირებული ბილირუბინი და ამილაზა / ლიპაზა.

მნიშვნელოვანია მაღალი ხარისხის დიაგნოსტიკური მეთოდების გამოყენება, კერძოდ, ენდოსკოპიური ულტრაბგერითი (ულტრაბგერითი) კვლევის, რომელიც უფრო მგრძობიარე მეთოდია მცირე ქვების და ნაღვლის ნალექის, მცირე სიმსივნეების და ქრონიკული პანკრეატიტის რთულად გასარჩევი ნიშნების დასადგენად. ქოლეცისტოკინინით სტიმულირების დროს ნაღვლის ბუშტის დაბალი განდევნის ნაწილის განსაზღვრა, ულტრაბგერის მეშვეობით, ცხიმის შემცველი საკვებით ან ქოლეცისტოკინინით სტიმულირების შემდეგ, კომპიუტერული ტომოგრაფია (CT) და მაგნიტური რეზონანსული ქოლანგიოპანკრეატიოგრაფია (MRCP)

ასევე შეიძლება გამოყენებულ იქნას დიაგნოსტიკური მეთოდების სახით.

ნაღვლის ტიპის (E1b) ფუნქციური დარღვევების კლინიკური და დიაგნოსტიკური კრიტერიუმებია: 1) ბილიარული ტკივილის არსებობა (E1); 2) ღვიძლის ფერმენტების (AST, ALT, ALP) დონის გარდამავალი ზრდა ან გაფართოებული ნაღვლის დინება (> 12 მმ); 3) ნაღვლის სადინარში ან სხვა სტრუქტურულ / ორგანულ პათოლოგიაში კენჭების არარსებობა. დამხმარე კრიტერიუმებში შედის: 1) ამილაზა / ლიპაზის ნორმალური დონე; 2) CO მანომეტრიის პათოლოგიური მაჩვენებლები; 3) ჰეპატობილიარული სცინტიგრაფიის მონაცემები.

პანკრეასის ტიპის ოდის სფინქტერის (E2) ფუნქციური მოშლილობისთვის დამახასიათებელია შემდეგი კლინიკური დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები: 1) პანკრეასის ტკივილის / პანკრეატიტის დადასტურებული მორეციდივე ეპიზოდები (ტიპური ტკივილი, რომელსაც თან ახლავს ამილაზას ან ლიპაზის დონის გარდამავალი ზრდა > 3 ჯერ ნორმალურზე და / ან მწვავე პანკრეატიტის ვიზუალური ნიშნების არსებობა); 2) პანკრეატიტის სხვა ეტიოლოგიური ფაქტორების არარსებობა; 3) უარყოფითი ენდოსკოპიური ულტრაბგერითი პასუხი; 4) სფინქტერის ანომალური მანომეტრია.

მნიშვნელოვანია, რომ არ დაგვავიწყდეს "შემამფოთებელი სიმპტომების" არსებობის შესახებ, რომელთა არსებობა პაციენტში გამოირიცხავს დისფუნქციურ დარღვევებს და მოითხოვს პაციენტის სრულყოფილ გამოკვლევას:

- სხეულის ტემპერატურის ზრდა 37.4 ° C და ზემოთ,
- ღვიძლის, ელენთა, ფარისებრი ჯირკვლის გადიდება და სხვა დარღვევები,
- ანემია,
- ლეიკოციტოზი,
- გაზრდილი ESR,
- სისხლი განავალში,
- ბიოქიმიური სისხლის ტესტების გახანგრძლივებული გადახრები,
- მუცლის მუდმივი ტკივილი,
- უმიზნოდ წონის დაკლება,
- ნაღვლის ტრაქტის დისფუნქციური დარღვევების სიმპტომების პირველი გამოვლინება 50 წელს გადაცილებულ პირებში (ქოლეცისტექტომიის შემდეგ სიმპტომების განვითარების გარდა),
- ჰეპატობილიარული ზონისა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ონკოლოგიური დაავადებები ახლო ნათესავებში [2, 6].

**სანაღვლე გზების ფუნქციური დარღვევების მკურნალობა**

ბიორეგულაციურ პრეპარატებს ერთდროულად აქვს რთული მოქმედება დაავადების პათოგენზის სხვადასხვა რგოლზე, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ჰეპატობილიარული სისტემის პათოლოგიაში. დიეტის რაციონი ითვალისწინებს გარკვეული საკვები ნივთიერებების გავლენას ნაღვლის ბუშტის და სანაღვლე გზების ფუნქციის ნორმალიზებაზე. ჰიპერკინეტიკური ტიპის დისფუნქციის დროს მკვეთრად უნდა შეიზღუდოს პროლექტების გამოყენება, რომლებიც ასტიმულირებენ

ნაღვლის ბუშტის შეკუმშვას: ცხოველური ცხიმები, მცენარეული ზეთი, ხორცი, თევზი, სოკოს ბულონები. ნაღვლის ბუშტის ჰიპოტენზიის დროს პაციენტებს ურჩევენ დიეტაში შეიტანონ ხორცისა და თევზის ბულიონი, ნაღები, არაჟანი, მცენარეული ზეთები, რბილი მოხარშული კვერცხი. მცენარეული ზეთი ინიშნება ჩაის კოვზი დღეში 2-3-ჯერ, ჭამამდე 30 წუთით ადრე 2-3 კვირის განმავლობაში. ყაბზობის პროფილაქტიკისთვის გირჩევთ საკვებს, რომლებიც ნაწლავის დაცლას უწყობს ხელს: სტაფილო, გოგრა, ყაბაყი, მწვანელი, საზამთრო, ნესვი, ქლიავი, გამხმარი გარგარი, ფორთოხალი, მსხალი, თაფლი. საკვები ქაბოს გამოყენება საკმარისი რაოდენობის წყალთან ერთად მნიშვნელოვანია არა მხოლოდ ნაწლავების ფუნქციონირებისთვის, არამედ ნაღვლის ტრაქტისა და ნაღვლის ბუშტის მოძრაობისთვის.

დიეტური რეკომენდაციები წამყვან ადგილს იკავებს სანაღვლე გზების დისფუნქციური დარღვევების მქონე პაციენტებში ნაღვლის ნალექის ან კონკრემენტების წარმოქმნის პროფილაქტიკაში ექსტრაპეპატულ სანაღვლე სისტემაში:

- ქოლესტერინის შემცველი პროდუქტების (ცხოველური წარმოშობის ცხიმები) და ცხიმოვანი მუკების (ცხიმები, რომლებმაც გაიარეს თერმული დამუშავება 100 ° C- ზე მეტი - შემწვარი საკვები) შეზღუდვა (მაგრამ არა სრული გამოორიცხვა);
  - სხეულის წონის ნელი შემცირება;
  - დაბალკალორიული დიეტის გამოყენებისას, უზომო, შუნტირების ოპერაციების შესრულებისას, ნაჩვენებია დამატებით UDCA- ს დანიშვნა 10-15 მგ / კგ / დღეში;
  - რეგულარული 4-6 კვება;
  - კვების რაციონზე საკვები ბოჭკოს დამატება მცენარეული პროდუქტების ან საკვები დანამატების (ქაბოს და ა.შ.) სახით. ამ შემთხვევაში, უმჯობესია თერმულად დამუშავებული (მოხარშული) ბოსტნეული, ხილი, მწვანელი;
  - ყოველდღიური ეფექტური კუჭის მოქმედების უზრუნველყოფა.
- რომის IV კრიტერიუმებში, PDGF- ის წამლის თერაპიის სხვადასხვა მიდგომის განხილვისას, აღნიშნულია, რომ შემოთავაზებული მეთოდების უმეტესობა მოითხოვს შემდგომ კვლევას [5].

### ბიორეგულაციური პრეპარატები

ბილიარული ტრაქტის ფუნქციონალური დარღვევების მულტიფაქტორულობისა და პოლიეთიოლოგიის გათვალისწინებით, ბიორეგულაციური წამლები შეიძლება დაინიშნოს დამატებით კლასიკური თერაპიის, მიღებულ მეთოდებთან [8] ერთად.

ბიორეგულაციური პრეპარატები არიან ჰომეოპათიური ტექნოლოგიის გამოყენებით დამზადებული მცენარეული, ცხოველური და მინერალური წარმოშობის კომპონენტების მცირე დოზების შემცველი კომპლექსები.

კომპლექსურ ბიორეგულაციურ პრეპარატებს აქვთ მრავალი მნიშვნელოვანი უპირატესობა, რაც უკავშირდება მათი გამოყენებისას გვერდითი მოვლენების არარსებობას, გრძელვადიანი გამოყენების შესაძლებლობას. მათი დანიშვნა საშუალებას იძლევა ძირითადი ფარმაკოთერაპიის ოპტიმიზირების. ისინი გამოირჩევიან მრავალმხრივი

და რბილი ეფექტით არა მხოლოდ დაზიანებულ ორგანოზე, არამედ მთლიან სხეულზე. ალოპათიური მედიცინის წამლებისგან განსხვავებით, რომელიც სხეულზე მოქმედებს ჩანაცვლების, ჩახშობის, კომპენსაციისა და ანტაგონიზმის პრინციპის შესაბამისად, ბიორეგულაციური პრეპარატები მოქმედებს სხეულის ფუნქციების რეგულირების, ინიცირების, გააქტიურების პრინციპით.

ბიორეგულაციური პრეპარატები შეუფერხებლად ინტეგრირდება სისტემურ და ბიორეგულაციურ მედიცინაში [9] და შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც ძირითადი თერაპია ან დამხმარე, კლასიკურ ალოპათიურ თერაპიასთან კომბინაციაში [8, 10].

ჰეპატობილიარული სისტემის პათოლოგიის კომპლექსური თერაპია შესაძლებელია ფარმაცევტული კომპანიის "Biologische Heilmittel Heel GmbH" - ის (გერმანია) ბიორეგულაციური პრეპარატების გამოყენებით.

ბილიარული ტრაქტის ფუნქციონალური დარღვევების სიმპტომების კომპლექსის არსებობა (ნაღვლის ბუშტისა და სანაღვლე გზების დისფუნქცია) არაალკოჰოლური ცხიმოვანი ღვიძლის დაავადების (NAFLD) კლინიკური სურათის მსგავსია - პაციენტების 30% -ს უჩივის ტკივილს და დისკომფორტს მარჯვენა ფერდქვეშა არეში, რომელიც ასოცირდება საკვების მიღებასთან [11-15].

ჰეპარ კომპოზიტუმი® (Hepar compositum®) არის ბიორეგულაციური პრეპარატი, რომელიც მოიცავს 26 კომპონენტს, მათ შორის suis- ორგანულ კომპონენტებს, რომლებიც ღორის ორგანოებისგან მიიღება და მზადდება ჰომეოპათიური ფარმაკოპიის მოთხოვნების შესაბამისად. სუის ორგანოს კომპონენტები ნაზად მოქმედებს იმუნურ სისტემაზე, იწვევს ანტიგენის / ანტისხეულების იმუნური რეაქციების გაძვებას, რომელთა დახმარებით ორგანიზმი თავისუფლდება ნეკროზის ან აპოპტოზის შედეგად წარმოქმნილი დაზიანებული უჯრედების ან მათი ფრაგმენტებისგან. პრეპარატის შემადგენლობიდან გამომდინარე ორგანიზმში ასევე შედის ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები, რომლებიც არეგულირებენ უჯრედშიდა ფერმენტების მუშაობას და ააქტიურებენ უჯრედული სუნთქვის ყველა რგოლს. ჰისტამინი მაღალი განზავებისას, ხსნის ალერგიული რეაქციების დროს გამოყოფილ ენდოგენურ ჰისტამინთან დაკავშირებულ რეცეპტორებს.

ჰეპარ კომპოზიტუმი®- ის ძირითადი ჩვენებებია: კუჭ-ნაწლავის ტრაქტისა და ღვიძლის მწვავე და ქრონიკული დაავადებები. პრეპარატ ჰეპარ კომპოზიტუმის® ეფექტურობა და უსაფრთხოება დადასტურდა სანაღვლე გზებისა და ღვიძლის პათოლოგიის მქონე პაციენტებში ჩატარებული მრავალი კვლევის შედეგად [8, 16-20].

ბიორეგულაციური პრეპარატების კომბინაციის გამოყენება Hepar compositum®- ის ჩათვლით ქრონიკული ქოლესტიტი დაავადებულებში იწვევს მოცირობას იმუნური კომპლექსების და მათი მოლეკულური შემადგენლობის საერთო კონცენტრაციის ნორმალიზაციას [19, 20].

სხვა გამოკვლევაში, ჰეპარ კომპოზიტუმის® და ლიმფომიოზოტის® გამოყენება ღვიძლის არაალკოჰოლური დაავადების დროს კომბინირებულ

თერაპიაში განაპირობა პროანთებითი და ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების კონცენტრაციის ნორმალიზება, არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტით დაავადებული პაციენტების სისხლის შრატში [16]. კიდევ ერთ კვლევაში, როდესაც ეს კომბინაცია დაინიშნა არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტით დაავადებულ პაციენტებში, აღინიშნა კლინიკური სიმპტომების გაუმჯობესება, ღვიძლის ფუნქციური ტესტების, ლიპიდური პეროქსიდაციის პროდუქტების დონის ნორმალიზაცია სისხლში; ზოგადად, ეს კომბინაცია ხელს უწყობს დაავადების რემისიის დადგომას [17, 18].

ჰეპარ კომპოზიტუმის® და ლიმფომიოზოტის® ქრონიკული პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში, სიმსუქნის ფონზე სამედიცინო რეაბილიტაციის კომპლექსში დანიშნვამ აჩვენა დადებითი გავლენა მეტაბოლური ჰომეოსტაზის მაჩვენებლებზე, კერძოდ, ხელი შეუწყო ლიპიდური პეროქსიდაციის პროცესების ინტენსივობის შემცირებას [21].

პაციენტებში ღვიძლის ქრონიკული დიფუზიური დაავადებებით, ჰეპარ კომპოზიტუმის® და ჰეპელის® კომბინაციამ გამოიწვია ციტოლიზური და ქოლესტაზური სინდრომების სიმძიმის შემცირება, ღვიძლის პიგმენტის ფუნქციის გაუმჯობესება (ბილირუბინის საერთო დონის ნორმალიზაცია), ამ მაჩვენებლების შედარება მოხდა იმ პაციენტთა ჯგუფებში, რომლებიც იღებდნენ აუცილებელ ფოსფოლიპიდებს. პიგმენტური მეტაბოლიზმის პარამეტრების გაუმჯობესება აღინიშნა ასევე გილბერტის სინდრომის მქონე პაციენტებში [8].

ჰეპარ კომპოზიტუმის® ფორმა საინექციო ხსნარი 2,2 მლ / ამპ. No5 და 100. დოზირება და მიღების წესი: კვირაში 1-3 ჯერ, 1 ამპულა კუნთში, კანქვეშ. მწვავე დაავადებების თერაპიის კურსია 3-5 კვირა; ქრონიკული დაავადებების დროს - მინიმუმ 4-8 კვირა. პრეპარატ ჰეპელის® (Hepeel®) გამოყენების ჩვენებებია: ღვიძლის ანთებითი და ტოქსიკური ეტიოლოგიის დისფუნქციების კომპლექსური თერაპია. კომპლექსური პრეპარატი Hepeel® შედგება 7 მცენარეული განზავებული ექსტრაქტისგან, რომელთაც აქვთ ჰეპატოპროტექტორული მოქმედება [22, 23].

ჰეპელის® ეფექტურობა და უსაფრთხოება, წარმოებული ამპულების და ტაბლეტების სახით, ასევე ნაჩვენებია ჰეპატობილიარული სისტემის პათოლოგიის მქონე პაციენტებში ჩატარებული მრავალი კვლევის დროს. მისი მოქმედების შედეგად მოხდა ანტიოქსიდანტური და პროლიფერაციული პროცესების რეგულირება ღვიძლში [22- 28]

დაფიქსირდა ასევე საიმედო პოზიტიური დინამიკა ტკივილის, დისპეფსიური სინდრომების გამოვლინებებში და ლეიკოციტოზის ადრეული შემცირება ქრონიკული არაკალკულოზური ქოლესტატიტის გამწვავების პერიოდში, ხოლო გულის თანმხლები იმემიური დაავადების მქონე პაციენტებში მნიშვნელოვნად შემცირდა საერთო ქოლესტერინის (CS) და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტერინის დონე [25].

ჰეპელის® ჰეპატოპროტექტორული მოქმედება ნაჩვენებია იმ პაციენტებში, რომლებიც დიდი ხნის განმავლობაში იღებდნენ ანტიბაქტერიულ

ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო თერაპიას, რასაც თან ახლავს IgA, IgM, IgG, IgE, CEC, ALT, AST და იმუნოგლობულინების შემცველობის, ასევე საერთო ბილირუბინის შემცირება და ჰეპატოტოქსიური რეაქციების არარსებობა [24].

ჰეპელის® დოზა და მიღების წესი - 1 ტაბლეტი 3 სთ. / დღეში. ტაბლეტი უნდა იყოს პირში, სანამ ის მთლიანად არ შეიწოვება. თერაპიის კურსი 2-3 კვირაა. საინექციო ხსნარის სახით 1,1 მლ / ამპ. No5 და 100. დოზირება და მიღების წესი: დაავადების მწვავე სტადიებში - 1 ამპულა პირველი 3 დღის განმავლობაში, შემდეგ კვირაში 1-3 ჯერ, 1 ამპულა კუნთში, კანქვეშ. მწვავე დაავადებების თერაპიის კურსი 2-5 კვირაა; ქრონიკული დაავადებების დროს - მინიმუმ 5-6 კვირა.

სანაღვლე გზების დისფუნქციებს ხშირად თან ახლავს: ქრონიკული დუოდენიტის კლინიკური სურათი [29], თორმეტგოჯა ნაწლავის ნაღვლის რეფლუქსი [30], რაც იწვევს ქრონიკული გასტრიტის განვითარებას [31, 32] და გასტროეზოფაგური რეფლუქსის არსებობისას - გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადების სიმპტომების გამოვლენა [GERD] [33].

სანაღვლე გზების დაავადების კლასიკური ნიშნებია შემოფარგლული სიყვითლე რბილი სასის გართა კიდის გასწვრივ და მოყვითალო ფერი ენის ზურგზე. ხშირად კუჭ-ნაწლავის ტრაქტისა და სანაღვლე გზების პათოლოგიას თან ახლავს დამახასიათებელი მწარე გემოს ან პირის ღრუში სიმწარის შეგრძნება, გემოვნების ანალიზატორის მგრძობელობის შეცვლა [34, 35].

ღვიძლის ქრონიკული დიფუზიური დაავადებების დროს პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ყველაზე გავრცელებული დაზიანება კატარული სტომატიტი. ღრძილების მომატებული სისხლდენა და გინგივიტის სხვადასხვა ფორმა ღვიძლის ყველა ქრონიკული დაავადების ყველაზე გავრცელებული სიმპტომია. ღრძილების ლორწოვანი გარსი ხშირად ციანოზურია. ამ დროს ტიპური ცვლილებებია: კატარული გლოსიტი, ენის შეშუპება, მისი გვერდითი და ქვედა ზედაპირების ციანოზური შეფერილობა, ენის პაპილების ატროფია. პათოლოგიური მანიფესტაციები შეიძლება შეინიშნოს ენის ლორწოვანი გარსის ფერის ცვლილებების, მისი ეპითელიუმის ცალკეული მონაკვეთების დესქვამაციისა და ზედა ადგილებში [36].

შესაძლებელია ჰიპერემია, რბილი პალატის შეშუპება და შეშუპება. დაავადების სუბიექტური სიმპტომია პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის პარესთეზია. ლორწოვანი გარსის წვის შეგრძნება და ტკივილი ხშირად ერწყმის ქავილის შეგრძნებას, განსაკუთრებით გამოხატულია სასის მიდამოში [37].

ამ კატეგორიის პაციენტების კომპლექსური თერაპიის დროს შესაძლებელია გამოიყენებული იქნეს პრეპარატი მუკოზა კომპოზიტუმის®, რომლის რეგისტრირებულ ჩვენებებში შედის: სხვადასხვა ლოკალიზაციის ლორწოვანი გარსის ანთებითი დაავადებები, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის, აგრეთვე ზედა და ქვედა სასუნთქი გზების ტრაქტის პათოლოგიები, კონიუნქტივიტი, ურეთრიტი.

მუკოზა კომპოზიტუმის® არის კომპლექსური ბიორეგულაციური პრეპარატი, რომელიც შეიცავს 32

კომპონენტს. მუკოზა კომპოზიტუმის® ეფექტურობა და უსაფრთხოება საჭმლის მომწელებელი სისტემის დაავადებების პათოლოგიაში, როგორც კომპლექსური თერაპიის ნაწილი, დადასტურებულია მრავალ კვლევაში [38–48].

პრეპარატ მუკოზა კომპოზიტუმის® ჩართვა კომპლექსურ თერაპიაში საშუალებას იძლევა არა მხოლოდ გაიზარდოს მკურნალობის სტანდარტული კურსის კლინიკური ეფექტურობა, არამედ გაიზარდოს დაავადების რემისიის პერიოდი [42, 45, 47, 48]. მუკოზა კომპოზიტუმის გამოყენებამ პრობოტიოკოთან ერთად ქრონიკული კოლიტით და გალიზიანებული ნაწლავის სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში უფრო მეტი ეფექტურობა აჩვენა, ვიდრე იმ პაციენტთა ჯგუფში, რომლებმაც არ მიიღეს ბიორეგულაციური პრეპარატი.

მუკოზა კომპოზიტუმის® გამოხატული ბიოსტიმულაციური და იმუნომოდულაციური თვისებები ყურადღებას იმსახურებს დეტოქსიკაციის მთელი რიგი პროცესების ოპტიმიზაციის თვალსაზრისით. ეს კომპლექსური საშუალება ეფექტურად უჭერს მხარს ისეთი სისტემების ფუნქციონირებას, როგორცაა ციტოქრომი P450, P- გლიკოპროტეინი და კატიონ / ანიონ-ტრანსპორტირების სისტემას - დეტოქსიკაციის სხვადასხვა ფაზის მნიშვნელოვან ელემენტს [44, 49]. მუკოზა კომპოზიტუმის® გამოშვების ფორმაა 2,2 მლ / ამპ საინექციო ხსნარი. No5 და 100. დოზირება და მიღების წესი: დაავადების მწვავე სტადიებში - 1 ამპულა პირველი 3 დღის განმავლობაში, შემდეგ კვირაში 1-3 ჯერ, 1 ამპულა კუნთში, კანქვეშ. მწვავე დაავადებების თერაპიის კურსი 2-5 კვირაა; ქრონიკული დაავადებების (განსაკუთრებით გასტრიტის, კოლიტის) დროს - მინიმუმ 6 კვირა.

ამრიგად, ბიორეგულაციური პრეპარატების ჰეპარ კომპოზიტუმის®, ჰეპელის®, მუკოზა კომპოზიტუმის გამოყენების არსებული გამოცდილება ჰეპატობილიარული სისტემის პათოლოგიაში, აჩვენებს მათ თერაპიულ ეფექტურობასა და უსაფრთხოებას, მიანიშნებს მათი გამოყენების შესაძლებლობას სანაღვლე გზების დაავადებების კომპლექსურ თერაპიაში და სხვა საჭმლის მომწელებელი სისტემის დაავადებების დროს.

### კორონავირუსისგან დაცვის ახალი გზა

Pfizer-მა განაცხადა, რომ COVID-19-ის სანინააღმდეგო აბების პრეკლინიკურმა კვლევამ აჩვენა "პოტენციური ანტივირუსული აქტივობა SARS-CoV-2-ის წინააღმდეგ, ისევე, როგორც კორონავირუსის სხვა სახეების წინააღმდეგ". ეს კი იმას ნიშნავს, რომ სამომავლოდ, კომპანიამ შეიძლება კორონავირუსთან საბრძოლველად მედიკამენტი შემოგვთავაზოს, რომელსაც აბების სახით მივიღებთ. თუ ვაქცინა COVID-19-ის პრევენციის გზაა, აბების სახით მისაღები მედიკამენტი მკურნალობის საშუალება შეიძლება იყოს, რომელსაც სახლის პირობებში, მაშინ მივიღებთ, თუ კორონავირუსის სიმპტომები გამოგვივლინდება.

Pfizer ასევე სწავლობს ინტრავენული ანტივირუსული თერაპიის გზებს, რომლებიც შეიძლება COVID-19-ით ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში გამოიყენონ. თუმცა,

ამჯერად, ფარმაცევტული გიგანტი აბების სახით არსებული ანტივირუსული მედიკამენტის შექმნისკენ დგამს ნაბიჯებს. კომპანია ექსპერიმენტული მედიკამენტის, სახელად PF-07321332 გამოცდას აგრძელებს.

"COVID-19-ის დაძლევა მოითხოვს როგორც პრევენციას ვაქცინის სახით, ასევე მიზანმიმართულ მკურნალობას მათთვის, ვისაც ვირუსი უკვე აქვს. იმის გათვალისწინებით, თუ როგორ ხდება SARS-CoV-2-ის მუტაცია და როგორ მოქმედებს COVID-19 მსოფლიოზე, როგორც ჩანს, კრიტიკულად მნიშვნელოვანია თერაპიულ ვარიანტებზე გვექმნოდეს წვდომა როგორც ახლა, ისე პანდემიის შემდეგაც", — ამბობს მიქაელ დოლსტენი, Pfizer-ის სამეცნიერო ხელმძღვანელი, კომპანიის მიერ გამოქვეყნებულ განცხადებაში.

დოლსტენის თქმით, ამ ტიპის მედიკამენტოზური მკურნალობა შეიძლება დაენიშნოს პაციენტს, რომელსაც ინფექციის პირველი ნიშნები გამოუვლინდება. ამისთვის მისი ჰოსპიტალიზება არ გახდება საჭირო.

აღსანიშნავია, რომ Pfizer ასევე მუშაობს ინტრავენული მკურნალობის საშუალების შექმნაზე, რომელიც შეიძლება ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში გამოიყენონ.

"ამ ორ საშუალებას ერთად აქვს პოტენციალი, შექმნას მკურნალობის პარადიგმა, რომელიც შეავსებს ვაქცინაციას", — ამბობს დოლსტენი.

Pfizer-ის თქმით, კომპანია კორონავირუსის სანინააღმდეგო აბებთან დაკავშირებული პრეკლინიკური კვლევის მონაცემებს 6 აპრილს გაასაჯაროვებს. შემდეგ კი კლინიკური კვლევის ეტაპზე გადავა. მანამდე კი, სანამ Pfizer-ის მედიკამენტის ეფექტიანობის შესახებ შემდგომი კვლევებისა თუ რეგულატორების გადაწყვეტილების გზით გავიგებთ, COVID-19-ის მკურნალობის საშუალებად FDA-ის რემდესვირი აქვს დამტკიცებული

**გამოყენებული ლიტერატურა ინახება რედაქციაში**

# Nrf2-ის როლი ღვიძლის დაავადებებში: მოლეკულური, ფარმაკოლოგიური და ეპიგენეტიკური ასპექტები

მარინა გალისია-მორენო, მოლეკულური ბიოლოგიისა და მედიცინის ინსტიტუტი, გვადალახარის უნივერსიტეტი, გვადალახარა, მექსიკა  
სილვია ლუკანო-ლანდეროსი, მედიცინის მეცნიერებათა სკოლა, ხალისკო, მექსიკა  
ჰუგო ქრისტიან მონროი-რამირესი, მოლეკულური ბიოლოგიისა და მედიცინის ინსტიტუტი, გვადალახარის უნივერსიტეტი, გვადალახარა, მექსიკა  
ჯორჯ სილვა-გომესი, მედიცინის მეცნიერებათა სკოლა, ხალისკო, მექსიკა  
Marina Galicia-Moreno, Silvia Lucano-Landeros, Hugo Christian Monroy-Ramirez, Jorge Silva-Gomez

აბსტრაქტი: ღვიძლის დაავადებები წარმოადგენს ჯანმრთელობის კრიტიკულ პრობლემას მსოფლიოში, 2 მილიონი სიკვდილით წელიწადში, ძირითადად, ციროზისა და მისი გართულებების გამო. ოქსიდაციური სტრესი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ღვიძლის დაავადებების განვითარებაში. ადეკვატური ჰომეოსტაზის შესანარჩუნებლად უნდა არსებობდეს ბალანსი თავისუფალ რადიკალებსა და ანტიოქსიდანტურ კომპონენტებს შორის. ბირთვული ფაქტორი, ერთობილურ 2-თან დაკავშირებულ ფაქტორთან (Nrf2) ერთად, და მისი უარყოფითი რეგულატორი ECH ასოცირებული ცილა 1 (Keap1) წარმოადგენს დამცავ მექანიზმს ოქსიდაციური სტრესის მიერ დაზიანებისგან. მზარდი მტკიცებულებები ამ სასიგნალო ბიოლკს განიხილავს, როგორც ძირითადი ფარმაკოლოგიური სამიზნეს, ღვიძლის დაავადებების მკურნალობისთვის. ამ მიმოხილვაში გათვალისწინებულია და განახლებულ მტკიცებულებებს Nrf2-ის და ღვიძლის ძირითადი დაავადებების განვითარებაში, როგორცაა ღვიძლის ალკოჰოლური დაზიანება, ვირუსული ჰეპატიტი, სტეატოზი, სტეატოჰეპატიტი, ქოლესტაზური დაზიანება და ღვიძლის კიბო. შემუშავებულია Nrf2 უკრედული სასიგნალო მოლეკულური და უკრედული მექანიზმები, საკვანძო და შესაბამის ანტიოქსიდანტურ ნაშლებთან ერთად და აღწერილია მექანიზმები, თუ როგორ შეიძლება Keap1/Nrf2 მოდულაციამ დადებითად იმოქმედოს თერაპიულ რეაქციაზე. და ბოლოს, ასახულია ბოლოდროინდელი საინტერესო აღმოჩენები ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების შესახებ და მათი კავშირი Keap1/Nrf2 სიგნალის რეგულირებასთან.

საკვანძო სიტყვები: ანტიოქსიდანტები; ღვიძლის დაზიანება; Nrf2; ეპიგენეტიკა

## 1. შესავალი

ღვიძლის დაავადებები წარმოადგენს ჯანმრთელობის კრიტიკულ პრობლემას მსოფლიოში, 2 მილიონი სიკვდილით წელიწადში, ძირითადად, ციროზისა და მისი გართულებების გამო, ალკოჰოლის ქრონიკული და ჭარბი მოხმარებით გამოწვეული დაზიანების, სიმსუქნის, B ჰეპატიტის ვირუსის (HBV) და C ჰეპატიტის ვირუსის (HCV) შედეგად, რომლებიც წარმოადგენენ ღვიძლის დაზიანების განვითარების მთავარ ეტიოლოგიურ ფაქტორებს [1,2]. რამდენიმე უკრედული და მოლეკულური მექანიზმი მონაწილეობს ღვიძლის დაზიანების პათოგენეზში; ერთ-ერთი მათგანია ოქსიდაციური სტრესი, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ღვიძლის დაავადების დაწყებაში და პროგრესირებაში. დაზიანების ეს მექანიზმი ერთვება მაშინ, როდესაც რეაქტიული ჟანგბადის სახეობებსა (ROS) და ანტიოქსიდანტების დაცვას შორის ბალანსი გადაიხრება პროოქსიდაციური ნივთიერებების მიმართ; ეს, თავის მხრივ, იწვევს ლიპიდების, ცილების და დნმ-ის დაზიანებას [3]. ღვიძლს აქვს ყოვლისმომცველი დაცვის სისტემა ოქსიდაციური დაზიანებისგან; ერთ-ერთი კომპონენტია ბირთვულ ფაქტორ-ერთობილურ 2-თან დაკავშირებული 2 ფაქტორის (Nrf2) რეაგირება, რომელიც არეგულირებს II ფაზის დეტოქსიკაციური ფერმენტის გენებისა და ანტიოქსიდანტური რეაქციის გენების ექსპრესიას, ანტიოქსიდანტური რეაქციის ელემენტებთან (ARE)

შეჭიდების გზით [3].

Nrf2 არის მთავარი როლი უკრედული ჰომეოსტაზის შესანარჩუნებაში. ღვიძლში Nrf2-ს აქვს მნიშვნელოვანი დამცავი როლი ანთების, ფიბროგენეზისა და კანცეროგენეზის დროს [4]. ნორმალურ პირობებში, Nrf2 იმყოფება ციტოპლაზმაში, ურთიერთქმედებს აქტინთან დამაკავშირებელ Kelch ცილის მსგავს ECH-სთან ასოცირებულ პროტეინ 1-თან (Keap1). ოქსიდანტების არსებობისას, Nrf2 გარბის Keap1 ინჰიბირებიდან და გროვდება ბირთვში, რის შემდეგაც ურთიერთქმედებს ARE თანმიმდევრობასთან, რათა იმოქმედოს როგორც ARE რეაგირებადი გენების ტრანსკრიფციულმა აქტივატორმა, როგორცაა ჰემოქსიგენაზა-1 (HO-1), გლუტათიონ-S-ტრანსფერაზა (GST), გლუტათიონ პეროქსიდაზა (GPx), NAD(P)H ქინონ ოქსიდორედუქტაზა 1 (NQO1), სუპეროქსიდ დისმუტაზა (SOD), კატალაზა (CAT) და გლუტათიონ რედუქტაზა (GR), მხოლოდ რამდენიმე რომ ჩამოვთვალოთ [5]. მრავალმა კვლევამ დაადგინა კავშირი Nrf2-სა და ღვიძლის სხვადასხვა დაავადებას შორის, მათ შორის, ღვიძლის ალკოჰოლურ დაავადებასთან, მეტაბოლურ დისფუნქციასთან დაკავშირებულ ღვიძლის ცხიმოვან დაავადებასთან (MAFLD), არაალკოჰოლურ სტეატოჰეპატიტთან (NASH), ვირუსულ ჰეპატიტთან, ფიბროზთან, ციროზთან და ჰეპატოცელულურ კარცინომასთან (HCC). Nrf2-ით მოდულირებული მოლეკულური მექანიზმების საფუძვლიანად გაგებას შეუძლია ხელი



შეუწყოს ახალ თერაპიულ სტრატეგიებს, ღვიძლის დაავადებების სამკურნალოდ [3].

მეორეს მხრივ, რამდენიმე კვლევის თანახმად, ეპიგენეტიკურმა ცვლილებებმა, განისაზღვრა, რომ გენების ექსპრესიის მემკვიდრეობით ცვლილებებს, დნმ-ის თანმიმდევრობაზე გავლენის გარეშე, შეუძლია დაარეგულიროს Keap1/Nrf2 აქტივობა [6]; დნმ-ის მეთილირება, ჰისტონის მოდიფიკაცია, არაკოდირებადი რნმ და ქრომატინის რემოდელირება მონაწილეობენ ამ ბირთვული ფაქტორის რეგულირებაში; ამრიგად, ამ ეპიგენეტიკური ცვლილებების თარგეტირება შეიძლება გამოსადეგი იყოს Keap1/Nrf2 სასიგნალო ბილიკის მოდულირებისთვის და, საბოლოოდ, ღვიძლის დაავადების მკურნალობისთვის [7].

ამ მიმოხილვის მიზანია, Keap1/Nrf2 სასიგნალო ბილიკის და მისი მონაწილეობის მიმოხილვა, ღვიძლის ისეთი ძირითადი დაავადებების განვითარებაში, როგორებიცაა ღვიძლის ალკოჰოლური დაზიანება, ღვიძლის ვირუსული დაავადებები, სტეატოზი, სტეატოჰეპატიტი, ქოლესტაზური დაზიანება და ღვიძლის კიბო. გარდა ამისა, აღწერილი იქნება ძირითადი მიმდინარე ფარმაკოლოგიური თერაპიები და ამ ტრანსკრიფციულ ფაქტორთან დაკავშირებული ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები.

## 2. ROS, ანტიოქსიდანტური დაცვა და ღვიძლის დაზიანება

ღვიძლის დაზიანების განვითარებას ახასიათებს პარენქიმული უჯრედების ნეკროზი, გამწვავებული ანთებითი რეაქცია და გარეუჯრედული მატრიცის შემადგენლობაში ცვლილებები (ECM) [8]. უჯრედულ დონეზე, ღვიძლის ვარსკვლავისებრი უჯრედები (HSC) და კუბურის უჯრედები (KC) მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ ღვიძლის დაზიანებაში, ისევე როგორც ოქსიდაციური მედიატორები, ციტოკინები და ქიმიკინები [8].

ROS-ში შედის ჟანგბადის შემცირების შედეგად მიღებული მოლეკულები, მაგალითად, მოლეკულები ან ატომები, რომლებსაც აქვთ შეუწყვილებელი ელექტრონები და არასტაბილურია და ძლიერ რეაქტიული, რადგან მათ შეუძლიათ რეაგირება მომიჯნავე მოლეკულებთან ელექტრონების წართმევით. ოქსიდაციური შუამავლები, ზოგადად, შეიძლება დაიყოს ჟანგბადზე ორიენტირებულ რადიკალებად, როგორებიცაა სუპერქსიდის რადიკალი, ჰიდროქსილის რადიკალი და პეროქსილის რადიკალი და ჟანგბადზე ორიენტირებული არა-რადიკალებად, როგორებიცაა წყალბადის ზეჟანგი და ერთჯერადი ჟანგბადი [9]. ყველა ამ მოლეკულის წარმოება ადამიანის აერთბული მეტაბოლიზმის ნაწილია, რაც, გარკვეულწილად, მნიშვნელოვანია ზოგიერთი ფიზიოლოგიური ფუნქციისთვის, როგორებიცაა სიგნალის გადატანის გზები და მიკროორგანიზმებისგან დაცვა (ნეიტროფილები, ეოზინოფილები და მაკროფაგები ანთების დროს) [10].

ღვიძლში, მიტოქონდრია, ციტოქრომული ცვლა, მიკროსომები და პეროქსისომები ROS-ის ძირითად

ენდოგენურ წყაროს წარმოადგენენ, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს მავნე ზემოქმედება ლიპიდებზე, ცილებსა და დნმ-ზე, მათი ფუნქციების შეცვლის გზით [8]. მეტიც, ჟანგვის დაზიანებას შეუძლია მოახდინოს უჯრედის ბილიკების მოდულირება, რომლებიც არეგულირებენ გენების ტრანსკრიფციას, ცილების ექსპრესიას, უჯრედების აპოპტოზს, HSC აქტივაციას და სხვა მექანიზმებს, რომლებიც ხელს უწყობენ ღვიძლის დაავადებების განვითარებას [10]. KC არის უჯრედული ტიპი, რომელსაც ყველაზე მეტად აზიანებს ოქსიდაციური დაზიანება; ამასთან, HSC-ები და ენდოთელური უჯრედები, ასევე, შეიძლება დაზიანდნენ. ოქსიდაციური პროცესებით დაზიანების საპასუხოდ, KC სინთეზირებენ სხვადასხვა ციტოკინებს, რომლებიც შემდგომში ხელს უწყობენ ანთების და აპოპტოზური პასუხის გაზრდას. მეორე მხრივ, კოლაგენის სინთეზი და დაგროვება სტიმულირდება, როდესაც HSC აქტივირდება ROS-ით [11].

ანტიოქსიდანტები არის აგენტები, რომლებიც გადადებენ ან ხელს უშლიან ოქსიდაციური სუბსტრატების დაჟანგვას და ROS-ის მოცილებას. ადამიანის სხეულს აქვს სხვადასხვა მექანიზმები ოქსიდაციური დაზიანების საწინააღმდეგოდ და ეს დაცვა შეიძლება იყოს როგორც ფერმენტული, ისე არაენზიმური [9]. ფერმენტული თავდაცვითი საშუალებები, როგორებიცაა CAT, SOD და GSH-Px, და არაენზიმური ანტიოქსიდანტების სისტემები, როგორიცაა GSH, მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ღვიძლის დაზიანების პროფილაქტიკაში. [8].

## 3. Keap1/Nrf2 სიგნალირების მოლეკულური ასპექტები

### 3.1. Keap1-ის და Nrf2-ის სტრუქტურული დომენები

ღვიძლი არის ძირითადი ორგანო, რომელიც პასუხისმგებელია ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმზე და ამ მიზეზით, იგი ფლობს ფართო და მრავალფეროვან ანტიოქსიდანტურ თავდაცვით მექანიზმებს. Keap1/Nrf2 გზა არის მთავარი სისტემა, რომელიც პასუხისმგებელია ღვიძლის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაზე, როდესაც ეს ორგანო განიცდის ოქსიდაციურ დაზიანებას [9]. Nrf2 არეგულირებს ცილების ექსპრესიას, რომლებიც დაკავშირებულია II ფაზის მეტაბოლურ პროცესებთან, როგორებიცაა NADPH, NQO1, GST, GSH-Px, ფერითინი, HO-1 და სხვა ანტიოქსიდანტური გენები, რომლებიც ხელს უშლიან ღვიძლის დაზიანებას [12]. Nrf2 არის ცილა, რომელიც შედგება 605 ამინომჟავით და შვიდი ფუნქციონალური დომენებით, რომლებსაც Nrf2-ECH ჰომოლოგია (Neh) 1-7 უწოდებენ, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან Nrf2 სტაბილურობის შენარჩუნებაზე და მისი ტრანსკრიფციული აქტივობის რეგულირებაზე [13,14]. N ტერმინალის Neh2 დომენი შეიცავს ორ მნიშვნელოვან მოტივს, DLG-ს და ETGE-ს, რომლებიც კრიტიკულია Nrf2-სა და მის უარყოფით მარეგულირებელ Keap1-ს შორის ურთიერთქმედებისათვის [14]. Neh1 დომენი შეიცავს ლეიცინის ჩამკეტის ძირითად მოტივს, რომელიც მნიშვნელოვანია Nrf2-ის ARE თანმიმდევრობის სწორად შეკავშირებისათვის;

ამ დომენს ასევე შეუძლია ურთიერთქმედება E2-უბიკვინინი-ის კონიუგატორულ ფერმენტთან (UbcM2) Nrf2 სტაბილურობის მოსაწესრიგებლად [13]. მეორე მხრივ, C ტერმინალის Neh3 დომენი არის ტრანსაქტივაციის დომენი, რომელიც ახდენს ქრომო-ATპაზა/ პელიკაზას დნმ-შემბოჭველი პროტეინ 6-ის (CHD6) ჩართვას [12], ხოლო Neh4 და Neh5 წარმოადგენს ტრანსკრიპციის სხვა აქტივაციის დომენებს, რომლებიც იღებენ cAMP-ზე რეაგირების ელემენტის შემბოჭველი ცილის (CREB) შემბოჭველ პროტეინს (CBP) და რეცეპტორებთან ასოცირებულ კოაქტივატორ 3-ს (RAC3) და ხელს უწყობს Nrf2 შუამავლობით ტრანსკრიფციას [15]. Neh6 დომენი წარმოადგენს β-ტრანსდუცინის განმეორების შემცველ ცილას (β-TrCP) შემბოჭველ ადგილს, რომელიც ახდენს Nrf2 დეგრადაციის მოდულაციას Keap1-სგან დამოუკიდებლად [13]. და ბოლოს, Neh7 დომენი ურთიერთქმედებს რეტინოულ X რეცეპტორთან α, რითაც ახდენს Nrf2-ის რეპრესირებას.

Keap1, Nrf2-ის მთავარი უჯრედშიდა მარეგულირებელი, არის 624-ამინომჟავა ცილა, რომელიც ფუნქციონირებს როგორც ადაპტერი Cul3-Rbx E3 უბიკვინინის ლიგაზას კომპლექსისთვის და შედგება ხუთი დომენისგან: N ტერმინალის დომენი, ფართო კომპლექსი, ტრამპაი და bric-a-brac (BTB) დომენი, ინტერვენციული რეგიონი (IVR), ორმაგი გლიცინის განმეორებადი (DGR) დომენი და C ტერმინალის დომენი, თითოეულს აქვს მნიშვნელოვანი როლი Nrf2-ის აქტივობის დათრგუნვაში [16,17]. აღსანიშნავია, რომ Keap1 უკავშირდება Nrf2 N ტერმინალის Neh2 დომენს, როგორც DLG, ასევე ETGE მოტივებით. ოქსიდაციური სტიმულების საპასუხოდ, Nrf2-ში DLG მოტივი გამოიყოფა Keap1-ში DGR დომენისგან, რითაც ბლოკავს Nrf2 უბიკვინინაციას და შემდგომ დეგრადაციას. IVR დომენი შეესაბამება ბირთვული ექსპორტის სიგნალის კონსენსუსის თანმიმდევრობას, რაც მნიშვნელოვანია Keap1-ის ციტოპლაზმური ლოკალიზაციისთვის [18].

### 3.2. Nrf2-ს რეგულირების მექანიზმები

ნორმალურ პირობებში, Nrf2 მდებარეობს ციტოპლაზმაში, რომელიც უკავშირდება მის ინჰიბიტორ Keap1 პროტეინს და სწრაფად იშლება უბიკვინინ-პროტეაზომის გზით [19]. ამასთან, ჟანგვის პირობებში, Keap1-Nrf2 ურთიერთქმედება დაქვეითებულია, რაც იწვევს Nrf2 სტაბილიზაციას და დაგროვებას ბირთვში, სადაც იგი ჰეტეროდიმერობდა ერთ-ერთ მცირე კუნთოპავეროზულ ფიბროსარკომას ონკოგენულ ჰომოლოგიურ (მცირე Maf, sMAF) ცილებთან [13]. ეს Nrf2-sMAF ჰეტეროდიმერები სცნობენ ARE თანმიმდევრობას, რაც იწვევს ARE რეაგირებადი გენების ტრანსკრიფციას, როგორებიცაა HO-1, NQO1, GST, GSH-Px, გლუტამატ-ცისტეინის ლიგაზა კატალიზური ქვედანაყოფი (GCLC) და ექსტრაუჯრედული SOD, რომლებიც მნიშვნელოვანია ოქსიდაციური დაზიანების საწინააღმდეგოდ [20]. გარდა ამისა, Nrf2-sMAF კომპლექსები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ანთების საწინააღმდეგო რეაქციების მოდულაციაში, აუტოფაგიაში და

პროტეაზომის აქტივობაში. [21].

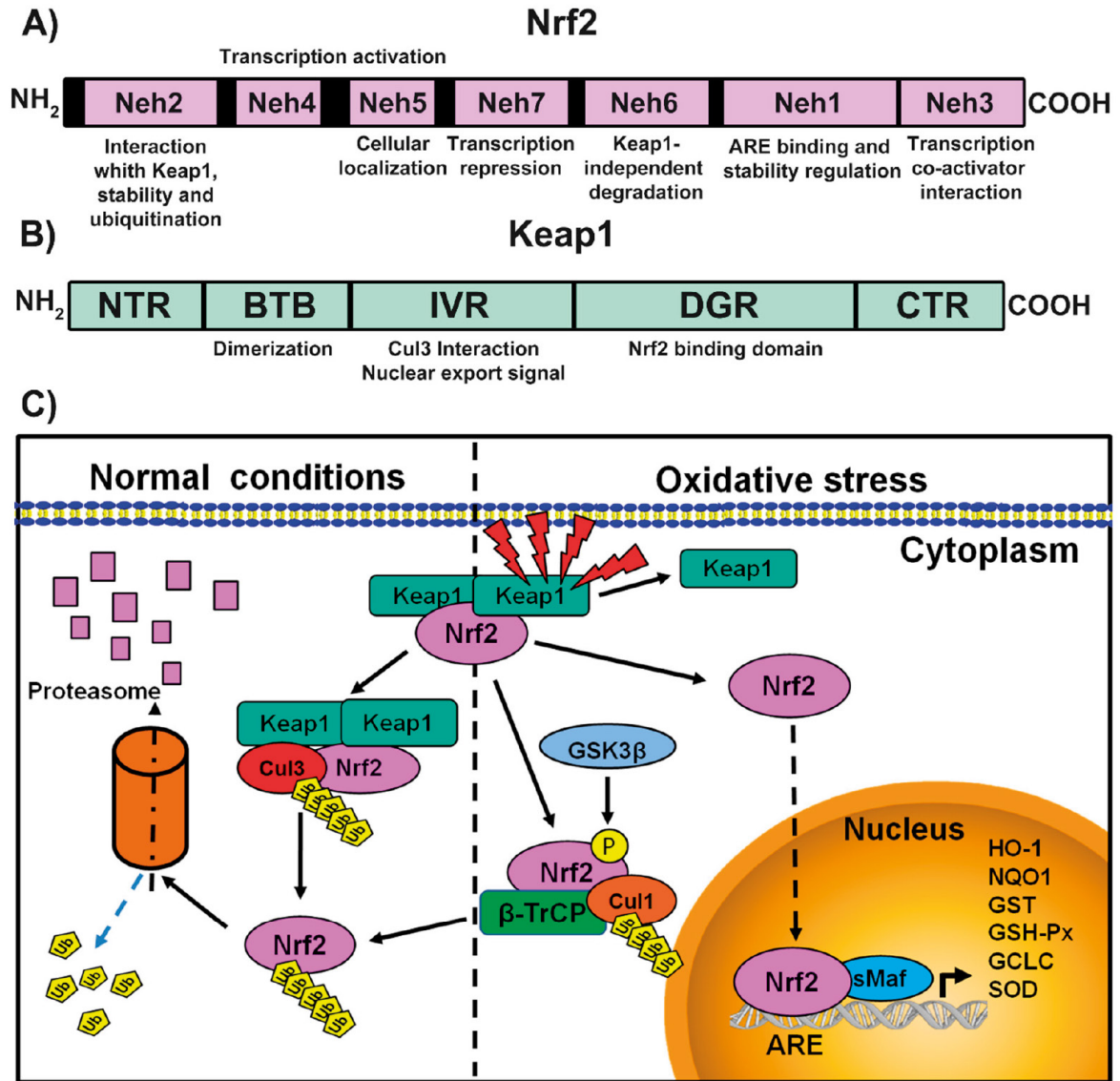
Nrf2-ის ინაქტივაცია ხორციელდება ძირითადად Keap1-ის საშუალებით, რამაც ხელი შეუწყო Nrf2-ის პოლიუბიკვინინაციას, კულინის 3-რგოლიანი კოლოფის ცილის (Cul3-Rbx) კომპლექსის მიერ და, შესაბამისად, Nrf2 დეგრადირდება 26S პროტეაზომის მიერ [22]. ადამიანის Keap1 შეიცავს ცისტეინის 27 ნარჩენს, რომელთაგან მთავარი, რომელიც სტრესის სინჯში მონაწილეობს, არის Cys151, Cys273 და Cys288 [23]. დაჟანგვის პირობებში, ROS-ს შეუძლია შეცვალოს Keap1 ცისტეინები ელექტროფილური რეაქციის საშუალებით, რასაც მიჰყავს წარმონაქმნები, რომლებიც ხელს უშლის Nrf2 უბიკვინინაციას და ხელს უწყობს მის ბირთვულ ტრანსლოკაციას და Nrf2 სამიზნე გენების ტრანსკრიპციულ ინდუქციას [24].

გარდა ამისა, Nrf2 აქტივობის კონტროლი შესაძლებელია პროტეაზომული დეგრადაციის მექანიზმის საშუალებით, რომელიც შუამდგომლობს სერინის/ტრეონინის პროტეინის კინაზას გლიკოკენ სინტაზ კინაზას 3 (GSK-3) და E3 ლიგაზის ადაპტერს β-TrCP [25]. β-TrCP არის S-ფაზის კინაზასთან ასოცირებული ცილის 1 (Skp1)-Cul1-Rbx1/კულინ-1-ის (Roc1) უბიკვინინის ლიგაზების კომპლექსის სუბსტრატის რეცეპტორი, რომელიც თარგეტირებულია Nrf2-ს უბიკვინინაციისა და პროტეაზომული დეგრადაციისთვის, ხოლო GSK-3 არის მნიშვნელოვანი ცილა, რომელიც დაკავშირებულია Keap1-ისგან დამოუკიდებელ Nrf2 სტაბილიზაციასთან და რეგულაციასთან. აქტიურ GSK-3-ს შეუძლია Nrf2-ის ფოსფორილაცია მის Neh6 დომენში, რათა ხელი შეუწყოს Nrf2-ის მიერ β-TrCP-ის ცნობას, რაც ხელს უწყობს Nrf2 ცილის დეგრადაციას [12]. და ბოლოს, დეგრადაციის დამატებით სისტემას შეუძლია დაარეგულიროს Nrf2 აქტივაცია E3 უბიკვინინ ლიგაზას Hrd1-ის საშუალებით, რომელიც წარმოადგენს ინომიტოლით მოთხოვნილ ცილა 1-ის ბოლიკს, რომელიც გაშლილია ცილის საპასუხოდ [25]. Keap1 და Nrf2 ზემოხსენებული დომენებისა და მარეგულირებელი მექანიზმების სქემატური ილუსტრაცია ასახულია ნახატზე 1.

### 4. Nrf2-ის კავშირი ღვიძლის დაავადებებთან

#### 4.1. Nrf2-ის როლი ღვიძლის მეტაბოლურ დისფუნქციასთან დაკავშირებულ ცხიმოვან დაავადებასთან (MAFLD)

MAFLD მოიცავს NASH, ფიბროზს, ციროზს და ჰეპატოცელულურ კარცინომას [26,27]. კლინიკური და ექსპერიმენტული მონაცემების თანახმად, ცხიმოვან ღვიძლს შეუძლია არა მხოლოდ გამოიწვიოს ქსოვილის სერიოზული დაზიანება და კიბოც კი, არამედ შეიძლება გამოიწვიოს გულსისხლძარღვთა დაავადებები [28,29]. ათწლეულების წინ შემოთავაზებული იქნა "ორი დარტყმის ჰიპოთეზა" MAFLD-ის პათოგენეზის საილუსტრაციოდ. პირველი დარტყმა არის ინსულინის რემისტენტობის გამო, რომელიც ასტიმულირებს ღვიძლის სტეატოზს ღვიძლის ლიპოგენეზის მომატებით და თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების (FFA) დაქვეითებული დეგრადაციით. ლიპიდების



ნახატი 1. Nrf2 (A) და Keap1 (B) დომენების პირველადი სტრუქტურის სქემატური წარმოდგენა და მათი შესაბამისი ფუნქციები. (C) მარეგულირებელი მექანიზმების წარმომადგენლობა Keap1/Nrf2 სიგნალში. ნორმალურ პირობებში, Nrf2 არააქტიური რჩება მისი ენდოგენური ინჰიბიტორის Keap1-ით; ეს პეტეროდიმერი ბოჭავს Cul3-Rbx E3 უბიქვინის ლიგაზას კომპლექსს, რომელიც იწვევს Nrf2 დეგრადაციას პროტეაზომის მიერ. ოქსიდაციური სტრესის პირობებში, Nrf2 გამოიყოფა Keap1-დან და გადადის ბირთვში და ქმნის პეტეროდიმერს sMaf-ით. Nrf2-sMaf პეტეროდიმერები უკავშირდება ARE თანმიმდევრობას, რაც ხელს უწყობს ანტიოქსიდანტური გენების ექსპრესიას. გარდა ამისა, როდესაც Nrf2 დოსფორილირდება GSK-3-ით, β-TrCP ეხმარება ურთიერთქმედებას Cul1 უბიქვინის ლიგაზა კომპლექსთან (Skp1-Cul1-Rbx1/Roc1), რათა ხელი შეუწყოს Nrf2-ის პროტეაზომული დეგრადაციის პროცესს, რითაც ხელს უშლის ციტოპროტექტორული გენების ექსპრესიას.

დაგროვება იწვევს ღვიძლის ანთებას და უკრედების სიკვდილს მეორე პათოგენური შუარაცხყოფით, რაც იწვევს ოქსიდაციური სტრესის წარმოქმნას. ამჟამად, ახალი თეორია გულისხმობს „მრავალჯერადი დარტყმის ჰიპოთეზას“ MAFLD-სთვის, რომელიც კულმინაციას აღწევს NASH და ფიბროზით [30]. პალმიტინის მჟავას სიჭარბე ზრდის ROS წარმოქმნას NADPH ოქსიდაზას გააქტიურებით ან მიტოქონდრიული ელექტრონების ტრანსპორტირების ჯაჭვის შეცვლით [31], აგრეთვე ბირთვული ტრანსკრიფციის ფაქტორის კაპა B (NF-KB) გააქტიურებით [32]. უფრო მეტიც, პეროქსიზომები წარმოქმნიან H2O2-ს, როგორც ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვის პროდუქტს [30], და ადამიანის ღვიძლის უკრედების გამოყენებით ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ H2O2-მ შეამცირა

პაროქსიზომული პროლიფერაციის აქტივირებული რეცეპტორი ალფა (PPARA) და აგრეთვე, მისი სამიზნე გენები - კარნიტინის პალმიტოილტრანსაფერაზა 1A (CPT-1) და Acyl-CoA ოქსიდაზა (ACOX), რომლებიც მონაწილეობენ ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვაში. გარდა ამისა, H2O2 აწესრიგებს სტეროლის მარეგულირებელ ელემენტთან დამაკავშირებელი ცილა-1c-ის (SREBP-1c) ექსპრესიას, რაც იწვევს ცხიმოვანი მჟავის სინთაზის ზრდას (FAS), რაც ხელს უწყობს ლიპიდების დაგროვებას [30]. SREBP-1c-ის ინდუქცია, რომელიც წარმოადგენს ლიპოგენური ფერმენტების ტრანსკრიპციულ აქტივატორს, როგორცაა სტეროიდ კოფერმენტ- A დესატურაზა 1 (SCD1) და ცხიმოვანი მჟავა სინთაზა (FAS), მნიშვნელოვან როლს ასრულებს

MAFLD-ის პათოგენეზში ლიპიდური სინთეზის გაზრდილი სიჩქარის საშუალებით [33]. აღმოჩნდა, რომ ენდოპლაზმური ბადების სტრესი, რომელიც გამოწვეულია ER-ის დასაკეცი შესაძლებლობით, ვერ იტევს გაშლილი ცილების დატვირთვას, აღმოჩნდა, რომ იგი ხელს უწყობს MAFLD-ის პათოგენეზს, სიმსუქნის პირობებში [34]. მრავალფეროვან ექსპერიმენტულ პირობებში ნაჩვენებია ER-სტრესით გამოწვეული SREBP აქტივაცია [35]. გარდა ამისა, ღვიძლის ტრიგლიცერიდების დაგროვება ER სტრესით გამოწვეული SREBP-1 აქტივაციით რეგულირდება კერამიდის სინთეზებით [36]. ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (VLDL) აწყობისა და სეკრეციის რთული პროცესის დროს მიკროსომული ტრიგლიცერიდის გადამტანი ცილა (MTP) ხელს უწყობს აპოლიპოპროტეინ B-ს (ApoB) სეკრეციას, ნაწილობრივ ლიპიდის დამატებით პოლიპეპტიდში, რადგან ApoB გადაადგილდება ER-ის სანათურში. ამრიგად, MTP საშუალებას იძლევა, ტრიგლიცერიდის უფრო მეტი შემაღვინება არსებულ ApoB შემცველ ლიპოპროტეინებში, ამრიგად, მიიღოს რა უფრო დიდი ნაწილაკები [37]. MAFLD-ით დაავადებულ პაციენტებს აღენიშნებათ ორნმ-ის გამოხატული ექსპრესია, როგორც MTP-ის, ისე apoB-ის. ამასთან, ინსულინის მწვავე რემისტენტობა ასოცირდება MTP-ის დაქვეითებასთან, რაც მიანიშნებს, რომ ღვიძლის დაავადების პროგრესირებას თან ახლავს MTP ექსპრესიის დაკარგვა. VLDL სეკრეცია გრძელდება პათოლოგიური ღვიძლის ER სტრესისა და MAFLD დროს, შესაძლოა მანამ, სანამ ღვიძლის დამიანება არ იმოქმედებს სეკრეციული ბილიკის შესაძლებლობებზე VLDL წარმოქმნისთვის [37]. მეორე მხრივ, ER სტრესი იწვევს ღვიძლის სტეატოზს ღვიძლის VLDL რეცეპტორის მომატებული ექსპრესიით, ტრანსკრიპციული ფაქტორი-4-ის (ATF4) მიერ აქტივირებული ტრანსკრიფციული ფაქტორის-4 (ATF4) შებოჭვით გენიდან VLDL რეცეპტორის კოდირებით (VLDL-R), რაც საბოლოოდ იწვევს ტრიგლიცერიდების დეპონირებას [38]. იმის გამო, რომ ოქსიდაციური სტრესი მნიშვნელოვანია MAFLD-ის პროგრესირებაში [9], ეს არის სარწმუნო თერაპიული სამიზნე, MAFLD-ის პროგრესირების თავიდან ასაცილებლად.

MAFLD-ის მქონე სუბიექტებში, Nrf2-ის აქტივაცია ხდება დაავადების განვითარების საპასუხოდ, მაგრამ MAFLD-ის განვითარებისას, ანტიოქსიდანტური ფერმენტების ექსპრესია მცირდება [39]. Nrf2- ნოკაუტის (Nrf2-KO) უჯრედებს აქვთ გლუტათიონის დაბალი დონე, ხოლო Keap1-ის დეფიციტი ხელს უწყობს გლუტათიონის არეგულირებას [24,40]. Keap1/Nrf2 სასიგნალო ბილიკის ინდუქციამ შეიძლება უზრუნველყოს ღვიძლის უჯრედების დაცვა ოქსიდაციური სტრესიდან და თავიდან აიცილოს MAFLD-ის პროგრესირება [41]. მიკრორაიბის კვლევამ აჩვენა, რომ Nrf2-ის როგორც გენეტიკური, ისე ფარმაკოლოგიური გააქტიურება გამოიწვია დეტოქსიკაციისა და ციტობროტექციის მიღმა გზების, ლიპიდური ცვლის გენების ჩათვლით [9,40]. Nrf2 აქტივაცია ასევე აფერხებს IL-6 და IL-1-ის ტრანსკრიფციას [40] და ამცირებს ღვიძლში გლუკოზის გამომუშავებას

ადამიანებში [32]. აღმოჩნდა, რომ ოსტეოკალცინი, სკუტელარინი, აპიგენინი და ბერბერინი აუმჯობესებს MAFLD-ს Keap1/Nrf2 ანტიოქსიდანტური სისტემის გააქტიურებით [4,42].

P62 ცილა ან სეკვესტრომი 1 (SQSTM1) იცავს ლიპოტოქსიკურობისგან ჰეპატოციტებში არაკანონიკური Keap1/Nrf2 ბილიკის გააქტიურების გზით; p62 არარსებობის შემთხვევაში, უჯრედები ყველაზე მგრძობიარეა ოქსიდაციური სტრესის მიმართ [43]. აუტოფაგიის ინიცირება ხდება Unc-51-ისმაგვარი აუტოფაგიის გააქტიურება კინაზა 1 (ULK1) კომპლექსის მიერ და აჩვენა, რომ SQSTM1 იწვევს ULK1 ფოსფორილაციას, რაც იწვევს მაკროავტოფაგიის და ამით Keap1 დეგრადაციას და Nrf2 აქტივაციას [44].

Nrf2 აქტივაცია ხელს უწყობს მეთიონინისა და ქოლინის დეფიციტით (MCD) დიეტით გამოწვეულ ღვიძლის სტეატოზს, აფერხებს დიფერენცირების კასეტურს 36 (CD36), ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორს 21 (Fgf21) და PPAR ა ექსპრესიას თავების ღვიძლში [45], ვინაიდან Nrf2-ის წაშლა ზრდის PPARA ექსპრესიას [3,40,46]. თავის ემბრიონული ფიბრობლასტები, რომლებიც მოპოვებულია Keap1-ნოქდაუნის (Keap1-KD) თავებში, ავლენენ ადიპოგენეზს, რაც განსაზღვრავს Nrf2, როგორც ლიპიდური ცვლის უარყოფითი მარეგულირებლები [47]. Nrf2-ის ინდუქციამ Keap1-KD ან სულფორაფანის საშუალებით შეამცირა თავის ემბრიონულ ფიბრობლასტებში PPAR-გამა (PPAR), CCAAT/გამაძლიერებელი შემფოჭველი ალფა ცილა (C/EBP) და ცხიმოვანი მჟავას შემფოჭველი ცილა 4 (FABP4). [48]. Keap1-KD თავებში შემცირდა ლიპიდების დეპონირება და Nrf2 აქტივაციამ Keap1-KD-ით გაზარდა AMP-აქტივირებული პროტეინ-კინაზას (AMPK) ფოსფორილაცია ჰეპატოციტებში [49]. ამის სანინაალმდეგოდ, AMPK ბილიკი რეგულირებულია Nrf2-KO თავებში, აცეტილ კოფერმენტ A კარბოქსილაზას (ACC) ფოსფორილაციის ჩათვლით [39]; ამ თავებმა ვერ მოახდინეს ღვიძლის ოქსიდაციურ სტრესთან ადაპტაცია, რომელიც აჩქარებს MAFLD განვითარებას [46]. ეს შედეგები შესაბამება Nrf2-KO თავების ღვიძლში ლიპიდების დეპონირების დაფიქსირებულ დონეს [3]. Nrf2-KO თავებში, ასევე, ავლენენ ლიპოგენური გენების ექსპრესიას ცხიმოვანი დიეტის საპასუხოდ (HFD) [41], რომელი დასკვნები დადასტურებულია დამოუკიდებელი პროტეომიული ანალიზით [50].

4.2. ურთიერთსანინაალმდეგო მოსაზრებები Nrf2-ის როლის შესახებ ენერგეტიკულ მეტაბოლიზმში

Nrf2-ის ექსპრესია მომატებული იყო თავების ღვიძლში, რომლებსაც HFD-ით კვებავდნენ 12 კვირის განმავლობაში [41]. ამის საპირისპიროდ, ღვიძლის სტეატოზის მქონე C57BL/6 თავებმა გამოავლინეს ორნმ-ის AMPK-PGC-1<sub>1</sub> სასიგნალო კომპონენტების, აგრეთვე, Nrf2 და  $\gamma$ -ATP სინტაზების ექსპრესიის შემცირება [51]. ვირთავებში, რომლებიც იკვებებიან HFD-ით, *Lactobacillus mali* APS1 ამცირებს ღვიძლის ლიპიდების დონეს სერტუინ-1-ის (SIRT-1)/პეროქსიზომის პროლიფერატორით აქტივირებული

რეცეპტორების გამა კოაქტივატორი-1 ალფა (PGC-1<sub>α</sub>)/SREBP-1-ის ექსპრესიის დარეგულირებით და მან, ასევე, გაზარდა ღვიძლის ანტიოქსიდანტური მოქმედება Nrf2-ის და HO-1-ის ინდუქციის საშუალებით [51]. Nrf2-KO თავგებმა, რომლებიც იკვებებოდნენ HFD-ს, აჩვენეს ლიპიდური მეტაბოლური გენების დარეგულირება, რაც ხელს უშლის ღვიძლის სტეატოზს [52]. ანალოგიურად, სხვა კვლევაში, Nrf2-KO თავგებმა, რომლებიც იკვებებოდნენ ქრონიკული HFD-ით, გამოავლინეს ღვიძლის ლიპიდების დაგროვების და ღვიძლის სტეატოზის შემცირება [40]. ამის საპირისპიროდ, Nrf2-KO თავგებმა, რომლებიც 4 კვირის განმავლობაში HFD-ით იკვებებოდნენ, გამოავლინეს ლიპოგენური გენების მომატებული ექსპრესია და ღვიძლში FFA-ს მომატებული შემცველობა [41]. Nrf2 უარყოფითად არეგულირებს FABP1/4/5-ს, რომლებიც მონაწილეობენ FFA-ის მიღებაში და სისხლიდან ჰეპატოციტებში მათ ტრანსპორტირებაში [45,46,53]. CD36 გამოვლინდა, როგორც Nrf2-ის ქვემო მიმართულება [52], და აღმოჩნდა, რომ CD36 რეგულაცია ჰეპატოციტების სპეციფიკურ Keap1-KO თავგებში, ხოლო FABP1-ის ტრანსკრიპციის დონე მნიშვნელოვნად შემცირდა [53]. CPT1/2 ექსპრესიის დონე გაიზარდა ვეღური ტიპის თავგებში, რომლებიც იკვებებოდნენ რკინით გამდიდრებული HFD-ით; ამის საწინააღმდეგოდ, ისინი შემცირდა Nrf2-KO თავგებში [3]. ამასთან, Nrf2-KO თავგებმა, რომლებიც იკვებებიან HFD-ით, აჩვენეს CPT1-ის დონის, ზრდა ვეღური ტიპის თავგებთან შედარებით [46], რომელსაც შეუძლია ხელი შეუწყოს სტეატოზის მატებას. გარდა ამისა, Keap1-KD თავგებმა, რომლებიც ხანგრძლივად (24 კვირა) იკვებებოდნენ HFD-ით, გამოვლინდა ღვიძლის ანთება და სტეატოზი, Glut4 ცილის დონეზე გავლენის გარეშე [47,54]. ამასთან, 8 კვირის ასაკის Keap1-KD ob/ob თავგებმა გამოავლინეს Glut4 ცილის დონის შემცირება და Akt ფოსფორილაცია [48]. ამის საწინააღმდეგოდ, Nrf2-ის დეფიციტმა თავგებმა 12 კვირის განმავლობაში მიიღეს ცხიმოვანი დასავლური დიეტა, აჩვენეს გლუკოზის ტოლერანტობის გაუმჯობესება [55]. თავგებმა, რომელთაც უზრდელო სპეციფიკური Nrf2 დელეცია აქვთ ცხიმოვან უზრდელებში ან ჰეპატოციტებში და 6 თვის განმავლობაში იკვებებოდნენ HFD-ით, მომატეს სხეულის ცხიმის შემცველობაში. თავგებმა Nrf2-ის დელეციით ცხიმოვან უზრდელებში აჩვენეს გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობის ნაწილობრივ გაუარესება, გლუკოზის უზრდე მალალი დონით და ქოლესტერინისა და არაესტერიული ცხიმოვანი მჟავების მალალი დონით. იმავდროულად, თავგებმა Nrf2-ის ნაშლით ჰეპატოციტებში გამოავლინეს ინსულინის დაბალი დონე და მიდრეკილნი იყვნენ გაუმჯობესებული ინსულინის მგრძობელობისკენ, ღვიძლის ტრიგლიცერიდების დაგროვებაზე ზემოქმედების გარეშე [56]. საინტერესოა, რომ Keap1-KD თავგები, რომლებიც HFD-ით იკვებებოდნენ 3 თვის განმავლობაში, ნაწილობრივ დაცულნი იყვნენ სიმსუქნისგან [57].

დღემდე არ არსებობს მკაფიო ახსნა დიეტით გამოწვეული სიმსუქნის დროს Nrf2-ის როლის

ზემოხსენებულ შეუსაბამობებზე. დაფიქსირებული აშკარა წინააღმდეგობები შეიძლება განპირობებული იყოს ექსპერიმენტის დიზაინის განსხვავებით, მათ შორის, თავგების სქესის, გენეტიკური ფონისა და ასაკის, აგრეთვე, სხვადასხვა პარამეტრებში Nrf2-ის გააქტიურების მექანიზმის (მექანიზმების) ჩათვლით.

4.3. Nrf2, როგორც არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტის პოტენციური თერაპიული სამიზნე ოქსიდაციური სტრესი არის ჰეპატოცელულარული ტრავმის ძირითადი კომპონენტი და შეიძლება გააუარესოს ანთება და ფიბროზი ღვიძლში, NASH-ით დაავადებულ პაციენტებში [58]. გარდა ამისა, CYP2E1-ის მომატებული აქტივობა არის თავისუფალი რადიკალების მნიშვნელოვანი გენერატორი NASH-ში [59]. NASH-ის პროფილი მოიცავს ღვიძლის სუპეროქსიდის დისმუტაზასა და კატალაზას შემცირებას, ჰეპატოციტების შიგნით ლიპიდების პეროქსიდირების მომატებით. ლიპიდების პეროქსიდაციის მხრივ, ნუკლეოტიდისა და ცილის სინთეზი დაქვეითებულია, რაც იწვევს აპოპტოზს, ანთებას და ღვიძლის ფიბროზს [60]. გაშლილი ცილოვანი რეაქციები (UPR) მნიშვნელოვან როლს ასრულებს უზრდეულ სტრესსა და ანთებაში NASH-ის დროს [51].

Nrf2 მნიშვნელოვან როლს ასრულებს NASH-ში და მისი გააქტიურება აღმოჩნდა, რომ იცავს NASH-სგან [4,9,60]. Nrf2-KO თავგები მგრძობიარეა NASH-ის განვითარების მიმართ, როდესაც იკვებებიან MCD ან HFD დიეტით [3]. Nrf2 აქტივაცია აფერხებს ღვიძლის X რეცეპტორ-ალფას (LXR<sub>α</sub>) აქტივობას და LXR<sub>α</sub> დამოკიდებულ ღვიძლის სტეატოზს [41]. ცნობილია Nrf2-ის გენეტიკური აქტივაცია Keap1-KD თავგებში, რომელიც თრგუნავს სტეატოჰეპატიტს [9]. ამასთან, Keap1-KD თავგებმა, რომლებიც HFD-ით იკვებებოდნენ 24 კვირის განმავლობაში, გამოავლინეს ღვიძლის სტეატოზი და ანთება [54]. ჰეპატოციტების სპეციფიკურ Nrf2 ზედმეტად ექსპრესირებულ თავგებში დაფიქსირდა ისეთი გენების ზედმეტი რეგულაცია, როგორებიცაა Gpx2, თიორედოქსინ 1 (Trx1) და NQO1, რეგულაცია ნორმალური Chow დიეტისა და MCD დიეტისგან დამოუკიდებლად. [53]. ეს დასკვნა შეესაბამება წინა კვლევას, რომელიც აჩვენებს, რომ ღვიძლის Nrf2 ექსპრესია თავგებში იცავს ოქსიდაციური სტრესისგან, რომელიც გამოწვეულია MCD დიეტის ხანგრძლივად ზემოქმედებით [61]. NASH-ის მქონე პაციენტებისგან მიღებული მონაცემების თანახმად, Nrf2 ცილის ბირთვული სიჭარბე გაიზარდა ღვიძლში და ღვიძლის გლუტამილციტის სინთეზას, Gpx2, Txn1 და HO-1 ზედმეტი რეგულაციის ექსპრესია [62].

Nrf2 აქტივაცია ახდენს ძლიერ ანთების საწინააღმდეგო მოქმედებას [63] და Nrf2-KO თავგებში, რომლებიც იკვებებოდნენ HFD-ით, განვითარდა ჰეპატური ინსულინის მიმართ რემისტენტობა, NF-KB, IL-6 და TNF- $\alpha$ -ის დონის გაზრდის გზით [64]. Nrf2-KO თავგებმა, რომლებიც MCD დიეტას იღებდნენ 14 დღის განმავლობაში, ასევე, აჩვენეს NF-KB-ის ზრდა [3]. მსგავსი შედეგები ნაპოვნია Nrf2-KO თავგების ღვიძლში, NF-KB და

c-Jun N- ტერმინალური კინაზას (JNK) შემადგენელი აქტივაციით [46]. ამასთან, არანაირი განსხვავება არ აღინიშნებოდა ჰეპატოციტების სპეციფიკურ Keap1-KO თავგსა და ველური ტიპის თავგებს შორის F4/80- და CD11b დადებით უჯრედებში ან პრო-ფიბროგენულ გენებში [53]. გარდა ამისა, ტრანსგენული თავგები, რომლებიც ექსპრესიას ახდენდნენ Nrf2- ს ჰეპატოციტებში და იკვებებოდნენ MCD დიეტით 28 დღის განმავლობაში, აჩვენეს ტრიგლიცერიდების ექსპორტში ჩართული გენების ექსპრესია, როგორცაა მიკროზომული ტრიგლიცერიდების გადამტანი ცილა (MTTP) და ოქსიდაცია, როგორცაა CPT2, მაგრამ განსხვავება არ არის ოქსიდაციური სტრესი და ანთება, რომელთაგანაც ორივე გაიზარდა საკონტროლო თავგების მსგავსად [61], რაც იმაზე მეტყველებს, რომ მხოლოდ ჰეპატოციტები ვერ ახერხებენ ანთების გამონევისას. საინტერესოა, რომ თავგების ჰეპატოციტები, ღვიძლის ორმაგად სპეციფიკური KO-ით, c-met და Keap1-ით (რომელშიც Nrf2 ზედმეტად აქტივირებულია) და 4 კვირის განმავლობაში იკვებებოდნენ MCD დიეტით, აღინიშნა ღვიძლის მასის მომატება, მაგრამ შემცირებულია ტრიგლიცერიდების დეპონირება [65].

აღმოჩნდა, რომ მწვანე ჩაის ექსტრაქტი და ებეტიმიდი ხელს უწყობენ Nrf2-ის დამცავ მოქმედებას ლიპიდების დეპონირებისა და ანთების საწინააღმდეგოდ NASH-ში, P62-დამოკიდებული Nrf2 აქტივაციის საშუალებით [4]. ნაჩვენებია, რომ მცენარეული დანამატი პროტანდიმი ააქტიურებს Nrf2 ადამიანის კვლევაში და ზრდის სუპერქსიდ დისმუტაზას და კატალაზას აქტივობას ერითროციტებში [60]. აცეტილენის ტრიციკლური ბის (cyano enone), TBE-31, შეცვალა ინსულინის რეზისტენტობა და შემცირდა ღვიძლის სტეატოზი, ფიბროზი და ოქსიდაციური სტრესი C57BL / 6 თავგების ღვიძლში; ეს ეფექტები არ დაფიქსირებულა Nrf2-KO თავგებში, იმის დემონსტრირება, რომ ისინი დამოკიდებული იყვნენ Nrf2-ზე [40].

#### 4.4. Nrf2 და ალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტი

ღვიძლის ალკოჰოლური დაავადება მოიცავს მარტივ ცხიმოვან ღვიძლს (სტეატოზი) და ღვიძლის დაზიანების უფრო მძიმე ფორმებს, მათ შორის ალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტს, ციროზს და HCC-ს [41]. ოქსიდაციური სტრესი და ლიპიდების დაგროვება მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ღვიძლის ალკოჰოლური დაზიანების დროს [41]. ეთანოლის ქრონიკული მოხმარება იწვევს მთლიანი და შემცირებულ მიტოქონდრიულ GSH-ს, რაც ხელს უწყობს ROS-ის დაგროვებას, ლიპიდების პეროქსიდირების გაზრდას და უჯრედების ნეკროზის და/ან აპოპტოზის ინდუქციას [41]. ეს ეფექტები უფრო გამოხატულია Nrf2-KO თავგებში, ეთანოლით მკურნალობის დროს გამონეულია აშკარა სტეატოზის და ანთებითი რეაქციის შუამავლობით [41,60]. Keap1-KD თავგებში Nrf2 გააქტიურებამ ხელი შეუშალა ალკოჰოლით გამონეულ ოქსიდაციურ სტრესს და ღვიძლში FFA-ის დეპონირებას [9]. Nrf2 აქტივაცია, ასევე, დამცავი იყო ალკოჰოლით გამონეული ღვიძლის ფიბროზისა და ჰეპატოტოქსიურობისგან, ხოლო Nrf2-KD თავგებმა აჩვენა ალკოჰოლით

გამონეული ჰეპატოციტების ნეკროპტოზი [4]. უფრო მეტიც, Nrf2-ის გააქტიურებამ 3H-1,2 dithiole-3-thione (D3T)-ით შეამცირა ეთანოლით გამონეული ROS-ის წარმოება და აპოპტოზი [4], და Nrf2- ის დამცავი ეფექტი დაფიქსირდა როგორც in vivo, ასევე in vitro მოდელებში; მაგალითად, სულფორაფანის მიღებამ გააუმჯობესა ალკოჰოლით გამონეული ღვიძლის სტეატოზი [9]. სოლანესოლმა გაზარდა HO-1 და სითბოს შოკის ცილის 70 (Hsp70) ექსპრესიის დონე, რომელიც შედიარებული იყო შესაბამისად, Nrf2-ით და სითბოს შოკის ფაქტორით 1 (HSF1) და იცავს ადამიანის ღვიძლის L02 უჯრედებს ეთანოლით გამონეული ოქსიდაციური დაზიანებისგან [66]. უფრო მეტიც, ზებრაშის ლარვებზე ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ *Lactobacillus plantarum* ააქტიურებს Keap1/Nrf2 ბილიკს და ხელს უწყობს SOD, CAT, HO-1 და GSTK1 საქმიანობას, რამაც შეამცირა ოქსიდაციური სტრესი ღვიძლში ალკოჰოლით [67]. და ბოლოს, აუტოფაგიის ინჰიბირებამ შეცვალა HSC-ის ალკოჰოლით გამონეული აქტივაცია Keap1/Nrf2 სიგნალის სტიმულირების გზით [68].

Nrf2-KO თავგებზე ჩატარებულმა კვლევებმა ყველაზე დამაჯერებლად აჩვენა Nrf2-ის დამცავი როლი ეთანოლით გამონეული დაზიანებისგან. ეთანოლით მკურნალ თავგებში ნაჩვენებია, რომ Nrf2-ის დაკარგვამ გამოიწვია მძიმე სტეატოზი, ღვიძლის ანთება და სიკვდილიანობა [3]. და ბოლოს, ოქსიდაციური სტრესით გამონეული Nrf2 აქტივაცია ითვლება VLDL-R-ის ექსპრესიის დადებითად მოდულირებად, რაც ღვიძლის ალკოჰოლურ დაავადებას უწყობს ხელს [4]. შეჯამების სახით, Nrf2-ს აქვს დამცავი როლი ეთანოლით გამონეული ოქსიდაციური სტრესისგან და, ამრიგად, შეიძლება იყოს პერსპექტიული სამომხვე ღვიძლის ალკოჰოლური დაავადების სამკურნალოდ.

#### 4.5. Nrf2-ის როლი ღვიძლის ფიბროზში

ღვიძლის ფიბროზი არის ხშირი შექცევადი შეხორცებადი რეაქცია ღვიძლის ქრონიკულ დაზიანებაზე და ანთებაზე და ძირითადად, მიეკუთვნება HSC გააქტიურებას, რაც ხდება ღვიძლის ხანგრძლივი დაზიანების შემდეგ ალკოჰოლით, HBV-ით, HCV-ით და არაალკოჰოლური ცხიმოვანი ღვიძლით. გამწვავებისას, ღვიძლის ფიბროზი შეიძლება გადაიზარდოს ციროზში და ჰეპატოკარცინომაში [69]. Nrf2-ის გადამეტებულმა ექსპრესიამ c-met/Keap1 KO თავგების ჰეპატოციტებში გამოიწვია ნაკლები ოქსიდაციური სტრესი, ანთებითი უჯრედები და ზომიერად შემცირებული ფიბროზი [65]. ამის საწინააღმდეგოდ, Nrf2 დეფიციტმა გაუარესდა ნახშირბადის ტეტრაქლორიდის (CCl4) გამომწვევი ღვიძლის ანთება და ფიბროზი [3,41]. ლიგურამინი არის ნაერთი, რომელიც ცნობილია ანტიფიბროზული მოქმედებით და Nrf2-KD თავგებში ლიგურამინის მოქმედება შემცირდა ღვიძლის ფიბროზზე [70].

გაზრდილმა Nrf2 ექსპრესიამ, გინსენოდინ Rg1 და ჩებულის მჟავას საპასუხოდ, გამოიწვია ინჰიბიტორული მოქმედება HSC აქტივაციაზე და ღვიძლის ექსპერიმენტული ფიბროზზე [9,71]. Nrf2-ის ფარმაკოლოგიური აქტივაციით TBE-31-ის მიერ, შემცირდა ღვიძლის ფიბროზი ცხიმინ პლუს

ფრუქტოზით ნაკვებ NASH-ის მქონე თავგებში [72]. სხვა Nrf2 აქტივატორები, როგორებიცაა თიოლ-რეაქტიული აგენტი ოლიპრაზი (OPZ) და NK-252 (1- (5- (ფურან-2-ილი) -1,3,4-ოქსადიაზოლ-2-ილი) -3- (პირიდინი- 2-ილმეთილ) შარდოვანა) მნიშვნელოვნად ასუსტებს ღვიძლის ფიბროზის პროგრესირებას NASH ვირთხის მოდელში [3]. ღვიძლში Nrf2- ის ანტიფიბროზული მოქმედება განპირობებულია ფიბრობლასტების დიფერენცირების ხელშეწყობით [9], და TGF-1-ზე ინჰიბიტორული მოქმედება ნაჩვენებია HSC უჯრედულ ხაზში [4]. და პირიქით, Nrf2-KD იწვევს HSC აქტივაციას SMA-ის ზრდით და TGF-1/Smad ბილიკის ინდუქციით [73]. ამასთან, გავრცელდა ინფორმაცია, რომ miRNA-200a-ით Nrf2-ის აქტივაცია თრგუნავს HSC-ების სტიმულაციას TGF-1-სგან დამოუკიდებლად [74]. პრო-ფიბროზული ნაერთები, როგორებიცაა TGF-1, მეთოტრექსატი და თიოცეტამიდი, იწვევს როგორც HSC აქტივაციას, ასევე, Nrf2 აქტივაციას ადამიანის 3D ღვიძლის ფიბროზის მრავალუჯრედიან მოდელში [75]. Nrf2-KO თავგებმა CCl4-ის ხანგრძლივ მკურნალობაში გამოავლინეს ხანგრძლივი ანთებითი და პროფიბროგენული რეაქციები. განსხვავებულ მოდელში, სულფორაფანმა დათრგუნა თირკმელზედა ჯირკვლის ლიგირებით (BDL) გამოწვეული ღვიძლის ფიბროზი [41]. შეჯამების სახით, არსებობს მტკიცებულებები, რომ Keap1/Nrf2 სასიგნალო ბილიკის გააქტიურება შეიძლება იყოს ეფექტური სტრატეგია ღვიძლის ფიბროზის პროფილაქტიკისთვის.

**4.6. Nrf2-ის გავლენა ღვიძლის ციროზზე**  
ოქსიდაციური სტრესი, UPR და ლიპიდური პეროქსიდაცია ასოცირდება ღვიძლის ციროზის პათოგენთან [51]. გავრცელებული ინფორმაციით, Nrf2-ის ორნმ ექსპრესიის დონე გაიზარდა ციროზის დროს, ნორმალურ ღვიძლთან შედარებით [69]. ამასთან, თავგებში ღვიძლის ციროზის ბოლო სტადიის დროს ღვიძლის Nrf2 თრგუნავს UPR- ის Ire1a-Xbp1 მკლავის გააქტიურების შედეგად, რაც ხელს უწყობს დაავადებას [24,40]. ეს დასკვნები მიუთითებს, რომ Nrf2-ის გააქტიურება იძლევა დაცვას ღვიძლის ციროზისგან [24,41]. გარდა ამისა, ურსოდეოქსიქოლის მჟავასთან (UDCA) მკურნალობამ გააძლიერა Nrf2-ის ღვიძლის ექსპრესია და გაზარდა Nrf2 სამიზნეების Trx და Trxr-1 ცილების სიმრავლე პაციენტებში ნალვლის პირველადი ციროზით [60]. ამიტომ, Nrf2-ის გააქტიურებას აქვს პოტენციური თერაპიული სარგებელი ღვიძლის ციროზის მართვაში.

**4.7. Nrf2-ის როლი ღვიძლის ქოლესტაზში**  
ქოლესტაზს ახასიათებს ღვიძლის ღვიძლის ნაკადის დაქვეითება, რაც იწვევს ნალვლის მჟავებისა და სხვა ქიმიკატების დაგროვებას ღვიძლში და სისხლში. BDL, ექსტრაჰეპატური ობსტრუქციული ქოლესტაზის მოდელი, იწვევს ღვიძლის ანთებითი დაზიანების და ფიბროზის გამოწვევას [76]. გარდა ამისა, BDL იწვევს რამდენიმე ანტიოქსიდანტური გენის ინდუქციას, რომლებიც რეგულირდება Nrf2-ით, რომლებიც, სავარაუდოდ, იცავს ღვიძლში წარმოქმნილი ოქსიდაციური სტრესისგან ამ პროცედურის დროს

[77].  
Nrf2-KO თავგებმა BDL-ით გამოავლინეს GSH-ის შემცირებული ექსპრესია, და ინტრაჰეპატური ნალვლის მჟავების, Mrp3 და Mrp4-ით უფრო მაღალი დონე, ხოლო ნალვლის მჟავას სინთეზური ფერმენტები CYP7a1 და CYP8b1 შემცირდა [60]. ამის საპირისპიროდ, BDL-სგან გამოწვეული ღვიძლის დაზიანება შემცირდა Keap1-KD თავგებში, ანტიოქსიდანტური სტრესული სისტემების გაუმჯობესების წყალობით, Mrp e<sub>ux</sub> ტრანსპორტით [40]. ლიტოქოლის მჟავის (LCA) ზემოქმედება მაღალ დონეზე იწვევს მღრღნელების ღვიძლის ქოლესტაზურ დაზიანებას. Nrf2-KO თავგებს, რომლებსაც მკურნალობენ LCA-ით, აღენიშნებათ ღვიძლის მწვავე მრავალფოკალური ნეკროზი [60]. მეორე მხრივ, Nrf2 აქტივატორებმა გამოიწვია Mrp e<sub>ux</sub> ტრანსპორტიორების ინდუქცია მღრღნელების ღვიძლში და Nrf2 კარგად ცნობილია ღვიძლის დეტოქსიკაციის და ანტიოქსიდანტური მექანიზმების ინდუქციის მოსაწესრიგებლად [9,24,41]. ველური ტიპის თავგებში, UDCA აუმჯობესებს ღვიძლის სხვადასხვა ქოლესტაზურ დაავადებებს Nrf2-ის ბირთვული დონის ზრდისა და Mrp2, Mrp3 და Mrp4 ინდუქციის საშუალებით [60]. როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, UDCA-ით მკურნალობა პირველადი ბილიარული ციროზის მქონე პაციენტებში აძლიერებს Nrf2-ის ღვიძლის ექსპრესიას და ზრდის Nrf2 მიზნების Trx და Trxr-1 ცილების სიმრავლეს [24,41]. ცნობილია, რომ ნაერთი \_ ნაფთილისოთიციანატი (ANIT) იწვევს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის წარმოქმნას; მისი ჰეპატოტოქსიკურობა მსგავსი იყო ველური ტიპის და Nrf2-KO თავგებს შორის; ამასთან, Nrf2-KO თავგებმა ნალვლის მჟავების ნაკლები დაგროვება აჩვენა შრატში, ველური ტიპის თავგებთან შედარებით. გარდა ამისა, Bsep, Mdr2 და Mrp3 e<sub>ux</sub> ტრანსპორტიორები ANIT-ით გაიზარდა ველური ტიპის თავგებში, მაგრამ არა Nrf2-KO თავგებში [78]. ეთილის აცეტატის ექსტრაქტმა შეიძლება გააუმჯობესოს ქოლესტაზი და ღვიძლის დაზიანება, რომელიც გამოწვეულია ANIT ვირთავებში ფარნეზოიდიული X რეცეპტორის (FXR) ინდუქციით და Keap1 / Nrf2 და NF-KB სასიგნალო გზების ალკეითი [79]. შესაძლებელია, ეს ურთიერთსაწინააღმდეგო შედეგები დამოკიდებული იყოს უჯრედული კონტექსტის სპეციფიკასა და გამოყენებული ცხოველური მოდელის მიხედვით. დასკვნის სახით, შედეგები მიანიშნებს, რომ Nrf2 აქტივაცია შეიძლება სასარგებლო იყოს ღვიძლის ქოლესტაზური დაზიანების პროფილაქტიკისთვის.

**4.8. Nrf2-ის როლი ჰეპატოცელულურ კარცინომაში**  
HCC, მსოფლიოში სიმსივნის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ტიპი, წარმოადგენს ღვიძლის ავთვისებიანი სიმსივნის 80%-ზე მეტს [4]. HCC-ის სისხშირე უფრო მაღალია HCV-სთან დაკავშირებული ღვიძლის ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტებში, ვიდრე NASH-ით დაავადებულებში [80]. 2-ამინო-3-მეთილიმიდაზო [4,5-f] ქინოლინით ნამკურნალებმა, როგორც მამრობითი, ისე მდედრობითი სქესის Nrf2-KO თავგებმა აჩვენეს ღვიძლის სიმსივნის მაღალი სისხშირე [60]. გარდა ამისა, ინდამოლო[3,2-b]

ქინაზოლინონები ამიანებენ HCC უჯრედებს Nrf2 სიგნალის ინჰიბირებით [4]. ვირთხების მოდელში ბრონქულმა შეამცირა ჰეპატოკარკინოგენები Nrf2 არეგულირების გზით [60]. HCC აჩვენებს მოლეკულურ ცვლილებებს კანცეროგენების ადრეულ ეტაპზე, მათ შორის Nrf2 ბილიკის გააქტიურებაზე, რაც ხელს უწყობს პრენეოპლასტიკური დამიანების პროგრესირებას ავთვისებიანი ევოლუციის გზაზე [4]. გარდა ამისა, Nrf2-ის მაღალი ექსპრესია დაფიქსირებულია HCC პაციენტის ნიმუშებში [81]. ზოგადად, ღვიძლის კიბო ხშირად იწყება ღვიძლის ქრონიკული ანთების ფონზე [82]. Nrf2-ის დარღვევამ შეიძლება ხელი შეუწყოს ანთების პროგრესირებას და, საბოლოოდ, კიბოს განვითარებასა და განვითარებას [83]. ფუნქციის დაკარგვის მუტაციები KEAP1-ში გამოვლინდა HCC-ის მრავალ ჯგუფში [82]. HCC-ში, NFE2L2-ის მუტაცია, Nrf2-ის მაკოდირებელი, უფრო ხშირია ვიდრე Keap1-ში; ეს მუტაციები გვიან მოვლენებად გვხვდება HCC-ში, რადგან ისინი ადამიანის ღვიძლის კანცეროგენების მონინავე ეტაპებზე იქნა ნაპოვნი [84].

მალორი-დენკის სხეულები (MDB) და უჯრედშიდა ჰიალინის სხეულები (IHB) აღწერილია, როგორც ციტოპლაზმური ჩანართები HCC ქვეტიპში. MDB შედგება შუალედური ძაფის ცილებისგან: კერატინი 8 (K8) და K18, აგრეთვე, p62 და უბიქვიტინი, ხოლო IHB შედგება p62-ის და/ან უბიქვიტინისგან. აღმოჩნდა, რომ IHB-ების არსებობა ასოცირდება HCC-ით დაავადებულ პაციენტებში საერთო ხანმოკლე გადარჩენასთან [85]. რამდენიმე კვლევამ აჩვენა, რომ აუტოფაგია თრგუნავს ღვიძლის სიმსივნეებს; მაგალითად, HCC-ის ადრეულ ეტაპებზე, აუტოფაგია აღნიშნავდა სიმსივნის წარმოქმნას თრგუნავს ანთების ინჰიბირებით, გენომური სტაბილურობის შენარჩუნებით და P62-ის დაგროვების რეპრესიით [81]. HCC-ში აღწერილია კავშირი დისფუნქციურ ავტოფაგიასა და Nrf2 აქტივაციას შორის. კერძოდ, Nrf2-ის მუდმივი გააქტიურება ასოცირდება p62-ის დაგროვებასთან, რაც ხელს უწყობს HCC-ის პროგრესირებას და იწვევს GSH-ის მძლავრ წარმოებას, რაც იწვევს ქიმიორეგისტრატობას და ზრდის ჰეპატომის უჯრედების გამრავლების უნარს [86]. Nrf2 ზედმეტად ექსპრესია იწვევს ანტი-აპოპტოზური ფაქტორის Bcl-xL ექსპრესიის ზრდას, რაც ამცირებს პრო-აპოპტოზური ფაქტორის Bax-ის ექსპრესიას და კასპაზას 3/7 აქტივობას; ამრიგად, Nrf2 ხელს უწყობს კიბოს უჯრედების გადარჩენას [86]. HCC უჯრედებში NFE2L2 ან KEAP1 მუტაციები ააქტიურებს Keap1/Nrf2 ბილიკს, ზრდის Nrf2 ბირთვულ სიმრავლეს და ხელს უწყობს მისი სამიზნე გენების შემდგომ გააქტიურებას, რაც იწვევს სიმსივნური უჯრედების გადარჩენას და სიმსივნის განვითარებას [86]. მტკიცებულებები მიუთითებს, რომ Nrf2 ასევე არეგულირებს HCC უჯრედების გამრავლებას, მიგრაციას და ინვაზიურობას [81]. Nrf2 იწვევს HCC-ის პროლიფერაციას და შეჭრას მეტალოპროტეინაზა-9-ს მატრიცაში (MMP-9) და BCL-xL ექსპრესიის გზით [81]. Nrf2-ის ზედმეტი ექსპრესია იწვევს მეტაბოლური ფერმენტების გააქტიურებას, როგორებიცაა გლუკოზა-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზა (G6PD) და 6-ფოსფოგლუკონატის დეჰიდროგენაზა

(PGD), რაც კიდევ უფრო უწყობს ხელს გლუტამინის და გლუკოზის მეტაბოლიზმს, რაც ზრდის პურინის სინთეზს და საბოლოოდ იწვევს უჯრედების გამრავლებას [81]. და ბოლოს, Nrf2-ის აქტივაცია ასოცირდება HCC პროგრესირებასთან და მეტასტაზთან [4]. რამდენიმე კვლევამ აჩვენა, რომ miR-340, miR-144, კამპტოტეცინი და ვალპროის მჟავა თრგუნავენ Nrf2 სიგნალს, ამით ახდენენ რა HCC უჯრედების სენსიბილიზაციას კიბოს სანინაალმდეგო მკურნალობამდე [4]. უფრო მეტიც, p62/Keap1/Nrf2 ბილიკის დათრგუნვამ გაზარდა HCC-ის ერასტინით და სორაფენიბით გამოწვეული სუპრესია [87]. გარდა ამისა, ჩატარდა გენომის მასშტაბით CRISPR/Cas9 დაფუნქციონირებული სკრინინგი სორაფენიბით დამუშავებულ HCC უჯრედებზე, HCC უჯრედებში შექმნილი სორაფენიბის მიმართ რემისტენტობასთან და/ან მგრძობილობასთან დაკავშირებული გენების დასადგენად. HCC უჯრედები დარღვეული KEAP1-ით ნაკლებად მგრძობიარე იყვნენ, ვიდრე ველური ტიპის უჯრედები სორაფენიბით მოკლე და გრძელვადიანი მკურნალობის მიმართ. KEAP1 ინაქტივაციამ გამოიწვია სორაფენიბის, ლენვატინიბისა და რეგორაფენიბის წინააღმდეგობა HCC უჯრედებში Nrf2 სამიზნე გენების ინდუქციისა და ROS დონის შემცირების გზით [88]. ნაჩვენებია, რომ სხვა ნაერთები, როგორებიცაა ალაგენინი და ლუტეოლინი, ფლავონოიდები, აგრეთვე, მძლავრი Nrf2 ინჰიბიტორი ქრიზინი, ამცირებს Nrf2-ს და მისი სამიზნე გენების ექსპრესიას, რაც მიანიშნებს, რომ ეს ნაერთები შეიძლება ჩაითვალოს კიბოს სანინაალმდეგო საშუალებებად [86] ამიტომ, Nrf2 არის პოტენციური მოლეკულური სამიზნე ღვიძლის კიბოს პროფილაქტიკისა და მკურნალობისთვის.

#### 4.9. Nrf2 და HCV

HCV-მ შეიძლება გამოიწვიოს ქრონიკული ჰეპატიტი, სტეატოზი, ფიბროზი, ციროზი და HCC. რამდენიმე კვლევამ დააკავშირა უჯრედული სტრესი HCV ინფექციასთან და ფართოდ დაფიქსირდა ოქსიდაციური სტრესის არსებობა HCV რეპლიკაციის დროს [89]. აღმოჩნდა, რომ HCV-სთან დაკავშირებული ცილები, ისევე როგორც არასტრუქტურული და სტრუქტურული ცილები იწვევს ROS-ის წარმოქმნას [3,9,25,41].

არსებობს ურთიერთსანინაალმდეგო შედეგები, რომლებიც უკავშირდება HCV-ის ურთიერთქმედებას Keap1/Nrf2 ბილიკთან.

HCV ინფიცირებულ უჯრედებში Nrf2 აქტივაცია ხდება შუამავლობით მიტოგენით აქტივირებული ცილოვანი კინაზების, კამეინ კინაზას 2, ფოსფინოზიტიდ-3 კინაზას და ცილა კინაზა C-ით, რაც ხელს უწყობს უჯრედების გადარჩენას HCV ინფექციის წინააღმდეგ [90]. ამის საპირისპიროდ, აღინიშნა ინჰიბიტორული მოქმედება Nrf2-ის აქტივაციაზე და ARE-დამოკიდებული გენების ინდუქციაზე, რაც sMaf ცილების ზრდას უკავშირდება [90,91]. გარდა ამისა, რეპლიკაციური HCV უჯრედების ტრანსკრიპტომულმა ანალიზმა აჩვენა Nrf2-დამოკიდებული გენების მრავალფეროვანი ექსპრესია [90]. უჯრედულ ხაზში Nrf2-KD-ით შემცირდა HCV ინფექცია და სტეატოზი;



გარდა ამისა, აღმოჩნდა, რომ ბრუსატოლს, Nrf2-ის ინჰიბიტორს, in-vitro აქვს HCV-ის სანინალმდეგო ეფექტი [4,89]. გარდა ამისა, ნაჩვენებია დაქვეითებული Nrf2 სიგნალი HCV ინფექციის დროს, რაც ხელს უწყობს ROS-ის მომატებული დონის განვითარებას [89]. კაზინის მჟავა იწვევს Nrf2 და HO-1-ის ინდუცირებას და თრგუნავს HCV რეპლიკაციას IFN<sub>α</sub> ანტივირუსული რეაქციის და p62 შუამავლობით Keap1/Nrf2 სიგნალის გზით [92]. სხვა ნაერთები, როგორებიცაა ლუციდონი, ანდროგრაფოლიდი, აულფორაფანი და ცელასტროლი, ასევე აჩვენებენ HCV რეპლიკაციის ინჰიბირებას HO-1 რეგულაციის გზით Nrf2 ბილიკზე [91]. HCV ინფექციაში Nrf2 აქტივაციის სტატუსის შესახებ სადავო შედეგები შეიძლება გამოწვეული იყოს ექსპერიმენტული დიზაინისა და პირობების სხვაობებით.

#### 4.10. Nrf2 და HBV

HBV-ით ქრონიკული ინფექცია იწვევს ღვიძლის ანთებას და ხელს უწყობს ფიბროზს, რამაც საბოლოოდ შეიძლება გამოიწვიოს ციროზი და HCC [25,89]. გავრცელებული ინფორმაციით, HBV (HBx) ცილები იწვევს ROS-ის წარმოქმნას, ხოლო HBV-ის ორივე მარეგულირებელი ცილა (HBx და LHBs) ააქტიურებს NF-KB-ს, რაც იწვევს ანთების სანინალმდეგო ციტოკინების ინდუქციას [25]. HBV იწვევს ARE-რეგულირებული გენების ძლიერ გააქტიურებას c-Raf-MEK-Erk სიგნალის გადატანის გზით, რომელიც იცავს ინფიცირებულ უჯრედებს ოქსიდაციური დაზიანებისგან, ადამიანის და ვირუსული გენომების მთლიანობის შენარჩუნებით [93]. ამასთან, HBV გენოტიპით G ინფექცია თრგუნავს Nrf2 ბილიკს, სუბვირალური HBsAg ნაწილაკების უჯრედშიდა დაგროვების გამო, და Nrf2 სამიზნე გენების გამოხატულობის დონე შემცირებულია HBV/G რეპლიცირებულ უჯრედებში [91]. დასკვნის სახით, HBV გენოტიპების მარეგულირებელ ცილებს განსხვავებული გავლენა აქვთ Keap1/Nrf2 სასიგნალო გზაზე და შესაბამის ვირუსთან ასოცირებულ პათოგენურ პროცესებზე.

#### 5. ანტიოქსიდანტური წამლები ღვიძლის დაავადებების და Keap1/Nrf2 სასიგნალო გზაზე

არსებობს ანტიოქსიდანტური სიმძლავრის მქონე სხვადასხვა ნაერთები, რომლებსაც შეუძლიათ დაიცვან უჯრედები შინაგანი და გარეგანი უჯრედული სტრესისგან და რომლებმაც ასევე აჩვენეს ეფექტურობა ღვიძლის დაავადებების მკურნალობაში. ეს ნაერთები, როგორც წესი, მოქმედებენ ROS-ის დიდი სიბრტყით, აჩუქებენ ელექტრონებს მათი რეაქტიულობის სანინალმდეგოდ და რედოქს ბალანსის შესანარჩუნებლად [94]. მცენარეული წარმოშობის მრავალი პრეპარატი, როგორებიცაა კურკუმინი, რესვერატროლი და კვერცეტინი, ან სინთეზური ნაერთები, როგორებიცაა პირფენიდონი და ოლიპრამი, შეიძლება იყოს კარგი კანდიდატი სხვადასხვა დაავადების სამკურნალოდ, სადაც ჩართულია ოქსიდაციური სტრესი [94]. მნიშვნელოვანია, რომ რამდენიმე კვლევამ აჩვენა, რომ ამ მედიკამენტების შესაძლებლობა აქვთ თავიდან აიცილონ ღვიძლის დაზიანება Nrf2 სიგნალის პოზიტიური მოდულაციით [24].

#### 5.1. რესვერატროლი (RSV)

პოლიფენოლი RSV არის ფიტოქიმიური საშუალებას, რომელიც შედის ახალი ყურძნის კანში, წითელ ღვინოში, არაქისსა და კენკრაში [95]. სხვადასხვა მტკიცებულებებმა გამოკვეთა RSV-ის ანთების სანინალმდეგო, კანცეროგენული და ანტი-ფიბროზული თვისებები, რომლებიც წარმოიქმნება უჯრედის სხვადასხვა სასიგნალო ბილიკების მოდულირების საშუალებით, როგორებიცაა NF-KB, კასპაზები, მატრიცული მეტალოპროტეინაზები, Wnt, SIRT1, PPAR, ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორთან შეჭიდებული ცილა 3 და ციკლოოქსიგენაზა 2, მხოლოდ რამდენიმე რომ დავასახელოთ [95,96]. როგორც ანტიოქსიდანტური მოლეკულა, RSV ხელს უწყობს Nrf2-ის ბირთვულ ტრანსლოკაციას [97]. RSV-ის ეფექტურობა დაფიქსირდა HCC-ის ექსპერიმენტულ მოდელში, სადაც მან ხელი შეუშალა ლიპიდების პეროქსიდირებას და კარბონილირებული ცილის დაგროვებას, გააუქმა iNOS-ის ინდუქცია ჰეპატოკარცინოგენების დროს და გაზარდა Nrf2-ის ექსპრესიის დონე. ყველა ეს მექანიზმი RSV-ს ქმნის მიმზიდველ ნაერთად, HCC პათოგენების დროს წარმოქმნილი ოქსიდაციური დაზიანების თავიდან ასაცილებლად [98]. RSV-მ შეამცირა Nrf2 მეთილიზაცია, რომელიც გამოწვეულია HFD-ით თირკმლის მოდელში, ამით მცირდება ღვიძლის ლიპოგენთან დაკავშირებული ისეთ გენების ექსპრესია, როგორებიცაა FAS და SREBP-1c [99]. მიუხედავად იმისა, რომ მისი ეფექტურობა და უსაფრთხოება ნაჩვენებია, როგორც პრეკლინიკურ, ასევე კლინიკურ კვლევებში, RSV-ის თერაპიული გამოყენება შემზღვეულია სწრაფი მეტაბოლიზმისა და ცუდი ბიომეჩვენადობის გამო [96].

#### 5.2. კურკუმინი

კურკუმინი ან დიფერულოილმეთანი არის ბუნებრივი პოლიფენოლი, რომელიც მიიღება *Curcuma longa*-ს რიზომებიდან, რომლებსაც აქვს რამდენიმე ფარმაკოლოგიური თვისება, როგორც ანტიოქსიდანტური, ანთების სანინალმდეგო, ანტი-ფიბროგენულ, ანტი-მიკრობულ და სიმსივნის სანინალმდეგო ნაერთს [100]. როგორც ანტიოქსიდანტი, კურკუმინი იდეალური ROS გამწმენდია; ის, ასევე, ეფექტურია GSH დონის და HO-1-ის ექსპრესიის გაზრდისას, Nrf2 მოდულაციის საშუალებით [101]. კურკუმიმმა შეძლო Nrf2 ექსპრესიის გააქტიურება კინოცეტონის და ფურაზოლიდონის მიერ გამოწვეულ ღვიძლის დაზიანებაში, აგრეთვე, მწვავე ღვიძლის დაზიანებაში, რომელიც გამოწვეულია CCl<sub>4</sub>-ით [102,103]; მას, ასევე, შეეძლო SOD, CAT, GPx და GST-ის აქტივობის გაზრდა [104]. კურკუმინის მიღება, ასევე, ეფექტურია ლიპიდების დეპონირების შესამცირებლად, FXR და Nrf2-ით გამოწვეული ექსპრესიის საშუალებით, ალკოჰოლური ღვიძლის დაზიანების ექსპერიმენტულ მოდელში [105]. კურკუმინის გემოქმედების შესახებ ახალი აღმოჩენები ეხება მის შესაძლებლობას, ხელი შეუწყოს დნმ დემეთილაციას და ახდენს რა ჰისტონის დეაციტელაზების ინჰიბირებას, ამით თრგუნავს რა HCC-ის განვითარებას. კლინიკურ კვლევებში,

კურკუმინის ეფექტურობა ნაჩვენებია კიბოთი ან დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში; ამასთან, მისი ბიოშელნევალობა დაბალია [107]. NAFLD-ის კლინიკური კვლევის დროს, კურკუმინის მიღება (1000 მგ დღეში 8 კვირის განმავლობაში) უსაფრთხო იყო და მას შეუძლია შეამციროს ღვიძლში ცხიმის შემცველობა [108]. ამრიგად, კურკუმინის დანიშნულება ეფექტურია უზრდელო სასიგნალო გზების საშუალებით ჟანგით პროცესებთან დაკავშირებული დაავადებების სამკურნალოდ, მათ შორის, ERK-p38-MAPK, ღვიძლის Keap1/Nrf2 სიგნალით, AMPK სიგნალით და ლიპიდური ცვლის საშუალებით [109].

### 5.3. კვერცეტინი

Quercetin არის ფლავონოიდი, რომელიც მაღალი კონცენტრაციით შედის ვაშლსა და ხახვში; მას აქვს სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური თვისებები, მოქმედებს როგორც ანტიოქსიდანტი, ანთების საწინააღმდეგო, ბაქტერიოსტატიკური, კარდიოპროტექტორული და ანტიკანცეროგენული ნაერთი [110]. ROS-ის გამწმენდის თვისებების გარდა, მისი ანტიოქსიდანტური მოქმედება ღვიძლის დაზიანებაში ახდენს SOD და CAT გენების ექსპრესიის გაზრდასა და HO-1-ის რეგულაციაზე. გარდა ამისა, კვერცეტინს აქვს Nrf2-ის მოდულირების უნარი და, შესაბამისად, ხელს უწყობს Nrf2-ის ბირთვში გადატანას და ARE-სთან დაკავშირებას, GSH-ის დონისა და GPx-ის ექსპრესიის ასამაღლებლად [111]. კვერცეტინის მთავარმა მეტაბოლიტებმა, 30-O-მეთილის ქვერცეტინმა (30MQ) და კვერცეტინ-3-O-გლუკურონიდმა (Q3GA), აჩვენა ციტოპროტექტორული მოქმედება ალკოჰოლური ღვიძლის დაზიანების წინააღმდეგ [110].

### 5.4. პირფენიდონი (PFD)

PFD ან 5-მეთილ-1-ფენილ-2- (1H) -პირიდონი, არის ანტიბრონქოლური, ანთების საწინააღმდეგო და ანტიოქსიდანტური მოლეკულა, რომელიც გამოიყენება ფილტვების იდიოპათიური ფიბროზის სამკურნალოდ [112] და მისი ეფექტურობა, ასევე, შეფასებულია სხვა ფიბროზულ საშუალებებში. დაავადებები [113,114]. კვლევების თანახმად, PFD ეფექტურია ზიანის რეაგირების თავიდან ასაცილებლად, NF-KB სიგნალის დათრგუნვით, ანთების საწინააღმდეგო რეაქციის შემცირებით და ოქსიდაციური დაზიანების თავიდან ასაცილებლად [115]. როგორც ანტიოქსიდანტური ნაერთს, PFD-ს შეუძლია დაბლოკოს ROS-ის რეაქტიულობა და გაზარდოს ანტიოქსიდანტური უზრდელო დაცვა [116,117]. მრავალფეროვანმა კვლევებმა აჩვენა PFD-ის შესაძლებლობა Nrf2-ს მოდულირებისა და ოქსიდაციური დაზიანების საწინააღმდეგოდ. მაგალითად, აღმოჩნდა, რომ PFD ზრდის Nrf2, HO-1 და Gpx ორნმ და ცილის ექსპრესიას ბლეომიცინით გამოწვეულ ფილტვის იდიოპათიურ ფიბროზში [118]. HepG2 უჯრედები და პირველადი HSC კულტურების In vitro მოდელის გამოყენებით, PFD მკურნალობამ გამოიწვია Nrf2 და ანტიოქსიდანტური გენების ექსპრესია დაკავშირებული GSH სინთეზთან, როგორებიცაა GCLM, GCLC და HO-1 [119].

5.5. Nrf2 სიგნალთან დაკავშირებული სხვა პრეპარატები, რომლებსაც აქვთ პოტენციური გავლენა

ღვიძლის დაზიანების სამკურნალოდ

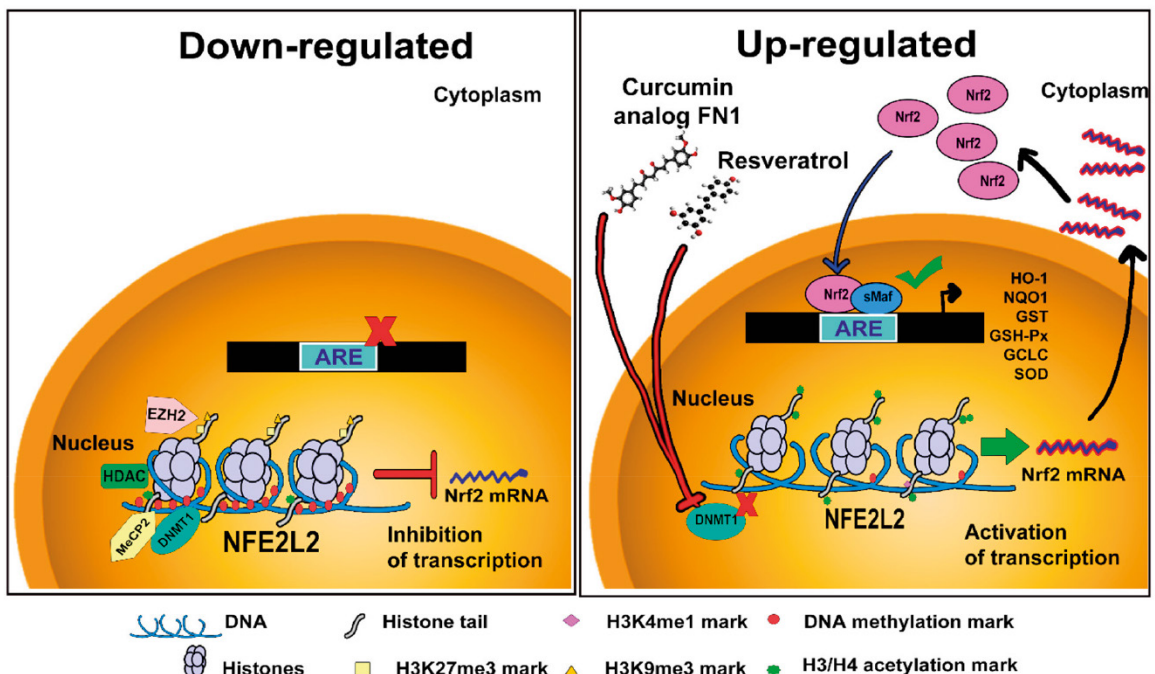
ოლტიპრაზი ან 4-მეთილ-5 (პირაზინილ-2)-1-2-დითიოლ-3-თიონი არის სინთეზური დითიოლეთიონი, რომელიც ააქტიურებს Nrf2-ს და ხელს უწყობს რამდენიმე ანტიოქსიდანტური გენის ტრანსკრიფციას. ეს პრეპარატი ხელს უწყობს GSH-ის ბიოსინთეზს და II ფაზის ბიოტრანსფორმაციასთან დაკავშირებული ფერმენტების ექსპრესიას, როგორიცაა NQO1 [120]. In vivo კვლევებში ნაჩვენებია, რომ ოლტიპრაზი ხელს უშლის CCl4-ით და აცეტამინოფენით გამოწვეულ ღვიძლის დაზიანებას [121]. ნაღვლის მუკავა UDCA გამოიყენება ღვიძლის რამდენიმე დაავადების სამკურნალოდ, როგორებიცაა ჰეპატიტი და ნაღვლის ციროზი [122]; მას შეუძლია იმოქმედოს, როგორც ანტიოქსიდანტურ მოლეკულას, გაზრდის რა გლუტამინ-ცისტეინის ლიგაზას, მთავარ ფერმენტს GSH სინთეზში, და ასევე, აძლიერებს Nrf2-ის ექსპრესიას და ხელს უწყობს მის ბირთვულ ტრანსლოკაციას ქოლესტატიკური ღვიძლის დაზიანების მოდელში [123,124]. დაბოლოს, N-აცეტილ ცისტეინი (NAC) არის როგორც ამინომუკავა L-ცისტეინის, ასევე, GSH-ის აცეტილირებული წინამორბედი, და არის მთავარი ანტიდოტი, რომელიც ამჟამად კლინიკურად გამოიყენება აცეტამინოფენის ზედოზირების დროს [125]. კვლევებმა აჩვენა მისი ანტიოქსიდანტური შესაძლებლობები და მისი უნარი, თავიდან აიცილოს ღვიძლის დაზიანება [126]. NAC-ის სხვა ანტიოქსიდანტური მექანიზმები მოიცავს მის შესაძლებლობას, შეცვალოს Nrf2 სიგნალი, რომლის საშუალებითაც მას შეუძლია გაზარდოს Nrf2 და HO-1 ორნმ-ის დონის შემცველობა ღვიძლის დაზიანების თავიდან ასაცილებლად [127]. მიუხედავად იმისა, რომ ამ ნაწილში განხილულმა ყველა ნაერთმა აჩვენა ეფექტურობა და უსაფრთხოება ექსპერიმენტულ კვლევებში და რამდენიმე მათგანი ასევე შეფასდა კარგი შედეგების მქონე კლინიკურ კვლევებში, კლინიკურ გამოყენებას ხშირად ხელს უშლის სუბოპტიმალური ფარმაკოკინეტიკური თვისებები, როგორც ეს უკვე განხილულია.

6. ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები, რომლებიც არეგულირებენ Keap1/Nrf2 სიგნალს  
ეპიგენეტიკა ხაზს უსვამს მექანიზმებს, რომლებიც არეგულირებენ გენების ექსპრესიას დნმ-ის თანმიმდევრობის შეცვლის გარეშე. დნმ ჰიპერმეთილაციას ან ჰიპომეთილაციას და ჰისტონის მოდიფიკაციას მნიშვნელოვანი როლი აქვს Keap1/Nrf2 სიგნალის გენის ექსპრესიასა და აქტივობაში [40].

რამდენიმე ავტორმა დაადგინა, რომ Nrf2-ის ეპიგენეტიკური რეგულირება წარმოადგენს შესაძლო თერაპიული სამიზნეს, ოქსიდაციური სტრესთან ან წამლის მეტაბოლიზმთან დაკავშირებული დაავადებების მკურნალობაში. მაგალითად, Yu et al. [128] გამოიყენა პროსტატის კიბოს თავების მოდელი და აჩვენა, რომ დიფერენციალური დნმ-ის მეთილირება არეგულირებს Nrf2-ის ექსპრესიას. კერძოდ, Nrf2 პრომოტერში 5 CpG საიტის ჰიპერმეთილაცია აფერხებს ორნმ-ის ექსპრესიას; ამასთან, როდესაც უჯრედები ინკუბაციას ახდენენ

5-Aza და TSA-ის დემეთილიზირებელ საშუალებებთან, ითრგუნება დნმ-ის მეთილტრანსფერაზა 1-ის (DNMT1) და ჰისტონის დეაცეტილაზას (HDAC) მოქმედება, აღდგება Nrf2-ის ორნმ-ის ექსპრესიის დონე. ანალოგიურად, ადამიანებში, 3 CpG ადგილის მეთილაცია დაფიქსირდა, რომ აფერხებს პროსტატის უჯრედებში Nrf2-ის ექსპრესიას [129]. ტოკოფეროლის, კურკუმინის ანალოგების (FN1) და რესვერატროლის ნარევის დადებითი ეფექტები შეფასდა NAFLD-ის როგორც ინ ვივო, აგრეთვე, ინ ვიტრო მოდელში, კიბოს სხვადასხვა უჯრედების ხაზების გამოყენებით. ამ სამკურნალო საშუალებებმა აჩვენა სუპრესიული ეფექტი მეთილაციაზე, DNMT1 და HDAC რეპრესიების საშუალებით, რითაც გაიზარდა Nrf2-ის და მისი ციტოპროტექტორული სამიზნე გენების ექსპრესია [99,130,131]. უფრო მეტიც, Keap1 გენის პრომოტერის ჰიპერმეთილაცია იწვევს Nrf2-ის ზედმეტ აქტივობას და Nrf2-ის ბირთვული დაგროვებას; ასეთი რეაქციები დაფიქსირდა მკერდის, თირკმლის, მსხვილი ნაწლავის, ფილტვებისა და თავისა და კისრის კიბოს ქსოვილებში [132]. ჰისტონის მოდიფიკაციებს ასევე აქვს გავლენა Keap1/Nrf2 გზაზე. H3 და H4-ის დეცეტილაზაზე, HDAC და HDAC2 შუამავლობით, ამცირებს რა Nrf2 სიგნალს და ანტიოქსიდანტურ რეაქციას და ზრდის მგრძობელობას ოქსიდაციური სტრესის მიმართ [6]. მსგავსი ეფექტები აისახა ჰისტონის H3 ტრიმითილიზაციით ლიზინი 27-ზე (H3K27me3) zeste ჰომოლოგ 2 (EZH2) N-მეთილტრანსფერაზას

გამაძლიერებლის მოქმედებით, რამაც შეამცირა Nrf2-ის და Keap1-ის ექსპრესია [6]. მეორე მხრივ, HDAC-ზე მიმართული ინჰიბიტორული მკურნალობა ამცირებს Keap1-ის ექსპრესიას და ზრდის Nrf2-ის ბირთვულ ტრანსლოკაციას [7]. და ბოლოს, SET დომენის შემცველი 7 ჰისტონ-ლიზინი N- მეთილტრანსფერაზა (SetD7) ჰისტონის H3 მეთილირება ლიზინი 4-ზე (H3K4me1) ხელს უწყობს ტრანსკრიფციის ფაქტორების შეკავშირებას, როგორცაა Sp1 Keap1 პრომოტერთან, რაც არეგულირებს მის ტრანსკრიფციას და ახდენს Nrf2 თრგუნავს პასუხი [6,7]. ზემოხსენებული ეპიგენეტიკური მექანიზმები, აგრეთვე, ანტიოქსიდანტური მოლეკულები, რომლებიც მონაწილეობენ Keap1/Nrf2 სასიგნალო ბილიკის აქტივობის მოდულაციაში, შეჯამებულია ნახატზე 2. ნახატი 2. NFE2L2-ის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები. მარცხენა პანელში ჩანს ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები, რაც იწვევს NFE2L2-ის დერეგულაციას. როგორც დნმ-ის, ისე ჰისტონების ჰიპერმეთილაცია ამცირებს Nrf2-ის მრნმ-ის ექსპრესიის დონეს. მარჯვენა პანელი გვიჩვენებს, რომ ჰისტონების ჰიპომეთილაცია და აცეტილაცია ზრდის Nrf2-ის ორნმ-ის ექსპრესიის დონეს და, შესაბამისად, ციტოპროტექტორული გენების აქტივაციას. რესვერატროლი და კურკუმინი ანალოგი (FN1) ამცირებს DNMT1-ის აქტივობას და ზრდის HDAC-ების აქტივობას, რაც ხელს უწყობს Nrf2- ის ექსპრესიას.



ნახატი 2. NFE2L2-ის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები. მარცხენა პანელში ჩანს ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები, რაც იწვევს NFE2L2-ის დერეგულაციას. როგორც დნმ-ის, ისე ჰისტონების ჰიპერმეთილაცია ამცირებს Nrf2-ის მრნმ-ის ექსპრესიის დონეს. მარჯვენა პანელი გვიჩვენებს, რომ ჰისტონების ჰიპომეთილაცია და აცეტილაცია ზრდის Nrf2-ის ორნმ-ის ექსპრესიის დონეს და, შესაბამისად, ციტოპროტექტორული გენების აქტივაციას. რესვერატროლი და კურკუმინი ანალოგი (FN1) ამცირებს DNMT1-ის აქტივობას და ზრდის HDAC-ების აქტივობას, რაც ხელს უწყობს Nrf2- ის ექსპრესიას.

7. დასკვნები

მიუხედავად მისი ეტიოლოგიისა, ღვიძლის ქრონიკული დაავადების სპექტრი მოიცავს სხვადასხვა დაზიანების პროცესს, მათ შორის, ოქსიდაციური სტრესისგან, რაც შეიძლება გახდეს ანთების და ფიბროზის გამომწვევი მიზეზი; ამან შეიძლება საბოლოოდ გამოიწვიოს ღვიძლის დაზიანების უფრო მძიმე ეტაპები, როგორებიცაა ციროზი ან კიბო. ბოლო წლებში გაჩნდა ინტერესი ტრანსკრიფციული ფაქტორის Nrf2-ის მიმართ, როგორც პოტენციური თერაპიული სამიზნისადმი, ღვიძლის დაავადებების სამკურნალოდ, ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების ჩათვლით, რომლებიც ამ ენდოგენური ანტიოქსიდანტური სისტემის მოქმედებას ემსახურება. დღეისათვის ცნობილია, რომ სხვადასხვა ანტიოქსიდანტური მოლეკულები, როგორებიცაა პირფენიდონი, კურკუმინი, კვერცინი და ა.შ. ამასთან, რამდენიმე კვლევამ დააბუსტა დეტალურად მოლეკულური მოდიფიკაციები, რომლებსაც ამ ნაშლები ახდენს ღვიძლში.

ღვიძლის დაავადებების როული პათოფიზიოლოგიის გამო, ამჟამად არ არსებობს ეფექტური მკურნალობა ამ დაზიანების საწინააღმდეგოდ. იმედოვნებს, რომ სხვადასხვა ნაერთების ანტიოქსიდანტური თვისებების შესწავლა მათ კარგ კანდიდატებს გახდის ამ დაავადებების სამკურნალოდ, განსაკუთრებით ფოკუსირებით მათ როლებზე, როგორც ROS გამწმენდი, და კონკრეტულად მათ ეფექტებზე, როგორც Nrf2 სიგნალის მოდულატორებად და/ან ეპიგენეტიკური მოდულატორებად. შექანიშმები.

აბრევიატურები

- ACC აცეტილ კოენზიმ A კარბოქსილაზა
- ACOX აცილ-CoA ოქსიდაზა
- AMPK AMP-აქტივირებული პროტეინ კინაზა
- ANIT ალფა-ნაფტილიმოთიოკინატი
- ApoB აპოლიპოპროტეინ B
- ARE ანტიოქსიდანტზე რეაგირების ელემენტები
- \_SMA ალფა გლუვი კუნთის აქტინი
- ATF4 მააქტივირებული ტრანსკრიპციის ფაქტორი 4
- BDL ნალვლის სადინარის ლიგირება
- BTB ფართო კომპლექსი, ტრავმის გზები და ხარახურა
- β-TrCP ბეტა-ტრანსდუქინის განმეორებითი შემცველი პროტეინი
- C/EBP\_CCAAT/ გამაძლიერებელს შეჭიდებული ალფა ცილა
- CAT კატალაზა
- CBP
- cAMP რეაგირების ელემენტს შეჭიდებული ცილა (CREB)-შეჭიდებული ცილა
- CCl4 ნახშირბადის ტეტრაქლორიდი
- CHD6
- ქრომო-ATPase/პელიკაზას დნმ-ს შეჭიდებული ცილა 6
- CPT-1A კარნიტინ პალმიტოილტრანსფერაზა -1A
- CREB cAMP რეაგირების ელემენტს შეჭიდებული ცილა
- CUL კულინი
- CYP2E1 ციტოქრომი P450 2E1
- DGR ორმაგი გლიცინის განმეორება
- DNMT1 დნმ მეთილტრანსფერაზა 1

- ECM უჯრედგარე მატრიცა
- ER ენდოპლაზმური ბადე
- EZH2
- ჰისტონ-ლიზინი N- მეთილტრანსფერაზას გამაძლიერებელი zeste ჰომოლოგი 2
- FABP4 ცხიმოვანი მჟავებს შეჭიდებული ცილა 4
- FAS ცხიმოვანი მჟავას სინტაზა
- FFAs თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები
- FGF21 ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორი 21
- FXR ფარენსოიდ X რეცეპტორი
- G6PD გლუკოზა-6-ფოსფატ დეჰიდროგენაზა
- GCLC გლუტამატ-ცისტეინის ლიგაზას კატალიზატორი
- GCS გამა-გლუტამილცისტეინის სინტეზაზა
- GPx გლუტათიონ პეროქსიდაზა
- GR გლუტათიონ რედუქტაზა
- GSK3 გლიკოგენ სითამ-კინაზა 3
- GST გლუტათიონ-S-ტრანსფერაზა
- HBsAg B ჰეპატიტის ზედაპირული ანტიგენი
- HBV B ჰეპატიტის ვირუსი
- HBx HBV-ის ცილები
- HCB C ჰეპატიტის ვირუსი
- HCC ჰეპატოცელულური კარცინომა
- HDAC ჰისტონი დეაცეტილაზა
- HFD ცხიმოვანი დიეტა
- HO-1 ჰემოქსიგენაზა -1
- HSCs ღვიძლის ვარსკვლავისებური უჯრედები
- HSF1 სითბური შოკის ფაქტორი 1
- Hsp70 სითბური შოკის ცილა 70
- IHBs უჯრედშიდა ჰიალინური სხეულები
- IVR ინტერვენციის რეგიონი
- JNK c-Jun N-ტერმინალური კინაზა
- K8 კერატინ 8
- KCs კუბურის უჯრედები
- Keap1 კელჩის მსგავსი ECH ასოცირებული ცილა 1
- LCA ლიტოქოლის მჟავა
- LXR\_ ღვიძლის X რეცეპტორ-ალფა
- Maf მუსკილაპონევროზული ფიბროსარკომას ონკოგენური ჰომოლოგი
- MAFLD მეტაბოლურ დისფუნქციასთან დაკავშირებული ღვიძლის ცხიმოვანი დაავადება
- MCD მეთიონინისა და ქოლინის დეფიციტი
- MDBs მალორი-დენკის სხეულები
- MMP9 მატრიქს მეტალოპროტეინაზა 9
- MRP მრავალრემისტენტული ასოცირებული ცილა
- MTP მიკროსომული ტრიგლიცერიდის გადამტანი ცილა
- MTTP მიკროსომული ტრიგლიცერიდის გადამტანი ცილა
- NAC N-აცეტილ ცისტეინი
- NASH უალკოჰოლო სტეატოჰეპატიტი
- Neh Nrf2-ECH ჰომოლოგი
- NF-KB ბირთვული ტრანსკრიფციის ფაქტორი კაპა B
- NQO1 NAD(P)H ქინონ ოქსიდორედუქტაზა 1
- Nrf2 ბირთვულ ფაქტორს ერთროიდულ 2-თან დაკავშირებული ფაქტორი
- OPZ თიოლის რეაქტიული საშუალება ოლიპრაზი
- PDG ფოსფოგლუკონატის დეჰიდროგენაზა
- PFD პირფენიდონი
- PGC-1\_ პეროქსიზომის პროლიფერატორის

აქტივირებული რეცეპტორის გამა კოაქტივატორი-1 ალფა  
 PPARA პეროქსიზომის გამრავლების გააქტიურებული რეცეპტორების ალფა  
 PPAR პეროქსიზომი პროლიფერაციის აქტივირებული რეცეპტორების გამა  
 RAC3 რეცეპტორებთან ასოცირებული კოაქტივატორი 3  
 Rbx Ring box protein  
 Roc1 ჰომეობოქს-ლეიცილის ჩამკეტი ცილა  
 ROS რეაქტიული ჟანგბადის სახეობები  
 RSV რესვერატროლი  
 SCD1 სტეროლი კონვერტირება A დესატურაზა 1  
 SetD7 SET დომენი, რომელიც შეიცავს 7 ჰისტონ-ლიზინ N-მეთილტრანსფერაზას  
 SIRT1 სირტუინი 1  
 Skp1 S- ფაზის კინაზასთან ასოცირებული ცილა 1  
 SOD სუპეროქსიდ დისმუტაზა  
 SQSTM1 სეკვესტრომი 1  
 SREBP-1c სტეროლის მარეგულირებელი ელემენტი შემბოჭველი ცილა -1 c  
 TBE31 აცეტილენის ტრიციკლური ბის (cyano enone)  
 TGF- $\beta$ 1 ზრდის ფაქტორის ბეტა 1 ტრანსფორმაცია  
 TNF $\alpha$  სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი ალფა  
 Trx თიორედოქსინები  
 TXN1 თიორედოქსინ 1  
 UbcM2 E2-უბიკვინინის შემაკავშირებელი ფერმენტი  
 UDCA ურსოდეოქსიქოლის მჟავა  
 ULK1 Unc-51 აუტოფაგიის აქტივაციის კინაზას 1-ის მსგავსი  
 UPR გაშლილი ცილოვანი რეაქციები  
 VLDL ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში  
 Antioxidants (ბაზელი) 2020 Oct 13;9(10):980. doi: 10.3390/antiox9100980.

**კვლევის შედეგად ადამიანის სისხლში 55 უცხო ქიმიური ნივთიერება აღმოჩნდა — რას ნიშნავს ეს**

კალიფორნიის უნივერსიტეტის მეცნიერებმა, რომლებიც ორსულ ქალზე ატარებდნენ კვლევას, მის სხეულში 109 ქიმიური ნივთიერება აღმოაჩინეს. აღსანიშნავია, რომ ამ ნივთიერებათაგან 55 აქამდე ადამიანის სისხლში არასდროს შეუძენიათ, 42 "იდუმალ ნივთიერების" წყარო და გამოყენება კი საერთოდ უცნობია.

აღნიშნული ქიმიური ნივთიერებების წყარო, სავარაუდოდ, სამომხმარებლო პროდუქცია ან სხვა სამრეწველო წყაროებია. ისინი აღმოჩნდა როგორც ორსული ქალის, ასევე, შემდგომ მისი ახალშობილი ბავშვების სისხლშიც. ეს იმაზე მიანიშნებს, რომ ნივთიერებების დედის ორგანიზმიდან ბავშვებსაც გადაეცემა.

კვლევა 16 მარტს ჟურნალ Environmental Science & Technology-ში გამოქვეყნდა.

"ეს ნივთიერებები, სავარაუდოდ, ადამიანების სისხლში უკვე დიდი ხნის მანძილზე არსებობს. განსხვავება ისაა, რომ ახლა ჩვენი ტექნოლოგია მეტი მათგანის ამოცნობაში გვხმარება", — ამბობს თრეისი ვუდრაფი, მშობიარობის, გინეკოლოგიისა

და რეპროდუქციული მეცნიერებების პროფესორი სან ფრანცისკოს კალიფორნიის უნივერსიტეტში (UCSF). "ჩვენ ვხედავთ ანთროპოგენული წარმოშობის სხვადასხვა ქიმიურ ნივთიერებებს, რომლებიც დედის ორგანიზმიდან მათ შვილებში ხვდება. ეს იმას ნიშნავს, რომ ეს ნივთიერებები თაობებს გადაეცემა", — დასძინა მან.

მეცნიერთა გუნდმა ადამიანის სისხლში ანთროპოგენული ქიმიური ნივთიერებების ამოსაცნობად მაღალი რეზოლუციის მასსპექტრომეტრი გამოიყენა.

მაგრამ, მიუხედავად იმისა, რომ ამ ქიმიური ნივთიერებების იდენტიფიცირება მეცნიერებს შეუძლიათ, აღნიშნულის დასადასტურებლად საჭიროა მათი შედარება იმ სუფთა ქიმიურ ნივთიერებებთან, რომლებსაც სანარმოები უშვებენ. ცუდი ისაა, რომ ეს ინფორმაცია ხშირად არაა ხელმისაწვდომი.

მაგალითად, ცოტა ხნის წინ, ქიმიკატების მწარმოებელმა Solvay-მ შეაჩერა წვდომა ქიმიკატების სტანდარტებზე პერფტოროქტანური მჟავას (PFAS) ნაერთისთვის, რომელიც ეტაპობრივად გამოყოფილი PFAS ნაერთების ჩასანაცვლებლად იქმნება. მკვლევრები ამ სტანდარტს იყენებდნენ მისი ტოქსიკურობის შესაფასებლად.

"ახალი ტექნოლოგიები იმედის მომცემია, რადგან ისინი საშუალებას გვაძლევს, ამოვიცნოთ უცხო ქიმიური ნივთიერებები ადამიანის ორგანიზმში. თუმცა, ჩვენი კვლევა იმასაც ნათელს ხდის, რომ მწარმოებლებმა აუცილებლად უნდა მოგვანოდონ საჭირო ინფორმაცია, რათა შევძლოთ ორგანიზმში ამ ნივთიერებების შემცველობის დადასტურება და მათი ტოქსიკურობის შეფასება", — ამბობს კვლევის მთავარი თანაავტორი, დიმიტრი პანაგოპალოს აბრაამსონი, პოსტდოქტორული მკვლევარი UCSF-ში. 109 ქიმიური ნივთიერება, რომლებიც მკვლევრებმა ორსული ქალისა და მისი ახალშობილი შვილების სისხლის ნიმუშებში აღმოაჩინეს, ბევრ სხვადასხვა ტიპის პროდუქტში გამოიყენება. მაგალითად, 40 მათგანს იყენებენ პლასტიკატორად (ნივთიერება, რომელიც შეყავთ პოლიმერებში მათთვის ელასტიურობის მისანიჭებლად), 28 მათგანი გამოიყენება კოსმეტიკაში, 25 — სამომხმარებლო პროდუქტებში, 29 — ფარმაცევტულ საშუალებებში, 23 — პესტიციდებში, 3 — ალის შემაკავებელს წარმოადგენს, 7 — PFAS-ის შენაერთია, რომლებსაც ხალიჩებისა თუ გადასაკრავი მასალის წარმოებისთვის იყენებენ. მკვლევრებმა ისიც აღნიშნეს, რომ ამ ნივთიერებებს, შესაძლოა, სხვა გამოყენებაც ჰქონდეთ.

მკვლევრები ამბობენ, რომ აღნიშნული 109 ნივთიერებიდან, ადამიანის ორგანიზმში 55 მათგანი არასდროს აღმოუჩენიათ.

55 ნივთიერებიდან, 1 მათგანი გამოიყენება პესტიციდებში, 2 — PFAS-ის პროდუქტია, რომელიც, სავარაუდოდ, წყალგაუმტარი ქსოვილების დასამზადებლად გამოიყენება, 10 მათგანი პლასტიკატორია, 2 — კოსმეტიკაში გამოიყენება, 37 მათგანის წყაროსა და გამოყენების შესახებ ინფორმაცია მეცნიერებს თითქმის არ აქვთ.

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში**

# სოლგარ 7 ოსტეოართროზის მკურნალობაში

გიორგი ობგაიძე

ტრავმატოლოგია-ორთოპედიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; სპორტული მედიცინის ასოციაციის ვიცე პრეზიდენტი.

ოსტეოართროზი ძვალ-სახსროვანი სისტემის დეგენერაციულ-დისტროფიული დაავადებაა, რომელიც ქრონიკულ-პროგრესირებად ხასიათს ატარებს. დაავადების მიმდინარეობისას ხრტილოვანი ქსოვილი იწყებს ჩამოშლას, მცირდება მოცულობაში და ვითარდება ოსტეოფიტები (წანაზარდები). შედეგად სასახსრე აპარატი დეფორმირდება, რასაც თან ერთვის რეაქტიული სინოვიტი. ოსტეოართროზით დაავადებული პაციენტების ცხოვრების ხარისხი მძიმდება. მათ აღენიშნებათ ტკივილი, მოძრაობის და გადაადგილების უნარის შეზღუდვა.

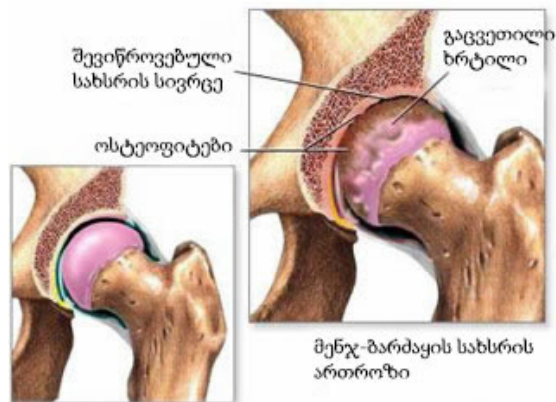
ოსტეოართროზით ნახევარ მილიარდზე მეტი ადამიანი დაავადებული მსოფლიოში. გამომდინარე იქიდან, რომ ოსტეოართროზის მკურნალობაში დღემდე დიდი ნაბიჯები არ არის გადადგმული და განკურნების საშუალება არ არსებობს, პაციენტთა უმრავლესობა საბოლოოდ მიდის ენდოპროთეზირებამდე. თუმცა მანამ, სანამ ქირურგიული ჩარევა გახდება საჭირო, არსებობს სამკურნალო საშუალებები, რომლებიც აფერხებენ დაავადების პროგრესირებას და უზრუნველყოფენ პაციენტთა ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებას.

ამ დრომდე, მკურნალობის პროცესში, არასტეროიდებთან ერთად მხოლოდ გლუკოზამინ/ქონდროიტინის შემცველ ქონდროპროტექტორებს ვიყენებდით. დღესდღეობით უკვე გამოჩნდა ახალი საშუალება ოსტეოართროზის მკურნალობაში, რომლის თერაპიული ეფექტი მნიშვნელოვნად აღემატება გლუკოზამინ/ქონდროიტინისას. ეს პროდუქტი გახლავთ მსოფლიო ბაზარზე ერთ-ერთი წამყვანი, ამერიკული ფარმაცევტული კომპანია სოლგარის მიერ წარმოებული, ახალი თაობის ქონდროპროტექტორი „სოლგარ 7“.

ჩემთვის ძალიან მნიშვნელოვანია, რომ სამკურნალო საშუალება, რომელსაც პაციენტს ვუნიშნავ ქრონიკულად მიმდინარე დაავადებების სამკურნალოდ, ეფექტურობასთან ერთად გამოირჩეოდეს უსაფრთხოების მაღალი ხარისხით და აგრეთვე, მისაღებადაც იყოს კომფორტული, ვინაიდან მან ეს პრეპარატი რეგულარული კურსის სახით უნდა მიიღოს (წელიწადში 2-ჯერ, 3 თვის მანძილზე). სწორედ ამის საშუალებას მძღვეს სოლგარ 7, რომლის ეფექტურობა და უსაფრთხოება არაერთი რანდომიზებული კვლევიტ, FDA-ის, GMP-ის და ქოშერის სერთიფიკატებითაა დადასტურებული. პროდუქტი აგრეთვე ყველა სხვა ქონდროპროტექტორებისაგან განსხვავებით მიიღება დღეში მხოლოდ ერთხელ, რაც ძალიან დიდ კომფორტს წარმოადგენს პაციენტისთვის.

სოლგარ 7 უკვე 4 წელია რაც ქართულ ბაზარზე და აქტიურად ვუნიშნავ პაციენტებს ოსტეოართროზის საწყის სტადიებზე, აგრეთვე, სპორტსმენებში, მაღალი ფიზიკური დატვირთვიდან გამომდინარე ოსტეოართროზის განვითარების რისკის შემცირების მიზნით და ტრავმის შემდგომ პერიოდში.

დღესდღეობით კოვიდ-პანდემიის პირობებში სოლგარ 7-ის როლი კიდევ უფრო გაიზარდა, ვინაიდან ვირუსული ინფექციის როგორც მიმდინარეობის, აგრეთვე შემდგომ პერიოდში უმრავლეს შემთხვევაში აღინიშნება ძვალ-სახსროვანი სისტემის დაავადებების გართულებები.



ნორმალური მენჯ-ბარძაყის სახსარი სურათი 1

სოლგარ 7 კომპლექსური შემადგენლობის პროდუქტია. მის შემადგენელ ერთ-ერთ მთავარ აქტიურ ნივთიერებას 5-ლოქსინ ადვანსი (ბოსველიის მჟავების კონცენტრატი) წარმოადგენს. ბოსველიის მჟავები ანთების მედიატორების, ლეიკოტრიენების წარმოქმნელი ფერმენტის, 5-ლიპოქსიგენაზას დათრგუნვის ხარჯზე ახდენს ანთებითი პროცესის შეჩერებას და ტკივილის კუპირებას. 5-ლოქსინ ადვანსი აგრეთვე იცავს ხრტილს პროტეოლიზური დეგრადაციისაგან და უზრუნველყოფს დაზიანებული ქონდროციტების აღდგენას. გამომდინარე იქიდან, რომ ბოსველიის მჟავებს არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების (ასას) მსგავსი ძლიერი მოქმედება ახასიათებს, ხშირ შემთხვევაში აღარ გვჭირდება არასტეროიდების მკურნალობაში ჩართვა, რაც დიდი შეღავათია პაციენტისთვის, გვერდითი მოვლენების თავიდან აცილების თვალსაზრისით (განსაკუთრებით, კუჭ-ნაწლავის გაღიზიანება).

სოლგარ 7-ის შემადგენელი კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი აქტიური ინგრედიენტი გახლავთ მე-2

ტიპის არადენატურიზებული კოლაგენი (UC-II, ხრტილის ექსტრაქტი). ართროზების დროს, როდესაც მიანდება ხრტილოვანი ქსოვილი, კოლაგენის უჯრედებს იმუნური სისტემა აღიქვამს უცხო სხეულებად, წარმოიქმნება აუტოიმუნური რეაქცია, T-ლიმფოციტები კოლაგენის უჯრედებზე იწყებენ შეტევას და ვითარდება ანთებითი პროცესი. პერორალურად მიღებულ UC-II-ს კი იმუნური სისტემა აღიქვამს საკუთარ უჯრედებად, ბლოკავს T- ლიმფოციტების თავდასხმის პროცესს კოლაგენის უჯრედებზე და აღმოფხვრის ანთებით პროცესს. მე-2 ტიპის არადენატურიზებული კოლაგენი ამავდროულად აფერხებს ხრტილის დაშლის პროცესს, რაც ორგანიზმს აძლევს თვითრეგენერაციის საშუალებას. კომპლექსის შემადგენლობაში აგრეთვე შედის სამკურნალო მცენარეთა ექსტრაქტები (თეთრი ტირიფი, ჯინჯერი, კურკუმა, კაიენური წინაკა, ბიოპერინი) და C ვიტამინი, რაც კიდევ უფრო აძლიერებს პროდუქტის ქონდროპროტექტორულ თვისებებს.

როგორც უკვე აღვნიშნე, სოლგარ 7-ზე ჩატარებულია არა ერთი ორმაგი, ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევა. მაგალითად, ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი შედარებითი კვლევა გვაქვს. მე-2 ტიპის არადენატურიზებულმა კოლაგენმა 30 დღეში, 70%-ით მაღალი თერაპიული ეფექტი გამოავლინა 1500მგ გლუკოზამინსა და 1000მგ ქონდროიტინთან შედარებით. აგრეთვე მნიშვნელოვანია, რომ პირველადი გამოხატული თერაპიული ეფექტი UC-II-ის მიღებიდან 7 დღეში აღინიშნა, ხოლო გლუკოზამინ/ქონდროიტინის შემთხვევაში, მხოლოდ მესამე კვირიდან დაიწყო გაუმჯობესების პროცესი.

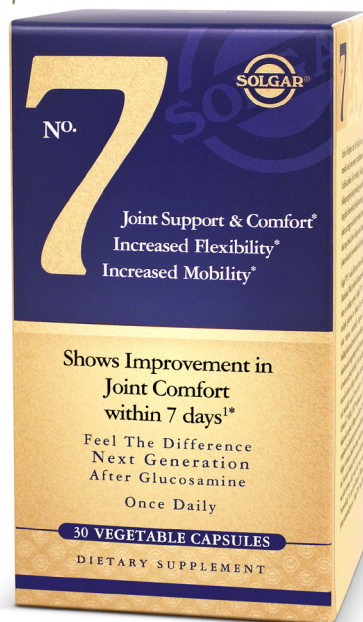
ოსტეოართროზით დაავადებულ პაციენტებში დროული მომართვიანობის დროს სოლგარ 7-ით მკურნალობა საკმაოდ ხანგრძლივ შედეგს მაძლევს. ეს პროდუქტი მნიშვნელოვნად აფერხებს ართროზულ პროცესს და პაციენტებს ჩემს პრაქტიკაში მნიშვნელოვანი შედეგით აღვნიშნებთ.

APPLIED NATURE



Since

1947



# ანთების საწინააღმდეგო Keap1/Nrf2/ARE სასიგნალო გზა და ანტიოქსიდანტური მექანიზმები ქრონიკულ დაავადებების დროს

ვენჯუნ ტუ, სხივური მედიცინის ინსტიტუტი, ჩინეთის სამედიცინო მეცნიერებათა აკადემია და პეკინის კავშირის სამედიცინო კოლეჯი, ტიანჯინი, ჩინეთი  
ჰონგ ვანგი, ბიოსამედიცინო ინჟინერიის ინსტიტუტი, ჩინეთის სამედიცინო მეცნიერებათა აკადემია და პეკინის კავშირის სამედიცინო კოლეჯი, ტიანჯინი, ჩინეთი  
სონგ ლი, სხივური მედიცინის ინსტიტუტი, ჩინეთის სამედიცინო მეცნიერებათა აკადემია და პეკინის კავშირის სამედიცინო კოლეჯი, ტიანჯინი, ჩინეთი  
ქიანგ ლიუ, ნეიროქირურგიის განყოფილება, დედაქალაქის სამედიცინო უნივერსიტეტის პეკინის ტიანტანის საავადმყოფო, პეკინი, ჩინეთი  
ჰონგ შა, ტრანსლაციური მედიცინის ცენტრი, ინსულტის ინსტიტუტები, ვეიფანგის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ვეიფანგი, ჩინეთი  
Wenjun Tu, Hong Wang, Song Li, Qiang Liu, Hong Sha

აბსტრაქტი: ოქსიდაციური სტრესი განისაზღვრება, როგორც დისბალანსი თავისუფალი რადიკალებისა და რეაქტიული მეტაბოლიტების ან [რეაქტიული ჟანგბადის სახეობები (ROS)] წარმოებას შორის და მათი აღმოფხვრა დამცავი მექანიზმების, მათ შორის ანტიოქსიდანტების საშუალებით. ასეთი დისბალანსი იწვევს უზრდელობის და მნიშვნელოვანი ბიომოლეკულების და უზრდელობის დაზიანებას, რაც იწვევს უარყოფით გავლენას მთელ ორგანიზმზე. ჟანგითი სტრესის ყოველდღიური ბიოლოგიური რეაქციის ცენტრში არის კელჩის მსგავსი ECH-სთან ასოცირებული ცილა 1 (Keap1) - ბირთვული ფაქტორი ერთროიდან დაკავშირებული 2 ფაქტორი 2 (Nrf2) - ანტიოქსიდანტური რეაგირების ელემენტები (ARE) არეგულირებს მრავალი ანტიოქსიდანტური გენის ტრანსკრიფციას, რომლებიც ინარჩუნებენ უზრდეულ ჰომეოსტაზს და დეტოქსიკაციის გენებს, რომლებიც ამუშავებენ და ანადგურებენ კანცეროგენებს და ტოქსინებს, სანამ მათ ზიანს მიაყენებენ. რედოქსზე მგრძობიარე სასიგნალო სისტემა Keap1/Nrf2/ARE მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ფიჭური ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში სტრესულ, ანთებით, კანცეროგენულ და პრო-აპოპტოზურ პირობებში, რაც საშუალებას გვაძლევს განვიხილოთ იგი, როგორც ფარმაკოლოგიური სამიზნე. ამ ეტაპზე, ჩვენ მიმოვიხილავთ და განვიხილავთ Keap1/Nrf2/ARE სისტემის რეგულირების ბოლოდროინდელ მიღწევებს და მის როლს ფიზიოლოგიურ და პათოფიზიოლოგიურ პირობებში, მაგ. როგორებიცაა ვარჯიში, დიაბეტი, გულსისხლძარღვთა დაავადებები, კიბო, ნეიროდეგენერაციული დარღვევები, ინსულტი, ღვიძლი და თირკმლის სისტემა და ა.შ. და ამგვარი.

საკვანძო სიტყვები: ოქსიდაციური სტრესი, რეაქტიული ჟანგბადის სახეობები, Keap1/Nrf2/ARE, ანთების საწინააღმდეგო, ანტიოქსიდანტი, Low-level laser irradiation

## 1. ოქსიდაციური სტრესი

ოქსიდაციური სტრესი, როგორც ცნება, რედოქს ბიოლოგიასა და მედიცინაში, ჩამოყალიბდა 1985 წელს [1]. 2018 წლის დასაწყისში, ამ ტერმინისთვის ნაჩვენებია დაახლოებით 188 188,737 მასალა PubMed. ოქსიდაციური სტრესი განისაზღვრება, როგორც დისბალანსი თავისუფალი რადიკალებისა და რეაქტიული მეტაბოლიტების ან [რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების (ROS)] წარმოებას შორის და მათი აღმოფხვრა დამცავი მექანიზმებით, როგორცაა (ანტიოქსიდანტები) [2]. ეს დისბალანსი იწვევს უზრდელობის და მნიშვნელოვანი სასიცოცხლო ბიომოლეკულების და უზრდელობის დაზიანებას, პოტენციური ზემოქმედებით მთელ ორგანიზმზე [3].

ROS, რომლებიც ნორმალური უზრდეული მეტაბოლიზმის პროდუქტებია და მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ მცენარეულ და ცხოველურ უზრდელებში სასიგნალო გზების სტიმულირებაში, შიდა და გარეუზრდეულ გარემოში ცვლილებების საპასუხოდ [4]. ROS-ის უმეტესობა წარმოიქმნება უზრდელებში მიტოქონდრიული რესპირატორული ჯაჭვით [5]. ენდოგენური მეტაბოლური რეაქციების დროს, აერობული უზრდელები წარმოქმნიან ROS-ს, როგორებიცაა სუპეროქსიდის ანიონი (O<sup>2-</sup>), წყალბადის ზეჟანგი (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), ჰიდროქსილის რადიკალი (OH•) და ორგანული პეროქსიდები, როგორებიცაა მოლეკულური ჟანგბადის ბიოლოგიური რედუქციის ნორმალური პროდუქტები [6]. თუ ROS-ის წარმოება იზრდება ამ ბუფერული სიმძლავრის ზღურბლს მიღმა, ეს რეაქტიული სახეობები იწვევს უკონტროლო რეაქციებს არამიზნობრივ უზრდელებში და ნაერთებთან, რითაც იწვევს ნუკლეინის მჟავების, ცილების, ფიჭური მემბრანა და სხვა ლიპიდები. ცილები და ლიპიდები, ასევე, მნიშვნელოვანი სამიზნეებია ოქსიდაციური შეტევით და ამ მოლეკულების მოდიფიკაციამ შეიძლება გაზარდოს მუტაგენების რისკი [7]. ROS-ის გაზრდილი დონე იწვევს ოქსიდაციურ სტრესს და ძლიერ აზიანებს ლიპიდებს, ცილებს და დნმ-ს [8].

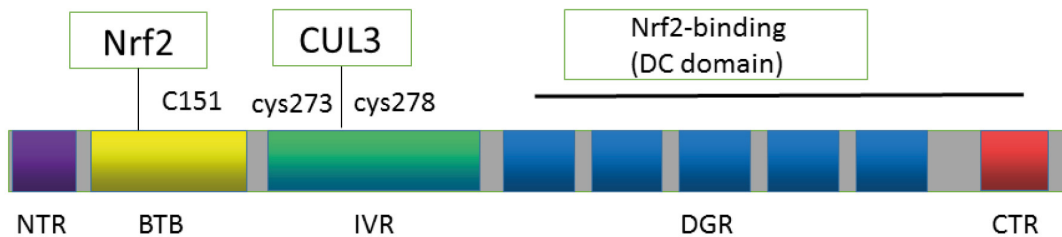
ოქსიდაციური სტრესი შეიძლება ააქტიურებდეს ტრანსკრიფციის სხვადასხვა ფაქტორს, მათ შორის, ბირთვული



ფაქტორის კაპას მსუბუქი ჯაჭვის გამაძლიერებელ გააქტიურებულ B უჯრედებს (NF-κB), AP-1 აქტივატორ ცილა 1-ს, p53-ს, HIF- ჰიპოქსიით ინდუქციურ ფაქტორ 1α-ს, პეროქსიზომების პროლიფერატორით აქტივირებულ რეცეპტორ γ-ს (PPAR -γ), β-კატენინს/Wnt და Nrf2-ს. ამ ტრანსკრიფციული ფაქტორების გააქტიურებამ შეიძლება გამოიწვიოს 500-ზე მეტი სხვადასხვა გენის ექსპრესია. ROS-ის სუპრაფიზიოლოგიურმა დონემ, რომელიც აღემატება ფიჭური რადიკალების გამწმენდის სისტემების შესაძლებლობებს, შეიძლება გამოიწვიოს ოქსიდაციური სტრესი და გააქტიუროს ანთების საწინააღმდეგო გზები [8]. ROS ხელს უწყობს ენდოთელიუმის დისფუნქციას და ათეროსკლეროზული დაზიანებების შემდგომ ფორმირებას [9]. სინამდვილეში, როგორც in vitro, ისევე მცირე in vivo კვლევები, მეტყველებენ იმაზე, რომ ანტიოქსიდანტური ქელატებით ან ანტიოქსიდანტური, ფერმენტებით მკურნალობამ შეიძლება ხელი შეუშალოს ROS-ით გამოწვეულ დაზიანებას [8].

წინა კვლევების თანახმად, უწყვეტმა ოქსიდაციურმა სტრესმა შეიძლება გამოიწვიოს ქრონიკული ანთება, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს სხვადასხვა ქრონიკული დაავადებები. როგორც ექსპერიმენტულ, ასევე კლინიკურ კვლევებში მზარდი მტკიცებულებები ცხადყოფს, რომ ოქსიდაციური სტრესი დიდ როლს თამაშობს შაქრიანი დიაბეტის ორივე ტიპის

პათოგენეზში [10]. გაზრდილი ოქსიდაციური სტრესი უკავშირდება ათეროსკლეროზის ენდოთელიუმის ფუნქციის დაქვეითებას და შეიძლება მონაწილეობა მიიღოს კორონარული დაავადებების მქონე პაციენტების გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების პათოგენეზში [11]. ენდოთელიუმის დისფუნქცია და სისხლძარღვთა გაზრდილი ოქსიდაციური სტრესი პროგნოზირებს გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების რისკს კორონარული არტერიის დაავადებით [11]. ენდოთელიუმის დისფუნქცია და სისხლძარღვთა გაზრდილი ოქსიდაციური სტრესი პროგნოზირებს გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების რისკს კორონარული არტერიების დაავადების მქონე პაციენტებში [12]. გარდა ამისა, შემოთავაზებულია, რომ ოქსიდაციური სტრესი მონაწილეობს სხვა მრავალი დაავადების პათოგენეზში, როგორცაა კიბო [7], ნევროლოგიური და ფილტვის დაავადებები, ასაკთან დაკავშირებული მაკულარული გადაგვარება [13], სისტოლური და დიასტოლური გულის უკმარისობა [14], ალცჰეიმერის დაავადება (AD) [15], პარკინსონის დაავადება (PD) და გვერდითი ამიოტროფიული სკლეროზი [16], ნეიროდეგენერაციული დაავადებები [17], მიკროვასკულური და მაკროვასკულარული გართულებები დიაბეტიან დიაბეტიან პაციენტებში [18] და გულ-სისხლძარღვთა მოვლენები ქრონიკული დაავადებების მქონე პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ თირკმლის დაავადება (CKD) [19].



ნახატი 1. Keap1-ის დომენის სტრუქტურები. Keap1 შედგება სამი ძირითადი ფუნქციური დომენისგან: BTB, IVR და Kelch/β-პროპელის დომენები.

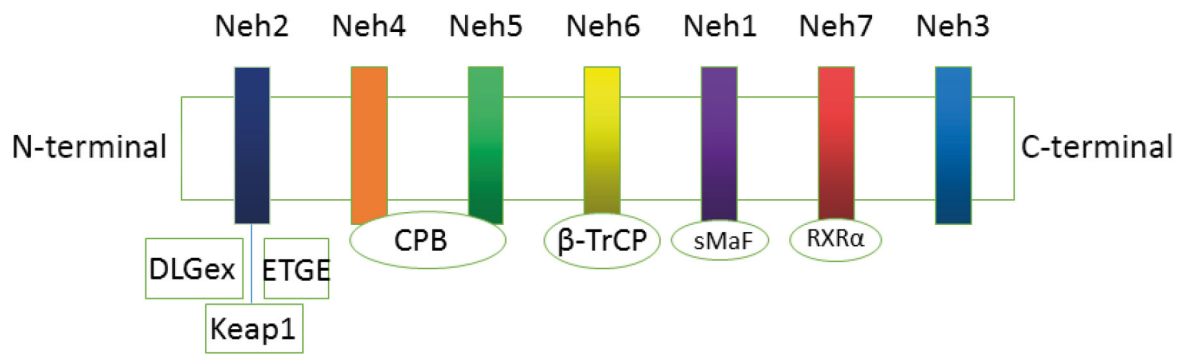
2. Keap1/Nrf2/ARE-ის ბიოლოგია

ყოველდღიური ბიოლოგიური რეაქციის ოქსიდაციური სტრესის ცენტრში არის კელჩის მსგავსი ECH-სთან ასოცირებული ცილა 1 (Keap1)-ბირთვული ფაქტორი ერთობლივად დაკავშირებული 2 ფაქტორი 2 (Nrf2) - ანტიოქსიდანტური რეაქციის ელემენტები (ARE), არეგულირებს მრავალი ანტიოქსიდანტური გენის ტრანსკრიფციას, რომლებიც ინარჩუნებენ უჯრედულ ჰომეოსტაზს და დეტოქსიკაციის გენებს, რომლებიც ამუშავებენ და ანადგურებენ კანცეროგენებს და ტოქსინებს, სანამ ისინი ზიანს გამოიწვევენ.

2.1 Keap1

Keap1 არის 624-ამინომჟავისგან შემდგარი, ცისტეინით მდიდარი, ჰომოდიმერული თუთია-თითისებრი ცილა, რომელიც მოქმედებს როგორც ადაპტერი Cul3-Rbx E3 უბიქვინინ ლიგაზას კომპლექსისთვის (ნახ. 1) [20]. Keap1 შედგება ექვსი დომენისგან, რომელშიც სამი არის ფართო როტული, ტრამპაისებრი, ხარახურა (BTB) დომენი, ერთი არის ჩარვეის რეგიონი (IVR) და ორი გლიცინის

განმეორებითი დომენები (DGR) (სურათი 1). Keap1 უკავშირდება Nrf2 ტერმინალის Neh2 დომენს თავისი Kelch დომენის საშუალებით, ხოლო Keap1 BTB დომენს Cul3 იყვანს. Nrf2-ის DGR დომენთან შეერთება კონკურენტულად ინჰიბირდება სპეციფიკური მოტივების მქონე პროტეინების მიერ, როგორებიცაა p62 და BRCA2-ის პარტნიორი და ლოკალიზატორი [21]. IVR დომენს, Cul3 ცილასთან ურთიერთქმედების გარდა, რომელიც შეიცავს E3 ლიგაზას კომპლექსს Roc1-თან ერთად [22], აქვს ბირთვული ექსპორტის სიგნალის თანხმობა, რაც მნიშვნელოვანია Keap1-ის ლოკალიზაციისთვის ციტოპლაზმაში [23]. ცისტეინის მნიშვნელოვანი ნარჩენები გამოვლენილია ელექტროფილების მგრძობელობისთვის BTB (Cys151) და IVR (Cys273 / 288) დომენებში [24].



ნახატი 2. Nrf2-ის დომენის სტრუქტურები. Nrf2 ცილა შეიცავს 7 დომენს, Neh1-Neh7. ETGE და DLG მოტივები Neh2 დომენში აუცილებელია Keap1-ის კვლის დომენთან პირდაპირი ურთიერთქმედებისათვის.

2.2 Nrf2

Nrf2 არის 605 ამინომჟავის ტრანსკრიფციის ფაქტორი, რომელიც შედგება შვიდი ფუნქციური დომენისგან (Neh1-7) (ნახ. 2). N-ტერმინალური Neh2 დომენი წარმოადგენს შემბოჭველი ცილის Keap1-ის ინჰიბირების ადგილს და იგი აერთებს Keap1 ჰომოდიმერს ორ ადგილას [2]. მას აქვს მაღალი ასოცირების შებოჭვის ადგილი ETGE მოტივთან და დაბალი ასოცირების ადგილი DLG მოტივით, რომელიც გამოყოფილია ალფა სპირალის ზონით, რომელიც ქმნის Nrf2 აქტივაციის "ჩამკეტისა და სახურავის" თეორიის საფუძველს [25-26]. Neh1 დომენი, თავისი ძირითადი ლეიცილის ელვისებური მოტივით, საშუალებას გვაძლევს Nrf2 დაუკავშირდეს ARE თანმიმდევრობას [27-28]. Neh3 დომენის C ტერმინალი ურთიერთქმედებს ტრანსკრიპციის თანააქტივატორთან CHD6, რომელიც წარმოადგენს ქრომო-ატპაზას/ჰელიკაზას დნმ-შემბოჭველ ცილას, რომელიც პასუხისმგებელია ARE-დამოკიდებული გენების ტრანსაქტივაციაზე ქრომატინის გადაკეთების შემდეგ [29-31]. Neh4 და Neh5 წარმოადგენს ტრანსკრიფციის აქტივაციის დომენებს, რომლებიც უკავშირდებიან კოაქტივატორს ციკლური ადენოზინის მონოფოსფატთან (AMP)-რეაგირებს ელემენტთან შეკავშირებულ ცილას და ხელს უწყობს Nrf2 ტრანსკრიფციას [31]. გარდა ამისა, Neh4-სა და Neh5-ს ასევე შეუძლიათ ურთიერთქმედება ბირთვულ კოფაქტორთან RAC3/AIB1/SRC-3 და გააძლიერონ Nrf2-ზე გათვლილი ARE გენის ექსპრესია [29-31]. Neh7 დომენი ურთიერთქმედებს რეტინოულ X რეცეპტორთან  $\alpha$ , რითაც ახდენს რეპრესიას Nrf2 [32].

2.3 Keap1/Nrf2/ARE

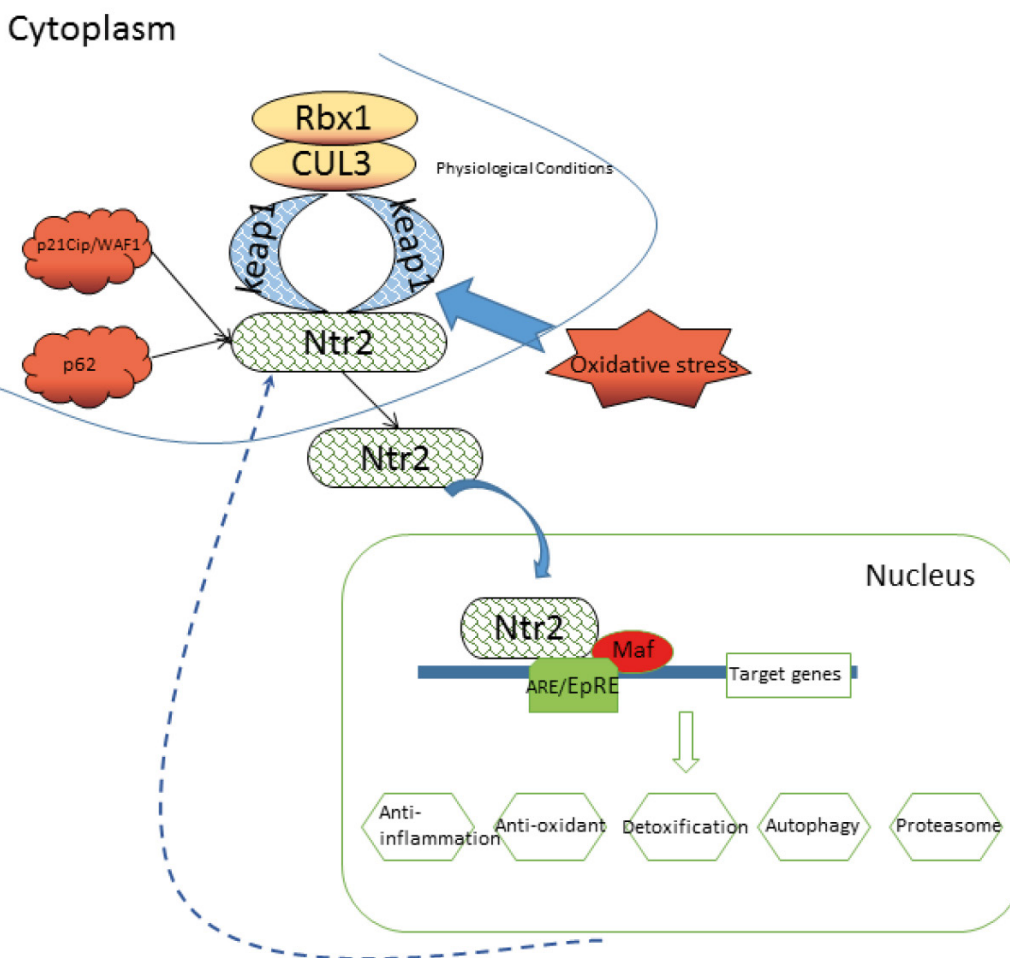
Nrf2 ცენტრალური მოთამაშეა უჯრედული დამცავი მექანიზმების რეგულირებაში გარემო სტრესებისგან [33]. ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პირობებში, Nrf2, უმეტესად, ციტოზოლში გამოიყოფა აქტინით შეკავშირებული ინჰიბიტორი ცილით Keap1, თუთის მეტალოპროტეინით, რომელიც ლოკალიზებულია პლაზმის მემბრანის მახლობლად [34-37]. ოქსიდაციური სტრესის დროს, Nrf2-Keap1 ურთიერთქმედება წყდება დოზაზე დამოკიდებული წესით, ხოლო თავისუფალი და ახლად სინთეზირებული Nrf2 გადადის ბირთვში და ჰეტეროდიმერიზდება

ერთ-ერთი მცირე მადის (კუნთ-აპონევროზული ფიბროსარკომას ონკოგენური ჰომოლოგიური) ცილებით [38]. როგორც ნაჩვენებია ნახატზე 3, ჩვენ ვთავაზობთ, რომ Nrf2/Maf კომპლექსი ააქტიურებს ARE-დამოკიდებულ გენის ექსპრესიას მთელი რიგი ანტიოქსიდანტური და ციტოპროტექტორული ცილებისა. Nrf2/Maf/ARE კომპლექსი ასევე ასრულებს ფიზიოლოგიურ როლს მისი ანთების საწინააღმდეგო, ანტიოქსიდანტური, დეტოქსიკაციის, აუტოფაგისა და პროტეაზომის მოქმედებით.

Nrf2-სა და Keap1-ს შორის ურთიერთქმედების მოშლა საკმარისია Nrf2 ბილიკის გააქტიურებისათვის, რასაც აჩვენებს ციკლინზე დამოკიდებული კინაზას ინჰიბიტორი p21Cip/WAF1-ით Nrf2 აქტივაციის შემთხვევაში, რომელიც კონკურენციას უწევს Keap1-ს Nrf2-ის DLG მოტივთან დასაკავშირებლად და ამით იცავს Nrf2-ს უბიქვითინებისგან DLG ჩამკეტის გახსნით [39]. p62 გამოვლინდა, როგორც სხვა ცილა, რომელიც ააქტიურებს Nrf2-ს Keap1-Nrf2 ურთიერთქმედების დარღვევით აუტოფაგის დეფიციტის მქონე უჯრედებში (ნახ. 3) [40]. Keap1-ის გარდა, აქტიური Nrf2 დონის რეგულირება ხდება აუტოფაგიითა და p62-ით, რომელიც არის უბიქვითინგამკვრივებელი ცილა, რომელიც ხარაჩოსავით მოქმედებს რამდენიმე ცილოვანი აგრეგატისთვის და იწვევს მათ დეგრადაციას აუტოფაგიით პროტეაზომის ან ლიზოსომის ბილიკის საშუალებით [41]. ნორმალური პირობების p62 დეგრადირდება აუტოფაგის საშუალებით. ოქსიდაციური სტრესი არეგულირებს p62-ს Keap1-ის შედეგად სეკვესტრირებით და Nrf2 და Nrf2-დამოკიდებული ანტიოქსიდანტური თავდაცვის გენის ექსპრესიის აქტივაციით [38]. გარდა ამისა, Nrf2/ARE სიგნალის რეგულირებაში მონაწილეობა მიიღეს პროტეინ კინაზა C-მ, მიტოგენით აქტივიზირებულმა ცილოვანმა კინაზებმა და ფოსფოტილიზინობიტოლ 3-კინაზამ (PI3K) (ნახ. 3) [42].

2.4 ქვემო დინების სამიზნე ცილა რეგულირდება Keap1/Nrf2/ARE სასიგნალო გზით

Nrf2-ს შეუძლია აიცილოს Keap1-ის შუამავლობის დეგრადაცია, გადაიტანოს ბირთვში და გაააქტიუროს ARE-დამოკიდებული გენის ექსპრესია რიგი



ნახატი 3. Keap1-Nrf2-ARE გზა. ფიზიოლოგიურ პირობებში Nrf2 იხლდება ციტოპლაზმაში Keap1-Cul3-Rbx1 კომპლექსთან ასოცირების გზით. ოქსიდაციური სტრესის საპასუხოდ, Nrf2 გამოიყოფა Keap1-ის ტრანსლუკაციიდან ბირთვში და პეტეროდიმერირდება ერთ-ერთი მცირე მათის (კუნთოვანი კუნთოვანი ფიბროსარკომა ონკოგენური პოზიციონირებული) ცილებით. ეს კომპლექსი ააქტიურებს მთელი რიგი ანტიოქსიდანტური და ციტოპროტექტორული ცილების ARE-დამოკიდებული გენის ექსპრესიას.

ანტიოქსიდანტური და ციტოპროტექტორული ცილებისა, მათ შორის ჰემე ჟანგბადი-1 (HO-1), NAD (P) H დეჰიდროგენაზა, ქინონი 1 (NQO1), c-გლუტამილცისტეინის სინთეზაზა, გლუტათიონ პეროქსიდაზა 1, გლუტათიონინი S-ტრანსფერაზა (GST), გლუტათიონ რედუქტაზა (GR) და სუპერქსიდ დისმუტაზა (SOD) [43].

(1) Keap1/Nrf2/ARE არეგულირებს გლუტათიონის (GSH) დონეს GSH სინთეზური და რეგენერაციული ფერმენტების არეგულირებით, ფერმენტების ჩათვლით, GSH კოფაქტორად იყენებენ [2]. გლუტამატის ცისტეინის ლიგაზა (GCL), მათ შორის მისი ორი ქვედანაყოფი GCLC და GCLM, ახდენს კატალიზაციას სიჩქარის შეზღუდვის ეტაპზე GSH სინთეზში. GCLC და GCLM რეგულირდება Nrf2-ით [44].

(2) სოდ არის მეტალონზიმი (Zn, Cu-SOD), რომელიც სტაბილიზირებულია თუთიის საშუალებით, სპილენძით, როგორც აქტიური უბნის საწინააღმდეგო რედუქციის საშუალებით. მანგანუმი არის რედოქს-აგენტი მიტოქონდრიულ SOD-ში.

(3) NAD (P) H: NQO-1 არის ინდუქციური

ფერმენტი, რომელიც კოდირებულია NQO1 გენით. ბოლოდროინდელი სამუშაოების თანახმად, Nrf2-Keap1 გზა არეგულირებს ციტოზოლიური და მიტოქონდრიული ROS წარმოებას. Nrf2-ის დეფიციტი იწვევს NAPDPH ოქსიდაზას 2-ის აქტივობას და Nrf2-ის შეუზღუდავ აქტივაციას, რადგან Keap1-ის ვარდნა იწვევს NAPDPH ოქსიდაზა 4-ის გაძლიერებულ აქტივობას [45], რაც ხაზს უსვამს Nrf2-Keap1 წყვილის მნიშვნელოვან როლს რედოქს ჰომეოსტაზში და NAPDPH ოქსიდაზას Nrf2-ის რეგულირებაში. [46-47].

(4) HO-1, დაშიფრული HMOX1 გენით, არის ინდუქციური ფერმენტი, რომელიც კატალიზირებს ჰემით შეკრული Fe-ს გათავისუფლებას და ქმნის ბილივერდინს. ამის შემდეგ, ბილივერდინი შეიძლება შემცირდეს ბილივერდინ რედუქტაზით ბილირუბინზე, გამოყოფს ნახშირბადის მონოქსიდს (CO) და ახდენს მისი ანთების საწინააღმდეგო ეფექტს. წინა კვლევამ აჩვენა, რომ Nrf2-ARE გზა და მისი ქვედა ანტიოქსიდანტური ფერმენტი HO-1 გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს მელანოციტებისთვის H2O2 გამოწვეულ ჟანგვით დაზიანებას [48].

(5) კატალაზა არის მაღალეფექტური ფერმენტი,

რომელიც ამცირებს H2O2 წყალსა და ჟანგბადს კატალიზურად ადგილას Fe-ის გამოყენებით [49-50].

(6) თიორედოქსინი (Trx) არის ცილის დისულფიდ რედუქტაზა, რომელიც თავისთავად იკლებს თიორედოქსინ რედუქტაზას (TrxR) [51]. Nrf2 და oxidoreductase thioredoxin-1 (Trx-1) ადრე იქნა გამოვლენილი, როგორც დამცავი ფაქტორები გულ-სისხლძარღვთა დარღვევებში, Trx-1 მასტიმულირებული დაჟანგვითი ფოსფორილაციით და ტრიკარბოქსილის მქავეს ციკლით პეროქსიზომის პროლიფერატორის გააქტიურებული რეცეპტორების გამა კოაქტივატორით 1α და Nrf2 კარდიომიოციტებში და Nrf2 Trx-1 ექსპრესია [52-53].

(7) გარდა ამისა, ARE- რეაგირებადი გენების უშუალო დარეგულირების გარდა, Nrf2 ასევე ხელს უწყობს ანტიოქსიდანტურ და დეტოქსიკაციურ გზებს NADPH-ის სინთეზისა და რეგენერაციის გაზრდით, რომელიც წარმოადგენს ნიაჩინის წარმოქმნელ შემამცირებელ აგენტს. NADPH არის პირდაპირი ანტიოქსიდანტი და გამოიყენება როგორც ფერმენტის კოფაქტორი მრავალი რედოქს რეაქციის დროს, მაგალითად, GSH-ით GR-ით შემცირებისას [54-55].

(8) Nrf2-დეფიციტური თაგვები უფრო მგრძობიარენი არიან ბენზო [α] პირონით გამოწვეული სიმსივნის წარმოქმნისადმი, რაც მიანიშნებს იმაზე, რომ Nrf2 აუცილებელია II ფაზის მეტაბოლიზმისთვის [56]. გარდა ამისა, ასევე იქნა შემოთავაზებული Nrf2 სისტემის როლი I ფაზასთან დაკავშირებულ გენებსა და III ფაზის ქსენობიოტიკურ ტრანსპორტიორებში [57]. Nrf2-მა შეიძლება მონაწილეობა მიიღოს ქსენობიოტიკური მეტაბოლიზმის მთლიან პროცესში. ერთობლივად, ქსენობიოტიკური მეტაბოლიზმისგან დაცვა და ეფექტური ანტიოქსიდანტური სისტემის უზრუნველყოფა, Nrf2 შეიძლება ჩაითვალოს ცხოველთა ევოლუციის ერთ-ერთ მთავარ ფაქტორად ცვალებად გარემოში [38]. მეორეს მხრივ, Nrf2/Keap1 სისტემა შეიძლება ეპიგენეტურად რეგულირდეს დნმ მეთილირებით, ჰისტონის მოდიფიკაციითა და მიკრორნმ-ებით, რაც Nrf2 რეგულაციასა და ფუნქციონირებას სირთულის კიდევ ერთ ფენას უმატებს [58].

(9) Nrf2 და NF-κB გზები არეგულირებენ უჯრედოვანი რედოქსის სტატუსის ფიზიოლოგიურ ჰომეოსტაზს და სტრესზე და ანთებაზე რეაგირებას [38]. წინა კვლევების თანახმად, Nrf2 მნიშვნელოვან როლს ასრულებს NF-κB-ზე ორიენტირებული ანთებითი რეაქციების წინააღმდეგ, მრავალი ექსპერიმენტული მოდელის [59-61]. Rac1, რომელიც აქტიურდება ლიპოპოლისაქარიდებით, ასტიმულირებს NF-κB-ს Nrf2-ის გამონვევაში, რაც თავის მხრივ არეგულირებს HO-1 ექსპრესიას. შემდეგ, HO-1 ამცირებს NF-κB ანთებითი აქტივობას და უჯრედებს უფრო მეტად ამცირებს გარემოში, რაც აუცილებელია NF-κB აქტივაციის შეწყვეტისთვის [62-63].

3. Keap1/Nrf2/ARE ბილიკი და დაავადებაზე გავლენა Keap1/Nrf2/ARE გზა წარმოადგენს უჯრედული თავდაცვის ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან მექანიზმს ოქსიდაციური სტრესისა და ქსენობიოტიკური დაზიანებისგან [64]. Keap1/Nrf2/ARE გზა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ჯანმრთელობის

გამძლეობაში, მათ შორის ანთებით დაავადებებში [65], ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებში [66], PD [67], AD-ში [68], ინსულტში [69], თირკმელების ქრონიკულ დაავადებაში [70], ათეროსკლეროზში [71], [72], გულსისხლძარღვთა დაავადებებში [73] და რევმატიდულ ართრიტში [74].

### 3.1 ვარჯიში

გადაჭარბებული ROS დონის კვლევით და რედოქს ჰომეოსტაზის აღდგენით, Nrf2-ს შეუძლია თავიდან აიცილოს ასაკთან დაკავშირებული კუნთოვანი დარღვევები და გადამწყვეტი როლი შეასრულოს ვარჯიშზე [38]. გარდა ამისა, Nrf2-ის უკონტროლო გააქტიურებამ შეიძლება გამოიწვიოს მავნე შედეგები: კუნთების აუტოფაგიური დარღვევების დროს, Nrf2 აქტიურად გააქტიურებულია, უარყოფითი შედეგებით, ორგანოს ფუნქციებზე. ზოგიერთი კვლევის თანახმად, კუნთების რემისტენტობასა და გამძლეობას შეუძლია გამოიწვიოს უჯრედული რედოქს ჰომეოსტაზის აშლილობა ROS-ის და რეაქტიული აზოტის სახეობების გაზრდით [75-76]. როგორც in vitro (C2C12 ჩონჩხის კუნთის უჯრედები), ასევე in vivo (მღრღნელების კუნთების) კვლევებმა დაადასტურა, რომ ოქსიდაციურმა სტრესმა შეიძლება გაააქტიუროს Nrf2 გენის ექსპრესია და ტრანსკრიფციული აქტივობა [75-79]

ახალგაზრდა და ხანდაზმულ მამაკაცებში ნაჩვენებია, რომ მწვავე ვარჯიშმა შეიძლება გაზარდოს Nrf2 ცილის დონე პერიფერიული სისხლის მონონუკლეებში [80]. უფრო მეტიც, Nrf2-ის ბირთვული დაგროვება დაფიქსირდა მხოლოდ ახალგაზრდა ჯგუფში, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ დაბერებას თან ახლავს Nrf2-ის შემცირებული ბირთვული იმპორტი [81-82]. მართლაც, ახალგაზრდა ცხოველებმა არ გამოავლინეს ცვლილებები Nrf2-ის ექსპრესიაში, ხოლო ხანდაზმული ცხოველები იმავე ვარჯიშის რეჟიმს პასუხობდნენ Nrf2-ის შემცირებით [83]. ახალგაზრდა ცხოველებთან შედარებით, ხანდაზმულმა ცხოველებმა გამოხატეს Nrf2 ექსპრესიის საწყისი დონის საგრძნობი ზრდა [84]. ამრიგად, სარწმუნოა, რომ წინააღმდეგობის სავარჯიშოები, რედოქს ჰომეოსტაზის აღდგენით, ამცირებენ Nrf2 ბაზალურ დონეს. მთლიანობაში, ვარჯიში არის შესაფერისი რუტინა ენდოგენური ანტიოქსიდანტური თავდაცვის გასაუმჯობესებლად Nrf2 აქტივაციით. ამასთან, სასარგებლოა თუ არა ანტიოქსიდანტების/Nrf2 აქტივატორების ეგზოგენური დამატება კუნთების ადაპტაციის დროს, კვლავ სადავოა [85-86]. ბოლოდროინდელმა ნაშრომებმა აჩვენა, რომ Nrf2 აქტივატორი სულფორაფანი (SFN) აძლიერებს ვირთავებში გამტარუნარიანობას Nrf2 სასიგნალო და ქვედა დინების გენების არეგულირებით და ასუსტებს კუნთების დაღლილობას ამომწურავი ვარჯიშით გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესის შემცირების გზით [87]. Nrf2-ის აქტივაციის კვლევებმა, როგორც რემისტენტულ ვარჯიშზე საპასუხოდ, ნაკლებად განსაზღვრული შედეგები გამოიღო, რაც შემდგომ გამოძიებას ითხოვს.

ოქსიდაციური სტრესი დიდი ხანია ჩართულია სარკოპენიის გენეზში. ROS აქტივიზირებული NF-κB მიობლასტებში იწვევს რეცეპტორების ექსპრესიას მონწილავ გლიკაციის საბოლოო პროდუქტებისთვის (RAGE), რომლებიც საჭიროა მწვავე დაზიანებული

კუნთების კუნთების დროული რეგენერაციისთვის, ანტიოქსიდანტური N-აცეტილ ცისტეინის შემცირებით NF-κB აქტივაციით და RAGE ექსპრესიით [88]. უფრო მეტიც, Nrf2 ტრანსკრიპციულად ანესრიგებს კარბონილ რედუქტაზას 1, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს რედოქს ბალანსის კონტროლსა და ლიპიდური პეროქსიდირების დეტოქსიკაციაში კუნთების დიფერენცირებისა და რეგენერაციის დროს [89]. და ბოლოს, მიტოქონდრიული ROS სიგნალი აღადგენს ვარჯიშზე დაზიანებულ მიოფიბრებს RhoA-ს შუამავლობით F-აქტინის შეკრების შედეგად დაზიანებულ ადგილებში [90] აღსანიშნავია, რომ Nrf2 აქტივობა ამცირებს კუნთების გლიკოგენის შემცველობას, რის შედეგადაც ხდება გლუკოზის ტოლერანტობის გაუმჯობესება, გლიკოგენის ტოტის ფერმენტის და კუნთოვანი ტიპის PhKα ქვედანაყოფის mRNA-ების რეგულაციის გზით [38]. Nrf2 ანტიოქსიდანტური ბილიკის სტიმულაციის დამცავი ეფექტი დაფიქსირებულია სხვა ექსპერიმენტულ გარემოში, მაგალითად, ნეირონთოპლამაციაში [91].

**3.2 გულ-სისხლძარღვთა სისტემა**

ოქსიდაციური სტრესი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს გულის დარღვევების პათოფიზიოლოგიაში [92]. რამდენიმე კვლევამ გამოკვეთა კარდინალური როლი, რომელსაც ასრულებს ROS ან RNS-ის ჭარბი წარმოება მიოკარდიუმის იშემიური დაზიანების პათოგენეზში და ამის შედეგად გულის დისფუნქცია [93]. წინა კვლევამ მიუთითა, რომ Tsg101 დონის მომატება შეიძლება იყოს დამცავი მიოკარდიუმის იშემიის/რეპერფუზიის (I/R) დაზიანებისგან p62-Keap1-Nrf2 სიგნალის გააქტიურებით [94]. მიმოხილვაში შევამდა კლინიკური კვლევებისა და ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტების მტკიცებულებები, რომლებიც ეხებოდა პოტენციურ მექანიზმებს, რომლითაც SFN ახდენს Nrf2 აქტივაციის მოდულირებას და იცავს გულსისხლძარღვთა დაავადებებისგან [93]. უფრო მეტიც, მთელი რიგი კვლევების თანახმად, ენდოპლაზმური ბადურის (ER) სტრესისა და Nrf2 აქტივაციის სანიანალმდეგო ჩარევა ამცირებს მიოკარდიუმის ინფარქტის ზომას და გულის ჰიპერტროფიას გულის უკმარისობაზე (HF) გადასვლაში ცხოველებში, რომლებიც განიცდიან I/R დაზიანებას და მეწოლის გადატვირთვას, შესაბამისად [95]. ამის მიუხედავად, შემოთავაზებული იყო Nrf2-ის უარყოფითი მხარე: როდესაც Nrf2 გააქტიურებულია, ამან შეიძლება გამოიწვიოს და არ აიცილოს გულსისხლძარღვთა დაავადებები [96]. დამადასტურებელმა მტკიცებულებებმა აჩვენა, რომ ოქსიდაციური სტრესი მნიშვნელოვნადაა ჩართული გულის დისფუნქციის განვითარებაში და მიოკარდიუმის აპოპტოზი ხელს უწყობს გულის უკმარისობის პათოგენეზს [97]. ROS შუამავლობით მიტოქონდრიული დაზიანება და კარდიომიოციტების აპოპტოზი ვითარდება Keap1-Nrf2 სასიგნალო ღერძის მოდულაციებით [97]. წინა კვლევამ აჩვენა, რომ ბუტეინი და ფლორეთინი არეგულირებენ HO-1 და GCL ექსპრესიას ERK2/Nrf2 გზით და იცავს პეპტოციტებს ოქსიდაციური სტრესისგან [98]. Nrf2 აქტივაცია იშემიაში და I/R დაზიანება განიხილება დამცავი კარდიომიოციტების მიმართ [38]. როგორც ცნობილია, Nrf2 მოქმედებს NADPH ოქსიდაზა-4-ის

ქვედა დინებაში, რომელიც არის რედოქს სიგნალის მნიშვნელოვანი მოდულატორი, რომელიც ააქტიურებს Nrf2 რეგულირებად გზას კარდიომიოციტებში GSH რედოქსის მოსაწესრიგებლად და გულის დასაცავად ქრონიკული ჰიპერტენზიის დროს [99-100]. გულის სპეციფიკურმა Nrf2- მა ნოკაუტმა თავგებმა მნიშვნელოვნად დაანგრევს ტანშინონ IIA სულფონატის ანტიაპოპტოზური მოქმედება [97].

**3.3 დიაბეტი და დიაბეტური გართულებები**

დიაბეტის დროს ოქსიდაციური სტრესი აფერხებს კუნთებსა და ცხიმებში გლუკოზის მიღებას და ამცირებს პანკრეასის უჯრედებიდან ინსულინის გამოყოფას [101-102]. არაერთმა მტკიცებულებამ გაარკვია Keap1-Nrf2 სისტემის როლი მეტაბოლური და ენერგეტიკული ბალანსის რეგულირებაში [103].

**3.3.1 ოქსიდაციური სტრესი აზიანებს პანკრეასის β-უჯრედებს**

ოქსიდაციური სტრესი ძლიერდება დიაბეტის, დბ/დბ თავგებისა და გოტო-კაკიზაკის ვირთხების პანკრეასის კუნძულების მღრღნელის მოდელში [103]. წინა კვლევის თანახმად, ოქსიდაციური სტრესი იზრდება დიაბეტით დაავადებულთა პანკრეასის კუნძულებზე [104]. ანტიოქსიდანტური რეაგენტები აუმჯობესებენ ინსულინის გამოყოფას პანკრეასის კუნძულებიდან და აუმჯობესებენ პანკრეასის β-უჯრედების დაზიანებას მღრღნელების დიაბეტის მქონე მოდელში [105-106]. ამრიგად, ანტიოქსიდანტური ფერმენტების მომატება შეიძლება იყოს პანკრეასის β-უჯრედების დაცვის სასარგებლო სტრატეგია.

**3.3.2 Keap1-Nrf2 სისტემა სისხლის გლუკოზის ჰომეოსტაზში**

Keap1-Nrf2 სისტემის ანტიოქსიდანტური ფუნქცია მნიშვნელოვან როლს ასრულებს გლუკოზის მეტაბოლიზმის შენარჩუნებაში, როგორც ინსულინის სეკრეციის, ასევე გლუკოზის გამოყენების გზით ინსულინზე მგრძობიარე ქსოვილებში [103]. ცნობილია, რომ Nrf2 ასევე არეგულირებს ლიპიდურ ცვლასთან დაკავშირებულ გენებს [107]. ამრიგად, Nrf2 მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ცხოველების მოდელში გლუკოზის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში [103]. წინა კვლევებმა მიუთითა, რომ Keap1-Nrf2 სისტემა ნამდვილად ფუნქციონირებს პანკრეასის β-უჯრედებში და Nrf2 არეგულირებს ანტიოქსიდანტური ფერმენტის გენის ტრანსკრიფციას პანკრეასის β-უჯრედებში [103].

**3.3.3 Keap1-Nrf2 სისტემა იცავს პანკრეასის β-უჯრედებს სტრესისგან მრავალი კრიტიკული გზით**

პირველი, Nrf2 შუამავლობით ანტიოქსიდანტურ რეაქციას გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს პანკრეასის β-უჯრედების დაცვისთვის ROS/RNS და ქსენობიოტიკებისგან [108]. მეორე, Nrf2-ინდუქტორი SFN მკაცრად თრგუნავს ციტოკინებით შუამავლობით iNOS და COX-2 ინდუქციას, ამით აუმჯობესებს პანკრეასის β-უჯრედების დაზიანებას [109]; ამრიგად, Nrf2 ხელს უწყობს პანკრეასის β-უჯრედებში ანთების ჩახშობას. მესამე, Nrf2 ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პანკრეასის β-უჯრედებში აუტოფაგიის შენარჩუნებაში [110]. მეოთხე, Nrf2 არეგულირებს პროტეაზომის კატალიზური ქვედანაყოფების ექსპრესიას და ხელს უწყობს ER სტრესულ რეაქციას პანკრეასის β-უჯრედებში [111]. და ბოლოს, Nrf2

ინდუქტორები აძლიერებენ AMP გააქტიურებული ცილა-კინაზას (AMPK) ფოსფორილირებას და ზრდიან გლუკოზის მიღებას ღვიძლში გლუკოზის წარმოქმნის აღკვეთისას, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ Nrf2 ინდუქცია ახდენს AMPK სიგნალის რეგულირებას და აუმჯობესებს ინსულინის წინააღმდეგობას [112]. გარდა ამისა, წინა დასკვნების თანახმად, Keap1-Nrf2 სასიგნალო ბილიკის გააქტიურება იწვევს სიმსუქნის საწინააღმდეგო მოქმედებას, რაც შეიძლება იყოს დამატებითი სარგებელი ამ გზის კლინიკურ გამოყენებაში [103].

რამდენიმე მოხსენება ამტკიცებს, რომ Nrf2-ის დაქვეითება თრგუნავს ინსულინის წინააღმდეგობას და სიმსუქნეს Nrf2-ის ნოკაუტის თავის ანალიზის მიხედვით. Nrf2 ნოკაუტის თავგში სისხლში გლუკოზის დონე უფრო დაბალი იყო, ვიდრე ველური ტიპის თავგებზე და ინსულინის სიგნალი გაძლიერებულია Nrf2 მუსის ნოკაუტის ღვიძლში და ჩონჩხის კუნთებში [103, 113]. ამასთან, ზოგიერთმა სხვა კვლევამ აჩვენა, რომ Nrf2-ის შემცირებამ გაზარდა სისხლში გლუკოზის დონე [114]. ამრიგად, მრავალი მიდგომა აუცილებელია Nrf2 ფუნქციების სრული მასივის გასარკვევად.

### 3.3.4 დიაბეტური გართულებები და Keap1-Nrf2 სისტემა

Nrf2-ის დაქვეითება ზრდის თირკმლის ჟანგვას და ნიტროსაციულ სტრესს, სტრუქტოზოტოცინის (STZ) მიერ გამოწვეული თავის დიაბეტის მოდელში [115]. Nrf2 ასევე ხელს უწყობს დიაბეტური რეტინოპათიისა და კარდიომიოპათიის თავიდან აცილებას. STZ-ით გამოწვეულ დიაბეტურ მოდელში Keap1-Nrf2 სისტემამ ხელი შეუწყო დიაბეტური რეტინოპათიის დაწყების ან/და პროგრესირებისგან დაცვას [116]. გარდა ამისა, Nrf2 ინდუქტორმა დიჰიდრო-CDDO-TFEA-მ აღკვეცა დიაბეტის შუამავლობით გულის ნიტროსაციური დაზიანება [117].

### 3.4 კიბო

ყოვლისმომცველმა გენომურმა ანალიზებმა დაადგინეს სომატური მუტაციები და სხვა ცვლილებები KEAP1 ან NRF2 გენებში და ცნობილ სიმსივნის დამთრგუნველ გენებსა თუ ონკოგენებში, როგორცაა TP53, CDKN2A, PTEN და PIK3CA სხვადასხვა სახის კიბოში [118]. რამდენიმე კვლევამ აჩვენა, რომ Nrf2-Keap1 ბილიკი კიბოში იცავს ოქსიდაციური სტრესისგან [119], ქიმიოთერაპიული საშუალებებისგან [120] და რადიოთერაპიისგან [121]. ამასთან, Nrf2-ის დარღვევამ შეიძლება გამოიწვიოს ანთების პროგრესირება და, საბოლოოდ, კიბოს წარმოქმნა [122]. Jeong et al. [123] აღმოაჩინეს, რომ KEAP1/Nrf2 მუტაციები ზრდის რადიომედეგობას და პროგნოზირებენ ადგილობრივი სიმსივნის რეციდივს იმ პაციენტებში, რომლებიც გადიან რადიოთერაპიას. ამრიგად, ეს ფენომენი ცნობილია როგორც "ორმაგკიდიანი მახვილი" უჯრედებში Keap1-Nrf2 ბილიკის სარგებელის ან რისკის გათვალისწინებით [124]. Nrf2-Keap1 ბილიკის ორმაგი როლის აღმოჩენამ საშუალება მისცა მცენიერებს გაეცნონ Nrf2 სიგნალს კიბოში და შეიმუშაონ ფარმაკოლოგიური ნაერთები, რომლებიც მიზნად ისახავს Nrf2 კიბოს პროფილაქტიკას და მკურნალობას [122].

Nrf2-ის მომატებულმა დონემ კიბოს უჯრედებში

შეიძლება გამოიწვიოს: CUL3-ში სომატური მუტაციები გამოვლინდა მემკვიდრეობითი ტიპის 2 პაპილარული თირკმლის უჯრედების კარცინომის დროს [125]; (2) Keap1-ის ეპიგენეტიკური დადუმება ჰიპერმეთილაციით: Keap1-ის პრომოუტორულ რეგიონში მეთილაცია ცვლის მის ექსპრესიას და ხელს უშლის მის შეკავშირებას Nrf2-სთან. და პირიქით, დნმ მეთილ-ტრანსფერაზებით მეთილირება ირიბად არეგულირებს Nrf2 გამოხატულებას [126-127]; (3) p21 და p62 დაგროვება არღვევს Nrf2-Keap1 კომპლექსს: p53 უარყოფითად არეგულირებს Nrf2 [128]. p21, რომელიც p53-ის პირდაპირი ქვემო მიმართულებაა, ასოცირდება Nrf2-ის DLG მოტივთან, რაც იწვევს Keap1-ის Nrf2-სთან კავშირის მოშლას. გარდა ამისა, p62 პირდაპირ ურთიერთქმედებს Keap1-ის კელჩურ დომენთან მისი STGE მოტივით, რომელიც Nrf2 ETGE მოტივის მსგავსია, რაც არღვევს Keap1-Nrf2 კომპლექსს [122]; (4) ონკოგენებით Nrf2-ის ტრანსკრიფციული დარეგულირება: ონკოგენები, როგორცაა KRAS, BRAF და C-MYC, ზრდის Nrf2-ის და მისი სამიზნე გენების mRNA დონეს [129]; (5) Nrf2-ის მეტაბოლიზმის გააქტიურება კრებსის ციკლის საშუალებით: კრებსის ციკლი იწვევს Nrf2-ის გახანგრძლივებას [130].

### 3.5 ნეიროდეგენერაციული დარღვევები

კარგად არის შემოთავაზებული Nrf2-ის დამცავი ეფექტი ნეიროდეგენერაციის წინააღმდეგ, რომელიც გამოწვეულია ოქსიდაციური სტრესით. ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებზე ჩატარებულმა კვლევებმა დაადგინა, რომ Nrf2-ის გააქტიურება იცავს H2O2-ით გამოწვეულ PC12 უჯრედების სიკვდილს და აპოპტოზს [131-132].

#### 3.5.1 ალცჰეიმერის დაავადება

AD არის პროგრესული ნეიროდეგენერაციული დაავადება, რომელსაც ახასიათებს მზაკვრული შემცენებითი დაქვეითება და მეხსიერების დისფუნქცია. კვლევებმა აჩვენა, რომ Nrf2 სამიზნე გენების ექსპრესია გაიზარდა AD პაციენტებში [122]. ერთმა კვლევამ წარმოადგინა ძლიერი მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ Keap1-Nrf2-ის უშუალო დამშლელებს შეუძლიათ სპეციალურად მიზანმიმართონ AD-ში დაფიქსირებული Nrf2-ის აქტივობის დეფექტები. სხვა კვლევამ აჩვენა აშკარა კავშირი Nrf2-სა და AD-ის შუამავლობით კოგნიტურ დაქვეითებას შორის, რითაც კიდევ უფრო განმტკიცდა კავშირი Nrf2-სა და AD-ს შორის [134]. გარდა ამისა, Lipton et al. [135] დაასკვნეს, რომ კარნოზინის მჟავა ავლენს თერაპიულ სარგებელს მღრღნელების AD მოდელში Keap1/Nrf2 ტრანსკრიფციული გზის სტიმულირებით. Nrf2-ის ნეიროპროტექტორული როლი AD-ში ძირითადად იქნა შემოთავაზებული GSK-3β-ით Nrf2 გზის რეგულირების დროს [136]. ამიტომ Nrf2-ის გააქტიურება შეიძლება თერაპიული სამიზნე იყოს AD-სთვის და გამოიწვიოს ამ დაავადების პოტენციურად გაუმჯობესება.

#### 3.5.2 პარკინსონის დაავადება

PD არის მოძრაობის დარღვევის ტიპი და ეს ხდება მაშინ, როდესაც თავის ტვინის ნეირონები არ აწარმოებენ საკმარის დოფამინს. NOQ1 და HO-1 აქტივაცია, Nrf2 ბირთვული ლოკალიზაციის საშუალებით, გამოწვეული იყო PD პაციენტების სუბსტანცია ნიგერაში [137]. ერთ-ერთი კვლევის

თანახმად, საფრანალი იცავს როტენონით გამოწვეულ ნეიროტოქსიკურობას, რომელიც დაკავშირებულია Nrf2 სასიგნალო გზასთან. ეს გულისხმობს, რომ საფრანალი შეიძლება იყოს პოტენციური თერაპიული პრეპარატი PD-ის მკურნალობისთვის [138]. გამოვლენილია კავშირი ტრანსკრიფციის ფაქტორ NRF2-სა და PD-ს შორის გენეტიკურ დონეზე; და ნაჩვენებია იქნა, რომ NRF2 ადამიანის NFE2L2 გენის პრომოტორში ფუნქციური ჰაპლოტიპი, ოდნავ გაზრდილი ტრანსკრიფციული აქტივობით, ასოცირდება რისკის შემცირებასა და PD-ს დაწყების შეფერხებულ ასაკთან [139]. ამასთან, სხვა კვლევის თანახმად, NRF2 mRNA-ს ექსპრესიის დონე კორელაციაში არაა rs35652124 გენოტიპთან, PD-სთან ან ჩვენს მასალაში დაწყების ასაკთან [140]. გარდა ამისა, Lastres-Becker et al. [141] წარმოადგენს დამაჯერებელ ლოგიკას NRF2 დომეტილ ფუნქციონირებაში, როგორც თერაპიულ სტრატეგიას ენდოგენური ტვინის დაცვის მექანიზმების განმტკიცებისთვის PD-სთან ასოცირებული სინუკლინოპათიისგან.

3.6 ინსულტი

გავრცელებული ინფორმაციით, ROS მნიშვნელოვან როლს ასრულებს იშემიური ინსულტის პათოლოგიურ პროცესში, რასაც მოჰყვება რეპერფუზია. შემოთავაზებულია Nrf2-ის როლი იშემიურ და პემორაგიულ ინსულტში [143]. წინა კვლევამ აჩვენა, რომ ადამიანის რეკომბინანტი ერთრობოტიკი ააქტიურებს Keap1-Nrf2/ARE ბილიკს, იშემიის შემდეგ ტვინის ქსოვილის დასაცავად [144]. სხვა კვლევამ აჩვენა, რომ მირიცეტივით მკურნალობა ამსუბუქებს თავის ტვინის დაზიანებას და ნევროლოგიურ დეფიციტს ცერებრალური იშემიის მქონე ვირთავის მოდელში, მიტოქონდრიული ფუნქციის გაუმჯობესებით და Nrf2 ბილიკის გააქტიურებით [145]. ანალოგიურად, დაფიქსირდა, რომ თავის მოდელში ჰიბრიდები (HP)-1c, ორმაგი AMPK- და Nrf2 აქტივაციის თვისებებით, შეიძლება შემდგომი კვლევების პოტენციური სუბიექტები იყოს იშემიური ინსულტის ახალი თერაპიის სახით [146]. Nrf2 ფუნქციის დაკარგვა ზრდის თავის ტვინის ინფარქტის ზომას და ნევროლოგიურ დეფიციტს იშემიური მოვლენის შემდეგ [142]. დაგროვებული მონაცემებით, Nrf2-ის დაკარგვა ამძაფრებს თავის ტვინის ინფარქტს და ნევროლოგიურ დეფიციტს როგორც შუა ტვინის არტერიის თანკბილვაში (MCAO), ასევე, მუდმივ MCAO მოდელში [147-150]. გარდა ამისა, ენდოთელიუმის უკრედეტში Nrf2-ის ნოკდაუნმა მნიშვნელოვნად გააუარესა მჭიდრო კავშირთან ასოცირებული ცილა ZO-1 დელიკალიზაცია იშემიური მდგომარეობების დროს, შესაბამისად მიუთითებს Nrf2-ის დამცავი როლი ჰემატოენცეფალური ბარიერის მთლიანობაში [151] ამრიგად, Nrf2 აქტივაციამ შეიძლება დაიცავს ნეირონები, ასტროციტები, ოლიგოდენდროციტები და მიკროგლიები ოქსიდაციური სტრესისგან; ამრიგად, შემოთავაზებულია Keap1-Nrf2 გზა, როგორც ნეიროვასკულური სისტემის ერთ-ერთი თერაპიული მიდგომა [122].

3.7 ღვიძლის და თირკმლის სისტემის დაავადებები

წინა კვლევამ აჩვენა, რომ Nrf2 აქტივაცია ხელს უშლის ალკოჰოლზე გამოწვეულ ოქსიდაციურ სტრესს

და ღვიძლში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების დაგროვებას ანტიოქსიდანტურ დაცვაში ჩართული გენების გაზრდით და ლიპოგენეზში ჩართული გენების შემცირებით. სხვა კვლევამ დაადასტურა, რომ SFN-ით ადრე მკურნალობამ შეიძლება შეამსუბუქოს I/R ღვიძლის დაზიანება Nrf2/ARE სასიგნალო გზების გააქტიურებით, ოქსიდაციური სტრესის გაუმჯობესებით და Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup> -ATPase-ისა და Ca<sup>2+</sup> + -ATPase-ის ნორმალური აქტივობის შენარჩუნება, რითაც ამცირებს უკრედეტის ონკოგენების და აპოპტოზის შემთხვევებს [153]. Shen et al. მოგვასხენს, რომ p62-Keap1-Nrf2 ანტიოქსიდანტური გზა ძირითადად გააქტიურებულია აცეტამინოფენის ჰეპატოტოქსიკურობის საწყის ეტაპზე, რამაც შეიძლება დამცავი როლი შეასრულოს აცეტამინოფენით გამოწვეული მწვავე ღვიძლის დაზიანების პროცესში [154]. გარდა ამისა, თერაპიული მიდგომები ოქსიდაციური სტრესის თავიდან ასაცილებლად Nrf2-Keap1 სიგნალის გააქტიურების გზით და/ან ურემიული ტოქსინით გამოწვეული ROS წარმოების ჩახშობის საშუალებით შეიძლება თერაპიის ოპტიმალური ფუნქციის შენარჩუნების ეფექტური სტრატეგია იყოს [19].

3.8 დაბალი დონის ლაზერით ირადიაცია, ოქსიდაციური სტრესი და Keap1/Nrf2/ARE ბილიკი დაბალი დონის ლაზერით ირადიაციამ (LLLI) მოიპოვა მზარდი პოპულარობა, როგორც რბილი ქსოვილების დაზიანებისა და სახსრების პირობების სამკურნალო საშუალებამ [155]. იგი გამოიყენება კანზე 10-5,000 მვტ/სმ<sup>2</sup>-ზე ტიპური დასხივების დროს, მკურნალობის ხანგრძლივობაა 10 წამიდან 2 წუთამდე და მთლიანი ენერჯით - 1-4 ჯოული (J)/სმ<sup>2</sup> ნერტილზე, რომელიც მიეწოდება სახსრებს, მყესებსა და კუნთებს. [156] მის გამოყენებაში შედის ჭრილობის შეხორცება, რბილი და მყარი ქსოვილების შეხორცება [157] და ტკივილის სინდრომების მკურნალობა, ენტეზოპათია, პერიფერიული ნერვის დაზიანება, თავის ტვინის ტრავმა [158] და პერიფერიული ნეიროპათია, რაც ამცირებს კუნთის შესრულებას [159]. LLLI ახდენს მრავალ ბიოლოგიურ პროცესის მოდულირებას, რაც გამოიხატება როგორც მიტოქონდრიული სუნთქვის ზრდა და ატფ სინთეზის მეზენქიმიული და გულის ღეროვანი უკრედეტის გამრავლება [160]. ასევე, შემოთავაზებულია LLLI-ის ანთებითი საწინააღმდეგო თვისებები [161]. ამასთან, LLLI-ს ბიოლოგიური ეფექტი ჯერ კიდევ კარგად არ არის გასაგები და კვლავ სადავოა [162].

LLLI-მ შეიძლება ითამაშოს როლი მიტოქონდრიებში, რაც იწვევს ATP-ის წარმოების გაზრდას, ROS-ის მოდულირებას და ტრანსკრიფციული ფაქტორების ინდუქციას. ეს ეფექტები, თავის მხრივ, იწვევს უკრედეტის პროლიფერაციის გაზრდას და მიგრაციას, განსაკუთრებით ფიბრობლასტების მიერ [163]. გარდა ამისა, ცხოველებსა და ადამიანის უკრედეტულ საბეჭებზე ჩატარებული წინა კვლევების თანახმად, LLLI თამაშობს როლს ანთების საწინააღმდეგო და ანტიოქსიდანტური სტრესული რეაქციების დროს [164-172]. (1) ფიჭურ დონეზე: Macedo et al. [164] ვარაუდობენ, რომ ლაზერული მკურნალობის შედეგად გაუმჯობესდა რეგენერაციული მოცულობა და შემცირდა ანთებითი რეაქცია და ოქსიდაციური სტრესი კუნთების დისტროფიულ უკრედეტში. გარდა

ამისა, Lubart et al. [165] აჩვენებს, რომ სხვადასხვა ROS და ანტიოქსიდანტები წარმოიქმნა დაბალი ენერჯის ხილული სინათლის განათების შემდეგ. ანალოგიურად, Souza et al. [166] იტყობინება, რომ LLLI მოქმედებს ციტოკინებისა და ჰისტონის დეაციტელაზის შემცირებით A ცილოვანი A აქტივაციის საშუალებით, P93K ინჰიბირებით U937 უჯრედებში. (2) ცხოველთა მოდელებში: როგორც არადიაბეტური, ასევე დიაბეტური ვირთაგვების მოდელებში, LLLI მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ჭრილობის შეხორცების პროცესში გლიკემური მდგომარეობის გაუმჯობესებით, ციტოკინებით, რომლებიც მონაწილეობენ ანთებაში და ანტიოქსიდანტური თავდაცვის სისტემა [167]. სხვა კვლევამ მიუთითა, რომ LLLI თერაპია ეფექტური იყო კანის ჭრილობის შეხორცების პროცესის დაჩქარებისას, და ეს, ალბათ, გამოწვეულია ცხოველების მოდელებში ანთებითი ფაზის შემცირებით და კოლაგენის სინთეზის ინდუქციით. გარდა ამისა, LLLI შეიძლება იყოს ეფექტური თერაპიული მიდგომა ჟანგვითი და ნიტრატული სტრესის მოდულაციაში და დაზიანებული კუნთების ვირთაგვებში ანთების შემცირებაში [169]. სხვა კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ლაზერის მოქმედება ფილტვების მწვავე ანთების შესუსტებაში აღადგენს ბალანსს პრო და ანტიოქსიდანტების შუამავლებს შორის, როგორცაა PPAR $\gamma$  გამოსატვა და, შესაბამისად, თერმული შოკის ცილის 70 წარმოება ვირთხებში [170]. (3) ადამიანის მოდელებში: De Marchi et al. [171] აღმოაჩინა, რომ LLLI-ს გამოყენება პროგრესული ინტენსივობის ვარჯიშამდე ზრდის ვარჯიშის შესრულებას და ამცირებს ვარჯიშებით გამოწვეულ ოქსიდაციურ სტრესს და კუნთის დაზიანებას ადამიანებში. კიდევ ერთი კვლევის თანახმად, LLLI-მ შეამცირა ოქსიდაციური სტრესი არაგონივრული მოხალისეების ნერვულ და კუნთოვან ქსოვილებში [172].

Keap1-Nrf2-ARE გზისა და მისი ანთების საწინააღმდეგო და ანტიოქსიდანტის ეფექტის როლის გათვალისწინებით, ჩვენ ვქმნით ჰიპოთეზას, რომ LLLI-ს ანთების საწინააღმდეგო და ანტიოქსიდანტის მექანიზმები შეიძლება მიღწეულ იქნას Keap1/Nrf2/ARE სასიგნალო ბილიკის გააქტიურებით. ამრიგად, ეს იქნება ჩვენი სამომავლო კვლევის ფოკუსი.

**4. დასკვნები**

ამ კვლევაში მიმოვიხილავთ და განვიხილავთ Keap1/Nrf2/ARE სისტემის რეგულირების ბოლოდროინდელ მიღწევებს და მათ როლს ფიზიოლოგიურ და პათოფიზიოლოგიურ პირობებში, როგორცაა ვარჯიში, დიაბეტი, გულსისხლძარღვთა დაავადებები, კიბო, ნეიროდეგენერაციული დარღვევები, ინსულტი, ღვიძლი და თირკმელების სისტემა და ა.შ. რედოქსზე მგრძობიარე სასიგნალო სისტემა Keap1/Nrf2/ARE მნიშვნელოვან როლს ასრულებს უჯრედული ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში სტრესულ და ანთების, კანცეროგენულ და პრო-აპოპტოზურ პირობებში, რაც საშუალებას გვაძლევს, ეს სისტემა ფარმაკოლოგიურ სამიზნედ განვიხილოთ. გარდა ამისა, ჩვენ ასევე გთავაზობთ LLLI-ს, როგორც ოქსიდაციური სტრესის პოტენციურ თერაპიულ სამიზნეს, Keap1/Nrf2/ARE სისტემის რეგულირებით.

PMID: 31165007 PMCID: PMC6538222 DOI: 10.14336/AD.2018.0513

**ინდოეთში კორონავირუსის ორმაგი მუტაციის ვარიანტი აღმოაჩინეს**

ბოლო პერიოდში ინდოეთში COVID შემთხვევებმა იმატა. ამის ფონზე ქვეყანაში 736 ადამიანი კორონავირუსის ბრიტანული ვარიანტით, 34 სამხრეთ აფრიკული და ერთი ბრაზილიური ვარიანტით დაინფიცირდა. ამას ემატება ისიც, რომ ვიროლოგებმა ქვეყანაში კორონავირუსის ორმაგად მუტირებული ვარიანტი დააფიქსირეს.

მთავრობა იუწყება, რომ კორონავირუსის შემთხვევების ზრდა შემოსხენებულ ვარიანტებთან დაკავშირებული არაა. მიუხედავად ამისა, თხზმაბათს ინდოეთში კორონავირუსის დამატებით 47 262 შემთხვევა დაფიქსირდა, 275 ადამიანი კი დაიღუპა. ინდოეთის გენომიკის SARS-CoV-2 კონსორციუმმა (INSACOG), რომელიც 10 ეროვნულ ლაბორატორიას აერთიანებს, ნიმუშების გენომური სეკვენირება დაიწყო, რის ფარგლებშიც მცენიერები ვირუსის მთელ გენეტიკურ კოდს შიფრავენ.

კოდის გაშიფვრით მცენიერებები მუტაციებზე მნიშვნელოვან მინიშნებებს იღებენ. ვირუსებში მუტაციები ხშირია, თუმცა მათი უმეტესობა უმნიშვნელოა და ინფექციის ტრანსმისიამზე ნაკლებად აისახება. თუმცა, რამდენიმე ვარიანტი უფრო სახიფათო შეიძლება იყოს. მაგალითად, სამხრეთ აფრიკული და ბრიტანული ვარიანტები. ვიროლოგი შაჰიდ ჯამეელის თქმით, ორმაგი მუტაცია ვირუსში ორ ერთდროულ მუტაციას ეწოდება.

"ვირუსის სპაიკ ცილის არეში ორმაგი მუტაცია შეიძლება დამატებით რისკს უკავშირდებოდეს და ვირუსს იმუნური სისტემისგან თავის დაღწევის საშუალებას აძლევდეს, რაც მას უფრო ინფექციურს ხდის".

სპაიკ ცილა კორონავირუსის იმ ნაწილს ეწოდება, რომლითაც ვირუსი ადამიანის უჯრედს არღვევს.

ინდოეთის ჯანდაცვის სამინისტროში ამბობენ, რომ "ორმაგი მუტაცია ვირუსს იმუნური სისტემისგან თავის დაღწევის უნარსა და ინფექციურობას ზრდის". მიუხედავად ამისა, ვარიანტის გავრცელება საკმარისად დიდი არაა, რომ ქვეყანაში კორონავირუსის შემთხვევების სწრაფი მატება აიხსნას. კორონავირუსის შემთხვევების ზრდის გამო, ინდოეთის ზოგ ადგილებში კომენდანტის საათი და დამატებითი შეზღუდვები შემოიღეს.

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში**

Aging and disease 2019, Vol. 10 Issue (3) : 637-651, DOI: 10.14336/AD.2018.0513