

784-8  
2002

ISSN - 0321 - 1665

გეორგიული  
აკადემიის  
საქართველოს

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

**BIOLOGICAL SERIES**

**ბიოლოგიის  
სერია**

**A**

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ СЕРИЯ**

**2002 № 3-4 28**



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

**ბიოლოგიის სერია**  
**БИОЛОГИЧЕСКАЯ СЕРИЯ**  
**BIOLOGICAL SERIES** **A**

*2002 № 3-4*

*ტომი*  
*TOM*  
*VOL.* **28**

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

## სარედაქციო კოლეგია

ოკუჯავა ვაჟა	(მთავარი რედაქტორი)
ბექაია გურამ	(მთ. რედაქტორის მოადგილე)
ნანეიშვილი თემურ	(მთ. რედაქტორის მოადგილე)
ქორელი ალექსანდრე	(მდივანი)
ბახუტაშვილი ვლადიმერ	ნადარეიშვილი კიაზო
დუკანოსიძე თამარ	ონიანი თენგიზ
იოსელიანი თეიმურაზ	ტატიშვილი ნუგზარ
მითაგვარია ნოდარ	შაქარიშვილი რომან
მიქელაძე დავით	ჯავახიშვილი ნინო

## სარედაქციო საბჭო

ანთელავა ნელი	ნანეიშვილი გიორგი
ასათიანი არჩილ	ოკუჯავა ნათელა
ბოჭორიშვილი ვახტანგ	სანაძე გივი
გაგუა რევაზ	სვანიძე ივორ
გამყრელიძე ამირან	ტატიშვილი გურამ
ზაალიშვილი მალხაზ	ქემერთელიძე ეთერ
თოდუა ფრიდონ	ყიფიანი ვახტანგ
იოსელიანი გიორგი	ყიფშიძე ნოდარ
კვესიტაძე გიორგი	წინამძღვრიშვილი ბექან
კინტრიაა პალიკო	ჭანიშვილი თეიმურაზ
ლაზრიშვილი ილია	ხეჩინაშვილი სიმონ
ლექუავა გელა	ხეცურიანი რამაზ
მანაგაძე ლავრენტი	ხომასურიძე არჩილ
მოსიძე ბაადურ	

გამოცემულია არასამთავრობო ორგანიზაცია “ბიომედის” მიერ, 2002  
თბილისი, 380060, ლ. გოთუას 14

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

<i>В. Оқуджава</i>	(гл. редактор)
<i>Г. Бека</i>	(зам. гл. редактора)
<i>Т. Нанейшвили</i>	(зам. гл. редактора)
<i>А. Корели</i>	(секретарь)
<i>В. Бахуташиვი</i>	<i>К. Надарейшვილი</i>
<i>Т. Деканосидзе</i>	<i>Т. Ониани</i>
<i>Т. Иოსелиანი</i>	<i>Н. Татишვილი</i>
<i>Н. Митагварია</i>	<i>Р. Шакаршვილი</i>
<i>Д. Микеладзе</i>	<i>Н. Джавахишვილი</i>

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

<i>Н. Антелава</i>	<i>Г. Нанейшвили</i>
<i>А. Асатиани</i>	<i>Н. Оқуджава</i>
<i>В. Бочоршვილი</i>	<i>Г. Санадзе</i>
<i>Р. Гагуа</i>	<i>И. Сванидзе</i>
<i>А. Гамкрелидзе</i>	<i>Г. Татишვილი</i>
<i>М. Заалишვილი</i>	<i>Э. Кемертелидзе</i>
<i>Ф. Тодуа</i>	<i>В. Китиани</i>
<i>Г. Иოსелиანი</i>	<i>Н. Китишидзе</i>
<i>Г. Квеситадзе</i>	<i>Б. Цинамдзგვრიшვილი</i>
<i>П. Кинтрая</i>	<i>Т. Чанишვილი</i>
<i>И. Лазришვილი</i>	<i>С. Хечинашვილი</i>
<i>Г. Лежава</i>	<i>Р. Хецуриани</i>
<i>Л. Манагадзе</i>	<i>А. Хомасуридзе</i>
<i>Б. Мосидзе</i>	

## EDITORIAL BOARD

- V. Okujava* (Editor-in-Chief)  
*G. Bekaya* (Vice-Editor)  
*T. Naneishvili* (Vice-Editor)  
*A. Koreli* (Executive Secretary)
- V. Bakhutashvili*      *K. Nadareishvili*  
*T. Dekanosidze*      *T. Oniani*  
*T. Ioseliani*      *N. Tatishvili*  
*N. Mitagvaria*      *R. Shakarishvili*  
*D. Mikeladze*      *N. Javakhishvili*

## ADVISORY BOARD

- N. Antelava*      *G. Naneishvili*  
*A. Asatiani*      *N. Okujava*  
*V. Bochorishvili*      *G. Sanadze*  
*R. Gagua*      *I. Svanidze*  
*A. Gamkrelidze*      *G. Tatishvili*  
*M. Zaalishvili*      *E. Kemertelidze*  
*F. Todua*      *V. Kipiani*  
*G. Ioseliani*      *N. Kipshidze*  
*G. Kvesitadze*      *B. Tsinamdzgvrishvili*  
*P. Kintraya*      *T. Chanishvili*  
*I. Lazrishvili*      *S. Khechinashvili*  
*G. Lezhava*      *R. Khetsuriani*  
*L. Managadze*      *A. Khomassuridze*  
*B. Mosidze*

**შინაარსი**

**СОДЕРЖАНИЕ**

**CONTENTS**

НЕКОТОРЫЕ ДИФРАКТОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭРИТРОЦИТОВ  
В УСЛОВИЯХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЛАЗЕРОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Л.М. Аладашвили

მრითროციტების ზოგიერთი დიფრაქტომეტრული მაჩვენებელი  
ლაზერით ექსტრაკორპორალური დასხივებისას ექსპერიმენტში

ლ. ალადაშვილი

SOME DIPHRACOMETRIC INDICES OF ERYTHROCYTES  
UNDER CONDITIONS OF EXTRACORPOREAL LASER IRRADIATION

L. Aladashvili..... 241

PREPARATION BILIDASE FOR TREATMENT OF OBSTRUCTION OF LACRIMAL DUCTS

A. Aleksidze, M. Loladze, M. Tarasashvili, M. Alibegashvili, T. Bircadze

პრეპარატ “ბილიდაზის” გამომყენება

ცრემლგამტარი გზების ბაზვალუბის სამკურნალოდ

ა. ალექსიძე, მ. ლოლადე, მ. ტარასაშვილი, მ. ალიბეგაშვილი, თ. ბირკაძე

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА БИЛИДАЗА  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕПРОХОДИМОСТИ СЛЁЗНЫХ ПРОТОКОВ

A. Алексидзе, М. Лоладзе, М. Тарасашвили, М. Алибегашвили, Т. Биркадзе..... 247

ВЫДЕЛЕНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ ИЗ ПОЧВ ВОЕННЫХ ПОЛИГОНОВ ГРУЗИИ,  
ЗАГРЯЗНЕННЫХ ОРГАНИЧЕСКИМИ ТОКСИКАНТАМИ

Н. Гагелидзе, Л. Амиранашвили, Л. Тиникашвили, Г. Бицикадзе, Э. Киртадзе

მიკროორგანიზმების გამომყოფა საძარტველოს სამხედრო პოლიგონების  
ორბანული ტოქსიკანტებით დაბინძურებული ნიადაგებიდან

ნ. გაგელიძე, ლ. ამირანაშვილი, ლ. თინიკაშვილი, გ. ბიწიკაძე, ე. კირთაძე

ISOLATION OF MICROORGANISMS FROM THE SOILS OF MILITARY GROUNDS  
OF GEORGIA CONTAMINATED WITH ORGANIC TOXICANTS

N. Gagelidze, L. Amiranashvili, L. Tinikashvili, G. Bitsikadze, E. Kirtadze..... 253

## II

- ГЛИКОГИДРОЛАЗЫ КОРНЕВИЩ РОДЕИ ЯПОНСКОЙ *RONDEA JAPONICA* (THUNB.)  
 Ц.Д. Гагნიдзе, Дж.К. Кучухидзе, К.Л. Гуриелидзе, Н.Т. Ломкаци, И.А. Дадешидзе
- იაკონური რძეას – *RODEA JAPONICA* (Thunb.) ფესურებს გლიკოვიდროლაზები  
 ც. გაგნიძე, ჯ. კუჭუხიძე, კ. გურიელიძე, ნ. ლომკაცი, ი. დადეშიძე
- GLUCOHYDROLASES FROM THE RHIZOMES OF *RONDEA JAPONICA*  
 Ts. Gagnidze, J. Kuchukhidze, K. Gurielidze, N. Lomkaci, I. Dadeshidze ..... 259
- ОБНАРУЖЕНИЕ ОЛИГОФУРОСТАНОЗИД-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ  
 β-ГЛЮКОЗИДАЗЫ В ЛИСТЬЯХ И КОРНЕВИЩАХ *RONDEA JAPONICA* (THUNB.)  
 Ц.Д. Гагნიдзе, Дж.К. Кучухидзе, К.Г. Гуриелидзе, Н.Т. Ломкаци, И.А. Дадешидзе
- ოლიგოფუროსტანოზიდ-სპეციფიკური β-გლუკოზიდაზის აღმოჩენა  
 იაკონური რძეას – *RONDEA JAPONICA* (Thunb.) ფოთლებსა და ფესურებში  
 ც. გაგნიძე, ჯ. კუჭუხიძე, კ. გურიელიძე, ნ. ლომკაცი, ი. დადეშიძე
- IDENTIFICATION OF OLIGOFUROSTANOSIDE-SPECIFIC β-GLUCOSIDASE  
 FROM THE LEAVES AND ROOTS OF *RONDEA JAPONICA* (THUNB.)  
 Ts. Gagnidze, J. Kuchukhidze, K. Gurielidze, N. Lomkaci, I. Dadeshidze ..... 263
- ორბანოზიმის იმუნოლოგიური რეაქტიულობა კრახ სინდრომის დროს  
 თ. გერმანაშვილი, მ. მოისწრაფიშვილი, გ. ორაქელაშვილი
- ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА  
 ВО ВРЕМЯ СИНДРОМА ДЛИТЕЛЬНОГО СДАВЛИВАНИЯ  
 Т. Германашвили, М. Моисцрапишвили, Г. Орахелашвили
- IMMUNE REACTIVITY OF THE ORGANISM DURING LONG-TERM CRUSH SYNDROME  
 T. Germanashvili, M. Moistsrapishvili, G. Orakhelashvili ..... 267
- ოქსიდაციური პროცესების დარღვევის ზოგიერთი მექანიზმი  
 კრახ სინდრომის დროს დეკომპრესიის პერიოდში  
 თ. გერმანაშვილი, თ. სანიკიძე
- НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ  
 В СТАДИИ ДЕКОМПРЕССИИ СИНДРОМА ДЛИТЕЛЬНОГО СДАВЛИВАНИЯ  
 Т. Германашвили, Т. Саникидзе
- SOME MECHANISMS OF OXIDATIVE PROCESSES' DETERIORATION  
 AT THE STAGE OF DECOMPRESSION DURING LONG TERM CRUSH SYNDROME  
 T. Germanashvili, T. Sanikidze ..... 273

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ИЗУЧЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ НЕЙРОНОВ И  
МАКРОГЛИОЦИТОВ В РАЗЛИЧНЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ГОЛОВНОГО  
МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ, ВЫЗВАННОЙ  
ПОДКОЖНОЙ ИНЪЕКЦИЕЙ ФОРМАЛИНА

З. Герсамия, Л. Бегеладзе, М. Пруидзе, Л. Челидзе, Т. Бекая, Г. Бекая

თავის ტვინის სხვადასხვა უბნებში ნეირონებისა  
და მაკროგლიოციტების განაწილების რაოდენობრივი  
შეწავლა ფორმალინის კანქვეშა ინექციით გამოწვეული  
ძრონიკული ტკივილის პირობებში

ზ. გერსამია, ლ. ბეგელაძე, მ. ფრუიძე, ლ. ჭელიძე, თ. ბექაია, გ. ბექაია

THE QUANTITATIVE STUDY OF DISTRIBUTION OF NEURONS AND MACRO-  
GLIOCYTES IN SOME REGIONS OF THE BRAIN DURING CHRONIC PAIN  
INDUCED BY SUBCUTANEOUS FORMALIN INJECTION

Z. Gersamia, L. Begeladze, M. Pruidze, L. Chelidze, T. Bekaya, G. Bekaya..... 277

ЭФФЕКТ КЕТАМИНА НА ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ  
И МЕСТНЫЙ МОЗГОВОЙ КРОВОТОК ПРИ БОЛЕВОМ ФОРМАЛИНОВОМ ТЕСТЕ

З. Герсамия, Л. Бегеладзе, Н. Пипия, М. Пруидзе, Т. Бекая, Г. Бекая

კეტამინის გავლენა ცხოველთა ქვეყნისა და  
თავის ტვინის ადგილობრივი სისხლის ნაკადზე  
ფორმალინის მტკივნეული ტესტის ჩატარების პირობებში

ზ. გერსამია, ლ. ბეგელაძე, ნ. ფიფია, მ. ფრუიძე, თ. ბექაია, გ. ბექაია

EFFECT OF KETAMINE ON RAT'S BEHAVIOR  
AND THE LOCAL CEREBRAL BLOOD FLOW  
DURING FORMALIN-INDUCED PAIN

Z. Gersamia, L. Begeladze, N. Pipia, M. Pruidze, T. Bekaya, G. Bekaya ..... 285

ბულის იუდეოური დაავადების გავრცელება  
ძობილისის ებრაულ კოკულაციისაში

მ. ეფრემაშვილი

РАПРОСТРАНЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА  
В ЕВРЕЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ Г. ТБИЛИСИ

М. Ефремашвили

SPREAD OF ISCHEMIS DISEASE OF THE HEART  
IN JEWISH POPULATION OF TBILISI

M. Efremashvili ..... 297



#### IV

ანტიოქსიდანტური და ლიზოსომური ფერმენტების აქტივობა  
გულის უკმარისობის დროს

ნ. ვარაზანაშვილი

АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ И ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ  
ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Н. Варазанашвили

ACTIVITY OF THE ANTIOXIDANT AND LYSOSOMAL ENZYMES  
IN THE CARDIAC INSUFFICIENCY

N. Varazanashvili..... 303

МОДИФИКАЦИЯ ТРАНСПОРТНЫХ СВОЙСТВ ПЛАЗМАЛЕММЫ КЛЕТОК  
NITELLA ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТОЙ И ЕЕ АНАЛОГАМИ

В.М. Юрин, Д.А. Ониани, Х.З. Мебония, Г.Л. Ермоленко, А.П. Кудряшов,  
Т.К. Каладзе, Т.И. Ониани

ბამა-ამინობუტიკის ტრანსპორტის მახასიათებელი  
NITELLA-ს უჯრედის პლაზმალემის სატრანსპორტო თვისებებზე

გ. იური, დ. ა. იანი, ხ. მებონია, გ. ერმოლენკო, ა. კუდრიაშოვი, თ. კალაძე, თ. იანი

INFLUENCE OF GAMMA-AMINOBUTIRIC ACID AND ITS ANALOGUES  
ON THE TRANSPORT FUNCTION OF PLASMALEMA IN *NITELLA* CELLS

V. Yurin, J. Oniani, Kh. Mebonia, G. Ermolenko, A. Kudriashov, T. Kaladze, T. Oniani ..... 309

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЛЬГОТЕСТОВ ДЛЯ ОПЕРАТИВНОЙ ТОКСИКО-  
ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ СВОЙСТВ КСЕНОБИОТИКОВ

Т. К. Каладзе, Д. А. Ониани, А. П. Кудряшов, Е. П. Есебуа, Х. З. Мебония,  
Т. И. Ониани, В. Г. Свириновская

ალგოლოგიური ტესტების გამოყენება ქსენობიოტიკების ტოქსიკო-  
გენეტიკური თვისებათა ოპერატიული შეფასებისათვის

თ. კალაძე, დ. იანი, ა. კუდრიაშოვი, ე. ესებუა, ხ. მებონია, თ. იანი, ვ. სვირნოვსკაია

IMPLEMENTATION OF ALGOLOGIC TESTS IN EXPRESS-ASSESSMENT OF  
TOXICAL-GENETIC PROPERTIES OF THE XENOBIONTS

T. Kaladze, J. Oniani, A. Kudriashov, E. Esebua, Kh. Mebonia, T. Oniani, V. Svirnovskaya.....315

ლეიკოინტოქსიკაციის ინდექსი, როგორც ინფექციური პროცესის  
აქტივობის მახასიათებელი დენააკლუალ ახალშობილთა სეპსისის დროს

მ. კობახიძე-იანი, მ. ჯვანია

ЛЕЙКОИНТОКСИКАЦИОННЫЙ ИНДЕКС КАК ПОКАЗАТЕЛЬ АКТИВНОСТИ ИН-  
ФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА ПРИ СЕПСИСЕ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

М. Кобакхидзе-Ониани, М. Жвания

LEUCOINTOXICATION INDEX AS A PARAMETER OF ACTIVITY  
OF THE INFECTIOUS PROCESS IN PREMATURE NEONATES' SEPSIS

M. Kobakhidze-Oniani, M. Zhvania ..... 325

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БИНАРНЫХ СМЕСЕЙ ГЕРБИЦИДОВ  
С ПЛАЗМАЛЕММОЙ РАСТИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК

А.П. Кудряшов, Д.А. Ониани, О.Г. Яковец, Т.К. Каладзе, В.М. Юрин, Х.З. Мебония,  
Т.И. Ониани

პერპარატების ბინარული ნარევის ურთიერთქმედება  
გენარული უჯრედების პლაზმალემმატას

ა. კუდრიაშოვი, დ. ა. ონიანი, ო. იაკოვეცი, თ. კალაძე, ვ. იურინი, ხ. მებონია,  
თ. ონიანი

INTERACTION OF HERBICIDES' BINARY MIXTURES  
ON THE PLANT CELLS' PLASMALEMMA

A. Kudriashov, J. Oniani, O. Yakovets, T. Kaladze, V. Yurin, Kh. Mebonia, T. Oniani..... 329

პიტუიტრინის გავლენა ვირთაგვების ქცევაზე “ღია ველში”

მ. კუნჭულია

ВЛИЯНИЕ ПИТУИТРИНА НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС  
В УСЛОВИЯХ “ОТКРЫТОГО ПОЛЯ”

М. Кунчулия

EFFECT OF PITUITRIN ON BEHAVIOR OF THE RATS  
IN THE OPEN FIELD

M. Kunchulia ..... 335

პიტუიტრინის გავლენა ორგანიზმში აქტიური განრიდების  
პროცესში რეაქციის ფორმირების დინამიკაზე

მ. კუნჭულია, ე. მონიავა, მ. ბუცხრიკიძე

ВЛИЯНИЕ ПИТУИТРИНА НА ДИНАМИЧНОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ  
УСЛОВНОЙ РЕАКЦИИ ДВУСТОРОННЕГО АКТИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ

М. Кунчулия, Э. Мониава, М. Буцхрикидзе

EFFECT OF PITUITRIN ON THE DYNAMICS OF THE FORMATION OF  
BILATERAL ACTIVE AVOIDANCE CONDITIONED REACTION

M. Kunchulia, E. Moniava, M. Butskhrikidze ..... 339

პრეპარატ “ბილიდაზის” გავლენა რეტრობულბარული ანესთეზიის  
უწყვეტობაზე კატარაქტის მსტრაპაკაფსულური მსტრაქტისას

მ. ლოლაძე, ა. ალექსიძე, მ. ტარასაშვილი, ც. თურმანიძე, თ. ჩანიშვილი

ВЛИЯНИЕ ПРЕПЕРАТА БИЛИДАЗЫ НА ТЕЧЕНИЕ РЕТРОБУЛЬБАРНОЙ  
АНЕСТЕЗИИ ПРИ ЭКСТРАКАПСУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ КАТАРАКТ

М. Лоладзе, А. Алексидзе, М. Тарасашвили, Ц. Турманидзе, Т. Чанишвили

THE EFFECT OF PREPARATION BILIDASE ON RETROBULBAR ANAESTHESIA  
IN EXTRACAPSULAR CATARACT SURGERY

M. Loladze, A. Aleksidze, M. Tarasashvili, Ts. Turmanidze, T. Chanishvili..... 343

VI

IgE-დამოკიდებული რეაქციების როლი ჰიპერმგრძობლობის განსხვავებული ტიპით მიმდინარე ალერგიული და ავტოიმუნური დაავადებების დროს

ბ. ლომიშვილი, ნ. მიცკევიჩი, ნ. ამაღლობელი, ნ. ფორაქიშვილი

РОЛЬ IgE-ЗАВИСИМЫХ РЕАКЦИЙ ВО ВРЕМЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ И АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ ПО РАЗНОМУ ТИПУ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Н. Ломишвили, Н. Мицкевичи, Н. Амаглобели, Н. Пوراкишвили

THE ROLE OF IgE-DEPENDENT REACTIONS IN DIFFERENT TYPES OF HYPERSENSITIVITY IN ALLERGIC AND AUTOIMMUNE DISEASES

N. Lomishvili, N. Mitskevichi, N. Amaglobeli, N. Porakishvili..... 349

ბანის სისხლძარღვები ჰემორაგიული გამონაყარის დროს

C-ჰეპატიტის ვირუსით ინფიცირებულ ეგვში

მ. ლორთქიფანიძე

КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ КОЖИ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ВЫСЫПАНИЯХ У ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

М. Т. Лорткипанидзе

SKIN BLOOD VESSELS DURING HEMORRHAGE RASHES IN PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS

M. Lortkipanidze..... 355

HLA-A-B ГАПЛОТИПЫ И ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В ГРУЗИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

М. В. Махатадзе, Э. Я. Нацишвили, И. И. Гильгендорф

HLA-A-B ჰაპლოტიპები და თორმეტბოჯა ნაწლავის წყლულოვანი დაავადება ქართულ პოპულაციაში

მ. მახათაძე, ე. ნაციაშვილი, ი. გინგელდორფი

HLA-A-B HAPLOTYPES AND DUODENAL ULCER IN GEORGIAN POPULATION

M. Makhatadze, E. Natsiashvili, I. Gilgendorf..... 365

RENAL GROWTH MECHANISMS AFTER THE UNILATERAL NEPHRECTOMY AND COMPUTED 3D MODELLING OF NEPHRON S1- AND S2-SEGMENTS

Е. Mishatkina, E. Cherkezia, G. Tumanishvili, P. Chelidze

თირკმლის ზრდის მექანიზმები ცალმხრივი ნეფრექტომიის შემდეგ და ნეფრონის S1- და S2-სეგმენტების კომპიუტერული 3-D მოდელირება

ე. მიშატკინა, ე. ჩერქეზია, გ. თუმანიშვილი, პ. ჭელიძე

МЕХАНИЗМЫ РОСТА ПОЧКИ ПОСЛЕ ОДНОСТОРОННЕЙ НЕФРЭКТОМИИ И КОМПЬЮТЕРНОЕ 3-D МОДЕЛИРОВАНИЕ S1- И S2-СЕКМЕНТОВ НЕФРОНА

Е.Л. Мишаткина, Е.О. Черкезия, Г.Д. Туманишвили, П.В. Челидзе..... 371

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ HLA-АНТИГЕНОВ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В ГРУЗИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Э.Я. Нациашвили, М.В. Махатадзе, И.И. Гильгендорф

HLA-ანტიგენების განაწილების თავისებურებები თორმეტპოჯა ნაწლავის წყლულით დაავადებულეებში ქართულ პოპულაციაში

ე. ნაციაშვილი, მ. მახათაძე, ი. გილგენდორფი

DISTRIBUTION PECULIARITY OF HLA-ANTIGENS IN PATIENTS WITH DUODENAL ULCER IN GEORGIAN POPULATION

E. Natsiashvili, M. Makhatadze, I. Gilgendorf ..... 377

ასოტის ქანების და სისხლის ანტიოქსიდანტური სისტემის ცვლილებები ინფექციებთან ასოცირებული კრიტიკული მდგომარეობებისას

ბ. ნიჟარაძე, თ. სანიკიძე, მ. პაპავა

ИЗМЕНЕНИЯ ОКСИДА АЗОТА И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ КРИТИЧЕСКОМ СТАТУСЕ, АСОЦИИРОВАННЫМ С ИНФЕКЦИЯМИ

Н. Нижарадзе, Т. Саникидзе, М. Папавა

CHANGES OF NO AND ANTIOXIDANT SYSTEM UNDER CRITICAL CONDITION ASSOCIATED WITH INFECTIONS

N. Nizharadze, T. Sanikidze, M. Papava ..... 381

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ И АЦЕТИЛХОЛИНА С ПЛАЗМАЛЕММОЙ РАСТИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК

Д.А. Ониани, Х.З. Мебония, В.Г. Свирновская, Е.П. Есебуа, Г.Л. Ермоленко, Т.К. Каладзе, Т.И. Ониани

კატეჰოლამინებისა და აცეტილქოლინის ურთიერთქმედების მექანიზმები მცენარეული უჯრედის პლაზმალემასთან

ჯ. ონიანი, ხ. მებონია, ვ. სვირნოვსკაია, ე. ესებუა, გ. ერმოლენკო, თ. კალაძე, თ. ონიანი

INTERACTION OF CATECHOLAMINES AND ACETYLCHOLINE WITH THE PLANT CELL PLASMALEMA

D. Oniani, Kh. Mebonia, V. Svirnovskaia, E. Esebua, G. Ermolenko, T. Kaladze, T. Oniani .... 387

თიმუსის პარამაგნეტიული ცენტრების ცვლილებები კიდურების ხანგრძლივი კომპრესიის დროს და მათი კორექცია პლაფერონ-ლბ-თი

თ. სანიკიძე, თ. გერმანაშვილი, ვ. ბახუტაშვილი

ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМАГНИТНЫХ ЦЕНТРОВ ТИМУСА ВО ВРЕМЯ СИНДРОМА ДЛИТЕЛЬНОГО СДАВЛИВАНИЯ КОНЕЧНОСТИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПЛАФЕРОНОМ-ЛБ

Т. Саникидзе, Т. Германашвили, В. Бахуташвили

THYMUS PARAMAGNETIC CENTER CHANGES DURING LONG TERM CRUSH SYNDROME OF LIMBS AND THEIR CORRECTION WITH PLAFERON-LB

T. Sanikidze, T. Germanashvili, V. Bakhutashvili..... 393

**VIII**

**PECULIARITIES OF THE RATS' BEHAVIOR IN THE PSYCHOGENIC  
HYPOSTRESS CONDITIONS ELICITED BY PARTIAL SOCIAL DEPRIVATION**

M. Gogoberidze, I. Labadze, Kh. Ghongadze, M. Khananashvili

პირთაბუნების ძველის თავისებურებაში ზოროსოციალურ ურთიერთობათა  
ნაწილობრივი დეპრივაციით გამოწვეულ უსიმობენური  
პიპოსტრესის მდგომარეობის პირობებში

მ. გოგობერიძე, ი. ლაბაძე, ხ. ღონღაძე, მ. ხანანაშვილი

**ОСБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС В УСЛОВИЯХ ПСИХОГЕННОГО ГИПОСТРЕССА,  
ОБУСЛОВЛЕННОГО ЧАСТИЧНОЙ ДЕПРИВАЦИЕЙ ЗООСОЦИАЛЬНЫХ ОТНОШЕНИЙ**

М. Гогоберидзе, И. Лабадзе, Х. Гонгадзе, М. Хананашвили ..... 399

**EFFICACY OF HYALURONIDASE OINTMENT  
IN TREATMENT OF HYPERTROPHIC SCARS**

D. Tsitsishvili, M. Loladze, Ts. Turmanidze, T. Bircadze, M. Alibegashvili

პიაღურონიდაზის მაღამოს ეფექტურობის შესწავლა  
პიპერტროფული ნაწიბურების მკურნალობისას

დ. ციციშვილი, მ. ლოლაძე, ც. თურმანიძე, თ. ბირკაძე, მ. ალიბეგაშვილი

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИАЛУРОНИДАЗНОЙ МАЗИ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ РУБЦОВ**

Д. Цицишвили, М. Лоладзе, Ц. Турманидзе, Т. Биркадзе, М. Алибегашвили ..... 405

**СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ**

Г. Хечинашвили, З. Дгебуაძე

ენდოთელიუმის სტრუქტურული თავისებურებები ტუბერკულოზის დროს  
გ. ხეჩინაშვილი, ზ. დგებუაძე

**STRUCTURAL PECULIARITIES OF THE ENDOTHELIUM IN TUBERCULOSIS**

G. Khechinashvili, Z. Dgebuadze ..... 409

**PECULIARITIES OF MORPHOLOGY OF BLOOD CELLS DURING TUBERCULOSIS**

G. Khechinashvili, V. Volobuev, N. Khvitia

სისხლის უჯრედების მორფოლოგიის თავისებურებაში ტუბერკულოზის დროს  
გ. ხეჩინაშვილი, ვ. ვოლობუევი, ნ. ხვითია

**ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ КРОВЯНЫХ КЛЕТОК ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ**

Г. Хечинашвили, В. Волобуйев, Н. Хвития ..... 413

СТРУКТУРНО-ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ  
КРОВИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Н. Хвития

სისხლის ფორმირების უმნიშვნელო ცვლილებების სტრუქტურულ-ციტოქიმიური თავისებურებანი  
ტუბერკულოზით დაავადებულთაში მკურნალობამდე  
და ჩატარებული მკურნალობის შემდეგ

ნ. ხვითია

STRUCTURAL-CYTOCHEMICAL PECULIARITIES OF BLOOD CELLS  
OF THE PATIENTS WITH TUBERCULOSIS BEFORE- AND AFTER THE TREATMENT

N. Khvitia..... 417

ასკორბინის მჟავასა და პროპილგალატის გავლენა ხილული სინათლით  
დასინჯვადი CANDIDA UTILIS უჯრედების გადარჩენაზე

ნ. ჯულაკიძე, თ. ბურჭულაძე, მ. შენგელია, მ. გაჩავა, ბ. ლომსაძე

ВЛИЯНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ПРОПИЛГАЛАТА  
НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ОБЛУЧЕННЫХ ВИДИМЫМ СВЕТОМ  
КЛЕТОК CANDIDA UTILIS

Н. Джулакидзе, Т. Бурчуладзе, М. Шенгелия, М. Гачава, Б. Ломсадзе

THE EFFECT OF ASCORBIC ACID AND PROPILGALATE ON THE SURVIVAL OF  
CANDIDA UTILIS CELLS IRRADIATED WITH VISIBLE LIGHT

N. Julakidze, T. Burchuladze, M. Shengelia, M. Gachava, B. Lomsadze..... 421

ჰანგბადის აქტიური ფორმების ინჰიბიტორებისა და ჩამსვრების როლი  
ბრძელთაღიანი ულტრაიისფერი სინათლით  
დასინჯვისას პლანტიფორმის დნმ-ს ერთჯაჭვიანი  
გახლეჩების დათრგუნვაში

ნ. ჯულაკიძე, თ. ბურჭულაძე, მ. შენგელია, მ. გაჩავა, ბ. ლომსაძე

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ТУШИТЕЛЕЙ И ИНГИБИТОРОВ АКТИВНЫХ  
ФОРМ КИСЛОРОДА В ПОДАВЛЕНИИ ОБРАЗОВАНИЯ  
ОДНОНИТЕВЫХ РАЗРЫВОВ ПЛАЗМИДНОЙ ДНК  
ПРИ ОБЛУЧЕНИИ БЛИЖНИМ УФ-СВЕТОМ

Н. Джулакидзе, Т. Бурчуладзе, М. Шенгелия, М. Гачава, Б. Ломсадзе

STUDY OF ROLE OF BLOWERS AND INHIBITORS  
OF ACTIVE FORMS OF OXYGEN IN SUPPRESSION OF  
SINGLE-THREAD BREAKS IN PLASMID DNA BY UV-IRRADIATION

N. Julakidze, T. Burchuladze, M. Shengelia, M. Gachava, B. Lomsadze..... 429

ავტორთა საჭურავლები

ინტერმედიის ავტორთათვის

## НЕКОТОРЫЕ ДИФРАКТОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭРИТРОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЛАЗЕРОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Л.М. Аладашвили*

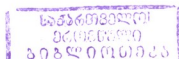
Тбилисский государственный медицинский университет

Поступила 18.03.2002

Применение экстракорпорального облучения с помощью лазера в различных дозах, а затем введение облученной крови в организм представляется нам как метод шоковой терапии со стороны эритроцитов, которые, тем самым, способствуют повышению защитных проявлений клетки. В основе шокового воздействия должны лежать такие важные элементы, как рН, гомеостаз, компенсаторно-адаптационные механизмы и т.д. Именно они должны проявляться в ответ на воздействие сенсibilизированной группы клеток (1 мл крови) и своим присутствием способствовать усилению защитных проявлений. Данная работа дает четкое представление о том, как можно проследить процесс интеграции микроуровня (уровень клетки) в макросистему (имеется в виду целый организм).

**Ключевые слова:** эритроциты, экстракорпоральное облучение, лазер

В последнее время внимание многих исследователей привлекают мембранные структуры, играющие определяющую роль в жизнедеятельности клетки. Изучение мембранных структур ведется с помощью различных физических, химических, математических и биологических методов [1-3]. Дифрактометрия – один из наиболее эффективных методов изучения структуры мембраны [4]. В настоящей работе исследованы дифрактометрические показатели эритроцитов при экстракорпоральном облучении лазером 1 мл крови животного в условиях эксперимента. С этой целью кровь у кроликов забиралась шприцем в количестве 1 мл и подвергалась облучению лазером в течение 0,5 и 1 мин. После этого облученная кровь вводилась кроликам. Затем, через 1,5-2 часа и 6 часов после облучения, кровь у животных забиралась из вены для электронномикроскопического исследования с дальнейшей обработкой мембран эритроцита методом дифрактометрического анализа. Параллельно, в качестве контроля проведено общее облучение экспериментальных животных лазером (самостоятельная группа) в те же сроки (0,5 и 1 мин). Для проведения ультраструктурных наблюдений, материал фиксировался



в 1% растворе осмия на буфере. С целью оценки пространственного периода исследуемого изображения (использовался сканирующий микроскоп), проводилось измерение расстояния от центрального пятна до дифракционного рефлекса, а периодичность структур определялась по формуле:  $d = h/4$  с помощью лазерного дифрактометра, где  $d$  – пространственный период исследуемой структуры,  $h$  – расстояние от центра дифракционной картины до дифракционного максимума.

Как показали наблюдения, до начала эксперимента основная масса эритроцитов была представлена дискоцитами. Они составляли до  $192 \pm 5\%$ . Остальные формы эритроцитов были представлены в виде единичных клеток. Так, число куполообразных их форм составило  $4 \pm 0,1\%$ , число тутообразных –  $3 \pm 0,2\%$ , число гладких (сферических) –  $1 \pm 0,01\%$ . Подсчет велся на 200 клеток. При исследовании мембраны эритроцитов методом лазерной дифрактометрии средняя величина составила  $2,7055 \pm 0,0161$  мм. При изучении экспериментального материала была получена следующая зависимость (Таблица 1).

Таблица 1

**Число эритроцитов в норме и эксперименте (метод растровой микроскопии)**

Воздействие	Экспозиция, мин.	Забор крови, ч.	Форма эритроцитов			
			дискоциты	тутообразные	куполообразные	гладкие (сферические)
норма	-	-	$192 \pm 5$	$3 \pm 0,2$	$4 \pm 0,1$	$1 \pm 0,01$
экстракорпоральное облучение	0,5	1,5-2,0	$196 \pm 3$	$1 \pm 0,1$	$2 \pm 0,2$	$1 \pm 0,1$
	1	6	$198 \pm 1$	$1 \pm 0,1$	$1 \pm 0,2$	-
	0,5		$194 \pm 2$	$2 \pm 0,1$	$3 \pm 0,2$	$1 \pm 0,2$
	1	$198 \pm 1$	$1 \pm 0,1$	$1 \pm 0,1$	-	
общее облучение	0,5	1,5-2,0	$190 \pm 5$	$4 \pm 0,2$	$4 \pm 0,2$	$2 \pm 0,2$
	1	6	$186 \pm 3$	$11 \pm 0,2$	$3 \pm 0,2$	-
	0,5		$191 \pm 2$	$3 \pm 0,2$	$3 \pm 0,3$	$4 \pm 0,1$
	1	$184 \pm 2$	$12 \pm 0,2$	$3 \pm 0,2$	$1 \pm 0,1$	

Что касается дифрактометрических показателей экспериментального материала, была получена следующая зависимость (Таблица 2).

Таблица 2

**Данные лазерной дифрактометрии**

Воздействие	Экспозиция, мин.	Забор крови, ч.	Дифракционное расстояние, мм
норма	-	-	$2,7065 \pm 0,0161$
экстракорпоральное облучение	0,5	1,5-2,0	$2,7074 \pm 0,0185$
	1	6	$2,7096 \pm 0,0232$
	0,5		$2,7070 \pm 0,0352$
	1	$2,7090 \pm 0,0238$	
общее облучение	0,5	1,5-2,0	$2,7089 \pm 0,0231$
	1	6	$2,7158 \pm 0,0152$
	0,5		$2,7080 \pm 0,0134$
	1	$2,7142 \pm 0,0143$	



Рассмотренный нами материал указывает на различную величину дифракции мембраны эритроцитов, в частности, дискоцитов. При экстракорпоральном облучении показатели дифракции значительно ниже, чем при общем. Рассмотренный факт может указывать на различные энергетические возможности лазера. При общем облучении прием энергии больше, чем при экстракорпоральном. Высокая энергетическая возможность лазера может приводить к разрушению пространственной структуры белка, т.е. денатурации. Основываясь на сказанном, на нашем материале конформационные изменения должны иметь большее место при тотальном облучении лазером. Под действием лазера происходят сдвиги в энергетических возможностях эритроцита. При экстракорпоральном облучении они представлены слабее, чем при общем. На присутствие конформационных сдвигов может указывать перераспределение числа дискоцитов, туюобразных и куполообразных форм эритроцитов, а также сферических их форм. Число туюобразных и куполообразных форм эритроцитов особенно значительно растет при общем облучении. Перераспределение форм эритроцитов говорит также о сдвигах в реологических показателях крови. При экстракорпоральном облучении они ниже, чем при общем, тотальном облучении. Основываясь на данных, полученных с помощью дифрактометрии, можно считать, что при экстракорпоральном облучении энергетические возможности лазера должны быть представлены слабее, чем при общем.

Введение в кровяное русло животных ограниченного количества эритроцитов, подвергшихся лазерному воздействию путем экстракорпорального облучения, представляется нам, как локальный активатор (стимулятор), влияющий на потенциальный энергетический баланс клеток. Речь идет о различных энергетических уровнях в одной и той же системе (сосудистая система), в системе, являющейся динамическим показателем состояния организма. С помощью лазерного облучения происходят конформационные сдвиги, способствующие активации структур (в первую очередь, эритроцитов), а в конечном итоге, всего организма. Однако, активация эта на нашем материале различна. В одном случае она возникает вследствие общего облучения организма, а в другом – локального (экстракорпоральный метод). При общем облучении энергетические возможности лазера касаются всех систем одновременно, тогда как при локальном – лишь одной – системы крови. Отсюда, применение экстракорпорального метода облучения, как показывают наблюдения, значительно более выгодно, чем общего (тотального). При тотальном облучении включаются все системы, тогда как при экстракорпоральном – облучается лишь локальная группа клеток крови, которая вследствие действия лазера получает дополнительную энергию и так вводится в кровеносное русло. Подобное введение представляется нам “шоковой” терапией, призванной играть важную роль в иммунном ответе организма. В этом случае структуры, получающие энергию от лазера, однородны, как и структуры, передающие ее. При общем облучении речь должна идти о разнородных по своему генезу структурах, что представляется уже не положительным, а отрицательным фактором энергетического показателя, возможно, приводящим к явлению интерференции и, в конечном счете, не к усилению, а ослаблению общего эффекта.

Облучение лазером должно представляться, как действие, направленное на усиление защитных функций клетки, и организма, в целом. Важен не только вопрос защиты, но главное – повышение ее возможностей, что представляется еще более важным, когда речь идет об антигенах различной специфичности. Усиление это представляется на нашем материале особенно большим при применении экстракорпорального облучения.

Введение ограниченного количества, предварительно сенсibilизированных монохроматическим лучом, форменных элементов в организм животного (1 мл крови) представляется нам, как своеобразное шоковое воздействие, которое должно быть более значительным, чем тогда, когда весь организм животного был подвергнут общему лазерному облучению. Подобные сенсibilизированные форменные элементы крови, в частности, эритроциты, нами рассматриваются, как “шоковые”. Отсюда, представляется вполне правомерным говорить о “шоковой клетке”, подразумевая при этом наличие целого комплекса структурных и функциональных сдвигов, которые после введения сенсibilизированных форменных элементов крови могут протекать на клеточном уровне с последующим воздействием на весь организм. Термины “шоковая клетка” и, в частности, “шоковый эритроцит” и т.д. принадлежат Теодораку и Эксарту, которые опубликовали работу в 1987 году, с новой терминологией [5]. В современную научную медицинскую литературу вводятся как бы понятия – такие как, шоковый эритроцит, шоковый лейкоцит и т.д. Авторы хотели показать, что именно подобные клетки должны играть важную роль при различных состояниях организма. Применение экстракорпорального облучения с помощью лазера в различных дозах, а затем введение облученной крови в организм представляется нам, как метод шоковой терапии со стороны эритроцитов, которые тем самым способствуют повышению защитных проявлений клетки. В основе шокового воздействия должны лежать такие важные элементы, как рН, гомеостаз, компенсаторно-адаптационные механизмы и т.д. Именно они должны проявляться в ответ на воздействие сенсibilизированной группы клеток (1 мл крови) и своим присутствием способствовать усилению защитных проявлений. Данная работа дает четкое представление о том, как можно проследить процесс интеграции микроуровня (уровень клетки) в макросистему (имеется в виду целый организм).

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Solomon H. et al.* J. Haematol., 1995, 8.
2. *Минеев Ц.Н. Ж.* Педиатрия, 1993, 1.
3. *Pratanic A.A.* J. Haematol., 1993, 35.
4. *Шуляев С.В. Ж.* Мед. Радиолог., 1985, 7.
5. *Teodoraku E. J.* Haematol., 1987, 3.

## მართროციტების ზოგიერთი დიფრაქტომეტრული მანვანებალი ლაზერით მესტრაკორპორალური დასხივებისას მესპერიმენტუო

ლ. ალადაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

### რეზიუმე

ლაზერით განხორციელებული ექსტრაკორპორალური დასხივება და დასხივებული სისხლის შემდგომი შეყვანა ორგანიზმში წარმოგვიდგება, როგორც შოკური თერაპია ერთრიცხვების მხრიდან, რომლებიც ხელს უწყობენ უჯრედის დამცველობითი გამოვლინებების ზრდას. შოკურ შემოქმედებას საფუძვლად ისეთი მნიშვნელოვანი ელემენტები უნდა ედოს, როგორცაა pH, ჰომეოსტაზი, კომპენსატორულ-ადაპტაციური მექანიზმები და ა.შ. სწორედ ეს უკანასკნელნი უნდა ვლინდებოდნენ სენსიბილიზებული უჯრედების ჯგუფის (1 მლ სისხლი) შეყვანის საპასუხოდ და თავისი არსებობით უწყობდნენ ხელს დაცვითი გამოვლინებების გაძლიერებას. მოცემული ნაშრომი იძლევა მკაფიო წარმოდგენას იმის შესახებ, თუ როგორ შეიძლება გავაღვენოთ თვალი მიკროდონის (უჯრედის დონე) ინტეგრაციას მაკროსისტემაში (იგულისხმება მთელი ორგანიზმი).

## SOME DIPHRACTOMETRIC INDICES OF ERYTHROCYTES UNDER CONDITIONS OF EXTRACORPOREAL LASER IRRADIATION

L. Aladashvili

Tbilisi State Medical University

### SUMMARY

Use of extracorporeal laser irradiation at different doses and further administration of irradiated blood into the organism appears to be a method of shock therapy on the side of erythrocytes, which thereby promote the increase of defense manifestations of the cell. In the basis of shock action such important elements should be laid as pH, homeostasis, compensatory-adaptive mechanisms, etc. Mainly they should be manifested in response to the action of sensibilized group of cells (1 ml of blood) and by their presence promote the intensification of defense manifestations. The presented work gives a clear notion about how is it possible to observe the process of microlevel integration (level of the cell) into the macrosystem (the whole organism is taken into the account).

## PREPARATION *BILIDASE* FOR TREATMENT OF OBSTRUCTION OF LACRIMAL DUCTS

*A. Aleksidze, M. Loladze, M. Tarasashvili, M. Alibegashvili, T. Bircadze*

Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi;  
Republic Ophthalmologic Center, Tbilisi

Accepted 18.03.2002

We have studied efficacy of staphylococcal hyaluronidase preparation *Bilidase* in treatment of obstruction of lacrimal ducts. Total of 70 patients with obstruction of lacrimal ducts of different etiology were enrolled in this study. All patients were treated by electrophoretic administration of *Bilidase*. *Bilidase* treatment causes significant normalization of lacrimal system's functions. From 38 patients with complete obstruction of the lacrimal duct (negative naso-lacrimal test) after treatment 20 patients (52,8%) reported recovery of function of naso-lacrimal ducts. In 32 patients with partial obstruction or stenosis of the lacrimal duct after 10 electrophoretic procedures with *Bilidase* mean time of recognition of diagnostic dye was  $4,0 \pm 0,12$  min vs.  $7,5 \pm 0,38$  min before treatment ( $P < 0,05$ ).

**Key words:** hyaluronidase, *bilidase*, lacrimal duct, naso-lacrimal test

Hyaluronic acid is a major polysaccharide found in the intracellular matrix of connective tissue, in joint synovial fluid and in ocular aqueous and vitreous humor. Its high molecular weight provide physicochemical properties of high viscosity, viscoelasticity and lubrication. Various physiological functions have been assigned to it, including water homeostasis, filtering effects, regulation of plasma protein distribution and so on [1].

Hyaluronidase is a highly specific, naturally occurring enzyme that depolymerized hyaluronic acid into disaccharide components and thus increase the permeability of tissues and causes resumption and remove of adhesions, cicatrices and hematomas of different origin. Hyaluronidase increases the rate of absorption and access of various drugs, facilitates the diffusion of injected substances. The major present day use of hyaluronidase-containing preparations is the specialty of ophthalmology. Wide clinical use of its preparation in our country was limited for lack of preparation with high specific activity and purity [2].

On the base of highly purified microbial hyaluronidase was created and produced drug preparation "*Bilidase*" in the institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology. This preparation is used in different branches of medicine in clinics of Georgia.

The aim of present investigation is to study the effect of Bilidase in treatment of obstruction of naso-lacrimal ways.

### MATERIAL AND METHODS

Clinical investigations were carried out in the Republic Ophthalmologic Center. Function of naso-lacrimal duct was studied by naso-lacrimal test. For this purpose diagnostic dye – fluorescein was used. Naso-lacrimal test was rated as positive when after drop of diagnostic solution in conjunctival sac the dye was recognized in nasal cavity. Otherwise the test was rated as negative. In the case of positive test the function of lacrimal duct was considered as normal when dye was found in nasal cavity in 3-4 min after dropping. Time of recognition of dye > 7 min was considered as pathologic.

Total of 70 patients with obstruction of lacrimal ducts of different etiology were enrolled in the study: first group (38 patients) with negative naso-lacrimal tests and second group (32 patients) with positive test (time of recognition of diagnostic solution > 7 min).

All patients were treated by electrophoretic administration of 150 MU Bilidase, 8-10 every day procedures. Naso-lacrimal tests were carried out before and after treatment.

Results were expressed as means  $\pm$  standard error. Statistical analysis was done by the Student's *t*-test with significance defined as a *P* value less then 0.05.

### RESULTS AND DISCUSSION

Out of 38 patients with complete obstruction of the lacrimal duct (negative naso-lacrimal test) after Bilidase treatment 20 patients (52,8%) reported recovery of function of naso-lacrimal ducts (Fig 1.).

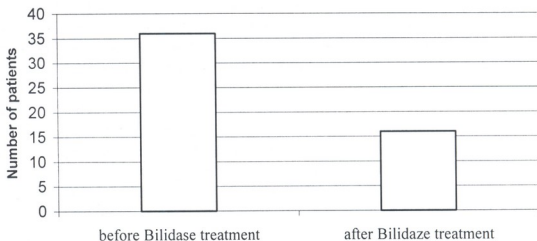


Fig. 1. Number of patients with negative naso-lacrimal test.

Patients of second group were with partial obstruction or stricture of the lacrimal duct. After 10 electrophoretic procedures with Bilidase mean time of recognition of diagnostic dye was  $4,0 \pm 0,12$  min vs.  $7,5 \pm 0,38$  min before treatment ( $p < 0,05$ ) (Fig. 2).

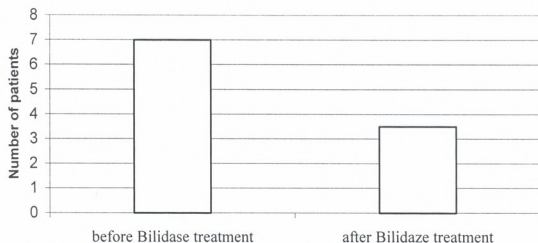


Fig. 2. Time of recognition of diagnostic dye in nasal cavity.

Acquired dacryostenosis with epiphora or even an obstruction of lacrimal duct may result from inflammatory obstruction of the duct due to chronic lacrimal sac infection or severe or chronic conjunctivitis. Other causes of obstruction include deviated septum, hypertrophic rhinitis, mucosal polyps, hypertrophied inferior turbinate, or residual congenital dacryostenosis. Fracture of the nose and facial bones may also cause mechanical obstruction. Prolonged blockage usually leads to infection of the lacrimal sac. Pressure on the lacrimal sac frequently causes a copious reflux of mucus or pus from the punctum [3-6].

For acquired dacryostenosis, a local anesthetic such as proparacaine 0.5% is instilled and the punctum dilated. Isotonic saline is irrigated gently through the nasolacrimal system with a fine blunt canaliculus needle (a drop of fluorescein in the saline makes obstruction in the nose easily detectable). If this technique fails, lacrimal probing may establish patency. The use of probes of increasing size followed by irrigation with sterile isotonic saline may be successful in incomplete obstruction. However, complete obstruction requires a surgical opening from the lacrimal sac into the nasal cavity [7, 8].

Bilidase treatment causes significant normalization of lacrimal system's functions. Thus preparation bilidase will be an effective remedy for nonsurgical treatment of different pathologies of lacrimal ducts. These results will be accounted for by the enzyme antagonism to hyaluronic acid, which is thought to be formed locally as a collagen precursor in fibrous tissue formation. And it is the fibrous tissue formation that is believed to be the main reason of obstructions of lacrimal duct.

## REFERENCES

1. Menzel E.J., Farr C. Cancer Letters, 1998, 131, 3-11.

2. *Farr C., Menzel J., Seeberger J., Schweigle B.* Wiener Medizinische Wochenschrift, 1997, 147, 347-355.
3. *Mauriello J.A. Jr., Guzman C.* Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery, 1999, 15, 363-365.
4. *Francis I.C., Kappagoda M.B., Cole I.E., Bank L., Dunn G.D.* Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery. 1999, 15, 217-26.
5. *Kushner B.J.* Journal of AAPOS: American Association for Pediatric Ophthalmology & Strabismus. 1998, 2, 57-60.
6. *Fulcher T., O'Connor M., Moriarty P.* British Journal of Ophthalmology, 1998, 82, 1039-1041.
7. *Zwaan J.* Ophthalmic Surgery & Lasers. 1997, 28, 932-936.
8. *Tucker N., Chow D., Stockl F., Codere F., Burnier M.* Ophthalmology, 1997, 104, 1882-1886.

## პრეპარატ ბილიდაზის გამოყენება ცრემლგამტარი გზების გაუფალოების სამკურნალოდ

ა. აღიქშიძე, მ. ლოლაძე, მ. ტარასაშვილი, მ. ალიბეგაშვილი,  
თ. ბირკაძე

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის გ. ელიავას სახელობის ბაქტერიოფაგიის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი; რესპუბლიკური ოფთალმოლოგიური ცენტრი, თბილისი

### რეზიუმე

შესწავლილ იქნა პრეპარატ ბილიდაზის გამოყენების შესაძლებლობა საცრემლე გზების გაუფალოების მკურნალობის პროცესში. 70 გამოკვლეულ პაციენტს სხვადასხვა ეტიოლოგიის საცრემლე გზების პათოლოგიებით ბილიდაზა შეეყვანებოდა ელექტროფორეზის მეშვეობით. პრეპარატი იწვევდა საცრემლე გზების ფუნქციის მნიშვნელოვან ნორმალიზებას. საწყისი 38 ნეგატიური ფლუორესცენტული სინჯის მქონე პაციენტიდან მკურნალობის შემდეგ 20-ს (52,8%) აღენიშნებოდა საცრემლე გზების ფუნქციის სრული აღდგენა, ხოლო 32 პაციენტს საცრემლე გზების ნაწილობრივი გაუფალოებით 10 ელექტროფორეზული პროცედურის შემდეგ ცხვირის ღრუში ფლუორესცენინის გამონენის საშუალო დრო  $7.5 \pm 0,38$  წთ-დან  $4.0 \pm 1.12$  წთ-მდე შემცირდა ( $P < 0,01$ ).

2. *Farr C., Menzel J., Seeberger J., Schweigle B.* Wiener Medizinische Wochenschrift, 1997, 147, 347-355.
3. *Mauriello J.A. Jr., Guzman C.* Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery, 1999, 15, 363-365.
4. *Francis I.C., Kappagoda M.B., Cole I.E., Bank L., Dunn G.D.* Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery. 1999, 15, 217-26.
5. *Kushner B.J.* Journal of AAPOS: American Association for Pediatric Ophthalmology & Strabismus. 1998, 2, 57-60.
6. *Fulcher T., O'Connor M., Moriarty P.* British Journal of Ophthalmology, 1998, 82, 1039-1041.
7. *Zwaan J.* Ophthalmic Surgery & Lasers. 1997, 28, 932-936.
8. *Tucker N., Chow D., Stockl F., Codere F., Burnier M.* Ophthalmology, 1997, 104, 1882-1886.

## პრეპარატ ბილიდაზის გამოყენება ცრემლგამტარი გზების გაუვალობის სამკურნალოდ

ა. ალექსიძე, მ. ლოლაძე, მ. ტარასაშვილი, მ. ალიბეგაშვილი,  
თ. ბირკაძე

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის გელიაგას სახელობის ბაქტერიო-ფაგიის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი; რესპუბლიკური ოფთალმოლოგიური ცენტრი, თბილისი

### რეზიუმე

შესწავლილ იქნა პრეპარატ ბილიდაზის გამოყენების შესაძლებლობა საცრემლე გზების გაუვალობის მკურნალობის პროცესში. 70 გამოკვლეულ პაციენტს სხვადასხვა ეტიოლოგიის საცრემლე გზების პათოლოგიებით ბილიდაზა შეეყვანებოდა ელექტროფორეზის მეშვეობით. პრეპარატი იწვევდა საცრემლე გზების ფუნქციის მნიშვნელოვან ნორმალიზებას. საწყისი 38 ნეგატიური ფლუორესცენტული სინჯის მქონე პაციენტიდან მკურნალობის შემდეგ 20-ს (52,8%) აღენიშნებოდა საცრემლე გზების ფუნქციის სრული აღდგენა, ხოლო 32 პაციენტს საცრემლე გზების ნაწილობრივი გაუვალობით 10 ელექტროფორეზული პროცედურის შემდეგ ცხვირის დრუში ფლუორესცენის გამოჩენის საშუალო დრო  $7.5 \pm 0,38$  წთ-დან  $4.0 \pm 1.12$  წთ-მდე შემცირდა ( $P < 0,01$ ).



## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА БИЛИДАЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕПРОХОДИМОСТИ СЛЕЗНЫХ ПРОТОКОВ

*А. Алексидзе, М. Лоладзе, М. Тарасашвили, М. Алибегашвили, Т. Биркадзе*

Институт бактериофагии, микробиологии и вирусологии Академии Наук Грузии, Тбилиси;  
Республиканский офтальмологический центр, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

Нами была изучена эффективность лечебного препарата стафилококковой гиалуронидазы – билидазы при лечении непроходимости слезных путей. Было обследовано 70 больных с непроходимостью слезных протоков разной этиологии. Препарат вводили электрофоретически. При лечении билидазой наблюдалась значительная нормализация функции слезных протоков. Из 38 больных с полной непроходимостью (негативный слезно-носовой тест) после лечения билидазой у 20 больных (52,8%) отмечалось восстановление функции слезо-носовых протоков. Из 32 больных с частичной непроходимостью или сужением слезных проходов после 10 электрофоретических процедур среднее время обнаружения диагностического красителя составляло  $4.0 \pm 0.12$  мин, против  $7.5 \pm 0.38$  мин до лечения ( $P < 0.05$ ).

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. A, 2002, გ. 28, № 3-4.  
Известия АН Грузии, сер. биол. А, 2002, т. 28, № 3-4.  
Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. A, 2002, vol. 28, No 3-4.

ISSN-0321-1665

## ВЫДЕЛЕНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ ИЗ ПОЧВ ВОЕННЫХ ПОЛИГОНОВ ГРУЗИИ, ЗАГРЯЗНЕННЫХ ОРГАНИЧЕСКИМИ ТОКСИКАНТАМИ

*Н. Гагелидзе, Л. Амиранавили, Л. Тиникашвили, Г. Бицикадзе, Э. Киртадзе*

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

Поступила 5.02.2002

На территории полигонов военных частей (артиллерийских стрельбищ, танковых директрис и автодромов) собраны усредненные образцы почв, загрязненных органическими токсикантами (2,4,6-тринитротолуол (ТНТ), отработанные минеральные масла). Выделены автохтонные микроорганизмы, адаптированные к жизни в загрязненных почвах. По результатам анализа, число колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 г сухой почвы колеблется в пределах  $2,4 \cdot 10^4$  –  $3,2 \cdot 10^7$ , что по крайней мере на порядок выше, чем в контрольных образцах.

Из свежeweделенных микроорганизмов почвы получены 169 чистых культур, принадлежащих к различным таксономическим группам, среди которых более широко представлены культуры родов родококков, микобактерий и дрожжей.

**Ключевые слова:** ТНТ, минеральные масла, органические токсиканты, КОЕ, родококки, микобактерии

Антропогенные факторы играют существенную роль в загрязнении экосистем высокотоксическими продуктами. Среди них углеводороды нефти являются самыми распространенными загрязнителями окружающей среды. Более значительную проблему создает загрязнение почвы нитроароматическими соединениями, так как ТНТ и особенно его восстановленные метаболиты характеризуются высокой токсичностью и мутагенным и канцерогенным потенциалом [8, 10]. Именно ТНТ был самым распространенным взрывчатым веществом во время I и II мировых войн, что создало большую проблему загрязнения почвы этим веществом во всем мире. К сожалению, Грузия не является исключением, где на военных полигонах и на военно-транспортных местностях (и не только там) достаточно часто встречаются участки почв, загрязненных ТНТ и отработанными минеральными маслами.

Важную роль в очищении таких территорий отводят микроорганизмам, выделенным из загрязненных почв и хорошо адаптированным к местным условиям жизни [2, 4, 6].

Целью нашей работы являлась микробиологическая характеристика местностей, загрязненных органическими токсикантами и выделение автохтонных микроорганизмов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отбор почвенных проб проводился с полигона Крцанисского учебного центра (загрязнен ТНТ) и с автодрома Ахалцихской военной части (загрязнен минеральными маслами) Министерства обороны Грузии.

Пробы взяты поздно весной, когда микробиологическая и биохимическая активность почвы самая высокая.

Для исследований были использованы усредненные образцы почв [9]. Суспензии почв готовили стандартными методами [1] и разные суспензии высевали на твердых питательных средах.

Выделение микроорганизмов проводили с использованием 4 селективных сред: среда Чапека для актиномицетов, мясо-пептонный агар для истинных бактерии, синтетическая среда для нокардиоподобных бактерий [3] и полная среда для дрожжей [5].

Посевы инкубировали в термостате при 30 °С в течении 10 суток. Колониеобразующую единицу определяли пересчетом количества колоний на чашках Петри на 1 г сухой почвы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Микробная популяция почвы находится в динамическом равновесии с его биохимическим состоянием. Равновесие популяции может измениться при модификации условий окружающей среды: загрязнение природы органическими токсикантами вызывает активирование микрофлоры, деградирующей эти токсиканты [9].

Анализ почвенных бактерий разных природных популяций на 4 селективных средах показал их различие по количеству и качеству микроорганизмов (Табл. 1, 2).

Экспериментальными данными выявлена корреляция между количеством микроорганизмов и загрязнением почв органическими токсикантами. Оказалось, что количество микроорганизмов в загрязненных почвах по крайней мере на порядок больше, чем в контрольном образце. Так, например, если в контроле на среде для нокардиоподобных бактерий колониеобразующая единица на 1 г сухой почвы составляет  $1,2 \cdot 10^4$ , а на полной среде для дрожжей –  $8,0 \cdot 10^5$ , в почвенном образце, загрязненной ТНТ, было соответственно  $5,1 \cdot 10^6$  и  $3,2 \cdot 10^7$ , а в образце загрязненном минеральными маслами –  $4,0 \cdot 10^5$  и  $4,8 \cdot 10^6$ .

Наиболее ярко выраженное таксономическое разнообразие было отмечено на среде Чапека и полной среде для дрожжей.

В результате многократного пересевания и очищения, из свежевыделенных микроорганизмов почвы было получено 169 чистых культур, растущих на разных питательных средах. Они принадлежат к различным таксономическим группам,

среди которых по морфо-физиологическим и культуральным признакам преобладают представители родов родококков и микобактерий.

Таблица 1

**Количество микроорганизмов в почвах, загрязненных 2,4,6-тринитротолуолом (КОЕ/г сухой почвы)**

№ образца	Питательные среды			
	Среда Чапека	Мясо-пептонный агар	Синтетическая среда для нокардиоподобных бактерий	Полная среда для дрожжей
1	$6.0 \cdot 10^5$	$4.1 \cdot 10^4$	$1.2 \cdot 10^4$	$8.0 \cdot 10^5$
2	$5.6 \cdot 10^5$	$8.6 \cdot 10^5$	$4.0 \cdot 10^5$	$1.0 \cdot 10^6$
3	$8.0 \cdot 10^5$	$2.4 \cdot 10^4$	$3.0 \cdot 10^4$	$1.3 \cdot 10^5$
4	$6.2 \cdot 10^5$	$2.2 \cdot 10^5$	$8.0 \cdot 10^4$	$3.0 \cdot 10^5$
5	$1.9 \cdot 10^7$	$1.3 \cdot 10^6$	$3.7 \cdot 10^6$	$2.0 \cdot 10^5$
6	$1.2 \cdot 10^5$	$3.0 \cdot 10^5$	$1.0 \cdot 10^5$	$2.0 \cdot 10^7$
7	$5.0 \cdot 10^5$	$2.8 \cdot 10^5$	$4.8 \cdot 10^5$	$3.2 \cdot 10^7$
8	$1.8 \cdot 10^7$	$7.4 \cdot 10^6$	$5 \cdot 10^6$	$1.0 \cdot 10^7$
9	$1.5 \cdot 10^7$	$6.2 \cdot 10^6$	$3.2 \cdot 10^6$	$1.3 \cdot 10^7$
10	$3.1 \cdot 10^5$	$7.0 \cdot 10^5$	$8.0 \cdot 10^5$	$1.8 \cdot 10^6$

Образцы почв: 1 – контроль, 2-5 – яма, образовавшаяся в результате взрыва снаряда, 6-10 – под танком, использовавшимся в качестве мишени.

Таблица 2

**Количество микроорганизмов в почвах, загрязненных минеральными маслами**

№ образца	Питательные среды			
	Среда Чапека	Мясо-пептонный агар	Синтетическая среда для нокардиоподобных бактерий	Полная среда для дрожжей
1	$6.0 \cdot 10^5$	$6.5 \cdot 10^4$	$1.6 \cdot 10^4$	$2.0 \cdot 10^5$
2	$8.6 \cdot 10^6$	$4.6 \cdot 10^5$	$2.4 \cdot 10^5$	$1.0 \cdot 10^5$
3	$8.0 \cdot 10^6$	$3.2 \cdot 10^5$	$1.0 \cdot 10^5$	$3.1 \cdot 10^6$
4	$5.6 \cdot 10^6$	$4.0 \cdot 10^5$	$1.3 \cdot 10^5$	$1.7 \cdot 10^6$
5	$4.7 \cdot 10^6$	$5.0 \cdot 10^4$	$6.0 \cdot 10^4$	$4.8 \cdot 10^6$
6	$9.8 \cdot 10^6$	$6.2 \cdot 10^4$	$1.8 \cdot 10^5$	$1.2 \cdot 10^6$
7	$1.7 \cdot 10^6$	$4.8 \cdot 10^4$	$3.6 \cdot 10^4$	$2.5 \cdot 10^6$
8	$2.6 \cdot 10^5$	$3.0 \cdot 10^5$	$8.0 \cdot 10^4$	$1.3 \cdot 10^5$
9	$7.8 \cdot 10^6$	$6.0 \cdot 10^5$	$4.0 \cdot 10^5$	$2.8 \cdot 10^5$

Образцы почв: 1 – контроль, 2 – дорога, 3 – вдоль дороги, 4-5 – стоянка автомобилей, 6-9 – эстакада для ремонта техники.

Следует отметить, что микроорганизмы этих родов не являются узкоспециализированными. Они могут использовать в качестве источника углерода и энергии разные органические вещества, поэтому в случаях загрязнения экосистем органическими токсикантами, они обретают доминирующее положение [6, 7]. Окисленные ими соединения, как и сами родококки вызывают аттракцию бактерий

других таксономических групп [2]. Тем самым, не только непосредственно способствуют биodeградированию органических токсикантов, но также и путем создания сообщества микроорганизмов, окисляющих загрязняющие соединения. Именно этим можно объяснить высокий показатель содержания микроорганизмов в загрязненных почвах по сравнению с контрольными образцами.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта МНТЦ G-369.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аникиев И.И., Лукомская К.А. Руководство к практическим занятиям по микробиологии. 1983, М., "Просвещение", 128 с.
2. Грищенко В.Г., Гаязов Р.Р. и др. Прикл. биохим. и микробиол., 1997, 33, 423-427.
3. Дараселия Г.Я. Автореф. канд. дис., Л., 1972.
4. Ермоленко З.М., Холоденко В.П. и др. Микробиология, 1997, 66, 650-654.
5. Захаров И.А., Кожин С.А., Кожина Т.А., Федорова И.В. Сборник методик по генетике дрожжей-сахаромицетов. 1984, Л., Наука, 144 с.
6. Коронелли Т.В., Комарова Т.И. и др. Прикл. биохим. и микробиол., 1997, 33, 198-201.
7. Лысак Л.В., Сидоренко Н.Н. Микробиол., 1997, 66, 574-575.
8. Kaplan D.L., Kaplan A.M. Environ.Sci.Technol., 1982, 16, 566-571.
9. Pramer D., Bartha R. Environ. Letters, 1972, 2, 217-224.
10. Won W.D., Disalvo L.H. Ng. J. Appl. Environ. Microbiol., 1976, 31, 576-580.

## მიკროორგანიზმების გამოყოფა საქართველოს სამხედრო პოლიგონების ორგანული ტოქსიკანტებით დაბინძურებულ ნიადაგებიდან

ნ. გაგელიძე, ლ. ამირანაშვილი, ლ. თინიკაშვილი, ვ. ბიწიკაძე, ე. კართაძე

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

### რეზიუმე

საქართველოს სამხედრო ნაწილების მოქმედ პოლიგონებიდან აღებული ნიადაგის გასაშუალებული ნიმუშები, რომლებიც დაბინძურებულია ორგანული ტოქსიკანტებით (2,4,6-ტრინიტროტოლუოლი, ნახშირი მინერალური ზეთები). გამოყოფილია ავტოქტონური მიკროორგანიზმები, რომლებიც ადაპტირებულია დაბინძურებულ ნიადაგებში ცხოვრებასთან. დადგენილია, რომ კოლონიის წარმოქმნელი ერთეულის რაოდენობა 1 გ მშრალ ნიადაგში მერყეობს  $2,4 \cdot 10^4$ -დან  $3,2 \cdot 10^7$ -მდე, რაც სულ ცოტა ათჯერ მეტია, ვიდრე საკონტროლო ნიმუშებში.

საკვლევი ნიადაგებიდან გამოყოფილია მიკროორგანიზმების 169 სუფთა კულტურა, რომელთა შორის ჭარბობს როდოკოკებისა და მიკობაქტერიების გვარების წარმომადგენლები და საფუერები.

## ISOLATION OF MICROORGANISMS FROM THE SOILS OF MILITARY GROUNDS OF GEORGIA CONTAMINATED WITH ORGANIC TOXICANTS

*N. Gagelidze, L. Amiranashvili, L. Tinikashvili, G. Bitsikadze, E. Kirtadze*

S. Durmishidze Institute of Biochemistry and Biotechnology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

### SUMMARY

Mean samples of the soils contaminated with organic toxicants (2,4,6-trinitrotoluene and used motor oils) have been collected at military grounds of Georgia, on the territory of units (artillery ranges, tank directrices and motodromes). Autochthonous microorganisms adapted to existence in polluted soils have been isolated. It has been established that the number of colony-forming units ranges from  $2.4 \cdot 10^4$  to  $3.2 \cdot 10^7$  per gram of dry soil, which is of higher rank than that of the control samples.

Total of 169 pure cultures of different taxonomic groups have been obtained from freshly isolated microorganisms. Representatives of genera *Rhodococcus* and *Mycobacterium* and also yeasts prevail among the cultures.

22738

საქართველოს  
აкадеმიის  
განმარტვის

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. ა, 2002, ტ. 28, № 3-4.

ISSN-0321-1665

Известия АН Грузии, сер. биол. А, 2002, т. 28, № 3-4.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. A, 2002, vol. 28, No 3-4.

## ГЛИКОГИДРОЛАЗЫ КОРНЕВИЩ РОДЕИ ЯПОНСКОЙ *ROHDEA JAPONICA* (THUNB.)

*Ц.Д. Гагидзе, Дж.К. Кучухидзе, К.Л. Гуриелидзе,\* Н.Т. Ломкаци,\* И.А. Дадешидзе\**

Тбилисский Государственный Медицинский университет;

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

Принято 4.03.2002

Фермент, выделенный из мембран хлоропластов отличается от неспецифической арил-β-глюкозидазы высокой термостабильностью, оптимумом pH и сродством к субстрату. Величина Km для обоих гликозидов составляет 0,22 и 5,0 тм, соответственно. Глюконо-1-5-лактон является специфическим ингибитором для специфичной и неспецифичной β-глюкозидазы. Для ферментов из корневищ, кинетические параметры различаются, тогда как оптимумы их pH почти совпадают. В период прекращения вегетации и покоя корневищ, активность специфической β-глюкозидазы заметно изменяется.

**Ключевые слова:** β-глюкозидазы, арил-β-глюкозидазы, олигофуростанозиды, глико-гидролазы, олигофуростанозидспецифичная β-глюкозидаза, *Rohdea japonica*

Биосинтез стероидных гликозидов в растении *Rohdea japonica* происходит в листьях, откуда они транспортируются в корневища. В листьях родеи японской содержатся, в основном, олигофуростанозиды. В корневищах этого растения под действием β-глюкозидазы, олигофуростанозиды превращаются в олигоспиростанозиды [1].

Целью данной работы было изучение некоторых свойств этого фермента и изменение его активности в течение вегетационного периода и при хранении сырья.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являются корневища растения родеи японской. Эндогенные гликозиды выделяли из листьев и корневищ ранее описанным методом [2]. Активность олигофуростанозидспецифичной β-глюкозидазы определяли по убыли в реакционной смеси фуростаноловых гликозидов. Состав инкубационной смеси: к 0,2 мл бесклеточного экстракта добавляли 0,2 мл 0,05 М фосфатно-цитратного буфера (pH = 5,2), содержащего 1 мМ субстрат. Смесь инкубировали при 37 °C в течение 10 мин. Реакцию останавливали добавлением 2-3 мл 96%-ного этанола. Количество олигофуростанозидов определяли по цветной реакции с 1%-ным

раствором *p*-диметиламинобенальдегида в смеси метанол-НСI (66:34) [3]. Окраску измеряли при 520 нм (спектрофотометр СФ-4А). За единицу активности  $\beta$ -глюкозидаз принимали количество фермента, катализирующего, соответственно, расщепление 1 нМ субстрата за 1 мин. Удельную активность фермента выражали в ед/мг. Активность фермента измеряли в трех повторностях.

Белок определяли колориметрическим методом, основанным на осаждении белка красителем амидочерным [4].

Корневища родеи японской растирали в ступке в 0,05 М фосфатно-цитратном буфере (рН = 5,6), в соотношении 1:10. Гомогенат отжимали через полотно и центрифугировали 10 мин. при 7000 об/мин. В надосадочной жидкости определяли активность гликогидролазы. Белки экстракта из корневища фракционировали хроматографией на ДЭАЭ-целлюлозе, элюируя их 0,05 М фосфатно-цитратным буфером (рН = 5,2). Обе гликогидролазные активности элюировались с первыми фракциями. Аналогичное наблюдалось и при элюации белков водой или 0,005 М фосфатно-цитратным буфером.

Зависимость скорости ферментативных реакций от концентрации субстратов изучали при оптимальных значениях рН и температуры в 0,05 М фосфатно-цитратном буфере. Для олигофуростанозидспецифичной  $\beta$ -глюкозидазы концентрации фуростаноловых гликозидов были в пределах от 0,32 мМ до 2 мМ. Максимальную скорость реакции *V* и величину *K*<sub>м</sub> рассчитывали графически по методу двойных обратных величин.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Значительная часть активности после экстракции размельченных корневищ 0,05 М фосфатно-цитратным буфером (рН = 5,6) оставалась связанной с клеточными стенками: в осадке после центрифугирования при 1000 *g* обнаруживалось 50% общей активности олигофуростанозидспецифичной  $\beta$ -глюкозидазы. Методом хроматографии на ДЭАЭ-целлюлозе удалось очистить специфичную  $\beta$ -глюкозидазу в 5, 6, и 4 раза. Олигофуростанозидспецифичная  $\beta$ -глюкозидаза проявляла максимальную активность при 37 °С. Вместе с тем, специфичная  $\beta$ -глюкозидаза отличалась значительно большей термостабильностью. Нагревание экстракта при 65 °С в течение 15 мин. почти не сказывалось на активности этого фермента.

Определение величины *K*<sub>м</sub> специфичной  $\beta$ -глюкозидазы для олигофуростанозидов родеи японской показало почти полное их совпадение. На основании этих данных можно заключить, что сродство к субстрату олигофуростанозидспецифичной  $\beta$ -глюкозидазы из корневищ не зависит от строения олигосахаридного фрагмента, присоединенного к С-3 атому стероидного ядра, поскольку испытанные нами в качестве субстратов олигофуростанозиды отличались по строению сахарной части у С-3 атома, имея одинаковый агликон. Однако, для фермента из корневищ, величины максимальной скорости превышают величины *V* для фермента из листьев в 5-6 раз. Вероятнее всего, этот факт связан с тем, что в корневищах содержится значительно больше фермента, чем в листьях. Это коррелирует с тем фактом, что олигофуростанозиды превращаются в олигоспиростанозиды в основном в корневищах родеи японской, а не в листьях.

В корневищах родеи японской наибольшую активность специфичной  $\beta$ -глю-





ასევე ახასიათებს მაღალი სუბსტრატული სპეციფიკურობა. Km-ის სიდიდე სპეციფიკური და არასპეციფიკური  $\beta$ -გლუკოზიდაზასთვის შეადგენს 0,22 და 5 მმოლ-ს, შესაბამისად. გლუკონო-1,5-ლაქტონის ზემოქმედება იწვევს ორივე ფერმენტის აქტივობის შემცირებას. ფესურიდან გამოყოფილი გლუკოზიდაზას ფორმები განსხვავდება ერთმანეთისაგან კინეტიკური პარამეტრებით, მაგრამ მათი pH ოპტიმუმი თითქმის ერთნაირია. ვეგეტაციის პერიოდში და ფესურების შენახვისას ოლიგოფუროსტანოზიდ-სპეციფიკური  $\beta$ -გლუკოზიდაზას აქტივობა მნიშვნელოვნად იცვლება.

## GLUCOHYDROLASES FROM THE RHIZOMES OF *ROHDEA JAPONICA*

*Ts. Gagnidze, J. Kuchukhidze, K. Gurielidze,\* N. Lomkaci,\* I. Dadeshidze\**

Tbilisi State Medical University;

\* S. Durmishidze Institute of Biochemistry and Biotechnology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

### SUMMARY

The enzyme which is localized in chloroplast membranes differ from non-specific aryl- $\beta$ -glycosidase by a greater thermal stability and pH optimum, as well as by a higher affinity for the substrate. The Km values for specific and non-specific  $\beta$ -glycosidase are 0,22 and 5 mM, respectively. Glucono-1,5-lactone inhibits the activities of both enzymes. Both specific and non-specific enzymes were also detected in the rhizomes. Both glycohydrolases from the rhizomes differ in kinetic parameters, but their pH-optima are nearly the same. In the course of the vegetative period and upon storage of roots, the activity of oligofurostanoside-specific  $\beta$ -glycosidase changes considerably.

## ОБНАРУЖЕНИЕ ОЛИГОФУРОСТАНОЗИД-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ β-ГЛЮКОЗИДАЗЫ В ЛИСТЬЯХ И КОРНЕВИЩАХ *ROHDEA JAPONICA* (THUNB.)

*Ц.Д. Гагნიдзе, Дзс.К. Кучухидзе, К.Г. Гуриелидзе,\* Н.Т. Ломкаци,\* И.А. Дадешидзе\**

Тбилисский Государственный Медицинский университет;

\* Институт биохимии и биотехнологии им. И.С. Дурмишидзе АН Грузии, Тбилиси

Принята 8.02.2002

Олигофуростанозид-специфические β-гликозиды были изолированы из растения *Rohdea japonica* (Thunb.). Эти гликозиды производят ферментативное расщепление олигофуростанозидов и их последующее превращение в олигоспиростанозиды. Указанный фермент был получен из водорастворимой фракции, характеризуется термостабильностью и отличается высокой субстратной специфичностью к олигофуростанозидам.

**Ключевые слова:** родея японская, глюкозидазы, листья, корневища

В листьях родеи японской образуются, в основном, стероидные гликозиды ряда фуростана или олигофуростанозиды, тогда как в корневищах этого вида накапливаются как олигофуростанозиды, так и олигоспиростанозиды [1, 2]. Превращение олигофуростанозидов в олигоспиростанозиды – стероидные гликозиды ряда спиростана – происходит в результате отщепления молекулы глюкозы от С-26 атома стероидного ядра. Этот процесс может осуществляться при участии как эндогенных, так и экзогенных β-глюкозидаз [3]. Представлялось интересным изучить свойства β-глюкозидаз в корневищах и в листьях родеи японской. До настоящего времени было неизвестно, есть ли в родее японской специфическая для олигофуростанозидов β-глюкозидаза, или же эти соединения расщепляются при участии неспецифических β-глюкозидаз, широко распространенных в высших растениях.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали корневища и листья растения *Rohdea japonica* (Thunb.). Активность неспецифической β-глюкозидазы анализировали по расщеплению п-нитрофенил-β-D-глюкопиранозиды, измеряя окраску свободного п-нитрофенола на

приборе ФЭК-М при 440 нм. Инкубационная смесь содержала 0,1 мл раствора фермента и 0,2 мл 10 мМ п-нитрофенилгликопиранозид в 0,05 М фосфат-цитратном буфере, рН=5,6. Инкубацию проводили при 37°C в течение 30 мин. По окончании инкубации к смеси добавляли 0,2 М раствора натрия карбоната и 2,7 мл воды. Об активности фермента, расщепляющего олигофуранозиды, судили по расщеплению дельтозида или протодельтофолина, выделенных из корневищ и листьев диоскореи дельтовидной по ранее описанному методу [4]. Инкубационная смесь содержала 0,1 мл фермента и 0,2 мл 1 мМ раствора дельтозида или протодельтофолина в 0,05 М фосфат-цитратном буфере (рН = 6,6). Инкубацию проводили при 37°C в течение 10 мин. По окончании инкубации к смеси добавляли 2 мл этилового спирта и после отгонки растворителя содержание дельтозида в остатке определяли по цветной реакции с 1%-ным раствором п-диметиламинобензальдегида в метаноле, к которому добавляли концентрированный HCl [5]. В контроле ферменты инактивировали кипячением в течение 5 мин. За единицу активности  $\beta$ -глюкозидазы принимали то количество фермента, которое катализирует расщепление 1 нмоль субстрата в минуту. Удельную активность фермента выражали в нмоль/мин-мг белка. Содержание белка определяли фотометрическим методом, основанном на осаждении белка красителем амидо-чёрным [6]. Активность ферментов измеряли в трёх повторностях. Выделение и очистку ферментов проводили при 4°C.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Бесклеточные экстракты листьев и корневищ родей японской расщепляли как п-нитрофенилгликозид, так и олигофуранозиды – дельтозид и протодельтофолин. В опытах с бесклеточными экстрактами наблюдали, что превращение олигофуранозидов в олигоспирозиды происходит со значительно большей скоростью, чем расщепление п-нитрофенилгликозида. Следует отметить, что при растирании листьев олигофуранозиды мгновенно расщепляются эндогенной  $\beta$ -глюкозидазой с образованием олигоспирозидов.

Бесклеточные экстракты из корневищ родей японской фракционировали ацетоном с целью очистки  $\beta$ -глюкозидазы [7]. К экстрактам добавляли ацетон в соотношении 1:10. Осадок белка после высушивания в вакуум-эксикаторе при 4°C гомогенизировали в 0,05 М фосфат-цитратном буфере, рН = 6,6, центрифугировали при 7000 об/мин 10 мин. В надосадочной жидкости удельная активность специфической  $\beta$ -глюкозидазы увеличилась в 4-6 раз по сравнению с исходным экстрактом. В то же время, активность олигофуранозид-специфической  $\beta$ -глюкозидазы заметно уменьшилось (в 1,8-2,0 раз). Эти данные подтверждают присутствие в корневищах родей японской двух разных ферментов, расщепляющих  $\beta$ -глюкозидные связи в п-нитрофенилгликозиде и олигофуранозиде.

Величина рН оптимума для неспецифической и специфической  $\beta$ -глюкозидазы составила 5,2 и 6,6, соответственно. Специфическая  $\beta$ -глюкозидаза отличается от неспецифической и большей термостабильностью: нагревание при 65°C в течение 15 мин. не сказывалось на активности фермента. В тех же условиях мы наблюдали почти полную (на 90%) инактивацию неспецифической  $\beta$ -глюкозидазы. Активность

неспецифической  $\beta$ -глюкозидазы, частично очищенной (в 7-8 раз) осаждением уксусом и хроматографией на колонке ДЭАЭ-целлюлозы, подавлялась в присутствии 5, 10 и 20 мМ глюконо-1,5-лактона на 47, 65 и 98%, а активность специфической  $\beta$ -глюкозидазы – на 32, 40 и 67%. *p*-хлор-меркурибензоат ингибировал активность только неспецифической  $\beta$ -глюкозидазы: в концентрации 2 мМ – на 88%, а в концентрации 5 мМ – на 100%. D-глюкоза, ЭДТА, галактоно-1,4-лактон в концентрации от 5 до 20 мМ не ингибировали активности обоих ферментов. Величина  $K_m$  для специфической и неспецифической  $\beta$ -глюкозидазы составила 0,83 и 5,0 мМ, а величина  $V$  составила 0,176 и 0,02 мкмоль/мин·мг белка, соответственно. Как видно из этих данных, специфическая  $\beta$ -глюкозидаза заметно отличается от неспецифической по величине обеих кинетических констант и имеет большее сродство к субстрату.

Оба фермента проявляют активность в экстрактах листьев и корневищах роден японской. Сравнение их удельной активности показало, что в молодых растениях специфическая  $\beta$ -глюкозидаза наиболее активна в полностью сформированных листьях и корневищах, её активность составила в этих органах 86 и 64 нмоль/мин·мг. Дельтозид, протодельтофолин и протодиосцин расщеплялись олигофуранозид-специфической  $\beta$ -глюкозидазой с одинаковой скоростью. Установлено, что строение олигосахаридной цепочки у C-3 атома стероидного ядра не влияет на скорость отщепления глюкозного остатка от C-26 атома.

Таким образом, в корневищах растения роден японской обнаружили олигофуранозид-специфическую  $\beta$ -глюкозидазу, отличающуюся от неспецифической  $\beta$ -глюкозидазы локализацией в клетке листа, большим сродством к субстрату и другими свойствами. Можно предположить, что этот фермент участвует в процессе накопления олигоспиростанозидов в корневищах роден японской.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гагидзе Ц.Д., Кучухидзе Дж.К., Гуриелидзе К.Г., Эристави Л.И. В кн.: Актуальные вопросы фармакологии и фармации, Тбилиси, ТГМУ, 1986, 14-15.
2. Гагидзе Ц.Д., Кучухидзе Дж.К., Гуриелидзе К.Г. Сб. научных трудов Тбилисского гос. мед. университета, 1996, 32, 38-40.
3. Гуриелидзе К.Г., Пасеиченко В.А., Васильева И.С. ДАН СССР, 1986, 286, 754-757.
4. Пасеиченко В.А., Гусева А.Р., Борихина М.Г., Шербухин В.Д., Васильева И.С. Прикладная биохимия и микробиология, 1980, 16, 755-759.
5. Пасеиченко В.А., Васильева И.С. Прикладная биохимия и микробиология, 1992, 12, 421-424.
6. Бузун Г.А., Джемухадзе К.М., Милешко Л.Ф. Физиол. раст., 1982, 29, 198-204.
7. Гуриелидзе К.Г., Вардосанидзе М.А. Биохимия, 1991, 56, 2025-2030.

**ოლიგოფუროსტანოზიდ-სპეციფიკური  $\beta$ -გლუკოზიდაზის აღმოჩენა  
იპონური როდეას – ROHDEA JAPONICA (Thunb.)**

**ფოთლავსა და ფესურაგუი**

*ც. გვინიძე, ჯ. კუჭუხიძე, კ. გურიელიძე,\* ნ. ლომკაცი,\* ი. დადუშვიძე\**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;

\* საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ს. დურმიშიძის სახელობის ბიოქიმიისა და ბიტექნოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

**რეზიუმე**

იპონური როდეადან გამოყოფილი იქნა ოლიგოფუროსტანოზიდ-სპეციფიკური  $\beta$ -გლუკოზიდაზა, რომელიც ახდენს ოლიგოფუროსტანოზიდების ფერმენტულ დაშლას და მათ შემდგომ გარდაქმნას ოლიგოსპიროსტანოზიდებად. აღნიშნული ფერმენტი მიღებულ იქნა წყალში ხსნადი ცილების ფრაქციიდან, ხასიათდება მაღალი თერმოსტაბილურობით და გამოირჩევა მაღალი სუბსტრატული სპეციფიკურობით ოლიგო-ფუროსტანოზიდების მიმართ.

**IDENTIFICATION OF OLIGOFUROSTANOSIDE-SPECIFIC  $\beta$ -GLUCOSIDASE FROM THE LEAVES AND ROOTS OF ROHDEA JAPONICA (THUNB.)**

*Ts. Gagnidze, J. Kuchukhidze, K. Gurielidze,\* N. Lomkaci,\* I. Dadeshidze\**

Tbilisi State Medical University;

\* S. Durmishidze Institute of Biochemistry and Biotechnology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

**SUMMARY**

Oligofurostanoside-specific  $\beta$ -glycosidase has been isolated from the plant of *Rohdea japonica* (Thunb.). The investigations of the enzymatic dismutation of oligo-furostanosides of *Rohdea japonica* (Thunb.) into oligospirostanosides have shown the catalyzing of process by  $\beta$ -glycosidase. The localization of  $\beta$ -glycosidase in water-soluble enzyme fraction, its high thermostability, and considerable substrate-activity with oligospirostanosides have been determined.

## ორგანიზმის იმუნოლოგიური რეაქტიულობა კრაშ სინდრომის დროს

*თ. გერმანაშვილი, მ. მოისწრაფიშვილი, ვ. თრახელაშვილი*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

მიღებულია 15.04.2002

კრაშ სინდრომი მიიქვ პათოლოგიური პროცესია, რომელიც ვითარდება კომპრესიის მოხსნისა და დაზიანებულ ქსოვილში სისხლის ნაკადის აღდგენის შედეგად, თუმცა ორგანოთა და ქსოვილთა ცვლილებები უკვე კომპრესიის დროს ვითარდება. ჩვენი ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა კრაშ სინდრომის დროს ორგანიზმის იმუნური სტატუსის განსაზღვრა. ჩვენ შევისწავლეთ შემდეგი პარამეტრები: T და B ლიმფოციტების, T-ჰელპერებისა და T-სუპრესორების პროცენტული შემცველობა, ფაგოციტების პროცენტული შემცველობა და ფაგოციტური რიცხვი. ექსპერიმენტები ჩატარებულია ძაღლებზე. კომპრესია გამოწვეული იყო ხელოვნურად უკანა კიდურებზე მარწუხების დადებით. კრაშ სინდრომის ხანგრძლივობა იყო 6 საათი. კომპრესიის შემდეგი დეკომპრესია გრძელდებოდა 2 და 4 საათს. ექსპერიმენტული ცხოველების სისხლი აღებული იყო ყურის ვენიდან.

ექსპერიმენტებმა გვაჩვენა, რომ კრაშ სინდრომის დროს სისხლში მცირდება T და B ლიმფოციტების, აგრეთვე T-ჰელპერების პროცენტული რაოდენობა. აგრეთვე მცირდება ფაგოციტური რიცხვი. ამ პროცესების შესაბამისად, იზრდება T-სუპრესორების პროცენტული რაოდენობა. ეს ცვლილებები თავს იჩენს კომპრესიის სტადიაზე და ღრმავდება დეკომპრესიის სტადიაზე, ე.ი. კრაშ სინდრომის დროს აღვილი აქვს ორგანიზმის იმუნური სისტემის დაქვეითებას.

საკანძო სიტყვები: იმუნიტეტი, კრაშ სინდრომი, ლიმფოციტები

როგორც ცნობილია, იმუნოლოგიური რეაქტიულობა მოიცავს სპეციფიკურ და არასპეციფიკურ რეაქციებს, რომლებიც მიმართულია ორგანიზმის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებისაკენ. იმუნოლოგიური რეაქტიულობის საფუძველს წარმოადგენს ბუნებრივი და არასპეციფიკური რეაქტიულობა. იგი წარმოადგენს ორგანიზმის რეაქციის შედეგს, რომელიც ყალიბდება ორგანიზმის გარემოსთან ურთიერთქმედების პროცესში და გამოხატავს ამა თუ იმ გამაღიზიანებელ ფაქტორზე ორგანიზმის პასუხის უნარს.

დღეისათვის მრავალი მეთოდი შექმნილია, რომელიც ორგანიზმის

იმუნოლოგიური რეაქტიულობის, სხვადასხვა ფაქტორის ზეგავლენით იმუნურ სტატუსში ცვლილებების განსაზღვრის საშუალებას იძლევა. ჩვენს კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ორგანიზმის იმუნოლოგიური რეაქტიულობის განსაზღვრა კრაშ სინდრომის დროს.

დასახული მიზნის მისაღწევად ჩვენ შევისწავლეთ შემდეგი პარამეტრები: T-, B-ლიმფოციტების, T<sub>h</sub> და T<sub>s</sub>-ის პროცენტული რაოდენობა, რისთვისაც ვიყენებდით როზეტწარმოქმნის მეთოდს. გარდა ამისა, შევისწავლეთ ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტიურობა ფაგოციტური რიცხვისა და ფაგოციტოზის პროცენტის დადგენის გზით.

ექსპერიმენტის შედეგებს ნათლად ასახავს ცხრილი 1, რომელზეც მოყვანილია ჩვენს მიერ შესწავლილ ვადებზე იმუნოკომპეტენტური უჯრედების რაოდენობრივი ცვლილებების პროცენტული მაჩვენებლები.

ცხრილი 1

იმუნოკომპეტენტური უჯრედების რაოდენობრივი ცვლილებების პროცენტული მაჩვენებლები კრაშ სინდრომის დროს

სისხლის ამოღების დრო	T ლიმფ., %	B ლიმფ., %	T <sub>h</sub> %	T <sub>s</sub> %	ფაგოციტ. %	ფაგოციტ. რიცხვი
ექსპერიმენტის დაწყებამდე	41.2 ± 0.96	14.4 ± 0.99	61.0 ± 0.99	9.0 ± 0.95	64.1 ± 0.99	7.3 ± 1.0
6 სთ-იანი კომპრესიის ბოლოს	35.3 ± 1.01 p < 0.001	11.7 ± 1.02 p > 0.1	52.8 ± 1.01 p < 0.001	17.2 ± 1.05 p < 0.001	57.2 ± 1.31 p < 0.001	5.9 ± 1.05 p > 0.1
კომპრესიის მოხსნიდან 2 სთ-ის შემდეგ	32.0 ± 1.01 p < 0.001	9.8 ± 1.03 p < 0.01	49.7 ± 1.01 p < 0.001	20.3 ± 1.04 p < 0.001	54.6 ± 1.01 p < 0.001	5.5 ± 1.06 p > 0.1
კომპრესიის მოხსნიდან 4 სთ-ის შემდეგ	27.9 ± 1.03 p < 0.001	7.2 ± 1.06 p < 0.001	45.6 ± 1.01 p < 0.001	24.4 ± 1.06 p < 0.001	49.1 ± 1.0 p < 0.001	4.9 ± 1.04 p > 0.1

როგორც ცხრილიდან ჩანს, კრაშ სინდრომის დროს T ლიმფოციტების პროცენტული რაოდენობა თანდათან მცირდება. თუ საკონტროლო ჯგუფში მისი საშუალო მაჩვენებელი 41,2-ის ტოლია, 6 საათიანი კომპრესიის ბოლოსათვის იგი მცირდება 14%-ით საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით და შეადგენს 35,3-ს. 6-საათიანი კომპრესიის შემდგომი 2-საათიანი დეკომპრესიის დროს T ლიმფოციტების პროცენტული რაოდენობა აგრძელებს შემცირებას კიდევ 9%-ით, წინა ვადისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით, და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 78%-ს. მისი მაჩვენებელი ამ ვადაზე უტოლდება 32-ს. 6-საათიანი კომპრესიის მოხსნიდან 4-საათიანი დეკომპრესიის დროს T ლიმფოციტების პროცენტული რაოდენობა 13%-ით მცირდება, წინა ვადისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით, და შეადგენს 27,9-ს, რაც საკონტროლო მაჩვენებლების 68%-ია.





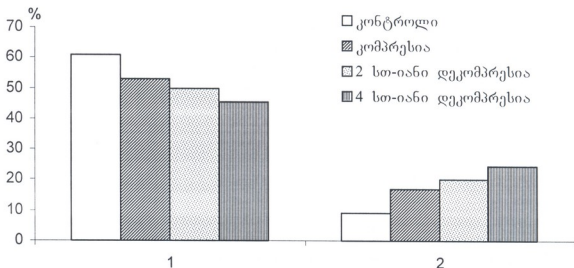
შემცირების ტენდენცია აქვს B ლიმფოციტებსაც. საკონტროლო ჯგუფში მათი საშუალო მაჩვენებელი ტოლია 14,4-ს. 6-საათიანი კომპრესიის ბოლოს მისი მაჩვენებელი 19%-ით ნაკლებია საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით და შეადგენს 11,7-ს. 6-საათიანი კომპრესიის შემდგომი 2-საათიანი დეკომპრესიის პერიოდში მისი მაჩვენებელი კვლავ განაგრძობს კლებას და ამ პერიოდისათვის შეადგენს 9,8, ანუ 16%-ით მცირდება, წინა ვადისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებელთან შედარებით, და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 68%-ს. 6-საათიანი კომპრესიის შემდგომი 4-საათიანი დეკომპრესიის პერიოდში მისი მაჩვენებელი 27%-ით მცირდება, წინა ვადისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებელთან შედარებით, და უტოლდება 7,2, რაც შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 50%-ს.

T-ჰელპერების სუბპოპულაციის პროცენტული რაოდენობა კრამ სინდრომის დროს შესწავლილ ვადებზე მცირდება. თუ საკონტროლო ჯგუფში მისი მაჩვენებელი 61-ის ტოლია, 6-საათიანი კომპრესიის ბოლოსათვის იგი 13%-ით მცირდება და შეადგენს 52,8-ს. კომპრესიის მოხსნისა და 2-საათიანი დეკომპრესიის დროს T-ჰელპერების რაოდენობა ისევ მცირდება 6%-ით, წინა ვადისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით, და უტოლდება 49,7-ს. 4-საათიანი დეკომპრესიის დროს T-ჰელპერების რაოდენობა განაგრძობს შემცირებას 8%-ით, წინა ვადისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით, და შეადგენს 45,6-ს. ამ ვადებზე T-ჰელპერების რაოდენობა შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების, შესაბამისად, 87%, 81%, და 75%-ს.

რაც შეეხება T-სუპრესორების სუბპოპულაციის პროცენტული რაოდენობის ცვლილებებს, უნდა აღინიშნოს, რომ შესწავლილ ვადებზე T-ჰელპერების პროცენტული რაოდენობის შემცირების ფონზე T-სუპრესორების სუბპოპულაციის პროცენტული რაოდენობა მკვეთრად იზრდება (სურ. 1). საკონტროლო ჯგუფში მისი საშუალო მაჩვენებელი შეადგენს 9,0-ს. 6-საათიანი კომპრესიის ბოლოსათვის იგი მნიშვნელოვნად იზრდება და უტოლდება 17,2, რაც შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 191%-ს. კომპრესიის შემდგომი დეკომპრესიის დროს T-სუპრესორების რაოდენობა განაგრძობს ზრდას. 2-საათიანი დეკომპრესიის ბოლოსათვის იგი 18%-ით იზრდება, წინა ვადისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით, და შეადგენს 20,3-ს, რაც საკონტროლო მაჩვენებლების 226%-ს შეადგენს, ხოლო 6-საათიანი კომპრესიის შემდგომი 4-საათიანი დეკომპრესიის შემდეგ იგი კვლავ განაგრძობს ზრდას კიდევ 20%-ით, წინა ვადისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით, და ამ პერიოდში მისი მაჩვენებელი 24,4-ს უტოლდება, რაც შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 271%-ს.

კრამ სინდრომის დროს შემცირების ტენდენცია აქვს აგრეთვე ფაგოციტოზის პროცენტსაც. თუ საკონტროლო ჯგუფში მისი საშუალო მაჩვენებელი 64,1-ს უტოლდება, 6-საათიანი კომპრესიის ბოლოსათვის იგი მცირდება 11%-ით, საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით, და უტოლდება 57,2-ს. 6-საათიანი კომპრესიის შემდგომი დეკომპრესიის დროს

იგი აგრძელებს შემცირებას, კერძოდ, 2-საათიანი დეკომპრესიის ბოლოსათვის 5%-ით მცირდება, წინა ვადისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით, და უტოლდება 54,6-ს, ხოლო 4-საათიანი დეკომპრესიის ბოლოსათვის კიდევ 10%-ით მცირდება, წინა ვადისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით, და უტოლდება 49,1-ს, რაც დეკომპრესიის შემთხვევაში შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების შესაბამისად, 85% და 77%-ს.



სურ. 1. T-ჰელპერებისა და T-სუპრესორების რაოდენობრივი ცვლილებები კრამ სინდრომის კომპრესიისა და შემდგომი დეკომპრესიის სტადიაზე: 1-T<sub>h</sub> ლიმფოციტების პროცენტული რაოდენობა, 2-T<sub>s</sub> ლიმფოციტების პროცენტული რაოდენობა.

აგრეთვე, მცირდება ფაგოციტური რიცხვი, ანუ იმ მიკრობების რაოდენობა, რომელსაც საშუალოდ შთანთქავს ერთი ლეიკოციტი. საკონტროლო ჯგუფში მისი საშუალო მაჩვენებელი 7,3-ის ტოლია. 6-საათიანი კომპრესიის ბოლოსათვის მისი მაჩვენებელი მცირდება 19%-ით, საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით, და შეადგენს 5,9-ს. 6-საათიანი კომპრესიის შემდგომი 2-საათიანი დეკომპრესიის დროს იგი განაგრძობს შემცირებას 7%-ით, წინა ვადისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებელთან შედარებით, და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლის 75%-ს. ამ ვადაზე მისი საშუალო მაჩვენებელი 5,5-ს უტოლდება. 6-საათიანი კომპრესიის შემდგომი 4-საათიანი დეკომპრესიის დროს ფაგოციტური რიცხვი კიდევ უფრო მცირდება 11%-ით, წინა ვადისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებელთან შედარებით, და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლის 67%-ს. დეკომპრესიის ამ პერიოდში მისი საშუალო მაჩვენებელი უტოლდება 4,9.

მიღებული შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ კრამ სინდრომის დროს ადგილი აქვს ორგანიზმის როგორც უჯრედული, ასევე ჰუმორული იმუნიტეტის დაქვეითებას. მცირდება სისხლში T და B ლიმფოციტების პროცენტული რაოდენობა. აგრეთვე, შემცირების ტენდენცია აქვს T-ჰელპერების სუბპოპულაციას. მისი შემცირების ფონზე მკვეთრად იზრდება T-სუპრესორების სუბპოპულაციის

პროცენტული შემცველობა სისხლში. გარდა ამისა, მცირდება ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტიურობა, რაც თავის მხრივ ორგანიზმის იმუნური სტატუსის დაქვეითებაზე მიუთითებს. ეს ცვლილებები თავს იწენს უკვე კრამ სინდრომის კომპრესიის სტადიაზე, ღრმავდება დეკომპრესიის ადრეულ ეტაპზე (2 სთ.), ხოლო დეკომპრესიის გვიან ვადებზე განსაკუთრებით მკვეთრად გამოხატული.

### ლიტერატურა

1. *Секамова С.М.* Архив патологии, 1987, XLIX, 3-12.
2. *Dosh H.M. et al.* European Journal of Immunology, 1979, 9, 702.
3. *Jondal M. et al.* Journal of Experimental Medicine, 1972, 136, 207.

## ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА ВО ВРЕМЯ СИНДРОМА ДЛИТЕЛЬНОГО СДАВЛИВАНИЯ

*Т. Германишвили, М. Моисрапишвили, Г. Орахелашვილი*

Институт медицинской биотехнологии АН Грузии;  
Тбилисский государственный медицинский университет

### РЕЗЮМЕ

Синдром длительного сдавливания, или краш синдром является тяжелым патологическим процессом, который развивается в результате снятия компрессии и восстановления кровяного потока в поврежденных тканях, хотя в формировании характерного симптомокомплекса решающую роль играют повреждения органов и тканей во время стадии компрессии. Целью нашей работы было изучение иммунного статуса организма во время краш синдрома. Мы изучали следующие параметры: процентное содержание Т и В лимфоцитов, процентное содержание Т-хелперов и Т-суппрессоров в крови. Кроме того, нами была изучена фагоцитарная активность нейтрофилов посредством установления фагоцитарного числа и процента фагоцитоза. Опыты бали проведены на собаках. Краш синдром вызывали искусственным образом, наложением зажимов на средние трети обеих задних лап. Кровь брали из ушной вены. Экспозиция краш синдрома составила 6 часов. Период декомпрессии был 2 и 4 часа после снятия компрессии.

Эксперименты показали, что во время краш синдрома снижается процентное содержание Т и В лимфоцитов, процентное содержание Т-хелперов. Также снижается фагоцитарное число. На фоне этих изменений, соответственно, повышается процентное содержание Т-суппрессоров в крови. Эти изменения появляются на стадии компрессии и усугубляются на стадии декомпрессии, т.е. во время краш синдрома имеет место снижение иммунного статуса организма.

## IMMUNE REACTIVITY OF THE ORGANISM DURING LONG-TERM CRUSH SYNDROME

*T. Germanashvili, M. Moistsrapishvili, G. Orakhelashvili*

Institute of Medical Biotechnology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi;  
Tbilisi State Medical University

### SUMMARY

Crush Syndrome (CS) is a heavy pathologic process that is developed as a result of compression removal and blood reperfusion in the compressed tissue, although changes during compression bear significant meaning in the formation of distinctive complex of symptoms. The goal of our work was to study an immune status of the system during CS. The following parameters were studied: percent content of T- and B-lymphocytes, T-helpers, T-suppressors, and phagocytes, and phagocyte number. The experiments were performed in the dogs. The compression was caused artificially by clamping the middle part of the hind legs. The extent of CS was 6 hours. The period of decompression was 2 and 4 hours after compression. The blood of experimental animal was drawn from the ear vein.

Experiments showed that during CS percent content of T- and B-lymphocytes as well as of T-helpers and phagocytes in the blood decreases. Also decreases phagocyte number. Having this background, respectively increases the percent content of T-suppressors. These changes occur at the stage of compression and deepen at the stage of decompression, i.e. during CS the reduction of the immune status does occur.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. A, 2002, ტ. 28, № 3-4.

ISSN-0321-1665

Известия АН Грузии, сер. биол. А, 2002, т. 28, № 3-4.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. A, 2002, vol. 28, No 3-4.

## ოქსიდაციური პროცესების დარღვევის ზოგიერთი მექანიზმი კრაშ სინდრომის დროს დეკომპრესიის პერიოდში

თ. გერმანაშვილი, თ. ხანიკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

მიღებულია 15.04.2002

პირველ რიგში შესწავლილია ხანგრძლივი მოჭყლეტის სინდრომის დეკომპრესიის სტადიაზე მეტაბოლიზმის დარღვევის ზოგიერთი მექანიზმი და პლაფერონ-ლბ-ით მათი კორექციის შესაძლებლობები. ნაჩვენებია იყო, რომ დეკომპრესიის სტადიაზე მკვეთრად მცირდება ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (ცერულოპლაზმინის,  $Fe^{2+}$ -ტრანსფერინის, სუპეროქსიდდისმუტაზის) აქტიურობა, იზრდება თავისუფალი რადიკალების პრომოტორების –  $Mn^{2+}$  იონების კონცენტრაცია, აქტიურდება ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგის პროცესები. პლაფერონ-ლბ-ს ზემოქმედების შედეგად ანტი-ოქსიდანტური ფერმენტების აქტივაციის ნორმალისაცია განაპირობებს ოქსიგენური სტრესისა და მემბრანების დესტრუქციის ინტენსივობის შემცირებას.

საკვანძო სიტყვები: მოჭყლეტა, პირ, პლაფერონ-ლბ, ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა, ანტიოქსიდაცია

კრაშ სინდრომის მექანიზმში უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება მოჭყლეტის შედეგად განვითარებულ რბილი ქსოვილების მწვავე იშემიას, მაგრამ დაზიანებულ ქსოვილებში სისხლის ნაკადის აღდგენის და განვითარებული რეპერფუზიის შემდეგ, ამ პერიოდში აღდგება მოჭყლეტილი კიდურის ჰუმორული კავშირი ორგანიზმთან, დაზიანებული ქსოვილებიდან გამოირეცხება იშემიისას წარმოქმნილი ტოქსიკური პროდუქტები და ისინი ცირკულირებენ მთელ ორგანიზმში, აზიანებენ რამდენიმე ორგანოს.

ჩვენი ნაშრომის მიზანს წარმოადგენს მეტაბოლიზმის დარღვევების მექანიზმების შესწავლა კრაშ სინდრომის დეკომპრესიის პერიოდში და ამ დარღვევების კორექციის შესაძლებლობა პრეპარატ პლაფერონ-ლბ-ს მეშვეობით. ექსპერიმენტები ჩატარებულია თორ უჯრო ვირთავებზე. ამ მიზნით ჩვენ შევისწავლეთ სისხლი და ღვიძლის პარამეტრიული ცვლტების ცვლილებები სამსაათიანი მოჭყლეტის 1, 6 და 12 საათის შემდეგ. პლაფერონი შეგვყავდა ორჯერადად მოჭყლეტამდე 15 წთ-ით ადრე და დეკომპრესიის შემდეგ, დოზით 0.5 მგ. სისხლისა და ღვიძლის სპექტრებს

ვიწერდით მპრ რადიოსპექტრომეტრზე P9-1307, თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე, კვარცის დიუარის გამოყენებით. ცხრილში მოყვანილია სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები კრაშ სინდრომის დეკომპრესიის სხვადასხვა ვადებში და პლაფერონის ზემოქმედების დროს.

როგორც ცხრილიდან ჩანს, ხანგრძლივი მოჭყლეტის დეკომპრესიის სტადიაში (1 სთ-ის შემდეგ) მცირდება სისხლის ანტიოქსიდანტური უნარი, რაც ვლინდება ცერულოპლაზმინის მპრ სიგნალის ინტენსივობის მომატებით (40%-ით) და  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის მპრ სიგნალის შემცირებით (20%-ით) საკონტროლო მონაცემებთან შედარებით. სისხლის ანტიოქსიდანტური უნარის დაქვეითების პირობებში აქტიურდება ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა, ზიანდება უჯრედების მემბრანული სტრუქტურები. უკანასკნელი დასტურდება სისხლის მპრ სპექტრში ინტენსიური  $Mn^{2+}$  შემცველი კომპლექსების მპრ სიგნალის გამოჩენით:  $Mn^{2+}$  იონები თავის მხრივ აკატალიზებენ თავისუფალრადიკალურ რეაქციებს და ხელს უწყობენ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციას, ანუ იკვრება მანკიერი წრე.  $Mn^{2+}$  იონების მომატება, აგრეთვე მუთითებს მიტოქონდრიული სუპეროქსიდისმუტაზის ინაქტივაციაზე. ანუ შევეიძლია დავასკვნათ, რომ მოჭყლეტის 1 სთ-ის შემდეგ მკვეთრად მცირდება ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობა.

ცხრილი

სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები კრაშ სინდრომის დეკომპრესიის სხვადასხვა ვადებში და პლაფერონის ზემოქმედების დროს

სინჯი	g = 2.01	g = 2.056	$Fe^{3+}$ - ტრანსფერინი	MetHb	FeS-NO g = 2.03	$Mn^{2+}$ შემც. კომპ.
კონტროლი		16.5-0.5	20.0-0.6			
კრაში 3+1	1.8 ± 0.2	22.5 ± 2.5	16.0 ± 1.0	13.0 ± 2.0	17.5 ± 0.8	15.0 ± 1.5
კრაში 3+6	2.0 ± 0.5	28.0 ± 2.0	15.0 ± 1.5	15.0 ± 2.0	15.0 ± 0.8	15.0 ± 1.5
კრაში 3+12	2.2 ± 0.8	28.0 ± 1.5	15.0 ± 0.9	2.8 ± 0.5	18.0 ± 0.6	8.0 ± 1.0
კრაში 3+1+პლ	1.5 ± 0.5	17.0 ± 1.5	20.0 ± 1.5	7.5 ± 0.5	15.0 ± 0.8	8.8 ± 0.5
კრაში 3+6+პლ	1.5 ± 0.8	18.0 ± 1.0	25.0 ± 1.5	10.0 ± 1.5	15.0 ± 0.7	10.0 ± 1.0
კრაში 3+12+პლ	1.6 ± 0.3	17.5 ± 1.5	32.0 ± 2.0		17.0 ± 1.5	5.0 ± 0.3

ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური უნარის დაქვეითების და თავისუფალრადიკალური რეაქციების პრომოტორების -  $Mn^{2+}$  იონების სიჭარბის პირობებში ზიანდება ერთორციტების მემბრანები, რაც ვლინდება მეტჰემოგლობინის მპრ სიგნალის გამოჩენით სისხლის სპექტრში. მეტჰემოგლობინის წარმოქმნა იწვევს სისხლში ფუნქციური ჰემოგლობინის შემცირებას და ორგანიზმში ჰიპოქსიის განვითარებას.

სისხლის მპრ სპექტრში დეკომპრესიის პირობებში აგრეთვე ვლინდება ადრენორეცეპტორების ინაქტივირებული ფორმისათვის დამახასიათებელი (g = 2.01) აზოტის ოქსიდის არაკემურ რკინასთან კომპლექსების (FeS-NO g = 2.03) მპრ სიგნალები. ადრენორეცეპტორების ინაქტივაციის მიზეზს წარმოადგენს მემბრანებზე განლაგებული რეცეპტორების დაზიანება

პეროქსიდაციის ინტენსიფიკაციის პირობებში, და მათი ადენილატ-ციკლაზური სისტემისაგან გათიშვა ენდოგენური ბლოკატორების -  $Mn^{2+}$  იონების, - ზემოქმედებით.  $FeS-NO$  კომპლექსების წარმოქმნა დამოკიდებულია აზოტის ოქსიდის სინთეზის ინტენსიფიკაციაზე და წარმოადგენს ორგანიზმის კომპენსატორული რეაქციის გამოვლინებას განვითარებული პიოქსიის და ოქსიგენური სტრესის პირობებში. მაგრამ სუპეროქსიდისმუტაზის ინაქტივაციის გამო ის ადვილად გარდაიქმნება პეროქსინიტრიტად, დამახასიათებელი ძლიერი ციტოტოქსიკური მოქმედებით. აღსანიშნავია, რომ ზემოთ აღნიშნული პროცესები უფრო ძლიერდება და ორმაგდება დეკომპრესიის გვიან ვადებზე (3+6).

პლაფერონ-ლბ-ს ფონზე განვითარებული დეკომპრესიის დროს ცერულოპლაზმინის მპრ სიგნალი ყველა ვადაზე თითქმის არ განსხვავდება საკონტროლო მაჩვენებლისაგან.  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის მპრ სიგნალი დეკომპრესიიდან 1 სთ-ის შემდეგ ნორმის ფარფლებშია, ხოლო შემდეგ ვადებზე იზრდება. უფრო დაბალია აგრეთვე მეტჰემოგლობინისა და  $Mn^{2+}$  შემცველი კომპლექსების მპრ სიგნალების ინტენსივობა.

მიღებული მონაცემების ანალიზიდან გამომდინარეობს, რომ პლაფერონის ფონზე განვითარებული დეკომპრესიის დროს შენარჩუნებულია ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობა, რაც განაპირობებს ლიპოპეროქსიდაციული პროცესების დაქვეითებას და მემბრანული სტრუქტურების მთლიანობის შენარჩუნებას. ანტიოქსიდანტური დაცვის არსებობის პირობებში მცირდება აზოტის ოქსიდის პეროქსინიტრიტად გარდაქმნის საშიშროება, თავისი მანე გამოვლინებით. უკანასკნელი ხელს უწყობს ორგანიზმში აზოტის ოქსიდის კომპენსატორული მოქმედების (იმუნომოდულატორული, ვაზოდილატატორული და სხვ.) გამოვლინებას.

მაშასადამე, მიღებული ექსპერიმენტული მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ ხანგრძლივი მოჭყლეტის შემდგომი დეკომპრესიის დროს ორგანიზმში აქტიურდება ზეჟანგური ჟანგვის პროცესები, მცირდება ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობა, მცირდება ადრენორეაქტიული რეცეპტორების აქტივობა, რაც განაპირობებს ორგანიზმში კომპენსატორული რეაქციების დათრგუნვას.

პლაფერონ-ლბ-ის მოქმედების პირობები, უკანასკნელის მემბრანომატაბილიზებული, ანტიოქსიდანტური თვისებების გამო ხანგრძლივი მოჭყლეტის შემდგომი დეკომპრესიის დროს ნორმალიზდება ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტიურობა, მცირდება თავისუფალ-რადიკალური პროცესების, მემბრანული სტრუქტურების რღვევის, ერთორციტების ჰემოლიზის ინტენსივობა.

## НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В СТАДИИ ДЕКОМПРЕССИИ СИНДРОМА ДЛИТЕЛЬНОГО СДАВЛИВАНИЯ

*T. Германашвили, Т. Саникидзе*

Тбилисский Государственный медицинский университет

### РЕЗЮМЕ

Методом ЭПР исследованы некоторые механизмы нарушения метаболизма на стадии декомпрессии синдрома длительного сдавливания и возможность коррекции этих нарушений с помощью Плаферона-ЛБ. Показано, что на стадии декомпрессии резко снижается активность антиоксидантных ферментов (церулоплазмينا,  $Fe^{3+}$ -трансферрина, супероксид-дисмутазы), увеличивается концентрация промоторов свободнорадикальных процессов –  $Mn^{2+}$  ионов, активируется перекисное окисление липидов. Под действием Плаферона-ЛБ нормализация активности антиоксидантных ферментов способствует снижению интенсивности окислительного стресса и деструкции мембран.

## SOME MECHANISMS OF OXIDATIVE PROCESSES' DETERIORATION AT THE STAGE OF DECOMPRESSION DURING LONG TERM CRUSH SYNDROME

*T. Germanashvili, T. Sanikidze*

Tbilisi State Medical University

### SUMMARY

Using the EPR method some mechanisms of metabolism deterioration at the stage of decompression during long term Crush Syndrome were investigated, as well as the possibilities of the correction of these disorders with Plaferon-LB. It was shown that at the stage of decompression the activity of antioxidative enzymes (ceruloplasmine,  $Fe^{3+}$ -transferrin, superoxid-dismutaze) is reduced, the concentration of free radical processes' promoters –  $Mn^{2+}$  ions – is increased, lipid peroxidation is activated. Under the influence of Plaferon-LB normalization of antioxidative enzymes contributes to the decrease of intensity of oxidative stress and membrane destruction.



## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ИЗУЧЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ НЕЙРОНОВ И МАКРОГЛИОЦИТОВ В РАЗЛИЧНЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ, ВЫЗВАННОЙ ПОДКОЖНОЙ ИНЪЕКЦИЕЙ ФОРМАЛИНА

*З. Герсамия, Л. Бегеладзе, М. Пруидзе\*, Л. Челидзе, Т. Бекая\*, Г. Бекая\**

Государственная медицинская академия Грузии, Тбилиси;

\* Институт физиологии им. И.С. Бериташвили АН Грузии, Тбилиси

Поступила 13.05.2002

Изучено распределение нейронов и макроглиоцитов, а также определен глиальный индекс в центральном сером веществе (ЦСВ), хвостом ядре (ХЯ), фронто-париетальной зоне (ФПК) и поясной извилине (ПИ) коры больших полушарий головного мозга крысы в норме и через 6 часов, 1, 3 и 7 дней после подкожного введения 0,05 мл 2,5% раствора формалина в левую заднюю лапу животного. Показано, что умеренное увеличение числа глиоцитов и глиального индекса наблюдается только начиная с первого дня после инъекции формалина и только в ЦСВ и в обеих корковых зонах. Число глиоцитов и глиальный индекс достигает максимума на 3-й день и на 7-й день остается на том же уровне. При этом реакция макроглиоцитов наиболее резко выражена в ЦСВ и ФПК. В этих областях мозга на 7-й день после инъекции глиальный индекс, по сравнению с контролем, увеличен на 30%, а в ПИ – только на 19%.

**Ключевые слова:** боль, формалиновый тест, глиоциты, головной мозг, крыса

Изучение механизмов боли и анальгезии продолжает оставаться одной из актуальнейших проблем медико-биологического и социального значения. По данным ВОЗ почти 70% хронических заболеваний сопровождаются различными синдромами боли и во многих случаях (особенно при хронической, т.е. патологической, боли) именно они служат причиной существенного понижения или утраты трудоспособности.

До недавнего времени считалось, что в формировании болевого статуса и модуляции боли участвуют исключительно нейроны. Однако исследованиями последних лет показано, что глиальные клетки – астроциты и микроглиоциты – играют важную роль в возникновении и поддержании хронического болевого статуса. В частности, при воздействиях, вызывающих хроническую боль – при

подкожной инъекции раствора формалина [7, 12, 16], или других агентов, вызывающих воспалительный процесс [17, 18], при интраперитонеальном воспалении [15], при травме периферического нерва [4], при травме, ущемлении и перерезке спинномозговых корешков, электрическом раздражении пульпы зуба [8, 9, 11] и т.д., наблюдается активация астроцитов и микроглиоцитов спинного мозга. Показано также, что вещества, вызывающие нарушение глиальной активации, блокируют статус усиливающейся боли [8, 9, 13, 16, 17, 18], а фармакологические вещества, блокирующие нейропатическую боль, также блокируют активацию астроцитов спинного мозга [6].

Исходя из вышесказанного, для выяснения центральных механизмов боли и анальгезии различного генеза, а также изучения эффективности различных фармакологических болеутоляющих средств, исследование реакции астроцитов различных структур головного мозга, вовлеченных в процессы болевого восприятия, является весьма актуальным.

Целью данной работы являлось изучение распределения нейронов и макроглиоцитов (астроцитов и олигодендропоцитов), а также определение глиального индекса в центральном сером веществе (ЦСВ), хвостом ядре (ХЯ), фронто-париетальной зоне (ФПК) и поясной извилине (ПИ) коры больших полушарий головного мозга крысы в норме и в различные сроки после подкожного введения раствора формалина в заднюю лапу животного.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты были проведены на белых половозрелых крысах самцах, массой тела 250-300 г. Животные были подразделены на две группы.

Крысам группы I (16 животных), находящихся под легким эфирным наркозом, в левую заднюю лапу подкожно вводили 0,05 мл 2,5%-ного раствора формалина (хорошо известно, что одной из часто используемых экспериментальных моделей хронической боли является т.н. “формалиновый тест” [14]). Материал для морфологического исследования брали через 6 часов, 1, 3 и 7 дней после инъекции формалина.

II группу составляли контрольные животные (4 крысы).

Головной мозг животных обеих групп, наркотизированных хлоралгидратом (4 мг/кг) фиксировали посредством интракардиальной перфузии, нагретой до 36 °С, смесью 4 % пераформальдегида и 2,5% глутаральдегида. Через 30 мин после начала перфузии, головной мозг животных извлекали и, для постфиксации, на 4 часа погружали в раствор вышесказанного состава. Затем мозг разделяли на блоки, содержащие изучаемые структуры, и после дегидратации заключали в парафин. Срезы, толщиной 15-20 мкм, окрашивали по методу Ниссля.

Количественные исследования проводили с помощью светового микроскопа “Ампливал” при увеличении об. 40 х ок. 16; была использована морфометрическая сетка размером 0,13 x 0,13 мм. Подсчеты для подкорковых образований проведены в 30 случайно выбранных полях зрения, а для корковых структур в 30 колонках, включающих все слои коры; каждая колонка в нашем случае, как правило, состояла из 8 полей зрения.

Оценку статистической значимости полученных данных проводили по *t*-критерию Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты количественного анализа представлены в виде диаграмм на Рисунках 1, 2, 3 и 4. Из этих диаграмм хорошо видно, что изученные нами корковые зоны и подкорковые образования головного мозга интактных (контрольных) животных достоверно отличаются друг от друга по плотности распределения не только нейронов, но и глиальных клеток. Эти данные еще раз подтверждают мнение большинства исследователей о региональной неоднородности нейроглии, касательно ее морфологических, биохимических и фармакологических свойств [1, 2, 3, 5, 9]. Учет региональной специфичности нейроглии имеет большое значение, ибо, при создании теории мозговой деятельности и выяснения механизмов ее расстройства, мозг надо рассматривать как нейронно-глиальную систему, а не как собрание только нейронов.

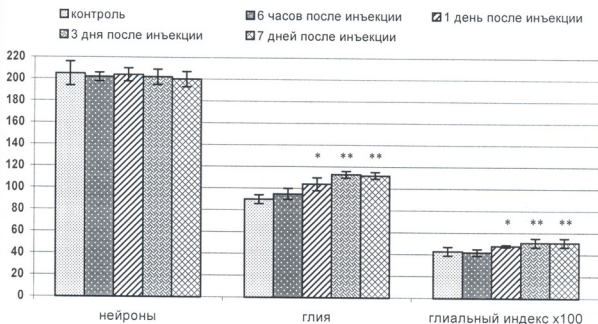


Рис. 1. Фронтно-париетальная зона коры. Число нейронов и глиоцитов в колонках коры и глиальный индекс до и после инъекции формалина. \* - различие по сравнению с контролем достоверно при  $p < 0.05$ , \*\* - различие по сравнению с контролем достоверно при  $p < 0.01$ .

Известно, что в ответ на возмущающее воздействие глиальные клетки реагируют не так быстро, как нейроны. Поэтому в наших экспериментах, для выяснения реакции макроглиоцитов на подкожную инъекцию раствора формалина, были выбраны вышеуказанные постинъекционные сроки. Согласно результатам нашего исследования, как и следовало ожидать, инъекция формалина в изученных нами областях головного мозга не влечет за собой какие либо сдвиги в числе нейронов (Рис. 1, 2, 3, 4), а реакция нейроглии не совсем одинакова. Через 6 часов

после инъекции формалина во всех областях мозга число глиоцитов в поле зрения не отличается от данных контрольного материала. Через 1, 3 и 7 дней после инъекции формалина наиболее заметная реакция наблюдается в ЦСВ и ФПК. Эта реакция выражается в увеличении количества макроглиоцитов; оно достигает максимума на третий день и на седьмой день остается на этом уровне. В частности, в ЦСВ через 1 день после инъекции число глиальных клеток увеличивается на 22%, к третьему дню достигает 41%, а на седьмой день составляет 37% (разница между показателями третьего и седьмого дней статистически недостоверна). Для ФПК эти показатели составляют 16, 26 и 24 %, соответственно.

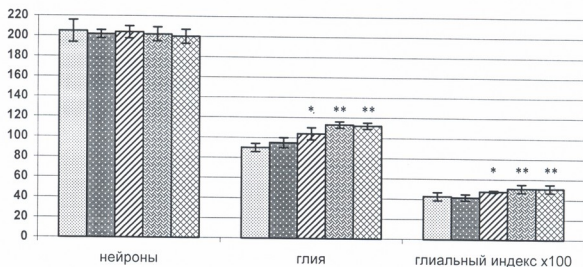


Рис. 2. Поясная извилина коры. Число нейронов и глиоцитов в колонках коры и глиальный индекс до и после инъекции формалина. Остальные обозначение те же, что и на рис. 1.

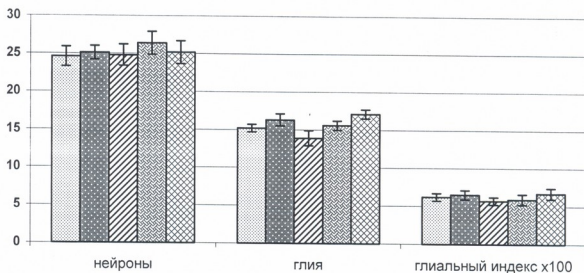


Рис. 3. Хвостатое ядро. Число нейронов и глиоцитов в поле зрения и глиальный индекс до и после инъекции формалина. Остальные обозначение те же, что и на рис. 1.

Хорошо известно, что при количественных исследованиях определение глиального индекса дает возможность избежать погрешности, имеющие место при подсчете только нейронов или только глиоцитов. Эти погрешности возникают при гистологической обработке материала (фиксация, дегидратация, заключение в парафин и т.д.) и вариабельностью толщины срезов. Соответственно, определение глиального индекса дает возможность более объективно оценить полученные данные. В ЦСВ глиальный индекс через 1 день после инъекции растет на 22%, через 3 и 7 дней – на 30%; для ФПК эти показатели составляют 19, 30 и 30%, соответственно.

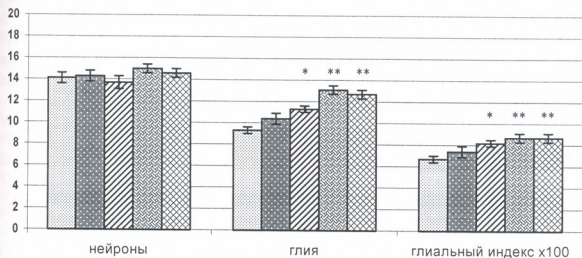


Рис. 4. Центральное серое вещество. Число нейронов и глиоцитов в поле зрения и глиальный индекс до и после инъекции формалина. Остальные обозначение те же, что и на рис. 1.

В ПИ коры больших полушарий реакция глиальных клеток выражена слабее – через 1 день после инъекции число глиоцитов в поле зрения растет на 12%, через 3 дня – на 17% и через 7 дней – на 19%. Глиальный индекс растет на 12, 19 и 19%, соответственно.

Из изученных нами образований головного мозга исключение составляет ХЯ – инъекция формалина не вызывает статистически достоверного изменения ни числа глиальных клеток, ни глиального индекса.

По современным представлениям астроциты и микроглиоциты мозга могут вызывать и поддерживать статус стойкой боли. Глиоциты, активированные воздействием патогенов (вирусы, бактерии), веществами высвобождаемыми афферентными терминалями и нейронами проводящими болевую импульсацию – Pain Transmission Neurons (вещество P, АТФ, возбуждающие аминокислоты, брадикинин, холецистокинин, NO, простагландины и др.), и т.д., в свою очередь, высвобождают ряд нейроактивных веществ – NO, глутамат, аспартат, цистеин, фактор роста нерва (NGF), фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкины (IL-1, IL-6), реактивные продукты кислорода и т.д. Эти вещества способны усилить боль как посредством стимуляции выделения вещества P и возбуждающих аминокислот из афферентных нервных волокон, так и усиления реактивности нейронов, проводящих болевую импульсацию.

Как уже отмечалось выше, первые экспериментальные доказательства участия нейтроглии в процессах хронической боли были получены при изучении спинного мозга. При болевом раздражении (в том числе и после инъекции раствора формалина) реакция астроцитов и микроглиоцитов спинного мозга резко выражена – она проявляется через 6 часов после инъекции, достигает максимума на третий день и потом постепенно уменьшается [7, 12]. Так, например, активность микроглиоцитов спинного мозга на третий день после инъекции формалина растет более чем на 300%. Как видно из наших данных, реакция глиоцитов различных образований головного мозга носит значительно менее выраженный характер. Это легко объяснить исходя из того хорошо известного факта, что при периферическом болевом раздражении первичная обработка и модуляция боли происходит на уровне спинного мозга. Более резко выраженную реакцию глиоцитов ЦСВ и ФПК, по сравнению с другими, изученными нами образованиями головного мозга, можно объяснить тем, что эти участки головного мозга более тесно связаны с процессами обработки и модуляции болевой импульсации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лазриев И.Л., Костенко Н.А., Лордкипанидзе Т.Г. Морфология, 2000, 118, 6, 21-25.
2. Лордкипанидзе Т.Г., Лазриев И.Л., Костенко Н.А. Сообщ. АН Грузии, 1991, 142, 3, 633-636.
3. Ройтбак А.И. Глия и ее роль в нервной деятельности. СПб., Наука, 1993.
4. DeLeo J.A., Colburn R.W. In: Cytokines and Pain. Basel: Birkhauser, 1999, 159-182.
5. Garey L.J., Leuba G.A. J. Comp. Neurol., 1986, 247, 491-496.
6. Garrison C. J., Dougherty P. M., Carlton S.M. Exp. Neurol., 1994, 129, 237-243.
7. Fu K-Y., Light A.R., Matsushima G.K., Maixner W. Brain Res., 1999, 825, 59-67.
8. Hashizume H., Rutkowski M.D., Weinstein J.N., DeLeo J.A. Pain. 2000, 87, 159-169.
9. Hashizume H., DeLeo J.A., Colburn R.W., Weinstein J.N. Spine, 2000, 25, 1206-1217.
10. O'Kusky J., Collonier M. J. Comp. Neurol., 1982, 210, 278-290.
11. Popovich P.G., Wei P., Stokes B.T. J.Comp. Neurol., 1997, 377, 443-464.
12. Sweitzer S.M., Colburn R.W., Rutkowski M., DeLeo J.A. Brain Res., 1999, 829, 209-221.
13. Sweitzer S.M., Shubert P., DeLeo J.A. J.Pharmacol. Exper. Ther. 2001, 297, 1210-1217.
14. Tjolsen A., Berge O., Hunskaar S., Rosland J., Hole K. Pain, 1992, 51, 5-17.
15. Watkins L.R., Maier S.F. Annu. Rev. Psychol., 2000, 51, 29-57.
16. Watkins L.R., Martin D., Ulrich P., Tracey K.J., Maier S.F. Pain, 1997, 71, 225-235.
17. Watkins L.R., Milligan E.D., Maier S.F. Pain, 2001, 93, 201-205.
18. Watkins L.R., Milligan E.D., Maier S.F. TINS, 2001, 24, 450-455.

**თავის ტვინის სხვადასხვა უბნებში ნეირონებისა და მაკრო-  
გლიოციტების განაწილების რაოდენობრივი უსწავლად  
ფორმალინის კანაწვევა ინექციით გამოწვეული  
ქრონიკული ტკივილის პირობებში**

*ზ. გერსამია, ლ. ბეგელაძე, მ. ფრუიძე,\* ლ. ჭელიძე, თ. ბეკაია,\*  
გ. ბეკაია\**

საქართველოს სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია, თბილისი;  
\* საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის  
ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

**რეზიუმე**

შესწავლილია ნეირონებისა და მაკროგლიოციტების განაწილება, აგრეთვე გლიის ინდექსი, ვირთაგვას თავის ტვინის ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში (ვრნ), კუდიან ბირთვში (კბ) და დიდი კემისფეროების ფრონტო-პარიეტულ ზონასა (ვპზ) და სარტყლის ხეუღლში (სხ) ნორმასა და უკანა მარცხენა თათის კანაწვევმ 2,5%-იანი ფორმალინის 0,05 მლ-ის ინექციიდან 6 საათის, 1, 3 და 7 დღის შემდეგ. ნაჩვენებია, რომ გლიოციტების რაოდენობისა და გლიის ინდექსის ზომიერი ზრდა აღინიშნება მხოლოდ ინექციის პირველი დღიდან და მხოლოდ ვრნ-სა და ქერქის ორივე უბანში. გლიოციტების რიცხვი და გლიის ინდექსი მაქსიმუმს აღწევს ინექციიდან მესამე დღეს და მეშვიდე დღემდე ამ დონეზე რჩება. მაკროგლიოციტების რეაქცია უფრო მკვეთრად არის გამოხატული ვრნ-სა და ვპზ-ში. ინექციის მეშვიდე დღეს გლიის ინდექსი ტვინის ამ უბნებში, კონტროლთან შედარებით, 30%-ით არის გაზრდილი, ხოლო სხ-ში – მხოლოდ 19%-ით.

**THE QUANTITATIVE STUDY OF DISTRIBUTION OF NEURONS  
AND MACROGLIOCYTES IN SOME REGIONS OF THE BRAIN DURING  
CHRONIC PAIN INDUCED BY SUBCUTANEOUS FORMALIN INJECTION**

*Z. Gersamia, L. Begeladze, M. Pruidze,\* L. Chelidze, T. Bekaya\*, G. Bekaya\**

State Medical Academy of Georgia, Tbilisi;  
\* I. Beritashvili Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

**SUMMARY**

Distribution of neurons and macroglial cells, as well as glial index in the periaqueductal central grey (PCG), caudate nucleus (NC), fronto-parietal cortex (FPC) and cingulate gyrus (GC) of the rat's brain in control and following 6 hours, 1, 3 and 7 days after subcutaneous injection of 0,05 ml 2,5% formalin into the left hind limb was studied. It was shown that the moderate increase of the gliocytes number and glial index is observed just at the end of first day after formalin injection and only in PCG and in both cortical zones. The gliocytes number and glial index reaches a maximum at 3<sup>rd</sup> day and remains at the same level until the 7<sup>th</sup> day. The macroglial cells reaction was most sharply expressed in PCG and FPC. In these areas of the brain at the 7<sup>th</sup> postinjection day, as compared to the control, glial index is increased by 30%, while in CG – by 19%.

## ЭФФЕКТ КЕТАМИНА НА ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ И МЕСТНЫЙ МОЗГОВОЙ КРОВОТОК ПРИ БОЛЕВОМ ФОРМАЛИНОВОМ ТЕСТЕ

*З. Герсамия, Л. Бегеладзе, Н. Пипия,\* М. Пруидзе,\* Т. Бекая,\* Г. Бекая\**

Государственная медицинская академия Грузии, Тбилиси;

\* Институт физиологии им. И.С. Бериташвили АН Грузии, Тбилиси

Поступила 13.05.2002

В работе исследуется эффект перорально введенного антагониста NMDA-рецепторов – кетамина в дозе 30 и 150 мг/кг массы тела белых крыс на поведение животных и уровень местного кровотока (МКТ) в центральном сером веществе (ЦСВ), хвостом ядре (ХЯ), поясной извилине (ПИ) и теменной области коры (ТОК) головного мозга в условиях нормы и проведения болевого формалинового теста (ФТ) – подкожная инъекция 2,5% формалина в заднюю лапу.

Показано, что кетамин индуцирует бифазные изменения МКТ (резкое, дозозависимое понижение уровня, с дальнейшим его повышением). ФТ в острой фазе дал вызванную реакцию повышения МКТ лишь в ТОК, на фоне 150 мг/кг кетамина, а в хронической фазе – в ЦСВ и ТОК на фоне обеих использованных доз кетамина. Во всех остальных случаях и структурах изменения МКТ статистически достоверны не были.

**Ключевые слова:** местный мозговой кровоток, кетамин, формалиновый тест, боль, ноцицепция

К анестетикам и их комбинациям часто предъявляют требования, удовлетворение которых является критическим для их использования. В частности, в нейрохирургической практике такими требованиями являются [13]: 1) анестетик не должен вызывать повышения внутричерепного давления, 2) не должен нарушать сопряженности между церебральным кровотоком и метаболизмом, 3) должен способствовать быстрому восстановлению из постопреационного периода, 4) должен иметь нейропротекторный потенциал, 5) не должен нарушать ауторегуляцию кровоснабжения головного мозга. Эти требования из-за их принципиальной важности, видимо, можно распространить на более широкий спектр хирургических вмешательств, требующих наркотизации больного.

Исследованиями последних лет показано, что кетамин, являющийся антагонистом N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов, наилучшим образом (по сравнению с другими анестетиками) удовлетворяет вышеперечисленным критериям [3, 13].



NMDA рецепторы играют важную роль в трансмиссии боли модулированием, как «взвинчивания» (физиологический феномен, благодаря которому нейроны спинного мозга делаются чрезвычайно активными после повторных активаций С-волокон [10]), так и центральной сенситизации (более общий феномен, посредством которого сенсорные нейроны понижают порог своей возбудимости и разряжаются спонтанно после осуществления периферической болевой стимуляции [11]). Блокада NMDA рецепторов посредством антагонистов дает антиноцицепцию в различных экспериментальных моделях боли.

Антиноцицептивный эффект парентерального введенного кетамина был показан на крысах [6] и макаках резусах [15] в тесте отдергивания хвоста, на мышцах при болевом раздражении, вызванном уксусной кислотой [14]. На людях парентеральное введение кетамина, в субанестетических дозах, имело анальгезирующий эффект [4, 23]. В таких же субанестетических дозах внутримышечная инъекция кетамина была эффективна и при постоперационной боли [20, 23], при ожоговых болях [26]. Более того, клинические исследования показали, что парентерально введенный кетамин может уменьшить и нейропатическую боль [21].

В настоящей работе нами изучен эффект перорально введенного кетамина на экспериментальной модели боли, вызванной подкожной инъекцией формалина в лапу животного.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты проводились на 8 экспериментальных и 4 контрольных группах белых, беспородных крысах самцах, массой 250-300 г, с хронически вживленными электродами в различные структуры головного мозга для измерения уровня местного кровотока (в каждой группе было по 6 животных). Операцию по имплантации электродов проводили в стереотаксическом аппарате под хлоралгидратным наркозом (4 мг/кг). Измерительный электрод (тефлонированная платина, 100 мкм в диаметре) вживлялся в центральное серое вещество, поясную извилину, хвостатое ядро и теменную область коры. Электрод сравнения (хлорсеребряная пластинка диаметром 5 мм), во всех группах, подшивался под кожу в шейной области. Выводы измерительных и референтных электродов подводили к разьёму, который с помощью норакрила и металлических скоб крепился на черепной кости.

Опыты начинали на третий-четвертый день после имплантации электродов. Животным, имевшим свободный доступ к пище и воде, за 10 часов до начала опытов прекращали доступ к пище, но воду продолжали давать без ограничения. 10-часовая диета соблюдалась с целью исключения влияния содержимого желудка на абсорбцию кетамина.

В предварительных опытах кетамин растворяли в физиологическом растворе и в дозах 30, 60, 100 и 150 мг/кг (в объеме 0.5 мл / 100 г массы животного) вводили перорально с помощью специального полиэтиленового катетера, надетого на головку шприца. Поведенческое проявление седативного эффекта кетамина наблюдали практически сразу же после начала введения кетамина, до инъекции формалина. Оценку этого эффекта посредством поведенческих проявлений проводили по шкале, предложенной Шимояма и др. [24] (Таблица 1).

Таблица 1

**Шкала Шимояма для оценки поведенческих проявлений седативного эффекта кетамина**

Баллы	Поведение
0	нормальное
1	нарушен баланс задних конечностей (слабая атаксия)
2	атаксия
3	утрата постурального рефлекса
4	иммобилизация (реакция на боль имеется)
5	отсутствие реакции на боль (анестезия)

2,5%-раствор формалина вводили подкожно в правую заднюю конечность крысы в объеме 0,05 мл. Сразу же после инъекции крысу сажали в поведенческую камеру и наблюдали за ее поведением в течение последующих 60 минут. Как известно, формалиновый болевой тест приводит к двухфазной реакции: первая – острая фаза (наиболее интенсивная боль) длится в течение первых 5-10 минут после инъекции и поведенческое проявление заключается в том, что крыса трясет лапой, приподнимает, лижет и кусает ее. Вторая – хроническая фаза (умеренная, но возможно и сильная боль), может длиться до часа и более (в зависимости от концентрации формалина). Считается, что острая фаза развивается из-за непосредственного действия формалина на периферические ноцицепторы, а вторая – является следствием развития воспаления и сенситизации центральных ноцицептивных нейронов [9].

В этих (предварительных) опытах было выяснено, что наименьшая используемая нами доза кетамина – 30 мг/кг не оказывает какого-либо седативного действия на животных. Удвоенная доза – 60 мг/кг в 85% случаев, примерно на 7-8-ой минутах после введения, показала выраженную атаксию (2 балла), а остальные 15% животных имели слабую атаксию (1 балл). При дозе 100 мг/кг 15% животных на короткий период (через 10 минут после введения кетамина) теряли постуральный рефлекс (3 балла), а затем следовала атаксия (2 балла). Остальные 85% животных показали лишь атаксию (2 балла). Однако инициация формалинового теста у каждого животного, получившего дозу 60 или 100 мг/кг приводила к поведенческим реакциям, оцениваемым 0 или 1 баллом. Наивысшая используемая нами доза – 150 мг/кг в подавляющем большинстве случаев (более 90%) привела к сильно выраженной атаксии (3 балла) и на 30-ой и на 60-ой минутах атаксия все еще оценивалась 2-3 баллами. Лишь на 90-ой минуте после введения кетамина уровень атаксии снизился до 1 балла. С учетом этих данных, в настоящем исследовании были подобраны и использованы наименьшая (30 мг/кг) и наивысшая (150 мг/кг) дозы кетамина.

Основные опыты были проведены на 12 группах животных, среди которых 4 были контрольные и 8 групп были составлены из экспериментальных животных. В каждой группе было по 6 крыс.

Формалиновый тест проводили через 90 минут после перорального введения кетамина (экспериментальные группы животных) или чистого физиологического раствора (контрольные группы).

Измерение местного кровотока в различных структурах головного мозга на всех этапах эксперимента проводили методом клиренса водорода [5].

Технология проведения опытов была следующей: на третий-четвертый день (в зависимости от состояния животных) после операции, животных помещали в поведенческую камеру и осуществляли фоновые измерения местного кровотока в структурах головного мозга. После этого экспериментальным животным давали кетамин (в той или иной дозе), а контрольным – в том же объеме давали чистый физиологический раствор, на 1-ой и 10-ой минутах после введения указанных веществ проводили измерения местного кровотока в головном мозге и оценивали поведение животных по шкале Шимояма. Через 90 минут после введения кетамина, в заднюю конечность животных подкожно вводили 2.5% раствор формалина и опять проводили измерения местного кровотока в структурах головного мозга на второй и шестидесятой минутах после инъекции формалина.

После этого животным вводилась летальная доза нембутала и проводилась морфологическая верификация локализации кончика измерительного электрода.

Диаграмма, показывающая последовательность всех описанных выше процедур, приведена на Рис. 1.

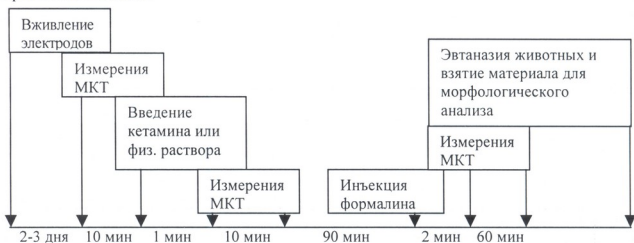


Рис. 1. Последовательность проведения экспериментальных процедур.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики (ANOVA).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как уже отмечалось, инъекция формалина в заднюю конечность приводила к двухфазной поведенческой реакции подергивания лапой от боли. Кетамин в дозе 30 мг/кг, введенный за 90 минут до формалинового теста, не оказывал существенного влияния на поведенческое проявление боли ни в первой, ни во второй фазах, но его высокая доза – 150 мг/кг, резко уменьшила количество подергиваний лапой в обеих фазах (Рис. 2).

Результаты измерений местного кровотока в ЦСВ, ПИ, ХЯ и ТОК, проведенные на всех основных этапах эксперимента и на всех группах животных, приведены в Табл. 2.

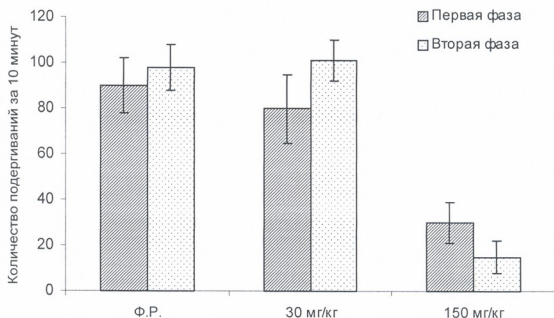


Рис. 2. Количество подергиваний лапой после инъекции 0,05 мл 2,5%-раствора формалина на фоне предварительно (за 90 минут) перорально введенного 0,5 мл (на 100 г массы животного) чистого физиологического раствора (ФР), или раствора с 30 и 150 мг/кг содержанием кетамина.

Таблица 2

**Местный кровоток (МКТ) (мл/100г/мин) на контралатеральной стороне отдельных структур головного мозга до и после перорального введения кетамина (30 и 150 мг/кг) и физиологического раствора и проведения формалинового болевого теста на правой задней лапе**

Структура головного мозга	Исходный уровень МКТ	Рег ос вводимое вещество	Уровень МКТ после рег ос введенного вещества		Уровень МКТ после формалинового теста	
			через 1 мин	через 10 мин	через 2 мин	через 75 мин
Центральное серое вещество	68 ± 5,3	Физиол. раствор (n = 6)	66 ± 6,8	70 ± 4,9	74 ± 6,1	110 ± 7,2
		Кетамин 30 мг/кг (n = 6)	51 ± 4,4	59 ± 5,5	62 ± 6,6	98 ± 7,6
		Кетамин 150 мг/кг (n = 6)	37 ± 3,3	52 ± 4,1	60 ± 7,2	95 ± 6,9
Поясная извилина	78 ± 6,1	Физиол. раствор (n = 6)	75 ± 6,5	77 ± 5,2	88 ± 6,1	85 ± 5,3
		Кетамин 30 мг/кг (n = 6)	61 ± 5,1	70 ± 6,3	75 ± 5,9	81 ± 7,7
		Кетамин 150 мг/кг (n = 6)	40 ± 5,2	55 ± 5,7	62 ± 5,5	66 ± 7,1
Хвостатое ядро	73 ± 4,2	Физиол. раствор (n = 6)	70 ± 4,6	71 ± 5,8	76 ± 4,8	84 ± 5,5
		Кетамин 30 мг/кг (n = 6)	53 ± 5,0	64 ± 5,7	70 ± 6,6	77 ± 6,8
		Кетамин 150 мг/кг (n = 6)	42 ± 4,6	57 ± 6,2	64 ± 6,5	69 ± 6,6
Теменная область коры	90 ± 3,4	Физиол. раствор (n = 6)	92 ± 6,3	91 ± 5,1	120 ± 7,8	140 ± 8,2
		Кетамин 30 мг/кг (n = 6)	60 ± 4,9	82 ± 6,2	88 ± 5,7	101 ± 6,5
		Кетамин 150 мг/кг (n = 6)	50 ± 6,6	70 ± 5,6	100 ± 8,2	110 ± 7,8

Как видим из указанной таблицы, введение физиологического раствора ни через 1, ни через 10 минут не дало каких-нибудь достоверных изменений местного кровотока в какой-либо из изученных нами структур головного мозга.

Введение кетамина привело к двухфазной реакции уровня местного кровотока в головном мозгу. На первой же минуте во всех исследуемых структурах головного мозга происходит резкое падение местного кровотока. К 10-ой минуте наблюдается частичная компенсация и уровень кровотока, во всех структурах, хотя и в различной степени, но повышается. В частности, по отдельным структурам головного мозга картина выглядит следующим образом: в результате перорального введения 30 мг/кг кетамина на первой минуте в ЦСВ местный кровоток (МКТ) падает на 25%, в ПИ – на 22%, в ХЯ – на 28% и в ТОК – на 34%. Разница по сравнению с исходными данными во всех случаях достоверна ( $P < 0,01$ ). На 10-ой минуте, в тех же структурах, разница с исходными уровнями составила 14, 11, 13 и 9%, соответственно. При введении высокой дозы кетамина (150 мг/кг) на первой минуте в ЦСВ МКТ понизился на 46%, в ПМ – на 49%, в ХЯ – на 43% и в ТОК – на 45%. Разница по сравнению с исходными значениями и в этом случае статистически достоверна ( $P < 0,01$ ). На 10-ой минуте в этих же структурах уровень кровотока по сравнению с исходным был понижен на 24, 30, 22 и 23%, соответственно.

При проведении формалинового теста в контрольных группах животных, повышение местного кровотока на 2-ой минуте после инъекции формалина достоверным оказалось лишь в ТОК ( $P < 0,05$ ), а на 75-ой минуте – в ЦСВ ( $P < 0,01$ ) и ТОК ( $P < 0,01$ ). Во всех остальных случаях в контрольных группах хоть и наблюдалось повышение МКТ, но статистически оно было недостоверным.

На второй минуте после инъекции формалина во всех структурах головного мозга экспериментальных животных с предварительно (за 90 минут) введенным кетамином (30 мг/кг и 150 мг/кг) наблюдалась тенденция к повышению МКТ (по сравнению с предыдущим фоном), но статистически достоверная картина была зафиксирована лишь в ТОК в группе животных с предварительно введенным кетамином (150 мг/кг).

На 75-ой минуте после инъекции формалина, достоверное повышение МКТ было получено в ЦСВ ( $P < 0,001$ ) и ТОК ( $P < 0,01$ ), как в случае 30, так 150 мг/кг предварительно введенного кетамина. Во всех других случаях так же была зафиксирована статистически недостоверная тенденция к повышению МКТ.

Разница между уровнями кровотока при сравнении результатов на 2-ой и 75-ой минутах формалинового теста, для обеих использованных доз кетамина, статистически достоверной оказалась лишь относительно ЦСВ ( $P < 0,01$ ).

Обычно, хирургическая агрессия приводит к двухфазной болевой стимуляции. Во-первых, во время операции возникает травма тканей, а, следовательно, генерируется большое количество болевых входящих ноцицептивных импульсов. Во-вторых, после операции воспаление поврежденных тканей также приводит к возникновению входящих болевых импульсов. Оба эти процесса, которые происходят во время операции и после нее, приводят к сенситизации путей проведения боли. Это происходит как на периферическом уровне, где сопровождается снижением порога чувствительности ноцицепторов, так и на центральном уровне, где приводит к увеличению возбудимости спинальных нейронов, участвующих в проведении болевых импульсов.

Большинство работ, посвященных исследованиям боли, было сфокусировано на изучении процессов, происходящих на уровне заднего рога спинного мозга.

Известно, что после травмы тканей также отмечается усиленный ответ на нормальные безвредные механические раздражители (аллодиния) и возникает зона вторичной гипералгезии в поврежденной ткани, окружающей непосредственное место повреждения [18]. Как полагают, эти изменения являются результатом процессов, которые происходят в заднем роге спинного мозга после повреждения тканей. Этот феномен носит название центральной сенситизации, в результате которой происходят и другие изменения в заднем роге. Во-первых, отмечается расширение размеров обслуживаемого рецепторного поля таким образом, что спинальный нейрон начинает отвечать на ноцицептивные стимулы, которые в обычных условиях находились бы вне зоны его компетенции. Во-вторых, наблюдается увеличение интенсивности и продолжительности ответа на раздражители, превышающие по силе пороговые величины. И, наконец, отмечается снижение порога возбудимости, что приводит к тому, что раздражители, которые в нормальных условиях не воспринимаются как болевые, активируют нейроны, проводящие обычно ноцицептивную информацию. Эти изменения могут быть важными как при состояниях, сопровождающихся острой болью, например при послеоперационной боли, так и в случаях, когда возникает боль хроническая. Фармакологические исследования позволили идентифицировать большое количество нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, которые участвуют в связанных с болью процессах в заднем роге. Есть работы, указывающие на роль “возбуждающих” аминокислот, которые действуют на NMDA-рецепторы при развитии патофизиологических изменений, таких как центральная сенситизация и изменения в периферических рецепторных полях, и состояние, при котором нарастает активность нейронов спинного мозга. Активации NMDA-рецептора и входа ионов кальция приводит к образованию NO. Поэтому процессы, которые происходят вслед за активацией NMDA-рецептора, могут быть частично обусловлены и оксидом азота.

Кетамин (ярко выраженный неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов) оказывает свое действие на фенилциклидиновый рецептор, который является частью N-метил-D-аспартатного (NMDA) рецепторного комплекса. Взаимодействие кетамина и мускариновых рецепторов было изучено Дюрексом [12] в условиях, когда сохраняются терапевтические плазменные концентрации кетамина. Препарат ингибирует проведение сигналов через M1-рецепторы. Однако, потенциальные анальгетические свойства кетамина вряд ли обусловлены антихолинергическим действием препарата, так как антиноцицептивный эффект развивается при стимуляции, а не при ингибировании проведения сигналов через мускариновые рецепторы в спинном мозге. В экспериментальных исследованиях на людях [4], показано, что кетамин оказывает значительный гипоалгетический эффект на ноцицептивные электрические и механические раздражители высокой интенсивности. Кетамин является неконкурентным антагонистом, который блокирует ионный канал, привязанный к NMDA-рецептору, и проявляет свое действие после того, как первичный ноцицептивный раздражитель открывает этот канал. Вышеизложенное объясняет, почему кетамин оказывает слабое анальгетическое действие при острой и фазной боли (см. Рис. 2), однако в значительной степени снижает гипервозбудимость центральных нейронов и препятствует нарастанию возбудимости в нейронах заднего рога спинного мозга.

Как мы видели, эффект кетамина наиболее ярко проявляется во время второй, т.н. воспалительной фазе. Известно, что частью воспалительного ответа является выход внутриклеточного содержимого из разрушенных клеток, вовлеченных в воспалительный процесс, таких как макрофаги и лимфоциты. Ноцицептивная стимуляция приводит также к неврогенному воспалительному ответу. Это приводит к вазодилатации и выходу белков плазмы в интерстиций, а также к выходу химических медиаторов из клеток, охваченных воспалением. Все эти факторы приводят к выходу большого ряда воспалительных медиаторов, таких как калий, серотонин, брадикинин, субстанция P, гистамин и продуктов циклооксигеназного и липоксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты. Описанная нами цепь событий периферической сенситизации возникает после разрушения ткани. Она характеризуется усиленным ответом на ноцицептивные раздражители на месте тканевой деструкции. Для уменьшения феномена периферической сенситизации необходимо предупредить или уменьшить активность указанных выше химических медиаторов. Именно для этого и является наиболее эффективным применение нестероидных противовоспалительных средств, общепринятых опиоидов, местных анестетиков и др. Помимо сказанного, недавно было установлено, что состояние обусловленной воспалением периферической боли оказывает влияние как на функциональные, так и молекулярные свойства гематоэнцефалического барьера [17] и повышает его проницаемость. В этом аспекте чрезвычайно важным являются описанные нами изменения местного кровотока в головном мозгу, вызванные введением кетамина. Помимо всех других, описанных выше свойств нестероидного анальгетика, неконкурентного блокатора NMDA-рецепторов, кетамин оказал бифазный эффект на уровень местного кровотока в отдельных мозговых структурах. Как показывают наши результаты, уровень местного кровотока на первой же минуте уменьшился в пределах 22-34%, при низкой дозе, и 43-49% – при высокой дозе перорально введенного кетамина. К концу 10-ой минуты происходит частичная компенсация этого уменьшения и для низкой дозы уменьшение МКТ стабилизируется в пределах 9-14%, а для высокой дозы – 22-23%. Считается, что такая бифазность изменений МКТ обусловлена тем, что начальное резкое снижение его уровня существенно уменьшает доставку введенного препарата к головному мозгу, что приводит к частичному восстановлению уровня МКТ.

Безусловно, что в условиях нарушенного гематоэнцефалического барьера снижение МКТ может играть церебропротекторную роль. При этом следует учитывать, что даже субанестетическая доза кетамина (10 мг/кг), которая также привела к бифазным изменениям МКТ в головном мозге (26% снижения на первой минуте и 13% – к 10-ой минуте) [7] одновременно с этим резко, до 42%-ов, повысила потребление кислорода. Иначе говоря, уменьшение кровоснабжения не ведет к гипоксическим явлениям и вместе с этим играет важную церебропротекторную роль.

Что касается изменений местного кровотока в указанных выше мозговых структурах после подкожной инъекции формалина в заднюю лапу, следует выделить ЦСВ и ТОК, в которых повышение МКТ носит ярко выраженный характер. Мы не будем здесь подробно останавливаться на феномене повышения

МКТ при ноцицептивной стимуляции, так как данный вопрос нами был рассмотрен и описан в относительно недавно опубликованной работе [1].

В заключение необходимо отметить, что подкожная инъекция формалина в лапу животного ведет к высвобождению глутамата и аспартата в дорсальном роге [25]. В нормальных физиологических условиях уровень глутамата находится под строгим контролем, но при развитии патологических состояний он значительно повышается, что играет решающую роль в развитии клеточных нарушений [8, 22]. Есть основание полагать, что обусловленная глутаматом нейротоксичность, может быть опосредована нейрональным мессенджером – оксидом азота [16]. Вместе с тем, в глутаматзависимой нейротоксичности NO была выдвинута гипотеза о его нейропротекторной роли, заключающейся в возможном блокировании NMDA-рецепторов, в «даунрегуляции» их рецепторной активности и снижении нейротоксичности в результате непосредственного воздействия NO на NMDA-рецепторы [19]. В этом аспекте роль кетамина, как неконкурентного блокатора NMDA-рецепторов должна быть чрезвычайно важной.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герсамия З., Бегеладзе Л., Ермакишвили И., Бекая Г.Л. Известия АН Грузии, сер. биол., А., 2002, 28, 1-2, 23-33.
2. Кервишвили Г., Мутавазия Н.П. Росс. Физиол. ж. им Сеченова, 1999, 85, 12, 1489-1495.
3. Akeson J., Bjurkman S., Messeter K., Rosen I., Helfer M. Acta Anaesthesiol. Scand., 1993, 37, 2, 211-218.
4. Arendt-Nielsen I., Petersen-Felix S., Fischer M., Bak P., Bjerring P., Zbinden A.M. Anesth. Analg., 1995, 81, 63-68.
5. Aukland K., Bower B., Berliner R.W. Circul. Res., 1964, 14, 164-187.
6. Baumeister A., Advokat C. Brain Res., 1991, 566, 351-353.
7. Bjurkman S., Akeson J., Nilsson F., Messeter K., Roth B. J. Pharmacokinet. Biopharm, 1992, 20, 960, 637-652.
8. Choi D.W. Cerebrovasc. Brain. Metab. Rev., 1989, 2, 2, 105-147.
9. Coderre T., Melzack R. J. Neurosci., 1992, 12, 3665-3670.
10. Diekenson A., Sullivan A. Neuropharmacology, 1987, 26, 1235-1238.
11. Dubner R., Ruda M. TINS, 1992, 15, 96-103.
12. Durieux M. Anesthesia and Analgesia, 1995, 81, 57-62.
13. Engelhard K., Werner C., Mollenberg O., Kochs E. Neuroanesthesia and Intensive Care, 2001, 48, 10, 1034-1039.
14. Finck A., Samanigo E., Ngai S. Anesthesiology, 1988, 68, 397-400.
15. France C., Snyder A.M., Woods J. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1989, 250, 197-201.
16. Garthwaite J. TINS, 1991, 14, 2, 60-67.
17. Huber J.D., Witt K.A., Honig S., Egleton R.D., Mark K.S., Davis T.P. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2001, 280, H1241-H1248;
18. Iadarola M., Berman K., Zeffiro T., Byas-Smith M., Gracely R., Max M., Bennett G. Brain, 1998, 121, 931-947.
19. Jantzen J. J. Anaesthetist, 1994, 43, Suppl. 2, S41-S47.
20. Maurset A., Skoglund L., Hustveit O., Oue I. Pain, 1989, 36, 37-41.
21. Max M., Byas-Smith M.G., Gracely R., Bennett G. Clin. Neuropharmacol., 1995, 18, 360-368.
22. Regan R.F., Choi D.W. Neuroscience, 1991, 1, 4, 585-591.



23. Sadove M., Shulman M., Hatano S., Fevold N. *Analg.*, 1971, 50, 452-457.
24. Shimoyama M., Shimoyama N., Gorman A., Elliott K., Inturrisi C. *Pain*, 1999, 81, 85-93.
25. Skilling S.R., Smulli D., Beitz A., Larson A.A. *J. Neurochem.*, 1988, 51, 1, 127-132.
26. Slogoff S., Allen G., Wessels J., Cheney D. *Anesth. Analg.*, 1974, 53, 354-358.

## კეტამინის გავლენა ცხოველთა ქცევასა და თავის ტვინის ალვილობრივი სისხლის ნაკადზე ფორმალინის მტკივნეული ტესტის ჩატარების პირობებში

ზ. გერსამია, ლ. ბელელაძე, ნ. ფიფია,\* მ. ფრუიძე,\* თ. ბექაია,\*  
გ. ბექაია\*

საქართველოს სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია, თბილისი;

\* საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

### რეზიუმე

ნაშრომში შესწავლილია NMDA-რეცეპტორების ანტაგონისტის - კეტამინის პერორალური შეყვანის (30 და 150 მგ/კგ) გავლენა თეთრი ვირთაგვების ქცევასა და ადგილობრივი სისხლის ნაკადის დონეზე ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში, კუდიან ბირთვში, სარტყელის ხვეულში და ქერქის თხემის წილში ნორმისა და ფორმალინის მტკივნეული ტესტის (2,5% ფორმალინის კანქვეშ ინექცია უკანა თათში) პირობებში.

ნაჩვენებია, რომ კეტამინი თავის ტვინში იწვევს ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ორჯაზა ცვლილებებს (მკვეთრი, დოზადამოკიდებული დაქვეითება და შემდგომი მატება). ფორმალინის ტესტის შედეგად ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გამოხატული მატება მწვავე ფაზაში მიღებული იქნა მხოლოდ ქერქის თხემის წილში, 150 მგ/კგ კეტამინის ფონზე, ხოლო ქრონიკულ ფაზაში - ცენტრალურ რუხ ნივთიერებასა და ქერქის თხემის წილში კეტამინის ორივე გამოყენებული დოზის ფონზე. ყველა დანარჩენ შემთხვევასა და თავის ტვინის სტრუქტურებში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება სტატისტიკურად სარწმუნო არ იყო.

## EFFECT OF KETAMINE ON RAT'S BEHAVIOR AND THE LOCAL CEREBRAL BLOOD FLOW DURING FORMALIN-INDUCED PAIN

*Z. Gersamia, L. Begeladze, N. Pipia,\* M. Pruidze, T. Bekaya,\* G. Bekaya\**

State Medical Academy of Georgia, Tbilisi;

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

### SUMMARY

Animal's behavior and local blood flow (LBF) changes in periaqueductal gray (PAG), caudate-putamen (CP), cingulate cortex (CC), and parietal cortex (PC) of white rats were investigated in acute and chronic phases of formalin-induced pain after peroral administration of 30 and 150 mg/kg NMDA-receptor antagonist, ketamine.

Ketamine-induced biphasic changes in LBF (significant decrease at first minute and partial recovery at 10<sup>th</sup> minute) were observed. In acute phase of formalin-induced pain an increased LBF was recorded in PC of 150 mg/kg ketamine-administered rats. In chronic phase – an increased LBF was recorded in PAG and PC in both 30 and 150 mg/kg ketamine-administered animals. In other cases and brain structures statistically significant LBF changes were not observed.

## გულის იშემიური დაავადების გავრცელება ქ.თბილისის იბრაულ პოპულაციაში

მ. ეფრემაშვილი

თერაპიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი

მიღებულია 25.03.2002

ქართველი ებრაელების პოპულაციის ეპიდემიოლოგიური გამოკვლევებით გამოვლენილია გულის იშემიური დაავადებისა (ბიშ) და არტერიული ჰიპერტონიის (აჰ) მაღალი სიხშირე. გამოკვლეულია 900 ოჯახის 2686 წევრი, რომელთა შორის 18,5% დაავადებული იყო ბიშ-ით, მიოკარდიუმის ინფარქტით – 1,6%, დაძაბვის სტენოკარდიით – 14,9%. ბიშ-ისადმი გენეტიკური მიდრეკილება მტკიცდება I რიგის ნათესავთა შორის დაავადების განვითარებით ადრეულ ასაკში. არტერიული წნევის ეპიდემიოლოგიური გამოკვლევით დაერწმუნდით დაავადების ასაკობრივ განვითარებაში პრობანდებსა და სიბუნში. ბიშ-ის რისკ-ფაქტორთა შორის დადგენილია: ჭარბი წონა – 21,5%-ში, აჰ – 15,3%, თამბაქოს წევა – 53,3%-ში, მემკვიდრული დატვირთულობა – 63%-ში.

დამტკიცებულია ქართველ ებრაელთა შორის მკვეთრად გამოსატული მემკვიდრული დატვირთულობის არსებობა ბიშ-ის, აჰ-ის და თავის ტვინის სისხლძაღვთა ინსულტის მხრივ. ანალიზის საფუძველზე დამტკიცებულია ბიშ-ის გართულებათა ოჯახური კონცენტრაცია.

საკვანძო სიტყვები: გულის იშემიური დაავადება, ებრაული პოპულაცია, მემკვიდრული დატვირთულობა

მედიკო-სოციალური თვალსაზრისით შაქრიანი დიაბეტი (შდ) და გულის იშემიური დაავადება (ბიშ) ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პრობლემაა მსოფლიოში. ეჭვს არ იწვევს, რომ ბიშ-ის ფართო გავრცელება დაკავშირებულია უკანასკნელ ათწლეულში მთელ მსოფლიოში მიმდინარე სოციალურ-ეკონომიკურ ძვრებთან, ცხოვრების წესისა და ტემპის ცვლილებებთან.

ბიშ-ის პათოგენეზში ბევრია სადავო საკითხი, რომელიც შესწავლას მოითხოვს. სხვადასხვა პოპულაციისთვის დამახასიათებელი საერთო პირობების გვერდით, რომლებიც ხელს უწყობენ შდ-სა და ბიშ-ის წარმოშობა-განვითარებას, არსებობს მთელი რიგი თავისებურებებისა, რომლებიც განისაზღვრება კლიმატო-გეოგრაფიული ფაქტორებით და სპეციფიკურია

სხვადასხვა გეოგრაფიულ ზონაში მცხოვრები მოსახლეობისთვის [1]. აქედან გამომდინარე, განსაკუთრებით აქტუალური ხდება ბიძ-ის და მისი გამომწვევი რისკ-ფაქტორების გაგრძელების სიხშირის შესწავლა ებრაულ პოპულაციაში, მით უმეტეს, რომ მსგავსი კვლევა საქართველოში მცხოვრებ ამ პოპულაციაში ჯერ არ ჩატარებულა.

როგორც ისტორიული წყაროები მიუთითებს, ებრაელები საქართველოში 26 საუკუნეა სახლობენ და მათ ქართველ ებრაელებს უწოდებენ. ქართველი ებრაელების ქორწინებები, რელიგიური და სხვა ფაქტორების გათვალისწინებით, მხოლოდ ამ თემის წარმომადგენლებს შორის წარმოებდა და წარმოებს. ქართველ ებრაელთა თემი პრაქტიკულად დახურულ თემს წარმოადგენს, რის გამოც აპრიორულად უნდა ვივარაუდოთ, რომ ფაქტობრივად საქმე უნდა გექონდეს ნათესაურ ქორწინებებთან და შესაძლოა გამოვლენილი იქნეს ბევრი მემკვიდრული დაავადების ნიშნები.

ოჯახის მემკვიდრული ფონის შეფასება ხელს შეუწყობს ადრეულ დიაგნოსტიკას, პროგნოზის დადგენას და, საბოლოო ჯამში, ოპტიმალური და ადეკვატური პროფილაქტიკური ღონისძიებების ჩატარებას მაღალი რისკის პირთა ჯგუფში.

გულის იშემიური დაავადების გამოკვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ბიძ-ით დაავადებული იყო გამოკვლეულთა 18,6%. მათ შორის მიოკარდიუმის ინფარქტით 1,8%, დაძაბვის სტენოკარდიით 16,8%.

ასაკობრივი ჯგუფების შედარებამ ცხადყო ბიძ-ის სიხშირის მატება ასაკთან ერთად.

ქართველ ებრაელთა პოპულაციის რისკ-ფაქტორების გამოკვლევის შედეგები მოცემულია 1 ცხრილში.

ცხრილი 1

**ბიძ-ის რისკ-ფაქტორების გაგრძელება პოპულაციაში**

ასაკი	N	აპ		მაპ		ჰპ		თპ		ჰლ		აღკოპოლი	
		აბს.	%	აბს.	%	აბს.	%	აბს.	%	აბს.	%	აბს.	%
30-39	442	27	6,1	23	5,2	66	14,9	242	54,8	87	19,7	225	50,9
40-49	889	116	13,0	77	8,7	238	26,8	585	65,8	193	21,7	390	43,9
50-59	720	119	16,5	71	9,9	204	28,3	502	69,7	171	23,8	308	42,8
60-69	357	73	20,5	63	17,6	41	11,5	147	41,2	185	51,9	75	21,0
70 და მეტი	278	75	27,0	40	14,4	30	10,8	107	38,5	171	61,5	28	10,1
სულ	2686	410	15,3	274	10,2	578	21,5	1431	53,3	807	30,1	1026	38,2

აპ - არტერიული ჰიპერტენზია; მაპ - მიახლოებული აპ; ჰპ - ჭარბი წონა; თპ - თამბაქოს წევა; ჰლ - ჰიპოდინამია.

განსაკუთრებით საინტერესოა მონაცემები ბიძ-ით დაავადებულებში, რომელიც მოცემულია 2 ცხრილში.

მიოკარდიუმის ინფარქტის შემთხვევაში არტერიული ჰიპერტონია იყო-81,4%, დაძაბვის სტენოკარდიის შემთხვევაში-72,3%, ჭარბი წონა, შესაბამისად, - 65,1% - 47%, თამბაქოს მოხმარება-74,4% - 52,5%, ჰიპოდინამია - 76,7% - 69,3%, აღკოპოლის მოხმარება- 48,8% - 35,6%.

ცხრილი 2

აპ და სხვა რისკ-ფაქტორების სიხშირე ბიძის მქონე პირებში

ბიძის ფორმები	აპ		მპპ		პყ		თყ		კდ		აღკომლი	
	აბს.	%	აბს.	%	აბს.	%	აბს.	%	აბს.	%	აბს.	%
მიოკარდიუმის ინფარქტი n = 43	35	81,4	8	18,6	28	65,1	32	74,4	33	76,7	21	48,8
დაბავის სტენოკარდია n = 404	292	72,3	98	24,3	190	47,0	212	52,5	280	69,3	144	35,6

შემოკლებები, როგორც ცხრილ 1-ში.

აღინიშნება თითქმის ყველა რისკ-ფაქტორის თანხვედრა მიოკარდიუმის ინფარქტის და დაბავის სტენოკარდიის მქონე ავადმყოფებში.

დატვირთული მემკვიდრეობა ბიძის განვითარების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორია, რაშიც ქართველ ებრაელთა ოჯახების გენეალოგიურმა ანალიზმა კიდევ ერთხელ დაგვარწმუნა.

გენეალოგიური ანალიზის შედეგად ბიძის მაღალი სიხშირე აღმოჩნდა ბიძით დაავადებულთა მამებში - 40,6% და აპ-ის - დედებში - 38,8%. მაღალია აგრეთვე თავის ტვინის ინსულტის (თბი) შემთხვევები, როგორც მამებში, ასევე დედებში - შესაბამისად, 14,1% და 18,9%. შდ ჭარბობს დედებში - 13,7% (მამებში - 8,7%). სიბსებში ამ დაავადებათა გამოვლინება გაცილებით დაბალია: ბიძი - 2,2%, აპ - 3,8%, შდ - 0,4%.

აპ-ით დაავადებულთა ჯგუფში მემკვიდრული ფაქტორი მკვეთრად გამოხატული. დაავადებულთა მამების თითქმის მესამედს, - 31,0%-ს, აღმოაჩნდა ბიძ, ხოლო დედების 40,6%-ს აღმოაჩნდა აპ. აღსანიშნავია, რომ დაავადებულთა 20-29 წ. ასაკობრივ ჯგუფში აპ-ით იყო დაავადებული დედების 88,9%. თბი-ით დაავადების შემთხვევებიც საკმაოდ მაღალია: დედებში - 19,5%, მამებში - 16,7%. შდ-ს შემთხვევათა სიხშირე კი დედებში 3-ჯერ მეტია, ვიდრე მამებში (შესაბამისად 9,6% და 3,2%).

ჭარბი წონის მქონე პირებში ბიძით და აპ-ით დაავადების მაჩვენებლები საგრძნობლად მაღალია ჯანმრთელებთან შედარებით. მაგალითად, ბიძ ჭარბწონიანი ავადმყოფების მამებში - 23,6%-ს შეადგენს, ხოლო ჯანმრთელებში ეს მაჩვენებელი - 9,8%, ჭარბწონიან დედებშიც ბიძ 2-ჯერ მეტია ჯანმრთელებთან შედარებით (შესაბამისად - 10,7% და 5%).

შესწავლილ პოპულაციაში გამოკითხვის შედეგად მოპოვებულ იქნა ინფორმაცია 1716 გარდაცვლილი პირის შესახებ, კერძოდ ინფორმაცია

ბიშ-ით და აპ-ით დაავადებულთა და ჯანმრთელთა მშობლების სიკვდილის მიზეზების შესახებ.

არტერიული ჰიპერტონიით ავად იყო 410 პირი. მათი 820 მშობლიდან გარდაცვლილია 221 – 147 მამა და 74 დედა. ე.წ. “გულით” გარდაიცვალა 33 მამა და 18 დედა – სულ 46,8%; ოტბ-ით 41 მამა და 20 დედა – სულ 54,9%. სხვა შემთხვევაში სიკვდილის მიზეზები უცნობია.

ზემოაღნიშნული მონაცემების ანალიზის შედეგად შეიძლება დავასკვნათ, რომ ქართველ ებრაელთა ოჯახებში აპ-ითა და ბიშ-ით დაავადებულთა მშობლების სიკვდილის მიზეზთა შორის მამების შემთხვევაში პრევალირებს ე.წ. “გულით” გარდაცვალების მიზეზი და დედების შემთხვევაში – ოტბ-ით. ამასთანავე აღინიშნება მკვეთრად გამოხატული დამძიმებული მემკვიდრეობა ბიშ-ის, ოტბ-ის და აპ-ს მიმართ.

### ლიტერატურა

1. *Бадмаиш Ю.Ч., Бурдуковская Н.Л., Золотарева Л.Ф., Викулов В.Г.* В кн.: Эпидемиология ишемической болезни сердца и атеросклероза в различных регионах СССР, (Кооперативное исследование) Таллинн, 1989, 10.
2. *Балахметова С.А., Жалархинова З.С.* В кн.: Эпидемиология ишемической болезни сердца и атеросклероза в различных регионах СССР. (Кооперативное исследование) Таллинн, 1989, 13.
3. *Буганов А.А., Макаренко Л.М., Абдрашидова И.К.* В кн.: Проблемы артериальной гипертонии. Тбилиси, 1986, 111-115.
4. *Волков В.А.* В кн.: Эпидемиология ишемической болезни сердца и атеросклероза в различных регионах СССР (кооперативное исследование). Таллинн. 1989, 27.
5. *Глазунов И.С., Грабаускас В.И., Чазова Л.В.* В кн.: Современные проблемы кардиологии. 1977, 1, 82-85.

## РАПРОСТРАНЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ЕВРЕЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ Г. ТБИЛИСИ

*М. Ефремашвили*

Национальный центр терапии, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

В результате эпидемиологического исследования популяции грузинских евреев выявилась высокая частота ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертонии (АГ). В результате обследования 2686 лиц из 900 семей 18,5% были больны ИБС, инфарктом миокарда-1,6%, стенокардией напряжения-14,9%. Генетическая предрасположенность к ИБС доказана развитием болезни в раннем возрасте среди родственников I степени, больных ИБС. Эпидемиологическое исследование артериального давления убеждает в возрастном характере развития болезни среди пробандов и sibсов. При изучении риск-факторов ИБС установлено существование избыточного веса в 21,5%, АГ – в

15,3%, курения – в 53,3%, наследственной отягощенности – в 63%. При генеалогическом анализе популяции грузинских евреев, ярко выражена отягощенная наследственность по ИБС, АГ, инсульту мозговых сосудов. В результате анализа доказана семейная концентрация осложнений ИБС. Среди причин смерти 38,2% от ИБС, 23%- от нарушений мозгового кровообращения.

## **SPREAD OF ISCHEMIS DISEASE OF THE HEART IN JEWISH POPULATION OF TBILISI**

*M. Efreashvili*

National Center of Therapy, Tbilisi

### **SUMMARY**

As a result of observation of population of Georgian Jews the high incidence of ischemia and hypertension was detected. It was shown that out of 2286 persons from 900 family 18.5% suffer ischemia, 1.6%- cardiac infarction, 14.9% – stenocardia. Genetic predisposition to ischemia was proved by development of disease in early years among the closest relatives suffering ischemia. Epidemiological observation of arterial pressure convinced of age-specific development of disease among probands and siblings. When studying the risk-factors of ischemia it was proved existence of extra weight -21.5%, hypertension -15.3%, smoking 53.3%, heritable aggravation – 63%. As a result of genealogical observation of population of Georgian Jews pronounced ischemia, hypertension, cerebral strokes are found. The family concentration of ischemia complication has been proven. The reasons of death are followings: 38.2% from ischemia, 23% – damage to cerebral blood circulation.

## ანტიოქსიდანტური და ლიზოსომური ფერამენტების აქტივობა გულის უპკარისობის დროს

ნ. ვარაზანაშვილი

საქართველოს ჯანდაცვის და სოციალური უზრუნველყოფის სამინისტროს სამედიცინო ბიოფიზიკისა და ახალი ბიოსამედიცინო ტექნოლოგიების დანერგვის რესპუბლიკური ცენტრი, თბილისი

მიღებულია 23.04.2002

ძალღებზე ჩატარებული ცდებით, გვირგვინოვანი არტერიის 2-საათიანი ოკლუზიის პირობებში, დადგინდა, რომ გულის უკმარისობის მქონე (პათოლოგიური) ცხოველების მიოკარდიუმსა და სისხლში ანტიოქსიდანტური სისტემის ფერმენტების (სუპეროქსიდდისმუტაზა, კატალაზა) აქტიურობა იხვევ, როგორც სისხლის მაჩვენებლები, დაქვეითებულია საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით. სისხლისა და მიოკარდიუმის რობონუკლეაზის და კატეფსინ-D-ს აქტიურობა შემოწმებულია ტრადიციული თერაპიის ფონზე, გვირგვინოვანი არტერიის ოკლუზიის შემდეგ, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით. განხილულია კატაბოლური პროცესების გარკვეული როლი გულის უკმარისობის განვითარებაში.

საკვანძო სიტყვები: სუპეროქსიდდისმუტაზა, კატალაზა, რობონუკლეაზა, კატეფსინი D, მიოკარდიუმი, იშემია, ოკლუზია

მიოკარდიალური იშემია შეიძლება განვითარდეს სხვადასხვა მიზეზით, რომელიც თავის მხრივ უჯრედულ დონეზე იწვევს უფრო მძიმე ცვლილებებს; ამიტომ აუცილებელია იშემიური პროცესების დამახასიათებელი უჯრედული და მიოკარდიალური მახასიათებლების შესწავლა.

გულის უკმარისობის განვითარებისას პირველ რიგში ირღვევა უჯრედის მემბრანების ნორმალური ფუნქციონირება, ირღვევა მათი განვლადობა, ისინი კარგავენ ბარიერის ფუნქციას [11, 9]; ცვლილებებს განიცდიან, ასევე, მემბრანული ლიპიდები, მათში აღიძვრება თავისუფალადიკალური ჯანგვითი რეაქციები. მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარებასა და ჩამოყალიბებაში დიდ როლს ასრულებს თავისუფალი რადიკალები. უჯრედში უმნიშვნელო რაოდენობით ზეუპკარული პროდუქტების დაგროვება უკვე იწვევს  $Ca^{2+}$ -ის ტრანსპორტის ინჰიბირებას, ხოლო სარკოპლაზმაში დაგროვილი კალციუმის იონები თავად შეიძლება გახდეს კარდიომიოციტის და-



ზიანების მიზეზი. თავისუფალი რადიკალების წინააღმდეგ უჯრედში არსებობს რთული ფერმენტული სისტემა, რომელიც უზრუნველყოფს უჯრედში მიმდინარე პროცესების რეგულირებას; კერძოდ, ანტირადიკალებს ქანგბადისა და სხვა რადიკალების აქტიურ ფორმებს – სუპეროქსიდისმუტაზის (ს(ო)ლ) დახმარებით, რომელიც იწვევს აქტიური რადიკალის დისმუტაციას წყალბადის ზეჟანგის წარმოქმნით, რომელიც შემდგომ კატალაზით ლიკვირდება, ე.ი. ს(ო)ლ-ი უჯრედში ასრულებს დამცავ ფუნქციას [10].

ჩვენს მიზანს შეადგენდა ძაღლის გულის აორტის ორსაათიანი ოკლუზიის დროს შეგვესწავლა საკონტროლო და პათოლოგიურ ცხოველთა ჯგუფებში ანტიოქსიდანტური სისტემის ფერმენტების – ს(ო)ლ-ის, კატალაზას და ასევე ლიზოსომური ფერმენტების რნმ-აზასა და კატეფსინ-D აქტივობა, და მათზე ტრადიციული თერაპიით მკურნალობის გავლენა.

### მასალა და მეთოდები

ექსპერიმენტები ჩატარდა უჯიშო მამრ ძაღლებზე წონით 15-18 კგ. გვირგვინოვანი არტერიის გადაკეანძას ვახდენდით ნ.ქარსანოვის და თანაავტ. მეთოდით [12].

კატალაზას მიღებას ვახდენდით მ.კოროლიუკის (1988 წ.) მიხედვით [4].

ს(ო)ლ-ის აქტიურობის განსაზღვრას ვახდენდით ვ.მხითარაიანის და თანაავტ. (1978 წ.) მიხედვით [6].

ლიზოსომური ფერმენტების აქტიურობას – კერძოდ, კატეფსინ-D-ის ვსაზღვრავდით აბარტის (1970 წ.) მიხედვით [8].

რნმ-აზულ აქტიურობას ვსაზღვრავდით ტ.ონიშის (1970 წ.) მიხედვით [9].

ექსპერიმენტის პროცესში კორონარული არტერიის გადაკეანძისთანავე და მისი გადაკეანძიდან 2, 15, 60, და 120 წთ-ის შემდეგ, ხდებოდა მკვდარ გულშიდა ჰემოდინამიკური მაჩვენებლების რეგისტრირება და შესაბამისად სისხლის სინჯების აღება; პარალელურად ხდებოდა ცრუ-ოპერაციები ნარკოზის ქვეშ ვიღებდით გულს და ვახდენდით ნიმუშების აღებას.

გვირგვინოვანი არტერიის გადაკეანძიდან 15 წთ-ის შემდეგ ნარკოზის ქვეშ, ხელოვნური სუნთქვის პირობებში, საცდელ ცხოველებში შევყავდა 0,2 მლ ატენოლოლის და 0,5 მლ ნიტროგლიცერინის ნარევი 150 მლ ფიზიოლოგიურ სსნარში.

მიღებული შედეგები დამუშავდა სტატისტიკურად [5].

### მიღებული შედეგები და მათი განხილვა

ძაღლებს, რომლებსაც უკეთებოდათ ცრუ-ოპერაცია 120 წთ-ის განმავლობაში მკვ-ზე არ აღენიშნებოდათ იშემიისა და მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის ნიშნები. საცდელ ცხოველებში კი, კარდიალური აორტის ოკლუზიის (პა(ო)) გამოწვევიდან 15 წთ-ის შემდეგ, უკვე აღინიშნებოდა იშემიისა და მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის ნიშნები, რომლებიც 120 წთ-ის შემდეგ მეტი სიმკვრივით გაშიხატებოდნენ; მკვ და გულშიდა ჰემოდინამიკის მაჩვენებლები მოცემულია ნ. ქარსანოვისა და თანაავტ. შრომებში [2, 12].

ანტიოქსიდანტური სისტემის ფერმენტების, კერძოდ კატალაზის და ს(ო)ლ-ის აქტივობები ექსპერიმენტული ცხოველების სისხლსა და მიოკარდიუმში მოცემულია ცხრილში. როგორც გამოკვლევებმა გვჩვენა, პათოლოგიური ჯგუფის ცხოველების სისხლში, რომელთაც ჩაუტარდათ მკურნალობა ტრადიციული თერაპიით I და II სინჯებისთვის, კატალაზას აქტივობა მცირედ განსხვავდება ერთმანეთისგან ორივე ჯგუფის ცხოველებისთვის; სისხლის III სინჯი პათოლოგიური ცხოველების ჯგუფში შეესაბამება 15 წთ. ოკლუზიას, რომლის დროს კატალაზური აქტივობა მომატებულია 28%-ით, IV სინჯისათვის იგი უბრუნდება საწყის მდგომარეობას, ხოლო ბოლო სინჯში 70%-ით მომატებული აქტივობა საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით, უკვე მეტყველებს მკურნალობის დადებით შედეგზე.

მარჯვენა პარკუჭის მიოკარდიუმში, ე.ი. არაიშემიურ ზონაში, კატალაზას აქტივობა ტრადიციული თერაპიით ნამკურნალებ პათოლოგიური ჯგუფის ცხოველებში უფრო მაღალია, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში, ხოლო იშემიურ ზონაში და მარცხენა პარკუჭში ეს მანევრებული სარწმუნოდაა მომატებული, საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით (37,4 და 37,1%, შესაბამისად).

ს(ო)ლ-ის აქტივობა საკონტროლო ჯგუფის ცხოველების სისხლში გაცილებით მაღალია, ვიდრე ორსაათიანი ოკლუზიის მქონე ცხოველების სისხლში, რომელთაც ჩაუტარდათ მკურნალობა ტრადიციული თერაპიით. პათოლოგიის განვითარებისთანავე (15 წთ-ის შემდეგ) ს(ო)ლ-ის აქტივობა სარწმუნოდ არის შემცირებული საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (იხ. ცხრილი), ხოლო მკურნალობის დაწყებიდან ხდება ს(ო)ლ-ის აქტივობის მომატება. ლიტერატურის მონაცემებით ცნობილია, რომ იშემიის განვითარებისთანავე ს(ო)ლ-ის აქტივობა მიოკარდიუმში მცირდება [3], რითიც აქტიურდება კარდიომიოციტში მიმდინარე თავისუფალრადიკალური პროცესები [1], როდესაც ხდება ტრადიციული თერაპიით მკურნალობა, როგორც იშემიის ზონაში, ასევე მარცხენა და მარჯვენა პარკუჭებში ამ ჯგუფის ცხოველების მიოკარდიუმში ს(ო)ლ-ის აქტივობა აჭარბებს საკონტროლო ჯგუფის ცხოველების კარდიომიოციტის აქტივობას (იხ. ცხრილი).

რაც შეეხება ლიზოსომური ფერმენტებს, აქ ცოტა განსხვავებული მდგომარეობაა – რიბონუკლეაზური აქტივობა საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით მატულობს ტრადიციული თერაპიით მკურნალობის პროცესში, როგორც სისხლში, ისე მარჯვენა და მარცხენა პარკუჭებში.

ორივე ჯგუფის ცხოველებისთვის კატეფსინ-D-ს აქტივობა ერთნაირია, როგორც სისხლში, ისე მიოკარდიუმში, როგორც მარჯვენა, ისე მარცხენა პარკუჭებში.

ამრიგად, როგორც ლიტერატურის მონაცემები, ასევე ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები ადასტურებს იშემიის დროს ანტიოქსიდანტური სისტემის ფერმენტების აქტივობის დაქვეითებას, მაშინ როდესაც პირველ რიგში ეცემა ს(ო)ლ-ის აქტივობა, რაც ჩვენს შემთხვევაში ნაწილობრივ სწორდება ტრადიციული თერაპიით მკურნალობის გამო.

ცნობილია, რომ ლიზოსომური ფერმენტების, კერძოდ კატეფსინების აქტივობის მაღალი დონე რჩება ხანგრძლივი დროის მანძილზე, მკურნალობის დამთავრების შემდგომაც [13].

ანტიოქსიდანტური და ლიზოსომური ფერმენტების აქტივობა  
 ძაღლის სისხლსა და მიოკარდიუმში საკონტროლო ჯგუფის  
 და ორსათიანი ტა(ო)-ს მქონე ცხოველებში, რომელთაც ჩაუტარდათ  
 ტრადიციული თერაპია (β-ბლოკატორები, ნიტრატები)

ჯგუფი	ნიმუში	კატალაზა, მოლ/კტლ	სუპეროქსიდ- დისმუტაზა, ერთ/მლ	რიბონუკლეოზა მმოლ/ლ	კატეჟინი D, მმოლ/ლ	
კონტროლი n = 6	სისხლი	I	7,37 ± 1,81	2,27 ± 0,03	3,47 ± 0,57	27,00 ± 0,58
		II	5,15 ± 0,15	2,75 ± 0,05	3,30 ± 0,61	26,70 ± 0,54
		III	5,17 ± 1,35	3,03 ± 0,12	-	-
	მიოკარ- დიუმი	მრჯე პარ.	7,47 ± 2,53	5,23 ± 1,37	3,40 ± 0,60	25,33 ± 1,90
		მრჯუ პარ.	7,67 ± 0,75	4,00 ± 0,70	3,20 ± 0,66	29,50 ± 2,60
ორსათიანი ტა(ო) მკურნა- ლობა ტრადი- ციული თერა- პიით	სისხლი	I	6,84 ± 1,45	0,74 ± 0,09***	4,66 ± 0,05**	28,52 ± 1,62
		II	6,88 ± 2,12	0,89 ± 0,40**	-	-
		III	8,82 ± 1,53	0,56 ± 0,15***	-	-
		IV	6,96 ± 2,12	1,16 ± 0,36**	-	-
		V	8,78 ± 1,71	1,07 ± 0,40*	4,72 ± 0,06*	22,44 ± 3,56
	მიოკარ- დიუმი	მრჯუ პარ.	8,26 ± 2,27	5,28 ± 1,69	4,60 ± 0,05**	22,48 ± 3,57
		მრჯე პარ.	10,54 ± 0,45 *	5,70 ± 0,90	4,64 ± 0,05**	23,28 ± 3,12
		იშემიის ზონა	10,40 ± 0,53*	6,28 ± 0,80	4,62 ± 0,05**	26,44 ± 2,44

შენიშვნა: I, II, III, IV და V სინჯის აღების ვადები მითითებულია ტექსტში,  
 \* - P < 0,02; \*\* - P < 0,05; \*\*\* - P < 0,001.

ამრიგად, ლიზოსომური და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტიურობის შე-  
 სწავლას არანაკლები ყურადღება უნდა მიექცეს გულის ნაკლოვანების ჩამოყა-  
 ლიბების პროცესში, რათა კატაბოლური პროცესებით გამოწვეული დესტრუქციუ-  
 ლი ცვლილებები დროზე იქნას შეჩერებული სათანადო თერაპიის ჩატარებით [14].

## ლიტერატურა

1. Гусев В.А., Брусов О.С., Понченко Л.Ф. Вопросы мед. химии, 1980, 3, 291-301.
2. Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Татулашвили Д.Р. и др. Вопр. биол. мед. и фармак. хим., 1999, 2, 36-40.
3. Конохова С.Г., Дубикайтов А.Д., Шабуневич Л.В. и др. Бюл. эксп. биол. и мед., 1989, 5, VII, 557-559.
4. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова В.Е. и др. Лаб. дел., 1988, 1, 16-18.
5. Матвейков Г. Вопросы ревматологии, 1981, 4, 22-25.
6. Мхитарян В.Т., Бадалян Г.Е. Ж. экспер. и клин. мед., VIII, 1978, 6, 7-11.
7. Сукоян Г.В., Андриадзе Н.А., Варзанишвили Н.А. и др. Вопр. биол. мед. и фармак. хим., 2001, 2, 34-40.
8. Barrett A.J. J. Biochem, 1970 117, 601-604.
9. Hines J.L., Ogunro E.A., Ferguson A.G. et al. Mol. Cel. Cardiol., 1982, 14, 91-97.
10. Lake J. Sci. Amer., 1981, 245, 87-97.
11. Matsuda H.S., Misaka F. J. Biochem., 1974, 76, 639-640.
12. Karsanov N., Pirtskhalaishvili M., Semerirova V. et al. Basic. Res. Cardiol., 1986, 81, 199-212.
13. Maseri A. Medicographia, 1996, 18, 13-14.
14. Onishi T. J. Biochem., 1970, 67, 574-585.

## АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ И ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Н. Варазанашвили*

Республиканский Научно-исследовательский Центр медицинской биофизики и внедрения новых биомедицинских технологий, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

Исследования проведены на собаках с 2-часовой окклюзией венечной артерии. Обнаружено, что в патологической группе животных (с сердечной недостаточностью) активность ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза, каталаза) так же, как и показатели крови, понижены по сравнению с контрольной группой.

Проведена оценка активности рибонуклеазы и катепсин-Д как в крови, так и в миокарде, на фоне традиционной терапии, после 2-часовой окклюзии венечной артерии, по сравнению с контрольной группой животных. Обсуждается определенная роль катаболических процессов в развитии сердечной недостаточности.

## ACTIVITY OF THE ANTIOXIDANT AND LYSOSOMAL ENZYMES IN THE CARDIAC INSUFFICIENCY

*N. Varazanashvili*

Republic Research Center of Medical Biophysics and Implementation of Novel Biomedical Technologies, Tbilisi

### SUMMARY

In a course of development of the cardiac insufficiency, activity of the antioxidant system's enzymes – superoxide dismutase (SOD) and catalase and catabolic enzymes (ribonuclease, cathepsin-D) have been investigated in pathologic and control dogs' myocardium and blood, following the two-hour occlusion of the coronary artery.

It was found that in the blood and myocardium of the pathologic group of animals, activity of the antioxidant system enzymes (SOD, catalase), as well as the blood indices, is decreased as compared to the control group of animals.

The ribonuclease- and cathepsin-D activities, on the background of traditional therapy, are evaluated in both the blood and the myocardium following the two-hour occlusion of the coronary artery, as compared to the control group. A certain role of catabolic processes in development of the cardiac insufficiency is discussed.

Traditional means of treatment ( $\beta$ -blockators, nitrates) partially recover activity of the enzymes.

## МОДИФИКАЦИЯ ТРАНСПОРТНЫХ СВОЙСТВ ПЛАЗМАЛЕММЫ КЛЕТОК *NITELLA* ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТОЙ И ЕЕ АНАЛОГАМИ

*В.М. Юрин, \* Д.А. Ониани, Х.З. Мебония, Г.Л. Ермоленко, \**  
*А.П. Кудряшов, \* Т.К. Каладзе, Т.И. Ониани*

Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили; \* Бело-  
русский государственный университет, Минск

Принято 17.04.2000

Учитывая важную регуляторную роль ГАМК в животных клетках, мы пред-  
приняли попытку детализировать первичные эффекты ГАМК, уделив внимание ее  
аналогам. Нами исследовалось влияние ГАМК и ее аналогов на биоэлектрическую  
реакцию клеток *Nitella* и нетто-потоков в суспензии эритроцитов. В качестве  
экспериментального материала использовались клетки *Nitella flexilis* и эритроциты.  
Эксперименты проводились в ИПВ и в среде при отсутствии кальция (ИПВ –  $\text{CaCl}_2$ ).  
ГАМК и ее аналоги оказывали заметное влияние на биоэлектрическую реакцию  
клеток *Nitella*. Замена группы  $\text{CH}_2$  (ГАМК) на  $(\text{CH}_3)_3$  (милдронат) привела к потере  
активности последнего. Также не отмечалось сдвигов при действии квациклина. При  
обработке клеток эритроцитов милдронатом и квациклином испытанные соединения  
влияли на активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -помпы. Известно, что на плазмалемме клеток *N. flexilis*  
 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -помпа работает либо в режиме стехиометрии 1:1, либо, за исключением галофитов,  
находится в инактивированном состоянии; эти обстоятельства и объясняют отсутствие  
действия милдроната и аналогов на электрофизиологические характеристики.

**Ключевые слова:** ГАМК, водоросли,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -насос, электрофизиология

Наряду с другими биогенными аминами (катехоламины, серотонин, гистамин),  
гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) также идентифицирована в растениях.  
Однако, если по выяснению функциональной роли в растениях имеется опре-  
деленное количество работ (см. например [1]), то исследования, касающиеся  
установления участия ГАМК в физиологических процессах, практически  
отсутствуют; исключение составляют наши исследования, опубликованные в  
работах [2, 3]. Учитывая важную регуляторную роль ГАМК в животных клетках,  
мы предприняли дальнейшую попытку детализировать первичные мембранные  
эффекты ГАМК, уделив особое внимание ее аналогам.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве экспериментального материала использовались клетки *Nitella flexilis* и эритроциты. Получение, подготовка объектов к экспериментам, регистрация электрофизиологических характеристик и нетто-потоков в суспензии клеток подробно описаны в работах [4, 5].

Известно, что характер биоэлектрической реакции клеток весьма сильно зависит от присутствия в среде и клеточной стенке ионов кальция [6]. В этой связи эксперименты проводились как в искусственной прудовой воде (ИПВ), так и в среде при отсутствии кальция (ИПВ- $\text{CaCl}_2$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как было нами отмечено ранее [2, 3], из испытанных соединений (ГАМК, ГФГАМК,  $\beta$ -аланин) наиболее интересное действие на селективность плазмалеммы оказывала гамма-фенил-гамма-аминомасляная кислота (отношение коэффициентов проницаемости ионов натрия к калию было равно 1);  $\beta$ -аланин занимал промежуточное положение.

Весьма неожиданные результаты получены нами в опытах с милдронатом: замена группы  $\text{CH}_2$  (ГАМК) на  $\text{CH}_3$  (милдронат) привела к потере активности последнего, а именно, не отмечалось достоверных сдвигов электрических характеристик мембраны как в растворах ИПВ, так и в ИПВ- $\text{CaCl}_2$ . Подобный эффект наблюдался и при действии другого аналога – квациклина (Табл. 1).

Таблица 1

Влияние некоторых биогенных препаратов  
на электрические характеристики мембраны клетки *N.flexilis*

Препарат	Концентрация, М	ИПВ		ИПВ- $\text{CaCl}_2$	
		$\psi$ , мВ	$\mathcal{R}$ , кОм·см <sup>2</sup>	$\psi$ , мВ	$\mathcal{R}$ , кОм·см <sup>2</sup>
Контроль	-	-162 ± 1	56,1 ± 1,1	-161 ± 2	43,3 ± 0,1
Милдронат	10 <sup>-4</sup>	-161 ± 1	55,0 ± 1,1	-161 ± 1	41,6 ± 1,1
	10 <sup>-3</sup>	-159 ± 3	55,0 ± 1,1	-161 ± 1	41,6 ± 1,1
	10 <sup>-2</sup>	-154 ± 3	52,5 ± 2,1	-160 ± 1	42,6 ± 1,1
	10 <sup>-2</sup>	-	-	-160 ± 1	39,9 ± 2,4
Контроль	-	-149 ± 3	64,7 ± 3,1	-152 ± 2	58,7 ± 2,1
Квациклин	10 <sup>-4</sup>	-148 ± 2	64,5 ± 4,2	-153 ± 3	58,6 ± 3,0
	10 <sup>-3</sup>	-149 ± 3	65,7 ± 3,9	-154 ± 4	59,2 ± 2,7
	10 <sup>-2</sup>	-145 ± 2	58,5 ± 4,0	-145 ± 3	58,5 ± 1,5

Возникает вопрос, чем же можно объяснить отсутствие влияния милдроната и его аналогов на транспортные свойства плазмалеммы клеток *N.flexilis*? В литературе имеются данные о том, что милдронат действует на ионную проницаемость мембран, главным образом подавляя активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы животных клеток [7].

Для проверки и подтверждения возможного подавления  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -помпы милдронатом нами были проведены эксперименты на клетках форменных элементов крови – эритроцитах – весьма удобном экспериментальном объекте, на плазматической мембране которого присутствует АТФаза, откачивающая из клетки  $\text{Na}^+$  и накачивающая в нее калий, т.е. функционирует  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФаза [8].

На Рис. 1 представлены типичные кривые действия милдроната и строфангина – ингибитора  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -помпы – на нетто-потоки  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  в суспензии эритроцитов; аналогичные опыты были проведены с квациклином. Испытуемые препараты вызывали увеличение, по сравнению с контролем, выходящих потоков  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  через плазматическую мембрану эритроцитов.

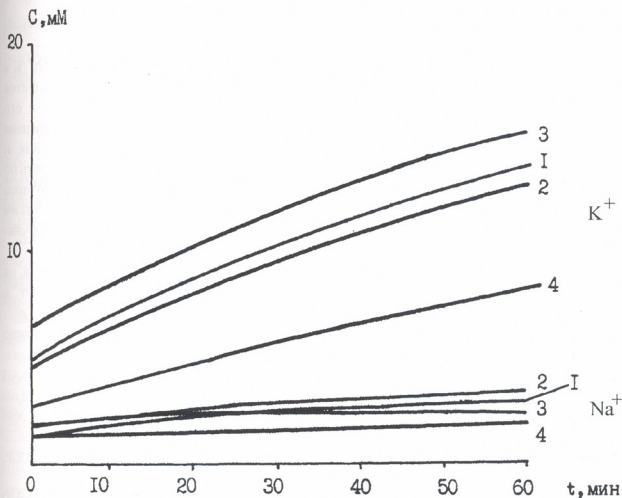


Рис. 1 Влияние различных препаратов на потоки ионов  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$  через мембрану эритроцитов: 1 – контроль; 2 – милдронат ( $10^{-3}$  М), 3 – строфантин ( $10^{-5}$  М), 4 – комбинация строфантин ( $10^{-5}$  М) + милдронат ( $10^{-3}$  М).

Используя выражение, приведенное в работе [4], и соответствующие численные процедуры получены оценки транспортных свойств мембраны эритроцитов (Табл. 2).

При обработке клеток эритроцитов милдронатом и квациклином в концентрациях  $10^{-4}$ - $10^{-3}$  М проницаемость к ионам  $\text{K}^+$  практически не меняется; и в значительной мере испытанные соединения влияли на параметр  $q$ , характеризующий активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -помпы.

Таблица 2

**Оценочные значения параметров для мембран эритроцитов,  
обработанных милдронатом, квациклином и строфантином**

Препарат	Концентрация, М	$R_k \cdot 10^9$	$q \cdot 10^9$
Контроль	-	1,1	2,0
Милдронат	$10^{-4}$	1,3	26,0
	$10^{-3}$	1,4	17,0
Строфантин	$10^{-5}$	1,3	0
	$10^{-4}$	1,4	0
Милдронат + строфантин	$10^{-3}$	1,1	0
	$10^{-5}$		
Квациклин	$10^{-3}$	1,1	17,1

Выведенные соображения о действии препаратов главным образом на  $Na^+/K^+$ -помпу подтверждаются и в опытах со строфантином, который является эффективным ингибитором этой АТФазы. Поскольку следовало считаться с его непосредственным действием также на пассивные потоки ионов, были получены оценки параметра и в условиях присутствия в среде этого соединения. Как и следовало ожидать, произошло подавление  $Na^+/K^+$ -помпы ( $q = 0$ ); проницаемость по калию по-прежнему оказалась неизменной. Здесь следует отметить некоторое сходство реакции мембраны эритроцитов на милдронат и строфантин. Таким образом, действие милдроната и квациклина связано с ингибированием функционирования  $Na^+/K^+$ -АТФазы.

Как считает большинство авторов [9], у растений, за исключением галофитов, на плазмалемме клеток  $Na^+/K^+$ -АТФаза либо отсутствует, либо она работает в незлектрогенном режиме [10].

Следовательно, действие милдроната и квациклина на  $Na^+/K^+$ -помпу можно объяснить отсутствием их влияния на транспортно-барьерные свойства плазмалеммы растительных клеток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рощина В.В. В кн.: Ацетилхолин и биогенные амины. Пущино, ОНТИ ПНЦ АН СССР, 1991, 193 с.
2. Юрин В.М., Кудряшов А.П., Гусев В.В., Голубович В.П., Гончарик М.Н. ДАН БССР, 1976, 20, 758-759.
3. Юрин В.М., Иванченко В.М., Галактионов С.Г. Регуляция функций мембран растительных клеток. Минск, "Наука и техника", 1979, 200 с.
4. Oniani J., Yurin V., Okropiridze I., Kozlovskaya L. Proc. Georg. Acad. Sci., Biol. Ser., 1997, 23, 135-143.
5. Юрин В.М., Гончарик М.Н., Галактионов С.Г. Перенос ионов через мембраны растительных клеток. Минск, "Наука и техника", 1977, 160 с.
6. Hope A.B., Walker N.A. The physiology of giant algal cells. N.Y., Cambridge Univ. Press, 1975, 201 p.
7. Николайчик В.В. Дисс. докт. мед. наук, М., 1984.
8. Заводник И.Б. Автореф. дисс. докт. биол. наук, Минск, 1997, 35 с.



9. *Onpritov V.A., Pityugin S.C., Retivish V.G.* Биоэлектрогенез у высших растений. М., "Наука", 1991, 216 с.
10. *Macrobbe E.A.C.* Quart. Rev. Biophys., 1970, 3, 251-294.

## გამა-ამინობუტრიკის და მისი ანალოგების გავლენა NITELLA-ს უჯრედის პლასმალემის სატრანსპორტო თვისებებზე

ვ. იურინი,\* ვ. ონიანი, ხ. მებონია, გ. ერმოლენკო,\* ა. კუდრიაშოვი,\*  
 თ. კალაძე, თ. ონიანი

ა. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;  
 \* ბელორუსის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მინსკი

### რეზიუმე

ცხოველურ უჯრედებში გამა-ამინობუტრიკის (ბაჰმ) და მისი ანალოგების მარეგულირებელი როლის გათვალისწინებით, ჩვენ ვცადეთ გამოგვევლინა მათი მოქმედების პირველადი ეფექტები. გამოვიკვლიეთ ბაჰმ-ს და მისი ანალოგების გავლენა *Nitella*-ს უჯრედის ბიოელექტრულ რეაქციებზე და იონთა ნეტონაკადებზე ერთროციტების სუსპენზიაში.

ბაჰმ და მისი ანალოგები (გამა-ფენილ-ბაჰმ, β-ალანინი) შესამჩნევ გავლენას ახდენენ *Nitella*-ს უჯრედების ბიოელექტრულ რეაქციებზე.  $\text{CH}_2$ - (ბაჰმ) ჯგუფის შეცვლა ( $\text{CH}_3$ )-ით (მილდრონატი) იწვევდა მისი აქტიურობის მოსპობას. ცვლილებები არ აღინიშნა, აგრეთვე, კვაცოკლინის მოქმედებისას.

მილდრონატი და კვაცოკლინი დაჰუშავებულ ერთროციტულ უჯრედებში, აღნიშნული შენაერთები გავლენას ახდენენ  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ტუმბოს აქტიურობაზე.

ცნობილია, რომ *N. flexilis*-ის პლასმალემაზე  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ტუმბო მუშაობს ან სტექიომეტრიის 1:1 რეჟიმში, ან, მცენარეთა უმრავლესობაში პალოფიტების გამოკლებით, ინაქტივირებულ მდგომარეობაში იმყოფება. სწორედ ამით აიხსნება მილდრონატისა და მისი ანალოგების უმოქმედობა ელექტროფიზიოლოგიურ მახასიათებლებზე.

## INFLUENCE OF GAMMA-AMINOBUTIRIC ACID AND ITS ANALOGUES ON THE TRANSPORT FUNCTION OF PLASMALEMA IN *NITELLA* CELLS

V. Yurin,\* J. Oniani, Kh. Mebonia, G. Ermolenko, A. Kudiashev,\* T. Kaladze, T. Oniani

I. Javakhishvili Tbilisi State University;

\* Belorussian State University, Minsk

### SUMMARY

Knowing the regulating role of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) and its analogues in animals, we endeavored to show the primary affects of their action. We studied these actions on *Nitella* cells

bioelectric reaction and on ionic netto-flows in the erythrocyte suspension.

GABA and its analogues ( $\gamma$ -phenyl-GABA;  $\beta$ -alanin) have an obvious influence on *Nitella* cells bioelectric reactions. Substitution of  $\text{CH}_2$ -(GABA)-group by  $(\text{CH}_3)_3$  (mildronat) altered its ativity. No changes were found during the cvatsiklin acition.

The erythrocyte cells treated with mildronate and cvatsiklin have shown obvious influence of these compounds on the  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pump activity.

It is known that in *N.flexilis* plasmalema the  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pump works either in regime of stochiometry of 1:1 or, in plants except of halophytes, it stays inactive. This may explain an inactivity of mildronat and its analogues in electrophysiological indices.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЛЬГОТЕСТОВ ДЛЯ ОПЕРАТИВНОЙ ТОКСИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ СВОЙСТВ КСЕНОБИОТИКОВ

Т. К. Каладзе, Д. А. Ониани, А. П. Кудряшов\*, Е. П. Есебуа, Х. З. Мебониа,  
Т. И. Ониани, В. Г. Свириновская\*

Тбилисский Государственный Университет им. И. Джавахишвили;

\* Белорусский Государственный Университет, Минск

Принято 30.04.2002

В работе приведено описание приемов оценки токсико-генетических эффектов с использованием клеток водорослей *Chlorella vulgaris* и *Nitella flexilis*. На примере сочетанного действия фенола и формальдегида показана возможность и эффективность проведения подобного анализа. По результатам электроалгологического анализа предложена схема классификации ксенобиотиков по степени токсичности.

**Ключевые слова:** ксенобиотики, алгологический тест, водоросли, токсичность

Водоросли различных систематических групп широко используются в качестве тест-объекта для выявления негативного действия токсикантов. Одноклеточные водоросли, в частности хлорелла и хламидомонада, являются удобной моделью не только для определения общей токсичности, но и для исследований естественного и индуцированного мутагенеза при действии ксенобиотиков. Кинетика синтеза ДНК позволяет считать, что ее жизненный цикл соответствует хромосомному циклу других организмов. Однако у хлореллы происходит не удвоение, а многократное увеличение количества ДНК, которое в последующих митозах редуцируется до исходного количества на автоспору. Быстрота смены клеточных поколений у хлореллы позволяет в течение месяца получать 30–40 поколений и проследить мутационный процесс при одноразовом и хроническом действии эффектора [1, 2].

Особый интерес представляет изучение роста и развития клеток водорослей при культивировании на поверхности агаризованных сред. Этот метод позволяет изучать рост водорослей в виде изолированных колоний, учитывать влияние ксенобиотиков на отдельные характеристики роста и развития клеток [3].

Не менее информативным приемом оказывается электроалгологический метод, основанный на регистрации биоэлектрических показателей клеток водорослей [4].

В этой связи в настоящей работе представлены данные по использованию водорослей для оценки токсико-генетических эффектов ксенобиотиков.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве тест-объектов использовались клетки водорослей *Chlorella vulgaris*, штамм А и *Nitella flexilis*.

В качестве методической основы проведения эксперимента использовали подращивание хлореллы на поверхности агаризованных сред в присутствии токсикантов (опыт) и без них (контроль).

Для биотестирования отбирали 3-суточную физиологически-активную культуру на жидкой среде, отвитую из постоянно поддерживаемой лабораторной культуры. Плотность клеток в суспензии составляла  $10^6$  клеток на 1 мл. Подсчет клеток проводили в камере Горяева.

В контрольных пробах на поверхности агаризованных сред *Chlorella vulgaris*, штамм А образует микроколонии, состоящие из 16-32 равноценных клеток.

Для оценки токсико-генетических воздействий ксенобиотиков в качестве регистрируемых показателей (тест-реакций) определялись статистически достоверные появления числа неделящихся единичных клеток (24 ч выращивания), изменения числа автоспор, образованных одной материнской клеткой в процессе деления (24 ч). Генетический контроль осуществляется по статистически достоверному появлению микроколоний с необычным числом клеток (после 24 ч выращивания), а также по появлению колоний водорослей, измененных по морфологии, цвету и размерам (после 10 суток выращивания). Регистрацию роста и развития клеток водорослей осуществляли под контролем бинокулярного микроскопа.

Негативные биологические эффекты ксенобиотиков оценивались по биоэлектрической реакции клеток *Nitella flexilis* [4].

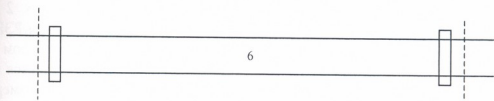
Суть метода состоит в следующем. Клетка препарируется и укладывается в камеру. Перед укладкой она слегка подсушивается фильтровальной бумагой и затем помещается в прорези между отсеками сухой камеры; торец, прилегающий к открытому фрагменту, должен располагаться на середине перегородки (Рис. 1).

Прорези замазываются вазелином для электрической изоляции каждого отсека камеры. Отсек 1 заполняется искусственной прудовой водой (ИПВ), отсек 4 – раствором КСl концентрации  $10^{-1}$  М, имитирующим внутриклеточное содержание; контакт осуществляется через открытый фрагмент соседней клетки. В изолированную делительную воронку заливается ИПВ, а в остальные – экспериментальные растворы (исследуемые водные экстракты или пробы воды различного разбавления).

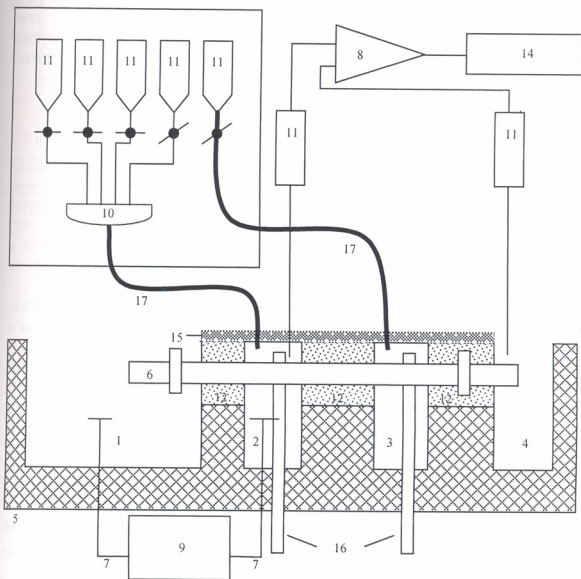
Через отсеки 2 и 3 пропускается экспериментальный раствор и искусственная прудовая вода, соответственно. Проток ИПВ через отсек 3 предотвращает утечку КСl по клеточной стенке из отсека 4 в отсек 2. Воронки с пробами воды и ИПВ соединены отсеками 2 и 3.

Выбор концентрации  $10^{-1}$  М/л КСl, имитирующей вакуолярное содержание  $K^+$ , обусловлен следующими обстоятельствами. С одной стороны, вклад других ионов вакуолярного сока в разность электрического потенциала (РЭП) клетки при высоких концентрациях  $K^+$ , как следует из опытов, незначителен. С другой стороны, кривая концентрационной зависимости РЭП клетки при концентрации  $K^+$  в вакуоли  $10^{-1}$  М и выше близка к насыщению, т. е. более высокие концентрации  $K^+$  в вакуолярном соке не

оказывают заметного влияния на РЭП клетки. Кроме того, повышение концентрации калия может приводить к нежелательным осмотическим повреждениям клетки.



a)



б)

Рис. 1. Схема подготовки (а), укладки тест-объекта и измерения электрических параметров (б): 1, 2, 3, 4, – отсеки камеры; 5 – камера; 6 – клетка; 7 – токовые электроды; 8 – электрометрический усилитель; 9 – стимулятор; блок подачи и смены растворов; 10 – смеситель, 11 – емкости для проб; 12 – вазелин; 13 – регистрирующие электроды (каломельные полуэлементы); 14 – самопишущий прибор; 15 – герметичная крышка; 16 – шланги для отвода жидкости; 17 – шланги для подачи раствора. Пунктиром показаны линии разреза.

Экспериментальная процедура регистрации осуществляется с использованием метода внеклеточного отведения, который позволяет проводить измерения как в стационарных, так и в полевых условиях. РЭП между клеткой и наружной средой регистрируется с помощью электродов 13, расположенных в отсеках 2 и 4, электрометрическим усилителем 8 (см. Рис. 1). Электрод для измерения РЭП ( $\Psi$ ) представляет собой каломельный полуэлемент, заполненный раствором KCl концентрации 3 М, контакт которого с раствором в камере осуществляется через асбестовое волокно, вмонтированное в один из торцов. Для измерения сопротивления мембраны ( $\Re$ ) импульс постоянного тока пропускается через платиновые проволоки (токовые электроды), находящиеся в отсеках 1 и 2 камеры. Величина тока рассчитывается таким образом, чтобы вызываемый сдвиг электрического потенциала не превышал 5–10 мВ. Длительность импульса определяется возможностью точной регистрации наступаемых сдвигов. Электрическое сопротивление  $\Re$  вычисляется по формуле

$$\Re = (\Delta\Psi^*/I) \pi dl,$$

где  $\Delta\Psi^*$  – изменение величины РЭП при поляризации клетки током ( $I$ );  $d$  и  $l$  – диаметр и длина клетки в экспериментальном отсеке.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Рассмотрим некоторые примеры сочетанного действия ксенобиотиков на рост и размножение клеток *Chlorella*, на основании которых можно провести анализ их токсико-генетических свойств.

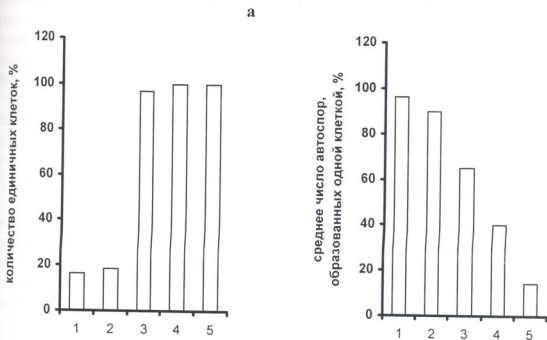
При содержании в смеси  $10^{-7}$ – $10^{-5}$  М фенола и  $1,6 \cdot 10^{-6}$ – $1,6 \cdot 10^{-4}$  М формальдегида наблюдается 100% гибель клеток. При концентрации  $1 \cdot 10^{-8}$  М и  $1,6 \cdot 10^{-6}$  М фенола и формальдегида, соответственно, количество единичных клеток составляет  $96,4 \pm 1,2\%$ ; при снижении концентрации испытанных ксенобиотиков этот процесс уменьшается (Рис. 2а).

Репродуктивная способность водорослей падала при добавлении смеси в питательную среду. Так при концентрации фенола  $10^{-8}$  М и  $1,6 \cdot 10^{-6}$  М формальдегида репродуктивность клетки составляла  $66,6 \pm 2,6\%$  по отношению к контролю. Увеличение содержания фенола в смеси до  $5 \cdot 10^{-8}$  приводило к еще большему снижению регистрируемого показателя ( $14,1 \pm 1,8\%$ ). В растворах, содержащих  $10^{-11}$  М фенола и  $1,6 \cdot 10^{-9}$  репродуктивная способность соответствовала контрольным клеткам.

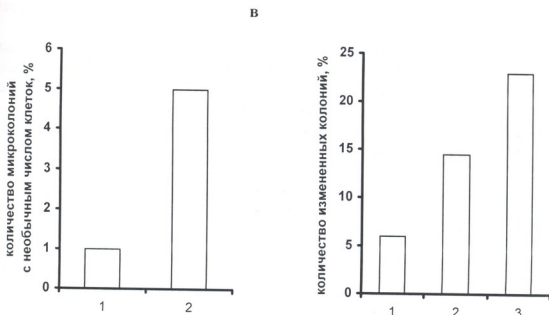
При выращивании хлореллы в смеси, содержащей  $10^{-10}$  М фенола и  $1,6 \cdot 10^{-8}$  М формальдегида, наблюдаются аномальные споруляции и образование микроколоний с необычным числом клеток (Рис. 2б).

Испытуемая смесь индуцировала образование пигментированных (светлосалатовых), секторных и карликовых колоний водорослей. На Рис. 2б представлен количественный уровень мутантных колоний *Chlorella vulgaris* A.

Инсектицид – метафос показывает резкое токсическое действие во всем диапазоне испытываемых концентраций – от  $4 \cdot 10^{-11}$  до  $4 \cdot 10^{-6}$  М (Рис. 2). Количество единичных клеток в зависимости от концентрации препарата меняется от  $20,8 \pm 0,2$  до  $67,5 \pm 1,8\%$ .



компоненты смеси	концентрации компонентов, М				
	1	2	3	4	5
формальдегид	1,0·10 <sup>-10</sup>	1,0·10 <sup>-9</sup>	1,0·10 <sup>-8</sup>	1,0·10 <sup>-7</sup>	1,0·10 <sup>-6</sup>
фенол	1,6·10 <sup>-8</sup>	1,6·10 <sup>-7</sup>	1,6·10 <sup>-6</sup>	1,6·10 <sup>-5</sup>	1,6·10 <sup>-4</sup>



концентрации компонентов, М		компоненты смеси	концентрации компонентов, М		
1	2		1	2	3
1,0·10 <sup>-10</sup>	1,0·10 <sup>-9</sup>	формальдегид	1,0·10 <sup>-11</sup>	1,0·10 <sup>-10</sup>	1,0·10 <sup>-9</sup>
1,6·10 <sup>-8</sup>	1,6·10 <sup>-7</sup>	фенол	1,6·10 <sup>-9</sup>	1,6·10 <sup>-8</sup>	1,6·10 <sup>-7</sup>

Рис. 2. Действие смеси фенола и формальдегида на рост и развитие клеток *Chlorella vulgaris*. А.: а – выживаемость клеток; б – репродуктивная способность; в – потенциальные генетические эффекты; г – мутагенное действие.

В большинстве опытных проб выявлено угнетение репродуктивной способности клеток на  $(49-37) \pm 1,6\%$ .

Заметные генетические изменения регистрировались при действии метафоса в довольно низких концентрациях –  $4 \cdot 10^{-11}$  и  $4 \cdot 10^{-6}$  М: наблюдается аномальные споруляции (Рис. 2в) и появляются пигментированные (светлосалатовые), секторные и карликовые колонии водорослей.

Количественный уровень мутантных колоний хлореллы, индуцируемых метафосом, виден из Рис. 2г. В концентрациях  $4 \cdot 10^{-8}$ – $4 \cdot 10^{-6}$  М метафос приводит к появлению светлосалатовых колоний в  $35,0 \pm 2,0\%$  –  $41,4 \pm 5,6\%$  случаев, регистрируются и случаи появления секторных колоний. Количество нормальных колоний закономерно увеличилось с уменьшением концентрации метафоса в среде выращивания.

Таким образом, на основании регистрации изменений показателей роста и развития штамма одноклеточной зеленой водоросли *Chlorella A*, культивируемой на поверхности агаризованных сред представляется возможным проводить довольно быструю оценку токсического, генетического и мутагенного действия ксенобиотиков. Как следует из приведенных данных, действие указанных соединений проявляется в широком диапазоне концентраций:  $4 \cdot 10^{-11}$ – $4 \cdot 10^{-6}$  М для метафоса;  $10^{-10}$ – $10^{-6}$  М и  $1,6 \cdot 10^{-8}$ – $1,6 \cdot 10^{-4}$  М для смеси фенола и формальдегида. Токсическая концентрация для метафоса, таким образом, составляет  $4 \cdot 10^{-11}$  М, а для смеси фенола и формальдегида –  $10^{-10}$  и  $1,6 \cdot 10^{-8}$  М соответственно.

Анализ проведенных нами экспериментов [5, 6] и литературных данных [7] показывает, что более экспрессную оценку негативных (токсических) эффектов можно осуществить по биоэлектрической реакции клетки харовой водоросли *Nitella flexilis*.

Использование электроальгологического теста с системе оценки токсических эффектов характеризуется рядом преимуществ: экспрессностью (время развития реакции на действие токсиканта – составляет 10-30 мин), высокая чувствительность (в ряде случаев достоверные сдвиги регистрируемых параметров наблюдаются на действие низких концентраций –  $10^{-9}$ – $10^{-7}$  М), воспроизводимость результатов (ошибки средних величин составляют 5-10%), расширение спектра распознаваемых токсикантов и повышение надежности оценок (измеряются независимые параметры на одном тест-объекте), возможность полной автоматизации и обработки получаемой информации с выводом на компьютер (реакция регистрируется в виде электрического сигнала).

Одной из наиболее важных токсикологических характеристик ксенобиотиков является класс их токсичности. Вообще, под токсичностью понимают меру несовместимости вещества с жизнью, величину, обратную абсолютному значению среднесмертельной дозы ( $1/LD_{50}$ ) или концентрации ( $1/LC_{50}$ ). Учитывая величину сдвигов параметров биоэлектрического ответа тест-объекта на действие токсикантов, предлагается следующая количественная оценка токсического действия ксенобиотиков в рамках существующих градаций (Табл. 1).

Представление о возможности использования электроальгологического тестирования в процедуре оценки токсичности отдельных веществ дает сравнение достоверных сдвигов регистрируемых параметров  $\Psi$  и/или  $\mathfrak{R}$ , порог чувстви-



тельности – существующими государственными нормативами – предельно допустимыми концентрациями (Рис.3 ).

Таблица

**Классификация ксенобиотиков по степени токсичности (в % от контроля)**

Регистрируемые параметры	Концентрация, М	Классы токсичности			
		чрезвычайно токсичные	высоко-токсичные	умеренно токсичные	мало-токсичные
$\Delta\psi$ , мВ	$10^{-6}$	>90	60–90	30–59	<30
$\Delta\eta$ , КОМ·СМ <sup>2</sup>	$10^{-6}$	>90	60–90	30–59	<30

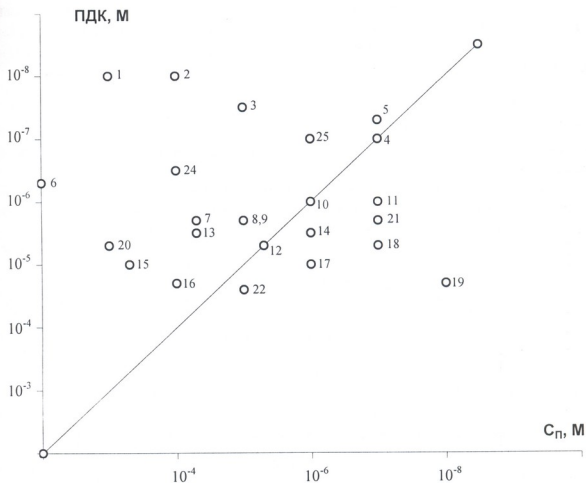


Рис. 3. Сопоставление биоэлектрической реакции клетки с ПДК в воде водоемов: 1 – фенол; 2 – ДХФ; 3 – сульгин; 4 – п-нитротолуол; 5 – п-т-крезол; 6 – мочевины; 7 – 2,4-ДНФ; 8 – п-бензохинон; 10 – анионоактивное ПАВ; 11 – о-крезол; 12 – диурон; 13 – этилендиамин; 14 – динитротолуол; 15 – пирокатехин; 16 – далапон; 17 – пропазин; 18 – 2,4-ДНФ; 19 – неионогенное ПАВ; 20 – 2,4-ДНФ; 21 – медь; 22 – цинк; 23 – аммоний хлористый; 24 – свинец; 25 – кадмий; 26 – барий.

Точки, соответствующие разным соединениям на графике  $\lg C_n \div \lg \text{ПДК}$  ( $C_n$  – пороговые концентрации) распределены приблизительно равномерно относительно прямой  $\lg \text{ПДК} = \lg C_n$ , т. е. случаи чувствительности большей или меньшей ПДК

ვстречаются примерно с равной частотой. Присутствие в среде таких соединений, как неионогенное ПАВ хлористый аммоний, о-крезол может быть обнаружен при концентрациях на порядки меньше, чем ПДК; с другой стороны, фенол не оказывает заметного влияния на биоэлектрические параметры клетки в концентрации на два порядка выше ПДК.

В этой связи следует отметить, что каждый без исключения тест-объект и тестовая процедура реагирует лишь на некий ограниченный круг токсикантов, и требования качественной универсальности биологических реакций, а тем более количественных связей неоправданно, т. е. в принципе не существует биологического теста, который в равной степени оказался бы чувствительным к каждому из токсикантов.

Тем не менее, описанные выше приемы позволяют достаточно информативно, с использованием упрощенных тест-систем и по довольно простым схемам, осуществлять оценку как близких (общая токсичность), так и отдаленных (генотоксичность) последствий воздействия ксенобиотиков на живые системы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ваулина Э.Н., Аникеева И.Д., Козан И.Г. В сб.: Генетические последствия загрязнения окружающей среды. М., 1977, с. 80-88.
2. Пешков М.А., Родионова Т.Б. ДАН СССР, 1964, 15, 967-969.
3. Васильева Т.В., Кожанова Г.А. Методические указания по использованию хлореллы для биотестирования качества водной среды. Одесса, 1988, 16 с.
4. Юрин В.М., Иванченко В.М., Галактионов С.Г. Регуляция функций мембран растительных клеток. Минск: Наука и техника. 1979, 200 с.
5. Юрин В.М. Дисс. доктор. биол. наук. Минск. 1980, 420 с.
6. Yurin V., Oniani J., Kudriashov A., Esebua E., Kaladze T. Bull. Georg. Acad. Sci., 1999, 160, 502-505.
7. Yurin V., Oniani J., Abadovskaia L., Esebua E., Ermolenko G. Bull. Georg. Acad. Sci., 1999, 160, 350-353.

### ალბოლოგიური ტესტების გამოყენება ქსენობიოტიკების ტოქსიკო-გენეტიკურ თვისებათა ოპერატიული შეფასებისათვის

თ. კალაძე, ჯ. თინანი, ა. კუდრიაშვილი,\* ე. ესებუა, ხ. მეტონია, თ. თინანი, გ. სვირნოვსკაია\*

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;  
\* ბელორუსის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მინსკი

### რეზიუმე

ნაშრომში წარმოდგენილია ტოქსიკო-გენეტიკური ეფექტების შეფასების ხერხების აღწერა, წყალმცენარეების – *Clorella vulgare*-ის და *Nitella flexilis*-ის უჯრე-

ღების გამოყენებით. ფენოლისა და ფორმალდეჰიდის შეწყვეილებული ზემოქმედების მაგალითზე ნაჩვენებია ამგვარი ანალიზის შესაძლებლობა და ეფექტურობა. ელექტროალგოლოგიური ანალიზის შედეგების საფუძველზე შემოთავაზებულია ქსენობიოტიკების კლასიფიკაციის სქემა, მათი ტოქსიკურობის მიხედვით.

## IMPLEMENTATION OF ALGOLOGIC TESTS IN EXPRESS-ASSESSMENT OF TOXICAL-GENETIC PROPERTIES OF THE XENOBIANTS

*T. Kaladze, J. Oniani, A. Kudryashov,\* E. Esebua, Kh. Mebonia, T. Oniani, V. Svirnovskaya\**

I. Javakhishvili Tbilisi State University;

\* Belorussian State University, Minsk

### SUMMARY

The work deals with the methods for evaluation of toxic-genetic effects, with an aid of the alga – *Chlorella vulgaris* and *Nitella flexilis* – cells. With an example of joint action of phenol and formaldehyde, feasibility and effectiveness of such analysis has been shown. According to the results of electroalgalogical analysis a classification scheme is proposed for the xenobionts, due to their toxicity.

## ლიმონტოქსიკაციის ინფექციის, როგორც ინფექციური პროცესის აქტივობის მახასიათებელი დენაკლულ ახალშობილთა სეფსისის დროს

*მ. კობახიძე-ონიანი, მ. უვანია*

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

მიღებულია 5.05.2002

თსსუ პედაგოგიური კლინიკის დენაკლულთა და ახალშობილთა რენიმაციის განყოფილებაში სეფსისის დიაგნოზით მოთავსებული 56 დენაკლული ახალშობილის გამოკვლევის საფუძველზე განსაზღვრულ იქნა ლეიკონტოქსიკაციური ინდექსი. დადგინდა მისი როლი დაავადების მიმდინარეობის და გამოსავლის პროგნოზირებისათვის.

საკვანძო სიტყვები: ინტოქსიკაციის ხარისხი, სეფსისი, ბრონქოპნევმონია, დენაკლული ახალშობილები.

ნონატალურ პერიოდში სეფსისი ერთ-ერთი უხშირესი პათოლოგიაა, უპირატესად მცირე პესტაციური ასაკის მქონე ბავშვებში. დენაკლულ ახალშობილთა შორის სეფსისი 3-10-ჯერ უფრო ხშირად გვხვდება [1]. შესაბამისად მაღალია ამ დაავადებით გამოწვეული ლეტალობაც, რაც აიხსნება დენაკლულ ახალშობილთა ფუნქციური უმწიფრობით, ტრანზიტორული დისბიოცენოზით, იმუნოლოგიური არასრულფასოვნებით და სხვა ფაქტორებით. ყოველივე ზემოთქმული მიუთითებს, რომ დენაკლულთა სეფსისის ადრეული დიაგნოსტიკის, ინფექციური პროცესის აქტივობის სწორად შეფასებისა და ადეკვატური მკურნალობისათვის აუცილებელია ამ დაავადების სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმების ჩამოყალიბება.

აღნიშნული დაავადების პათოგენეზში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ორგანიზმზე ტოქსიკო-ინფექციურ ზემოქმედებას, ამიტომ ინტოქსიკაციის ხარისხის დადგენა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევის თვალსაზრისით.

შრომის მიზანია დენაკლულ ახალშობილთა სეფსისის დროს ინტოქსიკაციის ხარისხის შესწავლა ლეიკონტოქსიკაციური ინდექსის (ლიი) მანევრებლების საფუძველზე.

### მასალა და მეთოდები

ჩვენს მიერ გამოკვლეულია 0სსშ პედიატრიული კლინიკის დღენაკლულთა და ახალშობილთა რეანიმაციის განყოფილებებში მოთავსებული 74 დღენაკლული ახალშობილი, მათ შორის 56 დაავადებული იყო სეფსისით, 18 - ბრონქოპნევმონიით (საკონტროლო ჯგუფი). ლ00 განსახვდრულ იქნა [2] მიხედვით. იგი მოიცავს ჰემოგრამის მაჩვენებლებს (მიელოციტები, ახალგაზრდა უჯრედები, პლაზმური უჯრედები, ჩხირბირთვიანები, სეგმენტბირთვიანები, ეოზინოფილები, ბაზოფილები, ლიმფოციტები, მონოციტები), პროცენტებში.

კლინიკური მასალის ანალიზი ჩატარდა ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდებით (სტიუდენტის t-კრიტერიუმი), განსხვავება სარწმუნოდ ითვლება ( $P < 0.05$ ), როდესაც  $t > 1,96$  [3].

### შედეგები და მათი განხილვა

ლ00 განსახვდრულ იქნა ავადმყოფების ჰოსპიტალიზაციისას და მკურნალობის ფონზე, დინამიკაში. შედარდა ავადმყოფთა ორი ჯგუფი: განკურნებული და ლეტალური გამოსავლით (ცხრილი 1).

ცხრილი 1

ლ00-ს მაჩვენებლები სეფსისით დაავადებულ დღენაკლულ ახალშობილებში გამოსავლის მიხედვით

დაავადების გამოსავალი	ლ00		t
	შემოსვლისას	დინამიკაში	
დადებითი შედეგი	1,99	1,2	1,98
ლეტალური გამოსავალი	1,86	3,57	3,17
t	0,31	4,2	

როგორც ვხედავთ, სტაციონარში შემოსვლისას ლ00-ს მაჩვენებლები ავადმყოფთა შორის დაახლოებით ერთნაირია ( $P > 0.05$ ). მკურნალობის დაწყებიდან საშუალოდ ორი კვირის შემდეგ აღნიშნული მაჩვენებლები ავადმყოფთა იმ ჯგუფში, რომლებიც დაექვემდებარნენ მკურნალობას, სარწმუნოდ მცირდება, მაგრამ არ აღწევს ნორმალურ მაჩვენებელს (0.95), ხოლო მეორე ჯგუფში (ავადმყოფები ლეტალური გამოსავლით) სარწმუნოდ იზრდება და თითქმის ოთხჯერ აღემატება ნორმას, რაც საშუალებას გვაძლევს ლ00-ს მონაცემების მიხედვით ვიმსჯელოთ დაავადების შესაძლო გამოსავალზე.

ლ00 ინფორმაციულია ახალშობილთა ბრონქოპნევმონიის დროს, თუმცა საგრძნობლად განსხვავდება იგივე მაჩვენებლისაგან სეფსისის დროს. ჩვენ შევადარეთ ინტოქსიკაციის ხარისხი ავადმყოფთა ორ ჯგუფში: სეფსისის ფონზე მიმდინარე ბრონქოპნევმონია და ბრონქოპნევმონია სეფსისის გარეშე (ცხრილი 2).

**ლოი-ს მაჩვენებლები სეფსისით და ბრონქოპნევმონით დაავადებულ დედნაკლულ ახალშობილებში**

დაავადება	ლოი		t
	შემოსვლისას	დინამიკაში	
ბრონქოპნევმონია სეფსისის ფონზე	1,93	2,39	2,10
ბრონქოპნევმონია სეფსისის გარეშე	1,16	0,90	1,23
t	2,28	3,1	

როგორც ვხედავთ, ბრონქოპნევმონია სეფსისის გარეშე ხასიათდება ლოი-ს სარწმუნოდ დაბალი მაჩვენებლით (ინტოქსიკაციის შედარებით მსუბუქი ხარისხი), რომელიც მკურნალობის ფონზე სწრაფად უბრუნდება ნორმას, რაც საშუალებას გვაძლევს მოვახდინოთ სეფსისის დროული დიფერენციალური დიაგნოსტიკა ბრონქოპნევმონიის დროს, ხოლო ბრონქოპნევმონია სეფსისის ფონზე ხასიათდება ლოი-ს მაღალი მაჩვენებლით და დინამიკაში ამჟღავნებს მატების ტენდენციას.

ამგვარად, ინფექციური პროცესის დროს პათოლოგიური რეაქციის ფორმირებაში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ორგანიზმის ინტოქსიკაციას, ამდენად მკურნალობის ტაქტიკის შემუშავებისათვის აუცილებელია ინტოქსიკაციის ხარისხის დადგენა.

როგორც ვხედავთ, ლოი ინფექციური პროცესის გენერალიზაციის, აქტივობის და სიმძიმის ინფორმატიული მახასიათებელია. ის ობიექტურად ასახავს დაავადების მიმდინარეობის დინამიკას, რაც ხელს შეუწყობს ადეკვატური თერაპიის შერჩევას და გამოსავლის პროგნოზის განსაზღვრას.

**ლიტერატურა**

1. *Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J.* Crit. Care Med., 2001, 29, 1303-1310.
2. *Земсков А.М.* Клиническая иммунология. М., "Медицина", 1999, 403 с.
3. *Урбах В.Ю.* Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М., Медицина, 1975, 295 с.
4. *Яцък Г.В.* Руководство по неонатологии. М., Медицинское информационное агентство, 1998, 400 с.
5. *Бочоришвили В.Г., Бочоришвили Т.Б.* Патогенетическая характеристика условно патогенных микробов и патогенез вызываемых ими заболеваний. სეფსისი და მოსაზღვრე პრობლემები. თბილისი, 2001, 15-17.

**ЛЕЙКОИНТОКСИКАЦИОННЫЙ ИНДЕКС  
КАК ПОКАЗАТЕЛЬ АКТИВНОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА  
ПРИ СЕПСИСЕ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

*М. Кобахидзе-Ониани, М. Жвания*

Тбилисский Государственный медицинский Университет

**РЕЗЮМЕ**

На основе исследования 56 недоношенных, больных сепсисом, новорожденных и 18 больных бронхопневмонией из контингента педиатрической клиники ТГМУ, доказана информативность лейкоинтоксикационного индекса (ЛИИ) при оценке состояния больных. ЛИИ, как один из критериев ранней диагностики болезни, может способствовать выбору рациональной тактики лечения для каждого больного и прогнозированию исхода заболевания.

**LEUCOINTOXICATION INDEX AS A PARAMETER OF ACTIVITY OF THE  
INFECTIOUS PROCESS IN PREMATURE NEONATES' SEPSIS**

*M. Kobakhidze-Oniani, M. Zhvania*

Tbilisi State Medical University

**SUMMARY**

On the basis of investigation of 56 premature neonatal patients with sepsis and 18 patients with bronchopneumonia of a quota of pediatric clinic, Tbilisi State Medical University, it has been proven a self-descriptiveness of leukocyte intoxication index (LII) in estimation of the patients. The LII as one of criteria of early diagnostics of disease may promote a choice of rational tactics of treatment for each patient.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БИНАРНЫХ СМЕСЕЙ ГЕРБИЦИДОВ С ПЛАЗМАЛЕММОЙ РАСТИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК

*А.П. Кудряшов, Д.А. Ониани,\* О.Г. Яковец, Т.К. Каладзе,\* В.М. Юрин,  
Х.З. Мебония,\* Т.И. Ониани\**

Белорусский государственный университет, Минск;

\* Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили

Принято 17.04.2002

Изучалось однокомпонентное и сочетанное действие гербицидов (линурона и прометрина) на развитие биоэлектрической реакции *Nitella flexilis*. Первичные механизмы действия как прометрина, так и линурона на плазмалемму связаны с непосредственным воздействием на мембранные структуры. Указанные ксенобиотики вызывают модификацию одних и тех же структур плазматической мембраны, ответственных за катионную проницаемость. Действие каждого из гербицидов в отдельности было обратимым, т.е. после удаления ксенобиотика из среды, ионная проницаемость плазмалеммы восстанавливалось до прежнего уровня. После предобработки клеток *Nitella flexilis* линуроном, значительно изменялась последующая реакция плазматической мембраны на действие прометрина; боле того, изменения проницаемости плазмалеммы под действием прометрина, после предобработки клеток линуроном, становятся необратимыми. Показано, что формирование ответа на активацию процессов регенерации происходит как за счет взаимодействия гербицида с центрами связывания, так и в результате наступивших изменений проницаемости мембраны.

**Ключевые слова:** гербициды, бинарные смеси, водоросли, плазмалемма

Экзогенные соединения, проникая в клетку или взаимодействуя непосредственно со структурами плазматической мембраны, нарушают нормальный ход физиологических процессов. Одновременно с изменением метаболизма, в клетках, под действием физиологически активных веществ, активируются системы детоксикации и восстановления функций поврежденных структур.

Вещества, сильно различающиеся по химическому строению могут оказывать одинаковые биологические эффекты [1]. В этой связи представляет интерес рассмотрение процессов восстановления этих модифицирующих эффектов, вызванных различными по структуре физиологически активными веществами, что дает возможность детализировать наблюдаемые эффекты. Возможности подобного рода продемонстрируем на примере анализа данных по действию прометрина и линурона.



## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В экспериментах использовались 2-3-я интернодальные клетки харовой водоросли *Nitella flexilis*, выращенной в лабораторных условиях [2]. Измерения электрических характеристик плазматической мембраны клеток проводились с помощью микроэлектродной техники, как описано ранее [3], при освещенности около 300 лк и температуре 21 °С. Предварительно отпрепарированные клетки, за сутки до эксперимента, помещались в искусственную прудовую воду (ИПВ). Для поддержания кислотности растворов на уровне рН = 7, применялся ТРИС-буффер. Гербициды добавлялись к указанной среде в виде 1-% раствора.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из проведенных испытаний, прометрин и линурон оказывали выраженное мембранотропное действие, значительно изменяя сопротивление и разность электрических потенциалов плазмалеммы (Рис. 1). Первичные механизмы действия как прометрина, так и линурона на плазмалемму связаны с непосредственным воздействием на мембранные структуры [4].

Подобие мембранотропных эффектов прометрина и линурона обусловлено, вероятно, тем, что указанные ксенобиотики вызывают модификацию одних и тех же структур плазматической мембраны, ответственных за катионную проницаемость. Действие каждого из гербицидов в отдельности было обратимым, т.е. после удаления ксенобиотика из среды ионная проницаемость плазмалеммы восстанавливалась до прежнего уровня. Постоянная времени процесса восстановления ионной проницаемости существенно отличалась от таковой для процесса развития реакции на действие гербицидов.

При повторном воздействии гербицида на плазмалемму в той же, или более высокой, концентрации, сдвиги электрических характеристик плазмалеммы были подобны первоначальному. Отмечены лишь несущественные изменения постоянной времени процесса отмыва ксенобиотика после повторного действия. Динамика восстановления ионной проницаемости плазмалеммы, модифицированной обоими ксенобиотиками, различалась незначительно.

Если наблюдаемые мембранотропные эффекты обусловлены прямым взаимодействием ксенобиотиков с мембранными структурами, то, поскольку гербициды оказывали подобное действие, следует ожидать, что процессы восстановления модифицированных структур тоже должны быть однотипны. В этом случае предварительная обработка клеток одним из гербицидов не должна существенно изменять характер реакции при последующем действии другого гербицида и процесс восстановления проницаемости мембраны после его удаления. Однако было установлено, что после предобработки клеток *Nitella flexilis* линуроном последующая реакция плазматической мембраны на действие прометрина значительно изменялась. Более того, изменения проницаемости плазмалеммы под действием прометрина после предобработки клеток линуроном становятся необратимыми (см. Рис. 1).

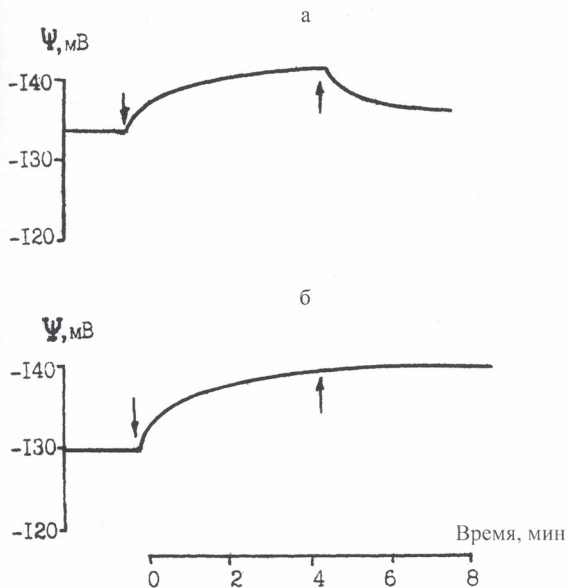


Рис. 1 Развитие биоэлектрической реакции клетки на внесение прометрина,  $4 \cdot 10^{-5} \text{M}$  в среду (а) и после предобработки клетки линуроном,  $4 \cdot 10^{-5} \text{M}$  (б). Стрелками указан момент введения ( $\downarrow$ ) и выведения ( $\uparrow$ ) гербицида из окружающей клетку среды.

По-видимому, гербициды связываются с разными местами или активными сайтами одного и того же чувствительного центра, возможно рецептора, на поверхности мембраны, хотя в результате такого взаимодействия проявляются одинаковые мембранотропные эффекты. После связывания линуроном активируются метаболические процессы, направленные на восстановление первоначального состояния рецептора, которые проявляются как эффекты восстановления катионной проницаемости мембраны. Индуцированные линуроном восстановительные процессы довольно длительное время продолжают функционировать в клетке и после снятия химического воздействия. Другой гербицид, который взаимодействует с иным центром, после такой предобработки



## INTERACTION OF HERBICIDES' BINARY MIXTURES ON THE PLANT CELLS' PLASMALEMMA

*A. Kudriashov, J. Oniani,\* O. Yakovets, T. Kaladze,\* V. Yurin, Kh. Mebonia,\*  
T. Oniani\**

Belorussian State University, Minsk;

\*I. Javakhishvili Tbilisi State University

### SUMMARY

The one-component and compound herbicides' interactions (prometrin and linuron); with the *Nitella flexilis* cells were shown to develop the bioelectric reactions. Mechanisms of interaction of prometrin, as well as of linuron were mainly concerned with changes in membrane structures.

The xenobiotics cause the modification of the same structures in plasma membrane, which is responsible for cathionic permeability. Each reaction of herbicides is reversible, so after deleting of a herbicide, the permeability of plasmalemma returns to its initial state.

Treatment of *Nitella flexilis* with linuron significantly changed the results of further interaction with prometrin. Moreover, the changes caused by prometrin in plasma (which was processed by linuron) were irreversible.

It is shown that activation of regeneration is a response reaction on herbicides' interaction with cell membrane centers and also on changes, which are occurring in the membrane permeability.

## პიტუიტრინის გავლენა ზირთაგვების ქცევაზე ღია ველში

*მ. კუნჭულია*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 11.04.2002

წარმოდგენილია კვლევის შედეგები, რომლის დროსაც ესწავლებოდათ პიპოფიზის უკანა წილის ექსტრაქტული პრეპარატის პიტუიტრინის გავლენას ვირთაგვების ქცევაზე “ღია ველში”. ნაჩვენები იყო, რომ საცდელი ცხოველების ჯგუფში (პრეპარატის 10 მკგ/კგ ინტრაპერიტონეულად შეყვანისას) “ღია ველის” ე.წ. “სტრესოგენულ” მოდიფიკაციაში ტესტირებისას აღინიშნებოდა საორიენტაციო-კვლევითი აქტიურობის გაძლიერება, საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით. გამოთქმული იყო მოსაზრება, რომ პრეპარატი ახდენს ადაპტოგენურ ზემოქმედებას, ამცირებს რა სტრეს-ინდუცირებული შფოთვის რეაქციას, იწვევს ცხოველის ემოციური სტატუსის ნორმალიზაციას.

საკვანძო სიტყვები: პიტუიტრინი, ქცევა, “ღია ველი”

პიპოფიზის უკანა წილის ექსტრაქტული პრეპარატი პიტუიტრინი ფართოდ გამოიყენება სამედიცინო პრაქტიკაში და ნეიროენდოკრინოლოგიაში [5]. ადრე ჩვენს მიერ ნაჩვენები იყო, რომ პიტუიტრინი იწვევს დასწავლისა და მესხიერების პროცესების ოპტიმიზაციას [1], რაც, ჩვენი აზრით, გამოწვეული უნდა იყოს არა მარტო უშუალოდ მისი მოქმედებით მესხიერების მექანიზმებზე, არამედ პრეპარატის გავლენით მოტივაციურ ფონზე, ემოციურობაზე და სხვა ფაქტორებზე. გამომდინარე აქედან, ჩვენს მიერ დასახული იყო ამოცანა შეგვესწავლა პიტუიტრინის გავლენა ქცევაზე “ღია ველის” პირობებში.

### მასალა და მეთოდები

ექსპერიმენტი შესრულებულია 20 მამრ, 200-250 გ წონის ვირთაგვებზე. ექსპერიმენტის მსვლელობისას ცხოველები იმყოფებოდნენ სტანდარტულ პირობებში, საკვებსა და წყალს ღებულობდნენ შეუზღუდავად. “ღია ველში” ტესტირებამდე ცხოველებს სხვა ცდებში მონაწილეობა არ მიუღიათ.

ცხოველების ტესტირება “ღია ველში” ხდებოდა ორჯერ [6]. პირველად ცხოველის ქცევის ფონური დახასიათების მიზნით ტესტირება ხორციელდებოდა პრეპარატის შეყვანის გარეშე ე.წ. “უსტრესო” პირობებში სიწუმესა და წითელი ნათურით განათებისას. მეორე ტესტირება ტარდებოდა 3 დღის შემდეგ, უკვე მკაფიო განათებისა და ხმაურის ფონზე. ამასთანავე, ამჯერად ტესტირებამდე 15 წთ-ით ადრე საცდელი ჯგუფის ცხოველებს ინტრაპერიტონეულად უკეთდებოდათ პიტუიტრინი გახსნილი ფიზიოლოგიურ ხსნარში, 10 მკგ/კგ დოზით, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში შეგვეყავა ეკვივალენტური მოცულობის ფიზიოლოგიური ხსნარი. ცხოველების ტესტირება ორივე შემთხვევაში ტარდებოდა დროის ერთი და იგივე მონაკვეთში (დღის საათებში).

“ღია ველში” ტესტირებისას ცხოველს ვათავსებდით მის ცენტრში და 5 წთ-ის განმავლობაში ვახდენდით შემდეგი მონაცემების რეგისტრაციას: ცენტრში შესვლის, გადაკვეთილი კვადრატების, ვერტიკალური დგომების, თავის აწევის, გრუმინგული რეაქციების, ფეკალური ბოლუსებისა და გამოკვლეული “სოროების” რაოდენობას. მონაცემების სტატისტიკურად დამუშავებისას ვიყენებდით სტიუდენტის t-კრიტერიუმს [3].

### მიღებული შედეგები და მათი განხილვა

როგორც კვლევის შედეგებმა გვიჩვენა, სტრესოგენულობის ხარისხის გაზრდასთან ერთად, ცხოველების ორივე ჯგუფში შეინიშნებოდა საერთო ტენდენციები, რაც გამოიხატებოდა მოძრაობითი აქტიურობის შემცირებაში (მცირდებოდა როგორც პორიზონტალური, ასევე ვერტიკალური მოძრაობითი აქტიურობა), გრუმინგული რეაქციების რაოდენობის დაქვეითებაში და დეფეკაციების რაოდენობის მომატებაში, “უსტრესო” მოდიფიკაციასთან შედარებით. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ვირთაგვების “ღია ველში” ქცევის მახველებში განსხვავებული იყო საკონტროლო და საცდელი ჯგუფებში. კერძოდ, საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით, საცდელი ჯგუფის ცხოველები ხასიათდებოდნენ უფრო მაღალი საორიენტაციო-კვლევითი აქტიურობით, რაც გამოიხატება გადაკვეთილი კვადრატების ( $p<0,05$ ), ცენტრში შესვლის ( $p<0,01$ ) და თავის აწევთა რაოდენობის ( $p<0,01$ ) უფრო მაღალი მაჩვენებლებით. აღსანიშნავია, რომ გამოკვლეული სოროების რაოდენობა საცდელი ცხოველების ჯგუფში პრაქტიკულად არ შეცვლილა “უსტრესო” მოდიფიკაციასთან შედარებით, მაშინ როდესაც საკონტროლო ჯგუფში იგი განახევრდა ( $p<0,01$ ). გარდა ამისა, საცდელი ჯგუფის ცხოველებში აღინიშნებოდა გრუმინგული რეაქციების უფრო მეტი რაოდენობა და დაბალი ვეგეტატიური ბალანსი (დეფეკაციური ბოლუსების რაოდენობა უფრო მცირე იყო) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. თუმცა, განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნო არ ყოფილა.

საორიენტაციო-კვლევითი აქტიურობის მაჩვენებელი კომპონენტების უფრო მაღალი გამოხატულება საცდელი ჯგუფის ცხოველებში მეტყველებს მათში ე.წ. განრიდების რეაქციის ნაკლებ გამოხატულებაზე, რომელიც შიშის, შფოთვის რეაქციასთან ასოცირდება [2, 7], ანუ,

როგორც ჩანს, პიტუიტრინი ამცირებს სტრეს-ინდუცირებული შფოთვის რეაქციას, იწვევს ცხოველების ემოციური სტატუსის ნორმალიზაციას, რის გამოც სწორედ საცდელი ჯგუფის ცხოველებში “ღია ველის” ე.წ. “სტრესოგენულ” მოდიფიკაციაში ტესტირებისას უფრო ნაკლებად იცვლება ქცევის სტრატეგია “უსტრესო” მოდიფიკაციასთან შედარებით. თუ გაითვალისწინებთ იმ ფაქტსაც, რომ “ღია ველში” ცხოველების ქცევა წარმოადგენს ემოციური სტრესის მიმართ მათი მდგრადობის პროგნოზირების კრიტერიუმს და, რომ სტრესის მიმართ უფრო მდგრად ცხოველებს უფრო მაღალი მოძრაობითი აქტიურობა აქვთ [4], შეიძლება ვთქვათ, რომ პრეპარატი ადაპტოგენური ზემოქმედებით ხასიათდება, რაც საეხებით შეესაბამება არსებულ შეხედულებას სტრესოგენული ზემოქმედებისას ქცევითი რეაგირების უზრუნველყოფაში ნეიროჰიპოფიზის სისტემის ჰორმონების როლის შესახებ [8].

ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები საინტერესოა მომავალში პიტუიტრინის კლინიკური გამოყენების სფეროს გაფართოების პერსპექტივის თვალსაზრისით, რაც პრობლემის შემდგომ შესწავლას მოითხოვს.

ცხრილი

**“ღია ველში” ქცევის საშუალო არითმეტიკული მაჩვენებლები**

გამოსაკვლევი მაჩვენებლები	“უსტრესო” მოდიფიკაცია		“სტრესოგენული” მოდიფიკაცია	
	საკონტროლო	საცდელი	საკონტროლო	საცდელი
ცენტრში შესვლა	1,8	1,2	0,0 <sup>+</sup>	0,4 <sup>*</sup>
გადაკეითილი კვადრატები	69,4	52,5	19,5 <sup>+</sup>	32,0 <sup>+-</sup>
ჟურტიკალური ღვინოები	6,7	12,2	1,8 <sup>+</sup>	4,2 <sup>+</sup>
გრუნინგული რეაქციები	8,1	9,7	1,8 <sup>+</sup>	3,4 <sup>+</sup>
თაყის აწევები	16,6	11,9	2,9 <sup>+</sup>	7,5 <sup>*-0</sup>
გამოკვლეული “სოროები”	5,4	3,5	2,1 <sup>+</sup>	3,1
ღფფეკაცია	1,7	1,8	3,6	2,5

შენიშვნა: <sup>+</sup> –  $p < 0,01$  – უსტრესო მოდიფიკაციასთან შედარებით, <sup>\*</sup> –  $p < 0,01$  – საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, <sup>0</sup> –  $p < 0,05$  – უსტრესო მოდიფიკაციასთან შედარებით, <sup>-</sup> –  $p < 0,05$  საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

**ლიტერატურა**

1. კუჭულია მ., ბუცხრიციძე მ. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, ბიულ. სერ., 2001, 27, 369.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М., “Высшая школа”, 1991.
3. Венчиков А.И., Венчиков В.А. Основные приемы статистической обработки результатов наблюдений в области физиологии. М., “Медицина”, 1974.
4. Коллик Е.В., Салиева Р.М., Горбунова А.В. Журн. высш. нервн. деят., 1995, 45, 775.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., “Медицина”, 1987.
6. Пономарева Н.С., Воскресенская О.Г., Каменский А.В., Голбунович В.П., Ашмарин И.П. Журн. высш. нервн. деят., 1998, 48, 471.
7. Хайнд Р. Поведение животных. М., “Мир”, 1975.
8. Engelmann M. Exp. Physiol., 2000, 85, 125.

## ВЛИЯНИЕ ПИТУИТРИНА НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ “ОТКРЫТОГО ПОЛЯ”

*М. Кунчулия*

Институт физиологии им. И.С. Бериташвили АН Грузии, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

Представлены результаты исследования влияния экстрактивного препарата из задней доли гипофиза на поведение крыс в условиях «открытого поля». Было показано, что препарат (в дозе 10 мкг/кг) при тестировании так называемой “стрессогенной” модификации открытого поля вызывает повышение ориентировочно-исследовательской активности. Было выдвинуто предположение, что питуитрин обладает адаптогенной активностью, снижает проявление стресс-индуцированных реакций страха и, тем самым, нормализует эмоциональный статус животного.

## EFFECT OF PITUITRIN ON BEHAVIOR OF THE RATS IN THE OPEN FIELD

*M. Kunchulia*

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

### SUMMARY

Results of study of the effect of pituitary extract preparation on the behavior of the rats in the open field are presented. It has been shown that during testing of so-called “stressogenic” modification of the open field the preparation (at a dose of 10 mkg/kg) induces increase of orienting-exploratory activity. The supposition was advanced that pituitrin possesses an adaptogenic activity, decreases the manifestation of stress-induced reactions of fear and thereby normalizes the emotional state of the animal.



## **პიტუიტრინის გავლენა ორმხრივი აქტიური განრიდების პირობითი რეაქციის ფორმირების დინამიურობაზე**

*მ. კუნჭულია, ე. მონიავა, მ. ბუცხრიკიძე*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 2.05.2002

ნაშრომში შესწავლილია პიტუიტრინის გავლენა ორმხრივი აქტიური განრიდების პირობითი რეაქციის ფორმირების დინამიურობაზე, პრეპარატის ინტრაპერიტონულად შეყვანისას ცდის დაწყებამდე 15 წთ ადრე, 10 მკგ/კგ დოზით. გამოვლენილ იქნა პრეპარატის გამაუმჯობესებელი გავლენა ამ რეაქციის ფორმირებაზე. თუმცა, პრეპარატის ეფექტი უფრო გამოხატული იყო ამ რეაქციის ფორმირების საწყის ეტაპზე. მიღებული შედეგების ანალიზის საფუძველზე გამოთქმულია მოსაზრება, რომ პიტუიტრინის მოქმედება უფრო ინტენსიურია სტრესის დროს და მიმართულია ორგანიზმის კოგნიტიური ფუნქციის გაზრდისაკენ.

საკვანძო სიტყვები: პიტუიტრინი, აქტიური განრიდება, დასწავლა, მეხსიერება

დღეისათვის არსებული წარმოდგენის თანახმად, ვაზოპრესინი აუმჯობესებს დასწავლისა და მეხსიერების პროცესებს, ხოლო ოქსიტოცინი საწინააღმდეგო ეფექტით ხასიათდება [5, 6]. ამ კონტექსტში ინტერეს-მოკლებული არ უნდა იყოს ჰიპოფიზის უკანა წილის ექსტრაქტული პრეპარატის – პიტუიტრინის გავლენის შესწავლა აღნიშნულ პროცესებზე, რომლის ძირითად მოქმედ ნივთიერებებს სწორედ ოქსიტოცინი და ვაზოპრესინი წარმოადგენს. ამ პრობლემის კვლევის აქტუალობას ისიც განაპირობებს, რომ კლინიკაში ხმარებული ეს პრეპარატი ამ კუთხით შესწავლილი არ არის.

მოცემულ შრომაში შესწავლილია პიტუიტრინის გავლენა ორმხრივი აქტიური განრიდების პირობითი რეაქციის (ოპპრ) ფორმირების პროცესზე.

### **მასალა და მეთოდები**

სამუშაო ჩატარებულია 16 მამრ უჯიშო ლაბორატორიულ ვირთაგვაზე. დასწავლა ხორციელდებოდა ადრე აღწერილი მეთოდიკის მიხედვით [1],

ბიკლით თანაბრად გაყოფილ ორგანული მინის კამერაში. პირობითი სიგნალის წყაროს წარმოადგენდა ელექტრონათურა, პირობით რეაქციას – მორე განყოფილებაში გადახტომა, უპირობო გამღიზიანებელს კი – ელექტროდენით მიყენებული მტკივნეული გაღიზიანება. დასწავლა ხორციელდებოდა 9 მომდევნო დღის განმავლობაში, ყოველდღიურად 20 შეუღლების (პირობითი სტიმულის უპირობოსთან) წარდგინებით. პირობითი რეაქციის დახასიათებისათვის გამოყენებული იყო დინამიური მაჩვენებელი Δ, რომელიც განისაზღვრებოდა, როგორც შესრულებულ რეაქციათა რიცხვის ცვალებადობა ზღვრულ შესაძლებელთან [1, 2].

სამუშაოში გამოყენებული იყო AB “Endocrinal preparat I” წარმოების პრეპარატი “პიტუიტრინი ინექციისათვის”. პრეპარატი შეგვყავდა ცდის დაწყებამდე 15 წთ ადრე 10 მკგ/კგ დოზით, გახსნილი ფიზიოლოგიურ ხსნარში. საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში შეგვყავდა ეკვივალენტური მოცულობის ფიზიოლოგიური ხსნარი. მონაცემების სტატისტიკური დამუშავებისას ვიყენებდით მან-უიტნის U კრიტერიუმს.

### მიღებული შედეგები და მათი განხილვა

ორმხრივი აქტიური განრიდების პირობითი რეაქციის ფორმირებისას, რომლის დროსაც პიტუიტრინი ყოველდღიურად შეგვყავდა ცდის დაწყებამდე 15 წთ ადრე, აღინიშნებოდა შესრულებული რეაქციისათვის დინამიური მაჩვენებლის ზრდის დაჩქარება. აღსანიშნავია, რომ საცდელი ცხოველების ჯგუფში ეს მაჩვენებელი აღემატებოდა საკონტროლო ჯგუფის ცხოველების იგივე მაჩვენებელს ექსპერიმენტის ყოველ დღეს. თუმცა, სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება საკონტროლო და საცდელ ჯგუფებს შორის აღინიშნებოდა ტესტირების მე-2, მე-3 და მე-4 დღეს. დანარჩენი მონაცემები სტატისტიკურად სარწმუნო არ იყო (იხ. ცხრილი).

ცხრილი

დინამიური მაჩვენებელი შესრულებული რეაქციებისათვის

ექსპერიმენტის დღეები	Δ(შრ) საკონტროლო ჯგუფი	Δ(შრ) პიტუიტრინის ჯგუფი
2	0,19	0,30*
3	0,44	0,53*
4	0,58	0,68*
5	0,63	0,72
6	0,76	0,77
7	0,76	0,80
8	0,79	0,86
9	0,80	0,89

შენიშვნა: \* – P < 0,05

როგორც ცნობილია, აქტიური განრიდების ფორმირების საფუძველს წარმოადგენს ქცევის ე.წ. “წარმატებული” შედეგების განმტკიცება. თავისთავად, თავდაცვითი ქცევა განსხვავებულია. იგი გამოიხატება

გაქცევით, როცა არის ამის საშუალება, “გაშეშების“ რეაქციით და სხვ. დასწავლის პროცესში ხდება ამ თანდაყოლილი ქცევის მოდიფიკაცია, ხდება ახალი ქცევითი აქტის წილის გაზრდა თავდაცვითი ქცევის საერთო წილში, ანუ დასწავლის პროცესი ხასიათდება განსაზღვრული თავდაცვითი ქცევის ცვლილების მიმართულებით [3]. ამ მხრივ, ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემებიდან გამომდინარე, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ პიტუიტრინი იწვევს აქტიური თავდაცვითი მოტივაციის გაძლიერებას და ამით აუმჯობესებს დასწავლის პროცესს.

საგულისხმოა, რომ პიტუიტრინის მოქმედება უფრო გამოხატულია პირობითი რეაქციის ფორმირების საწყის, ე.წ. გენერალიზაციის სტადიაზე, რომელსაც განიხილავენ, როგორც ემოციურს. ბუნებრივია, რომ ამ პერიოდში ცხოველსათვის სტესოგენულობის [4] ხარისხი უფრო მაღალია, რაც განაპირობებს ამ, მისთვის ნაკლებად პროგნოზირებად, სიტუაციაში შფოთვის რეაქციის გაძლიერებას, რაც ნევატიურად აისახება პირობითი რეაქციის რეალიზაციის პროცესზე. გამომდინარე აქედან, შესაძლოა ვიფიქროთ, რომ პიტუიტრინი ამცირებს ამ სტრეს-ინდუცირებულ შფოთვის რეაქციას და ამით აუმჯობესებს დასწავლისა და მეხსიერების პროცესებს. ამასთანავე, პრეპარატის მოქმედება არ უნდა შემოიფარგლებოდეს მხოლოდ ტენინის მოტივაციურ-ემოციურ ფუნქციაზე ზემოქმედებით. ის, ალბათ, სპეციფიკურად მოქმედებს მეხსიერების პროცესებზე.

გამომდინარე ზემოთქმულიდან, პიტუიტრინი აუმჯობესებს ორმხრივი აქტიური განრიდების პირობითი რეაქციის ფორმირების პროცესს. ამასთანავე, მისი ეფექტი უფრო გამოხატულია საწყის სტადიაზე, რომელიც მეტი სტრესოგენულობით ხასიათდება, რაც გვაფიქრებინებს, რომ პიტუიტრინის მოქმედება, მსგავსად ვაზოპრესინისა, სტრესის დროს უფრო ინტენსიურია და მიმართულია ორგანიზმის კოგნიტიური ფუნქციის გაზრდისაკენ [7].

## ლიტერატურა

1. *კუნჭულია მ., ბუცხრიკიძე მ.* საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2001, 27, 469.
2. *Воскресенская О.Г., Титов С.А., Каменский А.А., Голубович В.П., Ашмарин И.П.* Журн. высш. нервн. деят., 1998, 48, 30.
3. *Зарайская И.Ю.* Журн. высш. нервн. деят., 1995, 45, 472.
4. *Меерсон Ф.З.* Адаптация, стресс и профилактика. М., “Наука”, 1981.
5. *Born J.* Prog. Brain Res., 1998, 119, 619.
6. *Croiset G.* Eur. J. Pharmacol., 2000, 405, 225.
7. *Gash O.M., Thomas G.* Neuroendocrinology, 1984, 38, 75.

## ВЛИЯНИЕ ПИТУИТРИНА НА ДИНАМИЧНОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ УСЛОВНОЙ РЕАКЦИИ ДВУСТОРОННЕГО АКТИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ

*М. Кунчулия, Э. Моцава, М. Буцхрикидзе*

Институт физиологии им. И.С. Бериташвили АН Грузии

### РЕЗЮМЕ

В работе исследовано влияние питуитрина на динамику выработки условной реакции активного избегания при интраперитонеальном введении (10 мкг/кг, за 15 мин до обучения). Показано позитивное влияние питуитрина на эту реакцию, которое особенно выражено на начальном этапе формирования этого навыка. Выдвинуто предположение, что действие питуитрина в период стресса более интенсивно и направлено на повышение когнитивных функций.

## EFFECT OF PITUITRIN ON THE DYNAMICS OF THE FORMATION OF BILATERAL ACTIVE AVOIDANCE CONDITIONED REACTION

*M. Kunchulia, E. Moniava, M. Butskhrikidze*

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

### SUMMARY

Effect of pituitrin on the dynamics of the formation of bilateral active avoidance conditioned reaction has been studied. During intraperitoneal injection of the preparation 15 min before the beginning of the experiment at a dose of 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , effect of pituitrin on the formation of this reaction has been revealed. However, this effect was more pronounced at the initial stage. On the basis of analysis of the results obtained, the supposition has been made that effect of pituitrin was more intensive during the stress and is directed to the increase of cognitive function of the organism.

## პრეპარატ ბილიდაზის გავლენა რეტროვირუსული ანესთეზიის ეფექტურობაზე კატარაქტის მქსტრაკაფსულური მქსტრაქციისას

*მ. ლოლაძე, ა. ალექსიძე, მ. ტარასაშვილი, ც. თურმანიძე,  
თ. ქანიშვილი*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის გ. ელიაშვილის სახელობის ბაქტერიო-  
ფაგიის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი;  
რესპუბლიკური ოფთალმოლოგიური ცენტრი, თბილისი

მიღებულია 18.03.2002

შესწავლილ იქნა მიკროვირუსული ჰიპოთრონიდაზის სამკურნალო პრეპარატ  
“ბილიდაზის” გავლენა რეტროვირუსული ანესთეზიისა და აკინეზიის ეფექ-  
ტურობაზე კატარაქტის ექსტრაკაფსულური ექსტრაქციების დროს. 200 ავა-  
დ-მყოფზე ჩატარებული გამოკვლევების შედეგად დადგინდა, რომ ნოვოკაინთან და  
ლიდოკაინთან ერთად “ბილიდაზას” შეყვანა იწვევს ანესთეზიის სტატისტიკურად  
სარწმუნო ( $P < 0,01$ ) გაუმჯობესებას. კერძოდ, ექსტრაოკულური კუნთის შედარებით  
ღრმა და სწრაფ ანესთეზიას, რაც თავის მხრივ ხელს უწყობს ოპერაციების  
წარმატებით ჩატარებას. ანესთეზიის აღნიშნული მეთოდის მნიშვნელოვან ღირსე-  
ბად შეიძლება ჩაითვალოს ოპერაციის შემდგომი გართულებების (სისხლჩაქ-  
ცვები, ფერადი გარსის პროლაფსი, წინა კამერის შევიწროვება და სხვა) მნიშ-  
ვნელოვანი შემცირება.

საკვანძო სიტყვები: ჰიპოთრონიდაზა, ბილიდაზა, კატარაქტა, რეტროვირუსული  
ანესთეზია,

უკანასკნელ წლებში განსაკუთრებით ხშირია გამოკვლევები ჰიპოთრო-  
ნიდაზული პრეპარატების გამოყენების შესახებ თვალის ქირურგიაში  
რეტროვირუსული და პერივირუსული ანესთეზიების დროს [1-3]

ფერმენტი ჰიპოთრონიდაზა, ახდენს რა ჰიპოთრონიის მჟავის დეპოლი-  
მერიზაციას, ცვლის მის კოლოიდურ მდგომარეობას, იწვევს ქსოვილების  
განვადობის გაზრდას, რის შედეგადაც უმჯობესდება ლიმფის და  
სისხლის მიმოქცევის სისტემებში ხსნადობის შეღწევადობისა და გან-  
ვლადობის სიჩქარე [4, 5]. ლიტერატურის მონაცემების მიხედვით ამ

ფერმენტის საანესთეზიო ნივთიერებებთან ერთად შეყვანა იწვევს მათი მოქმედების ეფექტურობის მნიშვნელოვან გაზრდას, სწრაფი და სრული ანესთეზიის დამყარებას, რაც ფასდება ძვრადობისა და მტკივნეულობის ხარისხის შემცირებით [6-8].

წარმოდგენილი ნაშრომის მიზანია შესწავლილ იქნას მიკრობული ჰილურონიდაზის სამკურნალო პრეპარატ "ბილიდაზის" გავლენა რეტრობულბარული ანესთეზიისა და აკინეზიის ეფექტურობაზე კატარაქტების ექსტრაკაფსულური ოპერაციების დროს.

### მასალა და მათოღები

შესწავლილ იქნა კატარაქტის ექსტრაკაფსულური ექსტრაქციის ოპერაციების დროს რეტრობულბარული ანესთეზიის გამოყენების 200 შემთხვევა. ავადმყოფები დაყოფილ იქნენ 2 ჯგუფად. პირველ ჯგუფს ანესთეზიის დროს შეეყვანებოდა 3 მლ 4% ნოვოკაინის, 2 მლ 5% ლიდოკაინისა და 1 მლ ბილიდაზის ნარევი. გამოიყენებოდა რეტრობულბარული ბლოკადის სტანდარტული ტექნიკა.

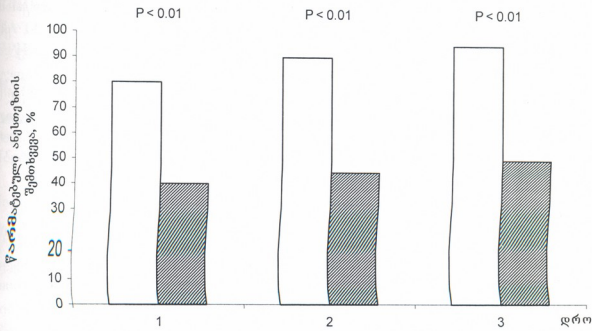
ადგილობრივი ანესთეტიკების მუშეობით მიღწეული რეტრობულბარული ანესთეზიის შედეგს - თვალის კაკლის აკინეზიას - გამოწმებით შეყვანიდან 10, 20 და 30 წუთის შემდეგ. შეფასება ხდებოდა თვალის კაკლის მოძრაობის ხარისხის მიხედვით ამა თუ იმ ექსტრაოკულური კუნთის მოქმედების მიმართულებით 4 კვადრანტში ბალების სისტემით: 0 - ბლოკადის არარსებობა, 1 - ნაწილობრივი ბლოკადა, 2 - სრული ბლოკადა. სრული აკინეზია ოთხივე კვადრანტში ფასდებოდა 8 ბალით. თუ 30 წუთის შემდეგ საწყისი ბლოკადა ეფექტური არ იყო, ხდებოდა ადგილობრივი ანესთეტიკების დამატებითი შეყვანა.

ანესთეზიის ეფექტურობასთან ერთად, ორივე ჯგუფში ფასდებოდა ქირურგიული გართულებების, კერძოდ, ფერადი გარსის გამოვარდნის, სისხლჩაქცევების, მინისუერი სხეულის გამოვარდნისა და თვალის წინა საკნის შევიწროვების შემთხვევები.

### მიღებული შედეგები და მათი განხილვა

ჩატარებული ექსპერიმენტების შედეგად მიღებული შედეგები ცხადყოფს, რომ ბილიდაზის თანაობისას განხორციელებული ანესთეზიის დროს სრული აკინეზია (აკინეზიის ბალი > 6) მიიღწეოდა ბლოკადის მნიშვნელოვნად მეტი რიცხვის შემთხვევაში, ვიდრე ბილიდაზის გარეშე (სურ. 1).

ბილიდაზის თანაობისას და ბილიდაზის გარეშე ჩატარებული ანესთეზიის შედეგად ორეპაციის შემდგომი გართულებების სიხშირის შესწავლამ გვიჩვენა, რომ ეს გართულებები ბილიდაზის თანაობისას უფრო მცირეა, ვიდრე ბილიდაზის გარეშე ჩატარებული ანესთეზიის დროს (ცხრილი 1).



სურ. 1 წარმატებული ანესთეზიისა და აკინეზიის შემთხვევების რაოდენობა (%) ადგილობრივი ანესთეტიკების ერთჯერადი რეტრობულბარული შეყვანის დროს ბილიდაზასთან ერთად და მის გარეშე: 1 – 10 წთ-ის შემდეგ; 2 – 20 წთ-ის შემდეგ; 3 – 30 წთ-ის შემდეგ.

ცხრილი 1

**კატარაქტის ექსტრაკაფსულარული ექსტრაქციისას ქირურგიული გართულებების შეფასება ადგილობრივი ანესთეტიკების ბილიდაზასთან და მის გარეშე რეტრობულბალურად შეყვანის დროს**

ქირურგიული გართულებები	ადგილობრივი ანესთეტიკების შეყვანა	
	ბილიდაზასთან ერთად, n = 100	ბილიდაზის გარეშე, n = 100
ფერადი გარსის გამოვარდნა	2	2
წინა საკნის შევიწროვება	2	8
სისხლჩაქცევები	1	7
ოპერაციის მსვლელობისას მინისებური სხეულის გამოვარდნა	3	12
<b>სულ:</b>	<b>8</b>	<b>29</b>

ამრიგად, ბილიდაზიან ფაფეში რეტრობულბარული ანესთეზია იწვევს ექსტრაოკულური კუნთის სტატიკურად სარწმუნო ( $P < 0.01$ ), შედარებით დრმა და სწრაფ ანესთეზიას, რაც თავის მხრივ ხელს უწყობს თვალის კაკალზე ოპერაციების წარმატებით ჩატარებას. ანესთეზიის აღნიშნული მეთოდის მნიშვნელოვან უპირატესობად შეიძლება ჩაითვალოს ოპერაციის შემდგომი გართულებების (სისხლჩაქცევები, ფერადი გარსის პროლაფსი, წინა კამერის შევიწროვება და სხვა) შემცირება.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ფერმენტი ჰიალურონიდაზა მნიშვნელოვან როლს თანაშობს სისხლძარღვოვან-ქსოვილურ განვლადობაში. ამ ფერმენტის შემცველი პრეპარატები აჩქარებენ მასთან ერთად შეყვანილი მე-

დიკამენტების გაწოვას. სწორედ ეს თვისებები განაპირობებს ჰიალურონიდაზული პრეპარატების ეფექტურ გამოყენებას ანესთეზიოლოგიაში. ეს პრეპარატები საშუალებას იძლევა მცირე რაოდენობით მაანესთეზირებელი ნივთიერების გამოყენებით მივიღოთ ღრმა გაუტკივარება. ამასთან ჰიალურონიდაზული პრეპარატები, ზრდიან რა ქსოვილების განვლადობას, ხელს უწყობენ შეყვანილი საინექციო ნივთიერებების გავრცელებას დიდ ფართობზე, რაც ამცირებს მათ ლოკალურ კონცენტრაციას და აუმჯობესებს მათ აღსორბციას. სავარაუდოა, რომ ყოველივე ეს ამცირებს მტკივნეულობას და ნეკროზების წარმოქმნის რისკს.

ჩვენი სამუშაოს შედეგად მიღებული შედეგები მიუთითებს კატარაქტის ექსტრაკაფსულური ექსტრაქციის დროს ბილიდაზის თანაობისას რეტრობულბარული ანესთეზიის გაუმჯობესებაზე. პრეპარატი ბილიდაზა ხელს უწყობს თვალის უფრო ღრმა ანესთეზიასა და აკინეზიას, ანესთეზიის ეფექტის უფრო სწრაფ განვითარებას. ქირურგიული უსაფრთხოების თვალსაზრისით, მეტად მნიშვნელოვანია ოპერაციის თანმდევი გართულებების შემცირება. ამ მოვლენის მექანიზმი შეიძლება აიხსნას ოკულარული სტრუქტურების უფრო ღრმა და სრული ანესთეზიით, რაც თავისთავად გეცოდნებს პაციენტის დაძაბულობას და ოპერაციის მიმდინარეობის დროს ამ მიზეზით გამოწვეულ გართულებებს. ამავე დროს ჰიალურონიდაზა აადვილებს რეტრობულბარულად შეყვანილი ხსნარების გაწოვას, რამაც თავის მხრივ შეიძლება შეამციროს წნევა თვალზე და მისგან გამოწვეული უარყოფილი შედეგები [9-12].

**ლიტერატურა:**

1. Hagan J.C. 3rd. Hill. Journal of Cataract & Refractive Surgery. 2001, 21, 712-714.
2. Mantovani C., Bryant A.E. Nicholson G. British Journal of Anaesthesia, 2001 86, 876-878.
3. Kallio H. Paloheimo M. Maumuksela E.L. Anesthesia & Analgesia, 2000, 91, 934-937.
4. Menzel E.J., Farr C. Cancer Letters, 1998, 131, 3-11.
5. Farr C., Menzel J., Seeberger J., Schweigle B. Wiener Medizinische Wochenschrift, 1997, 147, 347-55.
6. Krohn J., Seland J.H., Hovding G., Bertelsen T., Aasved H., Haugen O.H. Acta Ophthalmologica, 1993, 71, 791-5.
7. Martin J., Niccoll V., Treuran B. et al. Anaesth. Analg., 1986, 65, 1323-1328.
8. Thomson J. Brit. J. Opthamol., 1988, 72, 9, 700-702.
9. Dutton G.N. Brit. J. Opthalmol., 1994, 78, 238.
10. Geliassa A., Porte-Cazaux A., Lafont C. Can. Anaesthesiol., 1992, 40, 19-22.
11. Abalson M., Mandel E., Paradis A., George M. Ophthalmic Surgery, 1989, 20, 325-326.
12. Caliana A., Porte-Cazaux A., Lafont C. at al. Can. Anaesthesiol., 1992, 40, 12-22.



## **ВЛИЯНИЕ ПРЕПЕРАТА БИЛИДАЗЫ НА ТЕЧЕНИЕ РЕТРОБУЛЬБАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ЭКСТРАКАПСУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ КАТАРАКТ**

*М. Лоладзе, А. Алексидзе, М. Тарасашвили, Ц. Турманидзе, Т. Чанишвили*

Институт бактериофагии, микробиологии и вирусологии Академии Наук Грузии, Тбилиси;  
Республиканский офтальмологический центр, Тбилиси

### **РЕЗЮМЕ**

Было изучено влияние лечебного препарата микробной гиалуронидазы – билидазы, на эффективность ретробульбарной анестезии и акинезии при экстракапсулярной экстракции катаракт. Данные исследования 200 больных показали, что введение новокаина и лидокаина совместно с билидазой вызывает статистически достоверное ( $P < 0,01$ ) улучшение анестезии. В частности, билидаза способствует наступлению относительно быстрой и глубокой анестезии и тем самым более успешному проведению операции. Особенно надо отметить снижение операционных осложнений, таких как выпадение радужки и стекловидного тела, кровоизлияния и узость передней камеры, при данном методе анестезии.

## **THE EFFECT OF PREPARATION BILIDASE ON RETROBULBAR ANAESTHESIA IN EXTRACAPSULAR CATARACT SURGERY**

*M. Loladze, A. Aleksidze, M. Tarasashvili, Ts. Turmanidze, T. Chanishvili*

G. Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi;  
Republic Ophthalmologic Centre, Tbilisi

### **SUMMARY**

The effect of microbial hyaluronidase preparation Bilidase on the efficacy of retrobulbar anesthesia and akinesia in extracapsular cataract surgery has been studied. Investigation conducted on 200 patients has shown, that combined application of bilidase with Novocain and lidocain caused statistically significant ( $P < 0.01$ ) improvement of the local anesthesia. Bilidase provided more rapid and deep anesthesia and thus safe conditions for successful surgery. It is very important to mention that there was significantly lower incidence of intraoperative complications, such as iris prolapse, hemorrhages, shallow anterior chamber, vitruos bulging.

## **IgE-დამოკიდებული რეაქციების როლი ჰიპერმგრძობელობის განსხვავებული ტიპით მიმდინარე ალერგიული და აუტოიმუნური დაავადებების დროს**

*ნ. ლომიშვილი, ნ. მიცკეაძე, ნ. ამბროსიძე, ნ. ფორაქიშვილი*

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მიღებულია 25.03.2002

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჰიპერმგრძობელობის სხვადასხვა ტიპით მიმდინარე დაავადებების, ალერგიული რინიტის (არ), ბრონქული ასთმის (ბა), ეგზოგენური ალერგიული ალვეოლიტის (ჰაა) და სისტემური წითელი მგლურას (სწმ) იმუნოპათოგენეზში IgE-ს როლის განსაზღვრა. საკვლევ პირთა სისხლის შრატში საერთო IgE-ს დონეს ვსაზღვრავდით იმუნოფერმენტული მეთოდით. კვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ IgE-ს დონე მნიშვნელოვნადაა მომატებული არ-ის, ბა-ს და სწმ-ს მქონე პირებში. ება-თი დაავადებულებში და სწმ-ს გლომერულონეფრიტით გართულებების დროს პაციენტთა სისხლის შრატში საერთო IgE-ს დონე ნორმის ფარგლებში რჩება.

საკვანძო სიტყვები: იმუნოგლობულინი E – IgE, ალერგიული რინიტი, ბრონქული ასთმა, ეგზოგენური ალერგიული ალვეოლიტი, სისტემური წითელი მგლურა

უკანასკნელ წლებში მნიშვნელოვნად გაიზარდა IgE-ს სადიაგნოსტიკო მნიშვნელობა, განსაკუთრებით ისეთი დაავადებების დროს, რომელთა იმუნოპათოგენეზში IgE-დამოკიდებული რეაქციების მონაწილეობა დადასტურებულია. ჩვენ მიზნად დავისახეთ გამოგვეკვლია IgE-ს როლი აუტოიმუნურ პროცესებში და შეგვედარებინა ჩვენს მიერვე შესწავლილი განსხვავებული პათოგენეზის ალერგიულ დაავადებებთან.

როგორც ლიტერატურიდანაა ცნობილი, სისტემური წითელი მგლურა წარმოადგენს აუტოიმუნურ დაავადებას, რომლის პათოგენეზში განმსაზღვრელი როლი ენიჭება ჰიპერმგრძობელობის II და III ტიპის რეაქციებს [7, 8]. აღნიშნული პათოლოგიის შესახებ არსებულ ლიტერატურაში არ არის მონაცემები IgE-დამოკიდებული რეაქციების შესაძლო მონაწილეობაზე არც გართულების გარეშე სწმ-ს და არც გლომერულონეფრიტით გართულებულ სწმ-ს განვითარებაში.

ეგზოგენური ალერგიული ალვეოლიტი მართებულად ითვლება იმუნოპათოლოგიურ დაავადებად, რომლის განვითარებაშიც წამყვანი როლი ენიჭება ჰიპერმგრძობლობის III და IV ტიპის რეაქციებს [1, 2, 12], განსაკუთრებით კი იმუნოკომპლექს-დამოკიდებულ ქსოვილთა ალერგიულ დაზიანებას.

ალერგიული რინიტის პათოგენეზში წამყვანი როლი, როგორც წესი, ძირითადად დაუყოვნებელი ტიპის IgE-დამოკიდებულ რეაქციებს ეკუთვნის [3], ხოლო ბრონქული ასთმის განვითარება შესაძლოა ორი მიმართულებით წარიმართოს: IgE-სა და T-ლიმფოციტებზე დამოკიდებული მექანიზმებით [4] და IgE-საგან დამოუკიდებელი T-ლიმფოციტებზე დამოკიდებული მექანიზმებით [6].

### მასალა და მეთოდები

კვლევის ობიექტად შერჩეულ იქნა ალერგიული დაავადებების მქონე 89 პირი (32 – ბა, 39 – არ, 22 – მან), 24 სწმ-ით და 15 გლომერულონეფრიტით გართულებული სწმ-ით დაავადებული (სწმ-გნ). საკონტროლოდ შერჩეულ იქნა პრაქტიკულად ჯანმრთელი 40 პირი, რომელთაც ანამნეზში არ აღენიშნებოდათ ალერგიული გამოვლინებანი. სისხლის შრატში საერთო IgE-ს განსაზღვრისათვის ეყენებდით რეაქტივების ნაკრებს, დამზადებულს НПО "Биотехнология"-ში (რუსეთი). 96-ფოსთიან მიკროპლეიტში, რომლის კედლებზე დატანილია ანტი-IgE მონოკლონური ანტისხეულები (მას), შეგვკონდა 200 მკლ გასარეცხი ხსნარი 1 წთ-ით, შემდეგ ვღვრიდით. პლეიტის გარეცხვის პროცედურას ვიმეორებდით, შემდეგ პლეიტს ვაშრობდით ფილტრის ქაღალდზე დაპირქვავებით. საკალიბრო სტანდარტები, საკონტროლო შრატები და ნულოვანი კონტროლი შეგვკონდა 15-15 მკლ ოდენობით თითოეულ ფოსოში დუბლიკატებში. საკვლევი ნიმუშები ასევე დუბლიკატებით შეგვკონდა დარჩენილ თავისუფალ ფოსოებში. ნიმუშებს IgE-ს მოსალოდნელი მაღალი კონცენტრაციით (1000 საერთაშორისო ერთეული/მლ-ზე მეტი) წინასწარ ვანზავებდით 10-ჯერ და მეტად, ნულოვანი კონტროლით. მიღებულ მნიშვნელობას ვამრავლებდით განზავების ხარისხზე. პეროქსიდაზის კონიუგატის ხსნარის 100 მკლ შეგვკონდა ყველა ფოსოში, ვასუსპენდირებდით ფოსოს შემცველობას 2-3-ჯერ. პლეიტს ვახურავდით თავსახურს და ვდგამდით თერმოსტატში 1 სთ-ით, 37 °C-ზე. ინკუბაციის შემდეგ პლეიტის შიგთავსს ვღვრიდით, ვრეცხავდით 5-ჯერ გასარეცხი ხსნარით და ვაპირქვავებდით ფილტრის ქაღალდზე გამოსამქვავენებელი ხსნარის 115 მკლ შეგვკონდა თითოეულ ფოსოში და ვაყოვნებდით ოთახის ტემპერატურაზე სიბნელეში, 10 წთ. გამოსამქვავენებელ ხსნარს ვამზადებდით მის გამოყენებამდე 5-10 წუთით ადრე შემდეგნაირად: ჰიდროპერიტის 1 ტაბლეტს ეხსნიდით 10 მლ გამოხდილ წყალში, ხოლო 2 ტაბლეტ ქრომოგენს – 12 მლ სუბსტრატულ ბუფერში. შემდეგ ამ უკანასკნელის 24 მკლ ვუმატებდით ჰიდროპერიტის ხსნარს. ფერმენტულ

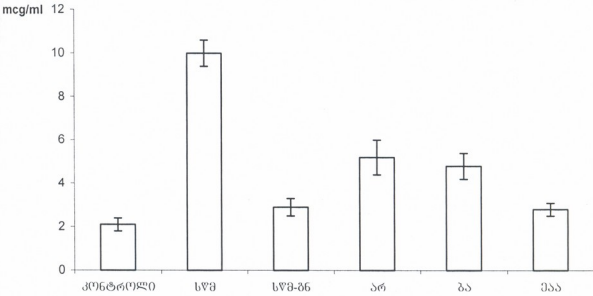
რეაქციას ვანერებდით  $H_2SO_4$ -ის 10% ხსნარის 50 მკლ-ის დამატებით თითოეულ ფოსოში.

შულტისკან MCC (EFLAB) სპექტროფოტომეტრში ვსაზღვრავდით ოპტიკურ სიმკვრივეს 492 ნმ ტალღის სიგრძეზე. დუბლიკატებისათვის ვითვლიდით საშუალო არითმეტიკულს, ვაგებდით გრაფიკს საკალიბრო სტანდარტების ოპტიკური სიმკვრივების მნიშვნელობისათვის. ანალიზის სისწორეს ვამოწმებდით საკონტროლო შრატის ოპტიკური სიმკვრივის მახვენებლებით. აგებული გრაფიკის მიხედვით ვსაზღვრავდით IgE-ს კონცენტრაციის მნიშვნელობებს გამოსაკვლევ ნიმუშებში საერთაშორისო ერთეულებში 1 მლ-ზე.

მიღებული შედეგების სტატისტიკურ დამუშავებას ვახდენდით სტიუდენტის მიხედვით, სიდიდეები, მოყვანილი გრაფიკებსა და ცხრილებში, წარმოადგენს საშუალო არითმეტიკულს (M) და საშუალო არითმეტიკულის ცდომილებას (m):  $M \pm m$ . შედეგის სარწმუნოებას ვსაზღვრავდით P სიდიდის საშუალებით.

**მიღებული შედეგები და მათი განხილვა**

როგორც დიაგრამიდან ჩანს (სურ. 1), საკვლევ პირთა სისხლის შრატში საერთო IgE-ს დონე მნიშვნელოვნადაა მომატებული გაურთულებელი სწმ-ს შემთხვევებში, მაშინ როცა გლომერულონეფრიტით გართულებული სწმ-ს მქონე პირებში ნორმის ფარგლებში ნარჩუნდება. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ სწმ-ს დროს ადგილი აქვს აუტომუნურ რეაქციებში IgE-ს მონაწილეობას, რაც მიუთითებს თავისუფალი IgE-ს ან IgE-შემკვველი იმუნური კომპლექსების ქსოვილებში ფიქსირებას.



სურ. 1. შრატის საერთო IgE-ს კონცენტრაცია ჯანმრთელი დონორების, სწმ, სწმ-პნ, არ, ბა, მას დაავადებულებში.

როგორც მოსალოდნელი იყო, IgE-ს დონის მკვეთრად მომატებული მანევრებული დაფიქსირდა არ მქონე პაციენტებში. ბა მქონე პირებშიც IgE-ს მანევრებული გაზრდილი აღმოჩნდა, ხოლო შაბა-ს დროს პაციენტთა სისხლის შრატში საერთო IgE-ს მანევრებული ნორმის ფარგლებში იყო.

IgE-ს მატება სისხლის შრატში შეიძლება B-ლიმფოციტების მატებას მივაწეროთ, მაგრამ აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მწვავე გლომერულონეფრიტისა და შაბა-ს შემთხვევებშიც IgE-ს დონე უნდა მომატებულიყო ლიმფოციტების რიცხვის ზრდის გამო, რაც არ შეესაბამება მიღებულ შედეგებს.

ცნობილია, რომ შრატის IgE-ს კონცენტრაცია ყოველთვის არ ასახავს ორგანიზმში ამ იმუნოგლობულინის სინთეზის ინტენსიურობას და არ შეიძლება ჩაითვალოს იმუნიტეტის კომპონენტის ფუნქციური მდგომარეობის კრიტერიუმად [5]. ამავე დროს, შრატის IgE-ს დონე შეიძლება მეტყველებდეს იმუნიტეტის B-უჯრედული კომპონენტების აქტივობაზე. ამასთან, თუ გავითვალისწინებთ თანამედროვე თეორიას B-ლიმფოციტების დიფერენცირების შესახებ [11], რომლის მიხედვითაც  $T_{H1}$  და  $T_{H2}$  პროფილის შესაბამისად ხდება B-ლიმფოციტების  $B_{E1}$  და  $B_{E2}$  პოლარიზებულ უჯრედებად დაყოფა, ეს უკანასკნელნი კი, თავის მხრივ, გავლენას ახდენენ  $T_{H1}/T_{H2}$  ბალანსზე და მილაურად არეგულირებენ იმუნური პასუხის პროფილს, შეგვიძლია ვივარაუდოთ შემდეგი: ჩვენს მიერ გამოკვლეულ პაციენტებში გამოვლენილი B-ლიმფოციტების მატება [9, 10], სხვადასხვა ნოზოლოგიური ფორმის დროს განსხვავებული პროფილის  $B_{E1}$  და  $B_{E2}$  უჯრედების რაოდენობრივი ცვლილებებით უნდა იყოს განპირობებული. კერძოდ, ბა-ს, არ-ის და გაურთულებელი სწმ-ს დროს  $B_{E1}/B_{E2}$  ბალანსი გადახრილი უნდა იყოს  $B_{E2}$  უჯრედებისკენ, ხოლო შაბა-ს და გლომერულონეფრიტით გართულებული სწმ-ს დროს –  $B_{E1}$  უჯრედებისკენ.

**ლიტერატურა**

1. Авдеева О.Е., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. РМЖ Пульмонология, 1997, 5, 1121-1129.
2. Хоменко А.Г., Мюллер С., Шиллинг В. Медицина, 1987, 36-60.
3. Djunkanovic R, Wilson S.Y., Hovart P.H. Clin and Exp. Allergy. 1996, 26, 44-51.
4. Gauchat et al. Nature, 1993, 365, 340- 343.
5. Gerard J.H., Dalgleish R., Ko C.G., Tan L.K. Clin. Exp. Immunol., 1997, 29, 447-456.
6. Kay A.B. J Allergy Clin. Immunol. 1991, 87, 893-910.
7. Lesley J., Isenberg M.A., Isenberg D.A. Ballers Clinical Rheumatology, 1996, 12, 390-391.
8. Leung D.Y.M., Brozek C., Frankel R., Geha R.S. Clin. Immunol. Immunopathol., 1984, 32, 339-350.
9. Lomishvili N., Kalandadze N., Porakishvili N. Bull. Georgian Acad. Sci., 2001, 43, 61-64.
10. Mitskevichi N., Khechinashvili G., Porakishvili N. Trans-Caucasian J. Immunology, 2000, 2, 14-27.
11. Porakishvili N., Mageed R., Jamin C., Pers J.-O., Kulikova N., Renaudineau Y., Lydyard P., Youinou P. Scand. Journal of Immunology, 2001, 54, 30-38.
12. Salvaggio I.E. Clin.Exp. Allergy, 1997, 27, 18-25.

## РОЛЬ IgE-ЗАВИСИМЫХ РЕАКЦИЙ ВО ВРЕМЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ И АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ ПО РАЗНОМУ ТИПУ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

*Н. Ломишвили, Н. Мицкевичи, Н. Амаглобели, Н. Поракишвили*

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили

### РЕЗЮМЕ

Целью наших исследований являлось определение роли IgE при различном течении гиперчувствительных заболеваний: аллергических ринитов (АР), бронхиальной астмы (БА), экзогенных аллергических альвеолитов (ЭАА) и системной красной волчанки (СКВ). В сыворотке крови исследованных лиц общий уровень IgE определяли иммуноферментным методом. В результате исследования было обнаружено, что уровень IgE значительно повышен у лиц во время АР, БА и СКВ. Среди лиц-носителей заболевания ЭАА и во время осложнений СКВ гломерулонефритом уровень общего IgE у пациентов остается в пределах нормы.

## THE ROLE OF IgE-DEPENDENT REACTIONS IN DIFFERENT TYPES OF HYPERSENSITIVITY IN ALLERGIC AND AUTOIMMUNE DISEASES

*N. Lomishvili, N. Mitskevichi, N. Amaglobeli, N. Porakishvili*

I. Javakhishvili Tbilisi State University

### SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the role of IgE in pathogenesis of the diseases with different type of hypersensitivity such as allergic rhinitis (AR), bronchial asthma (BA), extrinsic allergic alveolitis (EAA), systemic lupus erythematosus (SLE) and systemic lupus erythematosus complicated by glomerulonephritis (SLE-GN). The general level of IgE in the serum of the patients was detected by ELISA. According to our data the level of IgE was increased in patients with AR, BA, and SLE and was normal in patients with EAA and SLE-GN. We hypothesise that BA, AR and SLE develops as  $Be_2$  type of cytokine/Ig balance, while EAA and SLE-GN belongs more to the  $Be_1$  type.

## კანის სისხლქარღვები ჰემორაგიული გამონაყარის დროს C-ჰეპატიტის ვირუსით ინფიცირებულეებში

*მ. ლორთქიფანიძე*

ე.წითლანაძის სახელობის რევმატოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი, თბილისი

მიღებულია 10.04.2002

HCV-ინფიცირებული 5 ავადმყოფიდან 4-ს, კანზე ჰემორაგიული გამონაყარის უბნებში გამოუვლინდა ლეიკოციტოკლასტიური ვასკულიტი, ხოლო ერთს, რომელსაც ჰქონდა მხოლოდ მცირერიცხოვანი პეტეჩიები, პერივასკულარული ინფილტრაცია. დაზიანების კერაში ყველას აღნიშნებოდა მეტ-ნაკლებად გამოხატული ენდოთელიოციტების მკვეთრი აქტივაციის ნიშნები, რაც დაადასტურა ენდოთელური უჯრედების ბირთვებში AgNor-ცილების შემცველობის და განაწილების შესწავლამ. ენდოთელური უჯრედების ნაკლებად გამოხატული აქტივაცია გამოვლინდა HCV-ინფიცირებულთა დაუზიანებელი კანის ზოგიერთ მიკროსისხლძარღვშიც.

საკვანძო სიტყვები: ჰეპატიტი C ვირუსი (HCV), ჰემორაგიული გამონაყარი, ლეიკოციტოკლასტიური ვასკულიტი, ენდოთელიოციტების აქტივაცია, AgNor-ცილები

ჰეპატიტის C ვირუსით (HCV) ინფიცირებულ პირებს ხშირად უვითარდებათ სხვადასხვა რევმატიული სინდრომები [4]. შემავრთებელი ქსოვილის დაზიანების ერთ-ერთ თვალსაჩინო მაგალითს წარმოადგენს კანის ლეიკოციტოკლასტიური ვასკულიტები [2]. მიუხედავად იმისა, რომ HCV დაავადებულეებში ეს პათოლოგიური პროცესი საკმაოდ ხშირია, როგორც [3] ნაშრომიდან ჩანს, ეს საკითხი, კვლევის მორფოლოგიური მეთოდებით ნაკლებად არის შესწავლილი. აღნიშნულმა ავტორებმა, HCV-ინფიცირებულეების პალპირებადი პურპურის უბნებში აღმოაჩინეს ენდოთელიური უჯრედების აქტივაცია, რომელსაც განაპირობებს II ტიპის კრიოგლობულინების ერთ-ერთი, მაღალი მოლეკულური მასის (HMW) მქონე ფრაქციის ზემოქმედება ენდოთელიოციტებზე. ეს, თავის მხრივ, ზრდის სისხლძარღვების კედლების განვლადობას, იწვევს მათ ნეიტროფილებით ინფილტრაციას და, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების რეცეპტორების რიცხვის მატების მეშვეობით, განაპირობებს ვირუსის ენდოციტოზს.

მიუხედავად იმისა, რომ HCV-ინფიცირებულთა სისხლძარღვების ენდოთელიური უჯრედების აქტივაციას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება დაავადების პათოგენეზში, არც [3], არც სხვა მკვლევარებს არ გამოუყენებიათ რიბოსომული ცისტრონების აქტივობის განსაზღვრის ისეთი თანამედროვე და ინფორმაციული მეთოდი, როგორცაა ბირთვაკების შეღებვა AgNor-ცილებზე [5]. ამიტომ მათ ვერ აღმოაჩინეს ნორმიდან გადახრა ჰემორაგიული გამონაყარის მქონე პაციენტების დაუზიანებელი კანის უბნებში.

ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, მიზანშეწონილად ჩავთვალეთ მორფოლოგიური კვლევის ჰისტოლოგიური, ელექტრონ-მიკროსკოპიული და ელექტრონ-მიკროსკოპიული ციტოქიმის (AgNor-ცილებზე შეღებვით) მეთოდების კომპლექსური გამოყენებით შეგვესწავლა და შეგვედარებინა HCV-ინფიცირებულთა ჰემორაგიული გამონაყარის და დაუზიანებელი უბნებიდან აღებული კანის ბიოპტატები.

**მასალა და მეთოდეზი**

გამოკვლევა ჩატარდა 5 ავადმყოფზე. ადრე აღვნიშნეთ საქართველოში HCV ინფიცირებულებში სისტემური დაზიანების ნაკლები გამოხატულება [1]. მხოლოდ 6 ანალოგიური პაციენტის კანი შეისწავლეს სხვა ავტორებმა [3]. გამოკვლევის პროცესში ვახდენდით ავადმყოფების ნუმერაციას. № 2 და № 3 პაციენტებს ჰქონდათ პურპურა ქვემო კიდურებზე და მუცლის მიდამოში. დანარჩენებში ჰემორაგიული გამონაყარი ძირითადად მოისაზღვრებოდა პეტექიებით ბარძაყების მიდამოში. № 5 პაციენტს ჰემორაგიული გამონაყარი ყველაზე სუსტად ჰქონდა გამოხატული. ყველა პირს გამოუვლინდა მეტ-ნაკლები ხარისხის კრიოგლობულინემია.

პუნქციურ ბიოპსიას ვაწარმოებდით სპეციალური 2 მმ-იანი "Biopsy punch" მეშვეობით. კანის ბიოპტატებს ვიღებდით ჰემორაგიული გამონაყარის უბნებიდან, ბარძაყის მედიალურ ზედაპირზე. სხეულის იმავე ნახევრის წინამხრის მომხრელთა ზედაპირიდან ვიღებდით კანის დაუზიანებელ უბნებს. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა სამმა ჯანმრთელმა პირმა. მათშიც კანის ალება ხდებოდა ბარძაყის და წინამხრის ანალოგიური ზედაპირებიდან.

ნაჭრების გატარება და პრეპარატების დამზადება ჰისტოლოგიური და ტრანსმისიული ელექტრონ-მიკროსკოპიული კვლევისათვის მიმდინარეობდა კარგად ცნობილი მეთოდების გამოყენებით. ჰისტოლოგიური პრეპარატები იღებებოდა ჰემატოქსილინ-ეოზინით. არგენტოფილურ ცილებზე შეღებვა ხდებოდა [5] მეთოდით: დაქუცმაცებული ქსოვილი ფიქსირდებოდა 0.1 M ზერენსენის (pH = 7,2) ფოსფატურ ბუფერზე დამზადებულ 1% გლუტარალდეჰიდის ხსნარში, 10 წუთის განმავლობაში, 4°C ტემპერატურაზე. გარეცხვის შემდეგ კვლავ ფიქსირდებოდა კარნუას ხსნარში (ეთანოლის 3 წილი და ყინულოვანი ძმრის მჟავას 1 წილი) 10 წუთის განმავლობაში, 4°C-ზე. შეღებვამდე ქსოვილები გადაგვეკონდა დადამავალ სპირტებში და ბიდისტილირებულ წყალში: 50% ეთანოლი 2-ჯერ, 10 წუთი; 30% 2-ჯერ, 10

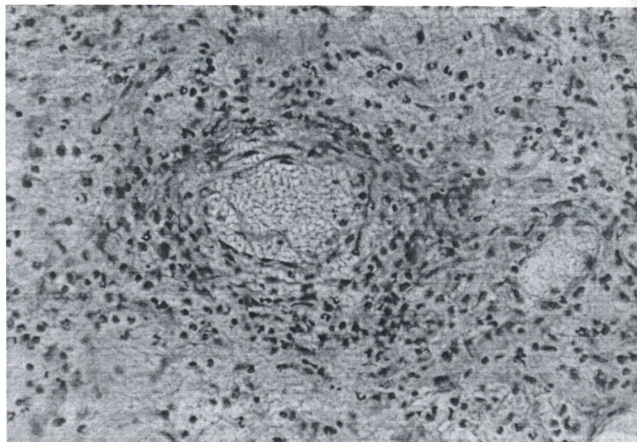


წუთი და შემდეგ ბიდისტილატი. შედეგებს ვახდენდით მინის ან პოლი-  
ეთილენის სინჯარებში, აზოტმჟავა ვერცხლის წყალხსნარის მეშვეობით  
(1 გრ. 1 მლ ბიდისტილირებულ წყალზე). შტატივს სინჯარებით ვათავ-  
სებდით ყინულის აბანოში და ყოველ სინჯარაში მიკროპიპეტით ვასხამ-  
დით 0,2 მლ აზოტმჟავა ვერცხლს და 0,2 მლ ფორმალდეჰიდს მეთანოლით  
(შეფარდებით 4:1). შემდეგ შტატივს სინჯარებით ვათავსებდით  
ულტრათერმოსტატში 60 °C-ზე და ვახდენდით ინკუბაციას 3, 5, 10, 20, 40  
წუთის განმავლობაში. ინკუბაციის პერიოდში შემდეგავი სითხე იმღვრევა;  
რეაქციას ვაჩერებდით სინჯარებში ყინულოვანი ბიდისტილატის დამა-  
ტებით. შემდეგ ქსოვილების ნაჭრები ირეცხებოდა ყინულოვანი ბიდისტი-  
ლირებელი წყლით არანაკლებ 5-ჯერ, 30 წუთის განმავლობაში, 4 °C-ზე.  
დანარჩენი პროცედურები იყო იგივე, რაც ტრანსმისიული ელექტრონული  
მიკროსკოპიისათვის. AgNor-ციდელებზე შედეგილ ულტრათხელ ანათლებს  
ვაკვირდებოდით ტყვიის და ურანის მარილებით კონტრასტირებამდე და  
კონტრასტირების შემდეგ.

## მიღებული შედეგები და მათი განხილვა

დერმის მეტ-ნაკლებად გამოხატული ანთებითი ინფილტრაცია ჰქონდა  
ყველა პაციენტს. კანის დაზიანების ხარისხი გარკვეულად განაპირობებდა  
ლესტრუქციული ცვლილებების მქონე სისხლძარღვთა რაოდენობას.  
ლოკალიზაციის თვალსაზრისით ამკარად იყო გამოხატული, რომ ალ-  
ტერაციას განიცდიდნენ უპირატესად ეპიდერმისთან ახლოს განლაგებული  
მიკროსისხლძარღვები. შემთხვევათა აბსოლუტურ უმრავლესობაში ად-  
გილი ჰქონდა ე.წ. ლეიკოციტოკლასტიურ ვასკულიტს. სურ. 1-ზე ჩანს, რომ  
არტერიოლის კედელში, ძირითადად, ადგილი აქვს ჩვეულებრივ ჰისტო-  
ლიმფოციტურ ინფილტრაციას, მაგრამ გარკვეული რაოდენობით ვლინ-  
დებოდა ნეიტროფილური ლეიკოციტების ბირთვების კარიორექსისი, ანუ  
ლეიკოციტოკლაზია. ამ მოვლენას ბირთვის “მტვრის” წარმოქმნას უწო-  
დებენ. ასეთი ცვლილების მქონე ლეიკოციტები ყოველთვის რამდენიმე  
ერთეულის სახით არის წარმოდგენილი. ყურადსაღებია, რომ ნეიტრო-  
ფილური ლეიკოციტების ბირთვაკების კარიორექსისს ანუ ლეიკოცი-  
ტოკლაზიას ადგილი ჰქონდა არა მარტო სისხლძარღვთა კედლებში,  
არამედ ამავე პაციენტების დერმის ანთებით ინფილტრატებშიც. ლეიკო-  
ციტოკლაზია ვერ აღმოვაჩინეთ მხოლოდ №5 პაციენტის პრეპარატებზე.  
სისხლძარღვთა ალტერაცია მთოფარგლებოდა პერივასკულარული ჰისტო-  
ლიმფოციტური ინფილტრაციით. არტერიოლების გარდა, ხშირად ადგილი  
ჰქონდა ვენულების კედლების ანთებით ინფილტრაციას. ყურადღებას  
იპყრობდა ის გარემოება, რომ, თითქმის როგორც წესი, მიკროსისხლ-  
ძარღვების კედლების ალტერაციას თან ახლდა სტაზი და ფორმიანი  
ელემენტების აგრეგაცია სანათურში (სურ. 1). ჰისტოლოგიური პრეპა-  
რატების დათვალიერების დროს, რჩებოდა შთაბეჭდილება, რომ ადგილი  
აქვს ენდოთელიოციტების გაჯირჯეებას და მათი ჩვეული ორიენტაციის  
დარღვევას. ამაზე მიუთითებდა მათი ბირთვების ვერტიკალური განლაგება

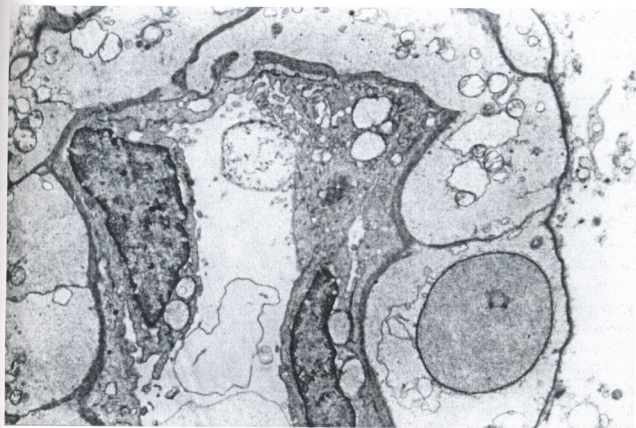
სანათურის მიმართ. ერთეულ შემთხვევებში ადგილი ჰქონდა ეოზინოფილური ფიბრინული მასების ჩალაგებას კედლებში, მაგრამ არ აღინიშნებოდა სისხლძარღვთა კედლების ჰიალინოზი. ნეკრობიოზისათვის დამახასიათებელი სტრუქტურული ცვლილებები ეპიდერმისშიც არ გამოვლენილა. ყველა პაციენტს დაზიანებულ უბნებში ჰქონდა მეტ-ნაკლებად გამოხატული აკანტოზი. აღინიშნებოდა ეპითელური გამონაზარდების და, შესაბამისად, დერმის დერილოვანი შრის დაგრძელება. განსაკუთრებით ნათლად ეს პროცესი გამოხატული იყო № 2 და № 3 პაციენტების კანში.



სურ. 1. HCV-ინფიცირებულის დაზიანებული კანი. ჰემატოქსილინ-ეოზინი. არტერიოლის კედლის პისტო-ლიმფოციტური ინფილტრაცია. x344.

ელექტრონ-მიკროსკოპულმა კვლევამ, ერთი მხვრივ, დაადასტურა სინათლის მიკროსკოპით მიღებული შედეგების აუტენტურობა, მეორე მხრივ გამოავლინა მიმდინარე პროცესებისათვის დამახასიათებელი გარკვეული დეტალები. ყველაზე მნიშვნელოვანია, რომ საცდელი ჯგუფის პაციენტების ჰემორაგიული გამონაყარის უბნებიდან აღებულ ბიოპტატებში თვალნათლივ ვლინდებოდა მიკროცირკულატორული კალაპოტის სისხლძარღვების ენდოთელური უჯრედების გარკვეული დესტრუქციული ცვლილებები. კერძოდ, შეიმჩნეოდა, სინათლის მიკროსკოპში შენიშნული, ენდოთელიოციტებში ბირთვების ორიენტაციის შეცვლის ტენდენცია. ხშირად ბირთვები, მიმდებარე ციტოპლაზმით, მეტ-ნაკლებად იჭრებოდნენ სისხლ-

ბარდვთა სანათურებში. აღინიშნებოდა ენდოთელიოციტების საკმაოდ გამოსატული ჰიპეროსმოლარობა. ეს განსაკუთრებით თვალნათლივ ჩანდა სისხლძარღვთა სხვა სტრუქტურული კომპონენტების, კერძოდ პერიციტების და გლუვკუნთოვანი უჯრედების ფონზე. ხშირად ადგილი ჰქონდა ენდოთელური უჯრედების ფოკალურ ნეკრობიოზს და ციტოპლაზმის, უპირატესად მარჯინალური მონაკვეთების, ფრაგმენტირებას. საკმაოდ ინტენსიურად მიმდინარეობდა ეკზოციტოზი, რასაც ციტოპლაზმის ნაწილების სანათურებში გადანაცვლების გარდა, ადასტურებდა იმავე სანათურში მიკროკლაზმატოზების არსებობა (სურ. 2). ენდოთელურ უჯრედებში, ჩვეულებრივზე უფრო მეტი რაოდენობით, ვლინდებოდა ორგანელები, კერძოდ, მიტოქონდრიები. ყურადღებას იქცევდა ორგანელების და კერძოდ მიტოქონდრიების დესტრუქცია. პრაქტიკულად არც ერთი მათგანი არ შეიცავდა კრისტებს და, უმეტეს შემთხვევაში, საერთოდ არ ვლინდებოდა შიგნითა მემბრანა. გარკვეული დესტრუქციული ცვლილებები ვითარდებოდა მიკროცირკულატორული კალაპოტის სისხლძარღვების სხვა უჯრედულ კომპონენტებშიც.



სურ. 2. HCV-ინფიცირებულის დაზიანებული კანი. მიკროსისხლძარღვის ენდოთელური უჯრედების სუსტად გამოხატული დესტრუქცია. x12000.

ცალკე უნდა გამოვეყთ მიკროსისხლძარღვების ენდოთელური უჯრედების ბირთვაკებში განვითარებული სტრუქტურული ცვლილებები. საკონტროლო ჯგუფის კანის ბიოპტატის ულტრასტრუქტურის შესწავ-

ლისას დადასტურდა, რომ პრაქტიკულად ყველა ენდოთელური უჯრედის ბირთვებში ვლინდებოდა რგოლისებრი ტიპის ბირთვაკები. ამ უჯრედების დიფერენცირების მაღალ ხარისხზე და დაბალ პროლიფერაციულ და მეტაბოლურ აქტივობაზე, რგოლისებრი ტიპის ბირთვაკების გარდა, მიუთითებდა კონდენსირებული ქრომატინის სიჭარბე, განსაკუთრებით ბირთვაკების მიმდებარე უბნებში, ორგანელების სიმცირე და პინოციტოზური ბუშტუკების შედარებითი სიმრავლე ციტოპლაზმაში. რგოლისებრი ბირთვაკებში ვლინდებოდა მხოლოდ ერთი ფიბრილარული ცენტრი. თითქმის როგორც წესი, ფიბრილარულ ცენტრებს ჰქონდათ სფერული ან ელიფსური ფორმა. ბირთვაკები ძალზე მცირე რაოდენობით შეიცავდნენ მკვრივ ფიბრილარულ კომპონენტს და რიბონუკლეოპროტეიდებს. საკონტროლო ჯგუფის პირებისაგან განსხვავებით, საცდელი ჯგუფის კანის დაზიანებული ადგილებიდან აღებული ბიოპტატების ულტრათხელანათლებზე საკმაოდ დიდი რაოდენობით ვლინდებოდა მიკროსისხლძარღვთა ენდოთელური უჯრედები, რომელთა ბირთვებს ჰქონდათ ნუკლეოლონემური შენების ბირთვაკები. ასეთი ენდოთელური უჯრედებისათვის დამახასიათებელია ოდნავ მოგრძო ფორმის ბირთვები, რომლებშიც აშკარად ჭარბობს დიფუზური ქრომატინი. ამ ენდოთელიოციტების ციტოპლაზმაში დიდი რაოდენობით ვლინდება ცილის სინთეზში აქტიურად მონაწილე ორგანელები, კერძოდ გრანულარული ენდოპლაზმური ბადე, პოლისომები და თავისუფალი რიბოსომები. აქტიური ენდოთელური უჯრედების მთავარი მახასიათებელი არის 3-4 მკმ დიამეტრის ნუკლეოლონემური შენების ბირთვაკები, რომლებიც შეიცავენ მრავალ ფიბრილარულ ცენტრს და მკვრივი ფიბრილარული კომპონენტის ჭიმებს.

განსაკუთრებით საყურადღებოა, რომ მეტაბოლური და პროლიფერაციული აქტივობისათვის დამახასიათებელი მორფოლოგიური სუბსტრატის მქონე ენდოთელური უჯრედები გამოვლენილ იქნა HCV-ინფიცირებულთა კანის დაუზიანებელ უბნებშიც. მათი რაოდენობა გაცილებით ნაკლები იყო, ვიდრე იმავე პირთა კანის დაზიანებულ უბნებში, მაგრამ როგორც აღვნიშნეთ, ასეთი ენდოთელური უჯრედები თითქმის სრულიად არ ვლინდებოდა საკონტროლო ჯგუფის პირების ბიოპტატებში. საცდელი ჯგუფის დაუზიანებელ კანში გამოვლენილ ენდოთელურ უჯრედთა საკმაოდ დიდ ნაწილს თითქოს საშუალოდ მდგომარეობა ეჭირა ამავე ჯგუფის ჰემორაგიული გამონაყარის უბნებში გამოვლენილ და ჯანმრთელთა ენდოთელური უჯრედებს შორის. მათში ვლინდება ერთეული პინოციტოზური ბუშტუკები და მომატებული იყო ქრომატინის კონდენსაციის ხარისხი, განსაკუთრებით პერინუკლეარულად და მარცხნალოვრად, ბირთვის მემბრანის მიმდებარე უბნებში. რაც მთავარია, რიბონუკლეოპროტეიდების გრანულების შემცველობა და, განსაკუთრებით, ფიბრილარული ცენტრების რაოდენობა, იყო ნაკლები, ვიდრე ნუკლეოლონემური შენების ბირთვაკებში.

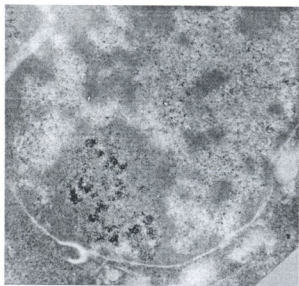
ენდოთელური უჯრედების აქტივაცია, სარწმუნოდ დაადასტურა AgNor-ცილებზე შედგების ელექტრონულმიკროსკოპული ციტოქიმიის მეთოდმა. საკონტროლო ჯგუფის პირების კანის მიკროსისხლძარღვების ენდოთელური უჯრედების ბირთვაკებში ვლინდებოდა ერთი მსხვილი Ag-დადგ-

ბითი ზონა. მათ, როგორც წესი, ჰქონდათ გლუვი ზედაპირი და არ წარმოქმნიდნენ გამონაზარდებს. ეს ზონები შეესაბამებოდა ელექტრონულ-მიკროსკოპიული კვლევისას გამოვლენილ რგოლისებრი ბირთვაკების ერთადერთ ფიბრილარულ ცენტრებს. აღსანიშნავია, რომ ამ ერთადერთ Ag-დადებით ზონას, ისევე როგორც ფიბრილარულ ცენტრებს, ჰქონდა სფერული ან ელიფსური ფორმა.

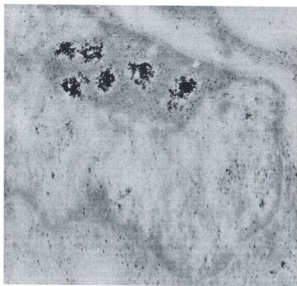
საცდელი ჯგუფის პაციენტების კანის ჰემორაგიული გამონაყარის უბნებიდან აღებულ პრეპარატებზე, არააქტიური ბირთვაკების მქონე ენდოთელური უჯრედების გარდა, დიდი რაოდენობით ვნახულობდით ენდოთელიოციტებს, რომელთა ბირთვაკებში ვლინდებოდა Ag-Nor ცილების განაწილების სრულიად განსხვავებული სურათი: მრავალრიცხოვანი, მცირე ზომების Ag-დადებითი ზონები წარმოქმნიდნენ ნუკლეოლონემური შენების შესატყვის ჯაჭვს (სურ. 3). ამ ჯაჭვებში გაერთიანებულია უამრავი ფიბრილარული ცენტრი და მკერვივი ფიბრილარული კომპონენტი. ბუნებრივია, სხვადასხვა ენდოთელური უჯრედების აქტიურ ბირთვაკებში და ერთი და იგივე ენდოთელიოციტების სხვადასხვა ბირთვაკებში Ag-დადებითი ზონების რაოდენობა ვარიირებდა. საკმაოდ ხშირად ვლინდებოდა ბირთვაკები, რომლებშიც Ag-დადებითი ზონების რაოდენობა და განაწილება, საშუალებას გვაძლევდა მიგვეკუთვნებინა ისინი შუალედური, ანუ გარდამავალი, ფორმებისათვის. ასეთი გარდამავალი ტიპის ბირთვაკებში ვლინდებოდა 2-7 Ag-დადებითი ზონა. რგოლისებრი ტიპის ბირთვაკების Ag-დადებითი ზონებისაგან განსხვავებით, ისინი წარმოქმნიდნენ გამონაზარდებს. მეტად მნიშვნელოვანია, რომ საკონტროლო ჯგუფის ჯანმრთელი კანისა და HCV ინფიცირებული პირების, დაუზიანებელი უბნებიდან აღებული კანის ბიოპტატებს შორის განსხვავების გამოვლენა მოხერხდა მხოლოდ ელექტრონულ-მიკროსკოპიული ციტოქიმის მეთოდით. კერძოდ, ნორმალური კანისაგან განსხვავებით, საკმაოდ ბევრი ენდოთელური უჯრედის ბირთვაკში აღინიშნა Ag-დადებითი ზონების რიცხვის მატება. ასეთი ბირთვაკების უმრავლესობა მიეკუთვნებოდა გარდამავალ ტიპს. მათში ვლინდებოდა 3-7 Ag-დადებითი ზონა, რომლებიც, ნუკლეოლონემური ტიპისაგან განსხვავებით, არ არიან ურთიერთდაკავშირებული და არ ქმნიან ჯაჭვისმაგვარ სტრუქტურას. აგრეთვე აღსანიშნავია, რომ მათი ზედაპირი არ წარმოქმნის ისეთი დიდი რაოდენობის გამონაზარდებს, როგორც ნუკლეოლონემური შენების ბირთვაკებში, მაგრამ გაცილებით მეტს, ვიდრე რგოლისებრი ტიპის სტრუქტურებში. გარდა ამისა, გარდამავალი, ანუ შუალედური, ტიპის ბირთვაკებში Ag-დადებით ზონებს პრაქტიკულად არასდროს არ ჰქონდათ გლუვი, სფერული ფორმა (სურ. 4).

ჩვენი გამოკვლევის შედეგები გარკვეულად ადასტურებს [3] მოსაზრებას, რომ ვირუსის ენდოციტოზი შესაძლებელია მხოლოდ აქტივირებულ ენდოციტოციტებში. იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით, ნორმალურ ენდოთელურ უჯრედებში აღმოჩენილი HCV-ს ანტიგენი, ავტორთა [3] აზრით არის არტეფაქტი, რადგანაც in situ ჰიბრიდიზაციით, ნორმალურ

ენდოთელიოციტებში HCV ვერ იქნა იდენტიფიცირებული. ჩვენს მიერ შესწავლილ პაციენტებს გაცილებით ნაკლებად აქვთ გამოხატული კანის დაზიანება, ვიდრე [3] მიერ შესწავლილ ავადმყოფებს. მხოლოდ ერთს, № 2 პაციენტს, ჰქონდა განმეორებითი ჰემორაგიული გამონაყარი. ამიტომ ის, რომ [3] კანის დაზიანებულ უბნებზე ვერ აღმოაჩინეს მიკროსისხლძარღვების და კერძოდ ენდოთელური უჯრედების რაიმე სტრუქტურული ცვლილებები, აიხსნება იმით, რომ მათ არ გამოუყენებიათ ელექტრონული მიკროსკოპია და, რაც მთავარია, ბირთვაკების AgNor-ცილებზე შედეგის მეთოდი. ამ მეთოდმა დაადასტურა, რომ HCV-ინფიცირებულთა ენდოთელურ უჯრედებში მნიშვნელოვნად მატულობს რიბოსომული გენების ტრანსკრიფცია და შესაბამისად პრერიბოსომული რნმ-ის პროცესინგის და პრერიბოსომების ციტოპლაზმაში ტრანსპორტირების ინტენსივობა. ეს პროცესი, მართალია ძალზე ნაკლებად, მაგრამ მაინც გამოხატულია HCV-ინფიცირებულთა დაუზიანებელი კანის მიკროსისხლძარღვების ენდოთელურ უჯრედებშიც.



სურ. 3. HCV-ინფიცირებულის დაზიანებული კანი. დიდი რაოდენობის, ურთიერთდაკავშირებული Ag-დადებითი ზონები ენდოთელური უჯრედის ბირთვაკში. x36000.



სურ. 4. HCV-ინფიცირებულის დაუზიანებელი კანი. რამოდენიმე, უსწორმასწორო ზედაპირის მქონე, Ag-დადებითი ზონა ენდოთელური უჯრედის ბირთვაკში. x36000.

მიღებული შედეგების საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ HCV-ინფიცირებულ პირებში კანის ჰემორაგიული გამონაყარი არის ძირითადად ლეიკოციტოკლასტიური ვასკულიტის შედეგი, რომელსაც განაპირობებს ენდოთელური უჯრედების მნიშვნელოვანი აქტივაცია. ეს პროცესი დაწყებულია HCV-ინფიცირებულთა დაუზიანებელი კანის მიკროსისხლძარღვთა ენდოთელურ უჯრედებშიც. სავარაუდოა, რომ მათი აქტივაციის ხარისხი არ არის საკმარისი ვასკულიტის განვითარებისათვის.

## ლიტერატურა

1. ქართველიშვილი ე., ლორთქიფანიძე მ., ასტვაცატუროვა ტ., აღაბიშვილი ნ., ვაშაკიძე ე. საქართველოს რევმატოლოგთა III კონგრესის მასალები, 2001, 69-70.
2. Насонов Е.Л. В кн.: Васкулиты и васкулопатии. Ярославль, "Верхняя волга", 1999, 447-458.
3. Agnello V., Abel G. Arthritis & Rheumatism, 1997, 40, 2007-2015.
4. Jendro M.C., Hulsemann. J.L., Zeidler H. Z. Rheumatol., 1997, 56, 276-286.
5. Zatschina O.V., Novak J., Smetana K., Schwarzacher H.G., Wachtler F. Microscopie, 1984, 41, 278-284.

## КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ КОЖИ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ВЫСЫПАНИЯХ У ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

*М.Т. Лорткиანიძე*

Научно-практический центр ревматологии им. В.Г. Цитланидзе, Тбилиси.

### РЕЗЮМЕ

У 4-х из 5 HCV-инфицированных, в участках кожи с геморрагическими высыпаниями, выявлен лейкоцитокластический васкулит. У одного были только малочисленные петехии и альтерация ограничивалась периваскулярной инфильтрацией. У всех в пораженных участках кожи обнаруживались более или менее выраженные ультраструктурные признаки значительной активации эндотелиоцитов, что подтвердилось содержанием и характером распределения AgNor-белков в их ядрышках (электронно-микроскопическая цитохимия). Слабо выраженные признаки активации эндотелиальных клеток выявлены и в некоторых микрососудах из неповрежденных участков кожи.

## SKIN BLOOD VESSELS DURING HEMORRHAGE RASHES IN PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS

*M. Lortkipanidze*

V. Tsitlanadze Rheumatology Scientific-Practical Center, Tbilisi

### SUMMARY

The leukocytoclastic vasculitis was found in 4 out of 5 HCV infected patients on the parts of the skin with hemorrhage rashes, one had only few petechias and alteration was limited to perivascular infiltration. More or less expressed signs of considerable activation of endotheliocytes were found in cutaneous lesions in all of them. That was confirmed by matter and by nature of distribution of AgNor-proteins in their nucleoli. The poorly expressed signs of activation of endothelial cells were revealed in some micro-vessels from undamaged parts of the skin.

## HLA-A-B ГАПЛОТИПЫ И ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В ГРУЗИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

*М. В. Махатадзе, Э. Я. Нацашвили, И. И. Гильгендорф*

Национальный центр экспериментальной и клинической хирургии им. акад. К.Д. Эристави, Тбилиси

Поступила 14.05.2002

В грузинской популяции носительство HLA-гаплотипа A1-B8, предположительно, может служить иммуногенетическим маркером язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Сказанное подтверждается существенным повышением частоты регистрации данного HLA-гаплотипа у пациентов в сравнении с практически здоровыми лицами, достоверностью показателя риска развития заболевания, а также положительным значением величины гаметной ассоциации.

**Ключевые слова:** иммуногенетика, HLA-A-B гаплотипы, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

Проблема язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки продолжает привлекать к себе внимание клиницистов и ученых, поскольку и сегодня эта проблема является одной из центральных в гастроэнтерологии [1, 6, 9]. Причем, современный этап развития учения о язвенной болезни характеризуется активацией исследований состояния иммунного статуса больных, а также иммуногенетических аспектов патологии [2, 8, 10, 11].

Целью настоящего исследования являлось выявление ассоциативных связей между язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) и HLA-A-B гаплотипами в грузинской популяции.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа носила популяционный характер (смешанная грузинская группа). Обследовано 74 больных с, подтвержденным в отделении гастроэнтерологии НИИ экспериментальной и клинической хирургии им. акад. К.Д. Эристави, диагнозом ЯБДК. Контрольную группу составили 492 практически здоровых лица (ПЗЛ) (смешанная грузинская группа), обследованных в НИИ гематологии и переливания крови им. акад. Т.М. Мухадзе [5]. Больные и ПЗЛ не состояли в кровном родстве.



Типирование HLA-A-B антигенов производили в стандартном двухступенчатом микролимфоцитотоксическом тесте по Terasaki [2]. Использовались HLA-антисыворотки производства Ленинградского НИИ гематологии и переливания крови МЗ РФ, а также коммерческих фирм “Biotest” и “Behring” (Германия). В анализе учитывали 7 антигенов HLA-A и 14 антигенов HLA-B локусов.

В группе больных ЯБДК произведен подсчет частоты HLA-фенотипов по locusам A и B. Результаты сравнены с аналогичными данными у ПЗЛ, рассчитанными в соответствии с формулой равновесия Харди-Вейнберга для диаллельной системы [2, 3].

Генетический анализ результатов HLA-типирования включал, также, изучение частот антигенов (%), генов, неравновесного сцепления генов двух локусов, и частот гаплотипов по Mattius [2, 4, 7].

Достоверность различий частоты регистрации HLA-гаплотипов для группы больных проверялась по критерию соответствия  $\chi^2$  с Yates-коррекцией на непрерывность выборки. При учете одной степени свободы (K) критерий соответствия, равный и выше 6,64 ( $P < 0,05$ ) считался достоверным [2, 4].

Силу ассоциации выражали через относительный риск (RR), значение которого показывает во сколько раз чаще или реже развивается болезнь у лиц, имеющих данный HLA-антиген или фенотип по сравнению с теми, у кого он отсутствует. Показатели относительного риска более двух считались значимыми [2].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение частот HLA-гаплотипов и неравновесного сцепления двух локусов, составляющих гаплотип, в обшегрузинской популяции позволило выявить 6 наиболее часто встречающихся HLA-гаплотипов (Таблица 1). Частота регистрации HLA-гаплотипа A1-B8 была выше, HLA-гаплотипа A3-B7 соответствовала, тогда как частота регистрации остальных 4 HLA-гаплотипов (HLA-гаплотипы A2-B5, A2-B7, A3-B35 и A9-B35) была ниже аналогичных показателей у ПЗЛ.

Таблица 1

**Наиболее часто встречающиеся HLA-A-B гаплотипы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в обшегрузинской популяции**

HLA-гаплотипы	Частота регистрации у		Критерий соотв., $\chi^2$	P	Сила ассоциации, RR
	больных	ПЗЛ			
A1-B8	156	66	6,77	< 0,01	2,1
A2-B5	745	921	0,51	> 0,1	0,6
A2-B7	163	231	1,11	> 0,1	0,5
A3-B7	209	202	1,83	> 0,1	2,1
A3-B35	153	299	1,68	> 0,1	0,3
A9-B35	103	241	1,52	> 0,1	0,6

Причем, статистически значимым ( $P \leq 0,01$ ) было лишь повышение частоты регистрации HLA-гаплотипа A1-B8. Значение критерия соответствия ( $\chi^2$ ) в отношении HLA-гаплотипа A1-B8 равнялось 6,77 ( $P < 0,01$ ), т.е. было достоверным. В остальных 5 случаях значение критерия соответствия не достигало границ достоверности. При этом

критерий соответствия колебался от 0,51 до 1,83 при  $P > 0,05$ .

Показатель относительного риска развития заболевания (RR) был статистически достоверным ( $P \leq 0,05$ ) только у больных носителей HLA-гаплотипов A1-B8 и A3-B7.

В Таблице 2 приведены данные частоты регистрации HLA-гаплотипов. Как видно из таблицы, наблюдаемая частота регистрации HLA-гаплотипа A2-B5 была в 1,44 раз выше теоретически ожидаемой, HLA-гаплотипа A3-B35 – в 1,7 раз, HLA-гаплотипа A1-B8 – в 3,7 раза. Самая большая разница между наблюдаемой и ожидаемой частотами, равная 4,35, отмечена для HLA-гаплотипа A3-B7.

Таблица 2

**Частота регистрации HLA-гаплотипов у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в общегрузинской популяции**

HLA-гаплотипы	Частота регистрации		
	наблюдаемая	ожидаемая	разность
A1-B8	156	42	3,70
A2-B5	745	518	1,44
A2-B7	163	156	1,04
A3-B7	209	48	4,35
A3-B35	153	90	1,70
A9-B35	103	95	1,08

Величина гаметной ассоциации ( $\Delta$ ) у больных в сравнении с ПЗЛ оставалась практически на одном уровне для HLA-гаплотипа A2-B5, была значительно снижена для HLA- гаплотипов A9-B35, A2-B7 и A3-B35 и повышена для HLA-гаплотипов A1-B8 и A3-B7 (почти в два раза и больше) (Таблица 3; Рис. 1).

Таблица 3

**Неравновесие HLA-генов по сцеплению у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и практический здоровых лиц в общегрузинской популяции**

HLA-гаплотипы	Неравновесие по сцеплению ( $\Delta$ )	
	больные	ПЗЛ
A1-B8	114	46
A2-B5	227	277
A2-B7	7	29
A3-B7	161	113
A3-B35	63	127
A9-B35	8	40

В соответствии с данными литературы [2], при решении вопроса об ассоциативных связях между HLA-системой и той или иной патологией решающим фактором является наличие разности между частотой регистрации конкретных HLA-антигенов и HLA-гаплотипов в группе больных и у ПЗЛ и ее статистическая значимость, а затем уже – сила ассоциации между ними. Оценивая с позиций указанных критериев результаты генетического HLA-анализа больных ЯБДК в грузинской популяции, видимо, более детально следует остановиться на данных изучения больных – носителей HLA-

гаплотипов A1-B8 и A3-B7. Остальные 4 из наиболее часто встречающихся у больных HLA-гаплотипов не отвечают общепринятым критериям (Рис. 1).

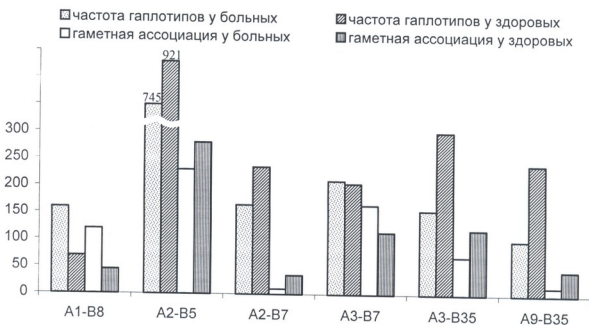


Рис. 1. Частота регистрации HLA-гаплотипов и величина гаметной ассоциации генов у больных ЯБДК и ПЗЛ в общегрузинской популяции

Так, у обследованных нами больных, в сравнении с ПЗЛ, имеет место существенное повышение частоты регистрации HLA-гаплотипа A1-B8, достоверность показателя риска развития заболевания, а также существенное повышение величины неравновесного сцепления составляющих гаплотип-генов. Последнее обусловлено не только ростом частоты HLA аллелей A1 и B8 в популяции, что было показано нами ранее [6], но и выраженной гаметной ассоциацией.

Величина неравновесного сцепления значительно повышалась и для HLA-гаплотипа A3-B7, что коррелировало с достоверностью показателя относительного риска развития заболевания, но в отличие от HLA-гаплотипа A1-B8, частота выявления HLA-гаплотипа A3-B7 у больных в сравнении с ПЗЛ заметных изменений не претерпевала.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабалич А.К.* Хирургия, 1999, 7, 19-22.
2. *Зарецкая Ю.М.* Клиническая иммуногенетика. М., "Медицина", 1983, 62-66.
3. *Камынина Т.С., Мавнишкина В.Л., Степанова Е.Б.* Тер. Архив, 1994, 66, 80-83.
4. *Лакин Т.Ф.* Биометрия М., Высшая школа, 1980, с. 291.
5. *Махатадзе Н.И.* Автореф. Дис., Тбилиси, 1986, 32 с.
6. *Нацишвили Э.Я., Махатадзе Н.И., Тимоцук И.И., Махатадзе М.В.* Экспериментальная и клиническая хирургия, 1993, 1-4, 94-99.
7. *Никитин В.М., Сальникова С.М.* Актуальные вопросы гастроэнтерологии, 1971, 4, 47-55.
8. *Певницкий Л.А.* Вестник АМН СССР, 1988, 7, 48-52.

9. *Poim A.P.* Основы иммунологии М., Мир, 1999, с. 260.
10. *Черноусов А.Ф., Богопольский Л.М., Курбанов Ф.С.* Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. М., "Медицина", 1996, 253 с.
11. *Graff R.T., Braun D.H.* Immunogenetics, 1978, 7, 367.
12. *Svejgaard A., Hauge M., Iersild C., Platz, Ryder L.P., Nielsen L.S., Thomsen M.* Monographs in Human Genetics, vol. 7, S. Karger, Basel, 1979, 220, 42-93.

**HLA-A-B ჰაპლოტიპები და თორმეტგოჯა ნაწლავის  
წყულულოვანი დაავადება ქართულ პოპულაციაში**

*მ. მახათაძე, ე. ნაციაშვილი, ი. გინგელდორფი*

აკად. კ. ერისთავის სახელობის კლინიკური და ექსპერიმენტული ქირურგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი

**რეზიუმე**

ქართულ პოპულაციაში თორმეტგოჯა ნაწლავის წყულულით დაავადებული 74 ავადმყოფის იმუნოგენეტიკურმა გამოკვლევამ გვიჩვენა HLA-A1-B1 ჰაპლოტიპის რეგისტრაციის სიხშირის მნიშვნელოვანი მატება პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირებთან შედარებით, რასაც თან ახლდა დაავადების განვითარების სარწმუნოდ მომეტებული რისკი და გამეტური ასოციაციის სიდიდის დადებითი მნიშვნელობა. შესაძლოა სწორედ ეს ჰაპლოტიპი წარმოადგენდეს თორმეტგოჯა ნაწლავის წყულულოვანი დაავადების იმუნოგენეტიკურ მარკერს ქართულ პოპულაციაში.

**HLA-A-B HAPLOTYPES AND DUODENAL ULCER IN GEORGIAN POPULATION**

*M. Makhatadze, E. Natsiashvili, I. Gilgendorf*

National Center of Experimental and Clinical Surgery, Tbilisi

**SUMMARY**

Existence of HLA haplotype A1-B8 in general Georgian population supposedly serves as an immunogenetic marker of duodenal ulcer. Above spoken is confirmed by considerable increase of recorded rate of the given HLA-haplotype in patients as compared with practically healthy persons, as well as trustworthiness of disease development risk and positive linkage imbalance.

## RENAL GROWTH MECHANISMS AFTER THE UNILATERAL NEPHRECTOMY AND COMPUTED 3D MODELLING OF NEPHRON S1- AND S2-SEGMENTS

*E. Mishatkina, E. Cherkezia, G. Tumanishvili, P. Chelidze*

I. Javakhishvili Tbilisi State University

Received 14.03.2002

It has been suggested that the increase of active cell number following unilateral nephrectomy can be a part of adaptive mechanism as a response to decrease of the number. In our work we have used the nucleoli parameters for nephron epitheliocytes functional load determination. Moreover, the 3-D reconstruction of different segments in intact kidney nephron proximal tubule has been made. The distribution of cells with different functional activity throughout the S1- and S2-segments of nephron proximal tubule has been demonstrated.

**Key words:** unilateral nephrectomy, proximal tubule, 3-D modeling, kidney

Despite the great variety of modern technologies a wide range of disputable questions concerning the molecular and cytological mechanisms of regeneration, especially of organs with complex histoarchitecture, remains so far unsolved. It is taken for granted that the kidney epithelium is characterized with the low proliferative potency and thus the regeneration of this organ occurs due to the auxetic growth [1]. However, one should not exclude the presence of reserved mechanisms responsible for a small number of mitoses at least on the early stages of regeneration. Proceeding from this, it seemed necessary to determine the early functional changes of regenerating kidney.

The solving of this problem is dependent much on the selection of morpho-functional criteria reflecting the physiological status of cells and tissues. In this respect the nucleolus becomes of much interest nowadays [3, 4]. In earlier using the structural and morphometric nucleolar parameters the nephron epithelium was characterized with the strict percentage of cells with different functional status within one tubule [5]. It is noteworthy that in intact kidney the cells with a low level of RNA, and correspondingly, protein-synthesis, were the most common. It has been suggested that the increase of active cells number after the removing of one kidney from a pair can be a part of adaptive mechanism as a response to decreasing of nephrons number and the growth of functional load to the remaining tissue [2].

## MATERIAL AND METHODS

Total of 20 non-linear albino rats (120-130g) were subjected to the unilateral nephrectomy with the removed kidney as a control. The preparation of tissue specimens for electron microscopy has been performed according to the protocols described earlier [5]. For the second part of the work the tissue of intact rat kidney cortex has been studied. The material was fixed in 2.5% glutar aldehyde solution and embedded in Epon. The semithin 2  $\mu\text{m}$  sections were stained with toluidine blue. The graphic and animation software (CorelDraw 8.0 and 9.0, AutoCAD 2000, 3D Studio Max 2.5) were used for the renal tissue reconstruction [6, 7, 8].

## RESULTS AND DISCUSSION

The size and ultrastructure of nucleoli easily detect the functional activity. Judging by the size and composition of nucleolus, the most commonly seen cells of I and II groups are characterized with the low level of ribosome production according to the presence of ring-shaped and intermediate nucleoli and the functionally active cells of III and IV groups with reticular and nucleolonemal nucleoli.

The dynamics of postoperative adaptation expressed in redistribution of different functional groups of cells in proximal and distal segments of nephron is shown in Fig.1. It is obvious that the increase of active epitheliocytes number stipulates the reduction of functional disbalance occurred due to the loss of kidney tissue. As mentioned above, in the experiments on rats the comparatively early stages (up to 72 h post-surgery) were studied. Though, due to the fact that during this period the number of functionally active cells in tubuli was progressively increasing, the late postoperative period becomes of a special interest.

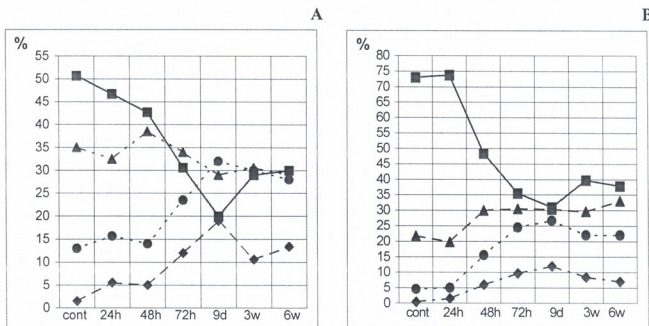


Fig. 1. The redistribution of different functional groups of cells in proximal (A) and distal (B) segments of nephron after unilateral nephrectomy: ■ – I group cells; ▲ – II group cells; ● – III group cells; ◆ – IV group cells.

In present work the latest studied period was 6 weeks with the intermediate stages on 9th day and 3rd week after the operation. It has been shown that the highest activation and the maximal number of IV group epitheliocytes (and, correspondingly, the lowest number of I group cells) is detected on the 9th day after the operation. Judging by the decreasing of active cells number in two major segments of nephron, it can be concluded that within 3 weeks after the operation the tendency to inactivation of organ is taking place. In the period between the 3rd and 6th week the ratio of cells with different functional activity remains practically unchanged. The synchrony in dynamics of functional rearrangements in both nephron segments is noteworthy.

We have also tried to retrace the distribution of cells with different activity within one segment using the optical tomography in the serial semithin section [6]. By means of the described method we succeeded in studying the initial part of proximal region (S1-segment) of kidney on the 60 sections. We also made an attempt to detect and reconstruct separately the intermediate region of proximal tubule (S2-segment). Simultaneously we performed an additional morphometric analysis of percentage of cells with different functional activity. Though the new data fully correlated with the results obtained previously, no considerable changes were detected [2].

Considering the distribution of cells with different functional activity throughout the segments, the tendency of similarly active cells grouping is clearly expressed. Even visually one can notice that the distant segment includes more active cells than in the frontier region between the tubule and glomerulus. Even higher concentration of active cells can be marked in S2-segment that is clearly seen in the figure.

In detailed studies the high concentration of cells with low activity (light cells in the Fig. 2) can be retraced in S2-segment.

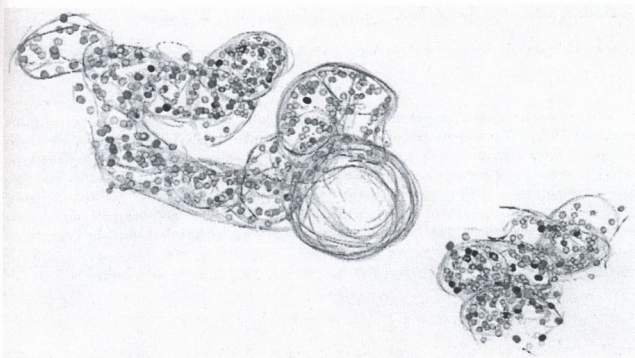


Fig. 2. The computed 3-D reconstruction of proximal segment of the rat intact kidney. Light nuclei – the cells with low activity, the dark ones – with high. On the right – S2-segment and on the left – S1.

Earlier it was shown that in case of upset of the steady balance of organ the changes in functionally different cell percentage are taking place due to such kind of resting cells. Though, the studies of their distribution throughout the different segments of proximal tubules in rats after a kind of disturbance, for example after unilateral nephrectomy, seem to be a very interesting and important problem, which we are planning to investigate in the nearest future.

## REFERENCES

1. *Harris R.C., Meyer T.W., Brenner B.M.* The Kidney, 1986, 11, 1553-1585.
2. *Mishatkina E., Cherkezia E., Tumanishvili G., Tchelidze P.* Georg. Med. News, 2000, 4, 12-14.
3. *Scheer U., Hock R.* Curr. Opin. Cell Biol., 1999, 11, 385-390.
4. *Shaw P.J., Jordan E.G.* Dev. Biol., 1995, 11, 93-121.
5. *Tchelidze P.V., Dzidziguri D.V., Tumanishvili G.D.* Cell & Tis. Res., 1998, 292, 411-426.
6. *Christopher M.B.* Exp. Nephrol., 1998, 6, 382-390.
7. *Remuzzi A., Mazerska M., Gephardt G.N., Novick A.C., Brenner B.M., Remuzzi G.* Mario Negri Kid. Int., 1995, 8, 155-162.
8. *Shea S.M., Raskova J., Morrison A.B.* Am. J. Pathol., 1978, 90, 201-210.

## თირკმლის ზრდის მქანნიშებები ცალმხრივი ნეფრექტომიის შემდეგ და ნეფრონის S1- და S2-სეგმენტების კომპიუტერული 3-D მოდელირება

ე. მიშატკინა, ე. ჩერკეზია, გ. თუმანიშვილი, პ. ჭელიძე

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

### რეზიუმე

ითვლებოდა, რომ ცალმხრივი ნეფრექტომიის შემდეგ აქტიური უჯრედების რიცხვის ზრდა შესაძლოა ყოფილიყო ადაპტაციური მექანიზმის ნაწილი, როგორც პასუხი ნეფრონების რიცხვის შემცირებაზე, ისე დარჩენილი ქსოვილის ფუნქციური დატვირთვის ზრდაზე. ჩვენს ნაშრომში ინტაქტური და გააქტიურებული ეპითელიოციტების ფუნქციური ჯგუფების განსასაზღვრად გამოვიყენეთ ბირთვული პარამეტრები. ასევე ჩატარდა ვირთაგვას ინტაქტური თირკმლის პროქსიმალური მილაკის სხვადასხვა სეგმენტების სამგანზომილებიანი რეკონსტრუქცია. ჩვენ შევძელით გვეჩვენებინა პროქსიმალური მილაკის S1- და S2-სეგმენტებში სხვადასხვა ფუნქციური ჯგუფების უჯრედების განაწილება.



**МЕХАНИЗМЫ РОСТА ПОЧКИ  
ПОСЛЕ ОДНОСТОРОННЕЙ НЕФРЭКТОМИИ И  
КОМПЬЮТЕРНОЕ 3-D МОДЕЛИРОВАНИЕ S1- И S2-СЕГМЕНТОВ НЕФРОНА**

*Е.Л. Мишаткина, Е.О. Черкезия, Г.Д. Туманишвили, П.В. Челидзе*

Тбилисский Государственный университет им. И. Джавахишвили

**РЕЗЮМЕ**

Считается, что увеличение числа активных клеток после односторонней нефрэктомии является частью адаптивного механизма как ответ на уменьшение числа нефронов. В нашей работе, для определения функционального состояния интактных и активированных эпителиоцитов, мы использовали ядрышковые параметры. Так же была проведена трехмерная реконструкция различных сегментов проксимального отдела нефрона интактной почки. Нам удалось показать распределение клеток с разной функциональной активностью по S1- и S2 -сегментам проксимального отдела нефрона.

## ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ HLA-АНТИГЕНОВ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИ- ПЕРСТНОЙ КИШКИ В ГРУЗИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

*Э.Я. Нацашвили, М.В. Махатадзе, И.И. Гильгендорф*

Национальный центр экспериментальной и клинической хирургии  
им. акад. К.Д. Эрстави, Тбилиси

Поступила 20.05.2002

На фактическом популяционном материале (смешанная грузинская группа) выявлены некоторые особенности распределения HLA-антигенов локусов А и В у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК). Предположительно, в общегрузинской популяции носители HLA-антигена А1 составляют «группу риска» в плане развития ЯБДК ( $RR = 2,932$ ;  $p < 0,05$ ); HLA-антиген А3 является протектором защитных сил организма от развития патологии ( $\chi^2 = 4,9399$ ;  $P < 0,01$ ).

**Ключевые слова:** иммуногенетика, HLA-A-B-антигены, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

Проблема язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и сегодня является одной из приоритетных в практическом здравоохранении и научных медицинских исследованиях. Причем, распространенность язвенной болезни нарастает за счет язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [1, 5, 10].

Сложный полиэтиологичный характер патологии, тенденция к хронически-рецидивирующему течению, наследственная отягощенность обуславливают целесообразность изучения и иммуногенетических ее аспектов [10]. Изучение роли генов HLA-комплекса, являющихся многофункциональными в этиопатогенезе любой патологии, например, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), перспективно, поскольку может послужить основанием для выявления лиц с повышенным риском развития патологии, разработки и своевременного проведения профилактических мероприятий [2, 7, 11, 13].

Целью настоящего исследования является изучение особенностей распределения HLA-антигенов у больных ЯБДК в грузинской популяции.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены 74 больных ЯБДК (смешанная грузинская популяция). Диагноз установлен в отделении гастроэнтерологии НИИ экспериментальной и клинической хирургии им. акад. К.Д. Эристави с использованием современных методов исследования. Среди больных в возрасте 18-65 лет – 26 женщин и 48 мужчин.

Типирование по HLA-антигенам локусов А и В проводили с помощью стандартного микролимфоцитотоксического теста по Terasaki [2]. Использовали панели типизирующих антисывороток производства Ленинградского НИИ гематологии и переливания крови МЗ РФ, а также “Biotest” и “Behring” (Германия). В анализе учитывали 7 антигенов HLA-A и 14 антигенов HLA-B локусов. Распределение HLA-антигенов у больных оценивали в сравнении с таковым у практически здоровых лиц (ПЗЛ) смешанной грузинской популяции [4].

Генетический анализ результатов HLA типирования включал изучение частот антигенов (%) и генов локусов А и В. Достоверность частот антигенов у больных вычисляли с помощью критерия соответствия ( $\chi^2$ ) с Yates-коррекцией на непрерывность выборки. При учете одной степени свободы (K) критерий соответствия ( $\chi^2$ ), равный и выше 3,84 ( $P < 0,05$ ) учитывается как достоверный [3, 6]. Силу ассоциации выражали относительным риском (RR), показывающим во сколько раз чаще или реже развивается данная патология у лиц, имеющих тот или иной HLA-антиген в сравнении с теми, у кого он отсутствует. Показатель (RR), равный или превышающий 2, считается значимым [2].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из Таблицы 1, в общегрузинской популяции (смешанная грузинская группа), у больных ЯБДК, как и среди ПЗЛ, с различной частотой встречаются все исследуемые HLA-антигены локусов А и В. Среди HLA-антигенов локуса А в сравниваемых группах наиболее часто и довольно равномерно встречаются А2 и А9 антигены; по локусу В таковыми являются В7, В12 и В35 антигены.

У больных, в сравнении с ПЗЛ, отмечалась тенденция к повышению частот таких HLA-антигенов, как А1 и А10 по локусу А; В8 и В16 – по локусу В, а также тенденция к снижению частот HLA-аллелей А3 по локусу А; аллелей В5, В14 и В15 – по локусу В. Значимость тенденции как к повышению, так и к снижению частоты встречаемости антигенов неоднозначна, о чем свидетельствует диапазон колебаний критерия соответствия, т.е. разности между частотой того или иного антигена ( $\chi^2$ ) в группах пациентов и ПЗЛ. В наших случаях критерий соответствия варьировал от 0,0241 у больных-носителей HLA-В40 антигена ( $P > 0,05$ ) до 4,9399 – у пациентов-носителей HLA-А3 антигена, достигая в последнем случае статистической достоверности ( $P < 0,05$ ). В широких пределах колебался и показатель относительного риска развития заболевания (сила ассоциации, RR). Так, показатель относительного риска развития заболевания был минимальным у больных – носителей HLA-В40 антигена ( $RR = 0,077$ ,  $P > 0,05$ ), достигал максимума и был при этом статистически значим лишь у пациентов с HLA-А1 антигеном ( $RR = 2,932$ ,  $P \leq 0,05$ ).

Таблица 1

**Частота выявления HLA-антигенов у больных ЯБДК и ПЗЛ  
в общегрузинской популяции**

HLA-антигены	Частота встречаемости антигенов, f (%), у		Критерий соответствия, $\chi^2$	Сила ассоциации, RR	
	больных, n = 74	здоровых, n = 492			
Локус А	1	13,51	9,76	0,9827	2,932
	2	54,05	57,32	0,3124	0,876
	3	10,81	22,36	4,9399	0,420
	9	24,32	25,81	0,1559	0,923
	10	21,62	16,46	0,3376	1,399
	11	9,50	8,33	1,2850	1,333
	w19	7,69	6,30	1,2640	0,850
Локус В	5	29,73	33,74	0,4613	0,831
	7	15,00	14,43	1,1100	1,186
	8	13,27	8,13	1,3050	1,797
	12	11,95	11,79	0,7700	0,660
	13	8,16	9,35	1,2750	1,228
	14	2,70	4,47	0,0961	0,593
	15	5,40	8,13	0,0550	0,646
	16	8,11	5,49	0,0876	1,709
	17	5,40	4,42	0,0916	1,282
	18	2,84	2,84	0,1412	0,948
	21	2,70	3,66	0,1093	0,692
	27	2,70	3,86	0,1093	0,692
	35	27,03	26,63	0,0276	1,010
40	2,70	2,64	0,241	0,077	

Проведено популяционное исследование, позволившее выявить различия в частоте отдельных HLA-антигенов и генов локусов А и В у больных ЯБДК и ПЗЛ. У больных ЯБДК обнаружено статистически достоверное снижение частоты HLA-антигена А3, сочетающееся с незначительной силой ассоциации между антигеном и патологией. Снижение частоты HLA-антигена А3 у больных ЯБДК было констатировано, например, в русской и в болгарской популяциях [8, 12].

У обследованных нами больных выявлена повышенная частота таких HLA-антигенов, как А1, А10, В8 и В16. Однако сила ассоциации между антигеном и патологией превышает границу значимости лишь в отношении HLA-антигена А1 [2]. В этом плане интересны данные Л.Т. Тохадзе [9], согласно которым генетическим маркером ЯБДК в грузинской популяции является HLA-антиген А1.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. *Бабалич А.К.* Хирургия, 1999, 7, 19-22.
2. *Зарецкая Ю.М.* Клиническая иммуногенетика. М., "Медицина", 1983, 62-66.
3. *Лакин Т.Ф.* Биометрия. М., Высшая школа, 1980, 291.
4. *Махатадзе Н.И.* Автореф. дис. к.м.н., Тбилиси, 1986, 32 с.
5. *Никитин В.М., Сальникова С.М.* Актуальные вопросы гастроэнтерологии, 1971, 4, 47-55.
6. *Певницкий Л.А.* Вестник АМН СССР, 1988, 7, 48-52.
7. *Ройт А.П.* Основы иммунологии. М., "Мир", 1999, 260 с.
8. *Сапроненков П.М., Сапроненкова О.А., Трубочева В.В.* Вестник хирургии, 1987, 10, 27-30.

9. *Tohadze L.T.* Врачебное дело, 1990, 9, 53-54.
10. *Черноусов А.Ф., Богопольский Л.М., Курбанов Ф.С.* Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. М., "Медицина", 1996, 253 с.
11. *Graff R.T., Braun D.H.* Immunogenetics, 1978, 7, 367.
12. *Price A.B., Levi J., Dolby J.M. et al.* Gut, 1985, 26, 1183-1188.
13. *Svejgaard A., Hauge M., Iersild C., Platz, Ryder L.P., Nielsen L.S., Thomsen M.* Monographs in Human Genetics, 1979, v. 7, S. Kavger, Dassel, 42-93.

## HLA-ანტიგენების განაწილების თავისებურებები თორმეტგოჯა ნაწლავის ფყლულით დაზარალებულებში ქართულ პოპულაციაში

*ე. ნაციაშვილი, მ. მახათაძე, ი. გილგენდორფი*

კ. ერისთავის სახელობის ექსპერიმენტული და კლინიკური ქირურგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი

### რეზიუმე

ქართულ პოპულაციაში თორმეტგოჯა ნაწლავის ფყლულოვან დაავადებასა და HLA-სისტემის I კლასის ანტიგენებს შორის ასოციაციური კავშირის მონაცემთა ანალიზმა ცხადყო, რომ დაავადების განვითარების რისკი სტატისტიკურად სარწმუნოა I-ანტიგენის მტარებელ ავადმყოფთა წვლეულში (RR = 2,932; P < 0.05). HLA-A3 ანტიგენი წარმოადგენს პათოლოგიის განვითარებისაგან ორგანიზმის დამცველობითი ძალების პროტექტორს ( $\chi^2 = 4,9399$ ; P < 0.01).

## DISTRIBUTION PECULIARITY OF HLA-ANTIGENS IN PATIENTS WITH DUODENAL ULCER IN GEORGIAN POPULATION

*E. Natsiashvili, M. Makhatadze, I. Gilgendorf*

K. Eristavi National Center of Experimental and Clinical Surgery, Tbilisi

### SUMMARY

Analysis of association relationships between the duodenal ulcer and HLA antigens in Georgian population has shown that disease development risk is statistically reliable in the patient with HLA A1-antigen (RR = 2,932; P < 0.05).

The HLA A3-antigen represents itself as a protector of defensive forces of the organism ( $\chi^2 = 4,9399$ ; P < 0.01).

## აზოტის ჟანგის და სისხლის ანტიოქსიდანტური სისტემის ცვლილებები ინფექციებთან ასოცირებულ პერიტიკული მდგომარეობისას

*ნ. ნიჟარაძე, თ. ხანიკიძე, მ. პაპავა*

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 20.05.2002

დადგენილია, რომ კრიტიკული მდგომარეობის პათოგენეზში თავისუფალ-რადიკალურ ჟანგვას განსაზღვრული როლი ენიჭება, რომლის დროსაც წარმოქმნილი ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები პასუხს აგებს უჯრედსა და ქსოვილებში მიმდინარე ცვლილებებზე. თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის ინტენსივობა და ხანგრძლივობა დამოკიდებულია უჯრედში პრო- და ანტიოქსიდანტური სისტემის ბალანსის მდგომარეობაზე, რომელიც თავის მხრივ, განსაზღვრავს დაავადების სიმძიმეს, მიმდინარეობასა და გამოსავალს.

ჩვენს მიერ ჩატარებული გამოკვლევის შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ინფექციებთან ასოცირებულ კრიტიკულ მდგომარეობაში მყოფ ავადმყოფებში მცირდება სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (კატალაზას, ს(ო)დ-ის, ცერულოპლაზმინის) აქტივობა, მცირდება  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის კონცენტრაცია, რაც სისხლში თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის მძლავრი პრომოტორების –  $Fe^{2+}$ -იონების დაგროვებას, ზეჟანგური პროცესების ინტენსიფიკაციას და უჯრედული მემბრანების დაზიანებას განაპირობებს. ასევე განაპირობებს ოქსიგენურ სტრესს, რაც იწვევს iNOS-ის აქტივაციას, NO-ს სინთეზის ინტენსიფიკაციას, რომელიც, თავის მხრივ, ირთვება პათოლოგიური პროცესის რეაქციათა ჯაჭვში და კლინიკური მდგომარეობის დამძიმებას განაპირობებს.

საკვანძო სიტყვები: აზოტის ჟანგი, სისხლი, ინფექცია, ტენის ქალას ტრავმა

დადგენილია, რომ კრიტიკული მდგომარეობის პათოგენეზში თავისუფალ-რადიკალურ ჟანგვას განსაზღვრული როლი ენიჭება, რომლის დროსაც წარმოქმნილი ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები პასუხს აგებს უჯრედსა და ქსოვილებში მიმდინარე ცვლილებებზე.

თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის ინტენსივობა და ხანგრძლივობა დამოკიდებულია უჯრედში პრო- და ანტიოქსიდანტური სისტემის ბალანსის მდგომარეობაზე, რომელიც თავის მხრივ, განსაზღვრავს

დაავადების სიმძიმეს, მიმდინარეობასა და გამოსავალს.

პრო- და ანტიოქსიდანტური სისტემის მდგომარეობა ინფექციებთან ასოცირებული კრიტიკული მდგომარეობისას (იპკმ), ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მიუხედავად, ცალმხრივადაა შესწავლილი და საჭიროებს უფრო ღრმა ანალიზს.

აქედან გამომდინარე, ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სისხლში ანტიოქსიდანტური ფერმენტების: სუპეროქსიდდისმუტაზას (ს(ო)დ), კატალაზას, ცერულოპლაზმინის აქტივობისა და აზოტის ჟანგის შემცველობის განსაზღვრა იპკმ-სას.

**მასალა და მეთოდები**

სისხლს ვიღებდით კრიტიკულ მდგომარეობაში მყოფ ავადმყოფებიდან, მკურნალობის დაწყებამდე. დიაგნოზი ძირითადად იყო თავის ტვინის ქლასტრამბა, გართულებული სხვადასხვა ინფექციით. აღებულია 25 ავადმყოფის სისხლი. საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდა 8 ჯანმრთელი ადამიანი.

შრატში კატალაზას აქტივობას ვსაზღვრავდით Albi-ის მეთოდით (1984), მოდიფიცირებული M.A. Корлюк, Л.И. Иванова-ს მიერ. ს(ო)დ-ის აქტივობას ვსაზღვრავდით სისხლის ერთორციტულ მასაში Fried-ის მეთოდით (1975), მოდიფიცირებული E.B. Макаренко-ს მიერ. NO<sub>2</sub>-ის შემცველობას სისხლში ვსაზღვრავდით გრისის რეაქციის მიხედვით. აღნიშნულ ფერმენტებს ვსაზღვრავდით სპექტროფოტომეტრ Cf-46 LOMO-ს საშუალებით. სისხლში თავისუფალი NO-ს განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს - ნატრიუმის დიეთილ-ლითიოკარბამატს (ფარმაქიმ, რუსეთი).

სისხლის პარამაგნიტურ ცენტრებს ვსაზღვრავდით მპრ სპექტროსკოპიის მეთოდით, მპრ რადიოსპექტრომეტრზე P3-1307 (რუსეთი).

**მიღებული შედეგები და მათი განხილვა**

(ცხრილი 1

სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები იპკმ-სას

მდგომარეობა	ცერულოპლაზმინი	Fe <sup>3+</sup> tran.	Fe <sup>2+</sup> განიერი	Fe <sup>2+</sup> ვიწრო	MeHb	Mn <sup>2+</sup>	HbNo	No
ნორმა	20±1.5	30.0±2.5	-	-	-	-	-	16.0
კრიტიკული მდგომარეობა	39.8±1.0	20.3±2.0	26.1±2.0	7.7±0.5	16.1±1.0	10.0±0.5	10.7±0.2	20.5±0.5

ცხრილში წარმოდგენილია სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები იპკმ-ს დროს. ცხრილიდან ჩანს, რომ ინფექციური სინდრომით მიმდინარე კრიტიკული მდგომარეობისას სისხლში დაქანგული ცერულოპლაზმინის შემცველობა იზრდება 199%-ით საკონტროლო მანქნებელთან შედარებით. ამ დროს Fe<sup>3+</sup>-ტრანსფერინის შემცველობა მცირდება და შეადგენს საკონტროლო მანქნებლის 68%-ს. ცერულოპლაზმინი სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტია. ხასიათდება პეროქსიდაზური, სუპეროქსიდ-

დისმუტაზური, და ფეროქსიდაზური აქტივობით. სისხლში მისი დაჟანგულობის ხარისხის მომატება თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსივობასა და ფერმენტის ინაქტივაციაზე მიუთითებს [1, 2, 3].

ცერულოპლაზმინის დაჟანგვასთან ერთად მცირდება მისი სისხლიდან ორგანულტინანი რკინის იონების შებოჭვის, სამვალენტთან რკინად გარდაქმნისა და ტრანსფერინთან მიერთების უნარი, რაც ავადმყოფთა სისხლში  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის მარ-სიგნალის მკვეთრი შემცირებით ვლინდება (ცხრილი 1).

$Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის შემცირების შედეგად ორგანიზმში მცირდება ჰემოდა ერთოროპოეზის ინტენსივობა. სისხლში გროვდება რკინის იონების დიდი რაოდენობა [4], რაც სისხლში მარ სპექტრში ფერიტინ-შეკავშირებული და ფერიტინ-შეუკავშირებელი რკინის მარ სიგნალების გამოვლენას განაპირობებს [5].

როგორც ცნობილია, ორვალენტური რკინის თავისუფალი იონები თავისუფალ-რადიკალური რეაქციების მძლავრი პრომოტორები არიან. ისინი აქტიურად მონაწილეობენ ფენტონისა და ჰაბერ-ვაისის რეაქციებში და ხელს უწყობენ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციას, მემბრანული სტრუქტურების დესტრუქციას. უკანასკნელი ვლინდება ინფექციური სინდრომით გართულებულ კრიტიკულ მდგომარეობაში მყოფი ავადმყოფების სისხლში ინტენსიური მეტემოგლობინის და  $Mn^{2+}$  იონების მარ სიგნალის გამოვლენით.

მომდევნო ცხრილში წარმოდგენილია სისხლის შრატის კატალაზას, ერთორციტული მასის ს(ო)ლ-ის აქტივობის ცვლილებები.

ცხრილი 2

სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ცვლილებები იაკმ-ს დროს

მდგომარეობა	კატალაზა	ს(ო)ლ-ი	$NO_2$
კონტროლი	$16,8 \pm 6,80$	$110,0 \pm 6,11$	0,9
იაკმ	$5,83 \pm 0,94$	$78,89 \pm 9,39$	$1,72 \pm 0,13$

როგორც ცხრილიდან ჩანს, აღნიშნული პათოლოგიისას კატალაზას აქტივობა სარწმუნოდ მცირდება და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლის 35%-ს. ს(ო)ლ-ის აქტივობა ასევე სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება კონტროლთან შედარებით და შეადგენს 72%-ს.

მიღებული მონაცემების ანალიზით ირკვევა, რომ იაკმ-სას ს(ო)ლ-ის აქტივობა დაქვეითებულია. მისი ფუნქციაა ჟანგბადის აქტიური ფორმის გაუვნებელყოფა. ასევე, პეროქსიდაზმანეიტრალეზული ფერმენტ კატალაზას დაქვეითებული აქტივობა განაპირობებს ტოქსიკური მოქმედების  $H_2O_2$ -ის დაგროვებას.

როგორც ლიტერატურიდანაა ცნობილი, ჟანგბადის აქტიური ფორმები, სუპეროქსიდანიონი,  $H_2O_2$  და ჰიდროქსირადიკალი მონაწილეობენ iNOS-ს ციტოზოლური იზოფორმის  $NO_2$ -ის წარმოქმნის პროცესში.

ცხრილი 1-ს საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ კრიტიკული



მდგომარეობისას ქვეითდება სისხლის ანტიოქსიდანტური უნარი და იზრდება ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების ინტენსივობა. სისხლის ანტიოქსიდანტური აქტივობის დაქვეითება ორგანიზმში რეაქციული ჟანგბადის ნაერთების დაგროვების და ოქსიგენური სტრესის განვითარებას განაპირობებს. ოქსიგენური სტრესი კი, სხვადასხვა ციტოკინებთან ერთად, იწვევს იპპმ დაავადებულების ორგანიზმში iNOS აქტივაციას და აზოტის ოქსიდის წარმოქმნის ინტენსიფიკაციას, რაც სისხლში თავისუფალი აზოტის ოქსიდის და მისი მეტაბოლიტების (HbNO-ს და NO<sub>2</sub>-ის) შემცველობის მომატებით ვლინდება.

როგორც ცხრილი 1-დან ჩანს, თავისუფალი NO-ს შემცველობა ინფექციური სინდრომით გართულებულ კრიტიკულ მდგომარეობაში მყოფი ავადმყოფების სისხლში იზრდება 128%-ით. ჭარბ NO-ს გააჩნია დეჰოქსიჰემოგლობინთან HbNO-ს კომპლექსების წარმოქმნის უნარი, რაც ერთი მხრივ, სისხლში თავისუფალი აზოტის ოქსიდის შემცველობის შემცირებას და მისი ტოქსიკური მოქმედების შეზღუდვას უზრუნველყოფს, ხოლო მეორე მხრივ, ჰემოგლობინის ჟანგბადმატრანსპორტირებელ ფუნქციას ზღუდავს და ორგანიზმში ჰიპოქსიის განვითარების ერთ-ერთი მიზეზი ხდება. თავის მხრივ, HbNO, სისხლში რეაქციული ჟანგბადის არსებობისას, გარდაიქმნება მეტჰემოგლობინად და NO<sub>2</sub>-ად [7], რომელთა მომატება სახეზეა ჩვენს მიერ გამოკვლეულ ავადმყოფთა სისხლში (ცხრილი 1, 2). შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ინფექციური სინდრომის გართულებულ კრიტიკულ მდგომარეობაში მყოფი ავადმყოფების ორგანიზმში ადგილი აქვს თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციას, რაც სისხლის ანტიოქსიდანტური სისტემის (კატალაზას, ს(ო)დ-ის, ცპ-ის, Fe<sup>3+</sup>-ტრანსფერინის) ინაქტივაციით და ლ(ა)შ-ის ინტენსიფიკაციით ვლინდება.

მიღებული შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ინფექციებთან ასოცირებულ კრიტიკულ მდგომარეობაში მყოფ ავადმყოფებში მცირდება სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (კატალაზას, ს(ო)დ-ის, ცერულოპლაზმინის) აქტივობა, მცირდება Fe<sup>3+</sup> - ტრანსფერინის კონცენტრაცია, რაც სისხლში თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის მძლავრი პრომოტორების Fe<sup>2+</sup> იონების დაგროვებას, პეროქსიდაციული პროცესების ინტენსიფიკაციას და უჯრუდული მემბრანების დაზიანებას განაპირობებს. ასევე განაპირობებს ოქსიგენურ სტრესს, რაც იწვევს iNOS-ს აქტივაციას, NO-ს სინთეზის ინტენსიფიკაციას, რომელიც თავის მხრივ ირთვება პათოლოგიური პროცესის რეაქციათა ჯაჭვში და კლინიკური მდგომარეობის დამძიმებას განაპირობებს.

## ლიტერატურა

1. *Frieden E.* In: *Metal ions in biological systems.* (Ed. H. Siegal), N.Y.-Basel, Marsel Dekker Inc., 1981, 117-142.
2. *Gow A.J., Stampler J.S.* Nature, 1998, 391, 169-172.
3. *Gutteridge J.M.C.* FEBS Lett., 1983, 157, 37-40.
4. *Halliwell. B., Gutteridge J.M.C.* Biochem. J. 1984, 219, 1-14.

5. *Lamas S., Peres-Sala D., Moncada S.* TIPS, 1998, 19, 436-438.
6. *Lovstad R.A.* Int. J. Biochem., 1981, 13, 221-224.
7. *The Biochemistry and Physiology of Iron* (Eds. P. Saltman, J. Hegener), Elsevier Biomedical, 1982.

## ИЗМЕНЕНИЯ ОКСИДА АЗОТА И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ КРИТИЧЕСКОМ СТАТУСЕ, АСОЦИИРОВАННЫМ С ИНФЕКЦИЯМИ

*Н. Нижарадзе, Т. Саникидзе, М. Папавა*

Институт экспериментальной и клинической медицины Тбилисского государственного медицинского университета

### РЕЗЮМЕ

Известно, что в патогенезе критического состояния, во время которого возникают свободные радикалы кислорода, ответственные за метаболические реакции протекающие в тканях, свободно-радикальные процессы окисления приобретают важную роль.

Интенсивность и продолжительность процесса свободно-радикального окисления зависит от баланса про- и антиоксидантной системы клетки, который в свою очередь определяет тяжесть, характер течения и исход болезни.

Анализ полученных результатов дает возможность сделать следующие выводы: при критических состояниях ассоциированных с инфекциями, в крови больных уменьшается активность антиоксидантных ферментов (каталазы, СОД, церулоплазмينا), также уменьшается содержание  $Fe^{3+}$ -трансферрина, что способствует накоплению ионов железа, обладающих мощной промоторной активностью процессов свободно-радикального окисления в крови. Происходит повреждение клеточных мембран тканей. В результате, в организме развивается окислительный стресс.

Окислительный стресс провоцирует активацию iNOS, которая посредством избыточного NO, в свою очередь, включается в цепь патологических процессов и способствует ухудшению клинического состояния.

## CHANGES OF NO AND ANTIOXIDANT SYSTEM UNDER CRITICAL CONDITION ASSOCIATED WITH INFECTIONS

*N. Nizharadze, T. Sanikidze, M. Papava*

Institute of Experimental and Clinical Medicine, Tbilisi State Medical University

### SUMMARY

The investigation has documented important role of the free-radical oxidation under the critical condition of pathogenesis. Free-radical oxygen is formed during this process, which is responsible for metabolic changes within cells and tissues.

The intensity and duration of free-radical oxidation depends upon balanced condition of pro- and antioxidant system of cells, which in its part determines gravity of disease, its course and outcome. We may conclude that some changes in the blood of patients under critical condition associated with infections do occur. Activation of antioxidant enzymes (catalase, SOD, ceruloplasmine) are reduced,  $Fe^{3+}$ -transferrine concentration is also reduced and this promotes powerful upsurge of free-radical oxidation in blood; cellular membrane (erythrocyte membrane) damages promote development of oxidizing stress of the organism.

This oxidizing stress provokes iNOS activation, intensification of NO synthesis, which in its turn joins the chain of pathological process.

## МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ И АЦЕТИЛХОЛИНА С ПЛАЗМАЛЕММОЙ РАСТИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК

*Д.А. Ониани, Х.З. Мебония, В.Г. Свириновская, Е.П. Есебуа, Г.Л. Ермоленко,  
Т.К. Каладзе, Т.И. Ониани*

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили;  
Белорусский государственный университет, Минск

Принято 17.04.2002

Экспериментальным материалом служили клетки водоросли *Chlorella vulgaris*. Для регистрации изменения концентрации ионов в суспензии клеток использовались нонселективные рNa-, рK-, рCa-электроды. Плотность суспензии *Chlorella vulgaris* определяли прямым подсчетом клеток с помощью камеры Горяева. При действии норадреналина в концентрации  $5 \cdot 10^{-8}$  М отмечалось увеличение потоков  $\text{Ca}^{2+}$  наружу, тогда как нетто-потоки ионов  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$  практически не менялись. Аналогичные результаты были получены с адреналином ( $10^{-8}$  М) и мезатоном ( $10^{-5}$  М). Отсутствие влияния адреналина и др. на возбудимость клетки и выход ионов  $\text{Ca}^{2+}$  обусловлен работой систем (Са -АТФ-аза плазмалеммы и др.). При внесении ацетилхолина в  $10^{-7}$  М к суспензии клеток *Chlorella* наблюдалось изменение проницаемости плазмалеммы не только к ионам  $\text{Ca}^{2+}$ , но и к ионам  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$ . В этой связи трансдукция сигнала при действии ацетилхолина связана с изменением проницаемости мембраны к ионам  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  и обусловлена активацией всех систем вторичных посредников. Предложена схема взаимодействия и передачи внешнего сигнала внутрь клетки при действии указанных соединений.

**Ключевые слова:** катехоламины, ацетилхолин, ионы, электрические реакции, водоросли

Способ передачи электрического сигнала между клетками в организмах, не обладающими нервной системой и синапсами, пока еще не нашёл полного объяснения: неясна роль в этом процессе и биомедиаторов. Тем не менее имеются сообщения о том, что при соответствующих условиях они участвуют в передаче сигнала у эмбрионов низших животных организмов, не имеющих нервной системы. Кроме того, установлено, что биогенные амины способны выступать в качестве модуляторов, регулирующих метаболические и энергетические процессы, повышая, тем самым, адаптационные возможности организма [1].

Предположение о передаче раздражения с участием медиаторов от плазмалеммы внутрь и от одной клетки к другой в растительном организме представляется нам вполне реальным.

Вызываемые катехоламинами и ацетилхолином эффекты развития биоэлектрической реакции растительных клеток по аналогии с животными, в значительной степени, могут быть связаны с изменением ионной проницаемости биологических мембран [2], в частности с потоками таких ионов, как  $K^+$ ,  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ .

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальным материалом служили клетки водоросли *Chlorella vulgaris*. Клетки выращивали при  $25^{\circ}C$  в среде Тамия (pH = 7,5) [3] следующего состава: 50 мМ  $KNO_3$ , 10 мМ  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ , 9 мМ  $KH_2PO_4$ , 0,01 мМ  $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ , 0,13 мМ EDTA, раствор микроэлементов в количестве 1 мл/л. Суспензию клеток продували воздухом, обогащенным 1%  $CO_2$ , и освещали люминесцентными лампами в режиме свет-темнота 10:14, освещенность 3000 лк.

На экспоненциальной фазе роста суспензию клеток *Chlorella* осаждали центрифугированием (5 мин при 1000 г). Осажденные клетки затем ресуспендировали в дистиллированной воде и снова центрифугировали. Такую процедуру отмыва клеток повторяли дважды. После этого клетки ресуспендировали и выдерживали в соответствующих растворах. Плотность суспензии *Chlorella* определяли прямым подсчетом клеток в камере Горяева.

Для регистрации изменения концентрации ионов в суспензии клеток использовались ионселективные рNa-, рK- и рCa-электроды [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При действии норадреналина в концентрации  $5 \cdot 10^{-8} M$  отмечалась тенденция увеличения потоков  $Ca^{2+}$  наружу, тогда как нетто-потоки ионов  $K^+$  и  $Na^+$  практически не менялись (Рис. 1,а). Аналогичные результаты были получены с адреналином ( $10^{-8} M$ ) и мезатоном ( $10^{-5} M$ ). Следует отметить, что небольшой выход  $Ca^{2+}$  наблюдался спустя 3-5 и больше минут после добавления медиатора в суспензию клеток.

При внесении ацетилхолина в суспензию клеток *Chlorella* он начинал проявлять свое действие с концентрации  $10^{-7} M$ . При содержании выше  $5 \cdot 10^{-6} M$  кривые, описывающие концентрационные зависимости нетто-потоков ионов  $K^+$ ,  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  в клетку, выходили на плато (Рис. 1б). Наибольшие изменения отмечались для потоков  $K^+$ , наименьшие – для ионов  $Ca^{2+}$ ; зависимость сдвигов потоков натрия от концентрации ацетилхолина занимала промежуточное положение.

Рассмотрение общепринятой концепции о функционировании ионов  $Ca^{2+}$  как вторичных посредников и полученные прямые доказательства регуляции ионитолтрифосфатом выделения  $Ca^{2+}$  в цитоплазму [1, 5] позволяют предположить, для интерпретации полученных нами экспериментальных данных, следующую схему. Адреномиметики, взаимодействуя с рецептором и передавая внешний

сигнал через ГТФ-связывающий белок (g-белок), активирует инозитолтрифосфат, который вызывает высвобождение кальция из внутриклеточных депо. Таким внутриклеточным депо, по аналогии с животными клетками, может выступать эндоплазматический ретикулум. Кроме того, показано, что при действии адреналина и норадреналина наблюдался выход ионов кальция и магния из интактных хлоропластов, выделенных из листьев гороха; причем, действие биогенных аминов начинало проявляться с малых концентраций ( $10^{-9}$  M) и увеличивалось при их повышении, с последующим выходом кривой на насыщение ( $10^{-7}$  M и выше). На основании полученных результатов (присутствие катехоламинов, аденилатциклазы и протеинкиназы в хлоропластах, стимуляция катехоламинами синтеза АТФ в хлоропластах, изменение  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  проницаемости, характера действия агонистов и антагонистов) влияние последних на хлоропласты описывают следующим образом. Биомедиаторы взаимодействуют с предполагаемыми "рецепторами" наружной мембраны хлоропласта, вызывая изменения  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  проницаемости и включая системы других вторичных посредников путем активации аденилатциклазной и гуанилатциклазной систем. Анализ наших и литературных данных показывает, что биомедиаторы запускают системы, связанные, скорее всего, с активацией вторичных посредников, главным образом, ионов  $\text{Ca}^{2+}$ .

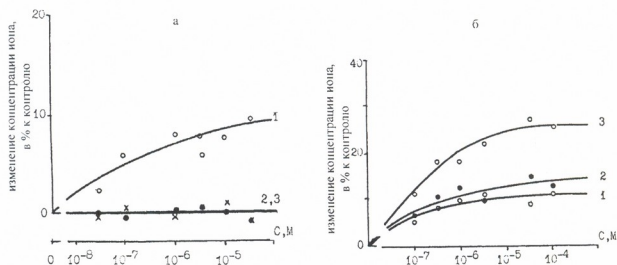


Рис. 1. Зависимость изменения ионных потоков от концентрации норадреналина (а) и ацетилхолина (б) в суспензии клеток *Chlorella*: 1, 2, 3 –  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^{+}$  и  $\text{K}^{+}$  соответственно

Отсутствие влияния адреналина и норадреналина на возбудимость клетки свидетельствует о том, что регистрируемые изменения потоков ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в суспензии клеток не связаны с активацией потенциалзависимых пассивных кальциевых каналов. Скорее всего, выход ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из клеток обусловлен работой систем (Ca-АТФаза плазмалеммы и др.), обеспечивающих гомеостаз свободного кальция в цитоплазме [6].

Несколько иным образом, по сравнению с катехоламинами, можно представить

механизм взаимодействия ацетилхолина с плазмалеммой клеток. При действии ацетилхолина на плазматическую мембрану наблюдалось изменение проницаемости плазмалеммы не только к ионам  $\text{Ca}^{2+}$ , но и к ионам  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$ , причем для всех ионов отмечалось их поступление в клетки *Chlorella*. В этой связи трансдукция сигнала при действии ацетилхолина, связанная с изменением проницаемости мембраны к ионам  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , обусловлена активацией всех систем вторичных посредников. Аналогичные эффекты отмечались в опытах по изучению действия ацетилхолина на набухание протопластов. Используя агонисты (мускарин, никотин), антагонисты (атропин, тубокурарин) и среды различного ионного состава ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ), было указано на возможность существования на плазмалемме двух видов рецепторов ацетилхолина (мускаринового и никотинового); взаимодействие с мускариновым и никотиновым рецепторами приводило, соответственно, к увеличению  $\text{Ca}^{2+}$   $\text{K}^+/\text{Na}^+$  проницаемости плазматической мембраны [7].

Таким образом, взаимодействие катехоламинов и ацетилхолина с плазмалеммой растительных клеток, с учетом наших и имеющихся в литературе данных, можно представить в виде следующей схемы (Рис.2).

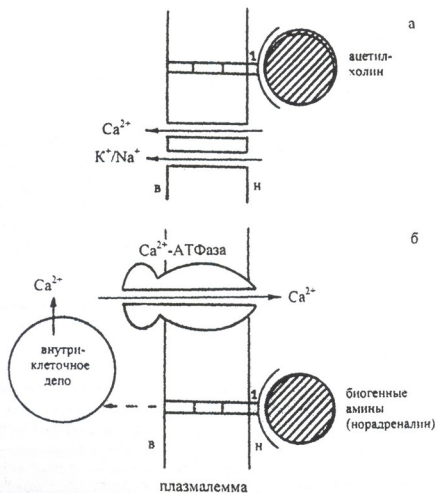


Рис. 2. Схема взаимодействия ацетилхолина (а) и биогенных аминов (б) с плазмалеммой растительной клетки; индексы "н" и "в" обозначают наружную и внутреннюю стороны мембраны соответственно, I – места связывания эффертора с мембраной.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. *Рощина В.В.* Биомедиаторы в растениях. Ацетилхолин и биогенные амины. Пушино, ОНТИ ПНЦ АН СССР, 1991, 193 с.
2. *Юриш В.М., Иванченко В.М., Галактионов С.Г.* Регуляция функций мембран растительных клеток. Минск: Наука и техника. 1979.200 с.
3. *Tamiya H.* Ann. Rev. Plant Physiol. 1966, 71, 1-21.
4. *Рудковская Е.Е.* Дисс. канд. биол. наук, Минск, 1998, 118 с.
5. *Scherer G.F.E.* Plant Growth Regul., 18, 125-133.
6. *Evans D.E., Briars S.A., Williams L.E.* J. Exp. Bot., 1991, 42, 285-303.
7. *Tretny A., Kendrick R.E.* Bot. Rev., 1999, 57, 33-37.

**კატაქოლამინებისა და აცეტილქოლინის ურთიერთქმედების  
მექანიზმები მცენარეული უჯრედის პლაზმალემასთან**

*ჯ. თინანი, ხ. მეტონია, ვ. სვირნოვსკაია, ე. ესებუა, ვ. ერმოლოენკო,  
თ. კალოძე, თ. თინანი*

იჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;  
ბელორუსის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მინსკი

**რეზიუმე**

ონსელექტიური ელექტრომეტრიის მეთოდით გამოკვლეულია აცეტილქოლინისა და ბიოგენური ამინების მოქმედების გავლენა იონთა ტრანსპორტზე *Chlorella vulgaris*-ის უჯრედულ პლაზმალემაში. საექსპერიმენტო მასალად აგამოყენებულია წყალმცენარე *Chlorella vulgaris*-ის უჯრედები, რომლებიც იზრდებოდა ლაბორატორიულ პირობებში; უჯრედული სუსპენზიის ნეტო-ნაკადების რეგისტრაცია ხდებოდა p-Na-, p-K- და p-Ca-სელექტიური ელექტროდებით.  $5 \cdot 10^{-8}$  M კონცენტრაციის ნორადრენალინის მოქმედებისას შეიმჩნევა გარეთ მიმართული  $Ca^{2+}$ -ნაკადების ზრდის ტენდენცია, ხოლო  $K^{+}$  და  $Na^{+}$  ნეტო-ნაკადები პრაქტიკულად არ იცვლება. ანალოგიური შედეგები იყო მიღებული ( $10^{-8}$  M) ადრენალინის და ( $10^{-5}$  M) მეზატონის შემთხვევაში. *Chlorella*-ს უჯრედულ სუსპენზიაში აცეტილქოლინი თავის მოქმედებას იწყებს  $10^{-7}$  M კონცენტრაციიდან. უდიდესი ცვლილებები შეიმჩნეოდა  $K^{+}$ -ს ნაკადებისთვის, უმცირესი –  $Ca^{2+}$  იონებისთვის. სავარაუდოა, რომ  $Ca^{2+}$  იონების გამოსვლა უჯრედიდან განპირობებულია იმ სისტემათა მუშაობით (Ca-ატმზა), რომელიც უზრუნველყოფს ციტოპლაზმაში თავისუფალი კალციუმის პირობებას. სიგნალის ტრანსდუქცია აცეტილქოლინის მოქმედებისას დაკავშირებულია მემბრანის  $Ca^{2+}$ ,  $Na^{+}$  და  $K^{+}$  იონებისადმი განვლადობის ცვლილებით და განპირობებულია ყველა მეორადი მესენჯერული სისტემების გააქტიურებით. ამრიგად, წარმოდგენილია აცეტილქოლინისა და ბიოგენური ამინების პლაზმალემასთან ურთიერთქმედების სქემა.



## INTERACTION OF CATECHOLAMINES AND ACETYLCHOLINE WITH THE PLANT CELL PLASMALLEMA

*D. Oniani, Kh. Mebonia, V. Svirnovskaia, E. Esebua, G. Ermolenko, T. Kaladze, T. Oniani*

I. Javakhishvili Tbilisi State University; Belorussian State University, Mincek

### SUMMARY

With an aid of ionselective electrometry the influence of acetylcholine and biogenic amines on the transport through *Chlorella vulgaris* cell plasmalema is studied.

Experimental samples are taken from the alga *Chlorella vulgaris* cells, which were grown in the laboratory. Registration of suspension netto-flow was made by pNa-pK- pCa ionselective electrodes. After adding of  $5 \cdot 10^{-8}$  M concentration noradrenaline it was obvious that  $Ca^{2+}$ -outflow was rising, while  $K^+$  and  $Na^+$  currents did not change. The same (or similar) results were obtained in a case of adrenaline ( $10^{-8}$  M) and mezaton ( $10^{-5}$  M). In *Chlorella* cells' suspension acetylcholine begins its reaction from the concentration of  $10^{-7}$  M. The greatest changes were seen for  $K^+$ -currents and the least changes – for  $Ca^{2+}$  ions. The most probable is that outflow of  $Ca^{2+}$  from the cell is due to the systems (Ca-ATPase), which are responsible for homeostasis of calcium in cytoplasm. Transduction of signals during the interaction with acetylcholine is connected with changes in permeability for  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$  and  $K^+$  in membranes and stipulated for all secondary messenger systems activation. The scheme of interaction between the plasmalema and acetylcholine and other biogenic amines has been shown.

## თიმუსის პარამაგნიტული ცენტრების ცვლილებაში კიბურების ხანგრძლივი კომპრესიის დროს და მათი კორექცია პლაფერონ-ლბ-ში

*თ. სანიკიძე, თ. ვერძანაშვილი, ვ. ბახუტაშვილი\**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;

\* საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 15.04.2002

კრამ სინდრომი მიიმე პათოლოგიური პროცესია, რომელიც ვითარდება ორგანიზმში კომპრესიის მოხსნისა და დაზიანებულ ქსოვილში სისხლის ნაკადის აღდგენის შემდეგ. მაგრამ ორგანოთა და ქსოვილთა დაზიანება თავს იჩენს თავად კომპრესიის დროს. კომპრესიის შედეგად გამოწვეული დაზიანების კორექციის მიზნით ჩვენ გამოიყენეთ ადგილობრივი პრეპარატი პლაფერონ-ლბ, რომელიც ხასიათდება ციტომასტაბილიზებელი მოქმედებით. ექსპერიმენტები ჩატარებულია თეთრ ვირთაგვებზე; პლაფერონ-ლბ შეგვყავდა კომპრესიის გამოწვევამდე 15 წითით ადრე. თიმუსის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებებს ეზომავდით მპრ მეთოდით.

ექსპერიმენტული მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ პლაფერონ-ლბ-ს ზემოქმედების შედეგად თიმუსის თავისუფალი რადიკალებისა და FeS ცენტრების მპრ პარამეტრები, საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით, უცვლელი რჩება. ეს მიუთითებს იმაზე, რომ თიმუსში მიტოქონდრიული ელექტრონული ტრანსპორტი არ არის დაზიანებული, და ადგილი აქვს ოქსიდაციური პროცესების ნორმალიზაციას. აღდგენილია ატფ-ის სინთეზი და შენარჩუნებულია რიბონუკლეოტიდრედუქტაზას აქტივობა. ნორმალიზდება ლიმფოციტთა პროლიფერაცია და თიმუსის იმუნური ფუნქცია. აღდგენილია ორგანიზმის სასიცოცხლო ფუნქციები. ეს მონაცემები კიდევ ერთხელ ამტკიცებს პლაფერონ-ლბ-ს იმუნომოდულატორულ ფუნქციას, რასაც საფუძვლად უდევს პრეპარატის მემბრანომასტაბილიზებელი თვისებები.

საკვანძო სიტყვები: პარამაგნიტური ცენტრები, თიმუსი, მოჭყელტა, პლაფერონ-ლბ

კრამ სინდრომი უმძიმესი პათოლოგიური პროცესია, რომელიც ვითარდება ორგანიზმში კომპრესიის მოხსნისა და კომპრესირებულ ქსოვილში სისხლის ნაკადის აღდგენის შემდეგ, თუმცა დამახასიათებელი სიმპტოკომპლექსის ჩამოყალიბებაში წამყვანი როლი ენიჭება სწორედ კომპრესიის შედეგად განვითარებულ ქსოვილთა და ორგანოთა და-

ზიანებას. ამ დროს ვითარდება რბილი ქსოვილების მწვავე იშემია, ხოლო დაზიანებულ ქსოვილებში სისხლის ნაკადის აღდგენისა და განვითარებული რეპერფუზიის შემდეგ, აღდება მოჭყლეტილი კიდურის პუმორული კავშირი ორგანიზმთან, დაზიანებული ქსოვილებიდან გამოირეცხება იშემიისას წარმოქმნილი ტოქსიკური პროდუქტები, რომლებიც, ცირკულირებენ რა მთელ ორგანიზმში, მეორადად აზიანებენ შინაგან ორგანოებს.

ჩვენი ნაშრომის მიზანს წარმოადგენს მეტაბოლიზმის დარღვევების მექანიზმების შესწავლა კრაშ სინდრომის პერიოდში და ამ დარღვევების კორექციის შესაძლებლობა პრეპარატ პლაფერონ-ლბ-ს მეშვეობით. ექსპერიმენტები ჩატარებულია თეთრ უჯიშო ვირთაგვებზე. ამ მიზნით ჩვენ შევისწავლეთ თიმუსის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები 1,5, 3 და 6 საათიანი კომპრესიის შემდეგ. პლაფერონი შეგვყავდა ერთჯერადად კომპრესიამდე 15 წთ-ით ადრე, დოზით 0.5 მგ. თიმუსის სპექტრებს ვიწვრდით მპრ რადიოსპექტრომეტრზე P3-1307, თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე, კვარცის დიუარის გამოყენებით. ცხრილში მოყვანილია თიმუსის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები კომპრესიის სხვადასხვა ვადებში და პლაფერონის ზემოქმედების დროს.

(ცხრილი

თიმუსის პარამაგნიტული ცენტრების ცვლილებები კრაშ სინდრომის დროს

მდგომარეობა	თავისუფალი რადიკალი		FeS	RR
	I	ΔH		
კონტროლი	9,4 ± 0,5	10,3 ± 0,2	32,8 ± 0,5	25,0 ± 1,1
კრაში 1,5 სთ	8,7 ± 0,2	9,0 ± 0,1	24,7 ± 0,4	20,6 ± 0,9
კრაში 3 სთ	8,2 ± 0,6	9,0 ± 0,1	24,3 ± 1,4	15,0 ± 2,0
კრაში 6 სთ	6,0 ± 0,5	7,2 ± 0,2	22,0 ± 1,3	11,3 ± 1,8
კრაში 1,5 სთ + პლაფერონი-ლბ	13,7 ± 1,0	10,2 ± 0,2	32,3 ± 2,1	26,0 ± 0,5
კრაში 3 სთ + პლაფერონი-ლბ	12,0 ± 0,5	10,2 ± 0,2	35,3 ± 2,3	19,3 ± 0,9
კრაში 6 სთ + პლაფერონი-ლბ	10,0 ± 0,4	10,0 ± 0,6	30,7 ± 0,8	16,7 ± 1,1

თიმუსის მპრ სპექტრში (იხ. ცხრილი) ჩვენ ვსაზღვრავდით თავისუფალი რადიკალების, რკინაგოგირდოვანი ცენტრებისა და რიბონუკლეოტიდ-რედუქტაზას მპრ სიგნალებს. როგორც ცხრილში მოყვანილი ექსპერიმენტული გამოკვლევების შედეგებიდან გამომდინარეობს, 1,5 სთ-იანი კომპრესიის შემდეგ თავისუფალ რადიკალური მპრ სიგნალის ინტენსივობა არ

იცვლება, ხოლო მისი ნახევარგანი 10%-ით მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. რკინაგოგირდოვანი ცენტრების მპრ სიგნალის ინტენსივობა მცირდება 25%-ით, ხოლო რიბონუკლეოტიდრედუქტაზას მპრ სიგნალის ინტენსივობა 18%-ით მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით.

3-საათიანი კომპრესიის შემდეგ თავისუფალი რადიკალებისა და რკინაგოგირდოვანი ცენტრების მპრ სიგნალის პარამეტრები არ იცვლება წინა ვადისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით, ხოლო რიბონუკლეოტიდრედუქტაზას მპრ სიგნალი მკვეთრად მცირდება და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 60%-ს.

6-საათიანი კომპრესიის შემდეგ თავისუფალი რადიკალების მპრ სიგნალის ინტენსივობა მცირდება წინა ვადისათვის დამახასიათებელ მონაცემებთან შედარებით და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 55%-ს. მისი ნახევარგანი მცირდება 33%-ით საკონტროლო მონაცემებთან შედარებით. რიბონუკლეოტიდრედუქტაზას მპრ სიგნალი აგრძელებს კლებას და ამ ვადაზე შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 45%-ს.

პლაფერონ-ლბ-ს მოქმედების ფონზე განვითარებული თავისუფალრადიკალური მპრ სიგნალის ინტენსივობა აღემატება საკონტროლო მაჩვენებლებს 50%-ით, ხოლო მისი ნახევარგანი არ იცვლება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. არ იცვლება, აგრეთვე, რკინაგოგირდოვანი ცენტრებისა და რიბონუკლეოტიდრედუქტაზას მპრ სიგნალის ინტენსივობა.

პლაფერონ-ლბ-ს ზემოქმედების პირობებში 3-საათიანი კრაშის განვითარების დროს თავისუფალი რადიკალების მპრ სიგნალის პარამეტრები არ იცვლება წინა ვადისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით, რკინაგოგირდოვანი ცენტრების მპრ სიგნალი უმნიშვნელოდ იზრდება და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 110%-ს. რიბონუკლეოტიდრედუქტაზას მპრ სიგნალი მცირდება წინა ვადისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 77%-ს.

6-საათიანი კომპრესიის შემდეგ და პლაფერონ-ლბ-ს ზემოქმედების პირობებში თავისუფალი რადიკალების მპრ სიგნალის პარამეტრები რჩება საკონტროლო მაჩვენებლების დონეზე, რკინაგოგირდოვანი ცენტრების მპრ სიგნალი მცირდება და უახლოვდება საკონტროლო მაჩვენებლებს, ხოლო რიბონუკლეოტიდრედუქტაზას მპრ სიგნალის ინტენსივობა, აგრეთვე, მცირდება და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 66%-ს.

ექსპერიმენტული მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ კომპრესიის დროს დათრგუნულია ელექტრონების ტრანსპორტი თიმუსის მიტოქონდრიული სუნთქვის ჯაჭვში, რაც ვლინდება თავისუფალი რადიკალების მპრ სიგნალების ინტენსივობისა და ნახევარგანის შემცირებითა და NAD-H დეჰიდროგენაზის რკინაგოგირდოვანი ცენტრების მპრ სიგნალის ინტენსივობის დაქვეითებით საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. ვინაიდან თავისუფალი რადიკალების მპრ სიგნალის ნახევარგანის შემცირება თავისუფალრადიკალურ სიგნალში უბისემიქინონების წილის გადიდების მაუწყებელია, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ თიმოციტების

მიტოქონდრიებში ელექტრონული სატრანსპორტო ჯაჭვის დარღვევა განვითარდა უბიქინონოქსიდორედუქტაზულ უბანზე, რომელიც წარმოადგენს მიტოქონდრიების მგრძობიარე უბანს და ზიანდება სხვადასხვა ორგანოში სხვადასხვა პათოლოგიების დროს. ამავე დროს ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემები თავისუფალრადიკალური და NAD-H დეჰიდროგენაზის რკინაგოგირდოვანი ცენტრების მპრ სიგნალის ინტენსივობის შემცირების შესახებ, სხვადასხვა ხანგრძლივობის კომპრესიის დროს, მიუთითებს მიტოქონდრიული სუნთქვის ინტენსივობის შემცირებაზე, რასაც მოსდევს მაკროერგული ნაერთების სინთეზის დაქვეითება, ატმ-ზე დამოკიდებული რიბონუკლეოტიდრედუქტაზას მპრ სიგნალის ინტენსივობის და, მაშასადამე, მისი აქტივობის შემცირება და თიმუსში პროლიფერაციული პროცესების დათრგუნვა.

დღეისათვის უდავოა ორმაგი - იმუნური და ენდოკრინული როლი, რომელსაც ასრულებს თიმუსი ექსტრემალური მდგომარეობების დროს [1]. ითვლებოდა, რომ აგრესიის დროს შესაძლებელია მომატებული იყოს თიმოციტური აქტივობა. დღეისათვის არსებობს ზუსტი მონაცემები იმის შესახებ, რომ შოკისათვის დამახასიათებელი ჟანგვითი მეტაბოლიზმის დათრგუნვა იწვევს თიმოციტებში ატმ-ის რაოდენობის შემცირებას [3]. საკუთარი ექსპერიმენტული და ლიტერატურის მონაცემების ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ხანგრძლივი კომპრესიის დროს მოშლილია თიმუსის იმუნური ფუნქცია. ამასთან მოშლის სიმძიმე კორელაციაშია კრამ სინდრომის ხანგრძლივობასთან.

როგორც ჩანს, ამ ვადებზე ლიმფოციტების პროლიფერაცია მიმდინარეობს დაზიანებულ ქსოვილებში და პერიფერიულ ლიმფოიდურ ორგანოებში - ლიმფურ კვანძებსა და ელენთაში. მიღებული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ პლაფერონ-ლბ-ს ფონზე ხანგრძლივი კომპრესიის დროს თავისუფალი რადიკალებისა და რკინაგოგირდოვანი ცენტრების მპრ სიგნალების პარამეტრები თითქმის არ იცვლება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. ეს მონაცემები მიუთითებს თიმუსის მიტოქონდრიული ელექტრონების ტრანსპორტის დაუზიანებლობაზე კომპრესიის ყველა შესწავლილ ვადებზე, რაც განაპირობებს თიმუსში ჟანგვითი პროცესების ნორმალურ მიმდინარეობას, ატმ-ის სინთეზის აღდგენას, რიბონუკლეოტიდრედუქტაზას აქტივობის შენარჩუნებას, ლიმფოციტების პროლიფერაციის და თიმუსის იმუნური ფუნქციის ნორმალიზაციას. ეს გარემოება კიდევ ერთხელ ამტკიცებს პლაფერონ-ლბ-ს იმუნომოდულატორის თვისებას, რომელსაც საფუძველად უდევს ამ პრეპარატის ციტომასტაბილიზებული, კერძოდ კი, მემბრანომასტაბილიზებული თვისებები [2], რომელთა გამო აიცილება თიმუსის მიტოქონდრიების სუნთქვითი ჯაჭვის ელექტრონული ტრანსპორტის დარღვევის საშიშროება, განსაკუთრებით უბიქინონის დონეზე, ნორმალიზდება თიმოციტების ჟანგვითი პროცესები და აღდგება მისი ორგანიზმისათვის სასიცოცხლო ფუნქცია.

## ლიტერატურა

1. *Шутей Ю., Бэндицэ Т. и др.* Шок. Бухарест, 1981.
2. *Germanashvili T., Sanikidze T. et al.* International J. Immunorehabilitation, 1999, 14, 104.
3. *Young D.A.* Biology & Chemistry, 1970, 245, 2747-2752.

## ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМАГНИТНЫХ ЦЕНТРОВ ТИМУСА ВО ВРЕМЯ СИНДРОМА ДЛИТЕЛЬНОГО СДАВЛИВАНИЯ КОНЕЧНОСТИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПЛАФЕРОНОМ-ЛБ

*Т. Саникидзе, Т. Германашвили, В. Бахуташвили\**

Тбилисский государственный медицинский университет;  
\* Институт медицинской биотехнологии АН Грузии, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

Краш синдром является тяжелым патологическим процессом, который развивается вследствие снятия компрессии и восстановления кровяного потока в поврежденной ткани, но изменения тканей и органов развиваются уже на стадии компрессии. С целью коррекции повреждений, вызванных сдавливанием ткани, мы использовали отечественный препарат Плаферон-ЛБ, который характеризуется цитостабилизирующими свойствами. Эксперименты были проведены на белых крысах. Плаферон-ЛБ вводили в мышцу за 15 минут до сдавливания. Изменения парамагнитных центров тимуса изучались методом ЭПР.

Результаты экспериментов показали, что под действием Плаферона-ЛБ ЭПР параметры свободных радикалов и FeS центров тимуса, по сравнению с контрольными показателями, не меняются. Это означает, что в тимусе не поврежден митохондриальный электронный транспорт, имеет место нормализация оксидативных процессов. Восстановлен синтез АТФ, сохраняется активность рибонуклеотидредуктазы. Нормализуется пролиферация лимфоцитов и иммунная функция тимуса. Восстанавливаются жизненные функции организма. Это доказывает иммуномодуляторную функцию Плаферона-ЛБ, основой которой являются мембраностабилизирующие свойства препарата.

## THYMUS PARAMAGNETIC CENTER CHANGES DURING LONG TERM CRUSH SYNDROME OF LIMBS AND THEIR CORRECTION WITH PLAFERON-LB

*T. Sanikidze, T. Germanashvili, V. Bakhutashvili\**

Tbilisi State Medical University;  
\* Insitute of Medical Biotechnology, Academy of Sciences of Georgia, Tbilisi

### SUMMARY

Crush Syndrome is a severe pathologic process, which develops in the body after removal of compression and restoration of blood supply in the tissues. But the damage of tissues and organs

arises during compression itself. For the purpose to correct compression damages we used domestic compound Plaferon-LB that is known as a cyto-stabilizing drug. Experiments were conducted in white rats; Plaferon-LB was injected 15 minutes before compression. Paramagnetic centre changes in thymus were measured by EPR method.

Proceeding from the experimental data, under Plaferon-LB effect free radicals and FeS centers, the EPR parameters do not change in the thymus in comparison to the control figure. It means that mitochondrial electron transport is not damaged in the thymus, and oxidative processes' normalization does occur. Synthesis of ATP is restored as well, and ribonucleotidreductase activity is preserved. Lymphocyte proliferation and thymus immune function is normalized. The life functions of the body are restored. These results confirm the immunomodulative function of Plaferon-LB, the basis of which are membrane-stabilizing features of the drug.

## PECULIARITIES OF THE RATS' BEHAVIOR IN THE PSYCHOGENIC HYPOSTRESS CONDITIONS ELICITED BY PARTIAL SOCIAL DEPRIVATION

*M. Gogoberidze, I. Labadze, Kh. Ghongadze, M. Khananashvili*

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

Accepted 3.05.2002

Influence of partial deprivation of social contacts on the resistance of higher nervous activity (HNA) has been investigated in conditions of the psychogenic stress. A modified model of unfavorable combination of the informational triad factors (information, motivation, and time) served as psychogenic stimulation. With an aim of social deprivation the rats were isolated at various stages of ontogenetic development.

Comparative investigation of behavior of the rats risen in socially normal habitat (controls) and of the isolated ones has shown that the isolated rats, as compared to the controls, manifested significant reduction of characteristic behavioral activities, such as grooming and rearing. On the background of such behavior the isolated rats displayed a high rate of emotional strain and deterioration of the long-term memory function.

According to all the above-mentioned we consider that partial intra-species deprivation reduces an organism's stability against the pathogenic influences and that the reason of this state is insufficient development of the brain self-regulatory mechanisms.

**Key words:** behavior, social deprivation, stress, rat

Our interest to the problem was prompted by those sociological and clinical studies, according to which the number of deteriorated social contacts at different stages of ontogenesis is ever increasing in the modern days; this, in its turn, often induces disorders of the higher brain functions [1]. Because of ethical and other considerations, modeling of the social contacts' deprivation in the humans, with an aim to study probable negative outcomes and methods of their further correction is somewhat restricted, we considered it expedient to study this problem in the animals.

The aim of present work was investigation of the influence of partial deprivation of the social contacts in the rats on the stability of their HNA against the psychogenic stimuli; the latter implies unfavorable combination of the factors of informational triad [4].



## MATERIAL AND METHODS

The experiments were carried out in the adult (6-7 months of age) outbred albino male rats, weighing 250-300 grams. The animals had free access to water, day and night. The special vitamin-rich pellets were used for feeding the animals (200 g/kg).

The stability against the psychogenic stress was studied with the method of the modified two-way avoidance response test [3]. The experimental apparatus consisted of three parts – one central and two side-compartments with electrified grid floor. The auditory stimuli – metronome, 100 clicks/min and tone, 500 Hz – were delivered from the side walls of the device.

Following consolidation of the avoidance responses to the auditory stimuli the procedure of “unification” was carried out – both auditory stimuli (metronome and tone) were delivered randomly within one session.

Due to the peculiarity of this method the animal cannot cope with the problem during unification procedure; the adequate responding is hampered because orientation in space should be made in conditions of informational triad presence. There is unfavorable combination of information (in this case its deficit), high motivation (defense motivation against noxious stimulation), and time factor. These are the cause of strong stressogenic impact on the animal.

The experiments were carried out in the two age groups of the animals. The part of the animals, Group I ( $n=5$ ), one month after the birth were living with their mothers and other littermates, and then were transferred into separate cages with dimensions of 13 x 20 x 25 cm. The animals of Group II ( $n=5$ ) were isolated in the same manner but since the age of two weeks. The preliminary isolation lasted six months. The animals were maintained in social isolation during the whole experimental period. The rats' behavior was studied in the control group as well ( $n=10$ ); these animals from the birth till the end of experiments lived in the five-member groups, in the cages with dimension of 15 x 35 x 45 cm.

The experimental data were processed statistically with an aid of the special computer program [6].

## RESULTS AND DISCUSSION

Our investigations corroborated the fact known from the literature – during elaboration of the defensive conditional reflexes the rats' behavior is characterized with grooming, rearing, inter-stimulus transits, vertical and horizontal standings [2]. It was suggested earlier that this kind of behavior reflects an activity of the self-regulatory mechanisms of the brain and plays biologically positive role in an individual's adaptation to the stressful conditions; the latter notion was confirmed by our studies as well. It was determined in particular that there is significant difference between the number of behavioral acts and respective ratio between these acts in the rats risen in normal living conditions and in the socially deprived ones. In behavioral spectrum of the rats risen in conditions of social deprivation such behaviors as grooming and vertical standings were less manifested, while the horizontal standings dominated (Fig.1). This is especially true for those animals, which were isolated since the age of two weeks, while in behavior of the control animals, during elaboration of the defensive responses and in period of

unification of the active avoidance responses, the vertical standings were dominating, whereas in the consolidated defensive reactions mostly horizontal standings were manifested (Fig.1). Examination of the animals' emotional status in the conflict test [5] has shown that even before elaboration of the defensive responses, number of the shock-associated water drinking acts in the control animals was significantly higher than in the isolated animals (Fig. 2). Therefore, emotional strain in the isolated animals is significantly higher than in the control ones, in both before the experiment initiation and at the end of defensive responses' unification.

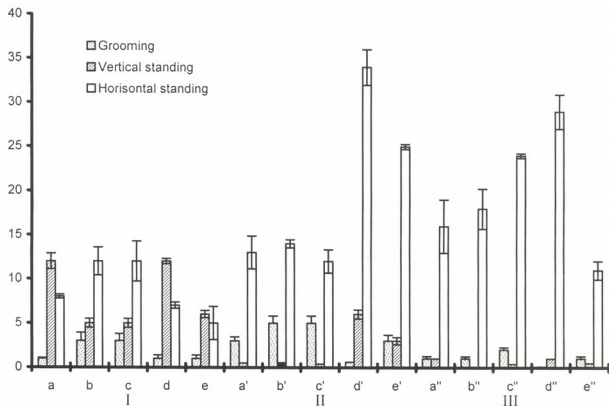


Fig. 1. Behavior of experimental and control rats during elaboration, consolidation and unification of active avoidance responses. On the abscissa – type of behavior and terms of recording; on the ordinate – duration of behavioral acts, %. I – control group of rats, II – the rats isolated since the age of one month (Group I), III – the rats isolated since the age of two weeks (Group II). a, a', a'' – period of elaboration of active avoidance response to the metronome; b, b', b'' – period of elaboration of active avoidance response to the tone; c, c', c'' – on the background of consolidated response; d, d', d'' – days 1-14 of unification of the active avoidance responses; e, e', e'' – days 15-28 of unification of the active avoidance responses.

As to the long-term memory function, which was examined during testing the active avoidance, in the control animals it was not altered during 28 days of the defensive responses' unification, while in the isolated animals it was deteriorated significantly. Specifically, two weeks following unification procedure, testing of the active avoidance responses to discriminate stimuli has shown that percentage of correct responses within one week did not exceed 35-40%.

We suggest that increase of emotional strain and deterioration of the memory function may be due to disordered regulation of emotion.

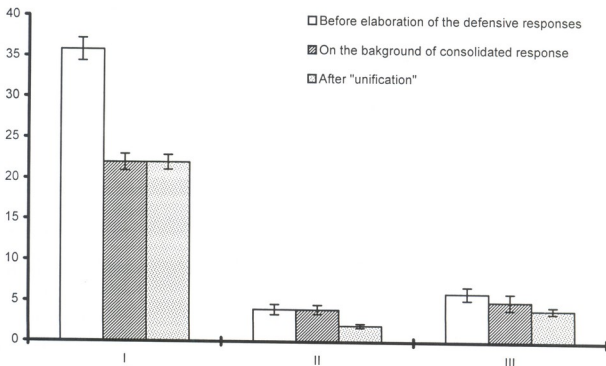


Fig. 2. Behavior of experimental and control animals in the conflict test. I – control rats, II – isolated rats of Group I, III – isolated rats of Group II. The columns indicate number of the shock-associated water drinking.

If the data obtained will be viewed within the framework of informational stress conception, it could be claimed that in the animals risen in social deprivation conditions the factors of informational triad are merged unfavorably just because the self-regulatory mechanisms of these animals are nor sufficiently developed. Besides, based on the above conception, it could be said that the state developed under stressogenic influences in the animals risen in conditions of social deprivation – low level of behavioral activity, high emotional strain, and deteriorated memory function – could be referred as to the hypostress, which is characterized with rapid transition into the negative hyperstress and decline of resistance against the informational pathology.

## REFERENCES

1. *Bliadze M.* Thesis of Ph.D. Diss., Tbilisi, 1994 (in Georgian).
2. *Devdze N., Gogoberidze M., Orjonikidze Ts.* Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser., 1997, 23, 17-20.
3. *Domianidze T.R.* Peculiarity of integration of two systems of defensive conditional reflexes in the rats. In: Proc. Conf. Young Physiologists of Trascaucasia. Baku, 1986, p. 42 (in Russian).
4. *Khananashvili M.M.* Experimental Pathology of Higher Nervous Activity. M., "Meditsina", 1978 (in Russian).
5. *Vogel J.R., Beer B., Clody D.E.* Psychopharmacologia, 1971, 21, 1-7.
6. *Tallarida R.Y., Murray R.B.* Manual of Pharmacologic Calculation with Computer Programs. New-York : Springer Verlag, 1986.

**მერთაგვების ქვეშის თავისებურებანი ზოოსოციალურ  
ურთიერთობათა ნაწილობრივი დეპრივაციით გამოწვეულ  
ფსიქოგენური პიპოსტრესის მდგომარეობის პირობებში**

*მ. დოღობერიძე, ა. ლაბაძე, ხ. გონაძე, მ. ხანაიშვილი*

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

**რეზიუმე**

შესწავლილია ზოოსოციალურ ურთიერთობათა ნაწილობრივი დეპრივაციის გავლენა ვირთაგვების უმაღლესი ნერვული მოქმედების მდგრადობაზე ფსიქოგენური სტრესის პირობებში. ფსიქოგენურ გამდიზიანებლად გამოყენებული იყო "ინფორმაციული ტრიადის" ფაქტორების (ინფორმაცია, მოტივაცია, დრო) არახელსაყრელი შერწყმის მოდიფიცირებული მოდელი. ზოოსოციალურ ურთიერთობათა დეპრივაციის მიზნით ვირთაგვების იზოლაციას ვახდენდით ინტოგენური განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე (ორი კვირის და ერთი თვის ასაკში).

ნორმალურ სოციალურ გარემოში გაზრდილი (საკონტროლო) და იზოლირებული ვირთაგვების ქცევის შედარებითი შესწავლისას ნაჩვენებია იქნა, რომ საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, იზოლირებული ვირთაგვებისათვის დამახასიათებელი იყო ქცევითი აქტიურობის, კერძოდ, გრუმინგისა და ვერტიკალური დგომების მნიშვნელოვანი დაკნინება. მოცემული ქცევის ფონზე, იზოლირებულ ვირთაგვებს აღენიშნებოდათ ემოციური დაძაბულობის მაღალი დონე და გრძელვადიანი მესხიერების ფუნქციის მოშლა.

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე მიგვაჩნია, რომ შეიძლება ნაწილობრივი დეპრივაცია ამცირებს ორგანიზმის მდგრადობას პათოგენური ზემოქმედებისადმი და ვთვლით, რომ ამის მიზეზი თავის ტვინის თვითმარეგულირებელი მექანიზმების არასრულყოფილი განვითარება უნდა იყოს.

**ОСБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС  
В УСЛОВИЯХ ПСИХОГЕННОГО ГИПОСТРЕССА, ОБУСЛОВЛЕННОГО  
ЧАСТИЧНОЙ ДЕПРИВАЦИЕЙ ЗООСОЦИАЛЬНЫХ ОТНОШЕНИЙ**

*М. Гогоберидзе, И. Лабадзе, Х. Гонгадзе, М. Хананаишвили*

Институт физиологии им. И.С. Бериташвили АН Грузии, Тбилиси

**РЕЗЮМЕ**

Изучено влияние частичной зоосоциальной депривации на устойчивость ВНД крыс в условиях психогенного стресса. Психогенным раздражителем служило неблагоприятное сочетание факторов информационной триады (информация, мотивация, время). С целью депривации зоосоциальных отношений изоляцию осуществляли на разных этапах онтогенетического развития крыс.

Сравнительное изучение поведения изолированных и выращенных в нормальной социальной среде (контроль) крыс показало, что, в сравнении с контрольными животными, изолированные крысы характеризовались существенным угнетением поведенческой активности (груминг, вертикальные стойки). На фоне данного поведения у крыс-изолянтов был выявлен высокий уровень эмоционального напряжения и нарушение функции долгосрочной памяти.

Исходя из вышеизложенного считаем, что частичная внутривидовая депривация уменьшает устойчивость организма к патогенным воздействиям, и предполагаем, что причиной этому должно быть несовершенное развитие саморегуляционных механизмов головного мозга.

## EFFICACY OF HYALURONIDASE OINTMENT IN TREATMENT OF HYPERTROPHIC SCARS

*D. Tsitsishvili, M. Loladze,\* Ts. Turmanidze,\* T. Bircadze,\* M. Alibegashvili\**

Centre of Aesthetic, Plastic and Reconstructional Surgery, Moscow;

\* Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

Accepted 18.03.2002

We have studied efficiency of microbial hyaluronidase preparation – hyaluronidase ointment in treatment of postoperative cicatricial degeneration. All patients with postoperative hypertrophic scars on different part of face were treated with hyaluroidase ointment by means of physiotherapeutic procedure – iontophoresis. The scars were rated along the four-component scar assessment scale: a scar pigmentation, vascularity, pliability, scar height. The data of this investigation indicate that treatment of postoperative scars with hyaluronidase ointment significantly improves the function, as well as the cosmetic appearance of scar tissues. Total score was  $0.58 \pm 0.2$  vs.  $8.1 \pm 0.35$  (treated scars vs. untreated ones). The preparation can also be recommended for preventing a scar formation in plastic surgery.

**Key words:** hyaluronidase ointment, microbial hyaluronidase, postoperative hypertrophic scars

Various skin traumas as burns, surgery, infection and accident are often characterised with erratic accumulation of fibrous tissue rich in collagen and having increased proteoglycan (mainly hyaluronic acid) content. Post-surgical scar formation is common complication of plastic surgery. One of the problems of medicine is to provide new, non-radical and non-surgical procedures for preventing and treating such cicatricial degeneration [1-4].

Hyaluronic acid plays a key role in the process of wound repair. Deposition of this glycosaminoglycan polymer is in turn controlled by levels of the enzyme hyaluronidase. Enzyme hyaluronidase splits hyaluronic acid and thus loosens the intracellular cement, thereby accelerating the transport of substrates through the tissues, increasing tissue permeability and diffusion of solution [4-9].

In the institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Georgian Academy of Sciences, on the base of highly purified microbial hyaluronidase was elaborated hyaluronidase ointment. This preparation contains 3000 McPU enzyme per 1 g.

The objective of present study is to investigate the efficacy of hyaluronidase ointment in treatment of postoperative cicatricial degeneration.

## MATERIAL AND METHODS

Clinical study of this preparation was carried out in the Center of Aesthetic, Plastic and Reconstructional Surgery on the patients with postoperative hypertrophic scars on different parts of face. Total of 16 patients were enrolled in the study. All patients were treated with hyaluroidase ointment by means of physiotherapeutic procedure – iontophoresis for 10 days and then retreated with the same regime at the one month intervals.

All patients were examined by two observers first time before beginning of treatment and than after every cycle of treatment. The scars were rated along the four-component scar assessment scale: Pigmentation – normal skin is rated 0, hypopigmented skin 1, hyperpigmented 2, pigmentation combined with pyoderma 3. Vascularity – normal color and capillary refill rated 0, pink skin with slight increase in local blood supply 1, red scar with a significant increase in the local blood supply 2, purple scar with excessive local blood supply 3. Pliability – normal skin rated 0, supple skin that yields with minimal resistance 1, yielding scars that give way to pressure while offering a moderate resistance 2, a firm scar that moves as a solid, inflexible unit 3, any type of contracture 4. Scar height (maximal vertical elevation of the scar above the normal skin) – flat scar, flush with normal skin rated 0, those < 2 mm rated 1, those 2 to 5 mm rated 2, and those > 5 mm rated 3.

Results were expressed as means  $\pm$  standard error. Statistical analysis was done by the Student's *t*-test with significance defined as a P value less then 0.05.

## RESULTS AND DISCUSSION

All patients had a significant improvement in the clinical appearance of the scars after treatment with hyaluronidase ointment. Fig. 1 demonstrates normalization of all investigated characteristics of postoperative hypertrophic scars after 2 cycles of treatment. It was observed significant recovery of elastic texture of skins (mean score 0,14  $\pm$  0,02 vs. 2,28  $\pm$  0,2 before treatment), as well as vascularity of scar (mean score 0,14  $\pm$  0,04 vs. 2,4  $\pm$  0,4 before treatment).

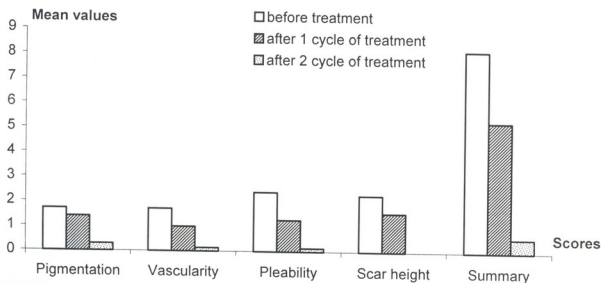


Fig. 1. Characteristics of postoperative hypertrophic scars before, after 1 and 2 cycles of treatment.

After 2 cycles of treatment it was observed normal flat scars in all studied cases (mean score 0 vs.  $2,28 \pm 0,4$  before treatment). Pigmentation of scar tissues was also normalized, but not completely in some cases (mean score  $0,29 \pm 0,01$  vs.  $1,7 \pm 0,2$  before treatment).

The data of this investigation indicate that treatment of postoperative scars with hyaluronidase ointment significantly improves the function as well as a cosmetic appearance of scar tissues. Hyaluronidase ointment can also be recommended for preventing the scar formation in plastic surgery.

Hyaluronidase is employed therapeutically since many years. The various detectable effects of hyaluronidase are referred to the action of this enzyme. Hyaluronidase depolymerizes the mucopolysaccharide hyaluronic acid, a component of the mucoprotein ground substance or tissue cement. Hyaluronidase thereby increases in tissues the membrane permeability, reduces the viscosity and renders the tissues more readily permeable to injected fluids (spreading effect). The effects of hyaluronidase enables this enzyme to be used therapeutically to increase the speed of absorption and to diminish discomfort due to subcutaneous or intramuscular injection of fluid, to promote resorption of excess fluids and extravasated blood in the tissues and to increase the effectiveness of local anaesthesia. Hyaluronidase is widely used in many fields, i.e. in orthopaedia, surgery, ophthalmology, internal medicine, oncology, dermatology, gynaecology, etc. [9].

It is suggested that in the case of hypertrophic scars hyaluronidase preparations promote diffusion of endogenous enzymes in cicatrical tissues and in such a way along with the hyaluronic acid facilitate degradation of excessive collagen and proteoglycan aggregates [10, 11].

## REFERENCES

1. Alster T., Williams C. Lancet, 1995, 3, 198-200.
2. Bertheim U., Hellstrom S. Br. J. Plast. Surg., 1994, 47, 483-489.
3. Greenhalgh D. Dermatology Nursing, 1996, 8, 13-25.
4. Laurence W. Annals of Plastic Surgery, 1991, 27, 164-178
5. Laurent T.C., Laurent U.B., Fraser J.R. Immunol. Cell Biol., 1996, 74, A1-A7.
6. Laurent T.C., Fraser J.R. FASEB J., 1992, 6, 2397-404.
7. Fraser J.R., Laurent T.C., Laurent U.B. J. of Internal Medicine, 1997, 242, 27-33.
8. Loladze M., Alibegashvili M., Iashvili B. at al. Experimental Biology & Medicine, 23, 1997, 23-29.
9. Matzel E.J. Cancer Letters, 131, 1998, 3-11.
10. Sullivan T., Smith J., Kermode J. et al. J. Burn Care, 1990, 11, 256-260.
11. Tredget E., Nedelec B., Scott P., Ghahary A. Wound healing, 77, 1997, 701-730.
12. Ueno N., Chakrabarti B., Garg H.G. Biochem. Int., 26, 1992, 787-96.



**ჰიალურონიდაზის მაღაშოს ეფექტურობის შესწავლა  
ჰიპერტროფული ნაწიბურების მკურნალობისას**

*დ. ციციშვილი, მ. ლოლაძე,\* ც. თურმანიძე,\* თ. ბირკაძე,\*  
მ. ალიბეგაშვილი\**

ესთეტიკური, პლასტიკური და აღდგენითი ქირურგიის ცენტრი, მოსკოვი;  
\* საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის გელიაგას სახელობის ბაქტერიო-  
ვადიის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

**რეზიუმე**

ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა მიკრობული ჰიალურონიდაზის სამკურნალო პრეპარატის – ჰიალურონიდაზის მაღაშოს ეფექტურობა ოპერაციის შემდგომი ჰიპერტროფული ნაწიბურების მკურნალობისას. პაციენტებს პლასტიკური ოპერაციების შემდგომი ნაწიბურებით სახის სხვადასხვა არეში მკურნალობა უტარდებოდათ იონოფორეზის მეშვეობით. ნაწიბურების შეფასება ხდებოდა შეფასების 4-კომპონენტანი შკალის მეშვეობით: ფასდებოდა ნაწიბურის პიგმენტაცია, ვასკულარიზაცია, ელასტიკურობა და სიმაღლე. გამოკვლევების შედეგები მიუთითებს, რომ ჰიალურონიდაზის მაღაშოთი მკურნალობა მნიშვნელოვნად აუმჯობესებდა ნაწიბურვანი ქსოვილების, როგორც ფუნქციურ, ასევე კოსმეტიკურ მახასიათებლებს – ჯამური ბალები  $0,58 \pm 0,25$   $8,1 \pm 0,35$ -ის წინააღმდეგ (ნამკურნალები ნაწიბური არანამკურნალების წინააღმდეგ). ჰიალურონიდაზის მაღაშო შეიძლება ასევე რეკომენდირებული იქნას პლასტიკური ოპერაციების შემდგომი ნაწიბურების წარმოქმნის პროფილაქტიკისათვის.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИАЛУРОНИДАЗНОЙ МАЗИ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ РУБЦОВ**

*Д. Цицишвили, М. Лоладзе,\* Ц. Турманидзе,\* Т. Биркадзе,\* М. Алибегашвили\**

Центр эстетической, пластической и восстановительной хирургии, Москва;

\* Институт бактериофагии, микробиологии и вирусологии Академии Наук Грузии, Тбилиси

**РЕЗЮМЕ**

Нами была изучена эффективность препарата микробной гиалуронидазы – гиалуронидазной мази в лечении послеоперационных гипертрофических рубцов. Больных с такими рубцами на различных участках лица лечили гиалуронидазной мазью с помощью физиотерапевтических процедур – ионофорезов. Состояние рубца оценивали по 4-компонентной шкале – оценивались пигментация, васкуляризация, пластичность и высота рубца. Данные исследования указывают, что лечение послеоперационных рубцов гиалуронидазной мазью улучшает как функциональное, так и косметическое состояние рубца. Общий бал оценки после лечения составил  $0,58 \pm 0,8$  против  $8,1 \pm 0,35$  до лечения. Препарат также может быть рекомендован для профилактики образования послеоперационных рубцов.

## СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

*Г. Хечинашвили, З. Дгебуадзе*

Государственная медицинская академия Грузии, Тбилиси

Поступила 3.05.2002

Изучены структурные особенности эндотелия при туберкулезе. Показано, что даже в одном органе (ткань легкого) эндотелий неоднороден. В верхушечной части легкого и базальной его частях он различен по своему морфологическому субстрату. Материя касается биопсии. Исследована ткань легкого с помощью световой и электронной микроскопии. Подобный структурный подход дает возможность объяснить, почему туберкулез легкого возникает преимущественно в верхушечной его части, а стафилококковая пневмония – в базальной части легкого. На сегодня проблема гетерогенности ткани, в частности гетерогенности эндотелия представляется крайне интересной проблемой и требует к себе особого внимания. Основываясь на вышесказанном, следует, что не только подход к лечению, но и профилактика любого заболевания должны основываться на новом понимании возможности возникновения болезнетворного процесса, связанного с функциональными особенностями тканей.

**Ключевые слова:** эндотелий, туберкулез, проницаемость, капилляры

Большое значение устойчивости организма к туберкулезу играет барьерная функция тканей, в частности, эпителиальная ткань – ее эндотелиальные клетки. Именно эндотелий регулирует местный гемостаз организма. Он играет весьма важную роль в процессах гемодинамики, принимает активное участие в регуляции транскапиллярной проницаемости [2]. Именно с этих позиций и возникают важные представления об эндотелии, как о тканевой структуре, ответственной за сопряжение различных процессов, протекающих в организме и играющих важную роль в барьерной функции тканей и органов, способствующих тем самым повышению устойчивости организма к целому ряду заболеваний, в том числе легочных.

Отсюда, изучение структурных особенностей эндотелия в различных сегментах легочной ткани для определения возможной его гетерогенности и связи полученных данных с неоднородной заинтересованностью легочной ткани при туберкулезе составляют цель данного исследования. Изучен биопсийный материал (15 случаев) больных туберкулезом. В каждом конкретном случае исследовалась легочная ткань: верхушечный отдел и базальная часть легкого. Материал исследовался методом световой и электронной микроскопии. Для световой микроскопии материал фиксировался в 96<sup>0</sup> спирте, для электронной – в 1% растворе осмия на

буфере. Для световой микроскопии материал заливался в парафин. Парафиновые блоки резались на санном микротоме, с дальнейшей окраской материала по Андресу. Что касается электронного микроскопа, то весь материал резался на ультратоме, полученные срезы докрашивались уранилацетатом [1].

Как показали наблюдения, полученные с помощью светового микроскопа касательно сосудов, расположенных в верхушечной части легкого, то следует отметить, что стенки капилляров сильно извиты, слабо контурированы. В то время как в базальной части легкого стенки капилляров почти не извиты, хорошо контурированы. Обращает на себя внимание различное состояние эндотелиальных клеток. В верхушечной части легкого они сморщены (особенно ядра). В ядрах превалирует гетерохроматин. В базальной части легкого эндотелиальные клетки, наоборот, набухшие, в ядрах превалирует эухроматин. В верхушечной части легкого около капилляров отмечаются единичные альвеолярные макрофаги, тогда как в базальной части легкого около капилляров выявлено большое количество межальвеолярных макрофагов.

Если в верхушечной части легкого ядра эндотелиальных клеток хорошо контурированы, имеется большой перинуклеарный ореол, то в базальной части легкого ядра эндотелиальных клеток, наоборот, слабо контурированы, край ядер сильно извит, перинуклеарный ореол небольшой.

Число органелл в эндотелиальных клетках верхушечной части легкого небольшое, здесь отмечаются единичные митохондрии, агранулярный эндоплазматический ретикулум, единичные лизосомы, цистерны аппарата Гольджи, единичные зерна гликогена. В базальной части легкого, в эндотелиальных клетках отмечается много митохондрий, гранулярный эндоплазматический ретикулум, крупные лизосомы, каналцы и цистерны аппарата Гольджи, большое число зерен гликогена.

Базальная мембрана эндотелиальных клеток также различна, в апикальной части легкого она слабо контурирована, по диаметру тоньше, чем в нижней части легкого. Здесь она толще, чем в апикальной части, осьминофильна, хорошо контурирована. Толщина базальной мембраны в апикальной части легкого составила  $80 \text{ нм} \pm 2\%$ , а в базальной –  $120 \text{ нм} \pm 5\%$ . Эпителиальные клетки прикреплены к базальной мембране при помощи полудесмосом. Именно через базальную мембрану осуществляется питание эпителия.

Поверхность эндотелиальных клеток также различна. В верхушечной части легкого она более шероховатая. Здесь выявляется большое число выпячиваний (складок). Поверхность эндотелиальных клеток в базальной части легкого гладкая, эпителиальных выростов почти нет. На электронограммах отмечается стаз.

Полученные данные указывают на неоднородность легочной ткани, что должно быть связано с различной заинтересованностью ее отделов при различных заболеваниях, как туберкулез или пневмония.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Bennett A. et al.* Grundriss der normalen Histologie und mikroskopischen Anatomie. Leinzig, 1968, 1-380.
2. *Nugaly H.* Human developmental histology. Baltimore, 1996, 1-450.

## ენდოთელიუმის სტრუქტურული თავისებურებები ტუბერკულოზის დროს

გ. ხეჩინაშვილი, ზ. დგებუაძე

საქართველოს სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია, თბილისი

### რეზიუმე

გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ ერთი ორგანოს ფარგლებშიც კი (ფილტვის ქსოვილი) ენდოთელიუმში არაერთგვაროვანია. ფილტვის მწვერვალსა და მის ბაზალურ ნაწილში ენდოთელიუმში განსხვავდება თავისი მორფოლოგიური სუბსტრატით. ბიოფსიური მასალა (ქსოვილი) გამოკვლეულია სინათლის და ელექტრონული მიკროსკოპიის საშუალებით. სტრუქტურულმა მიდგომამ მოგვცა საშუალება აგვეხსნა, რატომ ვითარდება ტუბერკულოზი, უპირატესად, ფილტვის მწვერვალში, ხოლო სტაფილო-სტრეპტოკოკული პნევმონია – ფილტვის ბაზალურ ნაწილში.

## STRUCTURAL PECULIARITIES OF THE ENDOTHELIUM IN TUBERCULOSIS

G. Khechinashvili, Z. Dgebuadze

State Medical Academy of Georgia, Tbilisi

### SUMMARY

Structural peculiarities of the endothelium have been studied in tuberculosis. It was shown that even in one organ (pulmonary tissue) the endothelium was heterogeneous. In apical and basal parts of the lung it is different according to morphological substrate. Our material is concerned with biopsy. The pulmonary tissue was studied with an aid of light and electron microscopy. Such a structural approach allows us to explain why lung tuberculosis mainly appeared in its apical part, while staphylococcal-streptococcal pneumonia – in its basal part. At present problem of tissue heterogeneity, the endothelium heterogeneity appears to be an interesting problem and needs a special attention. Basing on the above-mentioned it may be considered that not only approach to the treatment, but also prophylaxis of any disease should be based on a new understanding of pathogenic process related to functional peculiarities of the tissue.

## PECULIARITIES OF MORPHOLOGY OF BLOOD CELLS DURING TUBERCULOSIS

*G. Khechinashvili, V. Volobuev, N. Khvitia*

State Medical Academy of Georgia, Tbilisi

Accepted 8.04.2002

As our investigations have shown structural indices of the material taken after the treatment did not correspond to the norm. The treatment seemed to be a palliative measure. In all cases it was directed to dissociation of functions between the nucleus and the cytoplasm, i.e. to disturbance of nuclear-cytoplasmic relations (NCR). This was achieved by different ways. During routine therapy it was concerned with repression of the nucleus, while using a special therapy – with the increase of chromatin dispersion and the growth of cyclosis in the cytoplasm matrix, as well as with the appearance of a large perinuclear halo.

**Key words:** tuberculosis, antigen, blood

During recent years problem of tuberculosis has got ever-increasing attention and has become one of the pivotal problems of theoretical and practical medicine [1]. Despite the studies on tuberculosis carried out in different methodological directions, the problem concerned with this pathology (etiopathogenesis, treatment, and prophylaxis) still remains pressing one for today [3].

The goal of this investigation was to study morphology of blood cells in the patients with opiate dependence before and after the tuberculosis syndrome as well as during the period of prolonged remission. Blood appears to be a dynamic index of the changes taking place in the organism. The material corresponds to the data obtained by means of light and electron microscope studies. Total of 15 cases has been studied. The blood was taken before the treatment and after the arrest of tuberculosis syndrome: a) with Tramadol and Clonidine, b) with Tramadol, Clonidine and immunomodulator.

As shown with our investigations, before the beginning of the treatment there was observed a high flexibility of erythrocytes. Erythrocytes lost their usual shape and became multiform; their edges were well outlined. Erythrocytes often had an adhesion with white blood cells, especially – with the platelets [5]. Treatment with routine method has not led to the appearance of rounded forms of erythrocytes, on the contrary – after the routine treatment, besides shapeless structures, a great number of long (fusiform) forms were observed [4]. Treatment of tuberculosis no longer promotes appearance of long (fusiform) erythrocytes, but rather of micro-, and especially of their dwarfish forms. During the period of remission erythrocytes remained to be

shapeless; at the same time number of microcytes increased.

Study of thrombocytes has shown that if before the treatment a great number of pseudopodia were observed on their surface, as well as shapeless  $\alpha$ -granules and also dense granules, then the latter often seemed to be fused and strongly dislocated. After the treatment the number of pseudopodia significantly decreased and thrombocytes obtained a rounded form. Granules began to occupy central place [6]. All granules were well outlined, were large and had a similar diameter. General outline of thrombocytes has increased. As to thrombocytes collected in patients after the treatment here an existence of rounded-shape thrombocytes was also noted, as well as increase of  $\alpha$ -granules number and especially of the large granules. Their outline has been also noted. In these cases a number of large granules sharply increased, they were well outlined,  $\alpha$ -granules were single, slightly outlined, shapeless, often had fused character.

As to neutrophils, the following was shown. Before the treatment the presence of large cells was observed. A great number of azurophil granules have been observed in the cytoplasm; they had variable diameters. Granules were well outlined. Many destroyed mitochondria have been revealed. Mitochondria were large. Smooth endoplasmic reticulum has been noted with the cisterns within these. Segments of nucleus were dislocated, euchromatin prevailed. Here and there vesicular formations have been observed on the surface of the nucleus. Segment edges were often tortuous. Membrane had a rough character.

On the electronograms "chip off" from a part of nuclear material has been often observed. Often these were heterochromatin sections. A strong tortuosity of the surface of segments has been noted. Perinuclear halo along the width was heterogeneous. Treatment with conventional method led to the increase of heterochromatin in segments of the nuclei. The edges of segments remained to be tortuous; a large perinuclear halo has been noted. Nuclear segments were dislocated. Number of small canals has increased in the cytoplasm. The above-mentioned concerns to the material taken in the patients to whom conventional treatment has been applied. Edges of nuclear segments became well outlined, mostly even. Here and there perinuclear halo was very broad. The area of heterochromatin decreased, while the area of euchromatin increased. Smooth endoplasmic reticulum appeared in the cytoplasm. The cisterns were preferentially presented in it. Matrix of the cytoplasm became light. During studying the material taken after the treatment, the presence of a large perinuclear halo has attracted our attention. Nuclear segments were often wrinkled, their edges were tortuous, and heterochromatin prevailed. The presence of cisterns of granular endoplasmic net in the cytoplasm has been noted mainly. Segments of the nuclei were mostly wrinkled, slightly dislocated. Heterochromatin prevailed in the nuclei. A great number of mitochondria as well as small canals and cisterns of smooth endoplasmic reticulum has been observed in the cytoplasm. There were swollen membranes on the surface of the cytoplasm. Matrix of the cytoplasm became dark.

As to lymphocytes before the treatment, the nuclei in these were dislocated, heterochromatin prevailed. The surface of the nuclei was often tortuous, vacuolization was often noted. A great number of ribosomes, as well as of the cisterns of smooth endoplasmic reticulum have been noted [2].

Routine treatment led to the wrinkling of the nuclei, the prevalence of heterochromatin and the tortuosity of cytoplasm edge were observed; apoptosis of a great part of the cytoplasm has been also noted. The area of heterochromatin decreased, a great number of

destroyed mitochondria have been noted. Smooth endoplasmic net has been revealed; the matrix of the cytoplasm was light. A very large perinuclear halo has been observed.

Study of the material after the conventional treatment has shown that the nuclei remained to be repressed. A large perinuclear halo has been observed; vacuoles have been revealed in the cytoplasm. A large perinuclear halo has been noted. The cytoplasm was strongly vacuolized while the area of heterochromatin in the nucleus decreased. A large nucleolus has been noted. The cytoplasm was dark. There were a great number of large mitochondria there. Granular endoplasmic reticulum has appeared. Golgi apparatus was not large.

On the basis of analysis of the data obtained it should be noted that changes in red blood cells as well as in white ones, especially in thrombocytes have been revealed. These changes have been kept even after the treatment. As is known treatment has been carried on using conventional method. Then the material was investigated after the treatment.

It should be repeated that as our investigations have shown, structural indices of the material taken after the treatment did not correspond to the norm in any of above-mentioned groups. The treatment seemed to be a palliative measure. In all cases it was directed to dissociation of functions between the nucleus and the cytoplasm. i.e. to disturbance of nuclear-cytoplasm relations (NCR). This was achieved by different ways. During routine therapy it was concerned with repression of the nucleus, the increase of chromatin dispersion and the growth of cyclosis in the cytoplasm matrix as well as with the appearance of a large perinuclear halo.

## REFERENCES

1. *Галактионов В.Г.* Иммунология, 1993, 7, 18-27.
2. *Манько В.М.* Биохимия, 1992, 5, 398-408.
3. *Fudenberg H.H.* Basic immunogenetics. NY, 1997.
4. *Mozes E. J.* Immunol., 1998, 1, 18-27.
5. *Sell S.* Immunology, immunopathology and immunity. N.Y., 1990.
6. *Unanue E.R. J.* Advan. Immunol., 1992, 10, 98-120.

## სისხლის უჯრედების მორფოლოგიის თავისებურებანი ტუბერკულოზის დროს

*ვ. ხეჩინაშვილი, ვ. ვოლობუევი, ნ. ხეიტია*

საქართველოს სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია, თბილისი

### რეზიუმე

როგორც დაკვირვებამ გვიჩვენა, მკურნალობის შემდეგ მიღებული მასალის სტრუქტურული მახეუნებლები არ შეესაბამება ნორმას. როგორც ჩანს, მკურნალობა მოითხოვს ხანგრძლივ პერიოდს. ყველა შემთხვევაში იგი მიმართული იყო ბირთვსა და ციტოპლაზმას შორის ფუნქციების დისოციაციაცზე, ე.ი. ბირთვ-ციტოპლაზმური ურთიერთობის დარღვევის კორექციაცზე რუტინული თერაპიის დროს იგი დაკავშირებული იყო ბირთვის აქტივობასთან და ციტოპლაზმის მატრიქსში ციკლოზის გაზრდასთან, აგრეთვე ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მომატებასთან.

## ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ КРОВЯНЫХ КЛЕТОК ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

*Г. Хечинашвили, В. Волобуев, Н. Хвития*

Государственная медицинская академия Грузии, Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

Как показали наши исследования, структурные показатели материала, взятого после проведения лечения, не соответствовали норме. Как видно, лечение требовало длительного периода. Во всех случаях оно было направлено на диссоциацию функций между ядром и цитоплазмой, т.е. на коррекцию ядерно-цитоплазматических отношений. При рутинной терапии оно было связано с активностью ядра и увеличением циклоза в матриксе цитоплазмы, а также с увеличением эндоплазматического ретикулула.



საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. ა, 2002, ტ. 28, № 3-4.

ISSN-0321-1665

Известия АН Грузии, сер. биол. А, 2002, т. 28, № 3-4.

Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. A, 2002, vol. 28, No 3-4.

## СТРУКТУРНО-ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

*Н. Хвития*

Государственная медицинская академия Грузии, Тбилиси

Поступила 8.04.2002

Следует отметить, что болезнетворность туберкулезной палочки связана не с прямым повреждением тканей бактериями, а с длительным их выживанием в организме. Микобактерия туберкулеза проникает в организм в составе мелкодисперстных аэрозолей. Бактерия должна попасть в альвеолы. В альвеолах палочки поглощаются макрофагами, взаимоотношение с которыми определяет длительный ход событий. Туберкулез относится к внутримacroфагальным инфекциям, а потому отдельные авторы называют его “болезнью макрофагов”.

**Ключевые слова:** микобактерия, лейкоциты, защита

На сегодня туберкулез легких является одной из тяжелейших проблем среди терапевтических заболеваний. Сказанное подтверждается частотой его распространения, эпидемиологической особенностью, появлением L-форм, омоложением, растущей трудностью в лечении и профилактике. Изучение туберкулеза с позиции структурно-функциональных показателей заболевания на клеточном и субклеточном уровнях с учетом ряда генетических факторов, представляет собой тему, заслуживающую интерес исследователя. Актуальность ее определяется эпидемиологическим подходом к проблеме с позиции функциональной морфологии и учетом клинических и генетических факторов. Подобный подход даст возможность ближе подойти к этиопатогенезу заболевания [5].

В работе изучены форменные элементы крови на клеточном и субклеточном уровнях у больных острой формой туберкулеза до лечения и во время лечения, при этом учитывался генетический фактор индивида. Цифровые данные обработаны статистически. Обследовано 130 больных. Материал изучался методом световой и электронной микроскопии, а также методом морфометрии. Часть материала была подвергнута гистохимической обработке для изучения гликогена, ДНК и РНК. В качестве контрольного материала аналогичными методами исследована кровь донора – практически здоровых людей. Здесь исследование охватывало 10 человек. Кровь бралась из пальца для световой микроскопии и из вены – для электронной.

Как показали данные, отмечается различная заинтересованность со стороны форменных элементов крови. Были проведены самостоятельные наблюдения с целью изучения иммунологических показателей. Данные работы направлены на объяснение случаев рецидива и определение группы риска. Именно в этом и заключается практическая значимость данного исследования. Сказанное должно помочь врачам-клиницистам в варьировании методов лечения. Известно, что полного выздоровления от туберкулезной инфекции не бывает. Возбудитель сохраняет жизнеспособность и потенциальную агрессивность даже в законсервированных гранулемах. Латентность туберкулезной палочки связана с ее широкой способностью к адаптивной изменчивости. Это понятие некоторым образом стыкуется с существующими представлениями об атипичных вариантах микобактерий туберкулеза. Здесь важную роль должна играть плазматическая мембрана [1]. Именно ее функциональные изменения могут приводить к реактивации туберкулезной инфекции. Этому явлению способствуют истощение организма, хронические воспаления, диабет и т.д. Сказанное может быть объединено в одно понятие – снижается резистентность организма, т.е.ослабляются его защитные функции. Именно при нарушении иммунитета повышается склонность к заболеванию туберкулезом. Однако здесь следует учитывать не только состояние общего иммунитета, но и резистентность самого легкого [4]. Возбудитель сохраняет свою активность в организме хозяина без использования его гомеостатических ресурсов. Туберкулезная инфекция является перманентным источником, который постоянно влияет “тонизирующе” на иммунитет. Отсюда возникает впечатление, что механизм, который предназначен для сдерживания инфекции, сам провоцирует реанимацию возбудителя. В этом плане весьма важная роль принадлежит физическим и социальным факторам, которые влияют на развитие туберкулеза.

Вышесказанное указывает на значение генетической предрасположенности к туберкулезу. Если существуют случаи с высокой резистентностью к возбудителям туберкулеза, то одновременно существует и противоположная зависимость. Наблюдения указывают на существование гипорезистентности к возбудителю туберкулеза. Последнее, главным образом, отмечается у лиц с избирательным иммунодефицитом.

Статистические данные показывают, что из массы зараженных туберкулезом людей заболевают не многие. Туберкулезная палочка обладает мощным иммуноадаьювантным эффектом, который целой группой авторов связывался с липидными фракциями, однако в дальнейшем позиции исследователей смещаются в сторону пептидогликанов. Именно туберкулезная инфекция связана с одной из разновидностей аллергии, в частности, с гиперчувствительностью замедленного типа. В этом плане иммунное усиление гранулематозной реакции, направленное на подавление туберкулезной инфекции, может быть связано с сенсибилизированными Т-лимфоцитами. Т-клетки сильнее нацелены на прямое уничтожение антигена [2]. На сегодня исследования показывают, что имеет место функциональная недостаточность Т-лимфоцитов. Вышесказанное дает возможность отнести туберкулез к таким иммунологическим патологиям, возбудители которых не обладают достаточным арсеналом прямых деструктивных начал, поддерживают болезнь за счет конфликта с эффекторами иммунитета [3]. Именно в Т-лимфоцитах

содержится специфический белок, который действует на липиды клеточной стенки микобактерий туберкулеза и убивает ее. Именно Т-лимфоцитами регулируется процесс фагоцитоза и лизиса микобактерий. Рост числа Т-супрессоров в проведенных нами исследованиях приводит к угнетению и снижению Т-хелперов. Все это может привести к явлению анергии, обуславливающей прогрессирующее туберкулезное состояние.

Отсюда следует, что болезнетворность туберкулезной палочки связана не с прямым повреждением тканей бактериями, а с длительным их выживанием в организме. Микобактерия туберкулеза проникает в организм в составе мелкодисперстных аэрозолей. Бактерия должна попасть в альвеолы. В альвеолах палочки поглощаются макрофагами, взаимоотношение с которыми определяет длительный ход событий. Отсюда, туберкулез относится к внутримакрофагальным инфекциям, а потому отдельные авторы называют его “болезнью макрофагов”.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Mappi P.* Биохимия человека. М., 1998.
2. *Hess N.* Hematology. Baltimore, 1999.
3. *Hyde R.* Immunology. Philadelphia, 1998.
4. *Kesler A.B.* Textbook of Histology. N.Y., 1990.
5. *Tortora G.* Microbiology. N.Y., 1990.

## სისხლის ფორმის ელემენტების სტრუქტურულ-ციტოქიმიური თავისებურებანი ტუბერკულოზით დაავადებულებში მკურნალობამდე და ჩატარებული მკურნალობის შემდეგ

*ნ. ხვიციანი*

საქართველოს სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია, თბილისი

### რეზიუმე

უნდა აღინიშნოს, რომ ტუბერკულოზის ჩხირის პათოგენობა დაკავშირებულია არა ქსოვილის პირდაპირ დაზიანებასთან, არამედ ორგანიზმში მათ ხანგრძლივ სიცოცხლისუნარიანობასთან. ტუბერკულოზის ჩხირი ორგანიზმში აღწევს წერილად დისპერსული აეროზოლის შემადგენლობაში. ბაქტერიამ უნდა მიადწიოს აღფეულას. აღფეულებში ბაქტერიები შთანთქმდება მაკროფაგებით, რომლებთანაც ურთიერთობით განისაზღვრება მოვლენათა ხანგრძლივი მიმდინარეობა. ტუბერკულოზი მიეკუთვნება შიდამაკროფაგურ ინფექციებს. ამიტომ ზოგი ავტორი მას “მაკროფაგების დაავადებას” უწოდებს.

## STRUCTURAL-CYTOCHEMICAL PECULIARITIES OF BLOOD CELLS OF THE PATIENTS WITH TUBERCULOSIS BEFORE- AND AFTER THE TREATMENT

*N. Khvitia*

State Medical Academy of Georgia, Tbilisi

### SUMMARY

It should be mentioned that pathogenicity of *Mycobacterium tuberculosis* is connected not to direct damage of tissues by bacteria but by their prolonged survival in the organism. *Mycobacterium tuberculosis* penetrates into the organism in the content of small-dispersed sprays. The bacterium must get into the alveolus. In the alveoli bacilli are absorbed by macrophages, the relationship, which determines a prolonged duration of the events. Tuberculosis is attributed to intermacrophage infections and therefore some authors call it "the disease of macrophages".

## ასკორბინის მჟავასა და პროპილგალატის გავლენა ხილული სინათლით დასნივებულ CANDIDA UTILIS უჯრედების გადარჩენაზე

*ნ. ვულაყიძე, თ. ბურჭულაძე, მ. შენგელაი, მ. ვახვა, ბ. ლომსაძე*  
ო. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მიღებულია 25.03.2002

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ მიკროორგანიზმებში ხილული სინათლით გამოწვეული ლეტალური პროცესები მიმდინარეობს ფოტოდინამიკური მექანიზმებით. ხილული სინათლით დასნივებისას მემბრანებში ინიცირდება ჟანგვითი პროცესები. ამასთან, მემბრანული ცილები ზიანდება ამინოჟანგვითი ნაშთების ჟანგვის შედეგად, ხოლო ლიპიდები – უჯერი ცხიმოვანი მჟავების ფოტოდაჟანგვის ხარჯზე. მოცემულ ნაშრომში მიზნად დავისახეთ შეგვესწავლა საფუარის უჯრედების ინაქტივაციაში მემბრანებში მიმდინარე ჟანგვითი პროცესების როლი. საკვლევ თიექტად ავირჩიეთ *Candida utilis*. საფუარების პროტოპლასტების სუსპენზიას ვასხივებდით ხილული სინათლის სხვადასხვა დოზებით. *C. utilis* უჯრედების ინაქტივაციაში ჟანგვითი პროცესების როლის გამოსაკვლევად გამოვიყენეთ ანტიოქსიდანტები – პროპილგალატი და ასკორბინის მჟავა.

ჩვენს მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტებით დავადგინეთ კავშირი ხილული სინათლით საფუარის უჯრედების დასხივებით გამოწვეულ ლეტალურ ეფექტებსა და მემბრანული ლიპიდების ჟანგვას შორის. ეს კი საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ უჯრედის ინაქტივაციის ერთ-ერთი მთავარი მიზეზია მემბრანების ქიმიური დაზიანება. ანტიოქსიდანტების შესწავლისას მიღებული შედეგები მიუთითებს ხილული სინათლით უჯრედების ინაქტივაციაში ჟანგვითი პროცესების მნიშვნელოვან როლზე.

გამოვლენილია ასკორბინის მჟავასა და პროპილგალატის დამცველობითი მოქმედების კონცენტრაციული ხასიათი, რასაც შეიძლება მიენიჭოს მნიშვნელოვანი როლი უჯრედების ფოტოდაცვის მეთოდების შემუშავებისათვის და სიმსინეების ფოტორადიაციული თერაპიისათვის.

საკვანძო სიტყვები: ხილული სინათლე, ანტიოქსიდანტები, საფუარის უჯრედები, მემბრანული ლიპიდები, ფოტოდინამიკური პროცესები

ხილული სინათლე წარმოადგენს ერთ-ერთ ძირითად ეკოლოგიურ ფაქტორს, ამიტომ მისი ლეტალური მოქმედების ახსნას ძალიან დიდი მნიშვნელობა აქვს.

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ მიკროორგანიზმებში ლეტალური პროცესები მიმდინარეობს ფოტოდინამიკური მექანიზმებით [9]. მემბრანებში ფოტოდესტრუქციული პროცესები გამოწვეულია ცილებისა და ლიპიდების მოლეკულების დაზიანებით [3]. ხილული სინათლით დასხივება იწვევს მემბრანებში ჟანგვითი პროცესების ინიციაციას [4, 8]. ლიპიდები ზიანდება ძირითადად უჯერი ცხიმოვანი მჟავების ფოტოდაჟანგვის ხარჯზე, ხოლო ცილები – ამინმჟავური ნაშთების ჟანგვის შედეგად, რასაც მოსდევს პოლიპეპტიდურ ჯაჭვებს შორის გაკერვის წარმოქმნა [6, 7]. შესაძლოა ასეთი ფოტოდესტრუქციული პროცესები მიმდინარეობს საფუარის უჯრედებშიც. აქედან გამომდინარე, მიზნად დავისახეთ შეგვესწავლა საფუარის უჯრედების ინაქტივაციაში მემბრანაში მიმდინარე პროცესების როლი.

## მასალა და მეთოდები

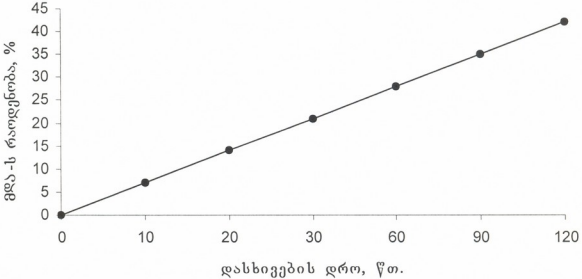
საკვლევი ობიექტად ავირჩიეთ საფუარი *Candida utilis*. პროტოპლასტების მისაღებად კულტურას ვზრდიდით სტანდარტული სქემით [5]. პროტოპლასტებს ვიღებდით აკიმენკოს მეთოდით [1]. ხილული სინათლით პროტოპლასტების დასასხივებლად ვიყენებდით ხელსაწყო ЛОС-2-ს. ობიექტს ვათავსებდით ხელსაწყოს გამოსავალი ღინზიდან 20 სმ-ის მოშორებით. 200 ნმ-ზე მეტი ტალღის სიგრძის სპექტრულ არეს გამოვყოფდით ЖС-10 შუქფილტრით. მონოქრომატულ სხივს ვიღებდით ინტერფერენტული შუქფილტრების მეშვეობით. სინათლის ინტენსივობას ვზომავდით მიკროვოლტნანომეტრით.

## შედეგები და მათი განხილვა

საფუარების პროტოპლასტების სუსპენზიას ვასხივებდით სხვადასხვა დოზით და ვსაზღვრავდით წარმოქმნილი მალონის დიალდეჰიდის (მდა) რაოდენობას, რომელიც, როგორც ლიტერატურიდანაც ცნობილი, ლიპიდების ჟანგვის შუალედური პროდუქტია და არის 2-თიობარბიტურის მჟავას აქტიური პროდუქტი. ის ხასიათდება მაღალი რეაქციისუნარიანობით, რეაქციაში შედის ახლომდებარე ცილების ან ლიპიდების პოლარული თავების ამინჯგუფებთან და წარმოქმნის ფლუორესცირებად შივის ფუძეებს [10].

პირველ სურათზე (სურ. 1) გამოსახულია საფუარის უჯრედულ მემბრანებში მდა-ს დაგროვების დამოკიდებულება ხილული სინათლით დასხივების დოზაზე. როგორც სურათიდან ჩანს, ინტაქტურ უჯრედებში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აღრიცხვა ვერ მოხერხდა, რაც შეიძლება აიხსნას იმით, რომ ინტაქტურ უჯრედებში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა ძალიან დაბალ დონეზე მიმდინარეობს, ან შესაძლოა მათში არსებობს აქტიური ანტიდამჟანგველი სისტემები, რომელთა რაოდენობა დასხივებისას ექსპოზიციის დოზის ზრდასთან ერთად იზრდება. დასხივებული საფუარის უჯრედების პროტოპლასტების სიბნელეში მოთავსებისას ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესი წყდება. ეს ფაქტი მოწმობს, რომ

საფუარის უჯრედების მემბრანებზე უჯერი ცხიმოვანი მუკების უანგვა თავისუფალრადიკალური მექანიზმით არ მიმდინარეობს.

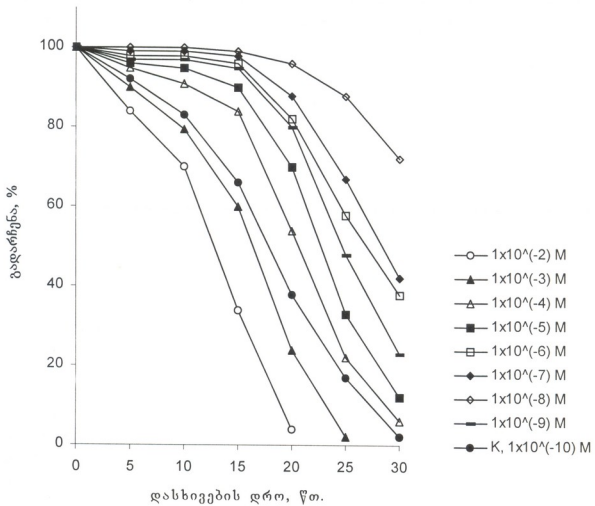


სურ. 1. მემბრანებში მშა-ს დაგროვების დამოკიდებულება საფუარის უჯრედების პროტოპლასტების ხილული სინათლით დასხივების დოზაზე

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, *C. utilis*-ის უჯრედების ინაქტივაციაში უანგვითი პროცესების როლის დასადგენად გამოვიყენეთ წყალში ხსნადი ანტიოქსიდანტები – პროპილგალატი და ასკორბინის მუკავა.

ცდებს ვატარებდით შემდეგი სქემით: საფუარებს ვზრდიდით სანჯღრეველაზე პროპილგალატისა და ასკორბინის მუკავას სხვადასხვა კონცენტრაციების შემცველ თხევად საკვებ არეში, 6 სთ-ის განმავლობაში 30 °C-ზე. შემდეგ საფუარების 5-5 მლ სუსპენზიას (კონცენტრაცია 10<sup>8</sup> უჯრ/მლ) ვაცენტრიფუგირებდით 6000 ბრ/წთ 5 წთ-ის განმავლობაში. ნალექს ვანსავებდით მინერალური არით 10·10<sup>6</sup> უჯრ/მლ კონცენტრაციამდე და ვასხივებდით.

მიღებული შედეგებიდან ჩანს, რომ პროპილგალატი ან ასკორბინის მუკავა გარკვეულ პირობებში, ხილული სინათლით გამოწვეული ლეტალური ეფექტებისაგან დაცვის უნარს ავლენენ. ამასთან, ამ ორი ნაერთის დამცველი მოქმედების მექანიზმი ერთმანეთისაგან განსხვავებულია და მას კონცენტრაციული ხასიათი აქვს. მაგალითად, პროპილგალატის დამცველი მოქმედება (სურ. 2) ვლინდება დაბალ კონცენტრაციაზე და კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად ეს უნარი მცირდება. მაღალი კონცენტრაციების დროს (10<sup>-3</sup>, 10<sup>-2</sup>) ძლიერდება უჯრედის დაღუპვა. ასკორბინის მუკავას დამცველი მოქმედება ვლინდება მაღალი კონცენტრაციებისას (10<sup>-2</sup>, 10<sup>-1</sup>). გადარჩენის დოზური მრუდების საფუძველზე (სურ. 2 და 3) შევავსეთ დამცველობით ეფექტსა და ანტიოქსიდანტის კონცენტრაციებს შორის დამოკიდებულების ბუნება.



სურ. 2. ხილული სინათლით დასხივებული საფუარის უჯრედების გადარჩენის მრუდები საზრდელ არეში პროპილგალატის სხვადასხვა კონცენტრაციის დამატებისას. K-პროპილგალატის დამატების გარეშე

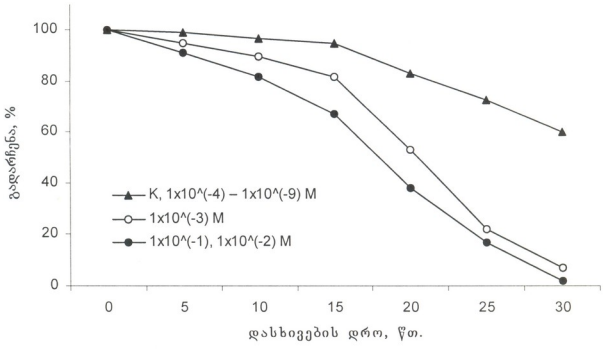
შეფასებისათვის გამოვიყენეთ დოზის ცვლილების ფაქტორის სიდიდე (ღცმ), რომელსაც ვსაზღვრავდით იმ დოზების თანაფარდობით, რომლებიც ამცირებდა გადარჩენას 37%-მდე ანტიოქსიდანტების თანაობისას და მათ გარეშე (37 ცდა/37 კონტ.). მე-4 და მე-5 სურათზე მოყვანილია ამ ხერხით განსაზღვრული ღცმ სიდიდეები.

მემბრანების ფოტოსენსიბილიზებული დაზიანების შესუსტების ან გაძლიერების ზემოაღნიშნულ ხერხს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება უჯრედების ფოტოდაცვის მეთოდების შემუშავებისათვის და სიმსივნეების ფოტორადიაციული თერაპიისათვის.

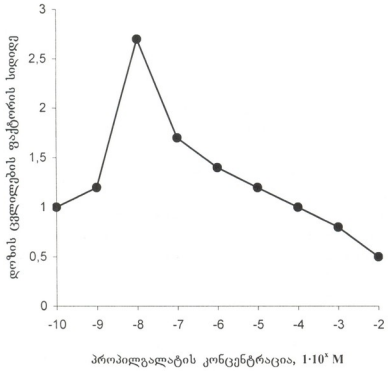
ჩვენს მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტებით დავადგინეთ კავშირი ხილული სინათლით საფუარის უჯრედების დასხივებით გამოწვეულ ლეტალურ ეფექტებსა და მემბრანული ლიპიდების ჟანგვას შორის. ეს კი საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ უჯრედის ინაქტივაციის ერთ-ერთი მთავარი



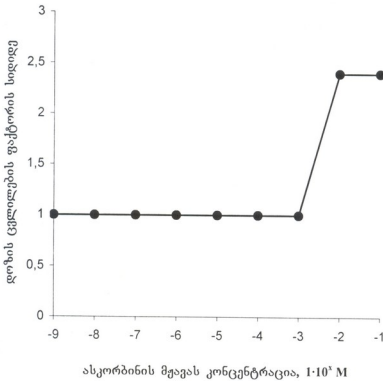
მიზეზია მემბრანების ფოტოქიმიური დაზიანება. ანტიოქსიდანტების შესწავლისას მიღებული შედეგები მიუთითებს ხილული სინათლით უჯრედების ინაქტივაციაში ჟანგვითი პროცესების მნიშვნელოვან როლზე.



სურ. 3. ხილული სინათლით დასხივებული უჯრედების გადარჩენის მრუდები საზრდელ არეში ასკორბინის მჟავას სხვადასხვა კონცენტრაციის დამატებისას. K-ასკორბინის მჟავას დამატების გარეშე.



სურ. 4. დოზის ცვლილების ფაქტორის სიდიდის დამოკიდებულება საზრდელ არეში პროპილგალატის კონცენტრაციაზე.



სურ. 5. დოზის ცვლილებების ფაქტორის სიდიდის დამოკიდებულება საზრდელ არეში ასკორბინის მჟავას კონცენტრაციაზე.

ასევე დავადგინეთ, რომ ანტიოქსიდანტები გარკვეულ კანონზომიერებისას ავლენენ დამცველობით ეფექტს ხილული სინათლის ლეტალური მოქმედების მიმართ.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, იმ სტადიების თანმიმდევრობა, რომლებიც იწვევენ უჯრედების ინაქტივაციას, შეიძლება წარმოვიდგინოთ შემდეგი სახით.

სენსიბილიზატორის თანაობისას სინათლის ზემოქმედება მიმართულია უჯრედის იმ კომპონენტებისაკენ, რომელშიც სენსიბილიზატორია ლოკალიზებული. უჯრედების მემბრანაში არსებული ენდოგენური სენსიბილიზატორი ხილული სინათლის მოქმედებისას აღიზნება და გენერირდება სინგლეტური ჟანგბადი. ეს უკანასკნელი დასაბამს აძლევს ჟანგვით პროცესებს უშუალოდ წარმოქმნის ადგილთან ახლოს. კერძოდ, წარმოებს მემბრანული ცილების და ლიპიდების დაჟანგვა, ირღვევა განვლადობა, მცირდება ბარიერული თვისებები და იხშობა მემბრანებთან დაკავშირებული ფერმენტებისა და ტრანსპორტული სისტემების აქტივობა.

მიგვაჩნია, რომ ფოტოდაზიანების მიმართ უჯრედული მემბრანის სტრუქტურების მაღალი მგრძობელობა აიხსნება იმით, რომ ფოტოლინამიკური ეფექტების ძირითადი ტოქსიკური აგენტი – სინგლეტური ჟანგბადი ჰიდროფობურ არეში უფრო მაღალი სიცოცხლის ხანგრძლივობას ავლენს, ვიდრე წყალხსნარში.

## ლიტერატურა

1. *Акименко В.К., Меденцев А.Ф., Дмитриев В.В.* Микробиология, 1975, 14, 122-125.

2. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. М.*, "Наука", 1972, 252.
3. *Чебрицкий Е.А., Воробей А.В.* В кн.: Молекулярные механизмы биологического действия оптического излучения. М. "Наука", 1988, 102-111.
4. *Cadet, J., Berger M., Decarroz C., Wagner J.R., Van Lier J.E., Ginot Y.M., Vigny P.* Biochimie, 1986, 68, 813-834
5. *Fraikin G.Y., Pospelov M.E., Rubin L.B.* Photochem, Photobiol., 1977, 26, 371-375.
6. *Girotti A.W.* Biochemistry, 1979, 18, 20, 4403-4411.
7. *Goldstein B.D., Herber L.C.* J. Clin. Invest., 1972, 51, 892-901.
8. *Grachem R.K.* J. Inst. Brow., 1970, 76, 16-23.
9. *Moan J., Peak M. J.* Journal of Photochemistry and Photobiology, B: Biology, 1989, 4, 21-34.
10. *Yonei S., Furui H.* Mutation Research, 1981, 88, 23-32.

## ВЛИЯНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ПРОПИЛГАЛАТА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ОБЛУЧЕННЫХ ВИДИМЫМ СВЕТОМ КЛЕТОК CANDIDA UTILIS

*Н. Джулакидзе, Т. Бурчуладзе, М. Шенгелия, М. Гачава, Б. Ломсадзе*

Тбилисский государственный Университет им. И. Джавахишвили

### РЕЗЮМЕ

Из литературных данных известно, что летальные процессы в микроорганизмах, вызванные видимым светом, протекают по фотодинамическим механизмам. При облучении видимым светом, в мембранах инициируются окислительные процессы. Мембранные белки повреждаются вследствие окисления аминокислотных остатков, а липиды – за счет фотоокисления ненасыщенных жирных кислот.

В данной работе мы поставили целью изучить роль мембранных процессов в инактивации дрожжевых клеток.

В качестве изучаемого объекта использовали дрожжи *Candida utilis*. Суспензию про-топластов дрожжей облучали разными дозами видимого света.

В проведенных экспериментах мы установили связь между летальным эффектом, вызванным облучением дрожжевых клеток видимым светом и окислением мембранных липидов, а это дает возможность предполагать, что главная причина инактивации клеток это фотохимическое повреждение мембран. Полученные данные указывают на значительную роль окислительных процессов в инактивации клеток видимым светом.

Выявлен концентрационный характер защитного действия аскорбиновой кислоты и пропилгалата, что может иметь значительную роль в отработке методов фотозащиты клеток и фоторадиационной терапии.

## THE EFFECT OF ASCORBIC ACID AND PROPILGALATE ON THE SURVIVAL OF *CANDIDA UTILIS* CELLS IRRADIATED WITH VISIBLE LIGHT

*N. Julakidze, T. Burchuladze, M. Shengelia, M. Gachava, B. Lomsadze*

I. Javakhishvili Tbilisi State University

### SUMMARY

The latest investigations have revealed that lethal processes in microorganisms have photodynamic character. Visible light irradiation induces initiation of oxidation processes in the biological membranes. It is suggested that destruction of the protein molecules is the result of oxidation of amino acid residues and that of lipids – of photooxidation of unsaturated fatty acids.

According to the current views the main goal of our investigation was the analysis of the role of oxidation processes in biological membranes on the inactivation of yeast cells.

*Candida utilis* was used in our experiments. Yeast protoplasts were irradiated with visible light. In order to determine the role of oxidation processes in *C.utilis* cells inactivation were employed water soluble antioxidants – propilgalate and ascorbic acid.

From the data obtained in our experiments, relationship between lethal effect of visible light on yeast cells and membrane lipid peroxidation was established. Proposal has been made that photochemical damage of membrane could be one of the main reason for the cell inactivation. Oxidation processes play significant role in visible light irradiated cell inactivation.

The data obtained demonstrate that propilgalate, as well as ascorbic acid protect the cells against lethal effect of visible irradiation. Meanwhile, protective effects of these substances have different character.

## ჟანგბადის აქტიური ფორმების ინჰიბიტორებისა და ჩამოშობების როლი ბრექტალღიანი ულტრაიისფერი სინათლით დასხივებისას პლაზმიდურ ღმ-ს პრეპარატივად გახლეჩების დათრგუნვაში

*ნ. ჯულაყიძე, თ. ბურჭულაძე, მ. შენგელია, მ. გაჩავა, ბ. ლომსაძე*

ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მიღებულია 25.03.2002

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ მიკროორგანიზმები მათზე გრძელვადიანი ულტრაიისფერი (320-400 ნმ) გამოსხივების მოქმედების შედეგად ილუპებიან და დაღუპვა ძირითადად განპირობებულია ღმ-ს დაზიანებით. ღმ-ს დაზიანების პროცესი რთულია. იგი ვითარდება არაპირდაპირი ფოტოლინამიკური მექანიზმით, რომელშიც ჩართულია სხვადასხვა უჯრედშიგა სენსიბილიზატორი, სახელობრ, 4-თიოურიდინი, რიბოფლავინი, NAD-H და სხვა.

საინტერესოა მონაცემები, რომლებიც ასაბუთებს, რომ ბირთვული NAD-H საფუერის უჯრედების ინაქტივაციის პროცესში ასრულებს ენდოგენური სენსიბილიზატორის ფუნქციას, იწვევს სუპეროქსიდანიონრადიკალის ( $O_2^-$ ) ფოტოგენერაციას, რომელიც ხასიათდება სუსტი რეაქციისუნარიანობით. აქედან გამომდინარე, ღმ-ს დაზიანებას უნდა იწვევდეს ჟანგბადის სხვა აქტიური ფორმები: სინგლეტური ჟანგბადი ( $O_2$ ), წყალბადის ზეჟანგი ( $H_2O_2$ ) და ჰიდროქსიდის რადიკალი ( $OH$ ), რომელიც წარმოიქმნება  $H_2O_2$ -დან ხაბერევისის რეაქციაში, რომელთა რეაქციისუნარიანობა  $O_2^-$ -თან შედარებით უფრო მაღალია.

წინამდებარე ნაშრომის მიზანი იყო შეგვესწავლა ზემოხსენებული ჟანგბადის აქტიური ფორმების როლი ღმ-ს NAD-H-სენსიბილიზირებულ გახლეჩებში გრძელვადიანი ულტრაიისფერი გამოსხივების ზემოქმედებისას.

კვლევის ობიექტად ვიყენებდით პლაზმიდურ ღმ-ს. დასხივებას ვაწარმოებდით გრძელვადიანი ულტრაიისფერი გამოსხივებით (320-400 ნმ). NAD ფოტოსენსიბილიზირებულ გახლეჩებში მონაწილე ჟანგბადის სხვადასხვა აქტიური ფორმების ინჰიბიტორებისა და დამთრგუნველების (ნატრიუმის აზიდი, ნატრიუმის ბენზოატი, კატალაზა და სუპეროქსიდისმუტაზა) გამოყენებით ნაჩვენებია მათი ფარდობითი როლი გახლეჩების წარმოქმნაში. მიღებული მონაცემებიდან ჩანს, რომ ჰიდროქსიდრადიკალი ( $OH$ ) და სინგლეტური ჟანგბადი ( $O_2$ ) უშუალოდ იწვევენ ღმ-ს ერთჯაჭვიან გახლეჩებს. წყალბადის ზეჟანგს უშუალოდ არ შეუძ

ლია ღმმ-ს გახლეჩა, მაგრამ იგი მნიშვნელოვანი შუამავალია ჰიდროქსილ-რადიკალის ( $\cdot\text{OH}$ ) სუპეროქსიდანიონრადიკალიდან ( $\text{O}_2^-$ ) წარმოქმნის პროცესში, რომელიც თავის მხრივ,  $\text{NAD}^+\text{-H}$ -ს ფოტოგენერაციის პროდუქტია.

საკვანძო სიტყვები: ქანგბადის აქტიური ფორმები, სენსიბილიზაცია, ინიბიტორი, პლაზმიდური ღმმ

გრძელტალღიანი ულტრაიისფერი სინათლის (320-400 ნმ) მიკროორგანიზმებზე მოქმედებისას ლეტალური და მუტაგენური ეფექტები ძირითადად განპირობებულია ღმმ-ს დაზიანებით [3, 16, 22, 23]. ღმმ-ს დაზიანების მექანიზმი რთულია და ვითარდება არაპირდაპირი ფოტოდინამიკური მექანიზმით, რომელშიც ჩართულია სხვადასხვა უჯრედშიგა სენსიბილიზატორი [11], რომელთაც მიეკუთვნება 4-თოურიდინი, რიბოფლავინი,  $\text{NAD}^+\text{-H}$  და სხვ. [19]. ბაქტერიულ ღმმ-ზე ჩატარებული მოდელური ცდებით დადგინილია, რომ ამ სენსიბილიზატორებს აქვთ ღმმ-ს გახლეჩის უნარი [17]. ამასთან, ახლახან ნანახი იქნა, რომ  $\text{NAD}^+\text{-H}$ , როგორც ფოტოსენსიბილიზატორი, იწვევს პლაზმიდური ღმმ-ს გახლეჩას [1].

საინტერესოა მონაცემები, რომლებიც ასაბუთებს, რომ გრძელტალღიანი ულტრაიისფერი გამოსხივებით გამოწვეულ საფუარის უჯრედების ინაქტივაციაში სენსიბილიზატორის ფუნქციას ასრულებს ბირთვული  $\text{NAD}^+\text{-H}$  [4].

ერთი მხრივ ის ფაქტი, რომ  $\text{NAD}^+\text{-H}$  უჯრედის ბირთვში იწვევს სუპეროქსიდანიონრადიკალის ( $\text{O}_2^-$ ) ფოტოგენერაციას და მეორე მხრივ კი ის, რომ  $\text{O}_2^-$ -ის ჩამშობი (ტაირონი) საფუარის უჯრედებს ფოტონაქტივაციისაგან იცავს, საფუძვლად დაედო მოსაზრებას, რომ  $\text{O}_2^-$  არის ინიციატორი პროცესისა, რომლის შედეგია ღმმ-ს დაზიანება.

$\text{NAD}^+\text{-H}$ -ს უნარი გამოიწვიოს  $\text{O}_2^-$  ფოტოგენერაცია, შესწავლილია კანიგამისა და თანავეტორების მიერ [8]. ამასთან, გამოთქმულია მოსაზრება, რომ  $\text{O}_2^-$  ანიონ-რადიკალი ხასიათდება სუსტი რეაქციისუნარიანობით [12, 13]. კადემ და თეულმა დაადგინეს, რომ  $\text{O}_2^-$  არ ურთიერთქმედებს პურინისა და პირიმიდინის ნუკლეოტიდებთან [7]. ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ღმმ-ს დაზიანებას უნდა იწვევდეს ქანგბადის სხვა აქტიური ფორმები, რომელთა რეაქციისუნარიანობა  $\text{O}_2^-$ -თან შედარებით, უფრო მაღალია. ეს შეიძლება იყოს სინგლეტური ქანგბადი ( $^1\text{O}_2$ ) და წყალბადის ზეჟანგი ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), რომლებიც წარმოიქმნება  $\text{O}_2^-$ -ის დისმუტაციის შედეგად [14], და აგრეთვე ჰიდროქსილის რადიკალი ( $\cdot\text{OH}$ ), რომელიც წარმოიქმნება  $\text{H}_2\text{O}_2$ -დან ხაბერვეისის რეაქციაში.

გვგვარეშეა, ზემოთ დასახელებული ქანგბადის აქტიური ფორმები ან პირდაპირი ზემოქმედებით იწვევს ღმმ-ს დაზიანებას, ან დასაბამს აძლევს რეაქციას, რომლის საბოლოო შედეგია ღმმ-ს დაზიანება [6, 9, 20]. ამავე დროს გაურკვეველია თითოეული მათგანის კონკრეტული როლი ფოტოსენსიბილიზებულ დესტრუქციის პროცესებში, რომელიც მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული მრავალ ფაქტორზე, რომელთაგანაც ერთ-ერთი პრინციპული მნიშვნელობა აქვს სენსიბილიზატორის ტიპს.

წინამდებარე ნაშრომში შესწავლილია ჟანგბადის აქტიური ფორმების როლი ღმმ-ს NAD·H-სენსიბილიზებულ გახლეჩებში გრძელტალღიანი ულტრაიისფერი გამოსხივების შემოქმედებისას.

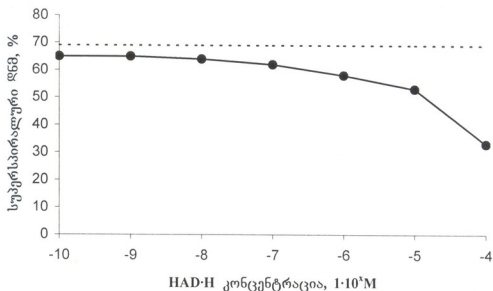
## მასალა და მეთოდები

კვლევის ობიექტად ვიყენებდით პლაზმიდურ ღმმ-ს, რომელსაც ეყოფოდა Echerichia coli-დან მანიატისის მეთოდით [15]. ფოტოსენსიბილიზატორად ვიყენებდით NAD·H (Serva). სენსიბილიზებულ გახლეჩებში ჟანგბადის სხვადასხვა აქტიური ფორმების როლის გასარკვევად ღმმ-ს დასხივებამდე უმძაბრებდით შემდეგ დამორგუნველებს: სუპეროქსიდდისმუტაზას (Sigma), კატალაზას (Sigma), ნატრიუმის აზიდს (Merck) და ნატრიუმის ბენზოატს (Merck).

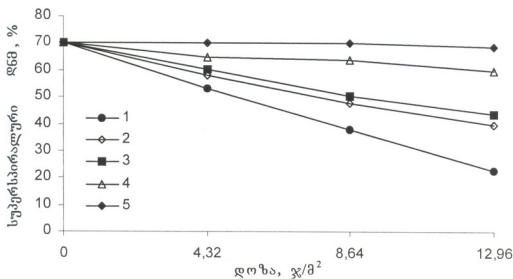
## შედეგები და მათი განხილვა

სურ. 1-ზე მოცემულია იმ ექსპერიმენტის შედეგები, რომელშიც გრძელტალღიანი ულტრაიისფერი გამოსხივების ფიქსირებული დოზის პირობებში შეისწავლებოდა NAD·H-ის კონცენტრაციის გაგვინა სუპერსპირალური ღმმ-ს რელაქსაციაზე. ნაჩვენებია, რომ რელაქსაციის მაქსიმალური ეფექტი მიიღება NAD·H-ის 1 მილიმოლი კონცენტრაციის შემთხვევაში. ამიტომ, ექსპერიმენტის შემდეგ სერიებში, რომელიც ტარდებოდა ჟანგბადის სხვადასხვა აქტიური ფორმების დამორგუნველებისა და ინჰიბიტორების თანაობისას, ვიყენებდით NAD·H-ის აღნიშნულ კონცენტრაციას. პლაზმიდური ღმმ-ს I და II ფორმების რაოდენობრივ ცვლილებასა და გრძელტალღიან ულტრაიისფერ გამოსხივების დოზას შორის დამოკიდებულებას კონტროლთან (დამორგუნველის გარეშე) შედარებით ცვლის არეში აზიდის, კატალაზას, Na<sup>+</sup>ბენზოატის და სუპეროქსიდდისმუტაზას (ს/ფ) დამატება. მუდავნდება დამორგუნველების განსხვავებული მოქმედება (სურ. 2). აზიდი და კატალაზა მთლიანად თრგუნავენ ღმმ-ში გახლეჩების წარმოქმნას, მაშინ, როდესაც ნატრიუმის ბენზოატისა და ს/ფ-ს დამცველობითი ეფექტი შედარებით მცირე ხარისხით ვლინდება.

მიღებული შედეგების ასახსნელად დავაკვირდეთ ჟანგბადის აქტიური ფორმების წარმოქმნისა და მათზე დამორგუნველების მოქმედების სქემას (სურ. 3). სქემიდან ჩანს, რომ ბენზოატი და აზიდი <sup>1</sup>OH-ს ეფექტური ჩამშობებია [5, 18]. ამიტომ ჩვენი მონაცემები მათი ინჰიბიტორული მოქმედების შესახებ ღმმ-ს გახლეჩებში <sup>1</sup>OH-ს რადიკალის მნიშვნელოვან როლზე მიუთითებს. ამასთან, აზიდი ეფექტურად ახშობს <sup>1</sup>O<sub>2</sub>-საც (სურ. 3) [21], ბენზოატს კი არ შეუძლია სინგლეტური ჟანგბადის ჩამშობა [18]. ეს კი, ერთი მხრივ, გასაგებს ხდის აზიდის ძლიერ დამცველობით ეფექტს (ბენზოატთან შედარებით) და მეორე მხრივ, ადასტურებს, რომ ღმმ-ს NAD·H სენსიბილიზებულ გახლეჩებში მონაწილეობს <sup>1</sup>O<sub>2</sub>, რომელიც წარმოიქმნება <sup>1</sup>O<sub>2</sub><sup>-</sup>-ს სპონტანური დისმუტაციის პროცესში (სურ. 3).



სურ. 1. სუპერსპირალური ღმმ-ს რელაქსაციის დამოკიდებულება NAD-H-ის კონცენტრაციაზე ულტრაიისფერი სხივებით დასხივებისას (დოზა 97,2 კჯ/მ<sup>2</sup>)

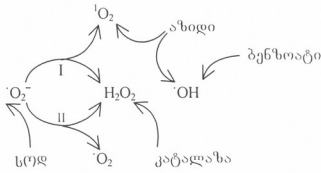


სურ. 2. NAD-H-სენსიბილიზებული სუპერსპირალური ღმმ-ს რელაქსაციის დამოკიდებულება გრძელტალღიანი ულტრაიისფერი გამოსხივების დოზაზე სხვადასხვა დამორგუნეველების თანაობისას. 1 - პლაზმიდური ღმმ +  $10^{-4} M$  NAD-H + O<sub>2</sub>, 2 - პლაზმიდური ღმმ +  $10^{-4} M$  NAD-H + 50 მკგ/მლ სოფ-ი, 3 - პლაზმიდური ღმმ +  $10^{-4} M$  NAD-H + Na<sup>+</sup>-ბენზოატი, 4 - პლაზმიდური ღმმ +  $10^{-4} M$  NAD-H + 50 მკგ/მლ კატალაზა, 5 - პლაზმიდური ღმმ +  $10^{-4} M$  NAD-H +  $10^{-2} M$  NaN<sub>3</sub>.

<sup>1</sup>O<sub>2</sub>-ის უნარი გამოიწვიოს ღმმ-ს გახლეჩა, ასევე მტკიცდება მონაცემებით, რომლებიც მიღებულია სუპერსპირალური ღმმ-ს რელაქსა-



ციის ს(°)დ-ით ინჰიბირებისას. მართლაც, როგორც სქემიდან (სურ. 3) ჩანს, სპონტანური დისმუტაციისაგან განსხვავებით ს(°)დ-დისმუტაციის შემთხვევაში სინგლეტური ჟანგბადი არ წარმოიქმნება და, შესაბამისად, არც მისი ჩართვა ხდება ღნმ-ს დაზიანების პროცესში.



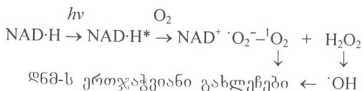
სურ. 3. ჟანგბადის აქტიური ფორმების წარმოქმნისა და მათზე დამორგუნველების მოქმედების სქემა. I -  $O_2^-$ -ს სპონტანური დისმუტაცია, II -  $O_2^-$ -ს დისმუტაცია ს(°)დ-ის მონაწილეობით.

წყალბადის ზეჟანგის როლის განხილვისას უნდა გავითვალისწინოთ ის ფაქტი, რომ  $O_2^-$ -ისა და  $OH$ -ის ჩამხშობი (აზიდი) საეხებით იცავს ღნმ-ს NAD-H-სენსიბილიზებულ გახლეჩებისაგან. ამ დაკვირვებებიდან მტკიცდება  $H_2O_2$ -ის უუნარობა – პირდაპირი მოქმედებით გამოიწვიოს სუპერსპირალური ღნმ-ს რელაქსაცია. თუმცა, კატალაზას გამოყენებით ჩატარებული ექსპერიმენტებიდან გამომდინარე უნდა გვეფიქრა საწინააღმდეგო, რადგან კატალაზა, რომელიც შლის წყალბადის ზეჟანგს, იწვევს სუპერსპირალური ღნმ-ს რელაქსაციის ინჰიბირებას. როგორც ჩანს, ამ შემთხვევაში კატალაზას დამცველობითი ეფექტი ემყარება მის უნარს, დათრგუნოს  $OH$ -ის წარმოქმნა (სურ. 3). გარდა ამისა, კატალაზას, როგორც არასპეციფიკურ ჩამხშობს, შეუძლია სინგლეტურ ჟანგბადთან ურთიერთქმედების შედეგად შეამციროს ღნმ-თან  $O_2^-$ -ის ურთიერთქმედების ეფექტურობა, რადგან ცნობილია, რომ კატალაზას ამინმჟავურ ნაშთებთან  $O_2^-$ -ის რეაქციის კონსტანტა რამდენადმე აღემატება ღნმ-თან  $O_2^-$ -ის რეაქციის კონსტანტას [4].

ამგვარად, კატალაზასა და აზიდის გამოყენებით ჩატარებული ექსპერიმენტებიდან გამომდინარეობს, რომ წყალბადის ზეჟანგი  $O_2^-$ -ის NAD-H-სენსიბილიზებული გარდაქმნის რეაქციებში მოქმედებს, როგორც მნიშვნელოვანი შუამავალი და მას პირდაპირი მოქმედებით არ შეუძლია ღნმ-ს გახლეჩა.

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ღნმ-ში NAD-H-სენსიბილიზებული ერთჯაჭვიანი გახლეჩების წარმოქმნის პროცესი რთულია და მასში ჩართულია ჟანგბადის სხვადასხვა აქტიური ფორმები. მათი ფარდობითი როლი უშუალოდ გახლეჩების წარმოქმნაში ჯერჯერობით დაუდგენელია, მიუხედავად ამისა, ჩვენს მიერ მიღებულ შედეგებსა და

ლიტერატურის მონაცემებზე [8, 10] დაყრდნობით იმ რეაქციის თანმიმდევრობა, რომელიც იწვევს ღმმ-ს NAD-H-სენსიბილიზებულ გახლეჩებას, შეიძლება გამოვსახოთ შემდეგი სქემით:



სადაც, NAD<sup>+</sup> არის NAD-H-ის დაუანგული ფორმა, რომელიც წარმოიქმნება ფოტოაგზნებული სენსიბილიზატორიდან (NAD·H\*) უანგბადზე ელექტრონის გადატანით. მოცემული სქემა არ გამორიცხავს სუპერსპირალური ღმმ-ს გახლეჩის პროცესში უანგბადის სხვა აქტიური რადიკალების მონაწილეობას. NAD-H-ფოტოსენსიბილიზებულ რეაქციებში მათი როლის განსაზღვრა საჭიროებს სპეციალური კვლევის ჩატარებას.

## ლიტერატურა

1. Бурчуладзе Т.Г., Сидерис Э.Г., Фрайкин Г.Я. Биофизика, 1990, 35, 722-725.
2. Красновский А.А. В кн.: Молекулярные механизмы биологического действия оптического излучения. 1988, 17-29.
3. Фрайкин Г.Я., Поспелов М.Е., Киртичникова Н.А., Тимофеев К.Н. Биофизика, 1989, 34, 251-254.
4. Фрайкин Г.Я. В кн.: Молекулярные механизмы биологического действия оптического излучения. М., "Наука", 1988.
5. Blazek E.R., Peak M. J. International Journal of Radiation Biology, 1988, 53, 2, 237-247.
6. Blazek E.R., Peak J.G., Peak M. J. Photochemistry and Photobiology, 1989, 49, 5, 607-613.
7. Cadet J., Berger M., Decarroz C., Wagner J.R., Van Lier J.E., Ginot Y.M., Vigny P. Biochimie, 1986, 68, 813-834.
8. Cunningham M.L., Johnson J.S., Giovanazzi S.M., Peak M. J. Photochemistry and Photobiology, 1985, 42, 2, 125-128.
9. Cunningham M.L., Peak J.G., Peak M. J. Mutation Research, 1987, 184, 3, 217-222.
10. Czochralska B., Kawczynski W., Bartosz G., Shugar D. Biochimica et Biophysica Acta, 1984, 801, 403-409.
11. Eisestark A. Environ.Mol.Mutagen, 1987, 10, 317-337.
12. Fee J. A. Trends Biochem. Sci., 1982, 7, 84-86.
13. Halliwell B. Trends Biochem. Sci., 1982, 7, 270-272.
14. Laustriat G. Biochimie, 1986, 68, 771-778.
15. Maniatis T., Fritsch E.F., Sambrook J. Molecular Cloning, 1982.
16. Peak M.J., Peak J.G. Physiol plant., 1983, 58, 367-372.
17. Peak J.G., Peak M.J., MacCoss M. Photochemistry and Photobiology, 1984, 39, 5, 713-716.
18. Peak J.G., Peak M.J., Foote C.S. Photochemistry and Photobiology, 1986, 44, 2, 111-116.
19. Peak M.J., Peak J.G. In the Biological Effects of UVA Radiation (Edited by F. Urbach and R.W. Gange), 1986, Pleum Press, New York, pp. 42-56.
20. Peak M.J., Peak J.G. Photochemistry and Photobiology, 1990, 51, 6, 649-652.
21. Tyrrell R.M., Pidoux M. Photochem.Photobiol. 1989, 49, 407-412.
22. Tyrrell R.M., Keyse S.M. Journal of Photochemistry and Photobiology, 1990, B: Biology, 4, 4, 349-361.
23. Webb R.B. Photochemical and photobiological reviews. N.Y. : Plenum press, 1977, 2, 169-264.

## ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ТУШИТЕЛЕЙ И ИНГИБИТОРОВ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В ПОДАВЛЕНИИ ОБРАЗОВАНИЯ ОДНОНИТЕВЫХ РАЗРЫВОВ ПЛАЗМИДНОЙ ДНК ПРИ ОБЛУЧЕНИИ БЛИЖНИМ УФ-СВЕТОМ

*Н. Джулакидзе, Т. Бурчуладзе, М. Шенгелия, М. Гачава, Б. Ломсадзе*

Тбилисский государственный университет им. М. Джавахишвили

### РЕЗЮМЕ

Согласно полученным в последнее время данным, основной мишенью при летальном действии ближнего ультрафиолетового света (320–400 нм) на клетки микроорганизмов служат молекулы ДНК. Процесс повреждения ДНК сложный и происходит по непрямому фотодинамическому механизму с участием различных внутриклеточных сенсibilизаторов, таких, как 4-тиоуридин, рибофлавин, НАД-Н и др.

Интересны данные, которые доказывают, что ядерный НАД-Н участвует в инактивации дрожжевых клеток как эндогенный сенсibilизатор и способен фотогенерировать супероксидный анион-радикал ( $O_2^-$ ), который является слабореакционноспособной формой кислорода. Поэтому, вероятно, что в повреждении ДНК участвуют другие активные формы кислорода – синглетный кислород ( $^1O_2$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ) и гидроксильный радикал ( $^{\bullet}OH$ ), образующиеся в реакции Фентона, реакционноспособность которых выше, чем у  $O_2^-$ . В этой связи представляло интерес исследовать вопрос о возможном участии этих форм активированного кислорода в НАД-Н-фотосенсibilизированном образовании разрывов в ДНК.

В качестве объекта исследования использовали плазмидную ДНК. Облучение проводили длинноволновым светом (320–400 нм). С использованием тушителей и ингибиторов активных форм кислорода (азид натрия, бензоата натрия, каталазы и супероксиддисмутазы), участвующих в НАД-Н-фотосенсibilизированных разрывах, показана их относительная роль в образовании разрывов. Из полученных данных следует, что гидроксильный радикал ( $^{\bullet}OH$ ) и синглетный кислород ( $^1O_2$ ) прямым действием вызывают однонитевые разрывы в ДНК. Перекись водорода прямым действием не может участвовать в разрывах ДНК и действует как значительный посредник в процессе образования гидроксильного радикала ( $^{\bullet}OH$ ) из супероксид анион-радикала ( $O_2^-$ ), который является продуктом фотогенерации НАД-Н.

## STUDY OF ROLE OF BLOWERS AND INHIBITORS OF ACTIVE FORMS OF OXYGEN IN SUPPRESSION OF SINGLE-THREAD BREAKS IN PLASMID DNA BY UV-IRRADIATION

*N. Julakidze, T. Burchuladze, M. Shengelia, M. Gachava, B. Lomsadze*

I. Javakhishvili Tbilisi State University

### SUMMARY

It has been demonstrated recently that near-UV killing of microorganisms is mainly effected through DNA damage. The process of DNA lesion formation is highly complex and seems to evolve through an indirect photodynamic mechanism involving various intracellular sensitizers, such as 4-thiouridine, riboflavin, NAD-H, etc.

It is interesting to note in this context that nuclear NAD·H may photogenerate a superoxide anion-radical ( $^{\cdot}\text{O}_2^-$ ), but  $^{\cdot}\text{O}_2^-$  is believed, however, to have weak reactivity. It is therefore more probable that there are other highly reactive oxygen varieties rather than  $^{\cdot}\text{O}_2^-$  that cause DNA damage. These may be singlet oxygen ( $^1\text{O}_2$ ) and hydrogen peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) arising as a result of  $^{\cdot}\text{O}_2^-$  dismutation, and also hydroxyl radical ( $^{\cdot}\text{OH}$ ), which may be formed from  $\text{H}_2\text{O}_2$  in  $^{\cdot}\text{O}_2^-$  driven Fenton reaction. An attempt is made in the present paper to elucidate the role of the above-mentioned activated oxygen varieties in NAD·H-sensitized DNA break formation under near-UV irradiation.

It is shown that NAD·H-photosensitized formation of single-strand breaks (frank breaks) in plasmid DNA pBR 322 in vitro depends on both concentration of the sensitizer and the near-UV radiation (320-400 nm) fluency. Scavengers and inhibitors of different activated oxygen varieties (sodium azide, sodium benzoate, catalase and superoxide dismutase) prevent completely or partly formation of the breaks. The data obtained show that hydroxyl radical ( $^{\cdot}\text{OH}$ ) and singlet oxygen ( $^1\text{O}_2$ ) are directly involved in induction of the breaks. Hydrogen peroxide plays the role of intermediate in the reaction of  $^{\cdot}\text{OH}$  formation from superoxide anion-radical ( $^{\cdot}\text{O}_2^-$ ), which is the first NAD·H-photogenerated product.

## აზტორთა საყურადღებოდ

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის პრეზიდიუმის 2001 წლის 22 ნოემბრის № 138 დადგენილებით შურნალი “საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიის სერია” გაიყო ორ – A და B – სერიებად.

დადგენილების თანახმად, სერია A დარჩა არსებული შურნალის პირდაპირ სამართალმემკვიდრედ და ავრძელებს შესაბამის ნუმერაციას. ამ სერიის შურნალში დაიბეჭდება, უპირატესად, ფიზიოლოგიური (აღამიანისა და ცხოველთა) და ბიოსამედიცინო დარგების (ექსპერიმენტული ხასიათის) ნაშრომები. სერია B მიიღებს მხოლოდ ე.წ. კლასიკური ბიოლოგიის დარგების ნაშრომებს (B სერიის მთავარი რედაქტორია აკადემიკოსი მ. ზაალიშვილი).

შურნალ “საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიის სერია – A”-ს სარედაქციო კოლეგია და სარედაქციო საბჭო დამტკიცებულია საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის პრეზიდიუმის 2002 წლის 14 მარტის № 36 დადგენილებით.

აკადემიკოსი *ვაჟა ოკუჯავა*,  
შურნალის მთავარი რედაქტორი

## ინსტრუქცია აზტორთათვის

სამეცნიერო წერილებს შურნალი ბეჭდავს ქართულ, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე, ავტორთა სურვილისამებრ. ნებისმიერ ენაზე წარმოდგენილ წერილს უნდა დაერთოს რეზიუმე (არა უმეტეს 250 სიტყვისა) სამივე ჩამოთვლილ ენაზე. რეზიუმე უნდა შეიცავდეს სათაურს, ავტორთა გვარებს და მათი სამუშაო დაწესებულების დასახელებას, კვლევის მიზანს, მეთოდებს, შედეგებს და მათ განხილვას.

სამეცნიერო წერილის მოცულობა (რეზიუმეების ჩათვლით) არ უნდა იყოს 5 გვერდზე ნაკლები და 12 გვერდზე მეტი. მიმოხილვითი ხასიათის წერილის წარმოდგენამდე ავტორმა უნდა მიიღოს რედაქციის წინასწარი თანხმობა. ორიგინალური ექსპერიმენტული გამოკვლევის შედეგები უნდა გაფორმდეს სტანდარტული რუბრიკაციით: შესავალი და მიზნები, მასალა და მეთოდები, შედეგები და მათი განხილვა, დამოწმებული ლიტერატურა. უკანასკნელი მკაცრად ანბანით უნდა იყოს დალაგებული და დანომრილი, ხოლო ტექსტში წყაროების მითითება უნდა ხდებოდეს კვადრატულ ფრჩხილებში ჩასმული ნომრებით. თითოეულ წერილს უნდა დაერთოს ე.წ. საკვანძო სიტყვათა მოკლე (4-6) სია. ლიტერატურის სიაში არ უნდა იყოს გამოტოვებული ბიბლიოგრაფიული ცნობები – წელი, ტომი, ნომერი, პირველი და ბოლო გვერდი, წიგნის გამოცემის ადგილი და გამომცემლობა, კრებულის რედაქტორის (რედაქტორების) გვარი და სხვ.

შურნალში გამოსაქვეყნებელი წერილი წარმოდგენილი უნდა იყოს როგორც ქაღალდზე ამობეჭდილი (2 ცალად), ისე ელექტრონული ფორმით – კომპიუტერულ დისკეტზე. კომპიუტერზე ტექსტის აკრფისას ავტორებმა უნდა გაითვალსწინონ შემდეგი წესები: ქართული ტექსტისთვის დაუშვებელია ისეთი შრიფტის გამოყენება, რომელიც რუსულ კლავიატურასთანაა დაკავშირებული. ოპტიმალური ფონტებია AcadNusx და AcadMtavr. რუსული და ინგლისური ტექსტები აუცილებლად Times New Roman-ით უნდა იყოს აკრფილი. ფონტის

(შრიფტის) ზომა ყველგან – 12. ცხრილებში დასაშვებია უფრო მცირე ზომის ფონტებიც. ცხრილები, ტექსტის მსგავსად, უნდა დამზადდეს Microsoft Word-ში (ნებისმიერი ვერსია), ხოლო გრაფიკები და დიაგრამები – Excel-ში. მკაფიო გრაფიკები და შავ-თეთრი ფოტოსურათები მიიღება აგრეთვე ორიგინალების (არაელექტრონული) სახითაც. ფერადი სურათები ჟურნალში დაიბეჭდება შავ-თეთრი სახით. კომპიუტერულ დისკეტზე წარმოდგენილი წერილი მთლიანად ერთი ფაილით უნდა იყოს შენახული, ხოლო ფაილის სახელწოდება წერილის პირველი ავტორის გვარს უნდა ატარებდეს. დამატებით (ცალკე) ფაილად შეიძლება მხოლოდ Excel-ში შესრულებული ილუსტრაციების წარმოდგენა. კომპიუტერული დისკეტი უნდა იყოს მანამდე უხმარი, ვირუსებისაგან თავისუფალი და არ უნდა შეიცავდეს სხვა მასალას. **დისკეტი ავტორს არ უბრუნდება.**

სურათები, გრაფიკები და სხვა ილუსტრაციები ცალკე ფურცელზე უნდა იყოს წარმოდგენილი და მათი ტექსტში ჩაკაბადონება დაუშვებელია. სურათების წარწერები, იმავე ფაილის ბოლოს, წერილის ტექსტის შემდეგ უნდა იყოს აკრეფილი. საკუთრივ ტექსტი ყოველგვარი დაკაბადონების გარეშე უნდა აიკრიფოს 1,5 ინტერვალით. წერილი უნდა დაიბეჭდოს A4 ფორმატის ქაღალდზე, ველებით ზევით და ქვევით – 2,5 სმ, მარცხნივ – 3 სმ და მარჯვნივ – 2 სმ.

**ჟურნალის ბეჭდვა ავტორთა ხარჯებით ხორციელდება.** ბეჭდვის დასაფარი თანხა რედაქციაში უნდა შემოვიდეს წერილზე დადებითი რეცენზიის მიღებისთანავე. რეცენზენტის მიერ წერილის დაწუნების შემთხვევაში ავტორს უბრუნდება მისი ხელნაწერის ერთი პირი, ხოლო დისკეტი ინახება რედაქციაში 1 წლის განმავლობაში.

წერილების სამეცნიერო რეცენზირება ანონიმურია და ავტორს აქვს უფლება მიიღოს ან არ მიიღოს რეცენზენტის შენიშვნები. უკანასკნელ შემთხვევაში წერილი, დამატებითი რეცენზირებისთვის, გაეკზავნება სარედაქციო საბჭოს ერთ-ერთ წევრს. მეორე უარყოფითი დასკვნის შემთხვევაში, წერილი ავტორს დააუბრუნდება უპირობოდ.

ყველა გამოქვეყნებული წერილის რუსული რეზიუმე იბეჭდება რუსეთის რეფერატული ჟურნალის სათანადო სერიაში.

წერილების ნაბარება შეიძლება ყოველდღიურად, შაბათისა და კვირის გარდა, 12-დან 16 საათამდე, შემდეგ მისამართზე: თბილისი, ლ. გოთუას ქ. № 14, იბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი. წერილებს მიიღებენ: გურამ ბექაია (IX სართული, ტელ.: 37-42-16); ალექსანდრე ქორელი (III სართული, ტელ.: 37-04-79).

93/4