ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՄՈԼԵԿՈՒԼԱՅԻՆ ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

ՍԻՄՈՆՅԱՆ ԼՈՒՍԻՆԵ ՆՈՐԱՅՐԻ

ԻՄՈՒՆԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ԽՈԶԵՐԻ ԱՖՐԻԿՅԱՆ ՍՈՒՐ ԺԱՆՏԱԽՏԻ ԴԵՊՔՈՒՄ

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅՈՒՆ

Գ.00.03 - «Մոլեկուլային և բջջային կենսաբանություն» մասնագիտությամբ
կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար

Գիտական ղեկավար՝
կենսաբանական գիտությունների դոկտոր
Զ.Ա. Կարալյան

ԵՐԵՎԱՆ – 2016

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ

ԽԱԺ	–	խոզերի աֆրիկյան ժանտախտ
ԽԱԺՎ	–	խոզերի աֆրիկյան ժանտախտի վիրուս
ԽԴԺ	–	խոզերի դասական ժանտախտ
ԻԼ	–	ինտերլեյկին
ՈւՆԳ	–	ուռուցքի նեկրոզի գործոն
ԴՆԹ	–	դեզօքսիռիբոնուկլեինաթթու
ի-ՌՆԹ	–	ինֆորմացիոն ռիբոնուկլեինաթթու
ՌԷՀ	–	ռետիկուլոէնդոթելային հյուսվածք
ՀՎՕ	–	հետվարակային օր
ՎՀՏ	–	վիրուսային հեմոռագիկ տենդ
HADU	–	hemadsorbing unit
IFN	–	interferon
TNF	–	tumor necrosis factor
TNFRI	–	TNF receptor I
TLR	–	toll-like receptors
TGF-β	–	transforming growth factor beta
Th	–	T helper cells
CC	–	β- chemokines
CXC	–	α-chemokines
CXCR	–	C-X-C chemokine receptor
NF-kappaB	–	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NFAT	–	nuclear factor of activated T- cells
COX-2	–	cyclooxygenase-2
ELISA	–	enzyme-linked immunosorbent assay
IgG	–	immunoglobulin G
TMB	–	tetramethylbenzidine
SIRS	–	systemic inflammatory response syndrome

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

<u>Աշխատանքի արդիականությունը</u>

Խոզերի աֆրիկյան ժանտախտը՝ ԽԱԺ-ը, մեկն է առավել լուրջ միջսահմանային հիվանդություններից, որը կենդանիների առողջության պահպանության համաշխարհային կազմակերպությունը ներառել է «A» հիվանդությունների ցանկում որպես բարձր մահացությամբ վարակիչ հիվանդություն: Այն տարածվում է արագ և անկախ աշխարհագրական սահմաններից: ԽԱԺ-ի բուժման և կանխարգելման բացակայությունն ունի ծանր սոցիալ-տնտեսական հետևանքներ: Հիվանդության կանխարգելումը տնտեսական մեծ ազդեցություն կունենա կենդանիների ու կենդանական ծագում ունեցող սննդամթերքի միջազգային առևտրային շուկայում [Sánchez-Vizcaíno et al., 2009]:

Չնայած այս հիվանդության արդիականությանը, ոչ միայն ըստ հիմնարար վիրուսաբանության, այլ նաև խոզաբուծության տեսանկյուների, ԽԱԺ-ի ախտածագման մոլեկուլային մեխանիզմները դեռևս ամբողջովին պարզաբանված չեն:

Վիրուսային հիվանդությունների դեպքում, երբ առաջանում է վիրեմիա (ներառյալ ԽԱԺ-ը), ախտաբանության կարևոր հարցերից մեկը համարվում է իմունային համակարգի վիճակը: Ցավոք, ևս պարզ չեն սուր ԽԱԺ-ի դեպքում իմունային համակարգի փոփոխությունների պատճառները:

Հայտնի է, որ ցիտոկինների սինթեզը կարևոր դեր ունի ԽԱԺ-ի ախտաբանությունում և չափազանց կարևոր է ԽԱԺ-ի վիրուսի վերարտադրության համար: Սա հաստատվում է նաև այն փաստով, որ վիրուսային մի խումբ գեներ կարողանում են առաջացնել տարբեր տեսակի ինտերլեյկինների (ԻL) գեների տրանսկրիպցիայի փոփոխություններ: Մոնոցիտ/մակրոֆագերն արտազատում են մի շարք լուծելի միջնորդանյութեր, ներառյալ նախաբորբոքային ցիտոկինները [Murtaugh et al., 1996]: Վերջին ժամանակներում ենթադրվում է, որ ՈՒՆԳ-α-ի (ուռուցքի նեկրոզի գործոն ալֆա) մակարդակի բարձրացումը կարևոր դեր է խաղում ԽԱԺ-ի ախտածագման մեջ [Gómez del Moral et al., 1999]: Բացի այդ, F.J. Salguero-ն և համահեղինակները (2002թ.) սուր ԽԱԺ-ի դեպքում նկարագրել են շիճուկում ՈՒՆԳ-α-ի և ԻL-1β-ի մակարդակների բարձրացում: Նրանք հայտնաբերել են նաև փայծաղում և ավշային հանգույցներում այն բջիջների թվի միաժամանակյա ավելացում, որոնք սինթեզում են ՈՒՆԳ-α, ԻԼ-1α, ԻԼ-1β և ԻԼ-6: Չնայած այս ամենին, ԽԱԺ-ի ախտաբանությունում քիչ է ուսումնասիրված ինտերլեյկինների դերը: Այսպես, դեռ լիովին չեն ուսումնասիրվել նշված ցիտոկինների արտադրությունը հիվանդության դինամիկայում: Ինչպես նաև դեռևս ուսումնասիրված չէ այս ցիտոկինների արտադրության և իմունային համակարգի ծայրամասային օրգանների (ավշային հանգույցներ, փայծաղ) բջջային կազմի փոփոխությունների միջև ընկած փոխադարձ կորելացիոն կապը:

Ավելին, առկա գրականությունում չկան լիարժեք տվյալներ որոշ ինտերլեյկինների սինթեզի և նրանց դերի մասին ԽԱԺ-ի ախտածնության մեջ:

Այս ամենը սույն հետազոտությունը դարձնում են արդիական և հիմք են ծառայում ձեռնամուխ լինելու մեր կողմից տվյալ աշխատանքի իրագործման համար: Մասնավորապես, ուսումնասիրել սուր ԽԱԺ-ի դինամիկայում խոզերի իմունային համակարգի ծայրամասային օրգանների՝ ավշային հանգույցների և փայծաղի ախտաբանական փոփոխությունները և ծայրամասային արյան մեջ նախաբորբոքային ցիտոկինների քանակական տեղաշարժերը:

<u>Նպատակը և խնդիրները</u>

Հետազոտության նպատակն է սուր ԽԱԺ-ի դեպքում ուսումնասիել իմունային համակարգի ծայրամասային օրգաններում՝ ավշային հանգույցներում և փայծաղում լիմֆոցիտների և նրանց նախորդների՝ լիմֆոբլաստների քանակական և մորֆոֆիզիոլոգիական փոփոխությունները: Ստացված արդյուքները համադրել ծայրամասային արյան հետազոտությունների համապատասխան արդյունքների հետ: Ինչպես նաև հիվանդության ընթացքում հայտնաբերել նախաբորբոքային ցիտոկինների քանակական փոփոխությունները խոզերի ծայրամասային արյան մեջ:

Նշված նպատակի իրականացման համար առաջադրվել են հետևյալ խնդիրները՝

- Ուսումնասիրել խոզերի ավշային հանգույցները և փայծաղը նորմալ և ախտաբանական վիճակներում: ԽԱԺ-ի դինամիկայում կատարել հերձումներ և ճշտել իմունային համակարգի ծայրամասային օրգանների ախտաանատոմիական և հյուսվածաբանական փոփոխությունները:

- ԽԱԺ-ի դինամիկայում ուսումնասիրել իմունային համակարգի ծայրամասային օրգանների՝ ավշային հանգույցների և փայծաղի լիմֆոիդ բջիջների պոպուլյացիայում քանակական փոփոխությունները: Լիմֆոիդ պոպուլյացիայի ստացված արդյունքները համադրել ծայրամասային արյան լեյկոցիտային կազմի փոփոխությունների հետ:
- ԽԱԺ-ի դինամիկայում ուսումնասիրել հիմնական նախաբորբոքային ցիտոկինների՝ ԻԼ-1β-ի, ԻԼ-6-ի, ԻԼ-8-ի և ՈՒՆԳ-α-ի մակարդակների փոփոխությունը ծայրամասային արյան մեջ:

<u>Գիտական նորույթը</u>

Աշխատանքում ուսումնասիրվել է խոզերի իմունային համակարգի ծայրամասային օրգաններում՝ ավշային հանգույցներում և փայծաղում լեյկոցիտների պոպուլյացիոն կազմի փոփոխությունը հիվանդության ողջ ընթացքում: Ներկայացվել է ամբողջական լիմֆոգրամ ԽԱԺ-ի դեպքում: Նաև ուսումնասիրվել է փայծաղի պարենքիմայում լիմֆոիդ բջիջների պոպուլյացիայում քանակական փոփոխությունները:

Իրականացվել է ավշային հանգույցներում և փայծաղում լիմֆոիդ բջիջների քանակական փոփոխությունների արդյունքների համադրում ծայրամասային արյան լեյկոցիտների քանակական փոփոխությունների հետ: Ուսումնասիրվել է խոզերի ավշային հանգույցների և փայծաղի լիմֆոցիտներում և լիմֆոբլաստներում ԴՆԹ-ի պարունակության բջջասպեկտրոֆոտոմետրիկ ցուցանիշների փոփոխությունները հիվանդության դինամիկայում:

Հիվանդության զարգացման բոլոր փուլերում ուսումնասիրվել է ԽԱԺ-ի ախտածագման մեջ կարևոր նշանակություն ունեցող նախաբորբոքային ցիտոկինների (ԻԼ-1β, ԻԼ-6, ԻԼ-8 և ՈՒՆԳ-α) քանակական տեղաշարժերն առողջ և վարակված խոզերի ծայրամասային արյան մեջ: Սուր ԽԱԺ-ի ընթացքում մեր կողմից առաջին անգամ ուսումնասիրվել է ԻԼ-8-ի մակարդակի փոփոխությունը: Ինչպես նաև մեր հետազոտություններում ՈՒՆԳ-α-ի սինթեզի վերաբերյալ ստացված արդյունքները լրացնելու են գիտական գրականության մեջ առկա տվյալները:

Գիտակիրառական նշանակությունը

ԽԱԺ-ը, հանդիսանալով բարձր մահացություն ունեցող հիվանդություն, որի նկատմամբ դեռևս չկան արդյունավետ պատվաստանյութեր, այժմ գտնվում է կենդանիների առողջության պահպանության համաշխարհային կազմակերպության ուշադրության կենտրոնում: Հաշվի առնելով այս հանգամանքը և արդիական խնդիրը, մեր հետազոտությունները, որոնք բացահայտում են ԽԱԺ-ի դեպքում իմունային համակարգի ծայրամասային օրգանների (ավշային հանգույցներ և փայծաղ) բջջային պոպուլյացիայի և արյան շիճուկում ցիտոկինների մակարդակի փոփոխությունները, նոր հնարավորություններ կընձեռնեն ԽԱԺ-ի կանխարգելման և բուժման համար: Մեր կողմից ստացված արդյունքները կարող են օգտակար լինել ԽԱԺՎ-ի (խոզերի աֆրիկյան ժանտախտի վիրուս) նկատմամբ արդյունավետ պատվաստուկների կամ հակավիրուսային դեղամիջոցների մշակման համար, որոնք բացակայում են և պատճառ են հանդիսանում խոզերի մեծաքանակ և զանգվածային ոչնչացմանն ամբողջ աշխարհում, այդ թվում և Հայաստանի Հանրապետությունում:

Ատենախոսության փորձարկումը

Աշխատանքի հիմնական դրույթները ներկայացվել և զեկուցվել են ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտի գիտական խորհրդի նիստում՝ 2015 թվականի նոյեմբերի 16-ին:

Հրատարակված գիտական աշխատանքները

Ատենախոսական աշխատանքի թեմայով հրատարակվել է 5 գիտական հոդված:

Ատենախոսության ծավալը և կառուցվածքը

Աշխատանքը շարադրված է 110 էջի վրա, պարունակում է 4 աղյուսակ, 30 նկար, որից 16-ը գծապատկերներ են: Գրականության ցանկը ներառում է անգլերեն ու ռուսերեն լեզուներով 162 անվանում: Ատենախոսությունը բաղկացած է հապավումների ցանկից, ներածությունից, գրական ակնարկից, փորձարարական մասից, հետազոտության արդյունքներից, արդյունքների քննարկումից, եզրակացություններից ու գրականության ցանկից:

ԳԼՈՒԽ 1: ԳՐԱԿԱՆ ԱԿՆԱՐԿ

1.1 Խոզերի աֆրիկյան ժանտախտի վիրուսը և հիվանդության ախտաբանությունը

Խոզերի աֆրիկյան ժանտախտը (ԽԱԺ) բարձր վարակելիություն ունեցող վիրուսային հիվանդություն է, որն ախտահարում է կաթնասուններից միայն վայրի և ընտանի խոզերին: Անկախ վարակի տարածման ուղուց վարակվում են բոլոր տարիքային խմբերի խոզերը:

ԽԱԺ-ը հայտնի է դարձել միայն 20-րդ դարում և որպես հիվանդաբանության ինքնուրույն միավոր առաջին անգամ կիրառվել է R.E. Montgomery-ի կողմից 1921 թվականին: Սակայն հիվանդության ախտանշանների նախնական նկարագրությունը տրվել է 1903-1905 թթ Հարավային Աֆրիկայի որոշ երկրներում ծագած վարակի ժամանակ (Քենիա, Անգոլիա, Մոզամբիկ և այլն) [Макаров, 2011]:

Խոզերի աֆրիկյան ժանտախտի վիրուսը հանդիսանում է խոշոր երկշղթա ԴՆԹ վիրուս (175-215 նմ), որը Asfarviridae (African swine fever and related viruses) ընտանիքի և Asfivirus ցեղի միակ ներկայացուցիչն է [Dixon el al., 2000, Tulman et at., 2009]: ԽԱԺ-ի վիրուսը պատված է երկշերտ իկոսաէդրային կապսիդով և արտաքին լիպոպրոտեիդային թաղանթով: Վիրուսի ԴՆԹ-ն պարունակում է 170-190 հազար զույգ նուկլեոտիդներ: ԴՆԹ-ի ծայրերը կապված են կովալենտ կապերով և պարունակում են ԴՆԹ-ի շրջադասավորված կրկնողություններ: Շտամից կախված վիրուսի գենոմը պարունակում է մոտավորապես 150-167 գեներ [Dixon et al., 2013]: Վիրուսի ԴՆԹ-ն կոդավորում է իր գենոմի կրկնապատկման և տրանսկրիպցիայի համար անհրաժեշտ ֆերմենտներ, կառուցվածքային սպիտակուցներ և նաև այնպիսի սպիտակուցներ, որոնք կարևոր են տիրոջ օրգանիզմում վիրուսի պահպանման և տարածման համար: Վիրուսի ԴՆԹ-ն կոդավորում է նաև ախտահարված բջիջների ապոպտոզին նպաստող սպիտակուցներ [Hernáez et al., 2004]: ԽԱԺՎ-ով վարակված բջիջներում հայտնաբերվել են 106 վիրուս-յուրահատուկ սպիտակուցներ, որոնցից 35-ը սինթեզվում են վիրուսային ԴՆԹ-ի կրկնապատկումից առաջ, իսկ 71-ը՝ հետո [http://veterinarua.ru/virusnye-infektsii/1169-afrikanskaya-chuma-svinej.html]: Հայտնի են ԽԱԺ-ի վիրուսի 22 գենոտիպեր [Boshoff et al., 2007, Leblanc et al., 2012]:

Երկշերտ կապսիդը կազմված է 1892-2172 կապսոմերներից: Արտաքին լիպոպրոտեիդային թաղանթը վիրուսը ձեռք է բերում բջջից դուրս գալու պահին՝ բողբոջման գործընթացում [Carrascosa et al., 1984]: Վիրուսի վարակելիությունը պահպանվում է 5-7 տարի 5°C-ի պայմաններում, սենյակային ջերմաստիճանում՝ 18 ամիս, 37°C-ում՝ 10-30 օր: Վիրուսը կայուն է 3-10 pH-ի միջավայրում, զգայուն է ճարպային լուծիչների նկատմամբ և ապաակտիվանում է 56°C-ում 30 րոպեի ընթացքում [Балышев и др., 2010]:

Աֆրիկյան ժանտախտի վիրուսը միակ ԴՆԹ արբովիրուսն է, որը փոխանցվում է հոդվածոտանիների միջոցով (Ornithodoros՝ արգասիդային տզերի ընտանիք) [Burrage, 2013, Tauscher et al., 2015]:

Խոզի օրգանիզմում վիրուսը բազմանում է հիմնականում մոնոնուկլեար-ֆագոցիտային համակարգի բջիջներում, հատկապես մոնոցիտներում և մակրոֆագերում, որոնցում վիրուսի բարձր տիտրեր են գրանցվում *in vivo* վարակների ժամանակ [Colgrove et al., 1969, Mebus, 1998]: Բացի մոնոնուկլեար-ֆագոցիտային համակարգի բջիջներից, վիրուսը կարող է բազմանալ նաև նեյտրոֆիլներում [Carrasco et al., 1996a], ֆիբրոբլաստներում, էնդոթելային բջիջներում, հեպատոցիտներում և երիկամային խողովակների էպիթելային բջիջներում, լիմֆոցիտներում [Wardley et al., 1977, Gómez-Villamandos et al., 1995a, Gómez-Villamandos et al., 1995b, Sierra et al., 1987, Sierra et al., 1989, Fernandez et al., 1992]: Վիրուսը խոզի օրգանիզմ է թափանցում վերին շնչառական ուղիներով, թոքերով, վնասված մաշկով, մարսողական համակարգի օրգանների լորձաթաղանթներով, ինչպես նաև տզի խայթի միջոցով: Վարակված կենդանու օրգանիզմից վիրուսը արտազատվում է արյան միջոցով՝ քթային արնահոսության ժամանակ, արտաթորանքով, մեզով, քթի խոռոչի լորձնային արտազատուկներով, թքով [Коваленко и др., 1965]: Վիրուսն սկզբում բազմանում է այն ավշային հանգույցների մոնոցիտներում և մակրոֆագերում, որոնք տեղակայված են վիրուսի ներթափանցման օջախին մոտ: Վիրուսը նախ ախտահարում է նշիկների, ենթածնոտային, հարականջային և միջընդերային ավշային հանգույցների մոնոցիտները և մակրոֆագերը: Անկախ վիրուսի թափանցման ուղուց խոզի ավշային հանգույցներում պարտադիր նկատվում են ախտաբանական փոփոխություններ: Հետագայում վիրուսը արյան և ավշի հետ տարածվում և տեղափոխվում է բազմացման երկրորդային վայրեր՝ փայծաղ, ոսկրածուծ, թոքեր, լյարդ, երիկամներ և առաջացնում է նշված օրգանների դիստրոֆիկ և նեկրոտիկ փոփոխություններ: Հարկ է նշել, որ հիվանդության առաջին օրից արյան շիճուկում նկատվում է վիրեմիա (վիրուսն արյան շիճուկում), որը աճում է հիվանդության զարգացմանը զուգընթաց: Անոթների ռետիկուլոէնդոթելային բջիջների ախտահարումները, որոնք արտահայտվում են օրգաններում և հյուսվածքներում արյունազեղումներով, այդ բջիջների զանգվածային քայքայումով, հանգեցնում են խոզերի մահվան [Бурба, 1967, Wilkinson et al., 1981, Gómez-Villamandos et al., 2013]:

Բնական պայմաններում հիվանդության գաղտնի շրջանը տևում է 2-20 օր, իսկ փորձարարական պայմաններում այն կարող է տատանվել 1-7 օր՝ կախված վիրուսի շտամից և ներարկվող չափաբաժնից:

Դեռևս 1958թ-ին նկարագրվել էր, որ ԽԱԺ-ի դեպքում առաջին ախտահարումները հայտնաբերվում են լիմֆոիդ հյուսվածքներում: ԽԱԺ-ը 1921 թ-ին առաջին անգամ R. E. Montgomery-ի կողմից նկարագրել է որպես ենթասուր կամ սուր վարակիչ հիվանդություն, որը բնութագրվում է 100% մահացությամբ, նկատելի արյունազեղումներով և մակարդման խանգարումներով [Maurer et al., 1958]:

Տարբերում են ԽԱԺ-ի հետևյալ ընթացքները. գերսուր, սուր, ենթասուր, քրոնիկ և լատենտ (առանց ախտանշանների): Ավելի հաճախ հանդիպում են հիվանդության գերսուր և սուր ընթացքները: ԽԱԺ-ի սուր ընթացքը նկարագրվում է նաև մեր կողմից ուսումնասիրվող գենոտիպ II վիրուսով փորձարարական պայմաններում վարակված խոզերի մոտ:

Գերսուր ընթացքով հիվանդության ժամանակ խոզերը սատկում են 24-72 ժամ անց: Հիվանդության սուր ընթացքում դիտվում է ջերմության բարձրացում՝ հիպերթերմիա (40-42°C), թուլություն, ընկճախտ, ախորժակի անկում, հիպերեմիա, դժվարանում է շնչառությունը, որոշ դեպքերում նաև արյունային լուծ: Արյունազեղումներ են հայտնաբերվում լիմֆոիդ և ոչ լիմֆոիդ օրգաններում: Խոզերի մոտ զարգանում է կոմա և նրանք սատկում են 4-10 օրվա ընթացքում [Ekue et al., 1989, Wilkinson et al., 1980, Wilkinson et al., 1981, Rodríguez et al., 1996, Howey et al., 2013]:

Հիվանդության ենթասուր ընթացքն իր ախտանշաններով նման է սուրին, սակայն զարգանում է ոչ շատ արագընթաց, իսկ խոզերը սատկում են 15-20 օրվա ընթացքում: Կենդանի մնացած խոզերի մոտ զարգանում է քրոնիկ ԽԱԺ, որը բնութագրվում է մեջընդմիջվող տենդով, հյուծվածությամբ, աճի կանգով, ինչպես նաև ախտահարվում են անոթները, մաշկը և աղիքները: Հիվանդության տևողությունը 2-10 ամիս է, իսկ մահացությունը կազմում է 50-60%: Կլինիկապես հիվանդ, բայց առողջացած խոզերը դառնում են վիրուսակիրներ, այսինքն նրանց մոտ զարգանում է հիվանդության լատենտ ընթացքը: Լատենտ ընթացքը հիմնականում բնորոշ է վայրի խոզերին: Հիվանդության այս ընթացքը կլինիկապես չի արտահայտվում, սակայն ժամանակ առ ժամանակ դիտվում է վիրեմիա: Սթրեսային պայմաններում այս խոզերը արտազատում են վիրուսներ և վարակում առողջ խոզերին [Коваленко и др., 1964]:

Սուր և ենթասուր հիվանդության պատճառով սատկած խոզերի հերձման ժամանակ հայտնաբերվում են վզատակի, որովայնի պատի փորային հատվածի, ազդրային ներքին մակերեսների մաշկի կարմրա-մանուշակագույն երանգի բազմաթիվ արյունազեղումներ: Քթի խոռոչը և տրախեան լցված են վարդագույն փրփուրային հեղուկով: Մարմնական և հատկապես ներքին օրգանների ախտահարված ավշային հանգույցները մեծացած են, արյունազեղված և ունեն մուգ կապույտ գույն [Wilkinson et al., 1981]: Փայծաղը նույնպես մեծացած է՝ 2-4 անգամ և ունի մուգ կարմիր երանգ, փափուկ կազմություն, ծայրերը կլորացած են: Թոքերը գերարյունալցված են, ծավալով մեծացած, ունեն մոխրա-կարմրավուն երանգ: Հաճախ հայտնաբերվում են արյունազեղումներ պլևրայի տակ, ինչպես նաև թոքաբորբի օջախներ: Սրտամկանում էպիկարդի և էնդոկարդի տակ նկատվում են տարբեր ձևերի և չափերի արյունազեղումներ: Երիկամները հաճախ մեծացած են, ունեն մուգ կարմիր երանգ, նկատվում են կետային արյունազեղումներ: Երիկամի ավազանը այտուցված է, արյունազեղումներով: Լյարդը մեծացած է, գերարյունալցված, անհավասարաչափ գունավորված մոխրա-կավագույն երանգով: Լեղապարկի լորձաթաղանթն այտուցված է, կետային արյունազեղումներով, որոնք հայտնաբերվում են նաև շճաթաղանթում: Աղեստամոքսային համակարգի լորձաթաղանթն այտուցված է, կարմիր, տեղ-տեղ արյունազեղված: Գլխուղեղի անոթներն արյունալցված են, կան արյունազեղումներ

[Wilkinson et al., 1981, Milev and Pavlov, 1981, http://webmvc.com/bolezn/livestock/infect/pig/aswfever.php]:

ԽԱԺ-ի սուր և ենթասուր ընթացքներում արյունատար անոթների պատերի մուկոիդ ուռճեցման և ֆիբրինոիդ մեռուկացման հետևանքով ավշային հանգույցներում և փայծաղում կտրուկ խախտվում է հեմոդինամիկան, լիմֆոիդ հյուսվածքները դատարկվում են, իսկ բջիջները քայքայվում են կարիոռեքսիսի հետևանքով [Milev and Pavlov, 1981, Carrasco et al., 1996b, http://veterinarua.ru/virusnye-infektsii/1169-afrikanskaya-chuma-svinej.html]: Կենտրոնական նյարդային համակարգում և պարենքիմատոզ օրագաններում նկատվում են տարբեր աստիճանի բորբոքային-դիստրոֆիկ փոփոխություններ: Ակտիվ վիուսը և նրա հակածինները հայտնաբերվում են հիվանդ կենդանու ավշային հանգույցներից, փայծաղից, ոսկրածուծից, լյարդից և թոքերից պատրաստված պատճենների մակրոֆագերում, ռետիկուլային բջիջներում, լիմֆոցիտներում, Կուպֆերյան բջիջներում, մեգակարիոցիտներում և հեմոցիտոբլաստներում: Տեսանելի են նաև շուրջկորիզային ներառուկներ [Fernandez et al., 1992, http://veterinarua.ru/virusnye-infektsii/1169-afrikanskaya-chuma-svinej.html]:

Օրգանիզմ թափանցած վիրուսի նուկլեինաթթուն դրդում է բջջային նյութափոխանակության մի շարք փոփոխություններ և ակտիվացնում է հիդրոլիտիկ ֆերմենտներ, որի արդյունքում ուժեղանում է լիմֆոիդ հյուսվածքների բջիջների պրոլիֆերացիան: Այդ բջիջներն ամենանպաստավոր միջավայրն են վիրուսի բազմացման համար: Խոզի օրգանիզմում վիրուսն արագ տարածվում է արյունատար և ավշատար անոթներով՝ ազդելով լիմֆոիդ հյուսվածքների, ոսկրածուծի և արյունատար անոթների պատերի վրա: Վիրուսի ազդեցությունն ավելի սաստկանում է, երբ զարգանում է իմունոլոգիական գերզգայնություն, որը արտահայտվում է պարարտ բջիջների և էոզինոֆիլների քանակի ավելացմամբ, ինչպես նաև անոթների պատերի մուկոիդ ուռճեցմամբ և ֆիբրինոիդ մեռուկի զարգացմամբ [Dixon et al., 2013, http://veterinarua.ru/virusnye-infektsii/1169-afrikanskaya-chuma-svinej.html]:

Քանի որ ԽԱԺ-ի վիրուսը բազմանում է լիմֆոիդ և ռետիկուլոէնդոթելային հյուսվածքների (ՌԷՀ) բջիջներում, այդ իսկ պատճառով հիվանդության սուր ընթացքի դեպքում այն ընկճում է իմունային համակարգը՝ քայքայելով կամ փոխելով լիմֆոիդ բջիջների գործունեությունը: ԽԱԺ-ի վիրուսը, բազմանալով խոզերի արյան սպիտակ բջիջներում պատճառ է հանդիսանում լեյկոպենիայի զարգացման: Մի շարք հեղինակներ ցույց են տվել, որ *in vivo* և *in vitro* պայմաններում վիրուսային վարակները հանգեցնում են լեյկոպենիայի, B և T բջիջների լիմֆոպենիայի, թրոմբոցիտոպենիայի և այդ բջիջների ապոպթոզի [Wardley and Wilkinson, 1977, Sánchez Vizcaino et al., 1981, Edwards et al., 1985, Salguero et al., 2004, Karalova et al., 2011a, Karalyan et al., 2012a]: Սուր ԽԱԺ-ի դեպքում լիմֆոցիտների քանակը կտրուկ նվազում է և, այդ իսկ պատճառով, հումորալ և բջջային իմունիտետի բաղադրիչները չեն կարողանում պայքարել ԽԱԺՎ-ի դեմ: Չնայած, որ խոզերի օրգանիզմում հայտնաբերվել են հակամարմիններ վիրուսային p30, p54 և p70 սպիտակուցների նկատմամբ, սակայն այդ հակամարմիններով պայմանավորված հակավիրուսային պաշտպանությունն արդյունավետ չէ սուր ԽԱԺ-ի դեպքում [Zsak et al., 1993, Gomez-Puertas et al., 1996]:

Հիվանդության ավելի ուշ փուլերում ախտաբանական փոփոխությունները (ընդհանուր վիճակի կտրուկ վատացում, անոթների թափանցելիության մեծացում, բազմաթիվ արյունազեղումներ) զարգանում են հիպերէրգիկ, ալերգիկ և աուտոիմուն գործընթացների պատճառով: Կտրուկ փոփոխվում են արյան հատկությունները. զարգանում է լեյկոպենիա, մեծանում է լեյկոցիտների սոսնձվելու կարողությունը: Զարգանում են ՌԷՀ-ի բջիջների ծանր դեգեներատիվ փոփոխություններ և բազմաթիվ արյունազեղումներ անոթների պատերի թափանցելիության խանգարման հետևանքով [Blome et al., 2013]: ԽԱԺ-ի ախտածագման և իմունածագման մեջ էական դեր են խաղում ալերգիկ և աուտոալերգիկ գործընթացները: Լիմֆոիդ բջիջների վրա վիրուսի թուլացրած շտամների ազդեցության դեպքում սինթեզվում են ոչ լիարժեք հակամարմիններ, որոնք չեն կարողանում չեզոքացնել վիրուսին: Ձևավորվում են հակածին-հակամարմին համալիրներ, որոնք կուտակվում են թիրախ օրգանների հյուսվածքներում՝ բերելով նրանց գործունեության խանգարումների, ինչպես նաև ալերգիկ և աուտոիմուն գործընթացների զարգացման: Դիտվում է բջջային իմունիտետի խթանում՝ վարակված բջիջների քայքայում (լիզիս), որոնք լիմֆոցիտների միջոցով ենթարկվել են սենսիբիլիզացիայի: Տեղի է ունենում նաև բջջային իմունիտետի միջնորդանյութերի (լիմֆոտոքսիններ, գաղթի արգելակման գործոն և այլն) արտազատում: Այս գործընթացների զարգացումը կախված է վիրուսի շտամի կենսաբանական հատկություններից և օրգանիզմի անհատական առանձնահատկություններից (իմուն համակարգի վիճակից) [Gómez-Villamandos et al., 2003, http://veterinarua.ru/virusnye-infektsii/1169-afrikanskaya-chuma-svinej.html]:

Սինթեզված հակամարմինների չեզոքացնող թույլ ակտիվությունը կապում են վիրուսի հակածինների կառուցվածքային առանձնահատկությունների հետ (հակածինների արգելափակումը ճարպերով, տիրոջ տեսակային հակածինների նման պաշտպանական հակածիններով դիմակավորում): Այն կապում են նաև լիմֆոիդ բջիջների գործունեության փոփոխության հետ (մակրոֆագերի հետ վիրուսի և հակածինների փոխազդեցության, ինչպես նաև T- և B-լիմֆոցիտների հետ այդ մակրոֆագերի փոխհամագործակցության խանգարումներ): Հակամարմինների ցածր ակտիվության պայմաններում ուժեղանում են բջջային իմունիտետի պատասխանները, որոնք ունեն էական նշանակություն վարակի արգելափաման մեջ, ինչպես նաև պատճառ են հանդիսանում հիպերզգայնության դանդաղեցված տիպի զարգացման, ալերգիկ և աուտոիմուն բարդությունների [Martins et al., 1993, Takamatsu et al., 2013, http://veterinarua.ru/virusnye-infektsii/1169-afrikanskaya-chuma-svinej.html]:

Հիվանդության ախտածագման մեջ որոշակի դեր են խաղում վիրուսի և էրիթրոցիտների փոխազդեցությունը և արյան մակարդելիության մեխանիզմի խանգարումները: Վիրուսի ազդեցությունն ավշային համակարգի բջիջների և էրիթրոցիտների վրա բնութագրվում է նշված բջիջների քայքայումով կամ նրանց գործունեության փոփոխություններով, ինչպես նաև ալերգիկ և աուտոիմուն գործընթացների զարգացմամբ [http://veterinarua.ru/virusnye-infektsii/1169-afrikanskaya-chuma-svinej.html, Wesley et al., 1984, Quintero et al., 1986]:

1.2 Խոզի ավշային հանգույցների կառուցվածքը

Ավշային հանգույցները հանդիսանում են ավշային համակարգի օրգաններ, որոնք կազմված են ռետիկուլյային հյուսվածքից և դասավորված են ավշային անոթներին համընթաց: Ավշային հանգույցներն իրականացնում են մի շարք գործառույթներ: Լիմֆոցիտներն այստեղ բազմանում են և հարստացնում արյունը իրենցով: Ավշի հետ հանգույց թափանցած զանազան մասնիկներ, միկրոօրգանիզմներ, գունանյութեր ենթարկվում են ֆագոցիտոզի կամ չեզոքանում են: Հանգույցի ռետիկուլոէնդոթելային բջիջներն ակտիվորեն մաքրում են ավիշը: Հանգույցի ֆագոցիտային բջիջները նաև կլանում են իրենց գործառույթը չկատարող էրիթրոցիտներին և լեյկոցիտներին, ինչպես նաև ավշային հանգույցները ծառայում են որպես իմունային պաշտպանության օրգաններ: Ավշային հանգույցները հանդիսանում են նրանցով հոսող ավշի համար կենսաբանական և մեխանիկական ֆիլտր՝ իրենց մեջ կուտակելով միկրոօրգանիզմներին: Խոզերի ավշային հանգույցները կոնգլոմերատային, օվալաձև և կլորավուն են (թվով 190): Խոզերի ավշային հանգույցների արտաքին մակերեսը հաճախ ունենում է կարմրավուն երանգ՝ կապված արյունատար անոթների դասավորվածության առանձնահատկությունների հետ: Ներքին օրգանների (թոքեր, լյարդ, աղիքներ) ավշային հանգույցնեը կտրվածքում ունենում են հստակ գունավորում, ինչը կապված է նրանցում պարունակվող տարբեր գունանյութերի հետ (հեմոսիդերին, մելանին և այլն) [Иванов и Ковальский, 1976]:

Ավշային հանգույցը մի կողմից ուռուցիկ է, իսկ հակառակ կողմում ունի ներհրում՝ դրունք (hilus): Դրունքից հանգույց են մտնում զարկերակներ և նյարդեր, իսկ դուրս են գալիս երակներ և արտատար ավշային անոթներ (vasa efferentia): Ավիշ բերող անոթները (vasa afferentia) հանգույց են մտնում հակառակ՝ ուռուցիկ կողմից: Խոզերի մոտ արտատար և ավիշ բերող անոթները ունեն հակառակ դասավորություն. ավիշ բերող անոթները հանգույց են մտնում դրունքից, իսկ արտատարները դուրս են գալիս ուռուցիկ կողմից, ինչը ցույց է տրվել 1938թ-ին [Baum and Grau]: Ինչպես նաև դրունքով են ներս մտնում արյունատար անոթները և նյարդերը, որոնք անցնում են շարակցահյուսվածքային խտրոցներով (տրաբեկուլներով): Ավիշ բերող անոթները թափանցում են ավշային ծոցեր՝ սինուսներ: Խոզերի ավշային հանգույցի դրունքը հաճախ դժվար տեսանելի է [Иванов и Ковальский, 1976, Dellmann and Brown, 1976]:

Ավշային հանգույցը կազմված է ստրոմայից և պարենքիմայից: Ստրոմայի կազմության մեջ են մտնում պատիճը և տրաբեկուլները: Պատիճից դուրս են գալիս տրաբեկուլները և, մոտենալով ավշային հանգույցի կենտրոնին, կարող են միանալ՝ կազմելով ցանց: Պարենքիման կազմված է ռետիկուլային հյուսվածքից՝ լցված լիմֆոցիտներով, որտեղ տարբերում են կեղևային (cortex) և միջուկային (medulla) շերտերը [Merighi et al., 1986]: Կեղևային նյութը պարունակում է երկրորդային հանգուցիկներ՝ ֆոլիկուլներ: Տարբերում են առանց լուսավոր կենտրոնների (կազմված հիմնականում լիմֆոիդ բջիջներից) և լուսավոր կենտրոններով ֆոլիկուլներ (լուսավոր կենտրոն եզրույթին համարժեք օգտագործվում են նաև սաղմնային կենտրոն, ռեակտիվ կենտրոն, բազմացման կենտրոն, գերմինատիվ կենտրոն եզրույթները): Լուսավոր կենտրոնների զարգացումը կատարվում է օրգանիզմի վրա հակածինների ազդեցության ներքո: Ավշային ֆոլիկուլների լուսավոր կենտրոնները բացակայում են օրգանիզմի սաղմնային զարգացման ընթացքում, ինչպես նաև չեն հայտնաբերվում ստերիլ պայմաններում մեծացած կենդանիների մոտ [http://hystology.ru/limfaticheskie_uzly.html]: Ֆոլիկուլի կենտրոնական մասին բնորոշ է հատուկ դենդրիտային բջիջների առկայությունը: Այդպիսի բջիջները բնորոշ են միայն երկրորդային ավշային օրգանների B-գոտիներին: Այդ դենդրիտային բջիջներն իրենց բջջաթաղանթում գտնվող ընկալիչների միջոցով կարող են ֆիքսել հակածինը և երկար ժամանակ ամուր պահել ստեղծված հակածին-հակամարմին համալիրը՝ նպաստավոր պայմաններ ստեղծելով նրա և B-լիմֆոցիտների արդյունավետ շփման համար: Լուսավոր կենտրոնը պարունակում է ազատ մակրոֆագեր, որոնք ունակ են ֆագոցիտոզի ենթարկել լիմֆոցիտների քայքայման արդյունքում առաջացած նյութերը: Այդպիսի մակրոֆագերի ցիտոպլազման վակուոլիզացված է և պաարունակում է գունավորված մարմնիկներ: Այստեղ են գտնվում նաև խոշոր չափերի բլաստ բջիջներ: Ֆոլիկուլի ծայրամասային հատվածում դասավորված են համեմատաբար փոքր լիմֆոցիտները, որոնք պատկանում են B բջիջներին: Այսպիսով, ավշային հանգույցի ֆոլիկուլները համարվում է թիմուս ոչ կախյալ գոյացություններ [Ramos et al., 1990]: Ավշային ֆոլիկուլի միկրոկառուցվածքը շատ դինամիկ է և կախված է ավշային հանգույցի ֆունկցիոնալ վիճակից, ինչն էլ իր հերթին որոշվում է հակածինի նկատմամբ իմուն պատասխանով: Խոզերի մոտ երկրորդային հանգուցիկները հեշտությամբ տարբերվում են և ունեն լուսավոր կենտրոններ: Ավշային ֆոլիկուլների ռեակտիվ կենտրոնները գնդաձև են և ունեն 2 գոտի՝ լուսավոր (light zone) և մուգ (dark zone): Լուսավոր գոտին այդպես է կոչվում, քանի որ պարունակում է ավելի շատ ռետիկուլային բջիջներ, քան մուգ գոտին, որը կազմված է հիմնականում մուգ ներկվող, միջին չափի լիմֆոցիտներից: Լուսավոր գոտու վերևում գտնվում է փոքր լիմֆոցիտներից կազմված պսակը (cap), որը շատ կաթնասունների դեպքում տեղակայված է ավշային հանգույցի եզրային ծոցի մոտ: Սակայն խոզերի դեպքում լիմֆոցիտներից կազմված պսակը գտնվում է ռեակտիվ կենտրոնի խորքում՝ պատիճից հեռու [Hunt,1968, Anderson, 1972]:

Անդրադառնալով խոզերի ավշային ֆոլիկուլներին կարևոր է նշել, որ ավշային հանգուցիկների բազմացման կենտրոնի լուսավոր գոտին այնքան էլ հստակ տարբերակելի չէ մուգ գոտուց ինչպես մարդու մոտ: Լուսավոր գոտին տեղակայված է բազմացման կենտրոնի բևեռում՝ ավշային հանգույցի պատիճից հեռու (ունի հակառակ դասավորությունը ի տարբրություն կաթնասունների այլ տեսակների): Խոզերի ավշային հանգույցներում տրաբեկուլներն անցնում են ողջ հանգույցով, իսկ բազմացման կենտրոնների լուսավոր գոտիներն ուղղված են դեպի տրաբեկուլները՝ հաճախ լիմֆոցիտների պսակի հետ միասին: Խոզերի ավշային ֆոլիկուլները հիմնականում դասավորված են ավշային հանգույցի կենտրոնում, այլ ոչ թե ծայրամասերում [Hunt,1968]:

Ինչպես ցույց են տվել R.M. Binns-ը և J.G. Hall-ը (1966), խոզերի ավշային հանգույցներում կեղևային և միջուկային նյութերը տեղակայված են հակառակ (ի տարբերություն մարդու և մյուս կաթնասունների). նախ միջուկային նյութն է, ապա՝ կեղևայինը: Նրանք նաև պարզել են, որ խոզերի ավշում լիմֆոցիտները հայտնաբերվում են շատ քիչ քանակությամբ: Նրանք ենթադրել են, որ լիմֆոցիտները խոզի ավշային հանգույցներ են տեղափոխվում մազանոթային համակարգից, և ապա հետ դեպի մազանոթային համակարգ, այլ ոչ թե մազանոթայինից դեպի ավշային համակարգ (ինչպես մյուս կենդանիների դեպքում): Այս հանգամանքը կարող էր հիմք ծառայել ավշում լիմֆոցիտների քիչ քանակություն հայտնաբերելու համար: Իսկ այս ամենը, ըստ նրանց, բացատրվում է խոզերի ավշային հանգույցների եզակի ու յուրահատուկ կառուցվածքով: Նրանց կողմից բացահայտված մյուս տարբերակիչ կառուցվածքային առանձնահատկությունն այն էր, որ ավշային հանգուցը ունի մինչև 6 էֆֆերենտ ծորաններ, ինչը ոչխարների և հորթերի դեպքում 1 կամ 2 հատ է: Այս ծորանները համեմատաբար փոքր են, ունեն մինչև 1մմ տրամագիծ [Binns and Hall, 1966, Bennell and Husband, 1981, Pabst and Geisler, 1981]:

Ապացուցված է, որ գերմինատիվ կենտրոնի լուսավոր գոտին դասավորվում է հակածինիններ ընդունելու վայրին ավելի մոտ և այն ուղղված է դեպի հանգույցի եզրային ծոցը, այսինքն դեպի ավիշը ներս բերող հատվածը: Ինչպես արդեն նշվել է վերևում խոզերի մոտ ավիշը ավշային հանգույց է մտնում դրունքով, ինչով էլ հավանաբար բացատրվում է գերմինատիվ կենտրոնների տեղակայումը: Միջուկային շերտում գտնվում են երկրորդային հանգուցիկներից դուրս եկող փափկալարերը, որոնց դասավորվածությունը համապատասխանում է ավշի շարժման ուղղությանը (օրինակ, մարդու դեպքում): Խոզերի մոտ իսկական փափկալարերը բացակայում են [Hunt, 1968]:

Հարկեղևային կամ պարակորտիկալ գոտին համարվում է թիմուս-կախյալ գոտի և լցված է T-լիմֆոցիտներով: Այս գոտում հանդիպում են մակրոֆագերի տարատեսակ հանդիսացեղ ինտերդիգիտացնող բջիջներ, որոնք ունեն բազմաթիվ մատնաձև ելուստներ: Այս բջիջների կորզները լուսավոր են՝ քրոմատինի եզրային տեղադրությամբ: Ենթադրվում է, որ այս բջիջներն իրենց հումորալ գործոններով՝ ցիտոկիններով դրդում են T-լիմֆոցիտների պրոլիֆերացիան և տարբերակումը: Հարկեղևային գոտուն հատուկ են յուրահատուկ տիպի անոթները՝ հետմազանոթային երակիկները, որոնք հանդիսանում են ավշային հանգույցի մեջ շրջանառվող լիմֆոցիտների մտնելու վայրը: Հարկեղևային գոտու չափերը և բջջային կազմը հաստատաուն չեն և կախված են իմուն պատասխանի բնույթից և փուլից: Բջջային իմունիտետի զարգացման դեպքում այս գոտում տեղի են ունենում T-լիմֆոցիտների խթանում, բլաստտրանսֆորմացիա, պրոլիֆերացիա և տարբերակում: Խոզերի մոտ ծոցերն ավելի նեղ են [http://hystology.ru/limfaticheskie_uzly.html]:

1.2.1 Ավշային հանգույցների ախտաբանությունը ԽԱԺ-ի դեպքում

Չնայած որ լիմֆոիդ հյուսվածքների ախտաբանությունը ԽԱԺ-ի դեպքում շարունակվում է ուսումնասիրվել [Каваленко и др. 1972, Макаров, 2011, Gómez-Villamandos et al., 2003, Gómez-Villamandos et al., 2013], պետք է նշել, որ ԽԱԺՎ-ի II գենոտիպի ախտաբանական ազդեցությունը լիովին ուսումնասիրված չէ: Ավշային հանգույցների ախտահարման աստիճանը կախված է ԽԱԺՎ-ի գենոտիպից (վիրուլենտության աստիճանից), հիվանդության ընթացքից, տևողությունից, խոզերի ընտանի կամ վայրի լինելուց:

ԽԱԺՎ-ի ազդեցությունը լիմֆոիդ օրգանների վրա արտահայտվում է ինչպես մակրոփոփոխություններով, այնպես էլ միկրոփոփոխություններով:

Մակրոփոփոխություններն արտահայտվում են ավշային հանգույցների չափերի մեծացմամբ, գույնի փոփոխությամբ (մուգ կապույտ երանգ և բազմաթիվ արյունազեղումներ) [Бурба, 1967, Carrasco et al., 1997a, Rodríguez et al., 1996, Wilkinson et al., 1981, Ekue et al., 1989, Milev and Pavlov, 1981]:

Արյունազեղումների զարգացման պատճառ է հանդիսանում օրգաններում և հյուսվածքներում անոթային փոփոխությունները՝ անոթաթափանցելիության մեծացումը, անոթների էնդոթելային բջիջների ախտահարումները [Gómez-Villamandos et al., 1997a]: Սուր ԽԱԺ-ի դեպքում հիվանդության արդեն 3-րդ օրից սկսած ավշային հանգույցներում հայտնաբերվում են արյունազեղումներ: Միևնույն ժամանակ դիտվում է մազանոթների և փոքր անոթների էնդոթելային բջիջների ֆագոցիտային գործընթացի խթանում, էնդոթելային բջիջների նվազում, ինչպես նաև արյան բջիջների և մեռուկի կուտակումներ էնդոթելի տակ: Անոթների լուսանցքները խցանվում են թրոմբոցիտներով և ֆիբրինային միկրոմակարդուկներով: Վիրուսի բազմացում հայտնաբերվում է խթանված էնդոթելային բջիջների հարևանությամբ գտնվող մոնոցիտներում և մակրոֆագերում: Հետվարակային 5-րդ օրը (ՀՎՕ) վիրուսի վերարտադրությունը դիտվում է նաև շրջանառվող նեյտրոֆիլներում: 7-րդ օրը ախտահարումներն ավելի ինտենսիվ են և վիրուսի վերարտադրությունը գրանցվում է նաև ծոցերի և մազանոթների էնդոթելային բջիջներում, ինչպես նաև պերիցիտներում, ֆիբրոբլաստներում, հարթ մկանային և ռետիկուլյար բջիջներում: Հետազոտության արդյունքները ենթադրում են, որ ավշային հանգույցների արյունազեղումները կապված են էնդոթելի խթանման և տարածուն ներանոթային մակարդումների հետ: Անոթի պատի բջիջներում վիրուսի վերարտադրությունը տեղի է ունենում հիվանդության ավելի ուշ փուլերում և, հետևաբար, խաղում է երկրորդային դեր [Carrasco et al., 1997a, Gómez-Villamandos et al., 1997a]:

ԽԱԺՎ-ի ազդեցությունը հեմատոպոեզի վրա ուսումնասիրելիս ոսկրածուծում նույնպես գրանցվել է նմանատիպ պատկեր և փոփոխություններ: Ուլտրակառուցվածքային փոփոխությունները զարգանում են վարակումից 3 օր հետո և պահպանվում մինչև 7-րդ օրը՝ բնութագրվելով մակրոֆագերի ակտիվացմամբ: Վարակման 5-րդ օրից հետո վիրուսի վերարտադրությունը գրանցվում է մոնոցիտ/մակրոֆագերում, ռետիկուլյար բջիջներում, ոչ հասուն նեյտրոֆիլներում և նախամոնոցիտներում: Արդեն 7-րդ օրը վիրուսի վերարտադրությունը հայտնաբերվում է մեգակարիցիտներում, էնդոթելային բջիջներում և պերիցիտներում: Անոթային փոփոխությունները բնութագրվում են սինուսոիդ էնդոթելային բջիջների ակտիվացմամբ, ներանոթային մակարդումներով և միկրոմիջավայրի ու հեմատոպոետիկ բջիջների միջև ֆիբրինային թելերի տարածումով: Էական փոփոխություններ չեն գրանցվում արյան սպիտակ բջիջների ընդհանուր հաշվարկում, մոնոցիտների տոկոսային հարաբերությունում և թրոմբոցիտների հաշվարկում: Սակայն վարակումից հետո 3-րդ օրից սկսած հայտնաբերվում է սուր լեյկոպենիա և նեյտրոֆիլիա: Հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տվել, որ սուր ԽԱԺ-ի դեպքում ոսկրածուծում հեմատոպոեզը աճում է՝ համընկնելով մակրոֆագերի ակտիվացման հետ: Ո՛չ անոթային փոփոխությունները, ո՛չ էլ վիրուսի բազմացումը ոսկրածուծի բջջային տարբեր պոպուլյացիաներում չեն հանգեցնում ոսկրածուծի գործունեության նվազմանը: Հեմատոպոեզի աճը կարող է թողնել դրական ազդեցություն՝ կանխելով թրոմբոցիտոպենիայի վաղաժամ սկիզբը և բացասական ազդեցություն՝ խթանելով վիրուսի տարածումը նեյտրոֆիլների միջոցով: Ուժեղացած հեմատոպոեզն անկարող է փոխհատուցել լեյկոպենիան [Gómez-Villamandos et al., 1997b]:

Խոզերի ընդերային և մարմնական ավշային հանգույցներում ախտաանատոմիական փոփոխություններն սկզբում բնութագրվում են սերոզ, ապա սերոզ-հեմոռագիկ և հեմոռագիկ լիմֆադենիտով [Белянин и др., 2011]: Ավշային հանգույցներում միկրոփոփոխությունները դրսևորվում են բջիջների պոպուլյացիայի քանակական փոփոխություններով, լիմֆոիդ բջիջների դատարկմամբ, որը զարգանում է ապոպթոզի հետևանքով [Gómez-Villamandos et al., 1995b, Carrasco et al., 1996b, Blome et al., 2013, Salguero et al., 2004]: Ապոպթոզը նկարագրվում է ինչպես կեղևային շերտում, այնպես էլ թիմուս-կախյալ հատվածում, իսկ ծայրամասային արյան մեջ դիտվող լիմֆոպենիան կապված է T- լիմֆոցիտների դատարկման հետ [Carrasco et al., 1996b]: Ապոպթոզի են ենթարկվում ինչպես ԽԱԺՎ-ով ախտահարված, այնպես էլ չախտահարված լիմֆոցիտները [Ramiro-Ibáñez et al., 1996]: Ավշային հանգույցների դատարկումը իրականանում է T- և B- լիմֆոցիտների ապոպթոզի հետևանքով. նախ ապոպթոզի են ենթարկվում T- լիմֆոցիտները, ապա ավշային ֆոլիկուլներում գտնվող

B-լիմֆոցիտները: Այդ ֆոլիկուլներում ապոպտոզի ենթարկվող B բջիջների հետ միասին հայտնաբերվում են նաև վիրուսով ախտահարված այլ բջիջներ: Չախտահարված լիմֆոցիտների ապոպտոզը խթանվում է ցիտոկիններով կամ ապոպտոզային միջնորդանյութերով, որոնք անջատվում են ԽԱԺ-ի վիրուսով վարակված մակրոֆագերից [Oura et al., 1998a, Oura et al., 1998b]:

2009 թվականին *in vitro* ուսումասիրությունների արդյունքում պարզվել է, որ մակրոֆագային կուլտուրայում վարակից (բարձր վիրուլենտություն ունեցող շտամով) մի քանի ժամ անց արդեն նկատվում են ապոպտոզի նշաններ, իսկ 18 ժամ հետո արդեն արգելակվում է կասպազ-3-ի ակտիվացումը, բայց ապոպտոզը շարունակում է զարգանալ: Հետևաբար, ապոպտոզը իրականացվում է կասպազից անկախ և ենթադրվում է, որ գոյություն ունեն դեռևս անհայտ այլ մեխանիզմներ, որոնք հանգեցնում են տեր բջջի ապոպտոզային մահվան [Portugal et al., 2009]:

Սակայն 2012 թվականին ԽԱԺ-ի դեպքում ապոպտոզի դերը ԽԱԺՎ-ի վերարտադրության վրա պարզելու համար կրկին ուսումնասիրվել է կասպազ խմբի սպիտակուցների ակտիվացումը և նրանց արգելակումը: Պարզվել է, որ կասպազներ 3, 9 և 12-ը ակտիվանում են վարակումից 16 ժամ հետո, իսկ կասպազ 8-ը չի ակտիվանում: Իրոք, կասպազ 3-ի ակտիվացումը վարակի վաղ փուլում կարող է վճռական դեր խաղալ բջջից վիրուսի դուրս գալու գործընթացում [Galindo et al., 2012]:

Այսպիսով, լիմֆոիդ օրգաններում ապոպտոզի հետևանքով մահացած լիմֆոցիտները հիմք են հանդիսանում սուր ԽԱԺ-ում վաղ լիմֆոպենիայի զարգացման համար [Gómez-Villamandos et al., 1997b, Gómez-Villamandos et al., 2003., Karalyan et al., 2012b]:

1.3 Խոզի փայծաղի կառուցվածքը

Փայծաղն ամենամեծ լիմֆոիդ օրգանն է մի շարք գործառույթներով. արյունաստեղծ գործառույթ՝ լիմֆոպոեզ, որն ընդգրկում է նաև T- և B-լիմֆոցիտների հակածին-կախյալ տարբերակումը, պաշտպանական գործառույթ՝ իմուն պաշտպանություն: Այն պահեստավորում ու ֆիլտրում է արյունը. կարմիր կակղանը պարունակում է մեծաթիվ մակրոֆագեր, որոնք կլանում են արյան կարմիր բջիջները: Ընդ որում, էրիթրոցիտները կորցնում են իրենց օսմոտիկ կայունությունը և ենթարկվում են հեմոլիզի: Ազատված հեմոգլոբինը վերածվում է բիլիռուբինի և հեմոսիդերինի: Բիլիռուբինը անցնում է լյարդ, որտեղ օգտագործվում է լեղու սինթեզի համար, իսկ հեմոսիդերինը միանում է պլազմայի տրանսֆերինի հետ: Այս միացությունը կլանվում է արյունից կարմիր ոսկրածուծի մակրոֆագերի կողմից, որոնք էլ երկաթ են մատակարարում զարգացող էիրթրոցիտներին [http://vethist.snu.ac.kr/his_lecture/lymphatic.htm, Иванов и Ковальский, 1976, Dellmann and Brown, 1976]:

Փայծաղն արտաքինից պատված է միջին հաստության շարակցահյուսվածքային պատիճով՝ շրջապատված որովայնամզով: Պատիճը կազմված է երկու շերտից՝ շարակցական հյուսվածքից և հարթ մկաններից: Պատիճից դեպի օրգանի ներս ուղղվում են խտրոցներ, որոնք կազմված են կոլագենային և առաձգական թելերից, ինչպես նաև հարթ միոցիտներից: Փայծաղի հենքը ռետիկուլային հյուսվածքն է, որը կազմված է ռետիկուլային բջիջներից և թելերից: Փայծաղը կազմված է կարմիր (pulpa rubra) և սպիտակ (pulpa alba) կակղաններից: Սպիտակ կակղանը կազմված է ավշահանգուցիկներից և շուրջզարկերեակային ավշային բունցներից: Ավշահանգուցիկների ամենահիմնական բջիջները B-լիմֆոցիտներն են, որոնք հիմնականում տեղակայված են ավշային հանգուցիկի լուսավոր կամ գերմինատիվ կենտրոնում (B-լիմֆոցիտների գոտի՝ zona germinativa): Ավշահանգուցիկների պերիֆերիկ մասով անցնում է ավշային ֆոլիկուլի զարկերակը, որը շրջապատված է շուրջզարկերակային կամ T-լիմֆոցիտների գոտիով (zona periarterialis): Բացի T- և B-լիմֆոցիտների գոտիներից ավշային հանգուցիկում առկա է նաև եզրային կամ մարգինալ գոտի (zona marginalis) (խառը՝ T- և B-լիմֆոցիտներ, ինչպես նաև բազմաթիվ մակրոֆագեր):

Շուրջզարկերակային գոտին ըստ բջջային կազմի և գործառույթների համապատասխանում է ավշային հանգույցների հարկեղևային գոտուն: Այստեղ տեղափոխված T-լիմֆոցիտները ենթարկվում են բլաստտրանսֆորմացիայի, պրոլիֆերացիայի և հակածին-կախյալ տարբերակման: Տարբերակման շնորհիվ ձևավորվում են էֆեկտոր բջիջներ, T-հելփերներ, T-ռեգուլիատորներ, T-քիլերներ և հիշողության բջիջներ:

Լուսավոր կենտրոնն իր բջջային կազմով և գործունեությամբ համանման է ավշային հանգույցի ավշահանգուցիկի լուսավոր կենտրոնին: Լուսավոր կենտրոնում կարմիր ոսկրածուծից այստեղ եկած B-լիմֆոցիտները ենթարկվում են բլաստտրանսֆորմացիայի, պրոլիֆերացիայի և հակածին-կախյալ տարբերակման, որի շնորհիվ ձևավորվում են էֆեկտոր բջիջներ [http://vethist.snu.ac.kr/his_lecture/lymphatic.htm, Иванов и Ковальский, 1976, Dellmann and Brown, 1976]:

Շուրջզարկերակային ավշային բունոցները տեղակայվում են կակղանային զարկերակների երկայնքով և կազմված են լիմֆոցիտների երկու շերտից՝ արտաքինից տեղակայված են T-լիմֆոցիտների, իսկ ներսից՝ B-լիմֆոցիտների շերտերը [http://vethist.snu.ac.kr/his_lecture/lymphatic.htm, Иванов и Ковальский, 1976, Dellmann and Brown, 1976]:

Փայծաղի կարմիր կակաղանը կազմված է ռետիկուլային հյուսվածքից, կարմիր գույն տվող արյան բջջային տարրերից և գլխավորապես սինուսոիդային տիպի արյունատար անոթներից:

Փայծաղի ծոցերը կազմված են մասնագիտացված ցուպիկաձև էնդոթելային բջիջներից: Փափկալարերը տեղակայվելով ծոցերի միջև ձևավորում են լայն եռաչափ ցանց, որը կազմված է ռետիկուլային թելերից և բջիջներից, էրիթրոցիտներից, մակրոֆագերից, լիմֆոցիտներից, պլազմոցիտներից և այլ լեյկոցիտներից [Иванов и Ковальский, 1976, http://vethist.snu.ac.kr/his_lecture/lymphatic.htm, Dellmann and Brown, 1976]:

1.3.1 Փայծաղի ախտաբանությունը ԽԱԺ-ի դեպքում

Ինչպես ավշային հանգույցներում, այնպես էլ փայծաղում ԽԱԺ-ի վիրուսի ազդեցությունը դրսևորվում է մակրո- և միկրոփոփոխություններով: Մակրոփոփոխություններն արտահայտվում են փայծաղի չափերի մեծացմամբ՝ 2-4 անգամ (սպլենոմեգալիա), գույնի փոփոխությամբ (մուգ կարմիր կամ բալագույն) և կլորացած եզրերով: Փայծաղում հայտնաբերվում են հեմոռագիկ ինֆարկտի բազմաթիվ օջախներ [http://veterinarua.ru/virusnye-infektsii/1169-afrikanskaya-chuma-svinej.html]:

ԽԱԺՎ-ով վարակված խոզերի օրգանիզմում արյան և ավշի միջոցով տարածված վիրուսն ախտահարելով փայծաղն առաջացնում է այդ օրգանում դիստրոֆիկ և նեկրոտիկ փոփոխություններ: Հիվանդության դինամիկայում փայծաղում զարգացող մորֆոլոգիական փոփոխությունները դրսևորվում են լիմֆոիդ կառուցվածքների պրոլիֆերացիայի արգելակումով, լիմֆոցիտների և ռետիկուլոէնդոթելային բջիջների զանգվածային կարիոպիկնոզով և կարիոռեքսիսով [Белянин и др., 2011, Макаров и др. 2010.]:

Փայծաղի հյուսվածաբանական ուսումնասիրությունների ընթացքում հայտնաբերվում են զանգվածային, միաձուլված արյունազեղումներ՝ հեմոսիդերինի կուտակմամբ, անոթներում մակարդուկներ, կակղանում եզակի պահպանված և չափերով փոքրացած ֆոլիկուլներ, լիմֆոցիտների կարիոպիկնոզ և կարիոռեքսիս: Փայծաղում բջիջների պրոլիֆերատիվ ակտիվության իմունոհիստոքիմիական հետազոտությունները պարզել են, որ պրոլիֆերացիայի ենթարկվող բջիջների ընդհանուր քանակության ֆոնի վրա գերակշռում են նեկրոզային և ապոպթոզային վիճակներում գտնվող բջիջները, ինչը վկայում է բջիջների պրոլիֆերացիայի արգելակման մասին [Колбасов и др., 2012, Oura et al., 1998a, Oura et al., 1998b]:

Ցույց է տրված, որ ԽԱԺՎ-ի շատ շտամեր միտոգեններին արձագանքելու սպլենոցիտների ունակության կորստի կամ նվազման պատճառ են հանդիսանում: ԽԱԺ-ի դեպքում նվազում են նաև միտոգեն գործոններով խթանված T բջիջների պրոլիֆերատիվ ունակությունը: Նմանապես, մոնոցիտները, որոնք անմիջականորեն վարակված են վիրուսով, դառնում են թերի իրենց գործառույթով որպես անտիգեն ներկայացնող բջիջներ, երբ նրանք ավելացվում են միտոգենով խթանված T բջիջներին: Չնայած նրան, որ ախտահարված փայծաղում լեյկոցիտների թիվը նվազում է արագորեն հիվանդության զարգացմանը զուգընթաց, տարբեր բջջային ֆենոտիպերի համամասնությունը մնում է անփոփոխ: Այսպիսով, լիմֆոիդ հյուսվածքում լիմֆոցիտների ակտիվության նվազումը կարելի է ուղղակիորեն վերագրել մոնոցիտների վարակմանը [Childerstone et al, 1998]:

Վաղուց հայտնի է, որ ԽԱԺՎ-ն հիմնականում տեղակայվում է լիմֆոիդ հյուսվածքների մոնոնուկլեար ֆագոցիտային համակարգի բջիջներում: Սուր ԽԱԺ-ով վարակված կենդանիների լիմֆոիդ հյուսվածքներին բնորոշ են ծանր ախտահարումները և բջիջների դատարկվելը, որը կապված է մեծաքանակ մակրոֆագերի վարակման հետ: Մեծաթիվ լիմֆոցիտների մահվան պատճառ է հանդիսանում ապոպթոզը, այլ ոչ թե նեկրոզը: ԽԱԺՎ-ի լետալ շտամով վարակված խոզերի մոտ 3-րդ ՀՎՕ-ում փայծաղի կարմիր և սպիտակ կակղաններում T և B բջիջների գոտիներում շատ լիմֆոցիտներ գտնվում են ապապթոզային վիճակում: Փայծաղի շուրջզարկերակային T-լիմֆոցիտների գոտում T բջիջների ապոպթոզն սկսվում է ավելի ուշ՝ 5-7-րդ ՀՎՕ-ում: Ապոպթոզի են ենթարկվում ոչ միայն վարակված, այլև չվարակված լիմֆոցիտները, ինչը խթանվում է ցիտոկիններով կամ ապոպթոզային միջնորդանյութերով, որոնք անջատվում են վարակված մակրոֆագերից [Oura et al., 1998b]:

ԽԱԺ-ի դինամիկայում գրանցված ապոպթոզից զատ սուր ԽԱԺ-ի ժամանակ 3-րդ ՀՎՕ-ում փայծաղի փափկալարերի ուլտրակառուցվածքային հետազոտություններում հայտնաբերվում են վիրուսի բազմացման կենտրոններ պարունակող մեծաքանակ մակրոֆագեր՝ ամրացած մկանային բջիջներին: 5-րդ ՀՎՕ-ից փայծաղի փափկալարերում հայտնաբերվում են բազմաթիվ էրիթրոցիտներ՝ կապված մեծաքանակ ֆիբրինի կուտակումների հետ, իսկ մակրոֆագերն արդեն չեն հայտնաբերվում: Այսպիսով, փայծաղի փափկալարերում ֆիքսված մակրոֆագերում ԽԱԺՎ-ի բազմացումը և դրան հետևող ցիտոպատիկ ազդեցությունները կարող են պատասխանատու լինել ֆիբրինի կուտակման համար [Carrasco et al, 1997b]:

Փայծաղում (ինչպես նաև լյարդում, ավշային հանգույցներում, ոսկրածուծում, թոքերում և երիկամներում) լիմֆոիդ և միելոիդ բջիջների ակտիվության և քանակական փոփոխություններից բացի սուր ԽԱԺ-ի դեպքում հայտնաբերվում է նաև վիրուսի ազդեցությամբ թրոմբոցիտների ակտիվացում և հատիկազրկում: Այս փոփոխությունները համընկնում են մոնոնուկլեար-ֆագոցիտային համակարգի ակտիվացման և մոնոցիտ/մակրոֆագերում վիրուսի վերարտադրության հետ: Վերոնշյալ փոփոխությունները ի հայտ են գալիս 3-րդ ՀՎՕ-ում: Հիվանդության 5 և 7-րդ օրերին թրոմբոցիտներն սկսում են սոսնձվել, որը համընկնում է էնդոթելային փոփոխությունների հետ: Թրոմբոցիտներում վիրիոնները հայտնաբերվում են սուր ԽԱԺ-ի վերջին փուլերում: Ինչ վերաբերում է ենթասուր ԽԱԺ-ին, ապա թրոմբոցիտների ակտիվացումը գրանցվում է կրկին 3-րդ ՀՎՕ-ում, իսկ թրոմբոցիտների սոսնձումը ավելի քիչ է գերակշռում: Վիրիոնները թրոմբոցիտներում հայտնաբերվում են 5-7-րդ ՀՎՕ-ին: Սա ենթադրում է, որ թրոմբոցիտները նպաստում են ԽԱԺ-ի վիրուսի տարածմանը խոզի օրգանիզմում, հատկապես ենթասուր վարակի դեպքում [Gómez-Villamandos et al., 1996]:

1.4 Ցիտոկիններ

Ցիտոկինները կազմում են իմունային համակարգի ֆունկցիոնալ առումով կարևոր և ունիվերսալ հումորալ գործոնների մեծաթիվ խումբ, որոնք շատ կարևոր են բնածին և ադապտիվ իմունիտետի համար: Ցիտոկինները մասնակցում են բազմաթիվ գործընթացների: Ցիտոկիններին չի կարելի համարել միայն իմունային համակարգի գործոններ, քանի որ նրանք կարևոր դեր են խաղում արյունաստեղծման գործընթացում, հյուսվածքային հոմեոստազում, միջհամակարգային ազդակների փոխանցման մեջ [Ярилин, 2010]:

Գոյություն ունեն հակավիրուսային ազդեցություն ունեցող ցիտոկիններ, ինչպիսիք են ինտերֆերոնները, գաղութախթանիչ գործոնը (օժտված արյունաստեղծ ազդեցությամբ) և ուռուծքի նեկրոզի գործոնը՝ ՈՒՆԳ (TNF): Առանձնացվել է ցիտոկինների մեկ այլ խումբ նաև՝ քեմոկիններ (քեմոտաքսիսի ցիտոկիններ) [Ярилин, 2010]:

Ցիտոկինների արտադրության համար անհրաժեշտ է համապատասխան գեների ակտիվացում: Ցիտոկինների սինթեզի համար ինդուկտորներ են համարվում բջիջների բնական լիգանդները: Օրինակ, մոնոցիտ/մակրոֆագի համար դա լիպոպոլիսախարիդներն են և բակտերիալ այլ նյութեր, որոնք ազդում են TLR-ի միջոցով, իսկ լիմֆոիդ բջիջների համար՝ հակածիններն են, որոնք ազդում են հակածինը ճանաչող ընկալիչների միջոցով [Lydyard et al., 2011]:

Ցիտոկինների արտադրության համար պատասխանատու են պրոդուցենտ բջիջների 2 հիմնական խմբեր՝ միելոիդ և լիմֆոիդ բջիջները: Ամենաակտիվ պրոդուցենտներն են, համապատասխանաբար, մոնոցիտ/մակրոֆագերը և T-լիմֆոցիտները: Միելոիդ բջիջներում ցիտոկինների գեների ակտիվացման գործընթացները և նրանց արտադրությունը ընթանում է ավելի արագ, քան լիմֆոիդ բջիջներում [Lydyard et al., 2011]:

Բոլոր դեպքերում բջջի ընկալունակությունը տվյալ ցիտոկինի հանդեպ կախված է նրա նկատմամբ ընկալիչի առկայությունից այդ բջջի մակերեսին: Ցիտոկին-ընկալիչ փոխազդեցությունը բերում է բջջի մեջ նոր գործընթացների ծավալմանը, ինչպիսիք են բջջի աճի խթանումը, տարբերակումը կամ մահը [Ярилин, 2010, Lydyard et al., 2011]:

Հայտնի է, որ բջջի ակտիվացումը հակածինով խթանում է ինչպես ցիտոկինների սինթեզը, այնպես էլ նրանց ընկալիչների դրսևորումը՝ էքսպրեսիան: Սա ստեղծում է պայմաններ ցիտոկինների տեղային ազդեցության դրսևորումների համար: Իրոք, եթե նույն գործոնն ակտիվացնում է և՛ պրոդուցենտ-բջջին, և՛ թիրախ բջջին, ստեղծվում է ամենանպաստավոր պայմանները տեղային դրսևորումների համար: Սովորաբար ցիտոկինները կապվում, ինտերնալիզացիայի են ենթարկվում և ճեղքվում թիրախ բջիջների կողմից, սկզբունքորեն չանջատվելով արտազատող պրոդուցենտ բջիջներից: Ոչ հաճախ, բայց ցիտոկինները կարող են լինել տրանսմեմբրանային մոլեկուլներ (օր., ԻԼ-1α և ՈՒՆԳ-α) կամ էլ կարող են ներկայացվել թիրախ բջիջներին միջբջջային մատրիքսի պեպտիդագլիկանների հետ կապված վիճակում (օր., ԻԼ-7 և մի շարք այլ ցիտոկիններ), ինչը նաև նպաստում է նրանց տեղային ազդեցությանը [Ярилин, 2010]:

Արյան շիճուկում պարունակվում են ցիտոկիններ այնպիսի քանակությամբ, որը բավարար չէ նրանց կենսաբանական ազդեցության դրսևորման համար: Հավանաբար, ցիտոկինների ազդեցության տեղային բնույթն ունի սկզբունքային նշանակություն օրգանիզմի նորմալ կենսագործունեության համար: Այդ մասին վկայում է նրանց շատ արագ դուրս բերումն օրգանիզմից երիկամների միջոցով [Дранник, 1999, Lydyard et al., 2011]:

Ցիտոկինները պլեոտրոպ (ազդում են տարբեր թիրախների վրա) և բազմաֆունկցիոնալ են (թողնում են տարբեր ազդեցություններ): Այսպես, ԻԼ-1β-ի և ՈՒՆԳ-α-ի թիրախ բջիջների քանակը չափազանց շատ է: Բազմազան են նաև նրանց կողմից առաջացրած ազդեցությունները, որոնք մասնակցում են համալիր (կոմպլեքսային) ռեակցաների ձևավորմանը՝ բորբոքում, հեմոպոեզի որոշակի փուլեր, նեյրոտրոպ և այլ ռեակցիաներ: Ցիտոկինների համակարգին բնորոշ է նաև ցիտոկինների փոխկապվածությունը և փոխազդեցությունը: Այս փոխազդեցությունը կայանում է նրանում, որ ցիտոկիններն ազդում են ինդուկտորների ներկայությամբ կամ ինքնուրույն՝ խթանելով կամ ուժեղացնելով (կամ ճնշելով) այլ ցիտոկինների արտադրությունը: Օրինակ, նախաբորբոքային ցիտոկիններ ԻԼ-1β-ն և ՈՒՆԳ-α-ն խթանում են հենց իրենց և այլ նախաբորբոքային ցիտոկինների արտադրությունը (ԻԼ-6, ԻԼ-8 և այլ քեմոկիններ): Հակառակ ազդեցությունն ունեն TGF-β և ԻԼ-10-ը, որոնք ճնշում են տարբեր ցիտոկինների արտադրությունը: Ցիտոկինների միջև փոխազդեցությունը դրսևորվում է նաև ֆունկցիոնալ մակարդակում. որոշակի ցիտոկիններ ուժեղացնում կամ ճնշում են մյուս ցիտոկինների ազդեցությունը: Նկարագրվել են ցիտոկինների սիներգիզմ (օր., նախաբորբոքային ցիտոկինների խմբի ներսում) և անտագոնիզմ [Ярилин, 2010]:

Ամփոփելով՝ կարելի է եզրակացնել, որ ոչ մի ցիտոկին չի կարող գոյություն ունենալ և դրսևորել իր ակտիվությունը մեկուսացված վիճակում:

1.4.1 Նախաբորբոքային ցիտոկիններ

Ցիտոկինները համարվում են բորբոքման հիմնական հումորալ գործոնները, որոնք անհրաժեշտ են բնածին իմունիտետի պաշտպանական գործունեության իրականացման համար: Բորբոքման զարգացման գործընթացին մասնակցում են 3 խումբ ցիտոկիններ՝ բորբոքային կամ նախաբորբոքային ցիտոկինները, քեմոկինները, գաղութախթանիչ գործոնները, ինչպես նաև ԻԼ-12-ը և IFNγ-ն: Ցիտոկիններով է նաև պայմանավորված բորբոքային ռեակցիաների ճնշումը և պահպանումը [Дранник, 1999]:

Նախաբորբոքային ցիտոկինների խմբում առանձնացնում են 3 հիմնական ներկայացուցիչներ՝ ՈՒՆԳ-α, ԻԼ-1, ԻԼ-6: Վերջին շրջանում նրանց շարքին են դասվել նաև ԻԼ-17-ը և ԻԼ-18-ը: Այս ցիտոկինները հիմնականում արտադրվում են ակտիվացած մոնոցիտների և մակրոֆագերի կողմից մեծամասամբ բորբոքման օջախում: Նախաբորբոքային ցիտոկինները կարող են արտադրվել նաև նեյտրոֆիլների, դենդրիտային բջիջների, ակտիվացած B-լիմֆոցիտների, բնական քիլերների և T-լիմֆոցիտների կողմից: Ախտածնի թափանցման օջախում մակրոֆագերն առաջինն են սկսում սինթեզել ցիտոկիններ: Հետագայում արյան հոսքից այդ օջախ ներթափանցած լեյկոցիտների հաշվին մեծանում է պրոդուցենտ բջիջների քանակը: Մասնավորապես, նախաբորբոքային ցիտոկինների սինթեզին միանում են նաև միկրոօրգանիզմների կողմից արտադրված նյութերով և բորբոքային գործոններով խթանված էպիթելային, էնդոթելային, սինովիալ, գլիալ բջիջները, ֆիբրոբլաստները: Ցիտոկինների գեները համարվում են ինդուկցիայի ենթարկվող գեներ: Այդ գեների դրսևորման համար բնական ինդուկտորներ են համարվում ախտածին մանրէները և նրանց կողմից արտադրված նյութերը, որոնք ազդում են TLR-ի միջոցով, և ախտածինները ճանաչող այլ ընկալիչները: Միևնույն ժամանակ որոշ նախաբորբոքային ցիտոկիններ (ԻԼ-1, ՈՒՆԳ-α) հենց իրենք կարող են խթանել նախաբորբոքային ցիտոկինների սինթեզը [Ярилин, 2010]:

Նախաբորբոքային ցիտոկինները սինթեզվում և բջջից արտազատվում են բավականին արագ: Սինթեզված ողջ ցիտոկինը չի անջատվում բջջից: Ցիտոկինների որոշ քանակություն կապվում է բջջի մակերեսին կամ պահվում ցիտոպլազմային հատիկներում: Հատիկներից ցիտոկինների ձերբազատումը կարող է խթանվել նույն ակտիվացնող ազդակներով, որոնք խթանում են ցիտոկինների սինթեզը: Սա ապահովում է ցիտոկինների արագ ներթափանցումն ախտահարման օջախ [Lydyard et al., 2011]:

Նախաբորբոքային ցիտոկիններն ունեն շատ գործառույթներ: Նրանց հիմնական դերն է բորբոքային ռեակցիայի «կազմակերպումը»: Նախաբորբոքային ցիտոկինների ավելի կարևոր և վաղ ազդեցություններից առաջինը դա էնդոթելային բջիջների և լեյկոցիտների վրա ադհեզիայի մոլեկուլների էքսպրեսիայի ուժեղացումն է: Սա հանգեցնում է լեյկոցիտների արտագաղթին արյան հունից դեպի բորբոքման օջախ: Բացի այդ ցիտոկինները նպաստում են բջջի օքսիդատիվ պայթյունի հրահրմանը, ցիտոկինների և այլ բորբոքային գործոնների ընկալիչների էքսպրեսիային: Նրանք նաև խթանում են այլ ցիտոկինների, բակտերիցիդ պեպտիդների արտադրությունը և այլն: Նախաբորբոքային ցիտոկինները թողնում են առավելապես տեղային ազդեցություն: Շրջանառություն անցած ավելցուկային նախաբորբոքային ցիտոկինները նպաստում են բորբոքման համակարգային ազդեցության արտահայտմանը, ինչպես նաև խթանում են բորբոքման օջախից հեռու գտնվող բջիջների կողմից ցիտոկինների սինթեզը: Համակարգային մակարդակում նախաբորբոքային ցիտոկինները խթանում են սուր փուլի սպիտակուցների սինթեզը, առաջացնում են մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացում, ազդում են էնդոկրին և նյարդային համակարգերի վրա, իսկ բարձր չափաբաժիններով հանգեցնում են ախտաբանական փոփոխությունների զարգացմանը (օրինակ, սեպտիկ շոկ) [Дранник, 1999]:

1.4.2 ԻԼ-1

Հավաքական սպիտակուցների ընտանիք է, որը ներառում է 11-ից ավելի մոլեկուլներ: Նրանցից շատերի դերը դեռ հայտնի չէ, սակայն 5 մոլեկուլները՝ ԻԼ-1α (ժամանակակից դասակարգմամբ IL-1F1), ԻԼ-1β (IL-1F2), ԻԼ-1RA (IL-1F3), ԻԼ-18 (IL-1F4) և ԻԼ-33 (IL-1F11) ակտիվ ցիտոկիններ են [Ярилин, 2010]:

ԻԼ-1α-ին և ԻԼ-1β-ին անվանում են մեկ ընդհանուր անվամբ՝ ԻԼ-1, քանի որ նրանք փոխազդում են նույն ընկալիչների հետ և նրանց ազդեցությունը հնարավոր չէ տարբերել: ԻԼ-1-ը ունի համակարգային բազմաթիվ ազդեցություններ: Այն խթանում է հեպատոցիտների կողմից սուր փուլի սպիտակուցների սինթեզը և, ազդելով հիպոթալամուսի ջերմակարգավորիչ կենտրոնի վրա, նպաստում է տենդի զարգացմանը: Այն մասնակցում է նաև բորբոքային գործընթացի համակարգային դրսևորումների զարգացմանը (օր., տկարություն, ախորժակի անկում, քնկոտություն, ադինամիա): Ուժեղացնելով գաղութախթանիչ գործոնի ընկալիչների էքսպրեսիան, ԻԼ-1-ը նպաստում է հեմոպոեզի աճին: ԻԼ-1-ը խթանում է ոսկրածուծից լեյկոցիտների դուրս բերմանը, առաջին հերթին նեյտրոֆիլների, այդ թվում ոչ հասուն, ինչը հանգեցնում է բորբոքման ժամանակ լեյկոցիտոզի և լեյկոֆորմուլայի դեպի ձախ տեղաշարժին (բջիջների ոչ հասուն ձևերի կուտակում): ԻԼ-1-ի ազդեցությունը դրսևորվում է նաև վեգետատիվ գործառույթներում և նույնիսկ բարձրագույն նյարդային գործունեությունում (վարքային ռեակցիանների փոփոխություններ): ԻԼ-1-ի թիրախներ կարող են լինել նաև խոնդրոցիտները և օստիոցիտները, ինչի հետ կապված է աճառի և ոսկրի քայքայումը ԻԼ-1-ի ազդեցությամբ, երբ նրանք ներգրավված են բորբոքային գործընթացի մեջ: ԻԼ-1-ը կարող է նպաստել նաև հակառակ գործընթացին՝ ախտահարված հյուսվածքի հիպերպլազիային [Дранник, 1999]:

1.4.3 ՈՒՆԳ-α

Ուռուցքի նեկրոզի գործոն α՝ ՈՒՆԳ-α-ն (TNFα) հանդիսանում է ակտիվության լայն շրջան ունեցող նախաբորբոքային ցիտոկին: ՈՒՆԳ-α-ն ունի β-կառուցվածք: Այն սինթեզվում է որպես ակտիվ թաղանթային մոլեկուլ՝ նախա-ՈՒՆԳ-α, որը իրենից ներկայացնում է երկրորդ տիպի տրանսմեմբրանային սպիտակուց [Ярилин, 2010, Lydyard et al., 2011]:

ՈՒՆԳ-α-ի հիմնական պրոդուցենտները (ինչպես ԻԼ-1-ի) մոնոցիտները և մակրոֆագերն են: Այն արտադրվում է նաև նեյտրոֆիլների, էնդոթելային և էպիթելային բջիջների, էոզինոֆիլների, B- և T-լիմֆոցիտների կողմից, երբ նրանք ներգրավվում են բորբոքային գործընթացի մեջ: Արյան շրջանառության մեջ բոլոր նախաբորբոքային ցիտոկիններից առաջինը հայտնաբերվում է ՈՒՆԳ-α-ն (բորբոքային գործընթացի խթանումից 20-30 րոպե հետո), ինչը կապված է բջջի կողմից մոլեկուլների թաղանթային ձևերի և, հավանաբար, նաև ՈՒՆԳ-α պարունակող հատիկների «անջատման» հետ [Ярилин, 2010, Lydyard et al., 2011]:

ՈՒՆԳ-α-ի գործառույթների իրագործումը մեծամասամբ կախված է ՈՒՆԳ-ի ընկալիչ՝ TNFRI-ի հետ փոխազդեցությունից, որը համապատասխան գեների խթանման միջոցով հանգեցնում է ծանր իմունային անբավարարության: Բորբոքային ռեակցիաների գագաթնակետին ՈՒՆԳ-α-ի ընկալիչները կարող են պոկվել թաղանթից և անցնել միջբջջային տարածություն, որտեղ կապվում են ՈՒՆԳ-α-ի հետ՝ ցուցաբերելով հակաբորբոքային ազդեցություն [Дранник, 1999]:

Ինչպես ԻԼ-1-ը, այնպես էլ ՈՒՆԳ-α-ն ուժեղացնում են ադհեզիայի մոլեկուլների էքսպրեսիան, նախաբորբոքային ցիտոկինների և քեմոկինների, սուր փուլի սպիտակուցների, ֆագոցիտային բջիջների ֆերմենտների սինթեզը և այլն: ՈՒՆԳ-α-ն նույնպես մասնակցում է բոլոր հիմնական տեղային բորբոքումների զարգացմանը, ինչպես նաև որոշ համակարգային բորբոքումների դրսևորումներին: Այն ակտիվացնում է էնդոթելային բջիջները, խթանում է անգիոգենեզը, ուժեղացնում է լեյկոցիտների գաղթը և ակտիվացնում նրանց: Ի տարբերություն ԻԼ-1-ի, ՈՒՆԳ-α-ն ավելի մեծ ազդեցություն ունի լիմֆոցիտների ակտիվացման և պրոլիֆերացիայի վրա: ՈՒՆԳ-α-ն խթանում է ֆիբրոբլաստների պրոլիֆերացիան՝ նպաստելով վերքի լավացմանը: ՈՒՆԳ-α-ի տեղային առատ արտադրության դեպքում այն նպաստում է հյուսվածքների վնասմանը, որն արտահայտվում է հեմոռագիկ նեկրոզով: Այս ամենի հետ մեկտեղ ՈՒՆԳ-α-ն ճնշում է լիպոպրոտեինային լիպազների ակտիվությունը, ինչը թուլացնում է լիպոգենեզը և հանգեցնում է կախեքսիայի զարգացման (ՈՒՆԳ-α-ի նախնական անվանումն էր կախեքսին): ՈՒՆԳ-α-ի մեծ քանակության անջատումը և նրա կուտակումը շրջանառության մեջ բերում է ծանր ախտաբանական երևույթների զարգացման՝ օրինակ, սեպտիկ շոկի զարգացման [Ярилин, 2010]:

1.4.4 ԻԼ-6

Հանդիսանում է լայն ազդեցություն ունեցող նախաբորբոքային ցիտոկին: ԻԼ-6-ը արտադրվում է մոնոցիտների և մակրոֆագերի, էնդոթելային, էպիթելային, գլիալ, հարթ մկանային բջիջների, ֆիբրոբլաստների, T-լիմֆոցիտներից Th2-ի, ինչպես նաև շատ քաղցկեղածին բջիջների կողմից: Միելոիդ բջիջների կողմից ԻԼ-6-ի արտադրությունը խթանվում է իրենց TLR-ի և միկրոօրգանիզմների, նրանց կողմից արտադրված նյութերի փոխազդեցությունից, ինչպես նաև ԻԼ-1-ի և ՈՒՆԳ-α-ի ազդեցության շնորհիվ: [Ярилин, 2010, Lydyard et al., 2011]:

ԻԼ-6-ը մասնակցում է բորբոքման ժամանակ տեղային դրսևորումների ողջ համալիրի խթանմանը: Այն ազդում է ֆագոցիտների գաղթի վրա՝ ուժեղացնելով CC-քեմոկինների սինթեզը, որոնք ներգրավում են մոնոցիտներին ու լիմֆոցիտներին և թուլացնում են CXC-քեմոկինների արտադրությունը, որոնք գրավում են նեյտրոֆիլներին: ԻԼ-6-ի նախաբորբոքային ազդեցություններն ավելի թույլ են արտահայտվում, քան ԻԼ-1-ի և ՈՒՆԳ-α-ի և ի տարբերություն նրանց, այն չի ուժեղացնում այլ ընկճում է բորբոքային գործընթացներում ներգրավված բջիջների կողմից նախաբորբոքային ցիտոկինների (ԻԼ-1, ՈՒՆԳ-α և ԻԼ-6) և քեմոկինների սինթեզը: Այսպիսով, ԻԼ-6-ը օժտված է և՛ նախաբորբոքային, և՛ հակաբորբոքային ցիտոկինների հատկություններով՝ մասնակցելով բորբոքային ռեակցաների ոչ միայն զարգացմանը, այլ նաև արգելակմանը [Дранник, 1999]:

ԻԼ-6-ը համարվում է այն հիմնական գործոնը, որը հեպատոցիտներում խթանում է սուր փուլի սպիտակուցների գեների էքսպրեսիան: ԻԼ-6-ը ազդում է հեմոպոեզի տարբեր փուլերի վրա, այդ թվում ցողունային բջիջների պրոլիֆերացիայի և տարբերակման վրա: Այն ծառայում է որպես աճի գործոն ոչ հասուն պլազմային բջիջների համար՝ զգալիորոն ուժեղացնելով հումորալ իմունային պատասխանը: ԻԼ-6-ը նաև ազդում է T-լիմֆոցիտների վրա՝ բարձրացնելով ցիտոտոքսիկ T-բջիջների ակտիվությունը [Ярилин, 2010]:

1.4.5 Քեմոկիններ և ԻL-8

Քեմոկինները (Chemotactic cytokines) հայտնաբերվել են նախորդ դարի 80-ական թվականներին: Իրենցից ներկայացնում են ցիտոկինների մեծ խումբ, որոնք պոլիպեպտիդներ են: Քեմոկինները հիմնականում հանդիպում են կենսաբանական հեղուկներում [Ярилин, 2010, Lydyard et al., 2011]:

ԻԼ-8-ը (CXCL8) պատկանում է CXC քեմոկինների խմբին, որոնք գրավում են նեյտրոֆիլներին, ոչ հաճախ լիմֆոցիտներին, բայց ոչ երբեք մոնոցիտներին:

Ըստ ֆունկցիոնալ նշանակության տարբերում են.

1. Հոմեոստատիկ քեմոկիններ
2. Նախաբորբոքային քեմոկիններ

Հոմեոստատիկ քեմոկինները պատասխանատու են լիմֆոիդ օրգաններում բջիջների (առաջնահերթ լիմֆոցիտների) տեղաբաշխման համար: Նախաբորբոքային քեմոկինները պատասխանատու են բջիջների ակտիվացման և նրանց բորբոքման օջախ ներգրավելու համար: Այս խմբերի քեմոկինները տարբերվում են սինթեզի և արտազատման պայմաններով. հոմեոստատիկ քեմոկիններն արտազատվում են մշտապես, հիմնականում ստրոմայի և էնդոթելային, դենդրիտային բջիջների կողմից, իսկ երբեմն նաև լիմֆոցիտների կողմից: Քեմոկինները կարգավորում են իմունային համկարգի բջիջների հասունացման գործընթացում տեղի ունեցող գաղթը: Այսպես, քեմոկինները պայմանավորում են լիմֆոիդ սկզբնակ բջիջների «բնակեցումը» թիմուսում, ինչպես նաև թիմոցիտների գաղթի ուղղորդումը և T բջիջների տեղափոխումը իմունային համակարգի ծայրամասեր: Քեմոկինները նաև որոշում են հասունացման տարբեր փուլերում գտնվող դենդրիտային բջիջների գաղթի ուղղությունը՝ նախ բջիջների տեղաշարժն արյան հոսքից դեպի պատնեշային հյուսվածքներ, իսկ հետո տեղափոխումը տեղային (ռեգիոնալ) ավշային հանգույցների T-գոտի: Լիմֆոիդ օրգաններում ստրոմայի տարբեր հատվածներ արտազատում են տարբեր հոմեոստատիկ քեմոկիններ, որոնք ապահովում են T-գոտում T բջիջների և B-գոտում B բջիջների տեղաբաշխումը: Սա ապահովում է լիմֆոիդ օրգանների կայուն կազմն անընդհատ շրջանառվող լիմֆոցիտների պարագայում [Дранник, 1999]:

Որպես կանոն հոմեոստատիկ և նախաբորբոքային քեմոկինները փոխազդում են տարբեր ընկալիչների հետ: Մեկ քեմոկինը կարող է փոխազդել տարբեր ընկալիչների հետ, օրինակ, ԻԼ-8-ը կարողանում է ճանաչել CXCR1 և CXCR2 ընկալիչները: Քեմոկինի և ընկալչի ճանաչումն ուղեկցվում է ինտեգրինների ակտիվացմամբ, ադհեզիայի ուժեղացմամբ, բջջի բևեռացմամբ, F-ակտինի ձևավորմամբ, շարժական պսևդոպոդի (լամելլոպոդ) ձևավորմամբ և, վերջապես, ակտոմիոզինի կծկմամբ, որը ապահովում է բջջի շարժը [Ярилин, 2010, Дранник, 1999]:

Նախաբորբոքային քեմոկիններն արտադրվում են միելոիդ (մոնոցիտ, մակրոֆագ) և էնդոթելային բջիջների կողմից նրանց ակտիվացումից հետո: Բորբոքման օջախում քեմոկինների սինթեզին մասնակցում են նաև ակտիվացած էպիթելային բջիջները: Քեմոկինների սինթեզի համար խթան են հանդիսանում ախտածնի ուղղակի ազդեցությունը (որոնք ճանաչվում են հիմնականում TLR-ի կողմից) և նախաբորբոքային ցիտոկինները (ԻԼ-1, ՈՒՆԳ-α, ԻԼ-6, ԻԼ-17 և այլն): Այստեղ նախաբորբոքային քեմոկինները ոչնչով չեն տարբերվում մյուս նախաբորբոքային ցիտոկիններից: Սակայն այս քեմոկինները կարող են արտադրվել նախապես, ապա կապվել գլյուկոզամինագլիկանների հետ և պահեստավորվել հատիկների ձևով նեյտրոֆիլներում, էոզինոֆիլներում, ցիտոտոքսիկ T բջիջներում և ձեռբազատվել բջջից հատիկազրկման ժամանակ: Լիմֆոցիտների ակտիվացման դեպքում (հատկապես T բջիջների) նույնպես արտազատվում են քեմոկիններ: Քեմոկինների իմմոբիլիզացիան բջջի արտաքին մակերեսին և միջբջջային մատրիքսի գլյուկոզամինագլիկանների կողմից անհրաժեշտ է նրանց խտության գրադիենտի ձևավորման համար, որն ապահովում է գաղթի ուղղությունը [Ярилин, 2010]:

Բորբոքման պայմաններում քեմոկինները հանդիսանում են ոչ միայն քեմոտաքսիսի գործոններ, այլ նաև շատ կարևոր է նրանց մասնակցությունը լեյկոցիտների ակտիվացմանը, հատկապես նրանց ներգրավմանը գաղթի գործընթացին: Բորբոքման սուր փուլի սկզբում նեյտրոֆիլների ներգրավման գործընթացում որոշիչ դերը պատկանում է CXC-քեմոկինների խմբին, որտեղ նախաբորբոքային գործոններին են պատկանում CXC-քեմոկինները 1-8 հերթական համարներով [Ярилин, 2010,]:

Ամենաուսումնասիրվածը և, հավանաբար, ամենակարևորն այս նախաբորբոքային քեմոկիններից ԻԼ-8-ն է: Ինչպես մյուս քեմոկինները, այնպես էլ ԻԼ-

8-ը ունի գլյուկոզամինագլիկանների հետ խնամակցություն, ինչպես նաև հեպարին սուլֆատի հետ, որը հանդիպում է հյուսվածքներում: Ի շնորհիվ այս խնամակցության ԻԼ-8-ի զգալի քանակությունն իմմոբիլիզացվում է, ինչը շատ կարևոր է հյուսվածքներում նրա խտության գրադիենտի ձևավորման համար [Ярилин, 2010]:

Շատ բջիջներ ունակ են արտադրելու ԻԼ-8, սակայն հիմնական սինթեզողները մոնոցիտները, մակրոֆագերը և էնդոթելային բջիջներն են: ԻԼ-8-ի սինթեզ նկարագրվել է նաև պարարտ և էպիթելային բջիջների, լիմֆոցիտների, ֆիբրոբլաստների և մի շարք այլ բջիջների կողմից: ԻԼ-8-ի արտադրության համար պայման է հանդիսանում բջջի ակտիվացումը, որը տեղի է ունենում միկրոօրգանիզմների, վիրուսների և նրանց կողմից անջատված նյութերի, նախաբորբոքային ցիտոկինների (ԻԼ-1β, ՈՒՆԳ-α և այլն), մի քանի այլ բորբոքային միջնորդանյութերի (կոմպլեմենտի բաղադրիչներ, կինիններ և այլն) և թրոմբագոյացման գործոնների և այդ բջիջների փոխազդեցության արդյունքում: ԻԼ-8-ի գենը պատկանում է գեների այն խմբին, որոնք ակտիվանում են NF-kappaB-ի և տրանսկրիպցիայի այլ գործոնների կողմից: Էնդոթելային բջիջները, ինչպես նաև նեյտրոֆիլները կարող են կուտակել նախասինթեզված ԻԼ-8 և արագ անջատել այն իրենց ակտիվացումից հետո [Lydyard et al., 2011]:

ԻԼ-8-ը ճանաչում են 2 ընկալիչներ՝ CXCR1-ը (ճանաչում է միայն ԻԼ-8-ը) և CXCR2-ը (ճանաչում է նաև մի շարք այլ α-քեմոկիններ): Հիմնական բջիջները, որոնք էքսպրեսիայի են ենթարկում այդ ընկալիչները և ԻԼ-8-ի հիմնական թիրախը նեյտրոֆիլներն են [Ярилин, 2010, Lydyard et al., 2011]:

ԻԼ-8-ին բնորոշ է գրավել նաև էոզինոֆիլներին, բազոֆիլներին և T-լիմֆոցիտներին: ԻԼ-8-ի գլխավոր գործառույթն է ապահովել նեյտրոֆիլների էքստրավազացիան և նրանց ուղղորդված գաղթը դեպի բորբոքման օջախ: Ընդ որում ԻԼ-8-ի սինթեզի աղբյուր են ծառայում ոչ միայն բորբոքային օջախի մակրոֆագերը, այնպես էլ բորբոքված հատվածի անոթների էնդոթելային բջիջները: Էնդոթելային բջիջների կողմից արտադրված ԻԼ-8-ը ապահովում է նեյտրոֆիլների ներգրավումը դեպի անոթի պատ և նրանց ինտեգրինների ակտիվացումը, ինչպես նաև անոթից բջիջների արտագաղթը: Այստեղ ԻԼ-8-ը գլյուկոզամինագլիկանների միջոցով կապվում և պահվում է էնդոթելային բջիջների մակերեսին: ԻԼ-8-ի ձևավորված գրադիենտը ապահովում է անոթային հունից նեյտրոֆիլների արտահոսքին և գաղթին դեպի բորբոքման օջախ: Բորբոքման օջախում ԻԼ-8-ը շարունակում է դրսևորել իր ակտիվությունը: Այն ակտիվացնում է այդ օջախում գտնվող նեյտրոֆիլներին, նպաստում է բջիջների հատիկազրկման գործընթացին, խթանում է մոնոնուկլեար բջիջների կողմից ցիտոկինների արտադրությունը [Ярилин, 2010, Lydyard et al., 2011]:

Բորբոքման գործընթացի զարգացման ժամանակ նախաբորբոքային գործոններն արագորոն ազդում են մանր անոթների էնդոթելային բջիջների վրա (մազանոթների և հետմազանոթային երակիկների): Այստեղ այդպիսի գործոններ են հանդիսնաում մակրոֆագերից և այլ բջիջների անջատված ցիտոկինները (ԻԼ-1β, ՈՒՆԳ-α): Էնդոթելային բջիջները մշտապես էքսպրեսիայի են ենթարկում այդ ցիտոկինների ընկալիչների գեները: Ցիտոկինների ազդեցության տակ տեղի է ունենում էնդոթելային բջիջների ակտիվացում, ինչպես նաև նախաբորբոքային ցիտոկինների և քեմոկինների արտազատում [Ярилин, 2010]:

1.4.6 Նախաբորբոքային ցիտոկինների սինթեզը և ազդեցությունը ԽԱԺ-ի դեպքում

ԽԱԺ-ի դեպքում վիրուսի և մոնոցիտ/մակրոֆագային համակարգի փոխազդեցությունը նպաստում է միջնորդ մոլեկուլների անջատմանը, որոնք կարևոր են հիվանդության հետագա զարգացման գործընթացներում:

Վիրուսի կարողությունը պահպանվել բնական տերերի և ընտանի խոզերի օրգանիզմում, որոնք առողջացել են ցածր վիրուլենտության շտամով վարակվելուց հետո, ցույց է տալիս, որ վիրուսը օժտված է արդյունավետ մեխանիզմներով՝ տիրոջ պաշտպանական համակարգից խուսափելու համար: Անընդհատ ավելացող ապացույցները հաստատում են այն փաստը, որ վիրուսի հիմնական «մարտավարության» հիմքում ընկած է վարակված մակրոֆագերում ազդանշանային ուղիների փոփոխությունները: Այդ փոփոխություններն իրենց հերթին խանգարում են մեծ թվով իմունամոդուլյատոր գեների դրսևորումը [Dixon et al., 2004]:

Իմունային համակարգի բջիջների կողմից՝ ներառյալ մակրոֆագերը, արտադրվող ցիտոկինները խթանում են բորբոքային պաշտպանություն վիրուսային վարակների դեպքում: Քանի որ ԽԱԺՎ-ն հանդիսանում է Asfarviridae ընտանիքի միակ անդամը, նրա ԴՆԹ-ն կոդավորում է մի շարք նոր գեներ, որոնք չեն կոդավորվում այլ ընտանիքների վիրուսների կողմից: Այդ գեների շարքին է պատկանում A238L գենը, որը կարողանում է կարգավորել նախաբորբոքային ցիտոկինների սինթեզը, ինչը վերահսկվում է հիմնականում NF-kappaB և NFAT ուղիներով [Salguero et al., 2008, Dixon et al., 2004]: NF-kappaB-ն իրենից ներկայացնում է տրանսկրիպցիոն գործոնների մեծ ընտանիք, որը պարունակում է տարբեր հոմոդիմերներ և հետերոդիմերներ: Վերջիններս հանդիսանում են տրանսկրիպցիայի տրանսակտիվատորներ իմունոմոդուլիատոր գեների համար (նախաբորբոքային ցիտոկինների ու քեմոկինների գեներ): Դեռևս 1996 թվականին ցույց է տրվել, որ A238L գենով կոդավորվող սպիտակուցը փոխազդում և ապաակտիվացնում է NF-kappaB-ին՝ կանխելով նախաբորբոքային ցիտոկինների տրանսկրիպցիան և արտադրությունը, և, հետևաբար, ճնշում է իմունային պատասխանը [Powell et al., 1996, Granja et al., 2006, Revilla et al., 1998]: NF-kappaB-ի արգելակումը հաստատվում է նաև այն փաստով, որ A238L գենից զուրկ շտամով վարակված խոզերի ոսկրածուծի առաջնային կուլտուրայում մեծանում է ՈՒՆԳ-α-ի ի-ՌՆԹ-ի էքսպրեսիան, սակայն վարակի ընթացքը և ախտաբանությունը մնում է նույնը: Սա վկայում է այն մասին, որ նշված ցիտոկինը բավարար չէ վիրուսի դեմ պայքարի համար [Salguero et al., 2008]:

Միևնույն ժամանակ պարզվել է, որ ԽԱԺՎ-ի կողմից կոդավորվող A238L սպիտակուցը հակազդում է տեր բջջի բորբոքային պատասխանին՝ վերահսկելով P300 գենի տրանսակտիվացիան (խթանված գեների էքսպրեսիան) վիրուսային վարակի ընթացքում: Ցույց է տրվել, որ A238L-ը արգելակում է բորբոքային կարգավորիչներ COX2-ի և ՈՒՆԳ-α-ի դրսևորումը: A238L-ը կանխում է տրանսկրիպցիայի կոակտիվատոր հանդիսացող P300 սպիտակուցի մասնակցությունը պրոմոտորային հատվածում էնհանսոսոմների ձևավորման գործընթացին [Granja et al., 2009]:

Տարբեր հետազոտողների ուսումնասիրությունների ընթացքում պարզվել է, որ սուր ԽԱԺ-ի վաղ փուլերում դիտվում է ՈՒՆԳ-α-ի, ԻԼ-1α-ի, ԻԼ-1β-ի և ԻԼ-6-ի մակարդակների բարձրացում լիմֆոիդ օրգաններում: Միևնույն ժամանակ բարձրանում են ՈՒՆԳ-α-ի և ԻԼ-1β-ի մակարդակները արյան շիճուկում: Այս փոփոխություններն ուղեկցվում են այդ միջավայրում լիմֆոցիտների ապոպթոզով: Նաև հայտնաբերվում են ախտահարված ու նորմալ մակրոֆագեր, որոնք ցուցաբերում էին արտազատող և ֆագոցիտային ակտիվություն: Նկատվում է բարձր արտազատող ակտիվություն ունեցող մակրոֆագերի թվի ավելացում ապոպտոզի ենթարկվող լիմֆոցիտների հարևանությամբ: Սա հաստատում է, որ սուր ԽԱԺ-ի դեպքում անջատված նախաբորբոքային ցիտոկինները խթանում են լիմֆոցիտների ապոպտոզը [Salguero et al., 2005, Salguero et al., 2004]:

Սուր ԽԱԺ-ի դեպքում նշիկների իմունոհիստոքիմիական հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ վիրուսային հակածինների կուտակումները նշիկներում դիտվում են վարակումից 3-4 օր հետո: Այդ նույն ժամանակահատվածում գրանցվել է մոնոցիտ/մակրոֆագերի քանակի ավելացում: Այս ամենի հետ մեկտեղ հայտնաբերվել է նախաբորբոքային ցիտոկինների էքսպրեսիայի աճ (ՈՒՆԳ-α, ԻԼ-1α), ինչպես նաև լիմֆոցիտների ապոպտոզ և արյունազեղումներ [Fernández de Marco et al., 2007]:

Նախաբորբոքային ցիտոկինների քանակական տեղաշարժեր գրանցվել են նաև այլ օրգաններում, օրինակ, թոքերում: Ուսումնասիրվել է նախաբորբոքային ցիտոկինների համակարգային և տեղային անջատումը *in vivo* պայմաններում: ՈՒՆԳ-α-ի ի-ՌՆԹ-ի էքսպրեսիայի վաղ ավելացում գրանցվել է ԽԱԺՎ-ով վարակված ալվեոլային մակրոֆագերում: Փորձարարական ճանապարհով վարակված խոզերի ախտահարված օրգաններում ՈՒՆԳ-α-ի էքսպրեսիայի ուժգնացումը համապատասխանում է վիրուսային սպիտակուցների էքսպրեսիային, իսկ շիճուկում ՈՒՆԳ-α-ի մակարդակի բարձրացումը՝ կլինիկական ախտանշանների ի հայտ գալուն: ՈՒՆԳ-α-ն ներգրավված է ԽԱԺ-ի ախտաբանության հիմնական կլինիկական դրսևորումներում, ինչպիսիք են ներանոթային մակարդումը, հյուսվածքների վնասումը, ապոպտոզը և շոկը [Gómez del Moral et al., 1999]:

Հետագայում պարզվել է, որ ալվեոլային մակրոֆագերում ցիտոկինների էքսպրեսիայի նկատելի փոփոխություններ չեն գրանցվում, իսկ վիրուսի բազմացումը դիտվում է այդ բջիջների քիչ տոկոսում: Իսկ թոքերի ներանոթային մակրոֆագերը, որտեղ դիտվում է վիրուսի բազմացում, ցուցաբերում են ինտենսիվ ակտիվացում, ինչը ուղեկցվում է ԻԼ-1α-ի և ՈՒՆԳ-α-ի էքսպրեսիայով [Carrasco et al., 2002]:

ԽԱԺ-ի բարձր վիրուլենտության շտամերով *in vitro* ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ վիրուսն ախտահարում է ընտանի և վայրի խոզերի աորտայի էնդոթելային բջիջների առաջնային կուլտուրաները: Էնդոթելային բջիջներում գեների էքսպրեսիան, վիրուսի վերարտադրությունը և վիրուսի դուրս գալը բջջից ընթանում են նույնատիպ՝ ինչպես մակրոֆագերում: Վիրուսով ախտահարված էնդոթելային բջիջները մահանում են ապոպթոզի պատճառով վարակումից 4 ժամ հետո: Վաղ-առաջնային նախաբորբոքային պատասխաններն արգելակվում են, որոնք բնութագրվում են մակրեսային ադհեզիայի մոլեկուլների (E-selectin-ների), ԻԼ-6-ի և ԻԼ-8-ի ի-ՌՆԹ-ների էքսպրեսիայի բացակայությամբ: Դեռ ավելին, ԽԱԺՎ-ն ակտիվորոն ճնշում է ինտերֆերոնով խթանված դաս I հյուսվածքահամատեղելիության գլխավոր համալիրի մակերեսային էքսպրեսիան: Սա իր հերթին օգնում է վիրուսին խուսափել տիրոջ իմունային համակարգից: Վեստերն-բլոթ վերլուծությունը ցույց է տվել, որ NF-kappaB տրանսկրիպցիայի գործոնի 65-kDa ենթամիավորը, որը հանդիսանում է վիրուսային վարակի վաղ պատասխանի կենտրոնական կարգավորիչը, նվազում է վարակումից 8 ժամ հետո, ապա անհետանում 18-րդ ժամին [Vallée et al., 2001]:

Գիտական գրականության տվյալների համաձայն պարզվել է, որ նախաբորբոքային ցիտոկինների՝ ՈՒՆԳ-α-ի, ԻԼ-6-ի էքսպրեսիայի աճ գրնացվել է նաև այն մակրոֆագերում, որոնք ախտահարված են ԽԱԺՎ-ի ցածր վիրուլենտություն ունեցող շտամերով [Gil et al., 2003, Gil et al., 2008]:

Նույն պատկերն է դիտվում նաև նախաբորբոքային քեմոկինների դեպքում՝ ներառյալ ԻԼ-8-ը [Fishbourne et al., 2013]:

Այսպիսով, ելնելով վերոնշյալ հղումներց, հասկանալի է դառնում, որ ԽԱԺ-ի զարգացման գործընթացում էական դերակատարում ունեն իմունային համակարգում զարգացող տեղաշարժերը, որոնք դեռևս ամբողջովին և հիմնավոր ուսումնասիրված չեն:

ԳԼՈՒԽ 2: ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ՄԱՍ

Աշխատանքն իրականացվել է ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտի բջջի կենսաբանության և վիրուսաբանության լաբորատորիայում: ԽԱԺՎ-ի վարակի փորձարարական մասն իրականցվել է Սննդամթերքի անվտանգության ոլորտի ռիսկերի գնահատման և վերլուծության կենտրոն ՊՈԱԿ-ում (ըստ 2010թ. հունվարի 12-ի պայմանագրի): Հետազոտության ընթացքում օգտագործվել են նաև կենդանիներ, ինչի համար ստացվել է ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտի էթիկայի հանձնաժողովի թույլտվությունը (IRB#00004079):

2.1 Կենդանիներ

Փորձերում օգտագործվել են 3-4 ամսեկան, 35-40 կգ զանգվածով 21 խոզ, որոնցից 17-ը վարակվել են ԽԱԺՎ-ի միջմկանային ներարկման ճանապարհով, իսկ 4-ը՝ ընդգրկվել ստուգիչ խմբում: Կենդանիների խնամքը և էֆթանազիան իրականացվել է համաձայն կենդանիների խնամքի ու կիրառման (Գիտությունների Ազգային Ակադեմիայի Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտի ներինստիտուտային վերահսկող խորհրդի/Էթիկայի անկախ կոմիտե, IRB#00004079) և ամերիկյան անասնաբույժների բժշկական ասոցիացիայի էֆթանազիայի մասին ուղեցույցների: Ուսումնասիրություններն իրականացվել են խոզերի ավշային հանգույցների և փայծաղի պատճենների, կտրվածքների և ծայրամասային արյան քսուկների օգնությամբ:

2.2 Վիրուս

Հետազոտություններում օգտագործվել է ԽԱԺ-ի գենոտիպ II վիրուսը, որի հարուցած առաջին համաճարակը Կովկասյան տարածաշրջանում գրանցվել է Վրաստանում, իսկ հետագայում թափանցել հարևան երկրներ, այդ թվում՝ Հայաստան [Rowlands et al., 2008]: ԽԱԺՎ-ի տիտրը որոշվել է հեմադսորբցիայի եղանակով [Enjuanes et al., 1976, Wardley and Wilkinson, 1980]: Փորձարարական ճանապարհով վարակման համար ԽԱԺՎ-ի չափաբաժինը կազմել է 10^4 հեմադսորբցիոն միավոր՝ $HADU_{50}$/մլ 0,2 մլ/կգ-ի հաշվարկով:

2.3 Ուսումնասիրության համար նյութերի ստացում

Քսուկների պատրաստման, վիրուսի տիտրի որոշման և արյան շիճուկում ցիտոկինների քանակական հաշվարկի համար ծայրամասային արյունը հավաքվել է խոզերի ակնային երակային ծոցից (ophthalmic venous sinus) [Stier and Leucht, 1980]: Հիվանդության 7 օրերի ընթացքում յուրաքանչյուր օր պատրաստվել են արյան քսուկներ, որոնք ներկվել են ստանդարտ եղանակով ըստ Գիմզայի: Հավաքվել է նաև 3-4մլ արյուն ցիտոկինների քանակական ուսումնասիրությունների համար: Ավշային հանգույցները և փայծաղը վերցվել են խոզերին վարակելուց հետո յուրաքանչյուր օր իրականացվող խոզերի հերձման ընթացքում: Ավշային հանգույցներից և փայծաղից պատրաստվել են կտրվածքներ և պատճեններ:

2.3.1 Ավշային հանգույցի և փայծաղի պատճեններ և կտրվածքներ

Ավշային հանգույցների և փայծաղի պատճենների ուսումնասիրության արդյունքները ներկայացվել են ցիտոգրամների ձևով: Լիմֆոգրամի և փայծաղի լիմֆոիդ և միելոիդ պոպուլյացիայի տվյալների ստացման համար յուրաքանչյուր խոզի ավշային հանգույցի և փայծաղի պատճենների տարբեր տեղամասերում համապատասխանաբար հաշվարկվել են 800-1000 բջիջ և նրանց քանակությունը ներկայացվել է տոկոսներով: Բջիջների հաշվարկները կատարվել են Գիմզայի մեթոդով ներկված պատրաստուկներով [Ромейс, 1954]:

Ավշային հանգույցները և փայծաղը ֆիքսվել են ֆորմալինի 10% չեզոք լուծույթում, ապա ջրազրկվել են էթիլ սպիրտի աճող խտությունների հաջորդականության կիրառմամբ, գունազրկվել են թթվում և կարծրացվել պարաֆինով: 5մկմ հաստության կտրվածքները ներկվել են հեմատոքսիլին-էոզինով ըստ Վան-Գիզոնի և Ռոմանովսկու [Ромейс, 1954]:

Հետազոտվող օրգանի առանձին տեղամասերի բջջաբանական ուսումնասիրություններն իրականացվել են մինչև 1200 անգամ խոշորացում ապահովող լուսային մանրադիտակով: Կիրառվել է վանդակային տեստային համակարգ՝ համատեղված համակարգչի էկրանին, որտեղ հայտնվում է պատկերը, ինչը ստացվում է մանրադիտակին հարմարեցված թվային տեսախցիկի օգնությամբ: Ավշային հանգույցների և փայծաղի կառուցվածքային կազմավորման ցուցանիշների ուսումնասիրությունների համար կիրառվել է թույլ խոշորացում (օբյեկտիվ 10x): Ուսումնասիրված բոլոր տեսադաշտերի ամբողջական մակերեսներն եղել են հավասար:

2.3.2 Բջիջների մորֆոլոգիական վերլուծություն

Խոզերի ծայրամասային արյան և ավշային հանգույցներում, փայծաղում արյան սպիտակ բջիջների և նրանց նախորդների մորֆոլոգիական վերլուծությունն իրականացվել է բջիջների ֆիքսված քսուկների և պատճենների օգնությամբ, որոնք ներկվել են հեմատոքսիլին-էոզինով ըստ Ռոմանովսկի-Գիմզայի [Ромейс, 1954]: Որոշվել է բջջային կազմը, արյան սպիտակ բջիջների տոկոսային հարաբերությունը, նրանցում հայտնաբերվող ատիպիկ և նեկրոզի ու ապոպթոզի հետևանքով մահացած բջիջների տոկոսը: Արյան սպիտակ բջիջների նախորդների տոկոսային հարաբերությունը պարզելու համար յուրաքանչյուր դեպքի համար միջինում հաշվարկվել են 300-ից ավել բջիջ: Բջիջների մորֆոլոգիական ուսումնասիրությունները կատարվել են ըստ Weiss-ի և Wardrop–ի (2010) և Harvey-ի (2012):

2.4 Բջիջների մորֆոմետրիկ չափումներ

Ուսումնասիրվող բջիջների մորֆոմետրիկ փոփոխությունների գնահատման համար օգտագործվել է ImageJ ստանդարտ ծրագիրը: ImageJ-ն թույլ է տալիս հետազոտել նույն բջջի ցիտոպլազմայի, կորիզի և կորիզակի մակերեսները: Ստացված տվյալները ներկայացված են մկմ^2-ով:

2.4.1 ԴՆԹ-ի ներկում ըստ Ֆյոլգենի

Ցիտոքիմիական հետազոտությունների համար ողջ նյութը ֆիքսվել է 30 րոպե 96% էթիլ սպիրտում, ապա ներկվել Շիֆֆի ռեակտիվով ըստ Ֆյոլգենի: ԴՆԹ-ի հիդրոլիզը իրականացվել է 5Ն HCl-ում 22^{O}C ջերմաստիճանում 1 ժամվա ընթացքում [Lillie, 1965, Магакян и Каралова, 1989]:

Ուսումնասիրվող լիմֆոիդ բջիջների բոլոր ձևերում ԴՆԹ-ի քանակի որոշումը ստուգիչ և ԽԱԺՎ-ով ախտահարված ծայրամասային արյան ներկված քսուկներում և ավշային հանգույցների և փայծաղի պատճեններում իրականացվել է պատկերի հեռուստատեսային սկանավորող անալիզատորով (խոշորացում – 100x1.30), որը հավաքված էր համակարգչին միացված SMP 05 (OPTON, ԳԴՀ) մանրադիտակ-ֆոտոմետրի վրա (ալիքի առավելագույն կլանման տիրույթը 575 նմ է):

2.4.2 ԴՆԹ-ի բջջաֆոտոմետրիա

Հայտնի է, որ ԴՆԹ-ի քանակական ներկումից հետո ուսումնասիրվող բջիջների կորիզների օպտիկական խտությունը դառնում է ԴՆԹ-ի պարունակությանը համարժեք բջջամետրիայի առումով: Ընդ որում, ուսումնասիրվող բջիջների կորիզների օպտիկական խտությունը համեմատվում է համարժեք բջիջներում արդեն հայտնի ԴՆԹ-ի քանակության հետ: Ստացված արդյունքներում ԴՆԹ-ի քանակը նշվել է «c» միավորով, որտեղ 1 «c»-ն հավասար է ԴՆԹ-ի հապլոիդ հավաքակազմին դիպլոիդ բջջի պոպուլյացիայում, որոնք գտնվում են բջջային ցիկլի G_0/G_1 փուլերում:

Այսպիսով, բջջամետրիկ չափումները հնարավորություն են տալիս բջիջների կորիզները համարել անէուպլոիդ, եթե նրանք շեղվել են 2c, 4c, 8c, 16c-ից ավելի քան 10%-ով, այսինքն, եթե այդ արժեքները չեն գտնվում 2c±0,2, 4c±0,4, 8c±0,8 սահմաններում [Böcking et al, 1995, Opfermann et al, 1987, Haroske et al, 1998]: ԴՆԹ-ֆուքսին համալիրի քանակության, ինչպես նաև կորիզի, կորիզակների մակերեսների և տրամագծերի որոշումն իրականացվել է հեռուստատեսային մեթոդով: Այստեղ կիրառվել են SMP-05 (Opton) սկանավորող մանրադիտակ-ֆոտոմետրին միացված համակարգիչ և տեսախցիկ (ԴՆԹ-ֆուքսին համալիրի կողմից ալիքի առավելագույն կլանման տիրույթը մանրադիտակ-ֆոտոմետրի համար կազմել է 575նմ): Յուրաքանչյուր դեպքի համար ԴՆԹ-ի քանակական չափումները կատարվել են 100 կորիզների վրա: Որոշվել է ԴՆԹ-ի միջին քանակությունը (համեմատվող պայմանական միավորներով), կորիզների և կորիզակների մակերեսը և տրամագիծը, ինչպես նաև կորիզում կորիզակների քանակը: Ապա կորիզներում ԴՆԹ-ի քանակության ստացված տվյալների հիման վրա կառուցվել են հիստոգրամներ ըստ պլոիդության դասերի: Հիստոգրամների կառուցման համար առողջ խոզերի ծայամասային արյան լիմֆոցիտների կորիզներում որոշվել է ԴՆԹ-ի պլոիդային ստանդարտը:

2.4.3 Սպիտակուցների նաֆթոլ դեղին ներկում

Բջջում ընդհանուր սպիտակուցների քանակական որոշման համար բոլոր պատրաստուկները ներկվել են Ֆյուլգենը նաֆթոլ դեղինին համակցելու մեթոդով [Gaub et al., 1975]: Այս մեթոդը թույլ է տալիս միաժամանակ նույն բջջում միկրոսպեկտրոֆոտոմետրիկ վերլուծության ենթարկել ԴՆԹ-ն և սպիտակուցը, որտեղ սպիտակուցի ծավալը համապատասխանում է բջջի չոր զանգվածին: Սպիտակուցների քանակական ուսումնասիրությունն իրականացվել է մանրադիտակ ֆոտոմետրի միջոցով 434նմ ալիքի տիրույթում:

2.5 Ցիտոկինների մակարդակի որոշում ծայրամասային արյան շիճուկում

Արյան շիճուկները պահվել են համաձայն արձանագրության՝ -20°C-ի պայմաններում 2 ամսից ոչ ավել: Ցիտոկինների քանակական պարունակությունը որոշվել է միաժամանակ: Մեր կողմից ուսումնասիրվել են հետևյալ ցիտոկինները՝ ԻԼ-1β, ԻԼ-6, ԻԼ-8 և ՈՒՆԳ-α:

Ցիտոկինների քանակական հետազոտությունները կատարվել են 4 առողջ և ԽԱԺՎ-ով վարակված 8 խոզերի ծայրամասային արյան շիճուկներում: Մոտավորապես 4մլ արյուն հավաքվել է յուրաքանչյուր խոզի ակնային երակային ծոցից [Stier and Leucht, 1980]:

Խոզերի արյան շիճուկներում ցիտոկինների հանդեպ IgG հակամարմիններն որոշվել են ELISA մեթոդով (R&D (USA) հավաքածուի օգնությամբ)՝ հիմնաված դասական կարծրֆազային իմունոֆերմենտային եղանակի վրա: Մինչ իմունոֆերմենտային ռեակցիայի իրականացումն առողջ և հիվանդ խոզերից վերցված արյան շիճուկները նստեցման եղանակով մաքրվել են ձևավոր տարրերից և պահվել -

20°C-ում: Առաջին փուլում ցիտոկինների հանդեպ IgG հակամարմիններով նմուշները ավելացվել են համապատասխան խցիկներում, որոնց հատակում արդեն գտնվում էին ցիտոկինների հակածինները: Կես ժամյա ինկուբացիայից հետո, որի ընթացքում տեղի է ունենում հակածին-հակամարմին համալիրի ձևավորումը, չկապված բաղադրիչները լվացման ճանապարհով հեռացվել են: Երկրորդ փուլում խցիկներում ավելացվել է կոնյուգատ, որը բաղկացած է խոզերի ցիտոկինների հակամարմինների հանդեպ ճագարի հակա-IgG-ից և պերօքսիդազից, որոնք ձևավորում են բնորոշ իմունային համալիր խոզի յուրահատուկ IgG հակամարմինների հետ: Լվացման ճանապարհով հեռացվել են կոնյուգատի մնացորդները և խցիկներում ավելացվել է TMB սուբստրատ, որը ձևավորված իմունային համալիրը ներկել է երկնագույն, ապա ստոպ-ռեագենտի ավելացումից հետո՝ դեղին գույնով: Հետազոտվող նմուշներում գունավորման ինտենսիվությունն ուղիղ համեմատական է IgG հակամարմինների խտությանը: Ինչպես ստուգիչ, այնպես էլ հետազոտվող շիճուկներում լույսի ալիքի կլանումը չափվել է 450նմ ալիքի երկարության տիրույթում HUMAREADER սպեկտրոֆոտոմետրի միջոցով, որտեղ կիրառվել է 650նմ ալիքի երկարության դիֆերենցիալ ֆիլտր: Արդյունքները համեմատվել են ստանդարտ ստուգիչների հետ:

2.6 Մորֆոլոգիական եզրակացությունների ճշտության գնահատում

Ավշային հանգույցների և փայծաղի պատճենների բջջաբանական հետազոտության որակական ստուգումը կատարվել է ներլաբորատորիային եզրակացության ճշգրտության համակարգով, որը իրականացվում է լաբորատորիայում մշտապես: Ավշային հանգույցների և փայծաղի բոլոր պատճենները միաժամանակ հետազոտվել են 2 մասնագետների կողմից, արդյունքները համեմատվել և տարաձայնությունների դեպքում նաև քննարկվել են:

2.7 Համակարգչային վերլուծություն

Յուրաքնչյուր դեպքում վերլուծության են ենթարկվել նվազագույնը 100-200-ական բջիջներ տարբեր մեթոդների օգնությամբ, որոնք թույլ են տվել կատարել ծայրամասային արյան քսուկների, ավշային հանգույցների, փայծաղի կտրվածքների և պատճենների վերլուծություն, ինչպես առողջ, այնպես էլ հիվանդ խոզերի մոտ: Քսուկներում հաշվարկվել են արյան սպիտակ ձևավոր տարրերի, ինչպես նաև հիվանդության դինամիկայում հայտնաբերվող բջիջների տոկոսային հարաբերությունը:

Պատրաստուկների ուսումնասիրության համար կիրառվել է լուսային մանրադիտակ (REFLECTED LIGHT FLUORESCENCE MICROSCOPE L2001 Series User Guide), իսկ վերլուծությաունն իրականացվել է Labkit Standart v1.1en ծրագրի օգնությամբ:

2.8 Վիճակագրական վերլուծություն

Ստացված փորձարարական բոլոր տվյալները ենթարկվել են վերլուծության, մշակվել են վարիացոն վիճակագրության մեթոդներով, որտող վիճակագրական վերլուծության համար կիրառվել է “Excel” ծրագրային փաթեթի 13.0 տարբերակի “Տվյալների վերլուծության” բաժնի “Նկարագրական վերլուծության” ենթաբաժինը: Յուրաքանչյուր խմբում բոլոր ցուցանիշների համար որոշվել է միջին թվաբանականը (M), ստանդարտ շեղումը (σ) և միջինի ստանդարտ սխալը (m):

Պարամետրիկ ցուցանիշների համար տարբերության հավաստիության որոշումը կատարվել է ըստ Ստյուդենտի t չափանիշի: Ոչ պարամետրիկ ցուցանիշների համար տարբերության հավաստիության որոշումը կատարվել է ըստ Վիլկոքսոն-Մանն-Ուիթնիի U չափանիշի SPSS 13.0 ծրագրի օգնությամբ (SPSS, Inc., Chicago, IL):

Ուսումնասիրվող ցուցանիշների միջև կորելացիան որոշվել է “Excel” ծրագրով՝ Պիրսոնի r կորելացիայի (հարաբերակցության) գործակցի օգնությամբ: Կորրլացիայի գործակցի սխալը որոշվել է $m_r=\pm1-r^2/n$ բանաձևով, որտեղ n-ը դիտումների թիվն է: Սխալը չի գերազանցել կորելացիայի գործակցի արժեքի 1/3-ը: r-ի մինչև 0.3 արժեքի դեպքում կորելացիոն կապը համարվել է թույլ, 0.3-0.6-ի դեպքում՝ միջին, իսկ 0.6-ից բարձրը՝ ուժեղ: «-»-ը նշանակում է հակադարձ կորելացիոն կապ:

Գլուխ 3: ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐ

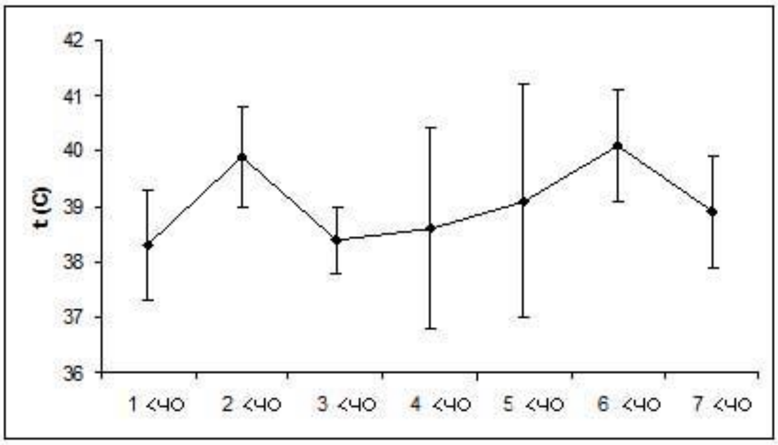
3.1 Խոզերի փորձարարական վարակումը ԽԱԺՎ-ով: Կլինիկական և ախտաանատոմիական հետազոտություններ

Խոզերի փորձարարական վարակումն իրականացվել է վիրուսի միջմկանային ներարկմամբ՝ հավասար չափաբաժիններով, որոնք հաշվարկվել են վիրուսի տիտրի որոշման հեմադսորբցիայի եղանակով: Միջմկանային վարակումը շատ քիչ է տարբերվում բնական ճանապարհով վարակումից: Նման վարակմանը բնորոշ է վիրուսի վաղ հայտնաբերումն արյան մեջ, ինչպես նաև հիվանդության գաղտնի շրջանի կրճատումը 2-4 օրով [Guinat et al., 2014]: Այս ամենը՝ վիրուսի չափաբաժնի ստանդարտացումը, հիվանդության և, հետևապես, փորձի տևողության կրճատումը, հնարավորություն են տալիս ԽԱԺ-ի փորձարարական մոդելավորման ընթացքում ավելի հաճախ կիրառել միջմկանային վարակումը:

Փորձարարական վարակման ընթացքը ոչնչով չի տարբերվել գրականության մեջ նկարագրված հիվանդության ընթացքից և 6-րդ կամ 7-8-րդ ՀՎՕ-ին հասել է ագոնալ փուլին [Gomez-Villamandos et al., 1997b]: Վարակումից հետո հիվանդության առաջին երկու օրերը ընթացել են առանց որևէ ախտանշանների, չնայած 2-րդ հետվարակային օրից սկսած գրանցվել է վիրեմիա (մինչև log 4-5 HADU/մլ): Այնուհետև հիվանդության 3-4-րդ օրերից նկատվել է ախորժակի բացակայություն, որը զուգորդվել է մարմնի արտաքին ծածկույթների ջերմաստիճանի բարձրացմամբ՝ մինչև 40-41°C, ակտիվության նվազմամբ, շնչառության դժվարեցմամբ: 5-6-րդ օրերին որոշ կենդանիների արտաթորանքում նկատվել է արյուն: Հիվանդության վերջնական փուլում (7-րդ օրվա սկզբում) կենդանիները ենթարկվել են էֆթանազիայի համաձայն համապատասխան ուղեցույցի (տես գլուխ 2-ում):

Ինչպես նշվեց վերևում հիվանդության վաղ ախտանշաններն են հանդիսանում ախորժակի բացակայությունը և ջերմաստիճանի բարձրացումը (նկար 1): Վարակումից 2-3 օր անց մաշկային ծածկույթում նկատվել են շատ փոքր՝ 1-2մմ, ինչպես նաև մինչև 10մմ տրամագծով արյունազեղումներ: Արյունազեղումները տեղակայված էին առջևի և հետին վերջույթների ներքին մակերեսներին, ականջների ծայրերին:

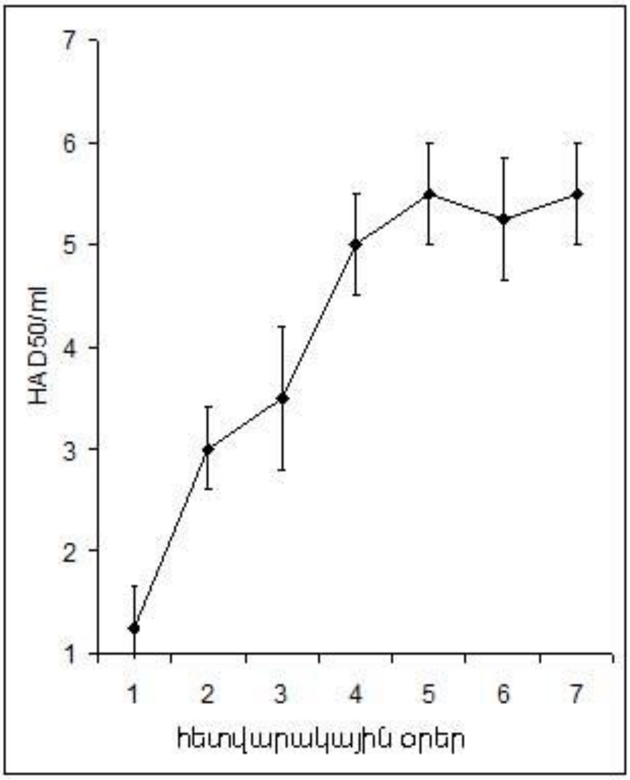
Արյունազեղումները նախ դրսևորվել են կետային և, ունենալով միաձուլվելու միտում, ավելի վառ արտահայտվել են հիվանդության 3-5-րդ օրերին (մուգ վարդագույնից մինչև մուգ մանուշակագույն երանգով): Այսպիսի ախտաբանական փոփոխությունները լավ հայտնի են ԽԱԺ-ի դեպքում [Anderson et al., 1987, McVicar et al., 1981]:



Նկար 1 - Խոզի մարմնի ջերմաստիճանային տատանումները ԽԱԺ-ի դինամիկայում:
Աբցիսների առանցք՝ հետվարակային օրեր (ՀՎՕ),
Օրդինատների առանցք՝ ջերմաստիճան:

Դիտվել են նաև վարքային փոփոխություններ՝ կենդանիները հաճախ պառկած էին ստվերում, շնչառությունը հաճախացած էր, դրսևորում էին արտահայտված անտարբերություն: Կենդանու շարժման ընթացքում նկատվել է հետին վերջույթների թուլություն և երերուն քայլվածք: Կենդանու վարքի դրսևորման այսպիսի շեղումները, որոնք նկարագրվում են մեր կողմից, նույնպես հայտնի են բավականին վաղուց [Wilkinson et al., 1980]: Այսպիսով, մեր կողմից իրականացված փորձերում հիվանդության ընթացքում դրսևորված կլինիկական ախտանշանները ոչնչով չեն տարբերվում գիտական գրականությունում նշված տվյալներից:

Ինչպես երևում է նկար 2-ից բոլոր վարակված կենդանիների արյան պլազմայում վիրուսի հեմադսորբցիոն տիտրերեն սկսել են արտահայտվել վարակումից 2-3 օր անց: Որոշ կենդանիների մոտ վիրեմիան սկսել է նկատվել հետվարակային առաջին օրվա վերջում: Արյան պլազմայում վիրուսի տիտրերի առավելագույն արժեքները գրանցվել են հիվանդության 4-5-րդ օրերեն (4,25-5,0 $\log_{10}$ HAD50) և պահպանվել են անփոփոխ մինչև հետվարակային 6-7-րդ օրը:



Նկար 2 - Վիրուսի հեմադսորբցիոն տիտրերը

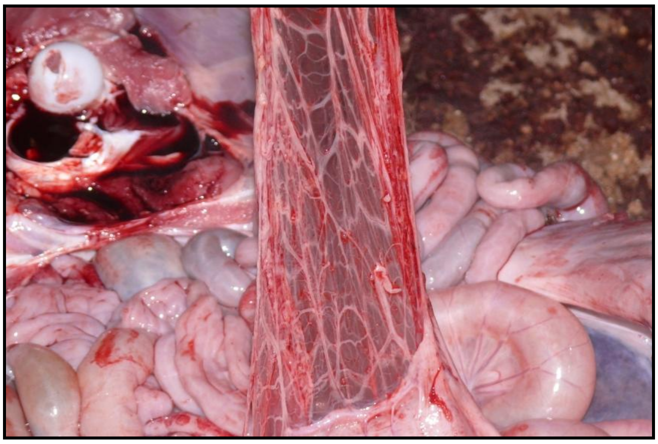
ԽԱԺ-ով վարակված խոզերի արյան մեջ:

Աբցիսների առանցք՝ վարակի տևողությունն արտահայտված օրերով,

Օրդինատների առանցք՝ վիրուսի տիտրն արտահայտված $\log_{10}$ $HADU_{50}$/մլ միավորով:

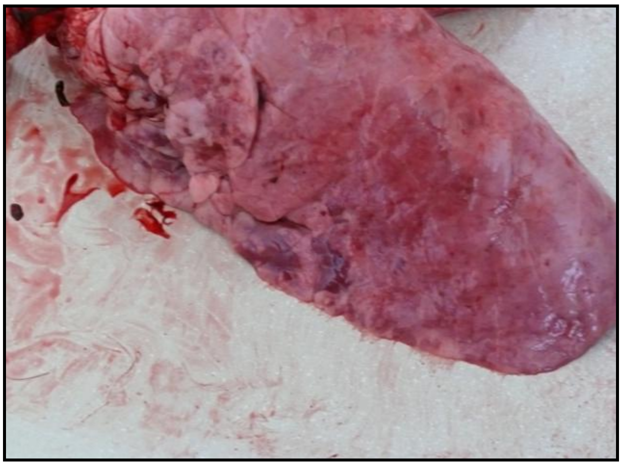
Սուր ԽԱԺ-ի դինամիկայում մեր կողմից նկատվել են ինչպես լավ հայտնի, այնպես էլ համեմատաբար հազվագյուտ և քիչ հայտնի ախտաանատոմիական փոփոխություններ [Karalova et al., 2015]:

Խոզերի հերձման ժամանակ հայտնաբերվել են բազմաթիվ արյունազեղումներ լործաթաղանթներում և շճաթաղանթներում, ինչպես նաև որովայնի և կրծքի խոռոչների օրգաններում: Լավ նկատելի էին բազմաթիվ արյունազեղումներ նաև միջընդերքում (նկար 3): Ավշային հանգույցները մեծացած էին և այնտեղ հայտնաբերվել են ներսփռված արյունազեղումներ: Ընդերային ավշային հանգույցներում հայտնաբերվել են փոփոխություններ, արդեն իսկ գրականությունում լավ նկարագրված, ինչպիսիք են ավշային հանգույցի չափերի մեծացումը, շոշափելիս փափկությունը և արտաքնապես հեմատոմաներ հիշեցնող մուգ բալագույն/կապույտ երանգը:



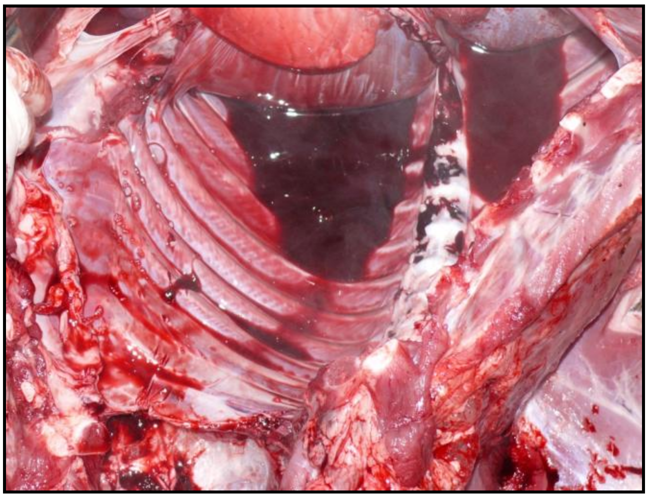
Նկար 3 - Խոզի միջընդերքն արյունազեղումներով (7-րդ ՀՎՕ):

Փայծաղը ծավալով մեծացած էր (երբեմն մի քանի անգամ), կակղանը փափկած էր, փխրուն, ուներ մուգ կարմիր երանգ և լցված էր արյունով: Լյարդը նույնպես մեծացած էր և արյունալցված: Թոքերը փքված էին, երբեմն նկատվել է շճային այտուց: Թոքերում հաճախ տեսանելի էին եզակի արյունազեղումներ: Արյունազեղումները հաճախ հայտնաբերվել են թոքերի եզրերում (նկար 4):



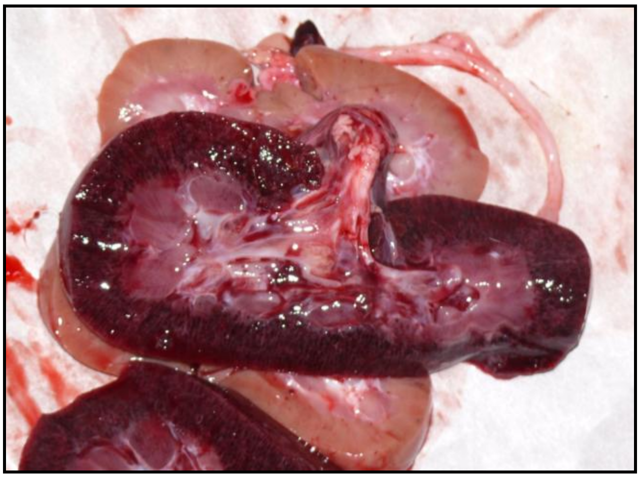
Նկար 4 - Թոքային արյունազեղումներ (7-րդ ՀՎՕ):

Կրծքային, որովայնային և պերիկարդիալ խոռոչներում հայտնաբերվել է զգալի քանակությամբ էքսուդատ, հաճախ ֆիբրինային մակարդուկներով (էքսուդատի գույնը տատանվում էր դեղնակարմրավուն երանգից մինչև մուգ կարմիր) (նկար 5):



Նկար 5 - Էքսուդատի կուտակում կրծքի խոռոչում (7-րդ ՀՎՕ):

Երիկամները ծավալով մեծացած էին, արյունալցված, ծածկված արյունազեղումների բազմաթիվ օջախներով, երբեմն առկա էին նաև տարածուն արյունազեղումներ (նկար 6):



Նկար 6 - Ախտահարված երիկամը արյունազեղումներով (7-րդ ՀՎՕ):

Որոշ խոզերի մոտ նկատվել է սրտի չափերի մեծացում: Պերիկարդը հաճախ լցված էր մուգ կարմիր երանգի 100-150մլ էքսուդատով: Երբեմն հայտնաբերվել են արյունազեղումներ անմիջապես սրտամկանում (նկար 7):

Նկար 7 - Արյունազեղումներ սրտամկանում (7-րդ ՀՎՕ):

Մեր կողմից իրականացված հետազոտությունների ընթացքում բազմիցս հայտնաբերվել են արյունազեղումներ նաև մկանային հյուսվածքներում՝ հատկապես վերջույթների (նկար 8): Արյունազեղումներ հայտնաբերվել են նաև հետին վերջույթների խոշոր հոդերում: Կարևոր է նշել, որ հեմարտրոզ հայտնաբերվել է ոչ միայն ծնկային հոդում (առավել հաճախակի տեղայնացում), այլ նաև մյուս խոշոր հոդերում, օրինակ, կոնք-ազդրային հոդում:

Նկար 8 - Արյունազեղումներ մկանային հյուսվածքում (7-րդ ՀՎՕ):

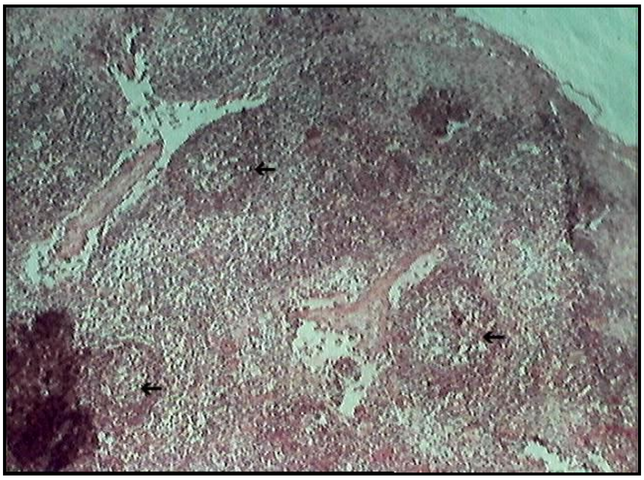
3.1.1 Ավշային հանգույցների ախտաբանությունը

Հերձման արդյունքում ԽԱԺ-ի վաղ փուլերում որոշ ավշային հանգույցներում հայտնաբերվել են արյունազեղումներ (սկսած հիվանդության 3-րդ օրից): Հիվանդության ավելի ուշ շրջանում արդեն ախտահարված էին ավշային հանգույցների մեծ մասը:

Ախտահարված ավշային հանգույցներն ունեին մուգ կապույտ երանգ, իսկ լայնական կտրվածքում նկատելի էին կետային կամ միաձուլված արյունազեղումներ (նկար 9): Մարմնական և էնդերային ավշային հանգույցների ախտաանատոմիական հետազոտություններում հայտնաբերված փոփոխություններն սկզբում բնութագրվել են սերոզ, ապա սերոզ-հեմոռագիկ և հեմոռագիկ լիմֆադենիտով:

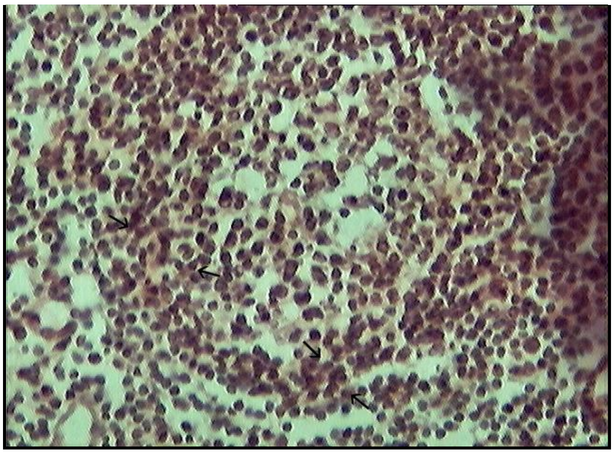
Նկար 9 - Ախտահարված ավշային հանգույց՝ զանգվածային արյունազեղումներով:

Ավշային հանգույցների հյուսվածաբանական հետազոտություններում լավ տեսանելի էին ավշային ֆոլիկուլները բազմացման կենտրոններով (նկար 10):



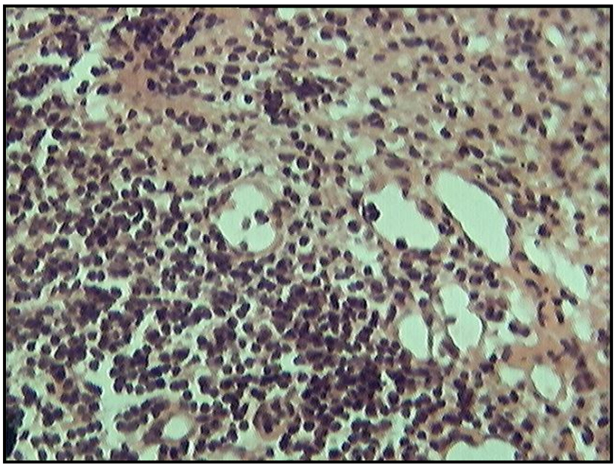
Նկար 10 - Ավշային ֆոլիկուլ բազմացման կենտրոնով, օբ x 4, օկ. x 10
(բազմացման կենտրոնները նշված են սլաքներով):
Պատրաստուկը ներկվել է հեմատոքսիլին-էոզինով:

3-րդ ՀՎՕ-ում ավշային հանգույցների մանրադիտակային հետազոտությունների արդյունքում արդեն հայտնաբերվել են ախտաբանական փոփոխություններ: Առաջնային ախտաբանական փոփոխությունները բնութագրվել են էրիթրոցիտների ներթափացման և պարենքիմային բջիջների նվազման պատկերով (նկար 11):



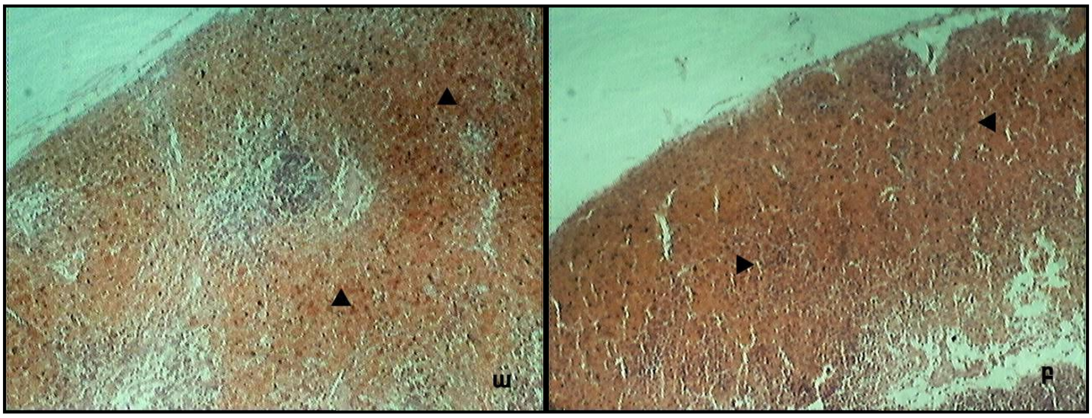
Նկար 11 - Ախտահարված ավշային հանգույցը հիվանդության 3-րդ օրը, օբ x 25, օկ. x 10 (էրիթրոցիտների ներթափանցումը նշված է սլաքներով): Պատրաստուկը ներկվել է հեմատոքսիլին-էոզինով:

Պարենքիմայում ավելացել էին ախտահարված և քայքայված բջիջների թիվը (նկար 12):



Նկար 12 - Ախտահարված բջիջներն ավշային հանգույցում, օբ x 25, օկ. x 10: Պատրաստուկը ներկվել է հեմատոքսիլին-էոզինով:

Հիվանդության ավելի ուշ փուլերում ավշային հանգույցներում հայտնաբերվել է հեմոռագիկ լիմֆադենիտ (նկար 13 ա, բ):



Նկար 13 - Հեմոռագիկ լիմֆադենիտ հիվանդության 4-րդ (ա) և 6-րդ (բ) օրը, օբ x 4, օկ. x 10 (հեմոռագիաները նշված են սլաքներով)

Պատրաստուկը ներկվել է հեմատոքսիլին-էոզինով:

Արյունազեղումների ինտենսիվության մեծացմանը զուգահեռ հիվանդության վերջնական փուլում տարբեր աստիճանով ախտահարված էին ավշային հանգույցների 60 %-ից ավելին: Որոշ ավշային հանգույցներում հանդիպել է նաև հիպերպլազիա, որը հավանաբար հանդիսանում է փոխհատուցողական ռեակցիա: Որոշ դեպքերում հիպերպլազիան ավշային ֆոլիկուլների դատարկման հետևանքով փոխարինվում էր հիպոպլազիայով: Ավշային ֆոլիկուլներում նույնպես նկատվել են արյունազեղումներ:

Այսպիսով, մեր կողմից կատարված աշխատանքում ցույց է տրված, որ խոզերի աֆրիկյան սուր ժանտախտի ամենավաղ փուլերից սկսած (2-3-րդ օր) առաջանում են ավշային հանգույցների ախտահարումներ՝ կետային, իսկ հետագայում զանգվածային արյունազեղումների տեսքով: Նկարագրվել է նաև ավշային ֆոլիկուլների հիպերպլազիա, որն ավելի ուշ փուլերում լիմֆոիդ բջիջների արտամղման հետևանքով փոխարինվել է հիպոպլազիայով:

3.1.2 Լիմֆոգրամ

Լիմֆո-միելոիդային համալիրն իրենից ներկայացնում է հյուսվածքների և օրգանների համակարգ, որոնց պարենքիման կազմված է մեզենքիմային ծագման բջիջներից: Այն բաղկացած է ոսկրածուծից, թիմուսից, փայծաղից, ավշային հանգույցներից, աղիների լիմֆոիդ հյուսվածքից և շարակցական հյուսվածքից: Համալիրի գործառույթային նշանակությունն է՝ արյունաստեղծման գործընթացի ապահովումը (միելոպոեզ) և իմունային համակարգի բջիջների ձևավորումը (լիմֆոպոեզ): Այս համալիրի հյուսվածքների և օրգանների շարքում կան իսկական լիմֆոիդ կազմավորումներ, որտեղ իրականանում է միմիայն լիմֆոպոեզը (թիմուս, ավշային հանգույցներ, աղիների լիմֆոիդ հյուսվածք) և խառը կազմավորումներ, որոնք ապահովում են և՛ լիմֆոպոեզը, և՛ միելոպեզը (ոսկրածուծ, փայծաղ):

Իմունային համակարգի օրգաններն իրենց մորֆոլոգիական հատկանիշներով նույնականացվում են լիմֆոիդ օրգանների հետ, քանի որ նրանց հիմնական բջիջները համարվում են լիմֆոցիտները և նրանց նախորդները: Իմունային համակարգի օրգանները ենթաբաժանվում են կենտրոնականի և ծայրամասայինի: Կենտրոնական օրգաններ են համարվում ոսկրածուծը, թռչունների մոտ Bursa fabricii-ն և նրա անալոգը կաթնասունների մոտ, ինչպես նաև թիմուսը (ուրցագեղձը): Ծայրամասային օրգաններին են պատկանում փայծաղը, ավշային հնագույցները և ողջ օրգանիզմում տարածված և տարբերակման տարբեր փուլերում գտնվող լիմֆոցիտների մեծաթիվ կուտակումները [http://chem21.info/info/100608/]:

Տարբեր տեղակայում և մասնագիտացում ունեցող լիմֆոիդ օրգանների կողմից օրգանիզմում բորբոքային գործընթացների նկատմամբ զարգացող պատասխան ռեակցիաների օրինաչափությունների ուսումնասիրությունը կօգնի հասկանալ իմունոկոմպետենտ օրգաններում բջջահյուսվածքային փոխազդեցությունների մեխանիզմները: Այդ մեխանիզմների կառավարումը կարող է թողնել չեզոքացնող, դետոքսիֆիկացնող ազդեցություն ախտաբանական (բորբոքային) գործընթացի վրա: Այս ամենը նաև թույլ կտա օպտիմալացնել մոտեցումները բուժման գործընթացում: Այսպիսով, հասկանալի է դառնում, որ իմունային համակարգի ծայրամասային օրգանները հանդիսանում են այն վայրերը, որտեղ հանդիպում են հակածինները իմունոկոմպետենտ բջիջների հետ: Այստեղ նաև տեղի է ունենում հակածնի ճանաչումը, իմունոկոմպետենտ բջիջների փոխազդեցությունը, նրանց պրոլիֆերացիան (կլոնային էքսպանսիա), հակածին-կախյալ տարբերակումը: Հետևապես, այստեղ տեղի է ունենում յուրահատուկ իմուն պատասխանի զարգացումը [Фрейдлин, 1998]:

Այս գլխում մենք ներկայացնելու ենք սուր ԽԱԺ-ի դինամիկայում ավշային հանգույցներում տեղի ունեցող փոփոխությունները: Լիմֆոիդ օրգաններում այդ կարևորագույն փոփոխություններից մեկը հանդիսանում է ավշային հանգույցների բջջային պոպուլյացիայի կազմի փոփոխությունը՝ լիմֆոգրամը: ԽԱԺ-ի դեպքում խոզերի ամբողջական լիմֆոգրամն առաջին անգամ ուսումնասիրվել և ներկայացվել է մեր կողմից [Zakaryan et al., 2015]: Ավշային հանգույցում բջջային պոպուլյացիայի կազմը ներկայացնող տվյալները բերվում են աղյուսակ 1-ում:

Ինչպես երևում է աղյուսակ 1-ից առողջ խոզերի ավշային հանգույցների բջջային պոպուլյացիայի ամենահիմնական բջիջները լիմֆոցիտներն են, որոնք լիմֆոբլաստների հետ միասին կազմում են ողջ կորիզավոր բջիջների մոտ 85%-ը: Կորիզավոր բջիջների 11.5%-ը կազմում են միոլոիդ շարքի բջիջները (միելոիդ բջիջներ, մետամիելոցիտներ, էոզինոֆիլների և նեյտրոֆիլների տարբեր ձևեր և բազոֆիլներ): Բջիջների մոնոցիտային շարքը կազմում է 2%-ը, իսկ կորիզավոր էրիթրոիդ բջիջները՝ 1.5%-ից էլ քիչ:

ԽԱԺ-ի զարգացման վաղ փուլերում լիմֆոցիտների քանակը ավելանում է (ոչ արժանահավատ), իսկ փորձարարական վարակման 5-րդ օրից սկսած մինչև վերջին օրը՝ նվազում: Հիվանդության 6-7-րդ օրերին լիմֆոցիտների քանակությունը 2 անգամ արժանահավատ նվազում է ստուգիչ խմբի ցուցանիշների համեմատ: Ավշային հանգույցների բջջային պոպուլյացիայում վարակի 3-րդ օրից սկսած հայտնաբերվում են ատիպիկ լիմֆոցիտներ: ԽԱԺ-ի ժամանակ ատիպիկ լիմֆոցիտնեն առաջին անգամ հայտնաբերվել են բջջի կենսաբանության և վիրուսաբանության լաբորատորիայում տարվող հետազոտությունների արդյունքում [Karalova et al., 2011b, Karalyan et al., 2012b]: Մինչև հիվանդության վերջին օրն այդ ատիպիկ լիմֆոցիտները հայտնաբերվում են, այն էլ աճող քանակություններով: Հիվանդության վաղ փուլերում բջջային պոպուլյացիայում նկատվում է լիմֆոբլաստների նվազման միտում: Հիվանդության ողջ ընթացքում բազոֆիլների պոպուլյացիան մնում է գրեթե անփոփոխ: Նեյտրոֆիլներին բնորոշ է պոպուլյացիայի երիտասարդացումը (վարակի 5-րդ օրից սկսած), որտեղ դիտվում է ցուպիկակորիզավոր բջիջների ավելացում, ի տարբերություն սեգմենտակորիզավոր նեյտրոֆիլների կայուն ցուցանիշների: Գրեթե միաժամանակ (վարակի 6-րդ օրից սկսած) կտրուկ ավելանում է նեյտրոֆիլների ամենավաղ մորֆոլոգիապես ճանաչելի նախորդների՝ միելոիդ բջիջների, քանակությունը: Սա անկասկած նշան է հանդիսանում պոպուլյացիայի երիտասարդացման (վերականգնողական տեղաշարժ), որը բնորոշ է ԽԱԺ-ի որոշ ձևերին: Նմանատիպ գործընթացներ տեղի են ունենում նաև էոզինոֆիլների պոպուլ-

Աղյուսակ 1

Խոզի ավշային հանգույցի բջջային կազմը ստուգիչ խմբում և ԽԱԺ-ի դինամիկայում

Բջիջներ	Ստուգիչ	2-րդ ՀՎՕ	3-րդ ՀՎՕ	4-րդ ՀՎՕ	5-րդ ՀՎՕ	6-րդ ՀՎՕ	7-րդ ՀՎՕ
Մոնոցիտներ	1.1±0.3	0.3±0.05	0.2±0.01	0.7±0.2	2.3±0.7	1.6±0.6	5.0±1.3**
Մոնոբլաստներ	0.9±0.2	0.1±0.01	0.1±0.01	0.4±0.1	1.1±0.3	0.8±0.2	0.2±0.08
Լիմֆոցիտներ	83.0±6.4	91.1±8.3	90.5±5.8	92.7±10.3	67.0±7.5	37.0±9.6*	42.6±5.8*
Ատիպիկ լիմֆոցիտներ	-	-	0.1±0.01	0.1±0.01	0.3±0.1**	0.5±0.2**	0.8±0.2**
Լիմֆոբլաստներ	1.9±0.4	0.5±0.1***	0.5±0.1***	0.3±0.02***	1.0±0.2	2.2±0.7	1.0±0.4
Միելոիդ բջիջներ	4.3±1.1	4.0±0.9	3.7±0.7	2.4±0.7	3.4±0.6	10.6±1.6**	18.5±1.4**
Մետամիելոցիտներ	2.5±0.9	0.5±0.1*	0.5±0.1*	0.3±0.07*	2.6±0.9	2.7±0.7	3.8±0.8
Ցուպիկակորիզավոր նեյտրոֆիլներ	1.2±0.4	0.5±0.2	1.5±0.3	0.3±0.08***	3.4±1.4***	4.9±1.6**	3.9±1.1***
Սեգմենտակորզավոր նեյտրոֆիլներ	0.8±0.1	0.8±0.2	1.0±0.2	0.2±0.01	1.0±0.3	1.2±0.3	1.2±0.4
Մետամիելոցիտային էոզինոֆիլներ	0.7±0.1	0.5±0.1	0.5±0.2	0.1±0.01	4.3±1.2**	8.4±0.7**	0.4±0.1
Էոզինոֆիլներ	1.5±0.3	1.0±0.2	1.0±0.3	1.6±0.3	3.1±0.9	11.8±2.9**	1.6±0.5
Բազոֆիլներ	0.5±0.1	0.3±0.05	0.1±0.02	0.2±0.01	0.4±0.1	1.1±0.4	0.2±0.06
Կորիզավոր էրիթրոիդ բջիջներ	1.4±0.1	0.5±0.1	0.7±0.1	0.7±0.1	10.1±2.4**	17.0±3.0**	20.7±3.4**

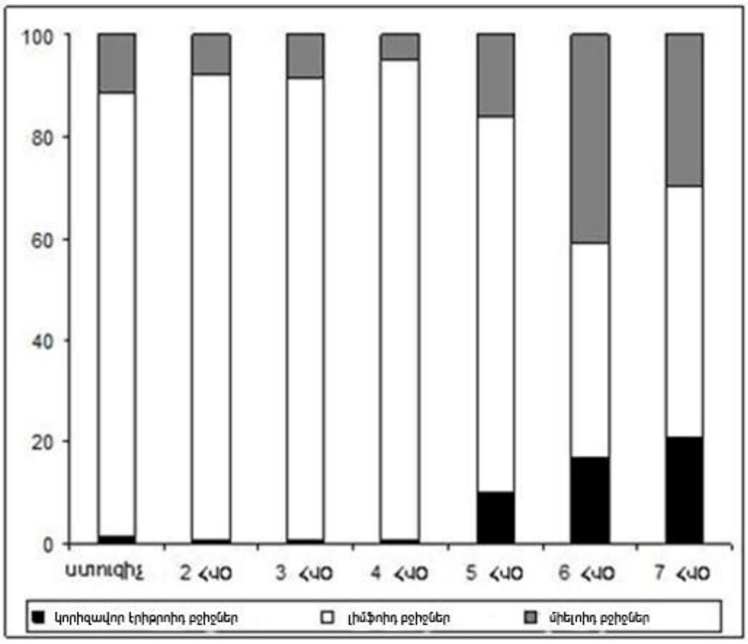
* արժանահավատ փոքր է ստուգիչ խմբից ($p<0.05$-$p<0.01$)

** արժանահավատ մեծ է ստուգիչ խմբից ($p<0.05$-$p<0.01$)

*** միտում ($p<0.1$)

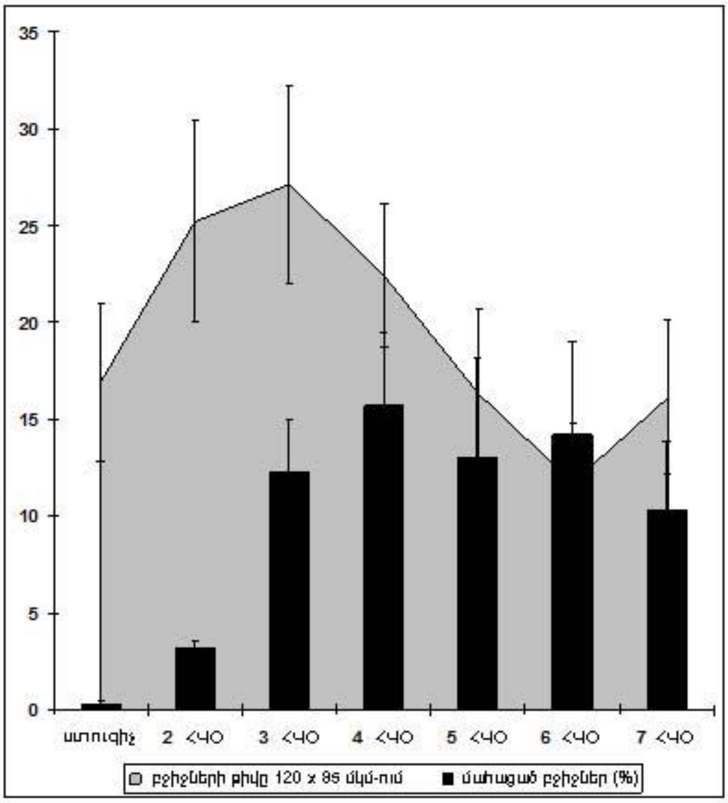
յացիայում, սակայն այստեղ ավելանում է հասուն ձևերի քանակությունը: Սա պայմանավորված է ինչպես հասուն էոզինոֆիլների ցածր զգայնությամբ ԽԱԺ-ի վիրուսի նկատմամբ, այնպես էլ վերականգնողական տեղաշարժով (որը հավանաբար բնորոշ է ողջ միելոիդ պոպուլյացիային) [Gómez-Villamandos et al., 1997b]:

Էրիթրոիդ շարքի կորիզավոր բջիջների պոպուլյացիան վարակի 5-րդ օրից սկսած արժանահավատորոն ավելանում է: Նրա մասնաբաժինը ավշային հանգույցի ողջ բջջային պոպուլյացիայի մեջ աճում է ավելի քան 10 անգամ: Այս աճը տեղի է ունեում ի հաշիվ ավշային հանգույցի հիմնական բջիջների՝ լիմֆոցիտների քանակի նվազման, ինչպես նաև էիրթրոպոեզի խանգարման, մասնավորապես, էիրթրոցիտների հասունացման խանգարման [Karalova et al., 2014]: Այս խանգարման հետևանքով ոսկրածուծից արտազատվում են էրիթրոիդ շարքի մեծաքանակ կորիզավոր բջիջներ, որոնց մի մասը պահվում են ֆիլտրող կառույցներում, ինչը բնորոշ է ավշային հանգույցին: Այս ամենի հետ միաժամանակ հետվարակային 6-7-րդ օրերին (հիվանդության վերջնական փուլ) տեղի է ունենում միելոիդ բջիջների քանակության զգալի աճ: Լիմֆոիդ, միելոիդ և էիրթրոիդ պոպուլյացիաների փոփոխությունների տոկոսային հարաբերությունները բերվում են նկար 14-ում:



Նկար 14 - Հիմնական կորիզավոր բջիջների պոպուլյացիաների հարաբերակցությունը: Աբցիսների առանցք՝ հետվարակային օրեր, Օրդինատների առանցք՝ բջիջների տոկոսը ընդհանուր պոպուլյացիայում:

Ավշային հանգույցներում բջիջների պոպուլյացիոն կազմի փոփոխությունների հետ միաժամանակ տեղ է ունենում նաև բջիջների կենսունակության և նրանց ընդհանուր քանակության փոփոխություններ: Այս հետազոտությունների արդյունքները բերվում են նկար 15-ում:



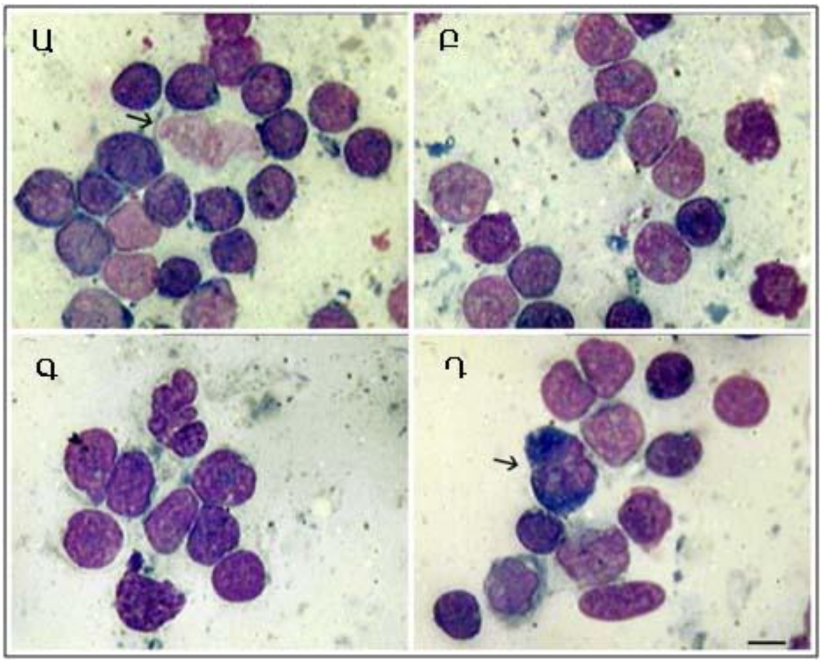
Նկար 15 - Ավշային հանգույցի միավոր մակերեսում
կենսունակ և ոչ կենսունակ բջիջների ընդհանուր քանակությունը:
Աբցիսների առանցք՝ հետվարակային օրեր,
Օրդինատների առանցք՝ բջիջների թիվը համապատասխան տեսադաշտում:

Ինչպես երևում է 15-րդ նկարից ավշային հանգույցում բջիջների ընդհանուր քանակությունը միավոր մակերեսում ունեցել է աճի միտում ($p<0.1$) հիվանդության վաղ փուլերում (վարակից 2-3 օր անց): Հիվանդության վերջնական փուլում կորիզավոր բջիջների քանակությունը միավոր մակերեսում նվազել է մինչև ստուգիչ արժեքները:

Հաշվի առնելով աղյուսակ 1-ի տվյալները, կարելի է ենթադրել, որ այդ աճը պայմանավորված է հասուն լիմֆոցիտների աճող պոպուլյացիայիով: Հիվանդության 5-րդ օրից սկսած կորիզավոր բջիջների ընդհանուր քանակությունը նվազելով հասնում է ստուգիչ արժեքներին: Այսպիսի տատանումների հիմնական պատճառ է կրկին հանդիսանում հասուն լիմֆոցիտների քանակական փոփոխությունը: Հետվարակային 2-րդ օրից սկսած գրանցվել է ոչ կենսունակ բջիջների քանակական աճ (տարբերությունը ստուգիչ խմբի հետ արժանահավատ է սկսած 3-րդ օրից մինչև փորձի ավարտը – $p<0.01$-$p<0.001$): Վարակից 3 օր անց անկենսունակ բջիջները կազմել են ընդհանուր պոպուլյացիայի 10%-ը:

Ելնելով վերը նշվածից կարելի է եզրակացնել, որ կենսունակ կորիզավոր բջիջների ընդհանուր քանակությունն ավշային հանգույցի միավոր մակերեսում հիվանդության ուշ փուլերում (5-7-րդ օրեր) ունի նվազման միտում ($p<0.1$):

Առողջ խոզերի ավշային հանգույցների պատճենների ուսումնասիրության արդյունքում պարզ երևում է, որ ավշային հանգույցի բջջային պոպուլյացիայի հիմնական բջիջները լիմֆոցիտներն են: Այդ պոպուլյացիայում քիչ թվով, բայց հանդիպում են նաև լիմֆոբլաստներ, միելոիդ բջիջներ և էրիթրոիդ բջիջներ (նկար 16):



Նկար 16 - Առողջ խոզերի ավշային հանգուցի պատճեններ:

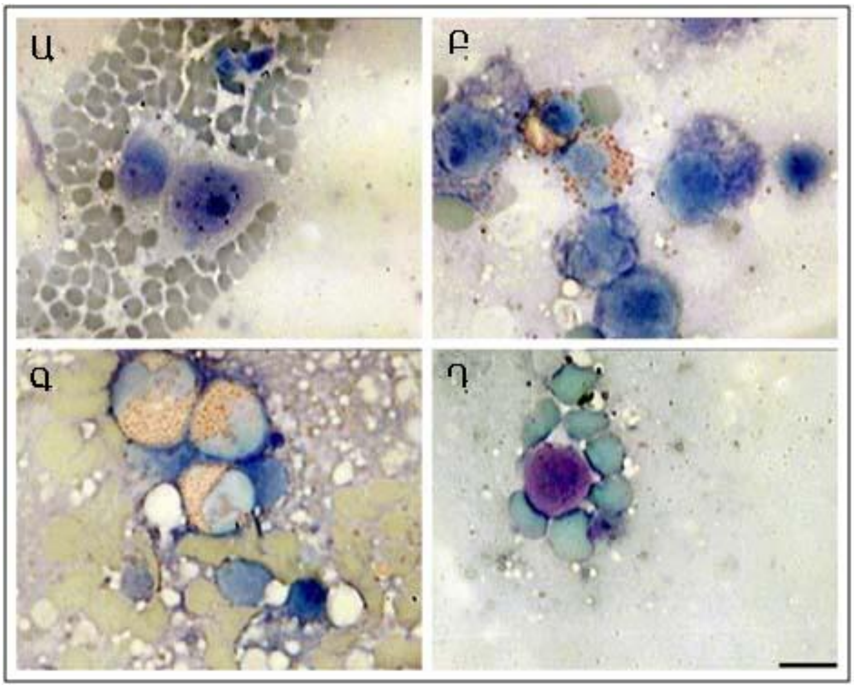
Ա – Հասուն լիմֆոցիտներով շրջապատված միելոիդ բջիջ (նշված է սլաքով):

Բ, Գ – Լիմֆոցիտներ և լիմֆոբլաստներ (կորիզակ պարունակող բջիջներ):

Դ – Հասուն լիմֆոցիտներով շրջապատված բազոֆիլային էրիթրոբլաստ (նշված է սլաքով):

Պատճենները ներկվել են ըստ Գիմզայի, մասշտաբը՝ 10 մկմ:

ԽԱԺ-ի դինամիկայում ավշային հանգույցների պատճենների ուսումնասիրությունների արդյունքում գրանցվել է հասուն լիմֆոցիտների թվաքանակի նվազում՝ լիմֆոպենիա (մոտավորապես 2 անգամ): Հիվանդության ընթացքում զարգացող լիմֆոպենիային զուգահեռ ավելանում է էոզինոֆիլների թիվը: Վարակի ընթացքում նկատվում է ԽԱԺ-ին բնորոշ հեմադսորբցիա (նկար 17):



Նկար 17 - Ավշային հանգույցի պատճենները ԽԱԺ-ի դինամիկայում:

Ա – Լիմֆոբլաստ (կորիզակ պարունակող բջիջ) և լիմֆոցիտ:

Նկատվում է ԽԱԺ-ին բնորոշ հեմադսորբցիա:

Բ – Լիմֆոցիտներ և լիմֆոբլաստներ, իսկ կենտրոնում 2 էոզինոֆիլ:

Գ – 3 էոզինոֆիլներ և փոքր լիմֆոցիտներ:

Դ – Հեմադսորբցիա լիմֆոցիտի մակերեսին:

Պատճենները ներկվել են ըստ Գիմզայի, մասշտաբը՝ 10 մկմ:

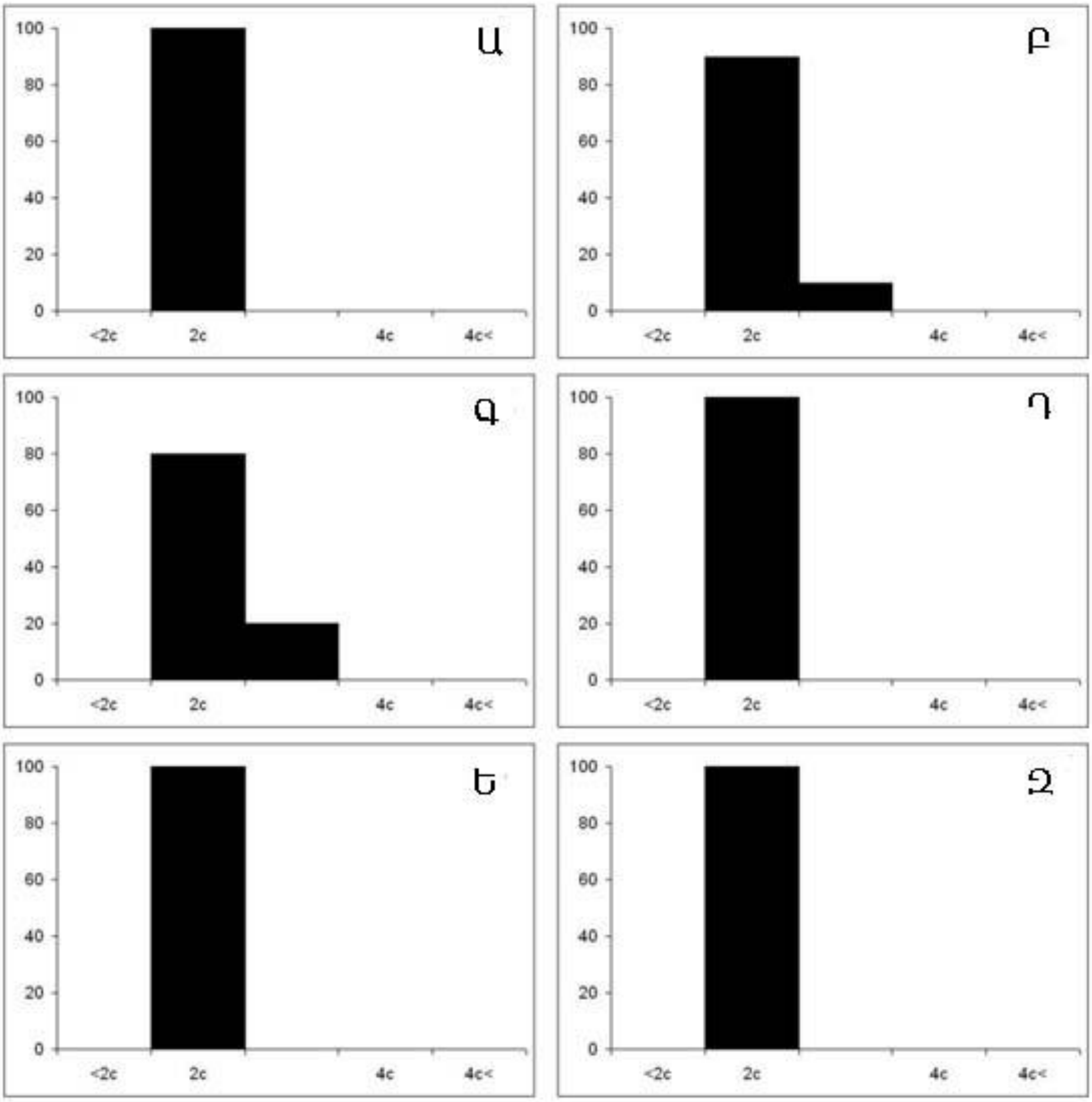
(բոլոր պատճեններում նկատվում է պանցիտոպենիա (վերաբերում է կորիզավոր բջիջներին) ի հաշիվ լիմֆոպենիայի զարգացման)

3.1.3 Ավշային հանգույցի լիմֆոցիտների և լիմֆոբլաստների կորիզային ԴՆԹ-ի, սպիտակուցների քանակական փոփոխությունները: Բջիջների մորֆոլոգիական հետազոտություն

Մեր աշխատանքի հաջորդ փուլում ուսումնասիրել ենք հետազոտվող բջիջների՝ լիմֆոցիտների և լիմֆոբլաստների բջջաբանական և մորֆոֆունկցիոնալ փոփոխությունները: Այդ նպատակով կիրառվել է բջջասպեկտրոֆոտոմետրիայի մեթոդը (բջջում պարունակվող ԴՆԹ-ի՝ ներկված ըստ Ֆյոլգենի, և սպիտակուցների՝ ներկված նաֆթոլ դեղինով, քանակական չափումեր):

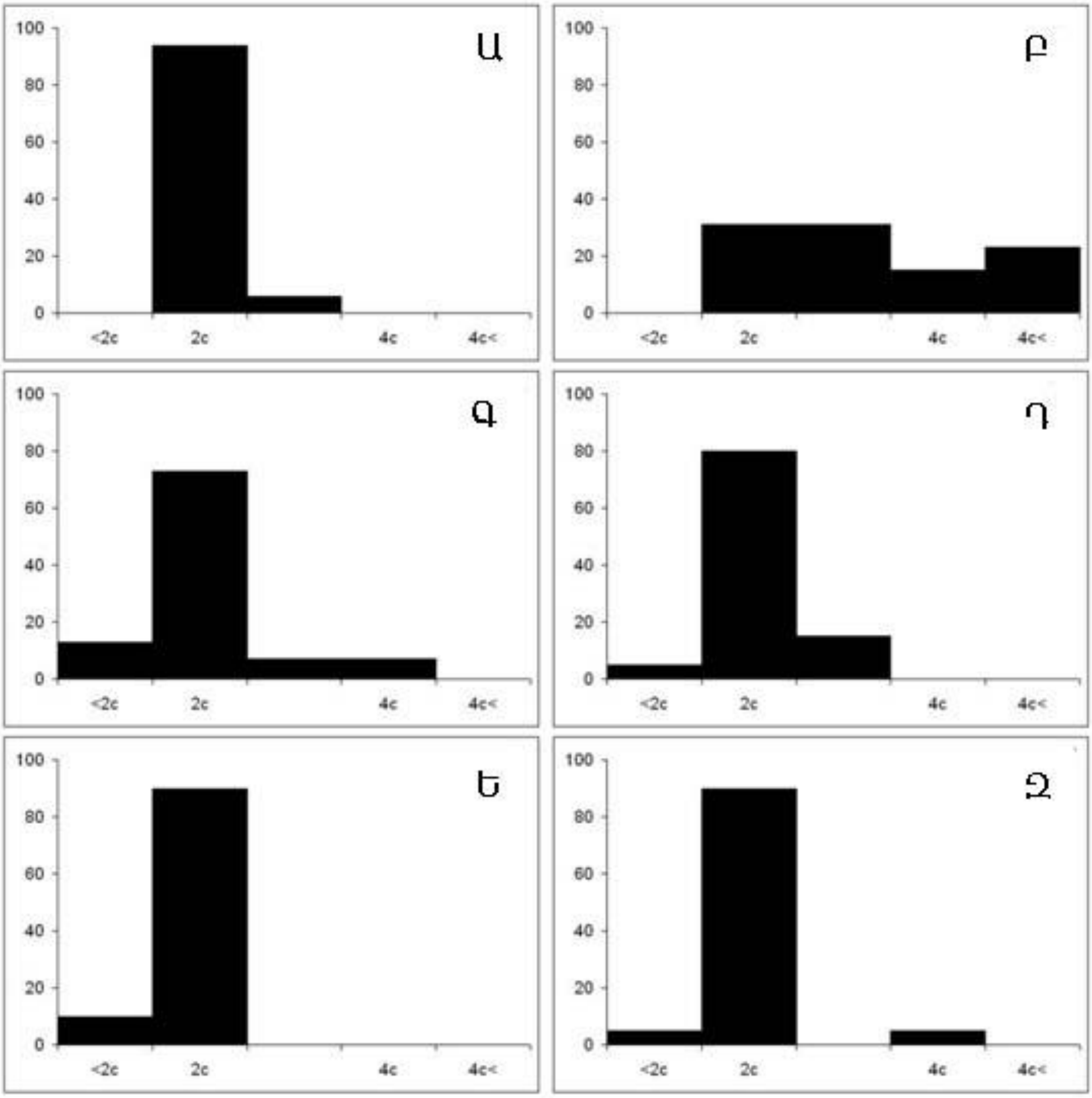
Ինչպես երևում է նկար 18-ում առողջ խոզերի ավշային հանգույցների լիմֆոցիտները դիպլոիդ են: ԽԱԺ-ի վաղ փուլերում լիմֆոցիտների պոպուլյացիայում հայտնվում են հիպերդիպլոիդ բջիջներ, ինչը համապատասխանում է միտոտիկ ցիկլի S փուլին: Հիպերդիպլոիդ լիմֆոցիտների հայտնվելու պատճառ կարող է հանդիսանալ ինչպես օրգանիզմի ռեակցիան վիրեմիայի նկատմամբ (որը գրանցվում է արդեն վարակից 24-48 ժամ անց՝ տես վերևում), այնպես էլ ԽԱԺ-ի վիրուսի ուղղակի ազդեցությունը, որն առաջ է բերում ախտահարված բջիջների կորիզային ԴՆԹ-ի պրոլիֆերացիա [Enjuanes et al., 1977, Nascimento et al., 2012]: Երրորդ տարբերակը դա վիրուսի վերարտադրությամբ բջջային ԴՆԹ-ի կրկնապատկման դիմակավորումն է (վիրուսային գործարանները, որոնք պարունակում են զգալի քանակությամբ ԴՆԹ և տեղակայվում են ախտահարված բջիջների կորիզների կողքին): Վերջինը կարելի է համարել ոչ հիմնավոր, քանի որ մեր կողմից օգտագործված հեռուստատեսային ուղիղ բջջասպեկտրոֆոտոմետրիայի մեթոդն, ի տարբերություն հոսքային բջջաֆոտոմետրիայի, հնարավորություն է տալիս տեսանելիորեն տարբերակել վիրուսային գործարանները կորիզային ԴՆԹ-ից:

Հիվանդության ավելի ուշ փուլերում (4-6-րդ օրեր) հիպերդիպլոիդ լիմֆոցիտներն անհետանում են: Սա մեզ թույլ է տալիս հակվելու նրանց հայտնվելու վերաբերյալ վերևում նշված առաջին տարբերակին՝ օրգանիզմի ռեակցիային վիրեմիայի նկատմամբ: Եթե հիպերդիպլոիդ բջիջները հայտնվեին վիրուսի ուղղակի ազդեցությամբ կամ նրա վերարտադրության շնորհիվ, ապա նրանք կպահպանվեին մինչև վարակի ավարտը և կգրանցվեր նրանց քանակական աճ:



Նկար 18 - Ստուգիչ խմբում և ԽՍԺ-ի դինամիկայում խոզերի ավշային հանգույցների լիմֆոցիտների կորիզների բաշխումը ըստ ԴՆԹ-ի պլոիդության դասերի:
Ա – Ստուգիչ խումբ, Բ – 2-րդ ՀՎՕ, Գ - 3-րդ ՀՎՕ, Դ - 4-րդ ՀՎՕ, Ե - 5-րդ ՀՎՕ, Զ - 6-րդ ՀՎՕ:

Աբցիսների առանցք՝ պլոիդության դասերը ըստ ԴՆԹ-ի պարունակության, Օրդինատների առանցք՝ ընդհանուր պոպուլյացիայում բջիջների պարունակությունը %-ով:



Նկար 19 - Ստուգիչ խմբում և ԽԱԺ-ի դինամիկայում խոզերի ավշային հանգույցների լիմֆոբլաստների կորիզների բաշխումը ըստ ԴՆԹ-ի պլոիդության դասերի:

Ա – Ստուգիչ խումբ, Բ – 2-րդ ՀՎՕ, Գ - 3-րդ ՀՎՕ, Դ - 4-րդ ՀՎՕ, Ե - 5-րդ ՀՎՕ, Զ - 6-րդ ՀՎՕ:

Աբցիսների առանցք՝ պլոիդության դասերը ըստ ԴՆԹ-ի պարունակության,

Օրդինատների առանցք՝ ընդհանուր պոպուլյացիայում բջիջների պարունակությունը %-ով:

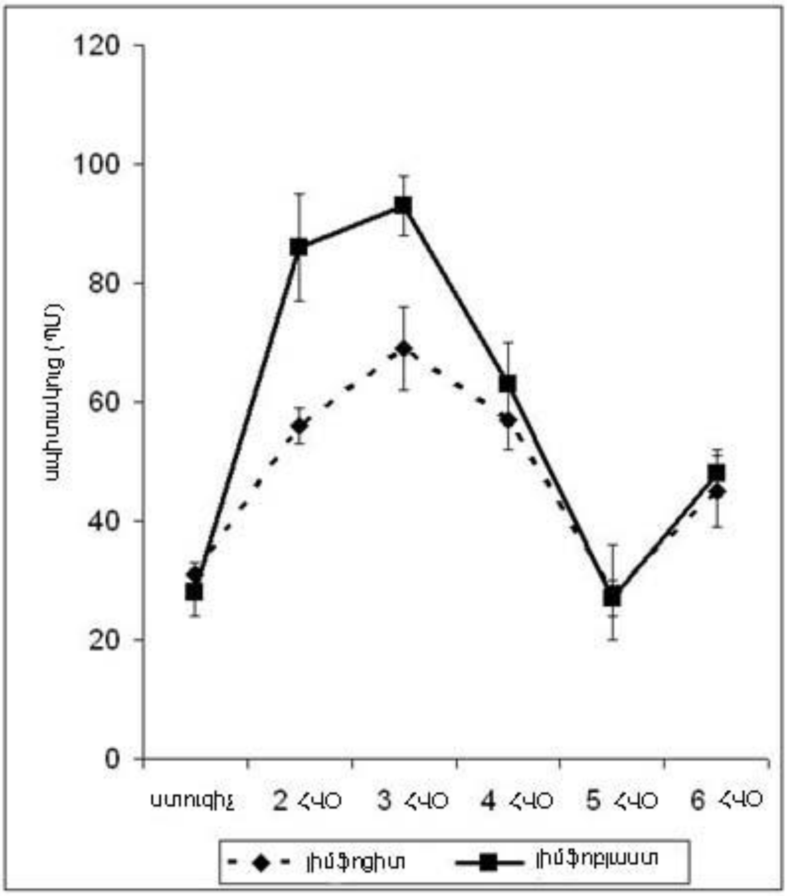
Սակայն վիրուսի հեմադսորբցիոն տիտրերը բարձրանում էին մինչև 4-5-րդ ՀՎՕ և պահպանվում առավելագույնով մինչև հիվանդության ավարտը (տես բաժին 3.1-ում):

Լիմֆոցիտներում ԴՆԹ-ի քանակության ավելացումը, որը տեղի չի ունեցել քաղցկեղային տրանսֆորմացիայի հետևանքով, հիմնականում կապում են նրանց ակտիվության բարձրացման հետ՝ խթանված տարբեր գործոններով, այդ թվում նաև համակարգային բորբոքումով [Olivares-Zavaleta et al., 2011, Wang et al., 2011]:

Նկար 19 Ա-ում երևում է, որ ավշային հանգույցում լիմֆոբլաստները հիմնականում դիպլոիդ են, սակայն բջիջների ընդհանուր պոպուլյացիայում հայտնաբերվել են նաև հիպերդիպլոիդ լիմֆոբլաստներ: ԽԱԺ-ի վաղ փուլերում՝ 2-րդ ՀՎՕ, լիմֆոբլաստների պոպուլյացիայում հայտնվում են արդեն հիպերդիպլոիդ, տետրապլոիդ, հիպերտետրապլոիդ լիմֆոբլաստներ: Հետևաբար, գրանցվում է հիստոգրամի տեղաշարժ դեպի աջ, ինչը վկայում է այդ բջիջների կորիզային ԴՆԹ-ի պրոլիֆերացիայի մասին: ԽԱԺ-ի դինամիկայում արդեն 3-րդ ՀՎՕ-ից սկսած բջիջների պոպուլյացիայում հայտնաբերվում են հիպոդիպլոիդ լիմֆոբլաստներ: Հիստոգրամը տեղաշարժվում է դեպի ձախ (նկար 18-ի Գ, Դ, Ե, Զ): Հիպոդիպլոիդ լիմֆոբլաստների առկայությունը վկայում է ապոպթոզային գործընթացների մասին:

Նկար 20-ից երևում է, որ հիվանդության 2-4-րդ ՀՎՕ-ն ներառյալ ավշային հանգույցների լիմֆոցիտներում և լիմֆոբլաստներում տեղի է ունեում սպիտակուցի պարունակության արժանահավատ բարձրացում: Հիվանդության ավելի ուշ փուլերում հետազոտված բջիջներում սպիտակուցի պարունակության ցուցանիշները չեն տարբերվել ստուգիչ խմբի ցուցանիշներից:

Լիմֆոցիտներում սպիտակուցների քանակության ավելացումը սովորաբար կապում են այդ բջիջների ակտիվացման հետ՝ խթանված ինչպես յուրահատուկ, այնպես էլ ոչ յուրահատուկ խթանիչներով: Այս փաստը հայտնի է արդեն երկար ժամանակ՝ ֆիտոհեմագլյուտինինի ազդեցության շնորհիվ տրանսկրիպցիայի ակտիվության բարձրացման օրինակով [Kay, 1968]: Տարբեր վիրուսների ազդեցությամբ լիմֆոցիտների ակտիվացաման փաստը նույնպես հայտնի է բավականին վաղուց:



Նկար 20 - Ստուգիչ խմբում և ԽԱԺ-ի դինամիկայում խոզերի ավշային հանգույցների լիմֆոցիտներում և լիմֆոբլաստներում սպիտակուցի պարունակությունը: Աբցիսների առանցք՝ հետվարակային օրեր,
Օրդինատների առանցք՝ սպիտակուցի պարունակությունը պայմանական միավորներով (ՊՄ):

Լիմֆոցիտների ակտիվացումը հնարավոր է ինչպես վիրուսով վարակվելու և վիրուսի բազմացման արդյունքում, այնպես էլ համապատասխան բջիջների աբորտիվ (ոչ արդյունավետ) վարակի հետևանքով: Այս երևույթները լայնորոն լուսաբանված են գրականության մեջ և ուղղակիորեն չեն առնչվում մեր աշխատանքին, այդ իսկ պատճառով ձեռնպահ ենք մնում որևէ հղում կատարելուց: Կարևոր է նշել, որ խոզի լիմֆոցիտներն զգայուն են ԽԱԺ-ի վիրուսի բազմացման նկատմամբ և նրանց ակտիվացումը հնարավոր է վերոնշյալ փոխազդեցությունների հետևանքով [Knipe and Howley, 2007, Wardley et al., 1977]:

Իմուն համակարգի բջիջների մակերեսների փոփոխությունները հանդիսանում են ֆիզիոլոգիական կարգավիճակի կարևոր ցուցանիշներ: ԽԱԺ-ի դինամիկայում ավշային հանգույցների լիմֆոիդ բջիջների մակերեսների ուսումնասիրությունների արդյունքները բերվում են աղյուսակ 2-ում:

Աղյուսակ 2

Ավշային հանգույցի լիմֆոիդ բջիջների մակերեսները ԽԱԺ-ի դինամիկայում (մկմ^2)

Բջիջներ	ստուգիչ	2-րդ ՀՎՕ	3-րդ ՀՎՕ	4-րդ ՀՎՕ	5-րդ ՀՎՕ	6-րդ ՀՎՕ
Լիմֆոցիտ	82.5±10.1	128.6±13.2*	134.3±27.0**	134.6±30.2**	115.3±18.4	131.9±19.7*
Լիմֆոբլաստ	94.2±14.7	147.1±26.1**	142.5±25.2	137.4±19.8**	129.6±25.1	140.7±21.2**

*արժանահավատ է ստուգիչի համեմատ ($p<0.05$)

** միտում ստուգիչի համեմատ ($p<0.1$)

Ինչպես հետևում է աղյուսակից, հիվանդության համարյա բոլոր օրերին ավշային հանգույցներում հայտնաբերվել է լիմֆոցիտների և լիմֆոբլաստների մակերեսների արժանահավատ մեծացում կամ միտում ինտակտ կենդանիների համեմատ: Մեծ քանակության ցիտոպլազմա պարունակող լիմֆոցիտների թվի ավելացումն արտացոլում է բորբոքումների ժամանակ նրանց արդեն լավ հայտնի գործառույթների ակտիվացումը:

Այսպիսով, ավշային հանգույցների պարենքիմայի բջջային պոպուլյացիայում տեղի ունեցող հիմնական փոփոխութունները վերլուծելով, կարելի է եզրակացնել.

ա) ԽԱԺ-ի վերջնական փուլում ավշային հանգույցներում գրանցվում է էրիթրոիդ և միելոիդ բջիջների պոպուլյացիաների մասնաբաժնի մեծացում (արժանահավատ է 5-րդ օրից)

բ) Հիվանդության ողջ ընթացքում (2-րդ օրից) ավելանում է մահացած բջիջների քանակությունը գ) Հիվանդության վաղ փուլերում (2-3-րդ օրեր) տեղի է ունենում բջիջների քանակության բացարձակ աճ, իսկ ավելի ուշ շրջանում նկատվում է թվաքանակի անկման միտում:

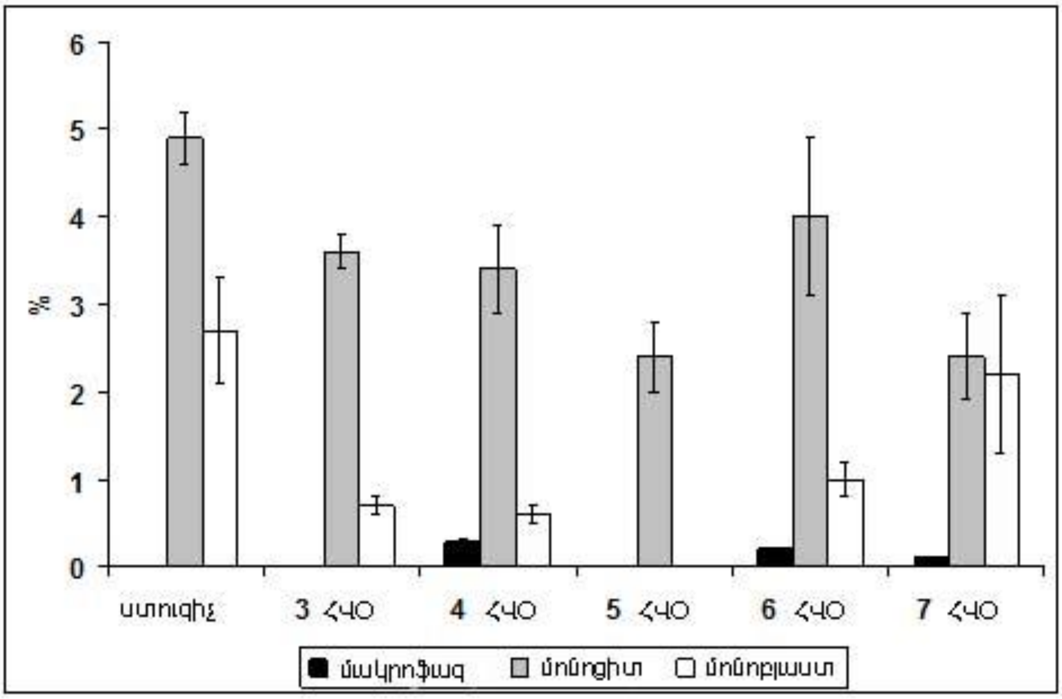
3.2 Փայծաղի ուսումնասիրություն

3.2.1 Խոզի փայծաղի լիմֆոիդ պոպուլյացիան սուր ԽԱԺ-ի դեպքում

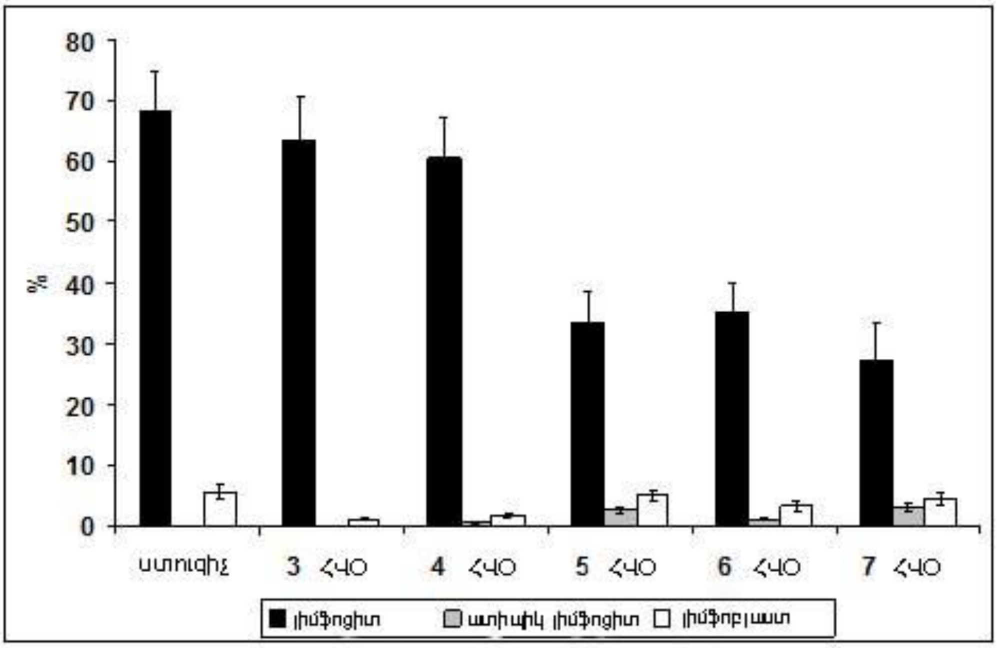
Լիմֆոիդ հյուսվածքի կառուցվածքը, նրա կառուցվածքային տարրերի տեղագրությունն իմուն համակարգի տարբեր օրգաններում ունեն իրենց բնորոշ առանձնահատկությունները: Իմունոգենեզի կենտրոնական օրգաններում լիմֆոիդ հյուսվածքը գտնվում է ֆունկցիոնալ միասնության մեջ այլ հյուսվածքների հետ. օրինակ, ոսկրածուծում՝ միելոիդ հյուսվածքի, իսկ թիմուսում՝ էպիթելային հյուսվածքի: Աղեստամոքսային համակարգի, շնչառական և արտազատական ուղիների պատերում՝ կախված հասունացման աստիճանից և ֆունկցիոնալ վիճակից, լիմֆոիդ հյուսվածքը գտնվում է տարբեր որակական կարգավիճակներում: Այստեղ հանդիպում են եզակի լիմֆոցիտներ, ցրված (դիֆուզ) դասավորություն ունեցող լիմֆոիդ հյուսվածքներ և ավշային հանգուցիկներ բազմացման կենտրոններով, որոնց առկայությունը վկայում է օրգանիզմի իմունային բարձր ակտիվության մասին: Ամենամեծ թվով ավշային հանգուցիկները, այդ թվում նաև բազմացման կենտրոններով, հայտնաբերվում են նշիկներում, լիմֆոիդ կուտակումներում, փայծաղում, որդանման ելունի, ստամոքսի, բարակ և հաստ աղիների պատերում, ավշային հանգույցներում [Сапин, 1987]:

Այս բաժնում քննարկելու ենք սուր ԽԱԺ-ի դինամիկայում խոզի փայծաղի պարենքիմայում լիմֆոիդ բջիջների քանակական փոփոխությունները: ԽԱԺ-ի դեպքում այսպիսի ուսումնասիրություններ կատարվում են առաջին անգամ [Zakaryan et al., 2015]:

Փայծաղում իմունային բջիջների կարևոր բաղադրիչ մասն է կազմում մոնոցիտ/մակրոֆագային համակարգը: Նկար 21-ում ցույց է տրվում սուր ԽԱԺ-ի դինամիկայում մոնոցիտ/մակրոֆագային պոպուլյացիայի փոփոխությունները խոզի փայծաղում: Ինչպես երևում է նկարից այս փոփոխությունների կարևորագույն մասն են կազմում հասուն, իսկ հաճախ նաև ակտիվացած մակրոֆագերի ոչ մեծ պոպուլյացիայի հայտնվելը հիվանդության 4-7-րդ օրերեն: Առողջ խոզերի փայծաղի պատճեններում մեր կողմից մակրոֆագեր չեն հայտնաբերվել: Մոնոցիտների պոպուլյացիան հիվանդության 5-րդ և 7-րդ օրերին ունի նվազման միտում ($p<0.1$): Հիվանդության 3-5-րդ օրերին գրանցվել է մոնոբլաստների քանակության արժանահավատ նվազում ($p<0.05$):



Նկար 21 - Խոզի փայծաղում մոնոցիտ/մակրոֆագային պոպուլյացիայի փոփոխությունները ստուգիչ խմբում և սուր ԽԱԺ-ի դինամիկայում:
Աբցիսների առանցք՝ հետվարակային օրեր,
Օրդինատների առանցք՝ բջիջների քանակությունն արտահայտված %-ով:



Նկար 22 - Խոզի փայծաղում լիմֆոիդ պոպուլյացիայի փոփոխությունները ստուգիչ խմբում և սուր ԽԱԺ-ի դինամիկայում:

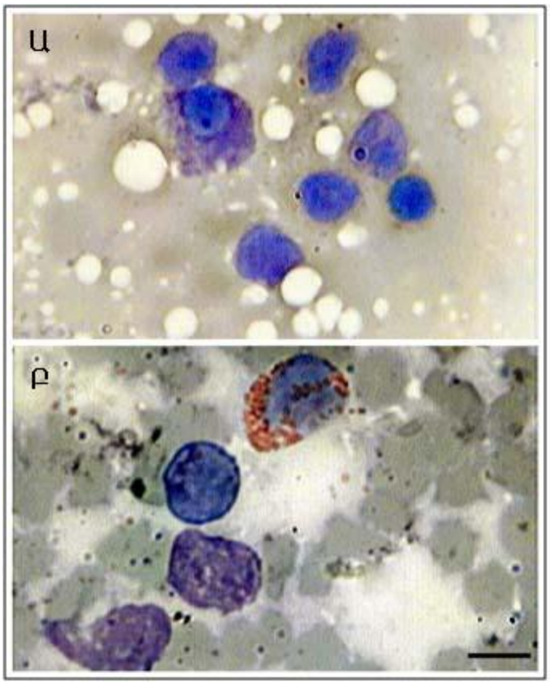
Աբցիսների առանցք՝ հետվարակային օրեր,

Օրդինատների առանցք՝ բջիջների քանակությունն արտահայտված %-ով:

*Հաշվարկվել են բոլոր կորիզավոր բջիջները:

Նկար 22-ում պարզ երևում է, որ սուր ԽԱԺ-ի դինամիկայում խոզի փայծաղում տեղի է ունենում հասուն լիմֆոցիտների քանակության ընդգծված նվազում: Առողջ խոզերի համեմատ հիվանդության 5-7-րդ օրերին հիվանդ խոզերի մոտ մոտավորապես երկու անգամ նվազում է լիմֆոցիտների պոպուլյացիան: Մյուս կարևորագույն փոփոխությունը դա հիվանդության 4-րդ օրը լիմֆոիդ պոպուլյացիայում ատիպիկ լիմֆոցիտների հայտնվելն է: Այս փոփոխությունները դառնում են արժանահավատ հիվանդության 5-րդ օրից սկսած: ԽԱԺ-ի վաղ փուլերում (3-4-րդ օրեր) լիմֆոբլաստների քանակությունը նվազում է, իսկ հիվանդության վերջնական փուլում և գագաթնակետում վերականգնվում է նրանց թվաքանակը:

Նկար 23-ում ներկայացվում են առողջ և ԽԱԺ-ի վերջնական փուլում գտնվող խոզերի փայծաղների պատճենները:



Նկար 23 - Փայծաղի պատճեններ:

Ա – Առողջ խոզ - 5 փոքր լիմֆոցիտ, 1 նեյտրոֆիլ և

լավ նկատելի կորիզակով 1 լիմֆոբլաստ:

Բ – Հիվանդության 6-րդ օր - վերից վար՝ էոզինոֆիլ,

էրիթրոբլաստ, 2 լիմֆոցիտ (ներքևում տեսանելի է քայքայված լիմֆոցիտ):

Պատճենները ներկված են ըստ Գիմզայի, մասշտաբը՝ 10 մկմ:

Հաշվի առնելով սուր ԽԱԺ-ի դեպքում լիմֆոպենիայի առկայությունը [Karalyan et al., 2012b], կարող ենք եզրակացնել, որ իմունային համակարգի ծայրամասային բոլոր օրգաններում և հյուսվածքներում տեղի են ունենում լիմֆոիդ պոպուլյացիայի համակարգային փոփոխություններ: Հայտնի է, որ լիմֆոպենիան զարգանում է լիմֆոիդ համակարգի զարգացման խանգարումների, լիմֆոցիտոպոեզի արգելակման կամ լիմֆոցիտների քայքայման հետևանքով: Հնարավոր է նաև մի քանի պատճառների միաժամանակյա դրսևորում լիմֆոպենիայի զարգացման համար: Լիմֆոպենիա կարող է զարգանալ նաև սուր վարակիչ հիվանդությունների ժամանակ:

Խոզի փայծաղը լիմֆոցիտներով սկսում է բնակեցվել սաղմնային զարգացման ուշ փուլերում, իսկ լիմֆոիդ պոպուլյացիայի ձևավորումն ավարտվում է արդեն ծննդից հետո: Լիմֆոցիտները կուտակվում են շուրջանոթային տարածություններում և հանդիսանում են փայծաղի սպիտակ կակղանի նախորդները [Андреева, 2013)]: Սուր ԽԱԺ-ի դեպքում դիտվում է լիմֆոիդ բջիջների քանակության նվազում փայծաղի բոլոր տեղամասերում [Zakaryan et al., 2015]:

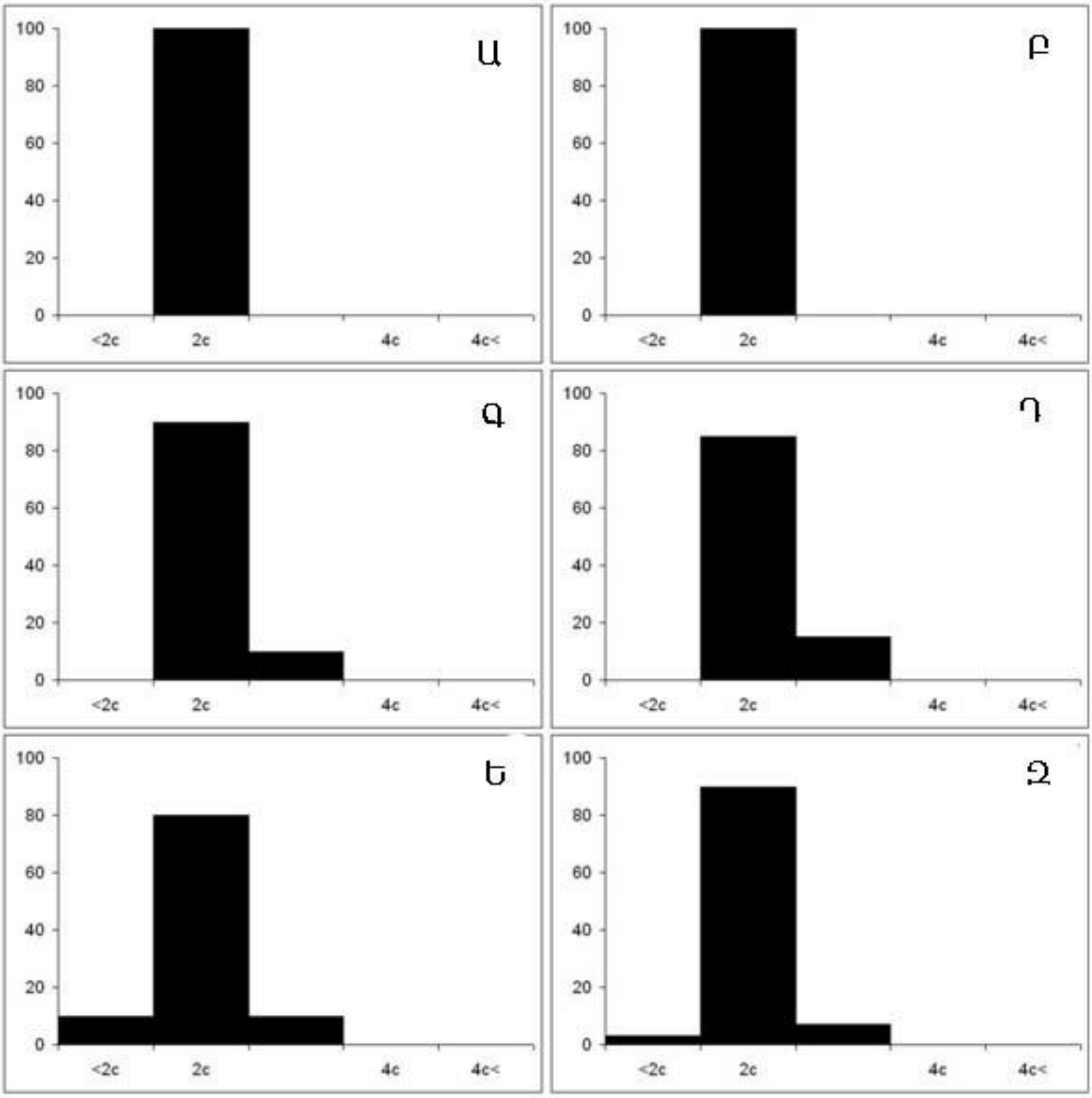
Այսպիսով, մեր կողմից սուր ԽԱԺ-ի դեպքում խոզի փայծաղում հայտնաբերվել է լիմֆոիդ պոպուլյացիայի քանակության նվազում: Նմանատիպ ցուցանիշներ (սակայն ավելի քիչ արտահայտված) մեր կողմից ստացվել են նաև ավշային հանգույցների հետազոտության արդյունքների վերլուծության ժամանակ (տես վերևում): Բացի այս ամենից քիչ ավելի վաղ մեր լաբորատորիայում ստացված տվյալները վկայում են նաև ծայրամասային արյան մեջ և ոսկրածուծում լիմֆոցիտների քանակության նվազման մասին [Karalyan et al, 2012b]: Ելնելով այս ամենից կարող ենք եզրակացնել ԽԱԺ-ի ավելի ուշ փուլերում ընդհանուր (տոտալ) լիմֆոպենիայի զարգացման մասին:

Ձեռքբերովի լիմֆոպենիան հանդիպում է մեծաթիվ տարբեր հիվանդությունների ժամանակ: Լիմֆոպենիան կարող է զարգանալ լիմֆոցիտների արտադրության խանգարման հետևանքով, ինչի պատճառ են հանդիսանում թիմուսի և ավշային հանգույցների կառուցվածքային փոփոխությունները: Վիրուսով խթանված սուր վիրեմիայի ժամանակ լիմֆոցիտները կարող են ենթարկվել արագ քայքայման, ինչը պայմանավորված է ակտիվ վարակիչ գործընթացով, նաև կարող են պահվել փայծաղի կամ ավշային հանգույցների կողմից, ինչպես նաև գաղթել դեպի շնչառական համակարգ [McBath et al., 2014]: Վիրուսի թափանցումն օրգանիզմ հանգեցնում է լիմֆոցիտների վերաբաշխմանը հյուսվածքների և արյան միջև, որը պատճառ է հանդիսանում արյան մեջ լիմֆոպենիայի զարգացման համար: Այս երևույթը բնորոշ է վիրեմիա առաջացնող մեծաթիվ վիրուսների [Bautista et al., 2003, Pedersen et al., 2015], սակայն ի տարբերություն մյուս վիրուսային հիվանդություննների սուր ԽԱԺ-ը բնութագրվում է արագընթաց զարգացմամբ, ավելի վառ արտահայտված լիմֆոպենիայով: Այս դեպքում լիմֆոպենիան կարող է զարգանալ ոչ միայն լիմֆոցիտների վերաբաշխման, այլ նաև նրանց քայքայման հետևանքով: Մեր ուսումնասիրությունների արդյունքներում գրանցվել է լիմֆոցիտների թվի կրճատում հետազոտված բոլոր օրգաններում և հյուսվածքներում՝ ոսկրածուծ, փայծաղ, ավշային հանգույցներ, արյուն [Karalyan et al., 2012b, Zakaryan et al., 2015]:

Այսպիսով, հաշվի առնելով այն փաստը, որ մենք ցույց ենք տվել լիմֆոցիտների քանակի կրճատում վերոնշյալ օրգաններում և հյուսվածքներում, կարող ենք եզրակացնել, որ լիմֆոպենիան զարգանում է լիմֆոցիտների քայքայման հետևանքով (ըստ գրականության տվյալների՝ հիմնականում ապոպթոզով): Մեր կողմից ստացված այս տվյալները համընկնում են այլ հեղինակների կողմից կատարված ԽԱԺ-ի ուսումնասիրությունների արդյունքների հետ [Carrasco et al., 1996b, Gómez-Villamandos et a.l, 2003]:

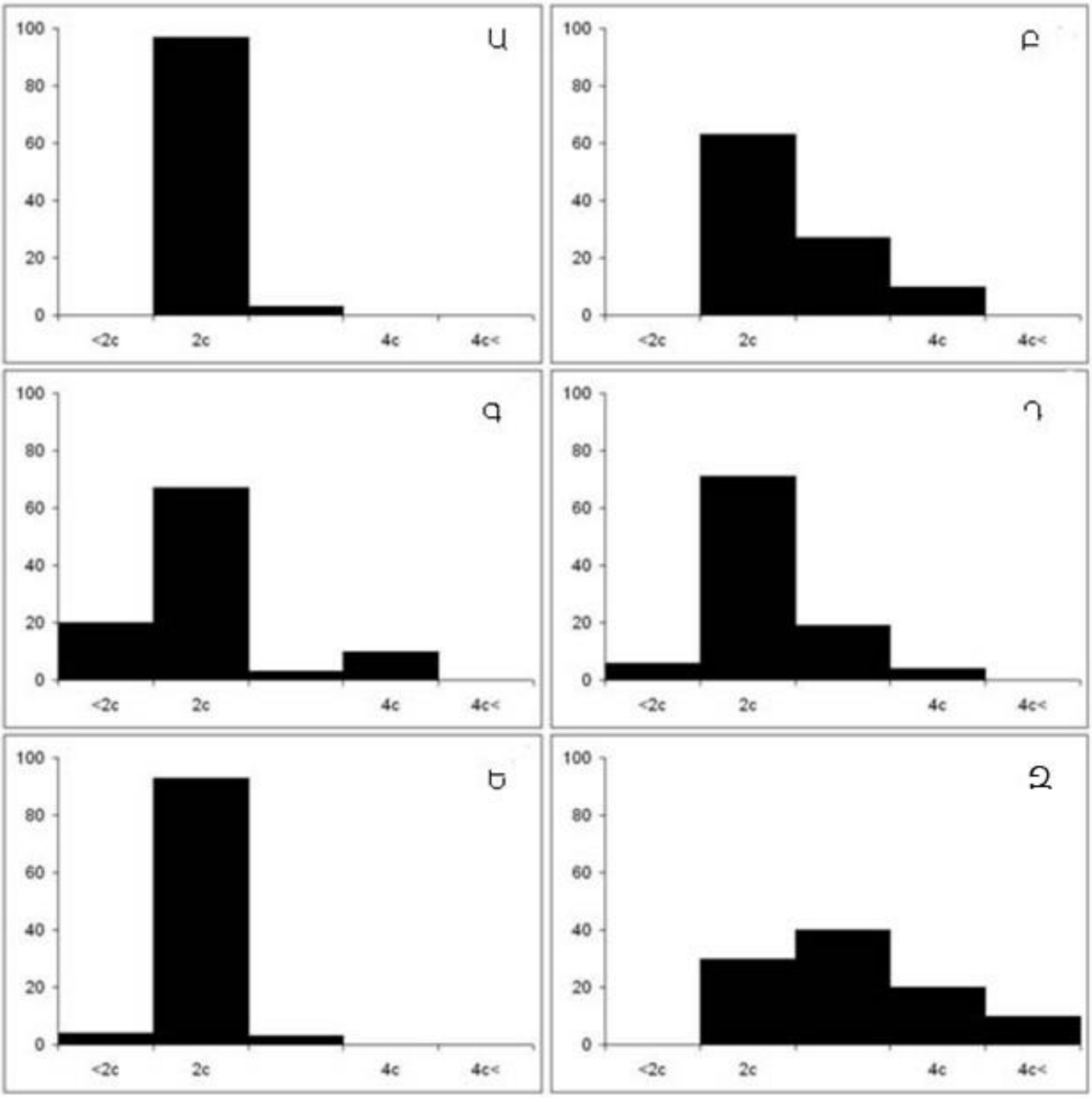
3.2.2. Փայծաղի լիմֆոցիտների և լիմֆոբլաստների կորիզային ԴՆԹ-ի, սպիտակուցների քանակական փոփոխությունները: Բջիջների մորֆոլոգիական հետազոտություն

Ուսումնասիրությունների հաջորդ փուլում կրկին բջջասպեկտրոֆոտոմետրիայի մեթոդի օգնությամբ ուսումնասիրել ենք փայծաղի լիմֆոցիտների և լիմֆոբլաստների բջջաբանական և մորֆոֆունկցիոնալ փոփոխությունները: Ինչպես երևում է նկար 24-ում առողջ խոզերի փայծաղի լիմֆոցիտները դիպլոիդ են: Հիվանդության վաղ փուլերում դիպլոիդությունը բնորոշ է ուսումնասիրվող բջիջների համար: Հիվանդության զարգացմանը զուգահեռ հայտնվում են հիպերդիպլոիդ լիմֆոցիտներ, ինչը վկայում է այդ բջիջների կորիզային ԴՆԹ-ի պրոլիֆերացիայի մասին: Նկար 24-ի Դ-ից պարզվում է, որ 4-րդ ՀՎՕ-ում այդպիսի լիմֆոցիտների քանակը գերզանցում է 15%-ը: Հիվանդության ավելի ուշ փուլերում (սկսած 5-րդ ՀՎՕ), հայտնվում են նաև հիպոդիպլոիդ լիմֆոցիտներ: Այս երևույթը բնորոշ է ապոպթոզային գործընթացներին [Mello et al., 2009]:



Նկար 24 - Ստուգիչ խմբում և ԽԱԺ-ի դինամիկայում խոզերի փայծաղում լիմֆոցիտների կորիզների բաշխումը ըստ ԴՆԹ-ի պլոիդության դասերի:
Ա – Ստուգիչ խումբ, Բ – 2-րդ ՀՎՕ, Գ - 3-րդ ՀՎՕ, Դ - 4-րդ ՀՎՕ, Ե - 5-րդ ՀՎՕ, Զ - 6-րդ ՀՎՕ:

Աբցիսների առանցք՝ պլոիդության դասերը ըստ ԴՆԹ-ի պարունակության,
Օրդինատների առանցք՝ ընդհանուր պոպուլյացիայում բջիջների պարունակությունը %-ով:

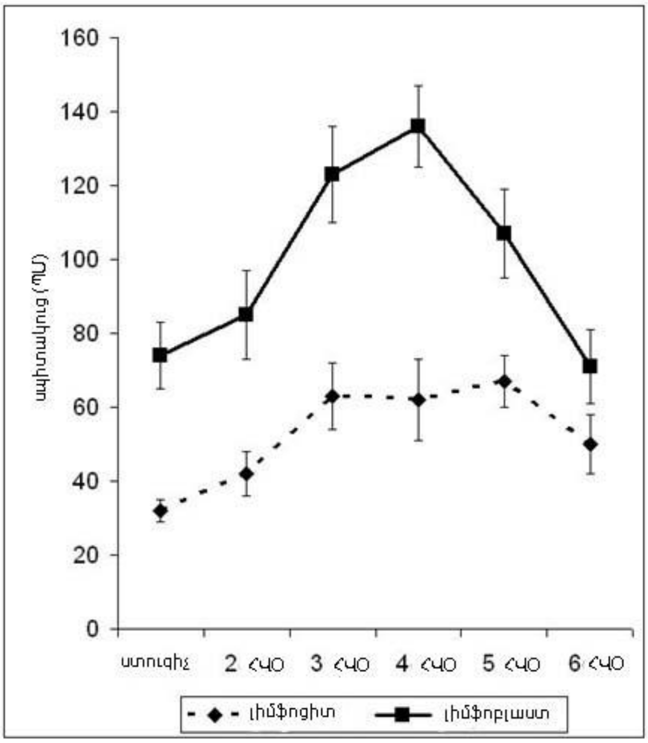


Նկար 25 - Ստուգիչ խմբում և ԽԱԺ-ի դինամիկայում խոզերի փայծաղի լիմֆոբլաստների կորիզների բաշխումը ըստ ԴՆԹ-ի պլոիդության դասերի:

Ա – Ստուգիչ խումբ, Բ – 2-րդ ՀՎՕ, Գ - 3-րդ ՀՎՕ, Դ - 4-րդ ՀՎՕ, Ե - 5-րդ ՀՎՕ, Զ - 6-րդ ՀՎՕ:

Աբցիսների առանցք՝ պլոիդության դասերը ըստ ԴՆԹ-ի պարունակության, Օրդինատների առանցք՝ ընդհանուր պոպուլյացիայում բջիջների պարունակությունը %-ով:

Ինչ վերաբերում է փայծաղի լիմֆոբլաստների կորզների բաշխմանը ըստ ԴՆԹ-ի պլոիդության դասերի, ապա այստեղ նույնպես ԽԱԺ-ի վաղ փուլում՝ 2-րդ ՀՎՕ-ում գրանցվել է հիստոգրամի տեղաշարժ դեպի աջ: Լիմֆոբլաստների պոպուլյացիայի պրոլիֆերատիվ ակտիվության հետևանքով հայտնաբերվել են մինչև տետրապլոիդ բջիջներ, որոնք պահպանվում են ԽԱԺ-ի հետագա և, ընդհուպ, վերջնական փուլերում (նկար 25): Լիմֆոբլաստներում զարգացող ապոպտոզային գործընթացները, որոնք նպաստում են հիպոդիպլոիդ լիմֆոբլաստների հայտնաբերմանը, հետևապես, հիստոգրամի դեպի ձախ տեղաշարժին, գրանցվել են 3-րդ ՀՎՕ-ում (նկար 25-ի Գ): Հիվանդության հետագա օրերին հիպոդիպլոիդ լիմֆոբլաստների պարունակությունը բջիջների ընդհանուր պոպուլյացիայում նվազում է, իսկ վերջնական փուլում անհետանում:



Նկար 26 - Ստուգիչ խմբում և ԽԱԺ-ի դինամիկայում խոզերի փայծաղի լիմֆոցիտներում և լիմֆոբլաստներում սպիտակուցի պարունակությունը: Աբցիսների առանցք՝ հետվարակային օրեր, Օրդինատների առանցք՝ սպիտակուցների պարունակությունը պայմանական միավորներով (ՊՄ):

Նկար 26-ից պարզ է դառնում, որ հիվանդության 2-րդ օրից փայծաղի լիմֆոցիտներում և լիմֆոբլաստներում տեղի է ունենում սպիտակուցի քանակության ավելացում: 3-րդ օրից սպիտակուցների քանակությունների տարբերությունը դառնում է արժանահավատ առողջ խոզերի տվյալների համեմատ: Լիմֆոցիտներում և լիմֆոբլաստներում սպիտակուցների ավելացած քանակությունը պահպանվում է մինչև հիվանդության 5-րդ օրը ներառյալ: Հիվանդության վերջնական փուլում լիմֆոբլաստներում սպիտակուցի քանակությունը չի տարբերվում ստուգիչ խմբի տվյալներից, իսկ լիմֆոցիտներում գրանցվում է միտում ($p<0.1$):

Լիմֆոցիտներում և լիմֆոբլաստներում սպիտակուցների քանակական փոփոխությունների հնարավոր պատճառները քննարկվել են վերևում:

ԽԱԺ-ի դինամիկայում փայծաղի լիմֆոիդ պոպուլյացիայի բջիջների մակերեսների փոփոխությունները ներկայացվում են աղյուսակ 3-ում:

Աղյուսակ 3

Փայծաղի լիմֆոիդ բջիջների մակերեսները սուր ԽԱԺ-ի դինամիկայում (մկմ^2)

Բջիջներ	ստուգիչ	2-րդ ՀՎՕ	3-րդ ՀՎՕ	4-րդ ՀՎՕ	5-րդ ՀՎՕ	6-րդ ՀՎՕ
Լիմֆոցիտ	88.3±9.2	97.3±9.8	98.1±14.3	102.5±10.4*	100.2±16.5	99.9±8.5*
Լիմֆոբլաստ	97.4±9.8	105.1±18.9	112.3±9.7*	104.6±11.0*	107.1±10.7*	100.2±23.1

*շեղումների քանակն ըստ Վիլկոքսոն-Մանն-Ուիթնիի U չափանիշի հավասար է 2-ի ($p<0.1$)

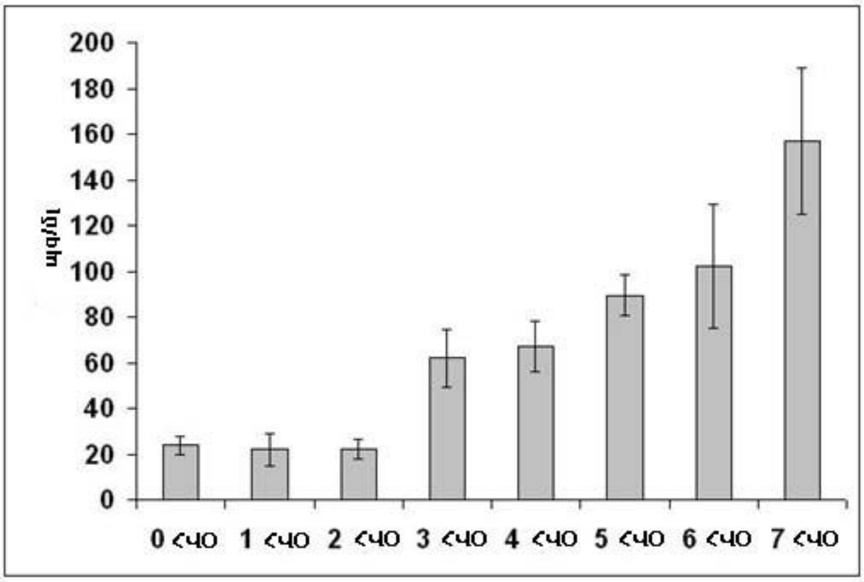
Ինչպես երևում է աղյուսակից հիվանդության բոլոր օրերին, ստուգիչ խմբի հետ համեմատելով, փայծաղի (ի տարբերություն ավշային հանգույցների) լիմֆոցիտների մակերեսների մեծացման արժանահավատ տվյալներ չեն ստացվել մեր կողմից: Սակայն սկսած հիվանդության որոշ օրերից (3-րդ օր) դիտվում է բջիջների մակերեսների մեծացման միտում ստուգիչի համեմատ:

3.3 Նախաբորբոքային ցիտոկինների սինթեզը սուր ԽԱԺ-ի զարգացման գործընթացում

Բորբոքային աուտոիմուն հիվանդությունների ախտածագման մեջ կարևոր նշանակություն ունեցող նախաբորբոքային ցիտոկինների խմբին են պատկանում ՈՒՆԳ-α-ն, ԻԼ-1-ը, ԻԼ-6-ը և ԻԼ -8-ը: ՈՒՆԳ-α-ն և ԻԼ-1-ը սինթեզվում են զուգահեռաբար, օժտված են մեկը մյուսի սինթեզը խթանելու հատկությամբ և դրսևորում են բազմաթիվ ընդհանուր ազդեցություններ [http://medbe.ru/materials/revmaticheskie-zabolevaniya-raznoe/provospalitelnye-tsitokiny-faktory-rosta-i-differentsirovki/]: Հայտնի է, որ բջջային և հումորալ իմունային ռեակցաներում առաջատար դեր ունենն ակտիվացած մակրոֆագերի կողմից արտազատված կարգավորիչ ցիտոկիններ ՈՒՆԳ-α-ն և ԻԼ-1β-ն: ԻԼ-1-ի կարևորագույն դերը T-լիմֆոցիտների ակտիվացումն է, որոնք միացնում են բջջային և հումորալ իմունային պատասխանները: Այս երկու հիմանական կարգավորիչ ցիտոկինների հավասարակշռությունից է կախված տարբեր վիրուսայի հիվանդությունների ընթացքը և ելքը:

Մեր աշխատանքում ուսումնասիրել ենք հիմնական նախաբորբոքային ցիտոկինների քանակական տեղաշարժերը ԽԱԺ-ի դինամիկայում:

Նկար 27-ում ներկայացվում է շիճուկային ԻԼ-1β-ի քանակական փոփոխություններն ստուգիչ խմբում և սուր ԽԱԺ-ի դինամիկայում: ԻԼ-1-ը բազմագործառույթային ցիտոկին է, որն առաջին անգամ հայտնաբերվել է որպես լեյկոցիտների կենսագործունեության արդյունք, որը կենդանիներին ներարկելիս տենդի զարգացման պատճառ է հանդիսանում: ԻԼ-1-ը սինթեզվում է բազմաթիվ բջիջների կողմից՝ մոնոցիտների, մակրոֆագերի, էնդոթելոցիտների, նեյտրոֆիլների, B-լիմֆոցիտների, բնական քիլերների, ֆիբրոբլաստների, մաշկի դենդրիտային բջիջների, երիկամի մեզանգիալ բջիջների, գլիայի բջիջների և նույնիսկ նեյրոնների կողմից:



Նկար 27 - Շիճուկային ԻԼ-1β-ի մակարդակներն ստուգիչ խմբում և սուր ԽԱԺ-ի դինամիկայում:

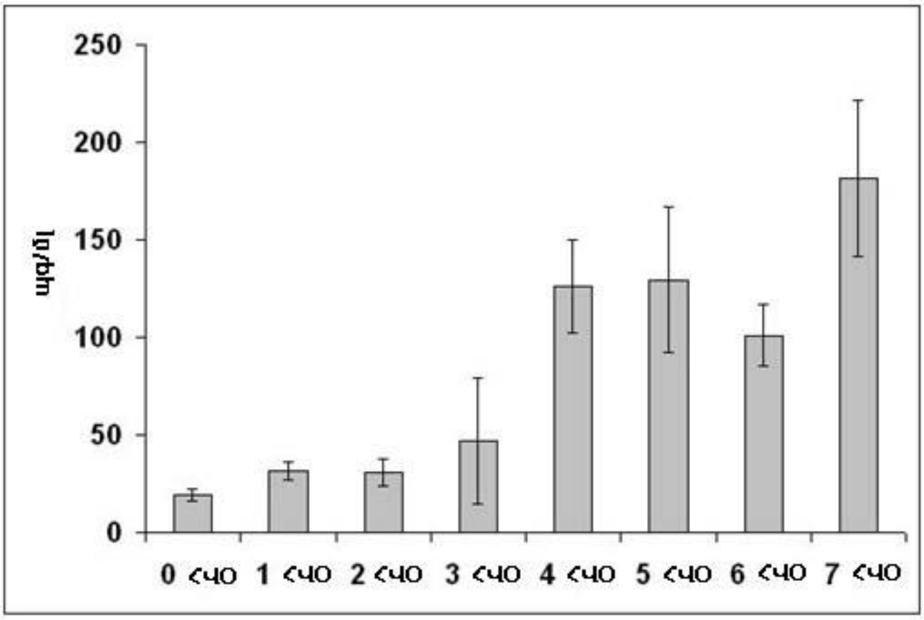
Աբցիսների առանցք՝ հետվարակային օրեր,

Օրդինատների առանցք՝ ցիտոկինի մակարդակը պգ/մլ-ով:

Ինչպես երևում է նկար 27-ից հիվանդության վաղ փուլերում ԻԼ-1β-ի մակարդակը չի տարբերվում ստուգիչ խմբի ցուցանիշներից: Հիվանդության 3-րդ օրից գրանցվում է այս ցիտոկինի մակարդակի արժանահավատ բարձրացում: Այս բարձրացումը աստիճանաբար աճում է 3-7-րդ օրերին և ցուցաբերում է վիճակագրական արժանահավատություն ($p<0.05$ – $p<0.01$):

Ընդհանուր առմամբ, շիճուկային ԻԼ-1-β-ի մակարդակի զգալի բարձրացումը զարմանալի չէ: Այն հայտնաբերվում է սեպտիկ շոկի ժամանակ տարբեր բակտերիալ և վիրուսային ծանր վարակների դեպքում [Escaffre et al., 2013]: Սեպտիկ շոկի շատ ախտանշաններ հնարավոր է վերարտադրել կենդանիներին ներարկելով ԻԼ-1: ԻԼ-1-ի արգելակչի ներմուծումը թողնում է դրական ազդեցություն սեպտիկ շոկով հիվանդների և փորձարարական կենդանիների մոտ:

Հետազոտությունների հաջորդ փուլում որոշվել է ԻԼ-6-ի քանակական տեղաշարժը ԽԱԺ-ի վիրուսով վարակված խոզերի արյան շիճուկում: Հետազոտության արդյունքները ներկայացվում են նկար 28-ում:

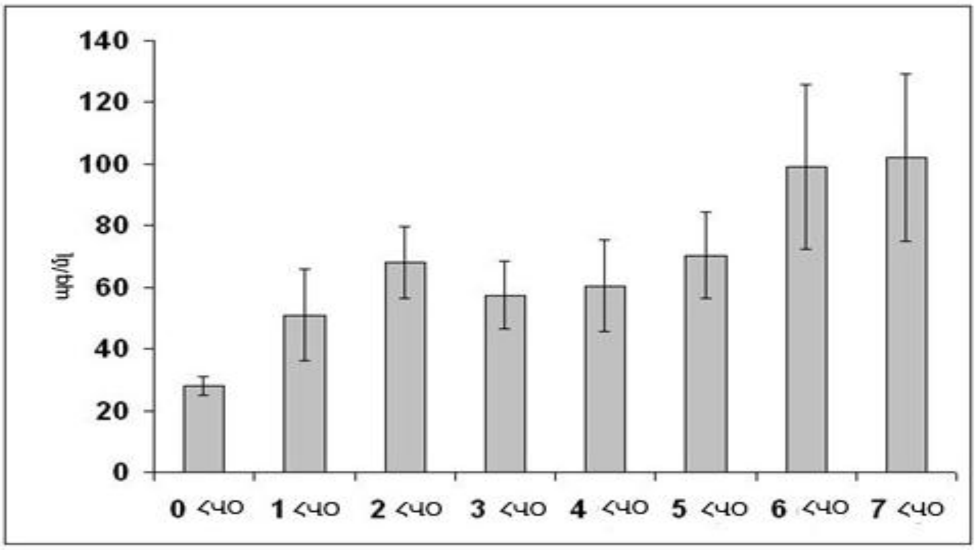


Նկար 28 - Շիճուկային ԻԼ-6-ի մակարդակներն ստուգիչ խմբում և սուր ԽԱԺ-ի դինամիկայում:
Աբցիսների առանցք՝ հետվարակային օրեր,
Օրդինատների առանցք՝ ցիտոկինի մակարդակը պգ/մլ-ով:

Ինչպես երևում է նկար 28-ից հիվանդության 4-րդ օրից ԻԼ-6-ի մակարդակը արժանահավատ գերազանցում է ստուգիչ խմբի ցուցանիշներին ($p<0.05$ – $p<0.01$): 4-7-րդ օրերին հիվանդ խոզերի արյան շիճուկում ԻԼ-6-ի մակարդակն առողջ խոզերի համեմատ գերազանցում է 7-10 անգամ:

ԻԼ-6-ը համարվում է բորբոքման սուր փուլի կարևոր միջնորդանյութերից մեկը և կարող է վնասել հյուսվածքներն աուտոիմուն ռեակցիայի հետևանքով: ԻԼ-6-ը սինթեզում են ակտիվացած մոնոցիտները և մակրոֆագերը, էնդոթելային բջիջները, ֆիբրոբլաստները, ակտիվացած T-բջիջները [Kishimoto, 1989]: Հաշվի առնելով ԽԱԺ-ի վիրուսի թիրախ բջիջների վերաբերյալ տվյալները, հասկանալի է դառնում, որ ԻԼ-6-ի բոլոր պրոդուցենտ բջիջները շատ զգայուն են վիրուսի ազդեցության նկատմամբ:

Նկար 29-ում ներկայացվում է շիճուկային ԻԼ-8-ի քանակական փոփոխությունները ստուգիչ խմբում և սուր ԽԱԺ-ի դինամիկայում:



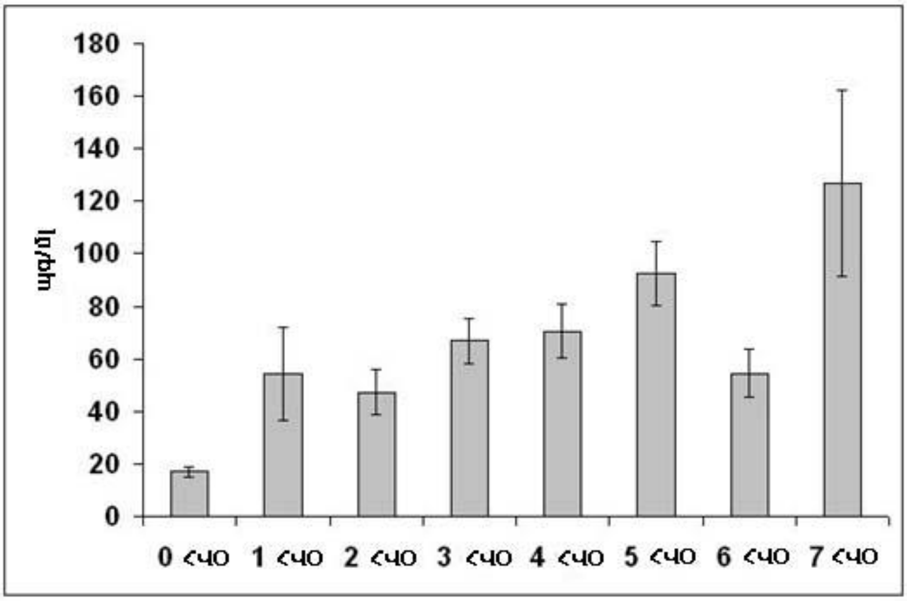
Նկար 29 - Շիճուկային ԻԼ-8-ի մակարդակներն ստուգիչ խմբում և սուր ԽԱԺ-ի դինամիկայում:

Աբցիսների առանցք՝ հետվարակային օրեր,

Օրդինատների առանցք՝ ցիտոկինի մակարդակը պգ/մլ-ով:

Հիվանդության առաջին օրից գրանցվում է ԻԼ-8-ի մակարդակի բարձրացման միտում ($p<0.1$): Իսկ 2-րդ օրից սկսած մինչև հիվանդության ավարտը շիճուկային ԻԼ-8-ի մակարդակի բարձրացումը դառնում է արժանահավատ ($p<0.05$) (նկար 29):

ԻԼ-8-ը պատկանում է քեմոկինների խմբին, որոնց հիմնական հատկությունն է ապահովել տարբեր տեսակի բջիջների քեմոտաքսիսը բորբոքման օջախում: Այդ բջիջներն են նեյտրոֆիլները, մոնոցիտները, էոզինոֆիլները, T բջիջները: Այդ իսկ պատճառով ԻԼ-8-ը համարվում է ախտածնի թափանցման վայրում զարգացող բորբոքային ռեակցիայի կարևորագույն գործոնը: ԻԼ-8-ի պրոդուցենտ բջիջներ են համարվում մակրոֆագերը, մոնոցիտները, լիմֆոցիտները, էպիթելային բջիջները, ֆիբրոբլաստները, էպիդերմիսի բջիջները: Այս պրոդուցենտ բջիջների զգալի մասը, հատկապես, մակրոֆագերը հանդիսանում են առաջնային թիրախներ ԽԱԺ-ի վիրուսի համար: Սուր ԽԱԺ-ի դեպքում ԻԼ-8-ի քանակական տեղաշարժերի վերաբերյալ հետազոտություններն առաջին անգամ իրականացվել են մեր լաբորատորիայում [Zakaryan et al., 2015]:



Նկար 30 - Շիճուկային ՈւՆԳ–α-ի մակարդակներն ստուգիչ խմբում և սուր ԽԱԺ-ի դինամիկայում:

Աբցիսների առանցք՝ հետվարակային օրեր,

Օրդինատների առանցք՝ ցիտոկինի մակարդակը պգ/մլ-ով:

Վիրուսով վարակելուց 24 ժամ անց արդեն գրանցվում է ՈւՆԳ–α-ի մակարդակի աճի միտում ($p<0.1$): Իսկ 2-րդ օրից սկսած մինչև հիվանդության ավարտն առողջ խոզերի համեմատ շիճուկային ՈւՆԳ–α-ի մակարդակի բարձրացումը դառնում է արժանահավատ ($p<0.05$): Միակ բացառությունը կազմում է 3-րդ օրը, երբ դիտվում է միտում ($p<0.1$) (նկար 30): ԽԱԺ-ի դեպքում ՈւՆԳ–α-ի *in vivo* քանակական չափումներ սկսել են կատարվել դեռևս 1999թ-ից [Gómez del Moral et al., 1999], և այս ցիտոկինի մակարդակի աճ գրանցվել է միայն 3-րդ ՀՎՕ-ից: Մեր կողմից ստացված տվյալները հաստատում են շիճուկային ՈւՆԳ–α-ի մակարդակի աճը, բայց հիվանդության ավելի վաղ շրջանում (24-րդ ժամին): Հաշվի առնելով փորձարարական վարակի նույն պայմանները, ինչից կախված է հիվանդության զարգացման ժամանակահատվածը (կարևոր է վիրուսի միջմկանային ներարկումը), կարող ենք ենթադրել, որ ՈւՆԳ–α-ի քանակի ավելացման ավելի վաղ դրսևորման պատճառ է հանդիսանում մեր կողմից օգտագործված ԽԱԺ-ի գենոտիպ II վիրուսը: Gómez del Moral-ի և համահեղինակների (1999) հետազոտական աշխատանքներում կիրառվել էր գենոտիպ I վիրուսը: Անհրաժեշտ է ավելացնել նաև, որ ՈւՆԳ–α-ի գլխավոր պրոդուցենտ բջիջներն են մոնոցիտ/մակրոֆագային շարքի բջիջները, որոնք էլ հենց հանդիսանում են ամենաառաջին թիրախ բջիջները ԽԱԺ-ի վիրուսի համար:

ԽԱԺ-ի դինամիկայում մեր կողմից հետազոտված ցիտոկինների մակարդակների վերլուծության համար իրականացրել ենք կորելացիոն վերլուծություն: Այս տվյալները բերվում են աղյուսակ 4-ում:

Աղյուսակ 4

ԽԱԺ-ի դինամիկայում նախաբորբոքային ցիտոկինների մակարդակների կորելացիան

		ԻԼ-1β	ԻԼ-6	ԻԼ-8	ՈւՆԳ–α
ԻԼ-1β	Պիրսոնի կորելացիայի գործակից	1	0.918**	0.832*	0.844**
	Արժանահավատություն (p)	-	0.001	0.010	0.008
	Խոզերի քանակ (n=8)				
ԻԼ-6	Պիրսոնի կորելացիայի գործակից	0.918**	1	0.739*	0.876**
	Արժանահավատություն (p)	0.001	-	0.036	0.004
	Խոզերի քանակ (n=8)				
ԻԼ-8	Պիրսոնի կորելացիայի գործակից	0.832*	0.739*	1	0.698
	Արժանահավատություն (p)	0.010	0.036	-	0.054
	Խոզերի քանակ (n=8)				
ՈւՆԳ–α	Պիրսոնի կորելացիայի գործակից	0.844**	0.876**	0.698	1
	Արժանահավատություն (p)	0.008	0.004	0.054	-
	Խոզերի քանակ (n=8)				

* Կորելացիան արժանահավատ է ($p<0.05$)

** Կորելացիան արժանահավատ է ($p<0.01$)

Աղյուսակ 4-ից պարզ երևում է, որ մեր կողմից հետազոտված նախաբորբոքային ցիտոկինների մակարդակները ցույց են տալիս արժանահավատ և փոխադարձ բարձր դրական կորելացիա: Դա վկայում է ԽԱԺ-ի դինամիկայում վերոհիշյալ ցիտոկինների ավելացած սինթեզի և շիճուկում նույնատիպ քանակական տեղաշարժերի մասին: Նման տեղաշարժերը բնորոշ են յուրահատուկ ախտաբանական գործընթացներին, որի մանրամասն նկարագրությունը կտրվի ստորև:

Պետք է ավելացնել նաև, որ ԻԼ-1-ը և ՈւՆԳ-α-ն հիմնական նախաբորբոքային ցիտոկիններն են, և նրանց փորձարարական կիրառումն առաջ է բերում տենդ, բորբոքում, հյուսվածքների կազմալուծում, իսկ որոշ դեպքերում՝ շոկ և մահ [Dinarello, 2000]: ԽԱԺ-ի ախտաբանության զարգացման մի մասը կապված է այս ցիտոկինների սինթեզի ավելացման հետ [Carrasco et al., 2002, Zakaryan et al., 2015]:

ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ

Այսպիսով, մեր հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տալիս, որ սուր ԽԱԺ-ի դեպքում խոզերի ավշային հանգույցներում և փայծաղում տեղի են ունենում լիմֆոցիտների մորֆո-ֆունկցիոնալ փոփոխություններ, որոնց կարելի է բնութագրել որպես ակտիվացման արդյունք [Darzynkiewicz et al., 1994, Iritani et al., 2002]:

Հաշվի առնելով վերոնշյալ փոփոխությունները, ԽԱԺ-ի վերջնական փուլերում լիմֆոցիտների պոպուլյացիան կարելի է դիտել որպես համակարգ, որտեղ խանգարվել է բջիջների պրոլիֆերացիայի և տարբերակման գործընթացները: Կարելի է ենթադրել, որ ԽԱԺ-ի վաղ փուլերում (1-2 ՀՎՕ) ծայրամասային արյան մեջ շրջանառվող լիմֆոցիտների նվազած քանակության [Karalyan et al., 2012b] պատճառ է հանդիսանում ոչ միայն և ոչ այնքան լիմֆոցիտների գաղթը շրջանառվող արյունից դեպի բորբոքման օջախներ և տեղային ավշային հանգույցներ (վիրեմիայի հետևանքով գործնականորեն բոլոր), այլ գերազանցապես այդ բջիջների ապոպթոզը:

Վերլուծելով ԽԱԺ-ի դեպքում խոզերի իմունային համակարգի բջջային բաղադրիչների փոփոխությունները հանգել ենք մի շարք եզրակացությունների: Խոզերի օրգանիզմում դիտվում է ընդհանուր լիմֆոպենիա՝ փայծաղում, ավշային հանգույցներում, ոսկրածուծում, ծայրամասային արյան մեջ (վերջինս հանտնաբերվել է մեր լաբորատորիայում ավելի վաղ աշխատանքների ընթացքում): ԽԱԺ-ի 2-5 ՀՎՕ-ին լիմֆոպենիան ուղեկցվում է մորֆոլոգիական փոփոխությունների ենթարկված բջիջների քանակական աճով, որոնք սինթեզում են ավելի շատ սպիտակուց և ունեն մեծ մակերեսներ: Գրականության տվյալների համաձայն այս երևույթն անմիջական կապ ունի լիմֆոցիտների ակտիվության բարձրացման հետ [Iritani et al., 2002]: Այս գործընթացների հետ միաժամանակ տեղի է ունենում հիստոգրամների տեղաշարժ, որտեղ լիմֆոիդ պոպուլյացիայի բջիջների կորիզների բաշխումը ըստ պլոիդության դասերի շարժվում է դեպի աջ, ինչը վկայում է այդ բջիջների կորիզային ԴՆԹ-ի խթանված պրոլիֆերացիայի մասին:

Նախաբորբոքային ցիտոկինների արտադրության ուսումնասիրությունները ցույց են տվել ԽԱԺ-ի վաղ փուլերում բոլոր հիմնական ցիտոկինների մակարդակների գրեթե միաժամանակյա բարձրացում: Նախաբորբոքային ցիտոկինների մակարդակների բարձրացման պատճառը դեռևս ամբողջովին բացահայտված չէ: Մարդու մոտ այդ պատճառների շարքին են դասվում էնդոթելոցիտների մեխանիկական ծանրաբեռնվածությունը, հիպօքսիան և միոկարդի իշեմիան, արյան մեջ ցածր խտության լիպոպրոտեիդների՝ օքսիդացած խոլեստերինի խտության բարձրացումը: Ցիտոկինների ակտիվացումը նաև կապված է աուտոիմուն մեխանիզմների, օքսիդատիվ սթրեսի, վարակիչ գործընթացների և դրանց հետևանքով էնդոտոքսինների կուտակման հետ [Кузник, 2012]: Այս երևույթները բնորոշ են բավականին յուրահատուկ մի ախտաբանական գործընթացի, որը կոչվում է ցիտոկինային գրոհ (մանրամասն տես ստորև):

Մեր աշխատանքում ցույց է տրված նաև, որ իմունային բջիջների հիմնական ցուցանիշները (քանակական փոփոխությունները, պրոլիֆերացիայի խթանումը և ֆունկցիոնալ ակտիվությունը) ունեն հստակ կապ շիճուկում ցիտոկինների մակարդակների տատանումների հետ:

Ցիտոկինային գրոհի եզրույթը (հիպերցիտոկինեմիա) չունի հստակ սահմանում և վերաբերում է բորբոքման օջախում ցիտոկինների կողմից ակտիվացած և չվերահսկվող ու պաշտպանիչ ֆունկցիա չկրող իմունային բջիջների մասնավոր խմբին: Ցիտոկինային գրոհը շատ վտանգավոր, հաճախ մահացու և իմուն համակարգի հսկողությունից դուրս մնացած իմունային ռեակցիա է: Այն պայմանավորված է ցիտոկինների և իմունային բջիջների միջև դրական հետադարձ կապով, որը հանդիսանում է օրգանիզմի վրա վտանգավոր վիրուսների կամ բակտերիաների գրոհի պատասխան: Ցիտոկինային գրոհը բորբոքման օջախում առաջացնում է հյուսվածքների քայքայում, միաժամանակ այն տարածվում է հարևան հյուսվածքների վրա և զարգացմանը զուգահեռ ձեռք է բերում համակարգային բնույթ՝ ընդգրկելով ողջ օրգանիզմը, և հանգեցնում է ծանր հետևանքների:

Հայտնի է, որ ցիտոկինների արտադրությունը կախված է օրգանիզմի վիճակից: Սովորաբար, նորմալ պայմաններում նրանք սինթեզվում են շատ չնչին և ապահովում են իրենց սինթեզն իրականացնող բջիջների և բորբոքման այլ միջնորդանյութերի միջև փոխադարձ կապը: Սակայն ցիտոկինների մակարդակը կտրուկ աճում է բորբոքային գործընթացների ժամանակ, ինչը կապված է պրոդուցենտ բջիջների ակտիվացման հետ: Պրոդուցենտ բջիջների ակտիվացումը տեղի է ունենում մի շարք ներգործությունների հետևանքով՝ էնդոտոքսիններ, մանրէներ, հյուսվածքների հիպօքսիա և ռեպերֆուզիա, ոչ կենսունակ հյուսվածքների առկայություն, շոկ և այլն:

Բորբոքման ժամանակ մեծաթիվ ռեակցիաներ տեղի են ունեում ցիտոկինների միջնորդությամբ: ԻԼ-1-ը, օրինակ, ակտիվացնում է լիմֆոցիտներին, խթանում է բորբոքման վաղ փուլերի սպիտակուցների սինթեզը, նախաբորբոքային միջնորդանյութերի (ԻԼ-6-ի, ԻԼ-8-ի, ՈՒՆԳ-α-ի) արտադրությունը: Այն նաև բարձրացնում է էնդոթելի նախամակարդելիության ակտիվությունը ու մոլեկուլների ադհեզիան և առաջացնում է մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացում: ԻԼ-6-ը ակտիվացնում է լիմֆոցիտներին և լեյկոցիտներին, նպաստում է լեյկոցիտոզի զարգացմանը, ջերմաստիճանի բարձրացմանը և բոբոքման վաղ փուլերի սպիտակուցների սինթեզին: ՈՒՆԳ-α-ն խթանում է ԻԼ-1-ի և ԻԼ-6-ի արտազատումը, պրոստագլանդինների ձերբազատումը, ուժգնացնում է նեյտրոֆիլների, էոզինոֆիլների, մոնոցիտների ակտիվացումը: Այն ակտիվացնում է կոմպլեմենտի և մակարդման համակարգերը, բարձրացնում է մոլեկուլային ադհեզիան և անոթային թափանցելիությունը, նպաստում է թերճնշման զարգացմանը և մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացմանը [Межирова и др., 2011]:

Ամփոփելով մեր կողմից ստացված և գրականության տվյալները գալիս ենք այն եզրահանգման, որ զարգացող համակարգային իմուն պատասխանը ԽԱԺ-ի վիրուսի բազմացման և նրան հաջորդող վիրեմիայի նկատմաբ ոչ յուրահատուկ իմուն պատասխան է: Բնածին իմունիտետի ակտիվացման սկզբնական փուլերում տեղի է ունեում նախաբորբոքային ցիտոկինների սինթեզ, որոնք, իրենց հերթին, հանդիսանում են տարբեր տեսակի բջիջների խթանիչներ: Այդ բջիջների թվին են դասվում իմունային էֆեկտոր բջիջները, անոթների հարթ մկանային և տարբեր օրգանների պարենքիմային բջիջները: Պետք է ավելացնել, որ որոշ ցիտոկիններ (ԻԼ-1 և ՈՒՆԳ-α) հանդիսանում են այլ ցիտոկինների սինթեզի խթանիչներ: ՈՒՆԳ–α-ն և ԻԼ-1-ը նպաստում են վարակի տարածման սահմանափակմանը, սակայն օրգանիզմում վարակի տարածման դեպքում նրանց ազդեցությունը դառնում է բացասական: Այս ամենի հետ միասին որոշ ցիտոկինների ակտիվացումը բերում է իմունային պաշտպանության բջիջների ծանրաբեռնվածության ավելացմանը, որը դրսևորվում է լիմֆոցիտների ակտիվացմաբ [Martina, 2014]: Այս երկու իրադարձությունները սերտորեն կապված են և այս հիվանդության (հատկապես, որ այն վիրուսային է) զարգացման մեխանիզմը պարզելը գրեթե անհնար է [Barry et al., 2000]:

ԽԱԺ-ին բնորոշ ախտաբանությունն ի հայտ է գալիս հոմեոստատիկ մեխանիզմների անհավասարակշռության հետևանքով, որոնք դրսևորվում են տարածուն բորբոքման արդյունքում: Սա հանգեցնում է ներանոթային տարածուն մակարդումների և մանր անոթներում մակադուկների ձևավորմանը, ինչը պատճառ է հանդիսանում օրգանների դիսֆունկցիայի, բազմաօրգանային անբավարարության և հիվանդ կենդանու մահվան: Բորբոքման խթանիչները հանգեցնում են անոթային էնդոթելի ուղղակի վնասմանը և էնդոթելային բջիջներից հյուսվածքային գործոնի անջատմանը: Այդ գործոնը միացնում է մակարդելության կասկադը և ուժեղացնում է թրոմբինի արտադրությունը, որը լուծելի ֆիբրինոգենը վերափոխում է ֆիբրինի: Ֆիբրինը ագրեգացված թրոմբոցիտների հետ միասին ձևավորում է ներանոթային մակարդուկները [Белобородов, 2010]:

Նախաբորբոքային ցիտոկինները (ՈՒՆԳ–α-ն և ԻԼ-1-ը) խթանում են հյուսվածքային գործոնը և սկիզբ են դնում մակարդման գործընթացին: Սեպսիսի ժամանակ այս երևույթը հաստատվում է թրոմբին-հակաթրոմբին համալիրի մեծ քանակության և պլազմայում D-դիմերների առկայությամբ: Սա մատնանշում է մակարդման և ֆիբրինոլիզի համակարգերի ակտիվացումը: Հյուսվածքային խթանիչ պլազմինոգենը ձևափոխվում է պլազմինի, որը հանդիսանում է հզոր ֆիբրինոլիտիկ: Մեր հետազոտություններում ավելի վաղ ցույց ենք տվել մակարդելիության նմանօրինակ փոփոխություններ [Zakaryan et al, 2014]:

Վիրուսային հեմոռագիկ տենդը (ՎՀՏ) հանդիսանում է մարդու և կենդանիների լայն տարածում ունեցող վտանգավոր հիվանդություն: ՎՀՏ-ի առաջնային ախտաբանությունը զարգանում է բջջամոլեկուլային մակարդակում, որտեղ ներգրավված են արյունատար համակարգի էնդոթելային, իմունային համակարգի և ոսկրածուծի պոլիպոտենտ ցողունային բջիջները: ՎՀՏ-ի ժամանակ փոխվում է էնդոթելի (բարձրանում է անոթային հունի թափանցելիությունը) և արյունաստեղծ օրգանների գործունեության ֆիզիոլոգիան, որը բերում է արյան միկրոշրջանառության համակարգի մորֆո-ֆունկցիոնալ հատկությունների ընդհանուր փոփոխությունների: Կյանքին սպառնացող արյան մեծաքանակ կորուստը հազվադեպ է, թեև ավելացած արյունահոսությունը, որպես անոթային թափանցելիության փոփոխության նշան, հանդիսանում է ՎՀՏ-ի առաջատար ախտանշաններից մեկը [Connolly-Andersen et al., 2014]:

Խոզերի դասական ժանտախտը (ԽԴԺ) և աֆրիկյան ժանտախտը հանդիսնում են տարածված և վտանգավոր հիվանդություններ: Երկու հիվանդություններն էլ դասվում են ՎՀՏ-ին [Colgrove et al., 1969, Lange et al., 2011]: Չնայած կլինիկական ախտանշանների բազմազանությանը և ԽԴԺ-ի ու ԽԱԺ-ի վիրուսների սկզբունքային տարբերություններին, այս երկու ՎՀՏ-ի դեպքում հիմնական ախտագենետիկական դրսևորումներում նկատվում են նմանություններ: Այս ախտագենետիկական դրսևորումների նմանությունը պայմանավորված է նմանատիպ ախտաբանական գործընթացներով, որոնք տեղի են ունենում ԽԴԺ-ի ու ԽԱԺ-ի դեպքում:

Շատ վարակիչ հիվանդություններին բնորոշ է համակարգային բորբոքային պատասխանի համախտանիշի զարգացումը (SIRS - systemic inflammatory response syndrome), որն առաջին անգամ մշակվել է R.C. Bone-ի կողմից [Bone et al., 1992; Bone, 1996; Bone et al., 1997]: SIRS-ը դա կլինիկական-լաբորատոր (ախտաբանական և ախտորոշիչ) որոշակի չափանիշների դրսևորումն է, ինչը վկայում է ցիտոկինային ցանցի և ֆունկցիոնալ առումով կապված բջջային համալիրների ակտիվացման մասին: Մարդու մոտ համակարգային բորբոքային պատասխանի ախտորոշումը ենթադրում է վարակի (սեպսիսի) կամ, առնվազն, ներքոհիշյալ երևույթներից երկուսի առկայությունն օրգանիզմում. մարմնի ջերմաստիճանը բարձր 38°C-ից կամ ցածր 36°C-ից, սրտի կծկման հաճախականությունը րոպեում 90 և բարձր, շնչառության հաճախականությունը րոպեում 20, արյան ճնշումը 90մմ սնդիկի սյուն կամ ավելի ցածր՝ մինչև 40մմ սնդիկի սյուն (երբ բացառված են թերճնշման այլ պատճառները), լեյկոցիտների թիվը ավել 12.000 բջիջ/մմ^3 կամ պակաս 4000 բջիջ/մմ^3, ոչ հասուն նեյտրոֆիլների ավելի քան 10%-ի առկայություն [Nyström, 1998, Hukkanen et al., 2009]:

ԽԴԺ-ի և ԽԱԺ-ի ընթացքը և կլինիկական ախտանշանները ընդհանուր առմամաբ նույնն են [Kleiboeker, 2002, Ordas and Marcotegui, 1987] և ունեն մի շարք ընդհանուր հատկանիշներ, որոնք համընկնում են SIRS-ը բնութագրող չափանիշների հետ [Fry, 2012, Leppäniemi, 2014]:

Ելնելով իմուն համակարգի ռեակտիվությունից կարելի է ասել, որ SIRS-ի հիմնական և կարևորագույն բաղադրիչը դա նախաբորբոքային ցիտոկինների (ՈՒՆԳ–α, ԻԼ-6 և այլն) չափազանց ավելացած արտադրությունն է: Գրականության մեջ այս երևույթը նկարագրվում է որպես ցիտոկինային գրոհ կամ հիպերցիտոկինեմիա: ԽԴԺ-ին բնորոշ է նախաբորբոքային ցիտոկինների սինթեզի աճը (ՈՒՆԳ–α, ԻԼ-6 և ԻԼ-1): Այս ցիտոկինները կարևոր դեն են խաղում լիմֆոցիտների ապոպթոզի գործընթացում ԽԴԺ-ի դեպքում [Choi et al., 2004; Sánchez-Cordón et al., 2005]: ԽԴԺ-ի դեպքում ցիտոկինների սինթեզի խանգարումները բնութագրվում են որպես ցիտոկինային գրոհ [Summerfield et al., 2006, Hüsser et al., 2012]:

Առկա գրականության մեջ չենք հայտնաբերել տվյալներ, որոնք կբնութագրեն ԽԱԺ-ի դեպքում ցիտոկինների ավելացած արտադրությունը որպես ցիտոկինային գրոհ: Սակայն կան մի շարք տվյալներ որոշ ցիտոկինների ավելացած սինթեզի վերաբերյալ: Մեր հետազոտություններում սուր ԽԱԺ-ի զարգացման ժամանակ գրանցվել է հիմնական նախաբորբոքային ցիտոկինների քանակության գրեթե միաժամանակյա աճ [Zakaryan et al., 2015]: Հաշվի առնելով վերոնշյալը կարող ենք ենթադրել, որ ցիտոկինային գրոհը զարգանում է նաև ԽԱԺ-ի ժամանակ:

SIRS-ի մյուս կարևորագույն հատկանիշն է ծայրամասային արյան լեյկոֆորմուլայի տեղաշարժը դեպի ձախ, այսինքն՝ ծայրամասային արյան մեջ զգալի թվով ոչ հասուն սպիտակ բջիջների հայտնաբերվելը: Միաժամանակ նեյտրոֆիլների ոչ հասուն ձևերի թվի ավելացումը հանդիսանում է նախանշան SIRS-ի համար [Cavallazzi et al., 2010]: Լաբորատորիայում կատարված հետազոտություննեում [Karalyan et al., 2012b] ցույց ենք տվել ինչպես լիմֆոիդ, այնպես էլ միելոիդ շարքի ոչ հասուն բջիջների թվի զգալի աճ սուր ԽԱԺ-ի դեպքում: Նեյտրոֆիլների պոպուլյացիայի վերլուծությունը ցույց է տվել ոչ միայն ցուպիկակորիզավոր/սեգմենտակորիզավոր նեյտրոֆիլների հարաբերակցության աճ, այլ նաև հայտնաբերվել են մետամիելոցիտներ: Լիմֆոիդ պոպուլյացիայում դեռևս ԽԱԺ-ի վաղ փուլերում հայտնաբերվել են լիմֆոբլաստներ: ԽԱԺ-ի ավելի ուշ փուլերում ծայրամասային արյան մեջ հայտնաբերվել է արյան սպիտակ բջիջների քանակի նվազում, ինչը նույնպես բնորոշ է SIRS-ին: Լեյկոպենիան զարգանում է հիմանականում լիմֆոցիտների թվի նվազման հետևանքով:

Նմանատիպ փոփոխություններ են տեղի ունենում նաև ԽԴԺ-ի դեպքում: ԽԴԺ-ի դեպքում վարակից հետո առաջին օրերին գրանցվում է արյան սպիտակ բջիջների թվի ավելի քան երկու անգամ նվազում [Summerfield et al., 1998a, Zhou et al., 2009]: Արյան սպիտակ բջիջների փոփոխությունները բնութագրվում են գրանուլոցիտոպենիայով և ծայրամասային արյան մեջ նեյտրոֆիլների ոչ հասուն ձևերի թվաքանակի զուգահեռ աճով [Summerfield et al., 2000]: ԽԴԺ-ն նաև արտահայտվում է լեյկոպենիայով՝ լիմֆոցիտների թվի նվազման հետևանքով [Summerfield et al., 1998b]:

Այն ամենը ինչը նկարագրվեց վերևում հանգեցնում է այն եզրակացության, որ ԽԴԺ-ի և ԽԱԺ-ի նման ախտաբանություններն առաջանում են մեկ ընդհանուր մեխանիզմի զարգացման հետևանքով: Այդ մեխանիզմը հանդիսանում է SIRS-ը, և, հետևաբար, խոզերի ՎՀՏ-ի ախտածագումը ոչ միայն շատ նման է, այլև զարգանում է նույն մեխանիզմով՝ նկարագրված որպես SIRS: Այս ամենը բացատրում է երկու տարբեր վիրուսներով հարուցված հիվանդությունների նմանությունը, քանի որ SIRS-ը զարգանում է ստանդարտ ախտաֆիզիոլոգիական մեխանիզմներով և հանգեցնում է նմանատիպ ախտաբանության ոչ միայն մարդու, այլ նաև կենդանիների մոտ: SIRS-ը հանդիսանում է ոչ յուրահատուկ համակարգային բորբոքային պատասխան, ինչպես նաև ազդարարում է բազմաօրգանային դիսֆունկցիայի և անբավարարության զարգացումը: Վերջին երկուսը հանդիսանում են SIRS-ի ժամանակ բարձր մահացության հիմնական պատճառները:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Սուր ԽԱԺ-ի (խոզերի աֆրիկյան ժանտախտ) դինամիկայում իմունային համակարգի ծայրամասային օրգաններում՝ ավշային հանգույցներում և փայծաղում, հայտնաբերվել են ախտաբանական փոփոխություններ, որոնք արտահայտվել են բազմաթիվ արյունազեղումներով, համապատասխան օրգանների դատարկմամբ, ընդհանուր հիպոպլազիայով:
2. Սուր ԽԱԺ-ի դեպքում տեղի է ունենում իմունային համակարգի ծայրամասային օրգանների՝ ավշային հանգույցների և փայծաղի, բջջային պոպուլյացիայի կազմի փոփոխություն: Հիվանդության ընթացքում ավշային հանգույցներում և փայծաղում աճում է էրիթրոիդ և միելոիդ պոպուլյացիաների մասնաբաժինը՝ ի հաշիվ լիմֆոիդ պոպուլյացիայի նվազման:
3. Իմունային համակարգի ծայրամասային օրգաններում ԽԱԺ-ի զարգացմանը զուգահեռ զարգանում է լիմֆոպենիա: Լիմֆոպենիայի զարգացման պատճառներն են հանդիսանում ինչպես լիմֆոցիտների գաղթը դեպի ներքին օրգաններ, այնպես էլ նրանց քայքայումը:
4. Սուր ԽԱԺ-ի դինամիկայում 2-րդ ՀՎՕ-ից (հետվարակային օր) սկսած հայտնաբերվել է լիմֆոցիտների ակտիվացում, ինչը արտահայտվում է մեր կողմից հետազոտված բոլոր բջջային պոպուլյացիաներում այդ բջիջների մակերեսների մեծացմամբ և սպիտակուցի պարունակության ավելացմամբ:
5. Մեր կողմից հայտնաբերվել է լիմֆոիդ բջիջների պրոլիֆերատիվ ակտիվության աճ՝ արտահայտված պլոիդության հիստոգրամի դեպի աջ տեղաշարժով, ինչը վկայում է ԴՆԹ-ի խթանված սինթեզի մասին: Այս երևույթը կարող է խթանվել ԽԱԺ-ի գենետիպ II վիրուսի ուղղակի ազդեցությամբ և/կամ իմունային համակարգի պատասխանով:
6. Սուր ԽԱԺ-ի իմունաախտածնության հիմնական մեխանիզմներից մեկը հանդիսանում է ցիտոկինների համակարգի անհավասարակշռությունը՝ դրսևորված նախաբորբոքային ցիտոկինների հիպերցիտոկինեմիայով. ՈՒՆԳ-α-ի

և ԻԼ-8-ի մակարդակի բարձրացումը գրանցվել է հիվանդության վաղ փուլերում, իսկ ԻԼ-1β-ի և ԻԼ-6-ի մակարդակները՝ ավելի ուշ փուլերում:

7. Գենոտիպ II վիրուսով պայմնավորված ԽԱԺ-ը հանդիսանում է իմունամիջնորդավորված վարակիչ հիվանդություն: ԽԱԺ-ի կլինիկական և ախտագենետիկական դրսևորումները հիմնականում պայմանավորված են համակարգային իմունային պատասխանի ռեակցիաներով:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Sánchez-Vizcaíno J.M., Martinez-Lopez B., Martinez-Aviles M., Martins C., Boinas B., Vial L., Michaud V., Jori F., Etter E., Albina E. & Roger F. Scientific Review on African Swine Fever. CFP/EFSA/AHAW/ 2007/02: 2009; 1–141.

2. Murtaugh M. P., Baarsch M. J., Zhou Y., Scamurra R.W., Lin G. Inflammatory cytokines in animal health and disease. // Vet Immunol Immunopathol. 1996; 54, 45–55.

3. Gómez del Moral M., Ortuno E., Fernandez-Zapatero P., Alonso F., Alonso C., Ezquerra A., Dominguez J. African swine fever virus infection induces tumor necrosis factor alpha production: implications in pathogenesis. // Journal of Virology. 1999; 73, 2173–2180.

4. Salguero F.J., Ruiz-Villamor E., Bautista M.J., Sanchez-Cordon P.J., Carrasco L., Gomez-Villamandos J.C. Changes in macrophages in spleen and lymph nodes during acute African swine fever: expression of cytokines. // Vet Immunol Immunopathol. 2002; 90, 11–22.

5. Макаров В.В. Африканскаяа чума свиней. Российский университет дружбы народов. Москва: 2011; 268.

6. Dixon L.K., Costa J.V., Escribano J.M., Rock D.L., Viñuela E., Wilkinson P.J. Family Asfarviridae. Virus taxonomy: seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. In: van Regenmortel MHV, Fanquet C.M., Bishop D.H.L., Carstens E.B., Estes M.K., Lemon S.M., Maniloff J., Mayo M.A., McGeohh D.L., Pringle C.R., Wickner R.B. (eds), Academic, San Diego: 2000; 159–165.

7. Tulman E.R., Delhon G.A., Ku B.K., Rock D.L. African swine fever virus. // Curr Top Microbiol Immunol. 2009; 328: 43-87.

8. Dixon L.K., Chapman D.A., Netherton C.L., Upton C. African swine fever virus replication and genomics. // Virus Res. 2013; 173(1): 3-14.

9. Hernáez B., Díaz-Gil G., García-Gallo M., Ignacio Quetglas J., Rodríguez-Crespo I., Dixon L., Escribano J.M., Alonso C. The African swine fever virus dynein-binding protein p54 induces infected cell apoptosis. // FEBS Lett. 2004; 569(1-3): 224-228.

10. http://veterinarua.ru/virusnye-infektsii/1169-afrikanskaya-chuma-svinej.html. - Африканская чума свиней.

11. Boshoff C.I., Bastos A.D., Gerber L.J., Vosloo W. Genetic characterisation of African swine fever viruses from outbreaks in southern Africa (1973-1999). // Vet Microbiol. 2007; 121(1-2): 45-55.
12. Leblanc N., Cortey M., Fernandez Pinero J., Gallardo C., Masembe C., Okurut A. R., Heath L., Van Heerden J., Sánchez-Vizcaino J. M., Ståhl K., Belák S. Development of a Suspension Microarray for the Genotyping of African Swine Fever Virus Targeting the SNPs in the C-Terminal End of the p72 Gene Region of the Genome. // Transboundary and Emerging Diseases. 2012; 60 (4): 378–383.
13. Carrascosa J.L., Carazo J.M., Carrascosa A.L., García N., Santisteban A., Viñuela E. General morphology and capsid fine structure of African swine fever virus particles. // Virology. 1984; 132(1): 160-172.
14. Балышев В.М., Куриннов В.В., Колбасов Д.В. и др. Биологические свойства вируса африканской чумы свиней, выделенного в Российской Федерации // Ветеринария. 2010; 7: 25-27.
15. Burrage T.G. African swine fever virus infection in Ornithodoros ticks. // Virus Res. 2013; 173(1): 131-139.
16. Tauscher K., Pietschmann J., Wernike K., Teifke J.P., Beer M., Blome S. On the situation of African swine fever and the biological characterization of recent virus isolates. // Berl Munch Tierarztl Wochenschr. 2015; 128(5-6): 169-176.
17. Colgrove G.S., Haelterman E. O., Coggins L. Pathogenesis of African swine fever in young pigs. // American Journal of Veterinary Research. 1969; 30: 1343-1359.
18. Mebus C.A. African swine fever. // Adv Virus Res 1998; 35: 251–269.
19. Carrasco L., Gómez-Villamandos J.C., Bautista M.J., Martín de las Mulas J., Villeda C.J., Wilkinson P.J., Sierra M.A. In vivo replication of African swine fever virus (Malawi '83) in neutrophils. // Vet Res. 1996a; 27(1): 55-62.
20. Wardley R.C., Wilkinson P.J., Hamilton F. African swine fever virus replication in porcine lymphocytes. // J Gen Virol 1977; 37: 425-427.
21. Gómez-Villamandos J.C., Hervás J., Méndez A., Carrasco L., Villeda C.J., Wilkinson P.J., Sierra M.A. Ultrastructural study of the renal tubular system in acute experimental African

swine fever: virus replication in glomerular mesangial cells and in the collecting ducts. // Arch Virol. 1995a; 140: 581-589.
22. Gómez-Villamandos J.C., Hervás J., Méndez A., Carrasco L., Martín de las Mulas J., Villeda C.J., Wilkinson P.J., Sierra M.A. Experimental African swine fever: apoptosis of lymphocytes and virus replication in other cells. // J Gen Virol. 1995b; 76: 2399-2405.
23. Sierra M.A., Bernabe A., Mozos E., Mendez A., Jover A. Ultrastructure of the liver in pigs with experimental African swine fever. // Vet Pathol. 1987; 24: 460-462.
24. Sierra M.A., Quezada M., Fernandez A., Carrasco L., Gomez-Villamandos J.C., Martin de las Mulas J., Sanchez-Vizcaino J.M. Experimental African swine fever: evidence of the virus in interstitial tissues of the kidney. // Vet Pathol. 1989; 26: 173-176.
25. Fernandez A., Perez J., Carrasco L., Bautista M.J., Sanchez-Vizcaino J.M., Sierra M.A. Distribution of ASFV antigens in pig tissues experimentally infected with two different Spanish virus isolates. // Zentralbl Veterinarmed B. 1992; 39(6): 393-402.
26. Коваленко Я.Р., Бурба Л.Г., Сидоров М.А. Пути заражения свиней вирусом африканской чумы // Сб. «Тр. Всесоюзн. ин-та экспериментальной ветеринарии». Москва: 1965; 31: 336-342.
27. Бурба Л.Г. Патоморфология экспериментальной африканской чумы свиней // Тез. докл. научно-произв. конф. «Болезни свиней». Киев: 1967; 22-24.
28. Wilkinson P.J., Wardley R.C., Williams S.M. African swine fever virus (Malta/78) in pigs. // J Comp Pathol. 1981; 91(2): 277-284.
29. Gómez-Villamandos J.C., Bautista M.J., Sánchez-Cordón P.J., Carrasco L. Pathology of African swine fever: the role of monocyte-macrophage. // Virus Res. 2013; 173(1): 140-149.
30. Maurer F.D., Griesmer R.A. and Jones T.C. The pathology of African swine fever – a comparison with hog cholera. // Am. J. vet. Res.1958; 19: 517-593.
31. Ekue N.F., Wilkinson P.J., Wardley R.C. Infection of pigs with the Cameroon isolate (Cam/82) of African swine fever virus. // J Comp Pathol. 1989; 100(2): 145-154.
32. Wilkinson P.J., Lawman M.J., Johnston R.S. African swine fever in Malta, 1978. // Vet Rec. 1980; 106(5): 94-97.
33. Rodríguez F., Fernández A., Martín de las Mulas J.P., Sierra M.A., Jover A. African swine fever: morphopathology of a viral haemorrhagic disease. // Vet Rec. 1996; 139(11): 249-254.

34. Howey E.B., O'Donnell V., de Carvalho Ferreira H.C., Borca M.V., Arzt J. Pathogenesis of highly virulent African swine fever virus in domestic pigs exposed via intraoropharyngeal, intranasopharyngeal, and intramuscular inoculation, and by direct contact with infected pigs. // Virus Res. 2013; 178(2): 328-339.
35. Коваленко Я.Р., Бурба Л.Г., Сидоров М.А. Патологоанатомические изменения при африканской чуме свиней. // Ветеринария. 1964; 6: 34-40.
36. Milev N., Pavlov N. Pathomorphological changes in African swine fever in an African country. // Vet Med Nauki. 1981; 18(7): 34-40.
37. http://webmvc.com/bolezn/livestock/infect/pig/aswfever.php - Африканская чума свиней (african swine fever).
38. Carrasco L., de Lara F.C., Martín de las Mulas J., Gómez-Villamandos J.C., Pérez J., Wilkinson P.J., Sierra M.A. Apoptosis in lymph nodes in acute African swine fever. // J Comp Pathol. 1996b; 115(4): 415-428.
39. Wardley R.C., Wilkinson P.J. The association of African swine fever virus with blood components of infected pigs. // Arch Virol. 1977; 55: 327–334.
40. Sánchez Vizcaino J.M., Slauson D.O., Ruiz Gonzalvo F., Valero M.S. Lymphocyte function and cell-mediated immunity in pigs with experimentally induced African swine fever. // Am J Vet Res 1981; 42: 1335–1341.
41. Edwards J.F., Dodds W.J., Slauson D.O. Mechanism of thrombocytopenia in African swine fever. // Am J Vet Res. 1985; 46: 2058–2063.
42. Salguero F.J., Sánchez-Cordón P.J., Sierra M.A,. Jover A., Núñez A., Gómez-Villamandos J.C. Apoptosis of thymocytes in experimental African SwineFever virus infection. // Histol Histopathol. 2004; 19(1): 77-84.
43. Karalova E.M., Sargsyan Kh.V., Hampikian G.K., Voskanyan H.E., Abroyan L.O., Avetisyan A.S., Hakobyan L.A., Arzumanyan H.H., Zakaryan H.S., Karalyan Z.A. Phenotypic and cytologic studies of lymphoid cells and monocytes in primary culture of porcine bone marrow during infection of African swine fever virus. // In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2011a; 47: 200-204.

44. Karalyan Z., Zakaryan H., Sargsyan Kh., Voskanyan H., Arzumanyan H., Avagyan H., Karalova E.. Interferon status and white blood cells during infection with African swine fever virus in vivo. // Vet Immunol Immunopathol. 2012a; 145: 551-555.
45. Zsak L., Onisk D.V., Afonso C.L., Rock D.L. Virulent African swine fever virus isolates are neutralized by swine immune serum and by monoclonal antibodies recognizing a 72-Kda viral protein. // Virology. 1993; 196: 596–602.
46. Gomez-Puertas P., Rodriguez F., Oviedo J.M., Ramiro-Ibañez F., Ruiz-Gonzalvo F., Alonso C., Escribano J.M. Neutralizing antibodies to different proteins of African swine fever virus inhibit both virus attachment and internalization. // J Virol. 1996; 70: 5689–5694.
47. Blome S., Gabriel C., Beer M. Pathogenesis of African swine fever in domestic pigs and European wild boar. // Virus Res. 2013; 173(1): 122-130.
48. Gómez-Villamandos J.C., Carrasco L., Bautista M.J., Sierra M.A., Quezada M., Hervas J., Chacón Mde L., Ruiz-Villamor E., Salguero F.J., Sónchez-Cordón P.J., Romanini S., Núñez A., Mekonen T., Méndez A., Jover A. African swine fever and classical swine fever: a review of the pathogenesis. // Dtsch Tierarztl Wochenschr. 2003; 110(4): 165-169.
49. Martins C.L., Lawman M.J., Scholl T., Mebus C.A., Lunney J.K. African swine fever virus specific porcine cytotoxic T cell activity. // Arch Virol. 1993; 129(1-4): 211-225.
50. Takamatsu H.H., Denyer M.S., Lacasta A., Stirling C.M., Argilaguet J.M., Netherton C.L., Oura C.A., Martins C., Rodríguez F. Cellular immunity in ASFV responses. // Virus Res. 2013; 173(1): 110-121.
51. Wesley R.D., Quintero J.C., Mebus C.A. Extraction of viral DNA from erythrocytes of swine with acute African swine fever. // Am J Vet Res. 1984; 45(6): 1127-1131.
52. Quintero J.C., Wesley R.D., Whyard T.C., Gregg D., Mebus C.A. In vitro and in vivo association of African swine fever virus with swine erythrocytes. // Am J Vet Res. 1986; 47(5): 1125-1131.
53. Иванов И. Ф., Ковальский П. А. Цитология, гистология, эмбриология. 3 изд., Москва: 1976; 447.
54. Baum H. and Grau H. Das Lymphgefäss-system des Schweines. // Paul parey, Berlin: 1938; 15-52.

55. Dellmann H. D., Brown E. M. Textbook of veterinary histology. // Lie & Febiger, Philadelphia: 1976; 531.
56. Merighi A., Galloni M., Gobetto A. Architecture of swine lymph node: light- and scanning electron microscopical studies. // Experimental Biology. 1986; 46(2): 101-110.
57. http://hystology.ru/limfaticheskie_uzly.html. - Лимфатические узлы.
58. Ramos Jose A., Ramis Antonio J., Rabanal Rosa M., Marco Alberto, Domingo Mariano and Ferrer Luis M. Scanning electron microscopy of swine lymphoid organs. // Histol Histopath. 1990; 5: 397-406.
59. Hunt A. C. Micro-anatomy of the lymph nodes of the pig. // British Journal of Experimental Pathology. 1968; 49(4): 338-339.
60. Anderson J. C. The micro-anatomy of the lymph node of germ-free piglets. // Br. J. Exp. Pathol. 1972; 53: 37-39.
61. Binns R. M., Hall J. G. The Paucity of lymphocytes in the lymph of unanaesthetised pigs. // The British Journal of Experimental Pathology. 1966; 47(3): 275–280.
62. Bennell M. A., Husband A. J. Route of lymphocyte migration in pigs. I. Lymphocyte circulation in gut-associated lymphoid tissue. // Immunology. 1981; 42: 469-474.
63. Pabst R., Geisler R. The route of migration of lymphocytes from blood to spleen and mesenteric lymph nodes in the pig. // Cell Tissue Res. 1981; 221(2): 361-370.
64. Каваленко Я.Р., Сидоров М.А., Бурба Л.Г. Африканскаяа чума свиней. // Издательство <Колос>, Москва: 1972; 92-132.
65. Carrasco L., Chàcón-M de Lara F., Martín de Las Mulas J., Gómez-Villamandos J.C., Sierra M.A., Villeda C.J., Wilkinson P.J. Ultrastructural changes related to the lymph node haemorrhages in acute African swine fever. // Res Vet Sci. 1997a; 62(3): 199-204.
66. Gómez-Villamandos J.C., Hervás J., Moreno C., Carrasco L., Bautista M.J., Caballero J.M., Wilkinson P.J., Sierra M.A. Subcellular changes in the tonsils of pigs infected with acute African swine fever virus. // Vet Res. 1997a; 28(2):179-189.
67. Gómez-Villamandos J.C., Bautista M.J., Carrasco L., Caballero M.J., Hervás J., Villeda C.J., Wilkinson P.J., Sierra M.A. African swine fever virus infection of bone marrow: lesions and pathogenesis. // Vet Pathol. 1997b; 34(2): 97-107.

68. Белянин С.А., Васильев А.П., Колбасов Д.Р., и др. Патогенность вируса африканской чумы свиней, цилкулирующего на территории РФ. Роль ветиринарной науки в релизации продовольственной доктрии РФ. // Материалы Международной научно-практической конференции/ГНУ ВНИИВВиМ. Покров: 2011; 14-20.
69. Ramiro-Ibáñez F., Ortega A., Brun A., Escribano J.M., Alonso C. Apoptosis: a mechanism of cell killing and lymphoid organ impairment during acute African swine fever virus infection. // J Gen Virol. 1996; 77(9): 2209-2219.
70. Oura C.A., Powell P.P., Anderson E., Parkhouse R.M. The pathogenesis of African swine fever in the resistant bushpig. // J Gen Virol. 1998a; 79(6): 1439-1443.
71. Oura C.A., Powell P.P., Parkhouse R.M. African swine fever: a disease characterized by apoptosis. // J Gen Virol. 1998b; 79(6): 1427-1438.
72. Portugal R., Leitão A., Martins C. Apoptosis in porcine macrophages infected in vitro with African swine fever virus (ASFV) strains with different virulence. // Arch Virol. 2009; 154(9): 1441-1450.
73. Galindo I., Hernáez B., Muñoz-Moreno R., Cuesta-Geijo M.A., Dalmau-Mena I., Alonso C. The ATF6 branch of unfolded protein response and apoptosis are activated to promote African swine fever virus infection. // Cell Death Dis. 2012; 3:e341. doi: 10.1038/cddis.2012.81.
74. Karalyan Z., Zakaryan H., Arzumanyan H., Sargsyan K., Voskanyan H., Hakobyan L., Abroyan L., Avetisyan A., Karalova E. Pathology of porcine peripheral white blood cells during infection with African swine fever virus. // BMC Vet Res. 2012b;8:18. doi: 10.1186/1746-6148-8-18.
75. http://vethist.snu.ac.kr/his_lecture/lymphatic.htm - Lymphatic system
76. Макаров В.В., Сухарев О.И. и др. Дикий европейский кабан. Ветеринарная биология и эпизоотология. // Ветеринария. 2010; 7: 28-31.
77. Колбасов Д.В., Белянин С.А., Рыжова Е.В., Пронин В.В., Корнева Г.В. Иммуногистохимические изменения в лимфатических узлах и селезенке у диких свиней при экспериментальном воспроизведении африканской чумы свиней. // Ветеринарная патология. Москва: 2012; 4: 93-97.

78. Childerstone A., Takamatsu H., Yang H., Denyer M., Parkhouse R.M. Modulation of T cell and monocyte function in the spleen following infection of pigs with African swine fever virus. // Vet Immunol Immunopathol. 1998; 62(4): 281-296.
79. Carrasco L., Bautista M.J., Gómez-Villamandos J.C., Martin de las Mulas J., Chacón-M de Lara F., Wilkinson P.J., Sierra M.A. Development of microscopic lesions in splenic cords of pigs infected with African swine fever virus. // Vet Res. 1997b; 28(1): 93-99.
80. Gómez-Villamandos J.C., Bautista M.J., Hervás J., Carrasco L., de Lara F.C., Pérez J., Wilkinson P.J., Sierra M.A. Subcellular changes in platelets in acute and subacute African swine fever. // J Comp Pathol. 1996; 115(4): 327-341.
81. Ярилин А.А. «Иммуналогия». Москва: 2010; 749.
82. Lydyard P., Whelan A., Fanger M. Immunology. Third Edition. BIOS instant notes. Garland Science. Taylor & Francis Group. New York and London: 2011; 358.
83. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. «АстроПринт», Одесса: 1999; 603.
84. Dixon L.K., Abrams C.C., Bowick G., Goatley L.C., Kay-Jackson P.C., Chapman D., Liverani E., Nix R., Silk R., Zhang F. African swine fever virus proteins involved in evading host defence systems. // Vet Immunol Immunopathol. 2004; 100(3-4): 117-134.
85. Salguero F.J., Gil S., Revilla Y., Gallardo C., Arias M., Martins C. Cytokine mRNA expression and pathological findings in pigs inoculated with African swine fever virus (E-70) deleted on A238L. // Vet Immunol Immunopathol. 2008; 124(1-2): 107-119.
86. Powell P.P., Dixon L.K., Parkhouse R.M. An IkappaB homolog encoded by African swine fever virus provides a novel mechanism for downregulation of proinflammatory cytokine responses in host macrophages. // J Virol. 1996; 70(12): 8527-8533.
87. Granja A.G , Nogal L., Hurtado C., Del Aguila C., Carrascosa A.L., Salas M.L., Fresno M., Revilla Y. The viral protein A238L inhibits TNF-alpha expression through a CBP/p300 transcriptional coactivators pathway. // J Immunol. 2006; 176(1): 451-462.
88. Revilla Y., Callejo M., Rodriguez J.M., Culebras E., Nogal M.L., Salas M.L., Vinuela E., Fresno M. Inhibition of nuclear factor kappa B activation by a virus-encoded I kappa Blike protein. // J Biol Chem. 1998; 273: 5405–5411.

89. Granja A.G., Sánchez E.G., Sabina P., Fresno M., Revilla Y. African swine fever virus blocks the host cell antiviral inflammatory response through a direct inhibition of PKC-theta-mediated p300 transactivation. // J Virol. 2009; 83(2): 969-980.
90. Salguero F.J., Sánchez-Cordón P.J., Núñez A., Fernández de Marco M., Gómez-Villamandos J.C. Proinflammatory cytokines induce lymphocyte apoptosis in acute African swine fever infection. // J Comp Pathol. 2005; 132(4): 289-302.
91. Fernández de Marco M., Salguero F.J., Bautista M.J., Núñez A., Sánchez-Cordón P.J., Gómez-Villamandos J.C. An immunohistochemical study of the tonsils in pigs with acute African swine fever virus infection. // Res Vet Sci. 2007; 83(2): 198-203.
92. Carrasco L., Núñez A., Salguero F.J., Díaz San Segundo F., Sánchez-Cordón P., Gómez-Villamandos J.C., Sierra M.A.. African swine fever: Expression of interleukin-1 alpha and tumour necrosis factor-alpha by pulmonary intravascular macrophages. // J Comp Pathol. 2002; 126(2-3): 194-201.
93. Vallée I., Tait S.W., Powell P.P. African swine fever virus infection of porcine aortic endothelial cells leads to inhibition of inflammatory responses, activation of the thrombotic state, and apoptosis. // J Virol. 2001; 75(21): 10372-10382.
94. Gil S., Spagnuolo-Weaver M., Canals A., Sepúlveda N., Oliveira J., Aleixo A., Allan G., Leitão A., Martins C.L. Expression at mRNA level of cytokines and A238L gene in porcine blood-derived macrophages infected in vitro with African swine fever virus (ASFV) isolates of different virulence. // Arch Virol. 2003; 148(11): 2077-2097.
95. Gil S., Sepúlveda N., Albina E., Leitão A., Martins C. The low-virulent African swine fever virus (ASFV/NH/P68) induces enhanced expression and production of relevant regulatory cytokines (IFNalpha, TNFalpha and IL12p40) on porcine macrophages in comparison to the highly virulent ASFV/L60. // Arch Virol. 2008; 153(10): 1845-1854.
96. Fishbourne E., Abrams C.C., Takamatsu H.H., Dixon L.K. Modulation of chemokine and chemokine receptor expression following infection of porcine macrophages with African swine fever virus. // Vet Microbiol. 2013; 162(2-4): 937-943.
97. Rowlands R.J., Michaud V., Heath L., Hutchings G., Oura C., Vosloo W., Dwarka R., Onashvili T., Albina E., Dixon L.K. African swine fever virus isolate, Georgia, 2007. // Emerg Infect Dis. 2008; 14(12): 1870-1874.

98. Enjuanes L., Carrascosa A.L., Moreno M.A., Viñuela E. Titration of African swine fever (ASF) virus. // J Gen Virol. 1976; 32: 471–477.
99. Wardley R.C., Wilkinson P.J. A microtechnique for the titration for African swine fever virus. // Arch Virol. 1980; 64(1): 93-95.
100. Stier H., Leucht W. Blood sampling from the venous ophthalmic sinus of miniature swine. // Z Versuchstierkd 1980; 22: 161-164.
101. Ромейс Б. Микроскопическаяа техника. Изд-во иностр. лит-ры. ММ.: 1954; 648.
102. Weiss Douglas J., Wardrop K. Jane. Schalm's Veterinary Hematology, 6th Edition, ISBN: 978-0-8138-1798-9, Wiley-Blackwell: 2010; 1232.
103. Harvey John W. Veterinary Hematology: A Diagnostic Guide and Color Atlas Saunders/Elsevier, St. Louis, MO, ISBN: 978-1-4377-0173-9, 2012; 384.
104. Lillie R.D. Histopathologic technic and practical histochemistry, 3rd edn. New York: McGraw-Hill, 1965; 149-150.
105. Магакян Ю.А., Каралова Е.М. Цитофотометрия ДНК. Из-во НАН-Ра, Ереван: 1989; 231.
106. Böcking A., Giroud F., Reith A. Consensus report of the ESACP task force on standardization of diagnostic DNA image cytometry. // European Society for Analytical Cellular Pathology. // Anal Cell Pathol. 1995; 8(1): 67-74.
107. Opfermann M., Brugal G., Vassilakos P. Cytometry of breast carcinoma: significance of ploïdy balance and proliferation index. // Cytometry. 1987; 8(2): 217-224.
108. Haroske G., Giroud F., Reith A., Böcking A. 1997 ESACP consensus report on diagnostic DNA image cytometry. Part I: basic considerations and recommendations for preparation, measurement and interpretation. European Society for Analytical Cellular Pathology. // Anal Cell Pathol. 1998; 17(4): 189-200.
109. Gaub J., Auer G., Zetterberg A. Quantitative cytochemical aspects of a combined feulgen-naphthol yellow S staining procedure for the simultaneous determination of nuclear and cytoplasmic proteins and DNA in mammalian cells. // Exp Cell Res. 1975; 92: 323-332.
110. Guinat C., Reis A.L., Netherton C.L., Goatley L., Pfeiffer D.U., Dixon L. Dynamics of African swine fever virus shedding and excretion in domestic pigs infected by intramuscular

inoculation and contact transmission. // Vet Res. 2014; 45:93. doi: 10.1186/s13567-014-0093-8.

111. Anderson E.C., Williams S.M., Fisher-Hoch S.P., Wilkinson P.J. Arachidonic acid metabolites in the pathophysiology of thrombocytopenia and haemorrhage in acute African swine fever. // Res Vet Sci. 1987; 42(3): 387-394.

112. McVicar J.W., Mebus C.A., Becker H.N., Belden R.C., Gibbs E.P. Induced African swine fever in feral pigs. // J Am Vet Med Assoc. 1981; 179(5): 441-446.

113. Karalova E., Zakaryan H., Voskanyan H., Arzumanyan H., Hakobyan A., Nersisyan N., Saroyan D., Karalyan N., Tatoyan M., Akopian J., Gazaryantz M., Mkrtchyan Z., Pogosyan L., Nersesova L., Karalyan Z. Clinical and post-mortem investigations of genotype II induced African swine fever. // Porcine Research. 2015; 5(1): 1-11.

114. http://chem21.info/info/100608/. - Костный мозг, лимфоидные клетки.

115. Фрейдлин И. С. Иммунная система и ее дефекты. НТФФ “Полисан” Санкт-Петербур: 1998; 116.

116. Zakaryan H., Cholakyans V., Simonyan L., Misakyan A., Karalova E., Chavushyan A., Karalyan Z. A study of lymphoid organs and serum proinflammatory cytokines in pigs infected with African swine fever virus genotype II. // Arch Virol. 2015; 160(6): 1407-1414.

117. Karalova E.M., Voskanyan H. E., Sargsyan H. V., Abroyan L.O., Akopyan L.A., Awetsyan A.S., Semerdchyan Z.B. Karalyan Z.A. Pathology of lymphoid tissue cells infected by African swine fever virus in vitro. // Problems in Virology (Voprosi Virusologii; Moscow): 2011b; 56(1): 33-37.

118. Karalova E., Voskanyan H., Nersisyan N., Abroyan L., Arzumanyan H., Zakaryan H.,Karalyan N., Karalyan Z. Evaluating porcine red blood cells in acute African swine fever virus (genotype II) infection in peripheral blood. // Journal of Advances in Biology. 2014; 3(2): 227-233.

119. Enjuanes L., Cubero I., Viñuela E. Sensitivity of macrophages from different species to African swine fever (ASF) virus. // J Gen Virol. 1977; 34(3): 455-463.

120. Nascimento R., Costa H., Parkhouse R.M. Virus manipulation of cell cycle. // Protoplasma. 2012; 249: 519-528.

121. Olivares-Zavaleta N., Carmody A., Messer R., Whitmire W.M., Caldwell H.D. Chlamydia pneumoniae inhibits activated human T lymphocyte proliferation by the induction of apoptotic and pyroptotic pathways. // J Immunol. 2011; 186(12): 7120-7126.
122. Wang Y., Cha Y.N., Kim K.S., Kim C. Taurine chloramine inhibits osteoclastogenesis and splenic lymphocyte proliferation in mice with collagen-induced arthritis. // Eur J Pharmacol. 2011; 668(1-2): 325-330.
123. Kay J. E. Early Effects of Phytohaemagglutinin on Lymphocyte RNA Synthesis. // European J. Biochem. 1968; 4: 225-232.
124. Knipe D. and Howley P. (Eds.), Fields virology (5th Edition), Lippincott Williams and Willkins: 2007; 3177.
125. Сапин М.Р. Принципы организации и закономерности строения органов иммунной системы человека. // Арх. анат., гистол. и эмбриол., 1987; 92,(2): 5.
126. Андреева С. Д. Характеристика лимфоидных структур селезенки свиней. // Международный журнал фундаментальных и прикладных исследований. 2013; 4: 97-98.
127. McBath A., Stafford R., Antony S.J. Idiopathic CD4 lymphopenia associated with neuroinvasive West Nile disease: case report and review of the literature. // J Infect Public Health. 2014; 7(2): 170-173.
128. Bautista E.M., Ferman G.S., Golde W.T. Induction of lymphopenia and inhibition of T cell function during acute infection of swine with foot and mouth disease virus (FMDV). // Vet Immunol Immunopathol. 2003; 92(1-2): 61-73.
129. Pedersen N.C., Eckstrand C., Liu H., Leutenegger C., Murphy B. Levels of feline infectious peritonitis virus in blood, effusions, and various tissues and the role of lymphopenia in disease outcome following experimental infection. // Vet Microbiol. 2015; 175(2-4): 157-166.
130. Mello M.L., Aldrovani M., Moraes A.S., Guaraldo A.M., Vidal Bde C. DNA content, chromatin supraorganization, nuclear glycoproteins and RNA amounts in hepatocytes of mice expressing insulin-dependent diabetes. // Micron. 2009; 40(5-6): 577-585.

131. http://medbe.ru/materials/revmaticheskie-zabolevaniya-raznoe/provospalitelnye-tsitokiny-faktory-rosta-i-differentsirovki/. - Насонов Е.Л. Провоспалительные цитокины. Факторы роста и дифференцировки.
132. Escaffre O., Borisevich V., Rockx B. Pathogenesis of Hendra and Nipah virus infection in humans. // J Infect Dev Ctries. 2013; 7(4): 308-311.
133. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. // Blood. 1989; 74(1): 1-10.
134. Dinarello C. Proinflammatory cytokines. // Chest. 2000; 118: 503-508.
135. Darzynkiewicz Z., Gong J., Traganos F. Analysis of DNA content and cyclin protein expression in studies of DNA ploidy, growth fraction, lymphocyte stimulation, and the cell cycle. // Methods Cell Biol. 1994; 41: 421-435.
136. Iritani B.M., Delrow J., Grandori C., Gomez I., Klacking M., Carlos L.S., Eisenman R.N. Modulation of T-lymphocyte development, growth and cell size by the Myc antagonist and transcriptional repressor Mad1. // EMBO J. 2002; 21(18):4820-4830.
137. Кузник Б.И. Цитокины, атеросклероз, инфаркт миокарда и атеротромбоз. // Проблемы клинической медицины. 2012; 1: 18-26.
138. Межирова Н.М., Данилова В.В., Овчаренко С.С. Патофизиологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа. // Медицина неотложных состояний: Специализированный научно-практический журнал. Харьковская медицинская академия последипломного образования, 2011; 10(1/2): 34-40.
139. Martina B.E. Dengue pathogenesis: a disease driven by the host response. // Sci Prog. 2014; 97(3): 197-214.
140. Barry S.M., Johnson M.A., Janossy G. Cytopathology or immunopathology? The puzzle of cytomegalovirus pneumonitis revisited. // Bone Marrow Transplant. 2000; 26(6): 591-597.
141. Белобородов В. Б. Иммунопатология тяжелого сепсиса и возможности ее коррекции. // Вестник интенсивной терапии. 2010; 4: 12-14.
142. Zakaryan H., Karalova E., Voskanyan H. Ter-Pogossyan Z., Nersisyan N., Astghik Hakobyan A., Saroyan D., Karalyan Z. Evaluation of hemostaseological status of pigs experimentally infected with African swine fever virus. // Vet Microbiol. 2014; 174(1-2): 223-228.

143. Connolly-Andersen A.M., Thunberg T., Ahlm C. Endothelial activation and repair during hantavirus infection: association with disease outcome. // Open Forum Infect Dis. 2014;1(1):ofu027. doi: 10.1093/ofid/ofu027
144. Lange A., Blome S., Moennig V., Greiser-Wilke I. Pathogenesis of classical swine fever--similarities to viral haemorrhagic fevers: a review. // Berl Munch Tierarztl Wochenschr. 2011; 124(1-2): 36-47.
145. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. // ACCP/SCCM Consensus Conference Committee, American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest: 1992; 101: 1644–1655.
146. Bone R.C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). // Ann Intern Med. 1996; 125(8):680-687.
147. Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. // Chest. 1997; 112(1): 235-243.
148. Nyström P.O. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1998; 41, Suppl. A, 1–7.
149. Hukkanen R.R., Liggitt H.D., Murnane R.D., Frevert C.W. Systemic inflammatory response syndrome in nonhuman primates culminating in multiple organ failure, acute lung injury, and disseminated intravascular coagulation. // Toxicol Pathol. 2009; 37(6): 799-804.
150. Kleiboeker S.B. Swine fever: classical swine fever and African swine fever. // Vet Clin North Am Food Anim Pract. 2002; 18(3): 431-451.
151. Ordas A.A., Marcotegui M.A. In Developments in Veterinary Virology. African Swine Fever. Becker Y., ed. Boston: Nihoff. 11-20.
152. Fry D.E. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. // Am Surg. 2012; 78(1): 1-8.
153. Leppäniemi A. What can we learn from a critically ill mouse? // Scand J Surg. 2014; 103(4): 225.
154. Choi C., Hwang K. K. & Chae C. Classical swine fever virus induces tumor necrosis factor-alpha and lymphocyte apoptosis. // Arch Virol. 2004; 149: 875–889.

155. Sánchez-Cordón P. J., Núñez A., Salguero F. J., Pedrera M., Fernández de Marco M. & Gómez-Villamandos J. C. Lymphocyte apoptosis and thrombocytopenia in spleen during classical swine fever: role of macrophages and cytokines. // Vet Pathol. 2005; 42: 477–488.
156. Summerfield A., Alves M., Ruggli N., de Bruin M.G., McCullough K.C. High IFN-alpha responses associated with depletion of lymphocytes and natural IFN-producing cells during classical swine fever. // J Interferon Cytokine Res. 2006; 26(4): 248-255.
157. Hüsser L., Ruggli N., Summerfield A. N(pro) of Classical Swine Fever Virus Prevents Type I Interferon-Mediated Priming of Conventional Dendritic Cells for Enhanced Interferon-a Response. // J Interferon Cytokine Res. 2012; 32(5): 221-229.
158. Cavallazzi R., Bennin C.L., Hirani A., Gilbert C., Marik P.E. Is the band count useful in the diagnosis of infection? An accuracy study in critically ill patients. // J Intensive Care Med. 2010; 25(6): 353-357.
159. Summerfield A., Hofmann M. A. & McCullough K. C. Low density blood granulocytic cells induced during classical swine fever are targets for virus infection. // Vet Immunol Immunopathol 1998a; 63, 289–301.
160. Zhou Y.C., Wang Q., Fan X.Z., Xu L., Xu Z.W., Guo W.Z., Liu J., Chen L., Tang B. The changes of peripheral blood leucocytes subpopulation after challenge with CSFV virulent strain Shimen. // Bing Du Xue Bao. 2009; 25(4): 303-308.
161. Summerfield A., Knoetig S.M., Tschudin R., McCullough K.C. Pathogenesis of granulocytopenia and bone marrow atrophy during classical swine fever involves apoptosis and necrosis of uninfected cells. // Virology. 2000; 272(1): 50-60.
162. Summerfield A., Knötig S.M., McCullough K.C. Lymphocyte apoptosis during classical swine fever: implication of activation-induced cell death. // J Virol. 1998b; 72(3): 1853-1861.