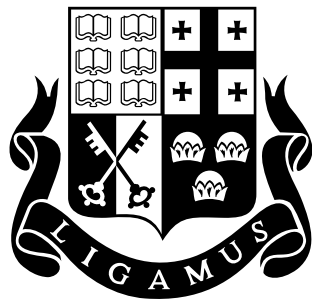


ქ. დავითაია

ვუძღვნი ჩემი მასწავლებლის
აკადემიკოს ნიკოლოზ ხრუშჩოვის ხსოვნას

ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მონაწილეობა პერფორირებული რქოვანას რეგენერაციაში



ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი
თბილისი – 2011 წელი

ქ. დავითაია

ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მონაწილეობა

პარაფორირებული რქოვანას რეგენერაციაში

რედაქტორი: **პავლე ჭელიძე**, ბიოლოგიურ მეცნი-
ერებათა დოქტორი, პროფესორი
რეცენზენტი: **დიანა ძიძიგური**, ბიოლოგიურ მეც-
ნიერებათა დოქტორი, პროფესორი
კორექტორი: **ნინო მელაშვილი**, ბიოლოგიურ მეცნი-
ერებათა კანდიდატი

კომპიუტერული

უზრუნველყოფა: **მანია ხურცილავა**

© ქეთევან დავითაია 2011

© ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი 2011

ISBN 978-9941-18-078-1

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის გამომცემლობა

ქაქუცა ჩოლოყაშვილის 3/5, თბილისი, 0162, საქართველო

ILIA STATE UNIVERSITY PRESS

3/5 Cholokashvili Ave, Tbilisi, 0162, Georgia

შინაარსი

შესავალი	4
1. თვალი. თვალის განვითარება	5
1.1. რქოვანას მორფოფუნქციური აგებულება	8
2. რქოვანას რეგენერაცია	20
2.1 რქოვანას ეპითელიუმის რეგენერაცია	23
2.2 რქოვანას ენდოთელიუმის რეგენერაცია	30
2.3 რქოვანას სტრომის რეგენერაცია	34
2.4 პერფორირებული რქოვანას სტრომის მორფოლოგიური გამოკვლევა	50
2.5 პერფორირებული რქოვანას სტრომის რეგენერაციის ავტორადიოგრაფიული გამოკვლევა	62
2.6 თაგვის ქსენოგენური რადიაციული ქიმერების პერფორირებული რქოვანას სტრომის უჯრედების წარმოშობის იმუნოფლოუორეს- ცენტული გამოკვლევა	67
3. „უჯრედული თერაპია“ და მისი გამოყენების პერსპექტივები რქოვანას სხვადასხვა პათოლოგიების შემთხვევაში	103
4. ნაშრომის მნიშვნელობა და მისი როლი ოფთალმოლოგიურ პრაქტიკაში	130
5. რეზიუმე ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მონაწილეობა პერფორირებული რქოვანას სტრომის რეგენერაციაში	133
6 PARTICIPATION OF BONE MARROW STEM CELLS IN REGENERA- TION OF PERFORATED CORNEA RESUME	160
ლიტერატურა	183

შესავალი

თვალის პათოლოგიების 25%-ს რქოვანას დაავადებები შეადგენენ. ისინი მრავალი სახისაა და სამ ჯგუფად იყოფა: ანთებით, დისტროფიულ და სიმსივნურ დაავადებებად. თვალის სნეულებებიდან ყველაზე მეტად გავრცელებულია თვალის დისტროფიები და ანთება-კერატიტი. ამ უკანასნელს ხშირად მივყავართ რქოვანას გარსის შემღვრევამდე, რასაც რქოვანას პათოლოგიებს შორის მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს. დღეისათვის მსოფლიოში 40 მილიონზე მეტი ადამიანი რქოვანას შემღვრევითაა დაავადებული და მათ ოპერაცია ან რქოვანას ტრანსპლანტაცია ესაჭიროებათ. რქოვანას გარსის შემღვრევა იწვევს მხედველობის გაუარესებას ან მის სრულ დაკარგვას. ამიტომ, ბუნებრივია, რომ სიბრმავის დასაძლევად მსოფლიო ოფთალმოლოგების მთელი ძალისხმევა მიმართულია რქოვანას ამ დაავადების აღმოფხვრისაკენ.

გასათვალისწინებელია ისიც, რომ რქოვანას თვალის წინა ზედაპირზე ტოპოგრაფიული მდებარეობის გამო ძალიან ხშირია ტრავმებით გამოწვეული მისი სხვადასხვა სიმძიმის დაზიანება. დაზიანებას, ცხადია, მოსდევს რეგენერაცია, მაგრამ რის საფუძველზე ხდება რქოვანას რეგენერაცია? როგორც ადრეული, ასევე უახლესი ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, რქოვანას სტრომის რეგენერაციაში მონაწილე უჯრედების წყარო დღემდე დაუდგენელია.

ცნობილია, რომ დაზიანებული რქოვანას აღდგენას თან სდევს გვერდითი მოვლენები, რომელთაგან მნიშვნელოვანია რქოვანას რეგენერაციის ხანგრძლივობა და წარმოქმნილი ნაწიბურის გამჭვირვალობის ხარისხი. აღნიშნული საკითხი დღემდე გადაუწყვეტელია და იგი ძალზე აქტუალურ პრობლემად რჩება (B. Rothman et al., 1991; Joel Gatlin et al., 2003; Hyun – Seung Kim et al., 2004; Ying Pei et al., 2004; Ursula Schlötzer-Schrehardt, Friedrich E. Kruse, 2005; Heather L. Chandler et.al., 2007; Mikkel Lyngholm et al., 2008; D.Francis et al., 2009).

მონოგრაფიაში განხილულია რქოვანას სტრომის რეგენერაციაში მონაწილე უჯრედების წარმოქმნის წყარო; დადგენილია ამ წყაროს ძვლისტვინოვანი ბუნება, ანუ ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მონაწილეობა პერფორირებული რქოვანას აღდგენაში. აქვეა წარმოდგენილი სამუშაოს სამომავლო პერსპექტივები, რაც შემდეგში მდგომარეობს: ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტირებით დაზიანებული რქოვანას დაჩქარებული რეგენერაცია და მიღებული შედეგების მიწოდება ოფტალმოლოგიური კლინიკისათვის.

1. თვალი. თვალის განვითარება

ი. პავლოვის განსაზღვრით, გრძნობათა ორგანოები ანალიზატორების პერიფერიულ ნაწილებს წარმოადგენენ. ყოველი ანალიზატორის სისტემაში არჩევენ სამ ნაწილს, რომლებიც ურთიერთ შორის მჭიდროდ არიან დაკავშირებულნი

როგორც ფუნქციურად, ისე მორფოლოგიურად: პერიფერიული ნაწილი, რომელშიც ხდება რეცეფცია ან აღქმა; შუალედური ნაწილი – გამტარი გზები და ქერქქვეშა წარმონაქმნები, რომელთა მეშვეობითაც გადაეცემიან იმპულსები და ცენტრალური ნაწილი – თავის ტვინის ქერქი, სადაც ხდება საბოლოო ანალიზი და აღქმული შეგრძნების სინთეზი.

განვითარების თავისებურებების, აგებულებისა და ფუნქციის საფუძველზე არჩევენ გრძნობათა ორგანოების რამდენიმე ტიპს, რომელთაგანაც ერთ-ერთს მიაკუთვნებენ მხედველობისა და ყნოსვის ორგანოებს. ისინი ჩაისახებიან ემბრიოგენეზში, როგორც ნერვული ფირფიტის ნაწილები. მათი აგებულების საფუძველი არის ე.წ. პირველადი შეგრძნების რეცეპტორული უჯრედები. აღნიშნულ უჯრედებს აქვთ სპეციალიზებული პერიფერიული გამონაზარდები, რომლებიც აღიქვამენ სინათლის ტალღების რხევებს ან სურნელოვანი ნივთიერებების მოლეკულებს. მათ აქვთ აგრეთვე ცენტრალური გამონაზარდები, რომელთა მეშვეობითაც ალგზნების იმპულსი გადაეცემა ანალიზატორის შუალედურ ნაწილს.

მხედველობის ორგანო – თვალი წარმოადგენს მხედველობის ანალიზატორის პერიფერიულ ნაწილს. იგი განლაგებულია წყვილი წარმონაქმნების სახით თავის ქალის თვალების ჩალრმავებებში – ორბიტებში. მხედველობის ორგანო შედგება საკუთრივ თვალისაგან ან თვალის კაკლისაგან, რომელიც მხედველობის ნერვით დაკავშირებულია ტვინთან და დანა-

მატური ნაწილებისაგან: ქუთუთოების, საცრემლე აპარატი-
სა და თვალის მამოძრავებელი განივზოლიანი კუნთისაგან.

თვალი ვითარდება სხვადასხვა წყაროდან წარმოქმნილი
ქსოვილებისაგან: ბადურა და მხედველობის ნერვი ვითარდე-
ბა ნერვული სისტემის ჩანასახიდან, ნერვული მილიდან გა-
მობერილი თვალის ბუშტების სახით, რომელსაც შენარჩუნე-
ბული აქვს კავშირი ემბრიონალურ ტვინთან თვალის მილა-
კოვანი ღეროების საშუალებით. ღეროს ქვედა მხარე ჩაიზნი-
ქება შიგნით და წარმოქმნის ე.წ. სისხლძარღვების ამომფენ
შრეს, რომლის მეშვეობით სისხლძარღვები თვალის ფიალაში
აღწევენ. თვალის ბუშტის წინა ნაწილი ჩაიზნიქება თვალის
ღრუს შიგნით, რის საფუძველზეც წარმოიქმნება ორკედლი-
ანი თვალის ფიალა. ექტოდერმის ნაწილი, რომელიც განლაგ-
დება თვალის ფიალის ხვრელის საპირისპიროდ, გამოიბერე-
ბა, გამოცალკევდება და საწყისს აძლევს ბროლის ბუშტის-
მაგვარ ჩანასახს, რომელიც შემდეგ ჩაინერგება თვალის ფი-
ალის ხვრელში. დასაწყისში ბროლს აქვს ღრუ ეპითელიური
ბუშტის სახე. შემდეგ უკანა კედლის ეპითელიუმის უჯრედე-
ბი გრძელდებიან და გარდაიქმნებიან ე. წ. ბროლის ბოჭკო-
ებად, რომლებიც ავსებენ ბუშტის ღრუს. განვითარების შემ-
დეგ პროცესში თვალის ფიალის შიგნითა კედელი გარდაიქმ-
ნება ბადურის შიგნითა გამჭირვალე სინათლის მგრძნობიარე
შრედ, ხოლო გარეთა კედელი – ბადურის პიგმენტურ შრედ.
თვალის ფიალის მცირე ღერო მოიცავს ნერვულ ბოჭკოებს,
რომლებიც სათავეს იღებენ ბადურიდან, მიემართებიან ტვინ-

ში და ასეთი სახით გარდაიქმნებიან მხედველობის ნერვად. თვალის ფიალის შემომსაზღვრელი მეზენქიმიდან ვითარდება სისხლძარღვოვანი გარსი და სკლერა. თვალის წინა ნაწილში სკლერა გადადის ეპიდერმული ეპითელიუმით დაფარულ გამჭვირვალე რქოვანაში. სისხლძარღვები და მეზენქიმა, რომლებიც განვითარების ადრეულ სტადიებზე აღწევენ თვალის ფიალის შიგნითა ნაწილში, ემბრიონულ ბადურასთან ერთად მონაწილეობას იღებენ მინისებური სხეულისა და ფერადი გარსის წარმოქმნაში. ამასთანავე თვალის ფიალის კიდიდან ვითარდებიან ფერადი გარსის კუნთები, რომელეთა მეშვეობით ხდება გუგის გაფართოება-შევიწროება.

თვალს აქვს რთული აგებულება. იწონის 7-8 გრამს. იგი 3 გარსითაა შემოსაზღვრული ესენია: სკლერა, რქოვანა, ბადურა. სინათლის სხივი ეცემა რქოვანას, რომელიც ბროლის საშუალებით გარდატყდება და ფოკუსირდება თვალის უკანა გარსზე, ბადურაზე; ხოლო ფერადი გარსის პიგმენტი განსაზღვრავს თვალის ფერს.

1.1. რქოვანას მორფოფუნქციური აგებულება

რქოვანას ძირითადი თვისებებია: დამცველობითი, საყრდენი, სინათლის გატარება და გარდატეხა, სიბრწყინვალე, გამჭვირვალობა, მგრძნობელობა, განსაზღვრული ფორმა.

ჰისტოლოგიურად რქოვანაში არჩევენ წინა და უკანა ეპითელიუმს, საკუთრივ ნივთიერებას (სტრომას), წინა და უკანა

პიგმენტურ ეპითელიუმს, წინა და უკანა სასაზღვრო ფირფიტებს.

წინა ეპითელიუმის თვისებებია: ცრემლის გამოყოფა, რეგენერაციის მაღალი უნარი და ქვეშემდებარე ქსოვილების მექანიკური დაცვა.

უკანა ეპითელიუმის ძირითადი ფუნქციებია: რქოვანასა და თვალის შიგნითა სითხეს შორის ნივთიერებათა ცვლის პროცესების უზრუნველყოფა, სხივებით გამოწვეული დაზიანებისაგან დაცვა, წინა კამერაში ტენის გამომუშავება.

წინა და უკანა სასაზღვრო ფირფიტების თვისებებია: ეპითელიუმისათვის საყრდენი მემბრანის შექმნა, თვალის დაცვა ფიზიკო-ქიმიური და ტოქსიკო-ქიმიური ზემოქმედებისაგან

ხერხემლიანების რქოვანა თვალის საყრდენი შრის დაუცველი გარეთა ნაწილია, რომელიც ხშირად ექვემდებარება ტრავმებს. თალისებური რქოვანა არის გამჭვირვალე, რომელიც იცავს თვალს. რქოვანა არ არის ვასკულარიზებული. რქოვანა ძირითადად შედგება მკვრივი შემაერთებელი ქსოვილისაგან, რომელიც იწოდება საკუთრივ ნივთიერებად – სტრომად (*substantia propria*). იგი თავისუფლად ატარებს სინათლეს, თუმცა შეიცავს უჯრედებს და უჯრედშორის ნივთიერებას. გარედან რქოვანა დაფარულია მრავალშრიანი, ბრტყელი გაურქოვანებული ეპითელიუმით, ხოლო შიგნიდან ამოფენილია ერთშრიანი ენდოთელიუმით. ენდოთელიუმი არის ბრტყელი, ჰექსაგონური, სპეციალიზებული უჯრედების მონოშრე.

რქოვანას განიხილავენ სამ ანატომიურ და ფუნქციურად გაერთიანებულ კომპლექსად: ეპითელიუმის და ბაზალური მემბრანის, კერატოციტების და უჯრედშორისი სტრომული ნივთიერების, ენდოთელიუმისა და დესცემეტის მემბრანის უკანა სასაზღვრო ფირფიტისაგან შემდგარს (სურ. 1).

ეპითელიუმი და ბაზალური მემბრანა. რქოვანას (cornea) გარსის სისქე მერყეობს 0,8-დან 0,9 მმ-მდე ცენტრში და 1,1 მმ პერიფერიაზე. რქოვანა გამჭვირვალე მინაა, რაც დაკავშირებულია მის განსაკუთრებულ აგებულებასთან, ფიზიკურ მდგომარეობასთან და ქიმიურ შემადგენლობასთან. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, რქოვანაში არჩევენ ხუთ შრეს: რქოვანას ზედაპირული ეპითელიუმი, წინა სასაზღვრო **(ბოუმენის) მემბრანა**, საკუთრივ ნივთიერება ანუ რქოვანას შუამაერთებელ-ქსოვილოვანი სტრომა, უკანა სასაზღვრო (დესცემეტის) მემბრანა და რქოვანას უკანა ზედაპირის ეპითელიუმი.

რქოვანას ზედაპირული ეპითელიუმი (epithelium anterius corneae) წარმოადგენს მრავალშრიან, ბრტყელ გაურქოვანებელ ეპითელიუმს, რომელთა უჯრედები განლაგებულია 5-6 შრედ, ხოლო მათი სისქე აღწევს 50μ.

რქოვანას ეპითელიუმში განლაგებულია მრავალი თავისუფალი ნერვული დაბოლოება, რომლებიც განაპირობებენ მის მაღალ მგრძნობელობას ტკივილებისადმი. მათი გაღიზიანება იწვევს ე.წ. რქოვანას რეფლექსს. რქოვანას ზედაპირი დატენიანებულია ცრემლებისა და კონიუნქტიური ჯირკვლების სეკრეტით. ამასთანავე ეპითელიუმის უჯრედების ორი ზე-

დაპირული შრე ხასიათდება მრავალრიცხოვანი დესმოსომების არსებობით მეზობელ უჯრედებს შორის, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ფუნქციონური თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი შეღწევადობის ბარიერი. აქედან გამომდინარე ეპითელიუმი გამოირჩევა სხვადასხვა თხევადი და გაზისმაგვარი ნივთიერებების (O_2 , CO_2 და სხვა) მაღალი შეღწევადობით.

ეპითელიუმის ზედაპირული შრის უჯრედების მეორე არანაკლებ მნიშვნელოვანი თვისებაა ხაოების არსებობა, რომლებიც მნიშვნელოვნად ზრდიან რქოვანას ზედაპირს, აადვილებენ დიფუზიისა და აქტიური ტრანსპორტის პროცესებს და ურთიერთობას საცრემლე აპარატის შემადგენელ ნაწილებთან.

ეპითელიუმი დაზიანებისას უჯრედების მიტოზური დაყოფის ხარჯზე ძალიან სწრაფად აღწევს თავის მთლიანობას.

რქოვანას ეპითელიუმის ბაზალური შრე შედგება კუბური ფორმის უჯრედებისაგან, რომელთათვისაც დამახასიათებელია მაღალი მიტოზური აქტივობა. ბაზალური შრე მჭიდროდ ეკვრის ბაზალურ მემბრანას. ბაზალური მემბრანის მტკიცე დაკავშირება ეპითელიუმის ბაზალურ შრესთან ხდება ნახევარ დესმოსომებით, ხოლო ბოუმენის მემბრანასთან – ფიბრილების საშუალებით.

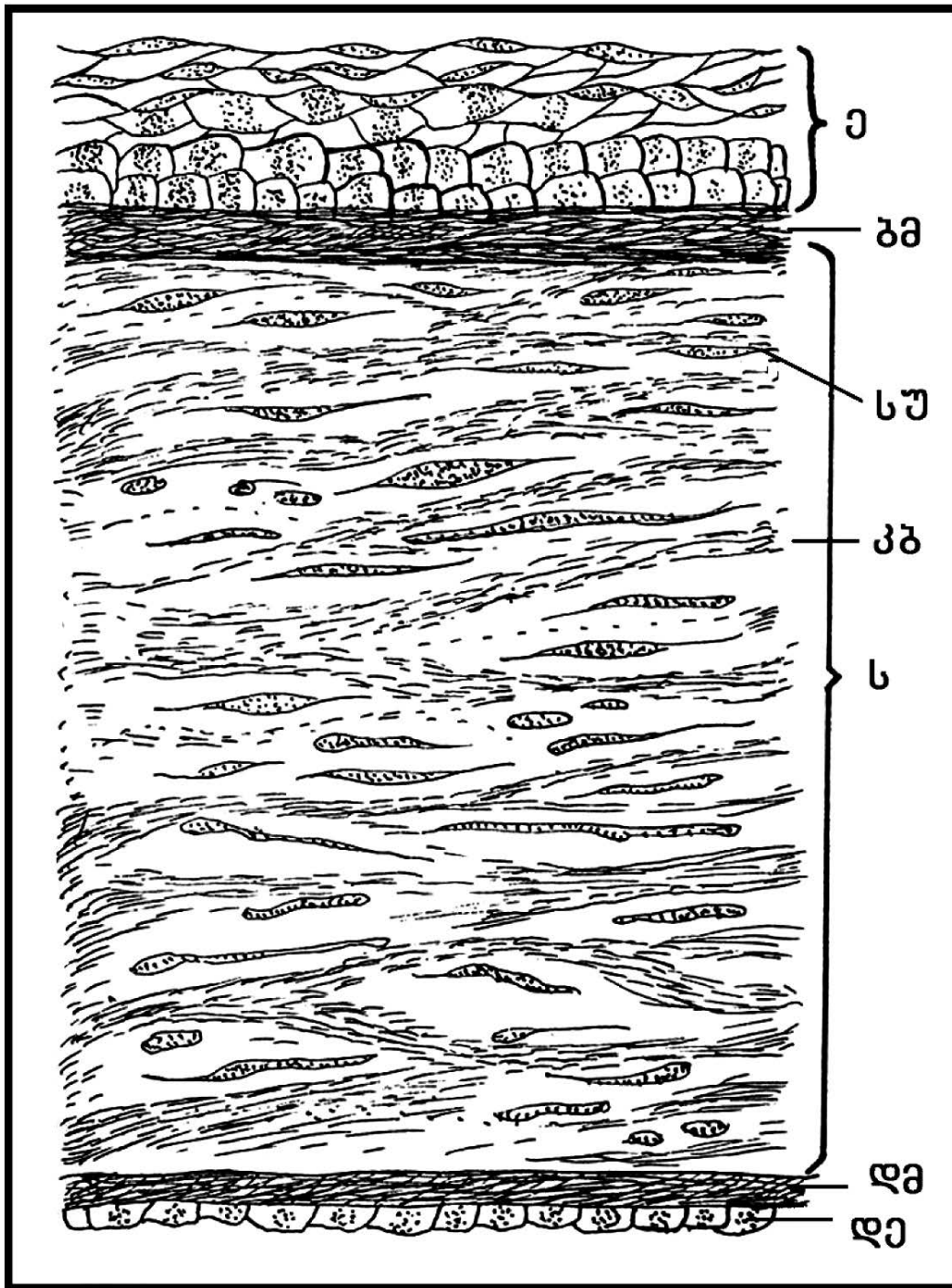
რქოვანას სტრომის არაუჯრედული წინა შრე, რომელზედაც დევს რქოვანას ეპითელიუმის ბაზალური ფირფიტა, იწოდება **ბოუმენის მემბრანად**. ეს არის გამჭვირვალე, ჰომოგენური ფენა, რომელიც შედგება უწესრიგოდ განლაგებული

კოლაგენური ფიბრილებისაგან. ცნობილია, რომ ბოუმენის მემბრანა თვალს იცავს ტრავმისა და ბაქტერიალური ინვაზიისაგან; **დაზიანებული ბოუმენის მემბრანა არ რეგენერირდება და მისი ჩანაცვლება ხდება ნაწიბურით.** ბოუმენის მემბრანა არ გადადის რქოვანადან სკლერაში. **ადგილს, სადაც ბოუმენის მემბრანა თავდება და რქოვანა გადადის სკლერაში, ეწოდება ლიმბი.** ადამიანში ბოუმენის მემბრანის წინა ზედაპირი მიმართულია ბაზალური მემბრანისაკენ, ხოლო უკანა ზედაპირი – კომპაქტური კოლაგენური სტრომისაკენ.

რქოვანას სტრომა, საკუთარი ნივთიერება (substantia propria corneae). რქოვანას სტრომის ძირითადი მასა მთელი რქოვანას სისქის 90%-ს შეადგენს, რომელიც შედგება რამდენიმე შრედ არასწორად განლაგებული შემაერთებელქსოვილოვანი ფირფიტებისაგან. თითოეული ფირფიტა, როგორც ეს ელექტრონული მიკროსკოპით იქნა დადგენილი, წარმოდგენილია პარალელურად განლაგებული კოლაგენური ფიბრილების კონებით. ფიბრილებსა და ფირფიტებს შორის არის წებოვანი, ე.წ. მუკოიდური „ცემენტი“. ჰისტოქიმიური მეთოდით ნაჩვენებია, რომ ეს მუკოიდური მასა შეიცავს სულფოჰიალურონის მჟავის გოგირდოვან მარილს. იგი უზრუნველყოფს რქოვანას ძირითადი ნივთიერების გამჭვირვალობას. ფირფიტებს შორის არსებული სისტემა ერთმანეთთან აკავშირებს ხვრელებს, რომლებშიაც განთავსებულია ფიბრობლასტების ტიპის ბრტყელი უჯრედები. რქოვანას საკუთრივ ნივთიერებაში ხშირად შეიმჩნევა მოხეტიალე ლიმფური

ელემენტების გარკვეული რაოდენობა. ისინი აქ მიგრირებენ რქოვანას ლიმბის სისხლძარღვებიდან.

სტრომის ძირითადი უჯრედული შემადგენლობა წარმოდგენილია კერატოციტებით და მეზენქიმური წარმოშობის უჯრედებით, რომელთაც როგორც ემბრიოგენების პერიოდში, ასევე რეგენერაციული პროცესების დროს აქვთ კოლაგენისა და გლიკოზამინოგლიკანების სინთეზისა და სეკრეციის ფიბრობლასტური უნარი. სტრომაში კერატოციტები არცთუ ისე ბევრია (მაგალითად რქოვანას მშრალი მასის 5%). მორფოლოგიურად ეს უჯრედები თითისტარის ფორმისაა. მათი ბირთვი შემოსაზღვრულია ორგანელებით ღარიბი ციტოპლაზმის თხელი გარსით. ეს უჯრედები და შემაერთებელქსოვილოვანი ფირფიტები ჩაფლული არიან ამორფულ ნივთიერებაში. ეს უკანასკნელი შეიცავს ისეთ ელემენტებს, რომლებიც რქოვანას ანიჭებენ გამჭვირვალობას. ადამიანის რქოვანას სტრომის ნორმალურ უჯრედულ შემადგენლობაში, კერატოციტების გარდა, შედიან ლეიკოციტები, მაკროფაგები.



სურ. 1. რქოვანას აგებულების სქემა. ე - წინა ეპითელიუმი; ბმ - ბოუმენის მემბრანა; ს - რქოვანას შემაერთებული ესოვილოვანი სტრომა; სუ - სტრომის უჯრედები; კბ - კოლაგნური ბოჭკოები; დმ - დესცემეტის მემბრანა; დე - დესცემეტის ენდოთელიუმი.

ენტოდელიუმი და უკანა სასაზღვრო ფირფიტა (დესცემეტის) მემბრანა-(lamina limitans posterior) ეს არის საკმაოდ სქელი გამჭვირვალე გარსი, რომელიც ელექტრონული მიკროსკოპის მონაცემებით შედგება სწორად მონაცვლე და გადაჯვარედინებული ფიბრილებისაგან. ჰისტოქიმიური მეთოდების, ქიმიური ანალიზისა და რენტგენის სხივებში დიფრაქციული შესწავლით ნაჩვენებია, რომ უკანა სასაზღვრო მემბრანის ფირფიტები აგებულია იმ ნივთიერებისაგან, რომელიც კოლაგენის იდენტურია.

რქოვანას უკანა ზედაპირის ბრტყელი ეპითელიუმი, ან როგორც მას ხშირად უწოდებენ თვალის წინა კამერის „ენდოთელიუმს“ (endothelium camerae anterioris), შედგება პოლიგონალური უჯრედებისაგან, რომელთაც აქვთ მომრგვალო, ოვალური და ნალისმაგვარი ფორმის ბირთვები. არსებობს მოსაზრება იმის შესახებ, რომ ამ ეპითელიუმს აქვს გლიალური წარმოშობა. არის მეორე ჰომოგენური არაუჯრედული შრე, რომელსაც დესცემეტის მემბრანა ეწოდება. იგი დევს საკუთრივ ნივთიერების უკან. ითვლება, რომ ეს შრეარის ძლიერ განვითარებული ბაზალური მემბრანა, რომელიც შეიცავს განსაკუთრებული სახით განლაგებულ კოლაგენს. იგი მიეკუთვნება რქოვანას ყველაზე უკანა ფენას, დესცემეტის ენდოთელიუმს, რომელიც წარმოდგენილია უჯრედების ერთი შრით. იგი ამოფენს რქოვანას შიგნიდან. ენდოთელიუმი არის ქროვანას მონოშრე. ადამიანის ნორმალური ენდოთელური უჯრედები შეიცავენ დიდ ოვალურ ბირთვებს და ორგა-

ნელებს. ასეთი ტიპის უჯრედებისათვის დამახასიათებელია მონაწილეობა ცილების აქტიურ ტრანსპორტში, სინთეზში და სეკრეციაში. რქოვანას ენდოთელიუმის მეტაბოლურად აქტიური უჯრედების მტკიცედ შეკავშირებული მონოშრის უწყვეტობა აუცილებელი პირობაა რქოვანას გამჭვირვალობის შენარჩუნებისათვის.

რქოვანას არა აქვს პირდაპირი სისხლმომარაგება, ამიტომ მან ჟანგბადი და უმეტესი საკვები ნივთიერებები ჰაერიდან და ცრემლიდან უნდა მიიღოს. ცრემლები ასუფთავებენ რქოვანას ბიოლოგიურად არასასურველი ელემენტებისაგან. ცრემლი „ჩამორეცხავს“ რა რქოვანას, ზრდის მის ოპტიკურ თვისებებს (ცრემლი მარილიანია, მასში 97,8% წყალია, ხოლო 1,8% – მარილი). თუკი რაიმე ეწინააღმდეგება ჰაერის მიწოდებას ან დარღვეულია საცრემლე აპარატის მთლიანობა, მაშინ ირღვევა რქოვანას მეტაბოლიზმი და მისი გამჭვირვალობაც, რომელიც მყისიერად შეიგრძნობა.

უნდა აღინიშნოს, რომ რქოვანა მოკლებულია სისხლძარღვებს და მისი კვება ხორციელდება მკვებავი ნივთიერებების დიფუზიით თვალის წინა კამერიდან, აგრეთვე **ლიმბისა** და თვალის უკანა კამერაში არსებული სისხლძარღვების საშუალებით.

თვალის სისხლძარღვოვანი გარსი თვალის შუა გარსია, რომელიც 3 ნაწილად იყოფა: საკუთრივ სისხლძარღვოვანი გარსი, ცილიარული ან წამწამოვანი სხეული და ფერადი გარსი. საკუთრივ სისხლძარღვოვანი გარსი ახორციელებს

ტროფიკულ როლს. აქ არჩევენ შემდეგ ოთხ ნაწილს: 1. სისხლძარღვზედა ფირფიტა; 2. სისხლძარღვოვანი შრე; 3. ქორიოკაპილარული შრე და 4. ბაზალური ფირფიტა.

სისხლძარღვზედა ფირფიტა. იგი სისხლძარღვის გარსის ყველაზე გარეთა შრეა, რომელიც სკლერის საზღვარზე დევს. ის წარმოქმნილია ფაშარი ბოჭკოვანი შემაერთებელი ქსოვილისაგან, რომელიც დიდი რაოდენობით შეიცავს ელასტიკურ ბოჭკოებს, ასევე ფიბრობლასტებს და პიგმენტურ უჯრედებს (მელანოციტებს).

სისხლძარღვოვანი შრე შედგება ერთმანეთთან გადახლართული არტერიებისა და ვენებისაგან. მათ შორის მდებარეობს ფაშარი ბოჭკოვანი შემაერთებელი ქსოვილი, რომელიც გამოირჩევა დიდი რაოდენობის პიგმენტების შემცველი უჯრედებით. რაც შეეხება **ქორიოკაპილარულ შრეს**, მისი კაპილარები დაკავშირებული არიან სისხლძარღვოვან შრესთან, რომლებიც გამოირჩევიან დიდი ზომებით, არათანაბარი კალიბრით და მჭიდრო განლაგებით. კაპილარებს შორის გამკვრივებული ფიბრობლასტებია. **ბაზალური ფირფიტა** – მინისებრი გარსი, ძალიან წვრილი ზოლია. იგი მდებარეობს სისხლძარღვოვან გარსსა და ბადურის პიგმენტურ შრეს შორის. მასში არჩევენ ორ პლასტს: შიგნითას, რომელიც შეიცავს წვრილ ელასტიკურ ბოჭკოებს, იგი არის ქორიოკაპილარული შრის გაგრძელება და გარეთას, უფრო ფართოს და გამჭვირვალეს, რომელიც წარმოიქმნება ბადურის პიგმენტური ეპითელიუმის ხარჯზე. **ცილიარული, ანუ წამწამოვანი სხეული**

წარმოადგენს გასქელებულ სისხლძარღვის გარსს. თვალის მერიდიანულ ქრილში მას აქვს სამკუთხედის ფორმა, რომელიც ფუძით მიმართულია თვალის წინა კამერისაკენ. ცილიარული სხეული იყოფა 2 ნაწილად: შიგნითა – ცილიარული გვირგვინი და გარეთა – ცილიარული რგოლი. ცილიარული გვირგვინის ზედაპირიდან ბროლის მიმართულებით მიემართებიან ცილიარული წანაზარდები. ცილიარული სხეულის ძირითადი ნაწილი, წანაზარდების გარდა, წარმოქმნილია ცილიარული კუნთისაგან, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს თვალის აკომოდაციაში. კუნთი შედგება გლუვი კუნთოვანი უჯრედების კონებისაგან და ისინი განლაგებულნი არიან სამი სხვადასხვა მიმართულებით. არჩევენ გარეთა მერიდიანულ კუნთოვან კონებს, რომლებიც უშუალოდ სკლერის ქვემოთ მდებარეობენ; შუა რადიალურ და შიგნითა კუნთოვან კონებს, რომლებიც ქმნიან წრიულ კუნთოვან შრეს. კუნთოვან კონებს შორის შემაერთებელი ქსოვილია, რომელიც შეიცავს ელასტიკურ ბოჭკოებს და პიგმენტურ უჯრედებს. ცილიარული კუნთის შეკუმშვა იწვევს ბროლის გარდამტეხი ძალის მომატებას. ცილიარული კუნთის შიგნითა ზედაპირს ებჯინებიან სისხლძარღვები, რომლებიც შემოსაზღვრულია მკვრივი შემაერთებელი ქსოვილით. ცილიარული გვირგვინის ზონაში ეს სისხლძარღვოვანი შრე შედის ცილიარულ წანაზარდებში და ქმნის მათ შუა ნაწილს. ეპითელური უჯრედები ფარავენ ცილიარულ სხეულს და მის წანაზარდებს, ისინი მონაწილე-

ობას იღებენ წყლიანი ტენის წარმოქმნაში, რომელიც თვალის ორივე კამერას ავსებს.

თვალის მკვებავი წყაროებია: უკანა გრძელი ცილიარული არტერია, ნაზოცილიარული არტერია, წინა ცილიარული არტერია, **ლიმბის ზონის კაპილარული ბადე**, ეპისკლერული არტერია, ცრემლის სითხე, თვალის შიგნითა სითხე.

იმისათვის, რომ რქოვანამ უზრუნველყოს მხედველობა, აუცილებელია, იგი თავისუფალი იყოს სისხლძარღვებისაგან.

რქოვანას ინერვაცია ხორციელდება: სამწვერა ნერვის პირველი შტოთი, შიდა საძილე არტერიის ნაწილი სიმპათიკური ბოჭკოებით, სახის ნერვით, თვალის მამოძრავებელი ნერვის პარასიმპათიკური ბოჭკოებით (Елисеев, 1963; Лопашов, Строева, 1963).

საინტერესოა მეცნიერების – ჯიუჩენგ ჰესა და მისი კოლეგების 2010 წლის გამოკვლევა, რომელიც ეხება ადამიანის თვალის რქოვანას ინერვაციას. მათ ასაკთან და სქესთან მიმართებით შეისწავლეს ადამიანის რქოვანას ნერვის აგებულება რქოვანას სხვადასხვა ნაწილში და დაადგინეს, რომ სტრომის ნერვებმა შეაღწიეს რა რქოვანას რადიალურ მოდელში, უფრო მომცრო განშტოებებად დანაწევრდნენ. რამდენიმე განშტოება სტრომის ცენტრს დაუკავშირდა, ხოლო მათმა უმეტესმა ნაწილმა გეზი აიღო ზედა მიმართულებით და ისინი რქოვანას ეპითელიუმში გადანაწილდნენ. ამასთანავე რქოვანას ოთხივე მეოთხედში ნერვის სიხშირეებს შორის არ აღინიშნებოდა არავითარი განსხვავება. ლიმბში ეპი-

თელიუმისა და მისი პერიფერიული ზონის უმეტესი ნაწილის ინერვაცია უზრუნველყოფილ იყო ლიმბის უბნის ირგვლივ არსებული ზედაპირული წნულით. ცენტრალური ეპითელიუმის ნერვები შევსებული აღმოჩნდა სტრომის ნერვული წნულის განშტოებებით. ეპითელიუმის ნერვის სიხშირე და მისი რაოდენობა რქოვანას ცენტრში გაცილებით მეტი იყო, ვიდრე პერიფერიაზე. არ დაფიქსირდა სხვაობა ეპითელიუმის ნერვის სიხშირეებს შორის სქესთან კავშირში, მაგრამ ნერვის სიხშირის პროგრესული შემცირება ასაკის თანმდევი იყო. ძირითადად ეს ეხებოდა 70 და 70 წლის ზემოთ დონორის თვალებს. აღნიშნულ კვლევაში ახალი ნერვის სტრუქტურულ თავისებურებებზე და პირველ რიგში ადამიანის რქოვანას ნერვის არქიტექტურაზე დასაკვირვებლად გამოიყენეს ქსოვილების პრეპარაციის მოდიფიცირებული ტექნიკა. მათ მიერ მიღებული შედეგებით სიბერე ამცირებს ცენტრალური ეპითელიუმის ნერვის საბოლოო რაოდენობას და ბაზალური შრის ქვედა ნაწილში ზრდის ანომალიებს (Jiucheng He et al., 2010).

2. რქოვანას რეგენერაცია

ცნობილია, რომ ბევრ უმდაბლეს უხერხემლოებში შესაძლებელია სხეულის პატარა ნაწილიდან მოხდეს მთელი ორგანიზმის რეგენერაცია. უმდაბლეს ხერხემლიანებში (წყალხმელეთები) მთლიანად აღდგება კიდურები, კუდი, თვალის სხვადასხვა ნაწილი, შინაგანი ორგანოები, ქსოვილები, ხოლო

ძუძუმწოვრებსა და ადამიანებში ეს შეუძლობელია. მათ მხოლოდ ცალკეული ქსოვილი აღუდგებათ.

არჩევნ ფიზიოლოგიურ, რეპარაციულ და პათოლოგიურ რეგენერაციას. ტრავმებისა და სხვა პათოლოგიური პროცესების დროს, რომლებსაც თან სდევს უჯრედების მასობრივი დაღუპვა, ქსოვილების აღდგენა ხდება რეპარაციული (აღდგენითი) რეგენერაციით. თუ რეპარაციული რეგენერაციისას დაკარგული ნაწილის ჩანაცვლება ხდება ტოლფასი სპეციალიზებული ქსოვილით, ეს ნიშნავს სრულ რეგენერაციას (რესტიტუცია), ხოლო დეფექტის ადგილზე არასპეციალიზებული შემაერთებელი ქსოვილის გაზრდა კი არის არასრული რეგენერაცია (სუბსტიტუცია, ან შეხორცება ნაწიბურით). მთელ რიგ შემთხვევებში სუბსტიტუციის დროს ფუნქცია აღდგება ორგანოს დაუზიანებელი ნაწილის ქსოვილის ინტენსიური ახლად წარმოქმნით. ქსოვილის ახლად წარმოქმნა ხორციელდება ან უჯრედების გაძლიერებული გამრავლებით, ან უჯრედშიგნითა რეგენერაციის გზით.

დადგენილია, რომ სხვადასხვა ორგანოს და ქსოვილის რეგენერაციაში მონაწილეობენ როგორც ნაკლებად დიფერენცირებული, ასევე დიფერენცირებული უჯრედები. რეგენერაციის დიდი მსგავსება გვაქვს ნორმალური განვითარების მოვლენებთან მაშინ, როცა იგი მიმდინარეობს ნაკლებდიფერენცირებული უჯრედების ხარჯზე. ასე მაგალითად, ძვლოვანი ქსოვილის რეგენერაცია ყველა შესწავლილ ცხოველსა და ადამიანში უზრუნველყოფილია ნაკლებდიფერენცირებუ-

ლი ოსტეოგენური უჯრედებით. უმდაბლეს ხერხემლიანებში კი რეგენერაცია ხდება სრულად დიფერენცირებული უჯრედების გარდაქმნით, მაგრამ ამ შემთხვევაში აუცილებელია მათი წინასწარი დედიფერენცირება. კერძოდ, ბროლი ტრიტონებში რეგენერირდება თვალის ფერადი გარსის საწყისი დიფერენცირებული უჯრედებისაგან, ხოლო ბადურა – პიგმენტური ეპითელიუმის უჯრედებისაგან (Большая советкая энциклопедия, 1975).

ლიტერატურული მონაცემები ცხადყოფენ, რომ ტრავმული რქოვანას რეგენერაცია საკმაოდ რთული პროცესია. ცენტრალური ქრილობის შეხორცებაში მონაწილეობს რქოვანას ყველა უჯრედული ელემენტი. ერთი მათგანია რქოვანას ეპითელიუმი, რომელიც გავლენას ახდენს რქოვანას სტრომის ნორმალური არქიტექტონიკის აგებულებაზე. დაზიანების ადრეულ სტადიებში ეპითელიუმი ფიბრინის მასასთან ერთად ახდენს ქრილობის ტამპონირებას. მეორე კომპონენტი – კერატობლასტები ქმნიან რქოვანას სტრომას და ახდენენ კოლაგენისა და გლიკოზამინოგლიკანების სინთეზს. ენდოთელიუმი მონაწილეობას იღებს ნაწიბურის ქსოვილის უკანა შრეების ფორმირებაში (Брикман, Ибадова, Исаева, 1986). თუკი რქოვანას ეპითელიუმის აღდგენა თვით ეპითელური უჯრედებიდან, ხოლო დესცემეტის რეგენერაცია ენდოთელიუმისვე უჯრედებიდან მკვლევრებში არანაირ ეჭვს არ იწვევს, ამ დროს საკმაოდ ურთიერთგამომრიცხავი აზრია რქო-

ვანას ახლად წარმოქმნილი სტრომის პროცესში მონაწილე უჯრედების წყაროზე.

რქოვანას ცენტრალური, გამჭოლი ქრილობის შეხორცების კომპლექსური, ექსპერიმენტულ-მორფოლოგიური შესწავლის საფუძველზე გამოყოფილ იქნა ამ პროცესის 3 სტადია: **1. ტრავმული ანთება; 2. პროლიფერაციული სტადია; 3. ნაწიბურის ფორმირებისა და გარდაქმნის სტადია, რომლის სრული სტაბილიზება ხდება 3-6 თვეში** (Binder et al., 1980; Hirst et al., 1981; Prause, 1981).

2.1 რქოვანას ეპითელიუმის რეგენერაცია

რქოვანაზე ქრილობის მიყენებიდან პირველ საათებში ქრილობის კიდესთან ეპითელიუმი თხელდება **1-2 შრემდე და იწყებს მიგრირებას** ქრილობის არისკენ (Kenyon, 1983; Srinivassan, Kulkarni, 1981). მთელი რიგი ავტორების მიერ ნაჩვენებ იქნა, რომ ადამიანებსა და ბოცვრებში რქოვანას ზედაპირზე არსებული ფიბრინი და ფიბროპექტინგლიკოპროტეინი ხელს უწყობენ ეპითელური უჯრედების მიგრაციას (Binder et al., 1980; Nishida et al., 1981; Suda, 1981; Fujikawa et al., 1984). სხვა მკვლევრები ეპითელური უჯრედების მიგრაციას ხსნიან მონოფილამენტების შემცველი ფსევდოპოდიებით (Kenyon, 1983). მიგრაციას მოჰყვება ეპითელური საცობის ჩამოყალიბება. ეს ხდება რქოვანას გამჭოლი ქრილობიდან **24-ე საათზე როგორც ადამიანებში, ასევე ბოცვრებში** (Lee et al., 1982). მეცნიერმა კუვაბარამ თანაავტორებთან ერთად ექსპერიმენტუ-

ლად შეისწავლა ბოცვრის რქოვანას რეგენერაცია და აღნიშნა, რომ რქოვანას ეპითელურ უჯრედებს აქვთ უნიკალური მიგრაციის უნარი. ეს უჯრედები ეპითელიუმის მთლიანობის დარღვევის შემთხვევაში მიგრირებენ და ვრცელდებიან ამეზის მსგავსად მიტოზური აქტივობის გარეშე. ასეთი მოძრაობა შეიმჩნევა *in vitro* და *in vivo*. როგორც ჩანს, რქოვანას შეხორცების პროცესის პირველი ნაბიჯია ეპითელიუმის უჯრედების მიგრაცია, რომელთა წარმმართველი ენერგეტიკული წყაროა ეპითელიუმის უჯრედებში არსებული გლიკოგენის მარაგი (Kuwabara et al., 1976). მკვლევარმა ბრევიტმა (Brewitt, 1980) შეისწავლა მექანიკურად დაზიანებული ბოცვრის რქოვანა და აჩვენა, რომ **ეპითელიუმის დაზიანებული რელიეფი 96 საათის შემდეგ ნორმას უბრუნდება**. შეხორცების დროს შეიმჩნევა ეპითელური უჯრედების მიგრაცია ქრილობაში. მკვლევარი თვლის, რომ ეს პროცესი ხორციელდება პირველ ფაზაში ზედაპირული ეპითელური უჯრედებით, ხოლო მეორე ფაზაში – ბაზალური ეპითელური უჯრედებით. ქრილობის მიყენებიდან მე-3, მე-4 დღეებში აღინიშნება ეპითელური საცობის რეგრესი. ხოლო ქრილობიდან მე-6-დან მე-14 დღეებს შორის რეგენერაციის პროცესში მყოფი ეპითელიუმის სისქე ნორმას უბრუნდება, მაგრამ სტრომასთან მტკიცე ადგეზია არ შეიმჩნევა. როგორც ჩანს, ეს გამოწვეულია ბაზალური მემბრანის არასრული ფორმირებით (Binder at al., 1980).

ვირთაგვებში შეისწავლეს რქოვანას ეპითელური უჯრედების მიგრაცია მონიშნული ^3H -თიმიდინის უწყვეტი შეყვანით

24 საათის განმავლობაში და დაადგინეს, რომ მიტოზების დიდი რაოდენობა იყო ბაზალური უჯრედების ორ ახალ შრეში. უჯრედები ბაზალური შრის დატოვების შემდეგ, მიემართებოდნენ ვერტიკალურად რქოვანას ეპითელიუმის მთელი ზედაპირისაკენ. პირველი მონიშნული უჯრედები რქოვანას ზედაპირამდე აღწევენ ^3H -თიმიდინის შეყვანიდან სამი დღის შემდეგ. ამასთანავე **ლიმბის ზონაში** არ იყო დაფიქსირებული უჯრედული ნაკადი კონიუნქტივიდან რქოვანასაკენ და ასევე არ შეიმჩნეოდა ეპითელური უჯრედების მიგრაცია რქოვანაში. მას შემდეგ, რაც უჯრედები კარგავდნენ კონტაქტს ძირითად მემბრანასთან (basement membrane), რამდენიმე დღეში შეინიშნებოდა მემბრანის განშრევა მიტოზის გარეშე. ამგვარად, ეპითელური უჯრედების ნელ მიგრაციას და ცენტრალურად ლოკალიზებული უჯრედების წარმოქმნას აღნიშნულ ზონაში მკვლევრები ხსნიდნენ მხოლოდ ბაზალური უჯრედების მიგრაციით (Haskjold et al., 1989).

როგორც ეს მრავალრიცხოვანმა გამოკვლევებმა ცხადყვეს, ეპითელიუმის დაზიანებისას ბაზალური მემბრანის შენარჩუნება ხელს უწყობს მის მტკიცე ადგეზიას სტრომასთან, რასაც ადასტურებს ნახევრადდესმოსომური კავშირის აღდგენა ტრავმიდან მე-2 დღეს (Kenyon, 1983). ბაზალური მემბრანის დაზიანების დროს მისი რეგენერაციისათვის საჭიროა 6-8 კვირა როგორც ადამიანებში, ასევე ზოცვრებში (Binder et al., 1980; Hirst et al., 1981).

ბუნებრივია, რომ რქოვანას შეხორცება არ შეიძლება უზრუნველყოფილ იქნეს მხოლოდ ეპითელიური უჯრედებით. როგორც ეს უკვე აღვნიშნეთ, ამ პროცესში მონაწილეობს რქოვანას ყველა კომპონენტი, რომელთა კონკრეტული როლი ქრილობის შეხორცების პროცესში ჯერ კიდევ არ არის დადგენილი. ასე მაგალითად, ზოგიერთ ავტორთა ნაშრომებში დაფიქსირებულია, რომ ტრავმის შედეგად ვირთაგვების რქოვანას შეხორცებისას ვლინდება ეპითელიუმის მნიშვნელოვანი ზემოქმედება ფიბრობლასტების ფორმირებაზე (Dunnington, Weimar, 1958). მაცუდამ და სმელსერმა გამოიკვლიეს რა ბოცვრის პერფორირებული რქოვანა სინათლის და ელექტრონული მიკროსკოპით დაადგინეს, რომ შეხორცების პროცესი ქრილობის გარეთა ნაწილში ხდება ეპითელიური უჯრედებითა და იმ ფიბრობლასტებით, რომლებიც წარმოიქმნებიან არსებული კერატოციტების ტრანსფორმაციით. ფიბრობლასტები დიდი რაოდენობით აღწევენ ქრილობის გარეთა ნაწილში და განსაზღვრული დროის განმავლობაში კონტაქტს ამყარებენ ეპითელიურ უჯრედებთან (Matsuda, Smelser, 1973). ეპითელიურ უჯრედებსა და ფიბრობლასტებს შორის მსგავსი ურთიერთქმედება დადგენილ იქნა ადამიანის, ზღვის გოჭებისა და თაგვების კანის ქრილობების შეხორცების დროს (Ordman, Gillman, 1966; Ross, Odland, 1968; Tarin, Croft, 1970).

ზოგიერთი მეცნიერი (Robb, Kuwabara, 1964) თვლის, რომ ეპითელიური უჯრედების ტრანსფორმაცია ფიბრობლასტებად არ ხდება. მათ ავტორადიოგრაფიული მეთოდით შეისწავლეს

ბოცვრის ნაჭრილობევი რქოვანას ზედაპირის აღდგენა და ნახეს, რომ ^3H -თიმიდინის ინტენსიური ჩართვა მოხდა რქოვანას ეპითელიუმში მაშინ, როცა მონიშნული სტრომული უჯრედები მინიმალური რაოდენობით იყო. მარკირებაში ასეთი რაოდენობრივი სხვაობა ეპითელიური უჯრედების სტრომულ უჯრედებად ტრანსფორმაციის წინააღმდეგ მიმართული უტყუარი მტკიცებულება არის.

სხვა მკვლევრების მიერ ნაჩვენებ იქნა ფიბრინის კოლტის მასტიმულირებელი მოქმედება ნაჭრილობევი რქოვანას ეპითელიუმის რეგენერაციაზე. კერძოდ, ელექტრონული მიკროსკოპით ბოცვრის რქოვანას ნაწიბურის შესწავლისას ნახეს, რომ ფიბრინის კოლტი, რომელიც ხურავს რქოვანას დეფექტს, ეპითელიუმის აღდგენის სუბსტრატია. ხოლო შეხორცების შემდგომ პროცესში რქოვანას ზედაპირის პარალელურად აღინიშნება სტრომული ფიბრობლასტების რამდენიმე შრედ ორგანიზაცია. ამასთანავე მკვლევრების აზრით, რომ შესახორცებელ რქოვანაში ფიბრობლასტების ორიენტაცია განისაზღვრება ახლად ფორმირებული ეპითელიუმის ორგანიზაციით. ნაწიბურის ფორმირების პროცესში კოლაგენური ბოჭკოები ფიბრობლასტების ზედაპირის პარალელურად განლაგდებიან. შემდეგი რეორგანიზაციით კოლაგენური მატრიქსი ნორმას უახლოვდება, მაგრამ ნაწიბურს არ შესწევს უნარი დააბრუნოს საწყისი სტრუქტურა (Cintron et al., 1982).

კულტივირების პირობებში შეისწავლეს ბოცვრის პერფორირებული რქოვანას ეპითელიუმისა და ენდოთელიუმის

ურთიერთქმედება. კვლევა ხდებოდა მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპით. დაადგინეს, რომ ეპითელიუმი ფარავდა სტრომის პერფორირებულ ღრუს 3 დღის განმავლობაში, ხოლო ექსპერიმენტების უმეტესობაში ეპითელიუმი და ენდოთელიუმი თანხვდებოდნენ დესცემეტის მემბრანის ქრილობის კიდებთან. თუმცა, როცა ენდოთელიუმი ზიანდებოდა და მცირდებოდა მისი აღდგენის უნარი, მაშინ ეპითელიუმი მოიცავდა დესცემეტის მემბრანას (Davanger, Olsen, 1985). სინათლის, ტრანსმისიური და მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპით შეისწავლეს ასევე ბოცვრის ცენტრალურად პერფორირებული რქოვანები, რომელთაც ათავსებდნენ ორგანოს კულტურის პირობებში. მათ აჩვენეს, რომ ეპითელური უჯრედების მიგრაცია ქრილობისაკენ იწყებოდა 23 საათის შემდეგ, ხოლო რქოვანას გარეთა და შიგნითა ზედაპირების ეპითელური უჯრედებით გადაფარვა მთავრდებოდა 3 დღის შემდეგ (Medin, Davanger, 1987). ადამიანის პერფორირებული რქოვანას კულტივირების დროს დაადგინეს, რომ ადამიანის რქოვანას ნაქრილობევი ზედაპირის შეხორცებისას რქოვანას ეპითელიუმი და ენდოთელიუმი ახდენენ ურთიერთდამამუხრუჭებელ ზემოქმედებას (Yanoff, 1980). ეს საინტერესო ფაქტი მოწმობს, რომ პერფორირებული რქოვანას ქრილობის შეხორცების დროს ხდება არა მარტო რქოვანას ცალკეული კომპონენტების ურთიერთმასტიმულირებელი ზემოქმედება, არამედ – ურთიერთდამამუხრუჭებელი ქმედებაც. ყველაფე-

რი ერთად, როგორც ჩანს, არეგულირებს აღდგენილი რქოვანას ნორმალური ზომების ფორმირებას.

საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ რქოვანას დაზიანებული ეპითელიუმის აღდგენას ეხება მკვლევართა ნაშრომების უმეტესობა. მათი ფიქრით, როგორც ადამიანებში, ასევე ექსპერიმენტულ ცხოველებში დაზიანებული რქოვანას ეპითელიუმის აღდგენა ხდება ლიმბის ბაზალურ ეპითელიუმში არსებული ღეროვანი უჯრედებით (J. Mario Wolosin et al., 2004; Hyun-eung Kim et al., 2004; Ursula Schlötzer-Schrehardt, Friedrich E. Kruse, 2005; U. Schlötzer-Schrehardt et al., 2007; Heather L. Chandler et al., 2007; Jingbo Liu et al., 2007; Mikkel Lyngholm et al., 2008; Renato Ambrosio Jr. et al., 2009; M. Notara et al., 2010).

ავტორთა გარკვეული ნაწილი უჯრედებით შევსებას ხსნის ბაზალური მემბრანის-**Basement Membrane (BM)**-ის ჰეტეროგენურობით ლიმბის ზონაში (U. Schlötzer-Schrehardt et al., 2007) ან **limbo-corneal**-ის ეპითელიუმის ბაზური უჯრედების ორმაგი დომენის უნიკალური განლაგებით (J. Mario Wolosin et al., 2004). მკვლევარი მარიო ვოლოსინი და მისი კოლეგები ასაბუთებენ, რომ ღეროვანი უჯრედები განლაგებულია მხოლოდ ლიმბის გარსის გარეთა ვასკულარიზებულ ბაზალურ შრეში. უფრო მეტიც, მათ გამოიყენეს რა ცხოველური ქიმერები, რომლებშიც ღეროვანი უჯრედები აღნუსხეს **β -galactosidase**-ს აქტივობის მიხედვით, დაითვალეს და აღმოაჩინეს, რომ **limbo-corneal**-ის ეპითელიუმის შენარჩუნება თავვებში ხდებოდა **100** ლიმბური ღეროვანი უჯრედების

ხარჯზე. მკვლევრებმა ე. ლოზანიდან დაასკვნეს, რომ რქოვანას ყოველდღიური ცვეთის კომპენსირება ხდება ეპითელიუმის ღეროვანი უჯრედებით, ხოლო გარკვეული დაზიანების შემთხვევაში მოიზიდებიან ის ღეროვანი უჯრედები, რომლებიც ლოკალიზებული არიან **თვალის სკლერის ლიმბში**. აქედან გამომდინარე, შვეიცარიელი მეცნიერები ეჭვქვეშ აყენებენ გაბატონებულ აზრს იმის შესახებ, რომ **ლიმბი** თვალის ერთადერთი სტრუქტურაა, რომელიც შეიცავს ღეროვან უჯრედებს. მკვლევრები მიუთითებენ, რომ ადამიანის თვალის ზოგიერთი დაავადების დროს **სკლერის ლიმბის ღეროვანი უჯრედები** უკვე გამოიყენება „უჯრედულ თერაპიაში“ და ტრანსპლანტაციისას თვითონ რქოვანამ შეიძლება შეასრულოს ღეროვანი უჯრედების წყაროს როლი (François Mago et al., 2008).

2.2 რქოვანას ენდოთელიუმის რეგენერაცია

რქოვანას გამჭოლი ქრილობის შეხორცებაში დიდ როლს ასრულებს რქოვანას ენდოთელიური შრე. ასე მაგალითად, ბოცვრის პერფორირებული რქოვანას უკანა ნაწილის ფორმირება ხდება მხოლოდ ენდოთელიური უჯრედებით, რომლებიც ახდენენ კოლაგენის ფიბრილებისა და დესცემეტის მემბრანის პროდუცირებას (Matsuda, Smelser, 1973). რქოვანას ენდოთელიუმის შეხორცების პროცესი შეისწავლეს ზღვის გოჭების რქოვანას გამჭოლი ქრილობის მოდელზე მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპით. დააფიქსირეს, რომ ენდოთე-

ლური უჯრედები ქრილობის კიდებზე კარგავენ ჰექსაგონურ ფორმას და ქრილობის ზედაპირზე მიგრაციას იწყებენ. მე-7 დღეს ენდოთელური უჯრედები მთლიანად ფარავენ ქრილობის ზედაპირის უკანა ნაწილს, თუმცა, მათი მოუწესრიგებელი განლაგება ტრავმიდან 24-ე დღესაც აღინიშნება (Ilmonen et al., 1984). ქრილობის ზედაპირის კარგი ადაპტაციის შემთხვევაში ენდოთელიუმის ერთი შრე მთლიანად ფარავს დეფექტს როგორც ადამიანებში, ასევე ბოცვრებში (Binder et al., 1980; Yano, Tanishima, 1980). ადამიანებში 2-4 კვირის განმავლობაში ენდოთელიუმის რეგენერაციასთან ერთად პროდუცირდება ახალი დესცემეტის მემბრანა, რომლის სისქეც მხოლოდ 1-2 წლის შემდეგ აღწევს ნორმას. დაზიანებული დესცემეტის მემბრანა არ იცვლება (Binder et al., 1980). ქიმიური დამწვრობის შემდეგ კი ადამიანებში და ბოცვრებში ქრილობის კიდების ცუდი ადაპტაციის შემთხვევაში, რეტროკორნეალური აპკის ფორმირებისას, რქოვანას უკანა შრეების დეფექტი მოგვიანებით იხურება მრავალშრიანი ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედების პლასტიტით (Binder et al., 1980; Kay et al., 1982; Waring et al., 1982).

მკვლევართა ერთმა ჯგუფმა გვიჩვენა, რომ ენდოთელური უჯრედების რეპარაციული პროცესები მიმდინარეობს ენდოთელური უჯრედების მიგრაციისა და მიტოზური დაყოფის გზით და ეს მოვლენები საკმაოდ მსგავსია ადამიანებსა და ბოცვრებში (Olsen, Davanger, 1984). პრიმატებსა და ბოცვრებში მექანიკური და კრიოქირურგიული ტრავმისას რქოვანას

ენდოთელიუმის უჯრედული პროლიფერაციის როლი ავტორადიოგრაფიული მეთოდით შეისწავლეს და დაადგინეს, რომ ორივე ჯგუფის ცხოველებში რქოვანას ენდოთელური ქრილობების შეხორცების პროცესში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მიტოზური აქტივობა; ამასთანავე ბოცვრებში რქოვანას ენდოთელური უჯრედების პროლიფერაციული აქტივობა გაცილებით ძლიერადაა გამოხატული (Gloor et al., 1981). ავტორადიოგრაფიული მეთოდით გამოკვლევისას ბოცვრების რქოვანას ენდოთელიუმის უჯრედებში შეიმჩნეოდა ^3H -თიმიდინით მონიშნული ბირთვები ტრავმიდან მე-3, მე-4 დღეებში და მათი რაოდენობის მომატება მომდევნო 7 დღის განმავლობაში (Исаева, 1980).

მეცნიერ ვეიმარისა და მისი კოლეგების თვალსაზრისით კი ბოცვრის ნაქრილობევი რქოვანას ენდოთელიუმის შეხორცების დაჩქარება ხდება მეზოდერმული ზრდის ფაქტორის საშუალებით (Weimar et al., 1980).

ვირთაგვების რქოვანას მექანიკური ტრავმირებისა და ტრანსკორნეალური გაყინვის დროს მკვლევრებმა ნახეს, რომ ენდოთელური უჯრედები იმატებენ ზომაში და მიგრირებენ ქრილობის ცენტრისაკენ, რის შემდეგაც ქრილობის ნაპირებთან ენდოთელიუმის უჯრედებში აღინიშნება ^3H -თიმიდინის ჩართვა (იგი მოიცავს უჯრედების 45%), უჯრედები იყოფიან და მე-14 დღის შემდეგ ენდოთელური ქრილობა სრულად იხურება (Ikebe et al., 1988).

ტრავმირებული რქოვანას ენდოთელური შრის აღდგენის მსგავსი თანმიმდევრული ეტაპები შეინიშნება ადამიანის რქოვანას კულტივირებისას *in vivo*. ამ შემთხვევაში ქრილობის კიდებზე ენდოთელური უჯრედები იზრდებიან და შედიან დნმ-ის სინთეზის ფაზაში. უკანასკნელს როგორც ჩანს, ყოველთვის არ მივყავართ უჯრედების მიტოზურ დაყოფამდე და სრულ ციტოტომიამდე ისევე, როგორც რქოვანას ქრონიკული დაავადებისას, ამ შემთხვევაშიც შეიმჩნევა მრავალბირთვიანი ენდოთელური უჯრედები (Tuft et al., 1986).

ამგვარად, მეცნიერთა მიერ წარმოდგენილი მონაცემების საფუძველზე ცნობილი გახდა, რომ ხერხემლიანების უმეტესობასა (ვირთაგვები, ზღვის გოჭები, ბოცვრები, პრიმატები) და ადამიანებში დესციმეტის ენდოთელიუმისა და დესციმეტის მემბრანის აღდგენა ხდება რქოვანას ენდოთელიუმის იმ უჯრედის გაყოფის ხარჯზე, რომლებიც მდებარეობენ ქრილობის ზედაპირზე. რეგენერაციის პირველი ეტაპი არის რქოვანას ენდოთელიუმის ჰექსაგონური უჯრედების ზედაპირის მომატება; მეორე ეტაპია უჯრედების შესვლა დნმ-ის სინთეზის ფაზაში და შემდეგ კი – უჯრედების დაყოფა. ენდოთელიუმის უჯრედები ტრავმის ზედაპირზე აქტიურად მიგრირებენ და უკვე 2-4 დღის შემდეგ ხურავენ დეფექტის ზონას. ამ პროცესს მოჰყვება დესციმეტის ენდოთელიუმის უჯრედების მიერ დესციმეტის მემბრანის პროდუცირება.

როგორც ვხედავთ, მთელი რიგი მკვლევრების მიერ ნაჩვენები იქნა, რომ რქოვანას ახლად წარმოქმნილი დესციმე-

ტის ენდოთელიუმის უჯრედების წარმოშობის წყაროა თვით დესცემეტის ენდოთელიუმის ის უჯრედები, რომლებიც ქრილობის ზონის კიდის მახლობლად მდებარეობენ.

2.3 რქოვანას სტრომის რეგენერაცია

აღრეული პერიოდიდან მოყოლებული დიდი უთანხმოება იყო მეცნიერთა შორის იმ ფიბრობლასტების წყაროზე, რომლებიც მონაწილეობენ დაზიანებული რქოვანას სტრომის ახლად წარმოქმნაში. ავტორთა გარკვეული ჯგუფი (Pullinger, Mann, 1943; Maumenee, Kornblueth, 1949; Weimar, 1957, 1958; Marquardt, Melching, 1964) თვლიდა, რომ რქოვანას სტრომის აღდგენის პროცესში მონაწილე ფიბრობლასტების უმეტესი ნაწილი იმ მონოციტების დაყოფისა და ტრანსფორმაციის პროდუქტები არიან, რომლებიც ქრილობაში ლიმბის ზონიდან აღწევენ, ხოლო ფიბრობლასტების მცირე რაოდენობა წარმოიქმნება რქოვანას სტრომული უჯრედებისაგან. მათი აზრით, პერილიმბალური სისხლძარღვებიდან ეს უჯრედები ანთების უბანში სტრომის გავლით ხვდებიან. ზოგიერთი მეცნიერი (Robb, Kuwabara, 1962) აღნიშნავს უჯრედების გადაადგილების სირთულეს ნორმალური რქოვანას სტრომის კოლაგენის ბადის სისქეში. ეს ფაქტი დაადასტურეს მეცნიერებმა ჰედბისმა და მიშიმამ (Hedbys, Mishima, 1962), რომლებმაც დაადგინეს, რომ წყლის მოლეკულებიც კი რქოვანას სტრომაში ძალიან ნელა მოძრაობენ.

სხვა ავტორები იზიარებენ მოსაზრებას იმის თაობაზე, რომ რქოვანას ტრავმირებისას ქრილობის ცენტრში ახლად ფორმირებული ფიბრობლასტები ძირითადად წარმოიქმნებიან არსებული სტრომული უჯრედების გარდაქმნით და მიტოზური დაყოფის გზით, რის შედეგადაც ხდება ფიბრობლასტების რაოდენობის მომატება ქრილობის ცენტრში (Hanna, O'Brien, 1960, 1961; Polack et al., 1964; Robb, Kuwabara, 1964; Kitano, Goldman, 1966). მათი აზრით რქოვანას ინფილტრატში დიდი რაოდენობით არსებული მონონუკლეარები, რომლებიც აქ მოდიან პერილიმბალური სისხლძარღვებიდან, აღდგენით პროცესებში მონაწილეობას არ იღებენ. ისინი განსაზღვრულ როლს ასრულებენ მხოლოდ ლიმბის ირგვლივ არსებული ქრილობის შეხორცებაში.

მკვლევრები ეყრდნობიან რა მიღებულ ავტორადიოგრაფიულ მონაცემებს, მიუთითებენ ქსოვილის კიდეების ზედაპირზე არსებულ სტრომულ უჯრედებში დნმ-ის სინთეზის მომატებაზე (Robb, Kuwabara, 1964). ისინი ამ ფაქტს უკავშირებენ სტრომული უჯრედების შესვლას მიტოზურ ციკლში. მათივე ვარაუდით, ამ უჯრედების პროლიფერაციით აიხსნება ქრილობის ცენტრში ფიბრობლასტების რიცხვის მომატება. ამ მეცნიერთა აზრით, ეს ინტერპრეტაცია შეესაბამება იმ მკვლევართა დაკვირვებებს, რომელთაც გამოიყენეს კვლევის ავტორადიოგრაფიული მეთოდი (Hughes, 1959; Messier, Leblond, 1960; von Sallman et al., 1963). მოგვიანებით არსებულ-

მა მონაცემება დასაბუთება ჰპოვა ისაევას გამოკვლევაში (Исаева, 1980).

რქოვანას სტრომის რეგენერაციის საკითხის შესახებ მეცნიერები დაინტერესებულნი იყვნენ ჯერ კიდევ დიდი ხნის წინ (Hanke, 1915; Wolfrum, Boemig, 1921). ისინი სწავლობდნენ ნაჭრილობევი რქოვანას შეხორცების თანმიმდევრულ ფაზებს. მათი ექსპერიმენტების შედეგებით ნაჩვენებ იქნა, რომ **კერატობლასტები წარმოადგენენ რქოვანას ფიქსირებულ უჯრედებს**, რომლებშიაც მე-3 დღიდან დაწყებული 9 დღის ჩათვლით შეიმჩნევა მიტოზები. უჯრედები მრავლდებიან და მიგრირებენ დეფექტისაკენ.

დიდ ყურადღებას იმსახურებს მეცნიერთა, ზაზიბინისა და პლინტასის, ნაშრომი რქოვანას გარსის რეგენერაციის თაობაზე. მათი აღწერით, რქოვანას სტრომის ქრილობის უბანთან ახლომდებარე ადგილობრივი უჯრედები უკვე პირველი 24 საათის ბოლოს ან მეორე დღის დასაწყისში ძალიან აქტიურდებიან. ამ დროს უჯრედები იცვლიან თავის მდებარეობას და ფორმას. მეცნიერთა აზრით, ეს გარდაქმნა დაკავშირებულია უჯრედების დედიფერენცირების პროცესთან, რის შედეგადაც ისინი იძენენ მოძრაობისა და დაყოფის უნარს. ქრილობის დეფექტის შევსება იმდენად კარგად ხდება, რომ რქოვანას დაზიანებიდან მე-8-10 დღეს უჯრედები საკმაოდ მჭიდროდ არიან განლაგებული ერთმანეთის მიმართ და ქმნიან ერთ მთლიან პლასტს. შემდეგ ხდება გაუფორმებელი უჯრედული ქსოვილის გარდაქმნა გაფორმებულ ქსოვილად, რომელიც

დიდი რაოდენობით ბოჭკოვან ნივთიერებას შეიცავს. ეს უკანასკნელი განსაზღვრული დროის შემდეგ ნაკლებად შესამჩნევი ხდება. ეს პროცესი აიხსნება ფიბრილების ერთმანეთთან მიახლოებითა და მათი ისეთი ნივთიერებებით გაჟღენთვით, რომელთაც რქოვანას ნორმალური ქსოვილისათვის დამახასიათებელი სინათლის გარდატეხის იდენტური მაჩვენებელი აქვთ. ხოლო 30-40 დღის შემდეგ დეფექტის ადგილზე ვითარდება ისეთი ქსოვილი, რომელიც ციტოლოგიურად ოდნავ განსხვავდება ნორმალური ქსოვილისაგან. განსხვავება კი მხოლოდ ისაა, რომ ახლად ფორმირებულ უჯრედებს აქვთ ოდნავ სხვა მიმართულება (Зазыбин, Плинтас, 1938).

ჯერ კიდევ ოცდაათიანი წლების ბოლოს დადგენილ იქნა, რომ ექტოპლაზმიდან წარმოქმნილი რქოვანას უჯრედებისაგან გამოიყოფა ფიბრილები, რომლებიც ნაწიბურის ძირითად სუბსტანციას შეადგენენ (Снесарев, 1939).

მკვლევარი ლევკოევა დეტალურად აღწერს დაზიანებული რქოვანას სტრომის აღდგენის პროცესს. ის ამბობს, რომ როგორც რქოვანას ჭრილობის შემთხვევაში, ასევე ექსპერიმენტულ პირობებში დაზიანებიდან 2-3 დღის განმავლობაში ჭრილობა ივსება აბსოლუტურად ერთგვაროვანი წაგრძელებული ფიბრობლასტების ტიპის უჯრედებით. რეგენერაციის პროცესში ავტორი აგრეთვე აღწერს ჭიმებს და დაასკვნის, რომ ჭიმები ყოველთვის საწყისს იღებენ ჭრილობიდან და ისინი შედგებიან ახლად წარმოქმნილი ქსოვილის საკუთრივ

ნივთიერებისაგან. ეს ქსოვილი წარმოდგენილია ერთნაირი გაწელილი უჯრედებით. (Левкоева, 1951).

მეცნიერთა გარკვეულმა ჯგუფმა ავტორადიოგრაფიული მეთოდით შეისწავლა რქოვანას სტრომის ანთებითი პროცესისას განვითარებული უჯრედული ინფილტრატის შემადგენლობა და ნათლად დაგვანახა, რომ ვერცხლის გრანულების დიდი რაოდენობა იყო სტრომის ინფილტრატის ლეიკოციტებში, კონიუნქტივაში და თვალის კამერის წინა ნაწილში (Leibovitz et al., 1974). ყველაფერი ეს იმის დასტურია, რომ შემაერთებელქსოვილოვანი უჯრედების დიდი რაოდენობა ტრავმის შემდეგ დნმ-ის სინთეზის უნარს იძენს. ამასთანავე რქოვანას ტრავმირების დროს ჭრილობასთან ახლოს ილუპებიან კერატოციტები, ფორმირდება არაუჯრედული ზონა და ჭრილობა ფიბრინული კოლტით ტამპონირდება (Исаева, 1980; Binder et al., 1980).

რიგი ავტორების მიერ ავტორადიოგრაფიული მეთოდით დაფიქსირებულ იქნა, რომ ბოცვრის რქოვანას დაზიანებიდან **24-ე** საათზე ხდება კერატობლასტების აქტივაცია. მე-3 დღეს მონიშნული უჯრედების რიცხვი მაქსიმუმს აღწევს, რაც დროში ემთხვევა კერატობლასტების დიდი რაოდენობით დაგროვებას ჭრილობის კიდეებთან. ამავე დროს დაუზიანებელი რქოვანას კერატობლასტების ბირთვები მონიშნულ იზოტოპს არ ჩაირთავენ (Mils, Donn, 1960). მე-5 დღეს უჯრედები ზედაპირული შრეებიდან ეპითელური საცობის ქვეშ, ჭრილობის სანათურში, გამოსვლას იწყებენ, რაც იწვევს უჯ-

რედული პლორიფერატის ფორმირებას. მე-7 დღეს კერატობლასტების პროლიფერატში სჭარბობს მოუმწიფებელი უჯრედული ფორმები: ნაკლებად დიფერენცირებული და ახალგაზრდა კერატობლასტები. ტრავმიდან მე-15 დღეს შეიმჩნევა ფიბრინის თითქმის სრული რეზორბცია და ქრილობის ადგილის ამოვსება ახლად წარმოქმნილი ქსოვილით. ელექტრონული მიკროსკოპის საშუალებით ამ ქსოვილში აღმოაჩინეს უჯრედები, რომლებიც ხასიათდებოდნენ ციტოპლაზმური ბადის მარცვლოვანი ჰიპერპლაზიით. ეს უჯრედები ახდენდნენ კოლაგენის აქტიურ პროდუცირებას და ისინი ცნობილი არიან, როგორც კერატობლასტები, კოლაგენობლასტები (Исаева, 1980). მსგავსი უჯრედების დაგროვებით ახლად წარმოქმნილ ქსოვილში ჩნდებიან ფიბრილური სტრუქტურები (Исаева, 1980; Binder et al., 1980; Prause, 1981). როგორც ამას ლიტერატურული წყაროები ადასტურებენ, შემდეგ ხდება ქრილობის ნაწიბურის ქსოვილის ფორმირება და გარდაქმნა. ეს უკანასკნელი ვლინდება სინთეზური პროცესების დაქვეითებაში, უჯრედების დისტროფულ ცვლილებებში და დიდი რაოდენობით წარმოქმნილი კოლაგენური სტრუქტურების რეზორბციაში (Исаева, 1980), კერატობლასტების კერატოციტებად ტრანსფორმაციაში (Binder et al., 1980; Prause, 1981). გარდაქმნის პროცესების შედეგად ფორმირდება ნაწიბურის ქსოვილი, რომელიც შედგება მომწიფებელი კერატობლასტებისა და კერატოციტებისაგან. მომდევნო 3-6 თვეში ნაწი-

ბური სრულად სტაბილიზდება როგორც ადამიანებში, ასევე ბოცვრებში (Binder et al., 1980; Hirst et al., 1981; Prause, 1981).

ცნობილია, რომ კორნეალური კერატოციტები ბრტყელი ფორმისაა და ისინი განლაგებულნი არიან კოლაგენურ ფირფიტებს შორის. მკვლევარი ნიშიდა თანაავტორებთან ერთად აღნიშნავს, რომ როცა რქოვანას სტრომა დაზიანებულია, მაშინ ხდება კერატოციტების გააქტიურება და დამრგვალება. ასეთი ტიპის კერატოციტებს შეუძლიათ შეასრულონ მნიშვნელოვანი როლი ნაჭრილობევი რქოვანას შეხორცებაში. მათ მიერვე შესწავლილ იქნა კერატოციტების ტრანსფორმირების მარეგულირებელი მექანიზმები, რომლებთან კავშირშიც გამოკვლეულ იქნა კერატოციტების ფორმის ცვლილება და დნმ-ის სინთეზის სისწრაფე ამ უჯრედებში. კერატოციტების კულტივირება ხდებოდა კოლაგენური გელის სამ განზომილებაში. შესწავლილ იქნა აგრეთვე კოლაგენურ გელში AMP-ს ციკლის ეფექტი კერატოციტების დნმ-ის სინთეზზე. მიღებულმა შედეგებმა ცხადყვეს, რომ კერატოციტები კოლაგენურ გელში არ იშლებიან მიუხედავად მათი პატარა ზომისა, არამედ ისინი აქტიურად პროლიფერირდებიან, იღებენ ბრტყელ და მომრგვალო ფორმას. მიღებული მონაცემები ასახუთებენ, რომ კერატოციტების, კოლაგენური მატრიქსისა და AMP ციკლის ურთიერთქმედება მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ბოცვრის რქოვანას კერატოციტების ტრანსფორმაციაში (Nishida et al., 1987).

აღსანიშნავია, რომ სადღეისოდაც დაზიანებული რქოვანას სტრომის აღდგენის შესახებ კვლევები არც თუ ისე ბევრია, რომელთაგან ერთ-ერთის თანახმად ციტოკინები (cytokines) მთავარ როლს ასრულებენ რქოვანას ანთების მიმდინარეობასა და მასპინძლის თავდაცვაში. ამ პროცესს ისინი ახორციელებენ იმუნოლოგიური უჯრედების (ლიმფოციტები და მონოციტები) ძირითადი ფუნქციების პირველხარისხოვანი რეგულირების საშუალებით. არსებული მონაცემებით ორივე მონოკინებს, ინტერლეუკინ 1 α , ინტერლეუკინ 1 β (interleukin 1 α და interleukin 1 β) და ლიმფოკინებს, ინტერლეუკინ 2, ინტერფერონ α და ინტერფერონ γ (interleukin 2, interferon α და interferon γ) აქვთ უნარი მოახდინონ მე-3-C3 (cytokine 3) და მე-5-C5 (cytokine 5) კომპონენტების მნიშვნელოვანი მომატება; ეს კომპონენტები გამომუშავდებიან ადამიანის რქოვანას ფიბრობლასტების მიერ *in vitro*. ამგვარად, ავტორთა ვარაუდით, რქოვანას ფიბრობლასტების საშუალებით ციტოკინემ გამოიწვია მე-3 და მე-5 კომპონენტების მომატება, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ მასპინძლის რქოვანას ანთების რეგულირებაში და მისი ავასკულარიზაციის პროცესში (B. Rothman et. al., 1991). მკვლევარი გატლინი და მისი კოლეგები დასძენენ: ბევრმა გამოკვლევამ აჩვენა, რომ რქოვანას ქრილობის შეხორცებაში მთავარ როლს ასრულებენ ფიბრობლასტები. მათი აზრით, უჯრედული პროცესების დინამიკა საფუძვლად უდევს ქრილობის ქსოვილის ორგანიზაციას და ამ ქსოვილის ნარჩენი ნაწილების შეჭმუხვნით (შე-

კუმშვით) რქოვანას შემღვრევის განვითარებას. მეცნიერთა კვლევის მიზანი იყო, დაედგინათ უჯრედული სიცოცხლის წარმოსახვის შესაძლებლობა რქოვანას ქრილობის შეხორცებაში მონაწილე ფიბრობლასტებისთვის **in situ**. მათი აზრით, **in vivo** ბოცვრის ნაჭრილობევი რქოვანას შეხორცებაში მონაწილე ფიბრობლასტებს სასიცოცხლო მნიშვნელობა აქვთ რქოვანას რეგენერაციის პროცესში (Joel Gatlin et al., 2003). რქოვანაზე ქრილობის მიყენების შემდეგ კეროტოციტები აქტიურდებიან და ტრანსფორმირდებიან აღდგენილ ფენოტიპებად – რქოვანას ფიბრობლასტებად და მიოფიბრობლესტებად. რამდენადაც აღნიშნული უჯრედები ჰისტოლოგიურად ძნელად ამოსაცნობია, ავტორების აზრით, კომპრომისულია ნაჭრილობევი რქოვანას სტრომის კვლევა. ადამიანის კულტივირებული რქოვანას ფიბრობლასტები და მიოფიბრობლასტები მონიშნენ Thy-1-ით, მაგრამ ნორმალური რქოვანას სტრომაში კეროტოციტების მარკირება არ მოხდა. აქედან გამომდინარე მათ დაასკვნეს, რომ Thy-1-ის ექსპრესია გამოიწვია კეროტოციტების ტრანსფორმაციამ რქოვანას ფიბრობლასტებად და მიოფიბრობლასტებად. ისინი ფიქრობენ, რომ Thy-1-ს აქვს პოტენციურ-ფუნქციური როლი ადამიანის რქოვანას სტრომის შეხორცებაში, ხოლო ნორმალური კეროტოციტების განსხვავება აღნიშნული ფენოტიპებისგან ხდება მონიშნული ზედაპირით (Ying Pei et al., 2004).

საინტერესოა ბოლო პერიოდის ნაშრომი – „რქოვანას სტრომის გამჭვირვალობის მოლეკულური საფუძვლები“, რო-

მელშიც საკმაოდ დეტალურადაა აღწერილი რქოვანას სტრომის აგებულება. აქვეა გაშუქებული საკითხი იმის შესახებ, როგორი განსხვავებული შედეგებია მოსალოდნელი სტრომის კერატოციტების გარდაქმნასთან დაკავშირებით – ისინი ფიბრობლასტებად ჩამოყალიბდებიან, თუ მიოფიბრობლასტებად წარმოჩნდებიან. ამ ნაშრომის ავტორები არიან ამერიკელი მეცნიერები ჰასელი და ბირკი. მათი გადმოცემით, პირველი გამოკვლევით, დაახლოვებით 50 წლის წინ დადგენილ იქნა, რომ სტრომის ექსტრაცელულარული მატრიქსის (ECM – extracellular matrix) განსაკუთრებული კომპონენტია კერატან სულფატი (keratan sulfate). იგი რქოვანას გამჭვირვალობისათვის აუცილებელი ელემენტია. როცა *in vitro* ჩაატარეს ბიოქიმიური გამოკვლევები, მათ აჩვენეს, რომ მე-5 ტიპის კოლაგენი და ლუმიკანის პროტეოგლიკანები (proteoglycans lumican), დეკორინი (decorin) და კერატოკანი (keratocan), პასუხისმგებლები არიან კოლაგენის ფიბრილების დიამეტრსა და მათ შორის არსებული სივრცის რეგულირებაზე (Anseth, 1961). ხოლო 2010 წელს, მკვლევართა ჯგუფის მიერ მიღებული მონაცემებით ცნობილი გახდა, რომ რქოვანას სტრომის შუა შრე შედგება კოლაგენით მდიდარი ECM-გან, მასში გაბნეული კერატოციტებით. მკვრივი სტრომა არეგულირებს და აწესრიგებს ფიბრილურ კონებს ორთოგონალურ შრეებში. რქოვანას სტრომა უნიკალურია. იგი ჰომოგენურად ანაწილებს პატარა დიამეტრის-25-30 nm ფიბრილებს, რის შედეგადაც დაზიანებულ ზონაში ფიბრილური კონების დარეგული-

რება ხდება. აქედან გამომდინარე, ფიბრილების გაფანტვის შემცირებით და მათი განლაგების მოწესრიგებით უზრუნველყოფილია რქოვანას გამჭვირვალობა. რქოვანას ECM ძირითადად შედგება პირველი ტიპის კოლაგენისაგან, უფრო მცირე რაოდენობის მე-5 ტიპის კოლაგენისა და 4 პროტეოგლიკანისაგან: 3 კერატანის სულფატის ჯაჭვისაგან – ლუმიკანი (lumican), კერატოკანი (keratocan), ოსტეოგლიცინი (osteo-glycin) და ერთი ქონდროიტინ სულფატის (chondroitin sulfate) ჯაჭვისაგან; ხოლო დეკორინი (decorin) არის ამ პროტეოგლიკანების და მე-5 ტიპის კოლაგენების პროტეინების ბირთვი, რომელიც არეგულირებს კოლაგენების ფიბრილების ზრდას. პროტეოგლიკანების სრული ზომა საკმაოდ პატარაა. იგი შესატყვისება კოლაგენის ფიბრილებს შორის არსებულ სივრცეებს და მათი მეშვეობით ხდება ამ სივრცეების რეგულირება. განვითარების პროცესში სტრომა ფორმირდება ნერვული სავარცხლის უჯრედების მიგრაციით რქოვანას ეპითელიუმსა და ენდოთელიუმს შორის არსებულ სივრცეებში და ეს უჯრედები გარდაიქმნებიან კერატობლასტებად. კერატობლასტები პროლიფერირდებიან და ემბრიონალური რქოვანას სტრომის ECM-ის ფორმირებისათვის საჭირო მაღალი ხარისხის ჰიალურონანის სინთეზს ახდენენ. შემდეგ კერატობლასტები დიფერენცირდებიან კერატოციტებად. ისინი ახდენენ ოპტიმალური ხარისხის კოლაგენებისა და პროტეოგლიკანების – კერატან სულფატის სინთეზს, რომლებიც ჰიალურონან/წყლით მდიდარ ECM-ს შეცვლიან მომწიფებული რქოვანე-

ბის გამჭვირვალობისა და მხედველობისათვის აუცილებელი მკვრივი, ფიბრილური ტიპის კოლაგენების კონების მეორე ECM-ით. როცა ეპითელიუმზე მიყენებულია გამჭოლი ქრილობა, მაშინ სტრომაში ჩნდებიან კერატოციტები, რომლებიც გარდაიქმნებიან ჰიპერცელულარულ მიოფიბრობლესტებად. საბოლოოდ მათ ასევე შეუძლიათ გახდნენ ან ქრილობის ფიბრობლესტები, რომლებიც უზრუნველყოფენ გამჭვირვალობის შენარჩუნებას, ან – მიოფიბრობლასტები. ეს უკანასკნელები იწვევენ ECM-ის დეორგანიზაციას, რაც რქოვანას შემღვრევით (opacity) თავდება. ზრდის ფაქტორები-IGF-I/II, როგორც ჩანს, პასუხისმგებლები არიან ECM-ის კარგ ორგანიზაციაზე, რომელიც ასოცირდება რქოვანას გამჭვირვალობასთან და რომელიც მიმდინარეობს განვითარების პროცესში მყოფი კერატოციტებისა და ნაქრილობევი რქოვანას აღდგენაში მონაწილე ფიბრობლასტების საშუალებით. ამის საპირისპიროდ, TGF- β (transforming growth factor) იწვევს მიოფიბრობლასტების ფორმირებას, რის შედეგადაც ვითარდება რქოვანას ნაწიბური. ამგვარად, ზრდის ფაქტორმა მოაწესრიგა რამდენიმე სხვადასხვა ტიპის კოლაგენისა და რამდენიმე სხვადასხვა ტიპის ლეუკინით მდიდარი პროტეოგლიკანების პროტეინების ბირთვის სინთეზები, როგორც წყარო კოლაგენების პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციებისა. ამასთანავე პროტეოგლიკანები, ასე ვთქვათ, „მოითხოვენ“ კოლაგენის ფიბრილების პროდუცირებას შესაბამისი ზომითა და ინტერვალით, როგორც რქოვანას სტრომის გამჭვირვა-

ლობისათვის საჭიროს და აუცილებელს (John R. Hassell and David E. Birk, 2010).

აქედან გამომდინარე, შეგვიძლია დავასკვნათ: როგორც ადრეული პერიოდის, ასევე თანამედროვე ლიტერატურული მონაცემებიდან ჩანს, რომ ტრავმის შემდეგ რქოვანას სტრომის აღდგენა ხდება ფიბრობლასტების ხარჯზე. ეს უჯრედები დიდი ხანია ცნობილია და ლიტერატურაში ძალიან დეტალურადაა აღწერილი. სადავოა საკითხი მხოლოდ მათი წარმოშობის შესახებ, რის გამოც ამ ფიბრობლასტებზე ბევრი ურთიერთგამომრიცხავი მონაცემი არსებობს. რაც მთავარია, არ არის ცნობილი წარმოადგენენ თუ არა ისინი ტრანს-ფორმირებულ კერატოციტებს, თუ მათი ფორმირება ხდება ლიმბური სისხლძარღვების მონოციტებისაგან. გარდა ამისა, გაურკვეველია, თუ როგორ აღწევენ მონოციტები ლიმბური სისხლძარღვებიდან ქრილობის არეში, ჭიმებში მიგრაციით, თუ სტრომის გავლით. უკანასკნელი ძალიან საეჭვოა, ვინაიდან როგორც უკვე ვთქვით, მეცნიერთა მიერ ნაჩვენებ იქნა, რომ წყლის მოლეკულებიც კი რქოვანას სტრომაში ძალიან ნელა მოძრაობენ (Hedbys, Mishima, 1962) და ბოლოს, როგორ ხდება მათი მეშვეობით ინფილტრაციის ჩამოყალიბება. აღნიშნული პროცესის მექანიზმი დღემდე დაუდგენელია. ამასთანავე, არ არის ზუსტი ცნობები იმის შესახებ, თუ რომელი უჯრედების ხარჯზე წარმოიქმნებიან ქრილობის არიდან ლიმბამდე გადაჭიმული ჭიმები, როგორც ამას აღნიშნავდა მკვლევარი ლევკოევა (1951).

თუ არ გვეცოდინება ფიბრობლასტების წარმოშობის წყარო და მათი როლი რქოვანას ახალწარმოქმნილ სტრომაში, ვერ აღვწერთ ტრავმირებული რქოვანას სტრომის აღდგენის რთული პროცესების ზუსტ სურათს.

დღეისათვის შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ რქოვანას ახლად წარმოქმნილ სტრომაში მონაწილე ფიბრობლასტებისა და კანქვეშა შემაერთებელი ქსოვილის ასეპტიკურ ანთებაში მონაწილე ფიბრობლასტების წარმოშობის წყაროები ანალოგიურია. შემდეგი ნაშრომებიდან გამომდინარე (Barnes, Khrushchov, 1968; Хрущо, 1970a,б; Хрущов, 1974; Хрущов и др., 1974; Ланге, 1975; Хрущов, 1976) ვიცით, რომ კანქვეშა შემაერთებელი ქსოვილის ასეპტიკური ანთების ფიბრობლასტების წინამორბედი უჯრედები ინტენსიურად მრავლდებიან ძვლის ტვინში, ხოლო შემდეგ სისხლის საშუალებით მიგრირებენ ანთების უბანში. ამიტომ ჩნდება კითხვა: ვრცელდება თუ არა რქოვანას ახლად წარმოქმნილი შემაერთებელი ქსოვილის უჯრედებზე კანქვეშა შემაერთებელი ქსოვილის ანთების უბნის ფიბრობლასტებზე მიღებული კანონზომიერება. ამ ეტაპზე მსგავსი ანალოგიის შესაძლებლობა მხოლოდ ივარაუდება.

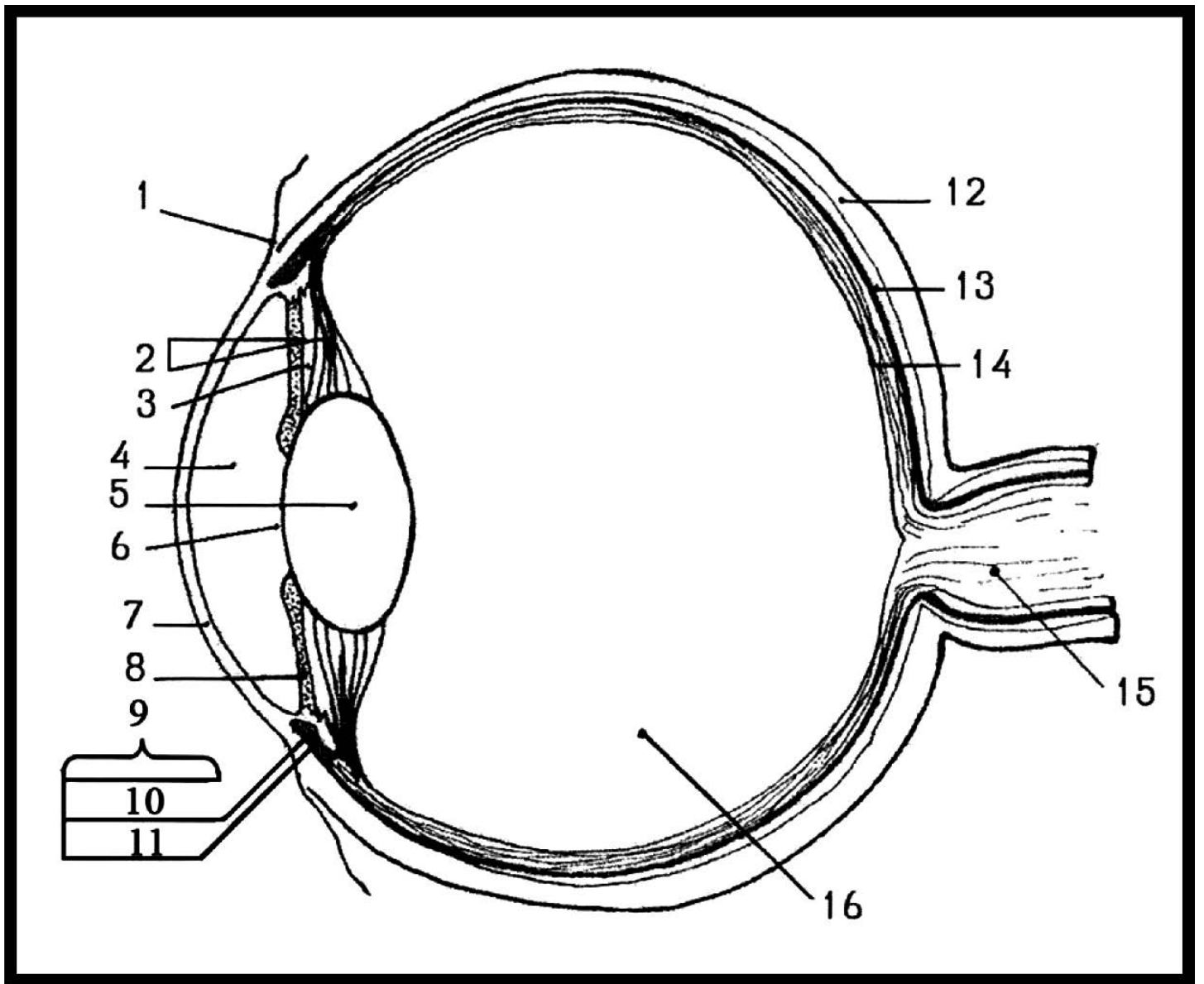
ყოველივე ზემოთ აღნიშნული მოწმობს იმის აუცილებლობას, რომ ახალ, თანამედროვე ტექნიკურ დონეზე შემუშავდეს შემდეგი მონაცემები:

პირველი – რქოვანას ახლად წარმოქმნილი სტრომის ფიბრობლასტების წყარო;

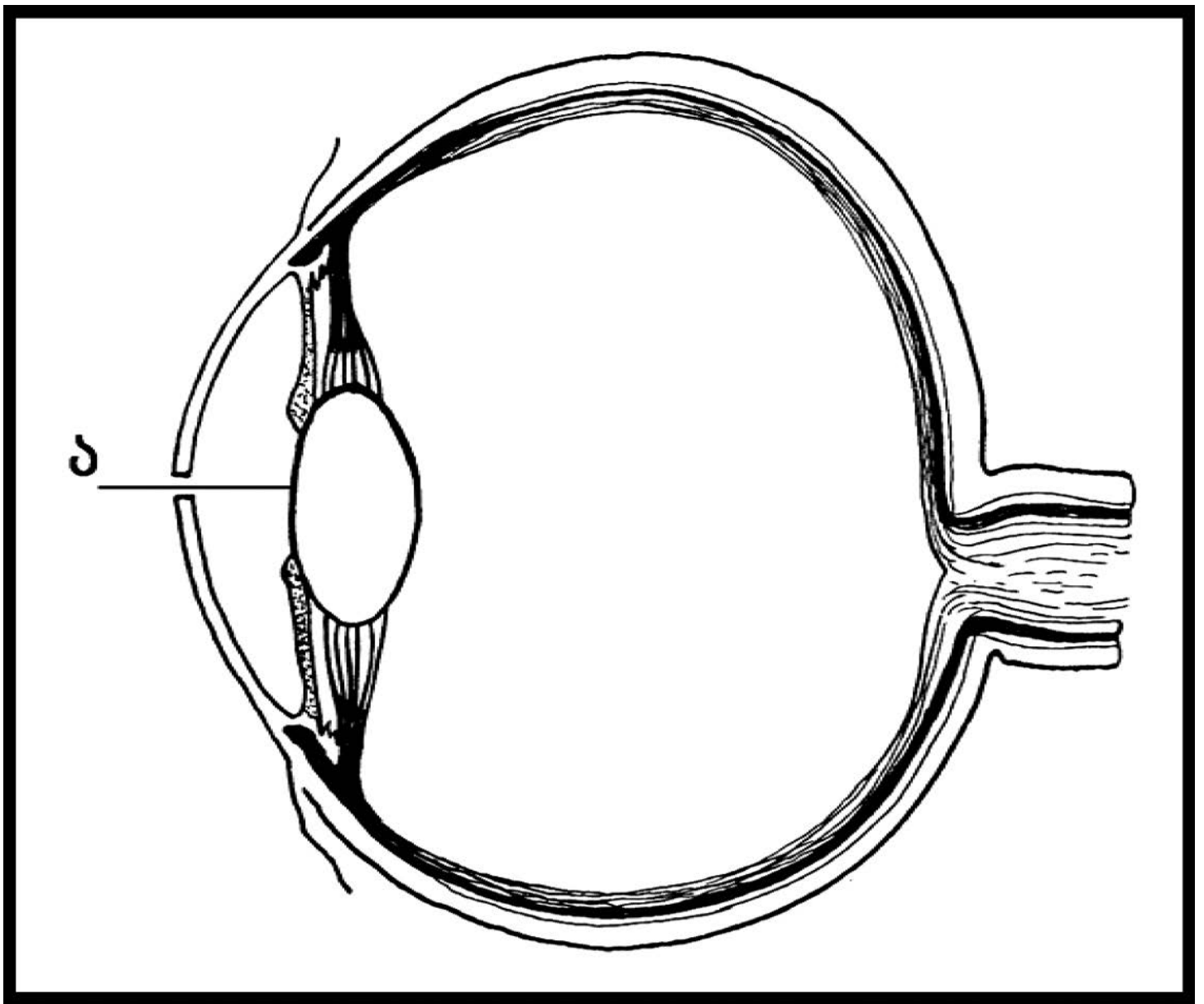
მეორე – ტრავმირებული სტრომის კეროტოციტების ტრანს-
ფორმაციის, პროლიფერაციისა და ზრდის უნარი;
მესამე – მონოციტების ჭრილობის უბანში შეღწევის გზები,
მათი როლი და მონაწილეობა ინფილტრატის წარმოქმ-
ნასა და რქოვანას სტრომის აგებულებაში;
მეოთხე – ჭიმების განვითარება და მათ ფუნქცია, რომლებიც
ჩვეულებრივ ნორმაში არ არსებობენ და ჩნდებიან რქო-
ვანას მექანიკური ტრავმირებისას ჭრილობის კიდებებსა
და ლიმბს შორის.

გავითვალისწინეთ რა ყველა პენექტი, გამოვიკვლიეთ თვა-
ლის ტრავმირებული რქოვანას სტრომის რეგენერაციაში მო-
ნაწილე ფიბრობლასტების წყარო თეთრ სქესმწიფე თაგვებ-
სა და ქსენოგენურ რადიაციულ ქიმერებში მორფოლოგიური,
ავტორადიოგრაფიული და იმუნოფლუორესცენტული მეთო-
დებით.

მოცემული ამოცანები ჩვენ მიერ გადაწყვეტილ იქნა, რის
შედეგადაც ნათელი მოეფინა რქოვანას ახლად წარმოქმნილი
სტრომის ფიბრობლასტების წარმოშობის წაყროს. ამ საკით-
ხის შესწავლას კი აქვს არა მარტო თეორიული მნიშვნელობა,
ფიბრობლასტური რიგის უჯრედების პოტენციის გარკვევის
თვალსაზრისით, არამედ – პრაქტიკულიც. როგორც შესავალ-
ში აღვნიშნეთ, რქოვანა თვალის ზედაპირის წინა ნაწილია,
ამიტომ პირველი დარტყმები რქოვანაზე მოდის, რის გამოც
იგი ხშირად ტრავმირებულია.



სურ. 2. თვალის აგებულების სქემა. 1 – კონიუნქტივა; 2 – ბროლის ზემო კვანძი; 3 – უკანა კამერა; 4 – წინა კამერა; 5 – ბროლი; 6 – გუგა; 7 – რქოვანა; 8 – ფერადი გარსი; 9 – ცილიარული სხეული; 10 – ცილიარული წანაზარდი; 11 – ცილიარული კუნთი; 12 – სკლერა; 13 – სისხლძარღვოვანი გარსი; 14 – ბადურა; 15 – მხედველობის ნერვი; 16 – მინისებური სხეული.



სურ. 3. თვალი ოპერაციის შემდეგ. ა. პერფორაციის ადგილი

2.4 პერფორირებული რქოვანას სტრომის მორფოლოგიური გამოკვლევა

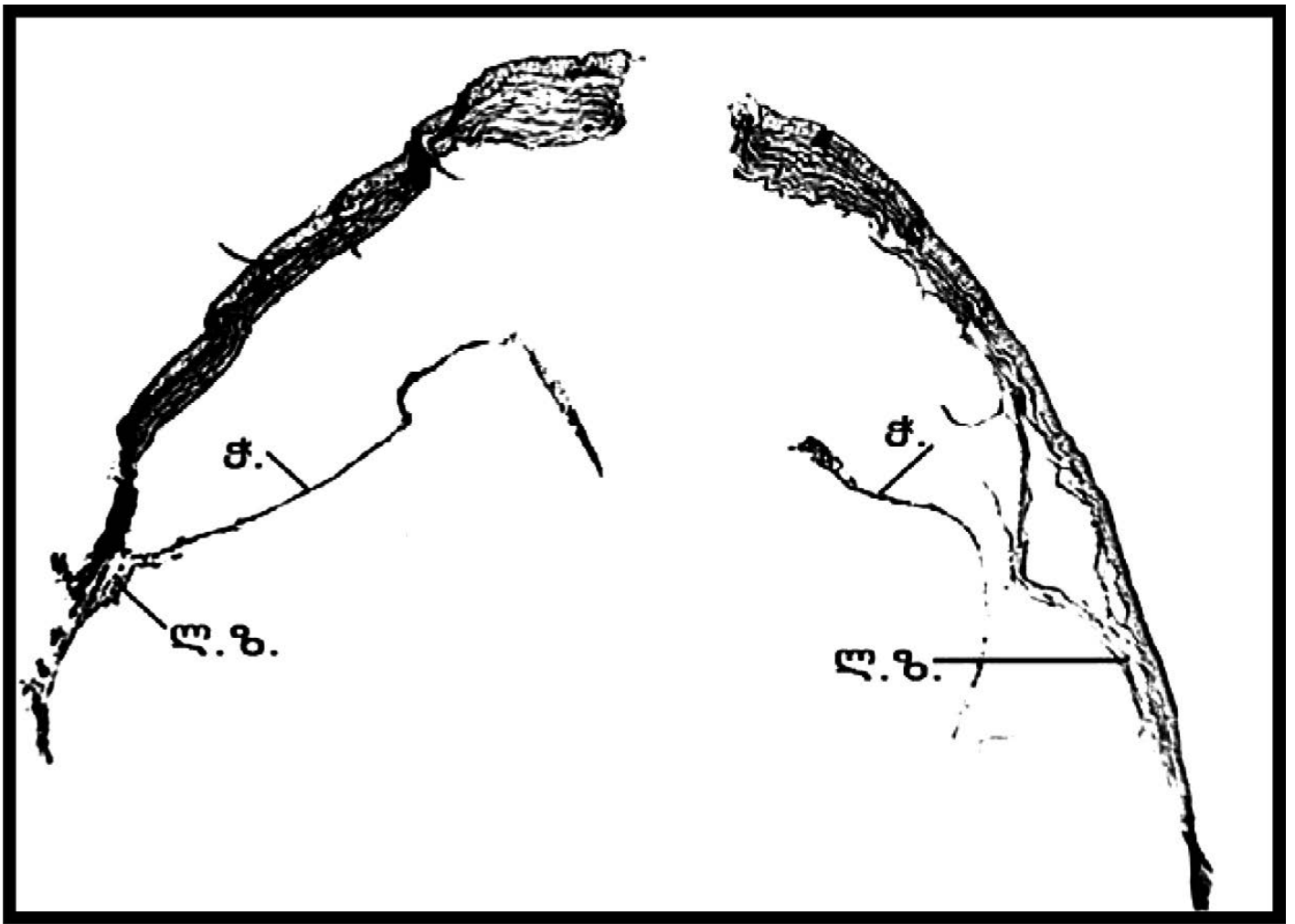
მორფოლოგიურმა გამოკვლევამ გვიჩვენა, რომ თეთრი სქესმწიფე თაგვების რქოვანას სრულმასშტაბიანი (დაზიანება მოიცავს რქოვანას ყველა შრეს) პერფორაციული ქრილობისას დგება ანთების ექსუდატური პერიოდი, რომელსაც

ცვლის პროლიფერაციული ფაზა, რის შედეგადაც **ყალიბდება მკვრივუჯრედოვანი ინფილტრატი.**

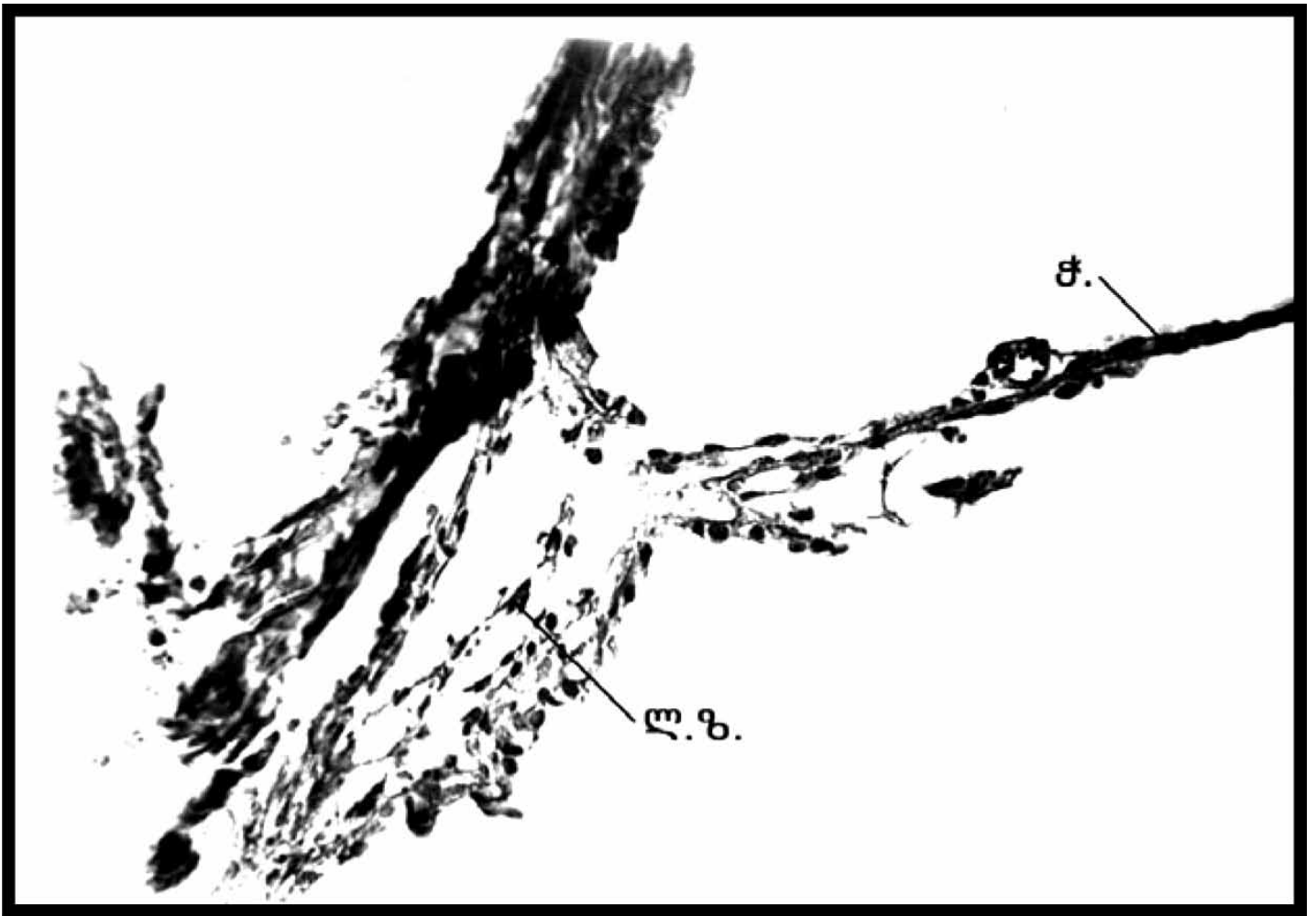
დაზიანებიდან 3 საათის შემდეგ რქოვანას ცენტრალურ ნაწილში შეიმჩნევა ქრილობა ვერტიკალურად გაჭრილი კიდეებით, რომელიც მოიცავს თვალის რქოვანას ყველა შრეს. ამ დროისათვის ერთეული ფიბროციტები გამოდიან რქოვანას ქრილობის ზედაპირის კიდეებიდან. ამასთანავე **ამ პერიოდისათვის ლიმბიდან ქრილობის მიმართულებით ამოზრდას იწყებენ წვრილი ქიმები.**

ქრილობის მიყენებიდან 18 საათის შემდეგ ქიმები ჯერ კიდევ ვერ აღწევენ ქრილობის ზედაპირს (სურ. 4, 5) და მხოლოდ **ოპერაციიდან 24 საათის შემდეგ ისინი უერთდებიან ქრილობის კიდეებს.**

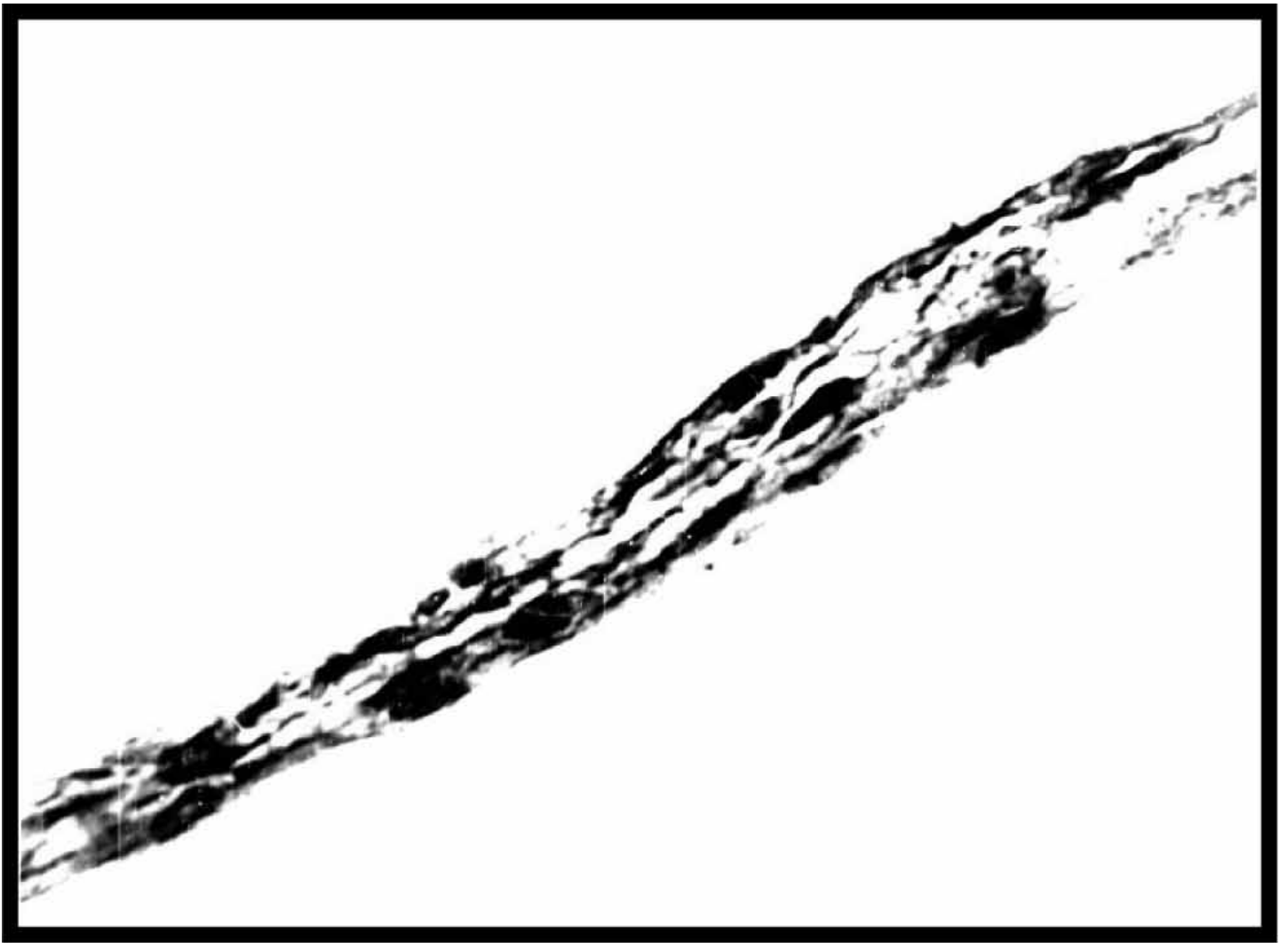
ამ დროისთვის ქრილობის ზედა ნაწილში აღინიშნება უსტრუქტურო ნივთიერების გროვა, რომელიც ადგილ-ადგილ ინფილტრირებულია უჯრედებით. რაც შეეხება ქიმებს, ისინიც შედგებიან ერთგვაროვანი გაწელილი ფორმის უჯრედებისაგან, რომლებიც ერთმანეთის მიმართ პარალელურადაა განლაგებული. ამ უჯრედებს შორის არსებული სივრცე ამოვსებულია სისხლის ელემენტებით. **ქიმების შემადგენელი უჯრედები, შეიძლება ითქვას, ქმნიან ერთგვარ კაპილარს, რომლის მეშვეობითაც, ჩვენი ვარაუდით, სისხლის უჯრედები ლიმბური სისხლძარღვებიდან ხვდებიან ინფილტრატში (სურ. 6).**



სურ.4.თეთრისქესმნიფეთაგვებისრქოვანასგანივიგანაკვეთი. ჭიმის წარმოქმნა ლიმბის ზონაში ოპერაციიდან 18 საათის შემდეგ. ფიქს. 10% ფორმ., შელ. ჰემატ. – ეოზინით. გად. 2,5. ლ. ზ. – ლიმბის ზონა; ჭ – ჭიმი.



სურ.5. თეთრისქვესმნიფეთაგვების რქოვანას განივი განაკვეთი. ჭიმის წარმოქმნა ლიმბის ზონაში ოპერაციიდან 18 საათის შემდეგ. ფიქს. 10% ფორმ., შელ. ჰემატ. – ეოზინით. გად. 40. ლ. ზ. – ლიმბის ზონა; ჭ – ჭიმი.

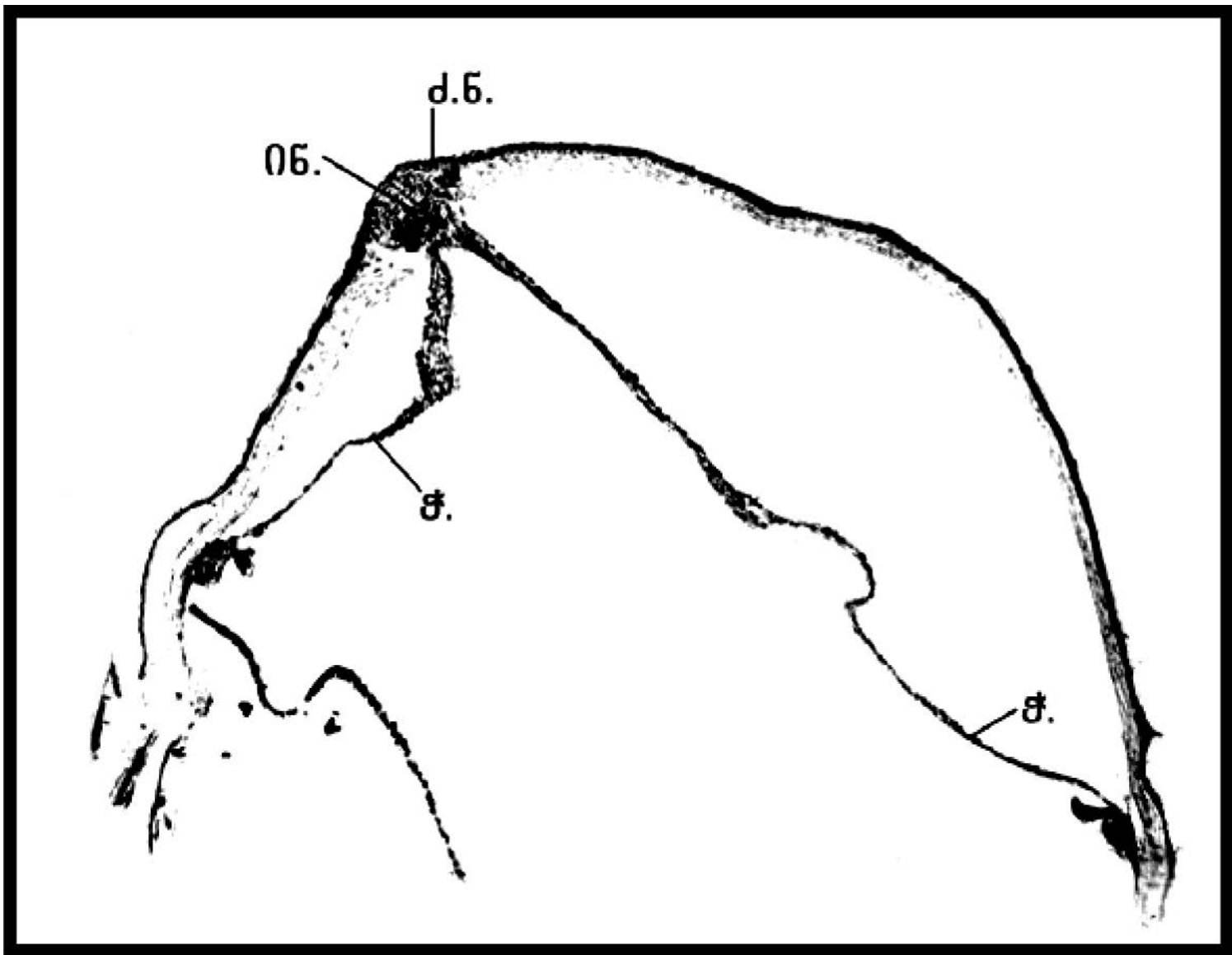


სურ. 6. თეთრი სქესმნიფე თაგვების მექანიკურად ტრავმირებულ რქოვანაში წარმოქმნილი ჭიმი. 1 დღე პოსტოპერაციული პერიოდიდან ფიქს. 10% ფორმ., შელ. ჰემატ. – ეოზონით. გად. 40.

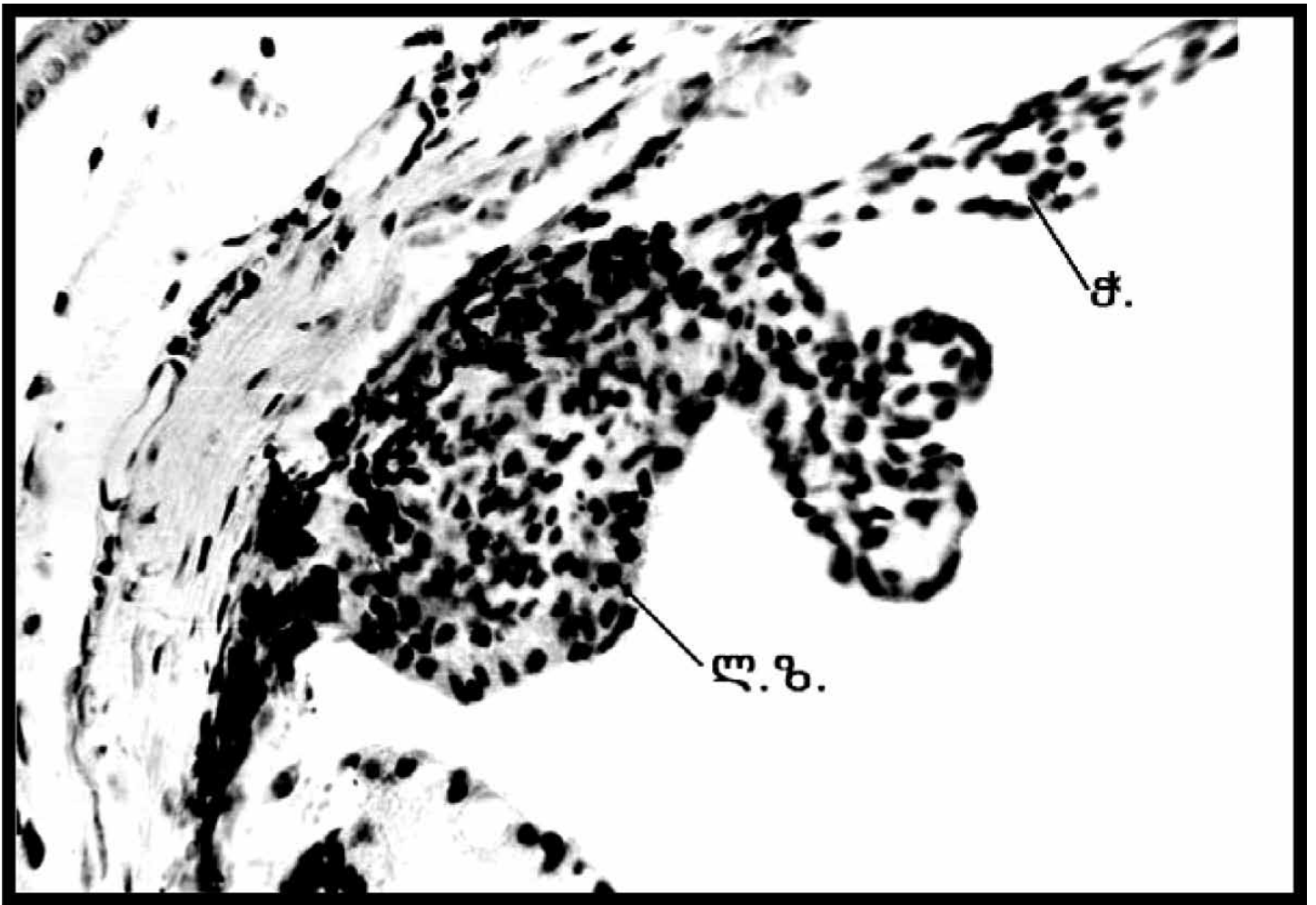
ოპერაციიდან მე-2, მე-3 დღეს პირველი დღისაგან განსხვავებით ჭიმები მნიშვნელოვნად უკეთაა ფორმირებული. ჭიმები საწყისს იღებენ ლიმბიდან და ისინი ცილიარული სხეულის ნაკეცებიდან ამოიზიდებიან. ტრავმიდან მე-4 დღეს რქოვანას პერფორირებული ჭრილობის უბანში სტრომა ჯერ კიდევ არ არის ჩამოყალიბებული. რქოვანას გარეთა კიდებზე შეიმჩნევა ეპითელური პლასტის არათანაბარი მომატება ჭრილობის

ცენტრისკენ. ამ ეტაპზე ქრილობის კიდეები არ არის უწყვეტად დაკავშირებული საფარ ეპითელიუმთან, ხოლო უშუალოდ ახლად წარმოქმნილი ეპითელიუმის ქვეშ აღინიშნება წაგრძელებული უჯრედები. ეპითელური პლასტის ქვემო კიდებთან, ქრილობასთან ახლოს, ჩაზრდილია ქიმები.

დაახლოებით მე-5 დღეს ქრილობა ეპითელიზებულია. ეპითელიუმს აქვს რქოვანას ეპითელიუმისათვის დამახასიათებელი ტიპური, მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელიუმის აგებულება. ამ პერიოდში რქოვანას სტრომა სრულად არ არის აღდგენილი, შეიმჩნევა ძირითადი ნივთიერების თხელი შრე. ქრილობის დანარჩენი სივრცე ამოვსებულია უჯრედული ინფილტრატით, საიდანაც ქიმები მიემართებიან სხვადასხვა მხარეს. ისინი ჯერ ლიმბიდან გადაჭიმულია ლინზის წინა კიდის გარეთა ზედაპირზე, ხოლო შემდეგ რქოვანას სტრომის ნაქრილობევი კიდის პარალელურად. ლიმბის ზონაში ქიმები უშუალოდ გადადიან ლიმბის ქსოვილში. თვითონ ქიმებიც შედგებიან მოგრძო ფორმის უჯრედებისაგან (სურ. 7, 8, 9).



სურ. 7. თეთრი სქესობრივი თაგვების რქოვანას განივი განაკვეთი. ძირითადი ნივთიერების თხელი ფენის წარმოქმნა. უჯრედული ინფილტრატი და ჭიმები, რომლებიც წარმოიქმნებიან ტრავმირებულ რქოვანაში. ინფილტრატი შეადგენს ჭრილობის დიდ ნაწილს. ინფილტრატიდან სხვადასხვა მხარეს მიემართებიან ჭიმები. ოპერაციიდან მე-5 დღე. ფიქს. 10% ფორმ., შელ. ჰემატ. – ეოზონით. გად. 2,5. d. ნ. – ძირითადი ნივთიერება; ინ. – ინფილტრატი; ჭ. – ჭიმები.



სურ. 8. თეთრი სქესმნიფე თაბვების რქოვანას ბანივი ბანაკვეთი. ლიმბის ზონა, სადაც ჭიმი უშუალოდ გადადის ლიმბის ქსოვილში (მარცხენა მხარე). ოპერაციიდან მე-5 დღე. ფიქს. 10% ფორმ., შელ. ჰემატ. – ეოზონით. გად. 40. ლ. ზ. – ლიმბის ზონა; ჭ. – ჭიმები.

ოპერაციიდან მე-6, მე-7 დღეს რქოვანას სტრომა ნაწილობრივ აღდგენილია, იგი შეიცავს თითისტარის ფორმის უჯრედებს. ისევე როგორც ტრავმირების ადრეულ სტადიებზე, აქაც ჭიმები ლიმბიდან დაზიანებული უბნისაკენ მიემართებიან. ჭრილობის არე ამოვსებულია ინფილტრაციით.

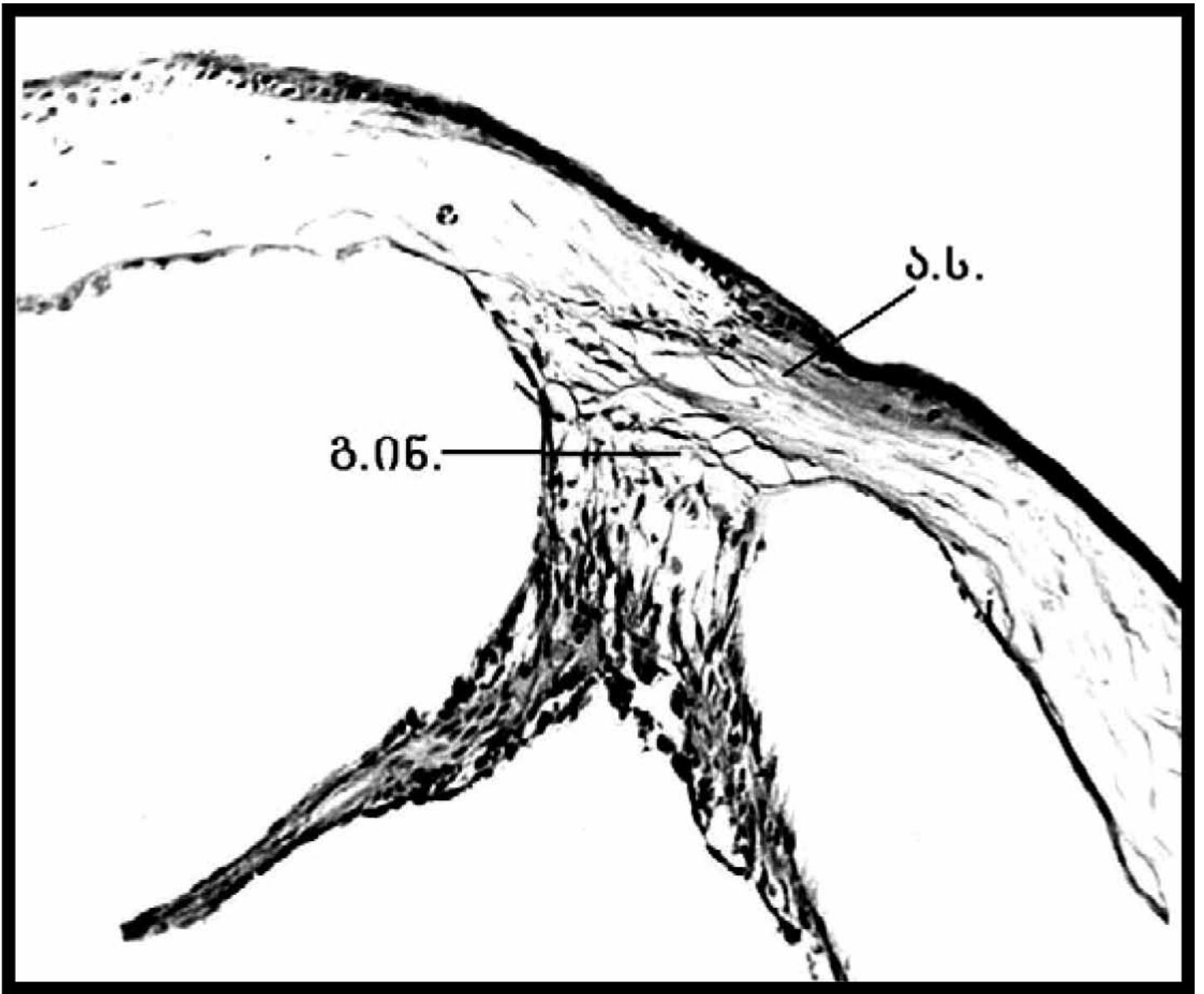


სურ. 9. თეთრი სქესობიფე თაგვიების რქოვანას ბანივი ბანაკვეთი. ლიმბის ზონა, სადაც ჭიმი უშუალოდ გადადის ლიმბის ქსოვილში (მარჯვენა მხარე). ოპერაციიდან მე-5 დღე. ფიქს. 10% ფორმ., შელ. ჰემატ. – ეოზონით. გად. 40. ლ. ზ. - ლიმბის ზონა; ჭ. - ჭიმები.

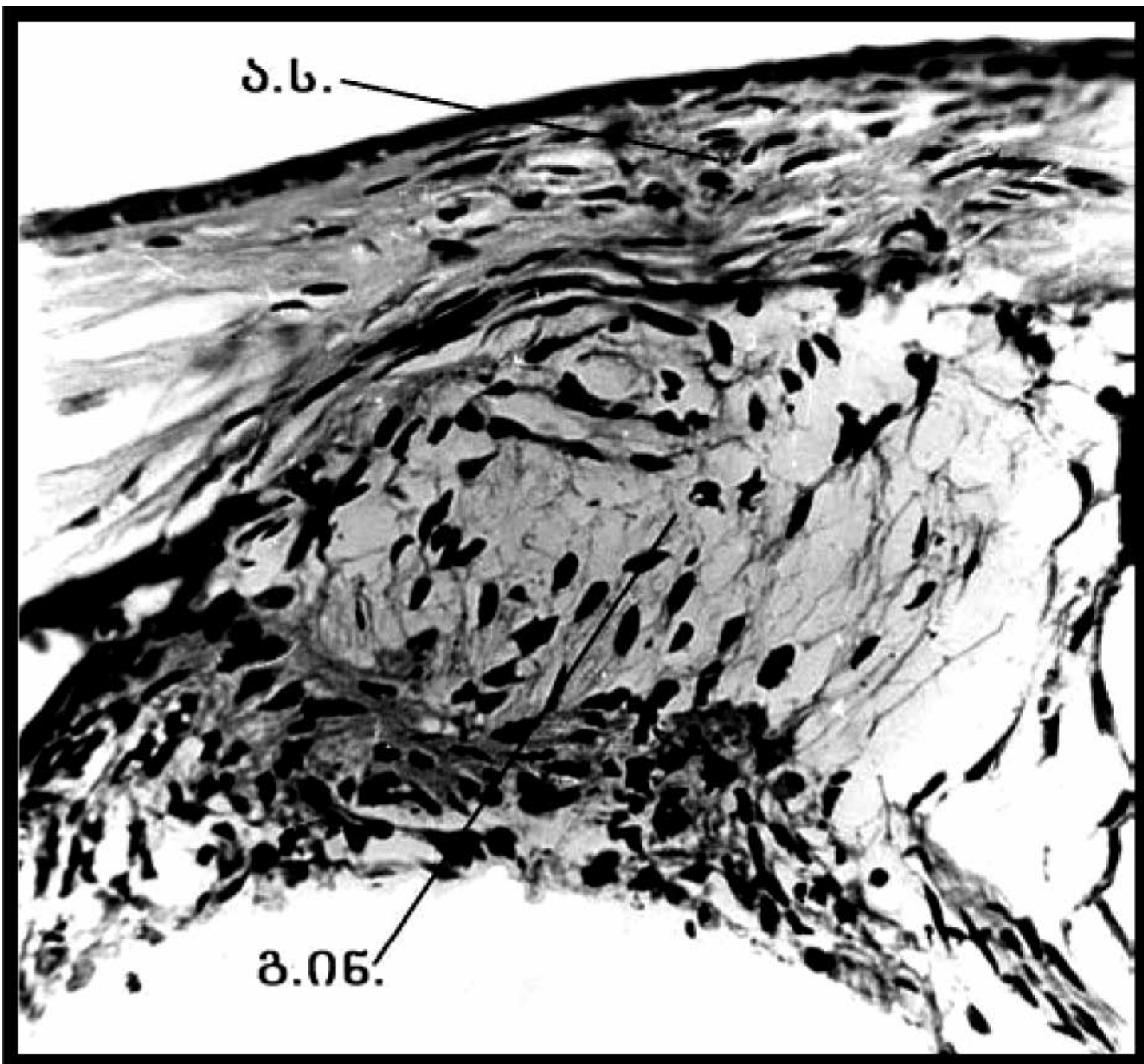
რქოვანას დაზიანებიდან მე-9, მე-10 დღეს აღდგენილი სტრომა ქრილობის მთელ უბანს ჯერ კიდევ ვერ ავსებს. ახლად წარმოქმნილი სტრომა, რომელიც ერთმანეთის მიმართ პარალელურად განლაგებული კოლაგენური ბოჭკოებისა და ფიბრობლასტებისაგან შედგება, თავისი ჰისტოლოგიური აგებულებით ცოტათი განსხვავდება ინტაქტურისაგან. ფიბ-

რობლასტებს არ აქვთ მკვეთრად გამოხატული თითისტარისებური ფორმა და დარღვეულია მათი პარალელური ორიენტაცია. ასევე არ არის აღდგენილი დესცემეტის მემბრანა და დესცემეტის ენდოთელიუმი. რეგენერირებული სტრომის ქვედა კიდეზე არსებული უჯრედული ქიმები ინფილტრატს აერთებენ ლიმბთან.

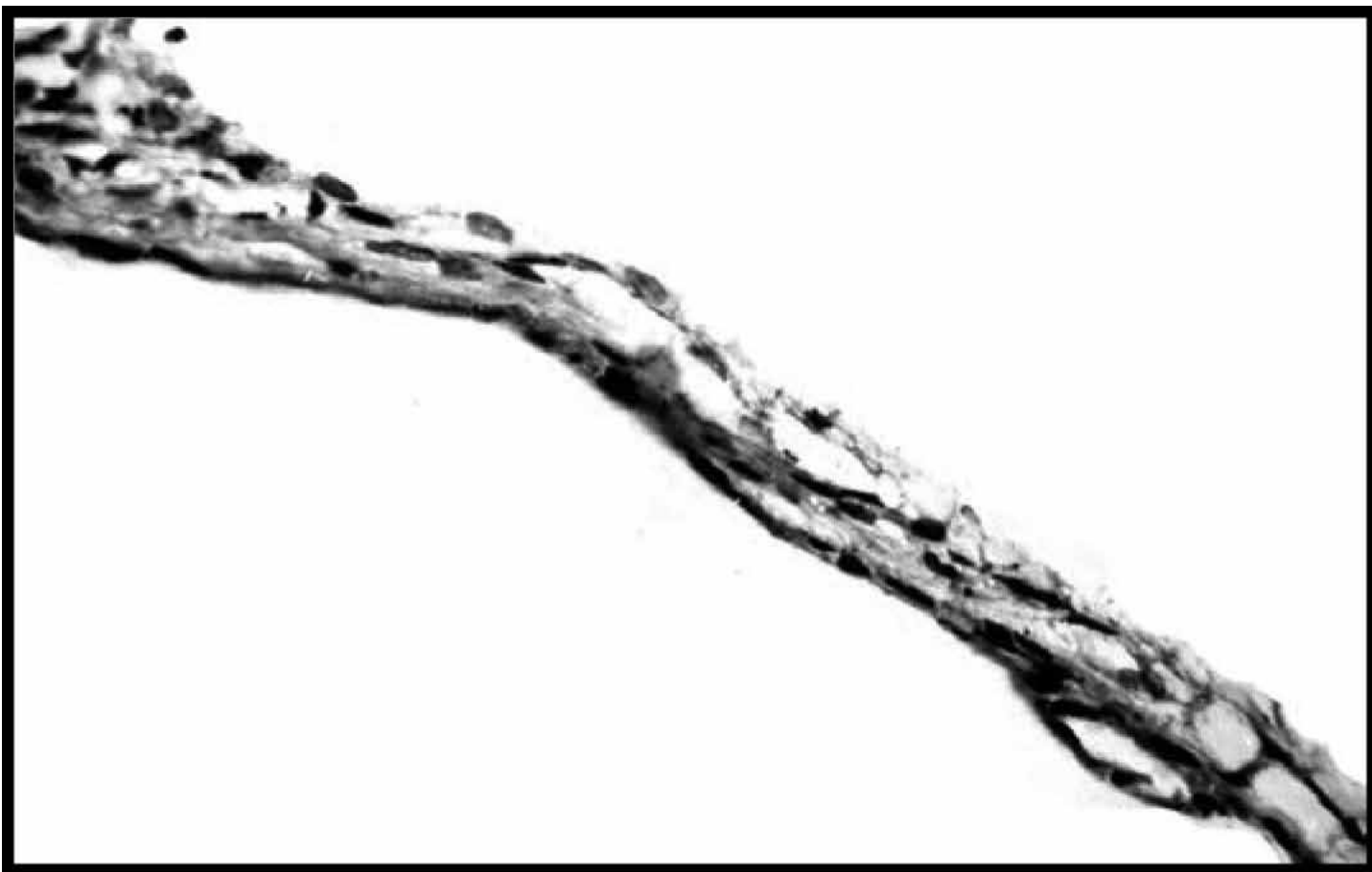
მართალია, ამ სტადიაზე ქიმებს არ აქვთ ისეთი მკვერივი აგებულება, როგორც ჰქონდათ ადრეულ ვადებში. უფრო მოგვიანებით, პოსტოპერაციული პერიოდიდან მე-20 და 30-ე დღეებში ინფილტრატი გაფაშარებულია, სტრომა მთლიანად აღდგენილია (სურ. 10, 11), ხოლო ქიმები თითქმის დაცლილია მისი შემადგენელი უჯრედებისგან (სურ. 12).



სურ. 10. თეთრი სქესმნივე თაგვების რქოვანას განივი განაკვეთი. ახლადწარმოქმნილი სტრომა და გაფაშარებული ინფილტრატი. ოპერაციიდან მე-20 დღე. ფიქს. 10% ფორმ., შელ. ჰემატ. – ეოზონით. ვად. 16 გ. ინ. – გაფაშარებული ინფილტრატი; ა. ს. – ახლადწარმოქმნილი სტრომა.



სურ. 11. თეთრი სქესმწიფე თაგვების რქოვანას ბანივი ბანაკვეთი. ახლადწარმოქმნილი სტრომა და გაფაშარებული ინფილტრატი. ოპერაციიდან 30-ე დღე. ფიქს. 10% ფორმ., შელ. ჰემატ. – ეოზონით. გად. 25. გ. იხ. – გაფაშარებული ინფილტრატი; ა. ს. – ახლადწარმოქმნილი სტრომა.



სურ. 12. თეთრი სქესმნიფა თაგვაბის მექანიკურად ტრავმირებულ რქოვანაში წარმოქმნილი ჭიმი, რომელიც თითქმის დაცლილია მისი შამადგენალი უზრუნველსაბან. 30 დღე პოსტოპერაციული პერიოდიდან ფიქს. 10% ფორმ., შეღ. ჰემატ. – ეოზონით. გად. 40.

2.5 პერფორირებული რქოვანას სტრომის რეგენერაციის ავტორადიოგრაფიული გამოკვლევა

მორფოლოგიურად არაიდენტიფიცირებადი ღეროვანი უჯრედების მარკირებისთვის სარგებლობენ ქრომოსომული და იმუნოლოგიური მარკერებით. ამ შემთხვევაში ^3H -თიმიდინით მონიშვნა არ შეიძლება გამოყენებულ იქნეს, რადგან ღეროვანი უჯრედები, ჩვეულებრივ, მიტოზურად ინერტულ მდგო-

მარეობაში იმყოფებიან, ანუ ისინი არ ჩაირთავენ დნმ-ის სინთეზში მონაწილე მონიშნულ წინამორბედებს. ღეროვანი უჯრედებისგან განსხვავებით, აქტიური გაყოფის პროცესში მყოფი წინამორბედი უჯრედების მარკირება შეიძლება მოხდეს ^3H -თიმიდინით. ამიტომ თეთრი სქესმწიფე თაგვის დაზიანებული რქოვანას ანთების უბნის უჯრედების წარმოშობის, მათი წინამორბედი უჯრედების ლოკალიზაციის, პროლიფერაციული პოტენციებისა და შესაძლებელი მიგრაციის დასადგენად, მივმართეთ იმპულსური და გვიანი ^3H -თიმიდინით მონიშვნის ხერხს (Volkman, Gowans, 1965a,b;). ექსპერიმენტის ხერხი შემდეგში ფართოდ იქნა გამოყენებული სხვა მეცნიერების მიერაც (Хрущов, 1969; Ланге, Хрущов, 1973a,б; Ланге и др., 1979), რომლის არსი ასეთია: შესასწავლ ქსოვილში დნმ-ის სინთეზში მონაწილე უჯრედების რიცხვის (იგულისხმება ის უჯრედები, რომლებიც 1 საათში ჩაირთავენ იზოტოპს – იმპულსური მონიშვნა) შედარება მოხდეს იმ მონიშნული უჯრედების რაოდენობასთან, რომლებიც ქსოვილში აღმოჩნდებიან იზოტოპის წინასწარი, ანუ გვიანი შეყვანის დროს.

^3H -თიმიდინის შეყვანამ გვიჩვენა, რომ ნორმაში მოინიშნა მხოლოდ მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელიუმის უჯრედები, მაგრამ რქოვანას სტრომისა და ენდოთელიუმის უჯრედებში მონიშნული ბირთვები არ აღინიშნებოდა როგორც იმპულსური, ასევე გვიანი მონიშვნის დროს.

რქოვანას დაზიანებული სტრომის უბანში ფიბრობლასტის მსგავსი უჯრედები მექანიკური დაზიანებიდან მე-2, მე-3 დღეს ჩნდებიან.

1 და 2 ტაბულებიდან ჩანს, რომ იმპულსური მონიშვნისას როგორც ინფილტრატში, ასევე ქიმებში შეიმჩნევა მონიშნული უჯრედების დაბალი ინდექსი. ეს პროცესი სტაბილურია იმდენად, რამდენადაც იგი შენარჩუნებულია მთელი ექსპერიმენტის განმავლობაში და მხოლოდ ოპერაციიდან მე-9, მე-10 დღეს ანთების უბანში მონიშნული უჯრედების რიცხვი უმნიშვნელოდ მცირდება. იმპულსური მონიშვნის დროს მოცემულია მხოლოდ ინტენსიურად მონიშნული უჯრედები. მათი ინტენსივობა ინფილტრატში და ქიმებში დაახლოებით ერთნაირია და საშუალოდ შეადგენს $23,1 \pm 2,4\%$ და $21,4 \pm 1,8\%$.

**თეთრი, სქესმწიფე თაგვების რქოვანასუჯრედების
მონიშვნის საერთო ინდექსი და ამ უჯრედების
მონიშვნის ინტენსივობის ინდექსი ექსპერიმენტში
(იმპულსური მონიშვნა)**

ფიქსაციის ვადები	უჯრედების მონიშვნის საერთო ინდექსი ინფილტრატში	უჯრედების მონიშვნის საერთო ინდექსი ჭიმებში	მონიშვნის ინტენსივობის ინდექსი ინფილტრატში	მონიშვნის ინტენსივობის ინდექსი ჭიმებში
1	—	—	—	—
2	5,6 ± 1,7%	3,2 ± 0,8 %	24,0 ± 2,7%	26,0 ± 2,5%
3	5,1 ± 1,6%	2,1 ± 0,4%	26,0 ± 2,0%	25,0 ± 2,2%
4	5,0 ± 0,6%	1,4 ± 0,3%	25,0 ± 3,5%	24,0 ± 0,1%
5	5,2 ± 1,5%	1,7 ± 0,7 %	26,0 ± 2,0%	20,0 ± 2,7%
6	6,1 ± 1,1%	2,5 ± 0,1%	25, 0 ± 3,5%	20,0 ± 1,0%
7	4,4 ± 1,4%	1,6 ± 0,2 %	23,0 ± 2,6%	18,0 ± 1,5%
8	3,9 ± 0,1%	1,3 ± 0,2%	20,0 ± 1,3%	22,0 ± 3,4%
9	2,6 ± 0,1%	1,1 ± 0,4%	20,0 ± 3,0%	20,0 ± 2,0%
10	2,5 ± 0,5%	1,0 ± 0,1±	19,0 ± 1,0%	18,0 ± 1,0%

გვიანი მონიშვნის დროს გვაქვს მონიშნული უჯრედების მაღალი ინდექსი როგორც ინფილტრატში, ასევე ჭიმებში. ამ შემთხვევაში არ არის ის სტაბილური სურათი, რომელიც წარმოდგენილი იყო იმპულსური მონიშვნისას. აქ შეიმჩნევა მონიშნული ფიბრობლასტების მაქსიმალური რიცხვი ტრავმიდან მე-3, მე-4 დღეს ინფილტრატში 33,1 ± 3,6%; 31,2 ± 3,4%, ხოლო მე-2, მე-3 დღეს ჭიმებში – 13,3 ± 3,3%; 11,6 ± 3,4%.

თეთრი, სქესმწიფე თაგვების რქოვანასუჯრედების მონიშვნის საერთო ინდექსი და ამ უჯრედების მონიშვნის ინტენსივობის ინდექსი ექსპერიმენტში (გვიანი მონიშვნა)

ფიქსაციის ვადები	უჯრედების მონიშვნის საერთო ინდექსი ინფილტრატში	უჯრედების მონიშვნის საერთო ინდექსი ჭიმებში	მონიშვნის ინტენსივობის ინდექსი ინფილტრატში	მონიშვნის ინტენსივობის ინდექსი ჭიმებში
1	—	—	—	—
2	27,6 ± 1,7%	13,3 ± 3,3%	22,0 ± 1,7%	20,0 ± 1,4%
3	33,1 ± 3,6%	11,6 ± 3,4%	25,0 ± 1,0%	21,0 ± 2,4%
4	31,2 ± 3,4%	8,0 ± 1,8%	17,0 ± 1,0%	16,0 ± 2,0%
5	21,0 ± 1,2%	4,8 ± 1,6%	10,0 ± 0,5%	11,0 ± 2,0%
6	12,3 ± 3,1%	2,4 ± 0,4%	8,0 ± 0,7%	9,0 ± 1,9%
7	5,5 ± 0,7%	1,8 ± 0,1%	6,0 ± 1,0%	10,0 ± 1,0%
8	9,2 ± 2,3%	3,0 ± 0,1%	11,0 ± 3,0%	18,0 ± 2,1%
9	6,1 ± 0,1%	2,3 ± 0,8%	8,0 ± 1,5%	7,0 ± 0,5%
10	5,2 ± 1,0%	1,6 ± 0,3%	8,0 ± 1,4%	6,0 ± 0,1%

ოპერაციიდან მე-4 დღეს მონიშნული უჯრედების რიცხვი მკვეთრად ეცემა როგორც ინფილტრატში, ასევე ჭიმებში, რომელიც არ დაფიქსირებულა იმპულსური მონიშვნის დროს. რაც შეეხება ინტენსივობას, იგი მაქსიმალურია მე-3 დღეს ინფილტრატშიც და ჭიმებშიც და შესაბამისად ინფილტრატში შეადგენს 25,0 ± 1,0%, ხოლო ჭიმებში – 21,0 ± 2,4% ვერცხლის მარცვალს ბირთვზე.

გვიანი და იმპულსური მონიშვნის მონაცემების შედარებისას ინფილტრატსა და ქიმებში დავინახეთ არსებითი განსხვავება ბირთვების მონიშვნის ინტენსივობასა და მონიშნული უჯრედების ინდექსებს შორის. კერძოდ, გვიანი მონიშვნის დროს მონიშნული უჯრედების ინდექსი როგორც ინფილტრატში, ასევე ქიმებში საშუალოდ 3,5-ჯერ მეტია, ხოლო ბირთვების მონიშვნის ინტენსივობა ინფილტრატში საშუალოდ 2-ჯერ და ქიმებში 1,5-ჯერ ნაკლებია, ვიდრე იმპულსური მონიშვნის შემთხვევაში.

ეს ყველაფერი იმის მაჩვენებელია, რომ მექანიკურად დაზიანებული რქოვანას აღდგენა თეთრ სქესმწიფე თაგვებში მიმდინარეობს არა რქოვანას სტრომული, ანუ ადგილობრივი უჯრედების ხარჯზე, არამედ გარედან მოსული უჯრედების საშუალებით.

2.6 თაგვის ქსენოგენური რადიაციული ქიმერების პერფორირებული რქოვანას სტრომის უჯრედების წარმოშობის იმუნოფლოუორესცენტული გამოკვლევა

მოცემული სამუშაოს ნაწილი აშუქებს რქოვანას ახლად წარმოქმნილი შემაერთებელი ქსოვილის იმუნოფლოუორესცენტული კვლევის შედეგებს. ავტორადიოგრაფიული მეთოდით ვერ დავადგინეთ თეთრი სქესმწიფე თაგვების რქოვანას ექსპერიმენტული ქრილობის ფიბრობლასტების ჰისტოგენეზის წყაროს ლოკალიზაცია. ამ საკითხის გადასაწყვეტად დიდ შესაძლებლობებს იძლევა უჯრედების იდენტიფიკაციის

იმუნოფლორესცენციული მეთოდი (Weller, Coons, 1954; Saint-Marie, 1962), რომელიც დაფუძნებულია რადიაციულ ქიმერებში (Ford et al., 1956; Ford, 1966) დონორისა და რეციპიენტის უჯრედების ანტიგენური განსხვავებების გამოვლენაზე. თავის ქსენოგენური რადიაციული ქიმერები მიღებული იყო დასხივებულ თავგვებში ვირთავის ძვლის ტვინის უჯრედების ტრანსპლანტაციით. აღინიშნავია, რომ ქსენოგენური რადიოქიმერები გამოიყვანეს რუსეთის მეცნიერებათა აკადემიის განვითარების ბიოლოგიის ინსტიტუტის ჰისტოგენეზის ლაბორატორიაში.

სისხლის უჯრედებისა და შემაერთებელი ქსოვილის დიფერენცირების (ჰისტოგენეზის) გზების ობიექტური ანალიზის თანამედროვე ხერხებს შორის განსაკუთრებული ადგილი დაეთმო იმ მეთოდს, რომელიც ეფუძნება რადიაციული ქიმერების გამოყენებას. სასიკვდილოდ დასხივებულ ცხოველებში, დონორის სისხლმბადი უჯრედების ტრანსპლანტირებით მიღებული რადიაციული ქიმერები გამოიყენება, როგორც სისხლმბადი და ლიმფური ქსოვილების კულტივაციის თავისებური ხერხი **in vivo**. როცა ხდება შესაბამისი შერჩევა დონორებისა და რეციპიენტებისა, რომელთა უჯრედები გამოირჩევიან რომელიმე მკვეთრად გამოხატული თვისებით (კარიოლოგიური, იმუნოლოგიური, ციტოქიმიური და სხვა), შეიძლება ობიექტურად მივადევნოთ თვალყური ტრანსპლანტირებული უჯრედების ბედს (დიფერენციაციას), შევაფასოთ მათი როლი, როგორც ამა თუ იმ სპეციალიზებული

ფორმის ქსოვილების წარმოქმნის შესაძლებელი წყაროებისა. უფრო მეტად გავრცელებულია დონორისა და რეციპიენტის უჯრედების იდენტიფიკაციის ხერხი მათი კარიოტიპის (ქრომოსომული მონიშვნის მეთოდი) მიხედვით.

ტერმინი “რადიაციული ქიმერები“ შემოღებულ იქნა 1956 წელს მეცნიერ ფორდის მიერ (Ford et al., 1956) იმ ცხოველების აღსანიშნავად, რომელთაც სხვა ცხოველისგან გადმონერგული (უცხო) სისხლმბადი ქსოვილის ფუნქციონირების უნარი აქვთ. დონორის ტრანსპლანტირებული ქსოვილის მიხორცება შესაძლებელია მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როცა რეციპიენტს წინასწარი, ზოგადი დასხივებით პრაქტიკულად დარღვეული აქვს საკუთარი სისხლმბადი და ლიმფური ქსოვილების მთლიანობა.

ცნობილია, რომ რადიაციით დაშლილი სისხლმბადი და ლიმფური ორგანოებისა და აქედან გამომდინარე, დასხივებისგან ცხოველის დაღუპვის თავიდან აცილების უნარი აქვთ ძვლის ტვინის სისხლმბადი კერებისა (ძვლის ტვინი, ემბრიონული ღვიძლი, ელენთა) და პერიტონიალური ექსუდატის უჯრედებს, პერიფერიალური სისხლის ლეიკოციტებს. ამ ელემენტებს შორის არიან ღეროვანი პლურიპოტენტური სისხლმბადი უჯრედები, რომლებიც დიფერენცირდებიან სისხლის ყველა ტიპის უჯრედებად: მაკროფაგებად და შესაძლოა ქსოვილების სხვა უჯრედებადაც.

რადიაციული ქიმერები, თაგვების გარდა, სხვა ცხოველებზედაც არის მიღებული, მაგრამ თაგვებზე რადიოქიმერების

შექმნის მეთოდი უფრო კარგადაა შემუშავებული და გაცილებით სტაბილურ შედეგებს იძლევა. თაგვების ქიმიკები დონორ-რეციპიენტის კომბინაციიდან გამომდინარე, იყოფა სინგენურ, ალოგენურ და ქსენოგენურ ჯგუფებად. სინგენურ რადიოქიმიკებს იღებენ იგივე ცხოველის ხაზის სისხლმზადი ქსოვილების ტრანსპლანტაციით, ალოგენურს – სხვა გენეტიკური ხაზის თაგვებისგან, ქსენოგენურს – სხვა სახეობის ცხოველისგან. თაგვების ქსენოგენური რადიაციული ქიმიკები ყველაზე კარგად მიიღება ვირთაგვას სისხლმზადი უჯრედების ტრანსპლანტაციით. ამასთანავე ვირთაგვას უჯრედები კარიოტიპით მკვეთრად განსხვავებულია თაგვისგან და რადიოქიმიკებში მათი იდენტიფიცირება იოლია.

რადიოქიმიკების მიღებისას მეტად მნიშვნელოვანი და საპასუხისმგებლოა დასხივების დოზის სწორი შერჩევა, რისთვისაც აუცილებელია, რომ შესრულდეს შემდეგი პირობა: 1. დოზა საკმაოდ მაღალი უნდა იყოს იმისათვის, რომ რეციპიენტის სისხლმზადი და ლიმფური სისტემა, ასევე მისი იმუნური აქტივობა დაირღვეს. 2. დოზა უნდა იყოს ისეთი, რომ ცხოველები არ დაიხოცონ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის შეუქცევადი ცვლილებებისგან. ამგვარად, დასხივების დოზა უნდა იყოს ინტერვალში იმ ლეტალურ დოზებს შორის, რომლებიც იწვევენ ცხოველების დაღუპვას შესაბამისი ძვლისტვინოვანი და ნაწლავური სინდრომის სხივური დაავადებებით. ეს დოზური ინტერვალი საკმაოდ მაღალი აქვს ზოგიერთი ხაზის თაგვებს (მაგალითად, CBA) და შეადგენს 200 რად-ს. სწო-

რედ ეს გარემოება განსაზღვრავს თაგვების წარმატებულ გამოყენებას რადიაციული ქიმერების მისაღებად. სხვადასხვა ავტორის მიერ გამოყენებული სხივების დოზა მერყეობს 675-1100 რად. ამასთანავე რაც ნაკლებია დასხივების დოზა, მით მეტია ქიმერიზმის რევერსიის ალბათობა, ანუ რეციპიენტის სისხლმბადი ელემენტების მიერ დონორის უჯრედების გამოდევნის პროცესი. პრაქტიკა გვიჩვენებს, რომ დასხივება უნდა ხდებოდეს ერთი და იმავე დანადგარზე. დასხივების ყოველი წყაროსთვის აუცილებელია წინასწარ დადგინდეს დასხივების დოზის ზომა, რომელიც ზემოთ აღნიშნულ პირობებს დააკმაყოფილებს. დასხივების ეფექტი დამოკიდებულია აგრეთვე თაგვების ხაზზე და ცხოველების მდგომარეობაზე. საუკეთესო შედეგები მიიღება CBA/H ხაზის თაგვებზე. მნიშვნელოვანია იმის გათვალისწინება, რომ ყოველთვის გამოყენებულ იქნეს ერთი წონის ცხოველები (20-24გრ.).

რადიოქიმერების მიღების დროს მთავარია დონორის სისხლმბადი ქსოვილის გადანერგვა მაქსიმალურად სრულყოფილად წარიმართოს. ამასთანავე აუცილებელია, რომ ტრანსპლანტატში იყოს ღეროვანი უჯრედების ისეთი რაოდენობა, რომელიც აღადგენს რეციპიენტის სისხლის მიმოქცევას, წინააღმდეგ შემთხვევაში ცხოველი დაიღუპება.

როცა რადიოქიმერების მისაღებად ვიყენებთ ძვლის ტვინს, მოცემულ ცხოველზე შესაყვანი ცხოველმყოფელი ბირთვშემცველი უჯრედების დოზა უნდა იყოს არა ნაკლებ 10^4 - 10^5 – სინგენური, 10^7 – ალოგენური და 3×10^7 – ქსენოგენური ტრან-

სპლანტაციებისას (Till, McCulloch, 1961; Micklem, Loutit, 1966; Beckum, Vries, 1967; Congdon et al., 1970; Congdon, 1971; Rauchwerger et al., 1973). ის ფაქტი, რომ ქსენოგენური და ალოგენური რადიოქიმერების მისაღებად საჭიროა დაახლოებით 100-ჯერ მეტი უჯრედი, როგორც ჩანს, დაკავშირებულია რეციპიენტის იმუნური უჯრედების არასრულ ჩახშობასთან და მათი აქტიურობის შენარჩუნებასთან დასხივებიდან რამდენიმე ხნის განმავლობაში. ამ მოსაზრებიდან გამომდინარე, ქსენოგენური რადიოქიმერების მიღების დროს რეკომენდებულია სისხლმბადი უჯრედების ტრანსპლანტირება მოხდეს ცხოველების დასხივებიდან 24 საათის შემდეგ.

რადიაციული ქიმერები საჭიროებენ კარგ მოვლას, განსაკუთრებით, დასხივებიდან პირველი 2-3 კვირის განმავლობაში. უპირველეს ყოვლისა, მაქსიმალურად უნდა აღიკვეთოს ინფიცირება, რომელიც დამლუპველია დასუსტებული ცხოველებისათვის. როგორც ცნობილია, დასხივება ახშობს არა მარტო იმუნური დაცვის მექანიზმებს, არამედ იგი ზრდის ქსოვილოვანი ბარიერების შეღწევადობას (Петров, Зарецкая, 1970). ამიტომ დასხივებული ცხოველების სექტიციემიის მიზეზი შეიძლება იყოს როგორც ნაწლავის ნორმალური ფლორის, ასევე სასუნთქი გზების ინვაზიაცია.

ინფექციის წინააღმდეგ საბრძოლველად აუცილებელია გავითვალისწინოთ შემდეგი: 1. ექსპერიმენტული ცხოველებისათვის სასმელად ახალი გადაადუღებული წყლის გამოყენება, მისი ყოველდღიური ცვლა და სტერილიზაცია; 2. რეგუ-

ლარული ცვლა (ყოველი 2-3 დღის შემდეგ) და უჯრედების სტერილიზაცია; 3. პროსტერილიზებული საფენების (ბურბუშელები) ხმარება; 4. ანტიბიოტიკების ჩართვა. რაც შეეხება რადიოქიმერების საკვებს, იგი უნდა იყოს მაღალი ხარისხის, ვიტამინიზებული. ამასთანავე საექსპერიმენტო ცხოველებისთვის რეკომენდებულია ცალკე ოთახის გამოყოფა, რომელიც იქნება სუფთა, თბილი, ადვილად დეზინფიცირებადი და იოლი გასანიავებელი.

სანამ შევუდგებოდეთ ექსპერიმენტების ჩატარებას, უნდა დავრწმუნდეთ, რომ საქმე გვაქვს ქიმერებთან. სისხლმბადი და სხვა უჯრედების კარიოტიპის ანალიზი ყველაზე კარგი მაჩვენებელია ობიექტურ კრიტერიუმებს შორის ქიმერიზმის იდენტიფიკაციისათვის. ცნობილია, რომ ეს არის, უპირველეს ყოვლისა, მეთოდი, რომელიც დაფუძნებულია დონორისა და რეციპიენტის განსხვავებული ანტიგენურობის განსაზღვრაზე (სპეციფიკური იმუნური შრატების გამოყენება).

რადიაციული ქიმერების მიღება

რადიაციული ქიმერების (ვირთაგვა-თაგვი) მიღებისას რეციპიენტებად გამოყენებულ იქნა C57BI/CBA ხაზის ჰიბრიდული თაგვები წონით 20-24გრ, ხოლო დონორად **Wistar**-ის ხაზის ვირთაგვა წონით 60-80გრ. რეციპიენტები დასხივებული იყო 8,3 გ/რ დოზით. 24 საათის შემდეგ მოახდინეს ვირთაგვას ძვლის ტვინის უჯრედების სუსპენზიის ტრანსპლანტირება დოზით 40×10^6 ბირთვშემცველი ელემენტებით ყოველ რეციპიენტზე. ასეთი სახით მიღებული ქიმერები გამოვიყენეთ

ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციიდან 1 თვის შემდეგ. ამასთანავე სისტემატურად ვატარებდით ქიმიკების ანალიზს. ქიმიკების ანალიზის ჩასატარებლად ვირთავას ძვლის ტვინის უჯრედებისგან დავამზადეთ ქრომოსომული პრეპარატები ფორდის საყოველთაოდ აღიარებული მეთოდით (Ford, 1966). ეს მეთოდი საშუალებას იძლევა ადვილად და კარგად გამოვავლინოთ ვირთავას უჯრედული ელემენტები, მათთვის დამახასიათებელი მეტაცენტრული ქრომოსომებით.

თავების მუცლის ღრუში ცხოველის წონის ყოველ 1 გრამზე შევიყვანეთ 0,3მლ. 0,25%-იანი ვინბლასტინის ხსნარი. 1,5-2 საათის შემდეგ მოვახდინეთ ცხოველების ლიკვიდაცია. ყველა მანიპულაცია ტარდებოდა სტერილურ პირობებში. ასეპტიკური წესების დაცვით თავგებს ამოვკვეთეთ ლული-სებრი (მენჯის) ძვლები და ისინი რბილი ქსოვილისგან გავათავისუფლეთ. შემდეგ მაკრატლით მოვაჭერით ორივე ეპიფიზის ზედა ნაწილი; ძვლის ერთ ბოლოში შევიყვანეთ შპრიცი, ძვლის თავისუფალ ბოლო კი მოვათავსეთ სინჯარაში, სადაც იყო ჰენკსის ხსნარზე დამზადებული და 37°C შემთბარი 199 არე. ჩაბერვითა და აღნიშნული არეს შემვებით მოვახდინეთ უჯრედების გამოდევნა დიაფიზის ღრუდან. ძვლის ტვინი არეში ხვდებოდა ძეხვის ფორმით; სინჯარა შევანჯღრიეთ, უჯრედები დავშალეთ, ჩავასხით ცენტრიფუგის სინჯარებში (აუცილებელია 7 წუთიანი გაწონასწორება ყოველი ცენტრიფუგირების წინ). ცენტრიფუგის ბრუნვის რაოდენობა 15 წუთში უდრიდა 1000 ბრუნს. სითხე აკურატულად გადმოვ-

ღვარეთ. სინჯარაში არსებულ ნალექს დავასხით 0,5%-იან KCl. შემდეგ სინჯარა შევანჯღღრიეთ, დავაყოვნეთ 7 წუთი და 10 წუთი დავაბრუნეთ ცენტრიფუგა 1000 ბრუნით (7 წუთში აუცილებელია გაწონასწორება). სინჯარიდან ისევ გადმოვღვარეთ სითხე, ავიღეთ ფიქსატორი სპირტ-ძმარმჟავა 3:1, 100°-იანი და 96°-იანი მეთილის სპირიტი და მაშინვე წვეთწვეთობით დავასხით ნალექს. ცენტრიფუგა კვლავ დავაბრუნეთ 10 წუთში 1000 ბრუნით (გავიმეორეთ 3-4-ჯერ).

გამოყენებული ფიქსატორი გადავღვარეთ. ნალექს მცირე რაოდენობით დავასხით ახალი ფიქსატორი და ნალექის მთლიანობა დავარღვიეთ პიპეტით. ქრომოსომების უკეთესად გასაფანტად, ნალექის წვეთი მოვათავსეთ ცივ სასაგნე მინაზე, რომელიც ინახებოდა საყინულეში. სასაგნე მინაზე დავაორთქლეთ ცივი ჰაერი, გავატარეთ სპირტქურის ალზე სპირტის ასაორთქლებლად. მინები გავაშრეთ, შემდეგ კი პრეპარატები შევღებეთ ერთ-ერთი გავრცელებული საღებავით, ტოლუიდილის ლურჯით და ჩავაყალიბეთ ბალზამში (Хрущов, 1976).

არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენტული მეთოდი

ქსენოგენური რადიაციული ქიმერების რქოვანას დაზიანებულ უბანში უჯრედების (დონორული თუ რეციპიენტული) ბუნების იდენტიფიკაცია მოვახდინეთ არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენტული მეთოდით და სპეციფიკური ანტიშრატის გამოყენებით ვირთავგვას ძვლის ტვინის უხსნადი ანტი-

გენების წინააღმდეგ ველერისა და კუნსის მეთოდით (Weller, Coons, 1954).

რქოვანა დავაფიქსირეთ 1,5 საათი კარნუას ხსნარში დაბალ ტემპერატურაზე, გავაუწყლოვანეთ და ჩავაყალიბეთ პარაფინში სენტ-მარის მეთოდით (Saint-Marie, 1962). ფლუორესცენციის უნარის მქონე ანტისხეულების არაპირდაპირი ბმის რეაქცია ჩავატარეთ 3-5 მიკრონის სისქის ანათლებზე, ხოლო პრეპარატების დეპარაფინიზაცია – $+4^{\circ}\text{C}$, გავატარეთ თანმიმდევრულად ქსილოლის 3 ულუფაში, 2 ულუფა ეთანოლის 100° , შემდეგ დაბალი რიგის სპირტებში (96° , 80° , 70° , 60° , 45°), 3 ულუფა ბუფერულ ფიზიოლოგიურ ხსნარში $\text{pH}=7,2-7,4$, 10-10 წუთის განმავლობაში. რეაქცია მიმდინარეობდა დატენიანებულ კამერაში. ანათლები ინკუბირებული იყო ბოცვრის ანტივირთაგვული შრატით 60 წუთში ოთახის ტემპერატურაზე. შემდეგ ანათლები გავრეცხეთ გაცივებულ ბუფერულ ფიზიოლოგიურ ხსნარში და 60 წუთის განმავლობაში ანათლების ინკუბირება მოვახდინეთ ვირის სტანდარტული მალუმინესცირებელი შრატით ბოცვრის IgG წინააღმდეგ, რომელიც ფლუორესცენცის იზოტიოციანატით იყო მონიშნული. (ეს შრატი მიიღეს რუსეთის მეცნიერებათა აკადემიის ნ. ფ. ჰამალეის სახელობის ეპიდემიოლოგიისა და მიკრობიოლოგიის ინსტიტუტში). ამის შემდეგ ანათლები 30 წუთი ირეცხებოდა ბუფერულ ფიზიოლოგიურ ხსნარში. ბოლოს მასალა ჩავაყალიბეთ გლიცერინ-ფოსფატურ ბუფერში (9:1). საფარი მინის კიდეები დავგმანეთ პარაფინით. რეაქციის ჩატარების

წინ ტიტრირების მეთოდით შეირჩა როგორც ბოცვრის ანტი-ვირთაგვული, ასევე მონიშნული სტანდარტული შრატების სამუშაო ნაზავი.

ნათების სპეციფიკურობა შევაფასეთ შემდეგ კონტროლებთან შედარებით: 1. მონიშნული შრატის გაწმენდის ხარისხის კონტროლი; 2. აუტოფლუორესცენცია; 3. რეაქცია ანათლებზე, რომლებიც ნამდვილად შეიცავენ საძიებელ ანტიგენს; 4. არასპეციფიკური ადსორბციის შემოწმება მაკროფაგებზე (თაგვებისა და ვირთაგვების პერიტონიალური ექსუდატის უჯრედები); 5. სამუშაო ანტიგენით სამუშაო შრატის განლევა.

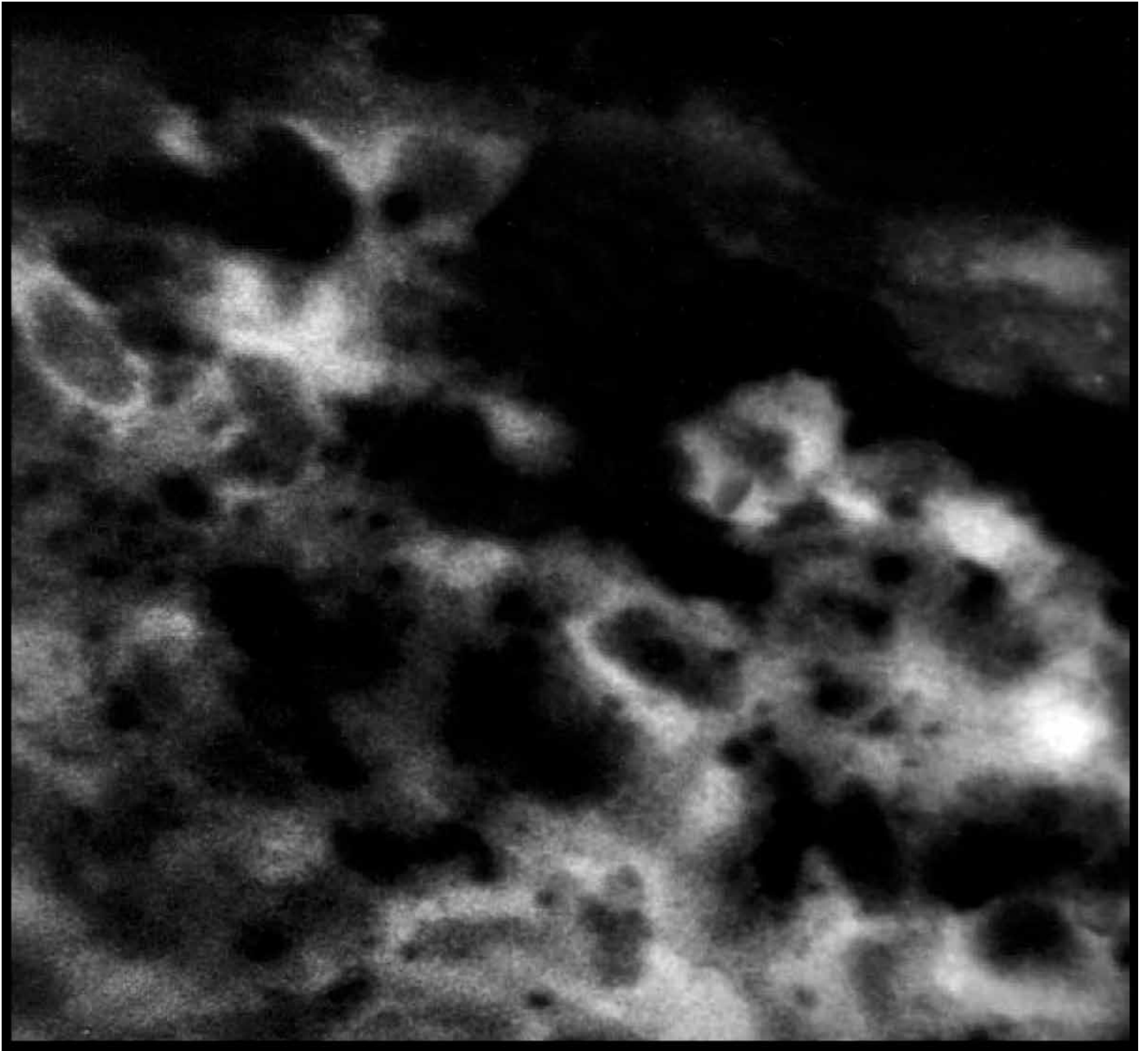
შეღებვა ითვლებოდა სპეციფიკურად მაშინ, როცა საკონტროლო პრეპარატებზე ნათება არ იყო.

მუშაობის პროცესში გამოვიყენეთ ლუმინესცენტური მიკროსკოპი MII-2B ფაზოკონტრასტული მისადგმელით, ფილტრებით CCI 5-2, ΦC-1-4, B-C-8-2; იმუნოფლუორესცენტული ანალიზი ჩავატარეთ არეკლილ სინათლეზე. პრეპარატები გადავიღეთ ფირზე PΦ-3.

ჩვენს ნაშრომში რადიაციული ქსენოგენური ქიმერების (რომლებშიც C57BI/CBA ხაზის ჰიბრიდული თაგვები რეციპიენტი იყო, ხოლო Wistar-ის ხაზის ვირთაგვას ძვლის ტვინი – დონორი) გამოყენებამ ფლუორესცენტულ მეთოდთან ერთად, საშუალება მოგვცა პირდაპირ მოგვეხდინა იმ ფიბრობლასტების ბუნების იდენტიფიცირება, რომლებიც მონაწილეობენ ექსპერიმენტული ქრილობის შეხორცებაში. ქსე-

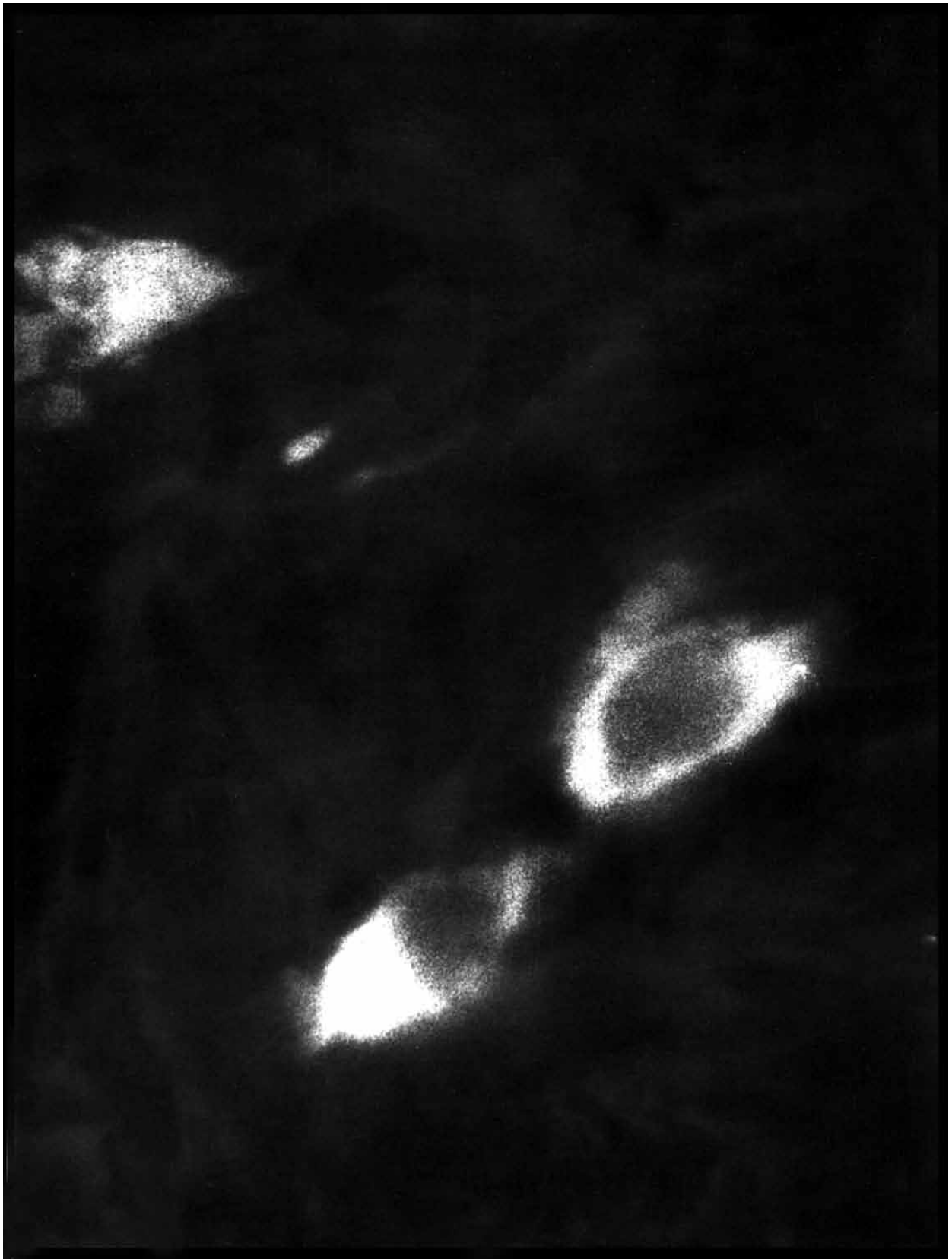
ნოგენური რადიაციული ქიმერების დაზიანებული რქოვანას უბანში არსებული უჯრედების ბუნების (დონორული თუ რეციპიენტული) იდენტიფიკაციისათვის მივმართეთ არაპირდაპირ იმუნოფლოუორესცენტულ მეთოდს, ხოლო ვირთაგვას ძვლის ტვინის უჯრედების უხსნადი ანტიგენების წინააღმდეგ სპეციფიკური ანტიშრატი გამოვიყენეთ (Weller, Coons, 1954).

რადიაციული ქსენოგენური (ვირთაგვა-თაგვი) ქიმერების რქოვანას ახლად წარმოქმნილი შემაერთებელი ქსოვილის შესწავლისას, ჩვენ მიერ დადგენილ იქნა: ვირთაგვა-თაგვის რადიაციული ქიმერების 5 დღიანი ჭრილობის ანთების უბნის უჯრედების უმეტესობამ მოგვცა სპეციფიკური ნათება ვირთაგვას ძვლის ტვინის უჯრედების ანტიშრატით დამუშავებისას (სურ, 13, 14).

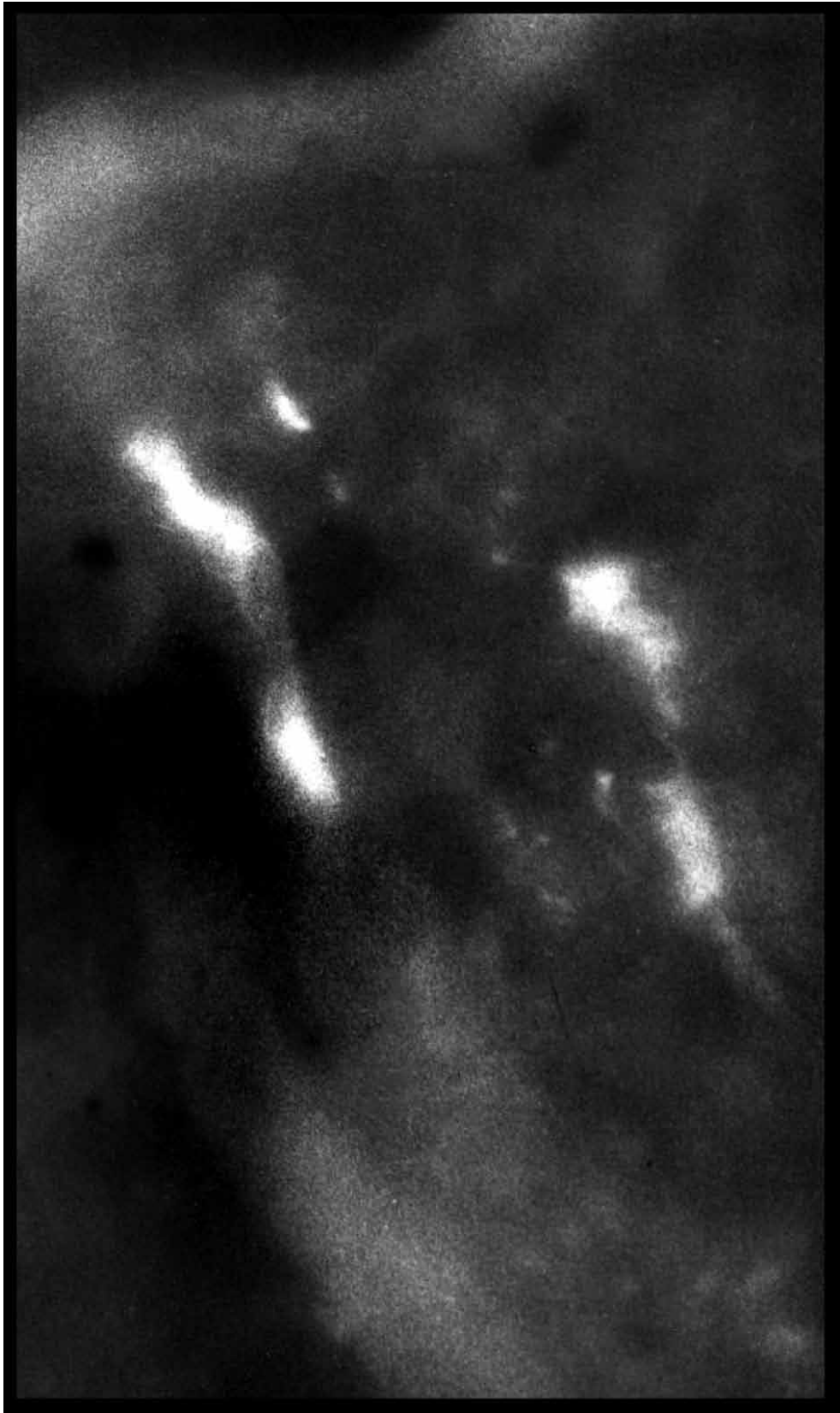


სურ. 13. მაკროფაგები ქსენოგენური (ვირთაგვა-თაგვი) რადიოქიმიკების რქოვანას ასეპტიკური ანთების პერაში. ოპერაციიდან მე-5 დღე. იმუნოფლოუორესცენცია. გად. 90 X 3,8

დონორული უჯრედების სპეციფიკური ნათება შეიმჩნეოდა ქრილობის ყველა ზონაში: უფრო ღრმა შრეებში (სურ. 15, 16) და ეპითელუმის მიმდებარე უბანში (სურ. 17, 18, 19, 20).



სურ. 14. დონორული წარმოშობის უჯრედები ქსენოგენები (ვირთაგვა-
თაგვი) რადიოქიმიკების რქოვანას ასეპტიკური ანთების კერაში.
ოპერაციიდან მე-5 დღე. იმუნოფლუორესცენცია. გად. 90 X 3,8.



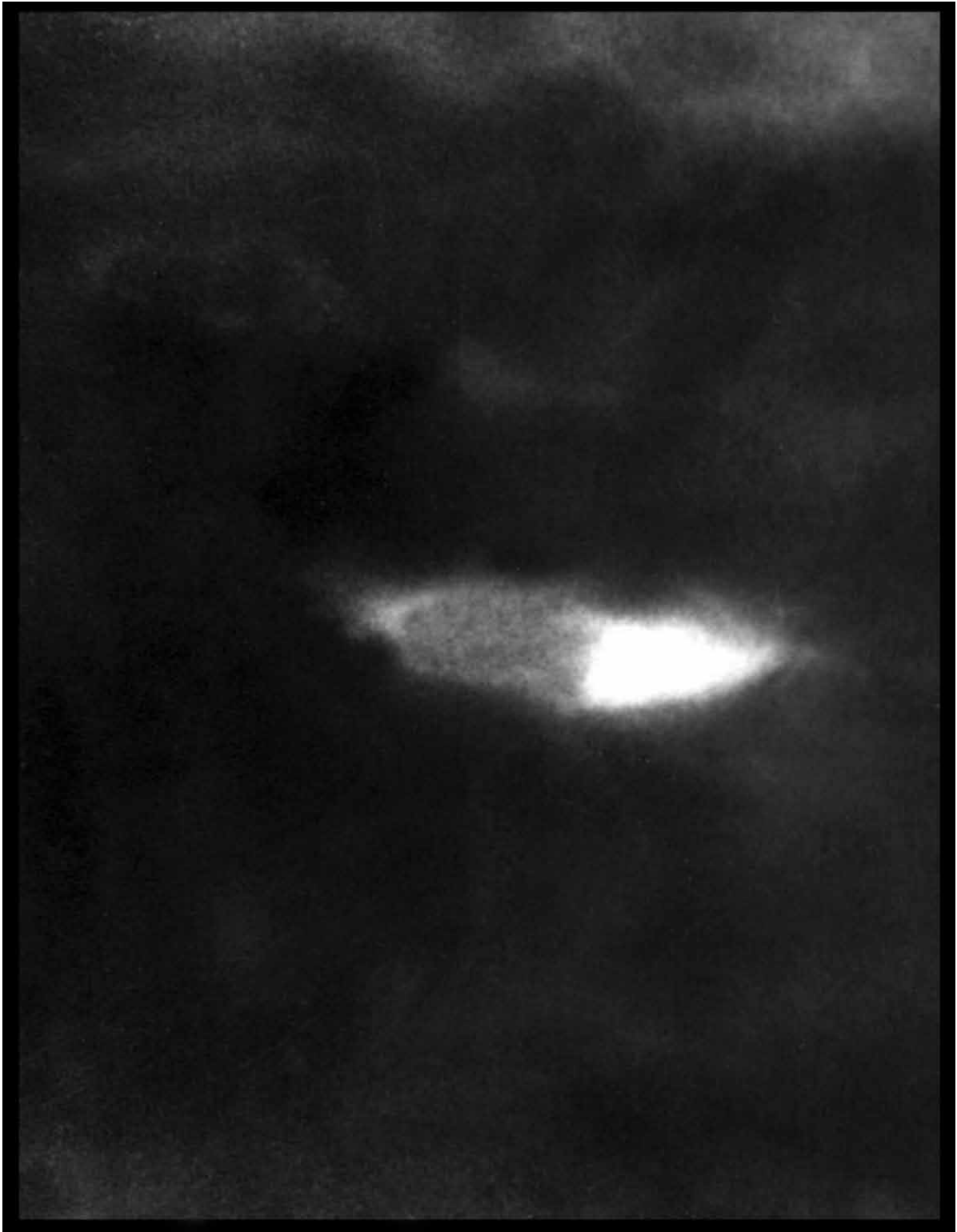
სურ. 15. ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედების აბუფი ქსენოგენური (ვირთაგვა-თაგვი) რადიოქიმიკების რქოვანას ექსპერიმენტალური ჭრილობის უბანში, რომლებიც ფლუორესცირებენ. ოპერაციიდან მე-5 დღე. გად. 90 X 3,8.



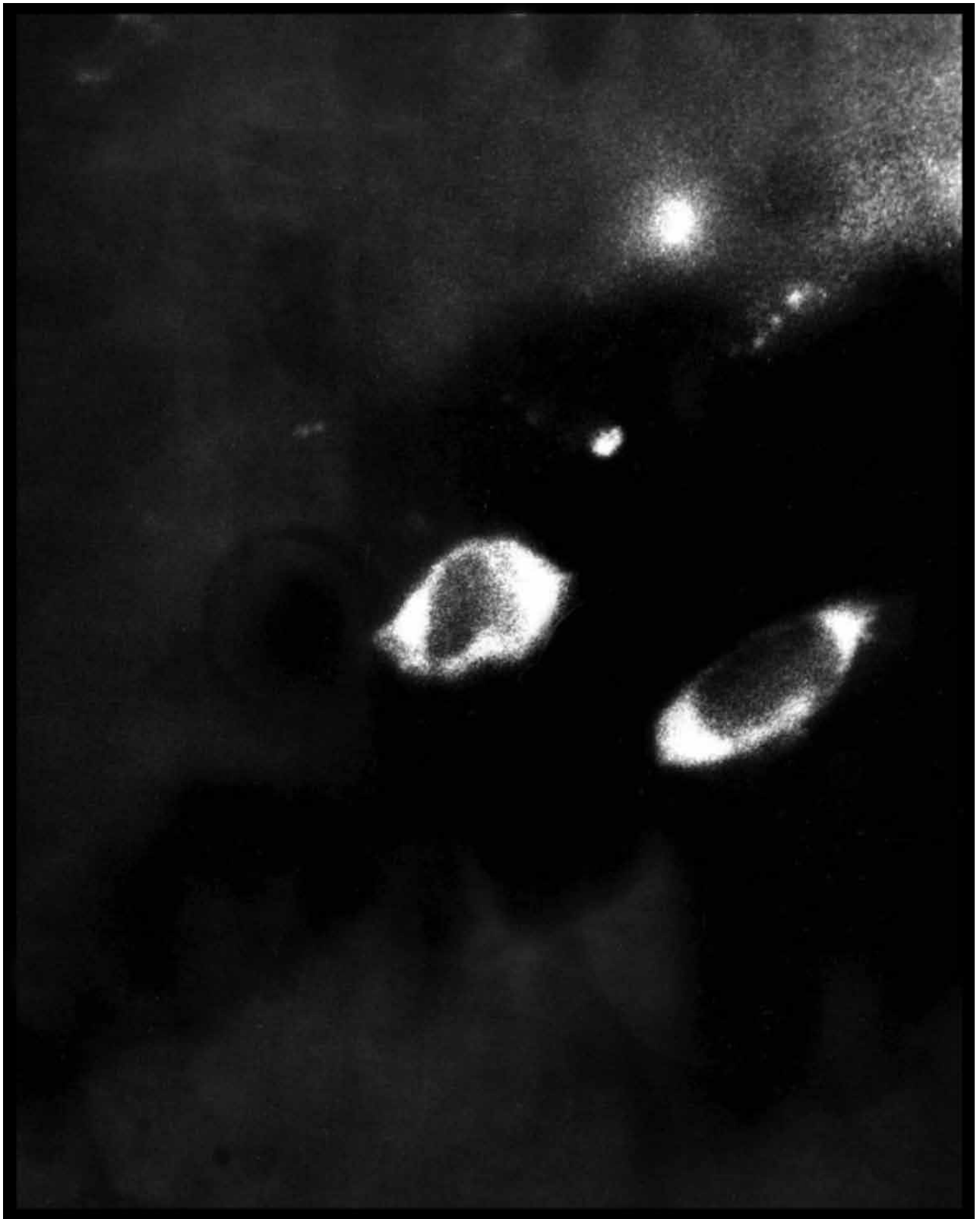
სურ. 16. დონორული წარმოშობის უჯრედები ქსენოგენური (ვირთაბ-
ვა-თაგვი) რადიოქიმიკების რქოვანას ასეპტიკური ანთების კე-
რაში. ოპერაციიდან მე-5 დღე. იმუნოფლოუორესცენცია. გად. 90 X 3,8.



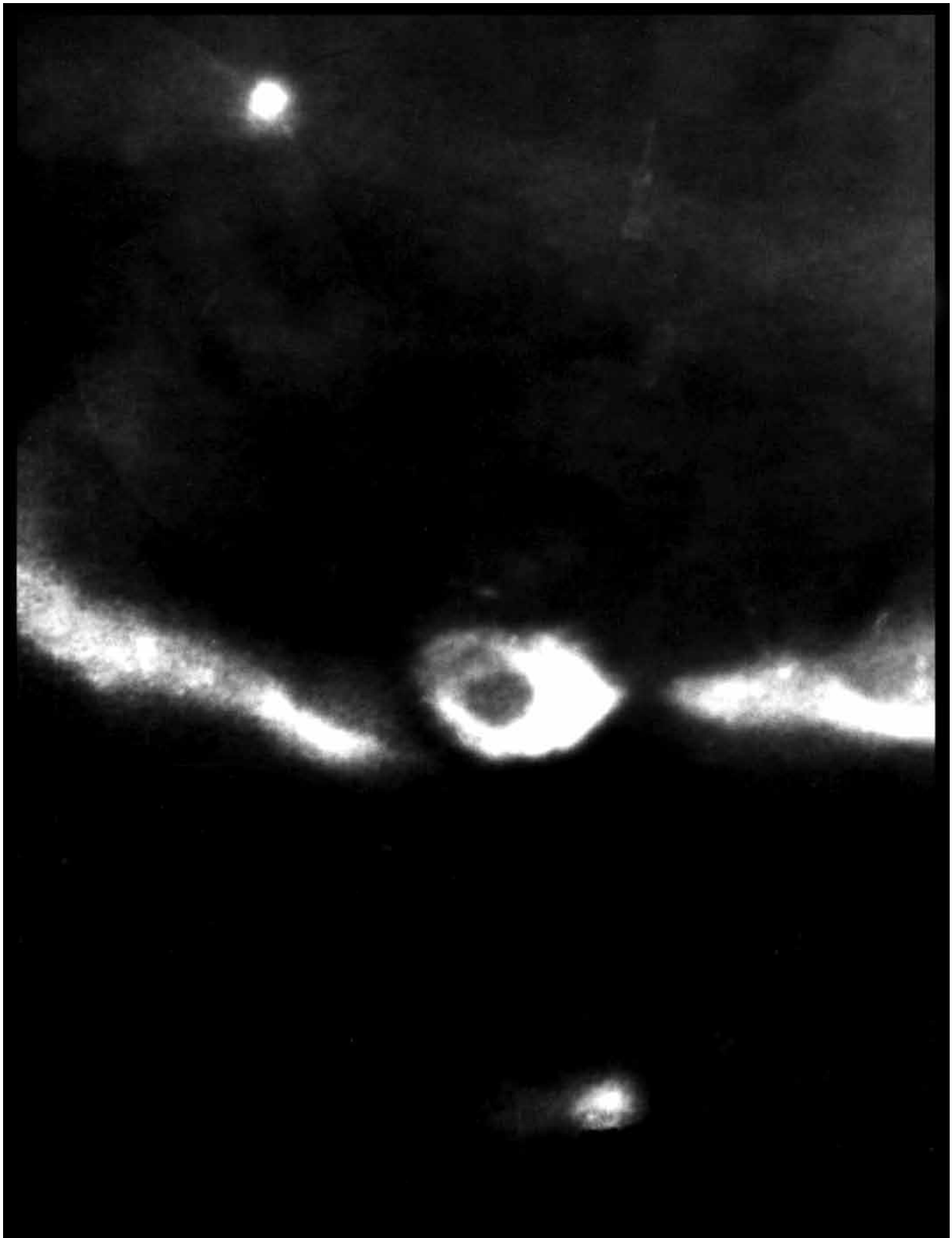
სურ. 17. ფიკრობლასტების მსგავსი უჯრედები ქსანოგენური (ვირთაბ-ვა-თაგვი) რადიოქიმერების რქოვანას ასეპტიცკური ანთების კარაში. ოპერაციიდან მე-5 დღე. იმუნოფლოუორესცენცია. გად. 90 X 3,8



სურ. 18. ფიპრობლასტების მსგავსი უჩრდობის სპეციფიური იმუნოფლუორესცენცია ქსენოგენური (ვირთაგვა-თაგვი) რადიოქიმიკების რქოვანას ექსპერიმენტული ჭრილობის უბანში. ოპერაციიდან მე-5 დღე. გად. 90 X 3,8



სურ. 19. ანთების უბანი. დონორული ძვლისტვინოვანი წარმოშობის ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედები ქსენოგენური (ვირთაგვა-თაგვი) რადიოქიმიკატების რქოვანას ასეპტიკური ანთების კერაში. ოპერაციიდან მე-5 დღე. იმუნოფლუორესცენცია. გად. 90 X 3,8



სურ. 20. დონორული წარმოშობის უჯრედები ქსენოგენური (ვირთაბ-
ვა-თაგვი) რადიოქიმიკების რქოვანას გარსის შემაერთებელ
ქსოვილში. ოპერაციიდან მე-5 დღე. იმუნოფლოუორესცენცია. გად. 90
X 3,8.

ჩატარებულმა იმუნოფლოუორესცენტულმა გამოკვლევამ გვიჩვენა, რომ ქრილობის შეხორცებისას ინფლიტრატის ქსოვილში მიმდინარეობს დონორული ტიპის უჯრედების აქტიური შესახლება. დაზიანების უბნის ფიბრობლასტური უჯრედების უმეტესი ნაწილი სპეციფიკურად აკავშირებს ანტიშრატს ვირთაგვას ძვლის ტვინის უჯრედებთან. ანთების უბნის ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედების მიერ იმუნური შრატის დაკავშირებამ ტრანსპლანტირებული ძვლის ტვინის უჯრედებთან და მათმა სპეციფიკურმა ნათებამ დაამტკიცა ამ უჯრედული ელემენტების წარმოშობა ტრანსპლანტირებული ძვლის ტვინის ლეროვანი უჯრედებისაგან. ჩვენ მიერ მიღებული მონაცემები, პერფორირებული რქოვანას შეხორცებაში მონაწილე ფიბრობლასტების მსგავს უჯრედებზე, იდენტურია კანის ანთებით პროცესებში და ნაქრილობევი კანის შეხორცებაში მონაწილე ფიბრობლასტებისა. ამგვარად, თეთრი სქესმწიფე თაგვების რქოვანას მექანიკური დაზიანების დროს წარმოიქმნა ინფლიტრატი, რომლის შემადგენელი უჯრედების უმეტესი ნაწილი თავისი წარმოშობით ძვლისტვინოვანი ბუნებისაა.

აღნიშნული თემა ეძღვნება ძუძუმწოვრების (თაგვები) რქოვანას სტრომის უჯრედების წარმოქმნის შესწავლას რქოვანას რეგენერაციის პროცესში. ექსპერიმენტული ქრილობების (რქოვანა პერფორირებულია ბროლამდე) შეხორცება წარმოადგენს მოსახერხებელ მოდელს შემაერთებელი ქსო-

ვილის უჯრედული ელემენტების ჰისტოგენეზის საკითხების საკვლევად.

თანამედროვე განვითარების ბიოლოგიის პრობლემებში შედის სწორედ იმ ფიბრობლასტების ჰისტოგენეზის მექანიზმების დადგენა, რომლებიც მონაწილეობენ შემაერთებელი ქსოვილის ახლად წარმოქმნის პროცესში.

ცნობილია, რომ ჭრილობის შეხორცებაში მონაწილე უჯრედები მიეკუთვნებიან ნამდვილი ფიბრობლასტების კატეგორიას, რომლებიც ახდენენ კოლაგენის აქტიურ სინთეზს. ხოლო ჭრილობის ფიბრობლასტების დიფერენცირების კანონზომიერების შესწავლას თეორიული მნიშვნელობა აქვს პოსტნატალურ ონტოგენეზში კოლაგენის მაპროდუცირებელი ელემენტების წარმოშობის პრობლემის დასადგენად. სამუშაო, მეცნიერულ-შემეცნებითი ინტერესების გარდა, მნიშვნელოვანია ოფტალმოლოგიურ პრაქტიკაში რეკომენდაციების დასასაბუთებლად და ამასთანავე სასარგებლოა მედიკოსებისთვის ნაჭრილობევი რქოვანას სამკურნალოდ.

წინამდებარე საკითხებთან ერთად თანამედროვე ბიოლოგიის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემათაგანია იმ უჯრედების წარმოქმნის მექანიზმების გარკვევა, რომლებიც ქმნიან ცხოველთა (ან ადამიანის) სხეულს. პირველი გზა არის უჯრედული ტიპების ინდუქცია, რომელთაგანაც შემდგომ სხეულის აგება ხდება, ხოლო მეორე – განვითარების პროცესში განსაზღვრული ტიპის უჯრედების გადაადგილება. ამავე დროს ეს უჯრედები მათი საწყისი აღმოცენებისას მხოლოდ უჯ-

რედული ტიპების განლაგებით არ შემოიფარგლებიან. ისინი აგრძელებენ შემდგომ სიცოცხლეს, ასევე შეუძლიათ შექმნან ორგანოთა აღდგენისა და დაღუპული უჯრედების ჩანაცვლების საფუძველი. ამ პროცესებს აქვთ რიგი ეტაპებისა ან ტალღებისა, რომელთა საბოლოო ეტაპად ითვლება სხვადასხვა ტიპის ახალი უჯრედების წარმოქმნა სისხლის ღეროვანი უჯრედებისაგან და სხვადასხვა ტიპის უჯრედების მიგრაცია რეგენერაციის დროს. ეს მიგრაცია უმეტეს წილად ხდება მცირე დაშორებით და უჯრედები შეიძლება განვითარდნენ ორგანოს ნარჩენების მეზობელი ნაწილებისგან. ამავე დროს მიგრაცია შეიძლება შეთავსდეს უჯრედების ტიპების კანონზომიერ ცვლილებებთანაც კი.

ამ სამუშაოში წარმატებით გამოვლინდა ორივე პროცესის თანხვედრა თვალის დიფერენცირებული ნაწილის, რქოვანას სტრომის აღდგენისას.

რქოვანას დაზიანების დროს მისი შემადგენელი ნაწილების წარმოქმნის წყაროების შესახებ მონაცემები განსხვავებულია. კერძოდ, ცნობილია, რომ რქოვანას მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელიუმი ვითარდება ექტოდერმიდან, ხოლო სტრომა, დესცემეტის ენდოთელიუმი, დესცემეტისა და ბოუმენის მემბრანები – ექტომეზენქიმიდან. ამიტომ, ბუნებრივია, რომ ძუძუმწოვრების რქოვანას ეპითელიუმის, სტრომის, დესცემეტის ენდოთელიუმის, დესცემეტისა და ბოუმენის მემბრანების აღდგენა მიმდინარეობს ერთმანეთზე ნაკლებად დამოკიდებული გზებით. ეპითელიუმი და ენდოთელიუმი წარმოიქ-

მნებიან რქოვანას შესაბამისი შრეების უჯრედებიდან, რაც ადრეც იყო ცნობილი. რაც შეეხება სტრომას, მისი რეგენერაციის თაობაზე ყოველთვის იყო განსხვავებული შეხედულება და სადღეისოდაც ამ საკითხზე არ არსებობს ერთი, გამოკვეთილი აზრი. მკვლევრების უმეტესი ნაწილი თვლიდა, რომ სტრომა წარმოიქმნება სტრომისავე საწყისი ფიბრობლასტების ხარჯზე, დაზიანების კერის ირგვლივ მთი მიგრაციით.

წარმოდგენილ ნაშრომში პირველადაა ნაჩვენები, რომ რქოვანას სტრომის რეგენერაციაში მონაწილე უჯრედები წარმოიქმნებიან არა ქრილობის ირგვლივ არსებული სტრომის უჯრედებისაგან, არამედ ძვლისტვინოვანი ბუნების ღეროვანი უჯრედებისაგან. ამასთანავე ლიმბის სისხლძალვებიდან სათავეს იღებენ უჯრედული ქიმები, რომლებიც მიემართებიან ქრილობისაკენ. როგორც ჩანს, ან თვითონ ქიმები, ან მის შიგნით მოძრავი უჯრედები ემსახურებიან რქოვანას სტრომის აღდგენას, რის შემდეგაც ქიმები იშლებიან. ეს მონაცემები დასაბუთებულია მორფოლოგიური, ავტორადიოგრაფიული და იმუნოფლუორესცენტული მეთოდებით.

თეთრ სქესმწიფე თაგვებზე ჩვენ მიერ ჩატარებულმა გამოკვლევებმა გარკვეული კორექტივები შეიტანა ტრავმირებული რქოვანას სტრომის აღდგენის პროცესის ახსნაში. ჩვენი ექსპერიმენტების შედეგები ეფუძნება მარტივ და დამაჯერებელ მონაცემებს: რქოვანას სტრომაში არ არის დაფიქსირებული უჯრედული გამრავლების მკვეთრად გამოხატული კერები.

განსაკუთრებულ ინტერესს იმსახურებენ ახალი სტრუქტურული ელემენტები, ჭიმები, რომლებიც ჩვეულებრივ ნორმაში არ არსებობენ. ისინი მხოლოდ დაზიანების შემდეგ ჩნდებიან. ჭიმები ოპერაციიდან მე-3 საათზე ამოიზრდებიან ლიმბის შიგნითა მხრიდან, სადაც გადის წრიული სისხლძარღვი, რომელიც თვალის შიგნითა ნაწილებისთვის სისხლის მიწოდების საფუძველია. ჭიმის შიგნით არის ღრუ, რომელშიც ჩანს სისხლის უჯრედები. ჭიმები ძალიან სწრაფად იზრდებიან სტრომის მიმართულებით და ისინი დაზიანებიდან 24-ე საათზე აღწევენ ჭრილობის უბანს. ჭიმები ჯერ კიდევ საწყისი სახით არსებობენ 30 დღე, ხოლო მოგვიანებით ისინი დაცლილია მისი შემადგენელი უჯრედებისაგან

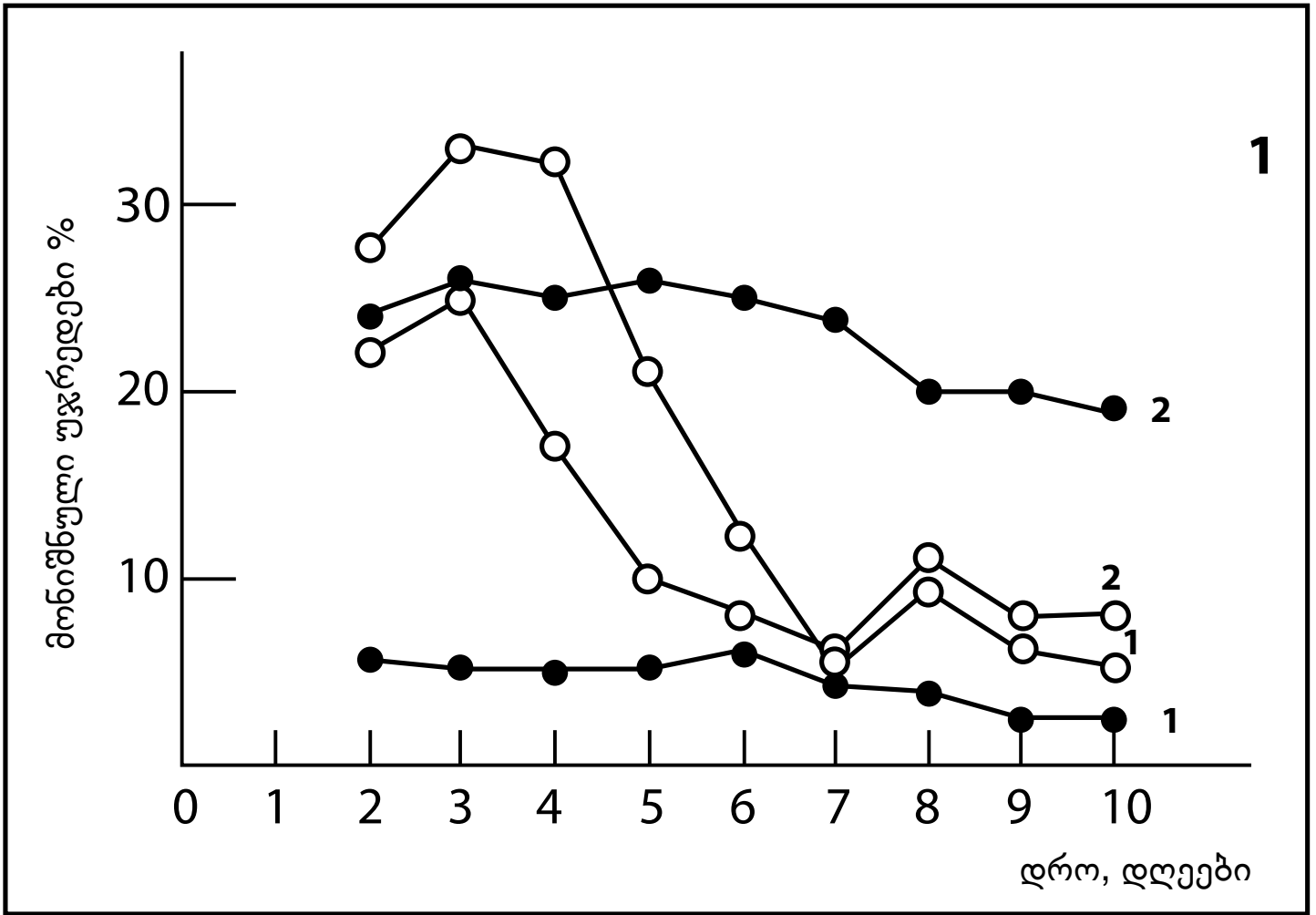
თუმცა მკვლევარი ლევკოევა (1951) თვლიდა, რომ რქოვანას გამჭოლი ჭრილობის დროს ანთების უბანში ხდება რეგენერაციული უჯრედების ჰიპერპროდუქცია თვითონ რქოვანას სტრომის ადგილობრივი უჯრედების ხარჯზე. ავტორის აზრით, ეს უჯრედები ქმნიან ახლად წარმოქმნილი ქსოვილის ჭიმებს, რომლებიც ყოველთვის ჭრილობიდან იწყებიან. ჩვენ კი დავადგინეთ, რომ ჭიმები საწყის იღებენ ლიმბიდან და ვფიქრობთ, ისინი წარმოადგენენ იმ ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედების მიგრაციის გზებს, რომლებიც მონაწილეობენ რქოვქნას აღდგენაში.

საკითხი იმის შესახებ, თუ როგორ გადაადგილდებიან უჯრედები ჭიმებში, იმსახურებს განსაკუთრებულ ინტერესს და

სამომავლოდ იგი შეიძლება განდეს კვლევის ცალკე თემა მოცემული სამუშაოს გაგრძელებისთვის.

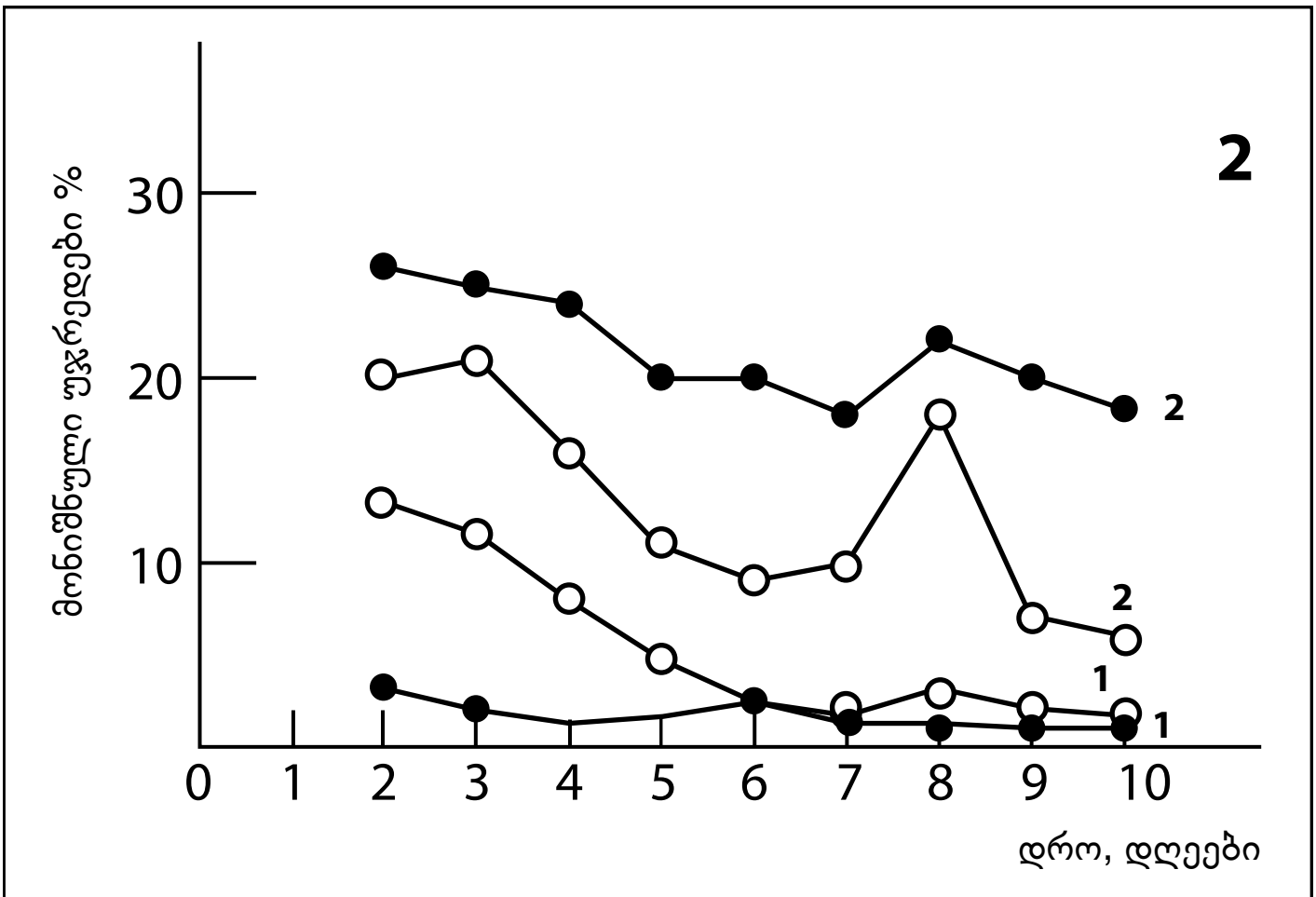
5 დღის შემდეგ ქრილობა ეპითელიზირებულია. 20-დან 30-ე დღეს სტრომა აღდგენილია. თუმცა რაოდენ ტიპობრივია სტრომის აღდგენა და მისი გამჭირვალობის ხარისხი, ჩვენ მიერ არ არის შესწავლილი.

იმისათვის, რომ განგვესაზღვრა, საიდან წარმოიქმნებიან ქიმები და როგორ ხდება რქოვანას სტრომის რეგენერაცია, ავირჩიეთ რთული და არაერთმნიშვნელოვანი ავტორადიოგრაფიული მეთოდი. ამ მეთოდის არსი მდგომარეობს შემდეგში: ^3H -თიმიდინით მონიშნული უჯრედების რიცხვის განსაზღვრა რქოვანაში, ექსპერიმენტულ ცხოველებში იზოტოპის შეყვანის სხვადასხვა ვადებში. კერძოდ, რქოვანაზე ოპერაციის დასრულებისთანავე (გვიანი მონიშვნა) და ოპერაციის შემდეგ მასალის აღებამდე ერთი საათით ადრე (იმპულსური მონიშვნა). ჩავატარეთ მონიშნული უჯრედების საკმაოდ დეტალური გაანგარიშება დღეების მიხედვით, რომელიც მოცემულია ტაბულებსა (ტაბულა 1 და 2) და გრაფიკებში (სურ. 21, 22).



სურ. 21. თეთრი სქესმნიფა თაგვების ტრავმირებული რქოვანას ინფილტრატში მონიშნული უჯრედების რაოდენობა. აბსცისათა ღერძზე-ასეპტიკური ანთების დაწყების დრო, დღეები; ორდინატთა ღერძზე-მონიშნული უჯრედები %-ში.

- 3H თიმიდინი შეყვანილია ობიექტის ფიქსაციაში 1 საათით ადრე;
 - 3H თიმიდინი შეყვანილია ობიექტის ტრავმირებასთან ერთად;
1. მონიშნული უჯრედების საერთო ინდექსი;
 2. მონიშნული უჯრედების ინტენსივობის ინდექსი.



სურ. 22. თეთრი სქესმნიფე თაბჯების ტრავმირებული რქოვანას ჭიმაბში მონიშნული უჯრედების რაოდენობა აბსცისათა ღერძზე-ასაექტიკური ანთების დაწყების დრო, დღეები; ორდინატთა ღერძზე-მონიშნული უჯრედები %-ში.

●³H თიმიდინი შეყვანილია ობიექტისფიქსაციამდე 1 საათით ადრე;

○³H თიმიდინი შეყვანილია ობიექტის ტრავმირებასთან ერთად;

1. მონიშნული უჯრედების საერთო ინდექსი;
2. მონიშნული უჯრედების ინტენსივობის ინდექსი.

მიღებული მონაცემები დაბეჯითებით ასაბუთებენ, რომ რქოვანას სტრომის რეგენერაციაში მონაწილე უჯრედთა წინამორბედი უჯრედები არ ვითარდებიან რქოვანას სტრომის უჯრედების გამრავლების ხარჯზე, არამედ ისინი მოდიან მისი საზღვრების გარედან. ბუნებრივია ვიფიქროთ, რომ ეს უჯრედები წარმოიქმნებიან თვალის ცილიარული ზონის ქვეშ მდებარე სისხლძარღვიდან გამომავალი უჯრედებისგან, რომლებიც ქმნიან ქიმებს. ალბათ, ეს უჯრედები მიგრირებენ ქიმის ღრუს საშუალებით სტრომის ინფილტრატამდე.

ავტორადიოგრაფიული მეთოდით მიღებულმა შედეგებმა არ მოგვეცა გადამწყვეტი პასუხი რქოვანას სტრომის რეგენერატის უჯრედების წარმოშობის წყაროზე. ეს საკითხი გადაწყვეტეთ იმუნოფლუორესცენტული მეთოდით, რომლის დროსაც გამოვიყენეთ ქსენოგენური (ვირთაგვა-თაგვი) რადიაციული ქიმერები. ამ ცხოველებში სხეული და აგრეთვე რქოვანა იყო თაგვის, ხოლო სისხლმბადი უჯრედები – ვირთაგვასი. ქსენოგენური რადიოქიმერების საშუალებით შესაძლებელია სავსებით ზუსტად განისაზღვროს სისხლმბადი კერებიდან უჯრედების წარმოქმნა. კერძოდ, ვირთაგვას ძვლის ტვინის უჯრედებზე ანტისხეულების ზემოქმედებით დადგინდა, თუ საიდან განვითარდნენ ახლად წარმოქმნილი სტრომის უბანი და ქიმები. რადიაციულ ქიმერებზე სახეობისათვის სპეციფიკური ანტივირთაგვული შრატის გამოყენებით, რომელიც დაუკავშირდა ვირთაგვას (დონორული) სისხლმბადი ბუნების უჯრედებს, მიღებულ იქნა საფუძვლიანი შედეგები

თვალის რქოვანას რეგენერაციაში მონაწილე რიგი ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედების ჰემოპოეზური წარმოშობის შესახებ. აქედან გამომდინარე, ეს უჯრედები წარმოიქმნებიან არა სტრომის კიდებიდან, არამედ ძვლის ტვინიდან მოსული უჯრედებისაგან.

ჩვენ მიერ მიღებულ შედეგებს აქვთ პრინციპული მნიშვნელობა, ვინაიდან გავრცელებული მოსაზრებით, ნაჭრილობევი რქოვანას სტრომისათვის რეგენერაციის წყაროს წარმოადგენს ქრილიბის მეზობელი ან ახლონათესაური ტიპის უჯრედები. ხოლო ჩვენი მონაცემებით კი ნაჩვენებია, რომ რქოვანას სტრომის რეგენერაციის უჯრედები მოდიან შორიდან და როგორც აღმოჩნდა, ძვლისტვინოვანი ბუნების არიან.

ეს ფაქტი იმაზე მიგვანიშნებს, რომ ანალოგიური მოვლენები შეიძლება მოხდეს რეგენერაციის სხვა შემთხვევებშიც, რაც რასაკვირველია არ გამორიცხავს წარმოშობის ტიპით ახლომდებარე უჯრედების მონაწილეობას აღდგენის პროცესში. ეს უკანასკნელი ამ გამოკვლევითაც იქნა დადასტურებული.

ჩვენი შედეგებით დასაბუთდა, რომ მექანიკურად დაზიანებული რქოვანას სტრომის რეგენერაცია ძირითადად ხდება იმ ფიბრობლასტებით, რომელთა წინამორბედი უჯრედები ინტენსიურად მრავლდებიან რქოვანას შემაერთებელი ქსოვილის გარეთ, ხოლო შემდეგ სისხლის მეშვეობით მიგრირებენ დაზიანების უბანში. შევეცდებით ავხსნათ ეს პროცესი ჩვენს ხელთარსებული მონაცემებით. ის ფაქტი, რომ უჯრედები

თვალის არეში უკვე მონიშნული ხვდებიან და მათი რაოდენობა ლიმბის სისხლძარღვებში ერთეულია, გვაფიქრებინებს: უჯრედების წყარო, რომელიც აქტიურად ახდენს დნმ-ის სინთეზს, იმყოფება ლიმბის გარეთ. ამიტომ გვაქვს საფუძველი ვარაუდისა, რომ მონიშნული ფიბრობლასტები (ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედები), რომლებიც ჩნდებიან ინფილტრატსა და ქიმებში რქოვანას ტრავმირებიდან მე-2 დღეს, წარმოიქმნებიან ძვლის ტვინში.

თუ ვიხელმძღვანელებთ იმ ავტორადიოგრაფიული გამოკვლევების შედეგებით, რომლებიც წარმოდგენილია ტაბულებში 1 და 2 და სურ. 21, 22, მაშინ შეგვიძლია ვთქვათ, რომ იმპულსური მონიშვნის დროს როგორც ინფილტრატში, ასევე ქიმებში, შეიმჩნევა მონიშნული უჯრედების დაბალი ინდექსი. ე.ი. გაყოფის უნარის მქონე უჯრედების რიცხვი, თუკი ვიმსჯელებთ დნმ-ის სინთეზში მონაწილე უჯრედების ინდექსით, ანთების ყველა ვადებში რჩება დაბალ დონეზე როგორც ინფილტრატში, ასევე ქიმებში. ეს უკანასკნელი სტრომის ადგილობრივი ფიბრობლასტების (ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედების) სუსტი პროლიფერაციის მაჩვენებელია. ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედების შეზღუდული პოტენციით გამრავლებაზე ასეპტიკური ანთების კერაში მიუთითებენ რიგი ნაშრომები: (Хрущов, 1970 a,б; Сатдыкова, Хрущов, 1972; Хрущов, 1973; Сатдыкова, 1974).

რაც შეეხება გვიან მონიშვნას, როგორც ინფილტრატში, ასევე ქიმებში აღინიშნება მონიშნული უჯრედების მაღალი

ინდექსი. მაგრამ შემდეგ ხდება მონიშნული უჯრედების რიცხვის სწრაფი შემცირება. ეს პროცესი ცხადყოფს, რომ უჯრედულ ინფილტრატში მიდის უჯრედების ინტენსიური ცვლა ადრე, მრავალჯერ დაყოფილი ახალი უჯრედების მიგრაციის ხარჯზე. მონიშვნის ისეთი განზავება, რომელიც არ რეგისტრირდება ავტორადიოგრაფიულად, არ შეიძლება აიხსნას ანთების უბნის უჯრედების დაყოფით. დასკვნას იმის შესახებ, რომ ანთების უბანში მუდმივად მიმდინარეობს უჯრედების ცვლა, ამყარებს ინტენსიურად მონიშნული უჯრედების უმნიშვნელო ნაწილი შედარებით გვიან ვადებში, როგორც ინფილტრატში, ასევე ქიმებში. როგორც უკვე ვთქვით, გვიანი მონიშვნის დროს მონიშნული უჯრედების ინდექსი როგორც ინფილტრატში, ასევე ქიმებში საშუალოდ 3,5-ჯერ მეტია, ხოლო ბირთვების მონიშვნის ინტენსივობა საშუალოდ ინფილტრატში 2-ჯერ და ქიმებში 1,5-ჯერ ნაკლებია ვიდრე იმპულსური მონიშვნის დროს.

თუკი გავითვალისწინებთ ყოველივე ზემოთ ღნიშნულს, აგრეთვე მხედველობაში მივიღებთ იმ გარემოებას, რომ მონიშნული ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედები იყო მხოლოდ ახლად წარმოქმნილ სტრომაში და ახლად წარმოქმნილ სტრუქტურულ ელემენტებში, ქიმებში, როცა მთელი ექსპერიმენტის განმავლობაში რქოვანას ინტაქტური სტრომისა და ტრავმირებული რქოვანას დაუზიანებელი ნაწილის სტრომის ფიბრობლასტები არ მოინიშნენ, შეიძლება დავასკვნათ: მექანიკურად დაზიანებული რქოვანას სტრომის აღდგენა

მოხდა ინფილტრატის იმ ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედებით, რომლებიც ვითარდებიან მათი წინამორბედი უჯრედებისაგან. ეს უკანასკნელნი კი მრავლდებიან არა რქოვანას შემაერთებელ ქსოვილში, არამედ ძვლისტვინოვანი ტიპის სისხლმზად ორგანოებში.

მიღებული მონაცემები შეესაბამება მთელი რიგი მკვლევრების შედეგებს (Воскресенский и др., 1988), რომელთაც შეისწავლეს რა თაგვის სხვადასხვა ორგანოებში ახლად წარმოქმნილი შემაერთებელი ქსოვილების ანთების უბნების ფიბრობლასტების წინამორბედი უჯრედები, დაადგინეს, რომ როგორც კანქვეშა შემაერთებელ ქსოვილში, ასევე პერიტონიალურ ღრუში, ელენთაში, ღვიძლში უცხო სხეულის ირგვლივ არსებული კაფსულის ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედები ძირითადად ვითარდებიან იმ წინამორბედი უჯრედებისაგან, რომლებიც ინტენსიურად მრავლდებიან არა ორგანოს შემაერთებელ ქსოვილში, არამედ ძვლის ტვინში.

გარკვეულ ნაშრომებში ნაჩვენებია, რომ ის ფიბრობლასტები, რომლებიც ასეპტიკური ანთების უბანში ახდენენ ცელოიდინის მილაკის ინკაპსულირებას ან მინის ფირფიტაზე გარსშემოზრდას, და აგრეთვე ფიბრობლასტები, რომლებიც ჭრილობის გრანულაციური ქსოვილს შეადგენენ, საწყისს იღებენ იმ წინამორბედი უჯრედებიდან, რომლებიც ინტენსიურად მრავლდებიან რქოვანას შემაერთებელი ქსოვილის გარეთ, ძვლის ტვინში. ავტორებმა ეს დაასაბუთეს ავტორადიოგრაფიული კვლევით და აგრეთვე პირდაპირი იმუნოფ-

ლუორესცენტული მეთოდითაც. ქსენოგენურ რადიოქიმიკებში მინის ფირფიტით ან ცელოიდინის მილაკით გამოწვეული ასეპტიკური ანთების კერის ფიბრობლასტების ძვლისტვინოვანი ბუნება მაფლუორესცირებელი ანტისხეულების მეთოდით, დადგენილ იქნა ვასილიევასა და მისი კოლეგების მიერ (Васильева и др., 1978), ხოლო ჭრილობის შეხორცებაში მონაწილე ფიბრობლასტებისათვის ანალოგიური მონაცემები წარმოადგინა მკვლევარმა ლანგემ თანაავტორებთან ერთად (Ланге и др., 1979).

უნდა აღინიშნოს, რომ გამოქვეყნებულია მონაცემები ნაწილი ფიბრობლასტებისა (Marshall et al., 1984) და სისხლმბადი მიკროსამყაროს სხვა ელემენტების შესაძლებელ დონორულ წარმოშობაზე რადიაციულ ქიმიკებში (Sale, Storb, 1983). ამიტომაც დადგა საკითხი ფიბრობლასტების წინამორბედი უჯრედების მიგრაციის უნარზე სისხლის საშუალებით და მათ ტრანსპლანტაბელობაზე (Piersma et al., 1983). უფრო მეტიც გამოვლენილია ანტიგენური განსხვავება სხვადასხვა ორგანოების ფიბრობლასტებს შორის (Nndumbe, Levinsky, 1985; Piersma et al., 1985).

ასევე გამოკვლეულია სხვადასხვა ლოკალიზაციის ახლად წარმოქმნილი შემაერთებელი ქსოვილის კერების უჯრედების განსხვავებული დაკავშირება ანტიძვლისტვინოვან შრატთან. დადგენილია, რომ კანქვეშა და კუნთშორისი შემაერთებელი ქსოვილის უცხო სხეულის შემომსაზღვრელი ფიბრობლასტური კაპსულის უჯრედების უმეტესი ნაწილი ვირთაგვებში

და ვირთაგვა-თაგვების რადიაციულ ქიმერებში უკავშირდებიან ვირთაგვას ძვლის ტვინის უჯრედების ანტიშრატს მაშინ, როდესაც პერიტონიალურ ღრუში, ელენთაში, ღვიძლში, თირკმელში არსებულ ანალოგიურ კაპსულებში ერთეული უჯრედებია, რომლებიც ანტიძვლისტვინოვან შრატს ებმებიან (Васильева и др., 1983; Мичурина и др., 1983a; Хрущов и др., 1984a,б; Хрущов, Мичурина, 1987). ავტორთა აზრით, ანტიძვლისტვინოვან შრატთან ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედების დაკავშირების ჰეტეროგენურობა ასახავს მათ ფუნქციურ განსხვავებას. ასე მაგალითად, კანქვეშა შემაერთებელ ქსოვილში უცხო სხეულის ზედაპირზე არსებულ ფიბრობლასტურ გროვას არ შესწევს უნარი ხელი შეუწყოს სისხლმბადობას, ხოლო პერიტონიალურ ღრუში აცეტატ-ცელულოზის მემბრანაზე ფორმირებულ და მორფოლოგიურად მსგავს ფიბრობლასტურ ქვეშრებზე ვითარდებიან სისხლმბადი კოლონიები (Seki, 1973; Хрущов и др., 1984,б).

ყველა მონაცემზე დაყრდნობით, შეგვიძლია ვიმსჯელოთ დაზიანებული რქოვანას სტრომის აღდგენაში მონაწილე ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედების ძვლისტვინოვან წარმოშობაზე, არა მარტო არაპირდაპირი, ავტორადიოგრაფიული, არამედ პირდაპირი, იმუნოფლუორესცენტული შედეგებითაც. კერძოდ, როგორც ეს უკვე დავაფიქსირეთ, ქსენოგენური (ვირთაგვა-თაგვი) რადიაციული ქიმერების რქოვანას ინფილტრატის ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედების უმეტესი ნაწილი ხასიათდება სპეციფიკური ფლუორესცენციით

ვირთაგვას ძვლის ტვინის უჯრედების ანტიშრატივით დამუშავებისას, რაც მოწმობს ამ უჯრედების წარმოქმნას ტრანსპლანტირებული დონორული ქსოვილიდან.

ამგვარად, ჩვენ დავადგინეთ, რომ რქოვანას ქრილობის შეხორცებისას გრანულირებულ ქსოვილში დონორული ტიპის უჯრედების აქტიურ შესახლება მოხდა და ამ უჯრედებმა საწყისი აიღეს ძვლისტვინოვანი ელემენტებიდან.

ვამთავრებთ რა ქსენოგენური (ვირთაგვა-თაგვი) რადიაციული ქიმერების რქოვანას ახლად წარმოქმნილი შემაერთებელი ქსოვილის უჯრედების წარმოქმნის იმუნოფლოუორესცენტული გამოკვლევების განხილვას, დავასკვნით: რქოვანას ქრილობის შეხორცებაში მონაწილე უჯრედები ვითარდებიან დონორის ტრანსპლანტირებული ძვლის ტვინის უჯრედებიდან.

ამრიგად, მორფოლოგიური, ავტორადიოგრაფიული და იმუნოფლოუორესცენტული გამოკვლევების შედეგების მიხედვით, მექანიკურად ტრავმირებული რქოვანას სტრომის რეგენერაცია მოხდა ინფილტრატის ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედების ხარჯზე. ეს უჯრედები ინტენსიურად მრავლდებიან არა რქოვანას შემაერთებელი ქსოვილის საზღვრებში, არამედ ძვლისტვინოვანი ტიპის სისხლმბად ორგანოებში; მათი წინამორბედი უჯრედები სისხლის მეშვეობით მიგრირებენ ანთების კერაში, სადაც ისინი ასრულებენ დიფერენცირებას; ამ დროს ამ უჯრედებში მკვეთრად ეცემა ან საერთოდ იკარგება დნმ-ის სინთეზისა და მიტოზური დაყოფის უნარი.

3. „უჩრედული თერაპია“ და მისი გამოყენების პერსპექტივები რქოვანას სხვადასხვა პათოლოგიების შემთხვევაში

რქოვანას დაზიანება შეიძლება გამოწვეული იყოს ტრავ-
მით, სხვადასხვა პათოლოგიით. როგორც ეს შესავალში აღვ-
ნიშნეთ, რქოვანას პათოლოგიებიდან განსაკუთრებით გავრ-
ცელებულია რქოვანას გარსის შემღვრევა. ცნობილია, რომ
რქოვანას გარსის ნაწილობრივი შემღვრევისას ირიდექტო-
მია გამართლებულია, ხოლო რქოვანას გარსის სრული შემღ-
ვრევის დროს ირიდექტომიას აზრი არა აქვს. ამ დროს ოფ-
ტალმოლოგები იყენებენ რქოვანას გადანერგვის ხერხს. ოფ-
თალმოლოგიურ პრაქტიკაში გადანერგვისას უფრო ხშირია
ტრანსპლანტაციის შემღვრევის შემთხვევები, რომლებსაც
უკავშირებენ ადამიანის ორგანიზმის შეუგუებლობას უცხო
ქსოვილთან.

სადღეისოდ დადგენილია, რომ გადანერგილი გვამური
რქოვანების 20% პაციენტების მიერ უკუგდებულა, რაც გა-
მოწვეულია გვამური რქოვანას უარყოფითი თვისებებით.
კერძოდ, დაღუპული ადამიანის კონსერვირებული რქოვანა
გაცილებით ცუდად მიეხორცება, ხოლო ამ პროცესის სასურ-
ველი წარმართვისათვის აუცილებელია რქოვანას ენდოთე-
ლიუმის ცხოველმყოფელობა.

ავსტრალიელი მკვლევრები, რომელთაც შექმნეს ხელოვნუ-
რი რქოვანა, თვლიან, რომ დონორული რქოვანას გადანერგვა

პრობლემატურია, ვინაიდან ის რაოდენობრივად ძალიან მცირეა და ამასთანავე დონორული რქოვანას მოწყვეტის რისკი ტრანსპლანტირებისას ძალიან დიდია. პაციენტების ბოლო იმედია ხელოვნური რქოვანა, რომლის თვისებები მედიკოსების აზრით, არასრულფასოვანია, ამიტომაც მის გადანერგვას მხოლოდ ბოლო მომენტში მიმართავენ.

ხელოვნური რქოვანას შექმნაზე მსოფლიოს სხვადასავა ქვეყანაში მუშაობს რამდენიმე ჯგუფი.

ხელოვნური რქოვანა სინთეზური პოლიმერისაგან შექმნეს: მეი გრიფიტმა, ოტავის უნივერსიტეტის თვალის ინსტიტუტი, კანადა, 2003; ინჟინერ-ქიმიკოსმა, ოფთალმოლოგმა კურტის ფრენკმა, მედიკოსმა და ქიმიკოს-ტექნოლოგმა დევიდ მიუნგმა, ოფთალმოლოგმა კრისტეფორ ტამ, სტენფორდის უნივერსიტეტი, აშშ, 2006-2007; ჟანეტ პრეუსმა, ავსტრალია 2006; კარინა კობუხმა, პოცდამი, 2007; ფრაუნჰოფერის პოლიმერების გამოყენებითი კვლევის ინსტიტუტმა, 2007. ჩვენ მიერ დასახელებული მკვლევრები ცდილობენ, გამოცადონ ხელოვნური რქოვანები კლინიკურ პირობებში.

2004 წელს ევროპაში დაიწყო ბიოლოგიური პროექტის განხორციელება თვალის ხელოვნური რქოვანას შესაქმნელად, დონორული რქოვანას ხელოვნურით ჩანაცვლების მიზნით.

არის მკვლევართა სხვა ჯგუფი, რომლებმაც რქოვანას მკურნალობისათვის მიმართეს „უჯრედულ თერაპიას“.

ღეროვანი უჯრედი არის მოუმწიფებელი უჯრედი, რომელსაც აქვს განახლებისა და ორგანიზმის სპეციალიზებულ უჯრედებად გარდაქმნის უნარი. ღეროვანი უჯრედები ადამიანის ყველა ორგანოსა და ქსოვილების წინამორბედი უჯრედებია. ისინი არიან ჩანასახის ბლასტოციტში, რომელიც ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების წყაროა. ეს უჯრედები აბორტულ მასალაშიცაა და მათ ეწოდებათ ფეტალური ღეროვანი უჯრედები. აღნიშნული უჯრედები ასევე არის პლაცენტა-ჭიპლარის სისხლში და ძვლის ტვინში.

ემბრიონული ღეროვანი უჯრედის წყაროა ჩანასახის ბლასტოციტა, რომელიც ფორმირდება განაყოფიერებიდან მე-5 დღეს. ამ ტიპის ღეროვან უჯრედებს უნარი აქვთ მოახდინონ დიფერენცირება მოზრდილი ორგანიზმის აბსოლუტურად ყველა ტიპის უჯრედებად. მაგრამ ღეროვანი უჯრედების ამ წყაროს აქვს თავისი უარყოფითი თვისებები: **1. ამ უჯრედებს შეუძლიათ სპონტანურად გარდაიქმნან კიბოს უჯრედებად;** **2. მსოფლიოში ჯერ ვერ შეძლეს გამოეყოთ ნამდვილი ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების უსაფრთხო ხაზი, რომელიც კლინიკაში კვლევისათვის იქნებოდა გამოყენებული.**

მიუხედავად გავრცელებული აზრისა იმის შესახებ, რომ ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებში მუტაციის სიხშირე მაღალია, 2002 წელს ამერიკელმა მეცნიერებმა ჯეი ტიშფილდმა რუტგერსის და პიტერ სტემბრუკმა ცინცინატის უნივერსიტეტებიდან დაასაბუთეს, რომ ამ უჯრედებში მუტაციები ხდება უფრო იშვიათად, ვიდრე მომწიფებულ უჯრედებში. მათი

აზრით, ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების ყველაზე ხშირი მუტაციაა ერთ-ერთი ქრომოსომის დელეცია. იგი უჯრედზე დიდად ვერ მოქმედებს იმის გამო, გენეტიკური მასალის ბალანსი აღდგება ქრომოსომის მოცემულ წყვილში ორიდან ერთის ხარჯზე. ამავე დროს მკვლევრების ვარაუდით, ასეთ უჯრედებში თანდათან მატულობს სიმსივნის განვითარების ალბათობა, მაგრამ ამ უჯრედების აღმოჩენა ჩვეულებრივი ლაბორატორული კვლევის დროს საკმაოდ იოლია და აქედან გამომდინარე შესაძლებელია მათი თავიდან აცილებაც.

ფეტალური ღეროვანი უჯრედები მიიღება აბორტის მასალიდან, ფეხმძიმობის მე-9-დან მე-12 კვირას. აქ ეთიკურ-მორალური და იურიდიული ნორმების გარდა, მიუღებელია შეუმოწმებელი აბორტული მასალის გამოყენება. შესაძლებელია პაციენტი დაავადებული იყოს ჰერპესის ვირუსით, ვირუსული ჰეპატიტით, შიდსით. ზოგიერთი საზოგადოებრივი და რელიგიური ორგანიზაციაც გამოდის იმის წინააღმდეგ, რომ აბორტული მასალა გამოიყენონ ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების წყაროდ.

პლაცენტა-ჭიპლარის სისხლი სისხლის ღეროვანი უჯრედების წყაროა. დაბადებამდე ეს სისხლი ეკუთვნის ბავშვის სისხლის მიმოქცევის სისტემას, ხოლო ბავშვის დაბადების შემდეგ იგი გროვდება. შეგროვილი ჭიპლარის სისხლი შემდეგში შეიძლება გამოყენებულ იქნას პრაქტიკულად ნებისმიერი ქსოვილისა და ორგანოს აღსადგენად. აგრეთვე ნებისმიერი დაავადების განსაკუთრად, მათ შორის ონკოლოგიურისაც.

ლეიკემიისა და ანემიის დროს იგი გამოჯანმრთელების ერთადერთი შანსია. ასეთი მკურნალობის შემდეგ ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედები გარდაიქმნებიან ახალ, ჯანმრთელ სისხლის უჯრედებად. **ჭიპლარის სისხლის ღეროვანი უჯრედების გადანერგვისას გვერდითი მოვლენები ნაკლებია, ვიდრე დონორული უჯრედების ტრანსპლანტაციის დროს.** შენახული ღეროვანი უჯრედები სრულადაა მორგებული ახალშობილებზე. აგრეთვე ძალიან დიდია ალბათობა იმისა, რომ ეს უჯრედები მოერგებიან დებსა და ძმებს. ამიტომ ხშირი იყო შემთხვევა, როცა დედა მიზანმიმართულად აჩენდა მეორე შვილს, რათა საკუთარი ჭიპლარის სისხლით დახმარება გაეწია ამა თუ იმ პათოლოგიით დაავადებული უფროსი შვილისათვის.

ჭიპლარის სისხლის რაოდენობა ჭიპის ვენაში საშუალოდ შეადგენს 50-დან 150 მლ-ს, მაგრამ ღეროვანი უჯრედების რაოდენობა ჭიპლარში არც თუ ისე ბევრია.

ჭიპლარის გარდა, ღეროვანი უჯრედები მშობიარობის შემდეგ პლაცენტაში არიან. აღმოჩნდა, რომ ღეროვანი უჯრედების რაოდენობა მთელს პლაცენტაში 10-ჯერ აღემატება ჭიპლარისას.

სისხლის ღეროვანი უჯრედები, რომლებიც დიფერენცირდებიან სისხლის სხვადასხვა ტიპის უჯრედებად, საწყისს იღებენ და ვითარდებიან პლაცენტაში. ეს შედეგები მიღებულია ამერიკელი მკვლევრების მიერ, რეგენერაციული მედიცინისა და ღეროვანი უჯრედების კვლევის ცენტრში, კალიფორნიის

უნივერსიტეტი, ლოს-ანჯელესში (H. Gikola et al., 2008). მათ ცდა უნივერსალური თაგვის მოდელზე ჩაატარეს. ვინაიდან ექსპერიმენტის პროცესში გამოთიშული იყო სისხლის მიმოქცევა, მკვლევრებს მიეცათ შესაძლებლობა აღმოეჩინათ სისხლის ღეროვანი უჯრედების წარმოქმნის წყარო, პლაცენტა. ამის შემდეგ, 2008 წელს, ოკლენდის ბავშვთა კლინიკაში (კალიფორნია, აშშ) ჩატარდა შეკრება, რომელიც მიეძღვნა პლაცენტას (მომყოლი), როგორც ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების პოტენციურ წყაროს.

რა უპირატესობა აქვს ჭიპლარის ღეროვან უჯრედებს ძვლის ტვინისა და პერიფერიული სისხლის ღეროვან უჯრედებთან შედარებით?

უსაფრთხოება. ჭიპლარის სისხლი იოლად და სწრაფად გროვდება. ეს პროცესი იკავებს 10 წუთს. არ იწვევს დისკომფორტს, უსაფრთხოა როგორც დედისთვის, ისე შვილისთვის, რადგანაც ამ პერიოდში მათთან კონტაქტი არ არის. ძვლის ტვინის შეგროვება კი იკავებს რამდენიმე საათს და მიმდინარეობს ზოგადი ნარკოზის ქვეშ.

რაოდენობა. ღეროვანი უჯრედების რაოდენობა ჭიპლარის სისხლში უფრო მაღალია, ვიდრე ძვლის ტვინისა და პერიფერიულ სისხლში.

ახალგაზრდობა. სიცოცხლის განმავლობაში ადამიანი ბერდება, განიცდის გარე სამყაროს არასასურველ ეკოლოგიურ ზემოქმედებას (რადიაცია, კანცეროგენული ნივთიერებები და სხვა), რომელიც აისახება მთელ ორგანიზმზე და მის შე-

მადგენელ უჯრედებზე. ჭიპლარის სისხლიდან მიღებული ღეროვანი უჯრედები გაცილებით ახალგაზრდაა, ვიდრე ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები. ჭიპლარის ღეროვანი უჯრედები სიცოცხლის დასაწყისში წარმოიქმნებიან, ამიტომაც ისინი დაცული არიან გარემო პირობების გავლენისაგან.

პოტენციური აქტივობა. ჭიპლარის სისხლის ღეროვანი უჯრედები გროვდება სიცოცხლის ადრეულ ეტაპზე, რის გამოც ამ უჯრედების პროლიფერაციული აქტივობა უფრო მაღალია.

იმუნოტოლერანტობა. საკუთარი სისხლი ბავშვს 100%-ით მოერგება. დიდი ალბათობაა, რომ იგი ასევე მოერგება მის დებსა და ძმებს. ჩვეულებრივ, ეს ალბათობა 1/4-ს შეადგენს. მაგრამ როცა ჭიპლარის სისხლის უჯრედებს გამოყოფენ როგორც დონორულს, ისინი გაცილებით მცირე გართულებებს იწვევენ და ნაკლებად არიან უკუგდებულნი, ვიდრე ძვლის ტვინიდან და პერიფერიული სისხლიდან გამოყოფილი ღეროვანი უჯრედები.

ეკონომიურობა. ძვლის ტვინის მოძიება რთულია და ძვირია. ხოლო თუკი ბავშვი თქვენია, ჭიპლარის სისხლი მისაწვდომია ნებისმიერ დროს. გარდა ამისა, ჭიპლარის სისხლიდან ღეროვანი უჯრედების გამოყოფა, მათი შეგროვება და შენახვა გაცილებით იაფია, ვიდრე ძვლის ტვინიდან და პერიფერიული სისხლიდან.

ერთჯერადობა. ჭიპლარის სისხლის ღეროვანი უჯრედების შეგროვება ხდება მხოლოდ ერთხელ, დაბადების დროს,

ისინი შეიცავენ როგორც დედისეულ, ასევე შვილეულ უჯრედებს. ვინაიდან ამ უჯრედების ერთმანეთისაგან განსხვავება გაძნელებულია, ამიტომ დღეისათვის ჭიპლარის სისხლის ღეროვანი უჯრედების გადანერგვის სრულყოფილ მეთოდსაც ვერ ფლობენ. მაგრამ თუკი ტრანსპლანტირება მოხდება, იგი შესაძლებელია ბავშვისთვის მხოლოდ ერთხელ, ისიც 10 წლამდე.

ძვლის ტვინი არის ძვლის შიგნითა ნაწილის ღრუბლისებური მასა (განსაკუთრებით დიდია ეს მასა მენჯის ძვლებში). იგი ზრდასრულ ორგანიზმში გამოიმუშავებს ღეროვან უჯრედებს. ძვლის ტვინი ყველაზე მისაწვდომი წყაროა აღნიშნული უჯრედებისათვის, რადგანაც აქ ღეროვანი უჯრედების კონცენტრაცია მაქსიმალურია. ძვლის ტვინი არის ძირითადი, მაგრამ არა ერთადერთი წყარო ღეროვანი უჯრედებისა. ისინი არიან ცხიმოვან ქსოვილში, კანში, კუნთებში, ღვიძლში, ფილტვებში, თვალის ბადურაში, რქოვანაში. პრაქტიკულად ორგანიზმის ყველა ორგანოსა და ქსოვილში.

ძვლის ტვინი სისხლმბადობის პლაცდარმია. იგი შედგება ორი ტიპის ღეროვანი უჯრედებისაგან: **1. ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედები, რომლებიც დასაბამს აძლევენ ლეიკოციტებს (ებრძვიან პათოლოგიებს), ერითროციტებს (ჟანგბადის გადამტანები), გრომბოციტებს (სისხლის შედედებაზე პასუხისმგებელი); 2. სტრომული, ანუ მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედები, რომელთა მეშვეობით ხდება ყველა ორგანოსა და ქსოვილის რეგენერაცია. ეს უჯრედები ჰემოპოეზურ ღერო-**

ვან უჯრედებთან შედარებით ძვლის ტვინში ბევრი არ არის. ისინი დიდხანს ცოცხლობენ, რთული სისტემისანი არიან და საკმაოდ იშვიათად განახლდებიან. მათ გარდაქმნებს მხოლოდ ახლა სწავლობენ.

როგორც ბოლო გამოკვლევებმა აჩვენა, სტრომული უჯრედები ისევე, როგორც სისხლის წინამორბედი უჯრედები, მუდმივად ცირკულირებენ ძუძუმწოვრების სისხლში. ბუნებაში „ლოკალურ დეპოსთან“ (ქსოვილების ღეროვანი უჯრედები) ერთად შექმნა „სათადარიგო ნაწილების ცენტრალური საწყობი“ (ძვლის ტვინის სტრომული უჯრედები). ქსოვილთა ღეროვანი უჯრედებით ხდება დაზიანებული უბნების აღდგენა ლოკალურად. ხოლო „სათადარიგო ნაწილების ცენტრალური საწყობი“, ძვლის ტვინის სტრომული ღეროვანი უჯრედები უნივერსალურ ხასიათს ატარებენ. ეს უკანასკნელნი მიიღებენ რა სიგნალებს ცენტრალური ნერვული სისტემიდან რომელიმე არასასურველი მდგომარეობის შესახებ, სისხლის მეშვეობით მიგრირებენ დაზიანებულ ქსოვილამდე ან დაზიანებულ ორგანომდე და გარდაიქმნებიან სპეციალიზებულ უჯრედებად, რომლებიც ჩაენაცვლებიან მკვდარ უჯრედებს. ძვლის ტვინის სტრომული უჯრედები მონაწილეობენ ორგანიზმის კუნთოვანი, ძვლის, ხრტილისა და ნერვული ქსოვილების რეგენერაციაში. მაგრამ ღეროვანი უჯრედების მარაგი ულვევი არ არის, ვინაიდან ადამიანის ზრდასთან ერთად მათი რაოდენობა კატასტროფულად მცირდება. დაბადების დროს 1 ღეროვანი უჯრედი მოდის 10 000-ზე, 20-25 წლის

ასაკში 1 ღეროვანი უჯრედი მოდის 100 000-ზე, ხოლო 50 წლის ასაკში 1 ღეროვანი უჯრედი მოდის 500 000-ზე. სიბერე კი იწყება 25 წლის შემდეგ, რომლის დროსაც ვითარდება მთელი რიგი პათოლოგიები. ამიტომ დახარჯული უჯრედების განახლება დამოუკიდებლად ვეღარ ხერხდება, ვინაიდან დაზიანება ან ძალიან დიდია, ან ორგანიზმი დასუსტებულია; აგრეთვე შესაძლებელია ფიგურირებდეს ასაკის ფაქტორიც. ამ დროს იყენებენ „უჯრედულ თერაპიას“.

ღეროვანი უჯრედებით ინკურნება: გულის იშემიური დაავადებები, ინფარქტი, ინსულტი, ათეროსკლეროზი, დიაბეტი, გაფანტული სკლეროზი, წყლულოვანი კოლიტი, ბრონქიალური ასთმა, ოსტეოქონდროზი, ციროზი, ართროზი, ართრიტი, ფსორიაზი, ეგზემა, თვალის ზოგიერთი დაავადება. „უჯრედული თერაპია“ ან მთლიანად კურნავს ამა თუ იმ პათოლოგიას, ან ჯანმრთელობის მდგომარეობას მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს. დადგენილ იქნა, რომ ზრდასრულ ორგანიზმში შეყვანილი ღეროვანი უჯრედები სისხლის მეშვეობით მიგრირებენ და გროვდებიან ან ილექებიან პათოლოგიის ადგილებში. სამწუხაროდ, ღეროვანი უჯრედები არ დაილექებიან გულის კუნთზე, ამიტომ გერმანიის კარდიოლოგიურ ცენტრში, ბერლინში, ღეროვანი უჯრედების იმპლანტაცია ხდება დაზიანებული გულის კუნთზე.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ მეცნიერ სტემბრუკის (2002) აზრით, ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებში ხშირი მუტაციებისას მატულობს სიმსივნის განვითარების ალბათობა. ხოლო

რაც შეეხება ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებიდან კიბოს განვითარებას, არსებობს თეორია იმის შესახებ, რომ ცირკულაციაში მყოფ ძვლის ტვინის ღეროვან უჯრედებს შეუძლიათ ტრანსფორმირება ავთვისებიან უჯრედებად ისევე, როგორც ქსოვილების სპეციფიკურ ღეროვან უჯრედებად. ჯერ ერთი, მათ გააჩნიათ ზრდის აქტიური პროგრამები უწყვეტი თვითგანახლებისთვის, მეორეც, ისინი დიდ ხანს ცოცხლობენ და ამის გამო უფრო მგრძობიარენი არიან გენეტიკური დეფექტების მიმართ. თუმცა ბევრი ექსპერტი პრინციპულ ეჭვს გამოთქვამს სიმსივნეების შესაძლებელ აღძვრაზე ძვლის ტვინის ღეროვან უჯრედებში.

ამგვარად, ვიცით, რომ ემბრიონულ ღეროვან უჯრედებში არსებობს სიმსივნის განვითარების ალბათობა. პრობლემატურია აბორტული მასალიდან მიღებული ფეტალური უჯრედების გამოყენება, ვინაიდან ამ შემთხვევაში, ეთიკურ-მორალური და იურიდიული ნორმების გარდა, ყურადსაღებია უსაფრთხოების ზომები, რის გამოც უნდა მოხდეს მასალის უმკაცრესი შემოწმება. ჭიპლარის სისხლის ღეროვანი უჯრედების გამოყენებაც ერთგვარ სირთულესთანაა დაკავშირებული, რადგანაც ამ უჯრედების შეგროვება ხდება დაბადების დროს და მათი ტრანსპლანტირება ბავშვისათვის მხოლოდ ერთხელაა შესაძლებელი და ისიც 10 წლამდე. აქედან გამომდინარე, ყველაზე ოპტიმალური საშუალებაა ვისწავლოთ თვითონ პაციენტებში ღეროვანი უჯრედების გამოყოფა. აი აქ კი უკვე გამოგვადგება ძვლის ტვინის სტრომული

ღეროვანი უჯრედები ანუ ავადმყოფი თვითონვეა დონორი. ასეთი გზით გადაწყდება ეთიკური პრობლემები და ამასთანავე გამოირიცხება იმუნოლოგიური შეუთავსებლობის საფრთხე. ამიტომ უფრო ხშირად „უჯრედულ თერაპიაში“ იყენებენ ზრდასრულ ღეროვან უჯრედებს.

ცნობილია, რომ მთელი რიგი დაავადებების სამკურნალოდ იყენებენ „უჯრედულ თერაპიას“, მათ შორის ოფთალმოლოგიაშიც. ჩვენ მიერ განხილული ბოლო წლების მეცნიერული ნაშრომები ცხადყოფენ: რქოვანას ეპითელიუმის აღდგენა როგორც ნორმაში, ასევე რქოვანას სხვადასხვა პათოლოგიებითა და ტრავმებით მიღებული დაზიანებისას ხდება იმ ღეროვანი უჯრედებით, რომლებიც ლოკალიზებულნი არიან რქოვანას პერიფერიაში, ლიმბის კორნეოსკლერალურ ზონაში. ეს მონაცემები ვრცელდება როგორც ადამიანზე, ასევე ცხოველებზე.

ვიციტ, რომ რქოვანას გავრცელებულ პათოლოგიებს შორის მნიშვნელოვანია რქოვანას გარსის შემღვრევა, რომელიც ვითარდება თვალის რქოვანას ლიმბური ქსოვილის ნაწილობრივი ან სრული დაკარგვით. ეს მდგომარეობა ასახავს ღეროვანი უჯრედების რეზერვუარის – ლიმბის განლევას.

სწორედ ამ რეზერვუარის ნახევრად მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფ ღეროვან უჯრედებთანაა დაკავშირებული სწრაფი განახლების სისტემა (Wei et al., 1996; J. Mario Wolosin et al., 2004), რომელიც აუცილებელია გრძელვადიანი ეპითელიური პოპულაციების ჩანაცვლებისათვის (Tsai et al., 1990; Huang

and Tseng, 1991; J. Mario Wolosin et al., 2004). მოგვიანებით ეპითელიუმში ღეროვანი უჯრედების სეგრეგაციის კონცეფციის შემუშავებამ მკვლევრებს საშუალება მისცა კლინიკურ პირობებში ლიმბის უკმარისობის მკურნალობისას, გამოეყენებინათ ლიმბის ტრანსპლანტირების პროცედურა (Pellegrini et al., 1996; Tsubota et al., 1996; J. Mario Wolosin et al., 2004).

ჩვენ შვეცდებით მოკლედ მიმოვიხილოთ უკანასკნელი პერიოდის მნიშვნელოვანი გამოკვლევები, რომლებიც ნათელს მოჰფენენ რქოვანას დაავადებთა პრობლემებს. არის მკვლევართა ჯგუფი (Hyun-Seung Kim et. al., 2004), რომელმაც დაადგინა, რომ თვალის რქოვანას ლიმბის ზონა წარმოადგენს მნიშვნელოვან უბანს ადამიანის რქოვანას *ex vivo* ეპითელური უჯრედების გასაფართოვებლად. მათ მიერ დაფიქსირებულ იქნა BrdU-თი (Bbromo-deoxyuridine) მონიშნული უჯრედები ნელი ციკლით, Slow cycling, ხოლო slow-cicling, ანუ ციკლის უნიკალურად ნელა წარმართვა, დამახასიათებელია ღეროვანი უჯრედებისათვის (J. Mario Wolosin et. al., 2004). სხვა ავტორებიც მიუთითებენ ნელი ტრანსკრიფციის როლის ფაქტორზე იმ უჯრედებში, რომლებიც მიგრირებენ რქოვანას რეეპითელიზაციის პროცესში. მათ მიერ ნაჩვენებია, რომ ნაჭრილობევი რქოვანას რეეპითელიზაცია ხდება EMT (epithelial - mesenchymal transition) ეპითელურ-მეზენქიმური უჯრედების მიგრაციით, რომლის მოდულაცია მიმდინარეობს ნელი ტრანსკრიფციის ფაქტორით და იგი ჩაირთავს Slug-ს. ძაღლებში ნაჭრილობევი რქოვანას ნორმალურად შეხორცე-

ბულ კიდესთან Slug expression მომატებული იყო იმ ადგილას, სადაც ხდებოდა ეპითელური უჯრედების მიგრაცია. მაგრამ Slug expression მნიშვნელოვნად შემცირებული იყო ძალის ეროზირებული რქოვანას შეუხორცებელ კიდესთან. ე. ი. Slug expression-ის მომატებასთან ერთად იზრდება რქოვანას ეპითელური უჯრედების მიგრაცია. მათ ნახეს, რომ არსებობს ერთგვარი მსგავსება EMT-ს მიგრაციაში მყოფ ეპითელურ უჯრედებსა და შესახორცებელი რქოვანას უჯრედებს შორის, რომელთა შენარჩუნებაში მთავარი როლი ენიჭება პროცესის შენელებას, ხოლო Slug expression-ის მოდულაციის იდენტიფიცირება შესაძლოა კლინიკაში გამოყენებულ იქნეს ნაჭრილობევი რქოვანას სამკურნალოდ (Heather L.Chandler et al., 2007). პატარა, ნელი ციკლის უჯრედების ახალი პოპულაცია ვირთაგვების თვალის ლიმბის ბაზალური შრის ეპითელიუმში აღმოჩენილი იქნა სხვა მკვლევრების მიერაც და ისინი თვლიან, რომ ეს მონაცემები მნიშვნელოვანია ლიმბის ღეროვანი უჯრედების დახასიათებისათვის (Wensheng Chen et al., 2007); ზოგიერთი მეცნიერის აზრით, ადამიანის თვალის ლიმბის ბაზალური ეპითელიუმი შედგება ლიმბის ნელი ციკლის (slow cycling) ჯგუფური ღეროვანი უჯრედებისა და სწრაფი ციკლის (rapid cycling) მრავალი უჯრედებისაგან (Mikkel Lyngholm et al., 2008). რქოვანას უჯრედების განსხვავებული, სპეციფიკური, აჩქარებული მიგრაცია ნაჩვენებ იქნა in vivo თაგვებშიც როგორც რქოვანას ხშირი ეროზიის, ასევე რქოვანას ეპითელიუმის ღეროვანი უჯრედების დეფიციტის დროს (SonaliPal-

Ghosh et al., 2008). მიქელ ლინგჰოლმა და მისმა კოლეგებმა ჩატარებული გამოკვლევის შედეგ აღნიშნეს, რომ ადამიანის რქოვანას ეპითელიუმის არსებობა განპირობებულია მისი უწყვეტი განახლებით, ხოლო ახალი ეპითელური უჯრედები წარმოიქმნებიან ლიმბის ღეროვანი უჯრედებისაგან (LSCs), რომლებიც ლოკალიზებულნი არიან რქოვანას პერიფერიაში, კორნეოსკლერალურ ლიმბში (Mikkel Lyngholm et al., 2008). იგივე ივარაუდეს, სწავლულებმა ლონდონიდან. მათი მონაცემების მიხედვით თვალის ზედაპირზე განუწყვეტლივ მიმდინარეობს უჯრედების დაღუპვის პროცესი, ხოლო ლიმბის ეპითელიუმის ღეროვანი უჯრედებით მუდმივად ხდება მათი შევსება, რომელიც მიმდინარეობს როგორც ნორმაში უჯრედების ცვლის, ასევე – რქოვანას ქრილობით გამოწვეული დაზიანების დროსაც. მათ დაასკვნეს, რომ LSCs (limbal epithelial stem cells) ლიმბის ეპითელიუმის ღეროვანი უჯრედების დეფიციტი იწვევს რქოვანას შემღვრევას, ანთებას, ვასკულარიზაციას და დისკომფორტს (Daniels et al., 2001,2007; M. Notara et al., 2010).

როგორ ხსნიან მეცნიერები ამ მოვლენას?

ადამიანის რქოვანას ეპითელიუმის მთლიანობა როგორც ნორმაში, ასევე ქრილობის შეხორცებისას განპირობებულია ღეროვანი უჯრედების პოპულაციით (SC), რომლებიც ლოკალიზებულნი არიან კორნეოსკლერალური ლიმბის ბაზალურ ეპითელიუმში; ხოლო რქოვანას ღეროვანი უჯრედების

მიკროსამყაროს სპეციფიკის დახასიათება ხდება ზრდის ფაქტორის აქტივობის ხარჯზე მიღებული უჯრედების მარაგით და ბაზალური მემბრანის (BM) ჰეტეროგენურობით ლიმბის არეში. ეს ყველაფერი შესაძლოა დამატებითი ინსტრუმენტებია უჯრედების შერჩევითი შევსებისა და მათი გაზრდისათვის *in vitro*, რათა მოხდეს თვალის ზედაპირის აღდგენა (Ur-sula Schlötzer-Schrehardt, Friedrich E. Kruse, 2005).

სპეციალიზებული მიკროსამყაროს ან ნიშის რეგულირება ხდება ღეროვანი უჯრედების თვითგანახლებით, აქტივობითა და პროლიფერაციით, რაც განპირობებულია ცენტრალური ნერვული სისტემიდან წამოსული ექსტრემალური სიგნალებით. სწორედ ეს უკანასკნელი არის ღეროვანი უჯრედების ფუნქციისათვის აუცილებელი, წინმსწრები პროცესი. აღსანიშნავია, რომ ლიმბის ნიშის ღეროვანი უჯრედების განსაზღვრული პარამეტრები ჯერ არ არის დადგენილი.

მოგვიანებით ლიმბის ღეროვანი უჯრედებისა და progenitor უჯრედების ნიშის მიკროსამყაროს გენერაციაში ბაზალური მემბრანისა (BM) და ექსტრაცელულარული მატრიქსის (ECM) კომპონენტების როლის სწორი დახასიათებით, მათ გაანალიზეს ადამიანის თვალის ზედაპირის ეპითელიუმის BM ზონის ტოპოგრაფიული ვარიანტები იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდებით და BM-თან ასოცირებული კომპონენტები აღწერეს. კვლევის შედეგად მათ დაადგინეს BM-ის ჰეტეროგენურობა ლიმბის არეში, ანუ მისი არსებობა როგორც ლიმბის ორმხრივ შემოსაზღვრულ რეგიონში, ასევე corneal

limbal-ის ტრანზიციულ ზონაში. როგორც ჩანს, BM ჩაერთ-
ვება უნიკალური მიკროსამყაროს შევსებაში რქოვანას ეპი-
თელიუმის ღეროვანი უჯრედებისა და გვიანი progenitor უჯ-
რედების უზრუნველსაყოფად. ავტორთა მოსაზრებით, ნიშის
პარამეტრების იდენტიფიკაცია შესაძლებელია დავინბაროთ
არა მხოლოდ ლიმბის უჯრედების რეგულირებაში, არამედ
ამ უჯრედების უკეთ შერჩევაში და აქედან გამომდინარე თე-
რაპიული სტრატეგიების გაფართოებაში *in vitro* (U.Schlötzer-
Schrehardt et al., 2007).

არსებული მონაცემების გათვალისწინებით, რიგმა მკვლევ-
რებმა მიგვითითეს იმ ფაქტზე, რომ რქოვანას ლიმბის უკმარი-
სობით გამოწვეული პათოლოგიების თავიდან აცილება შესაძ-
ლებელია ლიმბის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციით.
ასე მაგალითად, ადამიანის რქოვანას ეპითელიუმის უჯრე-
დების ახალი ხაზი სპონტანურად ვითარდება ნორმალური
ლიმბის ქსოვილიდან სერიული კულტურის საშუალებით. ამ
უჯრედების ხაზი შეიძლება გამოყენებულ იქნეს რქოვანას
ეპითელიუმის ბიოლოგიის შესასწავლად და დაზიანებული
რქოვანას ქსოვილების აღსადგენად (Jingbo liu et al., 2007).
დაახლოებით იმავე აზრს ავითარებენ ის მეცნიერები, რომ-
ლებმაც ნახეს, რომ RAC (Rapidle adherent cells) – უჯრედუ-
ლი პოპულაცია ახდენს ღეროვანი უჯრედებით ნაწილობრივ
შევსებას; მათი აზრით, ადამიანებში RAC უჯრედული პოპუ-
ლაცია სამომავლოდ შეიძლება გამოყენებულ იქნეს ლიმბის
ღეროვანი უჯრედების დეფიციტით გამოწვეულ დაავადე-

ბულ და დაზიანებულ რქოვანაში ტრანსპლანტირებისათვის (De-Quan Li et al.,2005).

როცა ზრდასრული თაგვების რქოვანას ლიმბში ლიმფანგიოგენური (ლიმბის სისხლძარღვების პათოლოგია) პოტენცია შემცირებულია, მაშინ მკვლევართა გარკვეული ნაწილი მკურნალობის საუკეთესო საშუალებად მიიჩნევს ზრდასრულ რეციპიენტებში რქოვანას ტრანსპლანტაციას; ხოლო, თუკი ამ შემთხვევაში მოხდება რქოვანას ტრანსპლანტაციის უარყოფა, მაშინ ლიმფანგიოგენების რისკ-ფაქტორი იქნება ძალიან მნიშვნელოვანი (D.Hos et al., 2008).

2001 წ. მაიამის (აშშ) უნივერსიტეტის მკვლევრებმა შეიმუშავეს თვალის რქოვანას მკურნალობის ახალი მეთოდი. კერძოდ, თვალში გადანერგეს პლაცენტის ქსოვილი (გამოიყენეს საკეისრო კვეთის შედეგად მიღებული პლაცენტა, ამნიოტური მემბრანა. ეს არის თხელი გარსი, რომელიც პლაცენტას შიგნიდან ამოფენს). ამნიოტური მემბრანის შემცველი ლეროვანი უჯრედებისაგან განვითარდა რქოვანას ახალი ზედაპირული შრე. ეს მეთოდი გამოსცადეს კლინიკაში და აღმოჩნდა, რომ პაციენტების 90%-ში მოხდა მხედველობის გაუმჯობესება. მკვლევრები აღნიშნავენ: რქოვანა თვალის გამჭირვალე გარსია, რომელიც შედგება რამდენიმე შრედ განლაგებული უჯრედებისაგან. ისინი პერიოდულად კვდებიან, იცვლებიან ახალი უჯრედებით, რომლებიც წარმოიშვებიან ლიმბის ჩანასახოვანი უჯრედებისგან. ხოლო ლიმბის დაზიანების დროს ხდება მხედველობის საგრძნობი დაქვეითება. ამ დროს რქო-

ვანას გადანერგვას აზრი არა აქვს, ვინაიდან ტრანსპლანტატში არ არის ღეროვანი უჯრედები. მათვე მოგვიანებით, ახალი ნაშრომების საფუძველზე დაასკვნეს, რომ რქოვანას ეპითელიუმის ღეროვანი უჯრედები იმყოფებიან რქოვანას პერიფერიული ნაწილის ბაზალურ შრეში, ლიმბის ზონაში. რქოვანასა და კონიუნქტივის ეპითელური უჯრედები წარმოადგენენ ერთმანეთისაგან განსახვავებულ უჯრედულ ხაზებს. ლიმბის ღეროვან უჯრედებს წამყვანი როლი აქვთ ნებისმიერი ფორმით დაზიანებული რქოვანას ეპითელიუმის რეგენერაციაში და უარყოფილია ამ პროცესის გაგება კონიუნქტივის ტრანსდიფერენციაციით, როგორც ეს ტრადიციულად ადრე იყო მიღებული. რქოვანას ეპითელური ღეროვანი უჯრედების რქოვანას გარეთ ლოკალიზებამ, ავტორები მიიყვანა იმ დასკვნამდე, რომ ლიმბის ზონაში ამ უჯრედების წარმოშობა ნაწილობრივია. ამიტომ სამომავლოდ ისინი აუცილებელ მომენტად თვლიან ლიმბის ღეროვანი უჯრედების მისაღებად გამოყენებულ იქნას ამნიოტური მემბრანის გადანერგვის მექანიზმი (Robert M. Lavker et al., 2004). ასევე თავგებშიც ჰერპესით გამოწვეული სტრომის ნეკროზი-კერატიტი სწრაფად ალაგდა ამნიოტური მემბრანის ტრანსპლანტაციის შემდეგ (Dirk Bauer et al., 2007). მოგვიანებით სხვა მკვლევრებმაც აჩვენეს, რომ კლინიკურ პირობებში, ამნიოტური მემბრანის (AM) ტრანსპლანტირების დროს მოხდა ლიმბის უზრუნველყოფა ღეროვანი უჯრედებით. ამდენად, ამნიოტური მემბრანის გადანერგვა წარმატებული აღმოჩნდა ლიმბის ღეროვანი

უჯრედების დეფიციტით გამოწვეული რქოვანას დაზიანებულ ეპითელიუმის სამკურნალოდ (Francis et al., 2009).

მიუხედავად იმისა, რომ ლიმბის Eexplant-ის გამოყენება რქოვანას ეპითელიური უჯრედების კულტურაში მრავალი გამოკვლევის საფუძველია, ჯერჯერობით მაინც არ არის იდენტიფიცირებული ლიმბის ღეროვანი უჯრედების იოლი მიგრაცია ლიმბის Eexplant-დან კულტურაში. ხოლო სუფთა ლიმბის ეპითელიური უჯრედების სუსპენზია პირდაპირ შედის კულტურის სისტემაში. ამიტომ ზემოთ დასახელებულ მკვლევრებს ჩინელი კოლეგები არ ეთანხმებიან და ისინი თვლიან, რომ განსაზღვრულ ვადებში ღეროვანი უჯრედების დასაკმაყოფილებლად უჯრედული სუსპენზიის კულტურის ტექნიკა გაცილებით უკეთესია, ვიდრე Eexplant კულტურისა. ექსპერიმენტები ჩატარებული იყო ბოცვრებზე (Xiaomin Zhang et al., 2005).

რქოვანას მკურნალობის განსხვავებული მეთოდი წარმოდგენილ იქნა იაპონელი მკვლევრების მიერ 1998-2002 წწ. მათ რქოვანას კიდიდან გამოყვეს მხოლოდ ერთი ღეროვანი უჯრედი, რომელიც მოათავსეს საკვებ არეში. მე-4 კვირის ბოლოს უჯრედის დაყოფის შედეგად მიღებულ იქნა რქოვანას ქსოვილი, რომლის დიამეტრი შეადგენდა 2 სმ. იაპონელებმა აჩვენეს, რომ ადამიანის ორგანიზმის სრულყოფილი ქსოვილი წარმოიქმნა ერთადერთი უჯრედისაგან, ხოლო საკვები არე იყო ქიმიურ-სინთეზური შენაერთი და არა თაგვების ძვლის ტვინის უჯრედები, როგორც ეს ადრე ტრადიციულად

ხდებოდა. ისინი თვლიან, რომ ქიმიური შენაერთი გადანერგვისას გამორიცხავს ინფექციის გადატანას ცხოველებზე. როგორც კი მეცნიერები დარწმუნდებიან ახალი ტექნოლოგიების უსაფრთხოებაში, ისინი მიმართავენ კლინიკურ გამოცდას ბიოლოგებთან ერთად.

მეცნიერთა გარკვეული ნაწილი მიიჩნევს, რომ რქოვანას სტრომის დაზიანების დროსაც საუკეთესო გამოსავალია „უჯრედული თერაპია“. 2005 წელს რუსეთის მეცნიერებათა აკადემიის ნ. კ. კოლცოვის სახელობის განვითარების ბიოლოგიის ინსტიტუტის მკვლევარმა ტ. ჩერნიმ და მოსკოვის გ. ჰელმჰოლცის სახელობის თვალის დაავადებათა სამეცნიერო საკვლევო ინსტიტუტის თანამშრომლებმა ერთობლივად შექმნეს სტრომის ცოცხალი ეკვივალენტი (ЖЭС) და მისი ტრანსპლანტაციის ტექნოლოგია. სტრომის ცოცხალი ეკვივალენტი იყო დამწვრობით გამოწვეული ტრავმირებული რქოვანას (დაზიანებული იყო რქოვანას საყრდენ-შემაერთებელქსოვილოვანი სტრომა) დროებითი კარკასი.

ЖЭС არის ადამიანის კანის ფრაგმენტებისგან გამოყოფილი ფიბრობლასტები ან 3-5 კვირიანი აბორტის მასალიდან იზოლირებული უჯრედები (ისინი ჩაყალიბებულია კოლაგენურ გელში. ასეთი სახით ხდება ამ უჯრედების შენახვა რამდენიმე დღის განმავლობაში). ოფთალმოლოგები დაზიანებულ ადგილს აცილებენ მკვდარ უჯრედებს, ჭრილობაზე ადებენ ტრანსპლანტანტს და ხურავენ რბილი კონტაქტური ლინზებით. სამკურნალო ეფექტის გასაძლიერებლად 3-5

დღე-ღამის შემდეგ ტრანსპლანტაციას იმეორებენ. ჯԾC-ის მეშვეობით ხდება არა მარტო თვალის შენარჩუნება, არამედ მხედველობის ნაწილობრივი აღდგენაც. დროთა განმავლობაში ტრანსპლანტანტს ჩაენაცვლებიან პაციენტის საკუთარი უჯრედები. მკვლევრები ამ მეთოდის პირველ უპირატესობად მიიჩნევენ ტრანსპლანტის მრავლობით მოქმედებას, ხოლო მეორე უპირატესობად კი – დაზიანებული რქოვანას გამჭირვალობის შესაძლებელ ნაწილობრივ აღდგენას. ამ მეთოდმა წარმატებით ჩაიარა პირველი კლინიკური გამოცდა.

2006 წელს ჩინელმა და კორეელმა მეცნიერებმა ერთობლივად შეისწავლეს ბოცვრის დაზიანებული რქოვანა იმ მოდელზე, რომელიც მიიღეს ტუტე არით გამოწვეული დამწვრობით. მათ შექმნეს ექსპერიმენტული ცხოველების ოთხი ჯგუფი: პირველი ჯგუფი, ნორმალური ძვლის ტვინის ფუნქციონირებით, MSCs (mesenchymal stem cell) ტრანსპლანტაციის გარეშე; მეორე ჯგუფი, ნორმალური ძვლის ტვინის ფუნქციონირებით და MSCs ტრანსპლანტაციით; მესამე ჯგუფი, ციკლოფოსფოამიდით ძვლის ტვინის ჩახშობით, MSCs ტრანსპლანტაციის გარეშე; მეოთხე ჯგუფი, ციკლოფოსფოამიდით ძვლის ტვინის ჩახშობით და MSCs ტრანსპლანტირებით. კლინიკური შედეგები შეფასდა რქოვანას რეეპითელიზაციით, შემღვრევით და ნეოვასკულარიზაციით. ძვლის ტვინში წარმოქმნილი უჯრედები ცირკულირებდნენ და რქოვანა იყო მონიტორი. გამოიყენეს პროლიფერირებული უჯრედების ანტიგენები (PCNA), P63, vimentin და α -smooth muscle actin(α -SMA),

ხოლო იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით შეაფასეს უჯრედების პროლიფერაციისა და დიფერენციაციის უნარი. ერთი თვის შემდეგ ნახეს, რომ მეორე ჯგუფის ბოცვრებს ჰქონდათ საუკეთესო კლინიკური შედეგები. ამ ჯგუფის ბოცვრებში გაჩნდა კარგად ფორმირებული ნეოვასკულარიზაცია, რომელიც განვითარდა ტუტე არით გამოწვეული დამწვრობიდან მე-14 დღეს. ეს პროცესი დაემთხვა MSCs, PCNA, P63 და vimentin-ის მაქსიმუმის წარმოქმნას და ისინი მეორე ჯგუფის ექსპერიმენტულ ცხოველებში ხანგრძლივი დროის განმავლობაში იყვნენ ექსპრესირებულნი. მონიშნული MSCs დიფერენცირდნენ მიოფიბრობლასტებად α -SMA ექსპრესიით. ბოცვრების მე-3 და მე-4 ჯგუფში შეიმჩნეოდა უჯრედების შეყოვნებული, არასრული წარმოქმნა დარღვეული ნეოვასკულარიზაციით და შედეგად – რქოვანას ქრილობის შენელებული შეხორცება. ავტორების აზრით, რქოვანას განკურნებას ეხმარება MSCs-ის სისტემური ტრანსპლანტაცია, რომლის დროსაც მიმდინარეობს სისხლმბადი ღეროვანი უჯრედების დიფერენციაცია, პროლიფერაცია და სინერგიზაცია (Ye et al., 2006).

სხვა მკვლევრებმაც აჩვენეს, რომ რქოვანას დაზიანებული სტრომის აღსადგენად საუკეთესო საშუალებაა ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტირება. ასე მაგალითად, სტრომის აპოპტოზის დროს მუხრუჭდება მთელი რიგი უჯრედული პროცესები, ხოლო ძვლის ტვინის ტრანსპლანტირების შემდეგ ვითარდება უჯრედული ინფილტრატი, ხდება ნარჩენი კერატოციტების პროლიფერაცია და მიგრაცია, რის ხარჯ-

ზეც წარმოიქმნებიან მიოფიბრობლასტური უჯრედები. თანამედროვე კვლევებზე დაყრდნობით, მათ ივარაუდეს, რომ აპოპტოზით გამოწვეული ნაჭრილობევი სტრომის სრულ შეხორცებაში მთავარი როლი ენიჭება მოდულაციისა და საბოლოო ფუნქციების ჩართვას (Stewen E. Wilson et al., 2007). 2009 წელს ვილსონის ხელმძღვანელობით ჩატარებული გამოკვლევით დაადგინეს, რომ აპოპტოზის კერატოციტი ადრეული პასუხია ადამიანის ნაჭრილობევი რქოვანას ეპითელიუმზე (Renato Ambrosio Jr. et al., 2009). ავტორთა გარკვეულმა ჯგუფმა ვილსონის თაოსნობით მოგვცა მონაცემები იმის შესახებ, რომ PDGF (plated-derived growth factor) მნიშვნელოვანი მოდულატორია მიოფიბრობლასტების განვითარებისათვის ბოცვრის რქოვანაში (Harmeet Kaur et al., 2009). შემდგომი კვლევით მათ გაარკვიეს, რომ TGFβ1 (transforming growth factorβ1), IL-1 (interleukin-1) ბოცვრის მიოფიბრობლასტების სიცოცხლისუნარიანობაზე საწინააღმდეგო ზემოქმედება აქვთ, ხოლო რქოვანას ქრილობის შემდეგ განვითარებული შემღვრევა და მოდულაცია ურთიერთკავშირშია (Harmeet Kaur et al., 2009). მოგვიანებით ზემოთ დასახელებულ ავტორთა მიზანი გახდა, დაედგინათ, შესაძლებელია თუ არა ძვლისტვინოვანი წარმოშობის უჯრედების დიფერენცირება მიოფიბრობლასტებად. ამ საკითხის ზუსტად განსაზღვრა მოხდა SMA (alpha-smooth muscle actin)-ის ექსპრესიით, რომელიც რქოვანას სტრომაში კერატექტომიის არარეგულარული სხივური თერაპიის შედეგად წარმოიქმნება და რომლის რქოვანაში არსებობაც რქო-

ვანას სტრომის შემღვრევასთანაა დაკავშირებული. ექსპერი-
მენტისათვის გამოიყენეს თაგვის ქიმერები – C57BL/6J-GFP,
რომლებიც მიიღეს დონორი თაგვების ძვლის ტვინის ტრან-
სპლანტაციით. თაგვის ქიმერებში პროტეინის მწვანე ფლუ-
ორესცენცია GFP (green fluorescent protein) მათი შემცველი
ძვლისტვინოვანი წარმოშობის უჯრედებთან მიმართებით მა-
ღალი პროპორციით გაიზარდა. ამ კვლევით დაადგინეს, რომ
თაგვების მოცემულ მოდელში მიოფიბრობლასტების უმრავ-
ლესობა წარმოიქმნება ძვლისტვინოვანი ტიპის უჯრედებისა-
გან. შესაძლებელია, რომ ამ ცხოველებში ყველა მიოფიბრობ-
ლასტი განვითარებულიყო ძვლის ტვინის უჯრედებიდან მას
შემდეგ, რაც თაგვის ქიმერები ამ მეთოდით გამოიმუშავებდ-
ნენ არანაკლებ 60-95% ძვლისტვინოვანი ტიპის უჯრედები-
სა, მაგრამ შეუძლებელია 100%-იანი ქიმერიზაციის მიღწევა.
ამიტომ ეს მოდელი არ გამორიცხავს, მიოფიბრობლასტების
წარმოიქმნას რქოვანას კერატოციტებისა და ფიბრობლასტე-
ბისაგან (Flavia L. Barbosa et al., 2010). მათ მიერვე ჩატარებუ-
ლი სამუშაოს საფუძველზე აღმოჩნდა, რომ გარკვეული რა-
ოდენობა SMA (smooth muscle actin) + მიოფიბრობლასტები
თვითონ ახდენენ IL-1 α და IL-1 β პროდუცირებას. მეცნიერები
ვარაუდობენ, რომ მიოფიბრობლასტების სიცოცხლისუნარი-
ანობა შეიძლება აგრეთვე დარეგულირდეს აუტოკრინული
მექანიზმების საშუალებით (F. L. Barbosa et al., 2010).

როგორც განხილული ნაშრომებიდან ჩანს, ბოლო პერიოდ-
ში თვალის სხვადასხვა პათოლოგიების სამკურნალოდ „უჯრე-

დულ თერაპიას“ ფართოდ იყენებენ. ამ ტექნოლოგიით ხელმძღვანელობენ მსოფლიოს წამყვანი სახელმწიფოების თვალის კლინიკის სამედიცინო ცენტრები. განხილულ სამუშაოებთან შედარებით მათ მიერ განსხვავებული გამოკვლევებია ჩატარებული. კერძოდ, ასაკის მატების თანმდევია თვალის ბადურის პიგმენტური ეპითელური უჯრედების დაზიანება, რასაც მოჰყვება ყვითელი ხალის დეგენერაცია. ეს უკანასკნელი კი იწვევს სიბრმავეს. 2007 წელს მეცნიერთა ჯგუფმა კალიფორნიაში, ხოლო 2008 წელს მკვლევრებმა დიდ ბრიტანეთში ამ პათოლოგიის აღსაკვეთად მიმართეს „უჯრედულ თერაპიას“. კალიფორნიაში ცდები ჩაატარეს პიგმენტური რეტინიტით (თვალის ბადურის მემკვიდრეობითი დაავადება) დაავადებულ თაგვებზე. მათ ჯანმრთელი თაგვების ძვლის ტვინიდან მიღებული ღეროვანი უჯრედები შეუყვანეს პიგმენტური რეტინიტით დაავადებულ ახალშობილ თაგვებს, რის შემდეგაც ექსპერიმენტულ ცხოველებს დაუბრუნდათ მხედველობა. ავტორები იმედოვნებენ, რომ მკურნალობის ეს მეთოდი ასევე დაეხმარება ამ პათოლოგიით დაავადებულ ადამიანებს.

ლონდონში კი ემბრიონარული ღეროვანი უჯრედები გამოიყენეს რეტინალური პიგმენტური ეპითელური უჯრედების პატარა ნაკუწების ფორმირებისათვის. ეს უჯრედები გადანერგეს თვალში, სადაც ისინი ჩაენაცვლნენ დაზიანებულ უბნებს. ექსპერიმენტები ჩატარებულ იქნა ვირთაგვებზე და მათ აღუდგათ მხედველობა 2-3 კვირის შემდეგ.

2008 წ. ამერიკელმა მეცნიერებმა (აშშ-ის თვალის ეროვნული ინსტიტუტი) მოახერხეს სმენისა და მხედველობის დაბრუნება ღეროვანი უჯრედების მეშვეობით. მათ მხედველობის აღსადგენად გამოიყენეს ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები, ხოლო სმენის – ადამიანის ძვლის ტვინის უჯრედები.

წარმოდგენილი გამოკვლევები მიგვანიშნებენ შემდეგზე: როცა ადამიანის დაზიანებული რქოვანას აღსადგენად გამოიყენეს პლაცენტის ქსოვილი, ამნიოტური მემბრანა (აშშ, 2001), ხოლო შემდეგ – 3-5 კვირიანი აბორტული მასალა (რუსეთის ფედერაცია, 2005), ორივე შემთხვევაში პაციენტებში მოხდა მხედველობის გაუმჯობესება. საცდელ ცხოველებს კი მხედველობა დაუბრუნდათ გადანერგილი ემბრიონული ღეროვანი უჯრედებით (დიდი ბრიტანეთი, 2008; აშშ, 2008).

რაც შეეხება ძვლის ტვინის ღეროვან უჯრედებს, ისინი შეუყვანეს პიგმენტური რეტინიტით დაავადებულ თაგვებს და მათაც აღუდგათ მხედველობა (აშშ, 2007). მაგრამ განხილულ ნაშრომებში იშვიათად არის დაფიქსირებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტირება რქოვანას სტრომის დაზიანებისას და მოცემულ ვითარებაში კვლევების უმეტესობა ეხება რქოვანას ტრავმირებულ ეპითელიუმს და მისი მკურნალობის გზებს.

4. ნაშრომის მნიშვნელობა და მისი როლი ოფთალმოლოგიურ პრაქტიკაში

ჩვენი ნაშრომი აღსანიშნავია არა მხოლოდ იმიტომ, რომ დღემდე დაუდგენელია რქოვანას სტრომის რეგენერაციაში მონაწილე უჯრედების წყარო, არამედ იმიტომაც, რომ ამ სამუშაოს გაგრძელებით მოხდება ნაჭრილობევი რქოვანას ვადამდელი შეხორცება.

ჩატარებული კვლევების ანალიზის საფუძველზე ცნობილი გახდა, რომ პერფორირებული რქოვანას სტრომის რეგენერაციაში მონაწილე უჯრედების წყარო არის ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები. ვიცით რა ნაჭრილობევი რქოვანას აღდგენაში მონაწილე უჯრედების ბუნება, ჩვენი ვარაუდით დღესდღეობით დაზიანებული რქოვანას სწრაფი აღდგენის კარგი საშუალებაა ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტირება.

ეს ნაშრომი გაუადვილებს ოფთალმოლოგებს თვალის ნაჭრილობევი რქოვანას მკურნალობისათვის ოპტიმალური გზების შერჩევას. განსაკუთრებით იმ ექიმებს, რომლებიც მუშაობენ რქოვანას შეხორცებასა და მასში გაუმჭვირვალე ნაწიბურების წარმოქმნის აღკვეთაზე.

მიღებული შედეგები იძლევიან განსაზღვრულ პერსპექტივებს სამომავლოდაც. იმ უჯრედების წყაროს ცოდნა, რომლებიც ტროპიკულ-დამცველობით პროცესებს უზრუნველყოფენ, შეიძლება სასარგებლო იყოს პრაქტიკული მედიცინი-

სათვის, განსაკუთრებით ოფტალმოლოგებისთვის. კერძოდ, მედიკოსებმა ეს ცოდნა შეიძლება გამოიყენონ რქოვანას შეხორცების რეგულირებაში და აქედან გამომდინარე თვალის სხვადასხვა პათოლოგიების თავიდან აცილებაში.

აღნიშნული გამოკვლევა მნიშვნელოვანია როგორც ზოგადი ბიოლოგიური პრობლემების გადასაწყვეტად, ასევე ოფტალმოლოგიაში პრაქტიკული მიზნებისათვის. ეს მონაცემები არსებითია შემაერთებელი ქსოვილის ჰისტოგენეზის ზოგადი პრობლემების განხილვისათვის, აგრეთვე რქოვანას კერძო ჰისტოლოგიისა და მისი რეგენერაციის მექანიზმების დასადგენად. უფრო მეტიც, მიღებული შედეგები მიუთითებენ ზოგად ბიოლოგიურ საკითხებზედაც. ემბრიოგენეზში, გასტრულაციის დროს მიმდინარეობს უჯრედების საკმაოდ ძლიერი მიგრაცია. მოგვიანებით ასევე მნიშვნელოვან მიგრაციებს განიცდიან ნერვული სავარცხლის უჯრედები, რომლებიც ვრცელდებიან მთელ სხეულში და სხვა უჯრედებთან ერთად ახდენენ თვალის რიგი უჯრედული ტიპების ფორმირებას (Le Douarin, 1982; Sadaghiani, Thiebaud, 1987). ალბათ, სისხლის დინების დადგენით, მისი საშუალებით შეიძლება მოხდეს იმ უჯრედების მნიშვნელოვანი მიგრაციები, რომლებიც მონაწილეობენ როგორც რეპარაციულ, ასევე ნორმალური ონტოგენეზის პროცესებში. ბოლო პერიოდში გერმანელმა მეცნიერებმა აღმოაჩინეს ნერვული სავარცხლის წარმოშობის ლეროვანი უჯრედები სქესმწიფე murine-ს თვალის რქოვანაში. ამასთანავე ამ გამოკვლევებით მათ აჩვენეს, რომ

ეს უჯრედები იდენტურია იმ ლეროვანი უჯრედების მსგავსი უჯრედებისა, რომლებიც წარმოიქმნებიან თაგვების რქოვანას ლიმბში პოსტნატალური პერიოდის პირველ და მერვე დღეებს შორის. ამგვარად, მათ დაასკვნეს: MCCs-murine-ს რქოვანას ლეროვანი უჯრედები არიან murine-ს თვალის ზრდის ადრეულ პოსტნატალურ პერიოდში არსებული ლეროვანი უჯრედების მსგავსი უჯრედები (stem cell-like cells), რომლებიც, მკვლევართა ვარაუდით, ჩაერთვნენ რქოვანას განვითარების ადრეულ პოსტნატალურ პერიოდში (Caroline Brandl et al., 2009).

ვითვალისწინებთ რა ჩატარებული სამუშაოს მონაცემებს, ჩვენი სამომავლო მიზანია, მიღებული შედეგები შევაჯეროთ „უჯრედული თერაპიის“ თანამედროვე ტექნოლოგიებთან და მოვახდინოთ გარკვეული სიმძიმის დაზიანებული რქოვანას დაჩქარებული აღდგენა.

ცხადია, ნებისმიერი სახის პათოლოგიის ხანგრძლივობის შემცირება პრიორიტეტული იქნება ქვეყნის ეკონომიურ-სოციალური სფეროსთვის და მინიმუმადე დაიყვანს სამედიცინო ხარჯებს.

5. რეზიუმე

ძველის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მონაწილეობა პერფორირებული რქოვანას სტრომის რეგენერაციაში

დაზიანებული რქოვანას სტრომის რეგენერაცია შევისწავლეთ 1990 წელს. ლიტერატურული მონაცემები ცხადყოფენ, რომ ტრავმირებული რქოვანას სტრომის აღდგენა ხდება ფიბრობლასტების ხარჯზე. ეს უჯრედები დიდი ხანია ცნობილია და საკმაოდ დეტალურადაა აღწერილი ლიტერატურაში. სადაოა საკითხი მხოლოდ მათი წარმოშობის შესახებ. პოსტტრავმული რქოვანას სტრომის რეგენერაციის წყაროდღესდღეობით შესწავლის საგნად რჩება. უცნობია, სტრომის ახლად წარმოქმნა ადგილობრივი უჯრედების ხარჯზე ხდება, თუ ჰემატოგენური ბუნების ელემენტებისგან. აღნიშნული საკითხის გარკვევა გახდა ჩვენი სამუშაოს მიზანი.

რქოვანა წარმოადგენს თვალის საყრდენი შრის გამჭვირვალე, დაუცველ გარეთა ნაწილს, რომლის ტრავმები ძალიან ხშირია მისი თვალის წინა ზედაპირზე ტოპოგრაფიული მდებარეობის გამო. დაზიანებული რქოვანა რეგენერირდება, მაგრამ ამ პროცესს თან სდევს გვერდითი მოვლენები, რომელთა შორის მნიშვნელოვანია რქოვანას რეგენერაციის ხანგრძლივობა და აღდგენილი სტრომის გამჭვირვალობის ხარისხი. ეს საკითხი ჯერჯერობით არ არის გადაწყვეტილი და იგი საკმაოდ აქტუალურ პრობლემად რჩება.

რქოვანას სტრომის რეგენერაციაში მონაწილე უჯრედების განსაზღვრისათვის გამოვიყენეთ მორფოლოგიური, ავტორადიოგრაფიული და არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენტული კვლევის მეთოდები. კვლევის ობიექტები იყვნენ თეთრი სქესმწიფე თაგვები და ქსენოგენური რადიაციული ქიმერები. რადიოქიმერები მიღებულ იქნა დასხივებულ თაგვებში ვირთაგვას ძვლის ტვინის ტრანსპლანტირებით. აღნიშნული მეთოდების გამოყენება აუცილებელი იყო იმისათვის, რომ:

1. დაგვედგინა რქოვანას სტრომის აგებულების მორფოლოგიური ცვლილებები მექანიკური დაზიანების შემდეგ;
2. ^3H -თიმიდინის იმპულსური და გვიანი მონიშვნის ხერხით მიგველო მონაცემები რქოვანას სტრომის რეგენერაციაში მონაწილე უჯრედების წარმოქმნაზე, მათი წინამორბედი უჯრედების ლოკალიზაციაზე, პროლიფერაციულ პოტენციებზე და მათ შესაძლებელ მიგრაციაზე (Volkman, Gowans, 1965a,b);
2. არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენტული მეთოდით მოგვეხდინა იმ ფიბრობლასტების ბუნების იდენტიფიცირება, რომლებიც მონაწილეობენ ქსენოგენური (ვირთაგვა-თაგვი) რადიაციული ქიმერების რქოვანას სტრომის რეგენერაციაში.

ექსპერიმენტულ ცხოველებში რქოვანა დავაზიანეთ სტერილური საპრეპარაციო ნემსით. რქოვანას დაზიანება ხდებოდა ცენტრში და იგი პერფორირებული იყო ბროლამდე.

დაზიანების სხვადასხვა ვადებში თვალს ბროლისგან ვათავისუფლებდით და რქოვანას ვკვეთდით ლიმბის გასწვრივ.

მასალის დამუშავების მორფოლოგიური მეთოდი

მორფოლოგიური გამოკვლევებისათვის ნაოპერაციევი რქოვანები ფიქსირებული იყო 3,6,18 საათის და შემდეგ ყოველ 24 საათში ერთხელ 10 დღის ჩათვლით. აგრეთვე მოვამზადეთ 20 და 30 დღიანი ჰისტოლოგიური პრეპარატები. რქოვანები მოვათასეთ 10%-იან ნეიტრალურ ფორმლინში. ჰისტოლოგიური დამუშავების შემდეგ მასალა ჩავაყალიბეთ პარაფინში. პერპარატები შევლბეთ ჰემატოქსილინ-ეოზინში.

ავტორადიოგრაფიული მეთოდი

რქოვანას სტრომის უჯრედების პროლიფერაციული აქტივობის გამოსავლენად ცხოველების ერთი ჯგუფის, ცხოველის გ/წონაზე, მუცლის ღრუში შევიყვანეთ ^3H -თიმიდინი (ხვედრითი აქტივობით 52cu/mM) 2 μ cu დოზით მასალის ფიქსაციამდე 1 საათით ადრე – იმპულსური მონიშვნა. ცხოველების მეორე ჯგუფში კი ^3H -თიმიდინი შევიყვანეთ ოპერაციის დამთავრებისთანავე – გვიანი მონიშვნა. მასალა დავაფიქსირეთ ტრავმირებიდან 1,2,3,4,5,6,7,8,9, და 10 დღის შემდეგ.

კონტროლად ითვლებოდნენ არანაოპერაციევი თაგვები, რომლებშიც ^3H -თიმიდინი შეყვანილ იქნა იმავე ვადებში. მასალა დავაფიქსირეთ 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 დღეების შემდეგ.

მასალის ფიქსაცია, გატარება და ჩაყალიბება მოვახდინეთ ისევე, როგორც მორფოლოგიური გამოკვლევების დროს. დეპარაფინირებული ანათლები დავფარეთ „M“ ტიპის თხევადი ფოტოემულსიით. ანათლების ექსპონირება მიმდინარეობდა 8 კვირის განმავლობაში 4°C-ზე. გამჟღავნებისათვის გამოვიყენეთ გამამჟღავნებელი D-19 (მეთოლჰიდროქინონი ავტორადიოგრაფიისათვის). გამჟღავნებული ანათლები შევღებეთ ჰემატოქსილინიში მეცნიერ ყარაჩის მიხედვით (Роскин, Левинсон, 1957). პრეპარატებზე დავითვალეთ მონიშნული უჯრედების პროცენტულობა. მონიშნულად ითვლებოდა უჯრედები, რომელთა ბირთვები შეიცავდა არანაკლებ 5 ვერცხლის მარცვლისა. მხედველობაში ვიღებდით ³H-თიმიდინის გამოვლენის ინტენსივობას. უჯრედები დავყავით ინტენსიურ (15 მარცვალზე მეტი) და სუსტად მონიშნულ უჯრედებად (5-დან 15 მარცვლამდე). შედეგები დავამუშავეთ სტატისტიკურად.

რადიაციული ქიმერების მიღება

რადიაციული ქიმერების (ვირთაგვა-თაგვი) მიღებისას რეციპიენტებად გამოყენებულ იქნა C57BI/CBA ხაზის ჰიბრიდული თაგვები, წონით 20-24გრ, ხოლო დონორად Wistar-ის ხაზის ვირთაგვა, წონით 60-80გრ. რეციპიენტები დასხივებული იყო 8,3 გ/რ დოზით. 24 საათის შემდეგ მოახდინეს ვირთაგვას ძვლის ტვინის უჯრედების სუსპენზიის ტრანსპლანტირება დოზით 40×10^6 ბირთვშემცველი ელემენტებით ყოველ რე-

ციპინტზე. ასეთი სახით მიღებული ქიმერები გამოვიყენეთ ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციიდან 1 თვის შემდეგ. ამასთანავე აუცილებლად ვატარებდით ქიმეროზიმის ანალიზს. ქიმეროზიმის ანალიზის ჩასატარებლად ვირთაგვას ძვლის ტვინის უჯრედებისგან დავამზადეთ ქრომოსომული პრეპარატები ფორდის საყოველთაოდ მიღებული მეთოდით (Ford, 1966). ეს მეთოდი საშუალებას იძლევა იოლად და კარგად გამოვავლინოთ ვირთაგვას უჯრედული ელემენტები მათთვის დამახასიათებელი მეტაცენტრული ქრომოსომებით.

თაგვების მუცლის ღრუში ცხოველის წონის ყოველ 1 გრამზე შევიყვანეთ 0,3 მლ. 0,25%-იანი ვინბლასტინის ხსნარი. 1,5-2 საათის შემდეგ მოვახდინეთ ცხოველების ლიკვიდაცია. ყველა მანიპულაცია ჩავატარეთ სტერილურ პირობებში. ასეპტიკური წესების დაცვით თაგვებს ამოვკვეთეთ ლულისებრი (მენჯის) ძვლები და ისინი რბილი ქსოვილისგან გავათავისუფლეთ. შემდეგ მაკრატლით მოვაჭერით ორივე ეპიფიზის ზედა ნაწილი. ძვლის ერთ ბოლოში შევიყვანეთ შპრიცი, ძვლის თავისუფალი ბოლო კი მოვათავსეთ სინჯარაში, სადაც იყო ჰენკსის ხსნარზე დამზადებული და 37°C შემთბარი 199 არე. ჩაბერვითა და ამ არეს შეშვებით გავმოდევნეთ უჯრედები დიაფიზის ღრუდან. ძვლის ტვინი არეში მოხვდა ძეხვის ფორმით; სინჯარა შევანჯღღრიეთ, უჯრედები დავშალეთ, ჩავასხით ცენტრიფუგის სინჯარებში (აუცილებელია 7 წუთიანი გაწონასწორება ყოველი ცენტრიფუგირების წინ). ცენტრიფუგის ბრუნვის რაოდენობა 15 წუთში იყო 1000.

სითხე აკურატულად გადმოვლვარეთ. სინჯარაში არსებულ ნალექს დავასხით 0,5%-იანი KCl. შემდეგ სინჯარა შევანჯღღრით, დავაყოვნეთ 7 წუთი და ცენტრიფუგა 1000 ბრუნით 10 წუთი დავაბრუნეთ (7 წუთში აუცილებელია გაწონასწორება). სინჯარიდან ისევ გადმოვლვარეთ სითხე, ავიღეთ ფიქსატორი, სპირტ-ძმარმჟავა 3:1, 100° და 96°-იანი მეთილის სპირიტი. მაშინვე წვეთწვეთობით დავასხით ნალექს. ცენტრიფუგა კვლავ დავაბრუნეთ 10 წუთში 1000 ბრუნით (გავიმეორეთ 3-4-ჯერ).

გამოყენებული ფიქსატორი გადავლვარეთ. ნალექს მცირე რაოდენობით დავასხით ახალი ფიქსატორი და ნალექის მთლიანობა დავარღვიეთ პიპეტით. ქრომოსომების უკეთესად გასაფანტად, ნალექის წვეთი მოვათავსეთ ცივ სასაგნე მინაზე, რომელიც ინახებოდა საყინულეში. მინაზე დავაორთქლეთ ცივი ჰაერი, გავატარეთ სპირტქურის ალზე სპირტის ასაორთქლებლად. მინები გავაშრეთ, შემდეგ კი პრეპარატები შევლებეთ ერთ-ერთი გავრცელებული საღებავით, ტოლუიდინის ლურჯით და ჩავაყალიბეთ ბალზამში (Хрущов, 1976).

არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენტული მეთოდი

ქსენოგენური რადიაციული ქიმერების რქოვანას დაზიანებულ უბანში უჯრედების (დონორული თუ რეციპიენტული) ბუნების იდენტიფიკაცია მოვახდინეთ არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენტული მეთოდით და სპეციფიკური ანტიშრატის გამოყენებით ვირთავგვას ძვლის ტვინის უხსნადი ანტი-

გენების წინააღმდეგ ველერისა და კუნსის მეთოდით (Weller, Coons, 1954).

რქოვანა დავაფიქსირეთ 1,5 საათი კარნუას ხსნარში დაბალ ტემპერატურაზე. გავაუწყლოვანეთ და ჩავაყალიბეთ პარაფინში სენტ-მარის მეთოდით (Saint-Marie, 1962). ფლუორესცენციის უნარის მქონე ანტისხეულების არაპირდაპირი ბმის რეაქცია ჩავატარეთ 3-5 მიკრონის სისქის ანათლებზე, ხოლო პრეპარატების დეპარაფინიზაცია - $+4^{\circ}\text{C}$ -ზე, გავატარეთ თანმიმდევრულად ქსილოლის 3 ულუფაში, 2 ულუფა ეთანოლის 100° , შემდეგ დაბალი რიგის სპირტებში (96° , 80° , 70° , 60° , 45°), 3 ულუფა ბუფერულ ფიზიოლოგიურ ხსნარში $\text{pH}=7.2-7.4$, 10-10 წუთის განმავლობაში. რეაქცია მიმდინარეობდა დატენიანებულ კამერაში. ანათლები ინკუბირებული იყო ბოცვრის ანტივირთაგვული შრატით 60 წუთში ოთახის ტემპერატურაზე, შემდეგ ანათლები გავრეცხეთ გაცივებულ ბუფერულ ფიზიოლოგიურ ხსნარში და 60 წუთის განმავლობაში ანათლების ინკუბირება მოვახდინეთ ვირის სტანდარტული მალუმინესცირებელი შრატით ბოცვრის IgG წინააღმდეგ, რომელიც ფლუორესცენცის იზოტიოციანატით იყო მონიშნული. (ეს შრატი მიღეს რუსეთის მეცნიერებათა აკადემიის ნ. ფ. ჰამალეის სახელობის ეპიდემიოლოგიისა და მიკრობიოლოგიის ინსტიტუტში). ამის შემდეგ ანათლები 30 წუთი ირეცხებოდა ბუფერულ ფიზიოლოგიურ ხსნარში. ბოლოს მასალა ჩავაყალიბეთ გლიცერინ-ფოსფატურ ბუფერში (9:1). საფარი მინის კიდეები დავგმანეთ პარაფინით. რეაქციის ჩატარების

წინ ტიტრირების მეთოდით შეირჩა როგორც ბოცვრის ანტი-ვირთაგვული, ასევე მონიშნული სტანდარტული შრატების სამუშაო ნაზავი.

ნათების სპეციფიკურობა შევაფასეთ შემდეგ კონტროლებთან შედარებით: 1. მონიშნული შრატის გაწმენდის ხარისხის კონტროლი; 2. აუტოფლუორესცენცია; 3. რეაქცია ანათლებზე, რომლებიც ნამდვილად შეიცავენ საძიებელ ანტიგენს; 4. არასპეციფიკური ადსორბციის შემოწმება მაკროფაგებზე (თაგვებისა და ვირთაგვების პერიტონიალური ექსუდატის უჯრედები); 5. სამუშაო ანტიგენით სამუშაო შრატის განლევა.

შეღებვა ითვლებოდა სპეციფიკურად, როცა საკონტროლო პრეპარატებზე ნათება არ იყო.

მუშაობის პროცესში გამოყენებულ იქნა ლუმინესცენტური მიკროსკოპი MJ-2B ფაზოკონტრასტული მისადგმელით, ფილტრებით CCI 5-2, ΦC-1-4, B-C-8-2; იმუნოფლუორესცენტული ანალიზი ჩავატარეთ არეკლილ სინათლებზე. პრეპარატები გადავიღეთ ფირზე PΦ-3.

მორფოლოგიური გამოკვლევების შედეგებმა გვიჩვენეს, რომ თეთრი სქესმწიფე თაგვების რქოვანას პერფორირების შემდეგ დგება ანთების ექსუდატური პერიოდი; მას ენაცვლება პროლიფერაციის ფაზა, რის შედეგადაც ყალიბდება მკვრივუჯრედოვანი ინფილტრატი. დაზიანებიდან 3 საათის შემდეგ რქოვანას ცენტრალური ნაწილის ყველა შრეში ვერტიკალურად ჩაჭრილი კიდეების მქონე გამავალი ქრილობა

შეიმჩნევა. ამავე პერიოდში ლიმბის სისხლძარღვებიდან საწყისს იღებენ უჯრედული ქიმები, რომლებიც ქრილობისკენ მიემართებიან (სურ. 1,2).

ოპერაციიდან 24 საათის შემდეგ რქოვანას დაზიანებულ ნაწილში შეიმჩნევა უსტრუქტურო ნივთიერების გროვა, ალაგ-ალაგ ინფილტრირებული უჯრედებით. ზემოთ აღნიშნული ქიმები მხოლოდ 24 საათის შემდეგ აღწევენ ნაჭრილობევ უბანს. ქიმები იწყებენ ზრდას ლიმბის შიგნითა მხრიდან, სადაც გადის წრიული სისხლძარღვი (თვალის შიგნითა ნაწილების სისხლით მომარაგების საფუძველი). ქიმების შიგნით არის ღრუ, რომელშიც ურთიერთ მიმართ პარალელურად განლაგებული, გაწელილი უჯრედები ჩანს.

ოპერაციიდან მე-5 დღეს ქრილობა ეპითელიზებულია. ეპითელიუმს აქვს რქოვანას მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელიუმის ტიპური აგებულება. სტრომა ნაწილობრივ აღდგენილია, სადაც ძირითადი ნივთიერების მხოლოდ თხელი შრეა წარმოდგენილი. ქრილობის სივრცის დარჩენილი ნაწილი ინფილტრატითაა ამოვსებული (სურ. 3). პოსტოპერაციული პერიოდის 20 დღის შემდეგ რქოვანას სტრომა თითქმის აღდგენილია. მოგვიანებით, ოპერაციიდან 30-ე დღეს ინფილტრატი გაფაშარებულია, სტრომა მთლიანად აღდგენილია, ხოლო ქიმები თითქმის დაცლილია მისი შემადგენელი უჯრედებისაგან (სურ. 4).

ახალი სტრუქტურული ელემენტები, ქიმები, რომლებიც თვალის ლიმბიდან ქრილობის ინფილტრატამდეა გადაჭიმუ-

ლი, ჩვენი ვარაუდით, წარმოადგენენ მაგისტრალურ გზებს იმ ფიზიოლოგიური უჯრედების მიგრაციისათვის, რომლებიც მონაწილეობენ ტრავმირებული რქოვანას სტრომის აღდგენაში.

იმის დასადაგენად, თუ საიდან წარმოიშვებიან ქიმები და შესაბამისად რქოვანას სტრომის ახალი ნაწილები, ჩვენ გამოვიყენეთ რთული, მაგრამ არაერთმნიშვნელოვანი იმპულსური და გვიანი ^3H -თიმიდინით მონიშვნის ხერხი. ამ ხერხის არსი შემდეგში მდგომარეობს: შესასწავლ ქსოვილში დნმ-ის სინთეზში მონაწილე უჯრედების რიცხვის (იგულისხმება ის უჯრედები, რომლებიც 1 საათში ჩაერთავენ იზოტოპს, იმპულსური მონიშვნა) შედარება მოხდეს იმ მონიშნული უჯრედების რაოდენობასთან, რომლებიც ქსოვილში აღმოჩნდებიან იზოტოპის წინასწარი შეყვანის დროს – გვიანი მონიშვნა (Volkman, Gowans, 1965a,b).

^3H -თიმიდინის შეყვანამ გვიჩვენა, რომ ნორმაში მოინიშნენ მხოლოდ მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელიუმის უჯრედები, მაგრამ არც სტრომაში და არც რქოვანას ენდოთელიუმის უჯრედებში მონიშნული ბირთვები არ შეიმჩნეოდა როგორც იმპულსური, ასევე გვიანი მონიშვნისას.

ოპერაციიდან მე-2 დღეს მონიშნული უჯრედები აღინიშნებიან ინფილტრატში, რომელიც ავსებს ქრილობის ღრუს და ქიმებს.

ჩვენ მიერ მიღებული ავტორადიოგრაფიული გამოკვლევების შედეგები წარმოდგენილია ტაბულებში-1,2, საიდანაც

ჩანს, რომ იმპულსური მონიშვნის დროს როგორც ინფილტრარში, ასევე ქიმებში შეინიშნება მონიშნული უჯრედები დაბალ ინდექსით.

ეს პროცესი სტაბილურია იმდენად, რამდენადაც იგი შენარჩუნებულია მთელი ექსპერიმენტის განმავლობაში. იმპულსური მონიშვნის დროს აღინიშნება მხოლოდ ინტენსიურად მონიშნული უჯრედები. მათი ინტენსივობა ინფილტრატსა და ქიმებში თითქმის ერთნაირია და საშუალოდ შესაბამისად შეადგენს $23,1 \pm 2,4\%$ და $21,4 \pm 1,8\%$.

იმპულსური მონიშვნის დროს მიღებული მონაცემები მეტყველებენ სტრომის ადგილობრივი ფიბრობლასტების (ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედების) სუსტ პროლიფერაციაზე.

გვიანი მონიშვნის დროს წარმოდგენილია მონიშვნის მაღალი ინდექსი ინფილტრატში და ქიმებში და ამ დროს მონიშნული ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედების მაქსიმალური რაოდენობაა ტრავმიდან მე-3 და მე-4 დღეებში ინფილტრატში $33,1 \pm 3,6\%$; $31,2 \pm 3,4\%$ და მე-2, მე-3 დღეებში ქიმებში – $13,3 \pm 3,3\%$; $11,6 \pm 3,4\%$.

ოპერაციიდან მე-4 დღის შემდეგ მონიშნული უჯრედების რიცხვი მკვეთრად ეცემა როგორც ინფილტრატში, ასევე ქიმებში, რაც არ დაფიქსირებულა იმპულსური მონიშვნის შემთხვევაში.

რაც შეეხება ინტენსივობას, ის მაქსიმალური ოყო მე-3 დღეს ინფილტრატშიც და ქიმებშიც. შესაბამისად ინტენსი-

ვობამ ინფილტრატში შეადგინა $25,0 \pm 1,0\%$, ხოლო ჭიმებში – $21,0 \pm 2,4\%$ ვერცხლის მარცვალი ბირთვზე. მე-4 დღიდან 10 დღის ჩათვლით მიმდინარეობს მონიშნული უჯრედების ინტენსივობის თანდათანობითი შემცირება როგორც ინფილტრატში, ასევე ჭიმებში.

უნდა აღინიშნოს, რომ შედარებით გვიან ვადებში, მართალია, ერთეულ შემთხვევაში, მაგრამ მაინც გვხვდება ინტენსიურად მონიშნული უჯრედები ინფილტრატშიც და ჭიმებშიც. ასე მაგალითად, პოსტტრავმული პერიოდის მე-8 დღეს ინფილტრატში შეიმჩნევა უჯრედები $11,0 \pm 3,0\%$ ინტენსივობით, ხოლო ჭიმებში – $18,0 \pm 2,1\%$ ვერცხლის მარცვლით ბირთვზე.

ამგვარად, რქოვანას რეგენერაციის პოსტტრავმულ უბანში ^3H -თიმიდინით მონიშნულ უჯრედების რიცხვებს შორის არსებითი განსხვავებაა იზოტოპის გვიანი და იმპულსური შეყვანის დროს. კერძოდ, ახლად წარმოქმნილი ფიბრობლასტების (ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედები) მნიშვნელოვანი რაოდენობა, რომლებიც იზოტოპის შეყვანის დროს ^3H -თიმიდინს ჩაირთავენ რქოვანაზე ჭრილობის მიყენებისთანავე (გვიანი მონიშვნა), არ შეესაბამება სტრომის ადგილობრივი უჯრედების დაბალ პროლიფერაციულ შესაძლებლობებს (იმპულსური მონიშვნა) და არ შეიძლება აიხსნას მათი გამრავლებით.

მონიშნული უჯრედების რიცხვის სწრაფი შემცირება ცხადყოფს, რომ უჯრედულ ინფილტრატში ხდება უჯრედე-

ბის ინტენსიური ცვლა ახალი, ადრე მრავალჯერ დაყოფილი უჯრედების მიგრაციის ხარჯზე. მონიშვნის ისეთი განზავება, რომელიც არ რეგისტრირდება ავტორადიოგრაფიულად, არ შეიძლება აიხსნას ანთების უბნის უჯრედების დაყოფით. დასკვნას იმის თაობაზე, რომ ანთების უბანში ხდება უჯრედების მუდმივი ცვლა, ამყარებს გვიან ვადებში არსებული ინტენსიურად მონიშნული უჯრედების უმნიშვნელო ნაწილი, რომლის შესახებაც უკვე ვისაუბრეთ (სურ. 5,6).

გვიანი და იმპულსური მონიშვნის მონაცემებმა გვიჩვენა, რომ ინფილტრატში და ქიმებში გამოვლინდა არსებითი სხვაობა ბირთვების მონიშვნის ინტენსივობასა და მონიშნული უჯრედების ინდექსებს შორის. კერძოდ, გვიანი მონიშვნის დროს მონიშნული უჯრედების ინდექსი როგორც ინფილტრატში, ასევე ქიმებში საშუალოდ 3,5-ჯერ მეტია, ხოლო ბირთვების მონიშვნის ინტენსივობა ინფილტრატში საშუალოდ 2-ჯერ და ქიმებში 1,5-ჯერ ნაკლებია, ვიდრე იმპულსური მონიშვნის შემთხვევაში.

ეს მონაცემები დამაჯერებლად მეტყველებენ იმის შესახებ, რომ სტრომის რეგენერაციაში მონაწილე უჯრედების წინამორბედები არ წარმოიქმნებიან რქოვანას სტრომის უჯრედების გამრავლებით.

ის ფაქტი, რომ უჯრედები თვალის არეში ხვდებიან მონიშნული და მათი რაოდენობა ლიმბის სისხლძარღვებში ერთეულია, გვაფიქრებინებს, რომ დნმ-ის სინთეზში აქტიურად მონაწილე უჯრედების წყარო იმყოფება ლიმბის გარეთ. თუ

მხედველობაში მივიღებთ აგრეთვე იმ გარემოებასაც, რომ მონიშნული ფიბრობლასების მსგავსი უჯრედები არსებობენ მხოლოდ ახლად წარმოქმნილ სტრომაში და ახლად წარმოქმნილ სტრუქტურულ ელემენტებში, ჭიმებში, მაშინ, როცა მთელი ექსპერიმენტის განმავლობაში რქოვანას ინტაქტური სტრომისა და ტრავმირებული რქოვანას დაუზიანებელი ნაწილის სტრომის ფიბრობლასები არ მონიშნებიან, შეიძლება დავასკვნათ: რქოვანას რეგენერაციაში მონაწილე უჯრედთა წინამორბედები, რომლებიც ნაჭრილობევ რქოვანაში ქმნიან ინფილტრატს, ინტენსიურად მრავლდებიან რქოვანას საზღვრებს გარეთ, ხოლო შემდეგ სისხლის საშუალებით მიგრირებენ ანთების უბანში.

უჯრედული დიფერენცირების კვლევის ავტორადიოგრაფიულმა მეთოდმა არ მოგვცა იმისი საშუალება, რომ პირდაპირი გზით დაგვედგინა თეთრი სქესმწიფე თაგვების რქოვანას ექსპერიმენტული ჭრილობის ფიბრობლასების ჰისტოგენეზის წყაროს ლოკალიზაცია. ამ საკითხის გადასაწყვეტად დიდ შესაძლებლობებს იძლევა უჯრედების იდენტიფიკაციის იმუნოფლუორესცენტული მეთოდი, რომელიც დაფუძნებულია რადიაციულ ქიმერებში დონორისა და რეციპიენტის უჯრედების ანტიგენური განსხვავებების გამოვლენაზე.

რადიოქიმერებში სხეული (და რასაკვირველია რქოვანაც) არის თაგვის, ხოლო სისხლმბადი უჯრედები – ვირთაგვასი. ძვლის ტვინზე ანტისხეულების ზემოქმედებით სრულიად ზუსტად განვსაზღვრეთ თუ საიდან აღიძვრებიან ახლად

წარმოქმნილი სტრომისა და ქიმების უჯრედები. აქედან გამომდინარე, მოცემულ სამუშაოში ქსენოგენური (ვირთაგვა-თაგვი) რადიაციული ქიმერების გამოყენებამ მაფლუორეს-ცირებელი ანტისხეულების მეთოდთან ერთად, საშუალება მოგვცა დაგვედგინა იმ ფიბრობლასტების ბუნება, რომლებიც მონაწილეობენ ექსპერიმენტული ქრილობის შეხორცებაში.

5 დღიანი რადიაციული ქსენოგენური (ვირთაგვა-თაგვი) ქიმერების რქოვანას ახლად წარმოქმნილი შემაერთებელი ქსოვილის შესწავლისას დავადგინეთ, რომ ქრილობის ანთე-ბის უბანის უჯრედების უმეტესობა იძლევიან სპეციფიკურ ნათებას ვირთაგვას ძვლის ტვინის უჯრედების ანტიშრატიტ დამუშავებისას. დონორული უჯრედების ნათება შეიმჩნევა ყველა ზონაში: ეპითელიუმის მიმდებარე ნაწილსა და უფრო ღრმა შრეებში (სურ. 7).

ჩატარებულმა იმუნოფლუორესცენტულმა გამოკვლევამ გვიჩვენა, რომ ქრილობის შეხორცებისას ინფილტრატის ქსოვილში მიმდინარეობს დონორული ტიპის უჯრედების აქტიური შესახლება. დაზიანების უბნის ფიბრობლასტური უჯრედების უმეტესი ნაწილი სპეციფიკურად აკავშირებს ან-ტიშრატს ვირთაგვას ძვლის ტვინის უჯრედებთან. ანთების უბნის ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედების მიერ იმუნური შრატის დაკავშირებამ ტრანსპლანტირებული ძვლის ტვინის უჯრედებთან და მათმა სპეციფიკურმა ნათებამ დაამტკიცა ამ უჯრედული ელემენტების ძვლისტვინოვანი წარმოშობა.

კვლევის შედეგები

1. აღინიშნა ახალი სტრუქტურული ელემენტების, ჭიმების წარმოქმნა თვალის ლიმბიდან დაზიანებული რქოვანას უბნისაკენ.
2. პერფორირებული რქოვანას სრული ეპითელიზაცია მოხდა ოპერაციიდან მე-5 დღეს, ხოლო სტრომის სრული რეგენერაცია – 30-ე დღეს.
3. იმპულსური და გვიანი ^3H -თიმიდინით მონიშვნის ხერხის გამოყენებით დადგინდა, რომ რქოვანას სტრომის აღდგენაში მონაწილე უჯრედთა წინამორბედი უჯრედები ინტენსიურად მრავლდებიან რქოვანას შემაერთებელი ქსოვილის გარეთ.
4. არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენტული მეთოდისა დამოცემული სახეობისათვის სპეციფიკური ანტივირთაგვული შრატის გამოყენებით, რომელიც დაუკავშირდა ვირთაგვას (დონორული) ბუნების სისხლმზად უჯრედებს, ნაჩვენებ იქნა, რომ ფიბრობლასტები (ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედები), რომლებიც მონაწილეობენ ქსენოგენური (ვირთაგვა-თაგვი) რადიოქიმერების სტრომის აღდგენაში, წარმოიქმნებიან ძვლისტვინოვანი ტიპის სისხლმზადი ორგანოებიდან.

დასკვნა

რქოვანას დაზიანების დროს მისი შემადგენელი ნაწილების წარმოშობის წყაროები განსხვავებულია. ეპითელიუმი და

ენდოთელიუმი წარმოიქმნებიან რქოვანას შესაბამისი უჯრედული პლასტისაგან, რაც ადრეც იყო ცნობილი. სტრომოს თაობაზე აზრი განსხვავებულია. უმეტესად თვლიან, რომ იგი წარმოიქმნება საწყისი სტრომის ფიბრობლასტებისგან, დაზიანების უბნის ირგვლივ მათი მიგრაციით.

ჩვენ კი შევძელით მოგვეპოვებინა დამაჯერებელი შედეგები რქოვანას სტრომის რეგენერაციაში მონაწილე რიგი ფიბრობლასტების მსგავსი უჯრედების სისხლმბადი (დონორული) წარმოშობის შესახებ.

ამგვარად, დავადგინეთ, რომ პერფორირებული რქოვანას სტრომის რეგენერაცია მოხდა ძვლის ტვინის უჯრედების ხარჯზე. ეს მონაცემები არსებითია რქოვანას კერძო ჰისტოლოგიისა და მისი რეგენერაციული მექანიზმებისათვის, ასევე შემაერთებელი ქსოვილის ჰისტოგენეზის პრობლემების განსაზღვრისთვის. ამასთანავე ცნობილია, რომ ექსპერიმენტული ჭრილობის შეხორცება თავისთავად წარმოადგენს საკმაოდ მოსახერხებელ მოდელს შემაერთებელი ქსოვილის უჯრედული ელემენტების ჰისტოგენეზის საკითხების შესასწავლად. უჯრედები, რომლებიც მონაწილეობენ ჭრილობის შეხორცების პროცესში, მიეკუთვნებიან ნამდვილი ფიბრობლასტების კატეგორიას. ისინი კოლაგენის აქტიურ სინთეზს ახდენენ.

ჭრილობის შეხორცების პროცესების გამოკვლევა კოლაგენმაპროდუცირებელი ელემენტების წარმოშობის პრობლე-

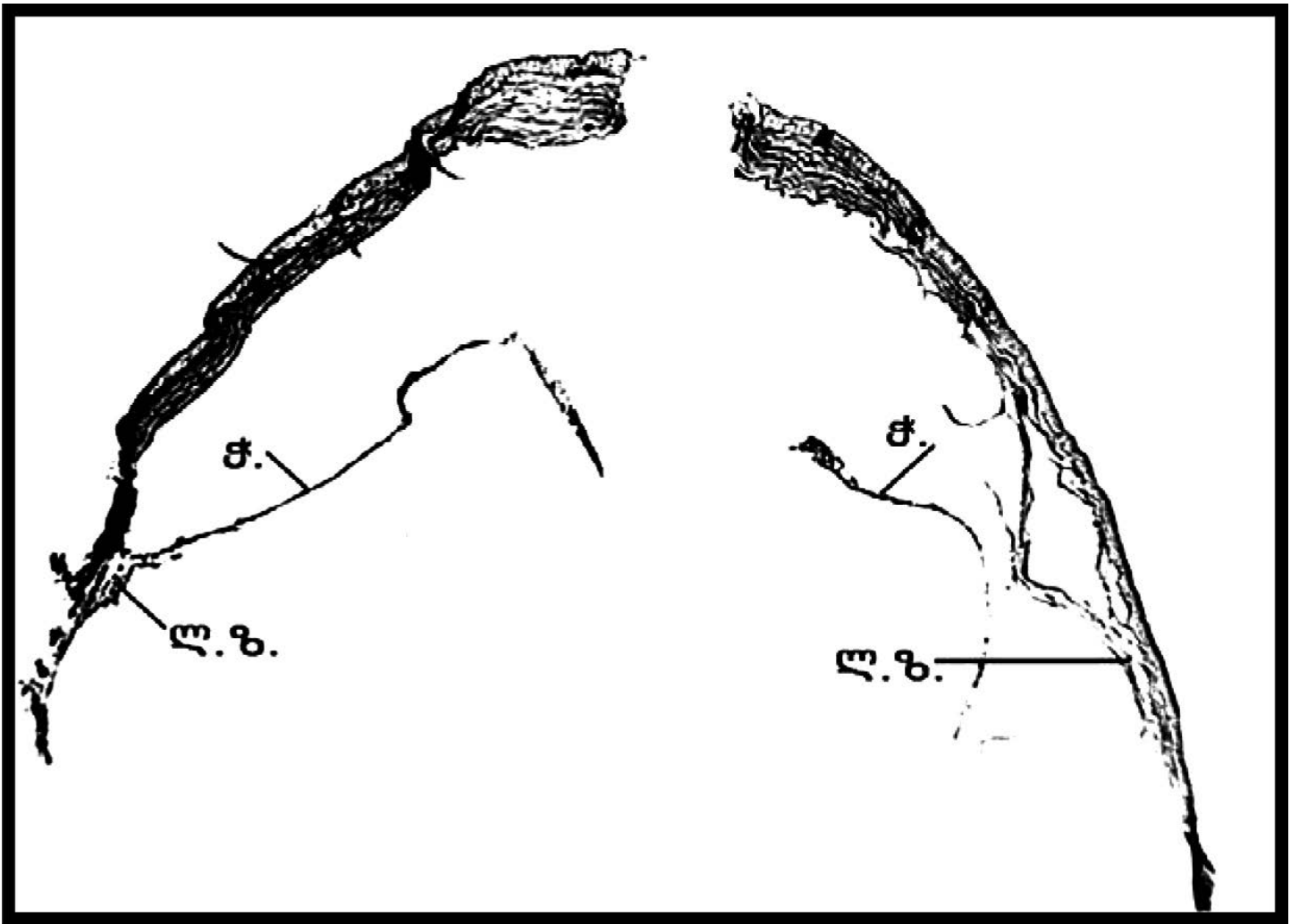
მების თვალსაზრისით ატარებს მნიშვნელოვან თეორიულ ხასიათს პოსტნატალურ ონტოგენეზში.

იმ უჯრედების წარმოშობის წყაროს ცოდნა, რომლებიც ტროპიკულ-დამცველობით პროცესებს უზრუნველყოფენ, შეიძლება სასარგებლო იყოს პრაქტიკული მედიცინისათვის, განსაკუთრებით კი ოფტალმოლოგებისათვის. კერძოდ, მედიკოსებმა ეს ცოდნა შეიძლება გამოიყენონ რქოვანას შეხორცების რეგულირებაში და აქედან გამომდინარე, თავიდან ავიცილოთ თვალის სხვასდასხვა პათოლოგია.

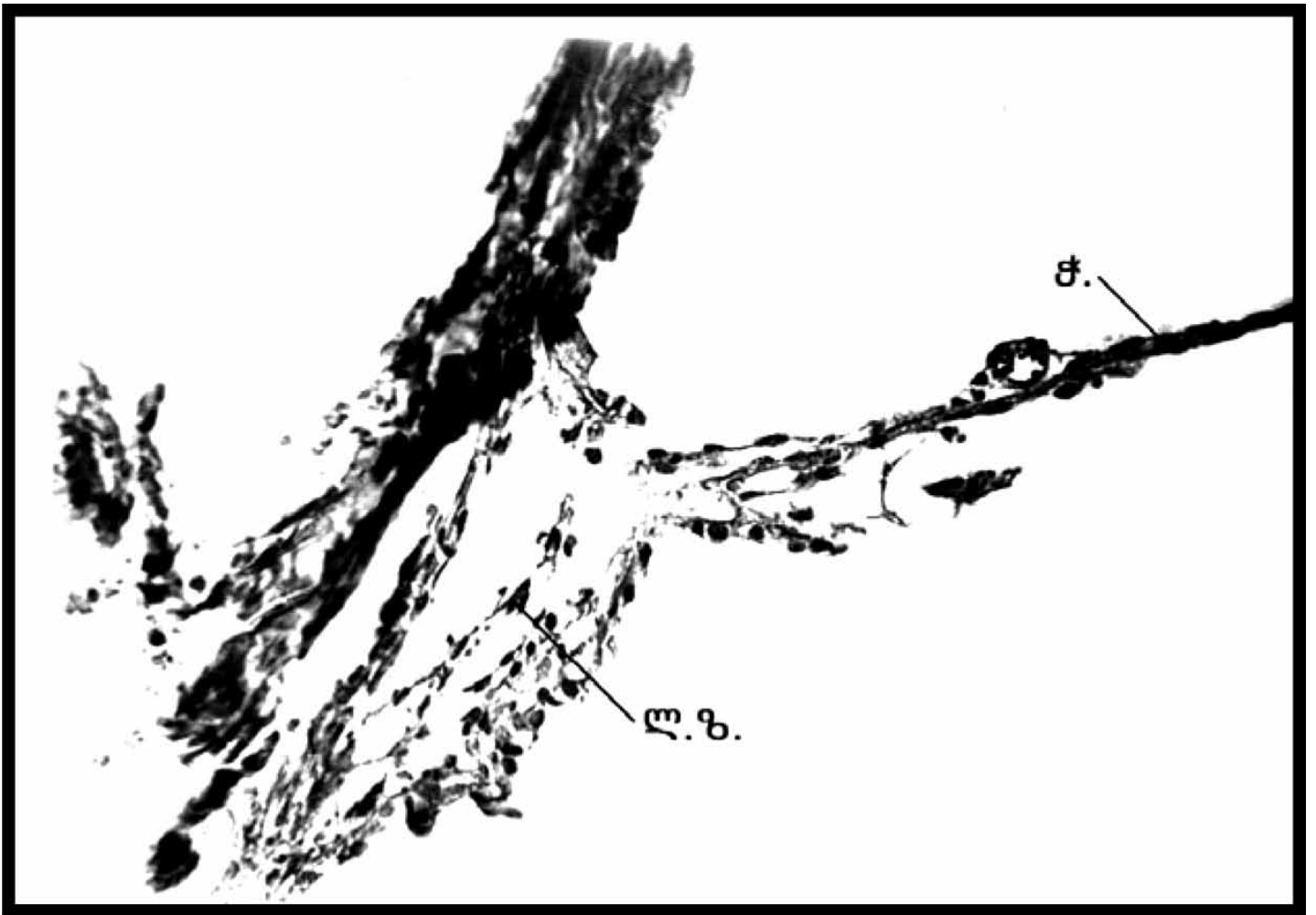
ვაჯამებთ რა ჩატარებული კვლევის მონაცემებს, უნდა აღვნიშნოთ, რომ ჩვენი მიზანია მიღებული შედეგები შევაჯეროთ „უჯრედული თერაპიის“ თანამედროვე ტექნოლოგიებთან და უზრუნველვყოთ ნაჭრილობევი რქოვანას დაჩქარებული შეხორცება.

ბუნებრივია, ნებისმიერი პათოლოგიის ხანგრძლივობის შემცირება პრიორიტეტული იქნება ქვეყნის ეკონომიკურ-სოციალური სფეროსთვის და გარკვეულ მინიმუმამდე დაიყვანს სამედიცინო ხარჯებს.

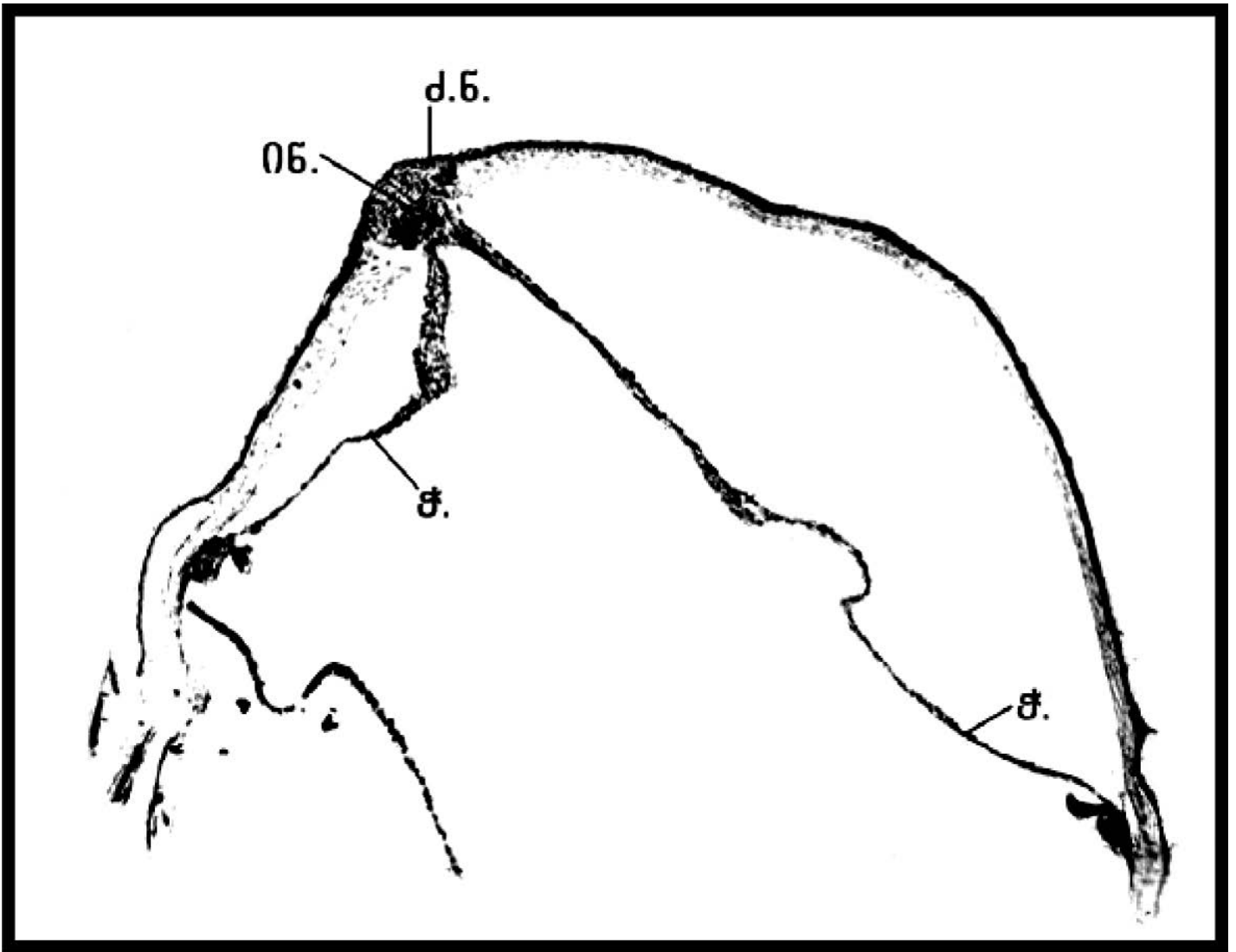
ჩვენ მიერ წარმოდგენილ ნაშრომზე 2002 წელს საქართველოს ინტელექტუალური საკუთრების ეროვნული ცენტრის „საქპატენტის“ მიერ გაცემულია საერთაშორისო სერტიფიკატი №147. ამასთანავე ამ სამუშაოს შედეგებით ხელმძღვანელობენ სტუდენტებთან ბიოლოგიის კურსის წაკითხვისას მოსკოვის მ.ვ. ლომონოსოვის სახელობის სახელმწიფო უნივერსიტეტში.



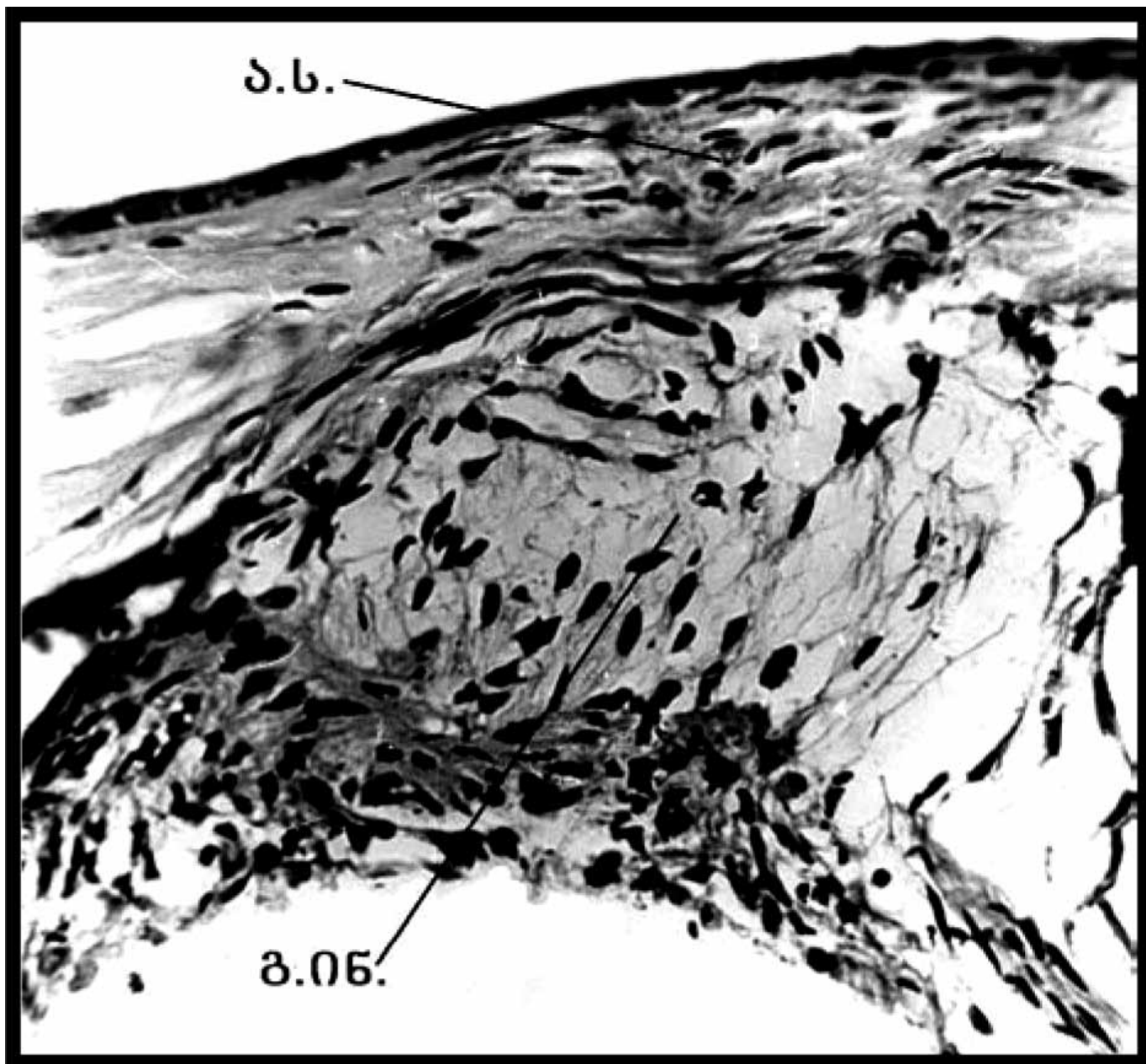
სურ. 1. თეთრი სქესმნიფა თაგვების რქოვანას განივი განაკვეთი. ჭიმის წარმოქმნა ლიმბის ზონაში ოპერაციიდან 18 საათის შემდეგ. ფიქს. 10% ფორმ., შელ. ჰემატ. – ეოზინით. გად. 2,5. ლ. ზ. – ლიმბის ზონა; ჭ – ჭიმი.



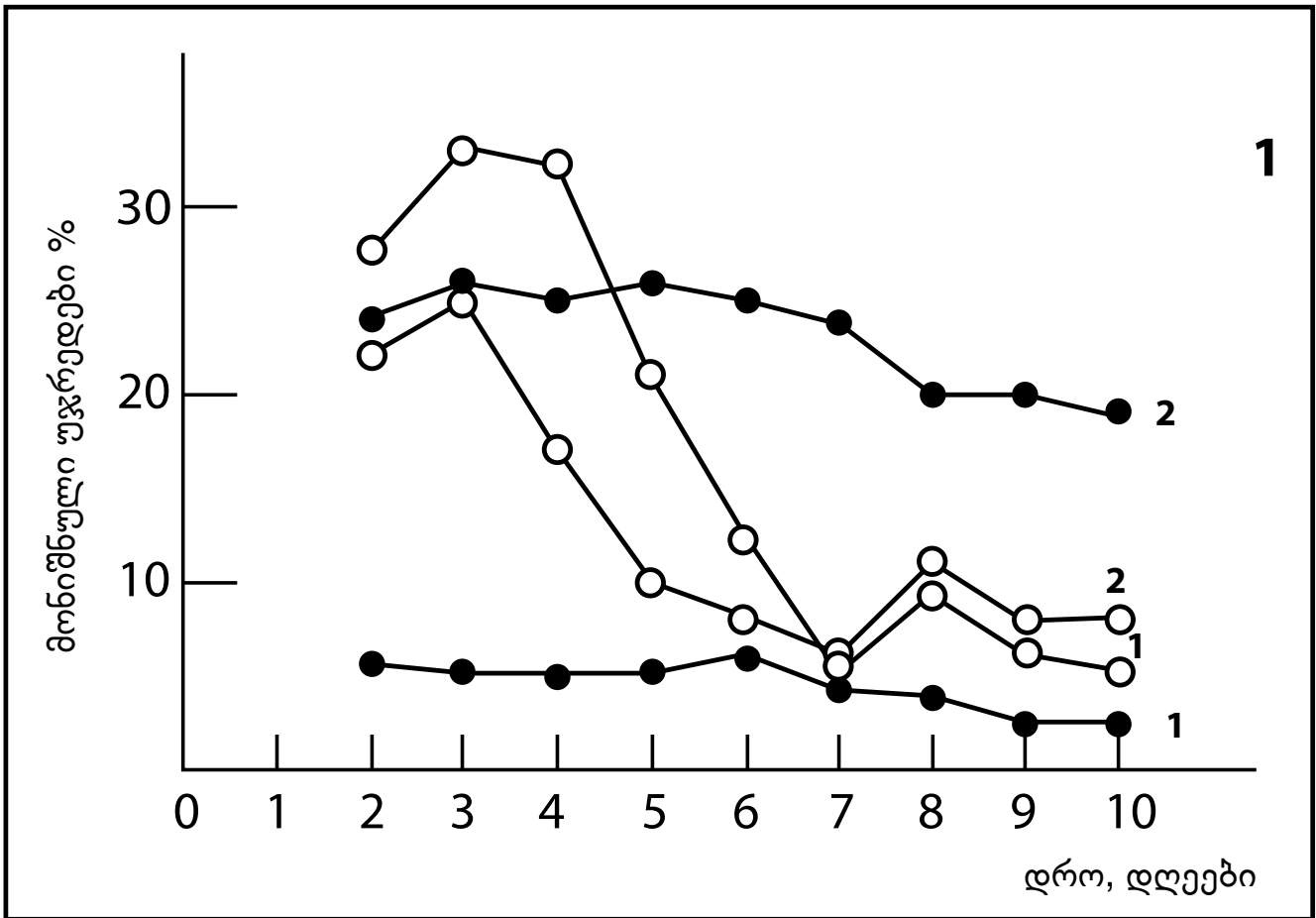
სურ. 2. თეთრი სქესმწიფე თაგვების რქოვანას განივი განაკვეთი. ჭიმის წარმოქმნა ლიმბის ზონაში ოპერაციიდან 18 საათის შემდეგ. ფიქს. 10% ფორმ., შელ. ჰემატ. – ეოზინით. გად. 40. ლ. ზ.-ლიმბის ზონა; ჭ – ჭიმი.



სურ. 3. თეთრი სქესმწიფე თაგვების რქოვანას განივი განაკვეთი. ძირითადი ნივთიერების თხელი ფენის წარმოქმნა. უჯრედული ინფილტრატი და ჭიმები, რომლებიც წარმოიქმნებიან ტრავმირებულ რქოვანაში. ინფილტრატი შეადგენს ჭრილობის დიდ ნაწილს. ინფილტრატიდან სხვადასხვა მხარეს მიემართებიან ჭიმები. ოპერაციიდან მე-5 დღე. ფიქს. 10% ფორმ., შელ. ჰემატ. – ეოზონით. გად. 2,5. d. ნ. – ძირითადი ნივთიერება; ინ. – ინფილტრატი; ჭ. – ჭიმები.



სურ. 4. თეთრი სქესმნიფე თაგვების რქოვანას განივი განაკვეთი. ახლადწარმოქმნილი სტრომა და გაფაშარებული ინფილტრატი. ოპერაციიდან 30-ე დღე. ფიქს. 10% ფორმ., შელ. ჰემატ. – ეოზონით. გად. 25. გ. ინ. – გაფაშარებული ინფილტრატი; ა. ს. – ახლადწარმოქმნილი სტრომა.

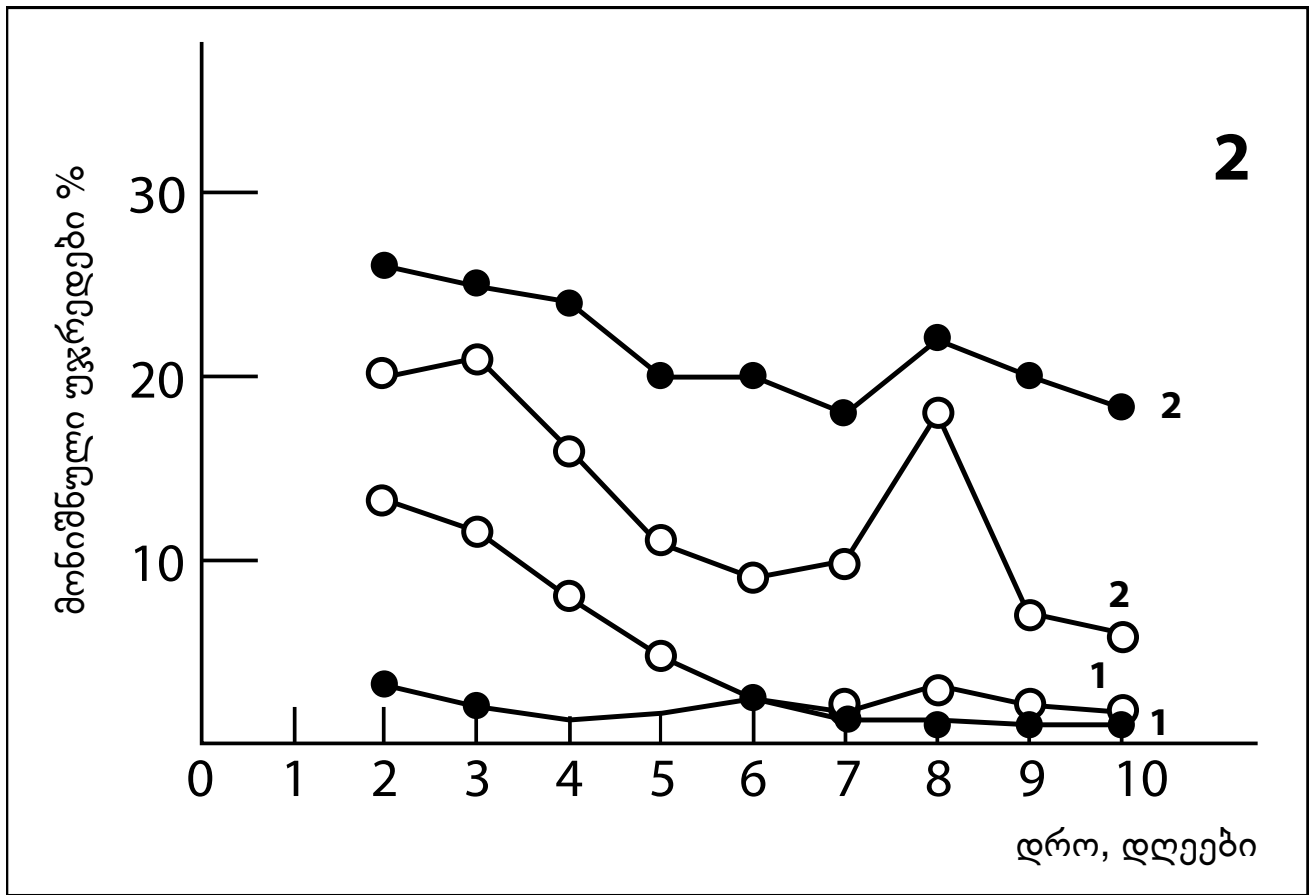


სურ. 5. თეთრი სქესმნიფე თაგვების ტრავმირებული რქოვანას ინფილტრატში მონიშნული უჯრედების რაოდენობა. აბსცისათა ღერძზე-ასეპტიკური ანთების დაწყების დრო, დღეები; ორდინატთა ღერძზე-მონიშნული უჯრედები %-ში.

³H თიმიდინი შეყვანილია ობიექტის ფიქსაციაშდე 1 საათით ადრე;

³H თიმიდინი შეყვანილია ობიექტის ტრავმირებასთან ერთად;

1. მონიშნული უჯრედების საერთო ინდექსი;
2. მონიშნული უჯრედების ინტენსივობისინდექსი.

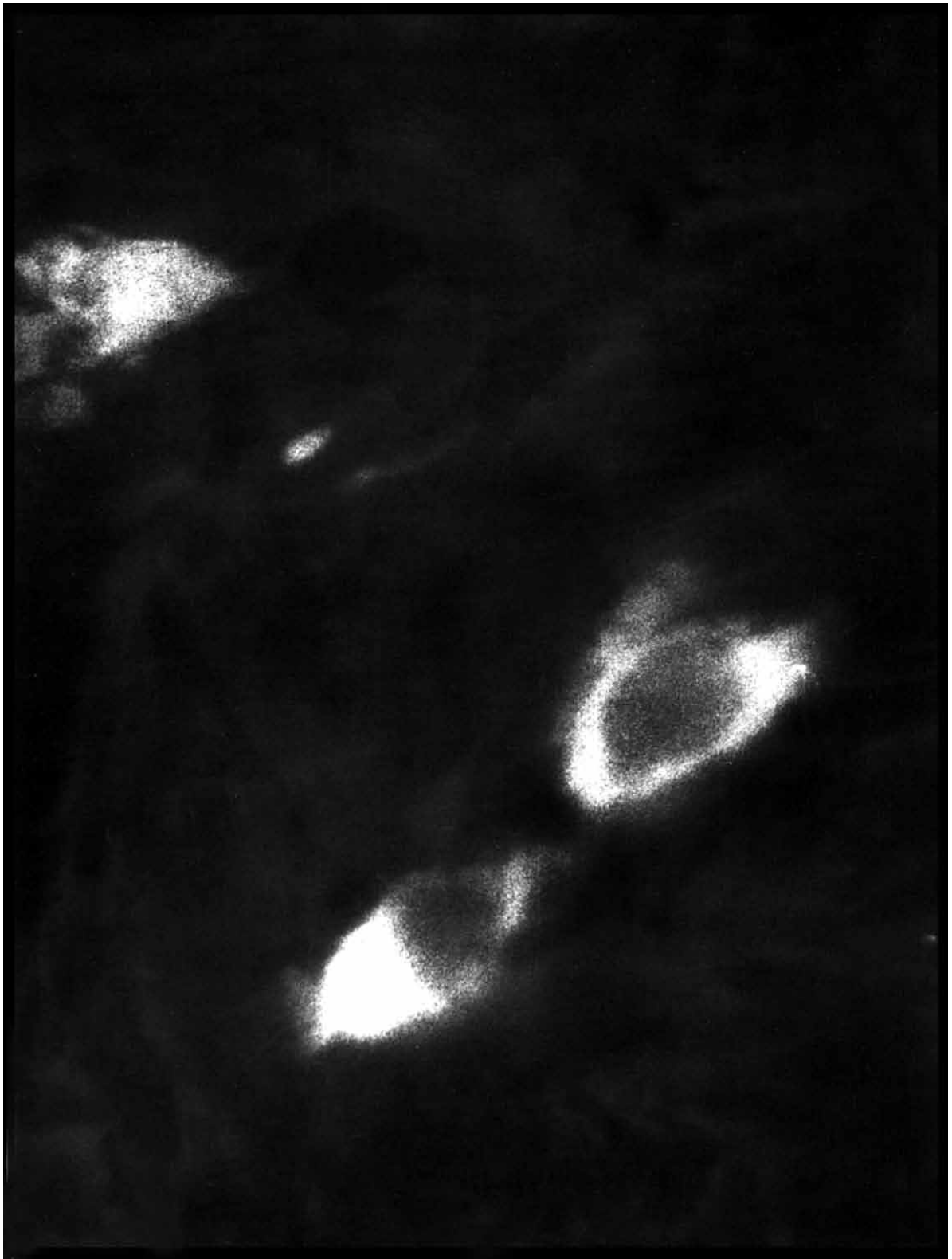


სურ.6. თეთრი სქესმნიფა თაგვების ტრავმირებული რქოვანას ჭიმაბში მონიშნული უჯრედების რაოდენობა. აბსცისათა ლერძე-ასაეპტიკური ანთების დაწყების დრო, დღეები; ორდინატთა ლერძე-მონიშნული უჯრედები %-ში.

^3H თიმიდინი შეყვანილია ობიექტის ფიქსაცია მდე 1 საათით ადრე;

^3H თიმიდინი შეყვანილია ობიექტის ტრავმირებასთან ერთად;

1. მონიშნული უჯრედების საერთო ინდექსი;
2. მონიშნული უჯრედების ინტენსივობის ინდექსი.



სურ. 7. დონორული წარმოშობის უჯრედები ქსენოგენები (ვირთაგვა-
თაგვი) რადიოქიმიკების რქოვანას ასეპტიკური ანთების კერა-
ში. ოპერაციიდან მე-5 დღე. იმუნოფლუორესცენცია. გად. 90
X 3,8.

**თეთრი, სქესმწიფე თაგვების რქოვანასუჯრედების
მონიშვნის საერთო ინდექსი და ამ უჯრედების
მონიშვნის ინტენსივობის ინდექსი ექსპერიმენტში
(იმპულსური მონიშვნა)**

ფიქსაციის ვადები	უჯრედების მონიშვნის საერთო ინდექსი ინფილტრატში	უჯრედების მონიშვნის საერთო ინდექსი ჭიმებში	მონიშვნის ინტენსივობის ინდექსი ინფილტრატში	მონიშვნის ინტენსივობის ინდექსი ჭიმებში
1	-	-	-	-
2	5,6 ± 1,7%	3,2 ± 0,8 %	24,0 ± 2,7%	26,0 ± 2,5%
3	5,1 ± 1,6%	2,1 ± 0,4%	26,0 ± 2,0%	25,0 ± 2,2%
4	5,0 ± 0,6%	1,4 ± 0,3%	25,0 ± 3,5%	24,0 ± 0,1%
5	5,2 ± 1,5%	1,7 ± 0,7 %	26,0 ± 2,0%	20,0 ± 2,7%
6	6,1 ± 1,1%	2,5 ± 0,1%	25, 0 ± 3,5%	20,0 ± 1,0%
7	4,4 ± 1,4%	1,6 ± 0,2 %	23,0 ± 2,6%	18,0 ± 1,5%
8	3,9 ± 0,1%	1,3 ± 0,2%	20,0 ± 1,3%	22,0 ± 3,4%
9	2,6 ± 0,1%	1,1 ± 0,4%	20,0 ± 3,0%	20,0 ± 2,0%
10	2,5 ± 0,5%	1,0 ± 0,1±	19,0 ± 1,0%	18,0 ± 1,0%

**თეთრი, სქესმწიფე თაგვების რქოვანას უჯრედების
მონიშვნის საერთო ინდექსი და ამ უჯრედების
მონიშვნის ინტენსივობის ინდექსი ექსპერიმენტში (გვიანი
მონიშვნა)**

ფიქსაციის ვალები	უჯრედების მონიშვნის საერთო ინდექსი ინფილტრატში	უჯრედების მონიშვნის საერთო ინდექსი ჭიმებში	მონიშვნის ინტენსივობის ინდექსი ინფილტრატში	მონიშვნის ინტენსივობის ინდექსი ჭიმებში
1	—	—	—	—
2	27,6 ± 1,7%	13,3 ± 3,3%	22,0 ± 1,7%	20,0 ± 1,4%
3	33,1 ± 3,6%	11,6 ± 3,4%	25,0 ± 1,0%	21,0 ± 2,4%
4	31,2 ± 3,4%	8,0 ± 1,8%	17,0 ± 1,0%	16,0 ± 2,0%
5	21,0 ± 1,2%	4,8 ± 1,6%	10,0 ± 0,5%	11,0 ± 2,0%
6	12,3 ± 3,1%	2,4 ± 0,4%	8,0 ± 0,7%	9,0 ± 1,9%
7	5,5 ± 0,7%	1,8 ± 0,1%	6,0 ± 1,0%	10,0 ± 1,0%
8	9,2 ± 2,3%	3,0 ± 0,1%	11,0 ± 3,0%	18,0 ± 2,1%
9	6,1 ± 0,1%	2,3 ± 0,8%	8,0 ± 1,5%	7,0 ± 0,5%
10	5,2 ± 1,0%	1,6 ± 0,3%	8,0 ± 1,4%	6,0 ± 0,1%

PARTICIPATION OF BONE MARROW STEM CELLS IN REGENERATION OF PERFORATED CORNEA RESUME

In 1990 y. we have studied the regeneration of injured corneal stroma. According to the literature data regeneration of injured corneal stroma occurs at the expense of fibroblasts. Those cells are well known and described in details; however, their origin remains an open question and the source of regeneration of injured corneal stroma is an important problem. It is not clear whether new formation of stroma happens at the expense of innate cells or elements of hematogenic nature. The goal of our work is to elucidate this question.

Cornea is a transparent, external part of supporting layer of the eye and is thus exposed often to traumas due to its topographic position on eye front surface. The injured cornea regenerates, but this process is accompanied by side effects, the duration of regeneration and the reduced transparency of regenerated corneal stroma being the most significant. To minimize these effects remains an important task.

To determine the origin of stroma cells involved in regenerating of the cornea we investigated white adult mice and xenogenic radiation chimeras by means of morphological, autoradiographic and indirect immunofluorescence methods. Radiation chimeras were obtained

by transplantation of rat bone marrow cells into the irradiated mice.

Usage of above said methods enables us:

1. to find out morphological changes of corneal stroma structure after mechanical damage;

2. to obtain data on the origin of cells regenerating corneal stroma, on localization, proliferation potential and migration capability of their precursor cells via pulse and late („eclipsed“ ^3H -thymidine labeling method (Volkman, Gowans 1965a,b).

3. to identify the nature of fibroblasts participating in regeneration of cornea stroma of xenogenic (rat-mouse) radiation chimeras by means of indirect immunofluorescence method.

Eye cornea of experimental animals was perforated in the centre by sterile preparative needle. At different time points after damage the lens was extracted and the cornea was cut along the limb.

Morphological investigations. For morphological investigations the operated corneas were fixed after 3, 6 and 18 hours and further after every day up to 10th day after operation. Moreover, material was obtained 20 and 30 days after surgery. Cornea was in fixed 10% neutral formalin and thereafter embedded in paraffin. Sections were stained with hematoxylin-eosin.

Autoradiographic method. For detection of proliferative activity of corneal stroma cells ^3H -thymidine (with specific activity of 52 cu/mM) with the dose of 2 μcu per gram of animal weight was injected into the abdominal cavity of operated animals (group I) 1 hour before

sacrificing the animals and fixation (pulse labeling). A second group of animals comprised mice that were injected with ^3H -thymidine just after operation (late labeling). The material was fixed 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 and 10 days after injury.

Nonoperated mice served as controls and they received thymidine injections according to the same protocol as the operated mice. Material was fixed 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 and 10 days after operation. Fixation and embedding of material was carried out in the same way as in case of morphological studies. De-embedding sections was covered with liquid photoemulsion of „M“ type. The sections were exposed for 8 weeks at 4°C , developed with developer D-19 (metolhydroquinonous for radioautography) and stained with hematoxilin according to Karachi (Roskin, Levinson, 1957). Percentage of labeled cells on preparations was calculated. Cells with at least 5 silver grains were considered as labeled. Taking into account intensity of the label cells were subdivided into intensively (more than 15 grains) and weakly (from 5 to 15 grains) labeled ones. The obtained results were treated statistically.

Radiation chimeras obtaining. To obtain radiation chimeras hybrid mice of C57B1/ CBA line with a body weight ranging between 20-24 g were used as a recipient and Wistar rats with a body weight ranging between 60-80 g served as a donor. The recipients were irradiated with 8.3 Gr dose and after 24 hours suspension of nucleus consisting elements of rat bone marrow cells was transplanted to

every recipient with the dose of 40×10^6 . The chimeras obtained were analyzed one month after bone marrow transplantation. At the same time analysis on chimerization was carried out. For chimerization analysis chromosomal preparations from rat bone marrow cells were prepared according to Ford (Ford, 1966). Using this technique it is possible to easily and reliably detect cellular elements of rats according to the presence of characteristic metacentric chromosomes in the chromosome set.

Mice were intraperitoneally administered 0.3 ml of 0.25% solution of vinblastin per 1 g of weight of an animal. After 1.5-2 hours animals were sacrificed. All manipulations were carried out in sterile conditions. Following the requirements of aseptics femoral tubular bones were withdrawn from mice and soft tissues separated from it. Then upper parts of both epiphyses were cut-off using scissors, in one of the ends of the bone the needle with syringe was inserted and free extremity of the bone was pulled down (sank) into the vial with heated to 37°C medium 199 on Hanks solution. Cells were washed off from the hollow of shaft of femur (diaphysis) by means of sucking and passing the medium through it. Bone marrow fell into the medium as a section of a sausage; the vial was shaken, cells separated, poured into centrifuge test tubes (prior to each centrifugation it is necessary to counterbalance the test tubes during 7 minutes). The samples were entrifuged for 15 minutes at 1000 rpm. Supernatant was carefully poured off. The sediment in the test tube was added by 0.5% KCl, than

shaken, allowed to stay for 7 minutes and centrifuged for 10 minutes at 1000 rpm (necessary to counterbalance the test tubes during 7 minutes). Supernatant was poured off again, the fixing agent-alcohol-acetic acid 3:1 was immediately drop by drop added to the sediment 100° and 96° methyl alcohol (methanol) can be applied as alcohol. Sediment with added alcohol was centrifuged again for 10 minutes at 1000 rpm (this procedure was repeated 3-4 times).

After last centrifugation the fixing agent was poured off, very small amount of fixing agent was carefully added again and the sediment was partitioned using the pipette. After this for the better segregation (scattering) of chromosomes drop of the suspension was applied to the cold glass plates (which were kept in the freezer), over which warm air was breathed out and passed over the burner flame in order to burn out alcohol. Glass plates were dried and then the samples were stained by the one of widely used staining agents toluidine blue and enclosed into balsam or other media (Khrushchov, 1976).

Indirect immunofluorescence method. Identification of cell nature (donor or recipient) in the area of destruction of cornea of xenogenic radiation chimeras was conducted by indirect immunofluorescence method using specific antiserum against insoluble antigens of rat bone marrow cells according to Weller and Coons (Weller, Coons, 1954). Cornea was fixed in the Carnoy's fluid in conditions of cold for 1.5 hours, dehydrated and moulded with paraffin according to the method by Saint-Marie (Saint-Marie, 1962). Reaction of

indirect binding of fluorescent antibodies was carried out on 3-5 mkm thick slices. The preparations were de-paraffinized at +4°C, consecutively passing through the series of 3 portions of xylol, then 2 portions of 100 °, then 96°, 80°, 70°,60° and 45° ethanol and 3 portions of buffered normal saline solution pH=7.2-7.4, during 10 minutes in each. Reaction was conducted in the wet chamber. Slices were incubated with rabbit anti-rat serum for 60 minutes, at room temperature and then washed with cooled buffered normal saline solution and incubated for 60 minutes with standard luminescent asinine serum, against the rabbit IgG, labeled with isothiocyanate of fluorescein, obtained from the N. Gamalei Institute of Epidemiology and Microbiology of the Russian Academy of Sciences. After this the slices were washed off with buffered normal saline solution for 30 minutes and then put into the mixtures of glycerin-phosphate buffer (9:1). Edges of cover glasses were sealed with paraffin. Prior to the reaction the working dilutions of both rabbit anti-rat serum and standard labeled serum were chosen using the method of titration.

Specificity of luminescence was estimated against the following controls: 1)control of the quality of purification of labeled serum; 2) autofluorescence; 3)reaction on slices, which certainly contain the sought antigen; 4)checking of nonspecific adsorption on macrophages (cells of peritoneal exudate of mice and rats); 5)exhaustion of working serum by the working antigen.

Staining was assumed to be specific in case of absence of luminescence on control preparations.

Experiments were carried out using the luminescent microscope МЛ-2Б quipped with phase-contrast add-on device and filters CCI 5-2, ФС-1-4, Б-С-8-2.

Immune fluorescent analysis was performed using the reflected light. Preparations were photographed on the film РФ-3.

Data of morphological studies showed that full-thickness perforating injury of white adult mouse cornea is followed by the exudative period of inflammation, which changes to the proliferative phase, during which dense cellular infiltrates are formed. 3 hours after injury the wound with dissected vertically edges passes across all layers in the central part of cornea. At the same time stretches of cells directed towards wound move off the limb vessels (Fig.1; Fig.2.)

24 hours after injury unstructured material accumulates here and there is intermingled with cells in the damaged area of cornea. Above mentioned stretches reach injured area only after a day. The stretches begin to grow from the inner side of limb, where circular blood vessel is located which is the basis of blood supplying of inner eye parts. There is a cavity within the stretches, where stretches cells arranged in parallel.

5 days after injury the wound is entirely covered by epithelial cells . The epithelium has a typical structure of multilayer plane epithelium of a cornea. Stroma is not regenerated yet, only a thin layer of a basic

material occur. The rest of the wound cavity is filled with the infiltrate (Fig. 3.).

At 20th day after injury the corneal stroma is almost recovered. Later, at 30th day the infiltrate is loosened, stroma is entirely (Fig.4) regenerated and stretches are devastated.

New structural elements, stretches extended from eye limb up to wound infiltrate are likely the main paths of migration of fibroblast-like cells, which take part in regeneration of injured corneal stroma.

To determine the origin of the stretches and the corneal stroma we applied an autoradiographic method using pulse and late ³H-thymidine labeling. This method allows us to compare the number of cells synthesizing DNA in studied tissue, i.e. inserting labeled precursor of DNA in 1 hour (pulse labeling) with the number of labeled cells observed in a tissue in case of preliminary insertion of an isotope (late labeling) (Volkman, Gowans, 1965a,b). ³H-thymidine insertion has shown that in norm only cells of multilayer plane epithelium are labeled, but nuclear labeling is not observed in the stroma or in the cells of endothelium of cornea both at pulse and late labeling.

At the second day after operation labeled cells are detected in the infiltrate filling wound cavity and in stretches.

Results of autoradiographic investigations are given in Tables 1 and 2. It is seen from the data obtained that at pulse labeling indices of cell labeling are low both in the infiltrate and stretches. This process

is stable as it is almost preserved during the whole experiment. At pulse labeling only intensively labeled cells are observed; their intensities in the infiltrate and stretches are almost equal and make up in average $23.1 \pm 2.4\%$ and $21.4 \pm 1.8\%$, respectively.

Data obtained at pulse labeling indicate the weak proliferation of innate stromal fibroblasts (fibroblast-like cells).

At late labeling high indices of labeling are recorded in the infiltrate and stretches. At late labeling maximal number of labeled fibroblast-like cells are observed at 3rd and 4th days after injuring in the infiltrate $33.1 \pm 3.6\%$; $31.2 \pm 3.4\%$ and at 2nd and 3rd days in the stretches $13.3 \pm 3.3\%$; $11.6 \pm 3.4\%$. 4 days after operation the number of labeled cells is reduced rapidly both in the infiltrate and stretches, which is not revealed at pulse labeling.

The labeling intensity is maximal at 3rd day in the infiltrate and stretches and equals to $25.0 \pm 1.0\%$ and $21.0 \pm 2.4\%$ silver grains per nucleus, correspondingly. From 4th day to 10th day gradual reduction of cell labeling occurs in the infiltrate as well as in stretches.

It should be noted that at the later time points, single but intensively labeled cells are also seen both in the infiltrate and stretches. At the 8th day after operation cells with intensity of $11.3 \pm 3.0\%$ and $18.0 \pm 2.1\%$ grains per nucleus occur in the infiltrate and stretches, respectively.

Thus, in postoperative regeneration area of cornea significant difference between the numbers of cells labeled with ³H-thymidine at pulse and late labeling is observed. Namely, a great number of the

new-formed stromal fibroblasts, which include ³H-thymidine just at the moment of cornea injury (late labeling) do not correspond to low proliferative potential of innate stromal cells (pulse labeling) and can not be explained by their multiplication.

Rapid reduction of the number of labeled cells may suggest that an intense exchange occurs in the cellular infiltrate at the expense of migration of new, multiply fission cells. Dilution of a label to that level, which is not registered autoradiographically, could not be explained by cell fission in the inflammatory area. Conclusion about permanent proceeded exchange of cells in inflammatory area is confirmed by the data about insignificant percentage of intensively labeled cells in the infiltrate and stretches at the later stages of observations (Fig.5; Fig.6.).

Results of autoradiographic investigations have shown that at the pulse and late labeling essential distinctions between intensity of nucleus labeling and indices of cell labeling occur in the infiltrate and stretches. Hence, at late labeling the indices of labeled cells both in infiltrate and stretches are on average 3.5 times higher, but the intensities of labeling are on average 2 times in infiltrate and 1.5 times in stretches lower than at pulse labeling.

Those autoradiographic data clearly indicate that precursors of cells involved in regeneration of the cornea do not via multiplication of corneal stroma cells.

The fact that cells getting into eye are already labeled and these labeled cells **in limb blood vessels are single**, we can consider that **the source of cells actively synthesizing DNA occur out of a limb**. Taking also into consideration that labeled fibroblast-like cells are found only in new-formed stroma, while fibroblasts of stroma of intact cornea and fibroblasts of stroma of intact parts of injured cornea are not labeled during the whole experiment, we can conclude that precursors of cells forming infiltrate in the injured cornea multiply intensively beyond the borders of damaged area and then migrate into the inflammatory area.

Thus, autoradiographic method does not enable us to establish directly the source of cells origin regenerating stroma. This problem is solved by the immunofluorescent method which allows cell identification on the basis of antigenic differences between donor and recipient cells in radiation chimeras (Weller, Coons, 1954; Saint-Marie, 1962). In radiation chimeras the body (cornea) was of mouse, and blood-forming cells of rat. Using antibodies against bone marrow of rats we can quite precisely determine the origin of the cells in newly formed area of stroma and stretch. Hence, the usage of xenogenic (rat-mouse) chimeras along with the method of fluorescent antibodies helps to identify the nature of those fibroblasts, which take part in experimental wound healing.

While studying the neogenic connective tissue of the eye cornea of xenogenic (rat-mouse) radiation chimeras we have established that

the majority of cells in the inflammatory area of 5-day wound of radiation chimeras give a specific radiance at the treatment of rat bone marrow cells with antiserum. Specific radiance of donor cells is observed in all layers of the wound: in deeper layers and in adjacent to the epithelium area as well (Fig. 7.).

Thus, at mechanical injury of cornea the infiltrate is formed, the predominant cells of which are bone marrow-derived cells.

Conducted immunofluorescent research has shown that at wound healing active immigration of cells of donor type in the infiltrate tissue happens. The majority of fibroblast-like cells of injured area are specifically labeled with an antiserum rat bone marrow cells. These immunofluorescent results show that the majority of **fibroblast-like cells in the inflammatory area represent transplanted bone marrow cells.**

Results of Investigations

1. Formation of the new structural elements, stretches from the limb towards the area of injured cornea is observed.

2. Entire epithelization of perforating wound of cornea occurs 5 days after injury; entire regeneration of the stroma is observed 30 days after.

3. Using the method of pulse and late ^3H -thymidine labeling it was established that precursors of cells of regenerating corneal stroma are reproduced intensively outside the connective tissue of cornea.

4. By indirect immunofluorescence method with a specific antiserum against blood-forming cells of rat (donor) showed that fibroblasts (fibroblast-like cells) which are involved in regeneration of the corneal stroma of xenogenic (rat-mouse) radiation chimeras originated from blood-formation organs of bone marrow type.

Conclusion

After injury, the cornea may regenerate from various sources. Newly formed epithelium and endothelium originate from corresponding layers; however the source of regenerating stroma has not yet been clearly proven. Basically it was considered that regenerating stroma is formed at the expense of fibroblasts of initial stroma migrating towards an area of injury.

We have obtained clear results on blood-forming (donor) origin of fibroblast-like cells regenerating corneal stroma. Thus, the regeneration of injured cornea happens at the expense of bone marrow stem cells. Those results are significant with regard to the histology of the cornea, the mechanisms of its regeneration and histogenesis of its connective tissue. It is known that wound healing after experimental injury represents a rather convenient model to study the problems of histogenesis of cellular elements of connective tissue. The cells taking part in the process of wound healing are considered to belong to the category of authentic fibroblasts actively synthesizing a collagen. On the one hand, investigations of the processes of wound healing provide results on the origin of collagen-producing elements in postnatal ontogenesis. On the other hand, studies on the mechanisms of differentiation of wound fibroblasts is of high practical relevance, as they may help has physicians to find optimal ways of wound treatment.

Knowledge of the source of origin of cells providing protective processes should be profitable for practical medicine, and especially for ophthalmologists. Identification of the source of cells participating in corneal stroma regeneration will provide a better understanding of the regulation of cornea healing and may help to prevent formation of opaque scars. Our results provide the basis for the development of modern technologies such as „cell therapy“ and may in the long run help to establish therapies for accelerated regeneration of injured cornea.

It is clear that reduction of duration of any kind of pathology should be profitable for economical and social spheres of a country and should minimize expenses of medical treatment.

In 2002 National Center of Intellectual Property of Georgia „Saqpatenti“ had issued an international certification N147. The results of the given work are included in the specialized course of Biological Faculty of Moscow State University.

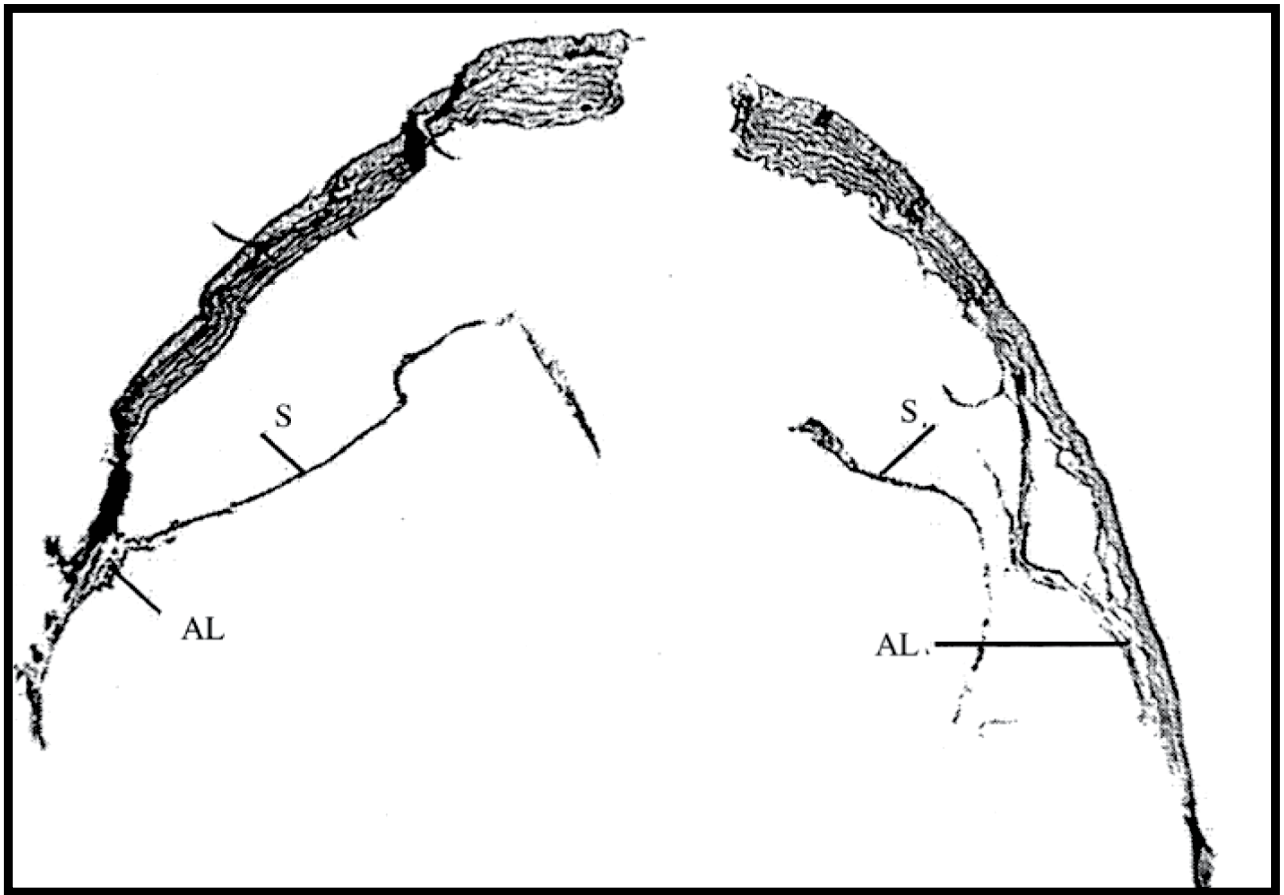


Fig. 1:Cross-section of adult white mice cornea. 18 hours after operation. The formation of stretches (S) in the limb area (AL). H. a. E. staining, magnification: 2,5X.

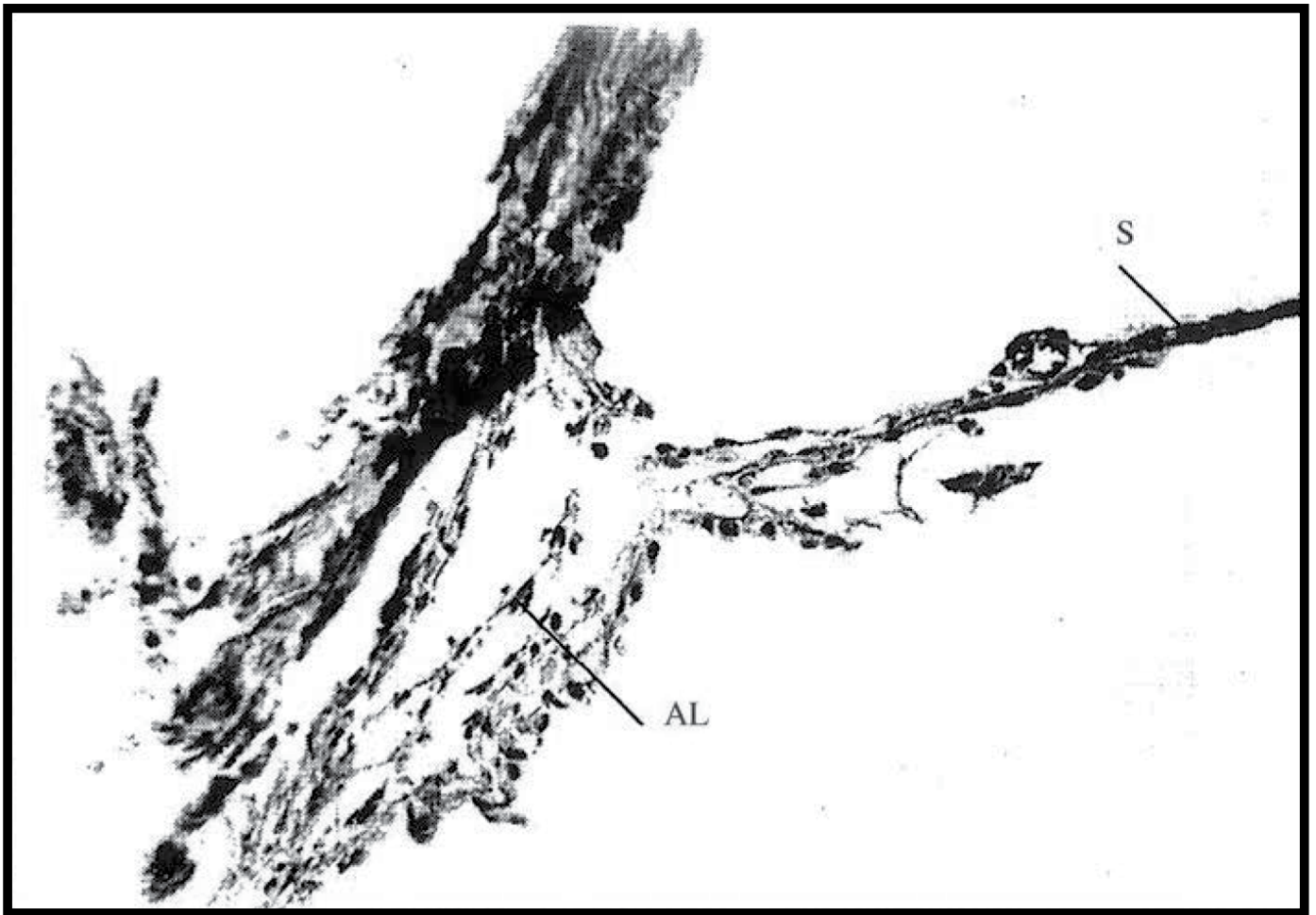


Fig. 2: Cross-section of adult white mice cornea 18 after operation. H.a.E. staining, magnification: 40X.

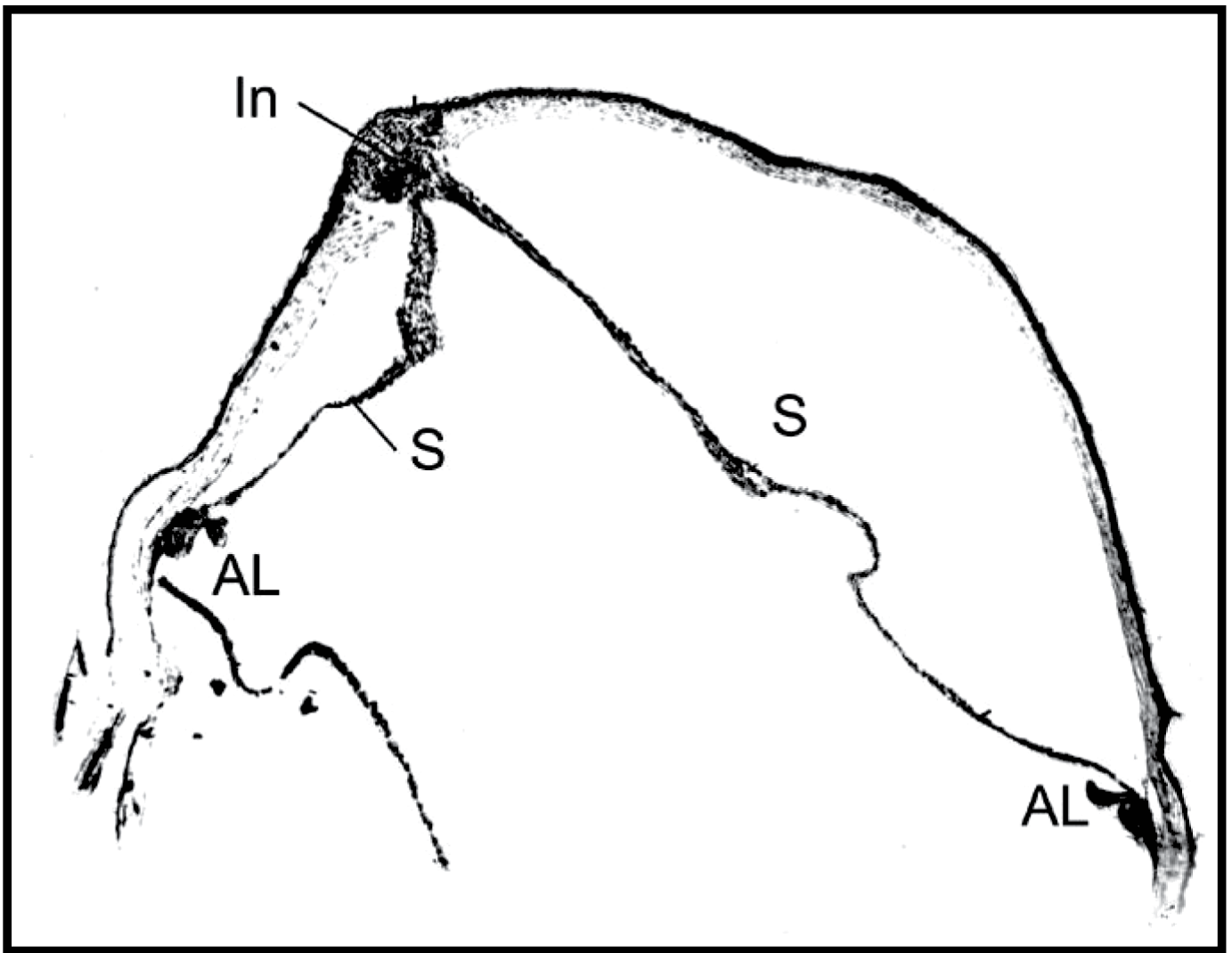


Fig. 3: Cross-section of adult white mice cornea. 5 days after operation. Cellular infiltrate and the stretches formed in traumatic cornea. Infiltrate (In) takes up the most part of wound; the stretches (S) go to the infiltrate from the limbal area (AL). H.a.E. staining, magnification: 25 x.

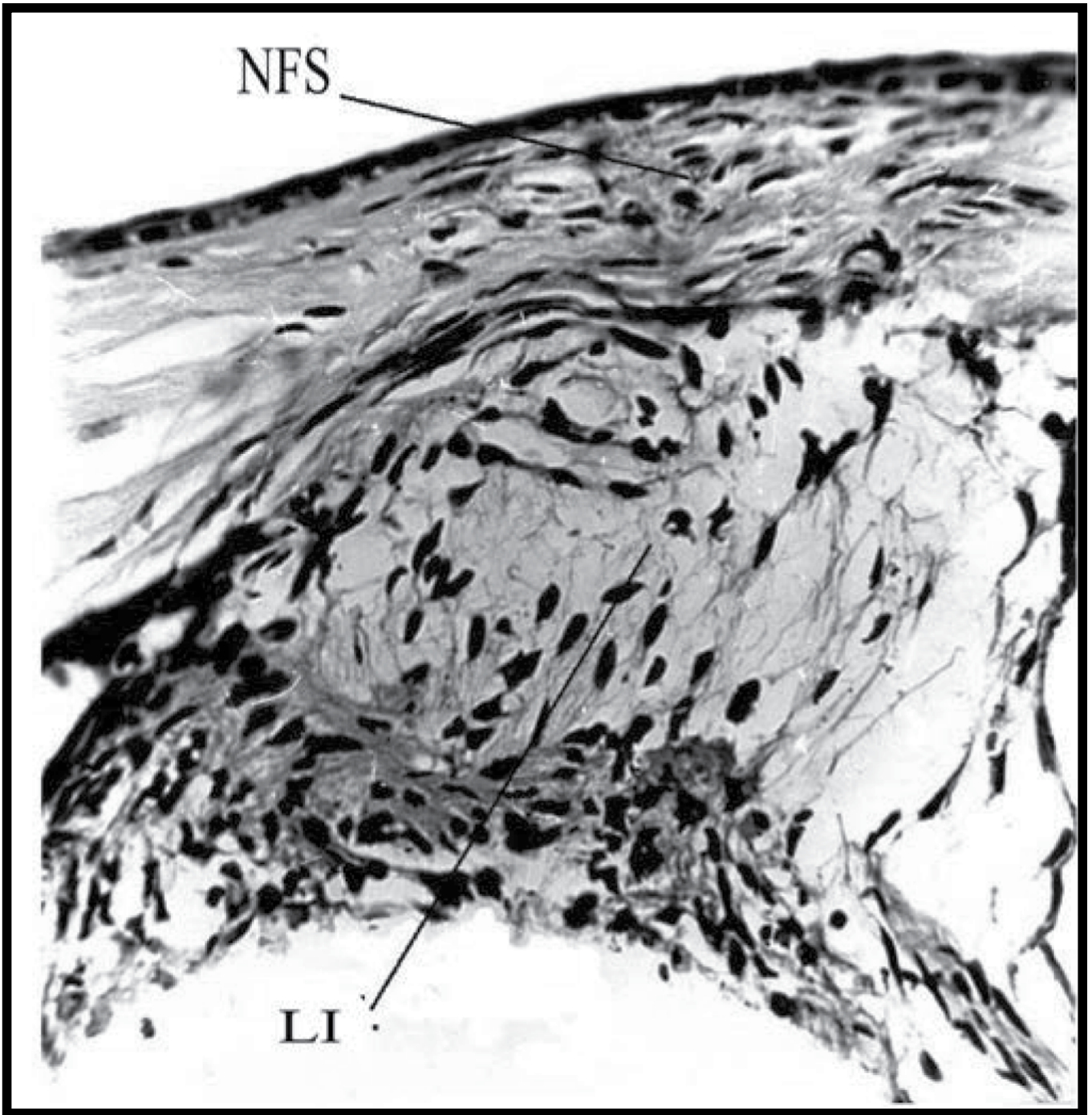


Fig. 4: Cross-section of adult white mice cornea. 30 days after operation. New-formed stroma (NFS) and loosened infiltrate (LI). H.a.E. staining, magrification: 25X.

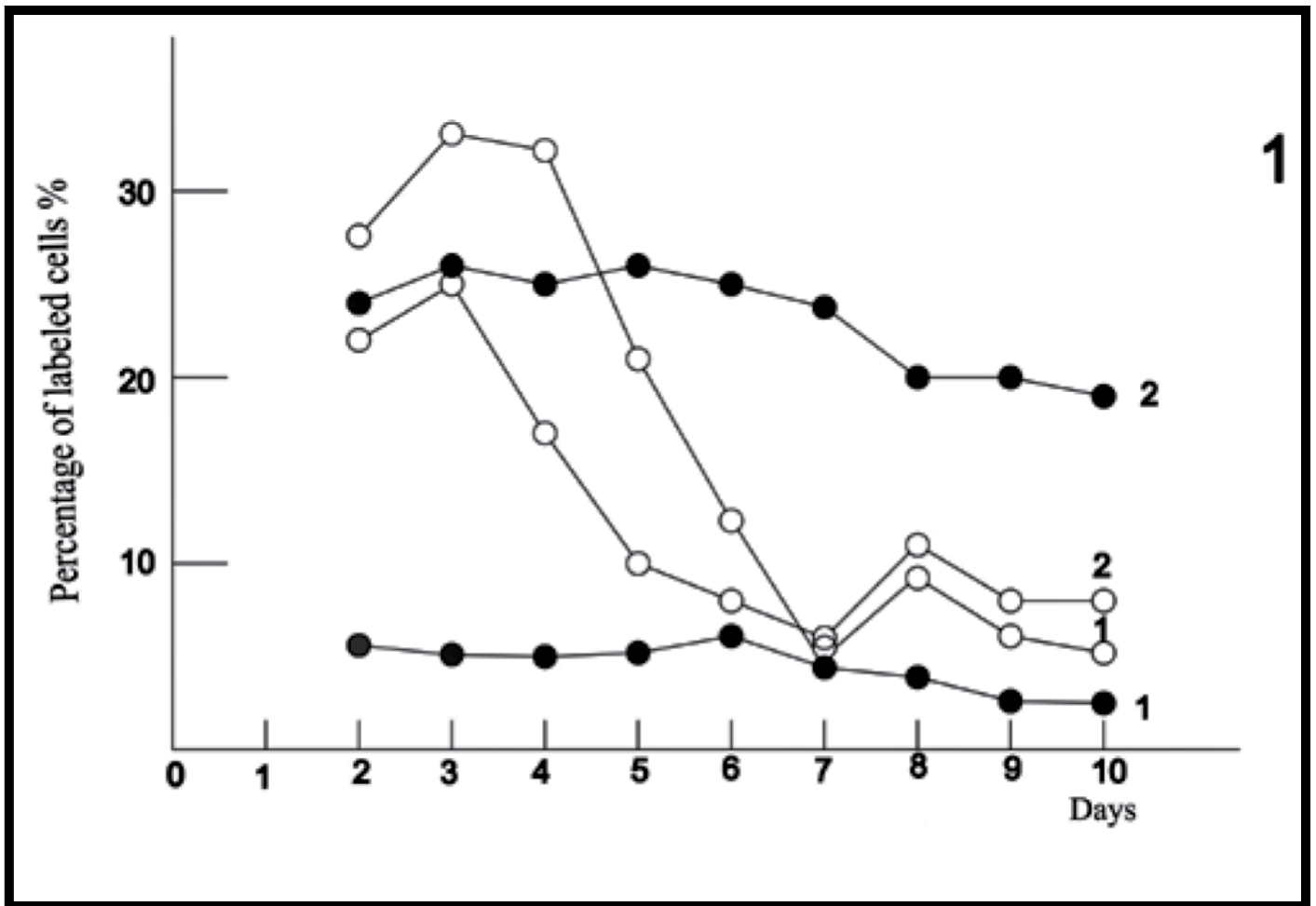


Fig. 5: Number of labeled cells in white adult mouse injured cornea infiltrate. On absciss – time of beginning of aseptic inflammation (days); ordinate – percentage of labeled cells (%)

³H-thymidine is inserted 1 hour earlier before fixation

³H-thymidine is inserted along with material injuring

1. Common index of labeled cells
2. Index of intensity of labeled cells

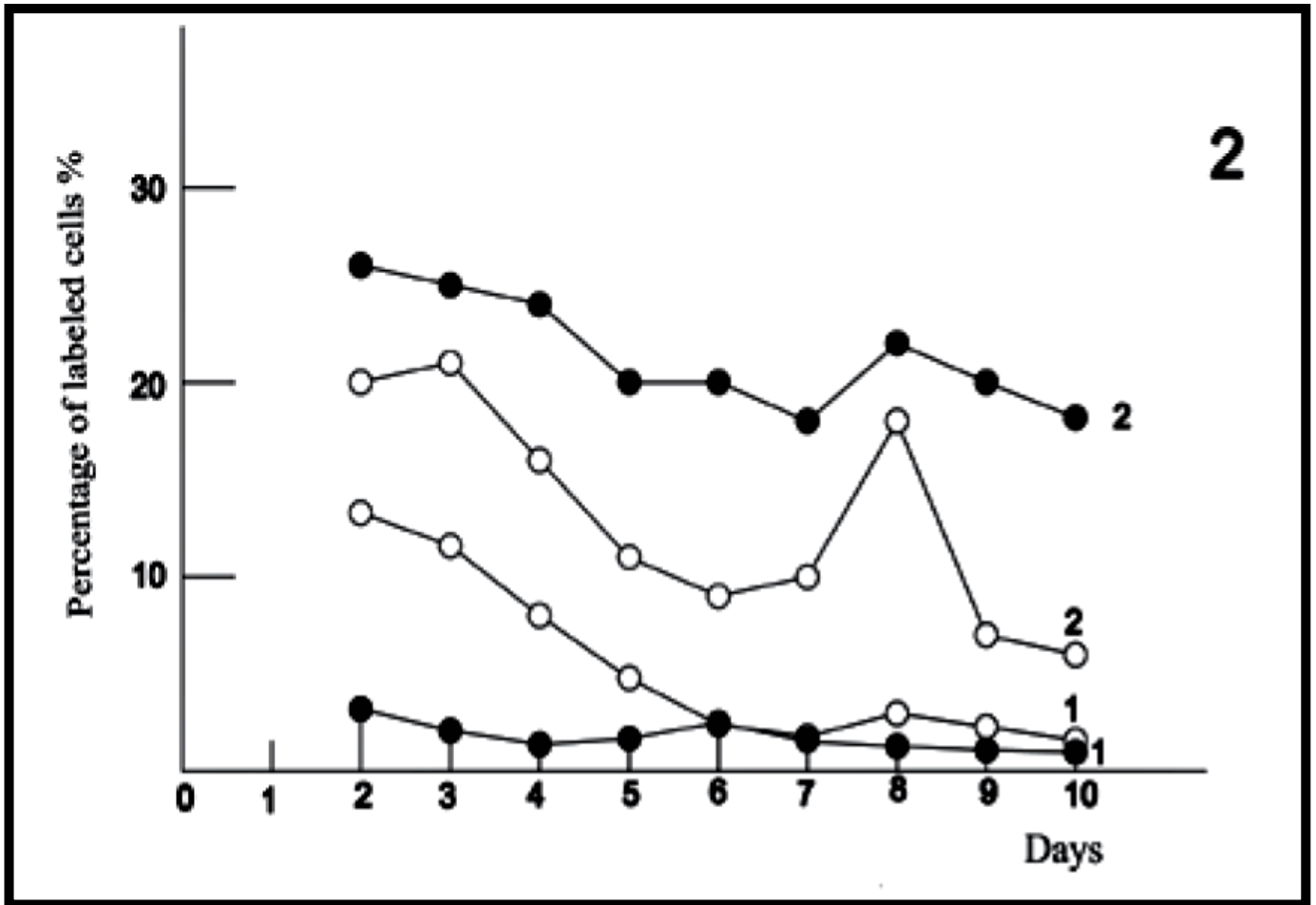


Fig. 6: Number of labeled cells in white adult mouse injured cornea stretches. On absciss – time of beginning of aseptic inflammation (days); ordinate – percentage of labeled cells (%)

³H-thymidine is inserted 1 hour earlier before fixation

³H-thymidine is inserted along with material injuring

1. Common index of labeled cells
2. Index of intensity of labeled cells

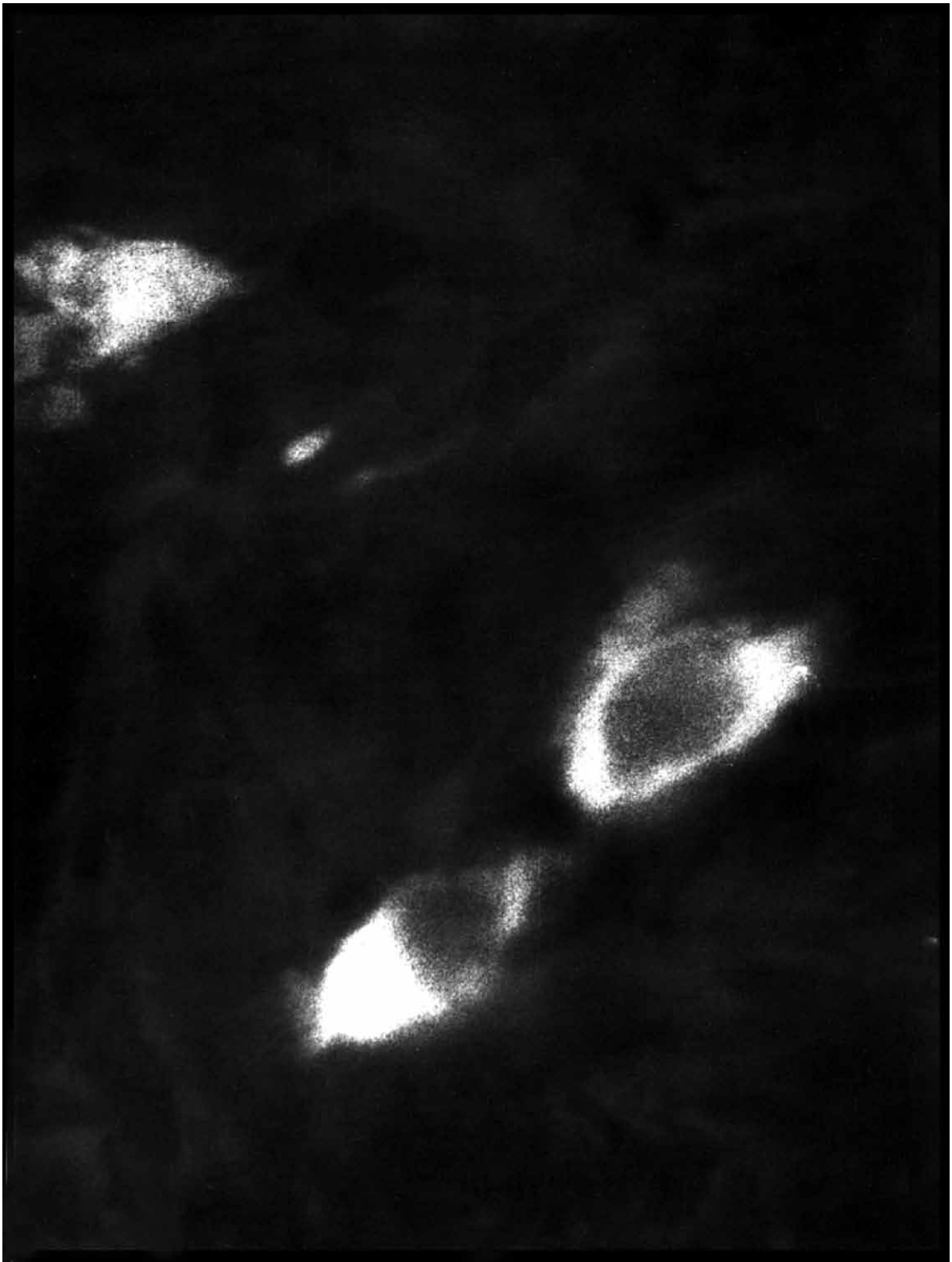


Fig. 7: Immunofluorescence of the donor origin cells in the aseptic inflammation focus of cornea of xenogenic (rat-mouse) radiation chimeras. 5 days after operation. Magnification: 90X3.8.

Table 1. Common index of labeling of white adult mouse cornea cells and index of intensity of labeling of those cells in experiment (pulse labeling)

terms of fixation	common index of cell labeling in infiltrate	common index of cell labeling in stretches	index of labeling intensity in infiltrate	index of labeling intensity in stretches
1	-	-	-	-
2	5,6 ± 1,7%	3,2 ± 0,8 %	24,0 ± 2,7%	26,0 ± 2,5%
3	5,1 ± 1,6%	2,1 ± 0,4%	26,0 ± 2,0%	25,0 ± 2,2%
4	5,0 ± 0,6%	1,4 ± 0,3%	25,0 ± 3,5%	24,0 ± 0,1%
5	5,2 ± 1,5%	1,7 ± 0,7 %	26,0 ± 2,0%	20,0 ± 2,7%
6	6,1 ± 1,1%	2,5 ± 0,1%	25,0 ± 3,5%	20,0 ± 1,0%
7	4,4 ± 1,4%	1,6 ± 0,2 %	23,0 ± 2,6%	18,0 ± 1,5%
8	3,9 ± 0,1%	1,3 ± 0,2%	20,0 ± 1,3%	22,0 ± 3,4%
9	2,6 ± 0,1%	1,1 ± 0,4%	20,0 ± 3,0%	20,0 ± 2,0%
10	2,5 ± 0,5%	1,0 ± 0,1±	19,0 ± 1,0%	18,0 ± 1,0%

Table 2. Common index of labeling of white adult mouse cornea cells and index of intensity of labeling of those cells in experiment (late labeling)

terms of fixation	common index of cell labeling in infiltrate	common index of cell labeling in stretches	index of labeling intensity in infiltrate	index of labeling intensity in stretches
1	-	-	-	-
2	27,6 ± 1,7%	13,3 ± 3,3%	22,0 ± 1,7%	20,0 ± 1,4%
3	33,1 ± 3,6%	11,6 ± 3,4%	25,0 ± 1,0%	21,0 ± 2,4%
4	31,2 ± 3,4%	8,0 ± 1,8%	17,0 ± 1,0%	16,0 ± 2,0%
5	21,0 ± 1,2%	4,8 ± 1,6%	10,0 ± 0,5%	11,0 ± 2,0%
6	12,3 ± 3,1%	2,4 ± 0,4%	8,0 ± 0,7%	9,0 ± 1,9%
7	5,5 ± 0,7%	1,8 ± 0,1%	6,0 ± 1,0%	10,0 ± 1,0%
8	9,2 ± 2,3%	3,0 ± 0,1%	11,0 ± 3,0%	18,0 ± 2,1%
9	6,1 ± 0,1%	2,3 ± 0,8%	8,0 ± 1,5%	7,0 ± 0,5%
10	5,2 ± 1,0%	1,6 ± 0,3%	8,0 ± 1,4%	6,0 ± 0,1%

ლიტერატურა

1. **Большая советская энциклопедия.** – [1975] – III изд., М., т. 21, с. 559.
2. Брикман И. В., Ибадова С. И., Исаева Р.Т. – [1986] – **Регенеративные процессы и способы их регулирования. Современные данные.** // Обзор литературы – Медицинский реферативный журнал. Офтальмология, УШ раздел, №4.
3. Васильева Т. В., Мичурина Т. В., Хрущов Н. Г. – [1978] – **Иммунофлуоресцентное исследование происхождения клеток соединительной ткани у ксеногенных радиационных химер в норме и при асептическом воспалении.** //Онтогенез, 9, с. 288-290.
4. Васильева Т.В., Михина Л.В., Мичурина Т.В. – [1983] – **Клетки, связывающие антикостномозговую антисыворотку в соединительной ткани крыс.** // Цитологические механизмы гистогенезов. Ташкент, Фан, с. 27-28.
5. Воскресенский Д. К., Мушегова Н. И, Мичурина Т. В., Хрущов Н.Г. – [1988] – **Клетки-предшественники новообразованной соединительной ткани очагов воспаления в разных органах мышей.** //Онтогенез, 19, с. 246-252.
6. Елисеев В. Г. – [1963] – **Гистология.** // Мед гиз. Москва, с. 289-297.
7. Исаева Р. Т. – [1980] – **Морфофункциональная характеристика регенеративных процессов в роговице**

- и возможности их фармакологической регуляции. // Автореферат дисс. канд. мед.наук,М.**
- 8. Ланге М. А., Хрущов Н. Г. – [1973 а] – Исследование клеток-предшественников фибробластов очага асептического воспаления с помощью метода ³H-тимидиновой автордиографии. // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 64,№6, с. 93-97.**
 - 9. Ланге М. А., Хрущов Н. Г. – [1973 б] – О существовании двух популяций фибробластов соединительной ткани. // Журн. общей биологии, 34, с. 752-756.**
 - 10. Ланге М. А. – [1975] – Авторадиографическое исследование происхождения и обновления фибробластоподобных элементов очага новообразования соединительной ткани. // Автореферат дисс. канд. биол. наук, М.**
 - 11. Ланге М. А., Мичурина Т. В., Васильева Т. В. – [1979] – О происхождении фибробластов и макрофагов грануляционной ткани кожных ран. // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 77, №7,с. 23-27.**
 - 12. Левкоева Э. Ф. – [1951] – Регенерация раны, ограничивающейся наружными оболочками. // В кн.: Раневой процесс в глазу. М., Изд. АН СССР, с. 80-88.**
 - 13. Лопашов Г. В., Строева О. Г. – [1963] – Развитие глаза в свете экспериментальных исследований. // М., Изд. АН СССР.**

14. Мичурина Т. В., Васильева Т. В., Карпова И. И. – [1983 а] – **Особенности инкапсуляции инородного тела в костном мозге крыс.** // Цитологические основы гистогенезов. Ташкент, ФАН, с. 134-135.
15. Петров Р. В., Зарецкая Ю. М. – **Радиационная иммунология трансплантации.** Москва, Атомгиз.
16. Сатдыкова Т. П., Хрущов Н. Г. – [1972] – **К вопросу о происхождении фибробластов в постнатальном онтогенезе млекопитающих.** // Онтогенез, 3, с. 371-375.
17. Сатдыкова Г. П. – [1974] – **Фибробластоподобные клетки очага асептического воспаления (Авторадиографическое, электронномикроскопическое и электронногистохимическое исследование).** // Автореферат дисс. канд. биол. наук М.
18. Снесарев Т. В. – [1939] – **О построении роговицы в свете динамики межуточной волокнистой субстанции.** // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 21, №2, с. 209-240.
19. Хрущов Н. Г. – [1969] – **Функциональная цитохимия рыхлой соединительной ткани.** // М., Наука.
20. Хрущов Н. Г. – [1970 а] – **О некоторых новых экспериментальных подходах в исследовании дифференцировки и трансформации клеток рыхлой соединительной ткани.** // В кн.: Метаплазия тканей. М., Наука, с. 149-158

21. Хрущов Н. Г.– [1970 б] – Проблемы гистогенеза рыхлой соединительной ткани Онтогенез. // 1, с. 549-557.
22. Хрущов Н. Г. – [1973] – Современные экспериментальные данные о происхождении клеток соединительной ткани. //Архив патологии, 35, №4, с. 7-14.
23. Хрущов Н. Г. – [1974] – Проблема происхождения фибробластов в постнатальном онтогенезе млекопитающих. //Онтогенез, 5, с. 3-12.
24. Хрущов Н. Г., Чернышова Э. В., Баскевич М. И., Мичурина Т. В. – [1974] – Соединительная ткань ксеногенных мышечных радиационных химер. // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 66, №2, с. 62-68.
25. Хрущов Н.Г. – [1976] – Гистогенез соединительной ткани. // М., Наука,
26. Хрущов Н.Г., Мичурина Т.В., Васильева Т.В., Зотин А.А., Михина Л. В., Иванов А. П. – [1984а] – Иммунологические подходы в исследованиях дифференцировки клеток кроветворной и соединительной тканей. Иммунологические аспекты биологии развития.. // М,Наука, с. 166-189.
27. Хрущов Н. Г., Мичурина Т. В., Сатдыкова Г. П., Иванов А. А., Васильева Т. В., Виртанен И. – [1984 б] – Образование очагов кроветворения на различных клеточных подслоях. // Онтогенез, 15, с. 441.

28. Хрущов Н. Г., Мичурина Т. В. – [1987] – **Дифференцировка кроветворных клеток в различных экспериментальных системах.** // Physiology and General Biology Reviews. Problems of Developmental Biology, Soviet Scientific Reviews, Section F. Gordon, p. 250.
29. Arvid Anseth. – [1961] – **Glycosaminoglycans in corneal re-generation.** // Exp. Eye Res. v. 1, p. 122-127.
30. Barnes D. W. H., Khrushchov N. G. – [1968] – **Fibroblasts in steril inflamation study in mouse radiation chimaeras.** // Nature, v. 2-218, p. 599-601.
31. Beckum van D., Vries de M. – [1967] – **Radiation chimeras.** // London, Logos Press, Academic Press.
32. Binder P.S., Wickham M.G., Zavala E.Y., Akers P.H. – [1980] – **Corneal anatomy and wound healing.** // In: Symposium on medical and surgical diseases of the cornea. St. Louis, p. 1-25.
33. B. Rothman, A. Despins, S. Webb, D. Taylor, N. Sundarraaj, J. O'Rourke, D. Kreutzer. – [1991] – **Cytokine regulation of C3 and C5 production by human corneal fibroblasts.** // Exp. Eye Res. v. 53, p. 353-361.
34. Brewitt H. – [1980] – **Rasterelectronenmikroskopische Untersuchungen über das Hornhautepithel in der Regeneration nach mechanischer Schädigung.** // In Wundheilung des Auges und ihre Kompllkationen, München, p. 175-178.

35. Caroline Brandl, Christian Florian, Oliver Driemel, Bernhard H. F. Weber and Christian Morsczeck. – [2009] – **Identification of neural crest-derived stem cell-like cells from the corneal limbus of juvenile mice.** // *Exp. Eye Res.* v. 89, p. 209-217.
36. Cintron C., Szamier R. B., Hassinger L. C., Kublin C. L. – [1982] – **Scanning electron microscopy of rabbit corneal scars.** // *Invest. Ophth. Vis. Sci.*, 23, p. 50-63.
37. Congdon C., Mitchell T., Gardiner D., Kastenbaum M., Toya R. – [1970] – **Secondary disease mortality in rat mouse irradiation chimeras.** // *J. Nat. Cancer Inst.* 45, #5, p. 1055-1064.
38. Congdon C. – [1971] – **Bone marrow transplantation.** // *Science.* 171, p. 1116-1124.
39. Croft C. B., Tarin D. – [1970] – **Ultrastructural studies of wound healing in mouse skin. 1. Epithelial behaviour.** // *J. Anat.*, 1970, 106, p. 63-71.
40. Davanger M., Olsen E. G. – [1985] – **Experimental epithelial ingrowth. Epithelial/endothelial interaction through a corneal perforation, studied in organ culture.** // *Acta ophth.*, 63, p. 443-448.
41. D. Francis, K. Abberton, E. Thompson, M. Daniell. – [2009] – **Myogel supports the cx-vivo amplification of corneal epithelial cells.** // *Exp. Eye Res.* v. 88, p. 339-346.

42. D. Hos, B. Bachmann, F. Bock, J. Onderka, C. Cursiefen. – [2008] – **Age-related changes in murine limbal lymphatic vessels and corneal lymphangiogenesis.** // Exp. Eye Res. v. 87, p. 427-432.
43. De-Quan Li, Zhuo Chen, Xiu Jun Song. Cintia S. de Paiva, Hyun-Seung Kim. Stephen C. Pflugfelder. – [2005] – **Partial enrichment of a population of human limbal epithelial cells with putative stem cell properties based on collagen type IV adhesiveness.** // Exp. Eye Res. v. 80, p. 581-590.
44. Dirk Bauer, Susanne Wasmuth, Pia Hermans, Maren Hennig, Karl Meller, Daniel Meller, Nico van Rooijen, Scheffer C. G. Tseng, Klaus-Peter Steuhl, Arnd Heiligenhaus. – [2007] – **On the influence of neutrophils in corneas with necrotizing HSV-1 keratitis following amniotic membrane transplantation.** // Exp. Eye Res. v. 85, p. 335-345.
45. Dunnington S. H., Weimar V. L. – [1958] – **Influence of the epithelium on the healing of corneal incisions.** // Am. J. Ophth., 45, p. 89-110.
46. Flavia L. Barbosa, Shyam S. Chaurasia, Alicia Cutler, Kewal Asosingh, Harmet Kaur, Fabricio W. de Medeiros, Vandana Agrawal and Steven E. Wilson. – [2010] – **Corneal myofibroblast generation from bone marrow-derived cells.** // Exp. Eye Res. v. 91, p. 92-96.
47. F. L. Barbosa, S. S. Chaurasia, H. Kaur, F.W. de Medeiros, V. Agrawal and S.E. Wilson – [2010] – **Stromal interleukin – 1 ex-**

- pressio in the cornea after haze-associated injury.** // Exp. Eye Res. v. 91, p. 456-461.
48. Ford C., Hammerton J., Barnes D., Loutit J. – [1956] – **Cytological identification of radiation chimaeras.** // Nature, 177, p. 452-454.
49. Ford C.– [1966] – **The use of chromosome markers.** In Micklem H., Loutit J. **Tissue Grafting and Radiation N.Y.** // London, Acad. Press., app. 1, p. 197-206.
50. Francois Mago, Ariane Rochat, Michael Nicolas, Georges Abou Jaoude, Jann Barrandon, – [2008] – **Oligopotent stem cells are distributed throughout the mammalian ocular.** //Nature. doi : 10. 1038/Nature 07406.
51. Fujikama L.S., Foster C.S., Gipson J.K., Colvin R.B. – [1984] – **Basement membrane components in healing rabbit corneal epithelial wounds: Immunofluorescence and ultrastructural studies.**//J. Cell Biol, , 98, p. 128-138.
52. Gloor B. P., Gloor M. Z., Marshall J., Meszaros J. – [1981] – **Healing of mechanical wounds of the corneal endothelium of rhesus monkeys and rabbits.** // In: The cornea in health and disease. London, p. 97-102.
53. Hanke V. – [1915] – **Studien über die Regeneration des Hornhautgewebes und die wahre Natur der keratoblasten.** // Arch. für ophth., 89, p. 350-372.

54. Hanna C., O'Brien J. E. – [1960] – **Cell production and migration in the epithelial layer of the cornea.** // Arch. Ophth. 64,p. 536-539.
55. Hanna C., O'Brien J. E. – [1961] – **Thymidine - tritium labeling of cellular elements of corneal stroma.** // Arch. Ophth, 66, 362-365.
56. Harmeet Kaur, Shyam S. Chaurasia, Fabricio W. de Medeiros, Vandana Agrawal, Marcell Q. Salomao, Nirbhai Singh, Balamurali K. Ambati and Steven E. Wilson. – [2009] – **Corneal stroma PDGF blockade and myofibroblast development.** // Exp. Eye Res. v. 88, p. 960-965.
57. Harmeet Kaur, **Shyam S. Chaurasia, Vandana Agrawal, Chikako Suto and Steven E. Wilson.** – [2009] – **Corneal myofibroblast viability: Opposing effects of IL-1 and TGF β 1** // Exp. Eye Res. v. 89, p. 152-158.
58. Haskjold E., Bjercknes R., Bjerlnes E. – [1989] – **Migration of cells in the rat corneal epithelium.** // Acta Ophth., 67, p. 91-96.
59. Heather L. Chandler, Carmen M.H. Colitz, Ping Lu, William J.A. Saville, Donna F. Kusewitt. – [2007] – **The role of the slug transcription factor in cell migration during corneal re-epithelialization in the dog.** // Exp. Eye Res. v. 84, p.400-411.
60. Hedbys B. O., Mishima S. – [1962] - **Flew of water in corneal stroma.** // Exp. Eye Res., 1, p. 262-268.

61. Hirst L. W., Kenyon K. R., Fogle J. A., Hanninon L., Stark W. J. – [1981] – **Comparative studies of corneal surface injury in the monkey and rabbit.** // Arch. Ophth., 99, p.1066-1073.
62. Hughes W. L. – [1959] – **Metabolic stability of Deoxyribonucleic acid.** // In: Kinetics of Cellular Proliferation. New York-London, 83ff.
63. Hyun-Seung Kim, Xiu Jun Song, Cintia S. de Paiva, Zhuo Chen, Stephen C. Pflugfelder, De-Quan Li.– [2004] – **Phenotypic characterization of human corneal epithelial cells expanded ex vivo from limbal explant and single cell cultures.** // Exp. Eye Res. v. 79, p. 41-49.
64. Ikebe H., Takamatsu T., Itoi N., Fujita S. – [1988] – **Changes in nuclear DNA content and cell size of injured human corneal endothelium.** // Exp. Eye Res., 1988, 47, p. 205-215.
65. Ilmonen N., Lehtosalo J. L., Virtanen J., Uusitalo H., Palkama A. – [1984] – **Initial healing of the posterior corneal surface following perforation trauma in guinea pig: a scanning electron microscope study.** // Acta Ophth., 62, p. 787-795.
66. Jingbo liu, Ge Song, Zhichong Wang, Bing Huang, Qianying Gao, Bingqian Liu, Ying Xu, Xuanwei Liang, Ping Ma, Nan Gao, Jian Ge. – [2007] – **Establishment of a corneal epithelial cell line spontaneously derived from human limbal cells.** // Exp. Eye Res. v. 84, p. 599-609.

67. Jiucheng He, Nicolas G. Bazan and Haydee E. P. Bazan. – [2010] – **Mapping the entire human corneal nerve architecture.** // Exp. Eye Res. v. 91, p. 513-523.
68. J. Mario Wolosin, Murat T. Budak and M. A. Murat Akinci. – [2004] – **Ocular surface epithelial and stem cell development.** // Int. J. Dev. Biol. 48 : 981-991, doi : 10. 1387/ijdb. 041876 jw.
69. Joel Gatlin, Michael W. Melkus, Angela Padgett, W. Matthew Petroll, H. Dwight Cavanagh, J. Victor Garcia, James V. Jester. – [2003] – **In vivo fluorescent labeling of corneal wound healing fibroblasts.** // Exp. Eye Res. v. 76, p.361-371.
70. John R. Hassell and David E. Birk. – [2010] – **The molecular basis of corneal transparency.** // Exp. Eye Res. v. 91, p. 326-355.
71. Kay E. P., Cheung C. C., Jester J. V., Nimni M. E., Smith R. E. – [1982] – **Type X collagen and fibronectin synthesis by retrocorneal fibrous membrane.** // Invest. Ophth. Vis. Sci., 22, p. 200-212.
72. Kenyon K. R. – [1983] – **Morphology and pathologic responses of the cornea to disease.** // In: The Cornea. Scientific foundations and clinical practice. Boston, p. 45-60.
73. Kitano S., Goldman S. N. – [1966] – **Cytologic and histochemical changes in corneal wound repair.** // Arch. Ophth., 76, p. 345-354.

74. Kuwabara T., Perkins D.G., Cogan D.G. – [1976] – **Sliding of the epithelium in experimental corneal wounds.** // Invest. Ophth. Vis., Sci.,15,p. 4-14.
75. Le Douarin N. M. – [1982] – **The Neural Crest.** // Cambridge.
76. Lee R. E., Davison P. F., Cintron C. – [1982] – **The healing of linear nonperforating wounds in rabbit corneas of different ages.** // Invest. Ophth. Vis. Sci.,23, p. 660-665.
77. Leibovitz H. M., Lass J. H., Kupferman A. – [1974] – **Quantitation of inflammation in the cornea.** // Arch. Ophth., 92, p. 427-430.
78. Marquardt R., Melching H. – [1964] – **Investigations on the origin of inflammatory cells in the cornea.** //Klin. Nbl. Augenheilk, 114, p. 503-513.
79. Marshall M. J., Nisbet N. W., Evans S. – [1984] – **Donor origin of the in vitro hematopoietic microenvironment after marrow transplantation in mice.** // Experientia, 40, p. 385-386.
80. Matsuda H., Smelser G. – [1973] – **Electron microscopy of corneal wound healing.** // Exp. Eye Res., 16, p. 427-432.
81. Maumenee A. E., Kornblueth W. – [1949] – **Regeneration of corneal stromal cells; II. Review of literature and histologic study.** // Amer. J. Ophth., 32, p. 1051-1064.
82. Medin W., Davanger M. – [1987] – **Wound Healing of rabbit cornea in organ culture.** // ActaOphth., 65, p. 257-262.

83. Messier B., Leblond C. P. – [1960] – **Cell proliferation and migration as revealed by radioautography after injection of thymidine - 3H into male rats and mice.** // Amer. J. Anat., 106, p. 247-285.
84. Micklem H. S., Loutit J. F. – [1966] – **Tissue Grafting and Radiation.** N. Y-London, Acad. Press.
85. Mikkel Lyngholm, Henrik Vorum, Kim Nielsen, Morten Østergaard, Bent Honoré, Niels Ehlers. – [2008] – **Differences in the protein expression in limbal versus central human corneal epithelium – a search for stem cell markers.** // Exp. Eye Res. v. 87, p. 96-105.
86. Mikkel Lyngholm, Poul E. Høyer, Henrik Vorum, Kim Nielsen, Niels Ehlers, Kjeld Møllgaard. – [2008] – **Immunohistochemical markers for corneal stem cells in the early developing human eye.** // Exp. Eye Res. v. 87, p.115-121.
87. Mills N. L. Donn A. – [1960] – **Incorporation of tritium-labeled thymidine by rabbit corneal endothelium** // Arch. ophth., v. 64, p. 443-448.
88. M. Notara, A. Alatza, J. Gilfillan, A. R. Harris, H. J. Levis, S. Schrader, A. Vernon and J. T. Daniels. – [2010] – **In sickness and in health: Corneal epithelial stem cell biology, pathology and therapy.** // Exp. Eye Res. v. 90. p. 188-195.
89. Ndumbe P.M., Levinsky R. S. – [1985] – **Differences in surface antigen expression of human fibroblasts cultured from bone**

- marrow compared with those obtained from skin and embryo lung tissue. // Immunology, 56, p. 189-194.
90. Nishida T., Suda T., Ohashi Y., Nakagawa S., Shimizu Y., Fukuda M., Manabe R. – [1981] – **Presence of fibronectin at the site of wound of rabbit cornea.** // J. Cell Biol., 91, N2, pt. 2, p. 145-145a.
91. Nishida T., Fukuda M., Mishima H., Ueda A., Yasumoto K., Ike-mura H., Otori T. – [1987] – **Morphological and biochemical changes of rabbit corneal keratocytes cultured in collagen matrix.** // Invest. Ophth. Vis. Sci., 28(Suppl), p. 229.
92. Olsen E. O., Davanger M. – [1984] – **The healing of rabbit corneal endothelium.** // Acta Ophth., 62, p. 796-807.
93. Ordman L. J., Gillman T. – [1966] – **Studies in the healing of cutaneous wounds.** // Arch. Surg., 93, p. 857.
94. Piersma A.H., Ploemacher R.E., Brockbank K.G.M. – [1983] – **Transplantation of bone marrow fibroblastoid stromal cells in mice via the intravenous route.** // Brit. J. Haematol, 54, p. 258-290.
95. Piersma A. H., Ploemacher R. E., Brockbank K. G. M., Nikkols P. G. J., Ottenheim C. P. E. – [1985] – **Migration of fibroblastoid stromal cells in murine blood.** // Cell and Tissue Kinet., 18, p. 589-595.
96. Polack F.M., Smelser G.K., Rose J. – [1964] – **Long-term survival of isotopically labeled stromal and endothelial cells in corneal homografts.** // Amer. J. Ophth, 57, p. 67-78.

97. Prause J. U. – [1981] – **Healing and repair in corneal tissues. The role of the polymorphonuclear leucocyte.** // In: The cornea in health and disease. London, p. 216-220.
98. Pullinger B. D., Mann I. – [1943] – **Avascular healing in cornea.** // J. Path.Bact., 55, p. 151-158.
99. Rauchwerger J., Gallagher M., Trentin J. – [1973] – **„Xenogenic resistance“ to rat bone marrow transplantation. 1. The basic phenomenon.** // Proc. Soc.Exptl. Biol. And Med. 143,#1,p. 145-146.
100. Renato Ambrósio Jr., Newton Kara-José and Steven E. Wilson. – [2009] – **Early keratocyte apoptosis after epithelial scrape injury in human cornea.** // Exp. Eye Res. v. 89. p. 597-599.
101. Robb R. M., Kuwabara T. – [1962] – **Corneal wound healing: The movement of polymorphonuclear leukocytes into corneal wounds.** // Arch. Ophth., 68, p. 635-642.
102. Robb R., Kuwabara T.– [1964] – **Corneal wound healing. II An autoradiographic study of the cellular components.** // Arch. Ophth., 72, p. 401-408.
103. Robert M. Lavker, Scheffer C. G. Tseng, Tung-Tien Sun. – [2004] – **Corneal epithelial stem cells at the limbus: looking at some old problems from a new angle.** // Exp. Eye Res. v. 78, p. 433-446.

- 104.**Ross R., Odland G. L. – [1968] – **Human wound repair. II. Inflammatory cells, epithelial-mesenchymal interrelations and fibrogenesis.** // J. Cell Biol., 39, p. 152-168.
- 105.**Sadaghiani B., Thiebaud H. – [1987] – **Neural crest development in the *Xenopus laevis* embryo, studied by interspecific transplantation and scanning electron microscopy.** // Devel. Biol., 124, p. 91-110.
- 106.**Saint-Marie G. A. – [1962] – **Paraffin embedding technique for studies exploring immunofluorescence.** // J. Histochem. Cytochem, №10, p. 250.
- 107.**Sale G. E. R., Storb E. – [1983] – **Bilateral diffuse pulmonary ectopic ossification after marrow allograft in a dog. Evidence for allotransplantation of hemopoietic and mesenchymal stem cells.** // Exp. Hematol., 11, p. 961-966.
- 108.**Seki M. – [1973] – **Hematopoietic colony formation in a macrophage layer provided by intraperitoneal insertion of cellulose-acetate membrane.** // Transplantation, 161, p. 544-549.
- 109.**Sonali Pal-Ghosh, Gauri Tadvalker, Rosalyn A. Jurjus, James D. Zieske, Mary Ann Stepp. – [2008] – **BALB/c and C57BL6 mouse strains vary in their ability to heal corneal epithelial debridement wounds.** // Exp. Eye Res. v. 87, p. 478-486.
- 110.**Srinivassan B. D., Kulkarni P. S. – [1981] – **The effect of steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory agents on corneal reepithelialization.** // Invest. Ophthalm. Vis. Sci., 20, p. 688-690.

111. Steven E. Wilson, Shyam S. Chaurasia, Fabricio W. Medeiros. – [2007] – **Apoptosis in the initiation, modulation and termination of the corneal wound healing response.** // Exp. Eye Res. v. 85, p. 305-311.
112. Suda T. – [1981] – **Wound healing of corneal epithelium.** // Curr. Eye Res., 1, p. 553-556.
113. Tarin D., Croft C. B. – [1970] – **Ultrastructural studies of wound healing in mouse skin. II Dermo-epidermal interrelationships.** // J. Anat., 106, p. 79-92.
114. Till J., McCulloch E. – [1961] – **A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone-marrow cells.** // Radiat. Res. 14, #2, 213-222.
115. Tuft S. J., Williams K. A., Coster D. J. – [1986] – **Endothelial repair in the rat cornea.** // Invest. Ophthalm., 27, p. 1199-1204.
116. Ursula Schlötzer-Schrehardt, Friedrich E. Kruse. – [2005] – **Identification and characterization of limbal stem cells.** // Exp. Eye Res. v. 81. p. 247-264.
117. U. Schlötzer-Schrehardt, T. Dietrich, K. Saito, L. Sorokin, T. Sasaki, M. Paulsson, F. E. Kruse. – [2007] – **Characterization of extracellular matrix components in the limbal epithelial stem cell compartment.** // Exp. Eye Res. v. 85 p. 845-860.
118. Volkman A., Gowans J. – [1965 a] – **The production of macrophages in the rat.** Brit. J. Exptl. Pathol., 46, p. 50-61.

119. Volkman A., Gowans J. – [1965 b] – **The of macrophages from bone marrow in the rat.** // Brit. J. Exptl. Pathol., 46, p. 62-70.
120. Von Sallman L., Grimes P., Me Elvain N. – [1963] – **Studies on corneal endothelium of rabbit. II. Generative cycle of cell.** // Arch. Opth., 69, p. 815.
121. Waring G. O., Bourne M. W., Edelhauser H. F., Kenyon K. R. – [1982] – **The corneal endothelium. Normal and pathologic astructure and function.** // Opth., 89, p. 531-590.
122. Weimar V. L. – [1957] – **The transformation of corneal stromal cells to fibroblasts in corneal wound healing.** // Amer. J. Opth., 44, p. 173-180.
123. Weimar V. L.– [1958] – **Sources of fibroblasts in corneal wound repair. Quantitative analysis.** // Arch. Opth., 60, p. 93-109.
124. Weimar V. L. Equires E. L., Knoy R. S. – [1980] – **Acceleration of fealing of rabbit corneal endothelium by mesodermal growth factor.** // Invest. Opth. Vis. Sci., 19, p. 350-361.
125. Weller T.H., Coons A.H. – [1954] – **Fluorescent antibody studies with agents of varicella and herps zoster propagated in vitro.**// Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., N56, p. 789.
126. Wensheng Chen, Koji Hara, Qing Tian, Kanxing Zhao, Takeshi Yoshitomi. – [2007] – **Existence of small slow-cycling Langerhans cells in the limbal basal epithelium that express ABCG2.** // Exp. Eye Res. v. 84, p. 626-634.

127. Wolfrum und Boemig. – [1921] – **Zum Problem der Hornhautregeneration.** // Arch. für Ophth., 104, p. 175-197.
128. Xiaomin Zhang, Huimin Sum, Xin Tang, Jian Ji, Xiaorong Li, Jing Sun, Zhiwei Ma, Jiaqin Yuan, Zhong Chan Han.–[2005] – **Comparison of cell-suspension and culture of rabbit limbal epithelial cells.** // Exp. Eye Res. v. 80, p. 227-233.
129. Yanoff M. – [1980] – **Interactions of epithelium and endothelium in corneal wounds.** // In: Wundheilung des Auges und ihre Komplikioun, München, p. 135-139.
130. Yano M., Tanishima T. – [1980] – **Wound healing in rabbit corneal endothelium.** // Jap. J. Ophth., 24. p. 297-309
131. Ye J., Yao K., Kim J. C. . –[2006] – **Mesenchymal stem cell transplantation in a rabbit corneal alkali burn model: engraftment and involvement in wound healing.** Eye. 20, 482-490.
132. Ying Pei, David M. Sherry, Alison M. McDermott.– [2004] – **Thy-1 distinguishes human corneal fibroblasts and myofiblasts from keratocytes.** // Exp. Eye Res. v. 79, p. 705-712.

ვებ. გვერდები

<http://www.hindawi.com>

<http://informahealthcare.com>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

<http://www.liebertonline.com>

<http://www.springerlink.com>

<http://inderscience.metapress.com>

<http://www.meduniwien.ac.at>

<http://www.sciencedirect.com>

<http://www.stemcellsecuador.com>

<http://www.nature.com>

<http://www.stemcellscience.org>

<http://www.scribd.com>

<http://www.bionewsonline.com>

<http://www.annualreviews.org>

<http://por.hu>