

2001

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე
Известия Академии Наук Грузии
Proceedings of the Georgian Academy of Sciences

ბიოლოგიის სერია
БИОЛОГИЧЕСКАЯ СЕРИЯ
BIOLOGICAL SERIES

2001 № 1-3 **27**

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე 
Известия Академии Наук Грузии
Proceedings of the Georgian Academy of Sciences

ბიოლოგიის სერია
БИОЛОГИЧЕСКАЯ СЕРИЯ
BIOLOGICAL SERIES

2001 № 1-3

ტომი
TOM
VOL.

27

ჟურნალი დაარსებულია 1975 წელს
Журнал основан в 1975 году
Founded in 1975

მთავარი რედაქტორი: **გ. ოგუჯავა**

მთავარი რედაქტორის მოადგილე: **თ. ონიანი**

სწავლული მდივანი: **გ. ბექაია**

ლ. გაბუნია, მ. ზაალიშვილი, ი. ელიავა, გ. თუმანიშვილი,
გ. კვესიტაძე, კ. ნადარეიშვილი, გ. ნახუცრიშვილი, გ. სანაძე,
თ. ჭანიშვილი, ნ. ჯავახიშვილი

პასუხისმგებელი მდივანი: **ა. ქორელი**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор: **В.М. Окуджава**

Зам. главного редактора: **Т.Н. Ониани**

Ученый секретарь: **Г.Л. Бекая**

Л.К. Габуния, Н.А. Джавахишвили, М.М. Заалишвили, Г.И. Квеситадзе,
К.Ш. Надарейшвили, Г.Ш. Нахуцришвили, Г.А. Санадзе,
Г.Д. Туманишвили, Т.Г. Чанишвили, И.Я. Элиава

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief: **V. Okujava**

Associate Editor: **T. Oniani**

Editorial Secretary: **G. Bekaia**

T. Chanishvili, I.Eliava, L.Gabunia, N. Javakhishvili, G. Kvesitadze,
K. Nadareishvili, G. Nakhutsrishvili, G. Sanadze, G. Tumanishvili, M. Zaalishvili

Executive Secretary: **A. Koreli**

გამომცემლობა *მეგობარი*, 2001
Publishing house *Megobari*, 2001

შინაარსი

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

**ВЛИЯНИЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ ЭКСТРАТАЛАМИЧЕСКИХ ЯДЕР
НА КРАТКОСРОЧНУЮ ПАМЯТЬ**

О. К. Ахметелашвили, И. А. Мелкадзе

**მსტრატალამური ბირთვების წინასწარი დესტრუქციის გავლენა
მოკლევადიან მხსნიერებაზე**

ო. ახმეტელაშვილი, ი. მელქაძე 1

**ნატრიუმის ჰიდროფოსფატის გავლენა ცენტრომერული ჰეტერო-
ქრომატინის ჰეტერომორფიზმზე მოხუცი და საშუალო ასაკის
ინდივიდების გლასტრანსფორმირებულ ლიმფოციტებზე**

ნ. ბაბლიშვილი, ნ. დვალიშვილი, ნ. ნიბლაძე

**INFLUENCE OF SODIUM HYDROPHOSPHATE
ON THE HETEROMORPHISM OF CENTROMERIC HETEROCHROMATIN
IN BLASTTRANSFORMED LYMPHOCYTES OF OLD- AND MIDDLE-AGED INDIVIDUALS**

N. Bablishvili, N. Dvalishvili, N. Nibladze 7

**არამავრმენტბეელი ბრამ-შარჟოვითი ბაქტერიების
ეტიოლოგიური მნიშვნელობა ძირუბიული პროფილის კლინიკებზე**

ბ. გაჩეჩილაძე, დ. ჩიკვილაძე

**IMPORTANCE OF GRAM-NEGATIVE NON-ENZYMATIC BACTERIA
IN SURGICAL CLINICS**

Kh. Gachehiladze, D. Chikviladze 13

**PSEUDOMONAS AERUGINOSA-ს როლის შესწავლა
ჰოსპიტალური ინფექციების ჩამოყალიბებაზე**

ბ. გაჩეჩილაძე, დ. ჩიკვილაძე

**INVESTIGATION OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA ROLE
IN DEVELOPMENT OF THE HOSPITAL INFECTIONS**

Kh. Gachechiladze, D. Chikviladze 19

II

შესწავლეთ მონას, აკინეტობაქტერიის და მორაქსელას
პოსპიტალური შტამების ბიოლოგიური თვისებების შესწავლა
ბ. გაჩეჩილაძე, დ. ჩიკვილაძე

INVESTIGATION OF BIOLOGICAL PROPERTIES
IN *PSEUDOMONAS*, *ACINETOBACTER* AND *MORAXELLA* HOSPITAL STRAINS
Kh. Gachechiladze, D. Chikviladze 25

ОБ УЧАСТИИ МОНООКСИГЕНАЗНОЙ СИСТЕМЫ
В ПРОЦЕССАХ АДАПТАЦИИ РАСТЕНИЙ
Т. Г. Варაշვილი, М. В. Курашвили, М. В. Пруидзе, М. Ш. Гордзиани

მონოოქსიგენაზური სისტემის მონაწილეობის შესახებ
მცენარის ადაპტაციურ პროცესებში
თ. ვარაშვილი, მ. ყურაშვილი, მ. ფრუიძე, მ. გორდეზიანი.....33

ღვინის საშუარში ინდუცირებული პირობითლეთალური რადიო-
მგრძობიარე მუტანტების დამოკიდებულება მაღალი ტემპერატურისადმი
თ. ზარნაძე, ა. შათირიშვილი

INDUCED CONDITIONALLY LETHAL RADIOSENSITIVE MUTANTS OF WINE YEASTS
AND THEIR RELATIONS TO HIGH TEMPERATURE
T. Zarnadze, A. Shatirishvili 39

ფიტოპათოგენური ბაქტერიების მიმართ სპეციფიკური
ზოზიერტი ბაქტერიოფაგის ბიოლოგიური თვისებების შესწავლა
მ. თედიაშვილი, მ. დავითაშვილი, ნ. ლაშხი, თ. ხუხუნაშვილი,
თ. კობერძე, დ. გორხელიძე, გ. ცერცვაძე, თ. ჭანიშვილი

STUDY OF BIOLOGICAL PROPERTIES OF SOME BACTERIOPHAGES
SPECIFIC TO PHYTOPATHOGENIC BACTERIA
M. Tediashvili, M. Davitashvili, N. Lashkhi, T. Khukhunashvili, T. Koberidze,
D. Giorgkelidze, G. Tsertsvadze, T. Chanishvili 45

ენტერობაქტერიების ოჯახის წარმომადგენლების ეტიოლოგიური როლი
ჭრილობის ჩირქოვან-ანთებითი პროცესების განვითარებაში
თ. იოსებაშვილი, დ. ჩიკვილაძე

ROLE OF *ENTEROBACTERIACEAE* MICROORGANISMS
IN DEVELOPMENT OF PYO-INFLAMMATORY PROCESSES
T. Iosebashvili, D. Chikviladze 53

ენტერობაქტერიების კათოგენოზის უპატივების გამომწვევებსა
და მათი როლის შესწავლა დამწვრობის ზრილობის
ინფექციური ბართულებების განვითარებაში

თ. იოსებაშვილი, დ. ჩიკვილაძე

STUDY OF THE ROLE OF THE *ENTEROBACTERIACEAE* FAMILY
MICROORGANISMS WITH COMBINED FACTORS OF PATHOGENITY
IN DEVELOPMENT OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN BURN WOUNDS

T. Iosebashvili, D. Chikviladze..... 59

ზრილობის ჩირქოვან-ანთებითი ინფექციების დროს გამოყოფილ
ენტერობაქტერიების უტამებში აღჭრისიური თვისებების გამომწვევებსა

თ. იოსებაშვილი, დ. ჩიკვილაძე

ASSESSMENT OF ADHESIVE PROPERTIES OF THE ENTEROBACTERIAL STRAINS
ISOLATED DURING PYO-INFLAMMATORY INFECTIONS IN THE WOUNDS

T. Iosebashvili, D. Chikviladze..... 65

EFFECT OF TEMPERATURE ON THE GROWTH OF LACTIC ACID BACTERIAL SPECIES

I. Malkhazova, K. Javakhishvili, N. Mitaishvili, M. Merabishvili,
G. Natroshvili, N. Chanishvili

ტიმპერატურის გავლენა სხვადასხვა სახეობის რქმეშვას ბაქტერიის ზრდაზე

ი. მალხაზოვა, კ. ჯავახიშვილი, ნ. მითაიშვილი, მ. მერაბიშვილი,
გ. ნატროშვილი, ნ. ჭანიშვილი.....71

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ АПОПТОГЕННОМ
ВОЗДЕЙСТВИИ ЦИКЛОГЕКСИМИДА И КОМПЛЕКСНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ
ХЛОРАМФЕНИКОЛА И ЦИКЛОГЕКСИМИДА

Т. Г. Мамацашвили, Э. Л. Микадзе, Г. Д. Туманишвили

ჰეპატოციტების მორფოლოგიური თავისებურებები აპოპტოზურ
ციკლოგექსიმიდის და ქლორამფენიკოლის და ციკლოგექსიმიდის
კომპლექსური ზემოქმედების შემდეგ

თ. მამაცაშვილი, ე. მიქაძე, გ. თუმანიშვილი.....77

ВЛИЯНИЕ ДЕСТРУКЦИИ ЯДЕР ШВА НА КРАТКОСРОЧНУЮ ПАМЯТЬ

И. А. Мелкадзе, О. К. Ахметелашвили

ნაპერის ბირთვების დესტრუქციის გავლენა მოკლევადიან მხსნიერებაზე

ი. მელქაძე, ი. ახმეტელაშვილი.....85

IDENTIFICATION OF THE LACTIC ACID BACTERIAL CULTURES
ISOLATED FROM THE SAMPLES OF THE CAUCASIAN MATSONI

M. Merabishvili, N. Chanishvili

კავკასიური მაწვნის ნიმუშებიდან გამოყოფილი
ლაქტობაქტერიების კულტურების იდენტიფიკაცია

მ. მერაბიშვილი, ნ. ჭანიშვილი.....91

РОЛЬ АПОПТОЗА В РАННЕЙ ФАЗЕ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ КРЫСЫ

Э. Л. Микадзе, Т. Г. Мамацашвили

საკვობის როლი ვირთაგვას ღვიძლის რეგენერაციის ადრეულ ფაზაში

ე. მიქაძე, თ. მამაცაშვილი.....97

EEG CHARACTERISTICS OF PHOTIC DRIVE
IN 8-15 YEARS OLD CHILDREN WITH KIMMERLE ANOMALY

M. Mikadze, O. Toidze, T. Ioseliani

რიტმის ათვისების ევზ მარკინგული
8-15 წლის ბავშვებში კიმერლეს ანომალიით

მ. მიქაძე, თ. თოიძე, თ. იოსელიანი.....109

SEX DIFFERENCES IN THE PHOTIC DRIVE RESPONSE OF
8-15 YEARS OLD NORMAL AND ADHD CHILDREN

M. Mikadze, O. Toidze, T. Ioseliani

სქესობრივი განსხვავებები რიტმის ათვისების ევზ მახასიათებლების
მიხედვით 8-15 წლის ჯანსაღ და ყურადღების დეფიციტისა და
ჰიპერაქტიური სინდრომის მქონე ბავშვებში

მ. მიქაძე, თ. თოიძე, თ. იოსელიანი.....119

მონაცემები აღმოსავლეთ საქართველოში ტიპისმიერი ბორელიოზის
(სპიროქეტოზის) გავრცელების ბუნებრივი კერების არსებობის შესახებ

მ. მიქაია

DATA ON EXISTENCE OF TICK-BORN BORRELIOSIS (SPIROCHAETOSIS=VECTORÁS)
NATURAL-ENDEMIC AREAS IN EASTERN GEORGIA

M. Mikaia..... 129

ბიოპრეპარატ HETERORHABDITIS POINARI-ს გამოცდა ლაბორატორიულ
და საველე პირობებში

ნ. მიქაია

TESTING OF BIOPREPARATION *HETERORHABDITIS POINARI*
IN LABORATORY AND FIELD CONDITIONS

N. Mikaia 137

პათოგენური მოკროორგანიზმების ანტიბიოტიკებისადმი
რენისტანტობის ცვალებადობის დონის შესწავლა

მ. მიქელაძე, დ. ჩიქვილაძე

INVESTIGATION OF THE ANTIBIOTIC-RESISTANCE ALTERATION RATE
IN THE PATHOGENIC MICROORGANISMS

M. Mikeladze, D. Chikviladze 143

სხვადასხვა ჯგუფის გრამ-უარყოფითი კლინიკური მიკრობული შტამების
ბიოლოგიური თავისებურებების დასასიათება

მ. მიქელაძე

BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE GRAM-NEGATIVE CLINICAL
MICROBIAL STRAINS OF DIFFERENT GROUPS

M. Mikeladze 151

ჰოსპიტალური ინფექციების გამომწვევი კოლირენისტენული შტამების
კლავიფორმული ანალიზი

მ. მიქელაძე, დ. ჩიქვილაძე

PLASMID ANALYSIS OF THE HOSPITAL INFECTION POLYRESISTANT STRAINS

M. Mikeladze, D. Chikviladze 157

ასტრიკული ცხოველების თირკმელზედა ჯირკვალში
ალოქსანური დიაბეტით გამოწვეული ცვლილებები

დ. ნიჟარაძე

THE CHANGES IN ADRENAL CORTEX
OF THE CASTRATED ANIMALS WITH ALLOXAN DIABETES

L. Nijaradze 163

ნუკლეინის მჟავების სინთეზის ცვლილებები თირკმელზედა ჯირკვალში
ალოქსანური დიაბეტის განვითარებისას

დ. ნიჟარაძე

CHANGES OF NUCLEIC ACIDS SYNTHESIS IN ADRENAL GLAND
DURING DEVELOPMENT OF ALLOXAN DIABETES

L. Nijaradze 169

ბავშვთა კეთილთვისებიანი პარციალური ეპილეფსიების
და მათი მონათესავე სინდრომების მკურნალობის თავისებურებები

ნ. ოკუჯავა

THERAPEUTIC PECULIARITIES OF BENIGN PARTIAL EPILEPSIES OF
CHILDHOOD AND RELATED SYNDROMES

N. Okujava 175

VI

პარბამაზეპინისა და მისი აქტიური მეტაბოლიტის
პარბამაზეპინ-10,11-ეპოქსიდის შარბამოკონვეტიკის ასაკობრივი თავისებურებები

ნ. ოკუჯავა, ვ. ოკუჯავა

PHARMACOKINETICS OF CARBAMAZEPINE AND ITS ACTIVE METABOLITE
CARBAMAZEPINE-10,11-EPOXIDE: AGE RELATED PECULIARITIES

N. Okujava V. Okujava..... 189

EQUIPMENT FOR COMPLEX STUDY OF THE MOTION SICKNESS IN THE CAT

V. Okujava, T. Natishvili, Z. Chubinishvili

სპარატურა კატებში მოძრაობის დაავადების კომპლექსური შესწავლისათვის

ვ. ოკუჯავა, თ. ნათიშვილი, ზ. ჩუბინიშვილი.....199

DYNAMICS OF THE LEVEL OF EXCITABILITY AND ACTIVITY OF THE BRAINSTEM
AND DIENCEPHALIC ASCENDING ACTIVATING STRUCTURES
IN THE SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE

T. Oniani, M. Mgaloblishvili, M. Gogichadze, N. Lordkipanidze, L. Maisuradze,
E. Chijavadze, Sh. Manjavidze, N. Oniani, N. Nachkebia, M. Koridze, M. Kavkasidze

ღეროსა და შუამდებარე ტვივის აღმავალი ბაზალთვივებელი სტრუქტურების
აბზნებალობისა და აქტივობის დონის დინამიკა ძილ-ღვიძილის ციკლში

თ. ონიანი, მ. მგალობლიშვილი, მ. გოგიჩაძე, ნ. ლორდქიფანიძე,
ლ. მაისურაძე, ე. ჩიჯავაძე, შ. მანჯავიძე, ნ. ონიანი, ნ. ნაჭყეია,
მ. ქორიძე, მ. კავკასიძე.....205

КИЛЛЕРНЫЕ СИСТЕМЫ ВИННЫХ ДРОЖЖЕЙ

Т. Г. Садагишвили, Т. И. Зарнадзе, М. В. Менабде, А. Ф. Шатиришвили

KILLER SYSTEMS IN ENDEMIC FORMS OF WINE YEASTS

T. Sadagishvili, T. Zarnadse, M. Menabde, A. Shatirishvili..... 225

ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ
В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

М. В. Шакарашвили, Ц. Ш. Джanelidze, А. В. Чанишвили, Н. Челидзе

ჰიპერბარული ოქსიგენაცია

თორმეტბოჯა ნაწლავის წყლულის მკურნალობის კომპლექსში

მ. შაკარაშვილი, ც. ჯანელიძე, ა. ჭანიშვილი, ნ. ჭელიძე.....231

ROLE OF FREE RADICAL PROCESSES IN EXPERIMENTAL MODEL OF
PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY (PVR) AND METHODS OF THEIR CORRECTION

G. Chichua, T. Sanikidze, V. Bakhutashvili

თავისუფალ რადიკალური პროცესების როლი
პროლიფერატიული ვიტრეორეტინოპათიის (PVR)
ექსპერიმენტულ მოდელში და მათი კორექციის მეთოდები

გ. ჩიჩუა, თ. სანიკიძე, ვ. ბახუტაშვილი237

ВЛИЯНИЕ СРЕДСТВА ФАГОБИОДЕРМ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Т. Г. Цинцадзе

საშუალება "ფაგობიოდერმის" გავლენა იმუნურ სისტემაზე ექსპერიმენტში

თ. ცინცაძე247

АКТИВНОСТЬ ON-OFF КАНАЛОВ КОЛБОВОЧКОВОЙ СИСТЕМЫ СЕТЧАТКИ В
ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

Э. А. Цициашвили

ბაღურას კოლბების სისტემის ON-OFF-არხების აქტიურობა
მხედველობის ნერვის დაავადებათა დიაგნოსტიკაში

ე. ციციაშვილი253

АКТИВНОСТЬ ON-OFF КАНАЛОВ КОЛБОВОЧКОВОЙ СИСТЕМЫ СЕТЧАТКИ
В ОФТАЛЬМОГЕРИАТРИИ

Э. А. Цициашвили

ბაღურას კოლბების სისტემის ON-OFF-არხების აქტიურობა
ოფთალმოგერიატრიაში

ე. ციციაშვილი259

მეტალთა იონების გავლენა ბირთვების მარბანოზებელი რაიონების
სტრუქტურულ აქტივობაზე ასაკთან დაკავშირებით

თ. ჯოხაძე, ნ. ბაბლიშვილი, თ. ბუაძე, ნ. თადუმაძე, თ. ლეჟავა

THE EFFECT OF METAL IONS ON THE AVTIVITY OF
CHROMOSOME NUCLEOLAR ORGANIZING REGIONS IN RELATION TO AGE

T. Jokhadze, N. Bablishvili, T. Buadze, N. Tadumadze, T. Lezhava 265

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.

Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

ВЛИЯНИЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ ЭКСТРАТАЛАМИЧЕСКИХ ЯДЕР НА КРАТКОСРОЧНУЮ ПАМЯТЬ

О. К. Ахметелашвили, И. А. Мелкадзе

Научно-исследовательская лаборатория прикладной физиологии биологического факультета Тбилисского Государственного университета им. И. Джавахишвили

Принято 4.06.2001

22734

На белых лабораторных крысах изучали влияние предварительной деструкции синего пятна (СП) и ядер шва среднего мозга на краткосрочную память. Для характеристики мотивационно-эмоциональной сферы и индивидуально-типологических особенностей животных использовали тест "открытого поля". Краткосрочную память изучали непрямым методом классических отсроченных реакций (КОР) в Т-образном лабиринте.

Ключевые слова: ядра шва, синее пятно, краткосрочная память, крысы

Изучение функциональной организации процессов обучения и памяти является одним из актуальных проблем современной нейрофизиологии. В регуляции этих процессов ведущую роль играют специфические вещества-биогенные амины. К числу структур, синтезирующих эти вещества, относятся и экстраталамические ядра. Их терминальные окончания без всякого переключения моносинаптически проецируются на разных областях и слоях неокортекса и осуществляют на кору многоплановое воздействие [15]. Само существование и природа этих экстраталамических проекций выдвигает на передний план множество вопросов в организации и функционировании коры, в том числе и изучение их роли в интегративной деятельности головного мозга. Исходя из этого, нашей целью было изучение предварительного повреждения

СП (норадренергическая система) и дорсального (ДЯШ) и медиального (МЯШ) ядра шва среднего мозга (серотонинергическая система) на краткосрочную память.

Исходя из литературных данных принято считать, что серотонинергические и норадренергические системы принимают участие в формировании процессов обучения и памяти [8, 17, 21], в регуляции мотивационно-эмоциональной сферы [2, 14], в циклах бодрствование – сон и циркадных ритмов [14], ориентировочно-исследовательской реакции [9, 19], депрессивного состояния [14, 18], болевой чувствительности [10, 20] и локомоции [5, 16].

Животные были разделены на две группы: I гр. – контрольные, II гр. – с предварительно поврежденными ядрами. Опыты проводились на белых лабораторных крысах обоего пола описанным нами методом [7]. Максимум отсрочки устанавливали как на контрольных, так и на животных с предварительно поврежденными ядрами. Усредненный показатель максимума отсрочки у контрольной группы был равен 30-35 секундам.

Для билатерального повреждения СП и, как отдельно, так и одновременно, ДЯШ и МЯШ из источника постоянного тока (ТИП АТ-33) в течение 20 сек. с помощью имплантированных макроэлектродов в мозг животных пропускали ток 1,5 мкА, который вызывал хорошо отличавшийся некроз. С целью идентификации поврежденных структур проводили гистологический контроль.

Надо отметить то обстоятельство, что тестирование в ОП нам давало возможность выявить те индивиды, которые должны были бы отличаться высокой способностью в обучении, так как исходя из литературных данных [3, 11], те животные, которые при тестировании в ОП характеризовались высоким уровнем спонтанной двигательной активности и ориентировочно-исследовательских реакций, выделялись и высоким уровнем обучения, что и подтвердилось в опытах. Измерение максимума отсрочки мы проводили именно на этих животных.

Исходя из экспериментальных данных, при сравнении этограм животных с предварительно поврежденными ядрами и контрольных животных отмечались резкие отличия. У животных с предварительно поврежденным СП наблюдалось резкое снижение спонтанной двигательной и ориентировочно-исследовательской активности на фоне ярко выраженных реакций страха.

На следующем этапе экспериментов повреждали ДЯШ и МЯШ, как по отдельности, так и одновременно, что вызывало эффект, противоположный результату повреждения СП. Он выражался повышением спонтанной двигательной активности. В результате у этих животных резко снизились, по

сравнению с контрольными, показатели ориентировочно-исследовательских реакций. Полученные данные вполне соответствуют литературным данным [1, 9, 10], исходя из которых, повышенная двигательная активность животных зависит от высокого уровня норадреналина в коре, и наоборот низкого уровня серотонина. По данным Шугалова и Хартмана [12] деструкция ДЯШ, где расположены серотонин-синтезирующие клетки, вызывает повышение как спонтанной двигательной активности так и реактивности животных на необычные раздражители. По данным Громовой [6] фармакологическая стимуляция серотонинергической системы подавляет двигательную активность животных, понижает уровень эмоционально-стрессовых реакций, вызывает продолжение периода сна, а системное введение предшественника серотонина 5-окситриптофана [13] или локальная инъекция серотонина в гиппокамп [4] - вызывает облегчение процесса внутреннего торможения. По данным Горбуновой и Беляевой [5], инактивация норадренергической системы вызывает не только угнетение спонтанной двигательной активности, а также существенное понижение общего уровня возбудимости ЦНС.

Максимум отсрочки, как отмечалось выше, у контрольных животных равнялся 30-35 секундам. А у предварительно СП, ДЯШ и МЯШ как отдельно, так и одновременно поврежденных животных резко изменялся.

Таблица 1

Отсрочка (сек.)	Процент правильн. реакции контрольных животных	Процент правильных реакций животных с предварительно поврежденными ядрами				Колич. проб
		СП	ДЯШ	МЯШ	ДЯШ и МЯШ	
0	100	92	90	90	77	10
5	98	90	90	85	-	10
10	96	88	83	79	-	10
15	92	82	78	70	-	10
20	91	80	74	68	-	10
30	90	75	70	62	-	10
40	85	70	65	60	-	10

Надо отметить тот факт, что уровень дискриминации условных сигналов у животных с предварительно поврежденными ядрами был значительно ниже в

отличие от контрольных, что по нашему мнению должно свидетельствовать о важной роли этих структур в восприятии и переработке сенсорной информации. У животных с предварительно поврежденным СП максимум отсрочки был равен 5-10 сек, у ДЯШ-поврежденных – 0-5 сек, у МЯШ-поврежденных – около нуля, а одновременно ДЯШ- и МЯШ-поврежденным не удалось достичь даже 100% дискриминации условных сигналов, а что касается отсроченных реакции, то они вообще не наблюдались. У животных с поврежденным СП увеличен латентный период побежки к кормушкам, и наоборот, у ядра шва животных в поврежденными ядрами шва он уменьшается. У животных с предварительно поврежденным СП в период отсрочки на фоне ярко выраженной реакции страха значительно возросло число грумингов, что явно мешало им в сосредоточении внимания. Это, по нашему мнению, является одной из причин повышения числа неправильных реакций. Животные с как отдельно, так и одновременно поврежденными ДЯШ и МЯШ в результате гиперактивности в период отсрочки стремились освободиться от стартового отсека и в отличие от контрольных животных, которые во время отсрочки отличались высокой концентрацией внимания, становились легко отвлекаемыми. После освобождения из стартового отделения лабиринта, они нередко двигались к точке выбора и, по всей вероятности, там принимали решение о выборе кормушки, что, по видимому, и является одной из причин возрастания количества неправильных реакций.

Анализ экспериментальных данных позволяет сделать следующие выводы:

1. повреждение СП, ДЯШ, и МЯШ мешает животным сконцентрировать внимание;
2. повреждение этих ядер отрицательно действует на способность формирования ассоциации между условными и безусловными раздражителями;
3. возрастание числа неправильных реакций при повреждении этих ядер, в первую очередь, должно быть вызвано нарушением баланса нейромедиаторов в коре головного мозга;
4. ухудшение памяти, возрастание числа неправильных реакций, видимо вызвано как непосредственным ухудшением процесса запоминания, так и дефицитом концентрации внимания в период отсрочки.

ЛИТЕРАТУРА

1. მელქაძე ი.ა. და თანაავტ. შავი ზღვის აუზის ქვეყნების (BSES) მეცნ. მედიკოსთა III საერთ. კონფ. შრომები. წყალტუბო, 2001, გვ. 153-155.
2. *Августович Д.Ф., Липина Т.В. и др.* Журн. высш. нервн. деят., 1998, 48, 331.
3. *Бондаренко Н.А., и др.* Бюл.эксперим.Биол.и мед., 1988, 106, 168 -170.
4. *Гасанов Т.Г., Исмаилова Х.Ю.* Центральные механизмы компенсаторного восстановления функции. Ереван. Изд. АН Армении, 1983, 56-59.
5. *Горбунова А.В., Белова Т.И.* Журн. высш. нервн. деят., 1992, 42, 363-368.
6. *Громова Е.А.* Эмоциональная память и ее механизмы, М.: Наука, 1980, 179.
7. *Мелкадзе И.А., Ахметелашвили О.К.* Известия Академии наук Грузии, Серия биол., 2001, 27, 1-3, 85-90.
8. *Молодцова Г.Ф., Илюченко Р.Ю.* Журн. высш. нервн. деят., 1998, 48, 464-468.
9. *Трекова Н.А., Хлопушина Т.Г. и др.* Журн.высш. нервн.деят., 1998, 48, 251-256.
10. *Трекова Н.А., Вертиле Л.А. и др.* Журн. высш. нервн. деят., 1999, 49, 799-805.
11. *Трофимов С.С. и др.* Журн. высш. нервн. деят., 1992, 42, 390-392.
12. *Шугалев Н.П. Хартман Г.* Журн. высш. нервн. деят., 1992, 42, 384-386.
13. *Шугалев Н.П.* Журн. высш. нервн. деят., 1986, 36, 652-659.
14. *Харт К.* Секреты Серотонина. Минск, 1998.
15. *Foot S.L., Morrison H.I.* Ann. Rev. Neurosci. 1987, 10, 67-95.
16. *Jacobs, Barry L.* Journal of Clinical Physhiatry, 1991, 51(Suppl), 17-23.
17. *Luciana M. et.al.* Cerebral cortex Б8. 80-96.Copyright 1998 by Oxford University Pr.
18. *Meltzer, Herbert J.* Ann. New-York Acad. Sci., 1990, 600, 486-500.
19. *Stekber, Thomas, Arjun Sahgal.* Behavioral Brain Research, 1995, 67:165-199.
20. *Wang, Quing-Ping, Yasumitsu Nakai.* Brain Res. Bull., 1994, 34, 555-585.
21. *Ward B.O. et al.* Behav. Brain Res., 1999, 100, 51-65.

ექსტრათელამური ბირთვების წინასწარი დესტრუქციის გავლენა მოკლევადიან მუხსიერებაზე

ო. ახმეტელაშვილი, ი. მელქაძე

თბილისის ი. ჯავახიშვილის სახელობის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ბიო-
 ლოგიის ფაკულტეტის გამოყენებითი ფიზიოლოგიის ს/კ ლაბორატორია

რეზიუმე

ჩვენს მიზანს წარმოადგენდა შეგვესწავლა ლურჯი ლაქას (ლლ) და შუა ტვინის ნაკერის დორსალური და მედიალური ბირთვების – (ნლბ) და (ნმბ) წინასწარი დესტრუქციის გავლენა მოკლევადიან მუხსიერე-
 ბაზე. ამ მიზნით გამოვიყენეთ ე.წ. “ღია ველისა” და სივრცითი დაყოფნებული რეაქციების არაპირდაპირი მეთოდები. ლლ-ას, ნლბ-ს და ნმბ-ს ცალ-ცალკე წინასწარმა დაზიანებამ გამოიწვია დაყოფნების მაქსიმუმის მკვეთრი შემცირება საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით. ნლბ-სა და ნმბ-ს ერთდროული დაზიანების შემთხვევაში კი ვერ მი-
 ვადწიეთ პირობითი სიგნალების 100% დისკრიმინაციას. ბუნებრივია, აქედან გამომდინარე დაყოფნებულ რეაქციებზე გადასვლა შეუძლებელი იყო.

ნატრიუმის ჰიდროფოსფატის გავლენა ცენტრომერული ჰეტიროქრომატინის ჰეტერომორფიზმზე მოსუცი და საშუალო ასაკის ინდივიდების ბლასტრანს- ფორმირებულ ლიმფოციტებში

ნ. ბაბლიშვილი, ნ. დვალისხელი, ნ. ნიბლაძე

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტის გენეტიკის კათედრა

მიღებულია 2.04.2001

ქრომატინის მოდიფიკატორის, ნატრიუმის ჰიდროფოსფატის მოქმედება შესწავლილ იქნა 1-ლი, მე-9 და მე-16 ქრომოსომების C-ჰეტეროქრომატულ უბნებზე ორი ასაკობრივი ჯგუფის ინდივიდთა პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების კულტურებში. დიდი ზომის C-ბლოკები იქნა გამოვლენილი ხანდაზმულ ინდივიდთა ინტაქტური უჯრედების სამივე წყვილ ქრომოსომაში საშუალო ასაკის ინდივიდთა შესაბამის მაჩვენებლებთან შედარებით. Na-ის არაორგანული მარილი, იწვევდა რა ქრომოსომათა დეჰეტეროქრომატინიზაციას, გავლენას ახდენდა ცენტრომერული ქრომატინის ხარისხობრივ მაჩვენებლებზე - განსაკუთრებით ეფექტური იყო მისი მოქმედება 1-ლი წყვილი ქრომოსომის მიმართ, ამასთან, ორივე ასაკობრივ ჯგუფში აღინიშნა ინდივიდთა შორის ვარიაბელობა აღნიშნული მაჩვენებლების მიხედვით.

საკვანძო სიტყვები: ნატრიუმის ჰიდროფოსფატი, ჰეტეროქრომატინი, დაბერება, C-ჰეტერომორფიზმი, ადამიანი

ზოგიერთი პოლიკათიონი, პოლიანიონი და სხვადასხვა იონური ძალის მქონე მარილები ქრომოსომების მიმართ მოდიფიკატორული

აქტივობით ხასიათდებიან [4]. ნატრიუმის ჰიდროფოსფატი ნაერთთა რიცხვს მიეკუთვნება. მარილის დაბალ დოზებს შეუძლიათ გამოიწვიონ ქრომატინის კონდენსაციის ხარისხობრივი ცვლილებები, რაც, თავის მხრივ, გენთა შეცვლილ ექსპრესიაში აისახება [1, 13]. ქრომოსომათა პროგრესული ჰეტეროქრომატინიზაციის გამო ხანდაზმულ ინდივიდთა უჯრედები მოდელურ სისტემებად წარმოგვიდგება, სადაც ჭარბად გვხვდება ინაქტივირებული გენების შემცველი კონდენსირებული უბნები, რომლებიც სტრუქტურულ ჰეტეროქრომატინს (C-ჰეტეროქრომატინს) შეიცავენ და პოლიმორფიზმით ხასიათდებიან. ზოგიერთი ავტორი C-ჰეტეროქრომატინს ნეიტრალურ მახასიათებლად წარმოგვიდგენს, სხვები მიუთითებენ C-სეგმენტების კავშირზე სხვადასხვა ფენოტიპურ გამოვლინებებთან, როგორცაა რეპროდუქციული ფუნქცია, სიმსივნური დაავადებები, ზოგიერთი ფიზიოლოგიური და ანთროპოლოგიური მაჩვენებლები [5, 6].

ჩვენი კვლევის მიზანი იყო განგვესაზღვრა C-სტრუქტურული ჰეტეროქრომატინის ბლოკების ზომები მოხუც და საშუალო ასაკის ინდივიდებში და შეგვესწავლა Na-ის მარილის მამოდიფიცირებელი მოქმედება აღნიშნულ მაჩვენებლებზე.

მასალა და მეთოდები

კვლევები ტარდებოდა ჯანმრთელი დონორების პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების სტანდარტული მეთოდით მიღებულ ქსოვილურ კულტურებზე. მოხუც ინდივიდთა ჯგუფში გაერთიანებული იყო 70-80 წლის დონორები, საშუალო ასაკობრივი ჯგუფი წარმოდგენილი იყო 20-40 წლის ინდივიდებით. სულ გაანალიზებულ იქნა 8 ახალგაზრდა და 10 ხანდაზმული ინდივიდის C-ბენდირების მეთოდით [16] დამუშავებული 548 მეტაფაზა.

ჩვენს ადრეულ გამოკვლევებში შერჩეულ იქნა ნატრიუმის ჰიდროფოსფატის ის ოპტიმალური, არამუტაგენური კონცენტრაცია, რომელიც ყველაზე ეფექტური იყო მოდიფიკატორული აქტივობის თვალსაზრისით – $2 \times 10^{-6} M$. Na_2HPO_4 მიტოგენით სტიმულირებულ

კულტურას ემატებოდა დადგმიდან 24-ე საათზე. C-ბლოკების ვარიანტების შესაფასებლად ვიყენებდით პატილისა და ლაბსის მიერ მოწოდებულ კლასიფიკაციის სისტემას [11]. 1-ელ, მე-9 და მე-16 ქრომოსომების C-სეგმენტების ზომას ვადარებდით იმავე მეტაფაზის მე-16 ქრომოსომის მოკლე მხარს. გამოყოფილია 5 ვარიანტი:

$a \leq 0,5 \times 16q$; $0,5 \times 16q < b \leq 1 \times 16q$; $1 \times 16q < c \leq 1,5 \times 16q$; $1,5 \times 16q < d \leq 2 \times 16q$; $2 \times 16q < e$
მოცემული შედეგების სტატისტიკური დამუშავება ხდებოდა ზაქსის ფორმულით [2].

$$\chi^2_{(k-1)} = (n + m) \frac{n}{m} \left\{ \sum_{i=1}^k \frac{\left(\frac{v_i}{n} \right)^2}{\frac{v_i + \mu_i}{n + m}} - 1 \right\}$$

სადაც: v_i - განსაზღვრული ვარიანტების (a, b, .. ან e) რაოდენობაა ახალგაზრდა ინდივიდების (ან ინტაქტურ) კულტურებში.

μ_i - განსაზღვრული ვარიანტების (a, b, .. ან e) რაოდენობაა ხანდაზმულ ინდივიდთა (ან Na_2HPO_4 -ით დამუშავებულ) კულტურებში.

n - C-სეგმენტების ყველა ვარიანტის რაოდენობა ახალგაზრდა ინდივიდების (ან ინტაქტურ) კულტურებში.

m - C-სეგმენტების ყველა ვარიანტის რაოდენობა ხანდაზმულ ინდივიდთა (ან Na_2HPO_4 -ით დამუშავებულ) კულტურებში.

შედეგები და მათი განხილვა

1-ელ ცხრილში მოცემულია ყველა გამოკვლეული ინდივიდის C-ჰეტეროქრომატინის სუმარული მაჩვენებლები სამივე წყვილი (1-ლი, მე-9 და მე-16) ქრომოსომებისთვის. როგორც ცხრილიდან ჩანს, ხანდაზმულ ინდივიდებში c, d და e დიდი ზომის ბლოკები მომატებული სიხშირით აღირიცხებოდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, $\chi^2 = 20,45$; $p < 0,001$.

ლიტერატურაში გვხვდება ცნობები C-ჰეტეროქრომატინის აბსოლუტური და ფარდობითი სიდიდეების სარწმუნო გაზრდის შესახებ მე-9 და Y ქრომოსომებში [3, 8].

ჩვენს გამოკვლევებში ცალკეული ქრომოსომების მახასიათებლების შედარებითმა ანალიზმა აჩვენა, რომ განსხვავება სტატისტიკურად ყველაზე უფრო მაღალსარწმუნო იყო 1-ლი ქრომოსომისათვის. C-ჰეტეროქრომატინის შეცვლილი ვარიანტების არსებობა შეიძლება აიხსნას არასრული კროსინგოვერის შედეგად წარმოქმნილი დუპლიკაციებით ჰეტეროქრომატულ რაიონებში, ან ლოკალური დუპლიკაციებით, რომლებიც შვილეულ ქრომატიდთა შორის განხორციელებული არათანაბარი გაცვლებით გამოიწვევა. C-ჰეტერომორფიზმის ახსნის მსგავს მექანიზმს სხვა ავტორებიც გვთავაზობენ [12, 14, 15].

ნატრიუმის ჰიდროფოსფატის $2 \times 10^{-6} M$ კონცენტრაციით დამუშავებული უჯრედების ქრომოსომული პრეპარატების ანალიზმა აჩვენა, რომ საკვლევი მარილი როგორც ახალგაზრდა, ისე ხანდაზმულ ინდივიდებში იწვევდა ცენტრომერული ჰეტეროქრომატინის დეკონდენსაციას. ასეთი დასკვნის გაკეთების საფუძველს იძლევა ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემები დიდი ზომის C-ბლოკების სიხშირის შემცირების შესახებ (იხ. ცხრილი 2). საშუალო ასაკობრივ ჯგუფში ნატრიუმის არაორგანული მარილი ასეთ აქტივობას ავლენდა სამივე წყვილი ქრომოსომისათვის (ყველა შემთხვევაში $p < 0,001$), ხანდაზმულ ინდივიდებში კი მხოლოდ 1-ლი ქრომოსომული წყვილის მიმართ ($\chi^2 = 10,67$; $p < 0,05$). ამასთან ორივე ასაკობრივ ჯგუფში აღინიშნა ინდივიდთა შორის ვარიაბელობა შესწავლილი მაჩვენებლების მიმართ, რაც, შესაძლებელია უკავშირდებოდეს C-ბლოკებში ლოკალიზებული ღნმ-ის მაღალგანმეორებადი თანამიმდევრობების განსხვავებულ შემცველობას [7]. ამ თვალსაზრისით ყველაზე სტაბილური იყო მე-16 წყვილი ქრომოსომა, რაზეც სხვა ავტორებიც მიუთითებენ [11].

C-სეგმენტების ჰეტერომორფიზმი ხანდაზმული და საშუალო ასაკის ინდივიდების პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში

C-სეგმენტების ვარიანტები	v_i	μ_i	v_i / n	$v_i + \mu_i / n + m$	χ^2
a	156	115	0,1612	0,1448	$\chi^2=20,45$ $p < 0,001$
b	499	434	0,5155	0,4984	
c	268	272	0,2769	0,2885	
d	40	75	0,0413	0,0614	
e	5	8	0,0052	0,0069	

C-სეგმენტების ჰეტერომორფიზმი ხანდაზმული და საშუალო ასაკის ინდივიდების პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში
Na₂HPO₄-ის მოქმედების პირობებში

ასაკობრივი ჯგუფი	C-სეგმენტების ვარიანტები	v_i	μ_i	v_i / n	$v_i + \mu_i / n + m$	χ^2
საშუალო	a	145	233	0,2548	0,3287	$\chi^2=43,92$ $p < 0,001$
	b	267	264	0,4692	0,4617	
	c	137	78	0,2408	0,1869	
	d	20	6	0,0351	0,0226	
	e	0	0	0	0	
ხანდაზმული	a	97	91	0,1652	0,1645	$\chi^2=8,21$ $p > 0,05$
	b	264	264	0,4497	0,4619	
	c	165	166	0,2811	0,2896	
	d	57	35	0,0971	0,0805	
	e	4	0	0,0068	0,0035	

ლიტერატურა

1. *Баблишвили Н.К., Двалишвили Н.А., Джохадзе Т.А., Лежава Т.А.* Georgian Medical News, 2000, 3, 10-12.
2. *Закс Л.* Статистическое оценивание. М. Статистика, 576, 1976.
3. *Кузнецова С.М., Зарицкая М.Ю.* Цитология и генетика, 1986 20, 409-415.
4. *Aaronson R., Woo E. J.* Cell Biol. 1981, 90, 181-186.
5. *Berger R., Bernheim A., Kristofersson N. et al.* Cancer Gen. Cytogen., 1985, 18, 37-42.
6. *Fenech M., Morley A.A.* Mutat. Res., 1985, 148, 99-105.
7. *Gosden J.R., Lawries S.S., Cooke H.S.* Cytogen. Cell Genet., 1981, 29, 32-39.
8. *Kuznetsova S.M.* Arch. Gerontol. Geriart., 1987, 6, 177-186.
9. *Lezhava T.* Chromosomes in very senile age: 80 years and over. Moscow, "Nauka", 3-225, 1999.
10. *Lezhava T., Dvalishvili N.* Age, 1992, 15, 41-43.
11. *Patil S. R., Lubs M.A.* Human Genetics, 1977, 38, 35-38.
12. *Phillips R.B.* Can. J. Genet and Cytol., 1977, 19, 405-413.
13. *Rao P.N., Jonson R.T.* Cell and Molec. Biol., 1974, 3, 135-189.
14. *Simi S.* Human Genetics, 1985, 70, 243-245.
15. *Simi S., Tursi F.* Human Genetics, 1982, 62, 220-317.

INFLUENCE OF SODIUM HYDROPHOSPHATE ON THE HETEROMORPHISM OF CENTROMERIC HETEROCHROMATIN IN BLASTTRANSFORMED LYMPHOCYTES OF OLD- AND MIDDLE-AGED INDIVIDUALS

N. Bablishvili, N. Dvalishvili, N. Nibladze

Department of Genetics, I. Javakhishvili Tbilisi State University

SUMMARY

The modification effect of sodium hydrophosphate on C-heterochromatin regions was studied in chromosomes 1, 9 and 16 of the cultured peripheral blood lymphocytes obtained from persons belonging to the two age groups. C-bands were found to be enlarged in all observed chromosomes of intact cells of individuals at old age as compared to those of middle age. The inorganic salt of sodium promoting chromosome deheterochromatinization altered the qualitative characteristics of centromeric heterochromatin. It appeared to have the highest effect in chromosome 1. Beyond this, an interindividual variability of studied values was found.

არამაფერმენტბეული გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების ეტიოლოგიური მნიშვნელობა ძირუბიული პროფილის კლინიკაში

ხ. გაჩეჩილაძე, დ. ჩიკვილაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მიკრობიო-
ლოგიის, ვირუსოლოგიის და იმუნოლოგიის კათედრა

მიღებულია 26.12.2000

დღეისათვის არამაფერმენტბეულ გრამ-უარყოფით ბაქტერიებს განსა-
კუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ჩირქოვან-ანთებითი პოსტოპერაციული
გართულებების ჩამოყალიბებაში. იმისათვის, რომ დაგვედგინა ამ ჯგუფის
მიკროორგანიზმების კლინიკური მნიშვნელობა, გამოკვლეულ იქნა ქ. თბილისის
სწავდასწავა ქირურგიული პროფილის სტაციონარებში 1144 პაციენტიდან
აღებული სწავდასწავა პათოლოგიური მასალა და დადგენილ იქნა მასში
Pseudomonas spp., *Acinetobacter spp.* და *Moraxella spp.* გამოყოფის სისშირე.

საკვანძო სიტყვები: არამაფერმენტბეული გრამ-უარყოფითი ბაქტერიები,
Pseudomonas spp., *Acinetobacter spp.*, *Moraxella spp.*

ბოლო წლებში განსაკუთრებული მნიშვნელობა შეიძინა
არამაფერმენტბეულმა გრამ-უარყოფითმა ბაქტერიებმა, როგორც
პოსპიტალური ინფექციების გამომწვევემა ეტიოლოგიურმა ფაქტორმა.
ამ ჯგუფის ბაქტერიები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ
პოსტოპერაციული ჩირქოვან-ანთებითი გართულებების ჩამოყალი-
ბებაში, რომელიც გამოწვეულია რიგი სამკურნალო და პროფი-

ლაქტიკური მანიპულაციებით, რომლისთვისაც გამოყენებულია სხვადასხვა აპარატურა, კათეტერები, შპრიცები და სხვ. [3].

ბოლო წლების ლიტერატურული მონაცემები ადასტურებს, რომ არამაფერმენტბელი გრამ-უარყოფითი ბაქტერიები წარმოადგენენ ისეთი ჰოსპიტალური გართულებების მიზეზს, როგორცაა ჭრილობის, ფილტვის და უროლოგიური ინფექციები. უკანასკნელ პერიოდში მეტად გახშირდა არამაფერმენტბელი გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების გამოყოფა სისხლიდან ბაქტერიემიისა და სეპტიცემიის დროს, აგრეთვე მრავალრიცხოვანი ლიტერატურული მონაცემები მოწმობს, რომ არამაფერმენტბელი გრამ-უარყოფითი ბაქტერიები თამაშობენ მნიშვნელოვან როლს სეპტიკური ენდოკარდიტის ჩამოყალიბებაში გულის სარქელის ინპლანტაციის დროს [2, 4, 5, 6].

ამ მიკროორგანიზმების ჯგუფს მიეკუთვნება გვარ *Pseudomonas*-ს, *Acinetobacter*-ის, *Moraxella*-ს, *Alcaligenes*-ს, *Flavobacterium*-ის გვარი და სხვ. წარმომადგენლები. ყველაზე უფრო გავრცელებულ და კარგად შესწავლილ არამაფერმენტბელ გრამ-უარყოფით ბაქტერიას წარმოადგენს *P.aeruginosa*.

იმის გამო, რომ არამაფერმენტბელი გრამ-უარყოფითი ბაქტერიები, კერძოდ *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp*. და *Moraxella spp*. გვარის წარმომადგენლები სულ უფრო ხშირად წარმოადგენენ სხვადასხვა სახის ჰოსპიტალური ინფექციების ჩამოყალიბების ეტიოლოგიურ ფაქტორს, საჭიროდ ჩავთვალეთ შეგვესწავლა ქირურგიული პროფილის პაციენტებში მათი გამოყოფის სისშირე და კლინიკური მნიშვნელობა.

მასალა და მეთოდები

გამოკვლევულ იქნა ქ. თბილისის ზოგიერთი კლინიკის სხვადასხვა ქირურგიული პროფილის 1144 პაციენტის პათოლოგიური მასალა და მასში არამაფერმენტბელი გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების გამოყოფის სისშირე. გამოკვლევულ იქნა შემდეგი პათოლოგიური მასალა: სისხლი – 138, შარდი – 211, ცხვირ-ხახიდან ნაცხი და ნახველი – 177, ლიქვორი – 50, საოპერაციო ჭრილობა და ჩირქი –

შესაძლებელია იყოს მორაქსელას გვარის წარმომადგენლები. ამისა, საკმაოდ მაღალია იმის შანსი, რომ არამაფერმენტბეული გრამ-უარყოფითმა ბაქტერიებმა აგრეთვე გამოიწვიოს ინფექციური პროცესი სისხლში, ლიქვორსა და პლევრის სითხეში. ასევე უნდა აღინიშნოს ის ფაქტიც, რომ არამაფერმენტბეული გრამ-უარყოფით ბაქტერიების სახეობრივი შემადგენლობა ცვალებადია კლინიკის და განყოფილების პროვილის მიხედვით.

ლიტერატურა

1. *Биргер М.О.* Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. Москва: Медицина, 1982, с. 461.
2. *Богатова И.С., Борисова О.К.* Проблемы клинической микробиологии в неинфекционной клинике. Москва, 1983, 69-70.
3. *Богомолова Н.С., Пхакадзе Т. Я.* Хирургия, 1990, 6, 47-50.
4. *Пхакадзе Т.Я.* Лаб. дело, 1984, 3, 161-167.
5. *Clinical Microbiology.* Ed. E.U. Lennette et al., Washington, 1980.
5. *Lofgren R.P., Nelson A.E., Crossley K.B.* Amer. Heart J., 1981, 101, 502.

IMPORTANCE OF GRAM-NEGATIVE NON-ENZYMATIC BACTERIA IN SURGICAL CLINICS

Kh. Gachehiladze, D. Chikviladze

Department of Microbiology, Virology and Immunology,
Tbilisi State Medical University

SUMMARY

Today gram-negative bacteria without enzymatic activity are very important in etiology of post-surgery complications such as pio-inflammatory infections. For detection of these microorganisms' clinical importance special investigations were performed. In the surgical profile 1144 patient's pathological material was evaluated and *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* and *Moraxella spp.* strains were isolated and assessed.

არამაფერმენტირებული გრამუარყოფითი ბაქტერიების გამოყოფა
სხვადასხვა პათოლოგიური მასალიდან

№	მასალა	<i>P.aeruginosa</i>	<i>P.maltophilia</i>	<i>P.putida</i>	<i>P.alcaligenes</i>	<i>P.cepacia</i>	<i>P.stutzeri</i>	<i>P.pseudoaeruginosa</i>	<i>P.diminuta</i>	<i>P.putrefaciens</i>	<i>P.fluorescens</i>	<i>A.calcoaceticus</i>	<i>A.lwoffii</i>	<i>A.baumani</i>	<i>M.nonlicuifaciens</i>	<i>M.penicillirivica</i>	<i>M.lacunata</i>	<i>M.osloensis</i>	<i>M.uretralis</i>
1.	სისხლი	15 7,14%	7 12,5%	5 8,19%	3 6%	2 9,52%	-	1 9,1%	-	2 12,5%	1 7,14%	4 7,27%	3 15,7%	1 9,09%	2 11,11%	-	1 14,2%	-	-
2.	შარდი	18 8,57%	15 26,8%	10 16,4%	9 18%	8 38,1%	5 29,4%	2 18,2%	2 22,2%	2 12,5%	1 7,14%	12 21,8%	4 21,0%	2 18,2%	1 5,53%	1 9,09%	3 42,8%	2 28,5%	4 100%
3.	ცხვირ-ნახა ნახველი	47 22,3%	5 8,92%	8 13,11%	6 12%	3 14,3%	1 5,88%	5 45,4%	2 22,2%	5 31,2%	3 21,4%	7 12,7%	-	1 9,09%	3 16,6%	3 27,7%	-	-	-
4.	პლევრის სითხე	-	3 5,33%	-	3 6%	-	-	1 9,09%	-	-	-	2 3,63%	1 5,26%	-	2 11,11%	1 9,09%	-	-	-
5.	ლიქორი	2 0,95%	1 1,78%	-	4 8%	-	-	-	1 11,11%	-	-	-	-	-	1 55,5%	1 9,09%	-	-	-
6.	საოპერაციო ჭრ., ჩირქი	97 46,2%	10 17,8%	15 24,6%	16 32%	7 33,3%	8 47,0%	1 9,09%	4 44,4%	6 37,5%	5 35,7%	25 45,5%	8 42,1%	6 54,5%	6 33,3%	7 27,7%	1 14,3%	4 57,1%	-
7.	ცეცხლნასრ ო ჭრილობა	28 13,7%	9 16,7%	16 26,2%	9 18%	1 4,76%	3 17,6%	1 9,09%	-	1 6,25%	2 14,2%	3 5,45%	3 26,3%	1 9,09%	3 16,6%	2 18,2%	-	-	-
8.	სხე.	3 1,42%	6 10,7%	7 11,5%	-	-	-	-	-	-	2 14,3%	2 3,63%	-	-	-	-	2 28,5%	1 14,3%	-

საქართველოს ეპიდემიოლოგიისა და ინფექციური დაავადებების ეროვნული ცენტრი

PSEUDOMONAS AERUGINOSA-ს როლის შესწავლა ჰოსპიტალური ინფექციების ჩამოყალიბებაში

ხ. ვაჩილაძე, დ. ჩიკვილაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მიკრობიო-
ლოგიის, ვირუსოლოგიის და იმუნოლოგიის კათედრა

მიღებულია 22.01.2001

ჰოსპიტალური ინფექციები თანამედროვე მედიცინის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს, რადგანაც იგი ახანგრძლივებს მკურნალობის ვადებს, იწვევს დაავადების ქრონიზაციას და შესაძლოა ადგილი ქონდეს ლეტალურ შედეგსაც. იმისათვის, რომ დაგვედგინა ჰოსპიტალური ინფექციების ჩამოყალიბებაში არამაფერმენტებელი გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების, მათ შორის, განსაკუთრებით *P.aeruginosa*-ს, როლი, გამოკვლეულ იქნა ქ. თბილისის ზოგიერთი კლინიკის ქირურგიული ბროფილის 1144 პაციენტიდან აღებული სხვადასხვა პათოლოგიური მასალა, რის შედეგადაც გამოყოფილ იქნა 1891 მიკრობული შტამი. *P.aeruginosa*-ს წარმოადგენდა 210 (11,1%) შტამი, აქედან ჰოსპიტალური იყო 157 (74,76%). მიღებული შედეგები მოუთხოვს, რომ *P.aeruginosa* წარმოადგენს ჰოსპიტალური ინფექციების გამოწვევს ერთ-ერთ ძირითად ეტიოლოგიურ ფაქტორს.

საკვანძო სიტყვები: ჰოსპიტალური ინფექციები, არამაფერმენტებელი გრამ-უარყოფითი ბაქტერიები, *Pseudomonas aeruginosa*

ჰოსპიტალური ინფექციის არსებობა თანამედროვე მედიცინის ერთ-ერთი აქტუალური პრობლემაა, რადგანაც სტაციონარის პრაქტიკულად ნებისმიერ პაციენტს შესაძლებელია განუვითარდეს ინფექციური პროცესი. საავადმყოფოსშიდა ინფექცია ხასიათდება

გამომწვევების ფართო სპექტრით, მაღალი კონტაგიოზურობით, რეციდივების შესაძლებლობით და პათოლოგიური პროცესის შესაძლო ქრონიზაციით. ჰოსპიტალური ინფექციების გამომწვევების სპექტრი საკმაოდ ფართოა. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მათი რიცხვი ყოველწლიურად მატულობს, უპირატესად პირობით პათოგენური მიკროორგანიზმების ხარჯზე. ისინი ფართოდ არიან გავრცელებული გარემოში და შედიან რეზიდენტური მიკროფლორის შემადგენლობაში. ველური შტამებისაგან განსხვავდებით ხასიათდებიან ანტიბაქტერიული პრეპარატებისადმი მრავლობითი რეზისტენტობით და გარემოს არახელსაყრელი ფაქტორებისადმი გამძლეობით. ჰოსპიტალური ინფექციების გამომწვევები შეიძლება იყოს არა მარტო ბაქტერიები, არამედ ვირუსებიც და სოკოებიც [6].

ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით ბაქტერიული ჰოსპიტალური ინფექციების განვითარებაში წამყვანი ადგილი უჭირავს სტაფილოკოკს, მაგრამ მას არ ჩამოუვარდება გრამ-უარყოფითი ფლორაც. განსაკუთრებული აღნიშვნის ღირსია არამაფერმენტბელი გრამ-უარყოფითი ბაქტერების წარმომადგენელ მიკროორგანიზმები – *Pseudomonas aeruginosa* [1, 4, 5, 6].

Pseudomonas aeruginosa, ანუ ლურჯ-მწვანე ჩირქის ჩხირი შედის არამაფერმენტბელ გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების ჯგუფში, მიეკუთვნება *Pseudomonas*-ის ოჯახს. მოძრავია, მონოტრიქია. ახდენს ექსტრაცელულარული პოლისაქარიდის (გლუკოკალიქსი) პროდუცირებას, რომელიც ხელს უწყობს ფაგოციტოზს და *Pseudomonas aeruginosa*-ის უჯრედშიდა მონელებას. პროდუცირებს ეგზოტოქსინს, რომელიც უზრუნველყოფს მაღალ ვირულენტობას. მდგრადია თითქმის ყველა თანამედროვე ანტიბაქტერიული პრეპარატისადმი და, ნაწილობრივ, მრავალი ანტისეპტიკისადმი.

მიუხედავად იმ პროგრესისა, რომელიც მიღწეულია *P. aeruginosa*-ს ბიოლოგიური თვისებების და მისი როლის ინფექციური პროცესების მექანიზმების შესწავლაში, რიგი თვისებები და ნიშნები ჯერ კიდევ არ არის საბოლოოდ გაშიფრული. განსაკუთრებით საყურადღებოა მისი ეტიოლოგიური როლი ჰოსპიტალური ინფექციების ჩამოყალიბებაში.

ჩატარებული სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა ქ. თბილისის ზოგიერთი კლინიკის ქირურგიული პროფილის განყოფილებებში *P. aeruginosa*-ს გამოყოფის სიხშირის და მისი როლის დადგენა ჰოსპიტალური ინფექციების ჩამოყალიბებაში.

მასალა და მეთოდები

ჩატარებული სამუშაოს შედეგად გამოკვლეულ იქნა ქ. თბილისის კლინიკების ქირურგიული განყოფილების 1144 პაციენტი. აღებული პათოლოგიური მასალის (სისხლი, შარდი, თავზურგტვინის სითხე, პლევრის სითხე, ნაცხი ჭრილობიდან, ხახიდან და სხვ.). დამუშავებას ვახდენდით კლასიკური ბაქტეროლოგიური მეთოდებით, გამოყოფილი შტამების ანტიბაქტერიული პრეპარატებისადმი მგრძობელობას ვადგენდით დისკო-დიფუზური და სერიული განზავების (განზავება აგარში) მეთოდით [2, 3].

შედეგები და მათი განხილვა

კვლევის შედეგად პათოლოგიური მასალიდან გამოყოფილ იქნა 1891 სხვადასხვა სახეობის ორგანიზმი. აქედან ფსეუდომონას გვარის მიკროორგანიზმებს წარმოადგენდა – 465 (24,59%). ჩატარებული სამუშაოს შედეგად იდენტიფიცირებულ იქნა *P. aeruginosa*-ს 210 (45,26%) შტამი, აქედან ჰოსპიტალურს წარმოადგენდა – 157 (74,76%). *P. aeruginosa*-ს ჰოსპიტალური შტამი არის საავადმყოფოს პირობებში გამოყოფილი მიკრობული პოპულაცია, რომელიც გამოირჩევა თავისებური ნიშანთვისებებით. ასეთი შტამებისათვის დამახასიათებელია შედარებით მაღალი ვირულენტობა. მათ ახასიათებთ მკვეთრად გამოხატული მრავლობითი ანტიბიოტიკორეზისტენტობა, ასევე ანტაგონისტური მოქმედების ფართო და ანტაგონისტებისადმი მგრძობელობის ვიწრო სპექტრი. ყოველივე ეს, საბოლოო ჯამში, *P. aeruginosa*-ს ანიჭებს უპირატესობას საავადმყოფოს ეკოსისტემის ჩამოყალიბებაში.

P.aeruginosa-ს შტამებს გააჩნია პათოგენობის მრავალი ფაქტორი, მათ შორის აღსანიშნავია პიგმენტი პიოციანინი, რომელიც თრგუნავს თანმხლები ფლორის ზრდასა და უზრუველყოფს *P.aeruginosa*-ს უპირატესობას მიკრობულ ასოციაციაში. ამიტომაც *P.aeruginosa* უმეტესად გვხვდებოდა სუფთა კულტურის სახით – 120 (57,14%), ვიდრე მიკრობულ ასოციაციაში – 90 (42,85%). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ პიგმენტი პიოციანინის პროდუცირებას ახდენდა *P.aeruginosa*-ს 202 (96,19%) შტამი, ხოლო არომატული ნივთიერების სინთეზი (ჟასმინის არომატი) თითქმის ყველა გამოყოფილ შტამს ახასიათებდა.

გამოკვლეულ პათოლოგიურ მასალაში *P.aeruginosa*-ს შტამები ყველაზე ხშირად გვხვდებოდა საოპერაციო ჭრილობაში და ჩირქში – 97 (46,2%), ცხვირ-ხახასა და ნახველში – 47 (22,3%) და ცეცხლნასროლ ჭრილობაში – 28 (13,3%), შედარებით ნაკლები სიხშირით შარდში – 18 (8,5%), სისხლსა – 15 (7,14%) და პლევრის სითხეში – 5 (2,38%).

ჩატარებული გამოკვლევის ანალიზმა გვიჩვენა, რომ საავადმყოფოს პირობებში ღურჯ-მწვანე ჩირქის ჩხირით ინფიცირდებიან უმეტესად ის პაციენტები, რომელთაც უტარდებოდათ საშარდე გზების კათეტერიზაცია და ხანგრძლივად იღებდნენ სხვადასხვა ჯგუფის, უმეტესწილად ფართო სპექტრის და რიგ შემთხვევაში არასაკმარისად დასაბუთებულ, ანტიბაქტერიულ პრეპარატებს, რომლებიც თავისთავად ხელს უწყობენ გამომწვევი მიკროორგანიზმების მულტირეზისტენტობის ჩამოყალიბებას. პაციენტების ინფიცირების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენდა საშარდე და სისხლძარღვების კათეტერების, თავზურგტვინის პუნქციის ნემსების, სასუნთქი აპარატების, ასევე სხვადასხვა ხსნარების არასწორი და არასაკმარისი სტერილიზაცია, შენახვა და გამოყენება. ინფიცირების მაღალი რისკი აღენიშნებოდათ როგორც იმუნოკომპრომიტირებულ პირებს, ასევე იმათაც, ვინც იღებდა ციტოსტატიკებს, გლუკოკორტიკოიდებს და ანტიბიოტიკებს.

ამრიგად, ჩატარებული სამუშაოდან ჩანს, რომ *P.aeruginosa*-ს ჰოსპიტალური შტამების მიერ გამოწვეული გართულებები განპირობებულია მრავალი ფაქტორით. ასე, შარდსასქესო ტრაქტის

ინფექციების ჩამოყალიბება ძირითადად პირობადებული კონტამინირებული კათეტერების გამოყენებით. ქირურგიული ჭრილობის ინფექციები კი - არასაკმარისად გასტერილებული ქირურგიული ინვენტარით, დაბინძურებული სადეზინფექციო ხსნარებითა და სამკურნალო პრეპარატების გამოყენებით. ყოველივე ამის თავიდან ასაცილებლად აუცილებელია ჩატარდეს ადეკვატური და მიზანდასახული ანტიბიოტიკოთერაპია; ანტისეპტიკური და სადეზინფექციო საშუალებები უნდა იყოს შესაბამისი კონცენტრაციის და არამაფერმენტებელი გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების მიმართ უნდა გააჩნდეს მაღალი აქტიურობა.

ლიტერატურა

1. *Беляков В.Д., Рятис Л.А., Илюхин В.И.* Псевдомонады и псевдомонозы. Москва: Медицина, 1990, с. 223.
2. *Биргер М.О.* Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. Москва: Медицина, 1982, с. 461.
3. *Борисова О.К., Богатова И.С.* Лаб. дело, 1983, 2, 32-35.
4. *Рожавин М.А.* Журнал Микробиологии и Иммунологии, 1988, 3, 106-112.
5. *Синегнойная инфекция.* Москва: Медицина, 1988, с. 255.
6. *Manual of Clinical Microbiology.* Eds. E.U. Lennette et al., Washington, 1980.

INVESTIGATION OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ROLE IN DEVELOPMENT OF THE HOSPITAL INFECTIONS

Kh. Gachechiladze, D. Chikviladze

Department of Microbiology, Virology and Immunology, Tbilisi State Medical University

SUMMARY

The hospital infections represent one of the pressing problems of modern medicine because they prolong treatment time, induce chronization of disease, and may result in

lethal outcome. With an aim to assess a role of the non-enzymatic gram-negative bacteria, especially of *P.aeruginosa*, in development of the hospital infections, pathological material obtained from 1144 patients of surgical profile in different Tbilisi hospitals, has been investigated. Total of 1891 microbial strains were isolated. *P.aeruginosa* presented 210 (11.1%) strains, out of which 157 (74.76%) were of hospital origin. It is suggested that *P.aeruginosa* is one of the major elicitory factors of the hospital infections.

ფსეუდომონას, აკინეტობაქტერის და მორაქსელას ჰოსპიტალური შტამების ბიოლოგიური თვისებების შესწავლა

ხ. გაჩეილაძე, დ. ჩიკვილაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მიკრობიო-
ლოგიის, ვირუსოლოგიის და იმუნოლოგიის კათედრა

მიღებულია 4.12.2000

დღეისათვის ჰოსპიტალური ინფექციების ჩამოყალიბებაში განსაკუთრე-
ბული მნიშვნელობა ენიჭება არამაფერმენტებელ ბაქტერიებს. გამოკვლევის
მიზანს წარმოადგენდა ფსეუდომონას, აკინეტობაქტერის და მორაქსელას
გვარის მიკროორგანიზმების ჰოსპიტალური შტამების ბიოლოგიური
თვისებები, ამიტომ გამოკვლეულ იქნა ქ. თბილისის კლინიკების
ქირურგიული პროფილის 1144 პაციენტი. სხვადასხვა კლინიკური მასალიდან
გამოყოფილ იქნა *Pseudomonas spp.* – 46წ, *Acinetobacter spp.* – 85 და *Moraxella*
spp. – 47 ჰოსპიტალური და არაჰოსპიტალური შტამები და შესწავლილ
იქნა მათი ბიოლოგიური თვისებები.

საკვანძო სიტყვებ: არამაფერმენტებელი გრამ-უარყოფითი ბაქტერიები,
ფსეუდომონა, აკინეტობაქტერ, მორაქსელა, ჰოსპიტალური ინფექცია

არამაფერმენტებელი გრამ-უარყოფი ბაქტერიები მიკროორგანიზ-
მების ჰეტეროგენული ჯგუფია, რომელშიც დღეისათვის გაერთიან-
ებულია ორმოცდაათამდე სახეობა. ეს არის ბაქტერიების ჯგუფი,
რომლის გავრცელების არეალს წარმოადგენს წყალი და ნიადაგი.
არამაფერმენტებელი გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების წყარო
შეიძლება იყოს სხვადასხვა სამკურნალო პრეპარატი, სამედიცინო

აპარატურა, სადებიონფექციო ხსნარები, ზოგიერთი მათგანი აგრეთვე გვხვდება ჯანმრთელი ადამიანის ლორწოვანზეც.

ლიტერატურული მონაცემებით [3, 4] კლინიკური მასალიდან და გარემოდან არამაფერმენტბელი გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების გამოყოფის სიხშირე საკმაოდ მაღალია. ამ ჯგუფის ბაქტერიებს შორის ყველაზე მნიშვნელოვანს და გავრცელებულს წარმოადგენს *P. aeruginosa*, რომელზეც არამაფერმენტბელი გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების გამოყოფილი შტამების ნახევარი მოდის. შედარებით ნაკლები სიხშირით, დაახლოებით 1-10%, გვხვდება *P.maltophilia*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *P. putida*, *P.fluorescens*. 1%-ზე ნაკლები სიხშირით გამოიყოფა *Moraxella*-ს, *P. cepacia*-ს, *P. stutzeri*-ს და *P. putrefaciens*-ს ჯგუფის წარმომადგენლები.

იმის გამო, რომ არამაფერმენტბელი გრამ-უარყოფითი ბაქტერიებით გამოწვეული ჰოსპიტალური ინფექციები ყოველწლიურად მატულობს, აუცილებლად ჩავთვალებთ უფრო ღრმად შეგვესწავლა ამ ჯგუფის ბაქტერიების ეტიოლოგიური მნიშვნელობა და მათი ბიოლოგიური თვისებები, რადგანაც საკმაოდ ხშირია მათ მიერ გამოწვეული ისეთი ჰოსპიტალური ინფექციები, რომლებიც შესაძლებელია ლეტალურადაც კი დამთავრდეს.

მასალა და მეთოდები

ჩატარებული კვლევის შედეგად შესწავლილ იქნა ქ. თბილისის ოთხი კლინიკის ქირურგიული პროფილის განყოფილებების 1144 პაციენტი. აღებული პათოლოგიური მასალა გამოკვლეულ იქნა კლასიკური ბაქტერიოლოგიური მეთოდებით (სუფთა კულტურის გამოყოფა, იდენტიფიკაცია მორფოლოგიური, ბიოქიმიური და სხვა ნიშნებით). გამოყოფილი შტამების ანტიბიოტიკორეზისტენტობა შესწავლილ იქნა დისკო-დიფუზიური და სერიული განზავების (განზავება აგარში) მეთოდით [1, 2].

შედეგები და ამათი განხილვა

სულ გამოყოფილ იქნა 1891 შტამი, აქედან არამაფერმენტებელ გრამ-უარყოფით ბაქტერიებს, შესაბამისად, წარმოადგენდა *Pseudomonas* spp. – 465 (24,59%), *Acinetobacter* spp. – 85 (4,49%) და *Moraxella* spp. – 47 (2,48%). იზოლირებული მიკროორგანიზმებიდან ჰოსპიტალურს წარმოადგენდა, შესაბამისად, *Pseudomonas* spp. – 292 (62,79%), *Acinetobacter* spp. – 36 (42,35%) და *Moraxella* spp. – 27 (57%) შტამი.

ცხრილში მოცემულია ფსეუდომონას, აკინეტობაქტერის და მორაქსელას ჰოსპიტალური და არაჰოსპიტალური შტამების ფიზიოლოგიურ-ბიოქიმიური დახასიათება. ყველა ამ თვისებების შესწავლა საშუალებას იძლევა მოვახდინოთ კლინიკურად მნიშვნელოვანი არამაფერმენტებელი გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების გვაროვნული და სახეობრივი იდენტიფიკაცია.

ჩატარებული კვლევის შედეგად იდენტიფიცირებულია *P.aeruginosa* – 210 (45,16%), *P.maltophilia* – 56 (12,04%), *P.putida* – 61 (13,11%), *P.alcaligenes* – 50 (10,71%), *P.cepacia* – 21 (4,51%), *P.stutzeri* – 17 (3,65%), *P.pseudoalcaligenes* – 11 (2,36%), *P.diminuta* – 9 (1,93%), *P.fluorescens* – 14 (3,01%) შტამი, ხოლო *Acinetobacter calcoaceticus* – 55 (64,7%), *A.lwoffii* – 19 (22,35%), *A.baumani* – 11 (12,94%), *Moraxella lacunata* – 18 (38,29%), *M.nonlicufaciens* – 11 (23,40%), *M.osloens* – 7 (14,89%), *M.penilpiruvica* – 7 (14,89%) და *M.uretralis* – 4 (8,51%) შტამი.

P.aeruginosa, *P.fluorescens* და *P.putida* შტამები ახდენდნენ წყალში ხსნადი პიგმენტების პროდუცირებას, რომელიც კოლონიებს სხვადასხვა შეფერილობას აძლევს. ეს ფსეუდომონადები აწარმოებენ ფერმენტ კატალაზას, ოქსიდაზას, არგინინჰიდროლაზას. სახეობრივი დიფერენცირებისათვის გამოყენებულ იქნა ნიტრატრედუქტაზის პროდუცირების დადგენა და ზრდა 42° C-ზე. *P.cepacia*-ს შტამების ძირითად დამახასიათებელ თვისებას წარმოადგენდა პიგმენტის წარმოქმნა, რომელიც კულტივირებისა და საკვები ნიადაგის შედგენილობის მიხედვით კოლონიას ყვითელ, მწვანე, ყავისფერ, წითელ, აღისფერ შეფერილობასაც კი აძლევდა. *P.cepacia*-ს შტამები ჩვეულებრივ მგრძობელობას ავლენდა ქლორამფენიკოლისადმი, ხოლო

ფსევდომონას, აკინეტობაქტერი და მორაქსელას ბიოლოგიური თვისებები

№	მიკრობი	ტესტი	ზრდა მაკონკრეტულ საბა.	ზრდა საბა.	ზრდა პლასტიკურ კონკრეტულ	პემფიზი	პიგმენტი	დნმ (პიდ- როლიზი)	შარდგანა (ა- n)	სახაბეგელი (ა- n)	ქელატინი (ა- n)	ქელსულინი (ა- n)	ნიტრატ- რედუქტაზა	ნიტრიტ- რედუქტაზა
1.	P.aeruginosa	210 100	210 100	210 100	190 90	204 97	124 59	1718 1	-	-	109 52	-	1788 4	1105 2
2.	P.maltophilia	56 100	-	-	8 14	30 53	56 100	-	-	-	53 95	53 95	43 77	-
3.	P.putida	61 100	33 54	61 100	-	61 100	-	46 75	-	-	-	-	-	-
4.	P.alcaligens	47 94	-	-	8 16	-	-	17 34	-	-	6 12	-	48 94	-
5.	P.cepacia	21 100	-	-	9 43	13 62	14 66	12 57	-	-	17 81	9 43	-	-
6.	P.stutzeri	17 100	-	17 100	-	17 100	-	9 52	17 100	-	-	-	17 100	15 88
7.	P.putrefaciens	16 100	9 56	12 75	-	-	14 87	7 43	-	-	16 100	17 87	16 100	-
8.	P.pseudoalcaligens	11 100	-	11 100	-	-	-	-	-	-	-	-	8 72	-
9.	P.diminuta	9 100	-	-	-	-	-	-	-	-	8 88	-	-	-
10.	P.fluorescens	14 100	-	14 100	11 78	14 100	-	10 71	5 35	14 100	-	-	7 50	-
11.	A.calcoaceticus	55 100	55 100	-	-	-	9 16	18 32	-	-	21 38	-	3 5	-
12.	A.lwoffii	18 94	19 100	-	-	-	-	4 21	-	-	3 15	-	-	-
13.	A.baumani	10 90	10 90	-	-	-	-	2 18	-	-	-	-	-	-
14.	M.lacunata	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18 100	-	18 100	-
15.	M.nonlicufaciens	-	-	-	-	-	-	9 81	-	-	-	-	11 100	-
16.	M.osloens	7 100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5 71
17.	M.pfenilpiruvica	7 100	7 100	-	-	-	-	7 100	-	-	-	-	-	-
18.	M.uretralis	4 100	4 100	-	-	-	-	4 100	-	-	-	-	-	-

ცხრილი 1 (გაგრძელება)

№	მიკრობი	ტესტი	ლიზინდუ- კარბოქსი- ლაზა	ორნითინ- დეკარბოქ- სილაზა	ფენილალა- ნინდუგუბაში- ნაზა	არგინინ- ჰიდროლაზა	H ₂ S	გლუკოზა (უტილიზ.)	მალტოზა (α - \rightarrow)	ქსილოზა (α - \rightarrow)	ფრუქტოზა (α - \rightarrow)	კატალაზა	ოქსიდაზა	ზრდა 42° C
1.	<i>P.aeruginosa</i>	-	-	-	-	210 100	-	210 100	-	1888 9	1878 9	210 100	210 100	210 100
2.	<i>P.maltophilia</i>	56 100	-	-	-	-	-	50 89	52 93	18 32	50 89	56 100	-	56 100
3.	<i>P.putida</i>	-	-	-	-	61 100	-	61 100	11 18	61 100	61 100	61 100	61 100	-
4.	<i>P.alcaligens</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50 100	-	50 100
5.	<i>P.cepacia</i>	19 90	19 90	-	-	-	-	17 81	19 90	19 90	16 76	15 71	15 71	21 100
6.	<i>P.stutzeri</i>	-	-	7 41	-	-	-	17 100	13 76	-	-	17 100	17 100	17 100
7.	<i>P.putrefaciens</i>	-	16 100	-	-	-	16 100	14 84	14 84	-	11 68	16 100	-	16 100
8.	<i>P.pseudoalcaligens</i>	-	-	6 54	8 72	-	-	11 100	11 100	-	11 100	11 100	11 100	9 81
9.	<i>P.diminuta</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9 100	9 100	9 100
10.	<i>P.fluorescens</i>	-	-	-	-	14 100	-	14 100	8 57	9 64	10 71	14 100	14 100	-
11.	<i>A.calcoaceticus</i>	-	-	-	-	-	-	52 94	36 65	54 98	-	55 100	-	-
12.	<i>A.lwoffii</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	19 100	-	-
13.	<i>A.baumani</i>	-	-	-	-	-	-	5 45	-	6 54	-	11 100	-	11 100
14.	<i>M.lacunata</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18 100	-	18 100
15.	<i>M.nonlicufaciens</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11 100	-	11 100
16.	<i>M.osloens</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 100	-	-
17.	<i>M.pfenilpiruvica</i>	-	-	7 100	-	-	-	-	-	-	-	7 100	-	-
18.	<i>M.uretralis</i>	-	-	4 100	-	-	-	-	-	-	-	4 100	-	-

შენიშვნა: ზედა ციფრი – მიკრობის აბსოლუტური რაოდენობა, ქვედა ციფრი – პროცენტული მაჩვენებელი

რეზისტენტული იყვნენ პოლიმიქსინისადმი; ამით ხდებოდა დიფერენცირება *P.cepacia*-ს უპიგმენტო შტამებსა და *P.maltophilia*-ს შორის. სახამებლის ჰიდროლიზის უნარით *P.stutzeri* და *P.fluorescens* განსხვავდებიან სხვა ფსეუდომონადებისაგან, ხოლო არგინინჰიდროლაზის და ფენილალანინჰიდროლაზის პროდუქციის უნარით – ერთმანეთისაგან. პათოლოგიურ მასალაში ასევე ხშირად გვხვდებოდა *P.alcaligenenes*-ს, *P.pseudoalcaligenenes*-ს და *P.diminuta*-ს შტამები. ამ მიკროორგანიზმებისათვის დამახასიათებელი იყო ფრუქტოზის უტილიზაცია, პლოსკირევის ნიადაგზე ზრდა და არგინინჰიდროლაზის სუსტი, მაგრამ შესამჩნევი არსებობა, რაც *P.pseudoalcaligenes* დიფერენცირების საშუალებას იძლევა *P.alcaligenenes*-გან. *P.diminuta*-ს უმეტეს შტამებს გააჩნია დნმ-აზა და აქვს უელატინის გაჯირჯევის უნარი, რითაც განსხვავდებიან *P.pseudoalcaligenenes*-სა და *P.alcaligenenes*-გან. *P.putrefaciens*-ს უნიკალურ მახასიათებელს წარმოადგენს H_2S -ის პროდუქცია რკინის შემცველ სამშაქრიან ნიადაგზე.

Acinetobacter spp. პოლიმორფული ოქსიდაზა-ნეგატიური, უძრავი ჩხირებია. *A.calcoaceticus* და *A.lwoffii* შტამებისათვის ყველაზე მარტივ განმასხვავებელ ტესტს წარმოადგენს გლუკოზის უტილიზაციის უნარი, რომელიც გააჩნია მხოლოდ *A.calcoaceticus*.

Moraxella spp. მორფოლოგიურად აკინეტობაქტერის მსგავსია, მაგრამ მისგან განსხვავდება ნახშირწყლებისადმი ინერტულობით და პენიცილინის მცირე კონცენტრაციისადმიც კი მგრძობელობით. ის ოქსიდაზა- და კატალაზაპოზიტიურია. მორაქსელების დიფერენციაციისა და იდენტიფიკაციისათვის ვსწავლობდით მათ უნარს მოახდინონ უელატინის გაჯირჯევა, ფენილალანინდეჰამინაზის, ურეაზის და ნიტრადრედუქტაზის პროდუცირება (იხ. ცხრილი).

ლიტერატურა

1. *Беляков В.Д., Рятис Л.А., Илюхих В.И.* Псевдомонады и псевдомонозы. Москва: Медицина, 1990.
2. *Биргер М.О.* Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. Москва: Медицина, 1982, с. 461
3. *Дегтяров Н.В., Литовченко П.П., Знаменских В. А.* Лаб. дело, 1985, 5.
4. *Калина Г.П., Виноградов Л.А., Трухина Г.М.* Журнал микробиологии, 1985, 2.

INVESTIGATION OF BIOLOGICAL PROPERTIES IN *PSEUDOMONAS*, *ACINETOBACTER* AND *MORAXELLA* HOSPITAL STRAINS

Kh. Gachechiladze, D. Chikviladze

Department of Microbiology, Virology and Immunology, Tbilisi State Medical University

SUMMARY

Today, bacteria without enzymatic activity are very important as an etiologic factor of hospital infection. The aim of investigation was evaluation of *Pseudomonas*, *Acinetobacter* and *Moraxella* genus microorganisms hospital strains' biological properties. Surgical profile 1144 patients were investigated in Tbilisi. From pathologic material were isolated *Pseudomonas spp.* – 465, *Acinetobacter spp.* – 85 and *Moraxella spp.* – 47 hospital- and non-hospital strains and their biological properties were investigated.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.

Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

ОБ УЧАСТИИ МОНООКСИГЕНАЗНОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССАХ АДАПТАЦИИ РАСТЕНИЙ

*Т. Г. Варазашвили, М. В. Курашвили, М. В. Пруидзе,
М. Ш. Гордезиани*

Институт биохимии и биотехнологии им. С. В. Дурмишидзе АН Грузии, Тбилиси

Принято 10.04.2001

Изучены функциональные и количественные изменения митохондриальной монооксигеназной системы сои в условиях инфицирования грибом *Fuzarium*, а также при низкотемпературном стрессе ($+5^{\circ}\text{C}$, двухкратно, по 7 ч.).

Установлено, что количество гемопротеинов увеличивается при заболевании, а уменьшается после отмораживания растений. NADPH-цитохром P450-редуктазная активность уменьшается при инфицировании грибом, а в случае низкотемпературного стресса – увеличивается.

Высказано соображение, что снижение редуктазной активности при инфицировании – это ответная реакция растений, а при низкотемпературном стрессе роль этого фермента выражается в поддержании терморегуляции.

Ключевые слова: соя, фузария, монооксигеназная система, низкотемпературный стресс, адаптация

Цитохром P450-зависимая монооксигеназа осуществляет окисление многих гидрофобных органических ксенобиотиков-токсикантов. Известно, что действие этой мультиферментной системы в животной клетке функционально сопряжено с иммунной системой и тем самым определяет химический гомеостаз [1]. Существуют данные о том что стрессовое воздействие на животный организм вызывает значительные и интересные изменения компонентов моно-

оксигеназной системы [4]. Можно предположить, что монооксигеназа играет важную роль в процессах адаптации растений.

Целью настоящей работы являлось выяснение роли растительных монооксигеназных систем в процессах адаптации при разных стрессовых ситуациях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили корни этиолированных проростков сои (*Glycine hispida*). В качестве низкотемпературного стресса применяли следующий режим: выдерживание на 5 и 6 день роста в холодильной камере при $+5^{\circ}\text{C}$ по 7 час. Контрольные растения выращивали при $+25^{\circ}\text{C}$. Инфицирование растений проводили грибом фузариин следующим образом: проростки растений 4-6 дней находились на растворе Чапека с добавлением грибка. Последний выращивали на пивном агаре. Контрольные растения выращивали на чистом растворе Чапека.

Корни гомогенизировали в 0.067 М фосфатном буфере, pH 7.4 и методом дифференциального центрифугирования выделяли микросомальную фракцию (осадок 105 000 g). Содержание цитохромов b_5 , P450 и P420 определяли дифференциальной спектрофотометрией [2].

Активность NADPH-цитохром P450-редуктазы определяли по восстановлению феррицианида при 420 нМ [2]. Инкубационная среда (3 мл) содержала: 0.067 М фосфатный буфер, pH 7.4, 100 мМ NADPH, 330 μM NaN_3 , 330 μM $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. Реакцию начинали внесением в инкубационную среду NADPH. В контрольном варианте вместе NADPH добавляли такое же количество буфера.

Пероксидазную активность определяли спектрофотометрически, по интенсивности H_2O_2 -зависимого окисления гваякола [8]. Инкубационная среда (3 мл) содержала 1/15 М фосфатный буфер pH 7.4, 2 мМ гваякола, 3 мМ перекиси водорода, 0.03 мг/мл микросомального белка. Реакцию начинали внесением перекиси водорода. В контрольном варианте вместо H_2O_2 добавляли такое же количество буфера. Скорость окисления гваякола оценивали по возрастанию оптической плотности при 450 нм.

Белок определяли по Брэдфорду [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При росте растений в условиях грибкового заражения, а также при низкотемпературном режиме происходят изменения количества и активности компонентов монооксигеназной системы (Табл.1).

Таблица 1

Изменение количества гемопротенинов и активности NADPH–цитохром P450–редуктазы (в процентах) в микросомальной фракции корней сои после стрессов (инфицирование и низкотемпературный режим)

Параметр	Инфицированные растения	Растения после низкотемпературного стресса
Изменение количества цитохрома P450	+35	-40
Изменение количества цитохрома P420	+40	-50
Изменение NADPH–цитохром P450–редуктазной активности	-50	+400

Из Табл. 1 следует, что инфицирование способствует увеличению количества гемопротенинов. Как известно, заражение является важным фактором индукции цитохрома P450 [6]. Следовательно, увеличение количества цитохромов должно рассматриваться как ответная реакция растений на заболевание. Значительный спад, в этом случае, редуктазной активности по-видимому является результатом блокирования грибковым токсином активности фермента, либо непосредственным путем, либо на уровне индукции.

На фоне сохранения количества цитохрома P450 при снижении температуры происходит резкое увеличение активности начального компонента редокс-цепи – NADPH-зависимой редуктазы. Полученные данные убедительно указывают, что цитохром P450 не является единственным акцептором электронов для данной редуктазы. Естественно ставится вопрос: какая система служит акцептором восстановительных эквивалентов NADPH в заданных условиях. Нашими ранними исследованиями была показана возможность миграции электронов с микросомальной редокс-системы на митохондриальную дыхательную цепь, т.е. NADPH может использоваться для энергетических нужд

[7]. Очевидно, что при низких температурах аналогичная миграция электронов носит терморегуляторную функцию.

При стрессовых воздействиях на растения наблюдается компенсаторное увеличение активности ряда ферментов, в том числе пероксидазы [3]. В связи с этим, в экспериментах определяли пероксидазную активность субклеточных фракций в контрольных и опытных вариантах.

Общая активность ферментов после инфицирования и низкотемпературной обработки значительно возрастала (Табл.2). В первом случае преимущественно активировалась микросомальная, а во-втором – пероксидазная активность гомогената. Можно считать, что возрастание общей пероксидазной активности является результатом трансформации P450 в пероксидазную активность в экстремальных условиях. Подобное преобразование этого гемопротейна в растениях было показано нами ранее [9].

Таблица 2

Изменение пероксидазной активности (в процентах) в субклеточных фракциях корней сои после инфицирования и низкотемпературного стресса

Параметр	Инфицированные растения	Растения после низкотемпературного стресса
Гомогенат	+ 20	- 45
Микросомы	+ 30	- 35
Супернатант	- 20	+ 50

Полученные результаты позволяют заключить, что в стрессовых условиях растительная цитохром P450-содержащая монооксигеназа активно включается в процессы адаптации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. Москва, Наука, 302 стр., 1985.
2. Хатисашвили Г., Курашвили М., Гордезиани М. Сообщения АН Грузии, 1152, 818-824, 1995.
3. Хочачка П., Сомеро Дж. Стратегия биохимической адаптации. Москва, Мир, 398 стр., 1977.

4. *Blanck J., Lindotren-Seppa P., Agren I.I., Henninen O., Kein H., Ruckpaul K. Comp. Biochem. Physiol.*, 1989, 93, 55-60.
5. *Bradford M.M. Anal. Biochem.*, 1974 59, 277-282.
6. *Durst F., Benveniste I., Lesot A.A., Salaun I.P. Wezck-Reichhart D.* In: Regulation of Enzymatic Systems Detoxifying Xenobiotics in Plants. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht/Boston/London, 1997, 19-34.
7. *Gordeziani M., Khatisashvili G., Ananiashvili T., Varazashvili T., Kurashvili T., Kvesitadze G., Tkheldze P.* International Biodeterioration and Biodegradation, 1999, 44, 49-54.
8. *Gregory R.P.F. Biochem. J.*, 1966, 101, 582-583.
9. *Khatisashvili G., Kurashvili T., Gordeziani M., Kvesitadze G. Frezenius Enviz. Bull.*, 1993, 2, 103-108.

მონოქსიგენაზური სისტემის მონაწილეობის შესახებ მცენარის ადაპტაციურ პროცესებში

თ. გარაზაშვილი, მ. ყურაშვილი, მ. ფრუიძე, მ. გორდეზიანი

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ს. დურმიშიძის სახელობის ბიოქიმიისა და ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რეზიუმე

შესწავლილია სოიას მიკროსომული სისტემის ფუნქციური და რაოდენობრივი ცვლილებები სოკო *Fusarium*-ით ინფიცირებისას და დაბალტემპერატურული (+5 °C, ორჯერადად, 7 სთ.) სტრესისას.

დადგენილია, რომ ჰემოპროტინების რაოდენობა ინფიცირებისას იზრდება, ხოლო დაბალტემპერატურული სტრესის დროს – მცირდება. NADPH-ცოტოქრომ P450-რედუქტაზას აქტივობა მცირდება ინფიცირებისას, ხოლო დაბალტემპერატურული სტრესისას – იზრდება.

გამოთქმულია მოსაზრება იმის შესახებ, რომ ინფიცირებისას რედუქტაზული აქტივობის დაქვეითება მცენარის საპასუხო რეაქციაა, ხოლო დაბალტემპერატურული სტრესის დროს ამ ფერმენტის როლი თერმორეგულატორული ფუნქციის შენარჩუნებაში მდგომარეობს.

ღმინის საფუარში ინდუცირებული პირობითლექტალური რადიომერქობიარე მუტანტების დამოკიდებულება გარე ტემპერატურისადმი

თ. ზარნაძე, ა. შათირიშვილი

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მიღებულია 14.05.2001

პირობითლექტალურ რადიომერქობიარე მუტანტებში შესწავლილია სპორულაციის პროცესი. თერმოშოკმა მუტანტურ შტამებში გამოიწვია მეთოზისა და ასკოგენეზის ინჰიბირება. საფუარის ვეგეტატური უჯრედები განსწავლდება თერმოგერმობელობით. ოპტიმალურ ტემპერატურაზე მუტანტების უჯრედებში მოტოზური გაყოფა შენელებული ტემპით მიმდინარეობს. txs პლეოტროპული დომინანტი გენები აპირობებენ საფუარის უჯრედების თერმოტოლერანტობას.

საკვანძო სიტყვები: საფუარი, მუტანტი, თერმოშოკი, ასკოგენეზი

საფუარში სტრესული რეაქციებიდან კარგად არის შესწავლილი თერმოშოკი. თერმოშოკის პასუხად უჯრედში მიმდინარეობს ცხოველქმედების რთული ცვლილებები, რითაც ნარჩუნდება ფუნქციისა და სტრუქტურის მთლიანობა. რბილი (37 °C-39 °C) და ხისტ (45 °C-95 °C) თერმოშოკით ზემოქმედებისას უჯრედში იცვლება ცილის ბიოსინთეზი. რბილი ტერმოშოკის დროს სტრესული რეაქცია აღმოცენდება სწრაფად, ზემოქმედების პირველი წუთებიდანვე, და სრულდება ერთ საათში. გამოვლენილია ცილების

სამი ჯგუფი, რომლებიც სპეციფიკურად რეაგირებენ სტრესულ შემოქმედებაზე [7].

თერმული სტრესით ინდუცირდება სპეციფიკური ცილები, ე.წ. სითბური შოკის ცილები (HSP), რომელთაც ნაირგვარი მოლეკულური მასა გააჩნიათ [7]. HSP-ს სინთეზი და სხვა ცილების სინთეზის დაქვეითება ტრანსკრიპციის დონეზე მიმდინარეობს [6]. თერმოშოკის დროს დაქვეითებულია ზოგიერთი სახის მ-რნმ-ს და რ-ღნმ-ს სტაბილობა [5].

თერმოშოკის შედეგად უჯრედები ყოვნდება G_1 ფაზაში და შემდეგ G_0 ფაზაში გადადიან. მიმდინარეობს ამ ფაზისთვის დამახასიათებელი სპეციფიკური HSP სინთეზი [4].

თერმოტოლერანტობის რეგულაციას წარმართავს პლეიოტროპული *cdc* და *Sp0* გენების ჯგუფი. ამ პროცესში ასევე მონაწილეობენ რეგულაციისათვის ნიშანდობლივი გენები (SSA, SSB, KAR, UBI *hs* და სხვ.) რეცესიული გენები ვერ წარმართავენ რეგულაციის პროცესს, რის გამოც უჯრედები იღუპებიან მაღალი ტემპერატურის შემოქმედების შედეგად [8].

მასალა და მეთოდები

ცდებში გამოყენებულია ღვინის საფუარის *Saccharomices cerevisiae* var. *vini*-ში შტამ ГИВ-51-ში ულტრაიისფერი სხივებით ინდუცირებული პირობითელეტალური, რადიომგრძნობიარე *txs* მუტანტები.

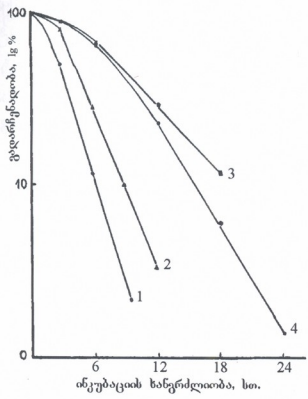
თერმოშოკის დროს ვეგეტატიური დიპლოიდური უჯრედების გადარჩენადობის ანალიზი და მიღებული შედეგების სტატისტიკური დამუშავება ხდებოდა მოწოდებული მეთოდით [2]. ცდებში გამოიყენებოდა სტანდარტული საკვები არეები [2]. თერმოშოკს ექვემდებარებოდა სრულ თხიერ საკვებ არეში განვითარებული სუსპენზია (ტიტრი – 10^4 უჯრედი/მმ). სუსპენზია თავსდებოდა 30°C , 37°C და 45°C ტემპერატურაზე. ზრდის ტემპის განსასაზღვრად ოკულარ-მიკრომეტრით იზომებოდა 50 კოლონიის დიამეტრი 6 დღის განმავლობაში.

შედეგები და მათი განხილვა

საწყის შტამ ГИВ-51-ში და პირობითლექტალურ რადიომგრძნობიარე მუტანტებში შესწავლილია მეიოზი და ასკოგენეზი ოპტიმალურ და მაღალ ტემპერატურაზე. კულტურების 30 °C ტემპერატურაზე ინკუბაციის დროს ასკოსპორების რაოდენობამ შეადგინა: ГИВ-51-ში 78,3%; txs 1-ში – 10,3%; txs 3-ში – 16,4%, txs 4-ში – 22,0%. 37 °C ტემპერატურაზე მუტანტებში მეიოზი და ასკოგენეზი ინჰიბირებულია, ГИВ-51-ში კი მიმდინარეობდა უჯრედთა 67,7%-ში.

პირობითლექტალური რადიომგრძნობიარე მუტანტების ვეგეტატური უჯრედებში ინჰიბირებულია მიტოზი და რეპარაციის პროცესი. მუტანტები მგრძნობიარენი არიან ულტრაიისფერი სხივებისადმი. მუტანტების უჯრედებისათვის ლექტალურია 200 ჯ/მ² დოზა, ხოლო საწყისი შტამი რეზისტენტულია 300 ჯ/მ² დოზის მიმართაც კი.

საწყისი ГИВ-51 შტამისა და txs მუტანტების ვეგეტატური უჯრედების გადარჩენადობასა და მაღალი ტემპერატურით ზემოქმედების ხანგრძლივობას შორის ურთიერთდამოკიდებულების მრუდები მოყვანილია 1 სურათზე.

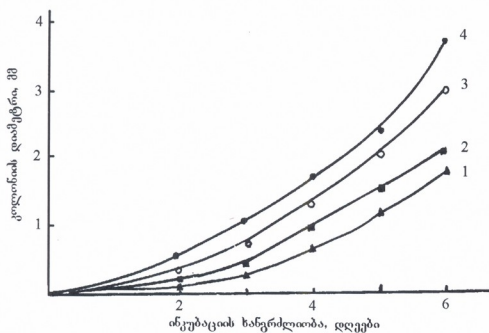


სურ. 1. საკონტროლო და მუტანტური შტამების სიცოცხლისუნარიანი უჯრედების რაოდენობის დამოკიდებულება მაღალი ტემპერატურით ზემოქმედების ხანგრძლივობაზე: 1 – txs 3; 2 – txs 1; 3 – txs 4, ინკუბაცია 37 °C; 4 – ГИВ-51, ინკუბაცია 45 °C.

მრუდები აღმოჩნდა S-ისებური ფორმის. შტამებმა ნაირგვარი დამოკიდებულება გამოავლინეს რბილი თერმოშოკისადმი. შესწავ-

ლილი კულტურებიდან მეტად თერმომგრძობიარე აღმოჩნდა txs 1 და txs 3 მუტანტების უჯრედები. 37°C ტემპერატურით 90-საათიანი ზემოქმედებისას გადარჩენილ უჯრედთა რაოდენობა txs 1-ში იყო 1,9%, txs 3-ში კი 1,2%; შედარებით თერმორეზისტენტული აღმოჩნდა txs 4 მუტანტი – 18-საათიანი ექსპოზიციისას გადარჩენადობამ 10,4% შეადგინა. საწყისი შტამი კარგად ვითარდება 37°C ტემპერატურაზე, ამდენად ინჰიბირების ზრდას მხოლოდ ხისტი თერმოშოკი (45°C) იწვევს.

შესწავლილია საფუერის უჯრედების გაყოფის უნარი ოპტიმალურ ტემპერატურაზე. სურ. 2-ზე ნაჩვენებია მაკროკოლონიის დიამეტრის ზრდის დინამიკა 6 დღის განმავლობაში 30°C ტემპერატურაზე. საკონტროლო შტამთან შედარებით, სამივე მუტანტში უჯრედების გაყოფა შენელებულია, რის გამოც მაკროკოლონიების ზომები მცირეა. კოლონიის ზომა საწყისი დიპლოიდური შტამისთვის იყო $3,6 \pm 0,1$ მმ; txs 4-სათვის – $3,1 \pm 0,2$ მმ; txs 1-სათვის – $2,3 \pm 0,2$ მმ; txs 3-სათვის $1,8 \pm 0,3$ მმ.



სურ. 2. შესწავლილი შტამების მაკროკოლონიების ზომები მყარ საკვებ არეზე, ოპტიმალურ ტემპერატურაზე განვითარებისას. 1 – txs 3; 2 – txs 1; 3 – txs 4; 4 – ГИВ-51.

txs 1 და txs 3 მუტანტების ვეგეტატური უჯრედები გაცილებით ნელი ტემპით იყოფიან, ვიდრე txs 4-ს უჯრედები. ნიშანდობლივია, რომ ამ უკანასკნელის უჯრედები უფრო თერმომდგრადია, ვიდრე ორი დანარჩენი მუტანტისა. ზრდის ტემპის შენელება დაკავშირებულია უჯრედულ ციკლში მონაწილე ფერმენტის ნაწილობრივ ინჰიბირებასთან [5, 6].

ამავე შტამში ინდუცირებულია და შესწავლილია Spo მუტანტები. მათგან აღსანიშნავია პლეიოტროპული ფორმები, რომლებშიც მუტირებულია ისეთი გენები, რომლებიც ერთდროულად აკონტროლებენ მიტოზის, მეიოზისა და რეპარაციის პროცესებს. პირობითლექტალურ Spo მუტანტებში თერმოშოკის მეშვეობით კარტირებულია მეიოზისა და ასკოგენეზის მგრძობელობის ეტაპები. გამოვლენილია მუტანტთა სამი ჯგუფი. პირველსა და მეორე ჯგუფში სითბური შოკი მოქმედებს მეიოზის პროცესზე, მესამე ჯგუფში კი – ასკოგენეზზე [3].

ამავე შტამში მიღებულია txs-მუტანტები. გამოირკვა, რომ მუტირებული გენი მეიოზის პროცესზე არ მოქმედებს. 37 °C ტემპერატურაზე მეიოზი ნაწილობრივია ინჰიბირებული. ვეგეტატური დიპლოიდური უჯრედების გაყოფა მაღალ ტემპერატურაზე არ მიმდინარეობს. დადგენილია, რომ მუტანტებში მაღალ ტემპერატურაზე მიმდინარეობს ღმმ-ს სინთეზის ინჰიბირება [1]. Spo და txs დომინანტი გენები საფუერის უჯრედებში უმნიშვნელოვანესი სასიცოცხლო პროცესების რეგულაციის გარდა განსაზღვრავენ თერმოტოლერანტობას.

ლიტერატურა

1. *Байдац Е.Л.* Генетика, 1993, 9, 126-133.
2. *Захаров И.А., Кожин С.А., Кожина Т.Н., Федорова И.В.* Сборник методик по генетике дрожжей-сахаромицетов, Л., “Наука”, 1984.
3. *Шатиришвили А.Ф.* Генетика, 1973, 1, 107-113.
4. *Iida H., Yahara J.* J. Cell Biol., 1984, 99, 199-207.
5. *Kim C., Werner J.* Mol. Cell Biol., 1983, 3, 457-467.
6. *Lindquist S.* Nature, 1981, 283, 311-313.
7. *Milarski K., Morimoto K.* J. Cell Biol., 1989, 109, 1947-1962.
8. *Wemer-Washburne M., Becher J.* J Bacteriol., 1989, 171, 2680-2688.

INDUCED CONDITIONALLY LETHAL RADIOSENSITIVE MUTANTS OF WINE YEASTS AND THEIR RELATIONS TO HIGH TEMPERATURE

T. Zarnadze, A. Shatirishvili

I. Javakhishvili Tbilisi State university

SUMMARY

Three conditionally lethal radiosensitive mutants, induced by UV-rays, were investigated on their ability to produce spores. Ascogenesis was blocked at 37 °C. Studies on the influence of high temperature (37 °C) on diploid vegetative cells showed that the mutants revealed different relations to the thermal shock. At normal temperature the cells appeared to have different dividing activities.

ფიტოპათოგენური ბაქტერიების მიმართ სპეციფიკური წოდებით ბაქტერიოფაგის ბიოლოგიური თვისებების შესწავლა

მ. თედიაშვილი, მ. დავითაშვილი, ნ. ლაშხი, თ. ხუხუნაშვილი,
თ. კობერიძე, დ. გიორხელიძე, გ. ცერცვაძე, თ. ჭანიშვილი

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის გ. ელიავას სახელობის
ბაქტერიოფაგიის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის
ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 23.01.2001

შესწავლილია 46 იზოლირებული კლონიდან 12 ბაქტერიოფაგი,
რომლებიც სპეციფიკურია კარტოფილის, თამბაქოს და თუთის ბაქტერიული
პათოგენებისადმი. მორფოლოგიურ მახასიათებლებით მ ფაგი მიეკუთვნება
Sphoviridae-ს, ხოლო 4 – Myoviridae-ს ოჯახს. ფიტოპათოგენ *Pseudomonas*
sp.-სადმი სპეციფიკური ფაგების მორფოლოგიური მსგავსების მიუხედავად,
სწვა ბიოლოგიურ თვისებების მსგავსება არ იყო დადგენილი. *Erwinia* sp.-
სადმი სპეციფიკური ფაგებიდან, მხოლოდ ორში იყო ნაპოვნი
სეროლოგიური და მორფოლოგიური მსგავსება.

საკვანძო სიტყვები: ფიტოპათოგენები, სპეციფიკური ფაგები, კარტო-
ფილი, თამბაქო, თუთა, სეროლოგიური და მორფოლოგიური მსგავსება

ფიტოპათოგენური ბაქტერიების ფაგები პირველად 20-იან წლებში
იქნა აღწერილი. მას შემდეგ ბაქტერიული ვირუსები გამოვლენილ
იქნა კიტრის, ლობიოს, თამბაქოს, კომბოსტოს, ბრინჯის, სხვადასხვა
ხეხილის დაავადებების გამომწვევი *Pseudomonas*, *Xanthomonas*, *Erwinia*

და სხვა ფიტოპათოგენური ბაქტერიების მიმართ [1, 3, 6, 7, 8]. მიუხედავად იმისა, რომ ფიტოპათოგენური ბაქტერიების ვირუსები ცხოველებისა და ადამიანის ბაქტერიული დაავადებების გამომწვევების ფაგებთან შედარებით ჯერ კიდევ ნაკლებად არის შესწავლილი, არსებული მონაცემები საფუძველს გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ ისინი არანაკლებ არიან გავრცელებული ბუნებაში და ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ბაქტერიული პოპულაციის რიცხობრივი და სახეობრივი შემადგენლობის რეგულაციაში.

ფიტოპათოგენური ბაქტერიების ვირუსების კვლევას, კერძოდ, მათი სტრუქტურისა და ფუნქციის, გენეტიკური თავისებურებებისა და გარემო პირობებთან მათი დამოკიდებულების შესწავლას მნიშვნელოვანი წვლილის შეტანა შეუძლია ბაქტერიოფაგების კლასიფიკაციური სქემების დახვეწაში და მათი ევოლუციური განვითარების შესახებ სწორი შეხედულების ჩამოყალიბებაში.

წარმოდგენილი სამუშაოს მიზანს შეადგენდა კარტოფილის, თუთისა და თამბაქოს ბაქტერიულ დაავადებათა გამომწვევების მიმართ სპეციფიკური ბაქტერიოფაგების გამოვლენა და მათი ბიოლოგიური თვისებების შესწავლა.

მასალა და მეთოდები

ბაქტერიული შტამები. *Pseudomonas* sp. 64 ფიტოპათოგენური შტამი გამოყოფილი დაავადებული კარტოფილის, თუთისა და თამბაქოს სხვადასხვა ორგანოებიდან. *Erwinia*-ს გვარის 45 ბაქტერიული შტამი, დაავადებული კარტოფილის ტუბერებიდან და ნარგავებიდან; *Xanthomonas* sp. 8 შტამი - გამოყოფილი თამბაქოს დაავადებული ფოთლებიდან ლაგოდეხის ზონაში. ასევე, *P. Aeruginosa*-ს და *E. coli*-ს 12 სტანდარტული შტამი.

ბაქტერიოფაგები. 1992-99 წწ. გარემოდან გამოყოფილი ფაგები, მათ შორის, Pp სერიის 12 კლონი, ბაქტერიოფაგები TP 26m, Tp 28, Tp 24; MP110, Mp120, Mp60, Mp80; Pmt2, Bg2, და სხვა.

საკვები არეები, ბუფერული ხსნარები. თხევადი, მყარი და ნახევრადთხიერი საკვები არეები: LB აგარი, კარტოფილის ნიადაგი,

სიმონსის და მაკ-კონკის არეები და სხვ.; კელენბერგერის სინთეზური ნიადაგი [4, 10]. ბუფერული სისტემები: 0,1 M ფოსფატური ბუფერი, pH 7.0; TE ბუფერი, pH 8.0; ფაგური ბუფერი, pH 7,2; 1 SSC, pH 7,0 [4,10].

ფიტოპათოგენური ბაქტერიების გამოყოფა და შესწავლა. ახლად აღებულ მასალიდან ფიტოპათოგენური ბაქტერიების სუფთა კულტურაში გამოყოფას ვახდენდით სერიული განზავების მეთოდით; საკვლევი შტამების მორფო-კულტურალურ და ბიოქიმიურ თვისებებს ვსწავლობდით ბაქტერიების ზრდის ხასიათით მყარ და თხევად მდიდარ, სინთეზურ და სპეციალიზებულ არეებზე [2, 4, 5].

ბაქტერიოფაგების გამოყოფა და შესწავლა. ფაგების გამოყოფისათვის მასალად ვიყენებდით დაავადებული მცენარეების ორგანოებს, ნიადაგის ნიმუშებსა და ჩამდინარე წყლებს. შესაბამისი დამუშავებისა და ინკუბაციის შემდეგ მიღებულ ლიზატს ვცდიდით ფაგების შემცველობაზე საორიენტაციო და პირდაპირი მეთოდით [9, 7, 3].

ბაქტერიოფაგების სუფთა ხაზების მიღებას, და მათი ლიზისური სპექტრის, ზუსტი ტიტრის, დათესვის ეფექტურობის (დე) განსაზღვრას, ასევე პატრონ-უჯრედთან ურთიერთქმედების ფაზების შესწავლას ვაწარმოებდით სტანდარტული მეთოდებით [7, 10].

ბაქტერიოფაგების ვირიონის მორფოლოგიის შესწავლისათვის პრეპარატებს ვამზადებდით 2%-იანი ურანილ-აცეტატით ნეგატიური კონტრასტირების მეთოდით. ფაგური ნაწილაკების მორფოლოგიას ვსწავლობდით JEM-1200CX და Opton M10 ელექტრონულ მიკროსკოპში.

სპეციფიკურ ანტიფაგურ შრატებს ვღებულობდით ბოცვრების იმუნიზაციის გზით ადიუვანტის გამოყენებით. ფაგების სეროლოგიურ ნათესაობას ვსწავლობდით ფაგის ნეიტრალიზაციის ჯვარედინი რეაქციების საშუალებით [7, 11].

შედეგები და მათი განხილვა

კვლევის პირველ ეტაპზე ჩატარებული იყო 90-იან წლებში საქართველოს სხვადასხვა რეგიონებში გამოვლენილი კარტოფილის,

თუთისა და თამბაქოს ბაქტერიოზების გამომწვევების შტამების შესწავლა მათი დიფერენციაციისა და შედარებითი დახასიათების მიზნით. მორფოლოგიურ და კულტურალურ-ბიოქიმიურ მანკუნებლებზე დაყრდნობით დადგენილ იქნა, რომ საკვლევი შტამების დიდი უმრავლესობა მიეკუთვნება გრამ-უარყოფით ბაქტერიებს ამასთან დაავადებული თუთის ხეებიდან გამოყოფილი შტამების დიდი უმრავლესობა (32 შტამი) მიეკუთვნება ფსეუდომონას გეარს, ხოლო თამბაქოს დაავადებების გამომწვევებიდან 6 შტამი – *Xanthomonas* sp. და 8 შტამი – *Pseudomonas* sp. დაავადებული კარტოფილიდან გამოყოფილი ბაქტერიული შტამები იდენტიფიცირებულ იქნა, როგორც *Erwinia* sp. – 45 შტამი და *Pseudomonas* sp. – 24 შტამი [2].

მაღალი ვირულენტობის მქონე ფიტოპათოგენური შტამების მიმართ გამოყოფილ იქნა სპეციფიკური ბაქტერიოფაგები. თავდაპირველად გამოვლენილი 46 ფაგური კლონიდან ბიოლოგიური თვისებების შეწავლისათვის გადაირჩა 12 კლონი, სუფთა ხახების გამოყოფისა და პირველადი სკრინინგის საფუძველზე, რაც გულისხმობდა ლიზისური სპექტრის მანკუნებლებს და სტაბილობას სახეობის ფარგლებში, ნეგატიური კოლონიის მახასიათებლებს და სტანდარტულ პირობებში ფაგის გამრავლება-კონცენტრირების შესაძლებლობებს. შერჩეული ფაგური კლონიებიდან 4 განეკუთვნებოდა თუთის პათოგენი ფსეუდომონადების მიმართ სპეციფიკურ ფაგებს, ხოლო 3-3 კლონი კარტოფილის ლპობის გამომწვევი *Erwinia* sp. ბაქტერიების, კარტოფილისა და თამბაქოს პათოგენი ფსეუდომონადების შტამების მიმართ აქტიურ ფაგებს. 1 ცხრილში მოცემულია ბაქტერიოფაგების ბიოლოგიური თვისებები, ხოლო 1 სურათზე ფაგების თითოეული ჯგუფის თითო წარმომადგენლის ვირიონის მორფოლოგია.

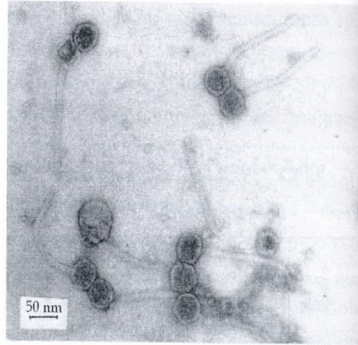
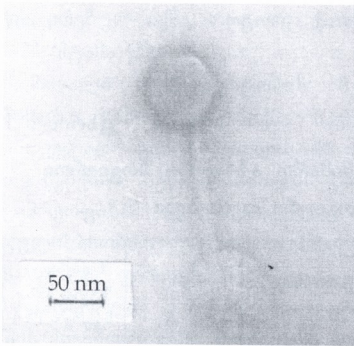
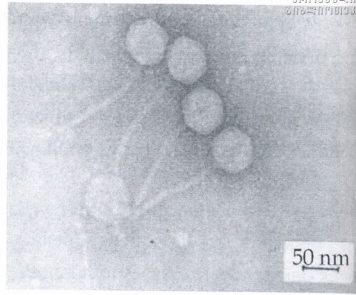
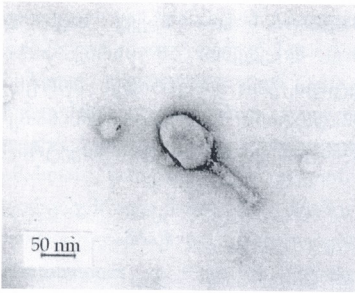
როგორც 1 ცხრილიდან და 1 სურათიდან ჩანს, საკვლევი ბაქტერიოფაგების უმეტესობა მორფოლოგიური ნიშნებით მიეკუთვნება სიფოვირიდეს ოჯახს, ხოლო 4 ფაგი – მიოვირიდეს ოჯახს. მიუხედავად გარეგნული მსგავსებისა, სხვადასხვა და ხშირად ერთი სახეობის პატრონ-მცენარიდან გამოყოფილი *Pseudomonas* sp. ფაგები

არ ამუღავნებენ სეროლოგიურ ნათესაობას და ასევე საკმაოდ განსხვავდებიან ლიზისური სპექტრის მიხედვით. ამ მხრივ ხაზი უნდა გაესვას Erwinia sp. მიმართ სპეციფიკური მიოვირიდეს მორფოლოგიური ტიპის მქონე Pp1 და Pp2 ფაგების სეროლოგიურ ნათესაობას, რასაც ემატება ურთიერთგადამფარავი ლიზისური სპექტრი.

ცხრილი 1

ფიტოპათოგენური ბაქტერიების მიმართ აქტიური ზოგერთი ბაქტერიოფაგის ბიოლოგიური თვისებები

ბაქტერიოფაგი	ბაქტერია (გვარი)	მცენარე	ნეგატიური კოლონიის ზომა (მმ)	ვირიონის მორფოლოგია		მიოფლოგური ტიპი	ნეიტრალიზაციის პარამეტრები (%)	
				თავი (მმ)	კუდი (მმ)		APS-PP2	APS-PK3
PPp1	Erwinia	კარტოფ.	1-1,5	95x77	110x15	მიოვირიდე	78	-
Pp2	Erwinia	"	1,5-2	85x60	100x15	მიოვირიდე	99,4	-
Pp3	Erwinia	"	2-2,5	56x50	130x15	სიფოვირიდე	0	-
PK3	Pseudomonas	კარტოფ.	3,5-4,0	45x45	200x10	სიფოვირიდე	-	98,9
PK4	Pseudomonas	"	2-2,5	82x64	90x15	მიოვირიდე	0	0
PK7	Pseudomonas	"	3,0-3,5	58x60	210x12	სიფოვირიდე	-	24,3
PM11	Pseudomonas	თუთა	2,5-3	58x56	150x13	სიფოვირიდე	-	8,5
PM10/1	Pseudomonas	"	2,5-3	55x55	140x10	სიფოვირიდე	-	6,8
PM10/3	Pseudomonas	"	2-2,5	62x62	120x11	სიფოვირიდე	-	0
PM15	Pseudomonas	"	1,0-1,5	78x56	86x14	მიოვირიდე	0	0
PSt 1	Pseudomonas	თამბაქო	2,5-3,0	65x65	220x13	სიფოვირიდე	-	15
PSt-1/5	Pseudomonas	"	2 -2,5	68x66	200x12	სიფოვირიდე	-	4,5



სურ. 1. ფიტოპათოგენური ბაქტერიების მიმართ სპეციფიკური ზოგიერთი ბაქტერიოფაგის ელექტრონული მიკროფოტოგრაფია: 1 – Pp2, 2 – PM10/1, 3 – PST5, 4 – PK3.

ლიტერატურა

1. დავითაშვილი მ., მთედიაშვილი მ. "მახარობელი", თელავის ი. გოგებაშვილის სახ. უნივერსიტეტის შრომათა კრებული, 1999, 1, 82-95.
2. დავითაშვილი მ., თედიაშვილი მ., ხუხუნაშვილი თ., კობერიძე თ., ლაშხი ნ., ცერცვაძე გ., ხურცია ბ., ჭანიშვილი თ. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, ბიოლ. სერ., 2000, 26, 4-6.

3. *Адамс М.* Бактериофаги. М., Иностранная литература, 1961.
4. *Методы общей бактериологии*, т. 3, М., Мир, 1984.
5. *Бактериальные болезни растений*. М., Колос, 1979.
6. *Прокулевич Л.П., Горельшев А.С.* Труды Белорус. Ун-та, 1982, Сер. 2, 38-41.
7. *Тедиашвили М., Давиташвили М., Лаихи Н., Церцвадзе Г., Мангаладзе М., Хеладзе Э.* Тез. первого Закавказского Симп. по мед.-биол. наукам., Тбилиси, 1999, с. 152.
8. *Шнаар Д., Клейнхемпель Г., Мюллер Г., Науманн К.* Бактериозы культурных растений. М., Колос, 1980.
9. *Fisk R.T. J. Inf. Dis.*, 1942, 71, 153-156.
10. *Sambrook J., Fritch E.F., Maniatis T.* Molecular cloning: A laboratory manual, Second edition, 1989, 2.
11. *Gachechiladze K., Kretova A.F., Bespalova I.A., Chanishvili T.G., Andrishvili I.A., Tikhonenko A.S.* Mol.Biol., 1980, 14, 375-380.

STUDY OF BIOLOGICAL PROPERTIES OF SOME BACTERIOPHAGES SPECIFIC TO PHYTOPATHOGENIC BACTERIA

M. Tediashvili, M. Davitashvili, N. Lashkhi, T. Khukhunashvili, T. Koberidze, D. Giorkhelidze, G. Tsertsvadze, T. Chanishvili

G. Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

SUMMARY

Total of 12 bacteriophages from 46 isolated clones specific to bacterial pathogens of potato, tobacco and mulberry trees were studied. According to morphological features 8 phages belong to *Syphoviridae* and 4 – to *Myoviridae* family. In spite of morphological likeness of phages specific to phytopathogenic *Pseudomonas sp.* of different origin no similarities in other biological features were found. Only two phages specific to *Erwinia sp.* revealed closeness by serological and morphological properties.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.

Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

ენტერობაქტერიების ოჯახის წარმომადგენლების მტიოლოგიური როლი ჭრილობის ჩირქოვან-ანთებითი პროცესების განვითარებაში

თ. იოსებაშვილი, დ. ჩიკვილაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მიკრობიო-
ლოგიის, ვირუსოლოგიის და იმუნოლოგიის კათედრა

მიღებულია 5.02.2001

აღნიშნული შრომის მიზანს შეადგენდა ჩირქოვან-ანთებითი
გართულებების მქონე 331 ქირურგიულ ავადმყოფში ჭრილობის მიკრობული
ბიოაქტივობის შესწავლა, რომლის დროსაც გამოყოფილ იქნა სხვადასხვა
სახეობის მიკროორგანიზმების 726 შტამი. ბაქტერიოლოგიური გამოკვლევა
ჩაუტარდა აგრეთვე 86 პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირს, რომელთაგან
გამოიყო 156 შტამი. 331 ავადმყოფისაგან მიკროორგანიზმები მონო-
კულტურის სახით გამოიყო 59 შემთხვევაში, ხოლო ასოციაციები (2-3
მიკრობი ერთდროულად) 272 შემთხვევაში. ჩატარებული გამოკვლევის
შედეგად დადგინდა იქნა, რომ მიკრობული ასოციაციები გამოითესებოდა
4,5-ჯერ მეტად, ვიდრე მონოკულტურები; გრამ-უარყოფითი ფლორა - 2,6-
ჯერ ჭარბობდა გრამ-დადებითებს; მიკრობულ ბიოაქტივობაში პრევალირებდა
ენტერობაქტერიების ოჯახის მიკროორგანიზმები, ამასთან სხვებზე უფრო
ხშირად გამოითესებოდა E.coli-ის სხვადასხვა ვარიანტები. პრაქტიკულად
ჯანმრთელ პირებში E.coli-ის შედარებით ხშირი გამოყოფა ალბათ აიხსნება
ამ მიკროორგანიზმების ფართო მტარებლობით.

საკვანძო სიტყვები: ენტერობაქტერიები, ჩირქოვან-ანთებითი ინფექციები,
გრამ-უარყოფითი ბაქტერიები

ჩირქოვან-ანთებითი ინფექციები პრაქტიკული მედიცინის აქტუალური პრობლემაა. ჭრილობის ინფიცირების საშიშროება ჩატარებული ოპერაციის შემდეგ დამოკიდებულია ამ ჭრილობის შესაძლო კონტამინაციაზე, როგორც ჰოსპიტალური, ისე არაჰოსპიტალური მიკროორგანიზმებით. უმრავლეს შემთხვევაში თითქმის ყველა ოპერაციული ჭრილობის ინფიცირება ხდება ოპერაციის დროს.

ჩირქოვან-ანთებითი ინფექციების წინააღმდეგ მიმართული ღონისძიებების შემუშავებისათვის დიდი მნიშვნელობა აქვს ამ დაავადებების ეტიოლოგიური სტრუქტურის ცოდნას, რომელმაც უკანასკნელ წლებში განიცადა სერიოზული ცვლილებები. გაიზარდა გრამ-უარყოფითი მიკრობებით, კერძოდ ენტერობაქტერიებით გამოწვეული ჩირქოვან-ანთებითი ინფექციების სიხშირე [1, 2, 3].

კნიშის და თანაავტორების [5] მონაცემებით, ოპერაციის ან ინფექციის კერიდან გამოყოფილი მიკრობული ფლორის შედარებით შესწავლისას დადგინდა, რომ პათოლოგიური მასალიდან ხშირად ითესებოდა გრამ-უარყოფითი მიკროორგანიზმები (80,3%) და სტაფილოკოკები (16,6%). გრამ-უარყოფითი მიკრობებით ჭრილობის ოპერაციის შემდგომ ინფიცირებას შემთხვევათა 69,45%-ში ჰქონდა ადგილი სარაევოს საუნივერსიტეტო კლინიკის ქირურგიულ განყოფილებაში და სახელმწიფო კლინიკებში [4].

წარმოდგენილი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა დაგვედგინა ჭრილობის ჩირქოვან-ანთებითი პათოლოგიის დროს გამოყოფილი მიკრობული პეიზაჟის სტრუქტურა, ამ სტრუქტურაში ენტერობაქტერიების ეტიოლოგიური როლი და ხვედრითი წონა.

მასალა და მეთოდები

ბაქტერიოლოგიური კვლევა ჩატარდა ქობილისის სხვადასხვა კლინიკური საავადმყოფოს ქირურგიულ განყოფილებებში ჰოსპიტალიზებულ 331 ავადმყოფს. სულ, დამწვრობის ცენტრის, რესპუბლიკური საავადმყოფოს და რკინიგზის საავადმყოფოს ქირურგიულ განყოფილებებში ჰოსპიტალიზებული 331 ავადმყოფისაგან გამოყოფილი და იდენტიფიცირებული იყო 726 შტამი. კლასიკური

სტანდარტიზებული ბაქტერიოლოგიური მეთოდების კომპლექსი და СИБ (ინდიკატორული ქაღალდის სისტემა) გამოყენებული იქნა ენტერობაქტერიების იდენტიფიკაციისათვის და ბიოლოგიური თვისებების შესწავლისათვის.

მასალის აღებას ვახდენდით ზოგადად მიღებული წესებით. აღებული მასალის დათესვა ხდებოდა არაუგვიანეს 1,5-3 საათის შემდეგ. ავადმყოფების ჯგუფი წარმოდგენილი იყო გეგმიური და არაგეგმიური ოპერაციის შემდგომი ინფექციებით, კანის ინფექციებით, ტრავმული და დამწვრობის ინფექციებით.

მიღებული შედეგების შედარებით ანალიზისათვის კვლევა ჩატარდა 86 ჯანმრთელ მტარებელს.

შედეგები და მათი განხილვა

331 ავადმყოფის სხვადასხვა კლინიკური მასალიდან სამივე სტაციონარში გამოყოფილი იყო 726, ხოლო 86 ჯანმრთელი მტარებლისაგან 155 შტამი.

ავადმყოფებისგან გამოყოფილი მიკროფლორა წარმოდგენილი იყო როგორც მონოკულტურით, ისე ასოციაციით. სულ მონოკულტურა გამოიყო 59 (17,82 ± 2,0%), ხოლო ასოციაცია 272 (82,17 ± 2,1%) შემთხვევაში, რაც ადასტურებს მიკრობული ასოციაციის პრევალირებას მონოკულტურაზე. მიკრობული ასოციაცია ორი მიკროორგანიზმით აღინიშნა 128 (47,05 ± 3,0%), სამი მიკრობით 132 (48,52 ± 3,0%), ხოლო ოთხი მიკრობით 12 (4,41 ± 1,2) შემთხვევაში. ჯანმრთელი მტარებლებისგან მონოკულტურა გამოიყო 41 (47,67 ± 5,3%), ხოლო ასოციაციით 45 (52,32 ± 5,3%) შემთხვევაში. აქედან ასოციაცია ორი მიკრობით დაფიქსირდა 91 (91,11 ± 4,2%), ხოლო სამი მიკრობით 4 (8,88 ± 4,2%) შემთხვევაში. განსაკუთრებით ხშირი იყო ნაწლავის ჩხირის და პროტეუსის გვარის სხვადასხვა სახეობის ასოციაცია ოქროსფერ სტაფილოკოკთან, ღურჯ-მწვანე ჩირქმზად ჩხირებთან, კლებსიელებთან, ენტერობაქტერიებთან, ეპიდემიალურ სტაფილოკოკთან.

მიღებული ანალიზით შეიძლება გაკეთდეს შემდეგი დასკვნა: ჩირქოვან-ანთებითი ინფექციების დროს ავადმყოფებისაგან გამოყოფილი მიკრობული პეიზაჟი, წარმოდგენილი მიკრობთა ასოციაციით, 4,5-ჯერ მეტია მონოკულტურასთან შედარებით, რაც გაცილებით მეტია ლიტერატურულ მონაცემებზე.

სამივე სტაციონარში ჰოსპიტალიზებული 331 ავადმყოფისაგან გამოყოფილი 726 შტამიდან $27,68 \pm 1,7\%$ (201) გრამ-დადებითი, ხოლო $72,31 \pm 1,7\%$ (525) გრამ-უარყოფითია, ე.ი. 2,6-ჯერ მეტი. ჯანმრთელი მტარებლებისაგან გამოყოფილი 155 შტამიდან $40,64 \pm 3,9\%$ (63) გრამ-დადებითია, ხოლო $59,4 \pm 3,9$ (92) გრამ-უარყოფითი.

აღნიშნული მონაცემებიდან გამომდინარე, ჩირქოვან-ანთებითი ინფექციების გამომწვევები უფრო ხშირად გრამ-უარყოფითი მიკრო-ორგანიზმებია, ხოლო ეტიოლოგიურად ყველაზე ხშირი გამომწვევი – ნაწლავის ჩხირი, პროტეუსი, ოქროსფერი სტაფილოკოკი, ლურჯ-მწვანე ჩხირი, კლებსიელები. ეს კი მიუთითებს აღნიშნული პათოლოგიების დროს მიკრობიოლოგიური სპექტრის მკვეთრ გადახრაზე გრამ-უარყოფითი ფლორისაკენ. ჯანმრთელი მტარებლებისაგან გამოყოფილი მიკრობების საერთო რიცხვიდან განსაკუთრებით მაღალი იყო ნაწლავის ჩხირის გამოყოფის სიხშირე ($30,96 \pm 3,7\%$).

იმის გამო, რომ ჩვენი შრომის მიზანი იყო დაგვედგინა ენტერობაქტერიების როლი და ხვედრითი წონა ჩირქოვან-ანთებითი ინფექციების განვითარებაში, გაკეთდა გამოყოფილი ენტერობაქტერიების ოჯახში შემავალი სახეობების რაოდენობრივი ანალიზი. სამივე კლინიკაში, მიკრობული სპექტრის ანალიზით, გამოყოფის სიხშირის მიხედვით ენტერობაქტერიების ოჯახის სხვადასხვა სახეობები განლაგდა შემდეგნაირად: *E.coli* – $34,71 \pm 2,3$ (151), *Proteus vulgaris* – $22,98 \pm 2,0\%$ (100), *Klebsiella pneumoniae* $10,80 \pm 1,5\%$ (47), *Enterobacter aerogenes* – $8,67 \pm 1,3\%$ (38), *Proteus mirabilis* $7,35 \pm 1,3\%$ (32), *Hafnia alvei* – $2,5 \pm 0,7\%$ (11), *Edwardsiella* spp. – $2,29 \pm 0,7\%$ (10), *Citrobacter* spp. – $1,83 \pm 0,6\%$ (8), *Proteus rettgeri* – $1,60 \pm 0,6\%$ (7), *Providencia* – $1,37 \pm 0,5\%$ (6), *Enterobacter cloacae*, *Moellerella* spp. – $1,14 \pm 0,5\%$ (5) თითოეული, *Ewingella sonne*, *Cedacia* spp. $0,91 \pm 0,4\%$ (4) თითოეული, *Morganella* – $0,68 \pm 0,4\%$ (3), *Klebsiella ozenae* $0,45 \pm 0,3\%$ (2), *Klebsiella*

rinoscleromatis, Shigella sonne – $0,22 \pm 0,2\%$ (1). აქვე უნდა აღინიშნოს გამოყოფილი ენტერობაქტერიების დიდი სახეობრივი მრავალფეროვნება.

ჯანმრთელი მტარებლებისაგან გამოყოფილი 81 ენტერობაქტერიიდან $59,25 \pm 5,4\%$ (48) E.coli-ია, $12,34 \pm 3,6\%$ (10) Proteus vulgaris, $9,87 \pm 3,3\%$ (8) Enterobacter aerogenes, $8,64 \pm 3,0$ (7) Klebsiella pneumoniae, $2,45 \pm 1,7\%$ (2) Enterobacter cloacae, Proteus mirabilis, Citrobacter spp. თითოეული, $1,23 \pm 1,2\%$ (1) Proteus rettgeri, Morganella spp. სულ ჯანმრთელი მტარებლებისაგან გამოყოფილი 155 შტამიდან 81 ($52,25 \pm 4,0\%$) ენტერობაქტერიაა.

ამრიგად, ჩირქოვან-ანთებითი ინფექციების დროს ავადმყოფებისაგან და ჯანმრთელი მტარებლებისაგან გამოყოფილი მიკროორგანიზმების სპექტრის და ენტერობაქტერიების გამოყოფის სიხშირის ანალიზმა გვიჩვენა, რომ მიკრობთა გამოყოფა ასოციაციების სახით 4,5-ჯერ აღემატებოდა მათ გამოყოფას მონოკულტურის სახით; გამოყოფილ მიკროორგანიზმებში ჭარბობდა ენტერობაქტერიების ოჯახის წარმომადგენლობა. ამასთან, როგორც ავადმყოფებიდან, ასევე ჯანმრთელი მტარებლებიდან ყველაზე ხშირად გამოითესა E.coli-ის სხვადასხვა ვარიანტები; და ბოლოს, ჯანმრთელ მტარებლებში E.coli-ის ამოთესვის შედეგებით მაღალი მაჩვენებელი შეიძლება აიხსნას ამ მიკროორგანიზმის ფართო მტარებლობით.

ლიტერატურა

1. Колесов А.П., Немченко В.Н., Столбовой А.В. Вестник хирургии, 1984, 12, 3-6.
2. Гайдук В.Н., Скачкова Н.К., Федоровская Е.А. Вестник хирургии, 1985, 4, 69-73.
3. Вихриев Б.С., Ломоносов А.С. Вестник хирургии, 1985, 5, 110-114.
4. Aganovic F., Tebak B., Cibo S., Aganovic E., Puvacic Z. Med. Arch., 1994, 48, 27-28.
5. Кныш В.Л., Ананьев В.С., Ожигомов Е.Л. Хирургия, 1983, 9, 103-106.

ROLE OF ENTEROBACTERIACEAE MICROORGANISMS IN DEVELOPMENT OF PYO-INFLAMMATORY PROCESSES

T. Iosebashvili, D. Chikviladze

Chair of Microbiology, Virology and Immunology, Tbilisi State Medical University

SUMMARY

The aim of this work was to study microbial landscape of pyo-inflammatory complications in 331 surgical patients. Total of 726 strains of different microorganism was isolated from these patients. Bacteriological studies were performed in 86 practically healthy persons as well, and 155 microbial strains were found in this cohort. Flora, consisting of one microorganism was found in 59 cases out of 331 investigated patients, microbial association (consisting of two of three different microorganisms) – in 272 cases.

Basing on the results obtained, we conclude that microbial associations were found 4.5 times more frequently as compared to monocultures. Gram-negative flora prevailed over the gram-positive 2.6 times. Most frequently were found strains of *E.coli*. Comparatively high isolation at *E.coli* from practically healthy people could be explained by wide carriage of these microorganisms.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.

Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

ენტერობაქტერიების პათოგენობის ფაქტორების გამოვლენა და მათი როლის უმეზავლა დაფიქსირების ჭრილობის ინფექციური გართულებების განვითარებაში

თ. იოსებაშვილი, დ. ჩიკვილაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მიკრობიო-
ლოგიის, ვირუსოლოგიისა და იმუნოლოგიის კათედრა

მიღებულია 2.02.2001

წარმოდგენილი სამუშაოს მიზანი იყო დაგვედგინა დამწვრობის ჭრი-
ლობის ბაქტერიული სტრუქტურა, პათოგენობის ფაქტორები და 1 გ ქსო-
ვილში ბაქტერიული დაბინძურების ხარისხი.

მიღებული შედეგების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ენტერობაქტერიები
პათოგენობის ფაქტორებს კომბინაციით დიდმნიშვნელოვან ეტიოლოგიურ
როლს ასრულებენ დამწვრობის ჭრილობის ანთებითი ინფექციების გან-
ვითარებაში.

ამრიგად, 1 გ ქსოვილში დამწვრობის ჭრილობის ბაქტერიული დაბინ-
ძურების რაოდენობრივი შეფასება არის შესაძლო სარწმუნო მეთოდი ინფექ-
ციური პროცესის განვითარებისა და სეფსისის ადრეული დიაგნოსტიკისათვის.

საკვანძო სიტყვები: ენტერობაქტერიები, დამწვრობის ჭრილობა,
პათოგენობის ფაქტორები

მიმე დამწვრობის პათოლოგიების კლინიკური მიმდინარეობისა
და გამოსავლის განმსაზღვრელ ერთ-ერთ მთავარ ფაქტორს დღესაც
წარმოადგენს ინფექციური გართულებები. ღრმა დამწვრობის

ჭრილობის მიკროფლორა – ადგილობრივი და გენერალიზებული ინფექციების განვითარების მუდმივი პოტენციური წყაროა [1, 2, 3].

დამწვრობის ჭრილობის ინფექციური გართულებები ყოველთვის აღმოცენდება ჰოსპიტალიზაციიდან 48 საათის შემდეგ. ამიტომ მიღებული განსაზღვრების თანახმად, იგი უნდა მიეკუთვნოს შიდა-ჰოსპიტალურ ინფექციებს. დამწვრობის ინფექციური გართულებების გამომწვევე მიკროორგანიზმების ყველაზე ხშირ და მნიშვნელოვან წყაროდ თვითონ დამწვრობის ჭრილობას მიიჩნევენ [4, 5]. თუმცა, ჭრილობის ზედაპირიდან გამოყოფილი მიკრობები ყოველთვის არ წარმოადგენს დამწვრობის ჭრილობის ინფექციის არსებობის სარწმუნო მაჩვენებელს. დამწვრობის ჭრილობის ინფიცირების ყველაზე საიმედო სადიაგნოსტიკო მეთოდია ბიოპტატების შესწავლა მიკროორგანიზმების რაოდენობრივი და თვისობრივი იდენტიფიკაციის ჩატარების მიზნით. აღნიშნული მეთოდი იძლევა უფრო ლობიექტურ ინფორმაციას ჭრილობის ინფექციური პროცესის სიმძიმისა და მისი შესაძლო გენერალიზაციის შეფასებისათვის.

რ.ხ. იაფაევას და ლ.პ. ზუევის მონაცემებით [6], დამწვრობის ჭრილობის ღრმა დაჩირქების დროს წამყვანი მნიშვნელობა ენიჭება გრამ-უარყოფით მიკროორგანიზმებს (67,6%), მაშინ როცა სტაფილოკოკებთან ეტიოლოგიურად დაკავშირებულია მხოლოდ ზედაპირული ინფექციური გართულებები.

უკანასკნელ წლებში მძიმე დამწვრობის მქონე ავადმყოფებში მნიშვნელოვნად გაიზარდა ენტერობაქტერიების ოჯახის ბაქტერიებით გამოწვეული ინფექციური გართულებების ხვედრითი წონა. გამოყოფილი ენტერობაქტერიების ოჯახის ბაქტერიული შტამების ეტიოლოგიური როლის შეფასების დროს დიდი ყურადღება ექცევა გამომწვევეების პათოგენობის ფაქტორების დადგენას [7, 8].

აღნიშნული შრომის მიზანს შეადგენდა დამწვრობის ჭრილობის I გ ქსოვილში ბაქტერიული დაბინძურების მიკროფლორის სახეობრივი შედგენილობის და ხარისხის განსაზღვრა და ამავე დროს გამოყოფილი ენტერობაქტერიების შტამების პათოგენობის ფაქტორების შესწავლა.

მასალა და მეთოდები

პათოლოგიური მასალა აღებულ იქნა რესპუბლიკური დამწვრობის ცენტრის ოთხი განყოფილების 142 ავადმყოფისაგან.

გამოყოფილი ენტერობაქტერიების იდენტიფიკაციას ვახდენდით ენტერობაქტერიებით გამოწვეული დაავადებების მიკრობიოლოგიური დიაგნოსტიკის მეთოდური რეკომენდაციების თანახმად [2]. ბაქტერიოლოგიური კვლევისათვის ბიოპტატებს ვიღებდით ავადმყოფებისაგან ოპერაციის ან შეხვევის დროს ნარკოზის ქვეშ. Baxter და თანაავტ. და Loeble და თანაავტ. მეთოდით, რომელიც მოდიფიცირებული იყო ა.ვ. ვიშნევსკის სახ. ქირურგიის ინსტიტუტის მიკრობიოლოგიისა და იმუნოლოგიის ლაბორატორიის თანამშრომლების მიერ [10, 11]. შედარებითი ანალიზისათვის გამოვიკვლიეთ ჭრილობის ზედაპირიდან გამოყოფილი მიკროფლორის სახეობრივი შედგენილობა. გამოყოფილი კულტურების ენტეროტოქსიგენობას ვსაზღვრავდით ბოცერის წვრილი ნაწლავის ლიგირებული მონაკვეთების მოდელზე S.N. Catterji-ის DM მეოდით. ჰემოლიზური აქტივობა განსაზღვრულ იქნა სპეციალურად შემუშავებულ მყარ საკვებ ნიადაგზე. ადჰეზიის ფიმბრიალური ანტიგენების CFA/I CFA/II ტიპს ვსაზღვრავდით D-მანოზარეზისტენტული აგლუტინაციის რეაქციით ადამიანის (II ჯგუფი), წიწილების და ხარის ერთროციტების შენაწონთან [12], ხოლო ინვაზიურობას ვადგენდით ზღვის გოჭებში შერენის მეთოდით.

შედეგები და მათი განხილვა

სულ გამოყოფილი მიკროორგანიზმების საერთო რიცხვიდან (342) ენტერობაქტერიების ოჯახს მიეკუთვნებოდა 190 (55,5%) შტამი.

ავადმყოფებიდან გამოყოფილი იყო: *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Morganella spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Edwardsiella spp.*, *Hafnia spp.*, *Providencia spp.*, ენტერობაქტერიები გამოიყოფოდნენ არა მარტო მონოკულტურაში (12 (8,45 ± 2,3%)), არამედ ასოციაციაში (130 (91,5 ± 2,35%)). დამწვრობის მქონე

ავადმყოფებს ჩირქოვან-ანთებითი პროცესებით, მონოკულტურაში უპირატესად აღენიშნებოდათ *E.coli*-ის (50%) და *Proteus vulgaris*-ის (33,3%) გამოყოფა. შედარებით ხშირი იყო ასოციაცია ორი (43,4%) და სამი (51,5%) სახეობის ბაქტერიებით. მხოლოდ 3,1% შემთხვევაში იყო ასოციაცია ოთხი სახეობის ბაქტერიებით. ასოციაციებში იყო შემდეგი კომბინაციები: *E.coli* + *Proteus vulgaris* (11,5%), *E.coli* + *St.aureus* (16,2%), *E.coli* + *Ps.aeruginosa* (12,3%), *Proteus vulgaris* + *Klebsiella pneumoniae* (10,0%), *Enterobacter*+*St.aereus*+*Proteus vulgaris* (5,4%), *St.epidermidis* + *Proteus vulgaris* + *Enterobacter* (5,4%). შედარებით იშვიათად გვხვდებოდა ენტერობაქტერიების ასოციაცია გრამ-დადებითი და სხვა გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების სხვადასხვა სახეობებთან.

კლინიკაში ავადმყოფის შემოსვლის პირველი 48 საათის განმავლობაში დამწვრობის ჭრილობის ზედაპირიდან მიკროორგანიზმების გამოთესვის ანალიზმა გვიჩვენა, რომ მიკროორგანიზმის ასოციაციები გამოიყო შემთხვევათა 87,2%-ში, ხოლო მონოკულტურა – 12,8%. ღრმა დამწვრობის ჭრილობიდან გამოყოფილი მიკროორგანიზმები ასოციაციაში გვხვდებოდა შედარებით იშვიათად (69,4%), მაშინ როცა მონოკულტურა გამოითესა შემთხვევათა 30,6%-ში.

ჭრილობის ბიოპტატების დინამიკაში შესწავლამ გვიჩვენა, რომ უკვე მე-5-12 დღიდან ხდებოდა მიკროფლორის თვისობრივი და რაოდენობრივი შედგენილობის ცვლილება, კერძოდ, საკმაოდ ხშირად გამოიყოფოდა გრამ-უარყოფითი მიკროფლორის სხვადასხვა სახეობები (უპირატესად ენტერობაქტერიები). ზედაპირული დამწვრობის დროს მასალის სხვადასხვა ვადებში აღებისას 1 გ ქსოვილში ბაქტერიების რაოდენობა (ერთეული შემთხვევების გარდა) არ აღემატებოდა კრიტიკულ დონეს. ღრმა დამწვრობის შემთხვევაში 1 გ ქსოვილში ბაქტერიების რაოდენობა მკვეთრად იზრდებოდა მე-5-12 დღიდან და აღემატებოდა კრიტიკულ დონეს, რაც სეფსისის განვითარებაში რისკფაქტორს წარმოადგენს.

მიღებული მონაცემები საშუალებას იძლევა დავასკვნათ, რომ 1 გ ქსოვილში ბაქტერიების განსაზღვრა წარმოადგენს სარწმუნო მაჩვენებელს სეფსისის ადრეული დიაგნოსტიკისათვის.

ენტეროტოქსიგენობა შესწავლილ იქნა სხვადასხვა ხარისხის დამწვრობის მქონე 142 ავადმყოფისაგან გამოყოფილ 190 შტამში.

დადგენილ იქნა, რომ ენტერობაქტერიათა 190 შტამიდან ენტეროტოქსიგენური იყო შტამების $66,8 \pm 3,4\%$ (125) და ისინი მიეკუთვნებოდნენ ენტერობაქტერიების ოჯახის სხვადასხვა წარმომადგენლებს. საკმაოდ ხშირი იყო ენტეროტოქსინის სინთეზის უნარის გამოვლენა *E.coli*-ის ($53,6 \pm 6,6\%$), *Proteus vulgaris*-ის ($81,4 \pm 5,9\%$), *Klebsiella pneumoniae*-ის ($77,7 \pm 8,0\%$), *Enterobacter aerogenes*-ის ($59,0 \pm 10,4\%$), *Proteus mirabilis*-ის ($66,6 \pm 27,2\%$), *Edwardsiella spp.*-ის ($66,6 \pm 19,2\%$), *Hafnia alvei*-ის ($66,6 \pm 19,2\%$), *Providencia spp.*-ის ($80,0 \pm 17,8\%$).

უნდა აღინიშნოს, რომ ღრმა დამწვრობის დროს გამოყოფილი შტამები უფრო ხშირად ფლობდნენ ენტეროტოქსიგენობას ზედაპირული ჭრილობიდან გამოყოფილ შტამებთან შედარებით.

აღჭევიურობა შესწავლილი იყო ენტერობაქტერიების სხვადასხვა სახეობის 187 შტამში. აღჭევიურობა დაუდგინდა 127 ($67,9 \pm 3,4\%$) შტამს: *E.coli* ($71,4 \pm 6,0\%$), *Enterobacter aerogenes* ($81,8 \pm 1,8\%$), *Klebsiella pneumoniae* ($81,5 \pm 1,7\%$), *Proteus vulgaris* ($46,51 \pm 7,6\%$), *Proteus mirabilis* ($58,3 \pm 4,1\%$), *Hafnia alvei* ($83,3 \pm 1,5\%$).

ჰემოლიზური აქტივობა შესწავლილი იყო ენტერობაქტერიების 190 შტამში. ჰემოლიზურ აქტივობას ფლობდა ენტერობაქტერიების სხვადასხვა სახეობის 101 ($52,2 \pm 3,6\%$) შტამი.

ინვაზიურობა შესწავლილ იქნა 187 შტამში. ინვაზიურ თვისებას ფლობდა ენტერობაქტერიების სხვადასხვა სახეობის 92 ($49,2 \pm 3,6\%$) შტამი.

დამწვარი ჭრილობის ზედაპირიდან და ღრმა უბნებიდან გამოყოფილი შტამების ენტეროტოქსიგენობის აღჭევიურობის ჰემოლიზური აქტივობის და ინვაზიურობის შედარებითმა ანალიზმა არ გამოავლინა მათ შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება.

ამრიგად, ენტერობაქტერიების 187 შტამის პათოგენობის ფაქტორების შესწავლამ გვიჩვენა, რომ 87 ($46,5 \pm 3,6\%$) შტამი იყო პათოგენობის ფაქტორების ერთდროულად მტარებელი: Ent + Adh; Ent + HLy; Ent + Adh + HLy; Adh + HLy + Inv; Adh + HLy; Ent + Adh + Inv. თითქმის ყველა კომბინაციაში ერთ-ერთ ძირითად კომპონენტს წარმოადგენდა აღჭევიის ანტიგენის არსებობა.

მიღებული მონაცემები მოწმობენ, რომ დამწვრობის ჭრილობის ინფექციური გართულებების დროს პათოგენობის ფაქტორების ერთ-

დროულად, კომპლექსურად მტარებელი ენტერობაქტერიები მნიშვნელოვან ეტიოლოგიურ როლს თამაშობენ ამ ინფექციების აღმოცენებაში.

ლიტერატურა

1. Кузин М.Н., Смологуб В.К. и др. Хирургия, 1978, 2, 148-151.
2. Lombuzy E.Y. Trauma, 1979, 19, 33-45.
3. Alexander N., MacMillan G. In: Hospital Infections. 1979, p.336.
4. Ohn I. In: research in Burns, 1966, 493 p.
5. Mayhall C.G., Lamb V.A., Gayle W.E. et al. J. Infect. Dis., 1979, 139, 166-171.
6. Яфаев Р.Х., Зуева Л.П. Эпидемиология внутрибольничных инфекций. Л., 1989, 100-105.
7. Бондаренко В.М., Баркус М.Л. и др. Ж. Микробиол., 1986, 7, 28-32.
8. Hogmith A.K., Jarvis W.R. Infect. Control, 1985, 6, 75-77.
9. Татаршинова Т.С. и др. Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызываемых энтеробактериями. 1984, М.
10. Baxter C.R., Curreri P.W., Marvin J.D. Surg. Clin. N. Amer., 1975, 53, 1509-1518.
11. Loeble E.C., Marvin I.A., Heck E.L. et al. Am. Clin. Path., 1974, 61, 20-24.
12. Evans D.G., Evans D.Y., Tioa W. Infect. and Immun., 1977, 18, 330-337.

STUDY OF THE ROLE OF THE *ENTEROBACTERIACEAE* FAMILY MICROORGANISMS WITH COMBINED FACTORS OF PATHOGENITY IN DEVELOPMENT OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN BURN WOUNDS

T. Iosebashvili, D. Chikviladze

Chair of Microbiology, Virology and Immunology, Tbilisi State Medical University

SUMMARY

The goal of the present work was to define special structure, factors of pathogenity, and level of bacteriological contamination of the burn wounds, calculated per one gram of tissue. The study has proven that *Enterobacteriaceae* with combined factors of pathogenity are playing important etiological role in development of infectious complications in the burn wounds. Therefore, calculation of the amount of these bacteria per one gram of a tissue is considerable part of early diagnosis of such menacing complications of the burn wounds as sepsis.

ჭრილობის ჩირქოვან-ანთებითი ინფექციების დროს გამოყოფილ ენტერობაქტერიების შტამებში აღკვეთური თვისებების გამოვლენა

თ. იოსებაშვილი, დ. ჩიკვილაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მიკრობიო-
 ლოგიის, ვირუსოლოგიის და იმუნოლოგიის კათედრა

მიღებულია 5.02.2001

აღნიშნული გამოკვლევის მიზანს შეადგენდა ქობილისის სსჯადასსვა სტაციონარში ჩირქოვან-ანთებითი პროცესებით ჰოსპიტალიზებული 331 ავადმყოფისაგან გამოყოფილი 433 ენტერობაქტერიის შტამის აღჭურვილი თვისებების შესწავლა. დადგენილ იქნა, რომ სსჯადასსვა ჩირქოვან-ანთებითი პროცესების დროს გამოყოფილი ენტერობაქტერიების შტამები ხასიათდებიან მაღალი აღჭურვილობით, რაც ადასტურებს მათ ეტიოლოგიურ როლს ამ ინფექციების განვითარებაში. ავადმყოფებისაგან და აგრეთვე ჯანმრთელი პირებისაგან (კონტროლი) გამოყოფილი ენტერობაქტერიების შტამების მაღალი აღჭურვილი აქტივობა გვაძლევს უფლებას ეს თვისება მივაკუთვნოთ ამ მიკროორგანიზმების რეგიონულ თავისებურებებს.

საკვანძო სიტყვებ: ენტერობაქტერიები, ჩირქოვან-ანთებითი ინფექციები, პათოგენობის ფაქტორები, აღჭურვილობა

ჩირქოვან-ანთებითი ინფექციების საწინააღმდეგო ღონისძიებების შემუშავებისათვის, რომელიც ხშირ შემთხვევაში ატარებს შიდაჰოსპიტალური ინფექციების ხასიათს, დიდი მნიშვნელობა აქვს ამ დაავადების ეტიოლოგიურ სტრუქტურას, რომელმაც სერიოზული ცვლილებები განიცადა უკანასკნელი წლების განმავლობაში [1, 2].



მნიშვნელოვნად გაიზარდა ჩირქოვან-ანთებითი ინფექციების რიცხვი გამოწვეული ენტერობაქტერიების ოჯახის პირობით-პათოგენური წარმომადგენლობით. მათი ეტიოლოგიური როლი ჩირქოვან-ანთებითი ინფექციების განვითარებაში ბოლომდე არ არის დადგენილი.

ე.პ. საუინი და თანაავტორები [2] შიდაქოსპიტალური გართულებების განვითარებაზე მსჯელობისას დიდ ყურადღებას აქცევენ პრევალირებული გამომწვევის პერიოდული ცვლის ტენდენციას. ანალოგიური აზრი მიეკუთვნება ე.პ. კოვალიოვას თანაავტორებით, რომელთა მონაცემებით ქირურგიული პროფილის სტაციონარებში გრამ-უარყოფითი მიკროფლორის ხვედრითი წონა განუწყვეტლივ იზრდება [3].

ენტერობაქტერიების ეტიოლოგიური როლის დასადგენად დიდი მნიშვნელობა ენიჭება გამოყოფილი გამომწვევების პათოგენობის ფაქტორების გამოვლენას [4, 5, 6, 8, 15]. ცნობილია, რომ პათოგენური ბაქტერიებისათვის დამახასიათებელია ადჰეზიური და ტოქსიგენური აქტივობა. ამასთან ადჰეზიურობა არის ინფექციური პროცესის განვითარების საწყისი და აუცილებელი ეტაპი [9, 10, 13, 14].

უკანასკნელ წლებში ბაქტერიების ადჰეზიურ თვისებებს ხშირად საზღვრავენ ჰემაგლუტინაციის რეაქციით, რომლის დროსაც იყენებენ ადამიანისა და სხვადასხვა სახეობის ცხოველების ერთთროციტებს [8, 10, 11, 12].

ნაშრომის შესრულებისას მიზნად დავისახეთ შეგვესწავლა ჩირქოვან-ანთებითი ინფექციების დროს ავადმყოფებისაგან და ჯანმრთელებისაგან გამოყოფილი ენტერობაქტერიების ადჰეზიური აქტივობა და მათი გამოვლენის სიხშირე.

მასალა და მეთოდები

ენტერობაქტერიების სხვადასხვა სახეობის 433 შტამი გამოყოფილი იქნა თბილისის სხვადასხვა სტაციონარში ჰოსპიტალიზებული 331 ავადმყოფისაგან ჩირქოვან-ანთებითი ინფექციებით: დამწვრობის რესპუბლიკური ცენტრის სხვადასხვა პროფილის ქირურგიული განყოფილებების 142 ავადმყოფისაგან გამოყოფილია 190, რკინიგზის საავადმყოფოს ჩირქოვანი ქირურგიის, ზოგადი ქირურგიის და

ტრავმატოლოგიის განყოფილებების 88 ავადმყოფისაგან – 108, ხოლო რესპუბლიკური ცენტრალური კლინიკური საავადმყოფოს ქირურგიული განყოფილებების 101 ავადმყოფისაგან – 135 შტამი.

შედარებითი ანალიზისათვის გამოვიკვლიეთ 86 პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირისაგან გამოყოფილი 81 ენტერობაქტერიის შტამი.

გამოყოფილ შტამებში ადჰეზიის ფიმბრიალური ანტიგენის არსებობას ვსაზღვრავდით D-მანოზარეზისტენტული აგლუტინაციის რეაქციით [6] ადამიანის, ხარის, ცხვრის, ღორის, ბოცვრის, ზღვის გოჭის, თხის, კატის, წიწილის ერთროციტებთან. ცდისათვის ვიღებდით ერთროციტების 3% სუსპენზიას. დადებით ჰემაგლუტინაციის შემთხვევაში ვდგავდით დამატებით რეაქციას 1% D-მანოზას დამატებით. შტამის CFA/I ტიპის ადჰეზიის ანტიგენის არსებობაზე ვმსჯელობდით D-მანოზარეზისტენტული ჰემაგლუტინაციით ადამიანის, ხარის, წიწილების ერთროციტებთან, ხოლო CFA/II ანტიგენის არსებობაზე D-მანოზარეზისტენტული ჰემაგლუტინაციით ხარისა და წიწილების ერთროციტებთან. გამოსაკვლევი კულტურის წინასწარ მოშენებას ვაწარმოებდით სპეციალურად შემუშავებულ ნიადაგზე (7). ამ ნიადაგზე კულტივირებისას გამოსაკვლევი შტამები კარგად ასინთეზებენ ადჰეზიურ ანტიგენებს.

K88, K99 ანტიგენები განვსაზღვრეთ მიკროაგლუტინაციის რეაქციაში სასაგნე მინაზე ანტიშრატების დახმარებით. ანტიშრატებს ვიღებდით ბაჭიების ექსპერიმენტული იმუნიზაციით E.coli-ის K12 K88⁺, K12 K99⁺ კულტივირებით შრატების შემდგომი სორბციით E.coli K12 (K88⁻, K99⁻) ცოცხალი იზოგენური კულტურით. მუშაობაში ვიყენებდით E.coli K12 K88⁺, E.coli K12 K99⁺ კულტურებთან აგლუტინაციის ჯვარედინ რეაქციებში სპეციფიურობაზე შემოწმებულ შრატებს. გარდა ამისა, მეტი სარწმუნოებისათვის კულტურებს ვამოწმებდით -მანოზარეზისტენტული ჰემაგლუტინაციის რეაქციებში ზღვის გოჭის (K88 ანტიგენი) და ცხვრის (K99 ანტიგენი) ერთროციტებთან სასაგნე მინაზე. ჰემაგლუტინაციის D-მანოზარეზისტენტული რეაქციის დადგმის ტექნიკა მოცემულია აღნიშნულ მეთოდურ რეკომენდაციებში [7].

აღნიშნული მეთოდები ქმნის დიდ სიძნელეებს პრაქტიკულ მუშაობაში, ამიტომ გამოკვლევის პროცესში შტამების გარკვეულ ნაწილში ადჰეზიური ანტიგენების განსაზღვრას ვახდენდით ინფორმაციული წერილის და მეთოდური რეკომენდაციის შესაბამისად.

შედეგები და მათი განხილვა

ადჰეზიურობა განვსაზღვრეთ ენტერობაქტერიების სხვადასხვა სახეობის 433 შტამში. გამოყოფილ ენტერობაქტერიებში აღინიშნებოდა სახეობრივი მრავალფეროვნება. ადჰეზიურობა დამახასიათებელი იყო ავადმყოფებისაგან გამოყოფილი ენტერობაქტერიების თითქმის ყველა სახეობის ცალკეული წარმომადგენლებისათვის 433 შესწავლილი შტამიდან ადჰეზიურობა ახასიათებდა 294 კულტურას ($67,9 \pm 2,2\%$). სხვადასხვა სტაციონარში გამოყოფილი კულტურების ადჰეზიურობის შესწავლამ გვიჩვენა, რომ პროცენტული მაჩვენებლები სამივე სტაციონარისათვის თითქმის ერთნაირი იყო, კერძოდ: დამწვრობის ცენტრში შესწავლილი 187 კულტურიდან ადჰეზიურობა ახასიათებდა 127 ($67,9 \pm 3,4$), რკინიგზის საავადმყოფოში 108 კულტურიდან 65 ($60,2 \pm 4,7$), რესპუბლიკურ საავადმყოფოში 138 კულტურიდან 97 ($70,3 \pm 3,8$).

ენტერობაქტერიების ზოგიერთ სახეობაში ადჰეზიური შტამების გამოყოფის სიხშირის პროცენტული მაჩვენებელი აღწევს საკმაოდ მაღალ რიცხვს: *Klebsiella pneumoniae* – $85,1 \pm 1,7$, *Enterobacter aerogenes* – $81,6 \pm 1,8$, *E.coli* – $76,8 \pm 3,0$, *Proteus mirabilis* – $46,9 \pm 2,3$, *Proteus rettgeri* – $57,1 \pm 2,4$, *Proteus vulgaris* – $51,0 \pm 2,4$, *Hafnia alvei* – $63,6 \pm 2,3$. ადჰეზიურობა გამოვლენილი იყო შემთხვევათა მნიშვნელოვან პროცენტში. ზოგიერთი სახეობისათვის პროცენტული მაჩვენებელი არ შეიძლება ჩაითვალოს სარწმუნოდ გამოყოფილი შტამების მცირე რიცხვის გამო.

ზოგიერთი პროცენტული მაჩვენებელი ცალკეული სახეობისათვის არ შეესაბამება ლიტერატურულ მონაცემებს, მაგრამ როგორც ჩანს, ეს ერთი მხრივ ატარებს რეგიონალურ ხასიათს და, მეორე მხრივ, გარკვეულად დამოკიდებულია სტაციონარის პროფილზე, ინფექციის თავისებურებაზე და აგრეთვე იმაზე, რომ ჩირქოვან-ანთებითი გართულებების დიდი პროცენტი შიდაჰოსპიტალური შტამებით

კონტამინაციის შედეგია. შიდაჰოსპიტალური შტამები კი ხასიათდებიან მაღალი ვირულენტობით და პოლირეზისტენტობით.

პრაქტიკულად ჯანმრთელი 86 პირიდან გამოყოფილი 81 ენტერობაქტერიიდან აღჭევიურობა გამოვლინდა 28 ($34,6 \pm 5,3$) შემთხვევაში. მუხედავად იმისა, რომ აღჭევიურობა გაცილებით უფრო ხშირად ვლინდება ავადმყოფებისაგან გამოყოფილ კულტურებში ჯანმრთელებთან შედარებით, ეს მაჩვენებელი მაინც მაღალია ლიტერატურულ მონაცემებთან შედარებით.

უნდა ვივარაუდოთ, რომ აღჭევიური აქტივობის გამოვლენა დამოკიდებულია გამოკვლეული პირების ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე.

მიღებული შედეგების ანალიზით შეიძლება გავაკეთოთ შემდეგი დასკვნა:

1. ჩირქოვან-ანებითი ინფექციების დროს ავადმყოფებისაგან გამოყოფილი ენტერობაქტერიების თითქმის ყველა სახეობისათვის დამახასიათებელია აღჭევიური შტამების გამოყოფის მაღალი სიხშირე.
2. ავადმყოფებისაგან გამოყოფილი კულტურების აღჭევიურობა ორჯერ აღემატება პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირებისაგან გამოყოფილი კულტურების აღჭევიურობას.
3. ჩირქოვან-ანებითი ინფექციების დროს ავადმყოფებისაგან გამოყოფილი კულტურების აღჭევიური აქტივობა ალბათ დამოკიდებულია რეგიონის თავისებურებაზე, სტაციონარის პროფილზე, ინფექციის სპეციფიკაზე.
4. აღჭევიური აქტივობის გამოვლენა დამოკიდებულია იმ ორგანიზმის მდგომარეობაზე, საიდანაცაა გამოყოფილი გამოკვლევას დაქვემდებარებული კულტურები.
5. ავადმყოფებისაგან გამოყოფილ ენტერობაქტერიებში აღჭევიური შტამების გამოყოფის მაღალი სიხშირის პროცენტი მიუთითებს მათ ეტიოლოგიურ როლზე ამ პათოლოგიის განვითარებაში.
6. უნდა ვივარაუდოთ, რომ პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირები გარდა პირობით-პათოგენური ენტერობაქტერიებისა, არიან პათოგენური ენტერობაქტერიების მტარებლები. ამ ბაქტერიების აღჭევიური აქტივობის გამოვლენა და ინფექციური პროცესის განვითარება დამოკიდებულია ორგანიზმის იმუნურ სტატუსზე.

ლიტერატურა

1. *Стручков В.И., Гостицев В.К. и др.* Руководство по гнойной хирургии. М., Медицина, 1984, с. 512.
2. *Сажин В.П. и др.* Вестник хирургии, 1984, 8, 131-135.
3. *Плотникова Н.С. и др.* Ж. Хирургия, 1985, 5, 33-38.
4. *Бондаренко В.М., Афанасьева С.М.* Журн.микробиол., 1985, 2, 99-105.
5. *Бондаренко В.М., Баркус М.М. и др.* Журн.микробиол., 1986, 7, 28-32.
6. *Петровская В.Г., Бондаренко В.М. и др.* Журн.микробиол., 1983, 2, 25-31.
7. *Мнацаканов С.Т., Симолян Р.В., Лалаян А.А.* Информационное письмо, 1987, Ереван.
8. *Przondo-Hessek A.P., Pulverer G.* Zbl. Bact., J. Abt. Orig. A., 1983, Bd. 255, 472-478.
9. *Korhonen T.K., Tarkka E. et al.* J. Bacteriol., 1983, 155, 860-865.
10. *Old A.C., Adegbola R.A.* Syst. Appl. Microbiol., 1987, 5, 157-168.
11. *Evans D.G., Evans D.J., Tioa W.* Infect. and Immun., 1977, 18, 330-337.
12. *Fretet R., Iones .W.* Rev. Infect. Dis., 1983, 5, S677- S657.
13. *Adeghola R.A., Old D.C.* J. Med. Microbiol., 1985, 19, 35-43.
14. *Iones G.W., Richerdson A.L.* J. geg. Microbiol., 127, 351-354, 361-370.
15. *Highmith A.K., Jarvis W.R.* Infect Control., 1985, 6, 75-77.

ASSESSMENT OF ADHESIVE PROPERTIES OF THE ENTEROBACTERIAL STRAINS ISOLATED DURING PYO-INFLAMMATORY INFECTIONS IN THE WOUNDS

T. Iosebashvili, D. Chikviladze

Chair of Microbiology, Virology and Immunology, Tbilisi State Medical University

SUMMARY

It was determined that the enterobacterial strains isolated during pyo-inflammatory processes are characterized with high adhesion property, which confirms their etiological importance in development of such infections. The high adhesive activity of the enterobacterial strains found in both sick and healthy (control) individuals allows us to consider a regional peculiarity of these microorganisms.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.

Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

EFFECT OF TEMPERATURE ON THE GROWTH OF LACTIC ACID BACTERIAL SPECIES

*I. Malkhazova, K. Javakhishvili, N. Mitaishvili, M. Merabishvili,
G. Natroshvili, N. Chanishvili*

Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

Accepted 25.04.2001

Matsoni is a Caucasian yogurt-like dairy product. Even nowadays matsoni is mostly made domestically. During the process of manufacturing of matsoni temperature significantly changes several times. It is well known that the folk traditions are based on the long-term observations and the methods worked out throughout the centuries have their reasonable explanations. The goal of the present study was to use the microorganisms as the experimental models and to study influence of temperature on their viability and other characteristics. The results of the study showed that the best conditions for propagation of the consortium (mixture) of *Lb. delbrueckii ssp. lactis* (rod-shaped) and *St. thermophilus* (cocci) with 1:1 ratio are: incubation for 48 hours at temperature $+37^{\circ}\text{C}$ in anaerobic conditions. The optimal temperature for development of *St. thermophilus* and *Lb. delbrueckii* are: $+37^{\circ}\text{C}$ is $+42^{\circ}\text{C}$, accordingly. This fact indicates that during the manufacturing of matsoni the fermentation is initiated by the rod-shaped bacteria, while cocci are activated later after the decrease of temperature. It was approved that the temperatures -20°C and $0+4^{\circ}\text{C}$ are appropriate for bacterial preservation, while the temperature $+60^{\circ}\text{C}$ has a stress effect on microorganisms, which is resulted in a drastic decrease (10-1000 fold) of bacterial population. *Lb. delbrueckii ssp. lactis* is especially sensitive towards the temperature stress. In the model studies it was demonstrated that symbiosis is facilitating survival of bacteria under the stress conditions.

Key words: dairy product, lactic acid, bacteria, temperature

Matsoni is mostly made domestically from entire heat-treated milk in glassware or ceramic pots. Milk is allowed to cool to about 52-55 °C and then inoculated with a starter from the previous days matsoni and kept warm wrapped into cloth and blankets (at the temperature about 45 °C) until a clot is formed (approximately 3.5-5.5 hours). In order to complete fermentation matsoni is then transferred into a cool place (refrigerator) with temperature about 0 + 4 °C for another several hours. Thus, during the manufacturing process of matsoni the temperature changes several times [1]. The goal of this study was to study the physiological changes occurring during the growth of bacteria at different temperatures

MATERIAL AND METHODS

For realization of the project objectives two morphologically different Gram-positive lyophilized cultures of *Lb. delbrueckii sp. lactis* (rod-shaped) and *St. thermophilus* (cocci) that are common components of matsoni have been propagated in a sterile milk Traditional microbiology technologies with some modifications have been applied in this study [2]. For standardization of the process the rod-shaped and coccoidal bacteria were inoculated (1×10^7 cells/ml) separately into two tubes, the third tube was inoculated with a mixture of these bacteria with 1:1 ratio. The inoculated bacteria were 3% of the total volume. The sterile milk was taken as a control. The sets of the tubes were placed into the freezer at -20 °C; refrigerator at 0 + 4 °C, incubator at + 20 °C; 37 °C; 42 °C; 45 °C; 60 °C. In each case the tubes were incubated for 18-24 hours. On the next day the content of the tubes was diluted 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-9} times and 0.1 ml from these tubes were stretched onto the Petri dishes. After this procedure the plates were placed into the incubator at 37 °C and incubated in aerobic and anaerobic conditions for 24-48 hours, accordingly. Then the bacterial counts were made, test for pH, acidity [2] were accomplished, clot forming was observed.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of the experiments are demonstrated in the Charts 1, 2, 3. From the Chart 1 it is obvious that growth facilitating temperatures for bacteria are: +37 °C; +42 °C; +45 °C. It appeared that the optimal temperature for propagation of *Lb. delbrueckii sp. lactis* is 42 °C, while for *St. thermophilus* it is +37 °C. Relatively low growth rate is observed in the

mixture at +45 °C. The temperature 37 °C, anaerobic conditions and duration of incubation for 48 hours were recognized as the best for the bacterial growth. In these conditions 300-fold enhancement of the bacterial number was observed. At the same temperature formation of the hard, homogenous clot was observed. Increase of acidity is proportional to the bacterial growth. The optimal growth temperature for lactic acid bacteria alters in the range of +37 – +45 °C, at which the rise of acidity is observed. Rise of acidity is explained by the effective fermentation occurring in this temperature diapason (Chart 2). At the same temperature pH does not significantly change (Chart 3).

Changes of the total bacterial counts according to temperature

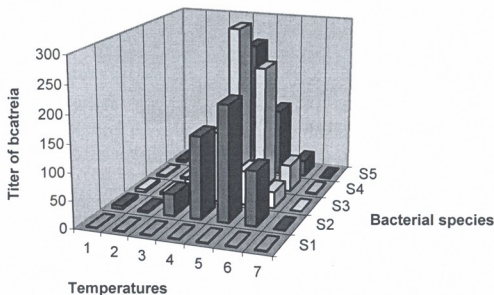


Chart 1

Changes of pH according to temperature

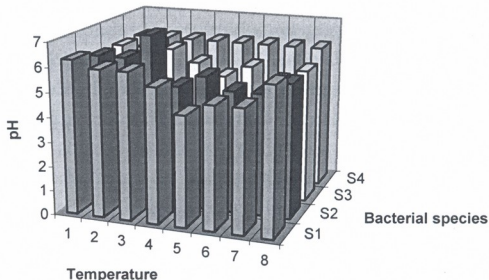


Chart 2

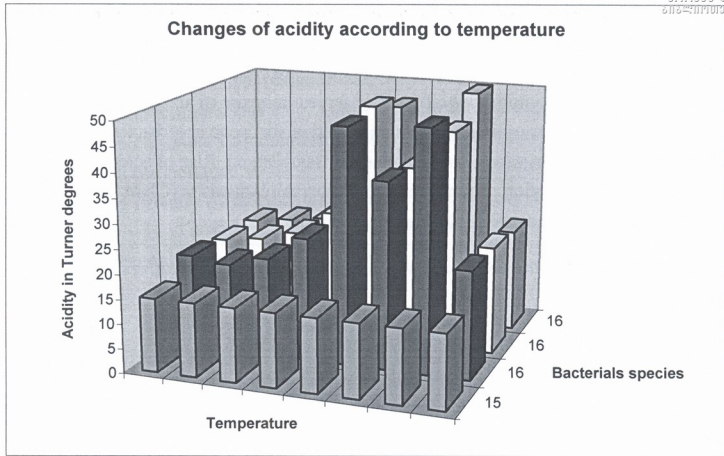


Chart 3

The fact that the temperature optimums for *St. thermophilus* and *Lb. delbrueckii* are different ($+37^{\circ}\text{C}$ and $+42^{\circ}\text{C}$, accordingly) indicates that during the manufacturing of matsoni the fermentation is initiated by the rod-shaped bacteria, while cocci are activated later after the decrease of temperature.

The temperatures such as -20°C , $0+4^{\circ}\text{C}$ and $+60^{\circ}\text{C}$ do not facilitate bacterial growth. At -20°C , $0+4^{\circ}\text{C}$ bacterial numbers are unchanged, relatively pH and acidity are remained the same. Thus it is possible to conclude that these temperatures are appropriate for preservation of bacteria. At $+60^{\circ}\text{C}$ the bacteria start to die and their number decreases in comparison with the initial titer, in case of streptococcus 10-fold, while in case of lactobacillus 1000-fold. Thus, *Lb. delbrueckii ssp. lactis* is especially sensitive to the temperature stress. Interestingly, that the number of the mixed culture does not decrease so drastically. This fact indicates that symbiosis plays remarkable and positive role in the survival of bacteria under stress. Chart 2 shows that at $+60^{\circ}\text{C}$ acidity still changes in all cases whether the bacteria are inoculated as a mono-culture or a mixture. This fact can be explained by the assumption that bacterial populations are dying slowly, their numbers are decreasing gradually. During this period the bacteria still are able to conduct fermentation which is resulted in the changes of acidity.

In general, the results of our experiments fully correspond to the folk experience and approve reasonableness of the traditions developed throughout the centuries.

1. The best conditions for propagation of the consortium (mixture) of *Lb. delbrueckii ssp. lactis* (rod-shaped) and *St. thermophilus* (cocci) with ratio 1:1 are: incubation for 48 hours at temperature 37 °C in anaerobic conditions. In these conditions the bacterial numbers rise 300-fold.
2. The fact that the temperature 37 °C is optimal for development of *St. thermophilus* and 42 °C is facilitating growth of *Lb. delbrueckii*, indicates that during the manufacturing of matsoni the fermentation is initiated by the rod-shaped bacteria, while cocci are activated later after the decrease of temperature.
3. The temperatures -20 °C and 0 + 4 °C are appropriate for bacterial preservation.
4. The temperature +60 °C has a stress effect on microorganisms, which is resulted in a drastic decrease (10-1000 fold) of bacterial population. *Lb. delbrueckii ssp. lactis* is especially sensitive towards the temperature stress.
5. Symbiosis is facilitating survival of bacteria under the stress conditions.

ACKNOWLEDGMENTS

The project was supported by the Open Society-Georgia Foundation Grant for Young Scientists.

REFERENCES

1. Chanishvili N.A., Merabishvili M.T., Porchkhidze K.E., Natroshvili G.G. Bulletin of the Georgian Acad. Sci., 163, 2 (in press).
2. Kvasnikov E.I., Nesterenko O.A. Lactic acid bacteria and ways of their application, 1975, Moscow, 388 p.

ტემპერატურის გავლენა სხვადასხვა სახეობის რემპეზაა ბაქტერიის ზრდაზე

ი. მაღლაზოვა, ქ. ჯავახიშვილი, ნ. მითაიშვილი,
 მ. მერაბიშვილი, ნ. ნატროშვილი, ნ. ჭანიშვილი

საწარმოელს მეცნიერებათა აკადემიის გ. ელიავას სახელობის ბაქტერიო-
 ფაგის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რეზიუმე

მაწონი ტრადიციული ქართული პროდუქტია. დღესაც კი მაწონი უმეტესად შინაური წესით მზადდება. მაწონის “დაყენების” პროცესში ტემპერატურა რამდენჯერმე იცვლება. ცნობილია, რომ ხალხური წეს-ჩვეულებები ხანგრძლივი დაკვირვებების შედეგია და საუკუნეების მანძილზე გამომუშავებულ მეთოდებს თავისი ახსნა-განმარტება აქვს. ჩვენი კვლევის მიზანი იყო მიკროორგანიზმების, როგორც ექსპერი-მენტული მოდელის გამოყენება, მათ ცხოველმყოფელობასა და სხვა მახასიებლებზე ტემპერატურის გავლენის შესწავლა. შედეგებმა გვაჩვენა, რომ: *Lb. delbrueckii ssp. lactis* და *Str. thermophilus* ნარევის (კონსორციუმის), შეფარდებით 1:1 გამრეკლებისთვის საუკეთესო პირობებად მიჩნეული იყო $+37^{\circ}\text{C}$, ანაერობული პირობები და ინკუბაცია 48სთ განმავლობაში. ტემპერატურული ოპტიმუმი *Str. thermophilus* და *Lb. delbrueckii ssp. lactis* სხვადასხვაა $+37^{\circ}\text{C}$ და $+42^{\circ}\text{C}$, შესაბამისად. ეს ფაქტი მიუთითებს, რომ პროდუქტის დამზადების პროცესში ფერმენტაციას იწყებს ჩხირისებრი ბაქტერია, ხოლო კოკების აქტივირება კი მომდევნო სტადიაზე, ტემპერატურის დაწვეის შემდეგ. ხდება. დადასტურებულ იქნა, რომ ტემპერატურული რეჟიმები, როგორცაა -20°C ; $0 + 4^{\circ}\text{C}$ ხელს უწყობს ბაქტერიების უცვლელად შენახვას, ხოლო ტემპერატურა $+60^{\circ}\text{C}$ სტრესულ გავლენას ახდენს მიკროორგანიზმებზე, რის გამოც მათ პოპულაციაში ბაქტერიათა რიცხვი 10-1000-ჯერ კლებულობს. ამ ტემპერატურის მიმართ განსაკუთრებით მგრძობიარეა *Lb. delbrueckii ssp. lactis*. სამოდლო ექსპერიმენტებში ნაჩვენები იყო, რომ სიმბიოზი ხელს უწყობს ბაქტერიათა გადარჩენას სტრესულ პირობებში.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.

Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ АПОПТОГЕННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ЦИКЛОГЕКСИМИДА И КОМПЛЕКСНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ХЛОРАМФЕНИКОЛА И ЦИКЛОГЕКСИМИДА

Т. Г. Мамацашвили, Э. Л. Микадзе, Г. Д. Туманишвили

Тбилисский Государственный Университет им. И. А. Джавахишвили

Принято 13.03.2001

Методами полу- и ультратонких срезов была изучена ткань печени крыс как в норме, так и при воздействии циклогексимида, и комплексном воздействии хлорамфеникола и циклогексимида. Установлено, что после введения сублетальной дозы циклогексимида в ткани печени крыс отмечается наличие апоптозных клеток, а при комплексном воздействии хлорамфеникола и циклогексимида в ткани печени апоптозные клетки практически отсутствуют. Предполагается, что способность хлорамфеникола подавлять возникновение апоптозных клеток, связано с ингибированием хлорамфениколом митохондриальной трансляции, что, в свою очередь, обуславливает нарушение функции и структуры митохондрий, в результате этого предварительное введение хлорамфеникола подавляет циклогексимид-индуцированный апоптоз. Следовательно, для реализации процесса апоптоза, по видимому, необходимо наличие в клетках изначально интактных митохондрий.

Ключевые слова: апоптоз, гепатоцит, циклогексимид, хлорамфеникол

Апоптоз – программированная гибель клеток – широко распространенный феномен, который наблюдается во всех тканях в пре- и постнатальном периодах развития как в норме, так и при различных патологических состояниях.

Апоптоз может быть индуцирован различными факторами, в том числе облучением, глюкокортикоидами, голоданием, антибиотиками и т.д.

Как известно, антибиотики циклогексимид (ЦГ) и хлорамфеникол (левомецетин) являются мощными ингибиторами синтеза белков на цитоплазматических и митохондриальных рибосомах, соответственно [2]. Наряду с этим, в литературе имеются многочисленные биохимические данные о том, что ЦГ является индуктором апоптоза [6, 10]. В то же время нами, при изучении ткани печени молодых крыс при воздействии хлорамфеникола (ХФ), было установлено, что этот антибиотик не способствует возникновению апоптозных клеток, т.е. не является индуктором апоптоза [4].

В этой связи, целью настоящего исследования является на полу- и ультратонких срезах ткани печени крыс выявить как наличие апоптозных клеток при воздействии только ЦГ, так и их отсутствие при воздействии ХФ и ЦГ, и тем самым установить роль ХФ при комплексном воздействии антибиотиков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служила ткань печени белых, беспородных крыс (90-110 г). На каждую точку исследования использовались по 2-3 крысы. Животные были подразделены на три группы. I группа – контрольные крысы. Крысам II группы вводили ЦГ (одноразовое введение сублетальной дозы 3,5 мкг/г). Крысам III группы четыре дня вводили спиртовой раствор ХФ (разовая доза 6 мкг/г, по одной инъекции в день), а через 3 часа после последней инъекции ХФ, животным вводили ту же дозу ЦГ. Под эфирным наркозом у крыс как I, так и II (через 1, 2, 3 и 4 ч после инъекции ЦГ) и III (через 3 ч после инъекции ЦГ) групп иссекалась печень. Фиксация и заливка материала в ЭПОН-812 проводилась по стандартной методике. Полу- (1.0-1.5 мкм) и ультратонкие срезы окрашивались 1%-ым раствором толуидинового синего и цитратом свинца, соответственно, и изучались в световом и электронном микроскопе TESLA 500BS.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение полутонких срезов ткани печени крыс после воздействия ЦГ показало, что ткань и клетки печени подопытных крыс характеризуются деструктивными изменениями. Число двуядерных гепатоцитов по сравнению с контролем увеличивается. Через 2, а особенно через 3 часа после воздействия ЦГ, в ткани печени отмечается наличие темных клеток, которые характеризуются высокой степенью конденсации, резко измененной формы и различных размеров цитоплазматическими выростами, проникающими между соседними клетками. Ядра этих клеток, по сравнению с интактными гепатоцитами, резко уменьшены и сморщены (Рис. 1 а, б). Надо отметить, что клетки подобной морфологии описаны и Хармоном [12] при изучении мастоцитомы у крыс и известны как “dark cells” (“темные клетки”), однако автор по причине наличия у них цитоплазматических выростов не относит их к апоптозным клеткам. Мы же полагаем, что выявленные нами в ткани печени после воздействия ЦГ темные, измененной формы, с цитоплазматическими выростами клетки, морфологически подобные апоптозным клеткам, описанных нами при изучении фетальной печени крысы [3], также являются апоптозными. Это предположение, в определенной степени, подтверждаются как литературными данными о том, что ЦГ есть индуктор апоптоза [6, 10], так и анализом результатов Филипповой и др. [5], которые изучали воздействие ЦГ на гепатоциты печени не в направлении апоптоза, а в отношении экспрессии различных клеточных онкогенов. Ими установлено, что в первые минуты и часы после введения сублетальных доз ЦГ в печени наблюдается экспрессия протоонкогенов *c-fos*, *c-myc* и опухолевого супрессора *p53*. В то же время известно, что *c-fos* и *c-myc* обладают как митогенными [8, 9], так и проапоптогенными свойствами [13, 14], а опухолевый супрессор *p53* является индуктором апоптоза [7, 16]. Следовательно, полученные нами результаты являются морфологическим отражением того, что протоонкогены *c-fos* и *c-myc*, а также *p53* вовлечены в процесс апоптоза, а “dark cells” Хармона, согласно их морфологическим признакам, относятся к апоптозным клеткам и отражают одну из стадий программированной гибели клетки.

Изучение ультратонких срезов гепатоцитов после воздействия ЦГ показало, что ткань печени подопытных крыс содержит апоптозисные клетки на разных стадиях апоптозиса. На Рис. 1 г представлен двуядерный гепатоцит, по своей ультраструктуре соответствующий клеткам на начальной стадий апоптоза.

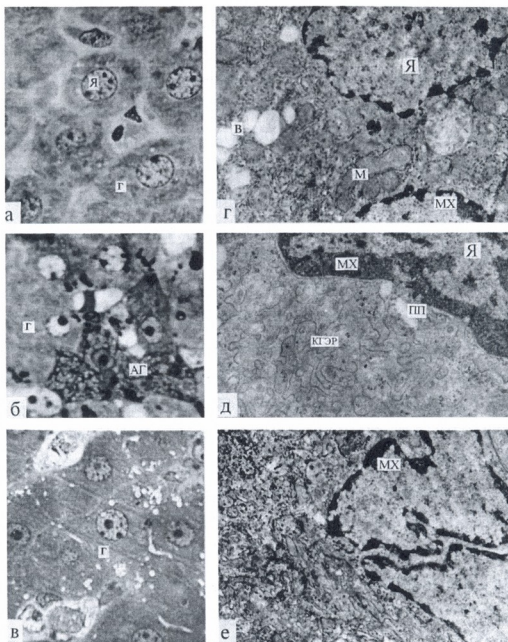


Рис. 1. Ткань и клетки печени контрольных и подопытных крыс: а – ткань печени крыс контрольной группы. Г – гепатоцит, Я – ядро. X 900; б – апоптотные гепатоциты (АГ), характеризующиеся увеличением степени конденсации ядра и тела клетки, изменением формы и вакуолизацией цитоплазмы (через 3 ч. после введения ЦГ). X 900; в – ткань печени после комплексного воздействия ХФ и ЦГ; апоптотные клетки не наблюдаются. X 900; г – двуядерный гепатоцит на начальной стадии апоптоза (после воздействия ЦГ). Ядра (Я) округлые с небольшими инвагинациями, характеризуются слабой степенью маргинации хроматина (МХ); в цитоплазме видны вакуоли (В) и интактные митохондрии (М). X 5800; д – фрагмент апоптотного гепатоцита через 4 ч после введения ЦГ. Степень маргинации хроматина (МХ) и конденсации как ядра, так и цитоплазмы увеличена; перинуклеарное пространство (ПП) расширено; канальца гранулярного эндоплазматического ретикулума (КГЭР) представлены в виде слипшихся структур. X 8000; е – апоптотный гепатоцит на стадии кариорексиса (через 4 ч. после введения ЦГ). X 9200.

Ядра округлые с небольшими инвагинациями, перинуклеарное пространство местами умеренно расширено, наблюдается слабая степень маргинации хроматина, ядрышки, в основном, дисперсны. На этой стадии апоптоза канальца гранулярного эндоплазматического ретикулаума еще уплощены, но отмечается агглютинация свободных и связанных рибосом. В цитоплазме видны вакуоли и митохондрии; структура последних практически сохранена. В матриксе митохондрий отчетливо видны кристы. В процессе апоптоза степень конденсации ядра и цитоплазмы, а также форма клеток значительно изменяется. Наблюдается увеличение степени маргинации хроматина и расширение перинуклеарного пространства. В цитоплазме резко уменьшается количество свободных и связанных рибосом. В некоторых гепатоцитах канальца гранулярного эндоплазматического ретикулаума представлены в виде слипшихся структур, что в данном случае возможно отражает интенсивное подавление антибиотиком синтеза белков на цитоплазматических рибосомах (Рис. 1 д). На поздних стадиях апоптоза ядро претерпевает кариорексис (Рис. 1 е, 2 а). Иногда в ткани печени наблюдаются апоптозные тельца – фрагмент деструктивной цитоплазмы, окруженный мембраной (Рис. 2 б)

Изучение полу- и ультратонких срезов ткани печени крыс после комплексного воздействия ХФ и ЦГ показало, что ткань печени не содержит апоптозные клетки (Рис. 1 в). На Рис. 2 в, г представлена ультраструктура гепатоцитов после воздействия обоих антибиотиков. Ядра гепатоцитов округлые, распределение хроматина в основном диффузное, однако число глыбок конденсированного гетерохроматина в некоторых клетках несколько увеличено, они содержат ядрышки, различающиеся размерами и ультраструктурой; расширение перинуклеарного пространства не наблюдается. Однако в цитоплазме видно большое количество митохондрий с гомогенным матриксом и с разрушенными кристами. Согласно литературным данным [11], митохондрии подобной ультраструктуры относятся к деструктивным органеллам. Число мембранных структур, связанных и свободных рибосом в этих клетках редуцировано, наблюдаются различных размеров липидные капли, между соседними гепатоцитами отчетливо видны желчные канальца. По своей ультраструктуре эти клетки подобны таковым, наблюдаемых нами после воздействия лишь только ХФ [4]. Следовательно, при комплексном воздействии антибиотиков, апоптоз-индуцирующий эффект ЦГ подавляется предварительным введением ХФ и, возможно, по этой причине в ткани печени крыс отсутствуют апоптозные клетки.

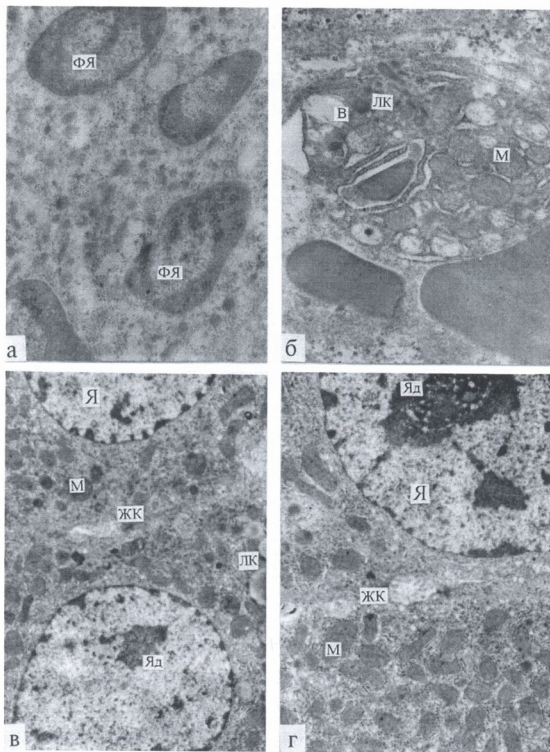


Рис. 2. Ультраструктура гепатоцитов при воздействии антибиотиков: а – клетка на стадии фрагментации ядра (ФЯ) (через 3 ч. после введения ЦГ). X 16000; б – апоптотное тельце – фрагмент деструктивной цитоплазмы, окруженной мембраной (через 4 ч. после введения ЦГ); обозначения те же. X 16000; в – ультраструктура гепатоцитов после комплексного воздействия ХФ и ЦГ. Ядра (Я) округлые, распределение хроматина диффузное; ядрышко (Яд) уплотненное, редуцированное; в цитоплазме наблюдаются липидные капли (ЛК) и митохондрии (М) с гомогенным матриксом и с разрушенными кристами; между соседними клетками видны желчные каналы (ЖК). X 6900; г – то же, что и на рис. 2 в, однако ядрышко в этом случае крупное, сегрегированное, характерное для клеток после воздействия антибиотиков. X 9200.

Таким образом, можно полагать, что ХФ, если не ингибирует, то, по крайней мере, препятствует возникновению апоптозных клеток. Этот факт может быть интерпретирован следующим образом: известно, что индуцированный различными токсинами апоптоз реализуется через митохондрии [15]. В процессе апоптоза из митохондрий в цитозоль высвобождаются протеазы АИФ (Apoptosis Inducing Factor) и цитохром *C*, которые стимулируют связывание прокаспаз 9 с белком Apaf 1 (Apoptosis protease activating factor 1), в следствие чего активируются казнащие каспазы 3, 6, 7, что приводит к фрагментации ДНК и деструкции клетки [1, 11]. При воздействии ХФ, ингибитора синтеза белков на рибосомах митохондрий, нарушается функция и структура [4] последних, в результате чего, возможно в этих органеллах подавляется окончательный синтез цитохрома *C* и АТФ, в связи с чем не происходит их высвобождение из матрикса митохондрий в цитозоль, а это, в свою очередь, блокирует процесс апоптоза. Исходя из вышеизложенного можно полагать, что для программированной гибели клетки необходимо наличие в ней нормальных митохондрий.

Таким образом, на основании анализа полученных данных, установлено, что в результате воздействия ЦГ гибель клеток происходит по типу апоптоза; ХФ не только не способствует апоптозу [4], но способен и подавить возникновение апоптозных клеток, индуцированных ЦГ. Так как, при воздействии ХФ нарушается функция и структура митохондрий, а при комплексном воздействии ХФ и ЦГ в ткани печени подавляется собственно процесс апоптоза, мы полагаем, что апоптоз непосредственно зависит от наличия в клетках изначально интактных митохондрий.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Коптин Б.П.* Биохимия, 2000, 65, 5-33.
2. *Ленинджер А.* Биохимия, М., Мир, 957 с., 1974.
3. *Микадзе Э.Л., Берулава М.Н., Туманишвили Г.Д.* Georgian Med. News, 1998 10, 3-9.
4. *Микадзе Э.Л., Мамсацшвили Т.Г., Туманишвили Г.Д.* Georgian Med. News, 2000, 1, 3-8.
5. *Филитова Г.Н. и др.* Молекулярная Биология, 1989, 23, 843-850.
6. *Bansal N. et al.* FASEB J., 1991, 5, 211-216.
7. *Canman Ch.E., Kastan M.B.* Advan. in Pharmacol., 1997, 41, 429-459.
8. *Cochran B.H. et al.* Science, 1984, 226, 1080-1082.
9. *Colletta G. et al.* Science, 1986, 233, 458-460.

10. *Gong J. et al. J. Cell Physiol.*, 1993, 157, 263-270.
11. *Green D.R., Reed J.C. Science*, 1998, 281, 1309-1312.
12. *Harmon B.V. Journal of Pathology*, 1987, 153, 345-355.
13. *Shi Y. et al. Science*, 1992, 257, 212-214.
14. *Smeyn R.J. et al. Nature*, 1993, 363, 166-169.
15. *Thornberry N.A., Lazebnik Y. Science*, 1998, 281, 1312-1316.
16. *Yonish-Rouach E. et al. Nature*, 1991, 352, 345-347.

ჰეპატოციტების მორფოლოგიური თავისებურებები აპოპტოზური ციკლოქსიმიდის და ქლორამფენიკოლის და ციკლოქსიმიდის კომპლექსური ზემოქმედების უმედო

თ. მამაცაშვილი, ე. მიქაძე, გ. თუმანიშვილი

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

ნახევრად- და ულტრათხელი ანათლების მეთოდების გამოყენებით შესწავლილ იქნა ახალგაზრდა ვირთაგვების ღვიძლის ქსოვილი როგორც ნორმაში, ისე ციკლოქსიმიდის და აგრეთვე ქლორამფენიკოლის და ციკლოქსიმიდის კომპლექსური ზემოქმედების შემდეგ. დადგინდა იქნა, რომ ციკლოქსიმიდის სუბლეტალური დოზის ზემოქმედების შემდეგ ვირთაგვას ღვიძლის ქსოვილში აღინიშნება აპოპტოზური უჯრედები, ხოლო ქლორამფენიკოლის და ციკლოქსიმიდის კომპლექსური ზემოქმედების შემდეგ მსგავსი უჯრედები ღვიძლის ქსოვილში პრაქტიკულად არ შეიმჩნევა. გამოითქვა მოსაზრება, რომ ქლორამფენიკოლით აპოპტოზური უჯრედების წარმოქმნის დათრგუნვა, განპირობებულია ამ ანტიბიოტიკის მიტოქონდრიული ტრანსლაციის ინჰიბირების უნართ, რის შედეგადაც ადგილი აქვს მიტოქონდრიების სტრუქტურა-ფუნქციის დაზიანებას; ამიტომაც, ქლორამფენიკოლის წინასწარი შეყვანა, თრგუნავს შემდგომში ციკლოქსიმიდით ინდუცირებულ აპოპტოზს. სავარაუდოა, რომ აპოპტოზის პროცესის რეალიზაციისათვის საჭიროა უჯრედებში ინტაქტური მიტოქონდრიების არსებობა.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.

Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

ВЛИЯНИЕ ДЕСТРУКЦИИ ЯДЕР ШВА НА КРАТКОСРОЧНУЮ ПАМЯТЬ

И. А. Мелкадзе, О. К. Ахметелашвили

Научно-исследовательская лаборатория прикладной физиологии
биологического факультета Тбилисского Государственного Университета
им. И. Джавахишвили

Принято 8.05.2001

Нами изучалось влияние деструкции ядер шва на краткосрочную память
непрямым методом классических пространственных отсроченных реакций.
Исходя из полученных данных, электролитическое повреждение выше-
указанных ядер вызывает резкое ухудшение отсроченных реакций, что
указывает на ухудшение краткосрочной памяти.

Ключевые слова: серотонин, краткосрочная память, ядра шва, деструкция

Как известно, терминальные окончания дорсального ядра шва (ДЯШ) и
медиального ядра шва (МЯШ) моносинаптически проецируются на отдельные
участки и слои неокортекса и оказывают на них как медиаторное так и моду-
ляторное влияния. Они в основном состоят из серотонинергических клеток [13].

Опираясь на литературные данные серотонинергическая система должна
участвовать в процессах обучения и памяти [15, 18] в мотивационно-
эмоциональной сфере [2, 12], циркадных ритмах, в цикле сна и бодрствования
[11], в агрессивных и субмиссивных поведеньях [7], в исследовательско-
ориентировочных реакциях [18, 17], в локомоции [15, 14] и в формировании
депрессивного состояния [12, 16].

Восходящие экстраталамические проекции ДЯШ и МЯШ в сторону коры больших полушарий и их природа на передний план выдвигает вопросы особенности организации и функционирования коры больших полушарий, а в частности определение их роли в интегративной деятельности головного мозга.

Исходя из вышеуказанного, целью нашей работы было изучение влияния деструкции ДЯШ и МЯШ на краткосрочную память.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты проводились на половозрелых белых лабораторных крысах обоих полов, вес которых варьировал от 260 до 280 г.

Для определения мотивационно-эмоциональной сферы, индивидуальных особенностей и для подбора их в эксперимент использовался тест "открытого поля" (ОП). На основе параметров поведения животных составлялась этограмма индивидуально для каждого животного как до повреждения ДЯШ и МЯШ, так и после повреждения. Обработка этограмм производилась методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Для изучения краткосрочной памяти использовался непрямой метод классических пространственных отсроченных реакций.

При тестировании в Т-образном лабиринте после дискриминации звуковых раздражителей (тон 150 Гц и серия щелчков), устанавливали максимум отсрочки для каждого испытываемого животного. Максимумом отсрочки считался интервал времени, в котором животное правильно решало поставленную задачу в 90% проб. В день давалось 10 проб. Межпробный интервал в три раза превосходил время отсрочки. После установления максимума отсрочки стереотаксическими и электролитическими методами происходило билатеральное повреждение вышеотмеченных ядер. После чего наблюдали изменения установленной отсрочки. Билатеральная коагуляция отмеченных ядер осуществлялась специальным прибором постоянного тока типа АТП-33, с помощью которого через макроэлектрод пропускали ток 1,5 мкА в течение 20 сек, что вызывало ярковыраженный некроз отмеченных структур.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Надо отметить тот факт, что в ОП происходило не только определение мотивационно-эмоциональных и индивидуальных особенностей испытуемых животных, но и предварительный подбор тех животных, которые отличались высоким уровнем обучения, так как исходя из литературных данных [3, 9], те животные, которые в открытом поле отличаются высоким уровнем двигательных и ориентировочно-исследовательских реакций, также проявляют хороший уровень обучения, что подтверждается и нашими экспериментами. Именно на таких животных определяли максимум отсрочки, средний показатель которого был равен 30-35.

Эксперименты показали, что при тестировании в ОП у животных с поврежденными ДЯШ и МЯШ, как в отдельности, так и одновременно, отмечалось резкое повышение двигательной активности по сравнению с показателями этих же животных до повреждения ядер. Вышеотмеченное находится в соответствии с литературными данными [1, 5, 8], по которым повышенная двигательная активность животных вызвана наличием большого количества норадреналина в коре и, напротив, низким уровнем серотонина. По данным Шугалева и Хартмана [10] деструкция ДЯШ, в котором расположены тела серотонинергических нейронов, вызывает активацию двигательных реакций и повышает реактивность животных на необычные раздражители. По Громовой [6] фармакологическая стимуляция серотонинергической системы вызывает подавление двигательной активности животных, понижает уровень эмоционально-стрессовых реакций, что сопровождается продлением периода сна, а системное введение предшественника серотонина 5-окситриптофана [11] или локальная инъекция серотонина в гиппокамп [4], вызывает облегчение процессов внутреннего торможения.

Итак, сравнение этограмм животных с поврежденными ядрами шва, с этограммами тех же животных до повреждения, дает возможность сделать заключение о том, что животные с поврежденными ядрами шва явно становятся гиперкинетическими, что особенно ярко выражено при одновременном повреждении ДЯШ и МЯШ.

Противоположные данные были обнаружены нами [1] при повреждениях синего пятна (СП) у животных. Они отличались резким понижением двигательной активности (олигокинезией). Надо отметить и то обстоятельство, что у животных с поврежденными ядрами шва на фоне вышеотмеченной гиперкинетики резко уменьшались ориентировочно-исследовательские реакции.

Как отмечалось ранее, у интактных животных максимум отсрочки был равен 30-35 сек, а повреждение ДЯШ и МЯШ, как в отдельности, так и одновременно, резко уменьшало отмеченный показатель. В частности, при повреждении ДЯШ максимум отсрочки от 30-35 сек, уменьшался до 10 сек, а при повреждении МЯШ – до 5 сек. При одновременном билатеральном повреждении обоих ядер максимум отсрочки был в пределах 0-5 сек, что по нашему мнению указывает на значительную роль этих ядер в процессе восприятия и переработки биологически значимых сенсорных информации.

Разница отсрочки между ДЯШ- и МЯШ-поврежденных крыс, по нашему мнению, вызвана анатомическим расположением МЯШ, так как трек электрода имплантации и последующей коагуляции МЯШ проходит на ДЯШ и вызывает также его повреждение.

Сравнивая интактных животных с животными, у которых повреждены ядра шва, наблюдается резкое уменьшение латентного периода в побеге к кормушкам. Ухудшена реакция возвращения животного в стартовое отделение, что особенно хорошо было выражено при ошибочных реакциях, когда не происходило подкрепление животного пищей. При вмешательстве экспериментатора для возвращения животного в стартовый отдел имело место проявление агрессивности со стороны животного.

В отличие от интактных животных, которые в период отсрочки отличались высокой концентрацией внимания, на что часто указывала даже сама поза их тела в направлении к кормушке, животные с поврежденными ядрами шва на фоне усиленной двигательной активности старались освободиться из стартового отдела лабиринта, что мешало им сосредоточиться.

На основе анализа экспериментальных данных можно прийти к следующим выводам:

1. При повреждении ядер шва возникает дефицит концентрации внимания;
2. Повреждение отмеченных ядер понижает способность ассоциации между условным и безусловным раздражителями;
3. Повышение локомоторной активности вызывает избыточное поведение животного, что можно интерпретировать как нарушение когнитивно-эмоциональных взаимоотношений;
4. Ухудшение памяти у животных с разрушенными ядрами шва должно быть вызвано нарушением баланса нейромедиаторов в неокортексе, так как понижение функции серотонинергической системы вызывает активацию катехоламинергических систем, которые между собою находятся в реципрокных взаимоотношениях;

5. Повреждение ядер отрицательным образом действует на реализацию ранее выработанных условных рефлексов;

6. У животных с поврежденными ядрами шва на фоне повышенной спонтанной двигательной активности имеет место дефицит концентрации внимания. Такие животные становятся легко отвлекаемыми. Таким образом, повышенные количества неправильных реакций вызвано не столько ухудшением процесса запоминания, сколько дефицитом концентрации внимания, хотя не исключается ухудшение самого процесса запоминания, что является предметом наших последующих исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. მეღვჯბე ი., ახმეტელაშვილი ო., ონაშვილი ე. Труды межд. конф. ученых-медиков стран Черноморского бассейна (BSES). Цхалтубо-Грузия, 2001, 153-155.
2. *Августович Д.Ф. и др.* Журн. высш. нерв. деят., 1998, 48, с. 331.
3. *Бондаренко Н.А. и др.* Бюл. эксперимен. Биол.и мед. 1988, 106, 168-170.
4. *Тасанов Т.Г., Исмаилова Х.Ю.* В кн.: Центральные механизмы компенсаторного восстановления функции. Ереван Изд-во АН Армении. 1983, 56-59.
5. *Горбунова А.В., Белова Т.И.* Журн. высш. нервн. деят. 1992, 42, 363-368.
6. *Громова Е. А.* Эмоциональная память и ее механизмы. М., Наука, 1980, с.179.
7. *Деванко Л.В. и др.* Физиол. Журнал СССР, 1992, 77, 62-65.
8. *Трекова и др.* Журн. высш. нерв. деят. 1998, 48, 251-256.
9. *Трофимов С.С. и др.* Журн. высш. нерв. деят., 1992, 42, 390-392.
10. *Шугалев Н.П., Хартман Г.* Журн. высш. нерв. деят., 1992, 42, 384-386.
11. *Шугалев Н.П.* Журн. высш. нерв. деят., 1986, 36, 652-659.
12. *Харт К.* Секреты серотонина. Минск. 1998.
13. *Foot S.L., Morrison H.J.* Ann. Rev. Neurosci, 1987, 10, 67-95.
12. *Jacobs B.L.* Journal of Clinical Physhiatry, 1991, 51 (Suppl), 17-23.
13. *Luciana M. et al.* Cerebral cortex, vol. 8. 80-96, 1998, Oxford University Press.
14. *Meltzer H. J.* Ann. New-York. Acad. Sci., 1990, 600, 486-500.
15. *Stekber Th., Arjun Sahgal.* Behav. Brain Res., 1995, 67, 165-199.
16. *Ward B.O. et al.* Behav. Brain Res., 1999, 100, 51-65.

ნაკერის ბირთვების დისტრუქციის გავლენა მოკლევადიან მესხიერებაზე

ი. მელქაძე, თ. ახმეტელაშვილი

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ბიოლოგიის ფაკულტეტის გამოყენებითი ფიზიოლოგიის ს/კ ლაბორატორია

რეზიუმე

ჩვენს მიერ შესწავლილია ნაკერის ბირთვების ელექტროლიზური დაზიანების გავლენა მოკლევადიან მესხიერებაზე. ამ მიზნით გამოვიყენეთ ე.წ. “ღია ველისა” და სივრცითი დაყოფნებული რეაქციების არაპირდაპირი მეთოდები. ნაკერის დორსალური და მედიალური ბირთვების, როგორც ცალ-ცალკე, ისე ერთდროულმა დაზიანებამ გამოიწვია დაყოფნების მაქსიმუმის მკვეთრი შემცირება, რაც მოკლევადიანი მესხიერების გაუარესებაზე მეტყველებს.

IDENTIFICATION OF THE LACTIC ACID BACTERIAL CULTURES ISOLATED FROM THE SAMPLES OF THE CAUCASIAN MATSONI

M. Merabishvili, N. Chanishvili

G. Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

Accepted 26.03.2001

In the scope of this project 20 starter strains have been studied. The starters were collected from matsoni of 13 villages and towns in Georgia, which were manufactured domestically according to the traditional folk method. The strains isolated from these starters have been identified according to the traditional microbiology methods along with the modern genetic and molecular biology techniques, such as PCR amplification and sequencing of the region between the 16S-23S rRNA genes (spacer region). Special identification of the matsoni components responsible for taste and probiotic properties has been accomplished. It was shown that the domestic matsoni samples are composed of an altered number of the diverse microorganisms. To provide stable taste, texture and high quality of the traditional Caucasian product it is necessary to develop a standard matsoni starter.

Key words: lactic acid, matsoni, cultures, Caucasus

Matsoni is a Caucasian Yogurt-like product. In 60's and 70's when microbial identification was based on traditional microbiology methods Matsoni was equated to Bulgarian yogurt, which is composed of *Lb. delbriekii ssp. bulgaricus* (*i.e Lb. bulgaricus*) and *St. thermophilus*. (with the 1:1 ratio) [1]. The goal of the present study was to accomplish a precise identification through application of the modern genetic methodology.

MATERIALS AND METHODS

The members of the genus *Lactobacillus* are gram-positive organisms that belong to the general category of lactic acid bacteria. Most of them are used in manufacture of fermented food [2]. Interest in lactobacilli has been stimulated in recent years by the use of these bacteria in products that are claimed to confer health benefits on the consumer (probiotics) [3]. The identification of *Lactobacillus* isolates by phenotypic methods is difficult. In general 17 phenotypic tests are required to identify a *Lactobacillus* isolate accurately to the special level [4].

Nucleotide base sequence of *Lactobacillus* 16S ribosomal DNA (rDNA) provide an accurate basis for phylogenetic analysis and identification [5, 6]. The sequence obtained from an isolate can be compared to those of *Lactobacillus* species held in data banks. Although the species-specific sequences are contained on the first half of the 16 S rRNA gene (V1-V3 region), identification is more accurate if the whole gene is sequenced [7]. This means that about 1,5 kb of DNA would have to be sequenced. According to a number of studies [8] the DNA sequence between the 16S and 23 S genes of lactobacilli is hypervariable. This intergenic spacer region is about 200 basis in length if rRNA genes are absent (small spacer sequence) [9]. The 16 S-23S spacer sequences of lactobacilli are sufficiently species specific for the derivation of PCR primers that can be used to identify *Lactobacillus* species [9,10]. We have sequenced 16S-23S small spacer regions of *Lactobacillus* isolates from Matsoni and compared them to the sequence of type cultures and other valid strains recorded in the GenBank (National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD).

RESULTS AND DISCUSSION

The 34 Matsoni isolates were used in this study. They were determined to belong to the genus *Lactobacillus* by culture on Rogosa SL agar (Difco), Gram stain appearance, catalase test, and determination of fermentation products by gas-liquid chromatography [6]. 16S-23S intergenic spacer region from each isolate was amplified by using primers [10] (Table 1). These primers were then annealed to conserved regions of the 16S and 23S genes. Oligonucleotide primers used to amplifying the 16S-23S rRNA gene spacer region were selected from conserved regions flanking the spacer. If the PCR product analysed with agarose gel electrophoresis was found to contain different sizes of DNA fragments, the main

product, a fragment of about 0,5-0,6 kb, was excised from the gel and purified with a QIAquick gel extraction kit (Qiagen). This DNA was used as template in a second round of PCR. The amplification product was then purified with QIAquick PCR purification kit and used for sequencing.

Table 1

Specific spacer sequences for certain lactic acid bacteria

Primer	Species	Sequence	Length	Orientation	Location
Del	<i>Lb. delbrueckii</i>	ACGGATGGATGGAGAGCA	19	>>>	16'
DelI	<i>Lb. delbrueckii</i>	GCAAGTTTGTTCCTTCGAACTC	22	<	23'
CasI	<i>Lb. casei</i>	CAGACTGAAAGTCTGACGG	19	>>>	16'
CasII	<i>Lb. casei</i>	GTA CTGACTTGCGTCAGCGG	20	<	23'
AcI	<i>Lb. acidophilus</i>	TCTAAGGAAGCGAAGGAT	18	>>>	16'
AcII	<i>Lb. acidophilus</i>	CTCTTCTCGGTCGCTCTA	18	<	23'
HeI	<i>Lb. helveticus</i>	GAAGTGATGGAGAGTAGAGATA	22	>>>	16'
HeII	<i>Lb. helveticus</i>	CTCTTCTCGGTCGCCTTG	18	<	23'
ThI	<i>Str. thermophilus</i>	ACGGAATGTA CTTGAGTTTC	20	>>>	16'
ThII	<i>Str. thermophilus</i>	TTTGGCCTTTCGACCTAAC	19	<	23'

The sequence has been analyzed and compared with analogous sequences of the reference LAB strains in GenBank: *Lb. delbrueckii* ATCC 15808, *Lb. delbrueckii* LKT, *Lb. delbrueckii* LT4, *Lb. casei* ATCC 27 092, *Lb. casei* A-1, *Lb. acidophilus* ATCC4356, *Lb. helveticus* ATCC 15009, *Lc. lactis* F7/2, *Str. thremophilus* ATCC 19987. A similarity of 97,5% or greater was considered to provide identification. The results are summarized in Table 2. It is obvious that the microbial structure of matsoni samples is rather diverse. For example, sample N 5 from the v. Bakuriani contained *Lb. delbrueckii ssp. lactis* and *Str. thermophilus*, while the sample N3 from the same village carried a combination of *Lb. casei ssp. casei*, *Lb. acidophilus* and *Str. thermophilus*. Special interest attracts a consortium isolated from the sample N19 from v. Manglisi, which was constructed from *Lb. acidophilus* and *Str. thermophilus*. Interestingly, although the above mentioned strain N 1901 of *Lb. acidophilus* from v. Manglisi revealed a weak relatedness with the Ac I primer (40%), its DNA locus

sequence of 23 nucleotides is was absolutely identical (100%) to the 16S-23S sequence (TCTAAGGAATATTACGGAGACTA) of the strain N 311 isolated from the sample N3 from the v. Bakuriani.

Table 2

Lactobacillus isolates identified on the basis of percent similarity to 16S-23S Small spacer region sequences in GenBank

Isolates	Source	Species identification on 16S-23S sequence	% similarity of 16S-23S sequence to that of reference strains in GenBank	Species identification based on API test results
B2, B200	Bakuriani-2	<i>Lb. delbrueckii</i>	100,0	<i>Lb. delbrueckii</i> ssp. <i>lactis</i>
B46	Bakuriani-4	<i>Lb. delbrueckii</i>	100,0	<i>Lb. delbrueckii</i> ssp. <i>lactis</i>
53	Bakuriani -5	<i>Lb. delbrueckii</i>	100,0	<i>Lb. delbrueckii</i> ssp. <i>lactis</i>
191	Manglisi	<i>Lb. delbrueckii</i>	100,0	<i>Lb. delbrueckii</i> ssp. <i>lactis</i>
B312	Bakuriani-3	<i>Lb. casei</i>	100,0	<i>Lb. casei</i> ssp. <i>casei</i>
1951	Manglisi	<i>Str. thermophilus</i>	90,0	<i>Str. thermophilus</i>
2311, 2352	Oni	<i>Str. thermophilus</i>	100, 0	<i>Str. thermophilus</i>
35	Bakuriani-3	<i>Str. thermophilus</i>	100, 0	<i>Str. thermophilus</i>
51	Bakuriani-5	<i>Str. thermophilus</i>	100, 0	<i>Str. thermophilus</i>

All above mentioned demonstrates that the domestic matsoni starters are spontaneous. According to obtained results it is possible to conclude that naturally occurring matsoni samples necessarily contain two main components: *Lb. delbrueckii* ssp. *lactis* and *Str. thermophilus*, which makes it different from the Bulgarian yogurt. It is obvious that the industrially manufactured products are non-standard as well, since usually the samples purchased on the free market are used as the starters. Thus, for provision of a high quality and stable properties of the natural product it is necessary to construct a standard starter.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Anu Tilsala-Timisjarvi for useful discussions. This work was supported by the Technology Development Center (TEKES) of Finland and by the grant from Maitokolmio Ltd.

REFERENCES

1. *Erzinkjan L.A.* Biological peculiarities of some races of lactic acid bacteria, 1971, Yerevan, Armenian Academy of Sciences, 283 p.
2. *Kvasnikov E.I., Nesterenko O.A.* Lactic acid bacteria and ways of their application, Moscow, 1975, 388p.
3. *Salminen S, Deighton M., Gorbach S.* In: S. Saminen and A. von Wright (editors), Lactic acid Bacteria, Marcel Dekker, N.Y., 199-225.
4. *Amann R.L., W. Ludwig, K-H. Schleifer.* Microbiol. Rev., 1995, 59, 143-169.
5. *Grutler V., Stanisich V.A.* Microbiol., 1996, 142, 3-16.
6. *Holdeman L.V. E.P.Cato, W.E.C.Moore.* Anaerobe laboratory manual, VPI Anaerobe laboratory, Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg.
7. *Stackbrandt E., M.B. Goebel.* Int.J. system. Bacteriol., 44, 846-849.
8. *Tolsala-Timisjarvi A., Alatossava T.* Int.J. Food Microb., 1997, 35, 49-56.
9. *Berthier F., Ehrlich S.D.* FEMS Microbiol. Lett., 1998, 161, 97-106.
10. *Vandamme B., Pot M., Gills P., de Vos, K. Kersters, J.* Microbial. Rev., 1996, 60, 407-438.

კავკასიური ვაჭუნის ნიმუშებიდან გამოყოფილი ლაქტოზაქტერიების კულტურების იდენტიფიკაცია

მ. მერაბიშვილი, ნ. ჭანიშვილი

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის გ. ელიავას სახელობის ბაქტერიოფაგიის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი

რეზიუმე

წარმოდგენილ სამუშაოში შესწავლილ იყო შინაური წესით დამზადებული 20 მაწვნის დედო, რომლებიც მოპოვებულ იქნა საქართველოს 13 ქალაქსა და სოფელში. დედოებიდან გამოყოფილი შტამები იდენტიფიცირებულ იქნა ტრადიციული მიკრობიოლოგიური და თანამედროვე გენეტიკური და მოლეკულურ-ბიოლოგიური მეთოდებით, როგორცაა PCR ამპლიფიკაცია და 16S-23S რიბოსომული რნმ გენების უბნის სეკვენირება (სპეისერული უბანი). ჩატარდა მაწვნის იმ კომპონენტების სახეობრივი იდენტიფიცირება, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან პროდუქტის გემოვნებით და პრობიოტიკულ თვისებებზე. ნაჩვენები იყო, რომ შინაური მაწვნის ნიმუშები ერთმანეთისაგან განსხვავდება შემადგენლობით და სახეობრივი მრავალფეროვნებით. ტრადიციული კავკასიური პროდუქტის სტაბილური გემოვნებითი თვისებებისა და ხარისხის უზრუნველყოფისათვის საჭიროა სტანდარტული დედოს შექმნა.

РОЛЬ АПОПТОЗА В РАННЕЙ ФАЗЕ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ КРЫСЫ

Э. Л. Микадзе, Т. Г. Мамацашвили

Тбилисский государственный университет им. И. А. Джавахишвили, факультет биологии и медицины

Принято 9.04.2001

Морфологическими и биохимическим методами была изучена ткань печени в различные сроки после частичной гепатэктомии. Было установлено, что во все изученные сроки оставшаяся печень содержит апоптозные клетки. Число и степень клеточных деструкций увеличивается по мере нарастания постоперационного времени. На основании анализа собственных морфологических и литературных данных [14, 18, 19, 23], относительно молекулярных процессов, имеющих место в ранней фазе регенерации печени, высказано предположение, что экспрессия протоонкогенов *c-jun*, *c-fos* и *c-myc*, обладающих также и проапоптозными свойствами, в первые минуты и часы после частичной гепатэктомии, связана с процессами, протекающими в гепатоцитах, коммитированных к апоптозу к моменту резекции. Мы полагаем, что, в ранний ответ на частичную гепатэктомию, вовлечены гены, экспрессируемые в апоптозных клетках. Предполагается также, что в процессе апоптоза клетка может синтезировать новые белки, которые через 6-8 ч. после гепатэктомии, в оставшихся интактных гепатоцитах могут способствовать экспрессии протоонкогенов *c-fos* и *c-myc*, возможно и *c-jun*, которые в этом случае реализуют уже свои митогенные свойства.

Ключевые слова: апоптоз, частичная гепатэктомия, протоонкогены

Апоптоз – программированная гибель клеток, в течение последних 25-ти лет является одним из наиболее изучаемым феноменом биологии, что обусловлено функцией этого базисного физиологического процесса, которая, заключается в активном саморазрушении или «суициде» поврежденных, вредных или просто ненужных организму клеток [17].

Благодаря высокой степени индуцируемости апоптоза как физиологическими активаторами, так и различными цитотоксинами, в изучении этого процесса достигнуты значительные успехи. Так установлено, что на терминальной стадии апоптоза молекулы ДНК ядра претерпевают упорядоченную деградацию на фрагменты, содержащие 180-200 п.н. [25]. Обнаружено, что в реализации апоптоза ключевую роль играют цистеиновые протеазы – каспазы, расщепляющие свои субстраты по остаткам аспаратовой кислоты. Среди каспаз выделены каспазы-инициаторы 2, 8, 9, активирующие каспазы-эффекторы или казнящие каспазы 3, 6, 7, которые и расщепляют такие ключевые субстраты клетки как белки цитоскелета клетки, ядерные ламины и ДНК ядра. Апоптоз может быть реализован двумя различными сигнальными путями: I – через непосредственную связь киллерных молекул (TNF- α , FASL и др.) со своими рецепторами на поверхности клеток-мишеней, при этом активируется прокаспаза 8; и II – через различные цитотоксины и стрессы, индуцирующие гибель клетки через активацию прокаспазы 9 [2, 24]. Установлено также, что в процесс апоптоза вовлечены протоонкогены c-myc, c-jun, c-fos, обладающие как митогенными, так и проапоптотическими свойствами [11, 12, 21, 27], а также опухолевый супрессор p53, индуктор апоптоза [28]. Из литературных данных также известно, что вскоре после частичной гепатэктомии (ЧГ), в оставшейся печени наблюдается транскрипционная активность генов c-fos, c-jun и c-myc, транскрипты которых к 6-8 часу активируют гены p53, c-ras и другие компоненты необходимые для синтеза ДНК, начинающегося на 12-16 ч после ЧГ [14]. Нетрудно заметить, что и в ранней фазе регенерации, и в процессе апоптоза отмечается экспрессия одних и тех же протоонкогенов. Однако, данные относительно роли апоптоза в ранней фазе регенерации в доступной нам литературе отсутствуют.

При многочисленности литературных данных, отражающих динамику молекулярных событий, имеющих место при апоптозе, ранние морфологические признаки последнего как и 30 лет назад и по сей день не установлены. Более того, ряд авторов [16, 20] считает, что ранними и наиболее отличительными признаками апоптоза является конденсация и фрагментация ядра.

Ранее, нами при изучении полу- и ультратонких срезов фетальной печени крыс в различные сроки эмбриогенеза была выявлена популяция отмирающих клеток и описана динамика нарастания деструкций от начальных до терминальной стадий [4]. Наиболее ранними признаками апоптоза, согласно собственным наблюдениям, являются агглютинация рибосом на цистернах гранулярной эндоплазматической сети, изменение формы клетки, постепенное увеличение степени конденсации и образование различных размеров выростов цитоплазмы, проникающих в межклеточное пространство соседних клеток. Клетки подобной морфологии известны в литературе как “dark cell” хотя некоторые авторы не относят их апоптозным клеткам [15]. Однако, анализ литературных [8] и собственных морфологических данных, полученных при изучении воздействия апоптоз-индуцирующего циклогексимида на клетки печени крыс [3], позволят считать, что клетки подобные “dark cell” Хармона [15] являются одной из стадий апоптоза.

В этой связи целью настоящего исследования является морфологическими (полу- и ультратонкие срезы) и биохимическим (проточная флюоресцентная цитофотометрии) методами выявить наличие апоптозных клеток в ткани печени после ЧГ, и на основании собственных и литературных данных, по мере возможности, определить роль апоптоза в процессах имеющих место в ранней фазе регенерации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили белые беспородные крысы (90-110 гр). Под эфирным наркозом у животных была удалена часть печени (1/3). Через 45 мин, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10 и 12 часов после гепатэктомии, а также у контрольных животных иссекалась ткань для исследования. Наряду с этим также изучалась и удаленная ткань печени, для определения минимального времени, после которого выявляются апоптозные клетки. На каждую точку исследования использовали 2-3 животных. Фиксация и заливка кусочков ткани в эпон-аралдитовую смесь производилась по стандартной методике. 1.0-2.0 мкм и ультратонкие срезы окрашивались 1% раствором толуидинового синего и цитратом свинца, соответственно; изучались в световом и электронном микроскопе TESLA B-500.

Для биохимических исследований материалом служила печень контрольных и гепатэктомированных (через 8 ч после ЧГ) крыс. Ядра выделялись по

модифицированному Георгиевым с соавт. [1] методу Шова [9]. Выделенные ядра окрашивались этидиум бромидом в концентрации 50 мкг/мл и изучались методом флюоресцентной цитометрии (FACS).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гепатэктомированная печень крыс (1/3 органа) во всех изученных сроках, наряду с интактными гепатоцитами содержит популяцию и апоптозных клеток. Однако, количество этих клеток, степень их конденсации, изменение формы и длина выростов цитоплазмы, в определенной степени, зависит от времени прошедшей после операции. Апоптозные клетки в отдельно взятый срок исследования характеризуется гетерохронией в степени развития деструкций. Первые апоптозные клетки в оставшейся печени крыс наблюдаются уже через 45 мин. после резекции (рис. 1 а); В этот срок исследования, превалируют апоптозные клетки на ранних стадиях деструкции (рис. 1 б), которые характеризуются округлыми, просветленными ядрами. Контуры ядерной мембраны, в основном, ровные с небольшой вогнутостью, отмечается слабая маргинация хроматина, структура ядрышка на этой стадии апоптоза сохранена. Однако в цитоплазме на уплощенных еще цистернах гранулярной эндоплазматической сети уже наблюдаются агглютинированные рибосомы, что согласно собственным наблюдениям, являются наиболее ранними признаками программированной гибели клетки [4]. Наибольшее число апоптозных клеток наблюдается через 8-10 час. после ЧГ. На Рис. 1 в, г представлены апоптозные клетки печени крысы через 9 часов после операции. Отчетливо видны темные измененной формы гепатоциты с выростами цитоплазмы. Хотя форма ядра на этой стадии апоптоза не претерпевает изменений, но значительно отличается по степени конденсации от ядер окружающих гепатоцитов (рис. 1 в). На ультраструктурном уровне исследования особенности изменения клеточных органелл, на ранних стадиях апоптоза выявляются значительно четче (рис. 1 г). Хотя ядро еще округлое, но степень конденсации увеличена, а перинуклеарное пространство местами незначительно расширено; в ядре отмечается начальная стадия маргинации хроматина, который в виде мелких агрегатов располагается у ядерной мембраны и видны ядрышки, одно из которых диспергировано. Относительно конденсированная цитоплазма содержит структурированные митохондрии с кристами, липидные капли, расширенные цистерны гранулярной эндоплазматической сети, которые на фоне слипшихся на их поверхности рибосом четко видны в цитоплазме.

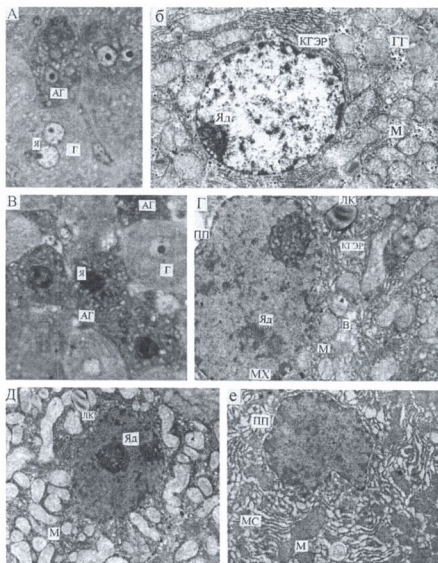


Рис. 1. Апоптотические гепатоциты в ткани печени гепатэктомированных крыс: а – АГ – апоптотический гепатоцит; Г – интактный гепатоцит; Я – ядро; (через 45 мин. после гепатэктомии). Ув. X 900; б – Гепатоцит на начальной стадии апоптоза. Ядро округлое, просветленное; видны митохондрии (М) с кристами, гранулы гликогена (ГГ) и уплощенные канальца гранулярного эндоплазматического ретикулума (КГЭР) с аглютированными рибосомами. Яд – ядрышко; (через 45 мин. после гепатэктомии). X 8000; в – апоптотические гепатоциты с цитоплазматическими выростами различных размеров (через 9 ч. после операции). X 900; г – апоптотический гепатоцит; степень конденсации ядра и цитоплазмы увеличена; слабая степень маргинации хроматина (МХ); перинуклеарное пространство (ПП) расширено; ядрышко (Яд) в процессе растворения; видны вакуоли (В), липидные капли (ЛК), митохондрии с кристами и расширенные канальца ГЭР (через 9 ч после операции). X 8500; д – апоптотический гепатоцит на стадии сморщивания ядра (через 9 ч. после ЧГ); высокая степень конденсации ядра и цитоплазмы; ядрышки сегрегированы; обозначения те же. X 5000; е – продвинутая стадия апоптоза. Ядро сморщенное, конденсированное, с инвагинациями; в цитоплазме видны деструктивные митохондрии с гомогенным матриксом и расширенные мембранные структуры (МС). X 6700.

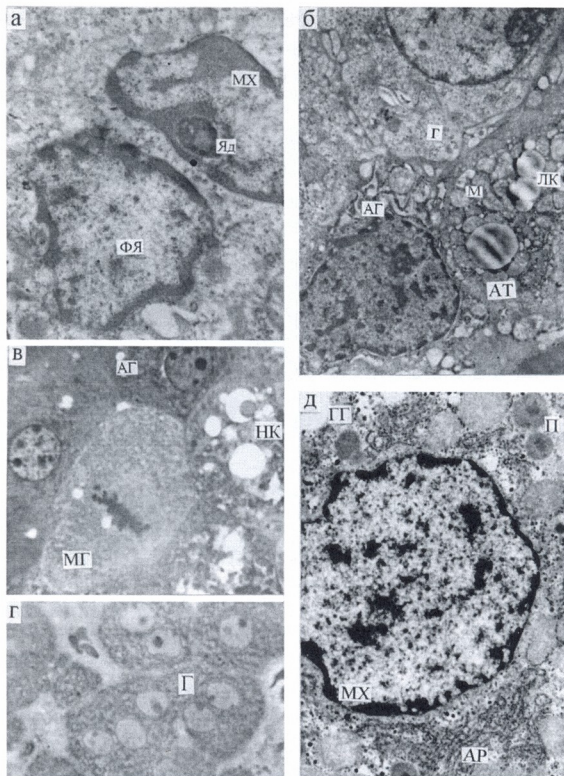


Рис. 2. Ткань и клетки печени гепатэктомированных крыс: а – апоптотный гепатоцит на стадии фрагментации ядра (ФЯ). МХ – маргинация хроматина, Яд – ядрышко; (через 9 ч после резекции). X 12000; б – ультраструктура гепатоцитов через 9 ч после гепатэктомии. Г – интактный гепатоцит; АГ – апоптотный гепатоцит; АТ – апоптотное тельце; ЛК – липидные капли; М – митохондрии. X 7500; в – Митотически делящийся гепатоцит (МГ) в ткани печени через 3 ч. после операции. НК – некротическая клетка. X 900; г – трехядерный и двухядерные гепатоциты в ткани печени через 45 мин. после резекции. X 900; д – ультраструктура гепатоцита на начальной стадии апоптоза из удаленной ткани печени. Ядро (Я) со слабой степенью маргинации хроматина; видны митохондрии, пероксисомы (П) и аглутинированные рибосомы; обозначения те же. X 1000.

Часто наблюдаются апоптозные клетки, ядра которых сморщены, а степень конденсации значительно увеличена; мембранные структуры клетки значительно расширены, а в некоторых клетках ядра фрагментированы (рис. 1 е, д; рис. 2 а, б). Апоптозные клетки в ткани печени контрольных крыс встречаются редко. Следует отметить, что через 3 ч. после операции в оставшейся печени крысы, наблюдаются митотически делящиеся клетки (рис. 2 в). Размеры этих клеток значительно превышают размеры соседних клеток и даже на уровне световой микроскопии отчетливо видно, что их структурированная цитоплазма, содержит темные мелкие гранулы – митохондрии. Мы полагаем, что обнаруженные нами в оставшейся печени через 3 часа после резекции, митотически делящиеся клетки являются тетраплоидными или, как их иначе называют, блокированными в G_2 фазе гепатоцитами, которые в результате резекции 1/3 органа, вошли в митоз без прохождения S фазы клеточного цикла. Относительно способности гепатоцитов входить в митоз без прохождения синтетической фазы указывают и другие авторы [7, 13]. В отличие от литературных данных [5], число двуядерных клеток через 45 мин. после операции значительно возрастает. В ткани печени после операции часто встречаются и 3-4 ядерные гепатоциты (рис. 2 г).

Согласно полученным данным, после ЧГ, ткань печени, во все изученные сроки, содержит апоптозные клетки на разных стадиях деструкции. Предварительные результаты, полученные при исследовании изолированных ядер гепатоцитов через 8 ч после операции, с применением метода проточной флюоресцентной цитофотометрии (FACS), подтвердили морфологические данные, относительно того, что оставшаяся печень содержит апоптозные клетки. Однако, если согласно собственным данным, ткань печени контрольных крыс содержит небольшое количество апоптозных и некротических клеток, то по данным FACS число некротических и апоптозных клеток в неоперированной печени равно 7,97% и 6,56%, соответственно, а число некротических и апоптозных клеток после ЧГ, достигает 23,28% и 30,24%, соответственно (рис. 3).

Таким образом, на основании изучения морфологическими и биохимическим методами установлено, что в ранние сроки после ЧГ, оставшаяся печень содержит апоптозные клетки. Как было отмечено выше, первые апоптозные клетки в оставшейся печени были выявлены через 45 мин после операции. Изучение удаленной ткани печени показало, что уже через 10-15 мин. после резекции, последняя также содержит апоптозные клетки, но в основном, ранние формы (рис. 2 д). Наличие апоптозных клеток в печени, вскоре после резекции указывает, на то, что последняя наряду с интактными гепатоцитами содержит и популяцию

необратимо коммитированных к апоптозу клеток, которые в ответ на сигнал, возможно, полученный от механически разрушенных клеток, входят в стадию экзекуции апоптоза т.е. в стадию значительных структурных изменений [25]. Этим сигналом может являться и TNF- α (Tumor necrosis factor – α) – цитокин, продуцируемый активированными макрофагами и который, как известно, является мощным индуктором апоптоза [9]. Активация TNF- α в оставшейся печени отмечается вскоре после ЧГ [19]. Таким образом, на основании анализа собственных наблюдений, установлено, что апоптотические клетки выявляются в оставшейся печени уже через 10-15 мин. после ЧГ и наблюдаются во всех изученных нами сроках.

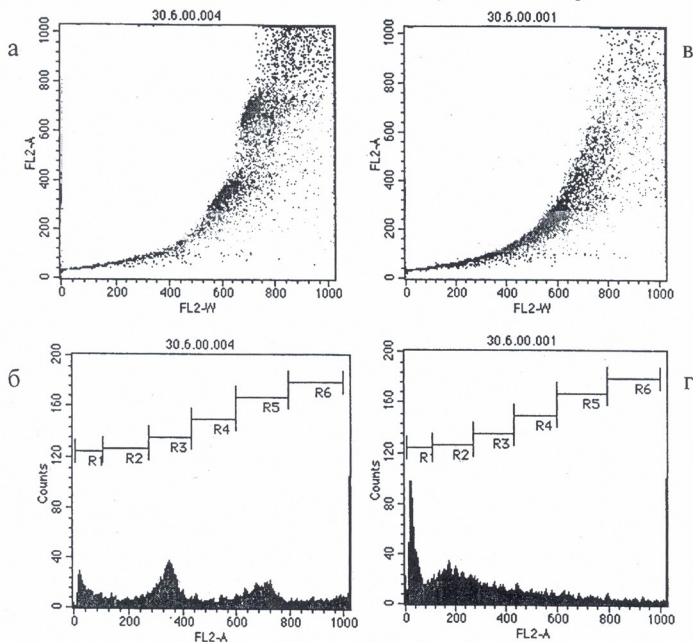


Рис. 3. Определение ядер апоптотических клеток методом проточной цитометрии (FACS); а, в – распределение ядер по содержанию ДНК, в зависимости от интенсивности флюоресценции; б, г – то же, выраженное в гистограммах. R1 – некроз, R2 – апоптот. а, б – неоперированные крысы: R1 – 7,97%, R2 – 6,56%; в, г – гератэктомированные крысы через 8 ч после резекции: R1 – 23,28%, R2 – 30,24%.

Как было отмечено выше, в оставшейся печени через 15-30 мин отмечается временная транскрипционная активность протоонкогенов *c-fos* и *c-jun*, вовлеченных в незамедлительный ранний ответ, которые через 6 ч после ЧГ, активируют гены *p53* и *c-gas*, вовлеченные в замедленный ранний ответ [14]. Последние, наряду с другими компонентами, необходимы для последующего синтеза ДНК, который начинается с 12-16 ч после ЧГ. Необходимо особо отметить данные Н.Томпсон и др. [23], которые, в отличие от других авторов, наряду с первым наблюдали и второй пик транскрипционной активности протоонкогенов *c-fos* и *c-myc* через 8 ч после ЧГ; в то время как экспрессия гена *p53*, индуктора апоптоза, выявлена ими на 8-12 ч. Согласно литературным данным, в ранней фазе регенерации в оставшейся печени крысы экспрессируются гены, которые обладают не только митогенными [14, 18, 19, 23], но и проапоптогенными [16, 22, 27] свойствами. На основании обнаруженного нами наличия апоптозных клеток в ткани печени через 10-15 мин после резекции печени, можно предположить, что первый пик экспрессии протоонкогенов *c-jun*, *c-fos* и *c-myc*, отражают события имеющие место в коммитированных к апоптозу [25] гепатоцитах. Мы полагаем, что в этой связи раннюю или пререпликативную фазу регенерации, можно рассматривать как апоптозную. Возникает вопрос, какие молекулярные события ответственны за вступление оставшихся в печени гепатоцитов в клеточный цикл. Как было отмечено выше, степень деструкции апоптозных клеток, в определенной степени, зависит от времени прошедшего после ЧГ, а в пределах одного изученного срока наблюдаются клетки на разных стадиях апоптоза, это указывает на то, что процесс апоптоза пролонгирован во времени и сопровождается ультраструктурными изменениями, отражающие постепенное нарастание деструкций (Рис. 1 б, г, д, е).

При изучении фетальной печени ранее нами [4] было предположено, что процесс апоптоза сопровождается нарушением синтеза белков, на что указывает как агглютинация рибосом на канальцах гранулярной эндоплазматической сети, так и изменение цитоскелета гепатоцитов, выраженное в образование различных размеров выростов цитоплазмы. Согласно данным Тодорова [6], при воздействии на гепатоциты печени крысы циклогексимидом, ингибитором синтеза белков, в клетке наблюдается перепрограммирование транскрипции и трансляции, в результате чего клетка начинает синтезировать набор новых белков. На основании этого, мы полагаем, что в апоптозных клетках, также происходит синтез новых белков. В то же время, в литературе доминирует установившееся на основании данных Джекобсона и др [17] мнение, согласно которому апоптозные клетки не могут синтезировать новые белки. Мы считаем, что подобный вывод основан на заведомо неверной

предпосылке, а именно, что наиболее ранними и отличительными признаками апоптоза являются конденсация и фрагментация ядра, т.е. стадия апоптоза, когда ДНК ядра уже претерпела необратимую деградацию. Однако, некоторые авторы считают, что в некоторых физиологических случаях процесс апоптоза требует синтеза новых мРНК [17]. Так как, согласно собственным данным, гепатэктомированная печень содержит популяции апоптозных и интактных гепатоцитов, а процесс апоптоза пролонгирован во времени, то можно полагать, что в течение определенного времени, апоптозные гепатоциты могут синтезировать новые белки, которые, на 6-8 ч. после ЧГ, способствовали бы вхождению интактных гепатоцитов оставшейся печени в G₁ фазу клеточного цикла. На это, в определенной степени, указывают как данные Н.Томпсон и др. [23], относительно пика экспрессии протоонкогенов c-fos и c-myc на 8 ч после резекции, так и данные Гроенинка и др. [15], которые используя метод клонирования ДНК исследовали ткань печени через 6 часов после ЧГ и идентифицировали 12 генов, из которых 3 по последовательности не соответствовали известным генам, т.е. являлись новыми генами. Транскрипционная активность опухолевого супрессора и индуктора апоптоза p53 через 6-8 ч после ЧГ, возможно обусловлена как способностью последнего задерживать поврежденные клетки в сверхчных точках клеточного цикла [2], так и ускорить гибель поврежденных, но к этому моменту времени, возможно, не вошедших в апоптоз гепатоцитов или клеток печени другого типа. Таким образом, на основании изучения ткани печени в ранние часы после ЧГ, морфологическими и биохимическим методами, было установлено, что во все изученные сроки оставшаяся печень содержит апоптозные клетки. Число и степень клеточных деструкций увеличивается по мере нарастания постоперационного времени, а наличие в ткани оставшейся печени клеток на разных стадиях апоптоза указывает на пролонгированность процесса апоптоза во времени. Сопоставляя собственные морфологические и литературные данные [15, 19, 20, 24], относительно молекулярных процессов, имеющих место в ранней фазе регенерации печени, мы полагаем, что экспрессия протоонкогенов c-jun, c-fos и c-myc, наблюдаемая выше приведенными авторами, в первые минуты и часы после ЧГ связана с процессами, протекающими в гепатоцитах, к моменту резекции коммитированных к апоптозу, т.е. процессы в ранней фазе регенерации отражают события протекающие в апоптозных клетках.. Предполагается, так же, что в процессе апоптоза клетка может синтезировать новые белки, которые через 6-8 ч после ЧГ, в оставшихся интактных гепатоцитах могут способствовать экспрессии протоонкогенов c-fos и c-myc, возможно и c-jun, которые в этом случае реализуют уже свои митогенные свойства.

Мы благодарим Нину Сергеевну Куликову, сотрудницу кафедры иммунологии ТГУ, за оказанную нам помощь в исследованиях, проведенных методом проточной флюоресцентной цитометрии (FACS).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Георгиев Г.П. и др.* Биохимия, 1960, 24, 318-322.
2. *Копнин Б.П.* Биохимия, 2000, 65, 5-33.
3. *Мамацашвили Т.Г., Микадзе Э.Л., Туманишвили Г.Д.* Известия АН Грузии, серия биол., 2001, 27.
4. *Микадзе Э.Л., Бериулава М. Н., Туманишвили Г.Д.* Georgian Med. News, 1998, 10, 3-9.
5. *Романова Л.К.* Регуляция восстановительных процессов. Изд-тво Моск. Универ., 1984, 175с.
6. *Тодоров И.М.* В мире науки, 1986, № 10, 50-61.
7. *Туманишвили Г.Д.* Некоторые вопросы регуляции живых тканей. Изд. "Мецниереба", Тбилиси, 1965, 194 с.
8. *Филитова Г.Н. и др.* Молекулярная Биология, 1989, 23, 843-850.
9. *Ashkenasi A., Dixit V.M.* Science, 1998, 281, 1305-1308.
10. *Chauvean J. et al.* Exp. Cell Res., 1956, 226, 1080-1082.
11. *Cochran B.H. et al.* Science, 1995, 226, 317-321.
12. *Colletta G. et al.* Science, 1993, 223, 458- 460.
13. *Dzidziguri D.V. et al.* AIRR Conference, Tbilisi, Georgia , p. 9, 1999.
14. *Groenink M. et al.* CLONTECHniques, october, 1996.
15. *Harmon B.V.* J. Path., 1987, 153, 345-355.
16. *Jacobson V. D. et al.* EMBO J., 13, 8, 1899-1910.
17. *Kerr J.F., et al.* Brit. J. Cancer, 26, 239-257.
18. *Makino et al.* Nature, 1984, 310, 697-698.
19. *Michalopoulos G.K., DeFrances M.C.* Science, 1997, 276, 60-66.
20. *Nagata S., Goldstein P.* Science, 1995, 267, p.1995.
21. *Shi Y. et al.* Science, 1992, 256, 212-214.
22. *Thompson C.B.* Science, 1995, 267, 1456-1462.
23. *Thompson N. L. et al.* Cancer Res., 1986, 46, 3111-3117.
24. *Thornberry N.A., Lazebnik Y.* Science, 1998, 281, 1312- 1316.
25. *Webb S.J. et al.* Advan. Pharm., 1997, 41, 1-36.
26. *Wyllie A.H. et al.* Int. Rev. Cytol., 1980, 68, 251-305.
27. *Xu Y. et al.* Am. J. Physiol. Gastr. Liv. Phys., 1997, 273, 795-803.
28. *Yonish-Rouach E. et al.* Nature, 1991, 352, 345-347.

აპოპტოზის როლი ზირთაგვას ღვიძლის რეგენერაციის ადრეულ ფაზაში

ე. მიქაძე, თ. მამაცაშვილი

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ბიოლოგიის და მედიცინის ფაკულტეტი

რეზიუმე

ნახევრად- და ულტრათხელი ანათლების მეთოდების გამოყენებით შესწავლილ იქნა ახალგაზრდა ვირთაგვების ღვიძლის ქსოვილი ნაწილობრივი ჰეპატექტომიიდან (ორგანოს 1/3 რეზექცია) სხვადასხვა ვადებში. დადგენილ იქნა, რომ ჰეპატექტომირებული ღვიძლის ქსოვილში, ყველა შესწავლილ ვადებში, აღინიშნება აპოპტოზური უჯრედები. ამ უჯრედების როგორც რაოდენობა, ისე დესტრუქციის ხარისხი იზრდება ჰეპატექტომიის შემდეგ დროის ზრდასთან ერთად. საკუთარი და ლიტერატურაში არსებული მონაცემების საფუძველზე, რომლებიც ასახავენ რეგენერაციის ადრეულ ფაზაში მიმდინარე მოლეკულურ პროცესებს, გამოითქვა მოსაზრება, რომ ჰეპატექტომიიდან პირველივე წუთებში, ჰეპატოციტებში c-jun, c-fos და c-myc პროტონკოგენების ექსპრესია, რომლებსაც პროაპოპტოგენური თვისებებიც გააჩნიათ, დაკავშირებულია იმ ჰეპატოციტებში მიმდინარე პროცესებთან, რომლებიც რეზექციის მომენტში კომიტირებულია აპოპტოზისათვის. სავარაუდოა, რომ ჰეპატექტომიაზე დაუყოვნებელ ადრეულ პასუხში მონაწილეობენ აპოპტოზურ უჯრედებში ექსპრესირებული გენები. შესაძლებელია, რომ აპოპტოზის პროცესში უჯრედში სინთეზირდება ახალი ცილები, რომლებიც ოპერაციიდან 6-8 სთ-ის შემდეგ ინტაქტურ ჰეპატოციტებში იწვევენ c-fos, c-myc და, შესაძლებელია, c-jun პროტონკოგენების ექსპრესიას, რომლებიც, ამ შემთხვევაში, ამჟღავნებენ უკვე მიტოგენურ თვისებებს.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.

Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

EEG CHARACTERISTICS OF PHOTIC DRIVE IN 8-15 YEARS OLD CHILDREN WITH KIMMERLE ANOMALY

M. Mikadze, O. Toidze, T. Ioseliani*

I. Javakhishvili Tbilisi State University; * P. Saradjishvili Institute of Neurology and Neurosurgery, Tbilisi

Accepted 9.04.2001

Kimmerle Anomaly (KA) is one of the congenital anomalies of Atlas. It is considered that the KA prevents normal blood flow in the vertebro-basilar system (VBS). The test of intermittent photic stimulation (IPS) represents one of the main routine methods for functional diagnostics of the occipital lobe (OL). Photic driving (PD) rate may be considered as an indicator for OL condition Systems, which provide and supply PD are fed mainly via VB system; that is why we were interested to investigate PD during sub-clinical discirculations. We investigated 25, 8-15 years old children with KA (12 boys and 13 girls). In this group we distinguished two sub-groups – children with non-vascular (KANv) pathologies (7 boys and 7 girls) and children with the vascular (KAv) pathologies (5 boys and 6 girls). PD was analyzed for 148 10 s duration epochs and the driving index (DI) was calculated for each of them. According to DI we told from each other following types of epochs: non-reactive (DI = 0%), “bad” (DI < 30%), “mild” (30% < DI < 70%), “good” (DI > 70%), complete (DI = 100%). In children with KA the sex differences in the PD general dynamics were not observed. Among the observed epochs of KA individuals there was none with DI = 100%. In the KANv subgroup the number of non-reactive and “bad” epochs is twice as much as in the KAv group. In the KA individuals is exceeding the number of “mild” epochs; in vascular and non-vascular pathologies the percentage of high rate epochs is almost the same. It could be considered that PD rate reflects minor discirculative changes in the VBS.

Key words: Kimmerle anomaly, Kimmerle anomaly with vascular pathology, Kimmerle anomaly with non-vascular pathology; EEG, Iintermittent photic stimulation, photic drive, driving index, occipital lobe

There are known several congenital anomalies of the cranio-vertebral area. Among them the most less investigated is the anomalous bone circuit of Atlas the *foramen arcuale* [2], which in German literature is known as the Kimmerle Anomaly (KA). Anatomically the wall of the circuit is created by bone bridge *ponticulus posticus*, which is coming out of the back surface of Atlas' lateral mass, arches over the *sulcus* of the vertebral artery and joins the back arch of the Atlas. This way by the bed of this *sulcus* is created the bony hole – foramen arcuale – in which, as in the tunnel, are placed the vertebral artery and cervical first nerve. The bridge is bilateral, very seldom unilateral. Construction, form and size of the *foramen arcuale* are variable, mainly based on the bridge thickness and hole diameter. Mostly the bridge is whole, complete, very seldom interstice, incomplete: sometimes it has not got the central part, and sometimes its back part. Sometimes the Atlas' back sulcus is embedded on different levels in the Atlas arch. In case of full embedding the Atlas' back arch is thinned. The shape of the hole very seldom is triangular, sometimes oval or circular. Symmetrical and asymmetric bilateral forms may be distinguished as well.

It is determined by arteriography that in case of KA the diameter of the anomalous arch hole does not match the caliber of the artery. The vertebral artery is rigidly fixed and is limited in movements. That is why it is supposed that reserve capabilities of the vertebral artery's nod is interrupted during neck movement to the sides. Also, during moving head to the back the vertebral artery, which is fixed in the anomalous bony circuit, may be squeezed by the back edge of the foramen magnum. It should be considered that at this time hemodynamics is disturbed in the vertebro-basilar (VB) system. So, the KA is characterized by compressive-stenosis-irritation effect. Because of this reason it is considered that in the vertebral artery is decreased the blood flow, which clinically is revealed as the insufficiency of the blood flow of the VB system [2].

During VB insufficiency the several changes are noticed on the electroencephalogram (EEG), thus there is not found correlation between EEG changes and intensity of the clinical deviations [4, 6]. During severe manifestation of VB insufficiency the EEG changes mainly dominate unilaterally in the left temporal area [5]. Also there are data on sex differences: in women with VB pathologies in EEG was found domination of β -rhythm, whereas EEG of men was normal [8]. In patients with VB pathologies the diagnostic validity of EEG is very poor, particularly the EEG is absolutely normal in very pronounced photic driving response (PD) to flicker, with unusually prominent responses to single flashes and a very wide range of driving; there is also noticed minor slow and sharp activity mostly in the left side; α -activity is normal [7]. The above-mentioned data is gathered from the case studies of patients with age range above 45 years old, and described cases are too scarce for statistical evaluation [7].

The test of intermittent photic stimulation (IPS) represents one of the main routine methods for occipital lobe (OL) functional diagnostics. PD rate may be considered as an indicator for OL condition [3]. At the same time the PD may vary during different brain pathologies as in terms of its amplification (photosensitivity, epilepsy), as in terms of its inhibition. Systems, which provide and supply PD mainly are nourished through VB system, that is why we were interested to investigate PD during sub-clinical discirculations.

In our previous investigations (EEG, Dopplerography of intra- and extracranial brain vessels and auditory brain stem evoked potentials) in 40 patients with KA was revealed main correlation between EEG and brain stem auditory evoked potentials with the approved dopplerographic changes in the blood flow of the VB system [1].

SUBJECTS AND METHODS

We selected 12 boys and 13 girls of 8-15 years (totally 25 children) out of the investigated contingent. In all of them KA was approved by means of X-rays. In this group 14 patients (7 boys and 7 girls) had non-vascular (KANv) pathologies (epilepsy, night frights, MBD, cervicalgia) and 11 patients (5 boys and 6 girls) with the vascular (KAv) pathologies (migraine, syncope, head aches). Out of these 25 patients to 18 of them was conducted Dopplerography (Doppler) and to 14 test of auditory brain stem evoked potentials (ABEP) (table 1). None of the children out of the control group had the KA.

The brain bioelectric activity was recorded with 20-channel electroencephalograph (ALVAR XXTR) according to the International Standards. The electrodes were placed according the 10-20 system. IPS was performed by 3 J energy rhythmic stroboscope flashlight with frequencies 6, 10 and 14 Hz, in 10 s duration epoch. PD was considered fulfilled in case of change of brain bioelectric activity in occipital lobe (OL) in the rhythm similar to the introduced one. PD rate for each epoch was expressed as driving index (DI). We analyzed 478 epochs (330 control and 148 KA) and in accordance with DI we told from each other three main types of epochs: non-reactive ($DI = 0\%$), complete ($DI = 100\%$) and partial ($0\% < DI < 100\%$). Out of the latter we distinguished three gradation: "bad" ($DI < 30\%$), "mild" ($30\% < DI < 70\%$) and "good" ($70\% < DI$).

We compared to each other distribution of PD epochs in the individuals from the control group and from the KA group, as well as between individuals with vascular and non-vascular pathologies of the KA group.

EEG Characteristics of Photic drive in 8-15 Years Old Children with Kimmerle Anomaly

#	Age	Sex	Initials	Doppler	Ev. Pot	Diagnosis
1 nv	8	♂	T. G.	p	p	MBD, pavor nocturnus
2 nv	8	♂	M. G.	n	p	MBD, cervicalgia
3 nv	8	♂	B. G.	n	p	night fears
4 nv	9	♂	M.D.	n	-	cranio-cervicalgic headaches
5 nv	12	♂	B. D.	p	-	temporal epilepsy
6 nv	13	♂	C. G.	p	p	cervicalgia
7 nv	14	♂	K. K.	-	-	cervicalgia
8 v	8	♂	T. Z.	-	-	migraine
9 v	10	♂	G. S.	p	p	head aches
10 v	13	♂	V. M.	-	-	migraine
11 v	14	♂	S. D.	n	n	syncope
12 v	15	♂	I. I.	-	-	syncope

#	Age	Sex	Initials	Doppler	Ev. Pot	Diagnosis
1 nv	8	♀	B. A.	-	-	epilepsy
2 nv	10	♀	L. M.	n	n	somnambulism
3 nv	10	♀	B. K.	n	-	temporal epilepsy
4 nv	11	♀	R. L.	p	p	epilepsy (healthy at present)
5 nv	11	♀	P. T.	-	-	head aches
6 nv	11	♀	M. S.	-	-	temporal epilepsy
7 nv	15	♀	B. T.	p	-	epilepsy (healthy at present)
8 v	8	♀	B. N.	p	n	head aches
9 v	10	♀	N. I.	p	p	epilepsy, migraine (healthy at present)
10 v	10	♀	S. N.	p	p	epilepsy, migraine (healthy at present)
11 v	13	♀	J. A.	p	p	headaches (healthy at present)
12 v	13	♀	C. S.	n	p	migraine
13 v	15	♀	K. A.	n	n	migraine

nv – non-vascular pathology; v – vascular pathology; n – norm; p – pathology; MBD – minimal brain disorders; Ev. Pot – brain stem evoked potentials; Doppler – Dopplerography.

RESULTS AND DISCUSSION

1. The sex difference of PD epoch distribution is vividly expressed in the Normal group (Fig. 1-1), whereas in the children with KA the sex differences in the PD epoch general distribution is minor, but we should mention that boys, in comparison with girls, are inclined to the “bad” epochs (Fig. 1-2).

2. In comparison with control girls, in the KA girls the percentage of “mild” epochs is much higher, while the same data of the control group boys and the KA boys are almost similar (Fig. 1).

3. In KA individuals among the observed epochs (6, 10 and 14 Hz stimulation) there was none with $DI = 100\%$.

4. For the KA individuals the excess of “mild” and “bad” epochs is characterized, whereas in the normal group the representation of “good” and “complete” epochs was much higher.

5. In the KA subgroup with non-vascular pathologies (KANv) the “mild” epochs are significantly dominating, and percentage rate of the other kind of epochs is much lower (Fig. 2-1). Also we can observe lateralization: the non-reactive epochs are met only in the left hemisphere and “bad” epochs are much more presented in the right hemisphere (Fig. 2-1).

6. In the KA subgroup with vascular pathologies (KAv) domination of the “mild” epochs is maintained, but the percentage of the “bad” epochs is exceeding. Distribution of PD epochs in the right and left hemisphere is identical (Fig. 2-2).

7. In the KANv subgroup the number of non-reactive and “bad” epochs is twice more than in the KAv group (Fig. 3).

8. In the KA individuals is exceeding the number of “mild” epochs (Fig. 1). In vascular and non-vascular pathologies the percentage rate of high rate epochs is almost the same (Fig. 2).

We have found that PD of the KA children is different from the PD of the normal children of the same age. In our patients the carotid doplerography was in all cases normal, whereas most of them had different disorders in VB and almost all of them had pathologic ABEP (Table 1). It is clear that maturational [3] as well as discirculative changes are influencing on PD.

According to the reference data available, the EEG is not investigated during KA. The basis for EEG differences revealed in our material may be the bilateral insufficiency of the vertebral artery.

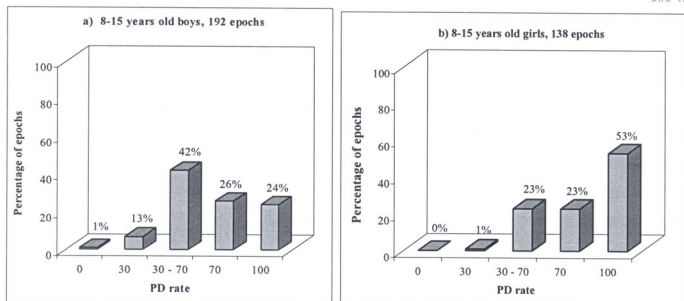


Figure 1-1. Distribution of PD types in boys and girls of the controle group, expressed in percents: a) 8 – 15 years old boys (192 epochs, D&S) and b) 8 – 15 years old girls (138 epochs, D&S).

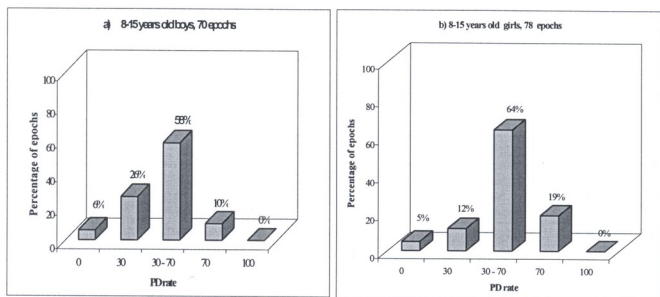


Figure 1-2. Distribution of PD types in boys and girls of the Kimmerle group, expressed in percents: a) 8 – 15 years old boys (70 epochs, D&S) and b) 8 – 15 years old girls (78 epochs, D&S).

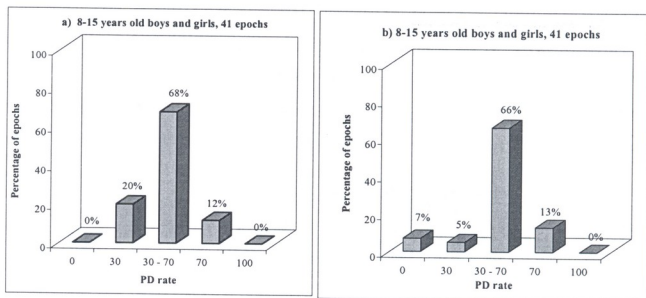


Figure 2-1. Distribution of PD types in boys and girls with *non-vascular pathologies* of the Kimmerle group, expressed in percents: a) 8 – 15 years old boys and girls (41 analysed epochs, D) and b) 8 – 15 years old boys and girls (41 analysed epochs, S).

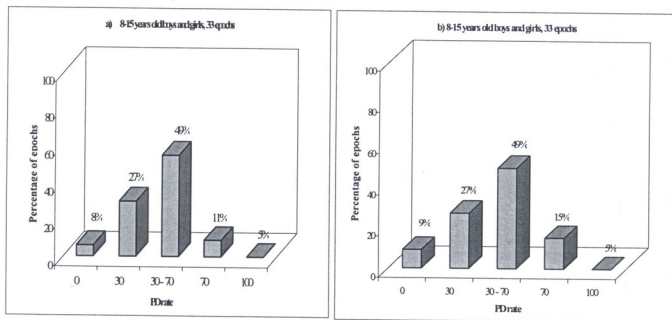


Figure 2-2. Distribution of PD types in boys and girls with *vascular pathologies* of the Kimmerle group, expressed in percents: a) 8 – 15 years old boys and girls (33 analysed epochs, D) and b) 8 – 15 years old boys and girls (33 analysed epochs, S).

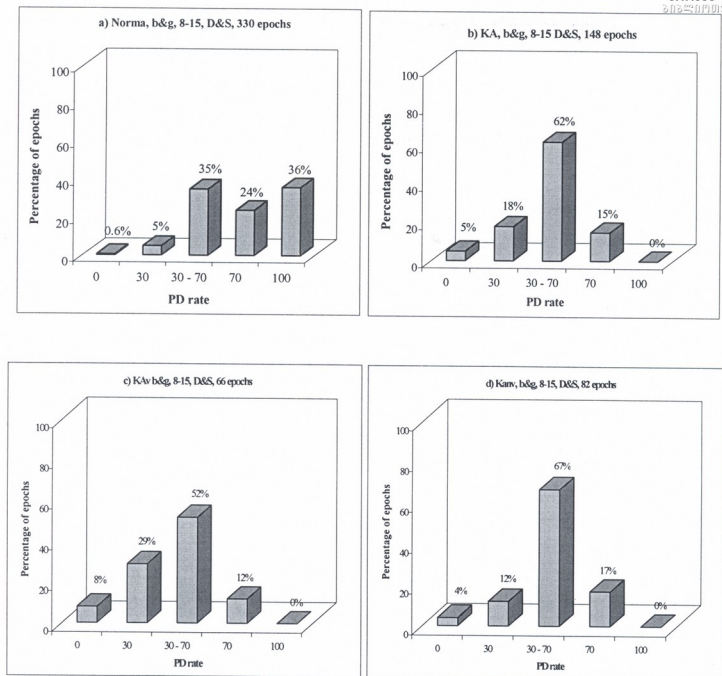


Figure 3. Distribution of PD types in boys and girls of the Kimmerle and Control group, expressed in percents: a) control group, 8-15 years old boys and girls (330 epochs, D&S); b) Kimmerle group, 8-15 years old boys and girls (148 epochs, D&S) c) 8-15 years old boys and girls with vascular pathologies of the Kimmerle group (66 epochs, D&S); d) 8-15 years old boys and girls with non-vascular pathologies of the Kimmerle group (82 epochs, D&S).

PD as a diagnostic method during single cases of KA could not be considered as a valid tool, but for the group case in general it is shown that there is lack of “good” and complete epochs. Also for the group in general it is shown that during vascular and non-vascular pathologies the PD is similar, which means that during KA the main role should go to the sub-clinical discirculative changes in the VB system.

According to our material we have not got significant EEG changes, which may have the diagnostics validity, thus, it is suspected that this anomaly is causing changes in the VB circulative system that is reflected by diminishing of PD rate. The reason of these changes may be considered as the dysfunction of the OL, which may be caused by the minor discirculations in the VB system.

REFERENCES

1. თოიძე ო., სტურუა ლ., გელაძე თ., მიქაძე მ. ქუთაისის სამედიცინო ინსტიტუტის IV რესპუბლიკური კონფერენციის თეზისები. 1996, გვ. 230-1.
2. Лачкетиани А.Н., Курдюкова-Ахведиани, Л. С. Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова., 1990, 90, 23-26.
3. Mikadze M., Toidze, O., Ioseliani T. Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, 27, 1-3.
4. Jankowicz E., Zawadzka-Tolloczko W., Korn-Rydzewska H. Neurol. Neurochir-Pol., 1978, 12, 553-559.
5. Marczak-Dzwonni T., Darwaj B. Neurol. Neurochir. Pol., 1977, 1, 189-93.
6. Meneghetti G., De-Zanche L., Saia A., Manzoni S., Zanotto L. Riv-Patol-Nerv-Ment., 1981, 101, 31-38.
7. Niedermeyer E., Lopes da Silva F. 1982, Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich.
8. Weichert K. Psychiatr-Neurol-Med-Psychol-Leipz., 1979, 31, 458-465.

რიტმის ათვისების ეპოქა მარცხენაპლაცი 8-15 წლის ბავშვებში კომპარლას ანომალიით

მ. მიქაძე, თ. თოიძე,* თ. იოსელიანი

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;
 * პ. სარაჯიშვილის სახელობის ნევროლოგიისა და ნეიროქირურგიის ინსტიტუტი

რეზიუმე

კომპარლას ანომალია (KA) ატლასის თანდაყოლილი ანომალური ძვლოვანი რგოლია. მიჩნეულია, რომ KA აფერხებს სისხლის მიმოქცევას ვერტებრო-ბაზილარულ სისტემაში (ვბს). რიტმული ფოტოსტიმულაციის ტესტი (რშს) ოქტავიტალური ქერქის (ოქ) ფუნქციური დიაგნოსტიკის ერთ-ერთი ძირითადი მეთოდია. რიტმის ათვისების რეაქციის (რარ) ხარისხი შესაძლოა ოქ-ს მგომარეობის ინდიკატორი იყოს. რარ-ის მექანიზმებში ჩართული ნეირონული სისტემების სისხლით მომარაგება ვბს-ით ხორციელდება. ჩვენ გამოვიკვლიეთ KA-ს მქონე 8-15 წლის 25 ბავშვი (12 ვაჟი და 13 გოგონა). ამ ჯგუფში გამოვყავით ორი ქვეჯგუფი – ბავშვები კლინიკური სისხლძარღვოვანი უკმარისობით (Kav – 7 ვაჟი და 7 გოგონა) და ბავშვები მსგავსი უკმარისობის გარეშე (Kanv – 5 ვაჟი და 6 გოგონა). რარ გაგანალიზეთ 148 10 წმ-იან ეპოქაში და თითოეულისათვის გამოვთვალეთ რიტმის ათვისების ინდექსი (რი). რი-ს სიდიდის მიხედვით განვასხვავეთ ეპოქების შემდეგი კატეგორიები: არეაქტიული (რი=0%), “ცუდი” (რი<30%), “ზომიერი” (30%<რი<70%), “კარგი” (რი>70%) და სრული (რი=100%). ბავშვებში KA-ით სქესობრივი განსხვავებები რარ-ის ზოგად დინამიკაში არ შეინიშნება. KA-იან ინდივიდებში, დაკვირვებულ ეპოქებში, საერთოდ არ იყო რიტმის 100% ათვისება. Kanv ქვეჯგუფში, Kanv ქვეჯგუფთან შედარებით, თითქმის ორჯერ ჭარბობს არეაქტიული და “ცუდი” ეპოქები. KA ჯგუფში ზოგადად ჭარბობს “ზომიერი” ეპოქები; სისხლძარღვოვანი და არასისხლძარღვოვანი პათოლოგიებისას მაღალი ეპოქების ხვედრითი წილი თანაბრადაა წარმოდგენილი. ჩვენს მასალაზე დაყრდნობით სავარაუდოა, რომ რარ ასახავს დისცირკულაციურ ცვლილებებს ვბს-ში.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.

Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

SEX DIFFERENCES IN THE PHOTIC DRIVE RESPONSE OF 8-15 YEARS OLD NORMAL AND ADHD CHILDREN

M. Mikadze, O. Toidze, T. Ioseliani*

I. Javakhishvili Tbilisi State University; * P. Saradjishvili Institute of Neurology
and Neurosurgery, Tbilisi

Accepted 2.04.2001

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is most frequent behavioral anomaly among children. It is considered to be the multifactorial agedependent dysfunction of brain's activation systems. The visual-motor disorders are leading symptoms of this syndrome. The bioelectrical peculiarities of the occipital lobe (OL) are still unknown. Reason of our investigation was to determine the peculiarities of OL maturation level in normal children (control group) and in those with behavioral anomalies. For this purpose we used the most simple and available method for investigating the sub-cortical relationships of the visual system – the intermittent photic stimulation (IPS). EEG investigation was carried out in 72 healthy 8-15 years old children (42 boys and 30 girls). Out of them 10 boys and 7 girls were meeting ADHD criteria of DSM-IV classification. We analyzed photic driving (PD) for 720 10-sec duration epochs (550 control group and 170 ADHD group) and calculated the driving index (DI) for each one. In accordance with DI we told from each other following types of epochs: non-reactive (DI=0%), “bad” (DI<30%), “mild” (30%<DI<70%), “good” (DI>70%), complete (DI=100%). For revealing the ontogenetic tendencies of PD we compared to each other DI of younger (8-12 years old) and older (13-15 years old) groups of children separately for boys and girls. We were evaluating the OL maturation rate (OLMR) by prevalence of certain kind of epochs. In the control group the OL bioelectrical maturation rate is revealing sex differences: it is more perfect in the girls; OLMR in the ADHD children is not revealing sex differences. Dynamics of OLMR in ADHD boys is

identical to the control group boys, while the same parameter of ADHD girls is different from control group girls and is identical to the control group boys. Therefore OL should be involved in the pathophysiological mechanisms of ADHD, it is sensitive towards IPS and especially in the girls.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder, occipital lobe, occipital lobe maturation rate, EEG, intermittent photic stimulation, photic drive, driving index

The attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is such behavioral dysfunction, which clinically is characterized by lack of attention concentration and impulsive, hyperactive behavior [7, 24]. There are two main types of ADHD – behavioral, which mainly is expressed by impulsiveness, lack of attention and hyperactivity and covers 80% of ADHD children, and cognitive type, which is characterized with heavy academic lack along with hyperactivity, lack of attention and impulsiveness and covers 20% of ADHD children [2]. Mentioned behavioral features cause different personal, social and academic problems [9]. About 3-5% of children, especially the school age ones, suffer ADHD. Several symptoms of this syndrome do not diminish with age and cause problems in the adulthood as well [1, 7].

In the pathogenesis of ADHD the primary role goes to the dysfunction/deficit of the frontal lobes and dysfunction of the brain afferent activating nonspecific systems [12, 14, 23, 24]. Thus the similar course of the ADHD may be observed together with different brain organic lesions. Expression of the side effects of several medicines (e.g. Phenobarbital, Valerian) may be characterized with similar behaviors [16, 19].

For differentiation of the above-mentioned ADHD types the neurophysiological tests are used together with different instrumental investigation methods as are single-photon emission computed tomography (SPECT), positron emission tomography (PET), the evoked potentials of the different modalities, low resolution electromagnetic tomography (LORETTA), quantitative electroencephalography (QEEG) and others [15, 18].

Dysfunction of the frontal lobes is pointed out by psychological tests, as well as by neurophysiological investigation methods, which reveal change of activation in theta and beta bands of EEG in ADHD children [11]. Our previous investigations showed rise of generalized rhythmic theta -activity in sleep stage 2 and we consider that in ADHD children maturation of those brain activation mechanisms, which are involved in complex mental and behavioral processes, is delayed [25]. The areas of primary cortex, which are connected

to the activating systems, are poorly investigated. Though there are data on specific electrogenesis of these areas. Particularly, in the central areas of such children are more frequently seen the Rolandic spikes, disrhythmia and Mu-rhythm in comparison to the control group. The primary visual cortex is not investigated, whereas visual-motor disorders are a leading symptom of ADHD. The abnormal distribution of cerebral regional cortical activity points out involvement of the occipital lobe (OL) in these processes [13]. Also fluctuation of cerebral blood flow in ADHD men, while solving math test, is mainly localized in occipital region, while in non-ADHD men changes take place in frontal and temporal regions [22].

Above described changes are response to the functional tests and do not describe the background conditions. For revealing of the frontal lobe activation the P-300 functional method is widely used; and for the OL investigation, together with evoked potentials, the test of intermittent photic stimulation (IPS) is used. We were not able to find out results of the similar investigations throughout the literature available to us [source – NIH; NCBI; NLM].

The purpose of our investigation was to determine the OL peculiarities in ADHD children.

SUBJECTS AND METHODS

We investigated 77 mainly healthy pupils (44 boys and 33 girls) of one of the Tbilisi secondary schools aged 8-15. They were meeting following selection criteria: physiological development of pre-, peri- and postnatal periods without serious somatic, mental and neurological diseases; normal neurological status. Child's behavior and its psycho-emotional status were assessed by parents, schoolteacher and school psychologist by means of the specially elaborated questionnaire (one of us – O. Toidze), independently from each other.

Out of 77 investigated children 59 were considered practically healthy, with normal behavior. Other 18 children were meeting ADHD criteria of DSM-IV classification [DSM-IV]. In 5 cases the electroencephalogram (EEG) was not complete because of different artifacts. So, finally we investigated and compared to each other 55 normal children (32 boys and 23 girls) who were considered as the control group [17], and 17 ADHD children (10 boys and 7 girls).

The brain bioelectric activity was registered by 20-channel electroencephalograph (ALVAR XXTR) following international standards. The electrodes were attached to the

head in accordance to the 10-20 system . IPS was introduced to the subjects only during closed eyes through the stroboscope (ALVAR Vareclat), which was placed in 30 cm. distance, with 3 Joule energy rhythmic flashlight series, with frequencies 3, 6, 10, 14 and 24 Hz in 10 sec duration epochs. Photic driving (PD) was considered achieved if there was change of the brain bioelectric activity in OL in the similar or divisible responses to the introduced IPS. PD value was expressed in Driving Index (DI) which is showing percentage of driving time in duration of 10-sec stimulation epoch. We analyzed 720 epochs (550 control and 170 ADHD) by means of DI and told from each other their three main types: non-reactive (DI = 0%), complete (DI = 100%) and partial (0% < DI < 100%). In partial epochs we distinguished three grades: "bad" (DI < 30%), "mild" (30% < DI < 70%) and "good" (DI > 70%). For revealing main ontogenetic trends of PD we compared to each other DI types of younger (8-12 years old) and older (13-15 years old) groups of children separately for boys and girls. We were evaluating OL maturation rate (OLMR) by prevalence of the certain kind of epochs. In terms of statistical data processing we used the method of Discriminant Analysis [17].

We analyzed 550 control (320 in boys and 230 in girls) and 170 ADHD (100 in boys and 70 in girls) PD epochs. In the control group out of 550 observed epochs non-reactive were only 4 (0.72%), complete 200 (36.36%) and partial 346 (62.91%) epochs (Table 1). In the ADHD group out of 170 observed epochs non-reactive were only 2 (1.18%), complete 46 (27.06%) and partial 122 (71.76%) epochs (Table 2).

Table 1

Distribution of PD types in 8-15 years old normal children (control group), %

Normal		DI=0%	DI< 30%	30%<DI<70%	DI>70%	DI=100%
8-15 boys	D	2 (1%)	14 (9%)	67 (42%)	37 (23%)	40 (25%)
	S	2 (1%)	17 (11%)	66 (41%)	36 (23%)	39 (24%)
8-15 girls	D	- (0%)	3 (3%)	27 (23%)	18 (16%)	67 (58%)
	S	- (0%)	1 (1%)	36 (31%)	24 (21%)	54 (47%)

Table 2

Distribution of PD types in 8-15 years old ADHD children, %

ADHD group		DI=0%	DI< 30%	30%<DI<70%	DI>70%	DI=100%
8-15 boys	D	1 (2%)	3 (6%)	22 (44%)	10 (20%)	14 (28%)
	S	- (0%)	2 (4%)	22 (44%)	10 (20%)	16 (32%)
8-15 girls	D	1 (3%)	7 (20%)	12 (35%)	8 (23%)	7 (20%)
	S	- (0%)	4 (11%)	15 (43%)	7 (20%)	9 (26%)

RESULTS AND DISCUSSION

In the control group (550 epochs) OL maturation level in girls is ahead than in boys from the point of view of age. During pubertation the boys have similar PD as the girls. There is no inter-hemisphere difference in the girls during pre-pubertation; in pubertate left OL is developing faster than the right OL. In the boys currency of maturation process is similar for right and left hemispheres.

In ADHD group (170 epochs) PD in the boys and in the girls, for right and left OL separately and together, is revealing identical dynamics of "mild", "good" and complete epochs; at the same time the "mild" epochs are in prevalence. In 8-15 years old girls number of "bad" epochs is much higher than in boys (Fig. 1).

In the control group the OL bioelectrical maturation rate is revealing sex differences – it is more perfect in the girls (Fig. 2). In the girls is observed inter-hemisphere difference during pubertation – the left OL is advanced than the right, but this difference is only vivid at 10 Hz stimulation diapason. In pubertate there is no inter-hemisphere differences between sexes.

There are different opinions with regarding to sex development of ADHD children in the literature. One part of authors considers that there are no vivid sex differences in ADHD children [5, 6, 10]. According to the other opinion the boys prevail in the population with ADHD [1, 8, 20, 21, 26]. Despite the fact, that phenotypic currency of ADHD is similar in both sexes it is more severely expressed in girls [4] and in adulthood there are more females depicted than in childhood [3].

According to our results OLMR in the ADHD children is not revealing sex differences. Dynamics of OLMR in ADHD boys is identical to the control group boys, while the same parameter of ADHD girls is different from control group girls and is identical to the control group boys.

Therefore, OL should be involved in the pathophysiological mechanisms of the ADHD and sure it is sensitive towards IPS and especially in the girls.

Our aim was to investigate PD peculiarities in ADHD children with gender consideration. Attention should be drawn to the fact that our research is populative investigation whereas about 100% of the obtained literature is dedicated to the testing of those children who have addressed the specialized centers with the certain complains. For this reason we could consider the above-mentioned results as a preliminary data, which need further conformation. At the same time drawing of the general conclusion based on this bulk of material is less valid in terms of statistics, but changes found out by this method verify that rising of this issue is most timely and significant.

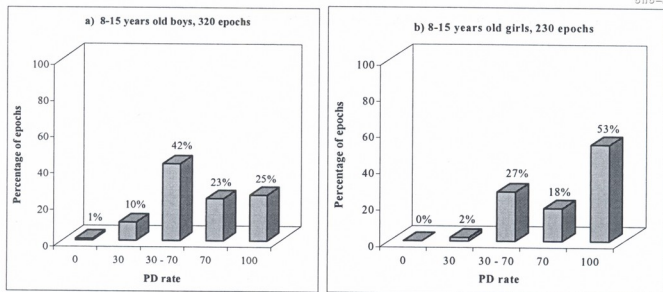


Fig. 1. Distribution of PD types in boys and girls of the control group, %: a) 8 – 15 years old boys (320 epochs, D & S) and b) 8 – 15 years old girls (230 epochs, D & S).

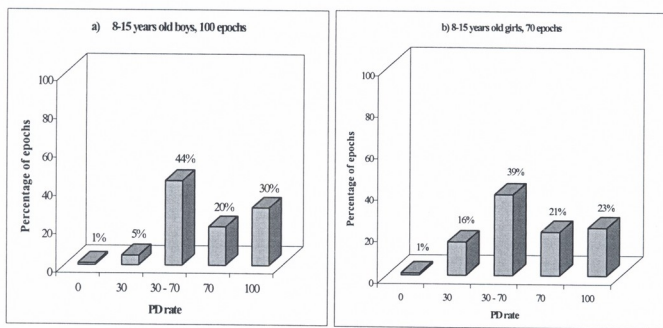


Fig. 2. Distribution of PD types in boys and girls of the ADHD group, %: a) 8 – 15 years old boys (100 epochs, D & S) and b) 8 – 15 years old girls (70 epochs, D & S).

REFERENCES

1. Arnold L.E. J. Abnorm Child Psychol, 1996, 24, 555-69.
2. August G.J., Garfinkel B.D. J. Am. Acad Child Adolesc. Psychiatry, 1989, 28, 739-48.
3. Biederman J., Faraone S.V., Spencer T., Wilens T., Mick E., Lapey K.A. Psychiatry Res, 1994, 53, 13-29.

4. *Biederman J., Faraone S.V., Mick E., Williamson S., Wilens T.E., Spencer T.J., Weber W., Jetton J., Kraus I., Pert J., Zallen B.* J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 1999, 38, 966-975.
5. *Breen M.J.* J. Child Psychol. Psychiatry, 1989, 30, 711-716.
6. *Breen M.J., Altepeter T.S.* J. Clin. Psychol., 1990, 46, 486-490.
7. *Buttross S.* Semin. Neurol., 1988, 8, 97-107.
8. *Carlson C.L., Tamm L., Gaub M.* J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 1997, 37, 1706-1714.
9. *Cox D.J., Kovachev B.P., Morris J.B. Jr., Philips C., Hill R.J., Merkel L.* Appl Psychophysiol. Biofeedback, 1998, 23, 179-188.
10. *Horn W.F., Wagner A.E., Ialongo N.* J. Abnorm. Child Psychol., 1989, 17, 109-125.
11. *Lazzaro I., Gordan E., Li W., Lim C.I., Plahn M., Whitmont S., Clarke S., Barry R.J., Dosen A., Mearns R.* Int. J. Psychophysiol., 1999, 34, 123-134.
12. *Loge D.V., Staton R.D., Beatty W.W.* J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 1990, 29, 940-945.
13. *Lou H.C., Henriksen L., Bruhn P.* Lancet, 1990, 335, 8-11.
14. *Lovejoy D.W., Ball J.D., Keats M., Stutts M.L., Spain E.H., Jauda L., Janusz J.* Int. Neuropsychol. Soc., 1999, 5, 222-233.
15. *Mann C.A., Lubar J.F., Zimmerman A.W., Miller C.A., Muenchen R.A.* Pediatric Neurology, 1992, 8, 30-36.
16. *Millichap J.L.* Neurology, 1997, 48, 1435-1439.
17. *Mikadze M., Toidze O., Ioseliani T.* Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 25, 453-460.
18. *Monastra V.J., Lubar J.F., Linden M., VanDeusen P., Green G., Wing W., Phillips A., Fenger T.N.* Neuropsychology, 1999, 13, 424-433.
19. *Powell A.L., Yudd A., Zee P., Mandelbaum D.E.* Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol., 1997, 10, 151-154.
20. *Rhee S. H., Waldman I.D., Hay D.A., Lery F.* J Abnorm Psychol., 1999, 108, 24-41.
21. *Scahill L., Schwab-Stone M., Merikangas K.R., Leckman J.F., Zhagn H., Kasl S.* J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 1999, 38, 976-984.
22. *Schweitzer J.B., Faber T.L., Grafton S.T., Tune L.E., Hoffman J.M., Kilts C.D.* Am. J. Psychiatry, 2000, 157, 278-280.
23. *Silberstein R.B., Farrow M., Levy F., Pipingas A., Hay, D.A., Jarman F.C.* Arch. Gen. Psychiatry, 1998, 55, 1105-1112.
24. *Stephen V., Faraone, Biederman, J.* Biol Psychiatry, 1998, 44, 951-958.
25. *Toidze O.* Epilepsia, 1997, 38, Suppl. 3.
26. *Weiler M.D., Billinger D., Marmor J., Rancier S., Waber D.* J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 1999, 38, 1139-1147.

სქმსობრივი ბანსხვავებები რიტმის ათვისების ევგ მასხანიათაბლავის მიხედვით 8-15 წლის ჯანსაღ და ყურადღების დეფიციტისა და ჰიპერაქტიური სინდრომის მქონე ბავშვებში

მ. მიქაძე, თ. თოიძე,* თ. იოსელიანი

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;
* პ. სარაჯიშვილის სახელობის ნევროლოგიისა და ნეიროქირურგიის
ინსტიტუტი, თბილისი

რეზიუმე

ყურადღების დეფიციტისა და ჰიპერაქტიულობის სინდრომი (ADHD) ბავშვთა ასაკის უზშირესი ქცევითი ანომალიაა, რომელიც ტვინის გამააქტივებელი სისტემების მულტიფაქტორულ ასაკდამოკიდებულ დისფუნქციად არის მიიჩნეული. მხედველობით-მოტორული დარღვევები ამ სინდრომის ერთ-ერთი წამყვანი სიმპტომია. ოქციპიტალური ქერქის (ოქ) ბიოელექტრული აქტიუობის თავისებურებანი შეუსწავლეღია. ჩვენი კვლევის მიზანი იყო შეგვედარებინა ოქ-ს ბიოელექტრული მომწიფების თავისებურებანი ნორმალური (საკონტროლო ჯგუფი) და ანომალური ქცევის ბავშვებში, რისთვისაც გამოვიყენეთ მხედველობითი სისტემის ქერქეშა ურთიერთობების შესწავლის მარტივი და ხელმისაწვდომი მეთოდი – რიტმული ფოტოსტიმულაცია (რშს). ევგ კვლევა ჩაუტარდათ 8-15 წლის 75 პრაქტიკულად ჯანსაღ (42 ვაჟი და 30 გოგონა) ბავშვს. ADHD-ს DSM-IV კლასიფიკაციის საღიაგნოზო კრიტერიუმებს აკმაყოფილებდა 10 ვაჟი და 7 გოგონა. რიტმის ათვისების რეაქცია (რარ) გავანანღიხეთ 720 10 წმ-იან ეპოქაში (550 საკონტროლო და 170 ADHD) და თითოეულისათვის გამოეთვალეთ რიტმის ათვისების ინდექსი (რი). რი-ს სიღღის მიხედვით განვასხვავეთ ეპოქების შემღვეი კატეგორიებ: არეაქტიული (რი=0%), “ცუღი” (რი<30%), “ზომიერი” (30%<რი<70%), “კარგი” (რი>70%) და სრული (რი=100%). შევადარეთ ეპოქების განაწილება უმცროსი (8–12 წლის) და უფროსი (13–15 წლის) ასაკის ბავშვებში, ორივე ჰემისფეროში, ვაჟებსა და გოგონებში ცალ-ცალკე. ოქ-ს მატურაციის ხარისხზე (ოქშხ) ვმსჯელობღით მაღალი რი-ს მქონე ეპოქების სიჭარბით. საკონტროლო ჯგუფში ოქ-ს ბიოელექტრული მომწიფების

ხარისხი ავლენს სქესთაშორის განსხვავებებს: იგი უფრო სრულყოფილია გოგონებში; ADHD ბავშვებში ოქმხ არ ავლენს სქესობრივ განსხვავებებს. ADHD ჯგუფის ვაჟების ოქმხ-ს დინამიკა საკონტროლო ჯგუფის იდენტურია, მაშინ როდესაც ADHD გოგონების იგივე მახასიათებელი განსხვავებულია საკონტროლო ჯგუფის გოგონებისაგან და იდენტურია საკონტროლო ჯგუფის ვაჟებისა. ამრიგად, ADHD-ს პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმებში ჩართული უნდა იყოს ოქმ-ც, იგი ფოტოსტიმულაციისადმი განსაკუთრებით მგრძობიარეა გოგონებში.

მონაცემები აღმოსავლეთ საქართველოში ტკიპისმიერი ბორელიოზის (სპიროქეტოზის) გადამტანების ბუნებრივი კერების არსებობის შესახებ

მ. მიქაია

ს. ვირსალაძის სახელობის სამედიცინო პარაზიტოლოგიისა და ტროპიკული მედიცინის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი

მიღებულია 11.04.2001

70-იანი წლების შემდეგ აღმოსავლეთ საქართველოში არ ჩატარებულა კვლევითი სამუშაოები ტკიპისმიერი ბორელიოზის გადამტანების ბუნებრივი კერების არსებობის ხანგრძლივობის დასადგენად. ამ მიზნით ჩვენ გადავამოწმეთ წინა მკვლევარების მიერ *Ornithodoros verrucosus*-ისა და *Ornithodoros alactagalis*-ის გავრცელების როგორც ძველი, ასევე ახალი კერები ლანდშაფტებისა და ბიოტოპების მიხედვით. დავადგინეთ ამ ტკიპების ბორელიებით სპონტანური დაინფექტება. მუშაობა მიმდინარეობდა 1995-1999 წლებში. გამოვიკვლიეთ აღმოსავლეთ საქართველოს 11 რაიონი, 126 დასახლებული პუნქტი და 2 ქალაქის შემოგარენი. გამოკვლევებით დადასტურდა, რომ ბორელიოზის გადამტანი ორნითოდოროსის გვარის ტკიპების ბუნებრივი კერები დღეისათვის შენარჩუნებულია აღმოსავლეთ საქართველოს მთელ რიგ რაიონებში და ეს საკითხი მოითხოვს შემდგომ უფრო დეტალურ შესწავლას.

საკვანძო სიტყვები: *Ornithodoros verrucosus*, *Ornithodoros alactagalis*

უკანასკნელი 30-35 წლის განმავლობაში ორნითოდოროსის გავრცელების კერებში კვლევა-ძიება არ ჩატარებულა.

ამ მიზნით, ჩვენ გადავამოწმეთ წინა მკვლევარების მიერ *O. verrucosus*-ისა და *O. alactagalis*-ის გავრცელების როგორც ძველი, ისე ახალი კერები. ჩვენი მუშაობის მიზანს შეადგენდა გაგვერკვია, შენარჩუნდა თუ არა ლანდშაფტებისა და ბიოტოპების მიხედვით *O. verrucosus*-ისა და *O. alactagalis*-ის გავრცელების კერები და ბუნებაში ამ ტკიპების ბორელიებით სპონტანური დაინფიცირება. ამისათვის დაკვირვებებს ვაწარმოებდით აღმოსავლეთ საქართველოს ტერიტორიაზე ჩვენს მიერ პირობითად ლანდშაფტური დარაიონების მიხედვით, კერძოდ, დაბალმთიან-გორაკოვან, კლდოვან-ბედლენდურ, დაბლობ-ნახევარუდაბნოს, დაბლობ-სტეპურ და დაბლობ-გორაკოვან ლანდშაფტებში.

მუშაობა მიმდინარეობდა 1995-99 წლებში. გამოვიკვლიეთ აღმოსავლეთ საქართველოს 11 რაიონი, 126 დასახლებული პუნქტი და 2 ქალაქის შემოგარენი.

კვლევის ძირითად ობიექტს წარმოადგენდა ორნითოდოროსის გვარის ტკიპები და მათთან ერთად ბინადარი ცხოველები (უხერხემლო, ხერხემლიანი). აღმოსავლეთ საქართველოს თითოეულ ლანდშაფტში შერჩეული იყო 3 საკონტროლო პუნქტი, სადაც ყოველთვიურად გაზაფხულზე, ზაფხულსა და შემოდგომაზე ვაწარმოებდით ტკიპების შეგროვებას განვითარების ფაზების მიხედვით კუს, მელიის, მღრღნელების და ფრინველების თავშესაფრებიდან. ტკიპების რიცხოვნობას ვადგენდით 1 ლიტრი მოცულობის სუბსტრატიდან. ბიოტოპიდან სუბსტრატი გამოგვექონდა გრძელტარიანი რკინის ნიჩბით. სუბსტრატს ვცრიდით საცერით (საცრის უჯრედის დიამეტრი 2 მმ-ს არ აღემატებოდა). საცრის შემდეგ სუბსტრატის თხელ ფენას ვყრიდით თეთრ ქაღალდზე ან თეთრ მუშამბაზე და ვათავსებდით მზის სხივებით განათებულ ადგილას. ტკიპებს მეტამორფოზის ფაზების მიხედვით, პინცეტისა და ფუნჯის საშუალებით ვაგროვებდით სინჯარებში. ტკიპების ყოველი შეგროვების შემდეგ დარჩენილ სუბსტრატს ვყრიდით უკანვე თავშესაფარში, ადამიანისა და ცხოველის ტკიპებით დაინფიცირების თავიდან აცილების მიზნით. სუბსტრატის ტენიანობას ვიკვლევდით მ. პოსპელოვა-შტრომის [3] მეთოდით.

ტკიპებისა და მათთან მოზინადრე უხერხემლო ცხოველების შეგროვებას ვაწარმოებდით ე. პავლოვსკის [2] და მ. პოსპელოვა-შტრომის [3] მიერ მოწოდებული მეთოდით.

მღრღნელების სოროების დათვალიერებისას ჩვენ ხშირად ვაწარმოებდით სოროების მთლიან ან ნაწილობრივ გათხრებს – შესასვლელიდან 1-1,5 მ სიღრმემდე. ბიოტოპებიდან ტკიპების ყოველი შეგროვების მომენტში ვახარისხებდით მათ მეტამორფოზის ფაზების (მატლი, ნიმფა, იმაგო) მიხედვით.

ლაბორატორიაში ვახდენდით ტკიპების სახეობრივ იდენტიფიკაციას (განვითარების ფაზების მიხედვით) ნ. ფილიპოვას [4] და მ. პოსპელოვა-შტრომის [3] მიერ მოწოდებული მეთოდით. იდენტიფიკაციისათვის ვიყენებდით ბინოკულარულ მიკროსკოპს (MBC-2).

O. verrucosus-ს ლაბორატორიულ პირობებში ვინახავდით კოლბებში (ტევადობით 50, 100 მლ). მასში ვათავსებდით გოფირებული ფილტრის ქაღალდს, რომელსაც კვირაში ერთხელ ვნამავდით ონკანის წყლით, შესაფერისი ტენიანობის შესანარჩუნებლად.

O. alactagalis-ს ვინახავდით სინჯარებში დიფერენცირებული ტენიანობის პირობებში მ. პოსპელოვა-შტრომის [3] მეთოდის თანახმად.

ტკიპების გავრცელების ტერიტორიის ლანდშაფტური დარაიონებისას, ჩვენ ვისარგებლეთ დ. უკლებას [1] მიერ მოწოდებული კლასიფიკაციით. კლიმატური დახასიათებისათვის ვიხელმძღვანელებთ ყოფილი სსრკ-ს კლიმატური ცნობარით და საქართველოს ჰიდრომეტეოროლოგიური სამსახურის მონაცემებით.

ზოგ სტაციონალურ პუნქტებში (სადახლო, სარალი, სოდანლუდი) დაკვირვების მომენტში აღვრიცხავდით ჰაერის ტემპერატურას ღია ცის ქვეშ (ასმანის ფსიქრომეტრი), ხოლო სოროებში ჰაერის ტემპერატურის განსაზღვრა ვაწარმოებდა ნახევარგამტარი ელექტრონული თერმომეტრით (ტემპ-60).

Ornithodoros verrucosus-ზე დაკვირვებისათვის დაბალმთიან-გორაკოვანსა და კლდოვან-ბედლენდურ ლანდშაფტში (სადახლო, შულავერი, სარალი) შევარჩიეთ შემდეგი ბიოტოპები: კუს სორო – 22, მელიის – 12, ფრინველების – 18, სულ 52 თავშესაფარი.

დაბლობ-ნახევარუდაბნოსა და დაბლობ-სტეპურ ლანდშაფტში შევარჩიეთ: კუს – 15, მელიის – 12, ფრინველის – 21, სულ 48 ბიოტოპი.

დაბლობ-გორაკოვანსა და დაბალმთიან-სტეპურში: კუს – 17, მელიის – 15, ფრინველის – 19, სულ 51 ბიოტოპი.

Ornithodoros alactagalis-ზე დაკვირვებას ვაწარმოებდით დაბლობ-ნახევარუდაბნოსა და დაბლობ-სტეპურ ლანდშაფტებში. აქ სტაციონალური დაკვირვებისათვის შერჩეული იყო შემდეგი ბიოტოპები: მღრღნელების – 21, მელიის – 9, ფრინველების – 12, სულ დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 32 თავშესაფარი.

დაბლობ-გორაკოვანსა და დაბალმთიან-სტეპურში გამოვიკვლიეთ მღრღნელების – 17, მელიის – 10, ფრინველების – 15, სულ 42 თავშესაფარი.

ამრიგად, სტაციონარულ (საკონტროლო) პუნქტებში სულ გამოვიკვლიეთ სხვადასხვა ცხოველის 225 ბიოტოპი, რომლებიდანაც შეგროვილი იყო: *O. verrucosus*-ის – 111 ეგზემპლარი, *O. alactagalis*-ის – 66 ეგზემპლარი.

ზოგ შემთხვევაში გარემოს არახელსაყრელი პირობების და ადამიანის ზემოქმედების შედეგად გაუქმებული ბიოტოპების სანაცვლოდ იმავე ლანდშაფტში გამოკვლევისათვის ვირჩევდით მსგავს ბიოტოპებს.

ორნითოდოროსების გავრცელების კერებში გარდა სტაციონარული დაკვირვებებისა ვაწარმოებდით სამარშრუტო გამოკვლევებსაც, ძირითადად ტკიპების აქტიური ცხოვრების პერიოდში.

ორივე სახეობის ტკიპებზე დაკვირვების მიზნით, სულ შევამოწმეთ 772 ბიოტოპი. აქედან: კუს – 151, მელიის – 67, ფრინველების – 106, მღრღნელების – 323, კავკასიური ჯოჯოს – 34, სხვა ხედიკების – 44, გომბეშოების – 47 თავშესაფარი. გამოკვლევებით შევაგროვეთ *O. verrucosus*-ის 304 ეგზემპლარი და *O. alactagalis*-ის 119 ეგზემპლარი.

O. verrucosus-ისა და *O. alactagalis*-ის ბორელიებით სპონტანური დაინფექციების გამოსავლენად ვერრუცოსუს-ს ვკვებავდით ზღვის გოჭებზე, ხოლო *O. alactagalis*-ს თეთრ თაგვებზე. ერთ ცხოველზე ვკვებავდით 5-დან 20-მდე ტკიპს მეტამორფოზის სხვადასხვა ფაზების მიხედვით. ტკიპების კვებიდან 3 დღის შემდეგ 25-30 დღის

განმავლობაში, საცდელ ცხოველებს ვუღებდით სისხლის სქელ
წვეთს, რომელსაც ვღებავდით რომანოვსკის საღებავით და
ვსინჯავდით მიკროსკოპის ქვეშ ბორელიების გამოვლენის მიზნით.
ჩვენს მიერ გასინჯულია 115 სისხლის სქელი წვეთი, აქედან 83
შემთხვევაში აღმოჩნდა ბორელიები.

ბორელიებით დაინფექტებული *O.verrucosus*-ი ჩვენს მიერ
გამოვლენილი იყო: დაბალმთიან-გორაკოვანი ლანდშაფტის
პირობებში – შულვერი, სარალი, გაჩიანი, გარდაბანი; დაბლობ-
ნახევარუდაბნოსა და დაბლობ-სტეპურ ლანდშაფტში: სამუხი,
ტარიბანა, ნაზარლები. რაც შეეხება თბილისის შემოგარენს
(ნატბები, სოფ.დიდომი), ტერიტორიის ათვისებასთან დაკავშირებით
იქ, სადაც უწინ გვხვდებოდა ბორელიებით სპონტანურად
დაინფექტებული ბიოტოპები, დღეისათვის ეს ბიოტოპები არ
არსებობს, ტერიტორია ათვისებულია.

კლდოვან-ბედლენდური ლანდშაფტებიდან (უფლისციხე) შეგრო-
ვილ *O.verrucosus*-ის შემთხვევაში ბორელიებით სპონტანური დაინ-
ფექტება ჩვენს მიერ არ გამოვლინებულა. მომავალში აუცილებელია
ამ ლანდშაფტში ბიოტოპების გადამოწმება ბორელიოზის კერების
გამოსაველენად.

რაც შეეხება ბორელიებით სპონტანურად დაინფიცირებულ
O.alactagalis-ს, ისინი ჩვენს მიერ გამოვლენილი იყო დაბლობ-
ნახევარუდაბნოს (სამუხი, ტარიბანა, ნაზარლები) და დაბლობ-
სტეპური (სიღნაღის რაიონი) ლანდშაფტში, ასევე დაბლობ-
გორაკოვანსა და დაბალმთიან სტეპურ ლანდშაფტში – გარდაბანსა
და საგარეჯოს რაიონები.

ჩვენი გამოკვლევების თანახმად გამოვლინდა, რომ *O.verrucosus*-ის
და *O.alactagalis*-ის ბორელიებით სპონტანური დაინფიცირება სხვადა-
სხვა ლანდშაფტებში განსხვავდებოდა და დამოკიდებულია ტკიპების
ბიოტოპებზე, კერძოდ, ბორელიებით სპონტანურად დაინფექტებული
O.verrucosus-ი ყველაზე მეტად გვხვდება კუს სოროებში, მეორე
ადგილზეა – მელიის ბიოტოპი, მესამეზე – ფრინველები; *O.alactagalis*-ის
შემთხვევაში ბორელიები ყველაზე მეტად გვხვდება წითელკუდა
მეჭვიშიას სოროებში, მეორეზეა – საზოგადოებრივი მემინდერიას,

ხლო მესამეზე – მედიის ბიოტოპები. ფრინველების სოროქინიდან შეგროვილი *O.alactagalis*-ი ბორელიებით დაინფიცირებული არც ერთ შემთხვევაში არ ყოფილა.

ამრიგად, აღმოსავლეთ საქართველოში, ჩვენი გამოკვლევებით *O.verrucosus*-ისა და *O.alactagalis*-ის გავრცელების კერები და ამ კერებში ტკიპების ბორელიებით სპონტანური დაინფიცირებით მიღებული მონაცემები ადასტურებს ტკიპისმიერი ბორელიოზის ბუნებრივი კერების ხანგრძლივ არსებობას (70 წელი) ბუნებაში, რაც ამტკიცებს ამ დაავადების ბუნებრივი კერების მარადისობას.

ლიტერატურა

1. უკლება დ. საქართველოს სსრ-ს ფიზიკურ-გეოგრაფიული დარაიონების რუკა. საქართველოს სსრ-ს ატლასი. თბილისი-მოსკოვი, 1964.
2. *Павловский Е.* Тезисы докладов. М.-Л., 1939, 3-5.
3. *Поспелова-Шпром М.* Клещи орнитодорины и их эпидемиологическое значение. М., 1953.
4. *Филитова Н.* Фауна СССР. Паукообразные – аргасовые клещи. М.-Л., 1966.

DATA ON EXISTENCE OF TICK-BORN BORRELIOSIS (SPIROCHAETOSIS=VECTORÄS) NATURAL-ENDEMIC AREAS IN EASTERN GEORGIA

M. Mikaia

S. Virsaladze Research Institute of Medical Parasitology and Tropical Diseases, Tbilisi

SUMMARY

In recent years, because of existing socio-economic crisis in Georgia, it is difficult to reveal the areas where ticks of *Ornithodoros* genus, spontaneously infected with *Borelia*, are distributed. Registering the patients with Borreliosis is also complicated. Both tasks have great strategic importance for agriculture and geology, for choosing sites for large-scale industries and housebuilding, for redistribution and camping military units, for

laying oil and gas pipelines. For this purpose we checked up *O. verrucosus* and *O. alactagalis* spread areas, which had been studied by previous researchers. We investigated new areas by landscape biotopes. We studied the spontaneous infection with *Borelia* of these ticks. The work was carried out in 1995-1999. The object of research were ticks of *Ornithodoros* genus and the animals living with them (vertebrates, invertebrates). We collected ticks in different landscapes of Eastern Georgia. In each landscape we established 3 control stations where every month in spring, summer and autumn we collected ticks according to their development phases. We collected them from turtle (1st place), fox (2nd place), rodent and bird (3rd place) biotopes. We investigated 11 districts, 126 settlement, and 2 city environs. Our findings confirm that tick-born Borreliosis natural-endemic areas exist in Eastern Georgia for a long time.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.

Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

ბიოპრეპარატ HETERORHABDITIS POINARI-ს ბამოცდა ლაბორატორიულ და საველე პირობებში

ნ. მიქაია

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ზოოლოგიის ინსტიტუტი,
 თბილისი

მიღებულია 21.05.2001

ჩვენ მიერ რეგისტრირებულია მეცნიერებისათვის ახალი სახეობა *Heterorhabditis poinari*. ჩატარებულია ნემატოდის ახალი სახეობის *Heterorhabditis poinari*-ს გამოცდა სოჭო-მარტორქაზე (*Oryctes nasicornis*) როგორც ლაბორატორიულ, ასევე საველე პირობებში. ლაბორატორიულ პირობებში, ნემატოდის *Heterorhabditis poinari*-ს ზემოქმედება სოჭო-მარტორქის მატლებზე მაღალი იყო და სოჭოს მატლების სიკვდილიანობის 92% შეადგინა. ამრიგად როგორც ლაბორატორიულ, ასევე საველე პირობებში ჩატარებული ცდებით ნაჩვენები იყო, რომ *Heterorhabditis poinari*-საგან დამზადებული ბიოპრეპარატი დიდი ეფექტურობით გამოირჩევა. ის ეკოლოგიურად სუფთა ინსექტიციდებთან შედარებით და პერსპექტიულია მანვე მწერების წინააღმდეგ ბრძოლის ბიოლოგიური მეთოდისათვის.

საკვანძო სიტყვები: *Heterorhabditis*, *Heterorhabditis poinari*, *Heterorhabditis bacteriophora*

აღმოსავლეთ საქართველოში ქარელისა და ბორჯომის რაიონებში უღვაშფირფიტოვანი ხოჭოების ნემატოდოფაუნის შესწავლისას ღრაჭა მარტორქის (*Oryctes nasicornis*) 362 ეგზემპლარიდან ჩვენ მიერ რეგისტრირებულია მეცნიერებისათვის ახალი სახეობა ჰეტერობა-

დიტისის გვარიდან ეს სახეობა მოპოვებულ იქნა ხემცენარეთა რიზოსფეროში, ნახერხში, მოჭრილ კუნძში. ხოჭო-მარტორქის სხეულში მრავლად იქნა მოპოვებული ნემატოდის ლატენტური ფორმები, რომელთა კულტივირებამ და პრეპარატის მიკროსკოპულმა შესწავლამ დაგვანახა, რომ ისინი მიეკუთვნებიან პოინარის მიერ აღწერილი ახალი ოჯახის Heterorhabditidae-ს, გვარის Heterorhabditis-ს. შემდგომმა გამოკვლევამ გვიჩვენა, რომ ეს არის მეცნიერებისათვის ახალი სახეობა. ის აღწერილ იქნა 1997 წელს (კაკულია, მიქაია, 1997). ჩვენ მიერ აღწერილი ახალი სახეობა Heterorhabditis poinari, მნიშვნელოვნად განსხვავდება პოინარის მიერ აღწერილი სახეობის Heterorhabditis Bacteriophora-საგან როგორც ცალკეული განაზომებით, ისე საერთო სიდიდით; განსხვავებულია დემანის ფორმულის მიხედვითაც. [1]

ყოველივე ზემოთქმულმა მოგვცა საშუალება ჩვენ მიერ მოპოვებული და აღწერილი ფორმა, გამოგვეყო ახალ სახეობად და ნემატოდის ახალ სახეობას პოინარის (Poinari) პატენსაცემად ვუწოდეთ Heterorhabditis poinari. ამ გვარისათვის ბოლო დრომდე ცნობილი იყო მხოლოდ ერთი სახეობა Heterorhabditis bacteriophora, ეს არის ჩხირისებური ბაქტერიის ინოკულატორი მწერის სხეულში, რის შედეგად ვითარდება სეპტიცემია და მწერი იღუპება. როგორც ლაბორატორიულ, ისევე საველე პირობებში ჩატარებული სპეციალური დაკვირვებებიდან გამომდინარე ვასკენით, რომ ეს სახეობა ენტომოპათოგენურია და ის შეიძლება გამოყენებულ იქნას მანე მწერების წინააღმდეგ საბრძოლველად. [2]

ჩატარებული იყო ენტომოპათოგენური ნემატოდის Heterorhabditis poinari-ს ზემოქმედების შესწავლა ამიერკავკასიის ხოჭო-მარტორქაზე, როგორც ლაბორატორიულ, ასევე საველე პირობებში [3].

ლაბორატორიულ პირობებში კიუვეტზე (ზომით 43x38 სმ) დაფენილ საშრობ ქაღალდზე დასმული იყო 35 ეგზემპლარი მეოთხე ხნოვანების მარტორქის მატლი. მატლების საკვებად და თავშესაფარად საშრობ ქაღალდზე, პრეპარატის გამოშრობის თავიდან აცილების მიზნით, დავაფინეთ ნახერხის თხელი ფენა. საკონტროლოდ გამზადებულ კიუვეტზე დასმული იქნა მე-4 ხნოვანების ხოჭო-მარტორქის 27 ეგზემპლარი და აქაც, ისევე

როგორც საცდელ კიუვეტზე, საკონტროლო კიუვეტზე დავაფინეთ ნახერხის თხელი ფენა. საცდელ კიუვეტზე დასმულ მატლებს მოვასხურეთ *Heterorhabditis poinari*-ს ნემატოდებიანი ხსნარი სადაც 1 მლ-ში გამოსაცდელი ნემატოდების 300 ეგზემპლარი იყო. საკონტროლო კიუვეტზე მოვასხურეთ ჩვეულებრივი წყალი.

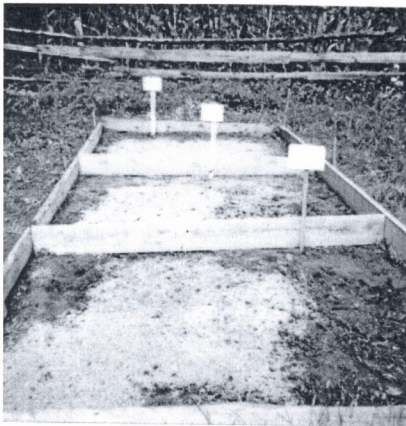
პირველ დღეს ორივე კიუვეტზე ყველა მატლი ცოცხალი იყო. 48 საათის შემდეგ საცდელ კიუვეტზე დახოცილი აღმოჩნდა ხოჭო-მარტორქის 32 ეგზემპლარი. საკონტროლოზე ყველა მატლი ცოცხალი იყო, მეოთხე დღეს საცდელ კიუვეტზე კიდევ ერთი მატლი მოკვდა. ამრიგად საცდელ კიუვეტზე სულ დაიხოცა 33 მატლი, რაც შეადგენს ექსპერიმენტში გამოყენებული მატლების 94,28%-ს. ეს მონაცემები კიდევ ერთხელ მოწმობს *Heterorhabditis*-ის ეფექტურობას მაღალი კონცენტრაციის სუსპენზიის გამოყენების დროს ხოჭო-მარტორქის მატლების წინააღმდეგ.

გარდა ამისა, ჩვენ გამოვცადეთ ენტომოპათოგენური ნემატოდას *Heterorhabditis poinari*-ს მოქმედება ხოჭო-მარტორქაზე საველე პირობებში, წინასწარ მოპოვებულ იქნა ხოჭო-მარტორქის მესამე და მეოთხე ხნოვანების მატლები. სურ. 1. საცდელ ნაკვეთზე ავიღეთ 3 წერტილი სადაც ჩასმული იყო 70-70-60 ხოჭოს მატლი სურ. 2. მომზადებული იყო *Heterorhabditis*-ის ორი სამუშაო სითხე ცალცალკე. პირველი სამუშაო სითხის 1 მლ ხსნარი შეიცავდა 270 ნემატოდას. მეორე სამუშაო სითხე შეიცავდა 1 მლ-ში 225 ნემატოდას. ორივე საცდელ ნაკვეთზე *Heterorhabditis*-ით შესხურებისას ექსპერიმენტში დახარჯული იქნა ორ-ორი ლიტრი სამუშაო სითხე, ხოლო საკონტროლო ნაკვეთზე, სადაც ჩასმული იყო სულ 60 მატლი; დავხარჯეთ ასევე 2 ლიტრი ჩვეულებრივი წყალი. ხოჭო-მარტორქის მატლების ჩასმისა და მათზე პრეპარატის მოსხურების შემდეგ, ნაკვეთზე ხოჭოს მატლების კვებისათვის და პრეპარატის გაშრობის საწინააღმდეგოდ მოფენილი იყო ნახერხის თხელი ფენა [5].

ექსპერიმენტში დაღუპული მატლების აღრიცხვამ შემდეგი სურათი მოგვცა (ცხრილი 1).



სურ. 1. მარტორქის ბოლო ხნოვანების საექსპერიმენტოდ ჩასმული მატლები.



სურ. 2. საექსპერიმენტო და საკონტროლოდ გაყოფილი ნაკვეთები.

დახოცილი მატლების რაოდენობა

ნაკვეთები	დღეები				
	18 აგვ. (მე-4 დღე)	22 აგვ. (მე-8 დღე)	27 აგვ. (მე-14 დღე)	31 აგვ. (მე-17 დღე)	სულ დახოცილია
Heterorhabditis-იანი	11	15	17	18	61 ც. (87,14%)
Heterorhabditis-იანი	6	9	12	12	39 ც. (55,55%)
საკონტროლო	—	—	1	—	1 ც. (16,66%)

ყოველი საცდელი ნაკვეთიდან აღებული დახოცილი ხოჭოს მატლებს ვისინჯავდით ცალ-ცალკე, Heterorhabditis-ზე აღმოჩნდა, რომ ყველა დახოცილი მატლი დაინვაზირებული იყო Heterorhabditis poinari-ს ლარვებით. თუ მატლი რამდენიმე დღის მკვდარი და გახრწნილი იყო, მატლის სხეული გავსებული იყო Heterorhabditis-ის სქესმწიფე და ლარვული ფორმებით. საკონტროლო ნაკვეთზე ერთადერთი მკვდარი მატლის გაკვეთისას მასში აღმოჩნდა მხოლოდ დიპლოგასტერიდები და რაბდიტიდების ერთეული ლარვები და სქესმწიფე ფორმები. ამრიგად, აქ ენტომოპათოგენური ნემატოდების მოქმედება გამორიცხული იყო. დასაშვებია, რომ საკონტროლო ნაკვეთზე ნანახი ის ერთადერთი მატლი დაზიანდა მოპოვებისას, ან ჩასმის დროს, შემდეგ კი მასში შეაღწიეს საპრობიონტულმა ნემატოდებმა.

პირველი სამუშაო სუსპენზიის მოქმედების ყველაზე მაღალი ეფექტი ექსპერიმენტიდან მე-17 დღეს იქნა აღნიშნული (დაიხოცა 18 მატლი). უნდა ვიგულისხმოთ, რომ დარჩენილი მატლები (9 მატლი) არ დაინვაზირდნენ Heterorhabditis-ის ლარვებით და ერთი კვირის შემდეგ ისინი სიცოცხლისუნარიანები იყვნენ. ამრიგად, Heterorhabditis-ის ეფექტი საველე პირობებში უფრო დაბალი იყო და შეადგენდა ორივე სამუშაო სითხის გამოყენების შემთხვევაში 87,14% და 55,55%-ს.

ჩვენ გამოვცადეთ ბიოპრეპარატის (Heterorhabditis-ის) მოქმედება მარტორქის მატლზე ლაბორატორიულ პირობებში და მიღებული გვაქვს მაღალი შედეგი (დაიხოცა მატლების 89-92%), რაც მიუთითებს Heterorhabditis-ის მოქმედების ეფექტურობაზე, ნემატოდის ეს

სახეობა ლაბორატორიაში უფრო მაღალ ეფექტს იძლევა, ვიდრე საველე პირობებში. ინსექტიციდებთან შედარებით *Heterorhabditis*-ის როგორც ბიოპრეპარატის ეფექტი უფრო მაღალია, ეკოლოგიურად სუფთაა და ეკონომიურად გამართლებული [4].

ამრიგად, ლაბორატორიულ და საველე პირობებში ჩატარებულ ცდებით ნაჩვენებია იყო, რომ *Heterorhabditis poinari*-საგან დამზადებულ ბიოპრეპარატი დიდი ეფექტურობით გამოირჩევა და პერსპექტიულია მანვე მწერების წინააღმდეგ ბრძოლის ბიოლოგიური მეთოდისათვის.

ლიტერატურა

1. კაკულია გ., მიქაია ნ. საქართველოს მეცნ. აკადემიის მოამბე, 1997, 3.
2. მიქაია ნ. საქართველოს მეცნ. აკად. მოამბე, 1998, 1.
3. მიქაია ნ. ი. ჯავახიშვილის სახელობის თსუ-ს სოხუმის ფილიალის მოამბე, 1998, 1.
4. *Блинова С. А.* Энтомопатогенные нематоды-паразиты вредители леса. М., "Наука", 1982.
5. *Веремчук Г. В.* Тезисы докл. 8-го Международного конгресса. М., 1975.

TESTING OF BIOPREPARATION *HETERORHABDITIS POINARI* IN LABORATORY AND FIELD CONDITIONS

N. Mikaiia

Institute of Zoology, Georgian Academy of Sciences

SUMMARY

We have studied a biopreparation *Heterorhabditis poinari* and its testing was conducted in laboratory and field conditions. Experiments conducted in laboratory conditions resulted in high indices -92%. Experiments carried out in laboratory conditions proved that high indices were obtained at the application of suspension with high concentration of nematodes. Experiments were conducted in field conditions as well. The results of field experiments are also significant and amount to 87.14 %. Experiments have shown that this species of *Heterorhabditis poinari* is an entomopathogenic nematode and is promising one as biological means in the struggle against *Scarabaeidae* beetles.

პათოგენური მოკროორგანიზმების ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის ცვალებადობის დონის შესწავლა

მ. მიქელაძე, დ. ჩიკვილაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მიკრობიოლოგიის, ვირუსოლოგიის და იმუნოლოგიის კათედრა

მიღებულია 5.02.2001

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა უახლესი ანტიმიკრობული პრეპარატების მიმართ სვადასხვა სახეობის მიკროორგანიზმების რეზისტენტობის ზრდის ტენდენციის შესწავლა.

10 წლის პერიოდში (1988-1998 წწ.) პერმანენტულად იქნა შესწავლილი ქ. თბილისის ქირურგიული პროფილის კლინიკების მიკრობული პეიზაჟი და პათოგენური მიკროფლორის ანტიბიოტიკორეზისტენტობის დონის ზრდა ქიმიოთერაპიის მიღწევების უახლეს წარმომადგენელთა შორის აუგმენტინი, უნაზინი, ციპროფლოქსაცინი, ტიენამი, III და IV თაობის ცეფალოსპორინები, რაც ალბად განპირობებულია ამ პრეპარატების ფართო და არამიზნობრივი გამოყენებით.

საკვანძო სიტყვებ: ანტიბიოტიკი, რეზისტენტობა, პოლირეზისტენტული შტამი, სერიული განზავება, მუტაცია, β-ლაქტამაზა

ბოლო წლების მონაცემებით [1, 2, 3, 5] ქირურგიული პროფილის საავადმყოფოებიდან გამოყოფილი მიკრობული პეიზაჟის ანტიბიოტიკორეზისტენტობის სურათი საკმაოდ მაღალია, არა მარტო ტრადიციულად ხმარებადი და სარეზერვო ანტიბიოტიკების მიმართ, არამედ ქიმიოთერაპიული წარმოების უახლესი პროდუქციის მიმართაც სწრაფი ტემპით იზრდება რეზისტენტობის მაჩვენებლები.

გენეტიკური თვალსაზრისით შექმნილი რეზისტენტობის კულურ-ბიოლოგიურ საფუძველს წარმოადგენს ბაქტერიების საკუთარი ღნმ-ის მუტაციის ან სხვა ღნმ-ის ინტეგრაცია საკუთარში. რეზისტენტობის ეს უკანასკნელი გზა წარმოადგენს ძირითად პრობლემას დღევანდელ მედიცინაში, რადგან იგი ეხება ბაქტერიათათითქმის ყველა სახეობას [6].

ჩვენს მიერ კონკრეტულ შემთხვევაში შერჩეულ იქნა ისეთი ანტიბიოტიკები, რომლებიც თბილისის კლინიკებში ძირითადად ბოლო ათწლეულში დამკვიდრდა, ხოლო უკანასკნელ წლებში კი განსაკუთრებით ფართო მასშტაბით ჩაერთო გამოყენებად ქიმიოთერაპიულ საშუალებებში.

საქართველოში ამ მიმართულებით გამოკვლევები ნაკლებადაა ჩატარებული. მოცემული ფაქტორები დაედო საფუძველად *in vitro* შეგვესწავლა თანამედროვე და მათ შორის სინთეზური ანტიბიოტიკების გავლენა ქირურგიული პროფილის კლინიკებიდან გამოყოფილ აერობულ მიკროორგანიზმებზე.

მასალა და მეთოდები

1988-1998 წლებში შესწავლილი იქნა ქ. თბილისის 1686 ავადმყოფი, მიკრობი ამოეთესა 1358 (80,5%) პაციენტს, მიკრობული ზრდა არ აღინიშნებოდა 328 (19,5%) შემთხვევაში.

პათოლოგიური მასალა გამოყოფილ იქნა სასუნთქი და საშარდე გზებიდან, სისხლიდან, ლიქვორიდან, ქირურგიული, ცეცხლნასროლი და დამწვრობით მიყენებული ჭრილობებიდან. შესწავლილი პათოლოგიური მასალიდან გამოყოფილი იქნა 2453 შტამი.

მიკრობთა იდენტიფიკაცია და მათი ბიოლოგიური თვისებების შესწავლა ხდებოდა კლასიკური ბაქტერიოლოგიური მეთოდებით [4].

გამოყოფილი შტამების ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის შესწავლა ხდებოდა სერიული განზავების მეთოდით მყარ საკვებ აგარზე ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ მოწოდებული პროგრამა WHONET-ის (1998 წ.) რეკომენდაციებით. გამოყენებულ იქნა შემდეგი ანტიბიოტიკები: კომბინირებული პრეპარატებიდან

ამპიცილინისა და სულბაქტამის (უნაზინი), ამოქსაცილინისა და კლაუულანის მკავეის (აუგმენტინი) კომბინაციები 0,5; 1; 2 მკგმლ-ში განზავებით. მე-3 თაობის ცეფალსპორინებიდან – ცეფოპერაზონი (ცეფოზიდი), ცეფტრიაქციონი (როცეფინი), ცეფტაზიდიმი (ფორტუმი) – განზავებით 4; 8; 16 მკგმლ. კარბაპენემების ჯგუფის ინტიბიოტიკებიდან იმიპენემ ცილასტატინი (ტიენამი) ფტორქინოლონიდან-ციპროფლოქსაცინი განზავებით 4; 8; 12 მკგმლ.

24-საათიანი აგარიანი კულტურიდან მზადდებოდა ბულიონის სუსპენზია. თერმოსტატში 37 °C ტემპერატურაზე 3 სთ ინკუბაციის შემდეგ ითესებოდა სხვადასხვა განზავების მქონე ანტიბიოტიკების შემცველ ნიადაგზე 0,1-0,2 მმ-იანი მარყუქით. ინკუბაცია 18-24 სთ თერმოსტატში 37 °C. მინიმალურ ბაქტერიოციდულ კონცენტრაციად ითვლებოდა ის განზავება, სადაც მიკრობული ზრდა არ შეინიშნებოდა.

ყველა ექსპერიმენტში გამოიყენებოდა შემდეგი საკონტროლო შტამები: *E.coli* ATCC25922, *P. aeruginosa* ATCC27853, *S. aureus* 2913.

შედეგები და მათი განხილვა

1988-1998 წლებში ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა ქ. თბილისის სხვადასხვა კლინიკებში 1686 ავადმყოფი და გამოყოფილ იქნა 2453 სხვადასხვა სახეობის მიკრობული აგენტი. კვლევის პერიოდი ჩვენს მიერ პირობითად გაყოფილი იქნა ორ ნაწილად და ჩატარებულ იქნა მათი შედარებითი ანალიზი. მონაცემები მოყვანილია ცხრილში.

როგორც ცხრილიდან ჩანს, ყველა ანტიბიოტიკის მიმართ შეინიშნება რეზისტენტობის შესამჩნევი ზრდა, რომელიც მერყეობს 0-დან 100%-მდე. კერძოდ, თუ 1988-1992 წლებში აუგმენტინის მიმართ რეზისტენტული შტამების რაოდენობა მერყეობს 7,6%-88,8%-ის ფარგლებში, უკვე 1993-1998 წწ-ში ეს მაჩვენებელი გაუტოლდა 8,4-100%-ს. მეორე სითეზური ანტიბიოტიკის უნაზინის შემთხვევაში ასეთი სურათი მივიღეთ: 1998-1992 წლებში 5,8-90,4%; 1993-1998 წწ-ში 8,4-100%.

მე-3 თაობის ცეფალსპორინებშიც წლების მიხედვით ანტიბიოტიკების რეზისტენტობის ზრდა შეინიშნება და იგი მერყეობს ცეფალობიდისთვის: 1988-1992 წწ-ში 6,4-85,7%-ის ფარგლებში, ხოლო

1993-1998 წწ-ში 10,4-100%-ს მიაღწია; როცეფინისთვის შესაბამისად 2,5-71,4%-ია 10,4-100%-ის ფარგლებში.

ფორტუმისათვის ეს მაჩვენებელი ასეთია: 1,2-70%; და 10-100%.

ცეფალოსპორინების მე-4 თაობის წარმომადგენელი მაქსიპინი (ცეფეპიმი) სხვა ანტიბიოტიკებთან შედარებით უფრო გვიან იქნა კლინიკებში გამოყენებული, ამიტომ მისი რეზისტენტობის პროცენტული მაჩვენებელი 41,6%-ს არ აღემატება, თუმცა აქაც შეიმჩნევა ბოლო ერთი წლის განმავლობაში რეზისტენტობის მკვეთრი ზრდა. რაც შეეხება კარბაპენემის ჯგუფის ყველაზე უფრო ხშირად ხმარებად ანტიბიოტიკს – ტიენამს, თუ მისი ქ. თბილისის კლინიკებში დანერგვის პირველ პერიოდში ძნელად თუ მოიძებნებოდა შტამები, რომლებიც რეზისტენტული იყვნენ ამ ანტიბიოტიკის მიმართ, უკვე 1988-1992 წწ-ში რეზისტენტობა პრევალირებდა და *P.aeruginosa* შტამისათვის მიაღწია 38,9%-ს, ხოლო საერთო შესწავლილი მიკრობებისთვის მერყეობს 0-42,8%-ის ფარგლებში.

β-ლაქტამაზური ანტიბიოტიკების მსგავსად არასახარბიელო მდგომარეობა დაფიქსირდა ასევე შედარებით ახალი ჯგუფის – ფტორქინოლონების წარმომადგენლებში, კერძოდ ციპროფლოქსაცინში.

თანამედროვე კლინიკურ პრაქტიკაში ფტორქინოლინების გამოყენების მზარდ მნიშვნელობას განაპირობებს მათი როგორც ფართო ანტიბაქტერიული სპექტრი, ასევე მათდამი რეზისტენტობის გენების არაპლაზმიდური მდებარეობა. მათ სამიზნეს წარმოადგენს ბაქტერიის ფერმენტი დნმ-გირაზა, რაც მხოლოდ ამ ჯგუფისთვისაა დამახასიათებელი და ამიტომ ბაქტერიებში სხვა ანტიბიოტიკებისადმი ჯვარედინი რეზისტენტობა არ ვლინდება. მიუხედავად ამისა, თუკი 1988-1992 წლებში ციპროფლოქსაცინის მიმართ რეზისტენტული შტამების %-ული რაოდენობა მერყეობდა 0%-დან-16,8%-მდე, 1992-1998 წლებში ეს მაჩვენებლები უკვე აღწევდა 0%-დან 33,1%-ს.

ამრიგად დგინდება, რომ მიკროორგანიზმთა ანტიბიოტიკორეზისტენტობის დონის ინტენსიური ზრდა მყარად შეინიშნება ქიმიოთერაპიის მიღწევების უახლეს წარმომადგენელთა შორის, რაც ალბათ განპირობებულია ამ პრეპარატების ფართო და არამიზნობრივი გამოყენებით.

გამოყოფილი შტამების ანტიბიოტიკორეზისტენტობის პროცენტული მაჩვენებლები

მიკრობის სახეობა	1988-1992 წლები										1993-1998 წლები							
	მიკრობების აბსოლუტური რაოდენობა	აუგმენტინი 0,5:1,2; მკგ/მლ	უნაზინი 0,5:1,2; მკგ/მლ	ცეფოტანი 4:8;16 მკგ/მლ	როცეფინი 4,8,16 მკგ/მლ	ფორტუმი 4:8;16 მკგ/მლ	მაქსიბანი 4,8,16 მკგ/მლ	ტიენამი 4:8;12 მკგ/მლ	ციბროფლოქსაცინი 0,5:1,2; მკგ/მლ	მიკრობების აბსოლუტური რაოდენობა	აუგმენტინი 0,5:1,2; მკგ/მლ	უნაზინი 0,5:1,2; მკგ/მლ	ცეფოტანი 4,8,16 მკგ/მლ	როცეფინი 4,8,16 მკგ/მლ	ფორტუმი 4,8,16 მკგ/მლ	მაქსიბანი 4,8,16 მკგ/მლ	ტიენამი 4:8;12 მკგ/მლ	ციბროფლოქსაცინი 0,5:1,2; მკგ/მლ
S. aureus	298	32,8	23,8	54,4	54,4	45,3	-	9,7	1,3	244	34,8	26,8	57,7	58,1	45,3	28,2	21,3	26,6
S. epidemidis	78	7,6	5,8	0,4	2,5	1,2	-	0	0	59	8,4	8,4	10,4	10,4	1,6	0	0	0
S. pyogenes	20	25	20	15	20	10	-	0	15	22	27,1	38,8	22,7	22,7	13,6	0	0	31,8
P. aeruginosa	260	100	100	33,1	39,6	37,6	-	10	12,5	375	100	100	61,6	66,6	53,3	41,6	38,9	32,8
P. vulgaris	68	66,1	76,8	39,7	35,2	33,3		11,7	11,7	87	79,3	82,7	62,0	58,6	55,2	41,3	26,4	32,1
P. mirabilis	30	63,3	66,6	53,3	53,3	70		10	13,3	41	82,9	85,3	75,6	63,4	87,8	26,8	26,8	31,7
P. morgani	7	71,4	85,7	85,7	71,4	71,4		0	14,2	4	75	75	100	75	100	25	25	28,5
Enterobacter spp	21	85,7	90,4	52,3	52,3	47,4		9,5	4,7	13	84,6	100	53,8	69,2	76,9	15,3	38,4	23,07
E.coli	172	71,5	84,3	51,7	32,5	26,1		11,04	16,8	184	85,8	82,6	54,3	66,8	67,3	28,2	29,3	33,1
K. pneumoniae	34	85,2	82,3	52,9	58,8	44,1		0	0	42	92,8	100	76,1	64,2	45,2	26,1	28,5	21,4

ლიტერატურა

1. Блатун Л.А., Яковлев В.П., Елажна Л.В. Ж.антибиотикотерапии, 1994, 39, 1, 33-37.
2. Дронова О.М., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Ж. антибиотики и химиотерапия, 1994, 39, 2-3, 41-44.
3. Сидоренко С.В. и др. Ж. антибиотики и химиотерапия, 1994, 39, 11, 10-20.
4. *Manual of microbiology*. Lennette E.N., Ballens A., Hauster W.J. et al. (Eds.), UTS ED – Washington, Am. Soc. Microbiol., 1985, 509-521.
5. *Murray B.E., Moellering R.C.* In: Patterns and Mechanisms of Antibiotic Resistance. Med. Clin. North Am., 1978, 62, 899-919.
6. *Neu H.C.* Am. J. Med., 1984, 78, 11-23.

INVESTIGATION OF THE ANTIBIOTIC-RESISTANCE ALTERATION RATE IN THE PATHOGENIC MICROORGANISMS

M. Mikeladze, D. Chikviladze

Department of Microbiology, Virology and Immunology, Tbilisi State Medical University

SUMMARY

The aim of present work was assessment of increasing resistance trends in the microorganisms of different species against the new antimicrobial preparations.

In the 10 years' period (1988-1998) permanent investigation of the microbial landscape in the Tbilisi surgical clinics and antibiotic-resistance elevation rate in the pathogenic microflora against the newest chemiotherapeutic substances (Augmentin, Unazin, Cyprofloxacin, Tyenam, Cephalosporins of III and IV generations) has been evaluated. Rise of the microorganisms' resistance should be due to wide and often senseless application of these preparations.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.

Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

სხვადასხვა ჯგუფის

გრამ-უარყოფითი კლინიკური მიკრობული შტამების

ბიოლოგიური თავისებურებების დახასიათება

მ. მიქელაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მიკრობიოლოგიის, ვირუსოლოგიის და იმუნოლოგიის კათედრა

მიღებულია 7.02.2001

კვლევის მიზანს შეადგენდა ჰოსპიტალური გრამ-უარყოფითი შტამების რეკონალური თავისებურებების შესწავლა. ჩვენს მიერ შესწავლილი გრამ-უარყოფითი შტამები გამოირჩეოდნენ პათოგენობის მაღალი მაჩვენებლებით, მაღალი ჰემოლიზური და β-ლაქტამური თვისებებით.

საკვანძო სიტყვები: ჰოსპიტალური შტამი, β-ლაქტამაზა, ჰემოლიზი, პათოგენური, ფერმენტაცია

საავადმყოფოსშიდა ინფექციების პრობლემამ ბოლო წლებში შეიძინა განსაკუთრებით დიდი მნიშვნელობა მსოფლიოს თითქმის ყველა ქვეყნისათვის. ე.წ. ჰოსპიტალური ინფექციების სწრაფი ტემპით ზრდა სერიოზულ კლინიკურ და ეპიდემიოლოგიურ პრობლემას წარმოადგენს საქართველოს სხვადასხვა სტაციონარისათვისაც [4, 5].

ბოლო წლებში ჰოსპიტალურ ინფექციათა შორის აღინიშნება ჩირქოვან-სეპტიური ინფექციების ზრდა პირობით-პათოგენური ბაქტერიების ხარჯზე, რაც გამოწვეულია როგორც სანიტარულ-ჰიგიენური და ეპიდემიის საწინაამდგომო რეჟიმის დარღვევით, ისე ჰოსპიტალური მაღალვირულენტული შტამების მნიშვნელოვანი

ცირკულაციით [3]. ამ მიზნით საჭიროდ ჩავთვალეთ შეგვესწავლა სხვადასხვა სტაციონარიდან გამოყოფილი გრამ-უარყოფითი ჰოსპიტალური შტამების მიკრობიოლოგიური თვისებები.

მასალა და მეთოდები

შესწავლილ იქნა 1988-1998 წლებში ქ. თბილისის ქირურგიული პროფილის კლინიკებიდან გამოყოფილი 1477 გრამ-უარყოფილი შტამი.

მიკრობთა ინდენტიფიკაცია და მათი ბიოლოგიური თვისებების შესწავლა ხდებოდა კლასიკური ბაქტერიოლოგიური მეთოდებით [1, 2, 6]. გამოყოფილი გრამ-უარყოფითი შტამების ბიოტიპირებისათვის ჩვენს მიერ გამოყენებულ იქნა “СИБ” (საინდენტიფიკაციო ქაღალდების სისტემა) და ავტომატიზებული სისტემები.

შედეგები და მათი განხილვა

ჩირქოვან-სეპტიური დაავადებების დროს პათოლოგიური მასალის გამოკვლევის შედეგად 2453 შტამიდან 1477, ანუ $60,2 \pm 0,99\%$, გრამ-უარყოფითი შტამი აღმოჩნდა.

კვლევის პერიოდში სულ გამოყოფილი პროტეუსის 237 შტამიდან 173 შტამი, ანუ გამოყოფილი პროტეუსის $72,99 \pm 2,88\%$ მეორადი გართულებების გამოწვევი აღმოჩნდა.

პროტეუსის გვარის მიკროორგანიზმების ბიოლოგიური თვისებების შესწავლისას (ცხრილი 1) აღმოჩნდა, რომ გამოკვლეული მიკრობების მხოლოდ $4,64 \pm 1,37\%$ -ს შეუძლია ინდოლის წარმოქმნა, ლიზინის პროდუქციის უნარი არ აღმოაჩნდა არც ერთ მიკრობს, მეთილის წითელთან რეაქციას იძლეოდა *Proteus spp.*-ს 100%-ი, ფოგე-პროსკაურის რეაქცია დადებითი აღმოაჩნდა შესწავლილ მიკრობთა $27,85 \pm 2,91\%$ -ს, H_2S -ის და ურეაზას პროდუქციის უნარი აღმოაჩნდა შესწავლილი შტამების 100%-ს, ასევე ყველა წარმომადგენელი მოძრავი იყო. სხვა ენტერობაქტერიებთან შედარებით პროტეუსის გვარის მიკრობები ნახშირწყლების მცირე ფერმენტაციით ხა-

წყლების მაღალი ფერმენტაციის უნარით, კერძოდ, ყველა წყარო-
 მომადგენელი ახდენდა გლუკოზას, ლაქტოზას და მანიტის ფერმენ-
 ტაციას. საქაროზას ფერმენტაციას შესწავლილი შტამების
 $57,02 \pm 2,62\%$ აწარმოებდა. ყველა შტამი იყო მოძრავი და
 წარმოქმნიდა ინდოლს. შესწავლილი E.coli-ის $97,19 \pm 0,88\%$ ჰქონდა
 მეთილენის წითელთან დადებითი რეაქცია ლიზინ-დეკარბოქსილაზას
 აპროდუცირებდა შესწავლილი შტამების $34,55 \pm 2,52\%$. ფოგეპრო-
 სკაურის რეაქცია და ციტრატის უტილიზაცია დადებითი აღმოჩნდა
 E.coli-ის $6,46 \pm 1,3\%$ -სა და $9,27 \pm 1,54\%$ -ში, H_2S -ის წარმოქმნა და
 ურეაზას პროდუქცია არ აღინიშნებოდა არც ერთ შტამში. ნაწლავის
 ჩხირების $84,27 \pm 1,93\%$ -ს ჰქონდა β -ლაქტამაზის სინთეზის უნარი.
 შესწავლილი E.coli-ის ჰოსპიტალური შტამების $88,52 \pm 2,2\%$ -ს
 აღმოაჩნდა ჰემოლიზის უნარი.

კვლევის პერიოდში შესწავლილი იქნა კვებსიელების 76 შტამი,
 რომელთა $28,94 \pm 5,52\%$ აღმოჩნდა საავადმყოფოსშიდა გართულებების
 გამომწვევი. მათი ბიოლოგიური თვისებების შესწავლის
 შედეგად ვნახეთ, რომ გამოკვლეული შტამების ყველა წარ-
 მომადგენელი ახდენდა ნახშირწყლების ფერმენტაციას, ფოგე-
 პროსკაურის რეაქცია დადებითი აღმოჩნდა შესწავლილი შტამების
 $98,68 \pm 1,31\%$ -ის შემთხვევაში, ციტრატის უტილიზაცია შეეძლო
 კვებსიელების შტამების $97,37 \pm 1,84\%$ -ს, ურეაზასა და ლიზინის
 პროდუქციას ახდენდა შტამების, შესაბამისად, 100% და $98,68 \pm 1,31\%$.
 კვებსიელების არც ერთი წარმომადგენელი არ წარმოქმნიდა
 ინდოლს და H_2S -ს, არ მოძრაობდა და მეთილის წითელთან რეაქცია
 იყო უარყოფითი. β -ლაქტამაზას სინთეზის უნარი აღმოაჩნდა
 კვებსიელების $61,64 \pm 5,58\%$ -ს.

ჩირქოვან-სეპტიკური გართულებების დროს პათოლოგიური მა-
 სალის გამოკვლევის შედეგად სულ გამოყოფილი 2453 შტამიდან 635
 შტამი ანუ საერთოდ შესწავლილი კულტურების $25,88 \pm 0,88\%$,
 P.aeruginosa-ს სახეობას მიეკუთვნებოდა, ხოლო, ჩირქმბადი ლურჯ-
 მწვანე ჩხირების გამოყოფილი კულტურების $74,8 \pm 1,72\%$ (475) კი
 აღმოჩნდა ჰოსპიტალური გართულებების გამომწვევი და,
 ძირითადად, ავადმყოფის კლინიკაში მოხვედრიდან 48 საათის

შემდეგ და მეორადი გართულებების პროცესში იქნა გამოყოფილი. გამოყოფილი შტამების დიფერენციაცია ხდებოდა ბიოლოგიური თვისებების მიხედვით (ცხრილი 2). ჩირქმბარდი ლურჯ-მწვანე ჩხირების ყველა გამოყოფილი შტამი იყო მოძრავი და იზრდებოდა 42°C-ზე. ისინი იყენენ კატალაზა – დადებითები, არ წარმოქმნიდნენ ლეციტინაზას, ინდოლს და გოგირდწყალბადს, შესწავლილი შტამები არ აფერმენტირებდნენ ლაქტოზას და მალტოზას, არ შლიდნენ ლიზინს და ფენილალანინს. შესწავლილი ლურჯ-მწვანე ჩხირების 82,68 ± 1,5% ახდენდა ერთროციტების ჰემოლიზს. შტამების 84,57 ± 1,43% შლიდა ქსილოზას, ხოლო 85,67 ± 1,4% კი გალაქტოზას და ციტრატს. შესწავლილი შტამების 93,23 ± 0,99 % წარმოქმნიდა ჩირქმბადი ლურჯ-მწვანე წყალში ხსნად პიგმენტს. β-ლაქტამაზური აქტიობა აღმოაჩნდა შესწავლილი შტამების 87,56 ± 1,31%-ს, ხოლო ჩირქმბადი ლურჯ-მწვანე ჩხირების ჰოსპიტალურ შტამებში საგრძობლად იმატა ამ მაჩვენებელმა და 475 შტამიდან 469 შტამი ანუ 98,74 ± 0,51%-ს აღმოაჩნდა ამ ფერმენტის სინთეზის უნარი.

ცხრილი 2

P. aeruginosa-ს ბიოქიმიური თვისებები

გვარი	P. aeruginosa
ჰემოლიზი	82,68 ± 1,5%
ციტრატი	85,67 ± 1,4%
მოძრაობა	100%
ლაქტოზა	-
მალტოზა	-
ქსილოზა	84,57% ± 1,43%
გალაქტოზა	85,67 ± 1,4%
H ₂ S-ის წარმოქმნა	-
ინდოლი	-
ლიზინი	-
კატალაზა	100%
ლეციტინაზა	-
ფენილალანინი	-
ზრდა 42°C -ზე	100%
პიგმენტი	93,23 ± 0,99%

ამრიგად, ჩვენი რეგიონის გრამ-უარყოფითი ჰოსპიტალური შტამებისათვის დამახასიათებელია პათოგენური თვისებების მკვეთრად გამოხატული უნარი, კერძოდ, მაღალი ჰემოლიზური და β -ლაქტამაზური აქტიობა.

ლიტერატურა

1. *Беляков В.Д., Рятис Л.А., Илюхик В.И.* Псевдомонады и псевдомонозы. М., Медицина, 1990, с 223.
2. *Биргер М.О.* Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. М., Медицина, 1982, с 46.
3. *Внутрибольничные инфекции.* Под ред. В.П. Венцела. М, Медицина, 1989, с.655.
4. *Профилактика внутрибольничных инфекции.* Под. ред. Е.П. Ковалевой, Н.А. Семиной. М., 1993, с. 223.
5. *Чиквиладзе Д.П.* Сравнительная характеристика этиологической структуры, эпидемиологических особенностей и методов эпиднадзора и контроля госпитальной инфекции. Докторская дисс., Тбилиси, 1998 г.
6. *Lenntte E.B., Ballons A., Hauster W.* Manual of Clinical Mycrobiology. Washington, Am. Soc. Microbiol. 1985, 509-521.

BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE GRAM-NEGATIVE CLINICAL MICROBIAL STRAINS OF DIFFERENT GROUPS

M. Mikeladze

Department of Microbiology, Virology and Immunology, Tbilisi State Medical University

SUMMARY

Investigation of regional characteristics of the gram-negative microbial hospital strains has shown that the gram-negative strains are highly pathogenic, with high capacity for hemolysis and characterized with β -lactamic properties.

ჰოსპიტალური ინფექციების გამომწვევი პოლირეზისტენტული შტამების პლაზმიდური ანალიზი

მ. მიქელაძე, დ. ჩიკვილაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მიკრობიო-
ლოგიის, ვირუსოლოგიისა და იმუნოლოგიის კათედრა

მიღებულია 15.01.2001

კვლევის მიზანს წარმოადგენს ქ. თბილისის ქირურგიული პროფილის კლინიკებიდან გამოყოფილ ჰოსპიტალურ შტამებში ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის მადეტერმინირებელი R-პლაზმიდების შესწავლა.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ სხვადასხვა დროს გამოყოფილი შტამები შეიძლება შეიცავდნენ ერთნაირი მოლეკულური მასების მქონე R-პლაზმიდებს და, შესაბამისად, ერთნაირ ფენოტიპურ ნიშნებსაც. გარდა ამისა, ისინი მიეკუთვნება შეუთავსებლობის იმ ჯგუფებს, რომლებიც გამოირჩევა მასპინძელი მიკრობების ფართო წრით.

საკვანძო სიტყვები: ჰოსპიტალური შტამები, პოლირეზისტენტული შტამები, R-პლაზმიდები, კონიუგაციური და არაკონიუგაციური პლაზმიდები, ელიმინაცია, შეუთავსებლობის ჯგუფები.

ჰოსპიტალური ინფექციების გამომწვევი შტამები მიკრობთა იმ სახეობებს მიეკუთვნება, რომლებიც სწრაფად იძენენ რეზისტენტობას არა მარტო ხშირად ხმარებული ანტიბიოტიკების მიმართ, არამედ ისინი სწრაფად ხდებიან პოლირეზისტენტულნი კლინიკებში ახლად დამკვიდრებული ანტიბიოტიკების მიმართაც [1, 4].

გენეტიკური თვალსაზრისით რეზისტენტობის ჩამოყალიბების სამი ძირითადი მექანიზმი: ქრომოსომული, პლაზმიდური და დაკავ-

შირებული შეღწევადობასთან. ჰოსპიტალური შტამების მრავლობით-რეზისტენტობის ჩამოყალიბებაში ძირითად პრობლემას პლაზმიდური მექანიზმი წარმოადგენს, რადგან ეს ეხება ბაქტერიათა თითქმის ყველა სახეობას [7, 8].

პათოგენურ ჰოსპიტალურ შტამებს შორის ანტიბიოტიკების მიმართ მრავლობითრეზისტენტობის მკვეთრი ზრდა განპირობებულია წამლეული პრეპარატებისადმი რეზისტენტობის მადეტერმინირებელი R-პლაზმიდების საკმაოდ მაღალი გავრცელებითა და მიგრაციის უნარით [3].

ნაშრომის მიზანს წარმოადგენს ქ. თბილისის ქირურგიული პროფილის კლინიკებიდან გამოყოფილ ჰოსპიტალურ შტამებში სხვადასხვა ჯგუფის ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის მადეტერმინირებელი კონიუგაციური და არაკონიუგაციური R-პლაზმიდების შესწავლა.

მასალა და მეთოდები

ანტიბიოტიკორეზისტენტობის მადეტერმინირებელი R-პლაზმიდების გავრცელების შესწავლის მიზნით ჩვენ შევარჩიეთ სტაფილოკოკების 24, ჩირქმბადი ლურჯ-მწვანე ჩხირების 26 და პროტეუსის გვარის ბაქტერიების 21 შტამი, რომლებიც 1990-1997 წლებში გამოყოფილ და შესწავლილ იქნა ქირურგიული პროფილის კლინიკებიდან და გამოირჩეოდნენ მაღალი პოლირეზისტენტობით.

კონიუგაციური პლაზმიდების გადატანას და პლაზმიდური ღნმ-ის გამოყოფას ვახდენთ სტანდარტული მეთოდებით [6,7]. პლაზმიდების მოლეკულური მასები ისაზღვრებოდა ცნობილი მარკერებით [8].

შედეგები და მათი განხილვა

აკრიდინის ნარინჯისფერის გამოყენებით მოვახდინეთ სტაფილოკოკების 24 პოლირეზისტენტული შტამების ელიმინაცია რეპლიკების მეთოდით. ელიმინაცია განიცადა შესწავლილი შტამების 97,17%-მა. გამოკვლევამ ამ მიმართულებით დაგვანახა, რომ ოქროსფერი

სტაფილოკოკების R-პლაზმიდებმა გააფართოვა მოქმედების დიაპაზონი და ხშირად ახდენდა ერთდროულად რამოდენიმე ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტობის დეტერმინირებას. ოქროსფერი სტაფილოკოკების 17 შტამიდან გამოყოფილ იქნა პლაზმიდური დნმ, რომელთა მოლეკულური მასები იცვლებოდა 1.8 MD-დან 18.0 MD-მდე, რომლებიც ახდენდნენ სხვადასხვა ჯგუფის ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის დეტერმინირებას (პენიცილინი, ოქსაცლინი, ერთრომიცინი, ქლორამფენიკოლი, ამიკაცინი, ვიბრამიცილი, როცეფინი, კლაფორანი). პლაზმიდები შედარებით დაბალი მოლეკულური მასით ადეტერმინირებენ 1-2 ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტობას, ხოლო მაღალმოლეკულურ-მასიანი პლაზმიდები განაპირობებენ შტამების პოლირეზისტენტობას. ამავე დროს, სხვადასხვა პერიოდში, სხვადასხვა წყაროებიდან გამოყოფილი მიკრობული პლაზმიდები ერთნაირი მოლეკულური მასის და ფენოტოლური ნიშნების მატარებლებიც აღმოჩნდნენ.

ჩირქმბადი ღურჯ-მწვანე ჩხირების პოლირეზისტენტული შტამების R-პლაზმიდების დახასიათებისთვის შესწავლილ იქნა მიკრობის 26 შტამი. დონორი და რეციპიენტი შტამების კონიუგაციის შედეგად დადგინდა, რომ შესწავლილი შტამების 19,2% შეიცავდა რეზისტენტობის R-პლაზმიდას.

შესწავლილ შტამებში აღწერილ იქნა ის პლაზმიდები, რომლებიც ახდენდნენ იმ გენების გადაცემას, რომლებიც იწვევდნენ ამიკაცინის, გენტამიცინის, ვიბრამიცილის, როცეფინის, კლაფორანის, ხინოლისის, კლარიტრომიცინისა და ცეფოზიდის მიმართ რეზისტენტობის დეტერმინირებას. *P.aeruginosa*-ს შესწავლილი კონიუგაციური პლაზმიდები ძირითადად ეკუთვნის შეუთავსებლობის Inc PI ჯგუფს და შეუძლიათ ფართოდ გავრცელება არა მარტო ამ სახეობის, არამედ სხვა სახეობების მიკრობთა შორისაც.

რეზისტენტობა ციპროფლოქსაცინის, პოლიმიქსინის, ხინოლისის, კლარიტრომიცინისა და ცეფალექსინის მიმართ არ კონტროლდება არაქრომოსომული R-ფაქტორით. პროტეუსის 21 შტამის შესწავლისას, 52,4%-მა განიცადა ელიმინაცია. რეზისტენტობის დეტერმინანტების შესწავლა კონიუგაციის მეთოდითაც ხდებოდა. შე-

სწავლილი პლაზმიდები შეიცავენ გენებს, რომლებიც ამიკაციინის, ქლორანფენიკოლის, გენტამიცინის, ვიბრამიცინის და ცეფოპერაზონის მიმართ რეზისტენტობის დეტერმინირებას.

კონიუგაციური პლაზმიდების დახასიათებისას მივედით იმ დასკვნამდე, რომ ისინი ატარებენ რეზისტენტობის დეტერმინირებას ამიკაციინის, ვიბრამიცინის, ცეფოპერაზონისადმი და მიეკუთვნება E.coli-ის პლაზმიდების შეუთავსებლობის I, T, და N ჯგუფებს.

როდესაც მოვახდინეთ პროტეუსის შტამების შეჯვარება ფსედომონების ტესტ-შტამებთან, პროტეუსის შტამებს აღმოაჩნდათ ასევე ჩირქმბადი ლურჯ-მწვანე ჩხირების Inc PI შეუთავსებლობის პლაზმიდებიც, რადგანაც ამ ჯგუფის პლაზმიდებს გააჩნიათ მიგრაციის დიდი დიაპაზონი, ამიტომ შეუძლიათ ჰოსპიტალური შტამების ფორმირებაშიც მიიღონ მონაწილეობა. პროტეუსის შტამებში ამიკაციინის, პენიცილინის, კლავორანის, ხინოლისის, კლარიტრომიცინისა და ერითრომიცინის რეზისტენტობა, როგორც ჩანს არ არის განპირობებული არაქრომოსომული ფაქტორით.

ამრიგად, ქირურგიული პროფილის კლინიკებიდან გამოყოფილი პროტეუსის შტამების R-პლაზმიდები მიეკუთვნებიან აგრეთვე E.coli-ისა და P.aeruginosa-ს შეუთავსებლობის ჯგუფებს და ფართოდ არიან გავრცელებული ჰოსპიტალურ შტამებს შორის.

ცხრილი 1

ჩირქმბადი ლურჯ-მწვანე ჩხირების ჰოსპიტალური შტამების გამოყოფილი პლაზმიდები

პლაზმიდა	ფენოტიპი	შეუთავსებლობის ჯგუფი	მოლეკულური მასა (MD)
pS9	Vbr, Clr, Gmr, Ac, Tra+	Inc PI	240
pS21	Clr, Vbr, Tra+	Inc PI	125
pS33	Clr, Gmr, Acr, Rcr, Tra+	Inc PII	240
pS37	Sm+, Acr, Gmr	Inc PIV	120
pS142	Clr, Vbr, Cmr, Tra+	Inc PIII	285

პროტეუსის შტამებიდან გამოყოფილი პლაზმიდები, რომლებიც მიეკუთვნება E.coli-ის შეუთავსებლობის ჯგუფს

პლაზმიდა	ფენოტიპი	შეუთავსებლობის ჯგუფი	მოლეკულური მასა (MD)
pTK72	Gm ^r , Vb ^r , Tra ⁺	T	39
pI211	Gm ^r , Ac ^r , Tra ⁺	I	45
pI19	Gm ^r , Ac ^r , Tra ⁺	I	45
pMT84	Vb ^r , Sc ^r , Tra ⁺	M	28
pMN53	Ac ^r , Cl ^r , Tra ⁺	N	34
pMT94	Gm, Ac ^r , Vb ^r , Tra ⁺	M	30

ზემოთ განხილული მასალის ანალიზიდან გამომდინარე შეგვიძლია ვთქვათ, რომ წამლეული პრეპარატებისდმი რეზისტენტობის ჩამოყალიბების მადეტერმინირებელი R-პლაზმიდები ფართოდ არიან გავრცელებულნი ქ. თბილისის ქირურგიული პროფილის კლინიკებიდან გამოყოფილ ჰოსპიტალურ შტამებში. ამავე დროს, სხვადასხვა პერიოდში გამოყოფილი შტამები შეიძლება შეიცავდეს ერთნაირი მოლეკულური მასის მქონე იმ R-პლაზმიდებს, რომლებიც ფენოტიპურად ერთნაირი ნიშნების გამოვლენის დეტერმინირებას ახდენენ და “მასპინძელი” მიკრობ-ორგანიზმების ფართო წრით ხასიათდებიან.

ლიტერატურა

1. *Абросимова Н.А., Кушнарева Н.В.* Ж. Антибиотики и химиотерапия, 1994, 1, 38-41.
2. *Бородин А.М., Анисимова Л.А.* Антибиотики, 1984, 9, 678-695.
3. *Габисония Т.Г., Чиракадзе И.Т., Чиквиладзе Д.П. и др.* Известия АН ГССР, Серия биол., 1990, 16, 5, 318-323.
4. *Дьяченко В.Ф., Москаленко В.Ф., Калиниченко Н.Ф. и др.* Ж. микробиол. эпидемиол. и иммунологии, 1999, 3, 82-83.
5. *Поляновский О.Д., Носиков В.В.* Итоги науки и техники. Биологическая химия, ВНИИТИ, 1978, с. 14.
6. *Kado C.I., Liu S.T. J.* Bacteriol., 1981, 145, 3, 1365-1373.
7. *Meyers I., Sanchez D., Elwell L.P. J.* Bacteriol., 1976, 127, 1529-1537.
8. *Neu H.C.* Am. J. Med., 1984, 77, 11-23.

PLASMID ANALYSIS OF THE HOSPITAL INFECTION POLYRESISTANT STRAINS

M. Mikeladze, D. Chikviladze

Department of Microbiology, Virology and Immunology, Tbilisi State Medical University

SUMMARY

The hospital infection microbial strains obtained from surgical clinics of Tbilisi have been investigated with an aim to study R-plasmids, which determine the antibiotic resistance of these strains.

It was shown that the strains isolated at various periods may contain R-plasmids of similar molecular weight and, respectively, they possess similar phenotypes. Besides, they belong in the incompatibility group, which is characterized with wide range of the host-microbes.

კასტრირებული ცხოველების თირკმელზედა ჯირკვალში ალოქსანური დიაბეტით გამოწვეული ცვლილებები

ლ. ნიჟარაძე

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ა. ნათიშვილის სახელობის
ექსპერიმენტული მორფოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 12.03.2001

ალოქსანური დიაბეტის დროს, კასტრირებული ვირთაგვების თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის სამივე ზონის უჯრედული სტრუქტურების ფართი კარგად გამოხატულ ცვლილებებს განიცდის. მათი მაჩვენებლები გაზრდილია. ეს განსაკუთრებით კარგად ვლინდება ცდის 90-ე დღეს გორგლოვან და ბაგირაკოვან ზონებში. აქედან გამომდინარე, ალოქსანური დიაბეტის დროს კასტრირებული ვირთაგვების თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში მორფოლოგიურ და ფუნქციურ დარღვევას აქვს ადგილი.

საკვანძო სიტყვები: თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქი, ალოქსანური დიაბეტი, ბირთვი, ციტოპლაზმა, ვირთაგვა

ექსპერიმენტული შაქრიანი დიაბეტის აპრობირებულ მოდელს ალოქსანური დიაბეტი წარმოადგენს. ალოქსანური დიაბეტის კვლევებისას დადგინდა, რომ იგი იწვევს თირკმელზედა ჯირკვლის პიპერტროფიას. აღნიშნული ნაშრომის მიზანს წარმოადგენს კასტრირებული ვირთაგვების თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვანი ნივთიერების სხვადასხვა ზონის უჯრედების რეაქციის დადგენა ალოქსანური დიაბეტის განვითარების პირობებში, მორფომეტრული მეთოდის გამოყენებით.

მასალა და მეთოდები

კვლევა ჩატარდა 180-200 გ წონის 25 თეთრ მამრ ვირთაგვაზე. დიაბეტს ვიწვევდით ინტრააბდომინალურად, ცხოველთა 1 კგ წონაზე 200 მგ ალოქსანის ერთჯერადი შეყვანით. საცდელ ცხოველებს დაკვლამდე 4 დღით ადრე უტარდებოდათ კასტრაცია. საცდელ და საკონტროლო ცხოველებს ვკლავდით დეკაპიტაციით, ალოქსანის შეყვანიდან 14, 30 და 90 დღის შემდეგ. შაქრიანი დიაბეტის განვითარებას ვადგენდით სისხლში შაქრის შემცველობის მიხედვით. შაქრის შემცველობის დონეს ვსაზღვრავდით ორთოტოლუიდინის მეთოდით. თირკმელზედა ჯირკვლის სხვადასხვა ზონის უჯრედთა ბირთვისა და ციტოპლაზმის ფართის დასადგენად ვიყენებდით ფირმა “Leitz”-ის ტექსტური ანალიზის სისტემას “Tasplus”, რომელიც აღჭურვილია მიკროსკოპ Ortoplan და სატელევიზიო კამერით. ობიექტების შესწავლა ხორციელდებოდა 630 გადიდების პირობებში. მიღებული მონაცემები მუშავდებოდა სტატისტიკურად საშუალო არითმეტიკული და საშუალო ცდომილების დადგენით ($M \pm m$). სარწმუნოების ხარისხი დგინდებოდა სტიუდენტის t-კრიტერიუმის გამოყენებით.

შედეგები და მათი განხილვა

ალოქსანური დიაბეტით დაავადებული კასტრირებული ცხოველების თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის სხვადასხვა ზონის უჯრედებში აღინიშნებოდა უჯრედებისა და ბირთვის ფართის კარგად გამოხატული ცვლილებები. ასე მაგალითად დიაბეტის განვითარების მე-14 დღეს გორგლოვან ზონაში ბირთვის ზომა მხოლოდ 93% იყო ნორმასთან შედარებით, მაშინ როდესაც ციტოპლაზმისა და უჯრედის საერთო ფართი საკმაოდ აღემატებოდა ნორმის მონაცემებს და შესაბამისად შეადგენდა 224% და 117%. ბაგირაკოვან ზონაში იგივე მონაცემები ასე გამოიყურებოდა: ბირთვში 104%, ციტოპლაზმაში – 128% და უჯრედის საერთო ფართი – 123%.

თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქული შრის ზონების უჯრედების, ბირთვებისა და ციტოპლაზმების ფართობთა მარეგულაციები ალოქსანური დაბეტის განვითარების სხვადასხვა ვადაში კასტრირებულ ვირთაგებში

			უჯრედი	ბირთვი	ციტოპლაზმა
გორგლოვანი ზონა	ნორმა	M	305.23	68.24	236.99
		m	4.01	1.07	3.82
	მე-14 დღე	M	359.07	63.70	295.37
		m	4.32	0.81	4.18
		T	9.14	3.39	10.32
		P	<0.001	<0.02	<0.001
	30-ე დღე	M	458.99	79.10	379.89
		m	5.84	0.58	5.79
		T	24.48	8.92	20.46
		P	<0.001	<0.001	<0.001
	90-ე დღე	M	452.27	72.45	379.82
		m	3.72	0.59	3.67
T		26.89	3.45	26.70	
P		<0.001	<0.01	<0.001	
ბაგირაკოვანი ზონა	ნორმა	M	506.19	103.50	402.69
		m	7.31	1.26	6.23
	მე-14 დღე	M	627.42	108.48	518.94
		m	6.73	0.78	6.68
		T	12.20	3.37	12.43
		P	<0.001	<0.01	<0.001
	30-ე დღე	M	654.68	110.52	544.16
		m	5.67	0.95	5.10
		T	16.05	4.45	17.16
		P	<0.001	<0.001	<0.001
	90-ე დღე	M	696.29	121.76	574.53
		m	7.26	0.89	7.27
T		18.44	11.84	17.58	
P		<0.001	<0.001	<0.001	
ბადებრივი ზონა	ნორმა	M	380.01	87.48	292.53
		m	3.40	0.74	3.49
	მე-14 დღე	M	425.66	98.14	327.52
		m	3.40	0.74	3.49
		T	6.34	7.05	5.10
		P	<0.001	<0.001	<0.001
	30-ე დღე	M	387.66	84.50	303.16
		m	4.65	0.89	5.03
		T	1.33	2.57	2.06
		P	>0.1	<0.02	<0.05
	90-ე დღე	M	364.28	61.32	302.96
		m	2.82	0.62	2.76
T		3.56	26.95	2.67	
P		<0.01	<0.001	>0.02	

ბადებრივ ზონაშიც შეინიშნებოდა ფართის მომატების ტენდენცია და ბირთვში მისი მაჩვენებელი 110%-ით გამოიხატებოდა, ხოლო ციტოპლაზმაში – 111% და უჯრედის საერთო ფართი კი 112%-ით. ცდის 30-ე დღისათვის გორგლოვან და ბაგირაკოვან ზონებში ფართის მატების ტენდენცია კიდევ უფრო მკვეთრად ისახებოდა.

ასე მაგალითად, ბირთვის ფართი ორივე ზონაში სათანადოდ ტოლია 15% და 106%-სა, ციტოპლაზმის კი 160% და 135%, უჯრედის საერთო ფართი კი 150% და 129%-ის, ბადებრივი ზონა კი სულ სხვა ტენდენციას ავლენს. მისთვის დამახასიათებელი აღმოჩნდა ბირთვის ფართის შემცირება (96%) და წინა ვადასთან შედარებით შემცირებულია აგრეთვე ციტოპლაზმისა (103%) და უჯრედის საერთო ფართიც (102%). ცდის 90-ე დღისათვის გორგლოვან ზონაში ბირთვის ფართის მაჩვენებელი 106%-ია, რაც ცდის მე-14 დღესთან შედარებით შესამჩნევად მომატებულია, მაგრამ 30-ე დღის მონაცემებთან შედარებით შემცირებულია. იგივე ტენდენცია იგრძნობა ციტოპლაზმის (120%) და უჯრედის საერთო ფართთან დაკავშირებით (148%).

ბაგირაკოვან ზონაში ბირთვის ფართი 117%-მდე იზრდება და აგრეთვე ციტოპლაზმის (142%) და უჯრედის საერთო ფართიც (137%). ბადებრივ ზონაში კი ფართს ტენდენცია აქვს კლებისაკენ და ბირთვში მისი მაჩვენებელი მხოლოდ 70%-ია, ციტოპლაზმაში 103%, ხოლო უჯრედის საერთო ფართი კი 95%-ს ძლივს აღწევს (ცხრილი 1).

ამრიგად, ჩატარებული კვლევის საფუძველზე შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ანდროგენი უფრო მნიშვნელოვან როლს თამაშობს დიაბეტის ფორმირებაში, ვიდრე აქამდე იყო ცნობილი.

ლიტერატურა

1. Belloni A. Diabetologia 1988, 1, 13-19.
2. Del Conte E. Arch. Anat. M. 1995, 71, 149.
3. Liu C. Journal of Pathology, 1996, 6, 358-360.

THE CHANGES IN ADRENAL CORTEX OF THE CASTRATED ANIMALS WITH ALLOXAN DIABETES

L. Nijaradze

A. Natishvili Institute of Experimental Morphology, Georgian Academy of Sciences,
Tbilisi

SUMMARY

The experiment was carried out in castrated alloxan diabetic rats. Morphological method revealed that extension of the terms of alloxan diabetes development is accompanied with the increase of the area of adrenal cortical cells, which is especially evident on the 90th day of the experiment.

Thus adrenal cortex undergoes morphological and functional changes.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.

Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

ნუკლეინის მჟავების სინთეზის ცვლილებები თირკმელზედა ჯირკვალში ალოქსანური დიაბეტის განვითარებისას

ლ. ნიჟარაძე

საქართველოს მეცნერებათა აკადემიის ა. ნათიშვილის სახელობის
ექსპერიმენტული მორფოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 12.03.2001

რიგი გამოკვლევების შედეგად დადგენილია, რომ ალოქსანური შაქრიანი დიაბეტის დროს თირკმელზედა ჯირკვალში ჰიპერტროფიას განიცდის. ნაშრომში ნაჩვენებია, რომ ვირთაგვების თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქული შრის თითოეული ზონის უჯრედული სტრუქტურების ფართი ალოქსანური დიაბეტის განვითარების ვადების მატებასთან ერთად იზრდება. რაც შეეხება ღნმ და რნმ სინთეზის ინტენსივობას, იგი ჯერ ძლიერდება და მერე მკვეთრად მცირდება. ე.ა. ამ დროს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქი მორფოლოგიურ და ფუნქციურ ცვლილებებს განიცდის.

საკვანძო სიტყვები: თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქი, ღნმ, რნმ, ბირთვი, ვირთაგვა

ორგანიზმში მიმდინარე მეტაბოლურ დარღვევათა კვლევის ერთ-ერთ მოდელს წარმოადგენს ალოქსანური დიაბეტი [1]. ალოქსანური დიაბეტის განვითარების ადრეულ პერიოდში, ორგანიზმის სხვადასხვა ორგანოსა და ქსოვილში შეიმჩნევა ფუნქციური და მორფოლოგიური ცვლილებები. ვინაიდან აღნიშნული პათოლოგიის დროს მორფოლოგიური კვლევების შედეგად მიღებული მონაცემები

მცირერიცხოვანი და ურთიერთსაწინააღმდეგოა [2, 3], ამდენად, მიზანშეწონილად ჩავთვალეთ თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის სხვადასხვა ზონის უჯრედთა ფართისა და ღნმ და რნმ სინთეზის ცვლილებების დადგენა ალოქსანური დიაბეტის განვითარების პირობებში.

მასალა და მეთოდოლოგია.

კვლევა ჩატარდა 180-200 გ წონის 25 თეთრ მამრ ვირთაგვაზე. დიაბეტს ვიწვევდით ინტრააბდომინალურად, ცხოველთა 1 კგ წონაზე 200 მგ ალოქსანის ერთჯერადი შეყვანით. საცდელ და საკონტროლო ცხოველებს ვკლავდით დეკაპიტაციით ალოქსანის შეყვანიდან 14, 30 და 90 დღის შემდეგ. შაქრიანი დიაბეტის განვითარებას ვადგენდით სისხლში შაქრის შემცველობის მიხედვით. შაქრის შემცველობის დონეს ვსაზღვრავდით ორთოტოლუიდინის მეთოდით. თირკმელზედა ჯირკვლის სხვადასხვა ზონის უჯრედთა ბირთვისა და ციტოპლაზმის ფართის დასადგენად ვიყენებდით ფირმა “Leitz”-ის ტექსტური ანალიზის სისტემას “Tasplus”, რომელიც აღჭურვილია მიკროსკოპ Ortoplan და სატელევიზიო კამერით. ობიექტების შესწავლა ხორციელდებოდა 630-X გადიდების პირობებში. მიღებული მონაცემები მუშავდებოდა სტატისტიკურად საშუალო არითმეტიკული და საშუალო ცდომილების დადგენით ($M \pm m$). სარწმუნოების ხარისხი დგინდებოდა სტიუდენტის t-კრიტერიუმის გამოყენებით. რადიომეტრული ანალიზისათვის თირკმელზედა ჯირკვლის ქსოვილის დაქუცმაცებულ ნაჭრებს ვათავსებდით ფლაკონებში, რომლებშიც იყო 5 მლ არე-199, რომლებშიც შემდეგ შეგვქონდა ცალ-ცალკე ^3H -თიმიდინი – ღნმ-ს განსასაზღვრად და ^3H -ურიდინი რნმ-ს სინთეზის განსაზღვრისათვის. ინკუბაცია გრძელდებოდა 90 წუთი. აღნიშნული ქსოვილის ნაჭრები იწონებოდა და ჰომოგენიზაციის შემდეგ თავსდებოდა ფლაკონებში სცინტილაციის სითხით. ქსოვილის რადიომეტრირება ხორციელდებოდა დანადგარ “ბეტა-2”-ით.

შედეგები და მათი განხილვა

ჩვენ მიერ ჩატარებული ცდების შედეგად გაირკვა, რომ კვლევის ადრეულ ვადაზე (მე-14 დღე) ალოქსანური დიაბეტით დაავადებული ცხოველების თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის სხვადასხვა ზონის უჯრედებში ადგილი აქვს უჯრედებისა და ბირთვის ფართის გამოხატულ ცვლილებებს, კერძოდ, გორგლოვან ზონაში აღინიშნება ბირთვის ზომის შემცირება და მისი მაჩვენებელი შეადგენს 89% ნორმასთან შეარებით, ხოლო ციტოპლაზმის მოცულობა მომატებულია 117%-ით, მომატებულია აგრეთვე უჯრედის საერთო ფართიც (110%). ბაგირაკოვან ზონაში უკვე აღინიშნება ბირთვის ფართის მატება და იგი 106%-ის ტოლია ნორმასთან შედარებით, მატულობს აგრეთვე ციტოპლაზმის ფართიც, რომელიც 128%-ს უტოლდება, ხოლო ტენდენცია უჯრედის საერთო ფართის ზრდისა ამ შემთხვევაშიც შენარჩუნებულია (124%-ია). ბადებრივ ზონაში ბირთვის ფართის ცვლილებებს ადგილი არა აქვს, მაგრამ მომატებულია ციტოპლაზმის ფართი (129%) და აგრეთვე უჯრედის საერთო ფართიც (126%-ია). ცდის 30-ე დღისათვის გორგლოვან ზონაში ბირთვის ფართი 90%-ის ტოლია, ნორმასთან შედარებით მისი ფართი შემცირებულია. სამაგიეროდ გაზრდილია როგორც ციტოპლაზმის (123%), ასევე უჯრედის საერთო ფართიც (116%). ბაგირაკოვან ზონაში ბირთვის ფართი საგრძნობლად მომატებულია (111%-ია), მისი მატება მნიშვნელოვანია როგორც ნორმასთან, ასევე მე-14 დღესთან შედარებით. ციტოპლაზმის ფართის მაჩვენებელიც მომატებულია (145%-ია). არც უჯრედის საერთო ფართის მაჩვენებელია მცირე, მისი პროცენტული ფარდობა ნორმასთან შედარებით 138%-ს უდრის. უნდა აღინიშნოს, რომ ეს უკანასკნელი ნორმასა და წინა ვადასთან შედარებით საგრძნობლად მომატებულია. ბადებრივ ზონაში, ბირთვის ფართი ტოლი იყო, ნორმასთან შედარებით, 117%-ის, ციტოპლაზმის – 114%-ს, ხოლო უჯრედის საერთო ფართი – 115%-ს.

თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქული შრის სსგადასსგა ზონის უჯრედების, ბირთვებისა და ციტოპლაზმების ფართობთა მაჩვენებლები ალოქსანური დიაბეტის განვითარების სსგადასსგა ვადაში

			უჯრედი	ბირთვი	ციტოპლაზმა
გორგლოვანი ზონა	ნორმა	M	305.23	68.24	236.99
		m	4.01	1.07	3.82
	მე-14 დღე	M	338.56	60.92	277.64
		m	4.67	0.66	4.50
		T	5.42	5.83	6.83
		P	<0.001	<0.001	<0.001
	30-ე დღე	M	354.31	61.54	292.77
		m	2.87	0.58	3.11
		T	9.96	5.49	9.40
		P	<0.001	<0.001	<0.001
	90-ე დღე	M	371.28	69.35	301.93
		m	3.34	0.50	3.18
T		12.72	0.28	12.99	
P		<0.001	>0.1	<0.001	
ბაგირაკოვანი ზონა	ნორმა	M	506.19	103.50	402.69
		m	7.31	1.26	6.23
	მე-14 დღე	M	628.78	109.84	518.94
		m	3.95	0.74	3.79
		T	14.76	4.35	15.59
		P	>0.1	<0.001	>0.1
	30-ე დღე	M	703.12	115.26	587.86
		m	4.59	1.36	4.68
		T	22.81	6.36	23.42
		P	>0.1	<0.001	>0.1
	90-ე დღე	M	725.33	117.20	608.13
		m	5.05	0.79	6.14
T		24.66	9.23	23.18	
P		<0.001	<0.001	<0.001	
ბადებრივი ზონა	ნორმა	M	380.01	87.48	292.53
		m	3.40	0.74	3.49
	მე-14 დღე	M	480.68	101.84	378.58
		m	4.52	1.44	4.29
		T	12.43	8.85	15.60
		P	<0.001	<0.001	<0.001
	30-ე დღე	M	439.79	102.94	336.85
		m	5.34	1.10	5.11
		T	9.44	11.65	6.23
		P	<0.001	<0.001	<0.001
	90-ე დღე	M	376.26	71.22	304.99
		m	4.07	0.66	6.17
T		0.71	16.35	2.40	
P		>0.1	<0.001	<0.05	

ცდის 90-ე დღეს გორგლოვან ზონაში აღინიშნება ტენდენცია ბირთვის, ციტოპლაზმისა და უჯრედის საერთო ფართის ზრდისა: ბირთვის – 101%-ით, ციტოპლაზმის – 127%-ით, უჯრედის ფართისა – 121%-ით. ბაგირაკოვან ზონაში ეს ტენდენცია გრძელდება და პროცენტული ფარდობა ასეთია: ბირთვის ფართის მატება 113%-ის ტოლია, ციტოპლაზმის – 150%, ხოლო უჯრედის საერთო ფართისა – 143%-ს მხოლოდ ბადებრივ ზონაში აღინიშნება მიდრეკილება ფართის კლებისაკენ, გარდა ციტოპლაზმისა, სადაც აღინიშნება ფართის უმნიშვნელო მატება (105%). ბირთვის ფართის მაჩვენებელი 81%-ს შეადგენს, ხოლო უჯრედის საერთო ფართისა 99%-ს (იხ. ცხრილი 1).

თირკმელზედა ჯირკვლის ქსოვილის რადიომეტრიების შედეგად გაირკვა, რომ ცდიდან მე-14 დღეს ადგილი ჰქონდა როგორც რნმ-ს, ასევე ღნმ-ს სინთეზის გაძლიერებას. რნმ-ს სინთეზი მომატებული იყო 360%-ით, ხოლო ღნმ-ს – 302%-ით. მაგრამ შემდეგ ვადებში აღინიშნებოდა სინთეზის ინტენსივობის კლება, ასე მაგ., 30-ე დღეს რნმ-ს სინთეზი ნორმასთან შედარებით 199%-ით იყო გაზრდილი, ხოლო ღნმ-ს – 261%-ით, მაგრამ წინა ვადასთან შედარებით დაკლებული. 90-ე დღისათვის კი სინთეზის ინტენსივობა ძლიერ მცირე იყო და იგი რნმ-ისათვის 15%, ხოლო ღნმ-ისათვის 28%-ს უდრიდა (ცხრილი 2).

ცხრილი 2

თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან ნივთიერებაში დნმ და რნმ სინთეზის მაჩვენებლები ალოქსანური დიაბეტის განვითარების სხვადასხვა ვადაში

		ღნმ	რნმ
ნორმა	M	970320.0	1312741.00
	m	279820.0	332259.00
მე-14 დღე	M	2930366.4	4734928.00
	m	255108.8	794563.50
	T	0.45	2.55
	P	>0.1	<0.1
30-ე დღე	M	2538772.0	2624541.00
	m	186090.4	9490579.00
	T	0.50	0.51
	P	>0.1	>0.1
90-ე დღე	M	278922.2	206164.40
	m	59837.3	98017.37
	T	3.87	4.60
	P	>0.1	<0.01

ამრიგად, ჩატარებულმა კვლევებმა გამოავლინა, რომ ალოქსანური დიაბეტის განვითარება იწვევს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვანი შრის თითოეული ზონის უჯრედული სტრუქტურის და რნმ-ს და ღნმ-ს სინთეზის მნიშვნელოვან ცვლილებებს, რაც ალბათ განპირობებულია მეტაბოლური ძვრებით.

ლიტერატურა

1. *Баранов В.Г.* Экспериментальный сахарный диабет. Ленинград, 1983.
2. *Mazzocchi G. et al.* Experimental pathology, 1990, 2, 65-71.
3. *Rebuffat P. et al.* Reseach in Experimental Medicine. 1990, 1, 1-12.

CHANGES OF NUCLEIC ACIDS SYNTHESIS IN ADRENAL GLAND DURING DEVELOPMENT OF ALLOXAN DIABETES

L. Nijaradze

A. Natishvili Institute of Experimental Morphology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

SUMMARY

The experiments were carried out in alloxan diabetic rats. The experiments revealed that adrenal cortex undergoes pathological changes during Alloxan diabetes. The areas of the cells, nuclei and cytoplasm, belonging to each of the cortex layers increase alongside with the extension of the terms of alloxan diabetes development, especially on the 90th day of the experiment, when the whole area of *zona fasciculata* cells totals 143%. Intensity of DNA and RNA syntheses increases at the beginning and then sharply decreases. Thus adrenal cortex undergoes morphological and functional changes.

ბავშვთა კეთილთვისებიანი პარციალური ეპილეფსიებისა და მათი მონათესავე სინდრომების მკურნალობის თავისებურებები

ნ. ოკუჯავა

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

მიღებულია 2.04.2001

წარმოდგენილ ნაშრომში შედარებულია ოსპოლოტის (სულთიაშის) და სხვა ანტიკონვულსური საშუალებების ეფექტურობა ბავშვთა კეთილთვისებიანი პარციალური ეპილეფსიებისა და მათი მონათესავე სინდრომების დროს. ჩვენ გაკვირდებით 22 ავადმყოფს - 14 ვაჟსა და 8 გოგონას 2-დან 12 წლის ასაკში. ბავშვთა კეთილთვისებიანი პარციალური ეპილეფსიების ტიპური ფორმებიდან დაფიქსირდა როლანდური ეპილეფსიის 13 შემთხვევა, დანარჩენ 9 ავადმყოფს აღენიშნებოდა ე.წ. ატიპური სინდრომები. ყველა ავადმყოფს უტარდებოდა დეტალური ელექტროენცეფალოგრაფიული (ემე), კლინიკური და ნეიროფსიქოლოგიური გამოკვლევა. კატამენუზის ხანგრძლივობა შეადგენდა 2-6 წელიწადს. ბავშვთა ტიპური და ატიპური პარციალური ეპილეფსიური სინდრომების სხვადასხვა ანტიკონვულსანტებით მკურნალობის შესწავლამ აჩვენა, რომ სულთიაში (ოსპოლოტი) უნდა წარმოადგენდეს პირველი არჩევანის პრეპარატს ბავშვთა კეთილთვისებიანი იდიოპათური პარციალური ეპილეფსიების როგორც ტიპურ, ისე ატიპურ შემთხვევებში, რადგან მისი ზემოქმედებით ხდება არა მხოლოდ გულყრების გაიშვიათება, არამედ ევგ სურათისა და ფსიქო-მენტალური სტატუსის გაუმჯობესება. ამავე დროს პრეპარატს გააჩნია მინიმალური გვერდითი ეფექტები და ამდენად შეიძლება რეკომენდირებული იქნას ზემოთაღნიშნული სინდრომების ინციპალური მკურნალობისათვის. სულთიაში დანიშნვა მიზანშეწონილია როგორც მონოთერაპიის სახით, ისე კომბინაციაში სხვა ანტიკონვულსანტებთან რეზისტენტული გულყრების არსებობის შემთხვევაში.

საკვანძო სიტყვები: ბავშვთა კეთილთვისებიანი პარციალური ეპილეფსია, ოსპოლოტი.

უკანასკნელ პერიოდში, რიგი ავტორების გამოკვლევების საფუძველზე, მნიშვნელოვნად შეიცვალა მიდგომა ბავშვთა კეთილთვისებიანი პარციალური ეპილევსიების სინდრომული კლასიფიკაციის მიმართ. კერძოდ, გამოითქვა მოსაზრება, რომ არსებობს რამდენიმე ეპილევსიური სინდრომი, რომელიც ელექტროენცეფალოგრაფიული (EMG) ნიშნებით და გულყრათა კლინიკური მიმდინარეობით არის იდენტური ტიპური კეთილთვისებიანი პარციალური ეპილევსიებისა, მაგრამ ამავე დროს მათ ახასიათებს უხეში ნევროლოგიური და ფსიქო-მენტალური ცვლილებების არსებობა. ამგვარი სინდრომები განისაზღვრება როგორც ატიპური კეთილთვისებიანი პარციალური ეპილევსიები, ან ტიპური სინდრომების მონათესავე დაავადებები. ასეთი მიდგომის შემთხვევაში სინდრომოლოგიური დეფინიციის ამოსავალ წერტილად მიჩნეულია სპეციფიკური მახვილი ტალღები EMG-ზე, რომელიც უნდა წარმოადგენდეს გენეტიკური ანომალიის ელექტროფიზიოლოგიურ სიმპტომს. ბავშვთა ტიპურ კეთილთვისებიან პარციალურ ეპილევსიურ სინდრომებს მიეკუთვნება: ბავშვთა კეთილთვისებიანი პარციალური ეპილევსია ცენტრო-ტემპორალური სპაიკებით (როლანდური ეპილევსია (რმ)), ბავშვთა ეპილევსია ოქციპიტალური პაროქსიზმებით, კეთილთვისებიანი ფსიქომოტორული ეპილევსია და კეთილთვისებიანი პარციალური ეპილევსია მკვეთრი სომატო-სენსორული გამოწვეული პოტენციალებით. ატიპური კეთილთვისებიანი პარციალური ეპილევსიების ჯგუფში შედის: ფსევდოლენოქსის სინდრომი, ლანდაუ-კლეფენერის სინდრომი, ელექტრული ეპილევსიური სტატუსი ნელ ძილში (EMG) [2, 3, 4, 7, 8, 9].

ზემოთხამოთვლილი ეპილევსიური სინდრომების ნოზოლოგიური ერთიანობის თვალსაზრისით განხილვის შემდეგ მიზანშეწონილია მათი მკურნალობის საერთო სტრატეგიული სქემის განხილვა. უნდა აღინიშნოს, რომ ბავშვთა ტიპური კეთილთვისებიანი პარციალური ეპილევსიების მკურნალობის სქემის შემუშავებისას დგება ერთი პრინციპული საკითხი, საჭიროებს თუ არა დაავადებათა ეს ჯგუფი მედიკამენტურ მკურნალობას როგორც ასეთს, რადგან, როგორც ცნობილია, გულყრებს აქვს ტენდენცია თავისთავადი გაქრობისაკენ

პუბერტატულ პერიოდში. უფრო მეტიც, რიგი ავტორების მონაცემებით, გულყრები სპონტანურად ქრება მკურნალობისაგან დამოუკიდებლად [1]. თუმცა ამჟამად არსებული მოსაზრებით, მედიკამენტური მკურნალობის ჩაუტარებლობის გადაწყვეტილების მიღება საჭიროებს რეგულარულ ევგ და კლინიკურ დაკვირვებას იმისათვის, რომ დადგინდეს არა მხოლოდ კლინიკური მიმდინარეობის კურსი, არამედ ინტერიქტალური განტვირთვების სისწირის, მორფოლოგიისა და ტოპოგრაფიის ცვლილებები როგორც ღვიძილის, ისე ძილის მდგომარეობაში, რადგან სწორედ ეს ნიშნები შეიძლება მიუთითებდეს ტიპური კეთილთვისებიანი პარციალური სინდრომის უფრო მძიმე, ატიპურ ფორმად ტრანსფორმაციის დაწყებაზე [1, 5, 6].

რაც შეეხება ტიპური კეთილთვისებიანი ეპილეფსიების მედიკამენტურ მკურნალობას, გერმანელი ავტორები [1, 5, 6], განსხვავებით სხვა მკვლევარებისაგან, პირველი რიგის და მეტად ეფექტურ პრეპარატად მიიჩნევენ სულთიამს (ოსპოლოტი) 5-10 მგ/კგ წონაზე. პრეპარატის ეს დოზა, როგორც წესი, გარდა მსუბუქი ჰიპერვენტილაციისა, სხვა გვერდითი მოქმედებებით არ ხასიათდება. აღსანიშნავია, რომ სულთიამი სწრაფად აწესრიგებს როგორც კლინიკურ სურათს, ასევე ღვიძილისა და ძილის ევგ-ს. მაგრამ უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ზოგიერთ პაციენტში, უმეტესად რამდენიმე თვის შემდეგ, ადგილი აქვს რეციდივს და ამ შემთხვევაში სულთიამის დოზის გაზრდითაც კი ვეღარ ხდება ხელახალი თერაპიული ეფექტის მიღწევა. ზოგჯერ ასეთ დროს ეფექტურია სულთიამის კომბინაცია კლობაზამთან (0,1-0,3 მგ/კგ), რაც კვლავ იძლევა საშუალებას მივალწიოთ გულყრების კლინიკურ კონტროლს და შევამციროთ ძილთან დაკავშირებული ჰიპერსინქრონული აქტივობის მატება ემბ-ზე. მიუხედავად გერმანელი ავტორების მიერ არაერთხელ გამოქვეყნებული დამამედებელი შედეგებისა, სულთიამმა ჯერ-ჯერობით ვერ ჰპოვა გავრცელება მსოფლიოში აღნიშნული ეპილეფსიური სინდრომების მკურნალობისათვის. ტრადიციული ანტიეპილეფსიური საშუალებებიდან პირველი რიგის პრეპარატებად მიჩნეულია ფენიტონინი და ვალპროის მჟავა, ნაწილი

ავტორებისა მიუთითებს ფენობარბიტალისა და კარბამაზეპინის ნაწილობრივ ეფექტურობაზე. საყურადღებოა, რომ კლინიკური ეფექტის მიღწევა შესაძლებელი ხდება ანტიკონვულსანტების შედარებით დაბალი დოზების გამოყენებით [1]. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ განსხვავებით სულთიამინისაგან, ზემოთხამოთვლილი პრეპარატები არ იწვევს ეგ სურათის სანაციას, უფრო მეტიც, ზოგიერთი მონაცემების თანახმად, კარბამაზეპინმა შესაძლოა მოახდინოს მის პროვოცირება [2]

რაც შეეხება ბავშვთა კეთილთვისებიანი პარციალური ეპილეფსიების ატიპურ ჯგუფს, ისევე როგორც ტიპურ შემთხვევებში, რიგი გერმანელი ავტორებისა რეკომენდაციას იძლევიან მკურნალობა დაიწყოს სულთიამით ან სულთიამისა და კლობაზამის კომბინაციით [2, 3, 7]. მკურნალობის ეფექტურობის კრიტერიუმად მიღებული უნდა იქნას არა კლინიკური სურათი, არამედ ღვიძლისა და განსაკუთრებით ძილის ეგ. აღსანიშნავია, რომ მშ-ს გაუმჯობესების პირობებში ადგილი აქვს ავადმყოფთა მდგომარეობის მკვეთრ გაუმჯობესებას არა მარტო გულყრების, არამედ ფსიქო-მენტალური სტატუსის თვალსაზრისითაც. თუ ზემოთაღწერილი მკურნალობა უეფექტო აღმოჩნდება, მიზანშეწონილია სტეროიდული თერაპიის ჩართვა: პრედნიზონი – 2 მგ/კმ, ან აკტჰ (15-30 ერთეული/მ² სხეულის მოცულობისა). ზოგიერთ შემთხვევაში გამოხატული ფსიქო-მენტალური ჩამორჩენისა და მეტყველებითი დეფიციტის დროს, სტეროიდული მკურნალობა რედუცირებული დოზებით გრძელდება თვეების განმავლობაში ძილის მშ-ს კონტროლით). ახალი თაობის ანტიკონვულსანტებიდან ეფექტურად მიჩნეულია ვიგაბატრინი 50-100 მგ/კგ). არსებობს წინასწარი მონაცემები იმის თაობაზე, რომ ვალპროატისა და ეტოსუქსიმიდის კლონაზეპამთან კომბინაციით შესაძლოა ერთგვარი გაუმჯობესების მიღწევა მის ზოგიერთ შემთხვევაში [1, 2, 3, 6].

ბავშვთა იდიოპათიური პარციალური ეპილეფსიებისა და მათი მონათესავე სინდრომების მკურნალობის შეწყვეტისას ყურადღებაში მიიღება შემდეგი კრიტერიუმები:

– გულყრების გაქრობა და მშ სურათის ნორმალიზაცია

- ფსიქომენტალური განვითარებისა და მეტყველების სფეროს დარღვევების მაქსიმალური შემცირება.

- ნეირო-ფსიქოლოგიური ტესტირების მეთოდებისა და ძილის ემბ-ს რეგულარული კონტროლი კლინიკური თერაპიული ეფექტის ობიექტივიზაციისათვის.

პრობლემის ზემოთმოყვანილი დაყენებიდან გამომდინარე, გარკვეულ ინტერესს წარმოადგენს ოპტიმალური თერაპიული ტაქტიკის შემუშავება ბავშვთა კეთილთვისებიანი პარციალური ეპილეფსიების ტიპური და ატიპური ფორმებისათვის.

მასალა და მეთოდები

ჩვენ ვაკვირდებოდით 22 ავადმყოფს – 14 ვაჟსა და 8 გოგონას, 2-დან 12 წლის ასაკში. ყველა ავადმყოფს უტარდებოდა დეტალური ნეიროფსიქოლოგიური ტესტირება და ნევროლოგიური გამოკვლევა. შემოსვლისას ხდებოდა დეიძილისა და ძილის ვიდეო-ელექტროენცეფალოგრაფიული (ემბ) მონიტორირება 19-არხიანი დიგიტალური ვიდეო-ეგ სისტემის გამოყენებით. მონიტორირების მინიმალური ხანგრძლიობა შეადგენდა 1 სთ-ს. აგრეთვე სწარმოებდა ფარმაკოინეტიკური მონიტორირება. განმეორებითი კლინიკური, ფარმაკოლოგიური, ემბ და საჭიროების შემთხვევაში, ვიდეო გამოკვლევა ხდებოდა ყოველ 3-6 თვეში ერთხელ კლინიკური ეფექტისა და მკურნალობის შეცვლის საჭიროების გათვალისწინებით. კატამნეზის ხანგრძლივობა სხვადასხვა ავადმყოფში მერყეობდა 2-დან 6 წლამდე.

შედეგები და მათი განხილვა

ავადმყოფები, რომელთაც ჩვენ ვაკვირდებოდით, შემდეგნაირად განაწილდნენ: (ცხრილი 1) ბავშვთა კეთილთვისებიანი პარციალური ეპილეფსიების ტიპური ფორმებიდან დაფიქსირდა როლანდური ეპილეფსიის 13 შემთხვევა. დანარჩენ 9 ავადმყოფს აღენიშნებოდა ატიპური სინდრომები, კერძოდ, ერთს – ფსევდოლენოქსის სინდრომი,

ორს – ლანდაუ-კლეფნერის სინდრომი და სამს – ელექტრული ეპილექსიური სტატუსი ნელ ძილში. განსაკუთრებით უნდა აღინიშნოს ორი პაციენტი, როდესაც დაავადების მსვლელობაში მოხდა როლანდური ეპილექსიის ტრანსფორმაცია ლანდაუ-კლეფნერის სინდრომად, და, აგრეთვე, ერთი – რომელსაც ჰქონდა როლანდური ეპილექსიის ყველა ნიშანი თავის ტვინის უხეში ორგანული დაზიანების ფონზე.

ცხრილი 1

ავადმყოფთა განაწილება სინდრომების მიხედვით

ბავშვთა კეთილთვისებიანი პარციალური ეპილექსიის ტიპური და ატიპური ფორმები	ავადმყოფთა რაოდენობა
ტიპური სინდრომები	
– როლანდური ეპილექსია	13
ატიპური სინდრომები	
– ფსევდო ლენოქსის სინდრომი	1
– ლანდაუ-კლეფნერის სინდრომი	2
– როლანდური ეპილექსია ლანდაუ კლეფნერის სინდრომი	2
– როლანდური ეპილექსია თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ნიშნებით	1
– ელექტრული ეპილექსიური სტატუსი ნელ ძილში	3

სხვადასხვა პრეპარატების ზეგაფლენა შესწავლილი შემთხვევების მიმდინარეობაზე

ვალპროატი (ვპ) ($C_{ss} - 70-120$ მკგ/მლ)

- როლანდური ეპილეფსია (რე) - 3 შემთხვევა
- კლინიკური ეფექტი - 3
- ეფგ გაუმჯობესება - არცერთი
- ფსიქო-მენტალური გაუმჯობესება - შეესაბამებოდა ნორმას
- ეეს - 1 შემთხვევა
- კლინიკური ეფექტი - არ აღინიშნა
- ეფგ გაუმჯობესება - არ აღინიშნა
- ფსიქო-მენტალური გაუმჯობესება - არ აღინიშნა

კარბამაზეპინი (კბზ) ($C_{ss} - 9,6-11,3$ მკგ/მლ)

- როლანდური ეპილეფსია - 2 შემთხვევა
- კლინიკური ეფექტი - არ აღინიშნა
- ეფგ გაუმჯობესება - არ აღინიშნა
- ფსიქო-მენტალური გაუმჯობესება - შეესაბამებოდა ნორმას

ოსპოლოტი (ოსპ) ($C_{ss} - 2,1-4,5$ მკგ/მლ)

- როლანდური ეპილეფსია - 7 შემთხვევა
- კლინიკური ეფექტი - 6
- ეფგ გაუმჯობესება - 6
- ფსიქო-მენტალური გაუმჯობესება - 2
- ეეს - 2 შემთხვევა
- კლინიკური ეფექტი - 2
- ეფგ გაუმჯობესება - 2
- ფსიქო-მენტალური გაუმჯობესება - 2
- რეულანდაუ-კლეფნერის სინდრომი - 1 შემთხვევა
- კლინიკური ეფექტი - 1
- ეფგ გაუმჯობესება - 1
- ფსიქო-მენტალური გაუმჯობესება - 1

- ვპ ოსპოლოტი (C_{SS} ვპ – 102 მკგ/მლ, C_{SS} ოსპ – 4,5 მკგ/მლ)**
 – როლანდური ეპილეფსია – 1 შემთხვევა
 კლინიკური ეფექტი – 1
 ევგ გაუმჯობესება – 1
 ფსიქო-მენტალური გაუმჯობესება – შეესაბამებოდა ნორმას
- ვბ + პრიმიდონი ოსპოლოტი (C_{SS} ოსპ – 4,4 მკგ/მლ)**
 – რეულანდაუ-კლეფნერის სინდრომი – 1 შემთხვევა
 კლინიკური ეფექტი – 1
 ევგ გაუმჯობესება – 1
 ფსიქო-მენტალური გაუმჯობესება – არ აღინიშნა
- კბზ + ოსპოლოტი (C_{SS} კბზ – 6,6 მკგ/მლ, C_{SS} ოსპ – 3,5 მკგ/მლ)**
 – რე + შიცენცეფალია – 1 შემთხვევა
 კლინიკური ეფექტი – 1
 ევგ გაუმჯობესება – 1
 ფსიქო-მენტალური გაუმჯობესება – შეესაბამებოდა ნორმას
- ოსპოლოტი + ვპ (C ვპ – 126 მკგ/მლ, C ოსპ – 4,4 მკგ/მლ)**
 – ფსევდო-ლენოქსის სინდრომი – 1 შემთხვევა
 კლინიკური ეფექტი – 1
 ევგ გაუმჯობესება – 1
 ფსიქო-მენტალური გაუმჯობესება – არ შეცვლილა
- ოსპოლოტი + სტეროიდები + კლობაზამი + ლამიქტალი (C ოსპ – 4,23 მკგ/მლ)**
 – ლანდაუ-კლეფნერის სინდრომი – 1 შემთხვევა
 კლინიკური ეფექტი – არ აღინიშნა
 ევგ გაუმჯობესება – არ აღინიშნა
 ფსიქო-მენტალური გაუმჯობესება – არ აღინიშნა
- ოსპოლოტი + ვიგაბატრინი + სტეროიდები + ლამიქტალი (C ოსპ – 4,6 მკგ/მლ)**
 – ლანდაუ-კლეფნერის სინდრომი – 1 შემთხვევა
 კლინიკური ეფექტი – 1
 ევგ გაუმჯობესება – 1
 ფსიქო-მენტალური გაუმჯობესება – 1

ქვემოთ მოყვანილია სხვადასხვა ანტიკონვულსანტებით მკურნალობის დეტალური ანალიზი (სქემა 1). 4 ავადმყოფს (3 რმ და 1 ემს) უტარდებოდა მკურნალობა ვალპროატით, რე 2 შემთხვევაში დანიშნული იყო კარბამაზეპინი, ფართოდ გამოიყენებოდა ოსპოლოტი (სულთიამი) – 7 რმ, 2 ემს, 1 რეულანდაუ-კლეფენერის სინდრომი. რამდენიმე შემთხვევაში სხვა ანტიკონვულსანტები შეიცვალა ოსპოლოტით მკურნალობის უეფექტობის გამო, ასეთ დროს ოსპოლოტით მონოთერაპიის ხანგრძლივობა შეადგენდა მინიმუმ 1 წელიწადს, რათა მომხდარიყო აღნიშნული პრეპარატით მკურნალობის ეფექტის მართებული შეფასება. ატიპური პარციალური ეპილექსიის 3 შემთხვევაში, კლინიკური ეფექტის არარსებობის გამო, საჭირო გახდა პოლითერაპიაზე გადასვლა (პრეპარატთა გამოყენებული კომბინაციები მოყვანილია ცხრილში). ყველა პაციენტს უტარდებოდა ფარმაკოკინეტიკური მონიტორირება, ანტიკონვულსანტების წონასწორული კონცენტრაცია (C_{ss}) მერყეობდა თერაპიულ საზღვრებში. მკურნალობის ეფექტის შეფასება ხდებოდა სამი კრიტერიუმის გათვალისწინებით: 1. კლინიკური ეფექტი (გულყრათა სრული კონტროლი ან გაიშვიათება 50% და მეტად), 2. ემზ გაუმჯობესება (პაროქსისიმული აქტივობის გაქრობა ან მკვეთრი შემცირება როგორც ღვიძილის, ისე ძილის ემზ-ზე), 3. ფსიქო-მენტალური გაუმჯობესება: მეტყველების ნორმალიზაცია, ქცევითი და ინტელექტუალური გაუმჯობესება (ფასდებოდა ფსიქოლოგის მიერ სპეციალური ტესტების საფუძველზე). აღმოჩნდა, რომ ვალპროატით მონოთერაპიის ჩატარებისას რმ სამივე შემთხვევაში მიღწეული იქნა კარგი კლინიკური ეფექტი მაშინ, როდესაც ემზ პაროქსისიმული აქტივობა პრაქტიკულად არ შემცირებულა. ფსიქო-მენტალური სფეროს მხრივ ავადმყოფებს გადახრა არ ჰქონდათ, რაც შეეხება ემს მქონე 1 ავადმყოფს, მას კლინიკური გულყრები არ აღენიშნებოდა, ხოლო ელექტრული სტატუსი ნელ ძილში ეგვ-ზე კვლავ რჩებოდა ისევე, როგორც გამოხატული ფსიქო-მენტალური ჩამორჩენა. რმ ორივე შემთხვევაში კარბამაზეპინით მონოთერაპია აღმოჩნდა უეფექტო როგორც კლინიკური, ისე ენცეფალოგრაფიული თვალსაზრისით. რმ

მქონე 7 ავადმყოფიდან, რომელთაც უტარდებოდათ მონოთერაპია ოსპოლოტით, ექვსს აღენიშნა დადებითი კლინიკური და ემბ ეფექტი. ამ ექვსი ავადმყოფიდან 4 შემთხვევაში ფსიქო-მენტალური სტატუსი შეესაბამებოდა ნორმას, ხოლო ორ ავადმყოფს აღენიშნებოდა ექსპრესიული მეტყველების ზომიერი დარღვევა, ამ უკანასკნელთაგან ორივეს აღენიშნა მეტყველების ნორმალიზაცია მკურნალობის ფონზე. მხოლოდ ერთ პაციენტთან რმ-ს დიაგნოზით ოსპოლოტით მონოთერაპია აღმოჩნდა უეფექტო. რაც შეეხება ატიპურ ფორმებს, ემს-ის ორ და რმ-ს ლანდაუ-კლეფნერის სინდრომად ტრანსფორმაციის ერთ შემთხვევაში აგრეთვე დაინიშნა მონოთერაპია ოსპოლოტით. ორ ავადმყოფს ემს-ით კლინიკური გულყრები არ ჰქონია, მაგრამ აღენიშნა ემბ და ფსიქო-მენტალური გაუმჯობესება, 1 ავადმყოფს დიაგნოზით რე ლანდაუ კლეფნერის სინდრომი აღენიშნა როგორც კლინიკური, ისე ემბ და ფსიქო-მენტალური გაუმჯობესება. სამ ავადმყოფს სხვადასხვა ანტიკონ- ვულსანტები შეეცვალა ოსპოლოტით პირვანდელი მკურნალობის უეფექტობის გამო. რმ 1 შემთხვევაში ვალპროატი შეიცვალა ოსპოლოტით და მიღწეული იქნა როგორც კლინიკური, ისე ემბ ეფექტი. ერთ ავადმყოფს დაუდგინდა რმ ტრანსფორმაცია ლანდაუ- კლეფნერის სინდრომად. ფენობარბიტალითა და პრიმიდონით პოლითერაპია აღმოჩნდა უშედეგო, რის შემდეგ ავადმყოფი გადაყვანილ იქნა ოსპოლოტით მონოთერაპიაზე, რამაც გამოიღო კარგი კლინიკური და ემბ ეფექტი ფსიქო-მენტალური გაუმჯო- ბესების გარეშე. ერთ ავადმყოფს, რომელსაც თავის ტვინის უხეში ორგანული დაზიანებების ფონზე აღენიშნებოდა ტიპური რმ, ინიციალური მკურნალობა უტარდებოდა კარბამაზეპინით. კლინი- კური და ემბ გაუმჯობესების მიღწევა ამგვარი მკურნალობით ვერ მოხერხდა და კარბამაზეპინი შეიცვალა ოსპოლოტით, რამაც გამოიწვია გულყრების კონტროლი და მკვეთრი დადებითი დინამიკა ემბ-ზე. 3 ავადმყოფს ატიპური ფორმებით დაეწყო ინიციალური მკურნალობა ოსპოლოტით, მაგრამ იმდენად, რამდენადაც დადებითი დინამიკის მიღწევა ვერ მოხერხდა ავადმყოფები გადაყვანილ იქნენ პოლითერაპიაზე. ფსევდო-ლენოქსის სინდრომის ერთ შემთხვევაში

ოსპოლოტს დაემატა ვალპროატი, ამგვარი კომბინაციით მოხერხდა კლინიკური და ემზ გაუმჯობესების მიღწევა, ხოლო ფსიქო-მენტალური სფერო დარჩა უცვლელი. ერთ ავადმყოფს ლანდაუ-კლეფნერის სინდრომით ოსპოლოტთან ერთად ეძლეოდა ლამიქტალი, ხოლო პერიოდულად - კლობაზამი და სტეროიდები, მაგრამ მიუხედავად ამგვარი ღონისძიებებისა ხანგრძლივი ეფექტის მიღწევა ვერ მოხერხდა განსხვავებით ლანდაუ-კლეფნერის სინდრომის მეორე შემთხვევისაგან, სადაც ოსპოლიტის, ვიგაბატრინის, ლამიქტალისა და სტეროიდების კომბინაციით მოხდა როგორც კლინიკური, ისე ემზ და ფსიქო-მენტალური გაუმჯობესების მიღწევა.

სხვადასხვა ანტიკონვულსანტებით ტიპური და ატიპური მიმდინარეობის ბავშვთა კეთილთვისებიანი პარციალური ეპილეფსიური სინდრომების მიმდინარეობის მკურნალობის შესწავლამ გამოავლინა, რომ ოსპოლოტით (სულთიაში) მონოთერაპიის დროს მიღწეულ იქნა როგორც კლინიკური, ისე ემზ და ფსიქო-მენტალური გაუმჯობესება ავადმყოფთა აბსოლუტურ უმრავლესობაში როგორც რე ტიპური მიმდინარეობის, ისე ატიპური ფორმების შემთხვევაში, რაც ადასტურებს გერმანელი ავტორების [2, 3, 7] მოსაზრებას იმის თაობაზე, რომ სულთიაში წარმოადგენს პირველი რიგის პრეპარატს ტიპური და ატიპური ბავშვთა იდიოპათიური პარციალური ეპილეფსიებისათვის იმდენად, რამდენადაც კლინიკურ ეფექტთან ერთად იძლევა ემზ ნორმალიზაციასა და ფსიქო-მენტალური სფეროს გაუმჯობესებას. დამაკმაყოფილებელი კლინიკური ეფექტის მიღწევა მოხერხდა აგრეთვე რე მქონე ავადმყოფების ვალპროატი მკურნალობის შემთხვევაში, მაგრამ საყურადღებოა, რომ ამგვარ ეფექტს თან არ ახლდა ემზ სურათის გაუმჯობესება. რაც შეეხება კარბამაზეპინს, ამ პრეპარატის გამოყენებით დადებითი დინამიკის მიღწევა ვერ მოხერხდა რე ვერც ერთ შემთხვევაში. ალბათ ამგვარი შედეგი განსაკუთრებით საყურადღებოა იმ თვალსაზრისითაც, რომ უმთავრეს დიაგნოსტიკურ შეცდომას რე შემთხვევაში წარმოადგენს ამ უკანასკნელის ნაცვლად სხვა ტიპის პარციალური ეპილეფსიების დიაგნოზის დასმა და შესაბამისად კარბამაზეპინის, როგორც პირველი რიგის ანტიკონვულსანტის დანიშნვა, რაც კლინიკურ

ეფექტს არ მოგვცემს და ზოგიერთ შემთხვევაში შეიძლება გამოიწვიოს მდგომარეობის გაუარესებაც კი. ოსპოლოტის უპირატესობას სხვა ანტიკონვულსანტებთან შედარებით ეპილეფსიის განხილული ფორმების დროს ადასტურებს ისიც, რომ ტიპური რმ ერთ და 2 ატიპურ შემთხვევაში მოხდა სხვადასხვა ანტიკონვულსანტების შეცვლა ოსპოლოტით ამ უკანასკნელთა უეფექტობის გამო, რამაც გამოიწვია მკვეთრი დადებითი დინამიკა როგორც კლინიკური, ისე ემბ თვალსაზრისით. რაც შეეხება ოსპოლოტისა და სხვა ანტიკონვულსანტების კომბინაციას, ამგვარი ტაქტიკა მიზანშეწონილია ატიპური რეზისტენტული ფორმების დროს, სამიდან ერთ შემთხვევაში (ლანდაუ-კლეფენერის სინდრომი) პოლითერაპიით დადებითი თერაპიული ეფექტის მიღწევა ვერ მოხერხდა, ხოლო დანარჩენ ორ შემთხვევაში აღინიშნა მნიშვნელოვანი კლინიკური, ემბ და ერთ ავადმყოფთან აგრეთვე ფსიქო-მენტალური გაუმჯობესება.

ამგვარად, ბავშვთა ტიპური და ატიპური პარციალური ეპილეფსიური სინდრომების სხვადასხვა ანტიკონვულსანტებით მკურნალობის შესწავლამ აჩვენა, რომ სულთიაში (ოსპოლოტი) უნდა წარმოადგენდეს პირველი არჩევანის პრეპარატს ბავშვთა კეთილთვისებიანი იდიოპათიური პარციალური ეპილეფსიების როგორც ტიპურ, ისე ატიპურ შემთხვევებში, რადგან მისი ზემოქმედებით ხდება არა მხოლოდ გულყრების გაიშვიათება, არამედ ემბ სურათისა და ფსიქო-მენტალური სტატუსის გაუმჯობესება. ამავე დროს პრეპარატს გააჩნია მინიმალური გვერდითი ეფექტები და ამდენად შეიძლება რეკომენდირებული იქნას ზემოთაღნიშნული სინდრომების ინიციალური მკურნალობისათვის. სულთიაშის დანიშნვა მიზანშეწონილია როგორც მონოთერაპიის სახით, ისე კომბინაციაში სხვა ანტიკონვულსანტებთან რეზისტენტული გულყრების არსებობის შემთხვევაში.

1. *Dalla Bernardina B., Sgro V., Colamaria V., La Selva L.* In: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, F.E. Dreifuss, A. Perret, P. Wolf (Eds.). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence.* John Libbey Eurotex Ltd., London, 1992, 178-188.
2. *Doose H.* In: H. Doose. *Epilepsien im Kindes- und Jugendalter.* Hamburg, 1995, 195-238.
3. *Gross-Selbeck G.* Treatment of "benign" partial epilepsies of childhood. *Neuropediatrics*, 26, 45-50, 1995.
4. *Holmes G.L.* *Epilepsia*, 1993 34, Suppl. 3, 49-61.
5. *Holowach-Thurston H.J., Thurston D.L., Hixon B.B., Keller A.J.* *N. Engl. J. Med.*, 1992, 306, 831-836.
6. *Loiseau P., Duche B., Cochadon S.* In: R. Degen, F.E. Dreifuss eds. *Benign Localized and Generalized Epilepsies of Early Childhood.* Elsevier Science Publishers, 1992, 75-81.
7. *Mausers M., Albani M.* In: R. Besser, G. Groos-Selbeck (Eds.). *Epilepsiesyndrome – Therapiestrategien.* Georg Thieme V., Stuttgart, 1996, 104-116.
8. *Panayiotopoulos C.P.* *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1993, 56, 2-5.
9. *Zardini G., Molteni B., Nardocci N., Sarti D., Avancini G., Granata T.* *Neuropediatrics*, 1995, 26, 19-25.

ТHERAPEUTIC PECULIARITIES OF BENIGN PARTIAL EPILEPSIES OF CHILDHOOD AND RELATED SYNDROMES

N. Okujava

Tbilisi State Medical University

SUMMARY

In present investigation comparative study of therapeutic efficacy of ospolot (sultiam) and other anticonvulsants in benign childhood partial epilepsies and related syndromes was performed. Twenty two patients (2-12 years old) were studied. In 13 cases the diagnosis of Rolandic epilepsy was established. In rest 9 cases different types of so called atypical forms of benign childhood partial epilepsies were identified. All patients have undergone detailed clinical, pharmacological, electroencephalographic (EEG) and neuropsychological examination. The follow-up varied from 2 to 6 years. The study

demonstrated that ospolot appeared to have best therapeutic effect in absolute majority of our patients, significantly improving not only the clinical, but also EEG and psycho-mental condition. Valproic acid reduced the seizures without EEG and psycho-mental improvement. In a number of cases negative clinical and EEG effect of carbamazepine was identified. Thus, ospolot (sultiam) supposed to be an anticonvulsant of first choice for typical and atypical forms of benign childhood partial epilepsies, having positive influence on clinical course and also on EEG and psycho-mental changes. It should be recommended for initial treatment of epileptic syndromes discussed above. In cases of resistant seizures, ospolot could be used in combination with other anticonvulsants or steroids.

კარბამაზეპინისა და მისი აქტიური მეტაბოლიტის კარბამაზეპინ-10.11-მეომსილის ფარმაკოკინეტიკის ასაკობრივი თავისებურებები

ნ. ოკუჯავა, გ. ოკუჯავა

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

მიღებულია 9.04.2001

კარბამაზეპინის (კბზ) აქტიური მეტაბოლიტის, კარბამაზეპინ-10,11-ეპოქსიდის (კბზ-ეპოქსიდი) იდენტიფიცირება მოხდა სამოცდაათიან წლებში [5]. კბზ-ეპოქსიდის ანტიკონვულსიური მოქმედება დადასტურებულია ექსპერიმენტული კვლევებით და საბიოტო კლინიკური გამოკვლევებით [4, 8] მრავალმა ფაქტორმა შეიძლება იქონიოს ზეგავლენა სისხლში კბზ-ისა და კბზ-ეპოქსიდის კონცენტრაციულ თანაფარდობაზე [3, 5, 6]. წარმოდგენილი ნაშრომის მიზანია კბზ/კბზ-ეპოქსიდის თანაფარდობაზე ასაკობრივი ფაქტორის ზემოქმედების დადგენა ზრდასრულ და უმცროსი ასაკის ავადმყოფებში. შესწავლილ იქნა 28 ავადმყოფი, რომელთაც კბზ დანიშნული ჰქონდათ მონოთერაპიის სახით. გამოიყო ორი კლინიკური ჯგუფი: 1. ბავშვები და მოზარდები (5-17 წ) - 21 ავადმყოფი და 2. ზრდასრული პაციენტები (20-43 წ) - 7 ავადმყოფი. სისხლის შრატში კბზ-ის და კბზ-ეპოქსიდის კონცენტრაციული მაჩვენებლების გამოკვლევა სწარმოებდა მაღალეფექტური თხევადი ქრომატოგრაფიის მეთოდით [2]. ჩატარებულმა კვლევამ გამოავლინა, რომ ბავშვებსა და მოზარდებში კბზ-ეპოქსიდის პროცენტული შემადგენლობა კბზ-ის რაოდენობასთან შეფარდებით იყო სარწმუნოდ უფრო მაღალი (საშ. 17,5%), ვიდრე ზრდასრულებში (საშ. 11%). ეს მოვლენა უნდა აიხსნას მკვეთრად გამოხატული ფერმენტული “აუტონიდუქციის” ფენომენით უმცროსი ასაკის პაციენტებში [1]. აღნიშნული ფაქტი გათვალისწინებული უნდა იქნას კბზ-ით მკურნალობის ოპტიმიზაციისას ბავშვებსა და მოზარდებში, რადგან

კბზ-ის თერაპიული კონცენტრაციის ფონზე შესაძლოა განვითარდეს კბზ-ეპოქსიდით ინტოქსიკაცია ამ უკანასკნელის რაოდენობის მომატების ხარჯზე. შემთავლწერილი ფაქტი ადასტურებს იმას, რომ კბზ-ის სრულყოფილი ფარმაკოლოგიური მონიტორინგისათვის აუცილებელია არა მარტო კბზ-ის, არამედ მისი აქტიური მეტაბოლიტის - კბზ-ეპოქსიდის - რაოდენობრივი განსაზღვრა.

საკვანძო სიტყვებ: ეპილეფსია, კარბამაზეპინი, კარბამაზეპინ-10,11-ეპოქსიდი

კარბამაზეპინის (კბზ) აქტიური მეტაბოლიტის, კარბამაზეპინ-10,11-ეპოქსიდის (კბზ-ეპოქსიდი) იდენტიფიცირება მოხდა სამოცდაათიან წლებში, რასაც მოჰყვა ამ შენაერთის კვლევა არა მხოლოდ როგორც კბზ-ის რაოდენობრივად მნიშვნელოვანი მეტაბოლიტისა, არამედ როგორც ანტიკონვულსიური თვისებების მქონე ნივთიერებისა [5]. კბზ-ეპოქსიდის ანტიკონვულსიური მოქმედება დადასტურებულია ექსპერიმენტულ კვლევებში, რაც ამტკიცებს ადამიანებში ამ შენაერთის როლს კბზ-ის კლინიკური ეფექტურობისათვის. კბზ-ეპოქსიდის კლინიკური ეფექტი უშუალოდ ადამიანებში შესწავლილ იქნა პაციენტთა მცირერიცხოვან ჯგუფზე ჩატარებულ საპილოტო გამოკვლევაში, რომელმაც აჩვენა აღნიშნული მეტაბოლიტის გამოხატული ანტიკონვულსიური მოქმედება [4, 8].

კბზ-ეპოქსიდის კონცენტრაციული შემცველობა სისხლში შეადგენს კბზ-ის კონცენტრაციის 10-40 %. კბზ-ეპოქსიდის ცალკე შენაერთის სახით მიცემისას მისი პიკური კონცენტრაციის მიღწევა პლაზმაში ხდება მიღებიდან დაახლოებით 2 სთ-ის შემდეგ იმ შემთხვევაში, თუ ეს უკანასკნელი ეძლევა სუსპენზიის სახით, ხოლო ტაბლეტირებული ფორმისათვის მაქსიმალური კონცენტრაციის მიღწევის დრო მნიშვნელოვნად უფრო ხანგრძლივია და შეადგენს 5-7 სთ-ს. როგორც სუსპენზიის, ისე ტაბლეტების გამოყენებისას კბზ-ეპოქსიდის პიკური კონცენტრაცია შეესაბამება მის დოზას. როგორც ეპილეფსიით დაავადებულ პაციენტებში, ისე ჯანმრთელ მოხალისეებში, კბზ-ეპოქსიდის სუსპენზიის 100 მგ შეყვანისას მისი პლაზმური კონცენტრაცია შეადგენდა $1,54 \pm 0,35$ მკგ/მლ [5, 7].

ჯანსაღ მოხალისეებში კბზ-ეპოქსიდის განაწილებისა და ელიმინაციის მაჩვენებლების შესწავლამ გამოავლინა ამ უკანასკნელთა მცირე ვარიაბელურობა. 11 გამოქვეყნებულ ნაშრომში, რომელიც მოიცავს კბზ-ეპოქსიდის ერთჯერადი დოზის შეყვანის 76 შემთხვევას ჯანსაღ უმკურნალებ მოხალისეებში, ნახევრადგამოყოფის პერიოდის საშუალო მონაცემები მერყეობს 5,9 სთ-დან 7,6 სთ-მდე. იგივე გამოკვლევებით კლირენსი შეადგენს 1,22-დან 1,88 მლ/წთ/კგ-მდე, ხოლო განაწილების მოცულობა – 0,66-1,10 ლ/კგ. ნახევრადგამოყოფის პერიოდი კბზ-ეპოქსიდის პირდაპირი შეყვანის შემდეგ უფრო მოკლეა, ვიდრე ტერმინალური ნახევრადგამოყოფის დრო კბზ-ის შეყვანისას, რადგან აღნიშნული მაჩვენებელი კბზ-ისათვის უფრო ხანგრძლივია, ვიდრე კბზ-ეპოქსიდის ჭეშმარიტი ელიმინაციის სისწრაფე [5, 7].

კბზ-ეპოქსიდის ფარმაკოკინეტიკა მნიშვნელოვნად იცვლება სხვა ანტიკონვულსანტების ზეგავლენით. კერძოდ, ფენობარბიტალი და ფენიტონინი ზრდის კბზ-ეპოქსიდის კონცენტრაციას კბზ-ის კონცენტრაციასთან შეფარდებით. ვალპროის მჟავას ასეთივე ზემოქმედების შესაძლებლობა ჯერჯერობით ფართე დისკუსიის საგანს წარმოადგენს ლიტერატურაში. ისეთი შენაერთები, როგორიცაა ნოქტამიდი, ვალნოქტამიდი ან პროგაბიდი, იწვევს მიკროსომული ეპოქსიდ ჰიდროლაზის აქტივობის ინჰიბიციას. როგორც *in vitro* გამოკვლევებით იყო ნაჩვენები, აღნიშნული ფერმენტი აკონტროლებს კბზ-ეპოქსიდის ელიმინაციას ადამიანებში. ამიტომ ზემოთჩამოთვლილი ეპოქსიდ ჰიდროლაზის ინჰიბიტორების შეყვანა ისეთ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ კბზ-ს, ხშირად იწვევს კბზ-ეპოქსიდით ინტოქსიკაციას, რაც კიდევ ერთხელ ამტკიცებს ამ მეტაბოლიტის კლინიკურ მნიშვნელობას. საყურადღებოა, რომ ეპოქსიდური ინტოქსიკაცია შესაძლოა განვითარდეს კბზ-ის დაბალი, სუბკლინიკური კონცენტრაციის ფონზე კბზ/კბზ-ეპოქსიდის კონცენტრაციული მაჩვენებლების შეფარდების შეცვლის ხარჯზე [3, 5, 6].

გამომდინარე ყოველივე ზემოთქმულიდან ნათელი ხდება, თუ როდენ მნიშვნელოვანია კბზ-ეპოქსიდის კონცენტრაციული მაჩვენებლების განსაზღვრა პლაზმაში კბზ-ის კონცენტრაციასთან ერთად

და აგრეთვე ყველა იმ ფაქტორის შესწავლა, რომელმაც შესაძლოა გავლენა იქონიოს კბზ/კბზ-ეპოქსიდის კონცენტრაციულ შეფარდებაზე. რიგი გამოკვლევებით, ისევე როგორც ჩვენი დაკვირვებებით, დადგენილია, რომ ასაკობრივი ფაქტორი კლინიკურად მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენს კბზ-ის ფარმაკოკინეტიკაზე. კერძოდ, მოზარდებში დადგენილია ტენდენცია კბზ-ის კლირენსის გაზრდისა და მკვეთრი და სწრაფი „აუტონდუქციის“ განვითარებისაკენ [1]. წარმოდგენილი ნაშრომის მიზანია კბზ/კბზ-ეპოქსიდის თანაფარდობაზე ასაკობრივი ფაქტორის ზეგავლენის დადგენა ზრდასრულ და უმცროსი ასაკის ავადმყოფებში, რადგან მსგავსი გამოკვლევა მოგვცემს არა მხოლოდ კბზ-ის, არამედ მისი აქტიური მეტაბოლიტის ფარმაკოკინეტიკური მონიტორირების საშუალებას, რაც კიდევ ერთი ნაბიჯია კბზ-ით თერაპიის მაქსიმალური ოპტიმიზაციისაკენ.

მასალა და მეთოდები

შესწავლილ იქნა 28 ავადმყოფი, რომელთაც კბზ დანიშნული ჰქონდათ მონოთერაპიის სახით. ყველა ავადმყოფს აღენიშნებოდა სხვადასხვა ტიპის ფოკალური ეპილეფსიური გულყრები მეორადი გენერალიზაციით ან მის გარეშე. სისხლის შრატში კბზ-ის და კბზ-ეპოქსიდის კონცენტრაციული მაჩვენებლების გამოკვლევა სწარმოებდა მაღალეფექტური თხევადი ქრომატოგრაფიის მეთოდით [2] კბზ-ის საბოლოო სადღეღამისო დოზის დანიშნიდან მინიმუმ 1,5 თვის შემდეგ. აღნიშნული პერიოდი გულისხმობს როგორც კბზ-ის წონასწორული კონცენტრაციის (ჩსს) მიღწევას, ისე „აუტონდუქციის“ განვითარების შესაძლებლობას და ამ ფენომენით გამოწვეულ კბზ-ის და კბზ-ეპოქსიდის კონცენტრაციულ მერყეობას.

გამოიყო ორი კლინიკური ჯგუფი: 1. ბავშვები და მოზარდები (5-17 წ) – 21 ავადმყოფი და 2. ზრდასრული პაციენტები (20-43 წ) – 7 ავადმყოფი.

შედეგები და მათი განხილვა

ცხრილ 1-ზე მოყვანილია კბზ-ის და კბზ-ეპოქსიდის კონცენტრაციული მაჩვენებლების შედარება უფროს და უმცროს ასაკობრივ ჯგუფებში. ზრდასრულ ავადმყოფებში კბზ-ის დოზა შეადგენდა 5,7-9,7 მგ/კგ (საშუალოდ – 8,3 მგ/კგ). კბზ-ის კონცენტრაციული მაჩვენებლები სისხლში მერყეობდა 3,8-6,5 მკგ/მლ ფარგლებში (საშუალოდ – 5,2 მკგ/მლ), ხოლო კბზ-ეპოქსიდის კონცენტრაციისა კი – 0,45-0,9 მკგ/მლ (საშუალოდ – 0,56 მკგ/მლ). კბზ-ეპოქსიდის რაოდენობა შეადგენდა კბზ-ის კონცენტრაციის 7,5-13,8% (საშუალოდ – 11%). ბავშვებსა და მოზარდებში კბზ-ის 8,6-18,7 მგ/კგ (საშუალოდ – 12 მგ/კგ) დოზით მიღებისას დაფიქსირდა კბზ-ის კონცენტრაციული მაჩვენებლები: 2,9-6,5 მკგ/მლ (საშუალოდ – 4,2 მკგ/მლ), კბზ-ეპიქსიდისა კი – 0,35-1,5 მკგ/მლ (საშუალოდ – 0,73 მკგ/მლ). ამასთან კბზ-ეპოქსიდის კონცენტრაცია შეადგენდა კბზ-ის კონცენტრაციის 7,5-37,5%-ს (საშუალოდ – 17,5%). ამგვარად, უმცროს ასაკობრივ ჯგუფში კბზ-ეპოქსიდის კონცენტრაცია კბზ-ის კონცენტრაციასთან შედარებით იყო სარწმუნოდ უფრო მაღალი, ვიდრე უფროსი ასაკის ავადმყოფებში ($P = 0,0018$).

ცხრილი 1

კბზ და კბზ-ეპოქსიდის კონცენტრაციული მაჩვენებლები უფროს და უმცროს ასაკობრივ ჯგუფებში

ზრდასრული ავადმყოფები, N	7
დოზა, მგ/კგ	5,7-9,7; საშ. 8,3
კბზ C_{ss} , მკგ/მლ	3,8-6,5; საშ. 5,2
კბზ-ე C_{ss} , მკგ/მლ	0,45-0,9; საშ. 0,56
კბზ/კბზ-ე, %	7,5-13,8; საშ. 11
ბავშვები და მოზარდები	21
დოზა, მგ/კგ	8,6-18,7; საშ. 12
კბზ C_{ss} , მკგ/მლ	2,9-6,5; საშ. 4,2
კბზ-ე C_{ss} , მკგ/მლ	0,35-1,5; საშ. 0,73
კბზ/კბზ-ე, %	7,5-37,5; საშ. 17,5

უფროს და უმცროს ასაკობრივ ჯგუფებში კბზ-ის და კბზ-ეპოქსიდის რაოდენობრივი განსაზღვრის შედეგების შედარებამ გამოავლინა შემდეგი თავისებურებები: მიუხედავად იმისა, რომ კბზ-ის დოზა კვ წონაზე უმცროსი ასაკის პაციენტებში იყო უფრო მაღალი, ვიდრე უფროსებში (შესაბამისად საშუალოდ 12 მგ/კგ და 8,3 მგ/კგ), ბავშვებსა და მოზარდებში ადგილი ჰქონდა ტენდენციას კბზ-ის უფრო დაბალი კონცენტრაციისაკენ სისხლში უფროსებთან შედარებით (საშუალოდ C_{ss} კბზ 4,2 მკგ/მლ ბავშვებში, საშუალოდ C_{ss} კბზ 5,2 მკგ/მლ ზრდასრულებში), რაც სრულებით ემთხვევა ლიტერატურულ მონაცემებს ბავშვებსა და მოზარდებში კბზ-ის აქსელერირებული მეტაბოლიზმის თაობაზე [5] და ადასტურებს მოზარდებში გაძლიერებული ფერმენტული “აუტონდუქციის” ფენომენის არსებობას [1]. კბზ-ის კონცენტრაციული მაჩვენებლების ზემოთაღწერილი სხვაობის ფონზე განსაკუთრებით საყურადღებოა კბზ-ის აქტიური მეტაბოლიტის – კბზ-ეპოქსიდის – რაოდენობრივი მახასიათებლები სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში. მიუხედავად იმისა, რომ კბზ-ეპოქსიდის აბსოლუტურ კონცენტრაციულ მაჩვენებლებს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება არ დაფიქსირდა (0,56 მკგ/მლ ზრდასრულებში და 0,73 მკგ/მლ ბავშვებსა და მოზარდებში), აღმოჩნდა, რომ კბზ და კბზ-ეპოქსიდის პროცენტული შეფარდება სარწმუნო ასაკობრივი თავისებურებებით ხასიათდება. კერძოდ, ბავშვებსა და მოზარდებში კბზ-ეპოქსიდი შეადგენდა კბზ-ის კონცენტრაციის 17,5% საშუალოდ, ხოლო ზრდასრულებში, კბზ-ეპოქსიდის რაოდენობის საშუალო მაჩვენებელი იყო კბზ-ის კონცენტრაციის მხოლოდ 11%. ლიტერატურაში არსებული მონაცემებით ფერმენტული ინდუქციის, კერძოდ, აუტონდუქციის დროს, ხდება ბიოტრანსფორმაციის ეპოქსიდური გზის სტიმულირება, კერძოდ კი კბზ-ის 10,11 ორმაგი ბმის ეპოქსიდაციისა და ექვსწევრიანი რგოლების ჰიდროქსილაციის დაჩქარება. ამის შედეგად კბზ-ის კონცენტრაციის კლებასთან ერთად მატულობს კბზ-ეპოქსიდის რაოდენობა პლაზმაში [3, 5]. ის ფაქტი, რომ მოზარდებში კბზ-ეპოქსიდის პროცენტული შეფარდება კბზ-სთან შედარებით სარწმუნოდ უფრო მაღალია ვიდრე ზრდასრულებში,

კიდევ ერთხელ ადასტურებს ჩვენს მიერ ადრე გამოქვეყნებულ შედეგებს იმის თაობაზე, რომ მოზარდებში კბზ-ის მეტაბოლიზმის აქსელერაცია და ტენდენცია შედარებით დაბალი კონცენტრაციული მაჩვენებლებისაკენ აიხსნება მკვეთრად გამოხატული “აუტონდუქციის” ფენომენით ამ ასაკში. ეს გარემოება, კერძოდ კი ერთის მხრივ კბზ-ის მეტაბოლიზმის დაჩქარება ფერმენტული ინდუქციის ხარჯზე, მეორეს მხრივ კი ამის შედეგად პლაზმაში მისი აქტიური მეტაბოლიტის – კბზ-ეპოქსიდის რაოდენობის მომატება, აუცილებლად უნდა იყოს გათვალისწინებული ბავშვებსა და მოზარდებში კბზ-ის დოზის ოპტიმიზაციისას, განსაკუთრებით რეზისტენტული გულყრების შემთხვევაში კბზ-ის დოზის სუბტოქსიკურ მაჩვენებლებამდე გაზრდის შემთხვევაში, რადგან ამ დროს სისხლში კბზ-ის ერთი შეხედვით თერაპიული კონცენტრაციის ფონზე შესაძლოა განვითარდეს ინტოქსიკაციის ნიშნები კბზ-ეპოქსიდის რაოდენობის ტოქსიკურ დონემდე მომატების გამო.

ამგვარად, კბზ-ის და მისი აქტიური მეტაბოლიტის – კბზ-ეპოქსიდის კონცენტრაციული მაჩვენებლების შესწავლამ ზრდასრულ და უმცროს (ბავშვთა და მოზარდთა) ასაკობრივ ჯგუფებში გამოავლინა ამ შენაერთების რაოდენობრივი თანაფარდობის მნიშვნელოვანი ასაკობრივი თავისებურებები. კერძოდ, ბავშვებსა და მოზარდებში კბზ-ეპოქსიდის პროცენტული შემადგენლობა კბზ-ის რაოდენობასთან შეფარდებით იყო ბევრად უფრო მაღალი, ვიდრე ზრდასრულებში. ეს მოვლენა უნდა აიხსნას მკვეთრად გამოხატული ფერმენტული “აუტონდუქციის” ფენომენით უმცროსი ასაკის პაციენტებში. აღნიშნული ფაქტი გათვალისწინებული უნდა იქნას კბზ-ით მკურნალობის ოპტიმიზაციისას ბავშვებსა და მოზარდებში, რადგან კბზ-ის თერაპიული კონცენტრაციის ფონზე შესაძლოა განვითარდეს კბზ-ეპოქსიდით ინტოქსიკაცია ამ უკანასკნელის რაოდენობის მომატების ხარჯზე, რადგანაც უმცროს ასაკში კბზ-ის მეტაბოლიზმის “აუტონდუქცია” იწვევს კბზ-ისა და კბზ-ეპოქსიდის ბიოტრანსფორმაციის დისპროპორციას და ამ უკანასკნელის რაოდენობის მატებას პლაზმაში ძირითადი პრეპარატის კონცენტრაციის შემცირების ფონზე. ზემოთაღწერილი ფაქტი ადასტურებს იმას, რომ

კბზ-ის სრულყოფილი ფარმაკოლოგიური მონიტორინგებისათვის აუცილებელია არა მარტო კბზ-ის, არამედ მისი აქტიური მეტაბოლიტის – კბზ-ეპოქსიდის – რაოდენობრივი განსაზღვრა.

ლიტერატურა

1. *Лачкетиани А.Н., Окуджава Н.В., Рухадзе М.Д.* К Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова., 1993, 93, 32-33.
2. *Alexishvili M., Rukhadze M.D., Okujava V.M.* Biomedical Chromatography, 1997, 11, 36-41.
3. *Bertillon L., Tomson T.* Clin. Pharmacokinet., 1986, 11, 177-198.
4. *Bourgeois B.F.D., Wad N. J.* Pharmacol. Exp. Ther., 1984, 231, 411-415.
5. *Kerr B.M., Levy R.H.* In: R.H. Levy, R.H. Mattson, B.S. Meldrum eds. Antiepileptic Drugs, Fourth Edition. Raven Press, New York, 1995, pp. 529-541.
6. *Levy R.H., Kerr B.M.* J. Clin. Psychiatry, 1988, 49, Suppl. 4, 58-61.
7. *Morselli P.L., Baruzzi A., Gema M., Bossi L., Porta M.* Br. J. Clin. Pharmacol., 1977, 4, 535-540.
8. *Tomson T., Almkvist O., Nilsson B.Y., Svensson J-O., Bertolsson L.* Arch. Neurol., 1990, 47, 888-892.

PHARMACOKINETICS OF CARBAMAZEPINE AND ITS ACTIVE METABOLITE CARBAMAZEPINE-10,11-EPOXIDE: AGE RELATED PECULIARITIES

N. Okujava V. Okujava

Tbilisi State Medical University

SUMMARY

Carbamazepine-10,11-epoxide (CBZ-epoxide) was identified in the 70s as a metabolite of carbamazepine (CBZ) [5]. The well-established anticonvulsant effect of CBZ-epoxide in animals and clinical pilot studies suggest that it must contribute to the clinical effects of CBZ in humans [4, 8]. Several factors or compounds could influence the ratio

of CBZ-epoxide to CBZ in plasma [3, 5, 6]. In present study the age dependent peculiarities of CBZ and CBZ-epoxide concentrations were investigated. The study have undergone 28 patients with epilepsy, who received CBZ as a monotherapy. They were divided into 2 age groups: 1. Children and adolescents (15-17 years) – 21 cases, and 2. Adult patients (20-43 years) – 7 cases. Blood levels of CBZ and CBZ-epoxide were defined using high-performance liquid chromatography [2]. The average concentration of CBZ- epoxide in children and adolescents was identified as 17,5% of CBZ concentration, in adults this index being 11% of CBZ concentration. The results could be explained by pronounced autoinduction of CBZ metabolism in children and adolescents [1], which leads to disproportion of biotransformation of CBZ and CBZ-epoxide. Namely, downfall of CBZ concentration is followed by relative increase of CBZ-epoxide level in this age group. Such condition can induce CBZ- epoxide intoxication by therapeutic concentration of the basic anticonvulsant. This fact indicates that for valuable pharmacological monitoring quantitative definition of CBZ and its active metabolite CBZ-epoxide is demanded.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.

Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

EQUIPMENT FOR COMPLEX STUDY OF THE MOTION SICKNESS IN THE CAT

V. Okujava, T. Natishvili, Z. Chubinishvili

Research Center for Experimental Neurology, Georgian Ministry of Health and Social Affairs, Tbilisi

Accepted 26.03.2001

Equipment is described for complex neurobehavioral investigation in the cats of the so called “motion sickness” (MS) , or its cosmic form currently called the “cosmic adaptation syndrome” (CAS). The main problem in the context of such research are the tools by which to achieve in terrestrial conditions the state of microgravitation on the one hand, and to obtain the recordings of the electrical activity from the relevant cerebral structures, on the other. For the first purpose the electromechanical apparatus is described, specially adopted to cats as experimental animals. The apparatus enables the uniform sinusoidal rotation of the animal around its horizontally placed longitudinal axis (the so called “barbecue-spit rotation”) at the frequency of 0.4 Hz, aimed for modeling microgravitation in terrestrial conditions; as to the second purpose the miniature telemetering system is described, which permits reliable recordings of the wide spectrum of bioelectric signals.

Key words: space adaptation syndrome, microgravitation, uniform sinusoidal rotation, biotelemetry, Darlington’s pair, LC tuning element, frequency response, noise characteristic, cats

In order to study experimentally the neurophysiological mechanisms of the so called cosmic adaptation syndrome (CAS) in terrestrial conditions, as a preliminary step the investigator needs to solve two principal technical tasks: a. Arrangement of

equipment to model microgravitation in terrestrial conditions, in accordance with the idea originally presented by Correia M. J. and Guedry F. E. [1], and b. Arrangement of equipment to monitor telemetrically the electrical activity of the cat's brain (summary and unitary).

To achieve the objective of the first task the following equipment was designed :

1) Aluminum frame, inside which the cat will be placed and which will provide the uniform rotation of the animal around the horizontally placed longitudinal axis of its body, the so called «barbecue–spit rotation» , at a frequency of 0.4 Hz (the 24 rpm). The dimensions of this frame (690 x 260 mm) permit the comfortable placement of the cat in it. For the construction of the frame the aluminum was chosen because of its lightweight, easy manufacturing and anticorrosion properties. At the beginning and the end of the frame perpendicular to its plane aluminum shields (160 mm) were attached, and two aluminum rods (10 mm in diameter each) were fixated along the whole frame at a distance of 120 mm from it. The distance between them equals 235 mm, and four special holders can freely move along these rods, which are intended to fixate the cat's head, while its torso might be fixated to the frame by special crutch system. At the same place special holders are arranged to fixate the telemetric transmitter system. This frame is fixed to the main chassis by means of the low-friction ball-bearing connection. In order to achieve the needed frequencies of rotation the gearing is used in combination with the chain transmission. The engine XEROX X B 597-220 with reductor is used to perform the appropriate rotations of the frame. The power developed by this engine on the shaft of the rotating frame equals 4,2 kWh. This power is quite sufficient to provide the distortionless rotation without any inertia of the object, which weighs approximately 10-15 kg. This equipment is arranged in such a way as to permit the rotation of the frame in both directions (clockwise/counterclockwise). The frequencies of the rotating frame can be controlled by changing the engine's power supply in the range of 3 rpm. The frequency of the rotations is measured tachometrically. Dimensions of the whole system are 1010 x 420 x 345 mm. The photography of the system is presented in Fig. 1.

2) In order to achieve the objectives of the second task we have looked through the available literature devoted to telemetering registration of the brain's electrical activity and chose the system presented by M.W. Brown, G.M. Edge and G. Horn [2], because of its miniature size, light weight, easy design and inexpensiveness. Unfortunately, due to the lack in our country of the elements employed in the original circuitry of M.W. Brown et al., the necessity to modify the original circuit arose. We have changed the low noise transistors T_1 and T_2 (Waycom type 2N4289) to the appropriate existing analogues from the Former Soviet Union (FSU) – KT 3102E (n-p-n type).

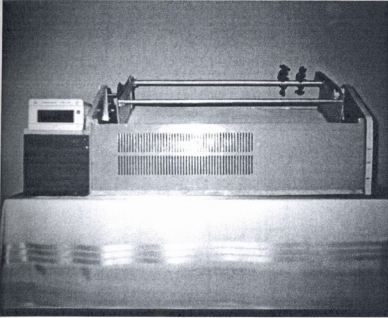


Fig. 1. A Photography of the apparatus to be used to model micro-gravitation in terrestrial conditions.

This pair of transistors in Darlington's configuration provides the high linearity of response at low currents with a good noise figure, as is necessary when the device is used with micro-electrodes. DC stability is attained by negative feed-back through a reverse biased, low-leakage silicon diode D (Texas Instrument type 1 SS 44, which we changed to the analogue from the FSU – KD516) from the common collector to the input base of the Darlington's pair. The low-pass RC filter in series with the diode is to avoid a decrease of input impedance with consequent loss of gain in the 16 Hz to 10 kHz range. The transmitter in our design, as in original one, uses the single LC tuning element, but instead of a germanium mesa high frequency transistor T3 (Motorola type 2N3323), an analogue of which we could not find among the products of the FSU, we used the n-p-n type high frequency silicon transistor KT368A. This was the reason to change the configuration of the LC tuning element, which gave us the final configuration of our transmitter, circuit diagram of which is shown in Fig. 2. In spite of this slight modifications in the circuitry our telemetry device operates well in the same limits, as defined by the original paper of M.W. Brown et al. [2], i.e. the chosen circuit parameters in our modification give the required non-linear operation so that the output wave form is rich in harmonics. The receiver operates at the third harmonic of the carrier, so taking advantage of the increase in modulation index resulting from frequency multiplication. This harmonic falls within the range of a domestic type VHF, f.m. receiver. The rms noise level with shorted input is $10\ \mu\text{V}$ with a 10 kHz bandwidth. With a 10 M source impedance the noise level is $20\ \mu\text{V}$. The frequency response is $< 1\ \text{Hz}$ to $> 20\ \text{kHz}$. The input capacitance is typically 35 pF. The DC input leakage current is $10^{-10}\ \text{A}$. With an inter-stage coupling resistor of 22 k the transmitter overloads at input signal levels $> 1\ \text{mV}$ from a low impedance

source. Signal strength and frequency are virtually unaffected by changes in orientation of the transmitter. The device draws 1.5 mA from the power supply, weighs 10 g and measures 2 x 2 x 2 cm.

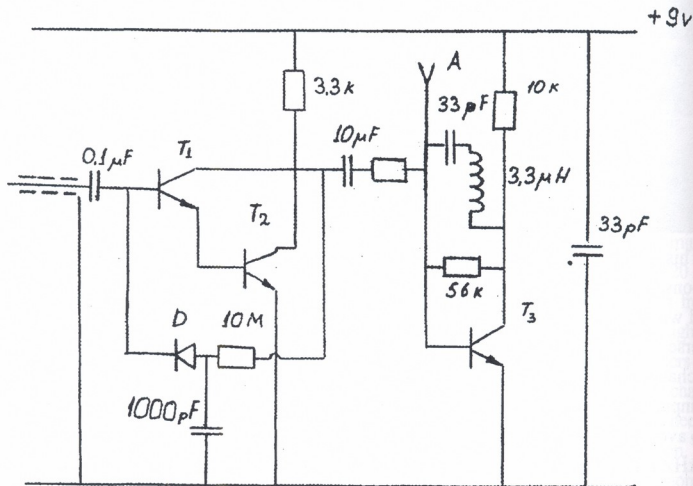


Fig. 2. Transmitter circuit diagram. T_1 and T_2 , low noise transistors (manufactured in the FSU, KT3102 E, n-p-n type); T_3 , silicon high frequency transistor (manufactured in the FSU, KT368A, n-p-n type); D, low leakage silicon diode (manufactured in the FSU, KD516).

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by ISTD Grant G-204.

REFERENCES

1. *Correia M.J., Guedry F.E.* Acta Oto-Laryngol., 1966, 62, 297-308 .
2. *Brown M.W., Edge G.M., Horn G.* Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1971, 31, 274-276.

აპარატურა კატეგორიაში მოძრაობის დაავადების კომპლექსური შესწავლისათვის

გ. ოკუჯაბა, თ. ნათიშვილი, ზ. ჩუბინიშვილი

საქართველოს ჯანდაცვის და სოციალური უზრუნველყოფის
სამინისტროს ექსპერიმენტული ნევროლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი
ცენტრი, თბილისი

რეზიუმე

აღწერილია აპარატურა კატეგორიაში მოძრაობის დაავადების, რომელსაც
დღეს უწოდებენ კოსმოსურ ადაპტაციურ სინდრომს, კომპლექსური
შესწავლისათვის. ასეთი კვლევის კონტექსტში ძირითად პრობლემას
წარმოადგენს ისეთი საშუალებების პოვნა, რომლებიც უზრუნველყოფს,
ერთი მხრივ, დედამიწის პირობებში მიკროგრაფიკაციის მოდელირებას,
ხოლო, მეორე მხრივ, სათანადო ცერებრული სტრუქტურებიდან
ელექტრული აქტივობის რეგისტრაციას. პირველი მიზნის მისაღწევად
შექმნილია ელექტრომექანიკური მოწყობილობა, რომელიც ადაპტი-
რებულია კატეგორიისათვის და უზრუნველყოფს მათ თანაბარ სინუსოიდურ
ბრუნვას ჰორიზონტალურად განლაგებული მათი გასწვრივი ღერძის
ირგვლივ (ე.წ. “შამფურისმაგვარი ბრუნვა”) 0,4 ჰც-ის სიხშირით, რაც
უზრუნველყოფს დედამიწის პირობებში მიკროგრაფიკაციის მოდელი-
რებას. მეორე ამოცანის გადასაწყვეტად დამუშავებულია მინიატურული
ტელემეტრიული მოწყობილობა, რომელიც უზრუნველყოფს ბიოელექ-
ტრულ სიგნალთა ფართო სპექტრის საიმედო რეგისტრაციას.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.

Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

DYNAMICS OF THE LEVEL OF EXCITABILITY AND ACTIVITY OF THE BRAINSTEM AND DIENCEPHALIC ASCENDING ACTIVATING STRUCTURES IN THE SLEEP- WAKEFULNESS CYCLE

*T. Oniani, M. Mgaloblishvili, M. Gogichadze, N. Lordkipanidze,
L. Maisuradze, E. Chijavadze, Sh. Manjavidze, N. Oniani,
N. Nachkebia, M. Koridze, M. Kavkasidze*

I. Beritashvili Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

Accepted 25.01.2001

The dynamics of excitability and neuronal activity of the brainstem and diencephalic ascending activating structures in the sleep-wakefulness cycle (SWC) was studied in cats and rats. To this end the following methods were applied: 1) measurement of thresholds of electrical stimulation through the chronically implanted metallic electrodes required for eliciting electroencephalographic (EEG) arousal and behavioral awakening; 2) recording of activity from individual neurons through the metallic microelectrodes; 3) variation of food motivation and 4) selective deprivation of paradoxical sleep (PSD). Analysis of data obtained revealed regular changes in excitability and neuronal activity of the brainstem and diencephalic ascending activating structures in SWC, reflected in a gradual decrease of these parameters in parallel with the reduction of the level of wakefulness and a gradual development of slow-wave sleep (SWS) or orthodoxal sleep, while in paradoxical sleep (PS) they rapidly increase and reach the level characteristic of active wakefulness. Such dynamics of excitability can be measured only by the parameters of electrical stimulation, which elicit the isolated EEG arousal without behavioral awakening. As to the change of threshold of behavioral arousal, it coincides with that of isolated EEG arousal only within the ranges of wakefulness – slow-wave sleep, while the threshold for eliciting behavioral awakening from the PS

considerably rises compared even with deep SWS or orthodoxal sleep. This fact can be successfully explained by the evidence that during PS its triggering, highly activated, brainstem and diencephalic structures exert a potent inhibitory influence of the spinal cord reflex activity.

Key words: brainstem, diencephalic structures, sleep-wakefulness cycle, excitability, neuronal activity

It is known that in the triggering and further optimal maintenance of one or another phase of the sleep-wakefulness cycle (SWC) a crucial role is played by the brainstem and diencephalic structures [15, 18, 19]. It is even more or less distinctly defined the structures or a group of structures which are responsible for the formation of one or another SWC phase [12, 13, 17, 18]. It has been demonstrated that the preceding SWC phase during its course is preparing the intrinsic biological need for a subsequent phase, which by activating the relevant brain structures provides a proper course of the cycle [5, 12]. At the same time, the regulating structures of the already realized phase, on the principle of reciprocal interrelationship, cause the inhibition of the structures responsible for the formation of the preceding phase [3, 17, 18]. It is logical to suppose that similar interrelationship causes regular change also of the excitability level of these structures that is necessary for the enhancement or reduction of their activity. From this it emerges that by studying the level of excitability in the brainstem and diencephalic structures one can specify to a considerable extent the possibility of their involvement in this or that SWC phase and thereby promote clarification of the mechanisms of this complicated neurobiological phenomenon.

MATERIAL AND METHODS

Experiments were carried out in mature cats ($n = 10$) and albino rats ($n = 10$) of either sex. Metallic electrodes with the uninsulated tip 100-200 μc in diameter were chronically implanted in different cortical and subcortical structures of brain, in the cervical and oculomotor muscles in cats under nembutal (30-35 mg/kg) and in rats under hexenal (100 mg/kg) anesthesia. Besides, there was recorded electrocardiogram (ECG). The stereotaxic atlases of Jasper and Ajmone-Marsan [11] as well as of Bures and et al. [4] were used. Observation on the dynamics of electrical activity in the neo- and archipaleocortex was

RESULTS AND DISCUSSION

During slow-wave phase of sleep (SWS) when both in the neocortex and hippocampus predominate slow and highamplitude electric waves within delta rhythm range, threshold electrical stimulation of the mesencephalic reticular formation (MRF) causes the phenomenon of desynchronization both in the neocortex and hippocampus without appearance in the latter structure of the characteristic theta rhythm (Fig. 1A).

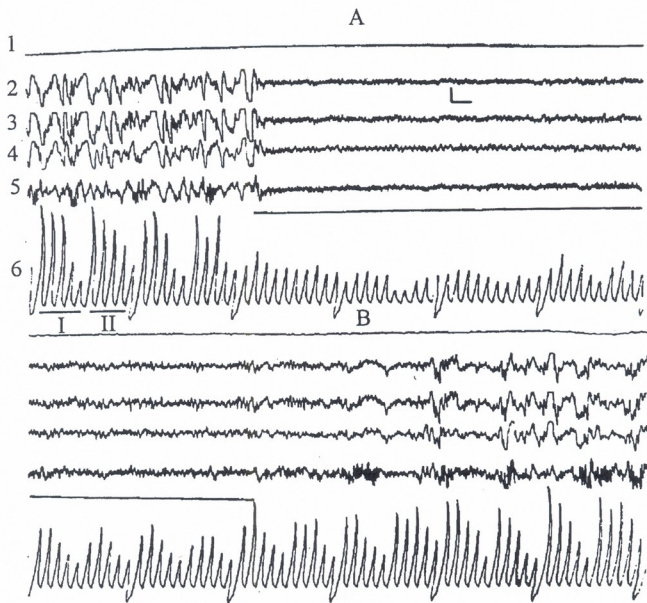


Fig. 1. Change of electrical activity in the cat's neo- and archipaleocortex at electrical stimulation of the MRF during DSWS. 1- electrical activity of the neck muscles, 2, 3 the dorsal hippocampus, 4 - the entorhinal cortex, 5 - sensorimotor cortex, 6 - integrated values of δ , θ , α , β_1 and β_2 rhythms from the dorsal hippocampus (I - the first five deviations) and from the entorhinal cortex (II - the subsequent five deviations); integration epoch 5 s. Stimulation parameters: 2.5 V, 200/s, 0.1 ms. A straight line under the EEG points to the moment of stimulation. Calibration: 200 μ V, time 1sec.

A more complete picture of dynamics of excitability of the ascending activating MRF system is observable during the comparison of all basic phases of SWC (wakefulness, SWS and PS) during electrical stimulation of the above-indicated structure. It appeared that threshold stimulation, eliciting during passive wakefulness noticeable EEG shifts both in the neocortex and hippocampus (Fig. 3A), during deep SWS (DSWS) renders subthreshold (Fig. 3B) and on the face of PS gets more effective, in the sense of eliciting the isolated EEG shifts without behavioral arousal (Fig. 3C), that is observable at passive wakefulness (Fig. 3A).

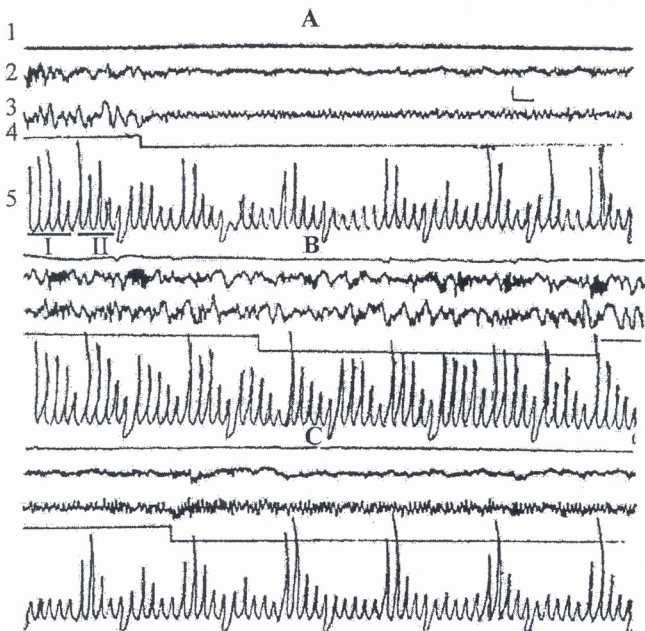


Fig. 3. Change of electrical activity in the sensorimotor cortex (2) and dorsal hippocampus (3) in response to threshold (1 V, 200 /s, and 0.1 ms) electrical stimulation of the rostral part of MRF during passive wakefulness (A), DSWS (B) and PS (C). Leads: 1 – the cervical muscle, 4 – signal line indicating the moment of electrical stimulation, 5 – integrated values of δ , θ , α , β_1 and β_2 rhythms from the sensorimotor cortex (I – the first five deviations) and the dorsal hippocampus (II – the subsequent five deviations). Integration epoch 5 sec. Calibration: 200 μ V, time 1 s.

This fact distinctly indicates that in PS excitability of the ascending activating MRF system is considerably higher not only in comparison with DSWS, but also with passive wakefulness. The results of studying the dynamics of MRF individual neurons in SWC (Fig. 4) clearly indicates that rise in MRF excitability in PS is paralleled by the augmentation of its activity as well.

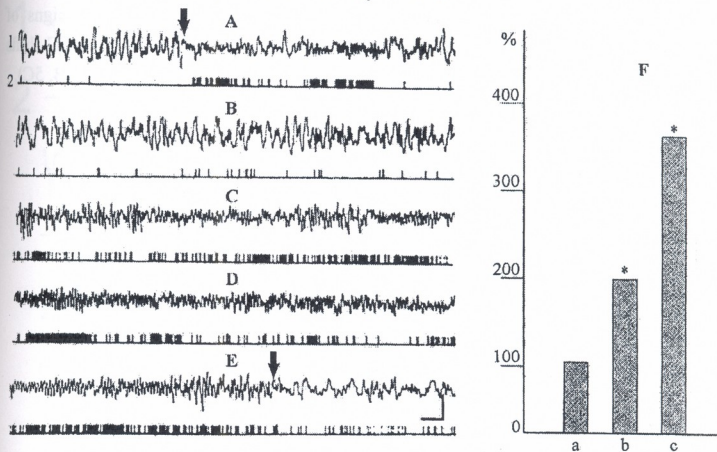


Fig. 4. Electrohippocampogram (1) and the MRF neuronal activity (2) in rats during: spontaneous arousal from SWS (A), DSWS (B), PS (C, D) and during transition from PS to passive wakefulness (E). Arrows mark the moments of spontaneous awaking from SWS (A) and transition from PS to passive wakefulness (E). Calibration 100 μ V, time 1 sec. F – the results of statistical treatment. a – mean frequency of activity of a neuron in SWS is considered as 100%; b – at transient stage from SWS to PS; c, at PS. * $p < 0,001$.

As is seen, during DSWS (Fig. 4A, beginning of the record) the MRF neuron is firing in rather low frequencies, but at the onset of spontaneous arousal, frequency of discharges is sharply increased. With the resumption of SWS the frequency of discharges of the neuron again declines sharply (Fig. 4B), but as soon as there occurs a regular transition of SWS to PS, the frequency of excitation of the neuron attains its highest level (Fig. 4C, D). Transition of PS to a fragment of quiet wakefulness is accompanied by a dramatic fall in the frequency of neuron firing (Fig. 4E). The figure clearly shows that the frequency of discharges of the MRF neurons is highest at active wakefulness and they show a progressive decline in their activity with the onset of

passive wakefulness and further development of SWS. However, the activity of these neurons is highest in PS.

Likewise MRF proceed also the dynamics of excitability and neuronal activity in the SWC in the central gray matter. During stimulation of this mesencephalic structure the parameters of electrical stimuli eliciting in SWS desynchronization of electrical activity in both the neocortex and hippocampus without any signs of behavioral arousal (Fig. 5A) in PS are capable of eliciting more significant EEG shifts evidenced primarily by the enhancement of hippocampal theta rhythm (Fig. 5B, 5C).

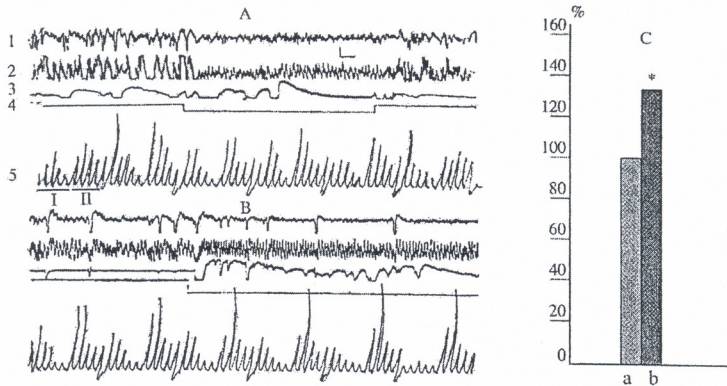


Fig. 5. Change of electrical activity in the visual cortex (1) and dorsal hippocampus (2) in response to threshold (3.5 V, 200 /s, and 0.1 ms) electrical stimulation of the central gray matter during DSWS (A) and PS (B). Leads: 3 – oculomotor muscle, 4 – signal line indicating the moment of stimulation, 5 – integrated values of δ , θ , α , β_1 and β_2 rhythms from the visual cortex (I – the first five deviations) and the dorsal hippocampus (II – the subsequent five deviations). Integration epoch 5 sec. C – Statistical data on the dynamics of theta rhythm during PS (a) and electrical stimulation (b). Calibration: 200 μ V, 1 s. * $p < 0,01$.

Among the brain stem structures, involved in regulation of the SWC of special importance are the structures of its pontine part wherein the triggering mechanisms for PS are localized [see 13, 18]. In this context study of the dynamics of neuronal activity of this formation in the SWC deserves special interest. Experiments conducted both on cats [2, 8, 9, 10, 16, 26, 27] and on rats [20] have shown the existence of neurons of three types exhibiting a varying dynamics of activity in the

The activity of most neurons from the middle part of pons differs from the pattern described above. These neurons exhibit a high activity only at active wakefulness (Fig. 7E), which is sharply reducing during SWS (Fig. 7A) and almost ceases to be discharged in PS (Fig. 7C, 7D). Characteristically, these neurons may often show augmentation of activity during the transition from SWS to PS (Fig. 7B), that seems to be associated with the change of body position thereat. According to the adopted terminology these neurons are the PS-off neurons [2, 8, 10, 16] and belong either to the serotonergic or noradrenergic system.

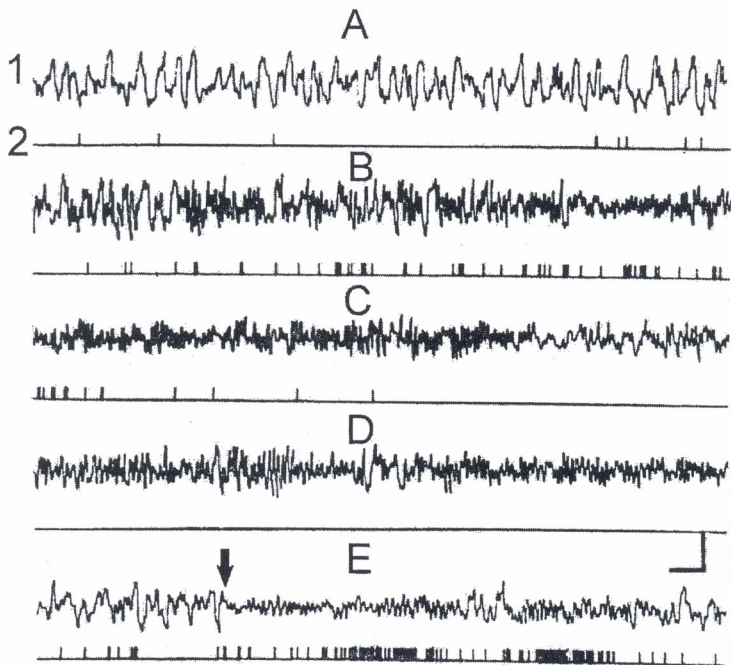


Fig. 7. Changes in the electrohippocampogram (1) and neuronal activity in rat from the middle part of pons during: SWS (A), transition from SWS to PS (B), PS (C, D), transition from PS to active wakefulness (is marked by arrow) (E). Calibration: 100 μ V, 1 s.

Of no less interest appears to be the dynamics of activity of considerable part of neurons, belonging to the caudal region of pons. These neurons exhibit the highest activity during SWS, while in PS they get almost silent (Fig. 8). As is known the so-called Non-REM-on cells are broadly represented in the anterior hypothalamus and the basal forebrain [22, see 25,29]. We have reasons to believe that these neurons together with those from the basal forebrain are actively involved in the triggering of synchronized spontaneous electrical activity at the cortical level, characteristic of SWS [14]. The described evidence clearly indicates that the pontine part of brainstem is an active site for the triggering of all the SWC phases.

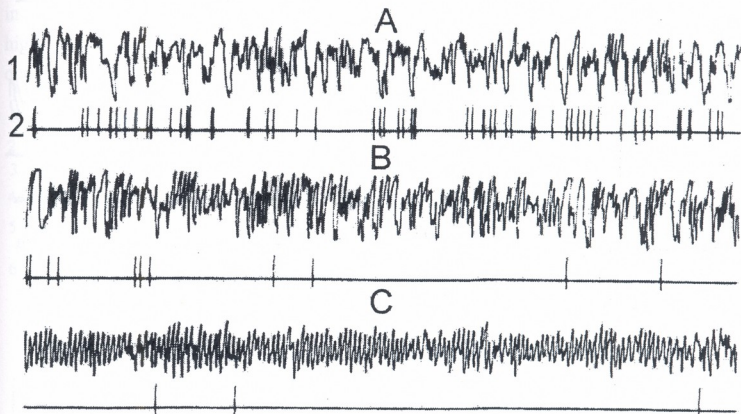


Fig. 8. Changes in the electrohippocampogram (1) and neuronal activity in rat from the caudal part of pons during: SWS (A, B) and PS (C).

At the present time it is already beyond question that the hypothalamic structures have a decisive role in triggering and maintenance of complicated motivational-emotional reactions and formation of respective instinctive behaviors [see 6, 21]. Proceeding from the fact that the SWC is a chain of interdependent and therefore causally interrelated behavioral acts [see 12, 21] study of the dynamics of excitability in the structures of this complex formation in the SWC seems to deserve attention. In this aspect of primary interest are the posterior and lateral parts of hypothalamus, the former is considered to be one of the most important structures constituting the so-called "wakefulness center" [7], the latter is a triggering mechanism for food

motivation [1]. It has been demonstrated experimentally that at threshold stimulations too of both posterior and lateral hypothalamus one can elicit the isolated EEG shifts in SWS (Fig. 9A), as well as in PS (Fig. 9B) without any signs of behavioral arousal.

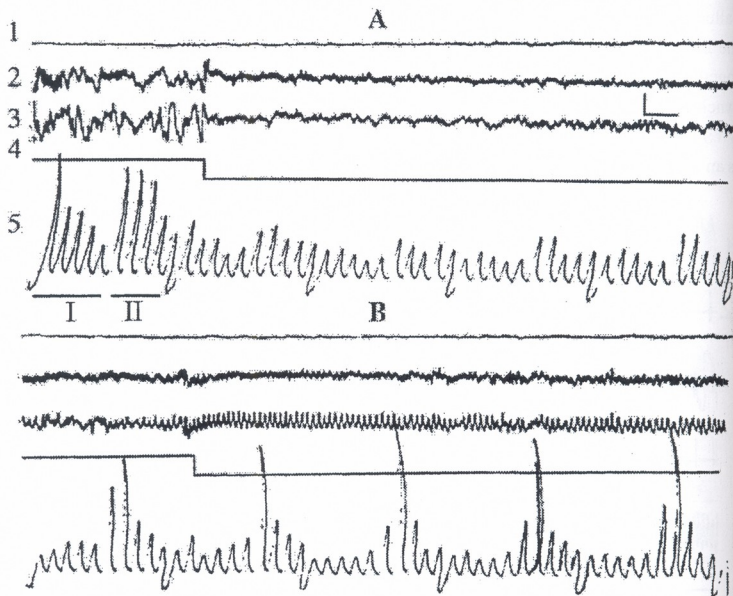


Fig. 9. Change of electrical activity in the sensorimotor cortex (2) and dorsal hippocampus (3) in response to electrical stimulation of the lateral hypothalamus during SWS (A) and PS (B) in the cats. Leads: 1 – the cervical muscle, 4 – signal line, 5 – integrated values of δ , θ , α , β_1 and β_2 rhythms in the sensorimotor cortex (I – the first five deviations) and dorsal hippocampus (II – the subsequent five deviations). Integration epoch 5 sec. Stimulation parameters: A – 6 V, 200 /s, 0.1 ms; B – 5 V, 200 /sec, 0.1 ms. Calibration: 200 μ V, 1 s.

Although these shifts are, as a rule, more pronounced in PS what manifests itself first of all in the enhancement of the hippocampal theta rhythm. Taking into account the fact that the hypothalamo-septo-hippocampal system plays a decisive role in the formation of hippocampal theta rhythm that is particularly characteristic of PS [12, 14], significance of elevation of excitability in the hypothalamic structures,

triggering the motivated emotional reactions would become more evident. The fact is worth noting that the electrical stimulation of the posterior hypothalamus that is threshold for eliciting behavioral arousal during DSWS (Fig. 10A) renders subthreshold for eliciting behavioral arousal in the course of PS, but more potent to elicit the EEG changes, that is again expressed primarily in the enhancement of hippocampal theta rhythm (Fig. 10B, 10C). This fact distinctly points to the divergence of the thresholds for electrical stimulation of ascending activating brain structures in order to elicit the EEG and behavioral arousals. While the threshold for elicitation of EEG shifts on the level of neo- and archipaleocortex is considerably less in PS than in SWS, the threshold for eliciting behavioral awakening appears to be higher namely during PS. This fact once more emphasizes the paradoxicalness and qualitative particularity of this sleep phase.

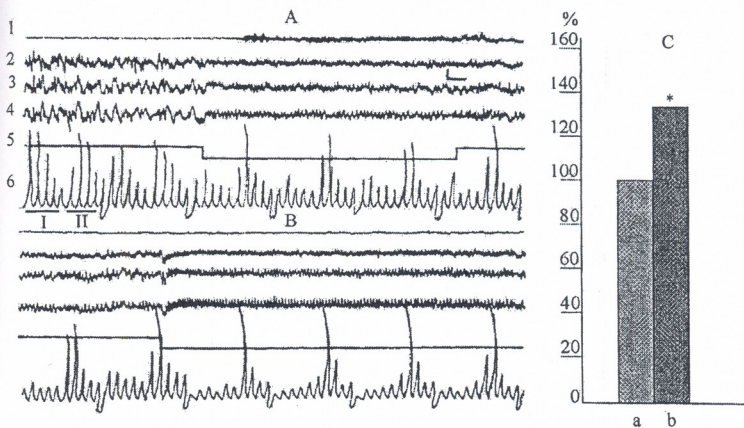


Fig. 10. Change of electrical activity in the neo- and archipaleocortex in response to electrical stimulation (4 V, 200 /s, and 0.1 ms) of the posterior hypothalamus during SWS (A) and PS (B) in the cats. Leads: 1 - the cervical muscle, 2 - the sensorimotor cortex, 3 - the entorhinal cortex, 4 - the dorsal hippocampus, 5 - signal line, 6 - integrated values of δ , θ , α , β_1 and β_2 rhythms in the sensorimotor cortex (I - the first five deviations) and the dorsal hippocampus (II - the subsequent five deviations). C - Statistical data on the dynamics of theta rhythm during PS (a) and electrical stimulation (b). Calibration: 200 μ V, 1 s. * $p < 0,01$.

That the hypothalamic activating structures manifest high excitability and activity in PS is clearly indicated also by the results of recording their neuronal activity in SWC [22, 28]. In particular, the neuronal activity of the posterior hypothalamus is most highly activated during PS and it attains the level characteristic of active emotional wakefulness (Fig. 11).

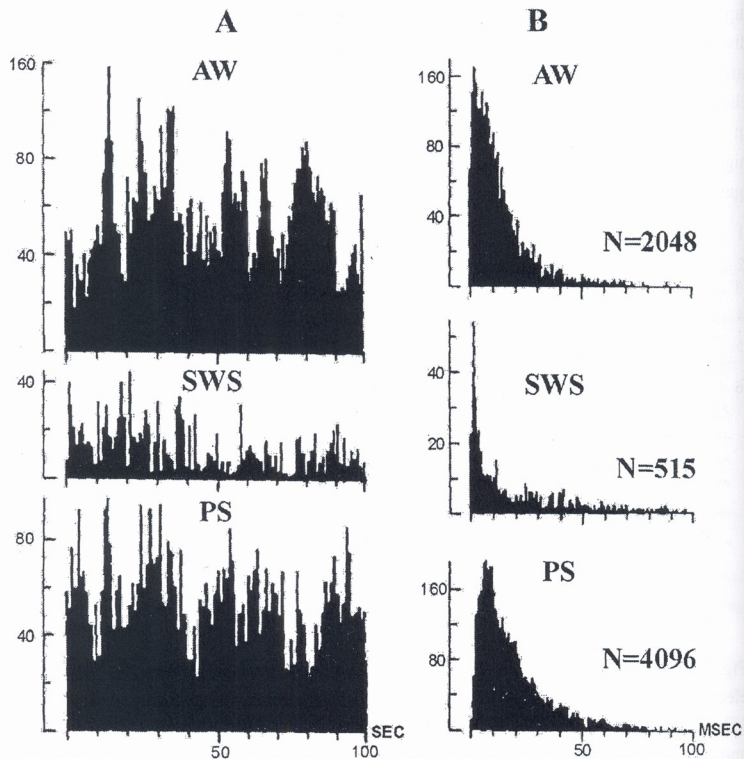


Fig. 11. Histograms of frequency (A) and interimpulse intervals (B) of a neuron from the posterior hypothalamus in various phases of SWC in the rat. On the abscissa: time in s. (for A) and time in ms. (for B); on the ordinate: number of impulses per 1 s (for A) and number of intervals (for B). AW – active wakefulness.

In the aspect of dynamics of neuronal activity of the diencephalic motivational structures in the SWC particularly interesting appeared the results obtained on the lateral hypothalamus, which is considered as a basic center for food motivation [1]. A high level of food motivation appeared to have more acute effect on the frequency of neuronal discharges in the lateral hypothalamus just in PS than in SWS. Therefore, the difference in frequency of discharges of the lateral hypothalamic neurons between SWS and PS is more pronounced (Fig. 12A) than after animal's satiation (Fig. 12B).

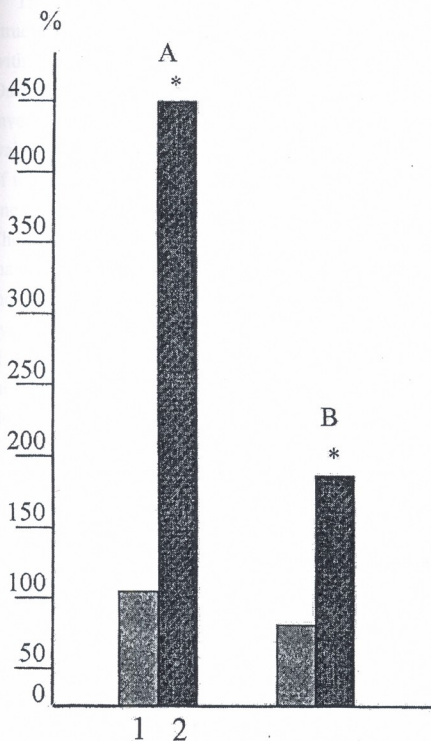


Fig. 12. Effect of the level of food motivation (in: A – hungry animal and B – after its satiation) on the frequency of neuron discharges in the lateral hypothalamus in SWS (1) and PS (2). Mean frequency of a neuron during SWS in the rat with high food motivation is taken as a 100%. * $p < 0,001$.

The higher firing frequency of the lateral hypothalamic neurons in PS on the face of hunger, compared to the PS of the same animal after its satiation is in agreement with the parameters of the hippocampal theta rhythm that are the integrative reflection

of the level of activity of the hypothalamo-septo-hippocampal system. As seen in Fig. 13A, the hippocampal theta rhythm of a hungry animal's PS prevails both in frequency and amplitude over that same rhythm of a satiated animal's PS.

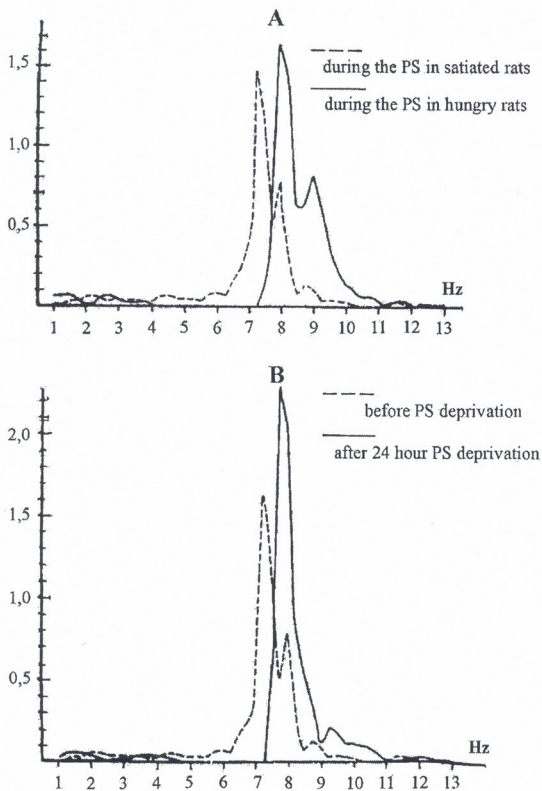


Fig. 13. Effect of hunger (A) and enhancement of the need for PS during its postdeprivation rebound (B) on the frequency-amplitude characteristics of the hippocampal theta rhythm in PS. On the ordinate: the amplitude fluctuations of slow potentials in the electrohippocampogram in relative units; on the abscissa — their frequency in Hz.

3. *Bremer F.* Brain Res., 1970, 21, 132-134.
4. *Bures J., Petran M., Zachar J.* Electrophysiological methods in biological research. Prague: Academic publishing house of the Czechoslovak Academy of Sciences, 1967, 824.
5. *Dement W., Kleitman N.* Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1957, 9, 673-690.
6. *Gelghorn A., Luffborrow J.* Emotions and emotional disorders. Moscow, Mir, 1966, 672 (Russian translation).
7. *Hess W.* The functional organization of the diencephalon. New York, Grune and Stratton, 1957
8. *Hobson J., McCarley R., Nelson J. J.* Neurophysiol., 1983,50, 770-783.
9. *Hobson J., McCarley R., Picvik T., Freedman R. J.* Neurophysiol., 1974, 37, 497-511.
10. *Jacobs B.L., Heum S., Trulson M.E.* J.Physiol. (Paris), 1981, 77, 431-436.
11. *Jasper H., Ajmone-Marsan C.* A stereotaxic atlas of the diecephalon of the cat. The National Research Council of Canada, 1954, 68
12. *Jouvet M.* Physiol. Rev., 1967, 47, 117-177.
13. *Jouvet M.* Ergebn. Physiol., 1972, 64, 166-307.
14. *Jouvet M., Jouvet D.* Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1963, 24, 133-157.
15. *Magoun H.* The waking brain. Illinois: Thomas, Springfield, 1963, 188
16. *McGinty D., Siegel S.* In: E.Satinoff and P.Teitelbaum (Eds.) Handbook of behavioral Neurobiology: Motivation, Plenum, New York, 1983, 105-181
17. *Moruzzi G.* Arch. Ital. Biol., 1969, 107, 175-216.
18. *Moruzzi G.* Ergebn. Physiol., 1972, 64, 2, 64-165.
19. *Moruzzi G. Magoun H.* Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1949, 1, 1, 455-473.
20. *Oniani T.* In: Neurophysiology of emotion and sleep-wakefulness cycle., T.Oniani (Ed), Metsniereba, Tbilisi, 1979, 3, 131-156.
21. *Oniani T.* The integrative function of the limbic system. Metsniereba, Tbilisi, 1980, 301, (in Russian).
22. *Oniani T, Adams D., Molnar P., Gvetadze L., Manjavidze Sh., Beradze G., Mgaloblishvili M., Korchinski R., Varazashvili P.* In: Studies of Mechanisms of Nervous Activity. P. Kostyuk (Ed.), Nauka,Moskow, 1984, 215-228, (in Russian).
23. *Oniani T., Molnar P., Naneishvili T.* Neuroscience Translation. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol., 1978, 15, 1,
24. *Pompeiano O.* In: M.Jouvet (Ed.) Aspects anatomo-fonctionales de la physiologie du sommeil.CNRS, Paris, 1965, 306.
25. *Rechtschaffen A., Siegel J.* In: Principles of Neuroscience. Fourth Edition, E.R. Kandel, S.H. Schwarz and T.M. Jessel (Eds.), McGraw-Hill, New York, 2000, 936-947.

26. Sakai K. In: J.A.Hobson and M.A.Brazier (Eds.) The Reticular Formation Revisited, Raven, New York, 1980, 427-447.

27. Sakai K., Sastre J.P., Kanamori N., Jouvet M. In: O. Pompeiano and C. Ajmone-Marsan (Eds.) Brain Mechanisms and Perceptual Awareness, Raven, New-York, 1981, 405-429

28. Vanni-Mercier G., Sakai K., Salvert D., Jouvet M. Sleep, 84, 238-240.

29. Varazashvili P.N. In: Neurobiology of sleep-wakefulness cycle. Ed. T. Oniani, "Metsniereba", Tbilisi, 1988, 371-379.

ღეროსა და შუამდებარე ტვინის აღმავალი გამააქტივებელი სტრუქტურების აგზნებადობისა და აქტივობის დონის დინამიკა ძილ-ღვიძილის ციკლში

თ. ონიანი, მ. მგალობლიშვილი, მ. გოგინაძე, ნ. ლორდქიფანიძე, ლ. მაისურაძე, ე. ჩიჯავაძე, შ. მანჯავიძე, ნ. ონიანი, ნ. ნაჭყებია, მ. ქორიძე, მ. კაგკასიძე

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რეზიუმე

კატებსა და ვირთავებზე შეისწავლებოდა თავის ტვინის ღეროსა და შუამდებარე ტვინის აღმავალი გამააქტივებელი სტრუქტურების აგზნებადობისა და ნეირონული აქტივობის დინამიკა ძილ-ღვიძილის ციკლში. ამ მიზნისთვის გამოიყენებოდა შემდეგი მეთოდები: 1) ქრონიკულად ჩანერგილი მეტალის ელექტროდების მეშვეობით ელექტროენცეფალოგრაფული და ქცევითი გამოდევნების გამოსაწვევად საჭირო ელექტრული გაღიზიანების ზღურბლების გაზომვა; 2) მეტალის მიკროელექტროდების მეშვეობით ცალკეული ნეირონების აქტივობის რეგისტრაცია; 3) კვებითი მოტივაციის ვარირება და 4) პარადოქსული ძილის სელექციური დეპრეცია. მიღებული მონაცემების ანალიზი აჩვენებს, რომ თავის ტვინის ღეროსა და შუამდებარე ტვინის აღმავალი გამააქტივებელი სტრუქტურების აგზნებადობა და ნეირონული

აქტივობა ძილ-ღვიძილის ციკლში კანონზომიერად იცვლება, რაც იმაში გამოიხატება, რომ ღვიძილის დონის დაქვეითებისა და ნელტალღოვანი ანუ ორთოდოქსალური ძილის თანდათანობითი განვითარების პარადელურად ეს პარამეტრები თანდათანობით დაბლა იწვევენ, ხოლო პარადოქსულ ძილში სწრაფად მადლდებიან და აღწევენ აქტიური ღვიძილისთვის დამახასიათებელ დონეს. აგზნებადობის ამგვარი დინამიკის ხასიათი შეიძლება გაიზომოს მხოლოდ ელექტრული გაღიზიანების იმ პარამეტრებით, რომლებიც იწვევენ იზოლირებულ ელექტროენცეფალოგრაფულ გამოღვიძებას ქცევითი გამოღვიძების გარეშე. რაც შეეხება ძილ-ღვიძილის ციკლში ქცევითი ღვიძილის გამოწვევისათვის საჭირო ზღურბლის ცვლილებას, ის იზოლირებული ელექტროენცეფალოგრაფული გამოღვიძების გამოსაწვევად საჭირო ზღურბლის დინამიკას თან ხვდება მხოლოდ ღვიძილი – ნელი ძილის ფარგლებში. ძილის პარადოქსული ფაზიდან ქცევითი ღვიძილის გამოსაწვევად საჭირო გაღიზიანების ზღურბლი მნიშვნელოვნად მაღლა იწევს ღრმა ნელტალღოვან ანუ ორთოდოქსალურ ძილთან შედარებითაც კი. ეს ფაქტი წარმატებით შეიძლება აიხსნას იმით, რომ პარადოქსული ძილის ღროს მისი ჩამრთველი თავის ტვინის ღეროს და შუამდებარე ტვინის მაღალ დონეზე გააქტივებული სტრუქტურები ძლიერ შემაკავებელ გავლენას ახდენენ ზურგის ტვინის რეფლექსურ მოქმედებაზე.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.
Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.
Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

КИЛЛЕРНЫЕ СИСТЕМЫ ВИННЫХ ДРОЖЖЕЙ

*Т. Г. Садагишвили, Т. И. Зарнадзе, М. В. Менабде,
А. Ф. Шатиришвили*

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили

Принято 1.06.2001

Выделены и охарактеризованы киллерные системы аборигенных винных дрожжей. Показано, что в популяции преобладают фенотипы К и N.

Ключевые слова: фенотип, морфа, популяция

Некоторые дрожжи-сахаромицеты выделяют белок-токсин (микоцин), который убивает штаммы того же, или близких видов. Микоцин кодируется симбиотическими РНК-содержащими вирусоподобными частицами – плазмидами [3]. В популяции винных дрожжей существуют индивиды трех фенотипов: киллер (Killer-K), нейтральный (Neutral-N) и чувствительный (Sensitive-S). Изучение аборигенных штаммов сахаромицетов-киллеров выявило, что они обладают различными спектрами антагонистической активности (АА) [3, 6].

АА клеток является адаптивным признаком и играет существенную роль в стабилизации экологических цепей и регуляции численности популяции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Методы определения фенотипов дрожжей – К, N и S, состав сред описаны ранее [2], В качестве тестеров служили штаммы K7 (KIL-K1), S14 (чувствительный) Оксфордской генетической коллекции, M437 (KIL-K2) РНИИВ и В “Магарач” г. Ялта, 7А-р192 (чувствительный), Петергофская генетическая линия. Методы

выделения штаммов и определение видовой принадлежности описаны ранее [1, 4, 6]. Было исследовано 10 проб разных погребов (изолятов спонтанного брожения), взятых в октябре 2000 года, в конце сезона виноделия в сел. Мирзаани (Кахетия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами изучена АА в 500 штаммах. Исследуемые культуры по отношению к тест-штамам (на их газон штрихом наносились исследуемые штаммы) разделились на три фенотипических класса: К, N и S. Была выявлена 21 морфа (Табл. 1). 79 штаммов, имеющих АА, распределились по 9 морфам. У 375 штаммов оказался нейтральный фенотип, а у 46 – чувствительный. Нейтральные штаммы составили одну морфу, чувствительные – девять.

Таблица 1

Определение АА природной популяции Мирзаани

Морфа	Количество штаммов	тест-линии (газоны штаммов)			
		М-437	7А-Р192	К 7	S 14
I	1	К	К	К	К
II	6	К	К	К	N
III	12	К	N	К	N
IV	4	N	К	К	N
V	20	N	N	N	N
VI	25	N	N	N	N
VII	2	К	N	N	N
VIII	1	К	К	S	S
IX	1	N	S	К	N
X	6	S	К	N	N
XI	1	К	S	S	S
XII	375	N	N	N	N
XIII	2	N	N	N	S
XIV	14	N	N	S	N
XV	2	S	N	N	N
XVI	1	N	S	N	N
XVII	6	S	N	S	N
XVIII	2	S	S	N	N
XIX	5	N	S	S	S
XX	6	S	N	S	S
XXI	8	S	S	S	S

Тесты между разными киллерными морфами показали, что они различаются фенотипически (Табл. 2). Штаммы I морфы лизировали клетки остальных штаммов. Три морфы (IV, VI, IX) выявили АА к отдельным штаммам. Большинство штаммов оказалось нейтральным.

Таблица 2

Результаты тестов на чувствительность, летальную активность и нейтральность у штаммов из разных морф

Газоны штаммов	Штрих штамма									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
I	N	N	N	N	N	N	S	N	N	S
II	K	N	N	N	N	N	N	N	S	N
III	K	N	N	N	N	N	N	N	N	N
IV	K	N	N	N	N	N	N	N	K	K
V	K	N	N	N	N	N	N	N	N	N
VI	K	N	N	N	N	N	N	N	K	N
VII	K	N	N	N	N	N	N	N	N	N
VIII	K	N	N	N	N	N	N	N	N	N
IX	K	N	N	N	N	N	N	N	N	N
X	K	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Примечание: римскими цифрами обозначены номера морф.

Штаммы фенотипа «киллер» в микропопуляциях встраиваются с различной частотой (Табл. 3). Частота штаммов АА составила 15,8%, приблизительно такую же, как и в выявленной нами ранее в Архилоскалойской популяции (16,8%) [1]. В Кахетинских популяциях киллерные системы представлены разными частотами [1, 6]. По этому признаку все изученные популяции оказались полиморфными.

Во всех изученных популяциях с высокой частотой встречается плаزمида K2. Из этого следует, что в винных дрожжах Кахетии K2 плазмида представляет доминанту. Следует заметить, что в выделенных штаммах, полученных из проб винного завода, частота киллерных штаммов составила 2% [5].

Изучено воздействие УФ-лучей на штаммы I-ой морфы. 21% клеток оказались инактивированными.

Частоты К, N и S фенотипов в микропопуляции Мирзаани

микро- популяция	количество изученных штаммов	К		N		S	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	50	9	18	41	82	0	0
II	50	1	2	46	92	3	6
III	50	8	16	37	74	5	10
IV	50	8	16	35	70	7	14
V	50	17	34	27	54	6	12
VI	50	5	10	44	88	1	2
VII	50	5	10	44	88	1	2
VIII	50	7	14	41	82	2	4
IX	50	10	20	40	80	0	0
X	50	9	18	20	40	21	42
Всего	500	79	15,8	375	75	46	9,2

ЛИТЕРАТУРА

1. ჭუჭუღლაშვილი ი., შათირიშვილი ა. კრებულა: თანამედროვე ბიოლოგიის აქტუალური საკითხები. თსუ, 2000, 76-93.
2. Захаров И.А., Кожин С.А., Кожина Т.И., Федорова Р.В. Сборник задач по генетике дрожжей, Л., Наука, 1984.
3. Наумов Г.И. Генетика, 1985, 21, 1794-1998,.
4. Квасников Е.И., Щелкова И.Ф. Дрожжи, биология, пути использования. Киев, "Наукова Думка", 1991.
5. Тюрина Л.В., Бурьян Н.И., Скоринова Т.К., Покровская С.С. Микробиология, 1986, 55, 511-514.
6. Шатиришвили А.Ф., Садагишвили Т.Г., Зарнаძე Т.И., Менаბდე М.В. Georgian Med. News, 2001, 1 (70), 48-51.

KILLER SYSTEMS IN ENDEMIC FORMS OF WINE YEASTS*T. Sadagishvili, T. Zarnadse, M. Menabde, A. Shatirishvili*

I. Javakhishvili Tbilisi State University

SUMMARY

The antagonistic activity has been studied in 500 strains of wine yeasts obtained from Mirsaani (Kacheti) endemic forms. The population ratio appeared to be equal to 16,8%. The population was polymorphic by its antagonistic activity and consisted of K, N and S phenotypes. K1 and K4 plasmid-containing forms were revealed. Only K2 plasmid-containing strains were met with high frequency.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.

Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

М. В. Шакарашвили, Ц. Ш. Джанелидзе, А. В. Чанишвили, Н. Челидзе

Лечебный комбинат, отделение гипербарической оксигенации; Тбилисский государственный медицинский университет, Кафедра анестезиологии-реаниматологии

Принято 2.04.2001

Проведены клинические и экспериментальные исследования с целью оценки эффективности гипербарической оксигенации (ГБО) на течение и исход язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и течение постгеморрагического состояния. Анализ проведенных исследований показал, что курс ГБО оказывает существенное влияние на все патогенетические звенья, участвующие в развитии и углублении патологических изменений при ЯБДПК. Было установлено, что курс ГБО существенно сокращает сроки лечения ЯБДПК, увеличивает процент заживления язвенного дефекта и период ремиссии. ГБО устраняя гипоксию и нормализуя энергозависимые процессы в клетках, восстанавливает барьерную функцию слизистой. При Helico-зависимых формах язвенной болезни ГБО обеспечивает санацию слизистой оболочки. При повышенной кислотности применение ГБО эффективно в комплексе с антисекреторными средствами, при инфицировании *Helicobacter pylori* (HP) в комплексе с субцитратом висмута.

ГБО улучшает психофизиологические функции организма – концентрацию и переключение внимания, оперативную память, скорость выполнения логических операций, микромоторику и сенсомоторные реакции.

Курс ГБО улучшает течение таких сопутствующих ЯБДПК заболеваний, как парадонтоз, ишемическая болезнь сердца (ИБС) хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей. В постгеморрагическом состоянии ГБО в комплексе с коллоидными кровозаменителями нормализует

объем циркулирующей крови (ОЦК), кислотно-щелочное равновесие (КЩР) и показатели иммунной системы.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, гипербарическая оксигенация, защитный барьер слизистой, *Helicobacter pylori*, постгеморрагическое состояние, человека, собака, мышь

Проблема лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки по-прежнему продолжает оставаться в центре внимания теоретической и практической гастроэнтерологии [2, 5, 6]. Язвенная болезнь в настоящее время характеризуется агрессивным, упорным течением, частыми обострениями и осложнениями. Различные комбинации современных антиульцерозных препаратов, которые обеспечивают рубцевание язвы в абсолютном большинстве случаев не предупреждают развитие рецидивов, в ряде случаев даже ускоряют их наступление [1, 2, 3]. Вышеизложенное обуславливает поиск новых более эффективных средств лечения ЯБДПК.

Цель работы – оценить воздействие ГБО на общие и местные причины язвообразования и его терапевтический эффект при ЯБДПК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ данных 270 больных, проходивших лечение в отделении ГБО. Экспериментальные исследования проводились на 57 собаках и 30 мышах. Всем больным до и после лечения проводили эндоскопическое исследование при помощи эндоскопа фирмы “Olympus”. При эндофункциональных исследованиях использовали специально разработанные pH^+ , pCl^- и потенциометрические зонды. Коэффициент кислотности высчитывали по формуле $K = pCl/pH \times 100\%$. Для идентификации *Helicobacter pylori* брали биопсийный материал, использовали экспресс метод на уреазную активность. Психофизиологические функции – концентрацию и переключение внимания, оперативную память, скорость выполнения логических операций, микромоторику и сенсомоторные реакции изучали при помощи автоматизированного комплекса “ПФК-01”, ОЦК – методом Малова (1969), КЩР – методом Аструпа, количество Т-РОК методом Bowles et al (1975),

больным с тяжелым нарушением резистентности слизистой (коэффициент кислотности > 48%), разность потенциалов от +10 до +14 и более (стадия суб- и декомпенсации). После окончания 10 дневного курса ГБО и применения антисекреторных средств в 66% случаев наблюдалось полное восстановление защитного барьера слизистой. Из изученных 124 пациентов у 103 (85% случаев) выявлялось инфицирование слизистой НР. После 10 сеансов ГБО НР не выявлялся в 85,3% случаев, после курса лечения субцитратом висмута (де-нолом) в 70,3%, при комплексном лечении де-нолом с ГБО в 95,2% случаев, при лечении больных антисекреторными препаратами в 11,2%, а при комплексном использовании ГБО и антисекреторных средств в 89% случаев. В 90,9% случаев инфицирование слизистой оболочки НР наблюдалось у больных с частыми рецидивами.

Применение ГБО способствовало ликвидации воспалительных изменений слизистой оболочки, исчезала гиперемия и отечность. Эффективность курса ГБО была выражена у пациентов пожилого и старческого возраста. ГБО улучшала течение и исход не только ЯБДК у этой категории больных, но и течение таких сопутствующих заболеваний, как хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей, ИБС, диабетическая нейроангиопатия, пародонтоз.

80% больных, находившихся под наблюдением были носителями психического фактора риска. Наиболее частой формой дезадаптации была психо-социальная дезадаптация тревожно-депрессивного типа. После проведения курса ГБО у больных отмечалось улучшение концентрации внимания, скорости выполнения логических операций и микромоторики.

Применение ГБО было весьма эффективным при таком осложнении язвенной болезни как кровотечение. В постгеморрагическом состоянии применяли:

1. аутогемотрансфузию;
2. сеансы ГБО;
3. аутогемотрансфузию в комплексе с ГБО;
4. коллоидные кровозаменители;
5. коллоидные кровозаменители в комплексе с ГБО.

Данные экспериментальных исследований показали, что наиболее перспективным в постгеморрагическом состоянии является использование коллоидных кровозаменителей в комплексе с ГБО. Данный метод лечения способствовал возвращению ОЦК до фоновых значений. Наблюдалось выраженное иммуностимулирующее влияние. В частности увеличивалось количество спонтанных Т-РОК (от $21 \pm 2,6\%$ до $29 \pm 2,4\%$) как спонтанная так и стимулированная ФГА и аутоплазмой РБТ лимфоцитов (от 2912 ± 33 до 4334 ± 199 ; от 6850 ± 798 до 10783 ± 501 ; от 2567 ± 411 до 4047 ± 287). В 40% случаев значения рН соответствовали исходным данным.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бачев И.И.* Клиническая медицина, 1992, 2, 88-91.
2. *Григорьев П.А., Яковенко Э.П.* Российский медицинский журнал, 1996, 6, 56-59.
3. *Ивашкин В.Г.* Терапевтический архив, 1990, 2, 17-18.
4. *Мак-Нелли.* Секреты гастроэнтерологии. М., з.а.о. "Бимон", С-П "Невский диалект" 1999, 870-879; 963-966.
5. *Циммерман Я.С.* Клиническая медицина, 1993, 1, 6-10.
6. *Tytgat G, Axon A.* In: Reports of the World Congress of Gastroenterology. 1990, Sydney, Australia. 26-31.

ჰიპერბარული ოქსიგენაცია თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულის მკურნალობის კომპლექსში

მ. შაქარაშივილი, ც. ჯანელიძე, ა. ჭანიშვილი, ნ. ჭელიძე

სამკურნალო კომბინატი, ჰიპერბარული ოქსიგენაციის განყოფილება, თბილისი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ანესთეზიოლოგია-რეანიმატოლოგიის კათედრა

რეზიუმე

ჰიპერბარული ოქსიგენაციის (ჰპო) კურსი (10 სეანსი, წნევა 1,8-2,0 ატა, 45 წუთი) ეფექტურია თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულოვანი დაავადების მკურნალობისას. ჰპო უზრუნველყოფს წყლულოვანი დეფექტის შეხორცების პროცენტის მომატებას, მკურნალობის ვადების შემცირებას და რემისიის პერიოდების გახანგრძლივებას. იგი მოქმედებს ყველა პათოგენეზურ მექანიზმზე, რომელიც მონაწილეობს თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულოვანი დაავადების დროს პათოლოგიური პროცესის ჩამოყალიბებაში. ჰპო განაპირობებს ლორწოვანი გარსის დაცვითი უნარის გაუმჯობესებას, *Helicobacter pylori* ინფიცირების დროს ლორწოვანი გარსის სანაციას და ანთებითი პროცესის ლიკვიდაციას. ჰპო აუმჯობესებს ორგანიზმის ფსიქოფიზიოლოგიურ ფუნქციებს და ისეთი თანმხლები დაავადების მიმდინარეობას როგორცაა ქვედა კიდურების არტერიული უკმარისობა, გ.ი.დ., პარადონტოზი.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.

Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

ROLE OF FREE RADICAL PROCESSES IN EXPERIMENTAL MODEL OF PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY (PVR) AND METHODS OF THEIR CORRECTION

G. Chichua, T. Sanikidze, V. Bakhutashvili

The Clinic of Eye Diseases MZERA Ltd., Tbilisi State Medical University;
Institute of Medical Biotechnology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

Accepted 2.04.2001

The mechanism of the protective effect of Plaferon LB, preparation isolated from the amniotic membrane of human placenta, on the retina tissue in the experimental model of the proliferative vitreoretinopathy (PVR) has been investigated.

On the basis of ESR spectroscopic studies it became clear that the lowering of the level of regenerated NAD.H, decrease of the intensity of the synthesis of macroergic combinations, the inactivation of the Superoxide-Dismutase had taken place; ischemia, oxidizing stress and the intensification of NO synthesis had developed in the experimental model of PVR.

In the model of PVR Dexazon partially provides the protection of the integrity of the retina tissue cellular structures and helps diminish oxidizing processes in it. However, it is unable to normalize the intensity of NO synthesis; the latter may be due to its inhibiting effect only on the posttranslation intensity of forming iNOS. Therefore Dexazon does not provide the limitation of the ADP ribolizing activity of the surplus NO, and consequently cannot restore the content of the regenerated NAD.H in the retina cells. Unlike Dexazon, Plaferon LB, due to its inhibiting activity on the NMDA receptors, limits the intensity of forming both the generators of the active forms of oxygen and NO, and in this way helps diminish the intensity of the oxidizing stress, preserve the physiological concentrations of NO, protects the cells from the intense utilizing of NAD, and apoptosis induced by inflammatory processes.

Key words: Proliferative vitreoretinopathy, Nitric oxide, Dexazon, Plaferon LB, Rabbits

Numerous studies have evidenced important role of nitric oxide (NO) in the physiological processes of the eye [10]. NO in the retina tissue is exposed mainly in the amacrine and ganglionic cells, in the inner nuclear layer, as well as in the outer and inner plexiform layers [14, 29]. Some authors advance their opinion that in the photoreceptors NO obtains the modulation effect on the transduction of visual perceptions due to change of conduction in the ionic canals [10]. In the amacrine cells production of NO can be connected with activation of the soluble guanylatcyclase [16]. Nitric oxide mainly synthesized by the neuronal NO-synthase (nNOS) takes active part in regulation of retinal vessels tension [7]. NO produced by the inducible NO-synthase (iNOS) obtains the immunomodulating effect in the Muller's glial cells and, thus, provides protection of the retina against various microorganisms [10].

However, stimulation of NMDA-receptors by the surplus quantity of glutamates as well as increase in the level of cytokines and toxic free radicals in the retina tissue resulted from the crippling of the hemato-ophthalmic barrier at the experimental PVR causes activation of the neuronal and induced NO-synthases (nNOS, iNOS) and the increased generation of nitric oxide [2, 6, 19, 23], activation of the reaction cascade including activation of the arachidonic acid cycle, intensification of the peroxide oxidation of lipids (POL) and, finally, destruction of the retina cells with development of the persistent transgression of its functions.

Recently, the different data on the successful use of the amniotic membranes in the keratoplasty have been accumulated [25, 27].

In this connection our attention has been attracted by preparation Plaferon LB synthesized from the amniotic membrane of the human placenta with the application of the original method developed under the direction of Prof. V. Bakhutashvili at the Institute of Medical Biotechnology, Georgian Academy of Sciences

It is a well-known fact that Plaferon LB is characterized with the antiphlogistic and immunomodulating effect [3, 4, 5, 12, 15]. Taking into consideration the progress achieved in the sphere of applying amniotic membranes in the ceratoplasty we have assumed that Plaferon LB in virtue of the above listed aspects of its effect due to the properties of its natural protein-peptide components can be applied in the treatment of various ischemic diseases of the retina.

In connection with this, the object of the given work is investigation of mechanisms of the protective effect of Plaferon LB on the retina tissue in the experimental model of proliferative vitreoretinopathy (PVR).

MATERIAL AND METHODS

Total of 36 Chinchilla rabbits weighing 2-2.5 kg were investigated in the study.

Modeling of experimental PVR. Modeling of PVR was executed by intravitreal injection of 3 units (IU) of Lidase and human thrombocytes in amount of 10 m (6 rabbits – Group I). The eyes of intact animals (6 rabbits – Group II) were used as control. The animals of Group III (12 rabbits) directly after modeling of PVR were once intravitreally injected with Plaferon LB at a dose of 4 μ g. The animals of Group IV (12 rabbits) directly after modeling were once intravitreally injected with Dexazon (3 mg).

ESR spectroscopic studies. The retina tissue of the experimental eyes of rabbits was taken on the 10th and 30th day after the beginning of examination, placed in the polyethylene tubules of 0.5 cm diameter and 2 cm length and frozen in the liquid nitrogen (-196 °C) for the ESR spectroscopic studies. The spectra of retina tissue were recorded on the radiospectrometer RE 1307 (Russia) in the quartz Dewar vessel at the liquid nitrogen temperature. The intensity of generation of NO was studied with the low-temperature equipment for ESR spectroscopy with the use of spin-trap of NO-sodium diethyldithiocarbamate.

RESULTS AND DISCUSSION

Effect of Dexazon and Plaferon LB on the content of nitric oxide in the retina tissue in the experimental PVR.

The results of investigation are given in Table 1. As it is evident from the Table, in the control group in the retina tissue the registered ESR signal of the spin-tagged nitric oxide was of small intensity. In 10 days after modeling of the experimental PVR the intensity of ESR signal of nitric oxide increased by 16 % and on the 30th day the intensity made 193 % as compared with the control.

Table 1

Change of intensity of ESR Signal of the Spin-Tagged Nitric Oxide in the Retina Tissue in the Experimental Model PVR and against the Background of Effect of Dexazon and Plaferon LB

	Control	PVR		PVR+Dexazon		PVR+ Plaferon LB	
		10 th day	30 th day	10th day	30 th day	10 th day	30 th day
NO	8.0 ± 0.5	9.3 ± 0.5	15.5 ± 1.2	8.0 ± 0.4	15.0 ± 1.2	8.0 ± 0.5	9.0 ± 0.8

Under the influence of Dexazon the content of nitric oxide in the retina tissue reduced up to the control value on the 10th day of PVR, but, then continued to grow and on the 30th day reached the value exceeding the control value by 87 %.

Under the influence of Plaferon LB the intensity of ESR signal of the spin-tagged of NO has not been changed as compared with the control values during the total period of studies.

Effect of Dexazon and Plaferon LB on the metabolic paramagnetic centers of the retina tissue in the experimental PVR.

Table 2 shows the changes of metabolic paramagnetic centers of the retina tissue in the experimental PVR and effect of Dexazon and Plaferon LB.

Table 2

Change of Metabolic Paramagnetic Centers of the Retina Tissue in the Experimental PVR, Effect of Dexazon and Plaferon LB

	n	Free radicals g = 2.00		FeS g = 1.94	Mn ²⁺ contain. compl. g = 2.14	Fe ²⁺ g = 2.35	
			AH (Hs)				
Control	6	6.5±0.3	8.6±0.5	5.2±0.3	2.6±0.8	5.6±1.0	
PVR	10 th day	6	17.1±1.0	7.5±0.5	3.2±0.8	5.5±0.7	5.5±1.0
	30 th day	6	18.0±1.2	7.5±6.6	1.5±1.0	17.6±1.8	14.0±2.0
PVR+ Dexazon	10 th day	6	9.0±0.5	8.6±0.8	3.6±1.0	5.6±0.5	5.8±1.2
	30 th day	6	12.5±0.6	8.0±0.4	2.0±1.2	6.0±0.5	5.8±1.2
PVR+ Paferon LB	10 th day	6	8.6±0.5	8.5±0.7	4.5±0.5	2.3±0.5	5.0±0.8
	30 th day	6	8.8±0.5	8.5±0.6	4.0±0.8	2.4±0.5	4.5±0.5

In the ESR spectrum of the intact retina there are registered the signals from the free radical centers (g = 2.00), ferrum-sulfur centers (g = 1.94), Mn²⁺-containing complexes (g₁ = 2.14) and ferrous iron ions Fe²⁺ (g = 2.35) of low intensity.

In the PVR model the intensity of free radical signal in the ESR spectrum of the retina sharply increases and makes up 260 % as compared with the control values. At the same time the half width of the free radical (ΔH) signal decreases by 13% as compared with the control. The intensity of ESR signal of the ferrum-sulfur centers of rabbits with the experimental PVR decreases by 49 % on the 10th day and by 72% on the 30th day as compared with the control.

With development of the experimental PVR in ESR spectrum of the retina the intensity of signal of Mn^{2+} -containing complexes and iron ions Fe^{2+} sharply increases. On the 30th day of observation the intensity of the said signals exceeds the control values 6.8- and 2.5-times. accordingly.

Dexazon in the experimental PVR model on the 30th day of observation promotes decrease in the intensity of free radicals signal by 40 % as compared with the model. The intensity of ESR, signals of Mn^{2+} -containing complexes and iron ions Fe^{2+} also decreases (Table 2). However, in this group of animals no changes in the intensity of signals of FeS as compared with PVR group have been revealed. The intensity of this signal against the background of Dexazon stays low and makes up 70 % (on the 10th day) and 40% (on the 30th day) as compared with the control values.

In the group of animals injected with Plaferon LB the intensity of the free radicals signal exceeds the control values by 30 % only, and its half width (ΔH) coincides with the latter. The intensity of ESR signals of FeS centers in this group of animals is below the control level by 14 % only and the indices of signals of Mn^{2+} -containing complexes and iron ions Fe^{2+} do not differ from the control values.

The clinical symptomatology in the laboratory animals was assessed by classification of Fastenberg *et al.* [8].

In PVR model on the 4-10th day without treatment there was observed the expressed dilatation of vessels of conjunctiva and iris, rigidity of pupil; in the front chamber the dredge of cellular elements was observed. In the cavity of vitreous humor there were revealed ophthalmoscopically the floating turbidity and fixed bars. On the 18-21st day there were revealed the coarse preretina membranes with the events of local traction amotio retinae. By the 30th day in the majority of animals the total traction amotio retinae developed.

Against the background of treatment with the steroid preparations in the PVR model there was noted the moderate reaction from the side of the front eye section, in particular, the moderate afferent defect of pupil and moderate vasodilatation of vessels of the iris and conjunctiva.

By the end of the third week in the vitreous humor there were revealed the preretina membranes (in some cases with the events of neovascularization). After 1 month in the majority of animals the local amotio retinae and sometimes the total amotio retinae were observed. The events of irritation of the front eye section against the background of treatment with preparation were slightly observed; in the isolated instances in the front chamber the dredge of cellular elements was observed. The alterations from the side of the back eye section were also expressed slightly in kind

of development of the turbidity of the vitreous humor at the initial stages of the inflammation and proliferation (4-10 day) with their further resolution by the end of the third week. Only in the isolated instances on the retina surface the tender epiretinal membranes with the isolated focuses of the local traction of the retina were developed.

The significant increase in the intensity of ESR signal of Mn^{2+} -containing complexes and iron ions Fe^{2+} revealed by us with the means of ESR spectroscopic studies in the retina tissue spectrum, evidences the crippling of the membrane structures and destruction of the retina cells in the experimental model PVR.

It is well known that Fe^{2+} and Mn^{2+} ions are the powerful promoters of the free radical oxidation; therefore, their occurrence in the retina tissue in PVR promotes intensification of POL processes [26]. One of the sources of growth of Mn^{2+} ions may be also the inactivated mitochondrion Super Oxide Disputasa (SOD) that in its turn makes for development of the oxidizing stress in the organ of vision.

The sharp diminution of intensity of signals of FeS centers in PVR evidences the regeneration of NAD.H dehidrogenase and in its turn, appears to be the reason for insufficiency of the macroergic compounds, catabolism of purines, activation of xanthinoxidase, metabolism of free fatty acids and arachidonic acid, the increased production of oxygenic free radicals (H^2O^2 , OH, O^2) [24].

The sharp increase in the intensity of the free radical signal of ESR in the retina tissue in the experimental model PVR may be caused by the oxidation of pigment retinal in the conditions of the oxidizing stress.

As it is well known, the retina tissue contains a great quantity of glutamate-related NMDA receptors, which in the regular conditions take part in transmission of the light signal in NO-related photoreceptor cells [21]. However, stimulation of NMDA-receptors by the surplus quantity of glutamate as it is observed during the ischemia of retina [18] and seems to develop in the conditions of experimental model PVR, can promote activation of the reaction cascade, including the increase in the calcium concentration, activation of neuronal-NO-synthase (nNOS), generation of NO, activation of guanylat-cyclase, intensification cGMF synthesis, processes POL and, finally, leads to development of the stable damages and malfunction of retina.

It is like so that in the pathogenesis of PVR along with the neuronal NOS there takes part also the induced-NO-synthase (iNOS) revealed in the glial Muller's cells and exuded by neutrophils and macrophages which penetrate into the retina due to the crippling of the hemato-ophthalmic barrier occurring in PVR.

The physiological activity of NO rather depends on the redox state of the ambient tissue. Provided that the neuroprotector qualities of nitrozonium (NO ensure

inhibition of the increased neurotoxicity of NMDA receptors [17], NO in the conditions of the oxidizing stress and surplus of super oxide radicals (O_2^-) is transformed into the cytotoxic peroxynitrite ($ONOO^-$) and hydroxyl radical (O^*H) that ensures activation of processes POL with formation of free fatty acids which, in its turn, promotes the further intensification of the free radical oxidation.

Therefore, the sharp increase in the intensity of signals ESR of the free radicals, spin-tagged NO and Fe^{2+} and Mn^{2+} ions, and diminishing of intensity of ESR signal of ferrum-sulfur (FeS) centers in the retina tissue revealed by us, evidences decrease in the level of the restored NAD.H, diminishing of the intensity of synthesis of the macroergic compounds, inactivation of SOD, development of ischemia, oxidizing stress and intensification of NO synthesis in the experimental model PVR. Inactivation of SOD and increased production of the free radicals of oxygen prevents development of the neuroprotector effect of NO and promotes the further intensifying of ischemia in the retina tissue.

Thus, NO plays the important role in the pathogenesis of the experimental PVR that is mediated by the interaction of nitric oxide with the stimulating amino acid receptors and by its important role in intensification of the free radical processes.

Therefore, modulation of NO concentration plays the significant role in the therapy of retina ischemia. The protective effect of inhibitors NOS in the damage of retina with the bright light and in the retinal ischemia model in rats is described by a number of authors [9, 11]. Huang et al. [13, 14], Nelson et al. [22] have described the successful application of the selective inhibitors of the neuronal NOS in treatment of the cerebral ischemia.

As results from our researches, Dexazon in PVR model partially provides protection of the integrity of the retina tissue cellular structures and helps diminishing the oxidizing processes in it. The latter is confirmed by the significant decrease in the intensity of signal of the oxidized retinal on the 10th and on the 30th day of development of the experimental PVR.

The limiting effect of Dexazon on the intensity of the nitric oxide synthesis is revealed only in the beginning of development of PVR (the 10th day) (on the 30th day ESR signal of the spin-tagged NO sharply increased) that may be due to its inhibiting effect on the post-translation intensity of forming iNOS [20]. Therefore, Dexazon does not provide limitation of the ADP ribolizing activity of the surplus NO and, hence, is not able to restore the content of the regenerated NAD.H in the retina cells.

Unlike Dexazon Plaferon LB limits the intensity of forming both the generators of the active forms of oxygen and the nitric oxide (see Tables 1 and 2), and thus, promotes diminishing the intensity of the oxidizing stress, preservation of physiological concentrations of NO, increase in the content of the regenerated equivalents of NAD.H and creates conditions for manifestation of the compensatory physiological functions of the nitric oxide, reduction of intensity of the ischemia in the retina tissue and provides protection of cells from damage and restoration of its functions.

It is well known that increase in NO synthesis as a result of activation of NMDA glutamate receptor takes place in the ischemia and traumatic injuries of the nerve cells of eye [30]. Glutamate-induced synthesis of NO plays the leading role in development of apoptosis of nerve cells mediated by intensification of the oxidizing stress and formation of raptures in DNA [28]. As a result of activation of the NO-related poly-ADF ribose of polymerase breakdown of NAD takes place. This effect has been studied in the present research.

In the studies of Bakhutashvili V. et al. [1] there was proved that Plaferon LB obtains NMDA-blocking qualities. Inhibition of NMDA-receptor and corresponding neuronal NO-synthase diminish intensity of NO production.

By way of blocking the NMDA-glutamate receptor, the preparation Plaferon LB diminishes the intensity of NO production and, thus, protects the cells from the intensive utilization of NAD and, consequently, from the apoptosis induced by the inflammatory processes. Application of the domestic preparation Plaferon LB revealed its considerable positive effect on the course of inflammatory process in the eye during experimental PVR.

REFERENCES

1. *Bakhutashvili V., Malashkhia V., Mikeladze D.* Int. J. Immunorehab., 1996, 3, 32-37.
2. *Bonne C., Muller A., Villain M.* Gen. Pharmacol.-1998.-Vol.30.-N.3.-p.275-280.
3. *Bakhutashvili V., Chikovani T., Cheishvili N., Bakhutashvili A.* In: Georgian Symp. Project Devel. Convention, Collection of Reports, Tbilisi 189-191, 1995.
4. *Chikovani T.* Immunorehabilitation of Plaferon LB, 1997, 90 p.
5. *Chikovani T.I., Rukhadze R.G., Bakhutashvili V.I., Sanikidze.T.V., Pantsulaia I.I.* Int. J. Immunorehab. 1999, No 12, 14-18.
6. *Cotinet A., Goureau O., Hicks D., Thillaye-Goldenberg B., Kozak Y.* Glia, 1997, 20, 59-69.
7. *Faraci P.M., Breese K.R.* Circulation Res., 1993, 72, 476-480.

8. Fastenberg D.M., Diddie K.R., Dorey K., Ryan S.J. Am. J. Ophthalmol., 1982, 93, 565-572.
9. Geyer O., Almog J., Lupu-Meir M., Lazar M., Oron Y. FEBS Lett., 1995, 374, 399-402.
10. Goldstein I.M., Ostwald P., Roth S. Vision Res., 1996, 36, 2979-2994.
11. Goureau O., Jeanny J.C., Becquet F., Hartmann M.P., Courtois Y. Neuroreport, 1993, 5, 233-236.
12. Gulordava R. Mechanisms of Antioxic Action of Plaferon.,1994, 24p.
13. Huang P.L., Dawson T.M., Bredt D.S., Snyder S.H., Fishman M.C. Cell, 1993, 75, 1273-1286.
14. Huang Z., Huang P.L., Panahian N., Dalkara T. et al. Science, 1994, 265, 1883-1885.
15. Javakhishvili N., Bakhutashvili V., Tsagareli Z., Bakhutashvili A. V Anat. Congress, Anat. Anz. 84, Suppl. 1680 p. 301-302, 1991.
16. Koistinaho J., Swanson R.A., Vente J.D., Sagar S.M. Neuroscience., 1993, 57, 587-597.
17. Lipton S.A., Choi Y.B., Pan Z.H., Lei S.Z. et al. Nature, 1993, 364, 626-632.
18. Lipton S.A., Rosenberg P.A. New Eng. J. Med., 1994, 330, 613-622.
19. Muller P., Koch K.W. Acta Anat. (Basel)., 1998, 162, 142-150.
20. Nathan C., Xie Q.W. J. Biol. Chem., 1994, 269, 13725-13728.
21. Nawy S., Jahr C.E. Nature, 1990, 346, 269-271.
22. Nelson R.J., Demas G.E., Huang P.L., Fishman M.C. et al. Nature, 1995, 378, 383-386.
23. Osborne N.N., Ugarte M., Chao M., Chidlow G., Bae J.H., Wood J.P., Nash M.S. Surv.Ophthalmol., 1999, 43, S102-S128.
24. Phillis J.W. Prog. Neurobiol, 1994, 42, 441-448.
25. Prabhasawat P., Barton K., Burkett G., Tseng S.C. Ophthalmology, 1997, 104, .974-985.
26. Rice-Evans C., Baysal E., Kontoghiorghes G.J., Flynn D.M., Hoffbrand A.V. Free Radic. Res. Commun., 1985, 1, 55-62.
27. Pires R.T., Chokshi A., Tseng S.C. Cornea, 2000, 19, 284-287.
28. Pieper A., Verma A., Zhang J., Snyder S. Trend. Pharm. Science, 1999, 20, 171-181.
29. Yamamoto R., Bredt D.S., Snyder S.H., Stone R.A. Neuroscience, 1993, 54, 189-200.
30. White B., Sullivan J. et al. J. Neurolog Set., 2000, 179, 1-33.

თავისუფალრადიკალური პროცესების როლი პროლიფერატიული ვიტროკრეტინოპათიის (VR)

მასპერიმენტულ მოდელში და მათი კორექციის მეთოდები

გ. ჩიჩუა, თ. სანიკიძე, ვ. ბახუტაშვილი

თვალის დაავადებათა კლინიკა შ. პ. ს. “მზერა”, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რეზიუმე

ჩატარებული მკვლევარული სპექტროსკოპული გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ PVR-ის განვითარების დროს აღვილი აქვს აღდგენილი NAD.H-ის დონის მაკროერგული ნაერთების სინთეზის დაქვეითებას. სუპეროქსიდისმუტაზას (სოლ) ინაქტივაციას, ისემიის და ოქსიგენური სტრესის განვითარებას და აზოტის ოქსიდის (NO) სინთეზის ინტენსიფიკაციას.

დექსაზონი, მართალია, ნაწილობრივ უზრუნველყოფს თვალის ბადურას ქსოვილის უჯრედული სტრუქტურების მთლიანობას და ხელს უწყობს მასში ჟანგითი პროცესის დაქვეითებას, მაგრამ ვერ უზრუნველყოფს NO-ს სინთეზის მოწესრიგებას. ეს უკანასკნელი განპირობებული უნდა იყოს დექსაზონის მაინიბირებული მოქმედებით iNOS წარმოქმნის მხოლოდ პოსტრანსკრიფციულ ინტენსიურობაზე. ამის გამო, დექსაზონი ვერ უზრუნველყოფს ჭარბი NO-ს აღდგენილი ბოლიზირებული აქტიურობის შეზღუდვას და აღდგენილი NAD.H-ის შემცველობის აღდგენას ბადურას ქსოვილში.

დექსაზონისაგან განხვავებით, პლაფერონ-ლბ, თავისი NMDA რეცეპტორებზე მაინიბირებული მოქმედების გამო, ზღუდავს როგორც ჟანგბადის აქტიური ფორმების, ისე NO-ს წარმოქმნის ინტენსიურობას და ამ გზით ხელს უწყობს ოქსიგენური სტრესის ინტენსიურობის დაქვეითებას, NO-ს ფიზიოლოგიური კონცენტრაციების შენარჩუნებას და უჯრედების დაცვას NAD-ის ინტენსიური უტილიზაციისა და ანთებითი პროცესებით ინდუცირებული აპოპტოზისაგან. პრეპარატ პლაფერონ-ლბ-ს გამოყენებამ გამოავლინა უკანასკნელის დადებითი ზემოქმედება თვალში ანთებით პროცესებზე, ექსპერიმენტული PVR-ს დროს.

ВЛИЯНИЕ СРЕДСТВА ФАГОБИОДЕРМ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Т. Г. Цинцадзе

Исследовательский центр медицинских полимеров и биоматериалов; Грузинский технический университет; НИИ экспериментальной и клинической медицины Тбилисского государственного медицинского университета

Принято 19.02.2001

Изучено влияние нового средства ФагоБиоДерм на иммунную систему кроликов, при длительном (270 дней) введении, в дозах, превышающих терапевтическую в 50-раз. Установлено, что длительное применение препарата ФагоБиоДерм вызывает активацию иммунной системы.

Ключевые слова: средство ФагоБиоДерм, иммунная система, Т- и В-лимфоциты, Т-хелперы и Т супрессоры, фагоцитарная активность.

“ФагоБиоДерм” – биокomпозитная плёнка из биосовместимого полимера, импрегнированного комплексом бактериофагов, антибиотиком, α -химотрипсином и анес-тезином, созданная в Центре медицинских полимеров и биоматериалов [1]. Предварительными исследованиями установлен ранозаживляющий и бактерицидный, эффект этого средства [2].

Целью наших исследований являлось изучение иммунотоксичности средства ФагоБиоДерм.

Для изучения иммунореактивных свойств средства ФагоБиоДерм были использованы следующие тесты:

1. Определение количественного содержания Т- и В-лимфоцитов в крови;
2. Определение субпопуляции Т-лимфоцитов – хелперов и супрессоров;

3. Определение фагоцитарной активности нейтрофилов;
4. Определение общего уровня комплемента в сыворотке крови.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты были проведены на кроликах породы Шиншилла весом 1,9-2,8 кг. Средство ФагоБиоДерм вводили подкожно в течение 270 дней в 50-кратной терапевтической дозе.

У 10 подопытных и 10 контрольных животных кровь брали из краевой вены уха. До начала эксперимента были установлены фоновые величины изучаемых параметров. Второе исследование крови производили на 90-й день со дня первого введения средства ФагоБиоДерм. Третье исследование крови производили на 180-й день, четвертое на 270-й день.

Влияние средства ФагоБиоДерм на Т- и В-системы иммунитета изучали с помощью реакции розеткообразования, принцип которой разработал Jondal.

Для оценки влияния средства ФагоБиоДерм на клеточный иммунитет использовали реакцию определения фагоцитарной активности нейтрофилов к золотистому стафилококку.

Для оценки состояния комплементарной системы, представляющей важное звено гуморального иммунитета, определяют гемологическую активность комплемента по методу 100%-ного гемолиза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из Таблицы 1 видно, что процент Т-лимфоцитов на 90-й день после начала введения средства ФагоБиоДерм почти такой же, как до начала эксперимента, а на 180-й день достоверно увеличен, такое же увеличение отмечено на 270-й день. Эти данные свидетельствуют о том, что длительное введение средства ФагоБиоДерм активирует клеточное звено иммунитета.

Что касается В-лимфоцитов, достоверное увеличение их количества наблюдается уже на 90-й день после начала эксперимента и продолжается до его конца. Высокая статистическая достоверность полученных данных указывает на то, что длительное введение средства ФагоБиоДерм наряду с клеточным звеном активирует также гуморальное звено иммунитета.

**Изменения количества Т- и В-лимфоцитов в ходе определения
иммунотоксичности средства ФагоБиоДерма**

Показатели	Периоды наблюдения	Группы животных			
		Контроль		Опыт	
		М ± m	P	М ± m	P
Т-РОК	До начала эксперимента	28,9 ± 1,7	–	29,2 ± 1,8	–
	После 90 дней эксперимента	29,6 ± 2,1	>0,1	30,9 ± 2,7	>0,1
	После 180 дней эксперимента	28,3 ± 1,9	>0,1	35,0 ± 2,8	<0,05
	После 270 дней эксперимента	28,2 ± 1,7	>0,1	34,7 ± 2,0	<0,05
В-РОК	До начала эксперимента	11,9 ± 0,9	–	12,1 ± 1,1	–
	После 90 дней эксперимента	12,4 ± 1,6	>0,1	21,1 ± 2,2	<0,001
	После 180 дней эксперимента	11,8 ± 2,7	>0,1	23,9 ± 3,6	<0,001
	После 270 дней эксперимента	11,6 ± 2,4	>0,1	23,6 ± 4	<0,001

Из Таблицы 2 видно, что Т-хелперы после 90 дней введения средства ФагоБиоДерм достоверно увеличились. При дальнейшем введении достоверность увеличения количества Т-хелперов повысилась. Процент Т-супрессоров не изменился при первом периоде исследования, а также в последующие сроки.

Из приведенных материалов видно, что длительное введение средства ФагоБиоДерм активирует популяцию Т-хелперов, не изменяя количества Т-супрессоров.

Результаты полученных исследований (Таблица 3) показывают, что фагоцитарная активность нейтрофилов в ходе определения хронической токсичности средства ФагоБиоДерм заметно возросла. Это касается как процента фагоцитоза, так и фагоцитарного числа. Достоверное увеличение процента фагоцитоза отмечено уже через 90 дней введения средства ФагоБиоДерм.

Результаты определения субпопуляции Т-лимфоцитов и Т-хелперов и Т-супрессоров (Т- μ и Т- γ) при хроническом введении средства ФагоБиоДерм

Показатели	Периоды наблюдения	Группы животных			
		Контроль		Опыт	
		М \pm m	P	М \pm m	P
Т- μ	До начала эксперимента	56,2 \pm 2,4	–	56,3 \pm 2,3	–
	После 90 дней эксперимента	57,6 \pm 2,9	>0,1	62,4 \pm 3,5	<0,05
	После 180 дней эксперимента	57,3 \pm 2,5	>0,1	66,1 \pm 4,7	<0,01
	После 270 дней эксперимента	56,9 \pm 2,8	>0,1	67,1 \pm 4,4	<0,05
Т- γ	До начала эксперимента	12,4 \pm 2,7	–	12,1 \pm 3,9	–
	После 90 дней эксперимента	11,9 \pm 3,1	>0,1	17,6 \pm 3,5	<0,1
	После 180 дней эксперимента	12,8 \pm 2,9	>0,1	13,9 \pm 4,7	<0,1
	После 270 дней эксперимента	12,6 \pm 2,6	>0,1	12,8 \pm 4,1	<0,1

Процент фагоцитоза через 90 дней исследования не изменился. Его увеличение отмечено через 180 и 270 дней.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что длительное введение средства ФагоБиоДерм повышает фагоцитарную активность нейтрофилов.

Как видно из Таблицы 4, уровень общего комплемента в сыворотке крови в ходе определения хронической токсичности не изменился за 270 дней эксперимента.

Таким образом, проведенные эксперименты позволяют заключить, что длительное воздействие средства ФагоБиоДерм в течение 270 дней активирует иммунную систему: количественные содержания Т- и В-лимфоцитов, субпопуляции Т-хелперов, фагоцитарная активность нейтрофилов достоверно увеличились. Количество Т-супрессоров и общий уровень комплемента существенных изменений не претерпевают.

Таблица 3

Результаты определения фагоцитарной активности нейтрофилов при длительном воздействии средства ФагоБиоДерм

Показатели	Периоды наблюдения	Группы животных			
		Контроль		Опыт	
		М ± m	P	М ± m	P
Т-μ	До начала эксперимента	54,8±2,7	–	55,3±3,6	–
	После 90 дней эксперимента	55,9 ± 2,2	>0,1	67,3 ± 4,9	<0,01
	После 180 дней эксперимента	54,6±2,4	>0,1	69,6±5,4	<0,01
	После 270 дней эксперимента	55,1±1,9	>0,1	69,6±5,4	<0,001
Т-γ	До начала эксперимента	2,5 ± 0,4	–	2,7 ± 0,3	–
	После 90 дней эксперимента	2,8±0,6	>0,1	2,3±1,2	<0,1
	После 180 дней эксперимента	2,7±0,5	>0,1	3,2 ± 1,7	<0,05
	После 270 дней эксперимента	2,6±0,4	>0,1	3,4±1,2	<0,01

Таблица 4

Результаты определения общего уровня комплемента при хроническом введении средства ФагоБиоДерм, титр

Периоды наблюдения	Группы животных			
	Контроль		Опыт	
	М ± m	P	М ± m	P
До начала эксперимента	28,9 ± 1,7	–	0,10 ± 0,02	–
После 90 дней эксперимента	29,6 ± 2,1	>0,1	0,10 ± 0,01	<0,1
После 180 дней эксперимента	28,3 ± 1,9	>0,1	0,10 ± 0,01	<0,1
После 270 дней эксперимента	28,2 ± 1,7	>0,1	0,10 ± 0,01	<0,1

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кацарავა Р.Д., Надирашвили Н., Цитлანაძე Г., Дგებუაძე Ш. и др.* “*Фагодерм*”. Груз. Патент № 1090, 1997.
2. *Маркошвили К., Джавахишвили Н., Годердзიшვილი М. и др.* Журн. Экспер. и клин. медицины. Тбилиси, 1999, N2, 83–84.
3. *Чернушенко Е.Б., Когосова Л.С.* Иммунологические исследования в клинике. Киев, 1978.

საშუალება ფაგობიოდერმის გავლენა იმუნურ სისტემაზე ექსპერიმენტში

თ. ცინცაძე

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის სამედიცინო პოლიმერების და ბიომასალების კვლევითი ცენტრი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინის სამეცნიერო კვლევითი ინსტიტუტი

რეზიუმე

შესწავლილია საშუალება “ფაგობიოდერმის” გავლენა ბოცვრების იმუნურ სისტემაზე მისი ხანგრძლივად, 270 დღის განმავლობაში, შეყვანისას, ისეთი დოზით, რომელიც აღემატებოდა თერაპიულს 50-ჯერ. დადგინდა, რომ საშუალება “ფაგობიოდერმი” ხანგრძლივად გამოყენებისას იწვევს იმუნური სისტემის გააქტივებას.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.

Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

АКТИВНОСТЬ ON-OFF КАНАЛОВ КОЛБОВОЙ СИСТЕМЫ СЕТЧАТКИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

Э. А. Цициашвили

Национальный глазной научно-исследовательский центр, Тбилиси

Принято 12.03.2001

Вопрос ранней диагностики заболеваний зрительного нерва, особенно в тех случаях, когда они не сопровождаются изменениями глазного дна, до сих пор остается сложным. От его правильного и своевременного решения во многом зависит успех лечения больных [1, 2, 5].

Общепринятыми методами, удается поставить диагноз лишь в клинической стадии заболевания, когда уже существуют необратимые изменения тканей глаза. Важная роль раннего выявления нарушений зрительных функций и дальнейшего адекватного контроля их состояния, бесспорно. Изменения зрительных функций играют важную роль и в определении стадии заболевания, и в оценке эффективности лечения. [7, 9, 10]. За последнее десятилетие предложен ряд новых психофизических и электрофизиологических методов, позволяющих выявлять ранние изменения зрительных функций, предшествующих клинической манифестации заболевания. Однако, характер, топография и специфичность выявляемых нарушений изучены недостаточно, что обуславливает необходимость изыскания новых, более информативных способов исследования зрительных функций, для выявления симптомов начальных изменений [2, 10, 11].

Ключевые слова: зрительный нерв, глаукома, хроматопсия, on-off система, человек

Целью нашего исследования являлось выявление высокочувствительных специфичных симптомов ранних нарушений зрительных функций при заболеваниях зрительного нерва с применением метода on-off системы, предложенного А.М. Шамшиновой [5, 6].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 132 больных и 30 здоровых (I группа – контрольная, 60 глаз). Больные (132) были разделены на следующие группы: II группа – 60 глаз, с начальной первичной открытоугольной глаукомой (НПОУГ), III группа – 35 глаз – без клинических проявлений глаукомы, подозрение на глаукому (ПГ), IV группа – 15 глаз, с ишемической нейропатией зрительного нерва (ИН), V группа – 12 глаз, с ретробульбарным невритом (РН), VI группа – 10 глаз с оптическим невритом (ОН).

Наличие морфологически и функционально неоднородных on-off каналов колбочковой системы сетчатки, распознающих оппонентные цвета (черный-белый, красный-зеленый, желтый-синий), дает возможность предположить их различную реакцию при локализации патологических процессов в различных структурах зрительного анализатора [2, 4, 6, 11]. Исследования проводились методом изучения топографии и активности on-off каналов колбочковой системы сетчатки. В основе системы лежит метод исследования хроматической и ахроматической световой и цветовой контрастной чувствительности в каждой заданной точке поля зрения (30-40 градусов от центра). Основные возможности системы – использование различных карт исследования зрительного поля, изменение величины стимула в зависимости от топографии рецептивных полей сетчатки, возможность изменения интенсивности цвета и насыщенности стимула и фона с точностью позволяющей улавливать малейшие нарушения световой и цветовой чувствительности ахроматического и цветового контраста, уравнивание по яркости стимула и фона, что позволяет выявить различия ахроматического и цветового контраста в любой точке и любом меридиане поля зрения. На экране монитора компьютера, в мезопических условиях, предъявляются ахроматические и хроматические стимулы, соответственно на оппонентном фоне. Стимулы предъявляются в случайном порядке в каждой заданной по схеме точке в зоне 2, 5 и 12,5 градусов. Яркость стимула ступенчато нарастает от более темных, до более светлых, чем фон, с шагом $0,5 \text{ кд/м}^2$. Различие в яркости, между стимулом и оппонентным фоном (яркостной контраст), оценивается по величине времени сенсомоторной реакции (СМР). Результаты представляются в

виде гистограммы зависимости времени СМР от яркости стимула. Тестирования проводились монокулярно, расстояние от глаза до экрана – 33 см.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

О тонких изменениях в ощущении яркости цветности и насыщенности у испытуемого, мы можем судить по регистрации изменений времени СМР в ответ на предъявляемый ахроматический или цветовой стимул на соответственном фоне. У пациентов с НПОУГ (II группа), в 100 % случаев, ВСМР на тёмные ахроматические и хроматические стимулы в среднем увеличилось в $2,2 \pm 0,2$ раза на стимулы высокой контрастности (ВК), в $3,5 \pm 0,3$ раза на стимулы средней контрастности (СК), в $2,6 \pm 0,1$ раза на стимулы низкой контрастности (НК), тогда, как на светлые стимулы ВСМР увеличилось соответственно в $1,5 \pm 0,15$ раза на стимулы ВК, $1,7 \pm 0,2$ раза на стимулы СК, $1,5 \pm 0,1$ раза на стимулы НК, что указывает на преимущественное поражение – off каналов.

У 75% пациентов III группы – с подозрением на глаукому, на глазах с отсутствием клинических проявлений глаукомы, отмечалась та же закономерность, что и при НПОУГ.

У пациентов с ИН (IV группа), отмечалось увеличение ВСМР на тёмные ахроматические и хроматические стимулы в среднем в $2,5 \pm 0,3$ раза на стимулы ВК, в $2,7 \pm 0,2$ раза на стимулы СК, в $3,2 \pm 0,1$ раза на НК, на светлые стимулы ВСМР увеличилось соответственно в $2,8 \pm 0,2$ раза на стимулы ВК, в $3,0 \pm 0,2$ раза на стимулы СК, в $2,6 \pm 0,1$ раза на стимулы НК.

У пациентов с воспалительными заболеваниями зрительного нерва с ОН и РН (V и VI группы), отмечалось увеличение ВСМР на тёмные ахроматические и хроматические стимулы в среднем в $2,4 \pm 0,3$ раза на стимулы ВК, в $2,9 \pm 0,3$ раза на стимулы СК, в $2,6 \pm 0,3$ раза на стимуля НК, на светлые стимулы ВСМР увеличилось соответственно в среднем $3,0 \pm 0,2$ раза на стимулы ВК, в $2,7 \pm 0,2$ раза на стимулы СК, в $2,5 \pm 0,1$ раза на стимулы НК. При ишемических и воспалительных заболеваниях зрительного нерва on и off каналы были поражены в равной степени.

Из всего вышесказанного следует, что при использовании метода исследования топографии контрастной чувствительности on-off каналов колбочковой системы сетчатки, для выявления ранних нарушений зрительных функций, у групп пациентов, с различными заболеваниями зрительного нерва,

обнаруживаются не одинаковые изменения. Абсолютное снижение чувствительности по on-, off- каналам колбочковой системы сетчатки, с преимущественным поражением off- канала, проявляющееся в центральной и парацентральной части поля зрения, является специфичным симптомом начальной ПОУГ.

Выводы:

1. Разработанный метод исследования топографии контрастной чувствительности (работы on-, off-каналов колбочковой системы сетчатки), позволяет обнаруживать ранние нарушения зрительных функций при различных патологических процессах зрительного нерва.

2. Специфичным признаком начальной первичной открытоугольной глаукомы, является преимущественное снижение чувствительности по off-каналам колбочковой системы сетчатки, выражающееся в замедлении времени СМР при сохранности или незначительном снижении чувствительности по on-каналам.

3. Установлен факт снижения чувствительности по off-каналам при НПОУГ, которое выявляется как в центральной, так и парацентральной зоне, свидетельствующий о более раннем вовлечении в патологический процесс колбочковой системы, а не палочковой, как это предполагалось ранее.

4. Для диагностики начальной первичной открытоугольной глаукомы на основании исследования активности on-off каналов колбочковой системы сетчатки предложен алгоритм исследования нарушений зрительных функций у пациентов с офтальмогипертензией и подозрением на глаукому.

5. При ишемических и воспалительных заболеваниях зрительного нерва как в центральной, так и в парацентральной зоне, чувствительность on и off каналов равномерно снижается (поражены в равной степени).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуртовая Е.Е., Форофонова Т.И., Лысенко В.С. В кн.: Республиканский сборник научных работ МНИИ ГБ им. Гельмгольца, М., 1982, 45-47.
2. Немцев Г.И. В кн.: Республиканский сборник научных работ МНИИ ГБ им. Гельмгольца, М., 1982, 48-55.
3. Шамшинова А.М., Ендриховский С.Н. В кн.: Глаукома. Сборник научных трудов МНИИ ГБ им. Гельмгольца, М. 1994, 26-36.

4. *Шамишнова А. М., Нестерюк Л.И.* Цветовая кампиметрия в диагностике заболеваний зрительного нерва Методические рекомендации. М., 1994, 10.
5. *Шамишнова А.М., Еричев В.П., Петров А.С.* Психофизические методы исследования зрительных функции в ранней диагностике глаукомы. Пособие для врачей М., 1997, 11.
6. *Arden G.B., Gunduz H., Perry S.* Clin. Vis. Sci., 2, 1988, 303.
7. *Armaly M.F.* Arch. Ophthalmol., 1970, 9, 425-429.
8. *Babel J., Stargos N., Korol S., et al.* Ocular Electrophysiology. Stuttgart: Georg Thieme Ver., 1977.
9. *Birch D.G.* Ophthalmol. Clin. North Amer., 1989, 2, 469-497.
10. *Bynke H.* In: Neuroophthalmology. Amsterdam-Oxford-Princeton, 1980, 352-362.
11. *Campbell F. W. Kulikowski J. J.* J Physiol., 1997, 217, 54-57.

ბადურას კოლბების სისტემის ON-OFF-არხების აქტიურობა მხედველობის ნერვის დაავადებათა დიაგნოსტიკაში

ე. ციციაშვილი

თვალის ეროვნული სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრი, თბილისი

რეზიუმე

ფსიქოფიზიკური მეთოდი – ბადურას on-off არხების კონტრასტული მგრძობელობის კომპიუტერული გამოკვლევა მხედველობითი ფუნქციის დარღვევის ადრეული დიაგნოსტიკის საშუალებას იძლევა მხედველობის ნერვის სხვადასხვა გენეზის დაავადებებისას. დადგინდა პირველადი ღია-კუთხიანი გლაუკომის დროს მხედველობითი ფუნქციის დარღვევის სპეციფიკური მახასიათებელი – ბადურას კოლბების სისტემის ოპონენტურ ფერებზე off-არხების მგრძობელობის უპირატესი დაქვეითება, სმრ დროის შენელებით და on-არხების მგრძობელობის შენარჩუნება ან მცირედ დაქვეითება. დადგინდა, აგრეთვე, რომ გლაუკომის დროს off-არხების კონტრასტული მგრძობელობის დაქვეითებას ადგილი აქვს არა მხოლოდ ცენტრალურ, არამედ პარაცენტრალურ უბნებშიც, რაც კოლბების სისტემის ადრეულ დაზიანებაზე მიგანიშნებს, ჩხირების სისტემასთან შედარებით.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.

Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

АКТИВНОСТЬ ON-OFF КАНАЛОВ КОЛБОЧКОВОЙ СИСТЕМЫ СЕТЧАТКИ В ОФТАЛЬМОГЕРИАТРИИ

Э. А. Цициашвили

Национальный глазной научно-исследовательский центр, Тбилиси

Принято 6.02.2001

За счет старческих заболеваний глаза ухудшается зрение тогда, когда мозг достигает максимума своих возможностей [2, 5, 8]. Возрастные заболевания глаза – катаракта, глаукома и старческая дистрофия сетчатки, являются одним из наиболее распространенных и тяжелых заболеваний органа зрения, нередко приводящих к слепоте, слабозрению и инвалидности [7]. Вопрос ранней диагностики возрастных заболеваний до сих пор остается сложным. От его правильного и своевременного решения во многом зависит успех медикаментозного и хирургического лечения больных [3, 11, 14].

Общепринятыми методами, доступными для глазных кабинетов современных поликлиник, удается поставить диагноз лишь в клинической стадии заболевания, когда уже существуют значительные необратимые изменения тканей глаза. Важная роль раннего выявления нарушений зрительных функций и дальнейшего адекватного контроля за их состоянием, бесспорна [1, 4]. Именно прогрессирующие расстройства зрительных функций, часто развивающиеся незаметно для больного, в итоге определяет инвалидизацию пациентов. Изменения зрительных функций играют важную роль и в определении стадии заболевания, и в оценке эффективности лечения. [12,13] За последнее десятилетие предложен ряд новых психофизических и электрофизиологических методов, позволяющих выявлять ранние изменения зрительных функций, предшествующих клинической манифестации заболевания [2,14]. Однако, характер, топография, специфичность выявляемых нарушений изучены недостаточно, что обуславливает необходимость

изыскания новых, более информативных способов исследования зрительных функций, для выявления симптомов начальных изменений.

Ключевые слова: глаукома, сенильная макулодистрофия, катаракта, хроматопсия, on-off система, человек

Целью нашего исследования являлось выявление высокочувствительных специфичных симптомов ранних нарушений зрительных функций при заболеваниях зрительного нерва с применением метода on-off системы, предложенного А.М.Шамшиновой в 1996 г. [5, 6].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 132 больных и 30 здоровых людей (I группа – контрольная – 60 глаз). Больные (132) были разделены на следующие группы: II группа – 60 глаз, с начальной первичной открытоугольной глаукомой (НПОУГ), III группа – 30 глаз, без клинических проявлений глаукомы, подозрение на глаукому (ПГ), IV группа – 20 глаз с инволюционной макулодистрофией (ИМ), V группа – 22 глаза, с начальной катарактой (НК).

Наличие морфологически и функционально неоднородных on-off каналов колбочковой системы сетчатки, распознающих оппонентные цвета (черный-белый, красный-зеленый, желтый-синий), дает возможность предположить их различную реакцию при локализации патологических процессов в различных структурах зрительного анализатора. Исследования проводились методом on-off системы (предложенный А.М. Шамшиновой в 1996 г.), для изучения топографии и активности on-off каналов колбочковой системы сетчатки. В основе системы лежит метод исследования хроматической и ахроматической световой и цветовой контрастной чувствительности в каждой заданной точке поля зрения (30-40 градусов от центра). Основные возможности системы: использование различных карт исследования зрительного поля, изменение величины стимула в зависимости от топографии рецептивных полей сетчатки, возможность изменения интенсивности цвета и насыщенности стимула и фона с точностью позволяющей улавливать малейшие нарушения световой и цветовой чувствительности ахроматического и цветового контраста, уравнивание по

яркости стимула и фона, что позволяет выявить различия ахроматического и цветового контраста в любой точке и любом меридиане поля зрения. На экране монитора компьютера, в мезопических условиях, предъявляются ахроматические и хроматические стимулы, соответственно, на оппонентном фоне. Стимулы предъявляются в случайном порядке в каждой заданной по схеме точке в зоне 2, 5 и 12,5 градусов. Яркость стимула ступенчато нарастает от более темных, до более светлых, чем фон, с шагом $0,5 \text{ кд/м}^2$. Различие в яркости, между стимулом и оппонентным фоном (яркостной контраст), оценивается по величине времени сенсомоторной реакции (СМР). Результаты представляются в виде гистограммы зависимости времени СМР от яркости стимула. Тестирования проводились монокулярно, расстояние от глаза до экрана – 33 см.

О тонких изменениях в ощущении яркости цветности и насыщенности у испытуемого, мы можем судить по регистрации изменений времени СМР в ответ на предъявляемый ахроматический или цветовой стимул на соответственном фоне. У пациентов с НПОУГ (II группа), в 100% случаев, ВСМР на темные ахроматические и хроматические стимулы в среднем увеличилось в $2,2 \pm 0,2$ раза на стимулы высокой контрастности (ВК), в $3,5 \pm 0,3$ раза на стимулы средней контрастности (СК), в $2,6 \pm 0,1$ раза на стимулы низкой контрастности (НК), тогда, как на светлые стимулы ВСМР увеличилось соответственно в $1,5 \pm 0,15$ раза на стимулы ВК, $1,7 \pm 0,2$ раза на стимулы СК, $1,5 \pm 0,1$ раза на стимулы НК, что указывает на преимущественное поражение – off каналов.

У пациентов III группы с подозрением на глаукому, на глазах с отсутствием клинических проявлений глаукомы, отмечалась та же закономерность, что и при НПОУГ.

У пациентов с инволюционной макулодистрофией (IV группа), определялось достоверное увеличение времени СМР на стимулы темнее и светлее фона, но при этом, среднее время СМР на стимулы светлее фона увеличилось в 2,3 раза по сравнению с нормой, а на стимулы темнее фона – в 1,4 раза. То есть, наблюдалась обратная, по сравнению с начальной глаукомой, зависимость, выражающаяся в преимущественном снижении чувствительности по оп-каналам колбочковой системы сетчатки. Эти изменения были несколько более выражены в зонах 2-х и 5-и градусов и регистрировались практически в каждой исследуемой точке, то есть имели более диффузный, чем при глаукоме характер.

У пациентов с начальной возрастной катарактой (V группа), имеющих незначительные диффузные помутнения в кортикальных слоях, определяющиеся биомикроскопически, и остроту зрения не ниже 0,6,

регистрировалось достоверное симметричное увеличение времени СМР на стимулы темнее и светлее фона не зависящие от эксцентриситета.

Из всего вышесказанного следует, что при использовании метода исследования топографии контрастной чувствительности on-off каналов колбочковой системы сетчатки, для выявления ранних нарушений зрительных функций, у групп пациентов, с различными заболеваниями, обнаруживаются не одинаковые изменения. Так, при начальной возрастной катаракте отмечается симметричное снижение чувствительности по on-, off- каналам колбочковой системы, при начальной инволюционной макулодистрофии – преимущественное снижение чувствительности по on-каналам, более выраженное в центральных отделах, а при начальной ПОУГ – преимущественное снижение по off-каналам, выраженное как в центре, в зоне 2 и 5 градусов, так и парацентре. Абсолютное снижение чувствительности по on-, off- каналам колбочковой системы сетчатки, с преимущественным поражением off-канала, проявляющееся в центральной и парацентральной части поля зрения, является специфичным симптомом начальной ПОУГ.

Выводы:

1. Разработанный метод исследования топографии контрастной чувствительности (работы on-, off-каналов колбочковой системы сетчатки), позволяет обнаруживать ранние нарушения зрительных функций при различных патологических процессах глаза.

2. Специфичным признаком начальной первичной открытоугольной глаукомы, является преимущественное снижение чувствительности по off-каналам колбочковой системы сетчатки, выражающееся в замедлении времени СМР при сохранности или незначительном снижении чувствительности по on-каналам.

3. Был установлен факт снижения чувствительности по off-каналам при НПОУГ, которое выявляется как в центральной, так и парацентральной зоне, свидетельствующий о более раннем вовлечении в патологический процесс колбочковой системы, а не палочковой, как это предполагалось ранее.

4. Для диагностики начальной первичной открытоугольной глаукомы на основании исследования активности on-off каналов колбочковой системы сетчатки предложен алгоритм исследования нарушений зрительных функций у пациентов с офтальмогипертензией и подозрением на глаукому

5. Снижение чувствительности по off -каналам колбочковой системы сетчатки, может служить дифференциально-диагностическим признаком для

начальной глаукомы, инволюционной дистрофии сетчатки и начальной катаракты. Так, как инволюционная дистрофия сетчатки, начальная катаракта и начальная глаукома являются гериатрическими заболеваниями глаза, развиваются в том же возрасте и имеют сходную периметрическую картину.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шамишинова А.М., Щербатова О.И. В кн.: Актуальные вопросы патологии сетчатки. М., 1978, 64-89.
2. Шамишинова А.М. МРЖ, 1986, Разд. 8, 56, 1-11.
3. Шамишинова А.М., Нестерюк Л.И., Ендриховский С.Н. Вестн. Офтальмол., 1992, 2, 29-35.
4. Волкова М.В. Вестн. Офтальмол., 1980, 1, 55-58.
5. Бызов А.Л. В кн.: Физиология зрения. М., Наука, 1992, 115-162.
6. Волков В.В., Сухина Л.Б., Устинова Е.И. Глаукома, преглаукома, офтальмогипертензия. Л., Медицина, 1985, 59-203.
7. Гуртовая Е.Е., Форофонова Т.И., Лысенко В.С. В кн.: Республиканский сборник научных работ МНИИ ГБ им. Гельмгольца. М., 1982, 45-47.
8. Шамишинова А.М. Еричев В.П., Петров А.С. Психофизические методы исследования зрительных функции в ранней диагностике глаукомы. Пособие для врачей М., 1997, 11с.
9. Arden G.B., Gunduz H., Perry S. Clin. Vis. Sci., 2, 1988, 303.
10. Armaly M.F. Arch. Ophthalmol., 9, 1970, 425-429.
11. Babel J., Stargos N., Korol S. et al. Ocular Electrophysiology. Stuttgart: Georg Thieme Ver., 1977.
12. Birch D.G. Ophthalmol. Clin. North Amer., 2, 1989, 469-497.
13. Bynke H. In: Neuroophthalmology. Amsterdam-Oxford-Princeton, 1980, 352-362.
14. Campbell F.W., Kulikowski J.J. J. Physiol., 1997, 217, 1, 54-57.

ბადურას კოლბების სისტემის ON-OFF-არხების აქტიურობა ოფთალმოგონიატრიაში

ე. ციციაშვილი

თვალის ეროვნული სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრი, თბილისი

რეზიუმე

ფსიქოფიზიკური მეთოდი – ბადურას on-off არხების კონტრასტული მგრძობელობის კომპიუტერული გამოკვლევა მხელველობითი ფუნქციის დარღვევის ადრეული დიაგნოსტიკის საშუალებას იძლევა მხედველობის ანალიზატორის სხვადასხვა გენეზის დაავადებებისას. დადგინდა პირველადი დიაკუთხიანი გლაუკომის დროს მხედველობითი ფუნქციის დარღვევის სპეციფიკური მახასიათებელი – ბადურას კოლბების სისტემის ოპონენტურ ფერებზე off-არხების მგრძობელობის უპირატესი დაქვეითება, სმრ დროის შენელებით და on-არხების მგრძობელობის შენარჩუნება ან მცირედ დაქვეითება.

დადგინდა, აგრეთვე, რომ გლაუკომის დროს off-არხების მგრძობელობის დაქვეითებას ადგილი აქვს არა მხოლოდ ცენტრალურ, არამედ პარაცენტრალურ უბნებში, რაც მიგვანიშნებს კოლბების სისტემის ადრეულ დაზიანებაზე ჩხირების სისტემასთან შედარებით.

off-არხების მგრძობელობის დაქვეითება შეიძლება გამოყენებულ იქნეს როგორც დიფერენციალურ-დიაგნოსტიკური სიმპტომი ადრეული გლაუკომის, ბადურას ინვოლუციური მაკულოდისტროფიისა და დაწყებითი კატარაქტის დროს.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, ტ. 27, № 1-3.

Известия АН Грузии, сер. биол., 2001, т. 27, № 1-3.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 2001, vol. 27, No 1-3.

მეტალთა იონების გავლენა ბირთვაკის მარგანიზებული რადიონების ასოციაციურ აქტივობაზე ასაკთან დაკავშირებით

**თ. ჯოსაძე, ნ. ბაბლიშვილი, თ. ბუაძე, ნ. თადემაძე,
თ. ლუუაგა**

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის
გენეტიკის კათედრა

მიღებულია 2.04.2001

შესწავლილია ნიკელის ქლორატისა (10^{-5} და 10^{-4} M) და ნატრიუმის ჰიდროფოსფატის (10^{-6} M) სხნარების გავლენა ადამიანის აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციებში გართიანების სინშირეზე ორ ასაკობრივ ჯგუფში: 20-45 წლისა და 70-82 წლის ინდივიდებში. საკვლევ მეტალთა იონების ეფექტი ქრომატინზე მათი მამოდიფიცირებელი გავლენის შესაბამისად განსწავლებული აღმოჩნდა. კერძოდ, გამოირკვა, რომ ნიკელის ქლორატი, რომლისთვისაც დამახასიათებელია ქრომატინის კონდენსაციის გაძლიერება, აქვეითებს აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციურ აქტივობას ორივე ასაკობრივ ჯგუფში. ნატრიუმის ჰიდროფოსფატი კი, რომელიც მადეკონდენსირებელი მოქმედებით ხასიათდება, იწვევს აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციებში გაერთიანების სინშირის ზრდას როგორც ახალგაზრდა, ისე ხანდაზმულ ინდივიდთა უჯრედებში.

საკვანძო სიტყვები: ნიკელის ქლორატი, ნატრიუმის ჰიდროფოსფატი, აკროცენტრული ქრომოსომა, ასოციაციები, ადამიანი.

ცნობილია, რომ ადამიანის უჯრედებში ბირთვაკის ორგანიზატორთა ლოკალიზაციის ადგილს წარმოადგენს ათივე აკროცენ-

ტრული ქრომოსომის მეორადი ჭიმების უბნები. ეს უბნები ჰომოლოგიურობის გამო კონიუგირებენ და წარმოქმნიან კავშირებს, რომელთაც თანამგზავრულ ასოციაციებს უწოდებენ და რომელთა საფუძველზეც ხდება ბირთვაკის ფორმირება. აღსანიშნავია, რომ მეტაფაზის სტადიაზე ასოციაციებში ერთიანდება მხოლოდ ის ქრომოსომები, რომელთა ბირთვაკის მათრგანიზებული უბნები წინამდებარე ინტერფაზაში აქტიურად ფუნქციონირებდა [5]. ამდენად, აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციების სიხშირე ასახავს უჯრედში მიმდინარე სინთეზური პროცესების დონეს, რეპარაციული სისტემის ფუნქციონირების ხარისხს, მიუთითებს იმუნური სისტემის მდგომარეობაზე. აღნიშნულიდან გამომდინარე, გასაგები ხდება ის ინტერესი, რომელიც შეინიშნება ბოლო წლებში ბირთვაკის ორგანიზატორთა ასოციაციური აქტივობის მიმართ. არსებობს მონაცემები, რომლებიც მიუთითებენ მთელ რიგ პათოლოგიათა შემთხვევაში აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციური მაჩვენებლის სპეციფიურ ცვალებადობაზე, რასაც სადიაგნოსტიკო მნიშვნელობა აქვს [12]. ნაჩვენებია, რომ ბირთვაკის ორგანიზატორთა აქტიურობის დონე მნიშვნელოვნად არის განპირობებული როგორც უჯრედის შინაგანი გარემოს ფიზიოლოგიური ცვლილებებით, ისე გარეგანი, კერძოდ, ქიმიური აგენტების შემოქმედებითაც. ამ თვალსაზრისით განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს მეტალთა იონების გავლენის შესწავლა აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციურ მაჩვენებლებზე.

ცნობილია, რომ მეტალთა იონები მაღალი ბიოლოგიური აქტიურობით ხასიათდებიან, მონაწილეობენ უჯრედებსა და ორგანიზმში მიმდინარე სხვადასხვა ბიოლოგიურ პროცესში. ბევრი მათგანისათვის ნაჩვენებია მუტაგენური და კანცეროგენული აქტივობა [1,6]. რიგ მეტალთა იონები ხასიათდებიან სპეციფიკური გავლენით ღმმ-სა და ქრომატინის კონდენსაციის ხარისხზე [2, 6, 7, 10].

ჩვენი შრომის მიზანს წარმოადგენდა ნიკელის ქლორატისა და ნატრიუმის ჰიდროფოსფატის განსხვავებული კონცენტრაციის ხსნარების გავლენის შესწავლა აკროცენტრულ ქრომოსომათა სიხშირეზე სხვადასხვა ასაკის ინდივიდთა ლიმფოციტური კულტურების უჯრედებში.

მასალა და მეთოდები

კვლევის მასალად გამოყენებული იყო 20-45 წლისა და 70-82 წლის ჯანმრთელ ინდივიდთა ფჰა-თი სტიმულირებული 72-საათიანი ლიმფოციტური კულტურები. ლიმფოციტების კულტივირება და ფიქსაცია ხდებოდა სტანდარტული მეთოდით. ტესტირებული იყო ნიკელის ქლორატის 10^{-5} და 10^{-4} M და ნატრიუმის ჰიდროფოსფატის 10^{-6} M ხსნარები. საკვლევ ნივთიერებათა ხსნარები ემატებოდა კულტურებს ინკუბაციის 24-ე საათზე და რჩებოდა კულტურალურ არეში ფიქსაციამდე. მიღებულ ქრომოსომულ პრეპარატებზე ხდებოდა აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციების აღრიცხვა.

შედეგები და მათი განხილვა

ადამიანის აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციების სიხშირის ცვალებადობა საკვლევ მეტალთა იონების ზემოქმედებისას ასახულია ცხრილში ორივე მეტალი ტესტირებულ იყო 8-10 ინდივიდზე. მეტალთა მიმართ განსხვავებული მგრძობელობის გამოვლენის მიზნით ყოველი ინდივიდისათვის გეჭონდა საცდელი და საკონტროლო ვარიანტები. რადგან მიღებულ შედეგებში ვარიაბელობა არ გამოვლინდა, ცხრილში მოყვანილია შეჯამებული მონაცემები თითოეული მეტალისათვის საკუთარი საშუალო საკონტროლო მაჩვენებლის მითითებით.

როგორც ცხრილის მონაცემებიდან ჩანს, აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციების შემცველ მეტაფაზათა სიხშირემ საშუალო ასაკის ინდივიდთა ინტაქტურ კულტურებში შეადგინა 58,3% (კონტროლი ნიკელისათვის) და 51,5% (კონტროლი ნატრიუმის იონებისათვის). ეს მონაცემები ემთხვევა ლიტერატურის მონაცემებს [8, 9].

20-45 წლის ასაკობრივ ჯგუფში აკროცენტრულ ქრომოსომათა მიერ ასოციაციების ფორმირების უნარზე ტესტირებულ მეტალთა მარილების ზემოქმედების შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ მათი ეფექტი მკვეთრად განსხვავებულია. Na_2HPO_4 -ით ზემოქმედებისას აღინიშნება ასოციაციათა შემცველი უჯრედების სიხშირის

საგრძნობი მატება კონტროლთან შედარებით (71,6% ნატრიუმის იონების შემოქმედებისას; 51,5%-კონტროლში). ნაჩვენებია, რომ ნატრიუმის ჰიდროფოსფატის 10^{-6} მოლ. ხსნარი მინიმალური მუტაგენური ეფექტით ხასიათდება. საგულისხმოა, რომ ლიტერატურული მონაცემებით, მუტაგენების მცირე დოზებით მოქმედებისას ადგილი აქვს რიბოსომული გენების აქტივაციას [3], რისი ერთ-ერთი ციტოგენეტიკური გამოხატულება ქრომოსომათა ასოციაციური აქტიურობის ზრდაა. ამასთან, ცნობილია ისიც, რომ Na_2HPO_4 -ს გააჩნია ქრომატინის მოდიფიკაციის უნარი [2], ისევე, როგორც ნიკელის მარილებს [6, 11], თუმცა მათი მამოდიფიცირებელი მოქმედება განსხვავებულია. სწორედ ამ გარემოებამ განაპირობა ჩვენი ინტერესი აღნიშნულ ნაერთთა მიმართ.

ცხრილი 1

აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციების რაოდენობრივი მაჩვენებლები სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში მეტალთა იონების მოქმედებისას

ცდის პირობები (საკვლევი მარილის ხსნარები)	I ასაკობრივი ჯგუფი (20-45 წელი)					II ასაკობრივი ჯგუფი (70-82 წელი)				
	მეტაფაზები ასოციაციებით, %	ასოციაციები ერთ უჯრედზე	ასოც. მონაწილე ქრომოსომების რიცხვი ერთ უჯრედში			მეტაფაზები ასოციაციებით, %	ასოციაციები ერთ უჯრედზე	ასოც. მონაწილე ქრომოსომების რიცხვი ერთ უჯრედში		
			სულ	D	G			სულ	D	G
Na_2HPO_4	71,56±2,13	1,04	2,37	1,42	0,95	72,4±2,21	1,07	2,48	1,43	1,05
კონტროლი	51,56±2,3	0,62	1,33	0,84	0,49	42,2±2,4	0,48	1,02	0,55	0,47
$\text{NiCl}_2 \cdot 10^{-5}$	25,42±4,39	0,28	0,47	0,36	0,11	27,04±2,98	0,28	0,64	0,32	0,32
$\text{NiCl}_2 \cdot 10^{-4}$	14,0±3,46	0,14	0,21	0,15	0,06	18,59±2,68	0,21	0,46	0,32	0,14
კონტროლი	58,32±4,5	0,63	1,35	0,92	0,42	37,03±3,28	0,42	0,97	0,59	0,38

ნატრიუმის ჰიდროფოსფატი აქვეითებს ქრომატინის კონდენსაციის დონეს, რამაც თავისი ასახვა უნდა ჰპოვოს ქრომოსომათა იმ ფუნქციური მახასიათებლების ცვალებადობაში, რომლებიც უშუალოდაა

დამოკიდებული ქრომატინის კონდენსაციის ხარისხზე, კერძოდ, აღინიშნება, რომ აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციებში გართიანების უნარი პირდაპირ კავშირშია მათი თანამგზავრული ძაფების კონდენსაციის დონესთან [8, 9]. შესაბამისად, ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები აღნიშნული თვალსაზრისის მართლ-ზომიერებაზე მიუთითებს.

განსხვავებული შედეგები იქნა მიღებული ნიკელის ქლორატის ტესტირებული კონცენტრაციის ხსნარებით ზემოქმედებისას. ორივე კონცენტრაციის შემთხვევაში

(10^{-4} , 10^{-5}) შეინიშნებოდა აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციების სიხშირის სარწმუნო კლება, ამასთან, ეფექტი უფრო საგრძნობი იყო უფრო მაღალი კონცენტრაციისას ($25,5\%$ 10^{-5} M ხსნარისათვის, $14,0\%$ – 10^{-4} მოლის შემთხვევაში; კონტროლი – $58,3\%$). ჩვენს მიერ ადრე ნაჩვენებია [12], რომ ნიკელის ქლორატის აღნიშნული კონცენტრაციის ხსნარები იგივე მოდელურ სისტემაში მნიშვნელოვანი მუტაგენური ეფექტით ხასითდება. ცნობილია, რომ ნიკელის ქლორატი ნატრიუმის ჰიდროფოსფატისგან განსხვავებით, იწვევს ქრომატინის კონდენსაციის ხარისხის ზრდას, რასთანაც აკავშირებენ მის მუტაგენურ ეფექტს [11]. სავარაუდოა, რომ ამ შემთხვევაშიც ქრომატინზე მისი მამოდიფიცირებელი ზეგავლენის ეფექტი უნდა წარმოადგენდეს აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციების მაჩვენებლის ცვალებადობის მიზეზს. კერძოდ, ჩვენს მიერ დაფიქსირებული ასოციაციათა სიხშირის კლება განპირობებული უნდა იყოს ნიკელის იონებით ინდუცირებული მათი თანამგზავრული ძაფების კონდენსაციის გაძლიერებით.

ცნობილია, რომ აკროცენტრულ ქრომოსომათა მიერ ასოციაციების ფორმირების უნარი ვარირებს ასაკთან დაკავშირებით. ნაჩვენებია, რომ ადამიანის აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციებში გართიანების სიხშირე ასაკთან ერთად ქვეითდება ხანდაზმულ ინდივიდთა ქრომოსომებისათვის დამახასიათებელი გაძლიერებული ჰეტეროქრომატინიზაციის გამო [8, 9]. ნაჩვენებია აგრეთვე, რომ ქრომატინის კონდენსაციაზე განსხვავებულად მოქმედი მეტალები განსხვავებულ მუტაგენურ ეფექტს ავლენენ

ხანდაზმულ ინდივიდებში [4]. ამ თვალსაზრისით გარკვეულ ინტერესს წარმოადგენდა ნატრიუმისა და ნიკელის იონთა ზეგავლენის შესწავლა აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციური აქტიურობის ცვალებადობაზე ისეთ მოდელურ სისტემაში, რომელიც ქრომატინის კონდენსაციის ბუნებრივად მაღალი დონით ხასიათდება. როგორც ჩვენს მიერ ხანდაზმულ ინდივიდთა ლიმფოციტებში საკვლევ მეტალთა ხსნარებით ზემოქმედებისას მიღებული შედეგების ანალიზმა აჩვენა, აღნიშნულ მეტალთა ეფექტი ამ შემთხვევაშიც შენარჩუნებულია. კერძოდ, Na_2HPO_4 იწვევს ასოციაციათა შემცველი უჯრედების სიხშირის ზრდას (72,4% ნატრიუმის იონებით მოქმედებისას; 42,2% – კონტროლში). ნიკელის ქლორატი ზემოქმედებისას კი ხანდაზმულ ინდივიდებში, ისევე როგორც საშუალო ასაკის ინდივიდებში, ადგილი აქვს აღნიშნული მაჩვენებლის დოზადამოკიდებულ დაქვეითებას. ასოციაციების შემცველ მეტაფაზათა სიხშირემ შესაბამისად შეადგინა: 27,0% – დაბალი კონცენტრაციის ხსნარისათვის; 18,6% მაღალი კონცენტრაციის შემთხვევაში (კონტროლი – 37,0%).

ქრომოსომათა ასოციაციურ მაჩვენებელზე მეტალთა იონების გავლენის შესწავლისას აღირიცხებოდა აგრეთვე ასოციაციებში გართიანებული D და G ჯგუფის ქრომოსომების თანაფარდობა. გამოირკვა, რომ როგორც კონტროლში, ასევე მეტალებით ზემოქმედებისას D ჯგუფის ქრომოსომების ხვედრითი წილი მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი იყო G ჯგუფის ქრომოსომებთან შედარებით ორივე ასაკობრივ ჯგუფში. გამონაკლისს წარმოადგენდა ვარიანტი ხანდაზმულ ინდივიდთა კულტურებზე ნიკელის ქლორატის 10^{-5} მოლარობის ხსნარით ზემოქმედებისა, როდესაც აღირიცხა D და G ჯგუფის ქრომოსომების ასოციაციებში გართიანების თანაბარი სიხშირე, რაც, დასაშვებია ამ ნაერთის განსხვავებული კონცენტრაციების ხსნარების გარკვეულ სპეციფიკურ გავლენაზე მიუთითებდეს.

ლიტერატურა

1. ჯოხაძე თ. მეტალთა იონების გავლენა ქრომოსომათა სპონტანურ და ინდუცირებულ აბერაციებზე უჯრედთა განსხვავებული ფიზიოლოგიური მდგომარეობისას. ავტორეფ. დის. ბიოლ. მეცნ. კანდ. თბ, 33 გვ, 1999.
2. *Баблишвили Н.К., Двалишвили Н.А., Джохадзе Т.А., Лежава Т.А.* Georgian Medical News, 2000, 3, (60); 10-12.
3. *Воскобойник Н.М.* Активность ядрышкообразующих районов хромосом при действии мутагенов. Генетика и селекция в Латвии. Рига, 169-171, 1987.
4. *Джохадзе Т.А., Лежава Т.А.* Генетика, 1994, 30, 1630-1633.
5. *Зинченко Л.И., Круминь А.Р., Вевере И.А.* Цитология и генетика, 1986, 20, 2.
6. *Costa M., Klein C.B.* Env. Health. Perspect., 1999, 107, 438-439.
7. *Lee Y.W., Klein C.B. et al.* Molecularr and Cell Biology., 1995, 15, 2547-2557.
8. *Lezhava T.* Chromosomes in very senile age: 80 years and over. Moscow, "Nauka", 225, 1999.
9. *Lezhava T.* Ind. J., Hum. Genet., 1996, 2, 33-42.
10. *Rao P.N., Johnson R.T.* Adv. Cell, Molec. Biol., 1974, 3, 135-189.
11. *Sen P., Costa M.* Cancer Res., 1985, 45, 230-232.
12. *Jokhadze T., Dvalishvili N., bablishvili N., Lezhava T.* Bull. Georgian Acad. Sci. 2000, 161, 308-310.

THE EFFECT OF METAL IONS ON THE AVTIVITY OF CHROMOSOME NUCLEOLAR ORGANIZING REGIONS IN RELATION TO AGE

T. Jokhadze, N. Bablishvili, T. Buadze, N. Tadumadze, T. Lezhava

Department of Genetics, I. Javakhishvili Tbilisi State University

SUMMARY

Different concentrations of nickel (NiCl_2) and sodium (Na_2HPO_4) salts were examined on their ability to alter the associative activity of acrocentric chromosomes. It was found that the low concentration of sodium hydrophosphate solution caused sharp increase in the frequency of chromosome associations, while in the higher doses of nickel chlorate (10^{-5} M, 10^{-4} M) induced considerable decrease of associations in all studied subjects.