

ოზონი, სიბერის დაწყება და ოქსიდაციური სტრესი

^{1,2} მაია სვანიძე დოქტორანტი, მოწვეული პედაგოგი

³ნათია სვანიძე მედიცინის დოქტორი

¹თამარ ტუფინაშვილი პროფესორი

¹საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტი, კავკასიის
საერთაშორისო უნივერსიტეტი, ავერისის კლინიკა

ასაკთან ერთად, დროთა განმავლობაში, ისეთი გარეგანი და შინაგანი ფაქტორების მოქმედებით, როგორებიცაა რადიაცია, ელექტრომაგნიტური გამოსხივება, ქიმიური მუტაგენები, ვირუსები, ენდოტოქსინები, ქსოვილთა არასრულად ჟანგავის პროდუქტები, თავისუფალი რადიკალები, დნმ-ს მოლეკულაში ჩნდება წერტილოვანი მუტაციები, რაც იწვევს ცილის ამინომჟავური შედგენილობის ცვლილებებს. თავდაპირველად უჯრედული დაცვის სისტემის გამოყენებით იგი ამ ცვლილებებს ებრძვის. უჯრედული დაცვის სისტემების როლში ამ შემთხვევაში გვევლინება: რეპარაცია-ბირთვულ-ციტოპლაზმური კონტროლი. მაგრამ დროთა განმავლობაში მომრავლებული წერტილოვანი მუტაციები ასუსტებს უჯრედის დაცვით ძალებს და იგი არასრულფასოვანი ცილის სინთეზს იწყებს, რაც უჯრედში ნივთიერებათა ცვლის მოშლას იწვევს და ისიც იღუპება.

ადამიანის ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში 30 წლის ასაკის შემდეგ მცირდება - ნეირონების რაოდენობა. დარჩენილ ნერვულ უჯრედებში კი გროვდება ტოქსიკური თვისებების მქონე ნივთიერება, რის გამოც ნეირონებში ქვეითდება იმპულსის გატარების სიჩქარე. ამის გამო ზარალდება შინაგანი ორგანოები, რადგან სარეგულაციო მექანიზმების მოშლით მათი ფუნქციები ქვეითდება. ასაკობრივი ცვლილებები განსაკუთრებით ჰიპოთალამუსს აზიანებს. თავის მხრივ ჰიპოთალამუსში მიმდინარე ცვლილებები ნეგატიურად აისახება ენდოკრინულ,

იმუნურ, გულ-სისხლძარღვთა და კუჭ-ნაწლავის სისტემებზე და შემაერთებელ ქსოვილზე.

უჯრედი სამი თანამიმდევრული პროცესის შედეგად ბერდება:

- დგება პერიოდი, როცა უჯრედების დაყოფა შეუძლებელია;
- ქვეითდება იმ უჯრედების შრომის უნარი, რომლებმაც დაკარგეს გაყოფის უნარი (კუნთოვანი და ნერვული უჯრედები)
- უჯრედს სხვადასხვა სახის გენეტიკური მუტაციები აბერებს.

უჯრედების დაყოფა შეზღუდულია, მათ დაყოფას გარკვეული ლიმიტი გააჩნია როდესაც ეს ლიმიტი იწურება უჯრედის დაყოფა შეუძლებელი ხდება. ამ ტიპის უჯრედებს ეკარგებათ აპოპტური სიგნალებისადმი მგრძობელობა რაც ძველ, უვარგის უჯრედს თვითლიკვიდაციისკენ მოუწოდებს. შედეგად ძველი უჯრედები ორგანიზმში გროვდება და როდესაც მათი რაოდენობა გარკვეულ ზღვარს მიაღწევს, ქსოვილი კარგავს ჯანსაღი ფუნქციობის უნარს.

არსებობს ნაადრევი დაბერების შემდეგი თეორიები:

- დნმ-ის აღდგენის დარღვევის თეორია
- ტელომერების დამოკლების
- ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციის
- ცილების ფოლდინგის დარღვევის
- უჯრედული კომუნიკაციის დარღვევის და
- ღეროვანი უჯრედების დეფიციტის თეორია

თუმცა, ერთ-ერთ წამყვან თეორიად მიიჩნევა მიტოქონდრიებში მიმდინარე ოქსიდაციური სტრესის თეორია.

თანამედროვე სამეცნიერო შეხედულებით, თავისუფალ რადიკალებსა და ანტიოქსიდაციურ პოტენციალს შორის ბალანსი უჯრედში მიმდინარე პროცესების და შესაბამისად თავად უჯრედის კეთილდღეობის ძირითადი განმაპირობებელია.

ოქსიდაციური ბალანსის პირობებში უჯრედი ჯანსაღია და ნორმალურად მრავლდება. შედეგად, ორგანიზმიც ჯანსაღია, ახალგაზრდა და დაავადებების მიმართ მდგრადი . თავისუფალ რადიკალებსა და ანტიოქსიდაციურ ძალებს შორის ბალანსის დარღვევის შედეგი უჯრედისა და შესაბამისად ორგანიზმისთვის დამლუპველი ოქსიდაციური სტრესია. სტრეს-ფაქტორების 5 ჯგუფი: არასწორი კვება, არასწორი ფიზიკური აქტივობა, ფსიქოლოგიური გადატვირთვა, ქრონიკული ინტოქსიკაცია, ძილის დარღვევა. ამ ფაქტორებით გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესი ხელს უწყობს ისეთი პათოლოგიური მდგომარეობის განვითარებას, როგორებიცაა:

- სასუნთქი სისტემის დაავადებები
- ნერვული სისტემის
- გულსისხლძარღვთა სისტემის
- შარდსასქესო სისტემის
- კანის
- სახსრების
- იმუნური სისტემის
- მხედველობის ორგანოს დარღვევები

ასევე ვითარდება:

- ნაადრევი დაბერება
- სიმსუქნე
- შაქრიანი დიაბეტი
- ქრონიკული დაღლილობის სინდრომი
- და სხვა

ჟანგბადის ან აზოტის რეაქტიული სახეობები (ROS, RNS) და ოქსიდაციური სტრესი სასუნთქ სისტემაში ზრდის ფილტვის ანთების შუამავლების გამომწვევებს და იწყებს ან ხელს უწყობს კანცეროგენეზის მექანიზმებს. ფილტვები ყოველდღიურად ექვემდებარება ოქსიდანტებს, რომლებიც წარმოიქმნება ენდოგენურად ან ეგზოგენურად (ჰაერის დამაბინძურებლები, სიგარეტის კვამლი და ა.შ.). აერობული

ორგანიზმების უჯრედები დაცულია ჟანგვითი დაზიანებისგან ფერმენტული და არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემებით [1]. ბოლოდროინდელმა ეპიდემიოლოგიურმა გამოკვლევებმა აჩვენა კავშირი რესპირატორული დაავადებების და ფილტვის კიბოს გაზრდილ სიხშირეს შორის სასუნთქი ბოჭკოების და ნაწილაკების სხვადასხვა ფორმების დაბალი დონის ზემოქმედებით, სამუშაო ან ურბანული ჰაერის დამაბინძურებელ გარემოში. ფილტვის კიბო არსებითად იზრდება თამბაქოს მწვევლებისთვის ROS-ის წარმოქმნის სინერგიული ეფექტების გამო, რაც იწვევს ოქსიდაციურ სტრესს და ანთებას დნმ-ის დაზიანების მაღალი პოტენციალით. ოქსიდაციურ სტრესში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ნაწილაკების ფიზიკური და ქიმიური მახასიათებლები (ზომა, გარდამავალი ლითონის შემცველობა, სახეობა, სტაბილური თავისუფალი რადიკალები და ა.შ.). თავის მხრივ, ოქსიდაციური სტრესი იწვევს ფილტვის ეპითელიუმის უჯრედებში ფილტვის ანთების შუამავლების სინთეზს და კანცეროგენული მექანიზმების დაწყებას. საინჰალაციო კვარცი, ლითონის ფხვნილები, მინერალური აზბესტის ბოჭკოები, ოზონი, ჰვარტლი ბენზინისა და დიზელის ძრავებიდან, თამბაქოს კვამლი და PM ატმოსფერული ჰაერის დაბინძურებისგან (PM10 და PM2.5) ჩართულია სხვადასხვა ოქსიდაციური სტრესის მექანიზმებში. ფილტვის კიბოს დაწყება და პროვოცირება დაკავშირებულია ოქსიდაციური სტრესის ბიოქიმიური გზების სერიასთან, დნმ-ის ოქსიდაციურ დაზიანებასთან, მაკროფაგების სტიმულაციასთან, ტელომერების შემცირებასთან, გენის ექსპრესიის მოდულაციასთან და ტრანსკრიფციის ფაქტორების გააქტიურებასთან, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ კარცინოგენეზში. ასე, რომ ოქსიდაციური სტრესის როლი დიდია ფილტვის ანთების შუამავლებისა და კანცეროგენეზის მექანიზმებში[2].

ოქსიდაციური სტრესის ქრონიკული მატება დამახასიათებელია ისეთი სერიოზული პათოლოგიებისთვის, როგორცაა მიოკარდიუმის ინფარქტი, ინსულტი, კიდურების ქრონიკული იშემია, ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (COPD), II ტიპის დიაბეტი, ასაკთან დაკავშირებული მაკულარული

დეგენერაცია. იგი იწვევს ავადობისა და სიკვდილიანობის მნიშვნელოვან ზრდას მსოფლიოს ყველა ქვეყანაში.

გარემოს ისეთი ტოქსინები, როგორცაა ჰაერის დაბინძურება (AP) ,ასევე მონაწილეობს AD გამოწვევაში. AP-ზე ზემოქმედებამ შეიძლება გამოიწვიოს ქრონიკული ოქსიდაციური სტრესი (OS), რომელიც მონაწილეობს AD-ის პათოგენეზში. ვინაიდან APგარკვეულ როლს თამაშობს AD პათოლოგიაში, ამ ასოციაციის ეპიდემიოლოგიური მტკიცებულება შეზღუდულია[3].

შიდა გარემო მნიშვნელოვნად უწყობს ხელს ადამიანის მთლიან ზემოქმედებას ჰაერის დამაბინძურებლების მიმართ, რადგან ადამიანები დროის უმეტეს ნაწილს შენობაში ატარებენ. საყოფაცხოვრებო ჰაერის დაბინძურება (HAP), რომელიც გამოწვეულია დამაბინძურებელი ("ბინძური") საწვავებით მომზადების შედეგად, რომელიც მოიცავს ნახშირს, ნავთს და ბიომასას (ხის, ნახშირი, მოსავლის ნარჩენები და ცხოველური ნაკელი) არის გლობალური გარემოს დაცვითი ჯანმრთელობის პრობლემა. შიდა დამაბინძურებლები არის აირები, ნაწილაკები, ტოქსინები და მიკროორგანიზმები, რომლებსაც შეუძლიათ გავლენა მოახდინონ განსაკუთრებით ბავშვებისა და მოზრდილების ჯანმრთელობაზე **ოქსიდაციური სტრესისა** და გენის აქტივაციის, ეპიგენეტიკური, უჯრედული და იმუნოლოგიური სისტემების სხვადასხვა მექანიზმების კომბინაციით. ჰაერის დაბინძურება არის ძირითადი რისკ-ფაქტორი და ხელს უწყობს ავადობასა და სიკვდილიანობას ძირითადი ქრონიკული დაავადებებით[4].

მრავალრიცხოვანი პოპულაცია და ინდუსტრიული ზრდა იწვევს ჰაერის დაბინძურების ზრდას, ძირითადად შეჩერებული ნაწილაკების და ოზონის წარმოქმნის გამო. ოზონის დაბალი დოზების განმეორებითი ზემოქმედება, როგორცაა ჰაერის მაღალი დაბინძურების დღეებში, იწვევს ქრონიკულ **ოქსიდაციურ სტრესს**, იწვევს დენდრიტული ხერხემლის დაკარგვას, ცერებრალური პლასტიურობის და სწავლისა და მეხსიერების მექანიზმების ცვლილებას. ადგილი

აქვს ასევე ნეირონების სიკვდილს და ტვინის აღდგენის უნარის დაკარგვას. ყველაფერი ეს პირდაპირ გავლენას ახდენს ადამიანის ჯანმრთელობაზე, ზრდის ქრონიკული და დეგენერაციული დაავადებების სიხშირეს[5].

თავის მხრივ, ოქსიდაციური სტრესი იწვევს ფილტვის ეპითელიუმის უჯრედებში ფილტვის ანთების შუამავლების სინთეზს და კანცეროგენული მექანიზმების დაწყებას. საინჰალაციო კვარცი, ლითონის ფხვნილები, მინერალური აზბესტის ბოჭკოები, ოზონი, ქვარტლი ბენზინისა და დიზელის ძრავებიდან, თამბაქოს კვამლი და PM ატმოსფერული ჰაერის დაბინძურებისგან (PM10 და PM2.5) ჩართულია სხვადასხვა ოქსიდაციური სტრესის მექანიზმებში. ფილტვის კიბოს დაწყება და პროპაგანდა უკავშირდება ოქსიდაციური სტრესის ბიოქიმიური გზების სერიას, დნმ-ის ოქსიდაციურ დაზიანებას, მაკროფაგების სტიმულაციას, ტელომერების შემცირებას, გენის ექსპრესიის მოდულაციას და ტრანსკრიფციის ფაქტორების აქტივაციას, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ კარცინოგენეზში.

მიმდინარე კოროვირუსული დაავადების 2019 (COVID-19) პანდემია უპრეცედენტო გამოწვევებს წარმოადგენდა გლობალური ჯანმრთელობისთვის. მიუხედავად იმისა, რომ COVID-19 პაციენტთა უმრავლესობას აღენიშნება მსუბუქი სიმპტომები, ბევრ პაციენტს უვითარდება მძიმე დაავადება და საჭიროებს სასწრაფო ჰოსპიტალიზაციას, უმეტესი მძიმე ინფექციები ასოცირდება დაქვეითებულ იმუნურ პასუხთან, რომელიც მიეკუთვნება ციტოკინურ ქარიშხალს. ეპიდემიოლოგიური კვლევები ვარაუდობენ, რომ COVID-19-ის საერთო სიმძიმე და ავადობა დაკავშირებულია თანმხლებ დაავადებებთან, მათ შორის დიაბეტი, სიმსუქნე, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები და იმუნოსუპრესიული პირობები. პაციენტები ასეთი თანმხლები დაავადებებით აჩვენებენ ჟანგბადის რეაქტიული სახეობების (ROS) მომატებულ დონეს და ოქსიდაციურ სტრესს, რომელიც გამოწვეულია ანგიოტენზინ II-ის გაზრდილი დაგროვებით და NADPH ოქსიდაზას გზის გააქტიურებით. უფრო მეტიც, დაგროვებული მტკიცებულებები ვარაუდობს, რომ ოქსიდაციური სტრესი

ციტოკინურ შტორმთან ერთად ხელს უწყობს COVID-19 პათოგენებსა და იმუნოპათოგენებს ენდოთელიტის და ენდოთელური უჯრედების დისფუნქციის გამოწვევით და სისხლის შედედების კასკადის გააქტიურებით, რაც იწვევს სისხლის კოაგულაციას და მიკროსისხლძარღვთა თრომბოზს. ნათელი ხდება, რომ მასპინძლის იმუნიტეტის ასპექტები გადამწყვეტია დაავადების თავიდან ასაცილებლად ინფექციის ადრეულ ფაზაში. დაავადების პათოფიზიოლოგიის უკეთ გაგებამ, ისევე როგორც პრევენციულმა ზომებმა, რომლებიც მიმართულია ROS-ის დონის შემცირებაზე, შეიძლება გზა გაუხსნას SARS-CoV-2-ით გამოწვეული გართულებებისა და სიკვდილიანობის შემცირებას[6]. მიწისპირა ოზონის კონცენტრაცია გავლენას ახდენს რესპირაციული კარდიოვასკულური დაავადებების განვითარებაზე[7]. მრავალრიცხოვანმა სამეცნიერო გამოკვლევებმა დაადასტურა ოქსიდაციური სტრესის გაჩენა რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში. არსებობს მტკიცებულება, რომელიც ადასტურებს ოქსიდაციური სტრესის მარკერების ამალეზულ დონეს და ჟანგბადის რეაქტიული სახეობებით (ROS) ლიპიდებს, ცილებს, შაქარს და დნმ-ს გამოწვეულ ოქსიდაციურ ზიანს, ისევე როგორც მთლიანი ანტიოქსიდანტური ტევადობის მნიშვნელოვან შემცირებას, რაც იცავს ორგანიზმს ROS აქტივობისგან. ROS-ის ფართო წარმოებას შეუძლია მნიშვნელოვნად დააჩქაროს სასახსრე ხრტილის დაზიანების პროცესი [8]. ასევე დადგინდა, რომ მრავალი დაავადების შემცველი ანტირევმატული პრეპარატი (DMARDs) გავლენას ახდენს ოქსიდაციურ სტრესზე, თუმცა ამ ჰიპოთეზასთან დაკავშირებით ჯერ-ჯერობით არასაკმარისი კვლევაა და საკითხი კვლავ შესწავლის პროცესია შემდგომი მნიშვნელოვანი აღმოჩენების პექსპექტივით.

ლიტერატურა

1. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K, Loridas S. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms. *Int J Environ Res Public Health*. 2013 Aug 27;10(9):3886-907.

2. Bocci V, Valacchi G. Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. *Front Chem.* 2015 Feb 2;3:4.
3. Moulton PV, Yang W. Air pollution, oxidative stress, and Alzheimer's disease. *J Environ Public Health.* 2012;2012:472751.
4. Rosário Filho NA, Urrutia-Pereira M, D'Amato G, Cecchi L, Ansotegui IJ, Galán C, Pomés A, Murrieta-Aguttes M, Caraballo L, Rouadi P, Chong-Neto HJ, Peden DB. Air pollution and indoor settings. *World Allergy Organ J.* 2021 Jan 7;14(1):100499.
5. Bello-Medina PC, Rodríguez-Martínez E, Prado-Alcalá RA, Rivas-Arancibia S. Ozone pollution, oxidative stress, synaptic plasticity, and neurodegeneration. *Neurologia (Engl Ed).* 2021 Sep 13:S2173-5808(21)00136-X.
6. Alam MS, Czajkowsky DM. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: Pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 2022 Feb 1;63:44-57.
7. Svanidze M, Gabunia F, Taboridze I, Svanidze N. Influence of troposphere ozone on respiratory, cardiovascular and central nervous system diseases (literature review). *experimental and clinical medicine Georgia.* 2022 Jun 2(4).
8. Matyska-Piekarska E, Łuszczewski A, Łacki J, Wawer I. [The role of oxidative stress in the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis]. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej (Online).* 2006 ;60:617-623.