



ISSN - 0321 - 1665

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

784 - A
2009 - 8

BIOLOGICAL SERIES

**ბიოლოგიის
სერია**

A

БИОЛОГИЧЕСКАЯ СЕРИЯ

*იანვარი - აპრილი
Январь - Апрель
January - April*

2009 № 1-2 35

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

ბიოლოგიის სერია

БИОЛОГИЧЕСКАЯ СЕРИЯ

BIOLOGICAL SERIES

A

2009 № 1-2

ტომი
TOM
VOL.

35

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

თბილისი Тбилиси Tbilisi
2009

სარედაქციო კოლეგია

ვაჟა ოკუჯავა	(მთავარი რედაქტორი)
გურამ ბექაია	(მთ. რედაქტორის მოადგილე)
თემურ ნანეიშვილი	(მთ. რედაქტორის მოადგილე)
ალექსანდრე ქორელი	(მდივანი)
თეიმურაზ იოსელიანი	თენგიზ ონიანი
ნოდარ მითავარი	რომან შაქარიშვილი
დავით მიქელაძე	ნინო ჯავახიშვილი
კიაზო ნადარეიშვილი	

სარედაქციო საბჭო

ნელი ანთელავა	ნათელა ოკუჯავა
რევაზ გაგუა	გივი სანაძე
ამირან გამყრელიძე	ივორ სვანიძე
მალხაზ ზაალიშვილი	გურამ ტატიშვილი
ფრიდონ თოდუა	ეთერ ქემერთელიძე
გიორგი კვესიტაძე	ვახტანგ ყიფიანი
პალიკო კინტრაია	ნოდარ ყიფშიძე
ილია ლაზრიშვილი	ბეჟან წინამძღვრიშვილი
გელა ლეჟავა	სიმონ ხეჩინაშვილი
ლავერენტ მანაგაძე	რამაზ ხეცურიანი
ბაადურ მოსიძე	არჩილ ხომასურიძე
გიორგი ნანეიშვილი	

კორექტორი: დ. სოხაძე

კომპიუტერული დიზაინი და დაკაბდონება: ა. სურმავა

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

- В. Окуджава* (гл. редактор)
Г. Бекая (зам. гл. редактора)
Т. Нанейшвили (зам. гл. редактора)
А. Корели (секретарь)
- Т. Иоселиани* *Т. Ониани*
Н. Митагвария *Р. Шакаришвили*
Д. Микеладзе *Н. Джавахишвили*
К. Надарейшвили

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

- Н. Антелава* *Н. Окуджава*
Р. Гагуа *Г. Санадзе*
А. Гамкрелидзе *И. Сванидзе*
М. Заалишвили *Г. Татишвили*
Ф. Тодуа *Э. Кемертелидзе*
Г. Квеситадзе *В. Китиани*
П. Кинтрая *Н. Китишидзе*
И. Лазришвили *Б. Цинамдзгвришвили*
Г. Лежава *С. Хечинашвили*
Л. Манагадзе *Р. Хецуриани*
Б. Мосидзе *А. Хомасуридзе*
Г. Нанейшвили

Корректор: *Д. Сохадзе*

Компьютерный дизайн и верстка: *А. Сурмава*

Издано неправительственной организацией “Биомед”, 2009

Тбилиси, 0160, ул. Л. Готуа, 14

EDITORIAL BOARD

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

ADVISORY BOARD

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

Proof-reader: *D. Sokhadze*

Computer design and make-up: *A. Surmava*

შინაარსი

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА НА ЭНДОТЕЛИЙ И ТОНУС АРТЕРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА Е. Бибилური, Н. Сакварелидзе, М. Джanelidze	
ანგიოგენეზის მარეგულირებელი ფაქტორების გავლენა თავის ტვინის არტერიების ენდოთელიუმსა და ტონუსზე ე. ბიბილური, ნ. საყვარელიძე, მ. ჯანელიძე	
EFFECT OF ANGIOGENESIS REGULATORS ON CEREBRAL ARTERIES' TONE AND ENDOTHELIUM E. Bibiluri, N. Sakvarelidze, M. Janelidze	1
EFFECT OF SURGICAL AND CONSERVATIVE TREATMENT IN PATIENTS WITH CONDUCTIVE AND SENSORINEURAL TYPE OF HEARING IMPAIRMENT G. Buadze, S. Khechinashvili, M. Beridze, I. Khundadze	
ქირურგიული და კონსერვატიული მკურნალობის უპრობლემო კონფორტული და ნეიროსენსორული ტიპის სმენარღვნობაზე გ. ბუაძე, ს. ხეჩინაშვილი, მ. ბერიძე, ი. ხუნდაძე	
ЭФФЕКТ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КОНДУКТИВНЫМ И НЕЙРОСЕНСОРНЫМ ТИПАМИ НАРУШЕНИЯ СЛУХА Г. Буадзе, С. Хечинашвили, М. Беридзе, И. Хундадзе	7
შენოვინის ციტოპროტექტორული ეფექტის დადგენა IN VITRO JURKAT უჯრედების კულტურაზე ნ. გოგებაშვილი, თ. სანიკიძე, ლ. ჯაში, ლ. კიპაროიძე, ნ. ინჭკირველი	
ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДНОГО ЭФФЕКТА ФЕНОВИНА IN VITRO В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК JURKAT Н. Гогებაшвили, Т. Саникидзе, Л. Джаши, Л. Кипароидзе, Н. Инцкирвели	
DETECTION OF ANTIOXIDANT EFFECT OF PHENOVIN ON CULTURE OF IN VITRO JURKAT CELLS N. Gogebashvili, T. Sanikidze, L. Jashi, L. Kiparoidze, N. Intskirveli.....	13

II

ჰემოლიზური მოქმედების ტოქსინების

ორმაგი ციტოპათოგენური ეფექტები IN VITRO

გ. გოგიჩაძე, **ჯ. ბენიაშვილი**, ვ. ფირიაშვილი, თ. გოგიჩაძე

**ДВОЙНЫЕ ЦИТОПАТОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ
ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ ТОКСИНОВ IN VITRO**

Г. Гогичадзе, **Д. Бениашвили**, В. Пирашвили, Т. Гогичадзе

DOUBLE CYTOPATHOGENIC EFFECTS OF HEMOLYTIC TOXINS IN VITRO

G. Gogichadze, **D. Beniashvili**, V. Piriashvili, T. Gogichadze 21

არბო- და რობოვირუსების,

რობოვირუსების დაზოტოგენური დაზარალებების გამოყვანები

გ. გოგიჩაძე, ნ. დიდბარიძე, თ. დიდბარიძე,

АРБО- И РОБОВИРУСЫ, КАК ВОЗБУДИТЕЛИ ЭКЗОТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
Г.К. Гогичадзе, Н.Г. Дидбаридзе, Т.Г. Дидбаридзе,

ARTHROPOD-BORNE AND RODENT-BORNE EXOTIC VIRAL DISEASES

G. Gogichadze, N. Didbaridze, T. Didbaridze, 29

შეუღლებული ეჩინოკოკოზი (დიანოზტიკა და მკურნალობა)

ნ. გრიგოლია, მ. ნანეიშვილი

СОЧЕТАННЫЙ ЭХИНОКОККОЗ (ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ)
Н. Григолия, М. Нанейшвили

COMBINED ECHINOCOCCOSIS (DIAGNOSIS AND TREATMENT)

N. Grigolia, M. Naneishvili 43

ონტოგენეზის აგრესიული ეტაპზე ინტენსიური აგრესიული ძვევის

შესწავლა და 50 პირტი სინთეზის მაგნიტური ველის ბავლენა

თეთრი და რუხი ფერის (ოჯახის) ვირთავების აგრესიულიობაზე

გ. იორდანიშვილი, თ. მუსელიანი, ა. ხარიბეგაშვილი, ე. პეტრიანიშვილი,
თ. ჯარიანიშვილი, ქ. ხუციშვილი, მ. ნიკოლაიშვილი

**ИЗУЧЕНИЕ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ В ОНТОГЕНЕЗЕ И ВЛИЯНИЕ
ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ СЕТЕВОЙ ЧАСТОТЫ НА ПРОЯВЛЕНИЕ
АГРЕССИВНОСТИ В ПОТОМСТВЕ СЕРЫХ И БЕЛЫХ КРЫС**

Г.С. Иорданишвили, Т.В. Муселиани, А.С. Харибегашвили, Е. Петрианишвили,
Т. Джарианишвили, К. Хуцишвили, М.И. Николаишвили,

**EFFECT OF POWER-FREQUENCY ELECTROMAGNETIC FIELD (EMF)
ON AGGRESSIVE BEHAVIOR AT EARLY STAGES OF ONTOGENESIS**

G. Iordanishvili, T. Museliani, A. Kharibegashvili, E. Petriashvili, T. Jariashvili,
K. Khutsishvili, M. Nikolaishvili 49

ამტინომიცეტების უჯრედის

ამინომჟავური შემადგენლობის თავისებურებაზე

ნ. კოტია, ზ. ლომთათიძე

АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ КЛЕТОК

НЕКОТОРЫХ АКТИНОМИЦЕТОВ

Н. Котия, З. Ломтатидзе

AMINO ACID COMPOSITION OF CELLS IN SOME ACTYNYMYCES

N. Kotia, Z. Lomtadize 55

ბრონქის ტაკვის უკმარისობის პროფილაქტიკის გზები

ფილტვის კიბოს დროს

ზ. ლომიძე, რ. გაგუა, ვ. კუჩავა

ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ КУЛЬТИ

ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

З. Ломидзе, Р. Гагуа, В. Кучава

THE WAYS OF PROPHYLAXIS OF BRONCHIAL STUMP DEFICIENCY

DURING PULMONARY CANCER

Z. Lomidze, R. Gagua, V. Kuchava 61

ბარემო ფაქტორების გავლენით განვითარებული ფარისებრი ჯირკვლის

პათოლოგიათა ეპიდემიოლოგიური თავისებურებაზე

ქ. ნაკაიძე

ЭПИДЕМИОЛОГЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИЙ ЩИТОВИДНОЙ

ЖЕЛЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ВЛИЯНИЕМ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ

К. Накаидзе

EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF THYROID GLAND PATHOLOGIES

DUE TO THE FACTORS OF THE ENVIRONMENT

K. Nakaidze 69

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА

В АУТОРЕГУЛЯЦИИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

Н. Никурадзе, Т. Торонджაძე, М. Небириძე

აზოტის ოქსიდის როლი

მხედველობითი ნერვის დისკოს სისხლით მომარაგების ავტორეგულაციაში

ნ. ნიკურაძე, თ. ტორონჯაძე, მ. ნებიერიძე

ROLE OF NITRIC OXIDE

IN AUTOREGULATION OF BLOOD CIRCULATION OF OPTIC DISK

N. Nikuradze, T. Toronjadze, M. Nebieridze 75

IV

Ni²⁺-ით აქტივირებული Mg²⁺-დამოკიდებული ATPაზა

ე. ნოზაძე, ნ. არუთიუნოვა, მ. ქირია

Ni²⁺ АКТИВИРОВАННАЯ Mg²⁺-ЗАВИСИМАЯ АТРаза

Е. Нозадзе, Н. Арутюнова, М. Кирия

Ni²⁺-ACTIVATED Mg²⁺ DEPENDANT ATPase

Е. Nozadze, N. Arutiunova, M. Kiria 83

კომბინირებული ფუნგიციდის CURZAT R-ის

უმბროტოტოქსიკური მოქმედების შედეგები ექსპერიმენტში

თ. ონიანი, ი. გვინერია, ე. სააკაძე, ჯ. ონიანი

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

КОМБИНИРОВАННОГО ФУНГИЦИДА CURZAT R

В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Т.Ж. Ониани, И.С. Гвинерия, В.Х. Саакадзе, Д.А. Ониани

RESULTS OF THE EXPERIMENTAL EMBRIOTOXIC ACTION

OF THE COMBINED FUNGICIDE CURZAT R

T. Oniani, I. Gvineria, V. Saakadze, D. Oniani 91

არის თუ არა ქანგვითი სტრესი

ტიპობრივი პათოლოგიური პროცესი?

ე. ყოფიანი, თ. სანიკიძე, ნინო ყოფიანი, თ. პეტრიაშვილი, ნ. პავლიაშვილი,
ნანა ყოფიანი, მ. ნამორაძე, თ. შიშნიაშვილი

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

ТИПОВЫМ ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ПРОЦЕССОМ?

В.А. Кипиани, Т.В. Саникидзе, Нино В. Кипиани, Т.Г. Петриашвили,
Н.С. Павлиашвили, Нана В. Кипиани, М.Ш. Наморалдзе, Т.Э. Шишниашвили

IS OXYDATIVE STRESS

A TYPICAL PATHOLOGICAL PROCESS?

V. Kipiani, T. Sanikidze, Nino Kipiani, N. Pavliashvili, T. Petriashvili, Nana Kipiani,
M. Namoradze, T. Shishniashvili 99

აკოპტოზის როლი

ვირუსული ჰეპატიტების განვითარებაში

ნინო ყოფიანი, მ. თოფურძე, ნანა ყოფიანი

РОЛЬ АПОПТОЗА В РАЗВИТИИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Нино В. Кипиани, М. Топуридзе, Нана В. Кипиани

THE ROLE OF APOPTOSIS IN DEVELOPMENT OF VIRUS HEPATITIS

Nino Kipiani, M. Topuridze, Nana Kipiani 105

CF-ATPაზა:

ჰირთაგვას თავის ტვინის

პლაზმური მემბრანის ტრანსპორტული ATPაზა

ს. ძნელაძე, მ. ლელაძე, ლ. წაქაძე

CF-ATPაზა:

ТРАНСПОРТНАЯ АТРаза

ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ МЕМБРАН ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

С. Дзнеладзе, М. Леладзе, Л. Цакаძე

CF-ATPase:

PLASMA MEMBRANE TRANSPORT ATPase OF RAT BRAIN

S. Dzneladze, M. Leladze, L. Tsakadze 117

HCO₃⁻-ით ნატივირებული

Mg-დამოკიდებული ATPაზა

ლ. წაქაძე, მ. ლელაძე, ს. ძნელაძე

Mg-ЗАВИСИМАЯ, АКТИВИРУЕМАЯ HCO₃⁻-ИОНАМИ АТРаза

Л. Цакаძე, М. Леладзе, С. Дзнеладзе

HCO₃⁻-IONS ACTIVATED Mg-DEPENDENT ATPase

L. Tsakadze, M. Leladze, S. Dzneladze 121

Mn²⁺-ით ნატივირებული

Mg²⁺-დამოკიდებული ATPაზა

ბ. ჭკადუა, ლ. შიოშვილი, ნ. კვიციანიძე

Mn²⁺-АКТИВИРОВАННАЯ Mg²⁺-ЗАВИСИМАЯ АТРаза

Г. Чкадуа, Л. Шиошвили, Н. Квициანიძე

Mn²⁺-ACTIVATED, Mg²⁺-DEPENDANT ATPase

G. Chkadua, L. Shioshvili, N. Kvitsinadze 125

ВЛИЯНИЕ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ ГРУППЫ КАРБАМАЗЕПИНА

НА ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ

И. Хачидзе, В. Малолетнев, М. Гугушвили, Н. Геладзе, М. Барбаკაძე

კარბამაზეპინის ჯგუფის ანტიკონვულსანტების გავლენა

ელექტროენცეფალოგრაფიულ მახასიათებლებზე

ი. ხაჩიძე, ვ. მალოლეტნევი, მ. გუგუშვილი, მ. გელაძე, მ. ბარბაქაძე

INFLUENCE OF CARBAMAZEPIN GROUP ANTICONVULSANTS

ON THE EEG PATTERN

I. Khachidze, V. Maloletnev, M. Gugushvili, N. Geladze, M. Barbakadze 133

VI

აბრეშია, ტკივილი და ემოცია

(მძსპარიმენტული გამოკვლევა ვირთაბვავაზე)

ქ. ხუციშვილი, ზ. საყვარელიძე, მ. ფრუიძე, თ. ბეკაია, ლ. მაჭავარიანი,
ა. სურმავა, გ. ბეკაია

АГРЕССИЯ, БОЛЬ И ЭМОЦИЯ

(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА КРЫСАХ)

К. Хуцишвили, З. Сакварелидзе, М. Пруидзе, Т. Бекаия, Л. Мачавариани, А. Сурмава,
Г. Бекаия

AGGRESSION, PAIN AND EMOTION

(EXPERIMENTAL STUDY ON RATS)

K. Khutishvili, Z. Sakvarelidze, M. Pruidze, T. Bekaia, L. Machavariani, A. Surmava,
G. Bekaia 141

INFLUENCE OF THE McCOLLOUGH EFFECT ON "THRESHOLDS" OF
CONSTANT PERCEPTION OF THE PIGMENT COLORS

D. Janelidze, M. Malania, A. Kezeli

მაკ-კოლაუზის ეფექტის გავლენა კონსტანტური შეგრძობის

კონსტანტური აღქმის "ზღვრებზე"

დ. ჯანელიძე, მ. მალანია, ა. კეზელი

ВЛИЯНИЕ ЭФФЕКТА МАК-КОЛЛАФ

НА "Пороги" КОНСТАНТНОГО ВОСПРИЯТИЯ ПИГМЕНТНЫХ ЦВЕТОВ

Д. Джanelidze, М. Малания, А. Кезели 147

თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის ავტორეგულაციის დინამიკური

მასხანათებლების შედარება მამე და არამამე ვირთაბვავაზე

მ. ჯანელიძე, ე. ხუციშვილი, ე. ბიბილური, ნ. საყვარელიძე, ნ. მითავარია

СРАВНЕНИЕ ДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК АУТОРЕГУЛЯЦИИ

КРОВОСНАБЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БЕРЕМЕННЫХ И

НЕБЕРЕМЕННЫХ КРЫС

М. Джanelidze, Е. Сухишвили, Е. Бибилури, Н. Сакварелидзе, Н. Митавария

COMPARISON OF DYNAMIC CHARACTERISTICS OF CEREBRAL BLOOD FLOW

AUTOREGULATION IN PREGNANT AND NONPREGNANT RATS

М. Janelidze, E. Sukhishvili, E. Bibiluri, N. Sakvarelidze, N. Mitagvaria 157

ინტერქცია ავტორთათვის

ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА НА ЭНДОТЕЛИЙ И ТОНУС АРТЕРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Е. Бибилури, Н. Сакварелидзе, М. Джанелидзе

Тбилисская медицинская Академия им. П. Шотадзе

Принята 18.09.2009

Полученные результаты свидетельствуют, что ангиогенный фактор макрофагального происхождения проявляет способность изменять местный кровоток, оказывая прямое действие на механизмы регуляции сократимости гладкой мускулатуры артерий. Однако это действие проявляется только в условиях одновременного регулирующего влияния моноаминов на сосудистую стенку. Эффект фактора находится в зависимости от целостности артериальной выстилки.

22.9.09

Эта зависимость подтверждается данными расчетов параметров ритмической активности, вызванной гистамином, и данными опытов, проведенных на фоне активации адренорецепторов норадреналином. Зависимость от эндотелия и сопряженность действия фактора с активацией аминергических рецепторов косвенно указывают на локализацию рецепторов в эндотелиальных клетках, в которых возможно и осуществляется взаимосвязь между действием фактора и аминергическими механизмами.

Ключевые слова: ангиогенный фактор, эндотелий, тонус артерий

Методами биотехнологии из макрофагов было выделено вещество, обладающее способностью некротизировать опухолевые клетки [5, 6]. При этом было установлено, что фактор некроза опухоли (ФНО) постоянно присутствует в крови, и поэтому предполагается, что этот секреторный продукт вырабатывается многими тканями как естественный механизм защиты организма от поражения опухолевыми клетками. По химической структуре ФНО представляет собой двойную полипептидную спираль с молекулярной массой 70000 [2].

Внимание привлекает тот факт, что на культуре тканей ФНО проявил себя как активатор роста эндотелиоцитов [4]. Выявленный эффект позволил предположить участие фактора как в структурной организации сосудистого русла, так и в механизмах регуляции базального тонуса. В связи с этим предположением мы решили проверить прямое вазоактивное действие ФНО в системе регуляции кровоснабжения головного мозга и выяснить зависимость от исходного состояния эндотелиоцитов.

336522606
36736700
303600733

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты проводили на половозрелых кроликах (массой 2-3 кг), находящихся под наркозом. Интенсивность местного кровотока в головном мозге определяли методом водородного клиренса с помощью электродов, вживленных в теменную зону коры больших полушарий. Одновременно с этим проводили регистрацию частоты сердечных сокращений и уровня системного артериального давления посредством катетера, введенного в бедренную артерию. В отдельных опытах осуществляли измерение диаметра пиальных артерий методом прижизненной фотосъемки через трепанационное отверстие с последующим количественным анализом данных. “Фактор некроза” вводили в организм с помощью катетера, введенного в общую сонную артерию. Непосредственное влияние фактора на тонус гладких мышц изучали на изолированных кольцевых сегментах сонной артерии в изометрическом режиме. Для изучения роли эндотелия эксперименты проводили как на изолированных интактных, так и дезэндотелизированных препаратах посредством механотронной измерительной системы. В опытах был использован нативный препарат ФНО Российского производства (Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина).

Для изготовления изолированных сосудистых препаратов использовали известный способ изготовления кольцевых сегментов [1, 3]. При использовании данного способа значительно не повреждается архитектоника и цельность сосудистого препарата, пространственная ориентация сосудистых гладких мышц. Структурная цельность препарата обычно контролируется под микроскопом.

Перед началом опыта кольцевой сегмент готовится под бинокулярным микроскопом. С помощью специального инструмента препарат помещают в маленькую ваночку проточной камеры, в которой препарат насаживают на металлические крючки. Один из крючков жестко прикреплен к штоку механотрона. В качестве питающего раствора использовали проточный раствор Кребса. Колебание рН раствора допустимо в пределах 7,35-7,45. Постоянство температуры раствора во время опыта поддерживается с помощью ультратермостата (на уровне $37 \pm 0,5 \text{ C}^\circ$), который перекачивал подогретую воду в водяные рубашки специальных колб и в единую, непрерывную проточную систему термостатированной камеры.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате экспериментов было установлено, что в ответ на внутрикаротидное введение ФНО в организм кролика (в дозе 6 мкг/кг) развивалось статистически достоверное снижение интенсивности местного мозгового кровотока в среднем на 45,6% ($n=6$, $p<0,05$). Во время развития эффекта изменения частоты сердечных сокращений и системного артериального давления не происходило. Методом прижизненной фотосъемки с последующим измерением диаметра пиальных артерий (исходный диаметр от 20 до 140 мкм) в ответ на введение ФНО выявлено значительное сужение просвета пиальных артерий в среднем на 39,6% ($p<0,05$). На рис. 1 представлена картина сосудистой сети коры головного мозга кролика до введения (А) и после введения (В) ангиогенного фактора.

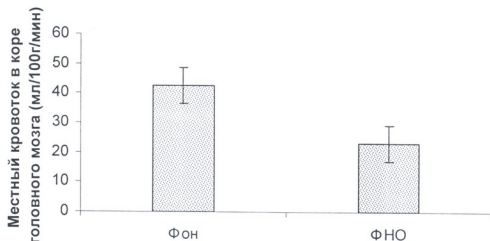


Рис. 1. Изменение уровня местного кровотока в коре головного мозга кролика в результате введения фактора некроза опухоли (ФНО)

Учитывая, что доза препарата, вводимая в организм, обеспечивала разведение его в крови до концентраций, ненамного превышающих концентрационный фон эндогенно вырабатываемого фактора, а также то, что сосудистые эффекты развивались без изменений со стороны центральной гемодинамики, мы высказываем мнение о возможном участии ангиогенного фактора в механизме регуляции мозгового кровотока.



Рис. 2. Изменение диаметра пиальных артерий под влиянием фактора некроза опухоли: А – до введения и В – после введения ФНО.

Касательно результатов влияния ФНО на изолированные мозговые сосуды можно сказать следующее:

В стандартной среде Кребса, т.е. без добавления в нее каких-либо биологически активных веществ, тонус гладких мышц в ответ на введение фактора ($3,6 \times 10^{-8}$ моль) не изменялся.

В интактных сосудах ангиогенный фактор увеличивал амплитуду ритмических сокращений, вызванных гистамином (10^{-6} моль), в среднем на 34%. В деэндотелизированных сосудистых препаратах эффект потенциации ритмических сокращений. Данные сравнительной характеристики влияния фактора на сократительную активность интактных и деэндотелизированных сосудистых препаратов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние фактора некроза опухоли на сократительную активность интактных и деэндотелизированных сосудистых препаратов

Показатель	Эндотелий сохранен		Эндотелий удален	
	контроль	ФНО	контроль	ФНО
Амплитуда ритмических сокращений (Мн)	3,59 ± 1,3	5,45 ± 1,39	0,80 ± 0,47	0,93 ± 0,53
Гистаминовая реакция (Мн)	3,68 ± 0,72	6,62 ± 0,96	3,97 ± 0,65	6,86 ± 1,32

Ангиогенный фактор в интактных и деэндотелизированных сосудах потенцировал сократительные контрактурные реакции, вызванные гистамином (10^{-6}), в среднем на 44% ($n = 5$, $p < 0,05$). Однако, достоверной разницы эффектов усиления реакций между интактными и деэндотелизированными препаратами не было (см. табл. 1).

В условиях предварительной активации интактной сосудистой стенки норадреналином (10^{-6} моль) фактор ангиогенеза вызывал двухфазную реакцию изменения тонуса: начальное расслабление с последующим повышением тонуса. При этом, в деэндотелизированных сосудах начальное расслабление не возникало, а типичным ответом при действии ФНО было развитие стойкого сокращения ($n = 8$). Предварительное действие ацетилхолина на фоне норадреналиновой контрактуры вызывает значительное изменение тонуса, а в деэндотелизированных сосудах эта реакция отсутствует.

Представленные результаты свидетельствуют, что ангиогенный фактор макрофагального происхождения проявляет способность изменять местный кровоток, оказывая прямое действие на механизмы регуляции сократимости гладкой мускулатуры артерий. Однако это действие проявляется только в условиях одновременного регулирующего влияния на сосудистую стенку моноаминов. Обращает на себя внимание зависимость эффектов от целостности артериальной выстилки.

Эта зависимость подтверждается данными расчетов параметров ритмической активности, вызванной гистамином, и данными опытов, проведенных на фоне активации адренорецепторов норадреналином. Зависимость от эндотелия и сопряженность действия фактора с активацией аминергических рецепторов косвенно указывают на локализацию рецепторов в эндотелиальных клетках, в которых возможно и осуществляется взаимосвязь между действием фактора и аминергическими механизмами.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ведерников Ю., Игнатенко А.* Бюлл. эксперимен. биол. и медицины, 1981, 91, 1, 14-15.
2. *Лобашевский А.Л., Кочемасова З.Н.* Успехи современной биологии, 1988, 105, 3, 217-232.
3. *Орлов Р.С., Айвар Ю.Н.* Физиол. ж. СССР, 1979, 65, 7, 1040-1045.
4. *Frater-Schrieder M., Risan W., Halmano R.* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1987, 84, 15, 5277-5281.
5. *Pennics D., Nedwip Y., Hayflick J.* Nature, 1985, 312, 724-729.
6. *Suyama K., Goldstein I., Green S.* Experimental Cell Biology, 1985, 53, 2, 85-92.

**ანგიოგენეზის მარაგულირებელი ფაქტორების გავლენა
თავის ტვინის არტერიების ენდოთელიუმზე და ტონუსზე**

ე. ბიბილური, ნ. სავყარელიძე, მ. ჯანელიძე

თბილისის პ. შოთაძის სახ. სამედიცინო აკადემია

რეზიუმე

მიღებული შედეგები მოწმობს, რომ მაკროფაგული წარმოშობის ანგიოგენური ფაქტორი ავლენს ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილების უნარს და უშუალოდ მოქმედებს არტერიების გლუვი კუნთების შეკუმშვის რეგულაციის მექანიზმებზე. ამასთან, ეს მოქმედება ვლინდება სისხლძარღვთა კედელზე მონოამინების მხოლოდ თანდართული მარეგულირებელი მოქმედებისას. ფაქტორის მოქმედების ეფექტურობა დამოკიდებულია ენდოთელიური ფენის მთლიანობაზე, რასაც ადასტურებს მისტამინით გამოწვეული რიტმული აქტიურობის პარამეტრების ანალიზი და ადრენორეცეპტორების ნორადრენალინით აქტივაციის ფონზე ჩატარებული ცდები. ენდოთელიუმზე დამოკიდებულება და ამინერგული რეცეპტორების აქტივაციასთან შეუღლებული მოქმედება არაპირდაპირ მიუთითებს ენდოთელიურ უჯრედებში რეცეპტორების ლოკალიზაციაზე, სადაც, შესაძლოა, ხორციელდება ფაქტორის მოქმედებისა და ამინერგული მექანიზმების ურთიერთკავშირი.

**EFFECT OF ANGIOGENESIS REGULATORS
ON CEREBRAL ARTERIES' TONE AND ENDOTHELIUM**

E. Bibiluri, N. Sakvarelidze, M. Janelidze

P. Shotadze Tbilisi Medical Academy

SUMMARY

The obtained results testify that the macrophage origin angiogenic factor manifests' the ability to change the local blood flow and direct action on mechanisms of arterial smooth muscles contractility. But this action takes place just in coexistence of monoamines' regulatory action on vessels wall.

6

The effect of factors depends on integrity of endothelial layer. This dependence has been confirmed by evaluation of parameters of histamine-induced rhythmical activity and results of experiments carried out on the background of activation of adrenergic receptors by means of noradrenalin.

Above mentioned indirectly indicates possible localization of receptors in endothelial cells.

EFFECT OF SURGICAL AND CONSERVATIVE TREATMENT IN PATIENTS WITH CONDUCTIVE AND SENSORINEURAL TYPE OF HEARING IMPAIRMENT

G. Buadze, S. Khechinashvili, M. Beridze, I. Khundadze

University Clinic of Tbilisi State Medical University

Accepted 10.11.2009

Study aimed at estimation of surgical and conservative treatment of hearing loss in patients with chronic nasal and nasopharyngeal pathology.

One hundred and six patients aged 6 to 75 years, 63 male and 43 female have been investigated. Patients were grouped as adenoid vegetations, allergic and vasomotor rhinitis, nasal polyps, deviation of nasal septum, chronic hypertrophic rhinitis. The control group consisted of 30 healthy volunteers. Audiometric and tympanometric investigations were performed for ascertaining the type of hearing loss. The hearing function was compared in clinical and control groups before and after appropriate treatment. The obtained results were statistically processed by computer software SPSS-11.0

Hearing loss has been established in 87 (82%) of the investigated patients. According to audiometric investigations 75 patients were found to have the conductive hearing loss and 12 patients revealed the mixed type of hearing loss. After appropriate surgical and conservative treatment, the conductive hearing impairment was significantly improved in patients of all the clinical groups ($p < 0.05$). Patients with mixed type of deafness were found to have the amelioration of hearing function without statistical significance ($p < 0.5$).

Surgical and conservative treatment of chronic nasal and nasopharyngeal pathology ameliorates the conductive hearing loss and has no effect on mixed type of deafness.

Key words: Conductive, sensorineural, hearing loss, audiometric, tympanometric

Impairment of hearing function is considered to be the widespread pathology all over the world. As it is estimated, only in USA at least 28 million persons suffer from the extensional hearing problems. More than one third of persons over the age of 75 were handicapped to some extent of hearing loss [1]. Deafness is of three general types: conductive, due to defect of mechanisms by which the sound is transformed to the cochlea, sensorineural, due to diseases of cochlea and of the cochlear division of eighth cranial nerve, and central, due to lesions of cochlear nuclei and their connections to the primary auditory receptive areas in the temporal lobes. Chronic pathology of nose and nasopharynx (hyperplasia, severe inflammatory diseases and tumors) often causes the

obstruction of Eustachian tube that can result in conductive hearing loss [2]. Though, in such patients the mixed type of hearing loss (conductive and sensorineural) is often revealed.

The purpose of the present study was to estimate the effect of surgical and conservative treatment on conductive and mixed type of hearing loss in patients with chronic nasal and nasopharyngeal pathology.

Patients and Methods: Study was conducted at ENT department of S. Khechinashvii University Clinic in 1999-2007 years. One hundred and six patients aged 6 to 75 years, 63 male and 43 female have been investigated. Patients were grouped according to the type of pathology: 30 patients with large adenoids (1st group), 22 patients with allergic and vasomotor rhinitis (2nd group), 16 patients with nasal polyps (3rd group), and 20 patients with deviation of nasal septum (4th group), 18 patients with chronic hypertrophic rhinitis. The control group consisted of 30 healthy volunteers.

Type of hearing loss and hearing function was researched by Tonal audiometric investigation in clinical and control groups. Character of pathology in the middle year was ascertained by means of Tympanometer (emphasizing the Tympanometric graphs indicating to the exudation and adhesive processes in the middle year). Audiometric and tympanometric investigations were performed for two times, before and after treatment. The hearing function was compared in clinical and control groups before and after surgical and conservative treatment.

The patients who were found to have the mixed type of hearing impairment (sensorineural and conductive), were investigated by a neurologist for ascertaining the character of sensorineural deafness.

Surgical and conservative treatment was applied due to the type of pathology. Surgical treatment comprised adenotomy, polypotomy, conchotomy, ultrasound disintegration of nasal conch and septoplastics. Conservative methods include the local and general antiallergic treatment, phonophoresis with corticosteroids, and polycerization of ears.

The obtained results were statistically processed by computer software SPSS v.11.0. The mean values were calculated by Students t-paired test. One way ANOVA analysis was applied to compare the means.

RESULTS

Hearing loss has been established in 87 (82%) of the investigated patients. 75 of these patients were found to have the conductive hearing loss according to audiometer investigations. Audiogram showed the perception decrease of low-pitched sounds with prevalence of bone conduction resulting in falling of air line below the bone line, creating an air-bone gap. 12 patients revealed the mixed type of hearing impairment, when the air conduction was decreased for low and high-pitched sounds with prevalence of bone conduction in range of high hearing frequencies.

18 patients (60%) of 1st clinical group were diagnosed to have the conductive hearing loss. Three patients (10%) were found to have the mixed type of hearing loss. The chronic noise trauma was suspected for sensorineural type of hearing loss in two patients and one more patient had the history of sudden, fluctuating, unilateral hearing loss with episodic vertigo presumably due to Meniere's disease. 16 patients (75%) of 2nd clinical group

revealed the conductive hearing loss and 2 patients (10%) were established to have the mixed type of hearing loss. Sensorineural cause was found in one patient, who had the anamnesis of excessive use of antibiotics. In the other case, the presence of mumps parotitis in childhood was revealed. In 3rd clinical group 12 patients (75%) were diagnosed to have the conductive hearing loss and 1 patient – to have the mixed type of hearing loss due to presumed arterial spasm in the course of migraine. This patient complained the nausea and vomiting during migraine attacks. In 4th clinical group conductive hearing loss was established in 18 patients (90%). In 5th clinical group 11 patients (65%) had the conductive hearing loss. Mixed type of hearing loss was found in 6 patients (35%), when in one case, presence of viral meningitis in anamnesis, and in other 5 cases the neurodegeneration (presbycusis) was considered as the cause of sensorineural hearing impairment. Two patients from this group additionally were diagnosed to have the adhesive otitis media. Indices of hearing function are given in the table 1.

After appropriate surgical and conservative treatment, the conductive hearing impairment was significantly improved in patients of all clinical groups ($p < 0.05$). Patients with mixed type of deafness found to have the amelioration of hearing function without statistical significance ($p < 0.5$) (Table 1).

Table 1

Comparison of hearing indexes (decibels) in conductive and mixed type of hearing impairment in clinical groups and control before and after treatment

Type of pathology	Number of persons	Before treatment	After treatment
Conductive hearing impairment	75	48.6 ± 11.2	32.7 ± 9.1*
Mixed hearing impairment	12	55.5 ± 9.7	49.6 ± 8.8
Control	30	28.1 ± 7.2	

Data express means (SD), * $p < 0.05$

DISCUSSION

Pathology of nose and nasopharynx (adenoids, nasal polyps, allergic and vasomotor rhinitis, and chronic hypertrophic rhinitis) often result in hearing disturbances due to mechanisms by which sound is transformed to the cochlea. Obstruction of Eustachian tube – is the main cause of conductive type of deafness. In norm the Eustachian tube is opening during the swallowing that is regulated to some extent by salivation glands. In cases when Eustachian tube is obstructed by mechanic processes (adenoid vegetations, nasal polyps, tumor in pharynx) or by inflammation and adjusted edema (allergic and vasomotor rhinitis, chronic hypertrophy rhinitis) atmospheric pressure in tympanic cave decreases, secretarial receptors of tympanic chord become exacerbated, and salivation increases [3]. In physiologic conditions, Eustachian tube opens, atmospheric air enters in it and equilibrium of inner and outer atmospheric pressure is restored. Due to obstruction of Eustachian tube the atmospheric air can not enter in middle ear and negative pressure develops, tympanic membrane moves inward, the mucosal vessels dilate and result in

“hyperemia ex vacuo” and transsudation in tympanic cave. The resistance to sound conduction increases and so called “acoustic impedance” develops. After appropriate surgical and conservative treatment the mechanical and inflammatory obstruction of Eustachian tube is abolished and normal air conduction and atmospheric pressure equilibrium are restored, which results in diminishing the transudation, decreasing the acoustic resistance to sound, and improvement of hearing [4].

Sensorineural deafness develops due to diseases of cochlea or the cochlear division of eighth cranial nerve. It can have many causes, like intense, sustained noise, usage of certain antibiotics (aminoglycosides, vancomycin) and variety of ototoxic drugs as well that can damage the cochlear hair cells. In aged people sensorineural type of deafness (presbycusis) often develops probably due to neuronal degeneration with progressive loss of spiral ganglion neurons [5]. Cochlea can be damaged by infectious agents such as rubella, mumps, purulent meningitis caused by pneumococcus and haemophilus. Progressive sensorineural type of hearing loss was described as the later manifestation of congenital syphilis. Infection of meninges could spread along the cochlear aqueduct, the structure that connects the CSF space with perilymph of cochlea that can also result in sensorineural deafness [6]. In most instances episodic deafness in one year without vertigo proves to be the Meniere disease [7]. The auditory nerve may be involved by tumors of cerebellopontine angle, or by lymphomatous, mycotic, carcinomatous, tuberculous chronic meningitis [8]. The sudden onset of bilateral sensorineural hearing loss was reported to follow the cardiopulmonary bypass surgery that was ascribed to microembolization [9]. It is also proposed that spreading of inflammation from Eustachian tube to inner ear can damage the peripheral receptor apparatus of eighth nerve and cause the pathologies such as cochleitis and cochleoneuritis. Besides of hearing impairment, such pathologies are characterized by the presence of various sounds in ears. Perception of high-pitched sounds is violated in such case that is proved by audiometric investigations [10]. In the present research the patients, who were found to have the mixed type of hearing loss revealed the improvement of hearing function without statistical significance. This improvement probably had the subjective character and was conditioned by amelioration of conductive hearing due to treatment. Among these patients were the three cases with adhesive otitis, who did not reveal even the subjective improvement. The patients with conductive deafness after surgical and appropriate conservative treatment showed the significant improvement of hearing function or the absolute restoration of hearing.

REFERENCES

1. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Bulletin (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery). 2000, 19, 2-50.
2. *Blakely B.W.* Laryngoscope, 2000, 110 (2 pt 1), 236-40.
3. *Bluestone C.D., Klein J.O.* Otitis media, atelectasis, and eustachian tube dysfunction. In: Bluestone C.D., Stool S.E., Scheetz M.D., eds. *Pediatric otolaryngology.*, 2d ed. Philadelphia: Saunders, 1990, 320-486.
4. *Hughes G.B., Freedman M.A., Haberkamp T.J., Guay M.E.* Otolaryngol. Clin. North Am., 1996, 29, 393-405.
5. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*, 2000, 106, 798-817.

6. *Moffat D.A., Baguley D.M., von Blumenthal H., Irving R.M., Hardy D.G. J. Laryngol. Otol., 1994, 108, 116-119.*
7. *Mutot D.E. Ann. Otol., 1997, 86, 463.*
8. *Nadol J.B. N. Eng. J. Med., 1993, 329, 1092.*
9. *Tetterman B.L., Huxford W.M., Sanders J.E. Layngoscope, 1996, 106, 1347.*
10. *Wilson W.R., Byl F.M., Laird N. Arch. Otolaryngol., 1980, 106, 772-776.*

ქირურგიული და კონსერვატიული მკურნალობის შედეგად კონდუქტიური და ნიროსენსორული ტიპის სმენაწარმოებაზე

ვ. ბუაძე, ს. ხენინაშვილი, მ. პერიძე, ა. ხუნდაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის კლინიკა

რეზიუმე

კვლევა მიზნად ისახავდა ქირურგიული და კონსერვატიული მკურნალობის ეფექტურობის შესწავლას სმენაწარმოებაზე ცხვირისა და ცხვირ-ნახის ქრონიკული პათოლოგიის დროს.

გამოკვლევულ იქნა 106 პაციენტი 6-დან 75 წლამდე, 63 მამაკაცი და 43 ქალი. პაციენტები დაჯგუფდნენ, როგორც აღენოიდური ვუბექაციები, აღერგიული და ვაზომოტორული რინიტი, ცხვირის პოლიპოზი, ცხვირის ძვიდის გამრუდება, ქრონიკული ჰიპერტროფული რინიტი. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 30 ჯანმრთელმა პირმა. სმენაწარმოების ტიპის დასადგენად გამოყენებულ იქნა ტონალური, ზღურბლოვანი აუდიომეტრია და ტიმპანომეტრია. სმენის ფუნქცია შედარებულ იქნა კლინიკურ ჯგუფებსა და კონტროლში მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ.

შედეგების გადამუშავება ხდებოდა სტატისტიკური პაკეტით SPSS v.11.0.

სმენა დაქვეითებული აღმოჩნდა 87 (82%) პაციენტს. კონდუქტიური სმენაწარმოება დაუდგინდა 75 პაციენტს და შერეული ხასიათის სმენაწარმოება – 12 პაციენტს. შესატყვისი ქირურგიული და კონსერვატიული მკურნალობის შედეგად, სმენის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება აღენიშნათ პაციენტებს კონდუქტიური სმენაწარმოებით ($p < 0,05$). შერეული ხასიათის სმენაწარმოებისას მკურნალობის შედეგად სმენის გაუმჯობესება სუბექტურ ხასიათს ატარებდა და სტატისტიკური სარწმუნობა არ გააჩნდა ($p < 0,5$).

ცხვირისა და ცხვირ-ნახის ქრონიკული პათოლოგიის მკურნალობა აუმჯობესებს კონდუქტიურ სმენაწარმოებას და მნიშვნელოვნ ზეგავლენას არ ახდენს შერეულ სმენაწარმოებაზე.

ЭФФЕКТ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КОНДУКТИВНЫМ И НЕЙРОСЕНСОРНЫМ ТИПАМИ НАРУШЕНИЯ СЛУХА

Г. Бუадзе, С. Хечинашвили, М. Беридзе, И. Хундадзе

Университетская клиника Тбилисского Государственного медицинского университета

РЕЗЮМЕ

Целью данного исследования являлось изучение влияния хирургического и консервативного лечения на функцию слуха у пациентов с хронической патологией носа и носоглотки.

Исследовали сто шесть пациентов в возрасте от 6 до 75 лет, 63 мужчин и 43 женщины. Пациентов разделили на следующие клинические группы: аденоидные вегетации, аллергический и вазомоторный ринит, полипоз носа, искривление носовой перегородки, хронический гипертрофический ринит. Контроль составили 30 здоровых волонтеров. Для установления характера патологии слуха проводили аудиометрическое и тимпанометрическое исследования. Функцию слуха сравнивали в клинических группах и в контрольной группе до и после соответствующего лечения. Результаты исследования статистически обрабатывали с помощью компьютерной программы SPSS v.11.0.

Нарушение функции слуха обнаружено у 87 (82%) пациентов.

Аудиометрическое исследование установило кондуктивную тугоухость у 75 пациентов и смешанную тугоухость – у 12 пациентов. После соответствующего хирургического и консервативного лечения отмечалось значительное улучшение слуха у пациентов с кондуктивной тугоухостью ($p < 0,05$). У пациентов со смешанной тугоухостью улучшение слуха носило субъективный характер и статистической значимости не имело ($p < 0,5$).

Хирургическое и консервативное лечение хронической патологии носа и носоглотки улучшает слух у пациентов с кондуктивной тугоухостью и существенно не влияет на тугоухость смешанного характера.

ფენოზინის ციტოპროტექტორული ეფექტის დადგენა IN VITRO JURKAT უჯრედების კულტურაში

*ნ. გოგებაშვილი, თ. ხანიკიძე, ლ. ჯაში, ლ. კიბაროძე,
ნ. ინწკერველი*

პ. შოთაძის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემია; სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტის ოქსიდაციური პროცესების ბიოფიზიკური ლაბორატორია

მიღებულია 17.09.2009

ნაშრომში წარმოდგენილია ფენოზინის ანტიოქსიდური ეფექტი *in vitro* Jurkat უჯრედების კულტურაზე. განსაზღვრულია ფენოზინთან ინკუბაციის შემდეგ Jurkat უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა MTT ტესტით სტანდარტული მეთოდის მიხედვით, Jurkat უჯრედების კულტურაში ოქსიდაციური სტრესის რედოქსპარამეტრები, სუპეროქსიდრადიკალები, ლიპოპეროქსიდრადიკალები, აზოტის ჟანგი ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის მეთოდით და ანტიოქსიდანტური ფერმენტის სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტიურობა სპექტროფოტომეტრული მეთოდით.

დადგენილია, რომ ფენოზინს ახასიათებს მკვეთრად გამოხატული ოქსიდანტური აქტიურობა, რაც ვლინდება ოქსიგენური და ნეიტროგენული სტრესით ინდუცირებული ჟანგბადის და ლიპოპოლისაქარიდების პიპერპროდუქციის შემცირებით და სუპეროქსიდდისმუტაზის აქტიურობის ნორმალიზაციით. ფენოზინისთვის დამახასიათებელია, აგრეთვე, პროლიფერაციის მასტიმულირებელი აქტიურობა, რაც უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის მომატებით ვლინდება.

საკვანძო სიტყვები: ფენოზინი, Jurkat უჯრედები, წყალბადის ზეჟანგი, ნატრიუმის ნიტროპრუსიდი, სუპეროქსიდრადიკალები, ლიპოპეროქსიდრადიკალები, აზოტის ჟანგი, სუპეროქსიდდისმუტაზა

ოქსიგენ-ნეიტროგენული სტრესი სხვადასხვა დაავადებების (ათეროსკლეროზის, კანცეროგენეზის, ნეიროდეგენერაციული დაავადებების, პარადონტოზის, ნაღვლ-კენჭოვანი დაავადების და სხვ.) აუცილებელი რისკ-ფაქტორია. ამ დაავადებების საერთო ძირითადი ნიშანია ოქსიდაციური პროცესების ინტენსიფიკაცია. ითვლება, რომ დაავადებების განვითარების ადრეულ ეტაპზე სხვადასხვა მიტოგენების ზემოქმედებით T-ლიმფოციტების აქტივაცია ჟანგბადისა და აზოტის რეაქციული ნაერთების

გაძლიერებულ წარმოქმნას, T-უჯრედების აპოპტოზის ინტენსიფიკაციას განაპირობებს. ოქსიდანტებით მდიდარ გარემოში აპოპტოზის პროდუქტების კლირენსის დაქვეითება ცოცხალი ორგანიზმის უჯრედული სტრუქტურების ციტოტოქსიკურ დაზიანებას განაპირობებს. ამასთან დაკავშირებით, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ისეთი პრეპარატების შექმნა/ძიება, რომლებსაც T-ლიმფოციტების ოქსიდაციური მეტაბოლიზმის და აპოპტოზის რეგულაციის უნარი გააჩნია.

Jurkat-ის ტიპის ადამიანის ლიმფობლასტოიდური T-უჯრედები ფართოდ დამკვიდრებულ მოდელს წარმოადგენს აპოპტოზური მექანიზმების შესასწავლად და აპოპტოზზე პრეპარატების მაინდუცირებელი ან დამორგუნველი ზემოქმედების საანალიზოდ.

ნაშრომის მიზანია Jurkat უჯრედების კულტურაზე ქართული წითელი ყურძნის კანის ექსტრაქტიდან შექმნილი პრეპარატის “ფენოვინი“-ს ციტოპროტექტორული აქტიურობის შესწავლა.

მასალა და მეთოდები

უჯრედული კულტურა

ადამიანის ლეიკემია-ტრანსფორმირებული მომწიფებული T-უჯრედები – Jurkat უჯრედები (DSMZ – Deutshe Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, გერმანია). უჯრედების ნიადაგია: RPMI 1640 (GIBSO), ინაქტივირებული ემპრიონული ხბოს შრავი (Sigma), L-გლუტამინი (4 mM), პენიცილინის (100 ერთ/მლ) და სტრეპტომიცინის (100 ერთ/მლ) სუსპენზია 37°C ტემპერატურაზე, ნოტიო 5% CO₂. ექსპერიმენტები ჩატარდა უჯრედების კონცენტრაციაზე 0,3-0,6×10⁶ უჯრედი 1 მლ არეში.

ოქსიდაციური სტრესის მოდელირება

ოქსიდაციური სტრესის მოდელირების მიზნით Jurkat უჯრედების საინკუბაციო სუსპენზიაში ემატება 30%-ნი წყალბადის ზეჟანგი (H₂O₂) (Sigma) დოზით 100 μM, ინკუბაცია მიმდინარეობს 24 საათის განმავლობაში [8]. საკონტროლო ჯგუფს შეადგენს ინტაქტური Jurkat უჯრედები.

ნიტროგენული მოდელირება

ნიტროგენული სტრესის მოდელირების მიზნით Jurkat უჯრედების საინკუბაციო სუსპენზიაში ემატება ნატრიუმის ნიტროპრუსიდი (Naniprus, Sopharma) დოზით 1 μM და მიმდინარეობს ინკუბაცია 24 საათის განმავლობაში. საკონტროლო ჯგუფს შეადგენენ ინტაქტური Jurkat უჯრედები [12].

ფენოვინის აქტიუობის დასადგენად ნიტროგენული და ოქსიგენური სტრესის ფონზე უჯრედულ სუსპენზიას ვუმატებდით პრეპარატ ფენოვინს დოზით 5,8 მკგ/მლ და ვახდენდით ინკუბაციას პრეპარატთან ერთად 24 საათის განმავლობაში.

ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტიურობის განსაზღვრა

Jurkat უჯრედების კულტურაში ს(ო)დ-ის აქტიურობის განსაზღვრის მიზნით ვაწარმოებთ უჯრედების წინასწარ დაშლას, რისთვისაც 30 წუთის

განმავლობაში ვამუშავებდით ულტრაბერით ყინულის ტემპერატურაზე [7].

სუპეროქსიდისმუტაზას (ს(ო)ლ) აქტივობის განსაზღვრა

Jurkat უჯრედების კულტურაში ს(ო)ლ-ის აქტიურობას ვსაზღვრავდით Fried-ის მეთოდით E.B. Макаренко-ს მოდიფიკაციით [2]. ფერმენტის აქტიურობა გამოიხატება ერთეულით/მგ ცილაზე. ცილის შემცველობას საზღვრავენ O.H. Lowry-ს მეთოდით [11].

ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსი (მპრ)

უჯრედული კულტურის მპრ სპექტრების რეგისტრაცია ტარდება რადიოსპექტრომეტრზე P3-1307, რომელიც ოპერირებს ზემაღალ სიხშირეზე 9,77 GHz მოდულაციური სიხშირით 50 kHz თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე (-196°C). თავისუფალი აზოტის ჟანგის განსაზღვრის მიზნით ვიყენებთ სპინ-ხაფანგს ნატრიუმის დიეთილდითიოკარბამატს (DETC, Sigma) (დოზით 10 მგ $0,6 \times 10^6$ უჯრედზე 0,5 მლ არეში) და Fe^{2+} -ციტრატს (0,5 მგ $FeSO_4 + 6H_2O + 2,5$ მგ ნატრიუმის ციტრატი 10 მგ $0,6 \times 10^6$ უჯრედზე 0,5 მლ არეში). $NO-Fe^{2+}-(DETC)_2$ კომპლექსების მპრ სპექტრებს ვსაზღვრავთ თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე 20 mW [1].

პეროქსიდრადიკალების (LOO \cdot) განსაზღვრის მიზნით ვიყენებთ სპინ-ხაფანგს α -ფენილ-tert-ბუტილინტრონ (PBN, Sigma), დოზით 50 mM $0,6 \times 10^6$ უჯრედზე 0,5 მლ არეში [14]. LOO \cdot -ს მპრ სპექტრებს ვსაზღვრავთ ოთახის ტემპერატურაზე მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე 20 mW.

ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების (სუპეროქსიდრადიკალების) განსაზღვრის მიზნით ვიყენებთ სპინ-ხაფანგს 5,5 დიმეთილ-I-პიროლინ-IV-ოქსიდი (DMPO, Sigma) დოზით 50 mM $0,6 \times 10^6$ უჯრედზე 0,5 მლ არეში [13]. სუპეროქსიდრადიკალების მპრ სპექტრებს ვსაზღვრავთ ოთახის ტემპერატურაზე მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე 20 mW.

უჯრედების პროლიფერაციული აქტიურობის შეფასების (სიცოცხლისუნარიანობის) MTT ტესტი [10]

უჯრედების სუსპენზიას (1×10^6 უჯრედი/მლ) საკვებ არეში (PRMI-1640 + 10% ხბოს ემბრიონული შრატის (Sigma) + 1% პენიცილინ/სტრეპტომიცინი) ვაინკუბირებთ ციტრამონთან ერთად (დოზით 5,8 მკგ/მლ – 1 ტაბლეტის დოზა) 24 საათის განმავლობაში 37°C-ზე 5%-ან CO_2 ატმოსფეროში. საინკუბაციო პერიოდის შემდეგ სუსპენზიას ვაცენტრიფუგირებთ 1500 გ-ზე 5 წუთის განმავლობაში, სუპერნატანტის გადაცვევის შემდეგ უჯრედებს ვამატებთ MTT-ს (3-(4,5-დიმეთილთიაზოლ-2)-2,5-დიფენილტეტრაზოლიუმ ბრომიდი) (Sigma) ხსნარს (30 მკლ სუსპენზიის 100 მკლ-ზე) (MTT იხსნება ბუფერში (140 mM NaCl, 5mM HEPES, pH 7,4) დოზით 2,5 მგ MTT 300 მკლ ბუფერზე) და ვაინკუბირებთ 4 საათის განმავლობაში 37°C-ზე 5% CO_2 -ის პირობებში. ინკუბაციის შემდეგ ფრთხილად ვიღებთ სუპერნატანტს; ნალექს ვუმატებთ გამხსნელს 100% დიმეთილსულფოქსიდს (DMSO) 100 მკლ-ის ოლენობით.

შთანთქმა იზომება სპექტროფოტომეტრზე ტალღის სიგრძეზე 570 ნმ. გამოსაკვლევი სუსპენზიისთვის ვსაზღვრავთ გაზომვის საშუალო მანუვრებულს, ვაკლებთ მხოლოდ ნიადაგის გაზომვის საშუალო მანუვრებულს. პროლიფერაციის კოეფიციენტს ვანგარიშობთ ფორმულით:

$$K = A_{ცდ}/A_{კონტროლი}$$

შედეგები და მათი განხილვა

ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტიურობა

ცხრილში 1 მოყვანილია მონაცემები Jurkat უჯრედებში კულტურაში ს(ო)ლ-ის აქტიურობის ცვლილებების შესახებ წყალბადის ჰეჟანგის (H₂O₂), ნატრიუმის ნიტროპრუსიდის (SNP) და ფენოვინის 24 (დოზით 5,8 მკგ/მლ) საათიანი ზემოქმედების დროს. მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ წყალბადის ჰეჟანგთან (H₂O₂) 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ Jurkat უჯრედებში ს(ო)ლ-ის აქტიურობა მცირდება და შეადგენს საკონტროლო მანუვრებლების 20,7%-ს. ფენოვინთან და წყალბადის ჰეჟანგთან ერთდროული 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ Jurkat უჯრედებში ს(ო)ლ-ის აქტიურობა იზრდება და შეადგენს საკონტროლო მანუვრებლების 85,3%-ს.

ცხრილი 1

Jurkat უჯრედების კულტურაში ს(ო)ლ-ის აქტიურობის ცვლილებები

ნიმუში	ს(ო)ლ
Jurkat cell (კონტროლი)	16,4 ± 2,0
Jurkat cell + H ₂ O ₂	3,4 ± 1,2*
Jurkat cell + H ₂ O ₂ + ფენოვინი	14,0 ± 1,8**
Jurkat cell + SNP	11,9 ± 1,0
Jurkat cell + SNP + ფენოვინი	15,0 ± 1,2**

* - სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები საკონტროლო დონესთან შედარებით (p < 0,001). ** - ფენოვინის სტატისტიკურად სარწმუნო ეფექტი (p < 0,001)

Jurkat უჯრედების ნატრიუმის ნიტროპრუსიდთან (SNP) 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ Jurkat უჯრედებში ს(ო)ლ-ის აქტიურობა მცირდება და შეადგენს საკონტროლო მანუვრებლების 72,6%-ს. ფენოვინთან და ნატრიუმის ნიტროპრუსიდთან (SNP) ერთდროული 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ ს(ო)ლ-ის აქტიურობა იზრდება და შეადგენს საკონტროლო მანუვრებლების 91,5%-ს. მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ფენოვინი ხასიათდება ანტიოქსიდანტური აქტიურობით.

ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსი (EPR)

ცხრილში 2 მოყვანილია მონაცემები Jurkat კულტურაში უჯრედების

თავისუფალი რადიკალების (O_2^- , LOO^\cdot , NO) შემცველობის ცვლილებების შესახებ წყალბადის ზეჟანგის (H_2O_2) და ფენოვინთან 24 საათიანი ზემოქმედების დროს.

ცხრილი 2

Jurkat უჯრედების კულტურაში თავისუფალი რადიკალების შემცველობის ცვლილებები (მმ/მგ)

ნიმუში	O_2^-	LOO^\cdot	NO	HbNO
Jurkat cell	$0.2 \pm 0,3$	$0.1 \pm 0,2$	$11.0 \pm 1,3$	-
Jurkat cell + H_2O_2	$7.2.0 \pm 0,9^*$	$7.0 \pm 1,0^*$	$13.0 \pm 1,5$	-
Jurkat cell + H_2O_2 + ფენოვინი	$4.5 \pm 0,2^{**}$	$2.2 \pm 0,6^{**}$	$10.5 \pm 1,2$	-
Jurkat cell + SNP	$4.7 \pm 1.5^*$	$6.0 \pm 1,5^*$	$17.0 \pm 1,3^*$	$25.0 \pm 1,3$
Jurkat cell + SNP + ფენოვინი	$1.5 \pm 0,2^{**}$	$2.9 \pm 0,4^{**}$	$13.0 \pm 1,4^{**}$	$15.0 \pm 1,3^{**}$

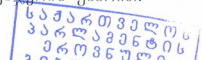
* -სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები საკონტროლო დონესთან შედარებით ($p < 0,001$). ** - ფენოვინის სტატისტიკურად სარწმუნო ეფექტი ($p < 0,001$)

26829

ცხრილიდან ჩანს, რომ წყალბადის ზეჟანგთან (H_2O_2) 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ Jurkat უჯრედების მარჯვენა სექტორში ჩნდება ინტენსიური სუპეროქსიდ- და ლიპოპეროქსიდრადიკალების ინტენსიური მარჯვენა სიგნალები; თავისუფალი NO-ს მარჯვენა სიგნალის ინტენსივობა 11,8%-ით იზრდება საკონტროლო მანუვრებლებთან შედარებით. Jurkat უჯრედების ფენოვინთან და წყალბადის ზეჟანგთან 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ სუპეროქსიდრადიკალების მარჯვენა სიგნალი 37%-ით, ლიპოპეროქსიდების მარჯვენა სიგნალის ინტენსივობა 68,6%-ით, თავისუფალი NO-ს მარჯვენა სიგნალის ინტენსივობა 19%-ით მცირდება მხოლოდ წყალბადის ზეჟანგისთვის დამახასიათებელ მანუვრებლებთან შედარებით.

Jurkat უჯრედების ნატრიუმის ნიტროპრუსიდთან 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ მარჯვენა სექტორში ვლინდება მაღალი ინტენსივობის სუპეროქსიდრადიკალების და ლიპოპეროქსიდების მარჯვენა სიგნალები, თავისუფალი NO-ს მარჯვენა სიგნალის ინტენსივობა 54,5%-ით იზრდება საკონტროლო მანუვრებლებთან შედარებით.

Jurkat უჯრედების ფენოვინთან და ნატრიუმის ნიტროპრუსიდთან 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ სუპეროქსიდრადიკალების მარჯვენა სიგნალის ინტენსივობა 3 ჯერ კლებულობს, ლიპოპეროქსიდების მარჯვენა სიგნალის ინტენსივობა 52%-ით კლებულობს, ხოლო თავისუფალი NO-ს მარჯვენა სიგნალის ინტენსივობა 24%-ით მცირდება NO-ს დონორთან ინკუბაციისთვის დამახასიათებელ მანუვრებლებთან შედარებით და შეადგენს საკონტროლო მანუვრებლების 118,1%-ს. მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ფენოვინი ხასიათდება თავისუფალი რადიკალების სკავენჯერის უნარით.



უჯრედების პროლიფერაციული აქტიურობის შეფასების (სიცოცხლისუნარიანობის) MTT ტესტი

Jurkat უჯრედების წყალბადის ზეჟანგთან (H_2O_2), ნატრიუმის ნიტროპრუსიდთან (SNP) და ფენოვინთან ინკუბაციის დროს უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა შემოწმებულ იქნა MTT ტესტის მიხედვით. როგორც ცხრილში 3 მოყვანილი შედეგებიდან გამომდინარეობს, Jurkat უჯრედების წყალბადის ზეჟანგთან და ნატრიუმის ნიტროპრუსიდთან 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა მნიშვნელოვნად მცირდება ($K = 0,1$; $K = 0,2$). Jurkat უჯრედების საინკუბაციო არეში ფენოვინის დამატებისას ამ უჯრედების სიცოცხლის უნარიანობა მნიშვნელოვნად არ იცვლება საკონტროლო მანქვენებლებთან შედარებით ($K = 0,81$).

ცხრილი 3

უჯრედების პროლიფერაციული აქტიურობის ცვლილებები

ნიმუში	MTT-ტესტი	K
ნიადაგი	$0,190 \pm 0,15$	
Jurkat cell	$0,460 \pm 0,19$	1,00
Jurkat cell + ფენოვინი	$0,410 \pm 0,14$	0,81
Jurkat cell + H_2O_2	$0,210 \pm 0,17$	0,10*
Jurkat cell + H_2O_2 + ფენოვინი	$0,480 \pm 0,14$	1,10**
Jurkat cell + SNP	$0,230 \pm 0,19$	0,20*
Jurkat cell + SNP + ფენოვინი	$0,350 \pm 0,14$	0,60**

* -სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები საკონტროლო დონესთან შედარებით ($p < 0,001$). ** -ფენოვინის სტატისტიკურად სარწმუნო ეფექტი ($p < 0,001$)

Jurkat უჯრედების წყალბადის ზეჟანგთან და ფენოვინთან ერთდროული 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა იზრდება საკონტროლო მანქვენებლების დონემდე ($K = 1,1$). Jurkat უჯრედების ნატრიუმის ნიტროპრუსიდთან და ფენოვინთან ერთდროული 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა იზრდება და შეადგენს საკონტროლო მანქვენებლების 60%-ს ($K = 0,6$).

მაშასადამე, როგორც ჩანს, ფენოვინი ხასიათდება ანტიტოქსიკური უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის მასტიმულირებელი აქტიურობით. ამასთან, NO-ს დონორის მიერ მიყენებული მიტოქონდრიული დათრგუნვა მეტად შეუქცევად ხასიათს ატარებს (წყალბადის ზეჟანგთან შედარებით), რაც ფენოვინის ზემოქმედების ფონზე უჯრედების დაქვეითებული სიცოცხლისუნარიანობით ვლინდება.

დასკვნა

ფენოვინი ხასიათდება მკვეთრად გამოხატული ანტიოქსიდანტური აქტიურობით, რაც ოქსიგენური და ნიტროგენული სტრესით ინდუცირებული ჟანგბადისა და ლიპოპეროქსიდების ჰიპერპროდუქციის შემცირებით და ს(ო)ლ-ის აქტიურობის ნორმალიზაციით ვლინდება.

ფენოვინი ხასიათდება პროლიფერაციის მასტიმულირებელი აქტიურობით, რაც უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის მომატებით ვლინდება.

ლიტერატურა

1. *Галаган М.Е., Киладзе А.Ф., Ванин А.Ф.* Биофизика, 1997, 3, 687-692.
2. *Макаренко Е.В.* Лабораторное дело, 1988, 11, 48-503.
3. *Clement M.V., Pervaiz S.* Redox. Rep., 2001, 6, 211-214.
4. *Crissman H.A., Steinkamp J.A.* J. Cell Biol., 1973, 59 (3), 766-767.
5. *Formigli L., Papucci L., Tani A., Schiavone N., Tempestini A., Orlandini G.E., Capaccioli S., Orlandini S.Z.* J. Cell Physiol., 2000, 182, 41-49.
6. *Hampton M.B., Orrenius S.* FEBS Lett., 1997, 414, 552-556.
7. *Hernandez-Saavedra D., McCord J.M.* Cancer Research, 2003, 159-163.
8. *Kim H., Kim Y.-N., Kim H., Kim C.-W.* doi:10.1038/sj.onc., 2004, 1208, 282.???
9. *Krishan A., Paika K., Frei E.* J. Cell Biol., 1975, 66 (3), 521-530.
10. *Liu W., Jiang A., Guo C.* Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 1997, 18 (11), 566-567.
11. *Lowry O.H., Nira J., Rosebroujh R.* J. Biol. Chem., 1951, 193, 265.
12. *Pae H.-O., Choi B.-M., Oh G.-S., Lee M.S., Ryu D.-G., Rhew H.-Y., Kim Y.-M., Chung H.-T.* Mol. Pharmacol., 2004, 122-128.
13. *Sweet M.J., Hume D.A.* J. Leukocyte Biol., 1996, 60, 8-26.
14. *Tabatabaie T., Kotake Y., Wallis G., Jacob J.M., Floyd R.A.* FEBS Lett., 1997, 28, 407 (2), 148-152.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДНОГО ЭФФЕКТА ФЕНОВИНА IN VITRO В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК JURKAT

Н. Гогебаивили, Т. Саникидзе, Л. Джаши, Л. Кипаридзе, Н. Инцирвели

Тбилисская медицинская Академия им. П. Шотадзе; Биофизическая лаборатория оксидационных процессов Института медицинской биотехнологии

РЕЗЮМЕ

В работе представлен антиоксидный эффект феновина в культуре клеток Jurkat. После инкубации с феновином определены: жизнеспособность клеток Jurkat МТТ тестом по стандартной методике, редокс-параметры оксидационного стресса, супероксидрадикалы, липопероксидрадикалы, окись азота – методом электронно-парамагнитного резонанса и активность антиоксидного фермента – супероксиддисмутазы спектрофотометрическим методом.

Установлено, что феновин характеризуется резко выраженной антиоксидантной активностью, что выражается в снижении гиперпродукции кислорода и липополисахаридов,

индуцированных окислительным и нитрогенным стрессом и нормализацией активности супероксиддисмутазы. Феновину свойственна также активация пролиферативной активности, о чем свидетельствует повышение уровня жизнеспособности клеток.

DETECTION OF ANTIOXIDANT EFFECT OF PHENOVIN ON CULTURE OF IN VITRO JURKAT CELLS

N. Gogebashvili, T. Sanikidze, L. Jashi, L. Kiparoidze, N. Intskirveli

P. Shotadze Tbilisi Medical Academy; Biophysical laboratory of oxidative processes at Institute of medical biotechnology

SUMMARY

The present article deals with antioxidant effect of phenovin on culture of in vitro Jurkat cells. Viability of Jurkat cells after incubation period with phenovin using MTT test according to standard methodology; redox-parameters of oxidative stress in culture of Jurkat cells, superoxide radicals, lipoperoxide radicals and nitric oxide (NO) by means of electronic paramagnetic resonance (EPR) method; and activity of antioxidant enzyme superoxiddismutase (SOD) – by means of spectrophotometry have been detected.

It was established that phenovin is characterized by well expressed antioxidant activity revealed by reduction of hyperproduction of oxygen and lipopolysaccharides induced by oxidative and nitrogenous stress and normalization of superoxiddismutase activity.

Along with antioxidant properties, phenovin is characterized by stimulating activity and supports processes of proliferation that have been revealed by increased viability of Jurkat cells.

ჰემოლიზური მოქმედების ტოქსინების ორმაგი ციტოპათოგენური ეფექტები IN VITRO

გ. გოგინაძე, **ჯ. ბენიაშვილი,** გ. ფირიაშვილი, თ. გოგინაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

მიღებულია 03.11.2009

სტატიაში განხილულია ჰემოლიზური მოქმედების ბიოტოქსინის ციტოპათოგენური ეფექტები in vitro. ორმაგი ციტოპათოგენური ეფექტები (ლიზის და ფუზოგენია) დამოკიდებული უნდა იყოს ამ ტოქსინების სხვადასხვა დოზებზე და მათ მიერ სომატური უჯრედების პლაზმურ მემბრანებში განვითარებული ფორების სიდიდეზე. დიდი ზომის ფორების შემთხვევაში ადგილი უნდა ჰქონდეს შეუქცევად ცვლილებებს და ლიზისს, ხოლო შედარებით უფრო მცირე ფორების შემთხვევაში – ფუზოგენურ პროცესებს. დადგენილია, რომ ვიურზას (Vipera lebetina) ჰემოლიზური მოქმედების ტოქსინს განსაზღვრული დოზების და ექსპოზიციის შემთხვევაში შეიძლება აღმოაჩნდეს ფუზოგენური თვისებებიც. კარიოგამული თეორიიდან გამომდინარე, სომატური უჯრედების ურთიერთშერწყმას შესაძლებელია თან ახლდეს სიმსივნური უჯრედის წარმოქმნა და სხვადასხვა ლოკალიზაციისა და პისტოგენეზის სიმსივნეების განვითარება.

საკვანძო სიტყვები: ტოქსინი, ვიურზა, ჰემოლიზი, ფუზოგენია, კარიოგამია

დადგენილია, რომ ზოგიერთ ტოქსინს, სხვადასხვა ინფექციურ ვირუსებს (მაგალითად, გრიპის, წითურის და ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსებს) ან კანცეროგენურ აგენტებს სომატურ უჯრედებში ძალუძთ როგორც ციტოლიზური (დესტრუქციული), ასევე ფუზოგენური პროცესების გამოწვევა [2, 4, 5].

ტოქსინების, ვირუსების და კანცეროგენური აგენტების მიერ სომატურ უჯრედებში განვითარებული ასეთი განსხვავებული ეფექტები შესაძლებელია დამოკიდებული იყოს პლაზმურ მემბრანებში წარმოქმნილი ფორების ზომებზე. დიდი ზომების ფორების შემთხვევაში, უჯრედში შესაძლებელია განვითარდეს შეუქცევადი ცვლილებები და ციტოლიზი. მაგალითად, ქიმიური კანცეროგენების მაღალი დოზები იწვევს გიგანტური პოლინუკლეარების (პოლიკარიოციტების) რაოდენობის გაზრდას, თუმცა, ამ დოზების შემდგომმა გაზრდამ შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედების

მასიური ღიზისი. კანცეროგენების დაბალი დოზების შემთხვევაში უფრო ხშირად ვლინდება მაღალი ონკოგენური პოტენციის მქონე დიკარიონები [3].

ცნობილია სხვადასხვა ბუნების ჰემოლიზური ანემიები. ამ მდგომარეობის ინდუცირება შესაძლებელია ზოგიერთი ეგზოგენური ჰემოლიზური ფაქტორით: სხვადასხვა ორგანული (გველის შხამით, სოკოების ტოქსინებით, ბაქტერიული წარმოშობის ტოქსინებით) და არაორგანული ჰემოლიზური ტოქსინებით (ფენილჰიდრაზინით, დარიშხანით, ტყვიით), სხვადასხვა წამლებით, რადიაციით, ზოგიერთი ინფექციური აგენტით და სხვ. გარდა ბიოტოქსინებისა და არაორგანული ტოქსინებისა, ზოგიერთ შემთხვევაში ჰემოლიზური ანემიის ინდუცირება შესაძლებელია თავისივე საკუთარი ქსოვილებისადმი მიმართული ანტიხსეულების მეშვეობით (აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემია). დადგენილია, რომ აუტოიმუნური ანემიებით შეპყრობილთა 45-47%-ს უვითარდება ლიმფოიდური და მაკროფაგური წარმოშობის ავთვისებიანი სიმსივნეები. კერძოდ, აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემიით შეპყრობილ ავადმყოფებს აღმოაჩნდათ ლიმფოლიმფომები, ავთვისებიანი ლიმფომები, მიელომური დაავადებები და სხვ. [1].

რადგანაც ლეიკოციტების პლაზმური მემბრანების რიგიდულობა ერთორციტებთან შედარებით, უფრო მაღალია, შესაძლებელია, რომ ქიმიური კანცეროგენებით, ზოგიერთი ტოქსინით, ინფექციური ვირუსებით, ანტიბიოტიკებით, ანტიხსეულებით და ა.შ. გამოწვეული ერთორციტების (ან ერთორიდიული რიგის არადიფერენცირებული უჯრედების) დესტრუქციასთან (ღიზისთან) ერთად, ლეიკოციტებში (ან სხვა ტიპის უჯრედებში) ადგილი ჰქონდეს პლაზმური მემბრანების დაზიანებას და მათში გარკვეული ზომის ფორების განვითარებას. ამან კი, პერფორირებული უბნების თანხვედნის შემთხვევაში, შესაძლოა, სომატურ უჯრედებში გამოიწვიოს შერწყმითი პროცესები და ჯერ პრეკანცეროზული, შემდეგ კი ჰემობარიტი სიმსივნური უჯრედის წარმოქმნა.

საინტერესო იქნებოდა დაგვედგინა ფუზოგენური ეფექტები ჰემოლიზური მოქმედების ტოქსინების, მაგალითად, გიურზას (*Vipera lebetina*) ტოქსინის შემთხვევაში *in vitro*. მითუმეტეს, რომ არსებობს ეჭვი (შეიძლება საფუძვლიანიც) გიურზას კბენასა და სხვადასხვა ლოკალიზაციისა და პისტოგენეზის კიბოს განვითარების შესახებ.

ამრიგად, ჩვენ მიერ ჩატარებული შრომის მიზანი მდგომარეობდა ჰემოლიზური ბიოტოქსინის (კერძოდ, გიურზას ტოქსინის) ციტოპათოგენური ეფექტების დადგენაში *in vitro*.

მასალა და მეთოდები

ტესტ-სისტემად გამოყენებულ იქნა ფრინველების (ქათმები, მტრედები) სისხლის უჯრედული ელემენტები, კერძოდ, ერთორციტები და ლეიკოციტები. აღნიშნული ტესტ-სისტემის გამოყენება ექსპერიმენტში განაპირობა როგორც ფრინველების ერთორციტებში ბირთვების არსებობამ (რაც მათი მიკროსკოპირების შემთხვევაში საგრძნობლად აადვილებს აღნიშნული სომატური უჯრედების შერწყმის ფაქტის გამოვლენას), ასევე

ენდომიტოზის პროცესის გამორიცხვამ (ფრინველების ერთროციტების ფუნქციურად არააქტიური ბირთვების გამო).

ფრინველების სისხლს ვიდებდით ბრაქიალური ვენიდან ანტიკოაგულანტუ. სისხლის ინკუბაციას ვაწარმოებდით ფიზიოლოგიურ ხსნარში. ამრიგად, შევქმენით ორიგინალური, მოკლევალიანი (24-საათიანი) ტესტ-კულტურა.

მასალას ვსწავლობდით სინათლის, ფაზურ-კონტრასტულ და ტრანს-მისიული ტიპის TESLA-BS-500 ელექტრონულ მიკროსკოპებში. სინათლის მიკროსკოპისთვის ვამზადებდით ე.წ. ნატიურ პრეპარატებს და ნაცხებს. ნატიური პრეპარატების შესწავლა ხდებოდა $\times 400$ გადიდების ქვეშ. ამისთვის ტესტ-ობიექტის 1 წვეთს ვათავსებდით სასაგნე მინაზე, ვაფარებდით მას საფარ მინას, ხოლო პრეპარატის ჰაერისგან საიზოლაციოდ მის კიდეებს ვფარავდით ვაზელინით ან პარაფინით. ნაცხებს სინათლის მიკროსკოპისათვის ვაფიქსირებდით მაი-გრიუნვალდის ხსნარში (3-5 წთ) და ვღებავდით გიმზას საღებავში (40 წთ). ფაზურ-კონტრასტული მიკროსკოპირებისთვის ვამზადებდით ე.წ. "ცოცხალ წვეთს". ელექტრონული მიკროსკოპისთვის სისხლის უჯრედებს ვაფიქსირებდით გლუტარალდეჰიდის და ოსმიუმის ოთხჟანგის 1%-იან ხსნარებში. მასალას ვყავალიბებდით ეპოქსიდურ ფისებში (ეპონსა და არალდიტში). ულტრაბიხელი ანალიზების ვიზუალურ შესწავლას ვაწარმოებდით 3000-5000-8000 ინსტრუმენტული გადიდების ქვეშ.

ფრინველების სისხლს ვუმატებდით გიურზას ჰემოლიზური მოქმედების შხამის სხვადასხვა კონცენტრაციებს (20 მკგ/მლ, 15 მკგ/მლ, 12 მკგ/მლ, 10 მკგ/მლ, 5 მკგ/მლ). ტოქსინთან 0,5-, 1-, 2-, 4-, 8-, 12- და 20-საათიანი ექსპოზიციის შემდეგ, სისხლის ფორმიან ელემენტებს ვრეცხავდით ფიზიოლოგიურ ხსნარში და ვსწავლობდით სხვადასხვა ტიპის მიკროსკოპებში.

შერწყმითი პროცესის სიხშირეს, მის ინტენსივობას, ანუ ე.წ. ფუზოგენობის ინდექსს (IF) ვადგენდით ნაცხებში 100 უჯრედის ანალიზის საფუძველზე.

საკონტროლოდ ვიყენებდით ფრინველების სისხლს, რომელსაც ვუმატებდით ფიზიოლოგიურ ხსნარს.

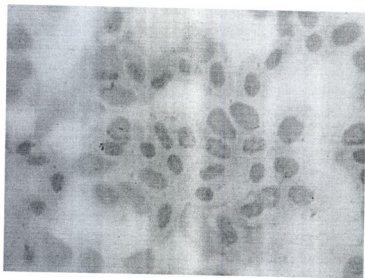
შედეგები და მათი ბანსილვა

გიურზას შხამის ჩვენთვის საინტერესო (ფუზოგენურ) კონცენტრაციას ვადგენდით ემპირულად. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, იმისთვის, რათა დაგვედგინა გიურზას შხამის ფუზოგენური თვისებები, ჯერ ვვიძებდით ამ შხამის ისეთ კონცენტრაციას (ლეტალურ, მაქსიმალურ დოზას), რომელიც უკვე 0,5-საათიანი ექსპოზიციის შემდეგ ერთროციტების დაახლოებით 100%-ში გამოიწვევდა ჰემოლიზს. შემდგომ ამისა, გიურზას შხამის კონცენტრაციას თანდათანობით ვამცირებდით და პარალელურად ვაკვირდებოდით ერთროიდულ და ლეიკოციტურ უჯრედებში განვითარებულ ციტოპათოგენურ ცვლილებებს. გამოირკვა, რომ 100%-იანი, მასიური

ჰემოლიზის გამომწვევი აღმონდა ჰემოლიზური მოქმედების ბიოტოქსინის დოზები - 20 მკგ/მლ-ზე და 15 მკგ/მლ-ზე, რომელნიც უჯრედებთან უკვე 0,5-საათიანი ექსპოზიციის შემდეგ იწვევდნენ შესაბამის (ანუ ჰემოლიზურ) ეფექტებს.

გიურზას შხამის შედარებით უფრო მცირე დოზა - 10 მკგ/მლ-ზე სისხლის ფორმირებასთან 2-საათიანი ექსპოზიციის შემდეგ, იწვევდა სუსტად გამოხატულ ფუზოგენურ ეფექტებს. შერწყმული უჯრედების (ანუ ორ- და ძალზე იშვიათად, 3-ბირთვიანი უჯრედების) რაოდენობა, გადათვლილი 100 ლიმფოციტზე (IF), ტოქსინის ზემოქმედებიდან 2 სთ-ის შემდეგ შეადგენდა 8-9-ს (IF = 8,5%).

ბიოტოქსინის იგივე დოზის (10 მკგ/მლ-ზე) 4-საათიანი ექსპოზიციის შემდეგ აღვილი ჰქონდა ფუზოგენური ეფექტების ინტენსიფიკაციას (სურ. 1). უფრო ხშირად ვლინდებოდა 3- (ტრიკარიონები) და 4-ბირთვიანი (ტეტრაკარიონები) სტრუქტურები. ამ დროს ფუზოგენური ინდექსი შეადგენდა 11-12-ს (IF = 11,5%). შემდგომ ამისა, ფუზოგენის პროცესის ინტენსიფიკაცია წვეს მიერ არ იქნა დაფიქსირებული. მეტიც, 12- და 20-საათიანი ექსპოზიციის შემთხვევაში, IF დაქვეითდა 5%-მდე.



სურ. 1. ბირთვიანი ერთროციტების ფუზოგენური ეფექტები. $\times 630$.

შერწყმული ორბირთვიანი უჯრედების ანუ დიკარიონების უმეტეს ნაწილს (დიკარიონებს) გააჩნდა ერთი და იგივე ტიპის ბირთვები, ანუ ისინი წარმოადგენდნენ ჰომოკარიონებს (სურ. 2). ამ უკანასკნელი ტიპის წარმონაქმნებში ბირთვებს სხვადასხვა ზომები და ფორმა ჰქონდათ (რაც გამორიცხავს ენდომიტოზის პროცესს), ხოლო მათი კარიოლემა ხშირად ინვაზირებული იყო. ტრანსმისიული ტიპის ელექტრონული მიკროსკოპის შედარებით მაღალი ინსტრუმენტული გადიდების მიუხედავად (15000 და ზევით), ბირთვებს შორის არ აღინიშნებოდა პლაზმური მემბრანის ან მისი რუდიმენტების არსებობა (სურ. 3), რაც ფუზოგენის პროცესის რეალურობას ადასტურებს. ზოგიერთ ბირთვში ვლინდებოდა ჰიპერტოფირებული ბირთვაკები, ხოლო ციტოპლაზმაში - მცირე ზომის, ელექტრონულად მკერივი გრანულები.



სურ. 2. ორბირთვიანი უჯრედები ბიოტოქსინის ზემოქმედებიდან 2 სთ-ის შემდეგ. ×5000.



სურ. 3. ტრიკარიონები ბიოტოქსინის ზემოქმედებიდან 4 სთ-ის შემდეგ. ×4500.

შერწყმული უჯრედების მცირე ნაწილს გაანნდა სხედასხვა ტიპის ბირთვები (ფრინველის ერითროციტის და ლეიკოციტის), ე.ი. ისინი წარმოდგენდნენ ჰეტეროკარიონებს.

გიურზას შხამის უფრო მცირე კონცენტრაციის (5 მკგ/მლ-ზე) გამოყენებისას, ფუზოგენურ ეფექტებს ადგილი არ ჰქონდა.

საკონტროლო ცდებში ჰომო- და ჰეტეროკარიონების წარმოქმნა არ აღინიშნებოდა არც ერთ შემთხვევაში. ამასთან, უჯრედებს შორის ყველა შემთხვევაში ვლინდებოდა უჯრედშორისი სივრცეები (სინათლის მიკროსკოპშიც კი). იშვიათად აღინიშნებოდა უჯრედების კონტაქტები შერწყმის გარეშე, რასაც ნათლად ადასტურებს ულტრასტრუქტურული ანალიზის შედეგები.

ამრიგად, ეგზოგენური და ენდოგენური გენეზის ჰემოლიზური ანემიების შემთხვევაში, ერითროციტების ჰემოლიზთან ერთად, შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს უფრო მაღალი რიგიდულობის პლასმური მემბრანების მქონე სხვა ტიპის სომატური უჯრედების შერწყმით პროცესებს. მაგალითად, ჰემოლიზური მოქმედების შხამის მქონე გველების (*Vipera lebetina*, *Vipera Russellii* და სხვ.) კბენის შემდეგ, ერითროციტების მასიური დესტრუქციის

(ჰემოლიზის) პარაფლუორად, სხვა უჯრედებში (მაგალითად, დიფერენცირების სხვადასხვა სტადიებში მყოფ ლეიკოციტებში ან სხვა ტიპის უჯრედებში) შესაძლებელია ადგილი ექნეს შერწყმით პროცესებს (ფუზოგენიას), სიმსივნური უჯრედების შესაძლო წარმოქმნით. დაახლოებით ასეთივე მოქმედება შეიძლება გააჩნდეს ზოგიერთი ბაქტერიის (სტრეპტოკოკების, ლურჯ-მწვანე ჩირქის ჩხირის), აგრეთვე სოკოების – *Aspergillus flavus*, *Penicillium islandicum*, *Aspergillus ochraceus* და სხვ.) ტოქსინებსაც. კერძოდ, დადგენილია, რომ *Aspergillus flavus*-ის ტოქსინი (აფლატოქსინი) მძიმე ტოქსიკურ მოქმედებასთან ერთად იწვევს ღვიძლის ავთვისებიანი სიმსივნეების (კერძოდ, ჰეპატოცელულური კარცინომების) განვითარებას ექსპერიმენტულ ცხოველებში.

ამრიგად, გიურზას ჰემოლიზური მოქმედების ტოქსინს განსაზღვრული დოზების შემთხვევაში აღმოაჩნდა ფუზოგენური თვისებებიც. კარიოგამული (ჰიბრიდიზაციული, “ორი სინკარიონის”) თეორიიდან გამომდინარე კი, სხვადასხვა ბუნების ჰემოლიზური ანემიების შემთხვევაში სომატური უჯრედების ურთიერთშერწყმას შესაძლებელია თან ახლდეს პირველი სიმსივნური უჯრედის წარმოქმნა და სხვადასხვა ლოკალიზაციისა და პისტოგენეზის სიმსივნეების განვითარება.

ლიტერატურა

1. *Bataille R., Klein B., Durie B.G.M., Sany J.* Clin. Exp. Rheumatol., 1989, 7, 3, 319-328.
2. *Gogichadze G., Dolidze T., Beniashvili D., Piriaishvili V.* Short-term bioassay for confirmation of carcinogenic properties in various chemical substances. I Conf. Int. Feder. of Soc. of Toxicol. Pathologists. “Current Methods for the Evaluation of Pathology in Toxicology”, 1992, 32. Nagoya, Japan.
3. *Gogichadze G.K., Misabishvili E.V., Gogichadze T.G.* Med. Hypotheses, 2006, 66, 1, 133-136.
4. *Huang R.T., Rott R., Klenk H.D.* Virology, 1981, 110, 243-247.
5. *Vaananen P., Kaarianen L.* J. General Virol., 1980, 46, 467-475.

ДВОЙНЫЕ ЦИТОПАТОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ ТОКСИНОВ IN VITRO

Г. Гогичадзе, Д. Бениашвили, В. Пириашвили, Т. Гогичадзе

Тбилисский государственный медицинский университет

РЕЗЮМЕ

Установлено, что некоторые токсины, различные инфекционные вирусы или канцерогенные агенты способны в соматических клетках индуцировать цитолитические и фузогенные процессы. Такие двойные цитопатогенные эффекты, возможно, зависят от различных доз и объема пор, возникающих в плазматических мембранах соматических клеток. Цель настоящей работы заключалась в выявлении цитопатогенных эффектов биотоксина

гемолитического действия – яда гюрзы (*Vipera lebetina*). Было установлено, что яд гюрзы, вместе с гемолитическими, обладает и фузогенными свойствами. Исходя из кариогамной теории канцерогенеза, слиянию соматических клеток в некоторых случаях может сопутствовать формирование опухолевой ткани.

DOUBLE CYTOPATHOGENIC EFFECTS OF HEMOLYTIC TOXINS *IN VITRO*

G. Gogichadze, D. Beniashvili, V. Piriashvili, T. Gogichadze

Tbilisi State Medical University

SUMMARY

It is established, that some toxins, different infectious viruses or some carcinogenic agents may induce both fusion processes and cytolytic (destructive) effects in somatic cells. Such different effects of these agents on somatic cells possibly depend on size of plasma membrane pores induced by them. As rigidity of leucocytes' membranes is higher, it is possible that during destruction and perishing of erythrocytes by some agents, in leucocytes damages of plasma membranes and pore of definite size (which may promote process of fusion of somatic cells) may be formed. Aim of this article is to study the cytopathogenic effects of hemolytic toxins, particularly, venom of *Vipera lebetina*. It is established that this venom together with hemolytic action possesses fusogenic ability too. Proceeding from karyogamic theory of carcinogenesis, fusion of somatic cells may be accompanied by formation of true tumor cell.

არბო- და რიბოვირუსები, რობოვრც მზოტიმური დაავადებების გამომწვევები

გ. გოგინაძე, ნ. დიდბარიძე, თ. დიდბარიძე,

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

მიღებულია 08.12.2009

არბო- და რიბოვირუსები მიეკუთვნება ვირუსების ეკოლოგიურ ჯგუფს, რომელიც ხასიათდება ამაგზნების გადაცემის კომპლექსური ციკლით, მწერების და მღრღნელების ჩათვლით.

სხვადასხვა ვირუსები იწვევს ინფექციურ დაავადებებს, რომლებიც უაღრესად აქტუალურია ამერიკის და აფრიკის ქვეყნებისთვის.

წლების განმავლობაში ასეთ დაავადებათა რიცხვი ფართოდ ვარირებს. არბო- და რიბოვირუსები კლასიფიცირებულია არენავირუსების, ბუნიავირუსების, ფილოვირუსების, ფლავივირუსების, რეოვირუსების და ტოგავირუსების ოჯახებში.

ყოველ კონტინენტს ახასიათებს ინფექციური აგენტის საკუთარი პატერნი. არბოვირუსულ ძირითად ინფექციებს, რომლებიც გავრცელებულია მთელ მსოფლიოში, მიეკუთვნება: ყვითელი ცხელება, ტკიპისმიერი ენცეფალიტი, ჰემორაგიული ცხელება, დენგეს ცხელება, იაპონური ენცეფალიტი, დასავლეთ ნილოსის ცხელება, კიასანური ტყის დაავადება, ცხენების დასავლეთის და აღმოსავლეთის ენცეფალიტები.

რიბოვირუსების ძირითად ინფექციებს მიეკუთვნება ჰანტავირუსული ინფექცია, ლასას ცხელება, სამხრეთამერიკული ჰემორაგიული ცხელებები.

ამერიკის შეერთებულ შტატებში განსაკუთრებით აქტუალურია ჰანტავირუსის პულმონარული სინდრომი, ტკიპისმიერი ენცეფალიტი, აგრეთვე მარბურგის და ებოლის ცხელების სინდრომი, რომელთა გავრცელების წყარო უცნობია, მაგრამ არის ეჭვი, რომ ასეთ როლს მღრღნელები და დამურები ასრულებენ.

საკვანძო სიტყვები: არბოვირუსები, რიბოვირუსები, ინფექციები, კლინიკური სინდრომები

არბოვირუსები (Arthropod-borne viruses) მიეკუთვნებიან ინფექციური აგენტების იმ ჯგუფს, რომელთა გადაცემა ერთი ხერხემლიანი მასპინძლიდან მეორეზე ხდება სისხლისმწოველი ფეხსახსრიანების (მწერების და ობობასნაირების) საშუალებით. ვირუსების გამრავლება მწერების ქსოვილებში მიმდინარეობს ყოველგვარი დაზიანების ან დაავადების გამოვლინების გარეშე. გადამტანი-ფეხსახსრიანი ინფიცირდება დაავადებული

ხერხემლიანის სისხლის წოვის პროცესში. ზოგიერთი არბოვირუსი ფეხსახსრიანებში ტრანსოვარიული გადაცემის მექანიზმის გამო შენარჩუნებულია ხანგრძლივი დროის მანძილზე [2, 7, 11].

არბოვირუსები გაბნეულები არიან ვირუსების სხვადასხვა ოჯახებში: ტოგავირუსები, ფლავივირუსები, ბუნიავირუსები, არენავირუსები და ა.შ. არბოვირუსული ინფექციები მიეკუთვნება ბუნებრივ-კეროვან დაავადებებს, ხოლო ბუნებრივ კერაში არსებულ ეპიდემიურ ჯაჭვში ადამიანიც ჩაერთვება ხოლმე. არბოვირუსები მცირე ზომისანი არიან, ყველა მათგანი რნმ-გენომიანია. არბოვირუსებით გამოწვეული ყველა დაავადება ტრანსმისიული ანთროპოზონოზია [1, 6] (ცხრილი 1).

ცხრილი 1

ზოგიერთი არბო- და რობოვირუსის ტაქსონომიური სტატუსი

ტაქსონომიური კლასიფიკაცია	მნიშვნელოვანი არბოვირუსები და რობოვირუსები (გადამტანები)	ვირუსის თვისებები
Arenaviridae გვარი – Arenavirus	ხუნინის, მანუპოს, გუანარიტოს, ღასას, ლიმფოციტური ქორიოშენინგიტის ვირუსები (მღრღნელები)	სფერული 50-300 ნმ დიამეტრის გენომი: ორმაგ-სეგმენტირებული, მინუს ერთაფიანი რნმ. ვირიონი შეიცავს ტრანსკრიპტაზას. ოთხი ძირითადი პოლიპეპტიდი. როული, გარსიანი ვირუსი. რეპლიკაცია: ციტოპლაზმაში. აწეობა: აერთიანებს რიბოსომების მსგავს ნაწილაკებს და პლაზმური მემბრანიდან დაკვირვებით გამოდის
Buniaviridae გვარი – Orthobunivirus	კალიფორნიული ენცეფალიტის გუამა, ღა-კროსი, მოსკიტური ცხელების (ფლავობოტომური, პაპატანის, 3-დღიანი ცხელებები, ზაფხულის გრიპი), ვირუსები (კოლოები)	სფერული, 80-120 ნმ დიამეტრის. გენომი: სამსეგმენტო მინუს ან პლუს-მინუს ძაფიანი რნმ. ვირიონი შეიცავს ტრანსკრიპტაზას. ოთხი ძირითადი პოლიპეპტიდი. როული გარსიანი ვირუსი. რეპლიკაცია: ციტოპლაზმაში. აწეობა: ენდოპლაზმური რეტიკულუმის გავლით
გვარი – Hantavirus	ჰანტანის ვირუსი (ჰანტავირუსული ფილტვის სინდრომი) (მღრღნელები)	
გვარი – Nairovirus	კონგო-ვირიმის პემორავიული ცხელების ვირუსი	
გვარი – Phlebovirus	პაპატანის ცხელების, რიფტვალის ცხელების ვირუსები. არბოვირუსები (კოლოები, ტკიპები)	

ცხრილი 1 (გაგრძელება)

ტაქსონომიური კლასიფიკაცია	მნიშვნელოვანი არბოვირუსები და რობოვირუსები (გადამტანები)	ვირუსის თვისებები
Filoviridae გვარი – Marburgvirus	მარბურგის ვირუსი	გრძელი ძაფების ფორმა, 80 ნმ სიგანე, სიგრძე მერყეობს (>10000 ნმ), უმრავლეს შემთხვევაში 1000 ნმ. მინუს ერთ-დაფიანი არასეგმენტირებული რნმ. შეიდი პოლიპეპტიდი. რთული გარსიანი ვირუსი.
გვარი – Ebolavirus	ეპოლას ვირუსი	რეპლიკაცია: ციტოპლაზმაში. აწეობა: უჯრედის პლაზმური მემბრანიდან დაკვირვით
Flaviviridae გვარი – Flavivirus	ყითელი ცხელების, იაპონური ენცეფალიტის, დენგეს ცხელების, ტაივის ენცეფალიტის, კიასანურის ტყის დაავადების, დასავლეთ ნილოსის ცხელების, სენტ-ლუისის ენცეფალიტის, ომსკის ჰემორაგიული ცხელების, მიური ვალის (ავსტრალიური) ენცეფალიტის ვირუსი (ტკიპები, კოლოები)	სფერული, 40-60 ნმ დიამეტრის. გენომი: პლუს ერთაფიანი რნმ, სამი ან ოთხი სტრუქტურული პოლიპეპტიდი. რეპლიკაცია: ციტოპლაზმაში. აწეობა: ენდოპლაზმური რეტისკულუმის გავლით. ყველა ვირუსი სეროლოგიურად მსგავსია
Reoviridae გვარი – Coltivirus	ტკიპისმიერი კოლორადოს ცხელების ვირუსი, არბოვირუსები (ტკიპები, კოლოები)	სფერული 60-80 ნმ დიამეტრის. გენომი 10-12 სეგმენტირებული სწორხაზოვანი ორდაფიანი რნმ, მარტივი უგარსო ვირუსი.
გვარი – Orbivirus	კემეროვოს და ორუნგოს ცხელების ვირუსი (ტკიპებით, ნესტის ჭიებით)	10-დან 12-მდე სტრუქტურული პოლიპეპტიდი. რეპლიკაცია და აწეობა: ციტოპლაზმაში.
Togaviridae გვარი – Alphavirus	ჩიკუნგუნია და ონიონგონიონგის, ცხენების აღმოსავლეთ, დასავლეთ და ვენესუელის ენცეფალიტის, სინდბისის, სემლიკის ტყის ცხელების ვირუსები (არბოვირუსები (კოლოები))	სფერული, 70 ნმ დიამეტრის, ნუკლეოკაფსიდს აქვს 42 კავსომერი გენომი: პლუს ერთ-დაფიანი რნმ. რთული გარსიანი ვირუსი. სამი ან ორი ძირითადი სტრუქტურული პოლიპეპტიდი. რეპლიკაცია: ციტოპლაზმაში აწეობა, დაკვირვება მასინძლის უჯრედის მემბრანიდან. ყველა ვირუსი სეროლოგიურად მსგავსია

არბოვირუსების მიერ გამოწვეული ეგზოტიკური ინფექციები (ბერძ. *exoticos* - უცხო) საბუნდუნოდ ჩვენში არ გვხვდება, თუმცა მათი ეტიოლოგიისა და პათოგენეზის ცოდნა აუცილებელია ექიმისთვის და თუ გნებავთ, ნებისმიერი განსწავლული პიროვნებისთვის. ეგზოტიკური ინფექციები არ გვხვდება ამა თუ იმ კონკრეტულ ქვეყანაში იმის გამო, რომ იქ არ გვხვდება ინფექციის წყაროები, გადაამტანი ფეხსახსრიანები, ან გავრცელების სხვა აუცილებელი პირობები, თუმცა ასეთი დაავადებები ამ ქვეყნებში (და მათ შორის საქართველოშიც) შეიძლება შეგვხვდეს გარედან შემოტანის შედეგად (ტრანზიტული ავადმყოფობა). საქართველოსთვის ეგზოტიკური ინფექციის ერთ-ერთი მაგალითია ყვითელი ცხელება (უმძიმესი დაავადება, რომელიც შავ ჭირთან და ქოლერასთან ერთად, შეტანილია კონვენციურ ანუ საკარანტინო ინფექციების რიცხვში), რომლის გამომწვევი ვირუსის გადაამტანი კოდოები - *Aedes aegypti*, *Aedes simpsoni*, *A. africanus* და *Haemagogus spegazzini* საქართველოში არ ბინადრობენ [1, 19].

გამოყოფილი ვირუსების შესწავლა უნდა მოხდეს შემდეგი გეგმის მიხედვით: 1. უნდა დამტკიცდეს მათი კუთვნილება ტრანსმისიული ვირუსების ჯგუფისადმი. ამ ჯგუფის ძირითადი ნიშნებია: ვირუსული ნაწილაკების მცირე ზომები (10-50 ნმ); ყველა ვირუსი რნმ-გენომიანი; მგრძობიარენი არიან ეთერისადმი; მათი მასპინძლებია სისხლისმწოველი ფეხსახსრიანები; 2. უნდა დადგინდეს ის ანტიგენური ჯგუფი, რომელსაც ეკუთვნის გამოყოფილი ვირუსი და დამტკიცდეს მისი ეტიოლოგიური დამოუკიდებლობა. 3. უნდა დადგინდეს გამოყოფილი ვირუსის ცირკულაცია კერაში ნეიტრალიზაციის რეაქციის საშუალებით [30, 32, 40].

მთელს მსოფლიოში გავრცელებული არბოვირუსული დაავადებების რიცხვში გვხვდება: ყვითელი ცხელება, დენგეს ცხელება, იაპონური ენცეფალიტი, ცხენების დასავლეთის და აღმოსავლეთის ენცეფალიტი, ტაივის (იგივე შორეულ აღმოსავლეთის) ვახავხულ-ვაფხულის ენცეფალიტი, დასავლეთ ნილოსის ცხელება და ა.შ.

ათასობით ცნობილი არბოვირუსიდან ადამიანის დაავადებების გამომწვევთა პათოგენეზში ძირითადი მნიშვნელობა 100-მდე მათგანს ენიჭება. აღსანიშნავია, რომ ინფიცირებული ადამიანები ვირუსის რესერვუარის და მისი გადაცემის ციკლში უმნიშვნელო როლს თამაშობენ, გამონაკლისია მხოლოდ ქალაქის ტიპის ყვითელი ცხელება და დენგეს ცხელება. ზოგიერთი მათგანის ბუნებრივი ციკლი მარტივია და მოიცავს მხოლოდ ხერხემლიანი მასპინძლის (ძუძუმწოვარი ან ფრინველი, მაგრამ არა ადამიანი) ინფიცირებას, რომელიც მისთვის სპეციფიკური გადაამტანს - კოლოს ან ტიკოპის მეშვეობით გადაეცემა (მაგ., ჯუნგლების ყვითელი ცხელება, კოლორადოს ტიკოპისმიერი ცხელება). კომპლექსური ბუნებრივი ციკლი ახასიათებს, მაგალითად, ცენტრალურ ევროპულ ორფაზიან მენინგოენცეფალიტს, რომელიც ვითარდება თხის ან ძროხის ნედლი (აუდუღარი) რძის მიღების შედეგად. საკუთრივ მსხვილფეხა პირუტყვის ინფიცირება ხდება ტიკიპით (*Yxodes ricinus*), რომლებსაც საძოვრებზე ბინადარი მღრღნელებიდან გამომწვევი აგენტი გადააქვს ტრანსმისიული გადაცემის მექანიზმით [1, 21].

არბოვირუსული ინფექციების გამომწვევთა სახელწოდება გამომდინა-

რობს დაავადების სპეციფიკიდან (დენგეს ცხელება, ყვითელი ცხელება) ან გეოგრაფიული არეალის დასახელებიდან, სადაც პირველად მოხდა ვირუსის იზოლირება (დასავლეთ ნილოსის ცხელების, სენტ-ლუისის ენცეფალიტის ვირუსი). არბოვირუსები აღმოჩენილია ყველა ზომიერი და ტროპიკული ჰავის ზონებში, მაგრამ ტროპიკულ ზონაში, სადაც დიდია ცხოველების და გადამტანი ფეხსახსრიანების რაოდენობა, მაინც შეიმჩნევა მათი პრევალირება.

არბოვირუსებით გამოწვეული ინფექციები იყოფა სამ კლინიკურ სინდრომად: (1) არადიფერენცირებული ტიპის ცხელებები მაკულოპაპულოზური გამონაყარით კანზე ან მის გარეშე, ართრალგიები, რომელთა პროგნოზი, ჩვეულებრივ, კეთილსაიმედოა; (2) ენცეფალიტები. საწყის პერიოდში კლინიკა წააგავს გრიპისმაგვარ სინდრომს, თუმცა შემდეგ ვითარდება ცენტრალური ნერვული სისტემის დაზიანება, რაც ხშირად ლეტალურად მთავრდება, ახასიათებს ასევე ნარჩენი მოვლენები (კუნთების ატროფია, სმენის და მხედველობის დაქვეითება); (3) ჰემორაგიული ცხელებები, რომლებიც ხშირად მიმდინარეობს მწვავედ და მთავრდება ლეტალური გამოსავლით. მძიმე ფორმებს თან სდევს ფართო სისხლჩაქცევები სხვადასხვა ორგანოებში, არტერიული ჰიპოტენზია და შოკური მდგომარეობა. ამასთანავე, თირკმლების დაზიანება ვლინდება მძიმე ფორმებში [45, 46].

აღსანიშნავია, რომ ზოგიერთი არბოვირუსული ინფექცია შეიძლება დაკავშირებული იყოს ერთზე მეტ სინდრომთან, მაგალითად, დენგეს ცხელება.

აღამიანის ორგანიზმში ვირუსების გამრავლების ინტენსიუობასა და სამიზნე-უჯრედების ლოკალიზაციაზე მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული კლინიკური სინდრომის ხასიათი. ამგვარად, ცალკეული არბოვირუსები ზოგიერთ ავადმყოფებში იწვევს უმნიშვნელო ცხელებით მიმდინარე დაავადებებს, ხოლო სხვები კი – ენცეფალიტებს ან ჰემორაგიულ დიათეზებს. ამასთანავე, როგორც წესი, ეპიდემიურ სიტუაციებში დომინირებს ერთ-ერთი სინდრომი, რომელიც წარმოადგენს სავარუდო დიაგნოზის საფუძველს, ხოლო საბოლოო დიაგნოზი მეტწილად ეფუძნება ეპიდემიოლოგიური და სეროლოგიური კვლევების შედეგებს [23, 41].

არბოვირუსული ინფიცირების შემდეგ, საინკუბაციო პერიოდში ხდება ვირუსის რეპროდუქცია, რომელსაც მოსდევს უცვარი კლინიკური გამოვლინება, ეს კი, თავის მხრივ, მჭიდრო კავშირშია ვირუსულ დისემინაციასთან. სისუსტე, თავის ტკივილი, გულისრევა, ღებინება, მიაღვია – ცხელების თანმხლები სიმპტომებია, ხოლო ეს უკანასკნელი მყარ და სოფჯერ ერთადერთ სიმპტომს წარმოადგენს. დაავადებას შეიძლება ახასიათებდეს განმეორებები გამონაყართ ან მის გარეშე, ან ჰემორაგიული მანიფესტაციები მეორადი ვასკულური ანომალიებით. ხშირად ვირემიის პერიოდი უსიმპტომოა, თუმცა ენცეფალიტის დასაწყისი მწვავეა, რასაც მოსდევს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ვირუსის ლოკალიზაცია [22, 43, 44].

არბოვირუსული ენცეფალიტი გვხვდება განსხვავებულ გეოგრაფიულ არეალში და ტრანსმისიული გადაცემის მექანიზმის განხორციელებაში

სხვადასხვა გადამტანები მონაწილეობენ. თითოეულ კონტინენტს ახასიათებს კონკრეტული არბოვირუსული ინფექციები (მაგ., ცხენების ვენესუელის ენცეფალიტი, იაპონური ენცეფალიტი, მიურეი ვალის (ავსტრალიის) ენცეფალიტი და სხვ.). მრავალი ენცეფალიტის გამომწვევი მიეკუთვნება ტოვა- და ფლავივირუსებს, კალიფორნიული ენცეფალიტის გამომწვევები კი ბუნივირუსებია [6, 8, 16].

არბოვირუსული ინფექციების ეპიდემიებმა მსოფლიოს ზოგიერთ ნაწილში მოიცვა ათასობით დაავადებული პირი, ხოლო ასიმპტომურად მიმდინარე კლინიკის მქონე კიდევ უფრო მეტი პირი იქნა გამოვლენილი [43, 44, 45].

აშშ-ში წლიდან წლამდე შეინიშნებოდა არბოვირუსული ინფექციების შემთხვევათა რაოდენობრივი მერყეობა. 1975 წელს დაფიქსირებულ იქნა არბოვირუსული ენცეფალიტის 4308 შემთხვევა, მათ შორის 340 დამთავრდა ლეტალურად. ანალოგიურ შემთხვევებს ადგილი ჰქონდა თითქმის ყველა შტატში. მათ შორის ავადობის ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა სენტ-ლუისის ენცეფალიტით – 42%-ში. სხვა არბოვირუსებით დაინფიცირებამ შეადგინა 7%. აღსანიშნავია, რომ შემთხვევათა 40% არ იქნა იდენტიფიცირებული ლაბორატორიული მეთოდებით [9, 12, 13].

1984 წელს აშშ-ში დაფიქსირდა ცენტრალური ნერვული სისტემის არბოვირუსული ინფექციების 100-ზე მეტი შემთხვევა. მათ შორის 33 სენტ-ლუისის ენცეფალიტის ვირუსით იყო გამოწვეული, 26 შემთხვევა – უშუალოდ კალიფორნიაში. 76 შემთხვევის გამომწვევი იყო კალიფორნიის (ლა კროსი) ენცეფალიტის ვირუსი, 5% – ცხენების აღმოსავლეთის ენცეფალიტის ვირუსი და 2 – ცხენების დასავლეთის ენცეფალიტის ვირუსი. 1987 წელს სენტ-ლუისის ენცეფალიტის მხოლოდ 5 შემთხვევა დაფიქსირდა, ხოლო 37 – ცხენების დასავლეთის ენცეფალიტის [13, 39].

აღსანიშნავია ასევე არბოვირუსულ ინფექციათა რიცხვის თანაფარდობა დაავადებულთა ასაკთან მიმართებაში (ცხრილი 2) [21]. ასევე აღსანიშნავია, რომ ცხენების დასავლეთის ენცეფალიტის ვირუსი უფრო ხშირად იწვევს დაავადებას, ვიდრე ცხენების აღმოსავლეთის ენცეფალიტის ვირუსი, მაგრამ დაავადება ნაკლებ მწვავეა [24, 27]. შემთხვევათა სიხშირის თანაფარდობა 100:1-ზეა. ამერიკის შეერთებულ შტატებში ყოველწლიურად მერყეობს 5-დან 20-მდე, სიკვდილიანობის დონე უხეში დაანგარიშებით წელიწადში 2%-ია [14, 17, 45].

ყვითელი ცხელება დღესდღეობით მიეკუთვნება განსაკუთრებით საშიშ ინფექციათა რიცხვს, რომელიც გავრცელებულია ცენტრალურ და სამხრეთ ამერიკასა და აფრიკის ზოგიერთ ქვეყნაში. აღნიშული დაავადება არ არის დარეგისტრირებული იმ რეგიონებში, სადაც გავრცელებულია დენგეს ცხელება, როგორც ჩანს, ეს ორი ვირუსი ვიკარული ანუ ურთიერთგამომრიცხავი მიკროორგანიზმებია, რაც, ალბათ, განპირობებული უნდა იყოს გადამტანის (კოლოს) უჯრედული რეცეპტორებისადმი კონკურენციით. ყოველწლიურად ყვითელი ცხელების 200000 შემთხვევაა დაფიქსირებული, რომელთაგან დაახლოებით 30000 ლეტალურად მთავრდება. ეპიდემიურ აფეთქებათა უმეტესობა (90%) მოდის აფრიკაზე. ამასთანავე უნდა აღინიშნოს ყველა ასაკობრივ ჯგუფში გამოვლენილი მგრძობებლობა

ყვითელი ცხელების გამომწვევი ვირუსისადმი. სამხრეთ ამერიკაში ყოველწლიურად 500-მდე შემთხვევაა დაფიქსირებული, ხოლო ამ გამომწვევისადმი მგრძობიარე პირებს წარმოადგენდნენ 15-დან 45 წლამდე მამაკაცები [4, 15, 33, 37].

ცხრილი 2

არბო- და რობოვირუსული ინფექციების შემთხვევები აშშ-ში

დაავადება და გამომწვევი	გაერცელება	გადამტანი	შემთხვევათა თანაფარდობა ასაკთან მიმართებაში	გართულება	სიკვდილიანობის სიხშირე %-ში
ცხენების აღმოსავლეთის ენცეფალიტი (Alphavirus)	ატლანტის ოკეანის სამხრეთ სანაპირო (სოფლის)	Aedes, Culex	10:1 (ახალშობილები) 50:1 (შუა ხნის) 20:1 (ხანდაზმული)	+	30-70
ცხენების დასავლეთის ენცეფალიტი (Alphavirus)	წყნარი ოკეანის სამხრეთ-დასავლეთ სანაპირო, მიუბი (სოფლის)	Culex tarsalis, Aedes	50:1 (5 წლამდე) 1000:1 (15 წლამდე)	+	3-7
ცხენების ვენესუელის ენცეფალიტი (Alphavirus)	სამხრეთი და ცენტრალური ამერიკა (სოფლის)	Aedes, Psorophora, Culex	25:1 (15 წლამდე) 1000:1 (19 წლიდან)	±	დეტალური გამოსავალი იშვიათია
სენტ-ლუისის ენცეფალიტი (Flavivirus)	ყველგან (ქალაქის, სოფლის)	Culex	800:1 (9 წლამდე) 400:1 (9-დან 59-მდე) 5:1 (60 წლიდან)	±	3-10 (65 წლამდე) 30 (65 წლიდან)
აღმოსავლეთ ნილოსის ცხელება (Flavivirus)	ყველგან (ქალაქის)	Culex, Aedes, Anopheles	150:1	უცნობი	3-15*
კალიფორნიის ენცეფალიტი – ღა კროსი (Orthobunyavirus)	ჩრდილოეთ ცენტრალური, ატლანტის ოკეანის სამხრეთი (სოფლის)	Aedes triseriatus	თანაფარდობა უცნობია (20 წლიდან)	იშვიათი	დაახლოებით 1
ჰანტავირუსული ფილტვის სინდრომი (Hantavirus)	სამხრეთ-დასავლეთ და დასავლეთ აშშ (სოფლის)	Peromyscus maniculatus	უცნობია	უცნობი	30
კოლორადოს ტიპისმიერი ცხელება (Coltivirus)	წყნარი ოკეანის სანაპირო, მიუბი (სოფლის)	Dermacentor andersoni	თანაფარდობა უცნობია (ასაკი განუზრუნველი)	იშვიათი	დეტალურად იშვიათია

მიუხედავად იმისა, რომ ამერიკის შეერთებული შტატებისთვის დენგუს ცხელება არ არის ენდემური დაავადება, კარიბის და ზოგიერთი ტრო-

ბიკული ტერიტორიებიდან დაბრუნებულ ტურისტებში ბოლო წლებში 100-დან 200-მდე დაავადებული პირი გამოვლინდა. შემთხვევათა მეტი წილი მოდიოდა სამხრეთ და აღმოსავლეთ შტატებზე. აღსანიშნავია, რომ დაავადებულებიდან ადგილობრივი გადაცემის შემთხვევა ჯანმრთელ პირებზე არ დაფიქსირებულა. დაანგარიშებულია, რომ ყოველწლიურად მთელს მსოფლიოში დაახლოებით 20 მილიონი ადამიანი ინფიცირდება ღენგეს ცხელების გამომწვევი ვირუსით. ღენგეს ცხელება ყველაზე ხშირი არბოვირუსული დაავადებაა მთელს მსოფლიოში [3, 4, 18, 25, 36, 38].

2000 წელს ამერიკის შეერთებულ შტატებში დაფიქსირდა კოლორადოს ტეიპისმიერი ენცეფალიტის 18 შემთხვევა, ამათგან ერთი დამთავრდა ლეტალურად. 2001 წელს დასავლეთ ნილოსის ენცეფალიტის 48 შემთხვევა დაფიქსირდა. ლეტალურად დასრულდა 5. აღსანიშნავია, რომ 2002 წელს ამ ინფექციის შემთხვევათა რიცხვმა მოიმატა და, შესაბამისად, დაფიქსირდა 4000-ზე მეტი შემთხვევა, 274 ადამიანი დაიღუპა, ვირუსის გავრცელება გაგრძელდა კოლორადოსკენ და უფრო მოშორებითაც. ეს არის ამერიკის შეერთებულ შტატებში არბოვირუსული ინფექციებით გამომწვეული ლეტალური შემთხვევების ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი.

2003 წელს დაფიქსირდა 7700 შემთხვევა, რომელთაგან 166 ლეტალური აღმოჩნდა და ვირუსი გავრცელდა კალიფორნიისკენ. აღსანიშნავია, რომ ამერიკის შეერთებულ შტატებში დასავლეთ ნილოსის ენცეფალიტის გამომწვევი ვირუსის მიგრაცია უცნობია, თუმცა ინფიცირებული მოგზაურების ან გადამტანი კოლოების მიერ საჰაერო გზით შემოტანა ხავსებით შესაძლებელი ჩანს [5, 29, 42].

არბოვირუსების მსგავსად რობოვირუსებიც (Rodent-borne viruses) ევზოტიკურ დაავადებებს იწვევს. ისინი მიეკუთვნება არატრანსმისიული ჰემორაგიული ცხელების გამომწვევი რობოვირუსების ეკოლოგიურ ჯგუფს. რობოვირუსების გადაცემაში უშუალოდ მღრღნელები მონაწილეობენ. საკუთრივ მღრღნელებში ვირუსების გადაცემაში ფეხსახსრიანები არავითარ როლს არ თამაშობენ. მათში გადაცემა ხდება სხეულის სითხეებით ან ექსკრემენტებით, კონტაქტურად.

მღრღნელებით გადამტან დაავადებათა ჯგუფს შეადგენენ ჰანტავირუსული ინფექციები, ღასას ცხელება, სამხრეთ-ამერიკული ჰემორაგიული ცხელება. ამერიკის შეერთებულ შტატებში ყველაზე აქტუალური რობოვირუსული დაავადება არის ჰანტავირუსული ფილტვის სინდრომი. ჰანტავირუსები ბუნებაში ფართოდ არის გავრცელებული. ისინი მიეკუთვნება არატრანსმისიული ჰემორაგიული ცხელებების ეკოლოგიურ ჯგუფს ანუ რობოვირუსებს. საკმაოდ მნიშვნელოვან დაავადებებს მიეკუთვნება აფრიკის ჰემორაგიული ცხელებები – მარბურგი და ებოლა, რომელთა რეზერვუარი-მასპინძელი უცნობია, მაგრამ ეჭვი აქვთ მღრღნელებზე და ღამურებზე. მათ მიერ გამომწვეული ჰემორაგიული ცხელებები ხასიათდება პეტეჩიური ან პურპურული გამონაყარით, გასტროინტესტინური, ნაზალური სისხლდენებით, მეტრორაგიებით, ლეიკოპენიით, ჰიპოტენზიით, შოკით, პროტეინურიით, თრომბოციტოპენიითა და ჩივილებით ცენტრალური ნერვული სისტემის მხრივ. ხშირია ლეტალური გამოსავალიც [10, 20, 26, 35].

1993 წელს ამერიკის შეერთებულ შტატებში დაფიქსირდა მწვავე რესპირატორული დაავადებების აფეთქება - პანტავირუსული ფილტვის სინდრომი. მისი გამომწვევი ვირუსი, რომელიც ბუნიავირუსებს ეკუთვნის, პანტავირუსებს შორის პირველად იქნა აღმოჩენილი ჩრდილოეთ ამერიკაში, რომელიც უპირატესად ზრდასრულებში იწვევს რესპირატორულ სინდრომს. პანტავირუსის მიერ გამოწვეული პანტავირუსული თირკმლის სინდრომის 2000 შემთხვევა დაფიქსირდა კორეის ომის დროს საჯარისო ფორმირებებში, მაგრამ მისი გამომწვევი პირველად იზოლირებულ იქნა 1976 წელს. ამჟამად გამოწვევი ვირუსი კვლავ დაბრუნდა კორეაში გადამტანი მღრღნელების - Apodemus agrarius-ის მეშვეობით. ეს მღრღნელი აქამდე ცნობილი იყო, როგორც ეპიდემიური ჰემორაგიული ცხელების გამომწვევი ვირუსის გადამტანი.

1980 წელს პანტავირუსის ვირუსით გამოწვეული ჰემორაგიული ცხელება თირკმლის სინდრომით დაფიქსირებულ იქნა საფრანგეთშიც.

1993 წელს ამერიკის შეერთებული შტატების სამხრეთ-დასავლეთში დაფიქსირებული მწვავე რესპირატორული უკმარისობის აფეთქებისას იდენტიფიცირებულ იქნა ახლად აღმოჩენილი პანტავირუსი. აღსანიშნავია, რომ ამჟამად ანალოგიური შემთხვევები ფართო გეოგრაფიულ არეალში ფიქსირდება. ამავე წელს ამერიკის შეერთებულ შტატებში აღდიოქსი პქონდა პანტავირუსული პნევმონიის აფეთქება. გამოვლინდა მაღალი ლეტალობის მანქენებელი (50%-ზე მეტი). ასეთივე დაავადებები დარეგისტრირდა ცენტრალურ და სამხრეთ ამერიკაში [31], სადაც პანტავირუსული ფილტვის სინდრომით 52 პირის ავადობა დადასტურდა, რომელთაგან 32 (60%) დაიღუპა. ლეტალობის ეს დონე საკმაოდ მაღალია სხვა პანტავირუსულ ინფექციებთან შედარებით. აღსანიშნავია პაციენტთა ასაკის მერყეობა 12-დან 69 წლამდე, ხოლო ადამიანებში მგრძობელობა-მიმდებლობა მაღალი იყო განურჩევლად სქესისა. ამ დაავადებას ახასიათებს პროდრომში ცხელება, მიაღვია და სხვა სიმპტომები, ხველის, თავის ტკივილის, გულისრევისა და ღებინების ჩათვლით, რომელსაც მოხდევს სწრაფად პროგრესირებადი ფილტვის ედემა. ჰემორაგიის სიმპტომები არ აღინიშნება [34].

1967 წელს ქ. მარბურგში (გერმანია) ლაბორატორიის თანამშრომლებს შორის პირველად იქნა აღმოჩენილი მარბურგის ვირუსი. ისინი აფრიკული მწვანე მაიმუნების (Cercopithecus aethiops) ქსოვილებთან კონტაქტის დროს დაინფიცირდნენ. ეს ცხოველები იმპორტირებული იყვნენ გერმანიასა და იუგოსლავიაში. აღსანიშნავია, რომ სამედიცინო პერსონალს შორის, რომელთაც გამომწვევი შეიძინეს დაავადებული პაციენტებიდან, ლეტალობის მანქენებელი საკმაოდ მაღალი იყო [21].

1976 წელს სუდანსა და ზაირში დაფიქსირებულ იქნა მწვავე ჰემორაგიული ცხელების ორი ეპიდემია. მათ გამომწვევ ვირუსს უწოდეს ებოლას ვირუსი (ზაირში მდინარე - Ebola-ს მიხედვით), რომელიც მორფოლოგიურად მარბურგის ვირუსს ჰგავდა, მაგრამ ანტიგენურად განსხვავებოდა მისგან. აფეთქებამ მოიცვა 500-ზე მეტი ადამიანი, რომელთაგან 400 შემთხვევა ლეტალურად დასრულდა. დაავადებას ახასიათებდა

უეცარი დასაწყისი თავის ტკივილით, ცხელებით, კუნთების ტკივილით, თანმხლები პროფუზული დიარეით და პირღებინებით. საავადმყოფოს თანამშრომლები დაინფიცირდნენ პაციენტებთან მჭიდრო და ხანგრძლივი კონტაქტის შედეგად, ასევე ინფიცირებულთა სისხლით და გამოწყობილი ფეხებით. ერთ-ერთ ჰოსპიტალში 76 ინფიცირებული პირიდან 41 დაიღუპა [35].

იმდენად, რამდენადაც მარბურგის და ებოლას ვირუსების ბუნებრივი რესერვუარი ჯერ კიდევ უცნობია, აქტიური მონიტორინგის ღონისძიებები ვერ ტარდება, თუ არ ჩავთვლით იმას, რომ ავადმყოფთა მეთვალყურეობა წარმოებს იზოლირებულ პალატებში საგანგებოდ მომზადებული პერსონალის მიერ [21, 35].

1989 წელს ამერიკის შეერთებულ შტატებში აღმოჩენილ იქნა ფილოვირუსით გამოწვეული ინფექცია, რომელიც ფილიპინებიდან იმპორტირებული მაიმუნებიდან (*Macaca fascicularis*) იქნა გამოყოფილი. ეს ვირუსი ებოლას ვირუსის მსგავსი იყო. ინფექციური პროცესი მაიმუნებთან 149 კონტაქტირებული პირიდან რამდენიმეს განუვითარდა, მაგრამ არც ერთი მათგანი არ დაზარალებულა. აღმოჩნდა, რომ ვირუსი ებოლას ვირუსის მსგავსად ვირულენტური არ იყო.

ლასას ვირუსი უადრესად ვირულენტურია. ორსულ ქალთა 75%-ში იგი ნაყოფის სიკვდილს იწვევს. ორსულობის მესამე ტრიმესტრში დედათა სიკვდილიანობა იზრდება (30%), ხოლო მკვდრადშობადობა ძალიან მაღალია (90%) [20, 28]. დასავლეთ აფრიკაში დაფიქსირებული ოთხი ეპიდემიის დროს ყოველ 100 შემთხვევაზე გამოვლინდა 36-67% სიკვდილიანობის მაჩვენებელი. დასავლეთ და ცენტრალურ აფრიკაში ყოველწლიურად ფიქსირდება 300000 ინფექციის შემთხვევა და 5000 სიკვდილი. ლასას ვირუსი აქტიურია მთელი დასავლეთ აფრიკის ქვეყნების ტერიტორიაზე, სენეგალსა და ზაირს შორის. სიერა ლეონეში სხვა ცხელებებით მიმდინარე დაავადებებს შორის ლასას ცხელებაზე მოდის 10%. ზოგან ამ ვირუსით მოსახლეობის 50% დაინფიცირდა – უფრო მეტი, ვიდრე მალარიით [20, 28].

სუნიის ვირუსით გამოწვეული ჰემორაგიული ცხელება არგენტინაში, გარკვეული სასოფლო-სამეურნეო ტერიტორიების არეალში, საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ძირითად პრობლემას წარმოადგენს. 1958-დან 1980 წლამდე 18000-ზე მეტი შემთხვევა დაფიქსირდა, რომელთაგან 10-15% არანამკურნალევი პაციენტების სიკვდილიანობის მაჩვენებელს შეადგენდა [21].

მანუპოს ვირუსით გამოწვეული ჰემორაგიული ცხელების აფეთქება პირველად დაფიქსირდა ბოლივიაში 1962 წელს. დაავადდა დაახლოებით 2000-3000 პირი, რომელთაგან 20% დაიღუპა. 1971 წელს კი უმნიშვნელო ნოზოკომიურმა აფეთქებამ მოიცვა 6 პირი, რომელთაგან ხუთი დაიღუპა [21].

გუანარიტოს ვირუსი (ვენესუელის ჰემორაგიული ცხელების გამომწვევი) აღმოჩენილ იქნა 1990 წელს. მის მიერ გამოწვეული დაავადებების სიკვდილიანობის მაჩვენებელი 33%-ია. საბიას ვირუსიც იმავე წელს იქნა გამოყოფილი ბრაზილიაში ფატალური შემთხვევისას. ზემოთ აღნიშნული ორივე ვირუსი იწვევს არგენტინული ჰემორაგიული ცხელების მსგავს დაავადებას და სიკვდილიანობის მაჩვენებელიც სავარაუდოდ მსგავსია.

ლიმფოციტური ქორიომენინგიტის ვირუსი, რომელიც აღმოჩნდა იქნა 1933 წელს, ფართოდაა გავრცელებული ევროპასა და ამერიკაში. მისი ბუნებრივი გადამტანია სახლის თაგვი (*Mus Musculus*). ეს ვირუსი აქტუალურია დაქვეითებული იმუნური სისტემის მქონე პირებისთვის. 2005 წელს ამერიკის შეერთებულ შტატებში ოთხი რეციპიენტი დაინფიცირდა ღონორიდან ორგანოთა ტრანსპლანტაციის დროს. სამი მათგანი ტრანსპლანტაციიდან 23-27 დღეში დაიღუპა. ვირუსი შეიძლება გადაეცეს ასევე ვერტიკალური გადაცემის მექანიზმით დედიდან ნაყოფზე. ადრეულ ეტაპზე ინფიცირებამ შეიძლება გამოიწვიოს სერიოზული დეფექტები, როგორცაა პიდროცეფალია, სიბრმავე და მკვდრად შობადობა [21].

ლიტერატურა

1. *ვოიხაძე ვ.* სამედიცინო მიკრობიოლოგია, 2008 წ.
2. *Belshe R.B.* editor: Textbook of virology, ed. 2, St.Louis, 1991, Mosby.
3. *Brandt W.E. J.* Infect. Dis., 1988, 157, 1105.
4. *Bres P.L.* Bull. WHO, 1986, 64, 775.
5. *Briton M.A.* Annu. Rev. Microbiol., 2002, 56, 371 [PMID 12142476].
6. *Burke D.S., Monath T.P.* Flaviviruses. In: Field Virology, 4th ed., Knipe D.M. et al. (eds.). Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
7. *Calisher C.H., Childs J.E., Field H.E., Holmes K.V., Shountz T.* Clin. Microbiol. Rev., 2006, 19, 531 [PMID 16847084].
8. *Chambers T.J., Monath T.P. (eds.)*. The flaviviruses, vol. 60, Pathogenesis and immunity; Advances in virus research, vol. 61, Detection, diagnoses and vaccine development. San Diego. CA, 2003, Elsevier – Academic Press.
9. *Cohen J., Powderly W.G. (eds.)*. Infectious diseases, ed 2. St.Louis, 2004, Mosby.
10. *Cosgrif T.M. (ed.)*. International symposium on hemostatic impairment associated with hemorrhagic fever viruses. Rev. Infect. Dis., 1989, 1, S669.
11. *Ellner P.D., New H.C.* Understanding infectious disease. St. Louis, 1992, Mosby.
12. *Flint S.J. et al.* Principles of virology: Molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses. ed.2, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press.
13. *Fulhorst C.F. et al.* Science, 1994, 263, 676.
14. *George S. et al.* Bull. WHO, 1984, 62, 879.
15. *Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R.* Infectious diseases, ed.2, Philadelphia, 1997, WB Saunders.
16. *Griffin D.E.* Alphaviruses. In: Fields Virology, 4th ed. Knipe DM. et al. (eds.). Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
17. *Hahn C.S. et al.* Proc. Natl. Acad. USA, 1988, 85, 5997.
18. *Halstead S.B.* World Health Stat. Q., 1992, 45, 292.
19. *Haukenes G., Haaheim L.R., Pattison J.R.* A practical guide to clinical virology. New York, 1989, John Wiley & Sons.
20. *Holmes G.P. et al.* N. Engl. J. Med., 1990, 323, 1120.
21. *Javetz, Melnick, Adelberg S.* Medical microbiology twenty-fourth edition. Arthropod-borne & Rodent-borne viral disease. 2007, 511-530.
22. *Jonson R.T.* Viral infections of the nervous system. Philadelphia, 1998, Lippincott – Raven.
23. *Knipe D.M., Howley P.M. (eds.)*. Fields Virology, 4th ed., New York, 2001. Lippincott-Williams & Wilkins.
24. *Kobbet H.* Adv. Virus Res., 1990, 38, 343-403.

25. Lanciotti R.S. et al. J. Gen. Virol., 1994, 75, 65.
26. Lee H.W., van der Groen G. Med. Virol., 1989, 36, 62.
27. Levine B., Hardwick J.M., Griffin D.E. Trends Microbiol., 1994, 2, 25.
28. Luby S.P. Edpidemiol. Rev., 1979, 1, 55.
29. Mackenzie J.S., Barret A.D.T., Deubel V. Curr. Top. Microbiol. immunol., 2002, 267.
30. Mendell G.L., Bennet J.E., Dolin R. (eds.). Principles and practice of infectious diseases, 6th ed., Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.
31. Mills J.N. et al. Hantavirus pulmonary syndrome – United States: Updated recommendation for rich reduction. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep., 2002, 51 (RR-9), 1.
32. Monath T.P. et al. J. Clin. Microbiol., 1984, 20, 784.
33. Monath T.P. Yellow fever vaccine. In: Plotkin S.A. Orenstein WA: Vaccines, 4th ed., Philadelphia, 2004, WB Saunders.
34. Nichol S.T. et al. Science, 1993, 262, 914.
35. Peters C.J., Le Duc J.W. (guest eds.). J. Infect. Dis., 1999, 179 (Suppl. 1).
36. Peters C.J., Le Duc J.H. Clin. Diagnostic Lab. Immunol., 2004, 11, 642 [PMID 15242935].
37. Rice C.M. et al. Science, 1985, 229, 726.
38. Sangkawibha N. et al. Am. J. Epidemiol., 1984, 120, 653.
39. Shope R.E., Peters C.J., Davies F.G. Bull. WHO, 1982, 60, 299.
40. Soldan S.S., Gonzalez-Scarano F. J. Neurovirol., 2005, 11, 412 [PMID 16287682].
41. Strauss J.H., Strauss E.G. Viruses and human disease, San Diego, 2002, Academic Press.
42. Suss J. Vaccine, 2003, 21, 51/19 [PMID 12628811].
43. Theiler M., Downs W.G. The Arthropod-Borne Viruses of Vertebrates: An Account of the Rockefeller Foundation Virus Program, 1951-1970. Yale Univ. Press, 1973.
44. Tsai T.F., Monath T.P. Viral diseases in North America transmitted by arthropods or from vertebrate reservoirs. In: Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 2nd ed. 2 vols. Feigin RD, Cherry JD editors). Saunders, 1987.
45. Tsai T.F. Infect. Dis. Clin. North Am., 1991, 5, 73-102.
46. Warren Levinson, MD, PhD. Review of Medical Microbiology and Immunology. Ninth edition, 301-305.

АРБО- И РОБОВИРУСЫ КАК ВОЗБУДИТЕЛИ ЭКЗОТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Г.К. Гогичадзе, Н.Г. Дидбаридзе, Т.Г. Дидбаридзе,

Тбилисский государственный медицинский университет

РЕЗЮМЕ

Арбо- и робовирусы представляют собой экологическую группу вирусов, которые характеризуются комплексным циклом передачи возбудителя, включая насекомых и грызунов.

Разные вирусы вызывают инфекционные болезни, которые являются особенно актуальными для Северной и Южной Америки и Африки.

Число таких заболеваний широко колеблется с годами. Арбо- и робовирусы классифицированы в семейства аренавирусов, буньявирусов, филовирусов, флавивирусов, реовирусов и тогавирусов.

Каждому континенту характерны собственные экземпляры инфекционных агентов. К основным арбовирусным инфекциям, которые встречаются по всему миру, относятся: желтая лихорадка, клещевой энцефалит, омская геморрагическая лихорадка, лихорадка Денге, японский энцефалит, лихорадка западного Нила, болезнь леса Киассанури, восточный и западный энцефалит лошадей.

К основным робовирусным инфекциям относятся хантавирусная инфекция, лихорадка Ласса, Южно-Американские геморрагические лихорадки. В США особенно актуальны хантавирусный легочный синдром и клещевой энцефалит, а также лихорадки Марбурга и Эбола, резервуар которых неизвестен, но в этой роли подозревают грызунов и летучих мышей.

ARTHROPOD-BORNE AND RODENT-BORNE EXOTIC VIRAL DISEASES

G. Gogichadze, N. Didbaridze, T. Didbaridze,

Tbilisi State Medical University

SUMMARY

The arthropod-borne viruses represent ecologic grouping of viruses with complex transmission cycles involving arthropods and rodents. These viruses are classified into the Arenaviruses, Byniaviruses and et al. families. Several viruses cause significant human infections in the United States. The number of cases vary widely from year to year. Each continent tends to have its own arboviruses pattern. However, on the given continent there may be a shifting distribution depending on viral hosts and vectors in the given year.

The major arboviruses diseases worldwide are yellow fever, Dengue, Japanese B encephalitis, St. Luis encephalitis, western and eastern equine encephalitis, Russian spring-summer encephalitis, West Nile fever and et al. In the United States the most important arboviral infections are La Crosse encephalitis, West Nile encephalitis, St. Louis encephalitis, eastern equine encephalitis and western equine encephalitis.

Major rodent-borne viral diseases include hantavirus infections, Lassa fever and South American hemorrhagic fevers. In the United States the most important rodent-borne diseases are Hantavirus pulmonary syndrome and Colorado tick fever, also Marburg and Ebola fevers. Their reservoir hosts are unknown, but are suspected to be either rodent or bats.

შეუღლებული ექინოკოკოზი (დიავნოსტიკა და მკურნალობა)

ნ. გრიგოლია, მ. ნანეიშვილი

თბილისის სამედიცინო უნივერსიტეტი; კლინიკური მედიცინის ს/კ ინსტიტუტი; შპს რკინიგზის ცენტრალური კლინიკური საავადმყოფო

მიღებულია 02.12.2009

ქირურგიული კლინიკის მასალით, ავტორების დაკვირვების ქვეშ 1950 წლიდან 2007 წლამდე იმყოფებოდა ადამიანის ექინოკოკოზის გამო ოპერირებული 277 პაციენტი. გართულებული ექინოკოკოზი – სხვადასხვა ორგანოებში ექინოკოკური ცისტების განვითარება (შეუღლებული ფორმები) აღწერილია 45 შემთხვევაში. ავტორები აღნიშნავენ სხვადასხვა ორგანოებში ექინოკოკური ცისტების განვითარებას. სტატიაში განხილულია ადამიანის ექინოკოკოზის დიაგნოსტიკაში გამოყენებული მეთოდები, ექინოკოკური დაავადების ქირურგიული მკურნალობისა და დაავადების გართულებების ანალიზი. დეტალურადაა განხილული და აღწერილი შეუღლებული ექინოკოკოზის შემთხვევები, საინტერესოა ზოგიერთი შემთხვევის სრულად მოყვანა. განხილულია ლეტალური შემთხვევების ანალიზი და მათი მიზეზები. ავტორების მიერ განხილულია კომპიუტერული ტომოგრაფიის მნიშვნელობა როგორც ადამიანის ექინოკოკოზის სადიაგნოსტიკოდ, ასევე ოპერაციის შემდგომ ექინოკოკური ცისტის ნარჩენი დრუს მდგომარეობის განსაზღვრისთვის, ოპერაციის შემდგომ გართულებათა თავიდან ასაცილებლად. უახლოესი და შორეული შედეგების გასაუმჯობესებლად ავტორების მიერ აღწერილია ქირურგიული მკურნალობისთვის კლინიკაში შემუშავებული მეთოდი ნახევრადდახურული ექინოკოკექტომიის მოდიფიკაცია გვირაბისებური კონტრაპერტურით. ექინოკოკური ცისტების ელემენტების მოცილებისა და ნარჩენი დრუს სქოლექსიალური ხსნარებით დამუშავების შემდეგ ღვიძლის ქსოვილში კონტრაპერტურით ნარჩენი დრუს ფსკერზე იდგმება დრენაჟი, ხოლო ნარჩენი დრუს იკერება ფიბროზული კაფსულის შიგნით ჩაბრუნებით (საქართველოს რესპუბლიკის პატენტი სასარგებლო მოდელზე [2]. იგი მოიცავს როგორც დახურული (გაქერვა), ასევე ღია (დრენირება) მეთოდების ელემენტებს.

საკვანძო სიტყვები: ექინოკოკი, შეუღლებული, ცისტა, ქირურგია

ადამიანის ექინოკოკოზი მთელს მსოფლიოში ფართოდ გავრცელებული პარაზიტული დაავადებაა. იგი გავრცელებულია ანტარქტიდიდან არქტიკამდე. ჯანმრთელობის დაცვის მსოფლიო ორგანიზაციისა და საერ-

თაშორისო ეპიზოტიური ბიუროს მიერ ექინოკოზი შეტანილია იმ დაავადებათა ნუსხაში, რომლებიც თხოულობს რადიკალურ აღმოფხვრას [10]. ექინოკოზს ებრძვიან ქირურგები, ვეტერინარები, სანიტარული ექიმები. ექინოკოზი დამარცხებულია მთელ რიგ ქვეყნებში (ისლანდია, ინგლისი, ნორვეგია, ჩრდილოეთ ამერიკის ზოგიერთი შტატი). 1996 წ. იტალიაში ჰეპატობილიალურ ქირურგთა მე-2 საერთაშორისო კონგრესზე გაკეთდა მოხსენება ნორვეგიის შესახებ, სადაც 1982 წლიდან ადამიანის ექინოკოზის შემთხვევები არ აღინიშნა, რისი მიზეზიც არის შინაურ ცხოველებში ექინოკოზის ფართომასშტაბიანი პროფილაქტიკა. წელიწადში 2-3-ჯერ ძაღლებს აძლევენ ანტიპელმინთურ პრეპარატს – დრონიტს (ფირმა Bayer) [9]. ამავდროულად, ექინოკოზი გავრცელებულია არა მხოლოდ სუსტად განვითარებულ, არამედ განვითარებად ქვეყნებშიც. ექინოკოზი გავრცელებულია საქართველოშიც. ადამიანის ექინოკოზის ენდემიური კერაა აღმოსავლეთ საქართველო და იგი სამხარეო პათოლოგიაა. აღსანიშნავია, რომ ექინოკოზური დაავადება უფრო მეტად გავრცელებულია სოფლის მოსახლეობაში, განსაკუთრებით ქალებში. ეს დაკავშირებულია იმასთან, რომ ქალებს აქვთ უფრო მჭიდრო კონტაქტი ცხოველებთან და ხშირად ღებულობენ მონაწილეობას სასოფლო-სამეურნეო საქმიანობაში. ამიტომ ექინოკოზი უფრო მეტად გავრცელებულია აღმოსავლეთ საქართველოში. გამოკვლეულ ავადმყოფთა შორის ჭარბობს მოსახლეობის ახალგაზრდა და საშუალო ასაკი, სასოფლო-სამეურნეო საქმიანობასთან დაკავშირებული პირები, რაც იწვევს მოსახლეობის შრომისუნარიანი, დასაქმებული ნაწილის ინვალიდიზაციას, ეს კი როგორც ოჯახს, ისე სახელმწიფოს დიდ ეკონომიკურ ზიანს აყენებს. ექინოკოზი აღინიშნება ბავშვთა ასაკშიც, რაც ძლიერ შემაშფოთებელია. ასევე გამოვლენილია ექინოკოზის არატიპური დოკალიზაციის და ოჯახური ექინოკოზის შემთხვევები, რომლებიც ასევე იშვიათობას წარმოადგენს. მიუხედავად მეცნიერებაში არსებული მიღწევებისა, დაავადების კლების ტენდენცია არ შეიმჩნევა. გახშირდა დაავადების რეციდივები, სხვადასხვა გართულებები.

1950 წლიდან 2007 წლამდე ჩვენი დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა ექინოკოზის გამო ოპერირებული 277 ავადმყოფი. ისინი უმეტესად ღვიძლის და სხვა ორგანოთა ექინოკოკიანი პაციენტები იყვნენ (ცხრილი 1).

ცხრილი 1

ავადმყოფთა განაწილება სქესისა და ასაკის მიხედვით

სქესი	ასაკი							სულ
	3-16	20-30	31-40	41-50	51-60	61-70	70	
ქალი	10	21	39	43	44	28	6	191
კაცი	7	10	16	18	15	15	5	86
სულ	17	21	54	71	59	59	11	277

გამოკვლეული იყო ახალგაზრდა და საშუალო ასაკის 205 ავადმყოფი (74%). დანარჩენი 70 ოპერირებული (26%) მოდის 20 წლამდე ასაკის ხანშიშესულებსა და მოხუც პაციენტებსზე.

კაცონის რეაქცია ძირითადად გამოყენებული იყო 1950-1975 წწ. 87 (31,4%) შემთხვევაში, ხოლო ბავშვებში იგი არ გამოიყენება [1, 4].

როგორც წესი, გამოკვლევის პირველ ეტაპზე ჩართული იყო რენტგენოლოგიური მეთოდი, შემდგომ ეტაპზე დაემატა ლატექს-აგლუტინაციის რეაქცია, ორგანოთა სკანირება რადიოაქტიური ნივთიერებებით, ხოლო ბოლო პერიოდში ავადმყოფებს უტარდებოდათ ენდოსკოპია, ულტრაბგერითი და კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული გამოკვლევა.

გამოკვლევის შედეგად გაირკვა, რომ უფრო მეტად ზიანდება ღვიძლი (207 შემთხვევა). აქედან: მარჯვენა წილში - 135, მარცხენაში - 47, ორივეში - 21 [5, 6], მარცხენაში - 6, მარჯვენაში - 13, ორივეში - 2, ელენტაში - 3, თირკმელებში - 6, მათ შორის მარჯვენაში - 4, მარცხენაში - 2.

გართულებული ექინოკოკოზი აღინიშნა 98 (35,4%) შემთხვევაში, მათ შორის 48 (48,9%) იყო დაჩირქებული ექინოკოკოზი [5].

ექინოკოკოზის კლინიკური სურათი დამოკიდებული იყო პარაზიტის განვითარების სტადიაზე, ცისტების ზომაზე, მათ დოკალიზაციაზე, ორგანიზმებზე ქსოვილებისა და ორგანოების მდგომარეობაზე [3]. ა.ვ. მელნიკოვის კლასიფიკაციით (1956), პირველი კლინიკური სტადია - ლატენტური - ფარული პერიოდია, როცა კლინიკურად არ ვლინდება ექინოკოკოზის სიმპტომები. ექინოკოკოზის მე-2 კლინიკურ სტადიაში უკვე ვლინდება დაავადების პირველი ნიშნები. მე-3 კლინიკური სტადიაა გართულებული ექინოკოკოზი. იგი გამოვლინდა 98 (35,3%) შემთხვევაში [5, 6, 10].

კომპიუტერული ტომოგრაფია გამოიყენებოდა 1990 წლიდან სხივური და ინტერვენციული დიაგნოსტიკის (ამჟამად კლინიკური მედიცინის ს/კ) ინსტიტუტში. კომპიუტერული ტომოგრაფია საშუალებას გვაძლევს ჩავატაროთ ზუსტი ტოპოური და დიფერენციალური დიაგნოსტიკა, განვსაზღვროთ ექინოკოკური ცისტების რაოდენობა, მათ შორის 1 სმ-ზე ნაკლები ზომისაც კი, განვსაზღვროთ პარაზიტის ცხოველყოფილობის ფაზა, რასაც განმსაზღვრელი მნიშვნელობა აქვს ოპერაციული ჩარევის დაგეგმვისას. ოპერაციის სახეები იყო: ღია ექინოკოკექტომია - კაპიტონაჟი - ფლბეს მიხედვით, ექინოკოკექტომია ნარჩენი ღრუს გაკერვით ფიბროზული გარსის შიგნით ჩაბრუნებით, ნახევრადდახურული ექინოკოკექტომია (ბობროფ-სპასოკუეცკის მეთოდით), იდეალური ექინოკოკექტომია (პერიციტექტომია), ღვიძლის აბიპური რეზექცია, სპლენექტომია, ნევრექტომია და ზემოაღწერილი პატენტის ნახევრადდახურული ექინოკოკექტომია გვირაბისებური კონტრაპერტურით [2].

ეს ახალი მეთოდი შეიცავს როგორც დახურული (გაკერვა), ასევე ღია (ღრწინება) მეთოდების ელემენტებს. მისი გამოყენებისას ადეკვატურად ღრწინებულია ნაწილობრივად გაკერილი ნარჩენი ღრუ. ოპერაცია პატარა ზომის ცისტების დროს პუნქციური მეთოდით მკურნალობაა. ოპერაციის შემდგომ პერიოდში ტარდებოდა დაკვირვება კომპიუტერული ტომოგრა-

ფით მე-12, მე-15 და 50-ე დღეს ექინოკოკქტომიის შემდგომი ნარჩენი ღრუს და მისი მიმდებარე ქსოვილების მდგომარეობაზე მკურნალობის შემდგომი ტაქტიკის განსაზღვრისა, უახლოესი და შორეული შედეგების გასაუმჯობესებლად. გამოვლენილ იქნა 2 ორგანოს შეუღლებული ექინოკოკური დაზიანებები: ღვიძლი + ფილტვი - 14; ღვიძლი + ელენთა - 8, ღვიძლი + თირკმელი - 2, ღვიძლი + კოლინჯი - 2, ღვიძლი + მუცლის პრესი - 1, ღვიძლი + დუნდულო - 1, დიაფრაგმა + მუცლის პრესი - 1 (სულ 29). 3 ორგანოს შეუღლებული ექინოკოკოზი: ღვიძლი + ფილტვი + პანკრეასი - 2, ღვიძლი + თირკმელი + ელენთა - 1; ღვიძლი + ფილტვი + ელენთა - 3 (ღვიძლი + ელენთა - 1), სულ 7. შეუღლებადი 4 ორგანოს დაზიანება: ღვიძლი + ფილტვი + თირკმელი + თავის ტვინი - 1.

მოგვყავს შეუღლებული ექინოკოკოზის საინტერესო შემთხვევები.

ავადმყოფი მუსტაფაევი ი.ბ., 26 წლის, 27.3.1997 წ., ისტ. №106. 1991 წელს ჩვენს კლინიკაში ექინოკოკის გამო გაუკეთდა ღვიძლის ექინოკოკქტომია, ხოლო 1996 წელს ბაქოში ელენთის ექინოკოკოზის გამო - სპლენექტომია. თორაკოაბდომინალური განაკვეთით აღმოჩნდა მარჯვენა ფილტვის ექინოკოკური ცისტა 12-8 სმ ზომის, რომლის ქვემო კიდის კედელი 4 სმ-იანი ხვრელით უკავშირდება ღვიძლის გუმბათიდან მე-5-6 სეგმენტში ექინოკოკურ ცისტას, ღვიძლის ამ 2 ცისტას შორის - 2 სმ-იანი დეფექტი. ორივე ფისტურა დაიხურა, ექინოკოკქტომია.

ამრიგად, ადგილი ჰქონდა ღვიძლის მრავლობით რეციდიულ ცისტებს, ფილტვის და ელენთის ცისტებს.

ავადმყოფი ჩარუხიანი გაიკ სუმბათის ძე. 1958 წელს ფილტვის ექინოკოკური ბუშტი; 1960 წელს მარჯვენა თირკმელის ექინოკოკის გამო ნაუტარდა ექინოკოკქტომია. 1962 წ. 12.6. გულმკერდის მე-10 ნეკნის პარალელურად კუნთის ექინოკოკური ცისტა. 1963 წელს რეტროპერიტონეალური ცისტა მე-2 თეძო-სუკის კუნთის სისქეში და მე-3 დიაფრაგმის ცისტა. 1964 და 1966 წწ. ოთხჯერ - რეციდიული კუნთის ექინოკოკის ოპერაცია.

ექინოკოკოზის გართულების ყველაზე ცუდი გამოსავალი - სიკვდილი დაფიქსირდა 3 შემთხვევაში: 1. ავადმყოფი სადიკ-სადიკ ჰუსეინოღლი, 64 წლის, 1953 წ. ისტ. №1809, ღვიძლის და მუცლის ღრუს ყველა მიდამოს მრავლობითი ექინოკოკოზი (ოპერაცია - ექინოკოკქტომია, მარსუპიალიზაცია). სიკვდილის მიზეზი - ფილტვების შეშუპება, ორმხრივი ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლია. 2. ავადმყოფი ადამია ვალენტინა, 43 წლის, ეროვნებით - რუსი, ღვენილი აფხაზეთიდან, ისტ. 2886. 1962 წ. 18 აპრილი. ოპერაციის ოქმი №480. ექინოკოკქტომია, ღვიძლის მარცხენა წილის რეზექცია ექინოკოკის ბუშტიურთ. ამ მომენტში ღვიძლიდან განვითარდა სისხლდენა (ქვემო ღრუს ვენის დაზიანება, ტამპონირება, სისხლძარღვის გადაკვანძვა), მაგრამ გული გაჩერდა 3. ავადმყოფი ჩივაძე ზაქარია, ისტ. №1402. 1960 წ. 2 მარტი. კლინიკური დიაგნოზი - ღვიძლის, ელენთის და ზურგის ტვინის ექინოკოკი (ოპერაცია - სპლენექტომია და ღვიძლის ექინოკოკქტომია). 3 წლის წინ ონკოლოგიის ინსტიტუტში გაუკეთდა ოპერაცია ღვიძლის ექინოკოკის გამო. გაკეთდა ღვიძლის რეზექცია, შემდეგ

კი – რელაპარატომია. ავადმყოფი გარდაიცვალა გულ-სისხლძარღვთა ნაკლოვანებით.

ამრიგად, გართულებული ექინოკოკოზის შემთხვევების ანალიზი გვინფენებს, თუ რამდენად სახიფათოა ადამიანის შეუღლებული ექინოკოკოზი. საჭიროა კომპლექსური დიაგნოსტიკურ-ლაბორატორიული გამოკვლევები ექინოკოკური დაავადების პრევენციისთვის.

ლიტერატურა

1. *ბუაჩიძე ს.მ.* ადამიანის ექინოკოკი. საბჭოთა საქართველო, თბილისი, 1964, გვ. 405.
2. *ვრიგოლია ნ.ფ., თოდუა ფ., ბერიძე ა.* საქართველოს სამედიცინო მოამბე, 1993, 1, გვ. 28-35.
3. *ლომიძე ნ., შანშიაშვილი ვ.* ექინოკოკოზის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა. სამხრეთ კავკასიის ქირურგთა მე-14 ყრილობა, 2004, ტ. 2, გვ. 264-265.
4. *ფიფია ე.კ.* თანამედროვე მედიცინა, 1936, 8-12.
5. *Агаев Р.М.* Хирургия, 2001, 2, 32-36.
6. *Гухов А.А., Мошуров И.П.* Вестник хирургии, 2000, 98.
7. *Дадвани С.А., Шкроб О.С.* Хирургия, 8, 27, 32.
8. *Мовчун А.А.* Хирургия, 1997, 2, 28-30.
9. *Ho A., Urban C.* Japan J. of Parasitology, 2003, 2, 12, 63-66.
10. *Tiseo D., Borel F. J.* of Ital. Parasitology, 2004, 6 (1-2), 45-51.

СОЧЕТАННЫЙ ЭХИНОКОККОЗ (ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ)

Н. Григолия, М. Нанейшвили

Тбилисский государственный медицинский университет; НИИ клинической медицины; ООО Тбилисская железнодорожная центральная клиническая больница

РЕЗЮМЕ

С 1950 г. до 2007 года под наблюдением авторов находились 277 оперированных больных по поводу эхинококкоза. Осложненные формы эхинококкоза – распределение эхинококковых цист в разных органах (сочетанные формы) – отмечены в 45 случаях. Авторы отмечают увеличение случаев эхинококковых цист в различных органах. В статье описаны методы, применяемые для диагностики эхинококкоза, дан анализ осложнений заболевания, детально рассмотрены и описаны случаи сочетанного эхинококкоза, приведены некоторые летальные случаи и причины их возникновения. Авторы рассматривают значение компьютерной томографии как для диагностики, так и для лечения больных до и после операции. Описаны виды операции, рассмотрены причины осложнения и пути их устранения, значение разных диагностических методов. Приведен новый метод открытой эхинококэктомии тоннельной контрапертуры.

**COMBINED ECHINOCOCCOSIS
(DIAGNOSIS AND TREATMENT)**

N. Grigolia, M. Naneishvili

Tbilisi State Medical University; Scientific-Research Institute of Clinical Medicine; Central Clinical Hospital of Ltd. "Georgian Railway"

SUMMARY

Total of 277 patients operated after echinococcosis were under our observation from 1950 to 2007. Complicated forms of echinococcosis – spread of echinococcal cysts in different organs (combined echinococcosis) are described in 45 cases. The methods of surgical treatment used in our investigation and analysis of complications of this disease are considered in this paper. Also the reasons of lethal cases and their analysis are given. The importance of computer tomography for the diagnosis of human echinococcosis and determination of postoperation state is considered. The method of half-closed echinococcectomy in the modification of tunnel counteropening for the improvement of near and far results of the treatment are described.

ონტოგენეზის ადრულ ეტაპზე ინსტიტუტური აბრისიული ქცევის უესწავლა და 50 პერცი სიხშირის მაგნიტური ველის გავლენა თეთრი და რუხი ფერის (ოჯახის) ვირთაგვების აბრისიულობაზე

ვ. იორდანიშვილი, თ. მუსელიანი, ა. ხარბეგაშვილი,
ქ. ბუტრაიშვილი, თ. ჯარიაშვილი, ქ. ნუციშვილი, მ. ნიკოლაიშვილი

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის რადიობიოლოგიისა და რადია-
ციული ეკოლოგიის ს/კ ცენტრი, თბილისი

მიღებულია 25.09.2009

ონტოგენეზის ადრულ ეტაპზე ინსტიტუტური აგრესიული ქცევისა და 50 პერცი სიხშირის მაგნიტური ველის გავლენის შესწავლამ თეთრ და რუხი ფერის (ოჯახის) ვირთაგვების აგრესიულობაზე გვიჩვენა, რომ არააგრესიული რუხი და თეთრი ვირთაგვების შთამომავლობაში აგრესიულობა ვლინდება დაბადებიდან მე-80-91 დღეს 42,8%-ში, როდესაც მათი მასა 145-150 გ აღწევს. თეთრ ვირთაგვები კი აგრესიულები ხდებიან ოდნავ მოგვიანებით (100-115 დღე 20,0%-ში). რაც შეეხება არააგრესიული რუხი და აგრესიული თეთრი ვირთაგვების შეჯვარებით მიღებულ რუხი ფერის ნაშიერებში აგრესიულობა ვლინდება 57,0%-ში, ხოლო თეთრი ფერის ნაშიერებში კი - 36,0%-ში, რაც შეიძლება აიხსნას მდგრადი ვირთაგვის აგრესიულობის გენოტიპით.

50 პერცის სიხშირის (1,5 მთ) ინდუქტიურობის ელექტრომაგნიტური ველით ზემოქმედებამ გვიჩვენა, რომ მშპ-ის მოქმედებით თეთრ უჯიშო არააგრესიულ ვირთაგვებში აგრესიული ქცევა არ ვლინდება, ხოლო რუხი ფერის არააგრესიულ ვირთაგვებში აგრესიულობის გამოვლენა ხდება 60% -ში.

საკვანძო სიტყვები: ელექტრომაგნიტური ველი, აგრესიულობა, ონტოგენეზი, თეთრი და რუხი ვირთაგვები

უკანასკნელი რამდენიმე ათეული წლის განმავლობაში მეცნიერთა ყურადღებას იმსახურებს ელექტრომაგნიტური გამოსხივების გავლენის შესწავლა ცოცხალ ორგანიზმზე [2,6]. ნაჩვენებია, რომ მშპ-ის ბიოლოგიური აქტიურობა აისახება ცხოველთა სხვადასხვა ქცევით აქტებში [2, 10, 11]. თუმცა მისი გავლენა ონტოგენეზში ნაკლებადაა შესწავლილი.

ცნობილია, რომ ვირთაგვის ადრულ ონტოგენეზში ვითარდება მოტორული და ნეიროქიმიური ასიმეტრია, რომელიც შეესაბამება ნეონატა-

ღურ ფუნქციურ ასიმეტრიასთან [1, 3]. ნაჩვენებია, რომ ვირთაგეგმში დასწავლა დამოკიდებულია ცხოველთა კვლევით აქტიურობასა და მოტივაციაზე [7, 8]. თუმცა, ერთ-ერთი მოტივაციური ქცევა, როგორცაა აგრესიული ქცევა, ინტოგენეზში თითქმის შეუსწავლელია. გამომდინარე ლიტერატურაში არსებული და ჩვენი ადრეული მონაცემებიდან [3, 11], ნაჩვენებია იყო, რომ რიგი სტრეს-ფაქტორები: X-სიხევის სხვადასხვა დონა, იმობილიზაცია, ფარმაკოლოგიური ნივთიერებები, ელექტრული გალიზიანება და ა.შ. ბუნებით არააგრესიულ ვირთაგეგმებს გარკვეული პერიოდით აგრესიულ ცხოველად გარდაქმნის. ამიტომ საინტერესო იყო გაგვეჩვენა, რომელ ეტაპზე ყალიბდება ინსტინქტური აგრესიული ქცევა თეთრ და რუხი (ოჯახის) ვირთაგეგმების შეჯვარების შედეგად მიღებულ შთამომავლობაში და როგორია ცხოველის ინდივიდუალური განვითარების ადრეულ ეტაპზე 50 ჰერცი სიხშირის მაგნიტური ველის გავლენა ცხოველის აგრესიული ქცევის გამოვლენაზე.

მასალა და მეთოდები

ქსელის სიხშირის (50 Hz) მძვ-ის მოდულირებას ვახდენდით ჩვენს ცენტრში შემუშავებული ორიგინალური ინდუქციურობის კოჭის საშუალებით [2].

შთამომავლობის მისაღებად ვაჯვარებდით თეთრ ლაბორატორიულ და რუხ (ოჯახის) ვირთაგეგმებს, ისინი იმყოფებოდნენ ვივარიუმის ჩვეულებრივ პირობებში. საკვები და წყალი ეძლეოდათ შეუზღუდავი რაოდენობით.

ვირთაგეგმების აგრესიულობის შესახებ ვმსჯელობდით კარლის მიერ მოწოდებული მეთოდით [9].

შედეგები და მათი განხილვა

ცნობილია, რომ ვირთაგეგმების მაკეობის ხანგრძლივობა მერყეობს 25-30 დღეს, ხოლო ძუძუსწოვის პერიოდი გრძელდება ერთ თვეს. ამიტომ აგრესიულობის შემოწმებას ვიწყებდით მე-45-50 დღეს, როდესაც ცხოველთა მასა უტოლდებოდა 65-70 გ. დადგინდა, რომ არც რუხი და არც თეთრი ვირთაგეგმების ნაშიერები ინდივიდუალური განვითარების ამ პერიოდში არ ამჟღავნებდნენ აგრესიულ ქცევას (აგრესიულობის შემოწმება ხდებოდა ყოველი მომდევნო 10 დღის შემდეგ). ექსპერიმენტით დადგინდა, რომ პირველად აგრესიულობა გამოვლინდა რუხი ვირთაგეგმების შთამომავლობაში დაბადებიდან 80-91 დღეს (საშუალოდ 3 თვე), როდესაც მათი მასა 145-150 გ აღწევდა. შემჩნეულია, რომ ზრდის ტემპითა და მასის სიდიდით რუხი ვირთაგეგმების ნაშიერები ყოველთვის აღემატებოდნენ თანაბარი ასაკის თეთრი ვირთაგეგმების ნაშიერებს, რასაც, ალბათ, აგრესიულობის გამოვლენაში მნიშვნელოვანი როლი უნდა ენიჭებოდეს [5, 7, 8].

რაც შეეხება თეთრი ვირთაგეგმების შთამომავლობას, მათ აგრესიული ქცევა განუვითარდათ ოდნავ მოგვიანებით, დაბადებიდან 100-115 დღეს (საშუალოდ 4-5 თვე). არააგრესიული რუხი ვირთაგეგმების შეჯვარებით არა-

აგრესიულ თეთრ ვირთაგვებთან მიღებული შთამომავლობის აგრესიულობის მაჩვენებლები მოცემულია ცხრილში 1.

ცხრილი 1

არააგრესიული რუხი ვირთაგვების შეჯვარებით არააგრესიულ თეთრ ვირთაგვებთან მიღებული შთამომავლობის აგრესიულობის მაჩვენებელი

ნაშიერთა საერთო რიცხვი	ვირთაგვები				
	რუხი	თეთრი	აგრესიული რუხი	აგრესიული თეთრი	აგრესიული საერთო
36	21 (58,3%)	15 (41,6%)	9 (42,8%)	3 (20,0%)	12 (33,0%)

როგორც ცხრილიდან ჩანს, არააგრესიული რუხი ვირთაგვების შეჯვარებით თეთრ არააგრესიულ ვირთაგვებთან მიღებული იყო 36 ნაშიერი, რომელთაგანაც 21, ანუ 58,3% აღმოჩნდა რუხი შეფერილობის. ვირთაგვებიდან აგრესიულობა გამოავლინა 9 ვირთაგვამ, ანუ 42,8%. თეთრი ვირთაგვების საერთო რიცხვი იყო 15 ანუ 41,6%, რომელთაგანაც 3 ვირთაგვა, ანუ 20% აღმოჩნდა აგრესიული. ცხრილიდან აგრეთვე ირკვევა, რომ 36 ჰიბრიდიდან 12-მა ანუ 33,0%-მა, გამოავლინა აგრესიული ქცევა. ამრიგად, რუხი ვირთაგვების შთამომავლობაში აგრესიული ქცევის გამოვლენა 80-91 დღეს ხდება, როცა მათი მასა 145-150 გრამს აღწევს, ხოლო თეთრი ვირთაგვების ჰიბრიდებში იგი ვლინდება 100-115 დღეს და მასობადაც ისინი მაშინ უახლოვდებიან რუხ ვირთაგვებს. ლიტერატურიდან ცნობილია [5,7,8], რომ აგრესიულობის გამოვლენის ერთ-ერთი მიზეზი აგრეთვე არის ცხოველის სიდიდე და მასა რადგან ამ შემთხვევაში იგი გვევლინება როგორც დომინანტი ამ ასაკის მქონე ნაშიერებში.

ცხრილი 2 გვიჩვენებს რუხი არააგრესიული ვირთაგვის შეჯვარებით აგრესიულ თეთრ ვირთაგვებთან მიღებული შთამომავლობის ფენოტიპურ შედგენილობას და აგრესიულ ცხოველების რიცხვს და მათ პროცენტს.

ცხრილი 2

რუხი არააგრესიული 5 ვირთაგვის შეჯვარებით აგრესიულ თეთრ ვირთაგვებთან მიღებული შთამომავლობის ფენოტიპური შედგენილობა და აგრესიული ცხოველების რიცხვი

ნაშიერთა საერთო რიცხვი	ვირთაგვები				
	რუხი	თეთრი	აგრესიული რუხი	აგრესიული თეთრი	აგრესიული საერთო
25	14 (56,0)	11 (44,0%)	8 (57,0%)	4 (36,0%)	12 (48,0%)

ცხრილიდან ირკვევა, რომ რუხი არააგრესიული ვირთაგვის თეთრ მდურ აგრესიულ ვირთაგვებთან შეჯვარებით მიღებული 25 ნაშიერიდან

14 ვირთაგვას, ე.ი. 56,0%-ს აღმოაჩნდა რუხი შეფერილობა, რაც ოდნავ ნაკლებია წინა ექსპერიმენტში მიღებული შედეგის 58,3%-ის. რუხი 14 ვირთაგვიდან 57,0% ანუ 8 ინდივიდმა გამოავლინა აგრესიული ქცევა. ეს მონაცემები მნიშვნელოვნად აღემატება წინა ექსპერიმენტში მიღებულ შედეგებს (57,0% ნაცვლად 42,8%-ისა). აგრესიულობის რიცხვმა მოიმატა აგრეთვე თეთრი შეფერილობის ნაშთებშიც, რაც 16-ჯერ აღემატება წინა ექსპერიმენტის შედეგებს. ასევე მნიშვნელოვნად გაიზარდა შთამომავლობაში აგრესიული ქცევის დამემკვიდრების პროცენტული მაჩვენებელი (ნაცვლად 33-ისა 48,0%), რაც შეიძლება აიხსნას მდედრი ვირთაგვის აგრესიულობის გენოტიპით.

ცდების შემდგომ ნაწილში დადგინდა ქსელის სიხშირის ელექტრომაგნიტური ველის გააღვანა აგრესიული ქცევის გამოვლენასა და შემონახვაზე. ცდებს ვატარებდით არააგრესიულ თეთრ და რუხ ვირთაგვებზე დაბადებიდან 100-120 დღის შემდეგ ამ ცხოველებზე ემოქმედებდით ერთი საათის განმავლობაში 50 ჰერცის სიხშირის 1,5 მთ ინდუქტიურობის მძვით. ექსპერიმენტებმა გვიჩვენა, რომ მძვ-ის მოქმედებით თეთრ უჯიშო ვირთაგვებში აგრესიული ქცევა არ გამოვლინდა, ხოლო, რაც შეეხება რუხი ფერის ვირთაგვებს, აქ ასეთი სურათი მივიღეთ: 10 ვირთაგვიდან 6-მა გამოავლინა აგრესიული ქცევა, პირველ დღეებში თავგეზე თავდასხმის ლატენტური პერიოდი საკმაოდ დიდი იყო – დაახლოებით 8-9 წუთი. თუმცა, მომდევნო დღეებში ლატენტური პერიოდი მნიშვნელოვნად შემცირდა (3-4 წუთამდე), ხოლო შემდგომში ვირთაგვები სულ უფრო და უფრო მცირე დროის განმავლობაში ავლენდნენ აგრესიულ ქცევას. ვირთაგვების ქცევა დღით დღე სულ უფრო და უფრო ემსგავსებოდა ბუნებით აგრესიული ვირთაგვების ქცევას, მოულოდნელად ვირთაგვა თავს ესხმოდა თავს და კლავდა მას. ექსპერიმენტში მიღებული განსხვავებული შედეგი შეიძლება აიხსნას იმით, რომ თეთრი ფერის ცხოველები ლაბორატორიული ვირთაგვებია, რომლებიც ყოველდღიურად განიცდიან მძვ-ის ზემოქმედებას ლაბორატორიაში (განათებისა და გამათბობელი ხელსაწყოების სახით). სავარაუდოა, რომ ორგანიზმმა განიცადა გარკვეული სახის ადაპტაცია ამ ფაქტორის ზემოქმედების მიმართ, რასაც რუხი ფერის ვირთაგვები მოკლებულნი არიან, ნაკლებად ადაპტირებულები აღმოჩნდნენ ამ ფაქტორის მიმართ და ამიტომ მათ აგრესიული ქცევა გამოავლინეს.

ლიტერატურა

1. აივაზიშვილი ი., გელიტაშვილი-პაპიძე დ. საქ. ფიზიოლოგთა მე-2 ყრილობა, თბილისი 1995წ., 14 გვ.
2. მაისურაძე ი., მაღრაძე ვ., ციციქოშვილი ლ. რადიაციული გამოკვლევები, 1998, 8, 93-104.
3. Надарейшвили К.Ш., Месхиашиვილი И.И., Надарейшვილი Д.К., Ормоцадзе Г.Л., Николаишვილი М.М., Нордანიшვილი Г.С., Саидодзе В.Я., Читанავა Е.Г. Радиационная биология. Радиозоология, 2005, 45, 2, 133-145.
4. Andrea J.A., Chou C.K., Johnston S.A., Adair E.R. Bioelectromagnetics, 2003, 6 (Suppl.), S107-147.

5. Connor J.L. J. Comp. Physiol. Psychol., 1974, 87, 215-222.
6. Cosquer B., Galani R., Kuster N., Cassel J.C. Behavioural Brain Research, 2005, 156, 65-74.
7. Haller J., Kruk M.R. Neurosci. Biobehav. Rev., 2006, 30, 292-303.
8. Hauser H., Gandelman R. Horm. Behav., 1985, 19, 454-468.
9. Karli P. Behaviour, 1956, 10, 1, 81-103.
10. Miczek K.A., Fish E.W., DeBold J.F., de Almeida R.M.M. Psychopharmacology, 2002, 163, 434-458.
11. Nadareishvili K., Nikolaishvili M., Iordanishvili G., Melitauri N. Bull. Georgian Acad. Sci., 1998, 157, 1, 79-82.
12. Toutou Y., Lambrozo J., Camus F., Charbuy H. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 2003, 284, R1529-R1535.

ИЗУЧЕНИЕ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ В ОНТОГЕНЕЗЕ И ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ СЕТЕВОЙ ЧАСТОТЫ НА ПРОЯВЛЕНИЕ АГРЕССИВНОСТИ В ПОТОМСТВЕ СЕРЫХ И БЕЛЫХ КРЫС

*Г.С. Иорданияшвили, Т.В. Муселиани, А.С. Харибегашвили,
Е. Пेत्रиашвили, Т. Джариашвили, К. Хуцишвили, М.И. Николашвили,*

Центр радиационной биологии и экологической радиологии, Академия наук Грузии

РЕЗЮМЕ

Изучение агрессивного поведения в онтогенезе и влияние электромагнитного поля сетевой частоты на проявление агрессивности в потомстве серых и белых крыс показало, что агрессивность серых крыс проявляется у 42,8% на 80-91 день, когда масса животных достигала 145-150 г. А у белых крыс агрессивность проявляется несколько позже – на 100-115 день (20,0%)

При скрещивании неагрессивных серых и агрессивных белых крыс в потомстве проявляется агрессивность у серых 57,0% а у белых 36,0%, что объясняется генотипом агрессивностью белых крыс-самок. Воздействие ЭМП с частотой 50 герц в течение 1 часа (1,5 мТ) на потомстве белых крыс не оказывает влияния, в то время как у серых крыс агрессивность проявляется на 60%.

EFFECT OF POWER-FREQUENCY ELECTROMAGNETIC FIELD (EMF) ON AGGRESSIVE BEHAVIOR AT EARLY STAGES OF ONTOGENESIS

*G. Jordanishvili, T. Museliani, A. Kharibegashvili, E. Petriashvili, T. Jariashvili,
K. Khutsishvili, M. Nikolaishvili*

Center for Radiation Biology and Ecological Radiology, Georgian Academy of Sciences

SUMMARY

The study of effects of power-frequency (1,5 mT) EMFs on the manifestation of aggressive behavior has shown that one-hour exposure does not cause induction of aggressiveness in white rats, while 60% of non-aggressive gray rats become aggressive after the exposure.

The manifestation of mouse-killing aggressiveness during ontogenesis was studied in the offspring of white and gray rats. It was shown that the aggressiveness was manifested sooner in gray rats, at 80-90 days after birth, when their weight was 145-150 g; while in white rats the aggressiveness was manifested at 100-115 days.

In the offspring obtained by crossing the non-aggressive gray rats with non-aggressive white ones the aggressiveness was manifested in 42,8 % of gray rats and in 20,0% of white animals.

აქტინომიცეტების უჯრედის ამინომჟავური შემადგენლობის თავისებურება

ნ. კოჭია, ზ. ლომთათიძე

ბოტანიკური ბაღი და ბოტანიკის ინსტიტუტი

მიღებულია 06.11.2009

გამოკვლევულ იქნა აქტინომიცეტების უჯრედის ამინომჟავური შემადგენლობა კულტურების ზრდა-განვითარების პირობებში. დადგინდა იქნა, რომ საკვლევი აქტინომიცეტებში ამინომჟავების რაოდენობა იცვლება ზრდის ფაზების მიხედვით – მაქსიმალურია ზრდის ლოგარითმულ ფაზაში, შემდეგ უმნიშვნელოდ მცირდება და კვდომის ფაზაში მინიმუმამდე დადის.

უჯრედის ამინომჟავური შემადგენლობა განსხვავებულია სხვადასხვა გვარისა და ერთი და იმავე გვარის სხვადასხვა სახეობებში.

საკვანძო სიტყვები: აქტინომიცეტები, კულტივირების პირობები, ამინომჟავები, ზრდის ფაზები

ამინომჟავები წარმოადგენს მიკროორგანიზმთა უჯრედის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან კომპონენტს, რომელიც გავლენას ახდენს მათ ზრდა-განვითარებაზე. მიკროორგანიზმებში ამინომჟავური ცვლა დაკავშირებულია მრავალ ფიზიოლოგიურ პროცესთან და ძალზე ლაბილურია [1, 7]. ამ მხრივ განსაკუთრებით საინტერესოა აქტინომიცეტების გარდამავალი ფორმები ბაქტერიებსა და სოკოებს შორის, რომლებიც ანტიბიოტიკების აქტიური პროდუცენტები არიან [2, 4, 5].

აქედან გამომდინარე, ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა შეგვესწავლა სხვადასხვა გვარისა და სახეობის აქტინომიცეტის უჯრედის ამინომჟავური შემადგენლობა და ამ კომპონენტების თვისობრივი და რაოდენობრივი ცვლილება კულტურების ზრდის დინამიკაში.

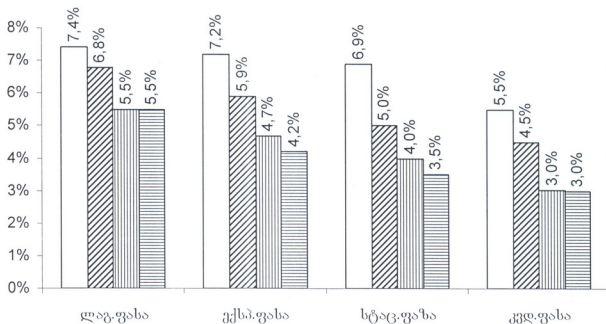
კვლევის მასალა და მეთოდები

საკვლევად გამოყენებულ იქნა აქტინომიცეტების სუფთა კულტურები, დაცული ბოტანიკის ინსტიტუტის მიკრობიოლოგიის განყოფილების მიკროორგანიზმთა მუზეუმში: *Actinomyces violaceus*, *Actinosporangium violaceus*, *Streptomyces albobrisesolus*, *Streptomyces violaceus*.

აქტინომიცეტებს ვზრდიდით კრასილნიკოვის სინთეზურ არეზე, 27-30 °C, სანჯღრეველაზე 200 ბრ/წთ პირობებში. ზრდის მრუდის დასადგენად ბიომასის რაოდენობას ვსაზღვრავდით წონითი მეთოდით. ამინომჟავების თვისობრივ და რაოდენობრივ ანალიზს ვატარებდით ი. ზაიცევას მიერ შემოთავაზებული მეთოდით [3, 6].

შედეგები და მათი განხილვა

ჩატარებულ იქნა ცდები აქტინომიცეტების ბიომასაში ამინომჟავების საერთო რაოდენობრივი და თვისობრივი ცვლილების გამოსაგენად კულტურის განვითარების პერიოდში. ცდის შედეგებმა გვჩვენა, რომ ბიომასის საერთო ამინომჟავების რაოდენობა მცირდება კულტურების ზრდა-განვითარების პროცესში.



სურ. 1. აქტინომიცეტების უჯრედის ამინომჟავური შედგენილობა ზრდის ფაზების მიხედვით. □ - *Actinosporangium violaceus*, ▨ - *Nocardia dassonvillei*, ▤ - *Streptomyces violaceus*, ▥ - *Streptomyces albogriseolus*

ცდის შედეგების ანალიზი გვჩვენებს, რომ ლოგარითმულ ფაზაში აქტინომიცეტების უჯრედში ამინომჟავების რაოდენობა შეადგენს *Actinosporangium violaceus*-ში 7,4%, *Nocardia dassonvillei*-ში 6,8%, *Streptomyces violaceus*-ში 5,5%, *Streptomyces albogriseolus*-ში 5%, ექსპონენციალურ ფაზაში - 7,2%, 5,9%, 4,7%, 4,2%, სტაციონარულ ფაზაში - 6,0%, 9,0%, 5,0%, 3,97%, 3,5%, კვლევის ფაზაში - 5,5%, 4,5%, 3,0%, 3,0%, შესაბამისად.

ამრიგად, საკვლევი მიკრორგანიზმების უჯრედებში ამინომჟავების რაოდენობა არ არის მუდმივი სიდიდე და განიცდის უმნიშვნელო რაოდენობრივ ცვლილებას კულტურის ზრდის ფაზების მიხედვით.

სამუშაოს შემდგომ ეტაპზე განისაზღვრა საკვლევი აქტინომიცეტების უჯრედის ამინომჟავების თვისობრივი შედგენილობა. კვლევის შედეგები მოცემულია ცხრილში 1.

ცხრილი 1

ზოგიერთი აქტინომიცეტის უჯრედის იდენტიფიცირებული ამინომჟავები

Streptomyces albogriseolus	Streptomyces violaceus	Nocardia dassonvillei	Actinosporangium violaceus
ალანინი გლიცინი გლუტამინის მჟავა მურამის მჟავა ლეიცინი იზოლეიცინი სერინი ლიზინი ვალინი	ალანინი გლიცინი გლუტამინი მურამის მჟავა გლუტამინის მჟავა პროლინი სერინი ლიზინი	ალანინი გლიცინი ვალინი მურამის მჟავა მეთიონინი ლიზინი	ალანინი გლიცინი მურამის მჟავა გლუტამინის მჟავა სერინი ლიზინი პისტიდინი

საკვლევი აქტინომიცეტები განსხვავდება ამინომჟავური შემადგენლობით როგორც გვარის, ისე სახეობის დონეზე. იდენტიფიცირებული ამინომჟავების რაოდენობა არ არის მუდმივი სიდიდე და იცვლება კულტურების ზრდის ფაზების მიხედვით. შედეგები მოცემულია ცხრილებში 2, 3, 4 და 5.

ცხრილი 2

Actinosporangium violaceus-ის უჯრედში ამინომჟავების პროცენტული თანაფარდობა (ზრდის ფაზების მიხედვით)

იდენტიფიცირებული ამინომჟავები	ლოგარითმული ფაზა	ექსპონენციალური ფაზა	სტაციონარული ფაზა	კვდომის ფაზა
სერინი	12,43	10,52	19,69	12,81
ალანინი	14,32	11,4	15,9	10,86
გლიცინი	15,13	10,96	10,22	15,59
პისტიდინი	13,51	13,59	10,98	11,97
ლიზინი	15,4	23,24	11,74	13,37
მურამის მჟავა	9,72	9,64	9,84	11,97
გლუტამინის მჟავა	18,64	11,84	13,25	8,63

ცხრილი 3

Streptomyces albogriseolus-ის უჯრედში ამინომჟავების პროცენტული თანაფარდობა (ნახშირბადის წყარო – გლუკოზა)

იდენტიფიცირებული ამინომჟავები	ლოგარითმული ფაზა	ექსპონენციალური ფაზა	სტაციონარული ფაზა	კვდომის ფაზა
სერინი	16,26	14,17	16,22	6,42
ლეიცილი	9,33	9,95	13,03	10,64
ალანინი	6,69	7,69	7,18	7,83
გლიცინი	10,76	13,27	15,69	1,62
ლიზინი	6,69	6,93	11,43	5,82
მურამის მჟავა	6,93	8,89	11,43	5,82
გლუტამინის მჟავა	5,26	6,18	9,3	6,82
ვალინი	8,13	5,42	7,18	6,62
იზილეიცილი	7,89	8,74	6,111	9,63

ცხრილი 4

Nocardia dassovilei-ის უჯრედში ამინომჟავების პროცენტული თანაფარდობა (ზრდის ფაზების მიხედვით)

იდენტიფიცირებული ამინომჟავები	ლოგარითმული ფაზა	ექსპონენციალური ფაზა	სტაციონარული ფაზა	კვდომის ფაზა
ალანინი	10,65	10,63	10,13	20
გლიცინი	7,9	11,17	11,52	12
მეთიონინი	12,71	17,02	10,13	9,5
ლიზინი	17,18	14,36	14,28	20,5
მურამის მჟავა	12,02	15,95	16,12	12,5
ვალინი	14,08	19,14	12,9	15,5

ცხრილი 5

Streptomyces violaceus-ის უჯრედში ამინომჟავების პროცენტული თანაფარდობა

იდენტიფიცირებული ამინომჟავები	ლოგარითმული ფაზა	ექსპონენციალური ფაზა	სტაციონარული ფაზა	კვდომის ფაზა
გლუტამინი	9,09	12,71	5,97	6,87
პროლინი	8,05	7,9	6,96	10,6
სერინი	10,12	3,05	3,98	18,05
ალანინი	15,58	7,62	12,93	10,6
გლიცინი	15,58	7,9	29,8	8,02
ლიზინი	9,35	16,6	15,92	8,8
მურამის მჟავა	10,12	16,1	9,95	8,59
გლუტამინის მჟავა	21,55	18,9	6,96	8,3

ამრიგად, ცდის შედეგების ანალიზი გვიჩვენებს, რომ საკვლევი აქტინომიცეტები განსხვავდება ერთმანეთისგან უჯრედში ამინომჟავების როგორც რაოდენობრივი, ისევე თვისობრივი შემადგენლობით.

ლიტერატურა

1. *კოტია ნ., ლომთაიძე ზ.* ზოგიერთი აქტინომიცეტის პოლისაქარიდული ცვლის თავისებურებაში. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, ბილ სერია A, 2006, 32, 6, 1187-1194.
2. *Гаузе Г.Ф., Преображенская Т.П.* Определитель актиномицетов. Москва. Наука. 1983, с. 25-29.
3. *Герхард К.В.* Методы общей бактериологии. М., Изд. "Мир". 1984, т. 2, 120 с.
4. *Гусев М.В., Минеева Л.А.* Микробиология. М. Изд. АН России. 2003, с. 221.
5. *Ленгелер Й., Дрвс Г., Шлегель Г.* Современная микробиология, прокариоты. М., Изд. "Мир", 2005, с. 256.
6. *Тетер Е.З., Шильникова В.К., Переверзева Г.И.* Практикум по микробиологии. Москва. Изд-во "Мир", 2003, с. 81-87.
7. *Тейлор Д., Грин Н., Стаут У.* Биология. М., Изд. "Мир", 2002, с 44, 50, 53.

АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ КЛЕТОК НЕКОТОРЫХ АКТИНОМИЦЕТОВ

Н. Котия, З. Ломтаიძე

Ботанический сад и Институт ботаники

РЕЗЮМЕ

Исследован аминокислотный состав клеток некоторых актиномицетов. Установлено, что количество аминокислот меняется в соответствии с фазами роста микроорганизмов – оно максимально в логарифмической фазе роста и постепенно уменьшается (доходя до минимума) в фазе умирания. Аминокислотный состав клетки актиномицетов различается как на уровне рода, так и вида.

AMINO ACID COMPOSITION OF CELLS IN SOME ACTYNOMYCES

N. Kotia, Z. Lomtadze

Botanical Garden and Institute of Botany

SUMMARY

Amino acid composition of cells of some actinomycetes has been studied. It has been established that quantity of amino acids changes in the ratio of growth phases of microorganisms. It is maximal in logarithmic phase of growth and gradually decreases coming down to the minimum in the phase of dying. According to the qualitative composition of amino acids the cells of actinomycetes differ at the level of family and species.

ბრონქის ტაკვის უკმარისობის პროფილაქტიკის გზები ფილტვის კიბოს დროს

ზ. ლომიძე, რ. ვაგუა, ვ. კუჭავა

ა. ლევიჩინავას სახელობის ონკოლოგიის ნაციონალური ცენტრი

მიღებულია 18.11.2009

ბრონქის ტაკვის უკმარისობა ოპერაციის შემდგომი გართულებების სპექტრში თავისი სიმძიმითა და სიხშირით წარმოადგენს თორაკალური ქირურგიის ჯერ კიდევ გადაუჭრელ პრობლემას. 3,5-16% შემთხვევაში იგი ოპერირებულ ავადმყოფთა ლეტალობის მიზეზია.

ცნობილია ბრონქის ტაკვის დამუშავების და გაკერვის არა ერთი მეთოდი. ბევრი მათგანი დაბალი ეფექტურობის გამო აღარ გამოიყენება. ბოლო პერიოდში დიდი გავრცელება პოვა ბრონქის ტაკვის აპარატით გაკერვის მეთოდი. ასევე შემუშავებულ იქნა ბრონქის უტაკოვ დამუშავების და "ყლორტი" დაფარვის მეთოდები.

უკანასკნელი 5 წლის განმავლობაში ჩვენ მიერ ფართოდ გამოიყენება ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებით ბრონქის ტაკვის დაფარვა, კერძოდ, ჟელას-პონით (ჰემოსტაზური ღრუბლით), რომელიც უდავოდ უნდა ჩაითვალოს ერთ-ერთ პერსპექტიულ მეთოდად, ვინაიდან თავისი ანტისეპტიკური თვისებების წყალობით იგი ანტიბაქტერიულ ეფექტს ავლენს ინფიცირებული ტაკვის მიდამოში, ღრუბელი თხელი აკის სახით მთლიანად შემოეხვევა ტაკვის მუფთასავით და ავსებს გაკერვის შედეგად წარმოქმნილ მიკროდეფექტებს, ხელს უშლის ინფექციის გამოსროლას პლევრის ღრუში, მნიშვნელოვნად ამცირებს უკმარისობის სისხირეს, არ ზრდის ოპერაციის ხანგრძლივობას და ტრავმულობას.

საკვანძო სიტყვები: ფილტვის კიბო, ბრონქის ტაკვი, უკმარისობა, პროფილაქტიკა, ჰემოსტაზური ღრუბელი

ბრონქის ტაკვის უკმარისობა ოპერაციის შემდგომი გართულებების სპექტრში თავისი სიმძიმითა და სიხშირით წარმოადგენს თორაკალური ქირურგიის ჯერ კიდევ გადაუჭრელ პრობლემას. ის 3,5-16% შემთხვევაში ოპერირებულ ავადმყოფთა ლეტალობის მიზეზია [1-5]. ბრონქის ტაკვის უკმარისობის სისხირის მაქსიმალურად შემცირებისთვის საჭიროა შემდეგი პირობების დაცვა: 1) ბრონქი უნდა გადაიკვარტოს ჯანმრთელი ქსოვილების ფარგლებში; 2) ბრონქის ტაკვი მაქსიმალურად მოკლე უნდა იყოს; 3) ბრონქის კედლები არ უნდა იყოს ზედმეტად გაშიშვლებული

(სკელეტიზირებული); 4) ბრონქის ტაკვი მაქსიმალურად იზოლირებული უნდა იყოს პლევრის ღრუსგან; 5) გამოყენებული საკერი მასალა უნდა იყოს არაჰიგროსკოპული; 6) ბრონქის ტაკვის ჰერმეტიზაციისთვის გამოყენებული საკერი საშუალება მინიმალურ დეფექტს უნდა ტოვებდეს გასაკერ ქსოვილში.

ლიტერატურაში აღწერილია ბრონქის ტაკვის დამუშავების და გაკერვის არა ერთი მეთოდი. ბევრი მათგანი დაბალი ეფექტურობის გამო აღარ გამოიყენება. ბოლო პერიოდში ფართო გავრცელება ჰპოვა ბრონქის ტაკვის აპარატით გაკერვის მეთოდმა [1-5], რომელმაც მნიშვნელოვნად შეამცირა ბრონქის ტაკვის უკმარისობა, თუმცა ამ ნაკერმაც ბოლომდე ვერ გაამართლა: მექანიკური ნაკერის დადების შემდეგ რჩება შედარებით გრძელი ტაკვი (განსაკუთრებით მარცხენამხრივი პნევმოექტომიისას). ასევე აპარატის ბრანშებს შორის ბრონქის კედლები ზედმეტად ტრავმირდება, რაც მათი ტროფიკის დარღვევისა და უკმარისობის განვითარების მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორია.

აღნიშნული ხარვეზების აღმოსაფხვრელად შემუშავებულ იქნა ბრონქის უტაკო დამუშავების მეთოდი [1-5]. აღნიშნულის მიხედვით, ბრონქი იკეთება ერთი ხრტილოვანი ნახევარგოლის დატოვებით და ცალ-ცალკე იკერება მისი შემბრანული და ხრტილოვანი ნაწილები. ასეთი გაკერვით გამოირიცხებოდა ბრონქის ტაკვის ყრუ ტოპრაკის ჩამოყალიბება, ხოლო მისი კედლები მინიმალურად ტრავმირდება. ხელით დამუშავების ამ მეთოდმა მკვეთრად შეამცირა ოპერაციის შემდგომი ბრონქო-პლევრული გართულებები (7,9%-დან 1,8%-მდე).

ონკოლოგიის ნაციონალური ცენტრის თორაკალურ განყოფილებაში 1986 წლიდან ვიყენებდით ბრონქის ტაკვის დამუშავების შემდეგ ხერხებს: 1) მექანიკური (აპარატებით YO; YKB; YKL), 2) ბრონქის უტაკოდ დამუშავების მეთოდი და 3) საკუთარი ე. წ. “ყლორტის” მეთოდი, რომელსაც ნაწილობრივი მსგავსება აქვს ბრონქის უტაკო დამუშავების მეთოდთან [1, 2].

ბრონქის ტაკვის უკმარისობის განვითარების სისშირე მნიშვნელოვანწილადაა დამოკიდებული ქირურგიული ჩარევის მასშტაბზე. მაღალი ტრავმული გაფართოებული და კომბინირებული ოპერაციების შემდეგ, რაც ძირითადად სრულდება ფილტვის ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს დროს, ოპერაციის შემდგომი ტაკვის არაჰერმეტიკულობის რისკი შედარებით მაღალია. შესაბამისად, მოცემულ ნაშრომში განხილულია მხოლოდ გაფართოებული და კომბინირებული ოპერაციების შედეგები.

მასალა და მეთოდები

ჩვენ მიერ ოპერირებული 1368 ავადმყოფიდან ბრონქის ტაკვის აპარატული გაკერვა განხორციელდა 945 შემთხვევაში (69,0% ± 1,9), უტაკო დამუშავების მეთოდით - 159 (11,6% ± 1,7), ყლორტის მეთოდით კი - 159 (11,6% ± 1,7), ხოლო დარჩენილ 105 (7,7% ± 1,9) შემთხვევაში ბრონქის ტაკვის დასაფარად გამოიყენებოდა კემოსტაზური ღრუბელი.

ჩვენთან ბრონქის დამუშავების უტაკო მეთოდი გამოიყენება 1986 წლიდან. მეთოდის არსი მდგომარეობს შემდეგში: სკალპულით იკვეთება მთავარი ბრონქი ერთი ხრტილოვანი ნახევარგოლის დატოვებით. თავიდან ნაკერის დადება ხდება ლორწოქვეშა შრეში მემბრანულ ნაწილზე, იქმნება დუბლიკატურა მემბრანული კედლის გამოყენებით. შემდეგ ტაკვი იკრება კვანძოვანი ატრავმული ნაკერებით ტრაქეო-ბრონქული კუთხის გავლით ტრაქეის ბოლო და ბრონქის პირველ ხრტილოვან რგოლებს შორის. შემდეგ, ამ ნაკერების თანმიმდევრული დაჭიმვისა და გაკვანძვის პარალელურად, პინცეტის მეშვეობით ხორციელდება ქსოვილების პრეციზიული შეკავშირება. ამ დროს გამოირიცხულია "ერუ ტოპრაკის" ჩამოყალიბება, ასევე არ აღინიშნება ბრონქულ ნაკერთა დაჭიმულობა, რაც ნაკერთა ჩაჭრის საფრთხეს ამცირებს და ხელს უწყობს კარგ ადაპტაციას. ბრონქის დამუშავების უტაკო მეთოდი აღმოჩნდა ჩვენთვის ყველაზე მისაღები. ამ მეთოდით ბრონქი გაკერილია 159 შემთხვევაში.

მეორე მეთოდი, რომელიც ჩვენი კლინიკის მიერ არის მოწოდებული, გამოყენებული იყო 159 ავადმყოფზე. აღნიშნული მეთოდით მიღებულმა საიმედო შედეგებმა მისი ფართოდ გამოყენების საშუალება მოგვცა.

ფილტვის კარის სისხლძარღვების გადაკვანძვის და ლიმფოდისექციის შემდეგ მთავარი ბრონქის მობილიზება ხდება ტრაქეამდე. ტრაქეიდან 1,5-2,0 სმ-ის დისტალურად ბრონქზე ედება ბრონქოფიქსატორი ან "ფიოდოროვის" მოჭკერი. სკალპულით იკვეთება ბრონქი პირველ და მეორე ხრტილოვან ნახევარგოლებს შორის მემბრანულ ნაწილამდე. იკვეთება ხრტილოვანი ნახევარგოლები ცენტრიდან პერიფერიისკენ ბრონქის ფიქსატორამდე. მემბრანული ნაწილი იკვეთება მოჭკერთან. პრეპარატის ამოღების შემდეგ რჩება მთავარი ბრონქის ერთი ნახევარგოლი და მემბრანული ნაწილის ყლორტი სიგრძით 1,0-1,5 სმ.

ბრონქის ღიად დამუშავების შემდეგ პლევრის დრუს ინფიცირების ეტაპის და მემბრანული ნაწილისგან ყლორტის ჩამოყალიბების გამო სიმსივნის რეციდივის თავიდან აცილების მიზნით მიემართავდით შემდეგ მანიპულაციებს: 1) პრეპარატის ამოღების შემდეგ ბრონქის სანათურის ვამუშავებით ქლორპექსიდინში დასველებული დოლბანდის ბურთულით, რომელსაც სანათურში 3-5 წონის ვანიკოლოსაში ვტოვებდით, 2) მემბრანული ყლორტის სიგრძის შერჩევასა და ვითვალისწინებდით შემდეგ ფაქტორებს: ა) ბრონქის სანათურის დამატერს, ბ) სიმსივნის ლოკალიზაციას და ზრდის ფორმას, გ) კიბოს ადგილობრივი და რეგიონული გავრცელების ხარისხს, დ) ბრონქისა და მემბრანული ყლორტის რეზექციის ხაზის მორფოლოგიური გამოკვლევის მონაცემებს. ტაკში რეციდივის თავიდან ასაცილებლად ყლორტის გამოყოფა ხდებოდა პერიფერიული სიმსივნეების დროს ცენტრალიზაციის გარეშე და იმ შემთხვევაში, როცა სიმსივნე ლოკალიზებული იყო სუბმენტური ან წილოვანი ბრონქების დისტალურ ნაწილებში. თითქმის ყველა შემთხვევაში ხდებოდა რეზექციის ხაზის სასწრაფო ჰისტოლოგიური შესწავლა. მხოლოდ ამის შემდეგ სრულდებოდა ტაკის გაკერვა და პლასტიკა ყლორტით.

ყლორტი იკრებოდა 2-3 კვანძოვანი გოფირებული ნაკერით. პირველი ჩხვლეტით ნემსი გადიოდა ხრტილოვანი და მემბრანული ნაწილების შუა

და უკანა მესამედის საზღვარზე, მეორე ჩხველტით ნემსი გაგვყავდა მემბრანის შუა და წინა მესამედების საზღვარზე, ხოლო გამოდიოდა მემბრანის ხრტილოვან ნაწილზე გადასვლის ადგილას. ყველა ლიგატურა იკვანძებოდა ისე, რომ ყალიბდებოდა მემბრანული ნაწილის გარეთა დუბლიგატურა. 3-4 კვანძოვანი ნაკერი ცალკე კეერავლით ხრტილოვან ნაწილს. შემდეგ ვასრულებდით ყლორტის დემუკოზაციას, განმეორებით ვაშუშავებდით მას ანტისეპტიკური ხსნარებით და ვაფიქსირებდით ტაკვის მთელ სიგრძეზე ისე, რომ ყლორტი მუფთვის მსგავსად ეხვეოდა ბრონქის ტაკვს.

უკანასკნელი 5 წლის განმავლობაში ჩვენ მიერ ფართოდ გამოიყენება ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებით ბრონქის ტაკვის დაფარვა. ამ მიზნით შერჩეულ იქნა ველატინის და კოლაგენის შემცველი ჰემოსტაზური დრუბელი (ველასპონი), რომლის შემადგენელი აქტიური ნივთიერება მზადდება დროის კანისა და მსხვილი რქოსანი პირუტყვის სასახსრე ჩანთის სითხისგან. მას დამატებული აქვს ბორის მჟავა და ფურაცლინი. დრუბელს გაანია ჰემოსტაზური და ანტისეპტიკური ფეჟქტი, ასტიმულირებს ქსოვილთა რეპარაციას და რეგენერაციას. ჭრილობაში, დრუში, თავისუფალ სივრცეში მოხვედრისას ის მთლიანად შეიწოვება და თხელი აპკის სახით გადაეკურება დაზიანებულ ადგილებს.

სწორედ ამ თვისებებმა გადაგვაწყვეტინა ჰემოსტაზური დრუბლის გამოყენება ბრონქის ტაკვის უკმარისობის პროფილაქტიკისთვის პნევმონექტომიისა და ღობ-, ბილობექტომიის შემდეგ. ეს მეთოდი გამოყენებული იქნა 105 პაციენტზე. ბრონქის ტაკვის უკმარისობა აღინიშნა მხოლოდ ერთ შემთხვევაში (0,95%).

მეთოდი მდგომარეობს შემდეგში: ბრონქის ტაკვი იკერება აპარატით. ტაკვს მთლიანად ევინება ზემოთ ხსენებული დრუბელი. 1-3 წუთით ზეწოლის შემდეგ დრუბელი თხელი აპკის სახით შემოეხვევა ტაკვს მთლიანად მუფთვის მსგავსად და აესებს გაკერვის შედეგად წარმოქმნილ მიკროდეფექტებს, რაც ხელს უშლის ინფექციის გამოსროლას პლევრის დრუში.

მეთოდის უპირატესობაა: დრუბლით დაფარვა შეიძლება შევადაროთ ტაკვის პლევრიზაციას, თუმცა გაფართოებული კომბინირებული ოპერაციების დროს, როცა შემთხვევებში ბრონქის ტაკვის პლევრიზაცია ან პერიკარდიზაცია ვერ ხერხდება, განსაკუთრებით მარცხენამხრივი პნევმონექტომიისას. მარჯვენამხრივი პნევმონექტომიის დროს დრუბლის უკეთესი ფიქსაციის მიზნით კი, სადაც მოსახერხებელი იყო, პლევრიზაციასაც და დრუბლით დაფარვასაც ერთად ვიყენებდით. პლევრიზაციასთან შედარებით ამცირებს ოპერაციის ხანგრძლივობას და ტრავმულობას. თავისი ანტისეპტიკური თვისებების წყალობით იგი ინფიცირებული ტაკვის მიდამოში ავლენს ანტიბაქტერიულ ეფექტს.

შედეგები და მათი განხილვა

სულ ოპერირებული 1368 ავადმყოფიდან ბრონქის ტაკვის უკმარისობა განუვითარდა 124 (9,1% ± 1,3) პაციენტს.

მარჯვენა ფილტვის სიმსივნეების დროს ბრონქის ტაკვის უკმარისობა

აღინიშნებოდა უფრო მეტ შემთხვევაში, ვიდრე მარცხენა ფილტვის კიბოს დროს, შესაბამისად $15,2\% \pm 2,1$ და $9,2\% \pm 1,7$. ეს სხვაობა უფრო საგრძნობია პნევმონექტომიების შემდეგ, ვიდრე ფილტვის ნაწილობრივი რეზექციების შემთხვევაში (ცხრილი 1).

ცხრილი 1

ბრონქის ტაკვის უკმარისობის სისშირე სიმსივნის ლოკალიზაციისა და ოპერაციის მასშტაბის გათვალისწინებით

ოპერაციის მასშტაბი	საერთო რაოდენობა	მათ შორის ბტშ	სიმსივნის ლოკალიზაცია			
			მარჯვენა ფილტვი		მარცხენა ფილტვი	
			ავად-რაოდ.	მათ შორის ბტშ	ავად-რაოდ.	მათ შორის ბტშ
პნევმონექტომია	843	105 (12,4%)	447	68 (15,2%)	396	37 (9,2%)
ლობ-, ბილობექტომია	525	19 (3,6%)	281	5 (1,9%)	244	14 (5,5%)
ჟველა	1368	124 (9,1%)	728	73 (10,1%)	640	51 (8,0%)

ბტშ – ბრონქის ტაკვის უკმარისობა

ლობექტომიების მცირე რაოდენობის მიზეზს წარმოადგენს ის ფაქტორი, რომ ნაშრომში განხილულია მხოლოდ ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს შემთხვევები, როდესაც ოპერაციის ძირითად სახეს პნევმონექტომია წარმოადგენს. ბრონქის ტაკვის უკმარისობის უფრო მაღალი სისშირე მარჯვენამხრივი პნევმონექტომიის დროს აიხსნება მარჯვენა მთავარი ბრონქის ანატომიური თავისებურებებით. როგორც ცნობილია, მარჯვენა მთავარი ბრონქი ტრაქეას გამოყოფა უფრო ბლაგვი კუთხით, მისი დიამეტრი აღემატება მარცხენა ბრონქის დიამეტრს, სიგრძით გაცილებით ნაკლებია, კედლები კი, შესაბამისად, უფრო რივილული. პნევმონექტომიის შემდეგ მარჯვენა ბრონქის ტაკვი უფრო ნაკლებადაა იზოლირებული პლევრის დრუსგან, ვიდრე მარცხენა და მისი მეორადი ინფიცირების ალბათობა პლევრის ემპიემის შემთხვევაში გაცილებით მაღალია. ტაკვის უკმარისობის განვითარების სისშირის დამოკიდებულება ბრონქის გაკერვის მეთოდებთან მოცემულია ცხრილში 2.

ტაკვის უკმარისობის მეორე ძირითად მიზეზს მისი დამუშავების ხერხი წარმოადგენს. ისეთი ფაქტორები, როგორიცაა ავადმყოფის ასაკი, სქესი, სიმსივნის ჰისტოლოგიური ტიპი, ზრდის ფორმა, თანმხლები დაავადებები გადამწყვეტ გავლენას რეციდივზე და ტაკვის უკმარისობის განვითარებაზე არ ახდენს, თუმცა ისინი გარკვეულწილად განსაზღვრავენ ისეთ მნიშვნელოვან ფაქტორს, როგორიცაა ოპერაციის მოცულობა.

ბრონქის ტაკვის უკმარისობის სიხშირე მისი დამუშავების მეთოდების გათვალისწინებით

ბრონქის ტაკვის დამუშავების მეთოდები	ოპერაციის მოცულობა			
	პნევმონექტომია		ლობ-, ბილობექტომია	
	საერთო რაოდენობა	ტაკვის უკმარისობა	საერთო რაოდენობა	ტაკვის უკმარისობა
მექანიკური+ატრავმული	537	96 (15,2%)	406	16 (4,3%)
გერცენის ინსტ. მეთოდი	115	6 (3,9%)	46	2 (9,2%)
“ელორტის” მეთოდი	106	2 (1,8%)	53	1 (1,9%)
მექანიკური + პემოსტაზური დრუბელი	87	1 (1,4%)	18	0
ყველა	845	105 (12,4%)	523	19 (3,6%)

როგორც ცხრილში მოტანილი მონაცემები ცხადყოფს, ბრონქის ტაკვის უკმარისობა ყველაზე ხშირად აღინიშნა მისი აპარატული გაკერვის დროს. უტაკვო ხელით დამუშავებისას ტაკვის არაკერმეტულობის სიხშირე სარწმუნოდ შემცირდა, თუმცა გახანგრძლივდა ოპერაციის დრო. მექანიკური ნაკერების დაფარვა პემოსტაზური დრუბლით უდავოდ უნდა ჩაითვალოს ერთ-ერთ პერსპექტიულ მეთოდად, რომელიც მნიშვნელოვნად ამცირებს უკმარისობის სიხშირეს, არ ზრდის ოპერაციის დროს და ტრავმულობას.

ამგვარად, ბრონქის ტაკვის უკმარისობის პროფილაქტიკაში ქირურგიული მეთოდებიდან უპირატესობა უნდა მიენიჭოს მის უტაკვო დამუშავებას და მაქსიმალურ იზოლაციას პლევრის დრუსგან. ამ უკანასკნელის ყველაზე მარტივ, ადვილად შესასრულებელ მეთოდს წარმოადგენს ტაკვის დაფარვა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებით, კერძოდ კი პემოსტაზური დრუბლით (ქველასპონი).

ლიტერატურა

1. გაგუა რ. ადგილობრივად გაერცელებული არაწერილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს ქირურგიული მკურნალობის შედეგები. სადოქტორო დისერტაცია, 1990, 297 გვ.
2. გაგუა რ., კუჭავა ვ. გიორგაძე დ., ლომიძე ზ. ტრაქეის და ბრონქის რეზექციები გულმკერდშიდა სასუნთქი გზების სიმსივნეების დროს. თბილისი, რესპირატორთა საერთაშორისო კონფერენციის მასალებში, 31 მაისი-2 ივნისი 2007, გვ. 88.
3. Belli L. J. Torac. Cardiovasc. Surg., 1985, 90, 2, 167-171.
4. Lang G. et al. Eur. J. Cardiovasc. Surg., 2004, 25 (2), 160-166.
5. Thagavi S. et al. Ann. Thorac. Surg., 2005, 79 (1), 284-288.

ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ КУЛЬТИ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

З. Ломидзе, Р. Гагуа, В. Кучава

Национальный центр онкологии им. А. Гвамичава

РЕЗЮМЕ

В спектре постоперационных осложнений вопрос недостаточности бронхиальной культуры своей тяжестью и сложностью является все еще нерешенной проблемой торакальной хирургии. В 3,5-16% случаев она является причиной летальности оперированных пациентов.

Известен не один метод обработки и зашивания бронхиальной культуры. Из-за низкой эффективности многие из них не используются. В последний период широкое распространение получил аппаратный метод зашивания бронхиальной культуры. Также разработаны методы обработки бронхов без культуры и покрытия "стебелью".

За последние 5 лет нами широко используется покрытие культуры биологически активными веществами, в частности, желаспоном (гемостазная губка), который, безусловно, можно считать одним из перспективных методов, так как благодаря своему антисептическому свойству, он оказывает антибактериальный эффект в области инфицированной культуры. Губка в виде тонкой оболочки полностью обвивает культуру и восстанавливает микродефекты, возникшие вследствие зашивания, препятствует выбросу инфекции в полость плевры, значительно сокращает частоту недостаточности, не увеличивает время операции и травматичность.

THE WAYS OF PROPHYLAXIS OF BRONCHIAL STUMP DEFICIENCY DURING PULMONARY CANCER

Z. Lomidze, R. Gagua, V. Kuchava

A. Gvamichava National Center for Oncology

SUMMARY

The bronchial stump defect by its severity and frequency of development in postoperation period after thoracic surgery still remains as un-resolved problem that causes about 3.5-16% of mortality.

There are many methods of treatment of bronchial stump. But most of them are not in use because of their inefficiency. Lately it has become very popular and effective method to suture up bronchial stump with apparatus. Bronchial stump treatment and sprouted cover method was also implemented.

In the last five years, we use a biologically active substance to cover bronchial stump, for example, Gelaspon, which is a very perspective method in thoracic surgery, because its antibacterial effect and the ability to fill suturing micro defects and to prevent the infection of pleural area, also it shortens the frequency of failure and does not increase the duration and traumatism of surgical procedure.

ბარემო ფაქტორების გავლენით განპირობებული ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიათა პიდემოლოგიური თავისებურებანი

ქ. ნაკაიძე

დბლომის შემდგომი განათლების სახელწიფო სამედიცინო აკადემიის
კლინიკა

მიღებულია 02.12.2009

ეპიდემიოლოგიური თავისებურებების და ფაქტორების, კერძოდ ფარისებრ ჯირკვალზე მიმე მეტალების გავლენის შესწავლის მიზნით გამოკვლეულ იქნა ბოლნისის და დმანისის რაიონების 7-დან 75 წლამდე მოსახლეობა (343 და 73 პირი, შესაბამისად). მიმე მეტალთა შესწავლა წარმოებდა ატომურ-ადსორბციული მეთოდით მოსახლეობის თმაში. ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიათა შესწავლისთვის დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმებად ვიყენებდით კლინიკურ და ლაბორატორიულ კვლევებს (T3, T4, TSH პორმონების იმუნოფერმენტული მეთოდით კვლევა და შარდში იოდის ექსკრეცია-იოდურის მედიანა). მიღებული შედეგების დამუშავება მიმდინარეობდა ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით. გამოკვლევების შედეგება გვიჩვენა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიათა განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს გარემოს დაბინძურება, მიკროელემენტების დისბალანსი და ეს პროცესები იოდის დეფიციტთან ერთად სინერგისტული მოქმედებით გამოირჩევა, ასევე მნიშვნელოვანია არარაციონალური კვება, კერძოდ ცილოვანი საკვების დეფიციტი ნახშირწყლოვანი საკვების უპირატესობის ხარჯზე.

საკვანძო სიტყვები: ენდემური ჩიყვი, ეპიდემიოლოგია, მიმე მეტალები

საქართველო გეოგრაფიული სტრუქტურით საუკუნეების მანძილზე იოდ-დეფიციტურ – ენდემურ კერად იყო ცნობილი. განსაკუთრებით გამოირჩეოდა მისი მთიანი რეგიონები. ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიით განპირობებული დაავადებები, რომელიც სშირად იყო გავრცელებული ამ რეგიონებში, სპეციალისტთათვის უცხო არ იყო [2, 3]. ბოლო წლებში ჩატარებულმა სამედიცინო კვლევითმა ექსპედიციებმა გამოავლინა ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიათა პროცენტული მაჩვენებლის უჩვეულო ზრდა ისეთ რეგიონებში, რომელიც აქამდე ენდემურ კერად არ იყო ცნობილი. თავად ეს ფაქტი ბადებდა ეჭვს გარემოს სხვა ფაქტორების გავლენაზე. მოსახლეობის ჯანმრთელობის მდგომარეობა გარკვეულწილად

დამოკიდებულია გარემოს სტატუსზე, გარემო ფაქტორებმა, კერძოდ კი გარემოს დაბინძურებამ, შესაძლოა მანვე ხემოქმედება მოახდინოს მოსახლეობის ჯანმრთელობაზე [1]. საინტერესო იყო იმ რეგიონის შესწავლა, რომელიც გამოირჩეოდა შედარებით მომატებული დაბინძურების ხარისხით. შერჩეულ იქნა ბოლნისის და დმანისის რაიონები, როგორც ერთ-ერთი დიდი სამრეწველო რეგიონები. აქ მდებარეობს საწარმოო კომბინატი, სადაც მიმდინარეობს სპილენძისა და ოქროს მოპოვება [1]. ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიათა შესწავლის თვალსაზრისით, გამოკვლეულ იქნა რეგიონში მცხოვრებ და საწარმოში დასაქმებულ პირთა ჯანმრთელობის მდგომარეობა. ასევე შესწავლილ იქნა გარემოს დაბინძურების ხარისხი. კერძოდ, წყალში, ნიადაგსა და საკვებ პროდუქტებში დაბინძურების პროცენტული მაჩვენებელი. სამრეწველო რეგიონი, სადაც მდებარეობს სამთო-გამამდიდრებელი კომბინატი მასთან არსებული სამრეწველო კარიერით, ერთ-ერთი საინტერესო ობიექტი იყო ასეთი კვლევის ჩასატარებლად და იმ მოსაზრების დასახაზოებლად, რომ ფარისებრი ჯირკვლის პროცენტული მაჩვენებლის სადღეისო ზრდა მხოლოდ იოდდეფიციტის პრობლემით არ არის განპირობებული [6] და რომ ერთ-ერთი მიზეზთაგანია გარემოს დაბინძურება საწარმოო პოლუტანტებით. კარიერის შემადგენლობაში შემავალ გადახსნილ ქანებსა და სულფიდურ მადნებში მიმდინარეობს მდინარეების კაზრეთულასა და მაშავერას დაბინძურების ბუნებრივი ბიოქიმიური და ელექტრული გამოტუტვის პროცესები, რაც განპირობებულია მძიმე ლითონებით დატვირთული ჩამდინარე წყლებით. ამავე დროს, მდინარე მაშავერა, გამოიყენება რა ბოლნისის რაიონის სასოფლო-სამეურნეო სავარგულების სარწყავად, თავის მხრივ, იწვევს ნიადაგის დაბინძურებას. გამოკვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბოლნისისა და დმანისის რაიონებში ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიის ეპიდემიოლოგიურ თავისებურებათა შესწავლა. მოსახლეობის სისხლის შრატში, თმაში, წყალში, ნიადაგში, სასოფლო-სამეურნეო და საკვებ პროდუქტებში მძიმე ლითონების შემცველობის და კონცენტრაციის განსაზღვრა წარმოებდა ატომურ-აბსორბციული მეთოდით [1]. ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიის დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმებად ვიყენებდით: კლინიკური და ლაბორატორიული (T3, T4, TSH ჰორმონების კონცენტრაციის განსაზღვრა და შარდში იოდის ექსკრეცია) კვლევის და ფარისებრი ჯირკვლის ულტრასონოგრაფიის მონაცემებს [4, 5].

ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიის განვითარებაზე კვების თავისებურებების, პროფესიის და სხვა ფაქტორთა გავლენის დადგენის მიზნით წარმოებდა მოსახლეობის გამოკითხვა სპეციალურად შემუშავებული კითხვარის საშუალებით. მიღებული მონაცემები სტატისტიკურად დამუშავებულ იქნა განაწილების მეთოდით, რისთვისაც გამოყენებულ იქნა კომპიუტერული პროგრამა Epi info-ს მე-6 ვერსია.

გარკვეული მიკროელემენტების და, ასევე, საწარმოო პოლუტანტების კონცენტრაციის ცვლილებებზე პირველ რიგში რეაგირებს ადამიანის თმა, იცვლება მისი შემადგენლობა. კერძოდ, საკვლევ სხვა ბიოსუბსტრატებთან

შედარებით ადამიანის თმაში ყველაზე ადრე ვლინდება მძიმე მეტაბოლიზისა და სხვა მიკროელემენტების ცვლილებები [1]. ფარისებრ ჯირკვალზე მძიმე ლითონების (ტყვია, თუთია, სპილენძი, კადმიუმი) შესაძლო გავლენის შესწავლის მიზნით გამოკვლეულ იქნა “კლასტერული” მეთოდით შერჩეული 7-დან 75 წლამდე ასაკის ბოლნისის რაიონის 343 და დმანისის რაიონის 73 მოსახლე. მიღებული მონაცემების დამუშავება მიმდინარეობდა ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით [1].

ბოლნისის რაიონში აღებულ თმის ნიმუშებში ტყვიის, სპილენძის და კადმიუმის კონცენტრაციები უფრო მაღალია, ვიდრე დმანისის მოსახლეობაში; თუთიის კონცენტრაცია კი ბოლნისის რაიონის მოსახლეობაში 20%-ით ნაკლებია, ვიდრე დმანისის რაიონის მოსახლეობაში. დმანისის რაიონში გამოკვლეული მოსახლეობის 2,4%-ს ტყვიის კონცენტრაცია თმაში ზღვრულად დასაშვებზე მაღალი აქვს, ხოლო 6,8%-ში ტყვიის კონცენტრაცია 4-ჯერ და უფრო მეტად აღემატება ზღვრულად დასაშვებ კონცენტრაციას (ზღპ). კადმიუმის კონცენტრაცია კი ზღპ-ზე მეტი აქვს მოსახლეობის 31,5%-ს. კიდევ უფრო ხშირია ტყვიის მაღალი კონცენტრაცია ბოლნისის რაიონის მოსახლეობის თმაში. გამოკვლეულთა 47,8%-ს თმაში ტყვიის შემცველობა ტყვიის ზღპ-ზე 4-ჯერ უფრო მეტი აქვს. ბოლნისის და დმანისის რაიონებში გამოკვლეული მოსახლეობის უმრავლესობას თმაში სპილენძის კონცენტრაცია 1,5-2-ჯერ აღემატება “ფონურს”.

ბოლნისის რაიონში ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგია (დიფუზური ჩიყვი Ia, Ib, II და III ხარისხის და კვანძოვანი ჩიყვი) გამოვლინდა გახსნჯულ ბავშვთა 43,2% და მოზრდილი მოსახლეობის 47,9%-ში, დმანისის რაიონში კი – ბავშვთა 33,5% და მოზრდილი მოსახლეობის 41,0%-ში. იმ პირებში, რომელთა თმაში მხოლოდ ტყვიის ან კადმიუმის ზღპ-ზე მაღალი კონცენტრაცია აღინიშნებოდა, ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიათა გავრცელების სიხშირე 49,5%-ს შეადგენდა. ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიათა გავრცელების მაღალი სიხშირე (67,8%) აღენიშნებოდა იმ პირებს, რომელთაც გაანჩდათ ტყვიისა და კადმიუმის ზღპ-ზე მაღალი კონცენტრაცია და, ამავდროულად, თუთიის “ფონურთან” შედარებით დაბალი კონცენტრაცია.

სანიტარულ-ჰიგიენურ გამოკვლევათა შედეგების ანალიზმა აჩვენა: 1) საწარმოს ზოგიერთ უბანზე ჰაერში მკვეთრად აღემატებული საწარმოო მტერისა და ტოქსიკური აირების კონცენტრაცია; 2) საწარმოო მტვერი შერეული ხასიათისაა და შეიცავს მძიმე, ტოქსიკური ლითონების (სპილენძი, ტყვია, თუთია, კადმიუმი) ნაერთებს და ფიბროგენული მოქმედების სილიციუმის დიოქსიდს, რაც მის აგრესიულ თვისებებზე მიუთითებს და უარყოფით ხეგავლენას ახდენს ფარისებრ ჯირკვალზე [7, 8]; 3) საწარმოო კომპინატში და კარიერზე გამოკვლეულ პირთა სისხლში, კონტროლის ჯგუფთან შედარებით აღინიშნება სპილენძის მაღალი შემცველობა (ფიზიოლოგიურ დონეს აღემატება 20-30-ჯერ), განსაკუთრებით ხანგრძლივი მუშაობის სტაჟის მქონე პირებში (ფიზიოლოგიურ დონეს აღემატება 40-100-ჯერ), რაც განპირობებული უნდა იყოს აღნიშნული კონტინგენტის

უშუალო კონტაქტით წარმოების ტექნოლოგიურ პროცესებთან და, შესაბამისად, სპილენძის შემცველ მადანთან; 4) გამოვლინდა სპილენძის მაღალი შემცველობა წყალში, განსაკუთრებით მდინარე კაზრეთულას იმ მონაკვეთში, სადაც ჩაედინება საკარიერო და საწარმოს ნახშიარი წყლები (სპილენძის კონცენტრაცია დასაშვებ ნორმას 14-21-ჯერ აღემატება); 5) დაბა კაზრეთის ნიადაგებში (სადაც უშუალოდ განთავსებულია საწარმოო კომბინატი), განსაკუთრებით კი იმ ადგილებში, რომლებიც ირწყვება ნახშიარი წყლებით, დაბინძურებული მდინარის წყლით, სპილენძის კონცენტრაცია დასაშვებ ნორმას 1,5-2ჯერ აღემატება. განსაკუთრებით საშიშ ფაქტორებს მიეკუთვნება სწორედ ჩვენ მიერ შესწავლილი მძიმე მეტალების ჯგუფი: ტყვია, კადმიუმი, თუთია, სპილენძი. სპეციალისტები თვლიან, რომ, თუ ამ ელემენტების მოპოვება 10-ჯერ ჭარბობს მის ბუნებრივ გადასვლას გეოქიმიურ ციკლში, მაშინ ასეთი ელემენტი ითვლება დამაბინძურებელ ნივთიერებად. სამრეწველო ნარჩენების მოხვედრის შედეგად დაბინძურებული წყლით მორწყული საძოვრები და სახნაურო მიწები შესაბამისად იწვევს საკვები პროდუქტების და საკვებად გამოყენებული საქონლის ხორცის, ფრინველის კვერცხის და რძის პროდუქტის დაბინძურებას. მოსახლეობის კვების სტრუქტურის ანალიზი ნათლად გვიჩვენებს ცილოვანი საკვების მოხმარების დაქვეითებას ნახშირწყლოვანი საკვების უპირატესი მოხმარების ხარჯზე. ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებებით რეგიონის მოსახლეობის ავადობის მაღალი მაჩვენებელი შეიძლება აიხსნას, ერთი მხრივ, იოდის დეფიციტით და, მეორე მხრივ, გარემოს დაბინძურებით, ასევე მიკროელემენტთა დისბალანსით, არარაციონალური კვებით და ცილების დეფიციტით.

ჩატარებული კვლევის შედეგების ანალიზი საშუალებას გვაძლევს ასევე ვივარაუდოთ: 1) ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიის განვითარების ერთ-ერთი რისკ-ფაქტორია არა ცალკე აღებული რომელიმე მძიმე ლითონის კონცენტრაციის ნორმიდან გადახრა, არამედ მათი დისბალანსი; 2) ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიის განვითარებაში იოდის დეფიციტს, გარემოს დაბინძურებას, მიკროელემენტების დისბალანსს გააჩნია სინერგიზმული მოქმედება. ბოლნისისა და დმანისის რაიონებში და ამ რაიონების მაგალითზე სხვა ეკოლოგიურად დაბინძურებულ რაიონებში, მითუმეტეს იოდდეფიციტურ კერებში, მოსალოდნელია მთელი რიგი ენდოკრინულ პათოლოგიათა განვითარება. აქვე აღსანიშნავია ის ფაქტიც, რომ საქართველოს ტერიტორიის დიდი ნაწილი ხასიათდება იოდის ბუნებრივი დეფიციტით. იოდდეფიციტით გამოწვეულ დარღვევათა ერთ-ერთი ყველაზე უფრო გავრცელებული გამოვლინება – ენდემური ჩიყვი – აღენიშნება საქართველოს მოსახლეობის 47%-ს, მათ შორის ბავშვთა მოსახლეობის 53%-ს. ცხადია, ამ მძიმე მდგომარეობას გარემოს დაბინძურების ფაქტორებიც ემატება, რაც ზოგადად ზრდის ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიათა პროცენტულ მაჩვენებელს. ზემოაღწერილი ნაშრომი არ წარმოადგენს უარყოფით დამოკიდებულებას და წინააღმდეგობრივ რიტორიკას სამრეწველო კარიერების, მადნის მოპოვების და საერთოდ ნებისმიერი ანთროპოგენური ქმედების წინააღმდეგ, ეს პროცესი ცივილიზაციის განვითარების

საფეხურზე შეუჩერებადი პროცესია და ჩვენი ქვეყნის დღევანდელი სოციალურ-ეკონომიკური პირობებიდან გამომდინარე, აუცილებელ პროცესსაც კი წარმოადგენს. საჭიროა მხოლოდ სანიტარულ-ჰიგიენური რეკომენდაციების გათვალისწინება და რიგი პრევენციული ზომების გატარება, რაც არა მხოლოდ ჩვენი ქვეყნის, არამედ მსოფლიო პრობლემას წარმოადგენს. დღეისთვის ცნობილია ის ფაქტი, რომ გაეროს გარემოს დაცვის პროგრამის (UNEP) ფარგლებში, სახელმწიფოში ტყევისა და კადმიუმის შემწვაველი ჯგუფის მიერ მთელი რიგი ღონისძიებანი ტარდება ამ პრობლემის აღმოსაფხვრელად. აქედან გამომდინარე, კვლევის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მიმართულებაა ეკოლოგიურად მძიმე ტერიტორიის მოსახლეობის კონტინგენტის გაჯანსაღება, მედიკო-ეკოლოგიურ და საწარმოო კარიერებში სანიტარულ-ჰიგიენური ასპექტების შემუშავება. პერიოდულად ტარდება ინდივიდუალური და ჯგუფური იოდ-პროფილაქტიკა, დაავადებულ პირთა დინამიკური დაკვირვება აღკვეთური მკურნალობის ფონზე და მთელი რიგი პრევენციული ღონისძიებანი პრობლემის შემდგომი აღმოფხვრის მიზნით.

ლიტერატურა

1. დვალი გ., ჭელიძე მ., მენაღარიშვილი ნ., ხაზარაძე რ. საქართველოს გარემოს ჰიგიენის ეროვნული პროგრამა. I ეროვნული კონფერენცია. შრომათა კრებული. თბილისი, 2001, გვ. 300-302.
2. ვადაჭკორია გ. საკანდიდატო დისერტაციის ავტორეფერატი. თბილისი, 1963, გვ. 120.
3. სენიაშვილი ზ., ვორდელაძე მ., სვანიძე მ. იოდლეფიციტური დაავადებები. თბილისი, გამომცემლობა "მეცნიერება", 2000, გვ. 99.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Москва, 2000, с. 631.
5. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. Санкт-Петербург, 2001, стр. 237.
6. Delange F. et al. European Journal of Endocrinology, 1996, 136, 180-187.
7. Disease of the Thyroid. Ed. L. E. Braverman, Clifton. New Jersey, 1997, p. 111.
8. Lawson A B. Statistical Methods in Spatial Epidemiology. Hardcover. Wiley Europe. 2001, p. 298.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ВЛИЯНИЕМ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ

К. Накаидзе

Клиника Государственной медицинской Академии последипломного образования

РЕЗЮМЕ

Для изучения эпидемиологических особенностей эндемического зоба и влияния тяжелых металлов на щитовидную железу были обследованы жители Болнисского и Дманисского районов в возрасте от 7 до 75 лет. Концентрацию тяжелых металлов (Pb, Cd,

Cu, Zn) в волосах, определяли атомно-абсорбционным методом. Диагностическими критериями патологии щитовидной железы являлись данные ультрасонографии, клинических и лабораторных (определение концентрации гормонов Т3, Т4, ТSH и экскреция йода в моче) исследований. Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики. Анализ результатов показывает, что: 1) развитие патологии щитовидной железы обусловлено не нарушением концентрации отдельного тяжелого металла, а их дисбалансом; 2) на развитие патологии щитовидной железы синергически действуют дефицит йода и дисбаланс микроэлементов. Анализ структуры питания населения показывает недостаточное употребление белковой пищи за счет повышения потребления углеводов. Высокие показатели заболевания щитовидной железы среди населения Болнисского и Дманисского районов можно объяснить, во-первых, дефицитом йода, а во-вторых, загрязненностью атмосферы, а также дисбалансом микроэлементов, нерациональным питанием и белковым дефицитом в пищевом рационе.

EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF THYROID GLAND PATHOLOGIES DUE TO THE FACTORS OF THE ENVIRONMENT

K. Nakaidze

Clinic of State Medical Academy of Postdiploma Education

SUMMARY

The effects of heavy metals on the thyroid gland were studied among the population of Bolnisi (343) and Dmanisi (73) regions at the age from 7 to 75. The content of heavy metals (Pb, Cd, Cu, Zn) was determined in hair using the atomic absorptive method. The thyroid gland ultrasonography, clinical and laboratory tests (defining T3, T4, TSH hormones in blood and iodine excretion in urine) served as diagnostic criteria for the thyroid gland pathology. The results were statistically evaluated. The analysis of the results showed that: 1) development of thyroid gland pathology is conditioned not by disturbance of the certain heavy metals concentration but by their disbalance; 2) the iodine deficiency and the disbalance of microelements have synergistic effect on the development of the thyroid gland pathology. High indices of thyroid gland disease among the population of Bolnisi and Dmanisi regions may be explained by: 1) iodine deficit, 2) pollution of the atmosphere and 3) disbalance of microelements, irrational nutrition and protein deficit in food allowance.

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В АУТОРЕГУЛЯЦИИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

Н. Никурадзе, Т. Торонджадзе, М. Небиеридзе

Тбилисский государственный медицинский университет

Принята 23.09.2009

Известно, что генерация оксида азота из эндотелия кровеносных сосудов происходит при изменениях сдвига напряженности. Изменение этого реологического параметра кровообращения, который непосредственно связан с изменениями перфузионного давления и интенсивности кровотока, через приблизительно 3-5 секунд вызывает генерацию оксида азота. Ингибция синтеза оксида азота использованием L-NAME в наших опытах подтвердилась частичным повышением системного артериального давления и статистически достоверным уменьшением базисного уровня местного кровотока в диске зрительного нерва. Однако, полученные результаты показали и то, что связь между изменениями внутриглазного давления и интенсивностью кровотока в диске зрительного нерва фактически остается неизменной в опытах, проведенных с использованием как L-NAME, так и без него; т.е. можно предполагать, что оксид азота не является главным медиатором в установлении связи между уровнями этих показателей.

Ключевые слова: оксид азота, диск зрительного нерва, кровоток

Известно, что кровоснабжение диска зрительного нерва и сетчатки, при изменениях перфузионного давления глаза в определенных пределах, остается на относительно стабильном уровне. Этот феномен в физиологии кровообращения известен под именем "ауторегуляции" кровоснабжения.

Нарушение механизма, обеспечивающего этот феномен, влечет за собой неадекватное изменение потока крови при изменениях перфузионного давления глаза. С учетом того, что такие изменения могут играть существенную роль в патогенезе глаукомы и острой ишемической нейропатии глаза [3, 8], становится ясным большое клиническое значение экспериментальных исследований механизма функционирования ауторегуляции кровоснабжения диска зрительного нерва в условиях изменений перфузионного давления глаза.

Известно, что быстрое изменение кровотока, из-за возникновения т.н. напряжения сдвига, вызывает выделение из эндотелия оксида азота [13], который выполняет принципиальную роль в изменениях тонуса кровеносных сосудов.

Исходя из вышесказанного считаем необходимым уточнение роли оксида азота в ауторегуляции кровоснабжения диска зрительного нерва.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Регистрацию местного кровотока в диске зрительного нерва кроликов, в условиях изменения внутриглазного давления, производили методом кролирена водорода [1]. В опытах были использованы кролики породы шиншилла, весом 2,5-3,0 кг. Во всех экспериментах применялась анестезия уретаном (0,9-1,1 г/кг).

Рабочий конец активного (измерительного) микроэлектрода (тефлонированная платина, диаметром 60-100 мкм) был оголен на 0,5 мм, что эквивалентно глубине внедрения электрода в ткань. Микроэлектрод был помещен в иглу для шприца соответствующего диаметра. С помощью этой иглы, через переднюю роговицу, микроэлектрод вводили (под микроскопом) в ламинарную часть диска зрительного нерва. Вспомогательный хлор-серебряный электрод укреплялся подкожно в шейной области.

Передняя камера глаза была канюлирована иглой для шприца, которая была подсоединена к резервуару, заполненному искусственной жидкостью глаза следующего состава: NaCl – 124 мкмоль/л, CaCl₂ – 5,1 мкмоль/л, MgCl₂ – 0,5 мкмоль/л, глюкоза – 5 мкмоль/л и буфер Гепе – 10 мкмоль/л.

Подбором высоты резервуара менялось внутриглазное давление. Через 10 минут после установки резервуара на нормальном уровне (15мм рт.ст., по Takahashi, 1995) производилось измерение уровня местного кровотока. После этого, внутриглазное давление повышали ступенчато (каждый раз добавляя по 5 мм рт. ст.). За 10 минут до очередного повышения внутриглазного давления его текущий уровень сбрасывали до исходного (15 мм рт. ст.). Максимальный уровень внутриглазного давления доводили до 60 мм рт. ст., соответственно, максимальный, от исходного уровня, скачок внутриглазного давления составлял 45 мм рт. ст. На фоне каждого фиксированного значения в диске зрительного нерва измеряли уровень местного кровотока.

Для регистрации системного артериального давления и частоты сердцебиения в бедренную артерию в водился катетер, присоединенный к датчику электроманометра для измерения давления. Регистрация производилась на полиграфе типа “Салют”.

В другой группе животных, после измерения местного кровотока в диске зрительного нерва, при значении внутриглазного давления равной 15 мм рт. ст., в ушную вену кролика вводили нитро-L-аргинин метил эстер (L-NAME) в дозе 30 мг/кг. Через 30 минут повторно измеряли уровень местного кровотока. Далее внутриглазное давление последовательно повышали до 50 и 60 мм рт.ст. Уровень местного кровотока в диске зрительного нерва измеряли после каждого повышения внутриглазного давления.

Вычисление перфузионного давления глаза производилось использованием среднего системного артериального давления (ссад), внутриглазного давления (вгд) и константы, зависящей от вида животного [12]. В нашем случае перфузионное давление глаза (ПДГ) кролика вычисляется следующим образом:

$$\text{ПДГ} = \text{ССАД} - \text{ВГД} - 14 (1)$$

После завершения экспериментов эвтаназия животных производилась интракардиальной инъекцией насыщенного раствора КСІ. Далее производилась энуклеация глазного яблока и под микроскопом проверялись локализация активного электрода и степень повреждения ткани.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Средние показатели системного артериального давления (по животным), выбранные нами уровни внутриглазного давления и соответствующие величины перфузионного давления, вычисленные по вышеуказанной формуле, первой группы животных приведены в таблице 1.

Таблица 1

Задаваемые уровни внутриглазного давления (ВГД), регистрируемые значения среднего системного артериального давления (ССАД) и рассчитанные по уравнению 1 значения перфузионного давления глаза

№	ССАД	ВГД									
		15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
1	90	61	56	51	46	41	36	31	26	21	16
2	100	71	66	61	56	51	46	41	36	31	26
3	105	76	71	66	61	56	51	46	41	36	31
4	95	66	61	56	51	46	41	36	31	26	21
5	102	73	68	63	58	53	48	43	38	33	28
6	94	65	60	55	50	45	40	35	30	25	20
M ± m	97,6 ± 2,3	68,6 ± 2,2	63,6 ± 2,4	58,6 ± 2,2	53,6 ± 2,1	48,6 ± 2,3	43,6 ± 2,2	38,6 ± 2,3	33,6 ± 2,4	28,6 ± 2,2	23,6 ± 2,1

Все параметры даны в мм рт. ст.

Результаты измерений уровня местного кровотока в диске зрительного нерва при каждом уровне перфузионного давления глаза показывают, что, ступенчатое уменьшение перфузионного давления, которое осуществляется в результате такого же ступенчатого повышения внутриглазного давления, до определенного предела не приводит к каким-либо существенным изменениям местного кровотока. Лишь при достижении уровня $28,6 \pm 2,3$ мм рт. ст. местный кровоток начинает резко уменьшаться и продолжает падать и при следующем понижении перфузионного давления до $23,6 \pm 2,2$ мм рт. ст., что, примерно, соответствует уровню 60 мм рт. ст. для внутриглазного давления.

Значения местного кровотока в диске зрительного нерва (на глубине 0,5 мм от его поверхности) и других показателей (системное артериальное давление, частота сердцебиений) как в условиях нормы (уровень внутриглазного давления 15мм рт.ст.), так и при возросших значениях этого параметра приведены в таблице 2.

Таблица 2

Средние значения системного артериального давления, частоты сердцебиений и местного кровотока в диске зрительного нерва при различных уровнях внутриглазного давления

Внутриглазн. давление [мм рт.ст.]	Системное артериальное давление [мм рт.ст.]	Частота сердцебиений	Интенсивность кровотока в диске зрительного нерва [мл/100г/мин]	Число животных [n]
15	95,4 ± 7,7	240 ± 10	105,3 ± 11,5	6
40	93,2 ± 5,4	244 ± 9	104,4 ± 10,2	
50	94,3 ± 8,2	246 ± 8	108,3 ± 12,6	6
60	96,2 ± 6,3	251 ± 12	79,2 ± 9,8	6

Из этой таблицы видно, что изменение внутриглазного давления не оказывает статистически достоверного влияния на таких показателях, как системное артериальное давление и частота сердцебиений. По сравнению с нормой, также не меняется уровень местного кровотока в диске зрительного нерва при повышении внутриглазного давления до 40 и 50 мм рт. ст. Однако, его повышение еще на 10 мм рт.ст. вызывает существенное и статистически достоверное понижение уровня местного кровотока.

Внутривенная инъекция неселективного ингибитора синтазы оксида азота Нитро-L-аргинин метил эстера (L-NAME) в дозе 30мг/кг повлекла за собой повышение системного артериального давления в среднем на 11% ($p < 0,05$) (таблица 3) и понижение уровня местного кровотока в диске зрительного нерва в среднем на 13% ($p < 0,05$).

Таблица 3

Средние значения системного артериального давления, частоты сердцебиений и местного кровотока в диске зрительного нерва при различных уровнях внутриглазного давления, зарегистрированные до и после введения неселективного ингибитора синтазы оксида азота (L-NAME)

Параметр	До введения L-NAME	После введения L-NAME			
		15	40	50	60
Внутриглазное давление [мм рт.ст.]					
Системное артериальное давление [мм рт.ст.]	90,6 ± 8,9	102,5 ± 7,9	104,2 ± 9,6	103,3 ± 7,6	105,9 ± 9,8
Частота сердцебиений	232 ± 13	220,0 ± 11	218 ± 12	215 ± 13	216 ± 14
Кровоток в диске зрительного нерва [мл/100г/мин]	102,2 ± 10,8	89,5 ± 7,7	90,7 ± 8,4	88,5 ± 8,1	65,6 ± 9,9

Было отмечено также, статистически недостоверное уменьшение частоты сердцебиений. Повышение внутриглазного давления до 40 и 50 мм рт. ст., на фоне этих изменений, как и в предыдущих экспериментах, ни в одной из регистрированных нами показателей не вызвало достоверных изменений. Дальнейшее повышение внутриглазного давления еще на 10 мм рт. ст. повлекло такое же процентное понижение уровня местного кровотока в диске зрительного нерва, что и в предыдущих опытах. Таким образом, введение L-NAME вызвало только частичное изменение изначальных значений регистрированных нами показателей, но не оказало влияния на их дальнейшую динамику в процессе повышения внутриглазного давления.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Метод клиренса водорода, среди других методов регистрации местного кровотока, является наиболее объективным, точным и легко осуществимым [5]. Количественные показатели местного кровотока в диске зрительного нерва в условиях нормы (когда внутриглазное давление равняется 15 мм рт. ст.), зарегистрированная нами применением указанного метода, практически совпадают с результатами других авторов [11].

Незначительные расхождения, имеющие место при регистрации данного параметра у разных индивидов, подтверждают, что кровоснабжение диска зрительного нерва кролика, в условиях нормального уровня внутриглазного давления, в среднем находится в диапазоне 100-110 мл/100 г/мин.

Перфузионное давление в системе кровообращения диска зрительного нерва зависит от системного артериального давления и внутриглазного давления. Выше был описан принцип вычисления данного параметра конкретно для кролика. Т.к. в наших экспериментах стабилизацию внутриглазного давления производили посредством компенсирующего резервуара, то в каждом конкретном случае вместо перфузионного давления глаза мы имели право пользоваться показателем системного артериального давления.

Известно, что ауторегуляция кровообращения в диске зрительного нерва, функция которой заключается в сохранении кровообращения на определенном уровне при изменениях перфузионного давления, выражена относительно слабо [5]. Исходя из этого, в условиях фиксированного внутриглазного давления кровообращение в диске зрительного нерва находится в положительной корреляции с перфузионным давлением, т.е. с системным артериальным давлением.

В наших экспериментах изменение системного артериального давления наблюдалось только в той серии экспериментов, в которых был использован неселективный ингибитор синтазы оксида азота – L-NAME. Соответственное изменение было зарегистрировано в интенсивности кровотока в диске зрительного нерва, что еще раз подтверждает наличие вышеуказанной положительной корреляции. Исходя из этого, ясно, что резкое понижение местного кровотока в диске зрительного нерва при повышении внутриглазного давления до 60 мм рт. ст. в условиях неизменности системного артериального давления, должно быть обусловлено повышением резистентности кровеносных сосудов в системе кровообращения

диска зрительного нерва. Следовательно, можно утверждать, что между изменением внутриглазного давления и кровообращением в диске зрительного нерва существует отрицательная корреляция. Какую роль выполняет в осуществлении такой связи оксид азота?

Известно, что генерация оксида азота из эндотелия кровеносных сосудов (эндотелиальный оксид азота) происходит при изменениях т.н. сдвига напряженности [6]. Изменение этого реологического параметра кровообращения, который непосредственно связан с изменениями перфузионного давления и интенсивности кровотока, через приблизительно 3-5 секунд вызывает генерацию оксида азота. В наших экспериментах мы использовали такую дозу неселективного ингибитора синтазы оксида азота – L-NAME, эффект которой на кровообращение кролика был показан рядом авторов [7, 9, 10]. Ингибция синтазы оксида азота подтвердилась частичным повышением системного артериального давления и статистически достоверным уменьшением базисного уровня местного кровотока в диске зрительного нерва. Опытами на новорожденных поросятах показано, что ингибция посредством L-NAME синтазы оксида азота не оказывает существенного влияния на ауторегуляторную вазодилатацию артерии сетчатки, вызванную системной гипотензией [4]. Вместе с тем, показана существенная роль оксида азота в развитии функциональной гиперемии в диске зрительного нерва кошки, в условиях повышения нейрональной активности, вызванной фотостимуляцией [2].

Полученные нами результаты указывают, что связь между изменениями внутриглазного давления и интенсивности кровотока в диске зрительного нерва фактически остается неизменной в опытах, проведенных с использованием как L-NAME, так и без него; т.е. можно предполагать, что оксид азота не является главным медиатором в установлении связи между этими показателями.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Auklend K., Bower B., Berliner R.* Circ. Res., 1964, 14, 164-187.
2. *Buerk D., Riva C., Cranstoun S.* Microvasc. Res., 1996, 52, 13-26.
3. *Fortune B., Bui B., Morrison J., Johnson E., Dong J., Cepurna W., Jia L., Barber S., Cioffi G.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2004, 45, 1854.
4. *Giddy J.M., Zhu Y.* Am. J. Physiol. 1995, 269, H1065-H1072.
5. *Hatta S.* Nippon Ganka Gakkai ZASSBI, 1993, 97, 181-189.
6. *Kanai A., Strauss H., Truskey G., Crews A., Grunfeld S., Malinski T.* Circ. Res., 1995, 77, 284-293.
7. *Kiel J.* Exp. Eye Res., 1999, 69, 413-429.
8. *Potarazu S.* Clin. Neurosci., 1997, 4, 264-269.
9. *Rees D., Palmer R., Moncada S.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 3375-3378.
10. *Sugiuama T., Oku H., Ikari S.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2000, 41, 1149-1152.
11. *Takahashi Y.* Nippon Ganka Gakkai ZASSBI, 1995, 99, 166-172.
12. *Takayama J., Tomidokoro A., Isbii K., Tamaki Y., Fukaya Y., Hosokawa T., Araie M.* Invest. Ophthalm. Visual Sci., 2003, 44, 9, 3977-3985.
13. *Ueeda M., Silvia S.K., Olsson R.A.* Circ. Res., 1992, 70, 1296.

диска зрительного нерва. Следовательно, можно утверждать, что между изменением внутриглазного давления и кровообращением в диске зрительного нерва существует отрицательная корреляция. Какую роль выполняет в осуществлении такой связи оксид азота?

Известно, что генерация оксида азота из эндотелия кровеносных сосудов (эндотелиальный оксид азота) происходит при изменениях т.н. сдвига напряженности [6]. Изменение этого реологического параметра кровообращения, который непосредственно связан с изменениями перфузионного давления и интенсивности кровотока, через приблизительно 3-5 секунд вызывает генерацию оксида азота. В наших экспериментах мы использовали такую дозу неселективного ингибитора синтазы оксида азота – L-NAME, эффект которой на кровообращение кролика был показан рядом авторов [7, 9, 10]. Ингибция синтазы оксида азота подтвердилась частичным повышением системного артериального давления и статистически достоверным уменьшением базисного уровня местного кровотока в диске зрительного нерва. Опытами на новорожденных поросятах показано, что ингибция посредством L-NAME синтазы оксида азота не оказывает существенного влияния на ауторегуляторную вазодилатацию артерии сетчатки, вызванную системной гипотензией [4]. Вместе с тем, показана существенная роль оксида азота в развитии функциональной гиперемии в диске зрительного нерва кошки, в условиях повышения нейрональной активности, вызванной фотостимуляцией [2].

Полученные нами результаты указывают, что связь между изменениями внутриглазного давления и интенсивности кровотока в диске зрительного нерва фактически остается неизменной в опытах, проведенных с использованием как L-NAME, так и без него; т.е. можно предполагать, что оксид азота не является главным медиатором в установлении связи между этими показателями.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Auklend K., Bower B., Berliner R.* Circ. Res., 1964, 14, 164-187.
2. *Buerk D., Riva C., Cranstoun S.* Microvasc. Res., 1996, 52, 13-26.
3. *Fortune B., Bui B., Morrison J., Johnson E., Dong J., Cepurna W., Jia L., Barber S., Cioffi G.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2004, 45, 1854.
4. *Gidday J.M., Zhu Y.* Am. J. Physiol. 1995, 269, H1065-H1072.
5. *Hatta S.* Nippon Ganka Gakkai ZASSBI, 1993, 97, 181-189.
6. *Kanai A., Strauss H., Truskey G., Crews A., Grunfeld S., Malinski T.* Circ. Res., 1995, 77, 284-293.
7. *Kiel J.* Exp. Eye Res., 1999, 69, 413-429.
8. *Potarazu S.* Clin. Neurosci., 1997, 4, 264-269.
9. *Rees D., Palmer R., Moncada S.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 3375-3378.
10. *Sugiyama T., Oku H., Ikari S.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2000, 41, 1149-1152.
11. *Takahashi Y.* Nippon Ganka Gakkai ZASSBI, 1995, 99, 166-172.
12. *Takayama J., Tomidokoro A., Isbii K., Tamaki Y., Fukaya Y., Hosokawa T., Araie M.* Invest. Ophthalm. Visual Sci., 2003, 44, 9, 3977-3985.
13. *Ueeda M., Silvia S.K., Olsson R.A.* Circ. Res., 1992, 70, 1296.

აზოტის ოქსიდის როლი მხედველობითი ნერვის დისკოს სისხლში მოვარაგების ავტორეგულაციაში

ნ. ნიკურაძე, თ. ტორონჯაძე, მ. ნებერიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

ცნობილია, რომ სისხლძარღვებში სისხლის ნაკადის წანაცვლების დაძაბულობის ცვლილებისას ენდოთელიუმიდან ხდება აზოტის ოქსიდის გამოყოფა. პერფუზიულ წნეესთან და სისხლის ნაკადთან დაკავშირებულ სისხლის მიმოქცევის ამ რეოლოგიური პარამეტრის ცვლილება დაახლოებით 3-5 წამის განმავლობაში იწვევს აზოტის ოქსიდის (NO) გენერაციას. ამ უკანასკნელის სინთაზას ინჰიბირება L-NAME-ს გამოყენებით ჩვენს ცდებში დადასტურდა სისტემური არტერიული წნევის ნაწილობრივი ზრდით და მხედველობითი ნერვის დისკოში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ბაზისური დონის სტატისტიკურად ხარჭუნო შემცირებით. ამასთან ერთად, მიღებული მონაცემები მოწმობს იმაზეც, რომ კავშირი თვალსშიდა წნევის ცვლილებასა და მხედველობითი ნერვის დისკოს სისხლის მიმოქცევას შორის ფაქტიურად უცვლელია როგორც L-NAME-ს გამოყენებით, ისე მის გარეშე ჩატარებულ ცდებში; ანუ შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ აზოტის ოქსიდი არ არის ამ ორი მაჩვენებლის დონეთა შორის კავშირის დამყარების მთავარი მედიატორი.

ROLE OF NITRIC OXIDE IN AUTOREGULATION OF BLOOD CIRCULATION OF OPTIC DISK

N. Nikuradze, T. Toronjadze, M. Nebieridze

Tbilisi State Medical University

SUMMARY

It is known that the generation of nitric oxide from the endothelium of blood vessels takes place at the changes of shear stress. Change of this, directly related to the perfusion pressure and intensity of blood flow, rheological parameter of blood circulation, approximately after 3-5 sec causes the generation of nitric oxide. Inhibition of nitric oxide synthase activity by means of L-NAME in our experiments was manifested by partial increase of systemic arterial pressure and statistically reliable decrease of basic level of the local blood flow in optic disk. However, the results obtained also showed that interrelation between changes in intraocular pressure and intensity of blood flow in optic disk actually remains unchanged in both: with and without administration of L-NAME, i.e. it is possible to assume that nitric oxide does not appear to be a main mediator in the establishment of the interrelation between the levels of these indices.

Ni^{2+} -ით აქტივირებული Mg^{2+} -დამოკიდებული ATPაზა

ე. ნოზაძე, ნ. არუთინოვა, მ. ქირია

ბ. ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 21.10.2009

Ni^{2+} აუცილებელი მიკროელემენტია, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ცოცხალ ორგანიზმთა ფუნქციობაში. ცნობილია, რომ ზოგიერთ ბაქტერიაში Ni^{2+} -ის ტრანსპორტი ხორციელდება P ტიპის ATPაზების საშუალებით. ჩვენ მიერ თეთრი ვირთაგვას თავის ტვინის სინაფსური მემბრანებისა და მიკროსომების ფრაქციაში ნანახი იქნა Ni^{2+} -ით აქტივირებული ATPაზური აქტიურობა. NiATPაზას მოქმედების მოლეკულური მექანიზმის ზოგიერთი საკითხის შესწავლისა დადგინდა, რომ იგი არის მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემა, რომლის სუბსტრატია Mg-ATP კომპლექსი. Ni-ATPაზა, სავარაუდოდ, ახორციელებს Ni^{2+} -ის ტრანსპორტს. განსაზღვრულ იქნა Ni-ATPაზასთვის, Ni^{2+} -ის, როგორც აუცილებელი აქტივატორებისა ($n = 1$) და სრული ინიზიტორებისთვის ($m = 1$) განკუთვნილი უბნების რიცხვი.

საკვანძო სიტყვები: P ტიპის ATPაზა, Ni-ATPაზური აქტიურობა, Ni^{2+} , მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემების კინეტიკა

ორვალენტიანი კათიონები და მათ შორის Ni^{2+} მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ცოცხალ ორგანიზმთა ფუნქციობაში. ნიკელი აუცილებელი მიკროელემენტია, განსაკუთრებით ღწმ-ის ცვლის რეგულაციაში; მონაწილეობს ცხიმების ცვლაში, უჯრედების უანგბადით უზრუნველყოფაში, ააქტივებს ინსულინის მოქმედებას. ნიკელი ააქტივებს, ან, ინიზიტორებს მთელ რიგ ფერმენტებს, როგორცაა: არგინაზა, კარბოქსილაზა, 5-ნუკლეოზიდფოსფატები და სხვ. [1, 2] ამასთან, ნიკელი მაღალ კონცენტრაციებში ძლიერ ტოქსიკურია და სასიცოცხლოდ აუცილებელია მისი დონის რეგულაცია უჯრედებში. Ni^{2+} -ის ისევე, როგორც ნებისმიერი სხვა იონის, უჯრედშიდა და უჯრედგარე კონცენტრაციები ერთმანეთისგან განსხვავებულია. ბუნებრივია, არსებობს სპეციფიკური მექანიზმები, რომელთა საშუალებით ხორციელდება Ni^{2+} -ის ტრანსპორტი მემბრანის გავლით და რომელიც უზრუნველყოფს მისი არათანაბარი განაწილების შენარჩუნებას. ცნობილია, რომ ზოგიერთ ბაქტერიაში Ni^{2+} -ის ტრანსპორტი

ხორციელდება, ერთი მხრივ, სწრაფი და არასპეციფიკური გადამტანის (CorA სისტემა), მეორე მხრივ კი P ტიპის ATP-ების, კერძოდ Mg/Ni-ATP-ის (3.A.3.4.1) და ე.წ. ZntA-ს (3.A.3.6.2) საშუალებით, რომელიც პრაქტიკულად წარმოადგენს მძიმე მეტალთა, მათ შორის Ni²⁺-ის ტრანსპორტირებად ATP-ს [4, 12]. ჩვენ მიერ თეთრი ვირთაგვას თავის ტვინის სინაფსური მემბრანებისა და მიკროსომების ფრაქციაში ნანახი იქნა Ni²⁺-ით აქტივირებული ATP-ის აქტიურობა [11]. უნდა აღინიშნოს, რომ Ni²⁺-ით აქტივირებული ATP-ის შესახებ მონაცემები საკმაოდ მწირია და არაფერია ცნობილი მისი მოქმედების მოლეკულური მექანიზმის შესახებ, რაც იმითაა განპირობებული, რომ Ni-ATP-ის ისევე, როგორც ფერმენტულ სისტემათა აბსოლუტური უმრავლესობა, მიეკუთვნება მრავალუნიანი ფერმენტულ სისტემებს, რომელთა კინეტიკური კვლევაც შესაძლებელია მხოლოდ ზ. ქომეთიანის მიერ შემუშავებული და აპრობირებული მრავალუნიანი ფერმენტული სისტემების კინეტიკური ანალიზის მეთოდების გამოყენებით [8].

მასალა და მეთოდები

კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა თეთრი ვირთაგვას თავის ტვინიდან დიფერენცირებული ცენტრიფუგირების მეთოდით საქაროზას გრადიენტში მიღებული სინაფსური მემბრანებისა (1,2-0,9 საქაროზას ფენებს შორის) და მიკროსომების (0,32 M საქაროზას) ფრაქციები [7]. ცილის კონცენტრაცია ისაზღვრებოდა ლორის მეთოდით [10], ხოლო არარეგანული ფოსფორი – მოდიფიცირებული ფისკ-სუბაროუსა [3] და კაზანოვ-მასლოვას მეთოდით [6].

ATP-ის აქტიურობაზე ვმსჯელობდით ფერმენტის მიერ ATP-ის დაშლით გამოყოფილი არარეგანული ფოსფორის რაოდენობით მილიგრამ ცილაზე საათში. NiATP-ის აქტიურობა ისაზღვრებოდა სხვაობით, რომელიც მიიღებოდა სარეაქციო არეში Ni²⁺-ის არსებობისა და არარსებობის პირობებში სხვა დანარჩენი პირობების მუდმივობისას (ე.ი. ისაზღვრებოდა უშუალოდ Ni²⁺-ით გამოწვეული ATP-ის აქტიურობის ცვლილებას).

ATP, Mg²⁺, Ni²⁺, MgATP და NiATP-ის კონცენტრაციებს ვსაზღვრავდით ხუთგანტოლებიანი სისტემის საშუალებით და ვითვალისწინებდით MgATP და NiATP კომპლექსების დისოციაციის კონსტანტების მნიშვნელობებს. კერძოდ, K_{Mg} = 0,0603 mM; K_{Ni} = 0,0095 mM [5].

Ni-ATP-ის შესწავლისას გამოყენებულ იქნა მრავალუნიანი ფერმენტული სისტემების კინეტიკური ანალიზის მეთოდები [8]. კერძოდ, რთული კინეტიკური მრუდების გეომეტრიული ფორმის ანალიზის მეთოდი, რაც „მინიმალური მოდელის პრინციპთან“ ერთად, იძლევა რთული გეომეტრიული მრუდების მქონე ფერმენტული სისტემების მოლეკულური მექანიზმის გაშიფვრის საშუალებას.

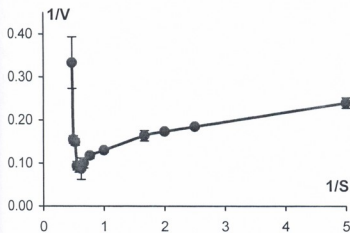
შედეგები და განხილვა

Ni-ATP-ის კვლევისას, უპირველეს ყოვლისა, შესწავლილ იქნა ATP-ის აქტიურობა სარეაქციო არეში შესაბამისი კონცენტრაციის ATP-ის

გარდა, მხოლოდ Ni^{2+} -ის დამატებისას. აღმოჩნდა, რომ Ni^{2+} კონცენტრაციის საკმაოდ დიდ ფარგლებში ($0,00005 \text{ mM} \leq [Ni] \leq 0,05 \text{ mM}$) ATP-ის აქტიურობა არ შეინიშნებოდა ($0,502 \pm 0,300 - 0,451 \pm 1,35$ მიკრომოლი Pi/სთ მგ ცილა), ე.ი. Ni-ATP-ის სუბსტრატს წარმოადგენს Ni-ATP-ის კომპლექსი ან თავისუფალი ATP. Ni-ATP-ის აქტიურობა შეინიშნება მხოლოდ სარეაქციო არეში Ni^{2+} -ისა და Mg^{2+} თანაარსებობისას [11]. ამ დროს ვაწყდებით სირთულეს, რადგანაც სარეაქციო არეში Mg^{2+} -ის შეყვანისას ATP-ის აქტიურობა ნულისგან განსხვავებულია, რადგანაც მუშაობს Mg-ATP-ზე. მაგრამ სარეაქციო არეში Mg^{2+} -თან ერთად Ni^{2+} -ის დამატებისას ადგილი აქვს აქტიურობის მატებას და ფაქტობრივად შეისწავლებოდა ATP-ისა და Ni^{2+} -ით გამოწვეული აქტივაციის ნაწილი.

Ni-ATP-ის მოქმედების მოლეკულური მექანიზმის დადგენისთვის აუცილებელია ფერმენტული რეაქციის სინქარის დამოკიდებულების შესწავლა ხუთი ლიგანდის (თავისუფალი Ni^{2+} -ის (Ni_r^{2+}), თავისუფალი Mg^{2+} -ის (Mg_r^{2+}), MgATP კომპლექსის, თავისუფალი ATP-ისა (ATP) და Ni-ATP კომპლექსის) კონცენტრაციიდან.

სურათზე 1 წარმოდგენილია Ni-ATP-ის აქტიურობის დამოკიდებულება MgATP კონცენტრაციაზე ორმაგ შებრუნებულ კოორდინატებში. სურათიდან ნათლად ჩანს, რომ $1/V = f(1/Mg-ATP)$ ფუნქცია არაწრფივია.



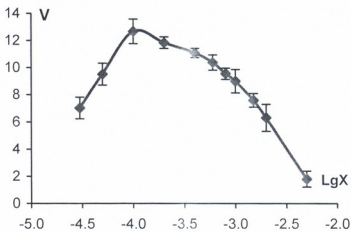
სურ. 1. Ni-ATP-ის აქტიურობის დამოკიდებულება MgATP-ის კონცენტრაციაზე ორმაგ შებრუნებულ კოორდინატებში, NiATP-ის, თავისუფალი ATP-ისა და Ni^{2+} -ის მუდმივი კონცენტრაციების პირობებში:

- $[Ni^{2+}] = \text{const} = 0,0001 \text{ mM}$;
- $[ATP] = \text{const} = 0,23 \text{ mM}$;
- $[NiATP] = \text{const} = 0,002421 \text{ mM}$

არგუმენტის მცირე მნიშვნელობებისას შეინიშნება ფერმენტული სისტემის ინჰიბიცია, ხოლო არგუმენტის მაღალი მნიშვნელობისას - აქტივაცია. ამასთან, არგუმენტის მაღალი მნიშვნელობისას $1/V = f(1/MgATP)$ ფუნქციას გააჩნია ასიმპტოტა, ხოლო არგუმენტის საშუალო მნიშვნელობებისას შეინიშნება ერთი მოტრიალებისა და ერთი გადაღუნვის წერტილი. არგუმენტის მაღალი მნიშვნელობებისას $1/V = f(1/MgATP)$ ფუნქციის წრფივობა აუცილებელი და საკმარისი პირობაა ითქვას, რომ MgATP წარმოადგენს სუბსტრატს ფერმენტული სისტემისათვის და მისი, როგორც აუცილებელი აქტივატორებისთვის განკუთვნილი უბნების რიცხვი - $n = 1$. უნდა აღინიშნოს, რომ MgATP-ის, როგორც სრული ინჰიბიტორებისთვის განკუთვნილი უბნების რიცხვი - $m = 1$. ამ პირობებში $1/V = f(1/MgATP)$ მრუდზე არგუმენტის საშუალო მნიშვნელობებისას ერთი მოტრიალებისა

და ერთი გადაღუნვის წერტილის არსებობა მიუთითებს, რომ MgATP-ისთვის, როგორც ნაწილობრივი ეფექტის მქონე მოდიფიკატორებისთვის, განკუთვნილი უბნების რიცხვი $p \geq 1$ [8]. აღნიშნულიდან გამომდინარე, რადგან Na,K-ATPასა მგალითზე ერთ სუბსტრატულ უბანზე არის სუბსტრატის დაკავშირების ერთი ცენტრი, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ Ni-ATPასა მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემაა, რომლის ფუნქციურ ერთეულს წარმოადგენს მინიმუმ დიმერი.

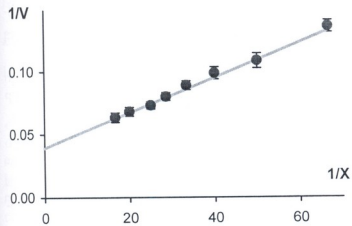
სურ. 2-ზე წარმოდგენილია Ni-ATPასური აქტიურობის დამოკიდებულება Ni^{2+} -ის კონცენტრაციაზე MgATP-ის, თავისუფალი ATP-ისა და Mg^{2+} -ის მუდმივი კონცენტრაციების პირობებში ($[MgATP] = 1,6 \text{ mM}$; $[Mg^{2+}] = 0,4 \text{ mM}$; $[ATP] = 0,2412 \text{ mM}$). აღებული იყო Ni^{2+} -ის კონცენტრაციის საკმაოდ დიდი ფარგალი ($0,00003 \text{ mM} \leq [Ni^{2+}] \leq 0,005 \text{ mM}$). სურათზე უკეთ წარმოჩენის მიზნით, აბსცისაზე მოცემულია Ni^{2+} -ის კონცენტრაციის ათობითი ლოგარითმი, რადგან ჩვენი მიზანი იყო Ni^{2+} -ის კონცენტრაციაზე Ni-ATPასური აქტიურობის დამოკიდებულების ამსახველი მრუდის გეომეტრიული ფორმის შესწავლა. ამ შემთხვევაში კი მრუდის გეომეტრიული ფორმა არ იცვლება.



სურ. 2. Ni-ATPასური აქტიურობის დამოკიდებულება Ni^{2+} -ის კონცენტრაციაზე MgATP თავისუფალი ATP-ისა და Mg^{2+} -ის მუდმივი კონცენტრაციების პირობებში:

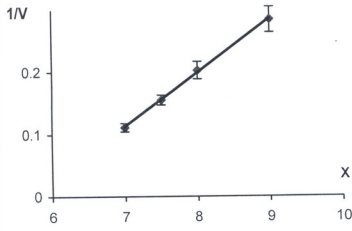
$[MgATP] = 1,6 \text{ mM}$;
 $[Mg^{2+}] = 0,4 \text{ mM}$;
 $[ATP] = 0,2412 \text{ mM}$

სურათიდან 2 ნათლად ჩანს, რომ Ni-ATPასური აქტიურობის დამოკიდებულებას Ni^{2+} -ის კონცენტრაციაზე აქვს გუმბათისებური ფორმა. კერძოდ, Ni^{2+} -ის მცირე კონცენტრაციებისას აღვილი აქვს ფერმენტული სისტემის აქტივაცია, ხოლო Ni^{2+} -ის მაღალი კონცენტრაციებისას ფერმენტული სისტემა ინჰიბირდება. Ni^{2+} -ის კონცენტრაციაზე Ni-ATPასური აქტიურობის დამოკიდებულების ამსახველი მრუდის აღნიშნული ფორმა აუცილებელი, მაგრამ არასაკმარისი პირობაა იმის დასამტკიცებლად, რომ Ni-ATPასა აწარმოებს Ni^{2+} -ის ტრანსპორტს, რადგან, როდესაც ხდება იონთა გადატანა, მაშინ ATPასასთვის თვისობა ამ იონისადმი უნდა იყოს მაღალი, ხოლო როცა იონის გადატანა მთავრდება, მისი თვისობაც მცირდება [9], რაც კინეტიკურად გამოისახება ამ იონის დაბალი კონცენტრაციისას აქტიურობის მაგნიტუდით, ხოლო მაღალი კონცენტრაციისას – კლებით. ამასთან, ცხადია, რომ იონის გადატანისას, მისი როგორც აუცილებელი აქტივატორებისთვის (n) და სრული ინჰიბიტორებისთვის (m) განკუთვნილი უბნების რიცხვი ერთმანეთს უნდა ემთხვეოდეს.



სურ. 3. Ni-ATP-ის აქტიურობის დამოკიდებულება Ni^{2+} -ის კონცენტრაციაზე ორმაგ შემბრუნებულ კოორდინატებში, თავისუფალი ATP-ისა და Mg^{2+} -ის მუდმივი კონცენტრაციების პირობებში:
 $[MgATP] = 1,6 \text{ mM}$;
 $[Mg^{2+}] = 0,4 \text{ mM}$;
 $[ATP] = 0,2412 \text{ mM}$

სურათზე 3 წარმოდგენილია ორმაგ შემბრუნებულ კოორდინატებში Ni-ATP-ის აქტიურობის დამოკიდებულება Ni^{2+} -ის კონცენტრაციაზე $MgATP$ -ის, თავისუფალი ATP და Mg^{2+} -ის მუდმივი კონცენტრაციების პირობებში ($[MgATP] = 1,6 \text{ mM}$; $[Mg^{2+}] = 0,4 \text{ mM}$; $[ATP] = 0,2412 \text{ mM}$). აღებული იყო Ni^{2+} -ის მცირე კონცენტრაციები ($0,000015 \text{ mM} \leq [Ni^{2+}] \leq 0,000060 \text{ mM}$). სურათიდან ნათლად ჩანს, რომ $1/V = f(1/Ni^{2+})$ ფუნქციის სარწმუნო დინამიკა მიიღწევა იმ შემთხვევაში, როცა $r = 1$, რაც ნიშნავს, რომ Ni^{2+} -ის, როგორც აუცილებელი აქტივატორებისთვის განკუთვნილი უბნების რიცხვი, $n = 1$ [8]. (აუცილებელი აქტივატორების ჭეშმარიტი მნიშვნელობა $N = 1,0001 \pm 0,0187$; პირველ მიახლოებაში ჭეშმარიტი მნიშვნელობიდან გადახრა $(R-n) = -0,133$, ხოლო რეგრესიის კოეფიციენტებია: $a = 0,0391 \pm 0,0015$; $b = 0,0014 \pm 0,00004$).



სურ. 4. Ni-ATP-ის აქტიურობის (შებრუნებულ კოორდინატებში) დამოკიდებულება Ni^{2+} -ის მაღალ კონცენტრაციებზე ($0,007 \text{ mM} \leq [Ni^{2+}] \leq 0,009 \text{ mM}$), $MgATP$ -ის, თავისუფალი ATP-ისა და Mg^{2+} -ის მუდმივი კონცენტრაციების პირობებში:
 $[MgATP] = 1,6 \text{ mM}$;
 $[Mg^{2+}] = 0,4 \text{ mM}$;
 $[ATP] = 0,2412 \text{ mM}$

სურათზე 4 წარმოდგენილია Ni-ATP-ის აქტიურობის (შებრუნებულ კოორდინატებში) დამოკიდებულება Ni^{2+} -ის მაღალ კონცენტრაციებზე ($0,007 \text{ mM} [Ni^{2+}] 0,009 \text{ mM}$), $MgATP$ -ის, თავისუფალი ATP-ისა და Mg^{2+} -ის მუდმივი კონცენტრაციების პირობებში ($[MgATP] = 1,6 \text{ mM}$; $[Mg^{2+}] = 0,4 \text{ mM}$; $[ATP] = 0,2412 \text{ mM}$). სურათიდან ნათლად ჩანს, რომ $1/V = f(Ni^{2+})$ დამოკიდებულება წრფივია, რაც მიუთითებს, რომ Ni^{2+} -ის, როგორც სრული ინჰიბიტორებისათვის განკუთვნილი უბნების რიცხვი $m = 1$ [8] (სრული

ინჰიბიტორების ჭეშმარიტი მნიშვნელობა $M = 1.0001 \pm 0,0212$; პირველ მიახლოებაში ჭეშმარიტი მნიშვნელობიდან გადახრა $(R-m) = -0,060$, ხოლო რეგრესიის კოეფიციენტებია: $a = 0,0391 \pm 0,0079$; $b = 0,0137 \pm 0,0016$.

ამრიგად, Ni-ATP-ის შესწავლის შედეგად ნათელი გახდა, რომ იგი არის მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემა, რომლის სუბსტრატია MgATP კომპლექსი. Ni-ATP-ის, სავარაუდოდ, ახორციელებს Ni^{2+} -ის ტრანსპორტს, რადგან სრულდება იონთა ტრანსპორტის დამადასტურებელი აუცილებელი კინეტიკური პირობა. თუმცა, ეს პირობები აუცილებელი, მაგრამ არასაკმარისია და Ni^{2+} -ის ტრანსპორტირებაში საბოლოოდ დარწმუნება შესაძლებელია მხოლოდ იზოტოპური მეთოდის გამოყენებით, თუ თვალს მივადევნებთ Ni-ATP-ის მოქმედებისას მემბრანაში Ni^{2+} -ის ტრანსპორტს.

ლიტერატურა

1. *Гузушвили И.* Человек и его здоровье, 2000, 25.
2. *Ноздзюхина Л.Р.* Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. Москва, изд. "Наука," 1977.
3. *Fiske G., Subbarow Y. J.* Biol. Chem., 1925, 66, 375-400.
4. *Hou Z., Mitra B. J.* Biol. Chem., 2000, 278, 28455-28461.
5. *Iacimirsky K., Kriss, Gvasdovskaia V.* Dissociation constants of metal and bioligand complexis. Kiev, Naukova Dumka, 1972, p.134.
6. *Kazanov A., Maslova M.* Zhur. Evol. Biokh. Piziol., 1980, 16, 5, 81-87.
7. *Kometiani Z., Tsakadze L., Jariashvili T. J.* Neurochem., 1984, 42, 5, 1246-1250.
8. *Kometiani Z.* Methods for kinetic analysis of multi-sited enzyme systems. 2005, Publ. House "Tbilisi," Georgia.
9. *Kometiani Z., Nozadze E.* Bull. Georgian Natl. Acad. Sci., 2007, 1 (175), 4, 106-109.
10. *Lowry O.H., Rosenbrogh N.J. J.* Biol. Chem., 1951, 193, 265-275.
11. *Nozadze E., Chkadua G., Kometiani Z. J.* Neurosciences (Georgian), 2005, 1, 4, 49-53.
12. *Snavely M.D., Florer J.B., Miller C.G., Maguire M.E. J.* Bacteriol., 1989, 171, 4761-4766.

Ni^{2+} АКТИВИРОВАННАЯ Mg^{2+} -ЗАВИСИМАЯ АТРаза

Е. Нозадзе, Н. Арутюнова, М. Кирия

ო. ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი

РЕЗЮМЕ

Ni^{2+} является необходимым микроэлементом для всех живых организмов. Его транспорт в микроорганизмах осуществляется переносчиком и Р-АТРазами. Нами обнаружена Ni-АТРазная активность, обусловленная ионами Ni^{2+} . Изучение молекулярного механизма действия данного фермента показало, что он представляет собой, по меньшей мере, димер, и его субстратом является комплекс NiATP. Возможно Ni-АТРаза осуществляет транспорт Ni^{2+} . Также установлено число участков как для необходимых активаторов, так и полных ингибиторов.

Ni^{2+} -ACTIVATED Mg^{2+} DEPENDANT ATPase

E. Nozadze, N. Arutiunova, M. Kiria

I. Beritashvili Physiology Institute

SUMMARY

Ni^{2+} is important microelement for every living organism. Transport of this element in microorganisms is accomplished by transporters and P type ATP-ases. We have founded Ni^{2+} induced NiATPase activity change in rat brain fractions. Study of NiATPases molecular mechanism revealed that system is minimum dimmer and substrate of this system is MgATP complex. It may be that NiATPase is Ni^{2+} transporter. The number of Ni^{2+} sites for essential activators and full inhibitors has been defined.

კომბინირებული ფუნგიციდის CURZAT R-ის ემბრიოტოქსიკური მოქმედების შეფასები ექსპერიმენტში

თ. თნიანი, ი. ღვინერია, ვ. სააკაძე, ჯ. თნიანი

ივ. ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ნ. მახვილაძის სახელობის შრომის მედიცინისა და ეკოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი

მიღებულია 28.11.2009

კომბინირებული სპილენძის შემცველი ფუნგიციდის Curzat R-ის თეთრი ვირთავების ორგანიზმში განმეორებითი შეყვანის პირობებში ემბრიოტოქსიკური თვისების დადგენის მიზნით ჩატარებულია ექსპერიმენტული კვლევა.

Curzat R-ი (სპილენძის ქლორჟანგი 689,5 გ/კგ + ციმოქსანილი 42 გ/კგ) ფართოდ გამოიყენება საქართველოს მცენარეთა დაცვის ინტეგრირებულ სისტემებში. ეს, თავის მხრივ, ქმნის გარემოს ობიექტების (პაერი, წყალი, ნიადაგი) დაბინძურების, მასთან კონტაქტში მყოფ ადამიანებზე და თბილისის ხლიან ცხოველებზე მავნე გავლენის რეალურ საშიშროებას.

ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგინდა იქნა, რომ კომბინირებული პრეპარატი Curzat R-ი მიეკუთვნება ნაკლებად ტოქსიკურ ნივთიერებათა ჯგუფს, საშიშროების III კლასს (ჯანმრ.-ს კლასიფიკაცია). მრავალჯერადი ზემოქმედების იგი ხასიათდება ემბრიოტოქსიკური ეფექტით, დოზებით 1/20 და 1/50 LD₅₀ გამოვლენილი ცვლილებები შეიძლება აიხსნას სპილენძის მავნე გავლენით ცხოველების ემბრიოტოქსიკურ განვითარებაზე.

საკვანძო სიტყვები: კომბინირებული პესტიციდი (Curzat R), ემბრიოგენეზი, ტოქსიკურობა, ვირთავა

საქართველოში მცენარეთა დაცვის მიზნით გამოყენებულ სპილენძის შემცველ კომბინირებულ ფუნგიციდებს შორის მნიშვნელოვანია პრეპარატი Curzat R-ი. იგი შედგება სპილენძის ქლორჟანგისა (689,5 გ/კგ) და ციმოქსანილისაგან (42 გ/კგ).

სპილენძის ქლორჟანგის და ციმოქსანილის კომბინირებულ პრეპარატებს იყენებენ სოფლის მეურნეობაში სხვადასხვა მავნებლებზე მოქმედების ბიოლოგიური სპექტრის გაფართოებისა და დამცავი მოქმედების გახანგრძლივების მიზნით. მათი გამოყენება ამცირებს ხარჯვის ნორმებს, ნაკლებია ნარჩენები და მისაღებია პიგიურული თვალსაზრისითაც. ამასთან

ერთად, კომბინირებული პესტიციდების გამოყენების შემთხვევაში, განსაკუთრებით უსაფრთხოების წესების და პიგიენური რეგლამენტების დარღვევისას, ბინძურდება გარემოს ობიექტები (ჰაერი, წყალი, ნიადაგი). პრეპარატის აქტიური ინგრედიენტები და მათი მეტაბოლიტები გადადიან ნიადაგიდან მცენარეში და ხედებიან კვებით ჯაჭვში. საკვების საშუალებით კი ისინი აღწევენ და გროვებიან თბილსისხლიანი ცხოველების და ადამიანის ორგანიზმში. თუ გავითვალისწინებთ იმ გარემოებას, რომ კომბინირებული პრეპარატები შეიცავენ კომპონენტებს, რომლებიც ერთმანეთისგან განსხვავდებიან ქიმიური სტრუქტურითა და მოქმედების მექანიზმით, ბუნებრივი, განსხვავებული იქნება მათი ზემოქმედების საშიშროების ხარისხი, კუმულაციური თვისებები, ქრონიკული ინტოქსიკაციის განვითარების თავისებურება. ამდენად, არასამიზნე ორგანიზმზე სხვადასხვა ჯგუფის პრეპარატების ერთდროული ზემოქმედება, საშიშროების მხრივ, არაპროგნოზირებადია და ქმნის სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესების და შორეული შედეგების განვითარების საფრთხეს. მათგან განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ორგანიზმის რეპროდუქციულ ფუნქციაზე და შთამომავლობაზე ზემოქმედება.

მოსალოდნელი უარყოფითი შედეგების თავიდან აცილების ძირითადი საშუალებაა კომბინირებული პრეპარატის ორგანიზმზე ზემოქმედების თავისებურებების დრმა შესწავლა, უმოქმედო დონეების დადგენა, არსებულ პიგიენურ რეგლამენტებთან მათი შეჯერება და შესაბამისი პროფილაქტიკური ღონისძიებების შემუშავება.

თანახმად ლიტერატურის მონაცემებისა, სპილენძის შენაერთები ხასიათდება მაღალი აქტიურობით. იგი, როგორც ესენციალური მიკროელემენტი, შეუცვლელია. მისი სტაბილური შემცველობა აუცილებელია მცენარის, აგრეთვე ცხოველისა და ადამიანის ორგანიზმის ნორმალური ფუნქციონისთვის. ორგანიზმში სპილენძი კომპლექსური ორგანული შენაერთების სახით არის და მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სისხლის წარმოქმნის, თმის პიგმენტაციის და კერატინიზაციის, ოსტეოგენეზის, მელანინის ფორმირების, რეპროდუქციული და ენდოკრინული ჯირკვლების ფუნქციონის, ჟანგვა-აღდგენით და სხვა ფერმენტების აქტიურობაში [8] მასთან ერთად, ამ მიკროელემენტის როგორც დეფიციტი, ასევე ჭარბი რაოდენობა, გამოწვეული ეკოლოგიური, პროფესიული, გეოგრაფიული, კლიმატური და სხვა ფაქტორებით, განაპირობებს ორგანიზმში რთული პათოლოგიური პროცესების განვითარებას [3, 10].

მნიშვნელოვანია სპილენძისა და მათი შენაერთების როლი ემბრიოგენეზის პროცესში. ორსულ ორგანიზმში მაღალია სპილენძის შემცველობა, განსაკუთრებით გესტაციის ბოლო პერიოდში. ეს ითვლება ფიზიოლოგიურ მოვლენად და დაკავშირებულია სპილენძზე, როგორც მიკროელემენტზე, ნაყოფის მოთხოვნილებასთან [6, 9].

ამავე დროს, სპილენძის შენაერთების ზემოქმედება ორგანიზმზე და მისი ჭარბი დაგროვება ორგანიზმში იწვევს ემბრიოტოქსიკურ ეფექტს, ცნობილია სპილენძის სულფატის, სპილენძის ქლორჟანგის და თავისუფალი სპილენძის ემბრიოტოქსიკური მოქმედება [9, 11, 12, 5, 1].

აქედან გამომდინარე, წინამდებარე შრომის მიზანს შეადგენდა მევენახეობაში ფართოდ გამოყენებული კომბინირებული ფუნგიციდის Curzat R-ის შესაძლო ემბრიოტოქსიკური ზემოქმედების შესწავლა ექსპერიმენტში.

კვლევის პირველ ეტაპზე ჩვენ მიერ შესწავლილ იქნა პრეპარატ Curzat R-ის ორგანიზმზე მოქმედების თავისებურებები მწვავე ცდაში. მიღებული შედეგების მიხედვით, Curzat R-ი მიეკუთვნება ნაკლებად ტოქსიკურ ნივთიერებათა ჯგუფს, LD₅₀ შეადგენს 2000 მგ/კგ, მიეკუთვნება საშიშროების III კლასს (წანმ(უ)-ს კლასიფიკაცია). ამ პარამეტრებით იგი მწვავე ტოქსიკურობის ხარისხით არ აღემატება შემადგენელი კომპონენტების სპილენძის ქლორჟანგისა და ციმოქსანილის ტოქსიკურობას. განმეორებითი ექსპოზიციის პირობებში (1/20 და 1/50 LD₅₀) პრეპარატ Curzat R-ის ინტოქსიკაციის პათოგენეზში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ნივთიერებათა ცვლის მოშლა (სხეულის მასის ზრდის შეფერხება), პერიფერიული სისხლის შემადგენლობის ცვლილება (ანემია, ლეიკოციტოზი), ღვიძლის ნახშირწყლოვანი ფუნქციის დაზიანება (ჰიპერგლიკემია), ღვიძლსა და თირკმლებში დისტროფიული და ჰემოდინამიკური ცვლილებები.

მასალა და მეთოდები

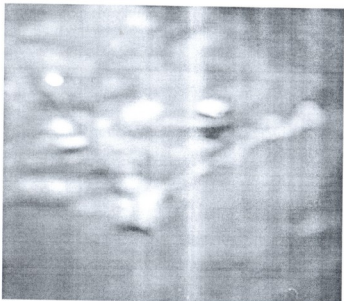
ექსპერიმენტული კვლევა Curzat R-ის შესაძლო ემბრიოტოქსიკური მოქმედების შესწავლის მიზნით ჩატარებულია 50 ზრდასრულ თეთრ ვირთაგვაზე, სხეულის მასით 180-200 გ. ნორმალური ესტრალური ციკლის მქონე მდედრ ვირთაგვებს ვაწყვილებდით მამრებთან (შეფარდებით 2♀ :1♂) სპერმატოზოიდების არსებობა საშოს ნაცხში ითვლებოდა გესტაციის პირველ დღედ. პირველი დღიდან 20 დღემდე ცხოველებში ენტერალურად შეგვეყვება Curzat R-ი წელიანი სუსპენზიის სახით, დოზებით 1/20 LD₅₀ (100 მგ/კგ) და 1/50 LD₅₀ (40 მგ/კგ). გესტაციის 21-ე დღეზე ვახდენდით ნარკოზის ქვეშ მყოფი ცხოველების დეკაპიტაციას და ემბრიონების დათვალიერებას. ემბრიოტოქსიკურ მოქმედებას ვაფასებდით შემდეგი მანვენებლების მიხედვით: იმპლანტაციის ადგილები, საკვერცხეებში ყვითელი სხეულების რაოდენობა, პლაცენტის მდგომარეობა და მასა, ნორმალურად განვითარებული, განუვითარებელი და რეზორბციული ემბრიონების რაოდენობა, მათი განვითარების პარამეტრები – მასა და სიგრძე, საშვილოსნოს რქებში განაწილება და განვითარების ხილული ანომალიები.

მიღებული მონაცემების საფუძველზე გამოითვლებოდა იმპლანტაციამდელი, იმპლანტაციის შემდგომი და ემბრიონების საერთო სიკვდილიანობის მაჩვენებელი (%) [4, 7].

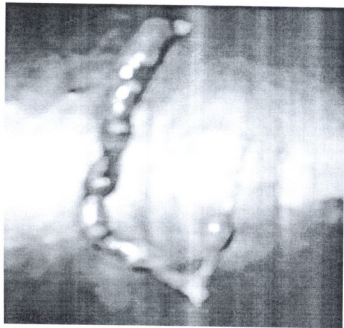
შედეგები და მათი განხილვა

ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგინდა იქნა, რომ Curzat R-ის შეყვანა ენტერალურად ვირთაგვების ორგანიზმში დოზით 100 მგ/კგ (1/20 LD₅₀) გესტაციის 1-დან 20 დღემდე იწვევდა იმპლანტაციის ადგილების, ემბრიონების საერთო რაოდენობის, სიცოცხლისუნარიანი ემბრიონების და

ნორმალურად განვითარებული ემბრიონების რიცხვის სარწმუნო შეფასებას. ამასთან ერთად, აღინიშნებოდა განუვითარებელი და რეზორბციული ემბრიონების რიცხვის მომატება. აგრეთვე აღინიშნებოდა ემბრიონების განვითარების პარამეტრის - სიგრძის შემცირება. ამასთან ერთად, იმატებდა ემბრიონების საერთო (28%), იმპლანტაციამდელი (17%) და იმპლანტაციის შემდგომი (13%), სიკვდილიანობის მაჩვენებელი, საკონტროლო შესაბამისად იყო 14, 2 და 6%. დათვალიერებისას აღინიშნებოდა: საშიფლოსნოს რქებში ემბრიონების არათანაბარი განაწილება, უმეტესად ცალმხრივი ჩასახვა, რეზორბცია, სისხლჩაქცევები და განვითარების შეუსაბამობა გესტაციის პერიოდთან (სურ. 1, 2), ხშირად საშიფლოსნოს რქები შეშუპებულია, სისხლსავსე, ჩანასახის გარეშე ან ემბრიონი დაშლილია და გაწოვის ფაზაშია, პლაცენტა ჩირქოვანი არშითაა.

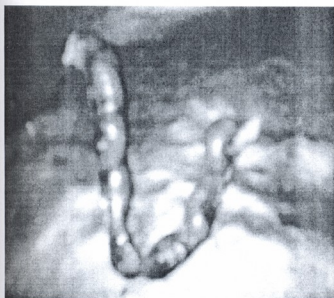


სურ. 1. თეთრი ვირთაგვის საშიფლოსნო: გესტაციის 21-ე დღეორივე რქაში ჩასახული ემბრიონები, ემბრიონები რეზორბციის ფაზაში, განუვითარებელი (Curzat R-ის ზემოქმედება გესტაციის 1-20 დღემდე, დოზა 1/20 LD₅₀)

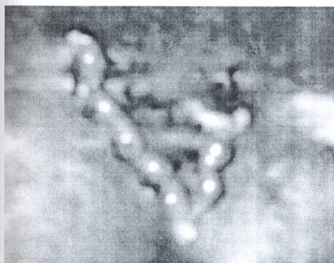


სურ. 2. თეთრი ვირთაგვის საშიფლოსნო: გესტაციის 21-ე დღე რქებში ემბრიონების არათანაბარი ჩასახვა, ემბრიონების განვითარება არ შეესაბამება გესტაციის პერიოდს. ატროფირებულია საშიფლოსნო მარჯვენა რქის დასაწყისში (Curzat R-ის ზემოქმედება გესტაციის 1-დან 20 დღემდე, დოზა 1/20 LD₅₀)

Curzat R-ის დოზა 40 მგ/კგ (1/50 LD₅₀) იწვევდა ემბრიოტოქსიკური ეფექტის შემცირებას, თუმცა ყველა შესწავლილი მანუენებლის ცვლილებების ხასიათი და ტენდენცია არ განსხვავდებოდა წინა ჯგუფისგან. ამ ჯგუფის ცხოველებში აღინიშნებოდა საშვილოსნოს რქებში არათანაბარი ჩასახვა, სისხლჩაქცევები, მაგრამ ნაკლები იყო რეზორბციის რაოდენობა და ნაყოფის განუვითარებლობის დონე (სურ. 3, 4).



სურ. 3. თეთრი ვირთაგვის საშვილოსნო: გესტაციის 21-ე დღე რქებში ემბრიონების არათანაბარი ჩასახვა, ემბრიონების განვითარება არ შეესაბამება გესტაციის 21-ე დღეს (Curzat R-ის შემოქმედება გესტაციის 1-დან 20 დღემდე, დოზა 1/50 LD₅₀)



სურ. 4. თეთრი ვირთაგვის საშვილოსნო: გესტაციის 21-ე დღე რქებში ემბრიონების არათანაბარი ჩასახვა, რეზორბცია (Curzat R-ის შემოქმედება გესტაციის 1-დან 20 დღემდე, დოზა 1/50 LD₅₀).

ამრიგად, ჩატარებული კვლევის საფუძველზე დადგინდა, რომ კომბინირებული ფუნგიციდის Curzat R-ის შემოქმედება მდებრივი თეთრი ვირთაგვების ორგანიზმზე გესტაციის 1-დან 20 დღემდე დოზებით 100 და 40 მგ/კგ (1/20 და 1/50 LD₅₀, შესაბამისად) ახდენდა უარყოფით გავლენას ცხოველის ნაყოფიერებასა და ემბრიოგენეზის მიმდინარეობაზე. ემბრიოტოქსიკური ეფექტებიდან აღსანიშნავია იმპლანტაციის ადგილების, საკვერცხეში ყვითელი სხეულების, ემბრიონების რაოდენობის შემცირება, არათანაბარი განაწილება საშვილოსნოს რქებში, განვითარებაში ჩამორჩენა და რე-

ზორბცია. აღინიშნებოდა ემბრიონების საერთო, იმპლანტაციამდელი და იმპლანტაციის შემდგომი სიკვდილიანობის მაჩვენებლის მომატება. Curzat R-ის ემბრიოტოქსიკური ეფექტი პირდაპირ დამოკიდებულებაშია გამოყენებულ დოზასთან.

მცირე დოზის 100 მგ/კგ გამოყენების შემთხვევაში სარწმუნო ცვლილებები აღინიშნებოდა ნორმალურად განვითარებული და განუვითარებელი ემბრიონების რაოდენობის, აგრეთვე საერთო და იმპლანტაციის შემდგომი სიკვდილიანობის მაჩვენებლის მხრივ. მიღებული მონაცემების საფუძველზე მოქმედად (NOAE) უნდა ჩაითვალოს Curzat R-ის დოზა – 100 მგ/კგ, ხოლო უმოქმედოდ (NOEL) – 100 მგ/კგ-ზე მცირე დოზე.

მიღებული მონაცემები იძლევა საშუალებას დავასკვნათ, რომ Curzat R-ის ზემოქმედებისას ადგილი აქვს ემბრიოტოქსიკური ეფექტის გაძლიერებას, შემადგენელი კომპონენტების სპილენძის ქლორჟანგისა და ციმოქსანილის იზოლირებულ მოქმედებასთან შედარებით. რადგან ციმოქსანილი არ ხასიათდება ემბრიოტოქსიკური ეფექტით [1], ხოლო სპილენძის ქლორჟანგის ზემოქმედებისას ანალოგიური ეფექტი მიღებულია გაცილებით მაღალი დოზის გამოყენების პირობებში [2].

ლიტერატურა

1. ფირმა „დუ პონტ“-ის დოხიე, 2003.
2. *ღვინერია ი., ხაკაძე ვ., შიშნიაშვილი ხ.* საქ. მეცნიერებთა ეროვნული აკადემიის შიამბე, 2006, 173, 2.
3. *Бабенко Г.А.* Биологическая роль меди. М., Наука, 1970, 239 с.
4. *Гофмеклер Ж.* Гигиена и санитария, 1969, ст. 47-51.
5. *Гришь Н.В., Говорунова Н.И.* Гигиена и санитария, 1986, 8, 38-39.
6. *Коломийцева М.Г., Габович Р.Д.* Микроэлементы в медицине. М., Медицина, 1970, 287 с.
7. *Сапоцкий И.В.* Медицина, 1979, сс. 20-30.
8. *Скальный А.В.* Микроэлементы в медицине, 2000.
9. *Klevay L.M. J.* Am. Coll. Nutr., 1998, 8, 322-326.
10. Toxicometry of chemical substances polluting the environment. 1986.
11. *Ferm Vergil H., Hãnlon David P.* Biol. Reprod., 1974, 1, 97-101.
12. *O'Shea K.S., Kaufman M.H.* Arch. Develop. Biol., 1970, 4, 297-308.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ФУНГИЦИДА CURZAT R В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Т.Ж. Ониани, И.С. Гвинерия, В.Х. Саакадзе, Д.А. Ониани

Институт медицины труда и экологии им. Н.И. Махvilадзе; Тбилисский государственный университет им. И.А. Джавахишвили

РЕЗЮМЕ

Проведены экспериментальные исследования по изучению эмбриотоксических свойств комбинированного медьсодержащего фунгицида Curzat-R в условиях перорального введения белым крысам.

Curzat R (хлорокись меди 689,5 г/кг + цимоксанил 42 г/кг) широко применяется в интегрированной системе защиты растений в Грузии. Это, в свою очередь, создает реальную опасность загрязнения объектов окружающей среды (вода, воздух, почва) и вредного влияния препарата на контактирующих с ними людей и животных.

В результате проведенных исследований установлено, что Curzat-R является мало-токсичным веществом III класса опасности (по классификации ВОЗ), оказывающим эмбриотоксическое действие при повторном воздействии на уровне 1/20 и 1/50 LD₅₀.

RESULTS OF THE EXPERIMENTAL EMBRIOTOXIC ACTION OF THE COMBINED FUNGICIDE CURZAT R

T. Oniani, I. Gvineria, V. Saakadze, D. Oniani

The N. Makhviladze Medical Institute of Labour and Ecology; Tbilisi Iv. Javakhishvili State University

SUMMARY

Embryotoxic characteristics of per os administered combined copper-bearing fungicide *Curzat R* has been studied in experiments in white rats.

Curzat R (copper oxychloride 68,9 g/kg + cymoxanile 42 g/kg) is widely applied in the integrated protection systems for plants in Georgia. This creates an actual danger for environmental objective pollution (water, air, ground), as well as the detrimental action of this preparation on human beings and animals.

As a result of our research, the following has been ascertained: *Curzat R* is the III class risk level substance (in accordance with WHO classification), having an embryotoxic influence in case of its repeated action at the level of – 1/20 and 1/50 LD₅₀.

არის თუ არა ჟანგვითი სტრესი ტიპობრივი პათოლოგიური პროცესი?

*ვ. ყიფიანი, თ. სანიკიძე, ნინო ყიფიანი, თ. ბეტრიაშვილი,
 ნ. ბავლიაშვილი, ნანა ყიფიანი, შ. ნამოროაძე, თ. შიშნიაშვილი*

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

მიღებულია 03.10.2009

საკუთარი გამოკვლევების შედეგებსა და ლიტერატურის მონაცემებზე დაყრდნობით ჩამოყალიბებულია დებულებები ჟანგვითი სტრესის განვითარების მექანიზმის შესახებ.

ნაჩვენებია, რომ ჟანგვითი მეტაბოლიზმის დარღვევაში დიდი მნიშვნელობა აქვს სუბუჯრედულ დონეზე განვითარებულ პათოლოგიურ პროცესს, რომელიც ვლინდება ელექტრონების ტრანსპორტის დარღვევით მიტოქონდრიების სუნთქვითი ჯაჭვის უბისემიქინონოქსიდრედუქტაზულ უბანზე. ეს პათოლოგიური პროცესი უნდა განიხილებოდეს, როგორც ზოგადპათოლოგიური ფენომენი, რომელსაც ტიპობრივი პათოლოგიური პროცესის ხასიათი აქვს, ვინაიდან ვითარდება მექანიზმებით და გამოვლინებებით სრულიად განსხვავებული დაავადებების და პათოლოგიური პროცესების (ათეროსკლეროზი, პაროდონტიტი, შაქრიანი დიაბეტი, პეპტიკები, ჰიპერბარული ოქსიგენაციის ზემოქმედება, შოკური მდგომარეობები) დროს და საფუძვლად უდევს ჟანგვითი სტრესის ჩამოყალიბებას. აღწერილია პროოქსიდაციური პროცესების გაძლიერების, პრო- და ანტიოქსიდაციური ფაქტორების, აზოტის ოქსიდის წარმოქმნის და გარდაქმნის გზები.

სტატიაში განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა ჟანგვითი სტრესის პათოგენეზში აზოტის ოქსიდის სინთეზის და მეტაბოლიზმის დარღვევას, არარაციონალური ანტიოქსიდაციური თერაპიის გამოყენებას და “უნივერსალური” ანტიოქსიდაციური მკურნალობის გაუმართლებლობას.

საკვანძო სიტყვები: ოქსიდაციური სტრესი, ტიპობრივი პათოლოგიური პროცესი, აზოტის ოქსიდი

თავისუფალრადიკალური ჟანგვა ცოცხალი უჯრედებისთვის არა მარტო ნორმალური ცხოველმყოფელობის აუცილებელი პროცესი, არამედ მათი დაზიანების უნივერსალური მექანიზმიცაა [7]. მოლეკულური ჟანგბადი, როგორც ელექტრონების ტერმინალური აქცეპტორი, მრავალრიცხოვანი აერობული პროცესის გადამწყვეტი ფაქტორია [7, 21]. ჟანგბადის თავი-

სუფალი რადიკალები განუწყვეტლად წარმოიქმება ორგანიზმში აერობული მეტაბოლიზმის პროცესში.

მიტოქონდრიების ელექტრონულ სატრანსპორტო ჯაჭვში მუდმივად მიმდინარეობს ელექტრონების გადატანა მაღალენერგეტიკული სუბსტრატების და წყლის წარმოქმნით. ამავე დროს, შესაძლებელია ელექტრონების „გაჟონვა“ სუპერ-ოქსიდრადიკალების და წყალბადის ზეჟანგის წარმოქმნით. ფიზიოლოგიურ პირობებში ხდება თავისუფალი რადიკალების გენერაცია ჟანგბადის მხოლოდ 1-5%-დან.

ნორმაში აზოტის და ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები წარმოიქმნება ნეიტროფილების, ფაგოციტური უჯრედების ფუნქციონის პროცესში [23, 25]. მონოციტები აზოტის და ჟანგბადის თავისუფალ რადიკალებს იყენებს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ათეროგენულ ფორმად გარდასაქმნელად.

ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები იმ რეაქციების პროდუქტია, რომელთა კატალიზატორები ცვალებადი ვალენტობის მეტალის იონებია. სუპერ-ოქსიდრადიკალები წარმოიქმნება, აგრეთვე, კატეკოლამინების მეტაბოლიზმის, პროსტაგლანდინების სინთეზის და ა.შ. დროს. სუპეროქსიდი და აზოტის მონოოქსიდი გამოიყენება ბუნებრივი ციტოტოქსიკური რეაქციების რეალიზებისა და სისხლძარღვთა ტონუსის რეგულირებისთვის. მათ აქვთ ბაქტერიციდიული და ანტიკანცეროგენული მოქმედება [11, 12, 21].

ფიზიოლოგიურ პირობებში აზოტის ოქსიდსა და სუპეროქსიდრადიკალს შორის ბალანსის შენარჩუნება ხდება ანტიოქსიდაციური ფერმენტის – სუპერ-ოქსიდდისმუტაზას საშუალებით [18, 19, 22]. ამ ფერმენტის უკმარისობის პირობებში აზოტის ოქსიდი სწრაფად რეაგირებს სუპეროქსიდრადიკალთან და წარმოქმნის მაღალტოქსიკურ პეროქსინიტრიტს [8, 26].

თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პოზიტიური და ნეგატიური ეფექტი დამოკიდებულია მის ინტენსიუობაზე [13]. ჟანგვის დაბალი დონე ქსოვილების და უჯრედების ნორმალური ფუნქციონის აუცილებელი კომპონენტია, მაგრამ მისი უმნიშვნელო ცვლილებაც კი უკვე უჯრედული მეტაბოლიზმის დარღვევის და გენების ექსპრესიის მოდულაციის მიზეზი შეიძლება გახდეს.

რეაქციული ჟანგბადის და აზოტის ოქსიდის შემცველობის დინამიკური ცვლილება შეიძლება იყოს პოტენციური სასიგნალო მექანიზმი, რომელიც არეგულირებს ჟანგვა-აღდგენითი პროცესების მიმართ მგრამნობიარე გენების ექსპრესიას და აქტივაციას [24], ტრანსკრიპციულ ფაქტორებს (NFκB) [25], აპოპტოზის სასიგნალო მოლეკულებს, ანთებითი ციტოკინების და პროტეინების პოსტტრანსკრიპციულ მოდიფიკაციას [14].

შიგაუჯრედული რედოქს-სტატუსი რეგულირებადი სისტემაა. ცოცხალი აერობული ორგანიზმები აღჭურვილია ცხოველმყოფელობის პროცესში გამომუშავებული ჟანგვითი მეტაბოლიზმის მართვის და მისი წონასწორობის შემანარჩუნებელი ადაპტაციური მექანიზმებით. ფიზიოლოგიურ პირობებში თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნასა და ანტირადიკალური დაცვის სისტემებს შორის არსებობს გარკვეული ბალანსი. მისი დარღვევა და უჯრედებში ჟანგვითი პროცესების ინტენსივობის მკვეთრი

მატება ჟანგვითი სტრესის ჩამოყალიბებას იწვევს. ეს უკანასკნელი კი, თავის მხრივ, ღწმ-ის და პროტეინების დაზიანების, ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციის მიზეზი ხდება.

ჩვენ მიერ მდიდარი მასალაა მოპოვებული სხვადასხვა დაავადების თუ პათოლოგიური პროცესის დროს ჟანგვითი სტრესის განვითარების შესახებ [1-5, 10, 15-17, 20]. ჩვენი გამოკვლევების მონაცემებზე დაყრდნობით შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ჟანგვითი სტრესი დიდ როლს ასრულებს ათეროსკლეროზის, პაროდონტიტის, შაქრიანი დიაბეტის, ჰეპატიტების, შოკური მდგომარეობების, ქირურგიული ჩარევით გართულებული მოოკარდიუმის დაზიანების ზოგადპათოლოგიურ მექანიზმებში. დადგენილია ჟანგვითი სტრესის განვითარება ჰიპერბარული ოქსიგენაციის პირობებშიც.

ზემოაღნიშნული დაავადებების და პათოლოგიური პროცესების მიმდინარეობისას ჟანგვითი სტრესის განვითარების მექანიზმი და მნიშვნელობა დეტალურადაა განხილული და წარმოდგენილი შესაბამის სტატიებსა და მონოგრაფიებში. წინამდებარე სტატიაში კი შევეცადეთ გადმოგვეცა ამ პრობლემის ზოგადპათოლოგიური ასპექტები და იმ დაავადებების მეკურნალობის სტრატეგია, რომელთა პათოგენეზში ჟანგვითი სტრესი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.

საკუთარი გამოკვლევების და ლიტერატურის მონაცემების ანალიზის საფუძველზე [1-5, 9,10, 15-17, 20, 6-8, 12-14, 18, 19, 21-26], ჩვენ მიერ შემუშავებულ იქნა დებულებები ჟანგვითი მეტაბოლიზმის დარღვევის მექანიზმების შესახებ, რომელთაც ქვემოთ წარმოვადგენთ.

1. ჟანგვითი მეტაბოლიზმის დარღვევაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მიტოქონდრიული ელექტრონული სატრანსპორტო ჯაჭვის დაზიანება. სხვადასხვა გენეზის პათოლოგიური პროცესებისას ირღვევა ფერმენტული სისტემის – NAD-H-უბიქინონოქსიდრედუქტაზას ფუნქციონება. დადგენილია, რომ სუნთქვითი ჯაჭვის სწორედ ეს მონაკვეთია ყველაზე მოწყვლადი და მისი დაზიანება ზოგადპათოლოგიური ხასიათისაა: ელექტრონების ტრანსპორტის დარღვევა NAD-H-უბიქინონოქსიდრედუქტაზულ უბანზე სუბუჯრედულ დონეზე მიმდინარე ტიპობრივი პათოლოგიური პროცესია.

2. ჟანგვითი სტრესი შეიძლება განვითარდეს ჟანგბადის როგორც სიჭარბის, ისე მისი ნაკლებობის დროს. ამ აირის დეფიციტისას მიტოქონდრიული მეტაბოლიზმის ჰიპოქსიური რეჟიმი განაპირობებს ენერგოპროდუქციული პროცესების ინტენსივობის დაქვეითებას და რეაქციული ჟანგბადის გენერატორების – ქსანტინოქსიდაზას, უბისემიქინონების, Mn²⁺-იონების დაგროვებას. ჟანგბადის სიჭარბისას კი ჟანგვითი სტრესის განვითარება დაკავშირებულია ჟანგბადის გამოყენების უნარის შეზღუდვასა და ანტიოქსიდაციური პროცესების დაქვეითებასთან.

3. პათოლოგიური პროცესების განვითარებისას ხშირად ძლიერდება აზოტის ოქსიდის სინთეზი, რაც, თავის მხრივ, განპირობებულია NOS აქტივაციითა და iNOS-ის ექსპრესიის გაძლიერებით. პროცესის ქრონიზებისას სისხლში დაფიქსირებული NO-ს შემცველობის დაქვეითება შეიძლება განპირობებული იყოს სხვადასხვა ფაქტორით (მაგალითად, ქოლე-

სტეროლით) iNOS-ის ინჰიბირებით ან ფერმენტ ტექრაჰიდროპტერინის დაჟანგვით, სუპეროქსიდრადიკალების სიჭარბით ან ანტიოქსიდაციური სისტემის დეპრესიით გამოწვეული NO-ს გარდაქმნით პეროქსინიტრიტად, აზოტის ოქსიდის სუბსტრატის L-არგინინის დეფიციტით, NO-ს ნიტრო-ზილირებით მიტოქონდრიული სუნთქვის მოშლისას.

4. დარღვეული მეტაბოლიზმის მუავე პროდუქტების დაგროვება და აციდოზის განვითარება ჰემოგლობინის ჟანგბადთან დაკავშირების დაქვეითებასთან ერთად კიდევ უფრო აღრმავებს ქსოვილურ ჰიპოქსიას ჟანგბადის ნორმალური შემცველობის პირობებშიც კი, შემდგომ კი ხელს უწყობს სისხლში pO_2 -ის მატებას და ჟანგბადის რეაქციული ფორმების გენერაციის გაძლიერებას.

5. დეოქსიჰემოგლობინის დაგროვება აძლიერებს ჰემოგლობინის ნიტროზილირებას, რაც კიდევ უფრო აუარესებს ქსოვილების ჟანგბადით მონარაგებას, ზღუდავს აზოტის ოქსიდის პოტენციურ ანტიოქსიდაციურ ეფექტს, იწვევს თავისუფალრადიკალური პროცესების გაძლიერებას და პათოლოგიური პროცესის მიმდინარეობის გაღრმავებას.

6. მიუხედავად ანტიოქსიდანტების ქსოვილებთან შეთავსებადობის მიხედვით კლასიფიცირებისა, ეჭვს არ იწვევს უნივერსალური ანტიოქსიდაციური მკურნალობის შეუძლებლობა – არსებობს მხოლოდ ისეთი სუბსტანციები, რომლებიც მიმართულია ცალკეული თავისუფალი რადიკალის წინააღმდეგ და იცავენ უჯრედს ან მოლეკულას მისი მოქმედებისგან.

7. შესაძლებელია ზოგიერთი ანტიოქსიდანტის პროოქსიდანტად გარდაქმნა სხვა ანტიოქსიდანტებთან მათი კომპლექსურად გამოყენებისას. ასეთ შემთხვევაში ანტიოქსიდანტები გარდაიქმნება თავისუფალი რადიკალების წყაროდ.

8. გასათვალისწინებელია რა სხვადასხვა დაავადების პათოგენეზში ჟანგვითი სტრესის მრავალმხრივი და სხვადასხვაგვარი მნიშვნელობა და, ზოგ შემთხვევაში, ანტიოქსიდანტების გაუთვალისწინებელი ნეგატიური მოქმედება, სამკურნალო მიზნით ანტიოქსიდანტების გამოყენება საჭიროებს ზედმიწევნით დიდ სიფრთხილეს. ჟანგვითი სტრესის ინტენსიფიკაციის პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების განხილვისას აუცილებელია აღინიშნოს უჯრედებში მიტოქონდრიული ელექტრონული სატრანსპორტო ჯაჭვის და ჟანგვითი ფოსფორილირების ურთიერთდამოკიდებულება. ამასთან დაკავშირებით, ჩვენი აზრით, მიზანშეწონილია, რომ ზოგიერთი პათოლოგიური პროცესისას ორგანიზმში ჟანგვითი პროცესების რეგულირების მიზნით ანტიოქსიდანტებთან ერთად გამოყენებული იქნას ისეთი მეტბრანმარტექტირებელი, რომელიც ხელს შეუწყობს მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის ფუნქციონის სტაბილიზებას და, შესაბამისად, ქსოვილებში ჟანგვითი მეტაბოლიზმის ნორმალიზებას.

მივინვეთ, რომ სუბუჯრედული ორგანელების, უჯრედების, ქსოვილების და მთელი ორგანიზმის რედოქს-სტატუსის სტაბილიზება უზრუნველყოფს აზოტის ოქსიდის სინთეზის და მეტაბოლიზმის სტაბილიზებას, რედოქს-სტატუსის წონასწორობის და ჟანგვითი მეტაბოლიზმის მართვის ადაპტაციური მექანიზმების რეგულირებას.

ლიტერატურა

1. *Бахуташиვი З.В., Датунашвили И.В., Саникидзе Т.В., Бахуташиვი В.И.* Georgian Medical News, 2004, 11, 68-72.
2. *Джавახишвили Н., Цагарели З., Саникидзе Т., Мачавариანი М., Бахуташиვი З., Энукидзе М., Харебава Г.* Эксперимент. и клин. медицина, 2001, 6, 11-14.
3. *Накашидзе И., Чиковани Т., Саникидзе Т., Бахуташиვი В.* Анестезиология и реаниматология, 2003, 5, 22-25.
4. *Кипиани Н.В.* Изменения мембран эритроцитов при пародонтите. Международный конгресс стоматологов, Тб., 2000, 331-332.
5. *Пахлиашиვი Н.С., Сохадзе Э.Г., Петриашვილი Т.Г.* Georgian Medical News, 1999, 3, 20-21.
6. *Bai J., Rodriguez A.M., Melendez J.A., Cederbraum A.I.* J. Biol. Chem., 1999, 274, 263-217.
7. *Beyer R.E.* Biochem. Cell Biol., 1992, 70, 390.
8. *Bringold U., Ghafourifar P., Richter C.* Free Rad. Biol. Med., 2000, 29, 343.
9. *Chavchanidze D., Sanikidze T., Bakhutashvili V., Managadze L.* Bull. Georgian Acad. Sci., 1998, 158, 332-335.
10. *Delibashvili D.* Annals of Biomedical Research and Education, 2002, 2, 145-148.
11. *Druge W.* Physiol. Rev., 2002, 82, 47-95.
12. *Dubacq C., Chevalier A., Courbeyrette R., Petat C., Gidrol X., Mann C.* Mol. Genet. Genomics, 2005, 3, 1-11 [Epub ahead of print].
13. *Finkel T.* FEBS Lett., 2000, 176, 52.
14. *Ghibelli L., Fanelli C., Rutilio G., Lafavia E., Coppola S., Cohassi C., Civitareale P., Ciriolo M.R.* FASEB J., 1998, 12, 479.
15. *Kakulia S., Antelava A., Antelava N., Gongadze M., Sanikidze T.* XI-th International Conference "Magnetic resonance in chemistry and biology". – Chernogolovka, 2001, 175.
16. *Kipiani N.V.* Proc. Georgian Acad. Biol. Seg., 1999, 25, 1-3, 77-81.
17. *Lezhava G., Todadze Kh., Mikeladze D., Sanikidze T.* Innovative Strategien in der Therapie psychiatrischer Erkrankungen. Postdam, 2000, p. 54.
18. *Michiels C., Raes M., Toussaint O., Remacle J.* Free Rad. Biol. Med., 1994, 17, 235.
19. *Murphy T.H., De Long M.J., Coyle J.T.* J. Neurochem., 1991, 56, 990.
20. *Namoradze M., Chelidze N., Katsadze M.* Changes in EPR centers of different organs during the Hyperbaric oxygenation. International Congress of Pathophysiology, Lahti, 1998, 117.
21. *Nathan C.* J. Clin. Invest., 1997, 100, 24-17.
22. *Paker M.A., Porteous C.M., Murphy M.P.* Biochem. Mol. Biol. Int., 1996, 40, 527.
23. *Tammariello S.P., Quinn M.T., Estus S.* J. Neurosci., 2000, 20, 53.
24. *Tomita M., Okuyama T., Katsuyama H., Hidaka K., Otsuki T., Ishikawa T.* Int. J. Mol. Med., 2006, 17 (1), 37-44.
25. *Wu Y., Cui J., Bao X., Chan S., Young D.O., Liu D., Shen P.* Int. J. Mol. Med., 2006, 17 (1), 141-50.
26. *Zhang X., Sharma R.K., Agarwal A., Falcone T. J.* Assist. Reprod. Genet., 2005, 22 (11-12), 415-417.

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ТИПОВЫМ ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ПРОЦЕССОМ?

*В.А. Кипиани, Т.В. Саникидзе, Нино В. Кипиани, Т.Г. Петриашвили,
Н.С. Павлиашвили, Нана В. Кипиани, М.Ш. Наморадзе, Т.Э. Шишниашвили*

Тбилисский государственный медицинский университет

РЕЗЮМЕ

На основании анализа результатов собственных исследований и данных литературны, сформулированы положения о механизмах развития окислительного стресса.

Показано, что в нарушении окислительного метаболизма весьма важную роль играет патологический процесс, развившийся на субклеточном уровне – нарушение транспорта электронов на убихинооксидредуктазном участке дыхательной цепи митохондрий, которое, видимо, является типическим, так как развивается при совершенно различных по механизму и проявлениям заболеваниях и патологических процессах (атеросклероз, пародонтит, сахарный диабет, гепатит, гипербарическая оксигенация и шоковые состояния). Отмеченный типический патологический процесс следует рассматривать как общепатологический феномен, лежащий в основе окислительного стресса. Описаны пути и механизмы усиления пероксидационных процессов, изменения про- и антиоксидантных факторов, образования и превращения NO.

Особое внимание уделяется изменениям синтеза и метаболизма оксида азота в патогенезе оксидационного стресса, нерациональному применению антиоксидантной терапии и неоправданности “универсального” антиоксидантного лечения.

IS OXYDATIVE STRESS A TYPICAL PATHOLOGICAL PROCESS?

*V. Kipiani, T. Sanikidze, Nino Kipiani, N. Pavliashvili, T. Petriashvili,
Nana Kipiani, M. Namoradze, T. Shishniashvili*

Department of Pathophysiology, Tbilisi State Medical University

SUMMARY

It was shown that disorders of oxidative metabolism play an important role in the pathological processes which was developed at subcellular level – disorder of electron transport at ubiquinonoxidoreductase locus of respiratory chain in mitochondria. The latter could be discussed as common pathological phenomenon characterized to be as a typical pathological process progressing by mechanisms and signs at different diseases and pathological processes (atherosclerosis, parodontitis, diabetes mellitus, hepatitis, influence of hyperbaric oxygenation, shocks) and is considered to be the basis for development of oxidative stress. The ways and mechanisms of disorders of NO synthesis and conversion were detected.

The special attention was given to the disturbance of NO synthesis and metabolism in pathogenesis of oxidative stress, using the irrational antioxidative therapy and unreasonable “universal” antioxidative treatment.

აპოპტოზის როლი ვირუსული ჰეპატიტების განვითარებაში

ნინო ყიფიანი, მ. თოფურაძე, ნანა ყიფიანი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

მიღებულია 21.11.2009

შემოთავაზებულ მიმოხილვაში ჰეპატოციტების აპოპტოზი წარმოდგენილია, როგორც ღვიძლის უნივერსალური პასუხი, დაცვითი რეაქცია დაზიანებაზე, მათ შორის – ვირუსულზე, რომელიც ფრიად მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ღვიძლის დაავადებათა მექანიზმში. ჰეპატოციტების აპოპტოზი შეიძლება გამოწვეული იყოს ჰეპატოტროპული ვირუსის როგორც პირდაპირი მოქმედებით, ისე მის მიერ პროვოცირებული იმუნური რეაქციით. ვირუსების პირდაპირი ზეგავლენით აპოპტოზის განვითარების გზები განსხვავებულია, მოიცავს მინიმუმ ორ მექანიზმს: 1. ვირუსის რეპლიკაციის პროცესში სპეციფიკური ცილების – B ვირუსის X პროტეინის და C ვირუსის cor-პროტეინის წარმოქმნა; 2. ჰეპატოციტების მემბრანაზე ამ პროცესის ინდუქციის გადაცემაში რეცეპტორების ზეექსპრესია, მაგალითად, Fas-რეცეპტორებისა და უჯრედების მგრძობელობის მომატება პროაპოპტოზური სტიმულებისადმი, კერძოდ – TNF-ისადმი. იმუნური რეაქციით პროვოცირებული აპოპტოზისას T-ლიმფოციტებს პროცესის გამოწვევა ძალუბთ ასევე ორი გზით: 1. T-უჯრედებიდან პერფორინების გამოსროლით, რომელიც ქმნიან ფორებს ჰეპატოციტების პლაზმურ მემბრანაში და მათი საშუალებით უჯრედებში შედის პროტეაზების შემცველი გრანზიმები; 2. პროტეაზების მიერ უჯრედშიგა ფერმენტების, მათ შორის – კასპაზების, დაშლა, რაც ბიძგს აძლევს აპოპტოზურ კასკადს. სტატიაში განხილულია მოყვანილ პროცესთა მოლეკულური მექანიზმებიც.

საკვანძო სიტყვები: აპოპტოზი, ვირუსული ჰეპატიტი, კასპაზები, T-ლიმფოციტები

აპოპტოზი ფრიად მნიშვნელოვან როლს ასრულებს როგორც ორგანიზმის ნორმალური ზრდა-განვითარების და ფუნქციონის პროცესში, ისე მრავალი და სრულიად განსხვავებული ბუნების დაავადების დროს [1, 4, 7, 10, 12, 14, 33, 38, 41]. განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს ამ პროცესის მნიშვნელობა ვირუსული ჰეპატიტებისთვის, მით უფრო, რომ ჰეპატოციტების აპოპტოზის მოლეკულურ-ბიოქიმიურ შემადგენლებს ახასიათებს თავისებურებები, რომლების მექანიზმი ჯერ მთლიანად ნათელი არ არის.

წარმოდგენა აპოპტოზის შესახებ სწორედ ღვიძლზე დაკვირვების შე-

დეგად აღმოცენდა – კარის ვენის გადაკანძვის შედეგად განვითარებული ღვიძლის ატროფიის დროს კერმა (Kerr J.F.R., 1965) დაადგინა უჯრედების ლისკრეტული, საფეხურებრივი ნეკროზი. უფრო გვიან (1971) მან ამ პროცესს პირველმა უწოდა “აპოპტოზი”. ტერმინი 1972 წლიდან მკვიდრად დაფიქსირდა სპეციალურ ლიტერატურაში [21]. დღეს ცნობილია, რომ აპოპტოზი ნორმაში აღმოცენდება იმ ჰეპატოციტებში, რომლებიც განლაგებულია ცენტრალური ვენის ირგვლივ. ადამიანში აპოპტოზის ნიშნები აქვს ამ ლოკალიზების უჯრედების 80%-ს, ვირთაგვებში – 85%-ს [8]. აპოპტოზის ასეთ ტოპოგრაფიას განიხილავენ, როგორც “მდინარი ღვიძლის” ცნობილი კონცეფციის დადასტურებას [9], რომლის მიხედვით პერიორტულ ზონაში გაყოფის გზით წარმოქმნილი უჯრედები მოძრაობს პერიცენტრალური ზონისკენ, სადაც ნადგურდება [38].

მიუხედავად იმისა, რომ ნორმაში აპოპტოზურად შეცვლილი ჰეპატოციტების რიცხვი (1:2000) მცირეა, მათი რაოდენობა საკმარისია იმ საკმაოდ დაბალი მიტოზური აქტიურობის გასაწონასწორებლად, რომელიც ჯანმრთელი ღვიძლის ჰეპატოციტებს აქვს.

ჰეპატიტის მრავალი ფორმის ყველაზე მნიშვნელოვანი სადიაგნოზო და პროგნოზული ნიშანია პარენქიმის კვდომა, რომელიც, ამავე დროს, მნიშვნელოვნად განსხვავდება ნეკროზის იმ ტიპობრივი ნიშნებისგან, რომელიც აღინიშნება სხვა ორგანოებში. პირველ რიგში, აღსანიშნავია, რომ ღვიძლში არ ვლინდება ნეკროზული ჰეპატოციტები, ჩანს მხოლოდ ღვიძლის წილაკების მონაკვეთები, ჩანაცვლებული მონონუკლეური ინფილტრატებით. მეორე თავისებურებაა პოლიმორფულბირთვიანი ლეიკოციტების არარსებობა (მწვავე ალკოჰოლური ჰეპატიტის გარდა) – ასეთი ლეიკოციტების სიჭარბე ნეკროზზე სტერეოტიპული რეაქციაა ყველა ქსოვილში. შესაბამისად, ღვიძლის ქრო-ნიკული, მათ შორის – ვირუსული დაზიანების დროს, უჯრედის კვდომის ძირითადი მექანიზმი აპოპტოზია. ამ ფენომენის აღმოჩენამდე მრავალი წლით ადრე აღწერილი იქნა ვირუსული ჰეპატიტის დამახასიათებელი ჰისტოლოგიური ნიშანი – მრავალი ფორმის ჰომოგენური ეოზინოფილური წარმონაქმნები, ხშირად – პიკნოზური ბირთვით. ეს აპოპტოზის მდგომარეობაში მყოფი ჰეპატოციტები [2], ე.წ. კაუნსილმანის სხეულაკებია.

აღსანიშნავია, რომ ჯანმრთელ ღვიძლში სინუსოიდების NK- და CD8-T ლიმფოციტები შეიცავს პერიფერიულ უჯრედებთან შედარებით მეტ IL-15, IL-18, TNF-a-ს, რაც მოწმობს ჰეპატოციტების მაღალ მზაობას აპოპტოზისთვის მათი ცვლილებების, მაგალითად, ვირუსით ინფიცირების დროს [20].

აპოპტოზის ფენომენის დადგენამ აუცილებელი გახადა ქრონიკული და მწვავე ვირუსული ჰეპატიტების პათოგენეზის შესახებ არსებული ცოდნის ძირეული გადახედვა. დღეს დომინირებს აზრი, რომ ჰეპატოციტების კვდომის ძირითადი მექანიზმი ქრონიკული ვირუსული ჰეპატიტების დროს აპოპტოზია [3, 12]. ცხადი გახდა, რომ: 1. B და C ვირუსული ჰეპატიტებით დაავადებულებს აპოპტოზური ჰეპატოციტების რაოდენობა ბევრად მეტი აქვთ, ვიდრე ჯანმრთელ ადამიანებს; 2. Fas-R-ის ექსპრესია ბევრად მაღა-

ლია B და C ვირუსებით ინფიცირებული ჰეპატოციტების მეტაბოლიზმზე; 3. Fas-ანტიგენის ექსპრესია კორელირებს ღვიძლის ანთების ხარისხთან; 4. ფულმინანტური ჰეპატიტი ხასიათდება ჰეპატოციტების ძალზე ინტენსიური აპოპტოზით.

ბოლო წლებში გამოქვეყნებული ნაშრომები მეტყველებს, რომ აპოპტოზი უნივერსალური პასუხია ღვიძლის დაზიანებაზე, მათ შორის – ვირუსულზე. ის დაცვითი რეაქციაა ვირუსით ინფიცირებაზე და ფრიად მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ღვიძლის ამ გენეზის დაზიანების განვითარების და მისი ქრონიზების მექანიზმში, თუმცა ნახსენები მიმართულებით ჯერ კიდევ ბევრი რამაა გასარკვევი და პრობლემის ინტენსიური კვლევა გრძელდება. მაგრამ უკვე დღეს შეიძლება მეტ-ნაკლები სისრულით და სიზუსტით გაანალიზდეს ვირუსული ეტიოტროპული ფაქტორის, ავადმყოფობის კლინიკური მიმდინარეობის და აპოპტოზური აქტიურობის ურთიერთკავშირი.

არსებული მონაცემებით, ვირუსებს აქვს აპოპტოზის როგორც გაძლიერების, ისე ბლოკირების უნარი. ასეთ უნარს უზრუნველყოფს შემოქმედება აპოპტოზის განსაზღვრულ კრიტიკულ ეტაპზე მისი აქტივაციით ან ინჰიბირებით, მაგალითად, Fas-R-რეცეპტორების ბლოკირება ინფიცირებული უჯრედის ზედაპირზე. ვირუსული ჰეპატიტების დროს აპოპტოზი შეიძლება გამოწვეული იყოს ვირუსის როგორც პირდაპირი მოქმედებით, ისე მის მიერ პროვოცირებული იმუნური რეაქციით.

დღეისთვის ცნობილია მინიმუმ ორი მექანიზმი, რომელთა საშუალებით B და C ჰეპატიტის ვირუსები პირდაპირ ინიცირებას უწევს აპოპტოზს. ერთი მათგანის არსია ვირუსის რეპლიკაციის პროცესში სპეციფიკური ცილების – B ვირუსის X-ცილის და C ვირუსის Cor-ცილების წარმოქმნა [17, 22, 35]. B და C ჰეპატიტის ვირუსების მიერ აპოპტოზის პირდაპირი ინიცირების მეორე გზაა ჰეპატოციტების მეტაბოლიზმზე ამ პროცესის ინდუქციის გადამცემი რეცეპტორების ზეექსპრესია, მაგალითად, Fas-რეცეპტორებისა (Fas-R, APO -1/CD95) და უჯრედების მგრძობიანობის მომატება პროაპოპტოზური სტიმულებისადმი, კერძოდ TNF-ისადმი [34].

სხვადასხვა ვირუსით (A, B, C) გამოწვეული ჰეპატიტის კლინიკური სურათი განსხვავებულია. ვირუსის მოხვედრა უჯრედში არღვევს აპოპტოზის ნორმალურ რეგულაციას. ზოგ ვირუსს ძალუძს ინფიცირებული უჯრედის აპოპტოზის შეკავება Bcl-2-ის გენის ჰომოლოგის გამოყენებით, რომელსაც ვირუსის გენომი შეიცავს. სხვა ვირუსებს აქვს Bcl-2-ის ნატიური გენის აქტიური ინდუქციის უნარი. მაგალითად, აპოპტოზის უშუალოდ ბლოკირების უნარი აქვს ადენოვირუსის E1A ცილას და სხვ.

A ჰეპატიტის ვირუსის გენომი ლოკალიზდება ჰეპატოციტის ციტოპლაზმაში და ახასიათებს პირდაპირი ციტოტროპული ეფექტი, მაგრამ უჯრედის დესტრუქციის გარეშე. ვირუსის რეპლიკაცია ჰეპატოციტში არღვევს უჯრედის მეტაბოლიზმს, აძლიერებს ლიპიდების სეჟანგურ ჟანგვას, ზრდის უჯრედის მემბრანების განვლადობას, აზიანებს ლიზოსომებს, არღვევს ენერგეტიკულ ცვლას. ხდება ვირუსის გავლენით და-

ზიანებული ჰეპატოციტების აპოპტოზი, მიმდინარეობს ინფიცირებული ჰეპატოციტების ადეკვატური განადგურება. ამიტომ, A ჰეპატიტის მიმდინარეობა, ჩვეულებრივ, კეთილსაიმედოა. თუმცა, არსებობს მონაცემები A ჰეპატიტის ვირუსის მიერ ჰეპატოციტების აპოპტოზის დათრგუნვის შესაძლებლობის შესახებაც.

C ჰეპატიტის ვირუსი უფრო მაღალი ციტოტოქსიკურობით ხასიათდება. ინფიცირებული ჰეპატოციტების აპოპტოზი მეტად ინტენსიურია, ღვიძლში ჩნდება ნეკროზის კერები. პროცესის ქრონიზების შემთხვევაშიც კი უჯრედის სიკვდილის პროგრამა ხშირად არ იცვლება.

C ჰეპატიტის ვირუსის მიერ Fas-რეცეპტორის ექსპრესიის შემდგომი ჰეპატოციტის შემდგომი აპოპტოზის შესახებ მეტყველებს ის ფაქტი, რომ წარმატებული მკურნალობის შემდეგ Fas-დადებითი უჯრედების რაოდენობა მკვეთრად მცირდება და კორელირებს ტრანსამინაზების აქტიურობის დაქვეითებასთან [33].

B ჰეპატიტის ორსპირალიანი ღმ-ის მქონე სფეროსებური ვირუსის გარსი ორსპირალია. მის გარე ლიპოპროტეინულ ფენაში, რომელიც ინფიცირებული ჰეპატოციტის ციტოპლაზმაში თავსდება, “ჩაშენებულია” ზედაპირული ანტიგენის (BsAg) მოლეკულები. ვირუსის შიგა გარსი, რომელიც განჭოლავს ჰეპატოციტის ბირთვს, შეიცავს ნუკლეოკაპსიდის შიგა ანტიგენს. თავისი ჰეპატიტის მაგალითზე ნაჩვენებია, რომ HBsAg შეიძლება არაპირდაპირ ტოქსიკურ მოქმედებას იწვევს ჰეპატოციტის მიმართ, რადგან ამ უჯრედის მიმართ T-ლიმფოციტების აგრესიის გამოწვევი სიგნალია. შემდგომში მწვავე B ჰეპატიტის კლინიკური სურათი დამოკიდებულია ამ ურთიერთობის ინტენსიუობაზე. ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტები ხელს უწყობს ჰეპატოციტებში სხვადასხვა სინქარის და ინტენსიუობის აპოპტოზის განვითარებას (იხ. ქვემოთ). ეს ლიმფოციტები აპოპტოზს იწვევს უჯრედებზე უშუალო ზემოქმედებით და γ -ინტერფერონის გამოთავისუფლებით, რომელიც პროაპოპტოზურ და ჰეპატოტოქსიკურ მოქმედებას იწვეს.

B ჰეპატიტის თავისებურება იმაში მდგომარეობს, რომ მისი ვირუსი უშუალოდ ციტოპათიურ ეფექტს არ ახდენს, ღვიძლზე მისი დამაზიანებელი მოქმედება იმუნურადაა პირობადებული. HBV ინფექცია განიხილება, როგორც თანმიმდევრული იმუნოპათოლოგიური რეაქციების საწყისი მქანისში, ბიძი.

B და C ჰეპატიტის ვირუსები სხვადასხვა სიტუაციაში იწენს როგორც პრო-, ისე ანტიაპოპტოზურ ეფექტს. ნაჩვენებია HBV და HCV ვირუსების მიერ ჰეპატოციტების აპოპტოზის ინჰიბირება პროაპოპტოზური ცილის p53-ის და კასპაზების დათრგუნვით, აპოპტოზის ინჰიბიტორების Bcl-2-ოჯახის ექსპრესიის გაძლიერებით [13, 45]. მაგალითად, ცნობილია, რომ HCV-ის ცილა იწვევს ინფიცირებული უჯრედის აპოპტოზის დაბრკოლებას, რითაც ხელს უწყობს სიმსივნეების განვითარებას.

იმის გამო, რომ არ არის კორელაცია ვირუსის კონცენტრაციასა (ვირემიის ხარისხს) და ღვიძლის მდგომარეობის მარკერების (ჰისტოლოგია,

ტრანსამინაზების აქტიურობა) ცვლილებებს შორის, ჰეპატოლოგთა ნაწილი ეჭვს გამოთქვავს C და, განსაკუთრებით, B ჰეპატიტის ვირუსის ციტოპათიური აქტიურობის როლის შესახებ ლეიძლის მძიმე დაზიანებაში [14]. მაგრამ თუ გავითვალისწინებთ, რომ ლეიძლის დაზიანების გზა ჰეპატიტების დროს, ძირითადად, აპოპტოზია, რომელიც არ აზიანებს უჯრედის მემბრანას და არ იწვევს ტრანსამინაზების გათავისუფლებას, შემოსენებული კორელაციური კავშირის არარსებობა ბუნებრივად უნდა ჩაითვალოს. შესაბამისად, აპოპტოზის როლის უარყოფა ჰეპატიტების პათოგენეზში უსაფუძვლოა.

აპოპტოზის პირველი სტადია ლიგანდ-რეცეპტორული ურთიერთქმედებაა. ჰეპატოციტებს აქვს „სიკვდილის რეცეპტორები“: Fas რეცეპტორი (Fas-R), TNF-R1, TNF-R2, „სიკვდილის რეცეპტორი-3“ (DR-3) და ოთხი ე.წ. TNF-ასოცირებული აპოპტოზმინდუცირებელი ლიგანდ-რეცეპტორი [15]. მათგან უკეთაა შესწავლილი Fas-R და TNF-R1. Fas-R-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნადაა მომატებული B და C ვირუსით ინდუცირებული ჰეპატიტების შემბრანაზე. როგორც ჩანს, ციტოკინები ასტიმულირებს Fas-ლიგანდის (Fas-L) მოლეკულების რაოდენობის ზრდას T- და NK-ლიმფოციტებზე.

Fas-R-ის შეკავშირება იწვევს მის ოლიგომერიზებას და ადაპტორული FADD ცილის აქტივაციას, რასაც მოყვება სპეციფიკური პროტეოლიზური ფერმენტის – კასპაზა 8-ის აქტივაცია. ეს საფეხურებრივი პროცესია ლეიძლის უჯრედების როგორც ფიზიოლოგიური, ისე პათოლოგიური აპოპტოზის ძირითადი მექანიზმი. ექსპერიმენტში ვირთაგვებზე კასპაზების აქტიურობის დათრგუნვა ამცირებს ჰეპატოციტების აპოპტოზს, მაგრამ მის პარალელურად მატულობდა ამ უჯრედების ნეკროზის გზით დაღუპვა.

უჯრედშიგა დომენი TNF-R1 ინტენსიურად ექსპრესირდება ჰეპატოციტებზე და კუბფერის უჯრედებზე. ეს პროცესი მკვეთრად ინტენსიური ხდება ნებისმიერი ფორმის ჰეპატიტისა. B ჰეპატიტის ვირუსი იწვევს ჰეპატოციტების კულტურის სენსიბილიზებას TNF-a-ინდუცირებული ციტოტოქსიკურობის მიმართ [40].

TNF-α-ს და TNF-R1-ის შეკავშირებით ინდუცირებული აპოპტოზი, Fas-R – Fas-ის ურთიერთქმედების მსგავსად, მოითხოვს რეცეპტორის ოლიგომერიზებას და შეიძლება განვითარდეს FADD-კასპაზა-8-ის გზით, ან მსგავსი ცილით – TRAAD. საყურადღებოა, რომ უკანასკნელის ჰიპერექსპრესია არა მარტო ბიძვს აძლევს აპოპტოზს, არამედ ააქტივებს ბირთვულ ფაქტორ NfκB-საც, რომელიც იწვევს უჯრედის TNF – ინდუცირებულ სიკვდილს.

ჰეპატოტროპული ვირუსებით ინფიცირებისას უფრო ხშირად აპოპტოზის მიხეზია არა მათი ციტოტოქსიკური ეფექტი, არამედ NK- და T-ლიმფოციტების იმუნური რეაქცია ინფიცირებული ჰეპატოციტების ზედაპირზე მყოფ ვირუსულ ანტიგენებზე.

ამრიგად, ჰეპატოგენური ვირუსების მიერ ჰეპატოციტების აპოპტოზის პირდაპირი და არაპირდაპირი გზით გამოწვევის გარდა, არსებობს ამ უჯრედთა აპოპტოზის კიდევ ერთი – იმუნური გზა, რომელშიც უმნიშვნელოვანესია ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტების და NK-უჯრედების როლი [20, 27, 28].

ღვიძლის უჯრედის იმუნური დაზიანება ქრონიკული ვირუსული დაავადებების დროს პირობადებულია მათში ვირუსების ანტიგენების შემცველობით ან/და უჯრედის ტრანსფორმაციით ღვიძლის აუტოანტიგენების მოქმედების შედეგად, რომლებსაც მიეკუთვნება HBV-ის ბირთვისმიერი HBeAg და ზედაპირული ანტიგენი (HBsAg). ჰეპატოციტების იმუნური ციტოლიზის რეალიზება ხდება დაყოფნებული ჰიპერმგრძობელობის სახით. T-ქილერების ლიმფოტოქსიკური აქტიურობა მიმართულია HBeAg-ის წინააღმდეგ. HBsAg-პოზიტიური ჰეპატოციტები, ჩვეულებრივ, გარშემორტყმულია CD8+ ლიმფოციტებით, რომლებიც ასდენენ ინფიცირებული უჯრედების ფოკალურ ნეკროსს.

ითვლება, რომ ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტები, ერთი მხრივ, იწვევენ ინფიცირებული უჯრედების აპოპტოზს, მეორე მხრივ კი, მოქმედებს უჯრედში ვირუსის ტრანსკრიპციის და რეპლიკაციის პროცესებზე, ასტიმულირებენ რა ციტოკინების, მაგალითად, ინტერფერონის, TNF- α -ს და სხვ. სეკრეციას [26], რომელთა მიმართ ინფიცირებული უჯრედების მგრძობელობა მომატებულია [40, 41].

ფიქრობენ, რომ ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტები ინფიცირებულ უჯრედებში აპოპტოზს ორი გზით იწვევენ: პირველი გზაა გრანზიმების მოქმედება, მეორე გზა – Fas-რეცეპტორების ექსპრესია ინფიცირებული უჯრედების მემბრანაზე. ჰეპატოციტების აპოპტოზის და T-ლიმფოციტების ციტოტოქსიკურობის საერთო მედიატორია TNF- γ .

T-ლიმფოციტებს აპოპტოზის გამოწვევა ძალუძთ ორი გზით. პირველის რეალიზება ხდება T-უჯრედებიდან პერფორინების გამოსროლით, რომელიც ქმნის ფორებს ჰეპატოციტების პლაზმურ მემბრანაში. ამ ფორების საშუალებით უჯრედებში შედის პროტეაზების შემცველი გრანზიმები. პროტეაზები შლის ზოგ უჯრედშიგა ფერმენტს, მათ შორის – კასპაზებს, რომლებიც ბიძგს აძლევენ აპოპტოზურ კასკადს. T-ლიმფოციტის მიერ აპოპტოზის განხორციელების მეორე გზაა Fas-R – Fas-L ურთიერთქმედება. ვირუსით ინფიცირებული ჰეპატოციტის ზედაპირზე Fas-ლიგანდის მიერთება Fas-რეცეპტორთან ააქტივებს კასპაზა 8-ს, გამოიყოფა გრანზიმ B-ს და პერფორინის შემცველი გრანულები. გრანზიმ B-ს ურთიერთქმედება ჰეპატოციტთან იწვევს უჯრედის მემბრანაში პერფორინ-ინდუცირებული ფორების გაჩენას. ამასთანავე, გრანზიმ B შლის პროკასპაზებს, რაც ბიძგს აძლევს აპოპტოზს.

“ელვისებური” ჰეპატიტის განვითარებისას, რომლის დროს ღვიძლის უჯრედები იხენს ანომალურად მაღალ მგრძობელობას ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტებისადმი და APO-1/Fas-ით ინდუცირებული აპოპტოზისადმი, აღინიშნება APO-1/Fas-ის გაძლიერებული ექსპრესია. ამ დროს, ზედაპირზე ექსპრესირებული B ან C ვირუსის ანტიგენები ხელს უწყობს APO-1/Fas-ლიგანდის ჰიპერპროდუქციას, რომელიც, თავის მხრივ, უკავშირდება რეცეპტორს და იწვევს უჯრედის სიკვდილს.

აქტიური აპოპტოზის პროცესი კლინიკურად ვლინდება ციტოლიზის სინდრომით. ასეთ შემთხვევაში მკურნალობისთვის ხშირად მიმართავენ

გლუკოკორტიკოიდებს. ცნობილია, რომ ისინი, უპირატესად, იწვევენ ციტოტოქსიკური ლიმფოციტების აპოპტოზს. ლიმფოციტებისკენ მიმართული ეს აპოპტოზური მოქმედება ამცირებს ჰეპატიტის კლინიკური გამოვლინების სიმძაფრეს, მაგრამ, ამავე დროს, ვირუსშემცველი ჰეპატოციტი განაგრძობს თავის უჯრედულ ციკლს, ვირუსული გენომის ფრაგმენტი შეიძლება ჩაიზარდოს მასპინძელი უჯრედის გენომში. ვითარდება ქრონიკული პროცესი, რომლის შედეგი შეიძლება ჰეპატომა იყოს.

აღნიშნულია პლაზმის HBV ღმ-ის მაღალი დონე ქრონიკული ჰეპატიტის დროს [39], რომელიც კორელირებდა აპოპტოზის ხარისხთან. ავტორების აზრით, იმუნიტეტი და ინფექციის პერსისტირება აპოპტოზთანაა დაკავშირებული.

Go Xiao-მ თანაავტორებთან ერთად (2004) D ჰეპატიტით ავადმყოფი ადამიანების ჰეპატოციტებში გამოკვლეულია HDAg-ის ექსპრესია, Bcl-2, Bax, Bak და აპოპტოზი [16]. გამოვლინდა დადებითი კორელაცია HDAg, Bax და Bak-ის ექსპრესიას და აპოპტოზს შორის. საკმაოდ მაღალია კორელაცია, ერთი მხრივ, HDAg, Bax და Bak-ის ექსპრესიას და აპოპტოზს, ხოლო, მეორე მხრივ – ღვიძლის ანთების სიმძიმეს შორის.

ჰეპატოციტში ვირუსის შეჭრისას აპოპტოზის პროვოცირება ერთგვარი „დაცვითი რეაქციაა“. ნეკროზულ უჯრედებში ვირუსის რეპლიკაცია შეუძლებელია. ამიტომ ვირუსის „ინტერესშია“ აპოპტოზის დათრგუნვა და სიცოცხლისუნარიანი უჯრედების შენარჩუნება. მართლაც, ვირუსების მიერ კოდირებულ ზოგ ცილას აქვს ანტი-აპოპტოზური აქტიურობა, რომელიც რეალიზდება პრო-აპოპტოგენური ცილის p53-ის ფუნქციის დათრგუნვით, კასპაზების ინაქტივაციით, სანადღვე გზების ეპითელიუმში აპოპტოზის მძლავრი ინჰიბიტორის – bcl-2-ის ექსპრესიის გაძლიერებით.

აპოპტოზის მექანიზმში ფრიად მნიშვნელოვანია აზოტის ოქსიდის და თავისუფალ-რადიკალური პროცესების როლი. აპოპტოზის დროს ჰეპატოციტების კვლევისას დადგენილია თავისუფალი რადიკალების მომატება უჯრედებში, კალციუმის უჯრედშია დაგროვება, პროტეაზების აქტივაცია. რაც შეეხება აზოტის ოქსიდს, მისი როლი აპოპტოზის განვითარებაში დუალურია, რაც ვლინდება, ერთი მხრივ, მის მიერ უჯრედის დაცვაში აპოპტოზური სიგნალებისგან, მეორე მხრივ – ამ მოლეკულის მიერ აპოპტოზის გამოწვევის უნარით [29].

აზოტის ოქსიდი და თავისუფალი რადიკალები, მათი წარმოქმნის წყაროს მიუხედავად, ააქტიურებს ბირთვულ ფაქტორ NFKB-ს, რითაც აჩქარებს აპოპტოზს [38]. აზოტის ოქსიდს ძალუძს პრო-აპოპტოზური ცილის p53-ის სინთეზის გაძლიერების ინიცირებაც.

აზოტის ოქსიდის მასინთეზებელის – iNOS-ის რეგულაცია ხორციელდება სხვადასხვა მექანიზმით. ამ ფერმენტის გენის პრომოტორი შეიცავს დამაკავშირებელ ცენტრს ბირთვული ფაქტორის NFKB-თვის [43]. თავისუფალი რადიკალები და აზოტის ოქსიდი ააქტივებენ ამ ფაქტორს და ამით აჩქარებენ ჰეპატოციტების აპოპტოზს [38], რაც შეიძლება განხორციელდეს NFKB-ს მიერ მძლავრი პრო-აპოპტოზური ფაქტორის – TNF-α-ს გამოთავისუფლების გზით. აღსანიშნავია აგრეთვე, რომ კასპაზების აქ

ტიურ ცენტრებში თიოლების ნიტროზილების NO-სეული უნარი აპოპტოზის მოდულაციის პოტენციური გზაა [29, 42].

NO-ს ცვლის არასწორი პროდუქტის – პეროქსინიტრიტი იწვევს უჯრედის სიკვდილს ნეკროზის ან აპოპტოზის გზით [23]. ეს ნივთიერება ზემოქმედებს მიტოქონდრიებზე და შეიძლება გამოიწვიოს მათგან აპოპტოზის მძლავრი გენერატორის – ციტოქრომ C-ს გამოსვლა. მეორე მხრივ, NO ხშირად გამოდის აპოპტოზის ინიზიტორის როლში. ის თრგუნავს აპოპტოზს კასპაზებზე ზემოქმედებით [42].

აზოტის ოქსიდის მიერ აპოპტოზის ინიზიტორია ხორციელდება: Fas-ლიგანდამოკიდებული ტრანსკრიფციული ფაქტორის ექსპრესიის დარღვევა [30], აპოპტოზის TNF- α -ინდუცირებული ფაქტორის და ცმმზ-დამოკიდებული სიგნალების კასკადის ინიზიტორება [21], მიტოქონდრიების ფუნქციის მოდულირება, კასპაზა 3-ის და 8-ის პირდაპირი ნიტროზილირება. NO აპოპტოზის ინიზიტორიას ახდენს როგორც ცმმზ-დამოკიდებული, ისე ცმმზ დამოუკიდებელი მექანიზმით [22].

განსაკუთრებითაა აღსანიშნავი აზოტის ოქსიდის მეტაბოლიზმის დარღვევის და ამის გამო წარმოქმნილი პეროქსინიტრიტის როლი აპოპტოზის ცვლილებათა მექანიზმში ვირუსული ჰეპატიტის დროს. ჩვენს გამოკვლევებში [5] გამოვლენილი აზოტის ოქსიდის სიჭარბე ჰეპატიტით დაავადებულთა სისხლში განპირობებულია ღვიძლში iNOS-ს აქტივაციით და NO-ს სინთეზის ინტენსიფიკაციით. ეს უკანასკნელი ორგანიზმის კომპენსაციური რეაქციის გამოვლინება – ვირუსული ანთების პირობებში ის სტიმულირდება ლიმფოციტების სიჭარბით და ოქსიგენური სტრესით.

ორგანიზმში ჟანგბადის თავისუფალი ფორმების აქტიური წარმოქმნის და ანტიოქსიდაციური დაცვის დათრგუნვის ფონზე ჭარბად წარმოქმნილი აზოტის ოქსიდი ურთიერთქმედებს სუპეროქსიდრადიკალთან პეროქსინიტრიტის და ჰიდროქსიდრადიკალის წარმოქმნით, რომელსაც მაღალი თავისუფალრადიკალური ეფექტი ახასიათებს.

NO-ს წარმოქმნის შედარებით დაბალი ინტენსივობა ჰეპატიტის დროს პირობადებული შეიძლება იყოს კონკურენტული ფერმენტის – არგინაზას აქტივაციით და L-არგინინის გახარჯვით შარდოვანას სინთეზზე [10, 31, 36]. ეს განაპირობებს iNOS სუბსტრატის (L-არგინინის) უკმარისობით გამოწვეული NO-ს სინთეზის დაქვეითებას [6] პეროქსინიტრიტის წარმოქმნის მომატებით [44], რაც განაპირობებს ამ ციტოტოქსიკური ნაერთის ჰეპატოციტებზე დამაზიანებელ მოქმედებას.

მეორე მხრივ, B ვირუსის X პროტეინი იწვევს ცილის – p53-ის ინიზიტორებას, რითაც აფერხებს მუტაციების შედეგად შეცვლილი ჰეპატოციტების აპოპტოზს და ხელს უწყობს ღვიძლის მალიგნიზებას. უკანასკნელი მონაცემები გარკვეულწილად ნათელს ფენს B ვირუსის ონკოგენური მოქმედების მექანიზმს.

C მწვავე ჰეპატიტისგან განსხვავებით, C ქრონიკული + მწვავე ჰეპატიტი ხასიათდება NO-ს განსაკუთრებით მაღალი შემცველობით. C ჰეპატიტისთვის დამახასიათებელია, აგრეთვე, Mo^{+} -ქსანტინოქსიდაზას მაღალი

შემცველობა სისხლში, რაც განაპირობებს სუპეროქსიდრადიკალების გაძლიერებულ წარმოქმნას და სუპეროქსიდდისმუტაზას დაბალ აქტიურობას. ზემოხამოთვლილი ფაქტორები იწვევს პეროქსინიტრიტის გაძლიერებულ წარმოქმნას C ჰეპატიტის დროს, რომელსაც ახასიათებს უნიკალური ბიოქიმიური თვისებები [30]: ლზშ-ის პროცესების ინიციაცია, მიტოქონდრიული ელექტრონული ტრანსპორტის დარღვევა, ღნმ-ის დაზიანება. არსებობს მონაცემები იმის შესახებაც, რომ პეროქსინიტრიტი ასტიმულირებს ნეიტროფილების პროკოლაგენაზას, რომელიც ასრულებს უმნიშვნელოვანეს როლს ქსოვილის დაშლა-გარდაქმნაში. ცნობილია, რომ ჰეპატიტის დროს პროკოლაგენაზას აქტივაცია ღვიძლის ფიბროზის მიზეზია.

მწვავე B ჰეპატიტის დროს Fe^{3+} ტრანსფერინის მაღალი დონე (სხვა ეტიოლოგიის ჰეპატიტებთან შედარებით), შესაძლოა განაპირობებული იყოს NO დაბალი დონის ფონზე (რაც ჩანს ჩვენს გამოკვლევებში) ერთთროპეტინის და ტრანსფერინის გაძლიერებული ექსპრესიით. მეორე მხრივ, აღსანიშნავია, რომ მრავალ ფაქტორთა შორის, რომლებსაც ძალუძთ HIF-1-ის აქტიურობის რეგულირება, მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ორვალენტური იონებს, მათ შორის მანგანუმისას (Mn^{2+}), რომლის შემცველობა სისხლში, ჩვენი მონაცემებით, მკვეთრად მატულობს მწვავე B ჰეპატიტის დროს და მაღალ დონეზე რჩება რეკონვალესცენციის პერიოდშიც. HIF-1-ს აქვს ჰიპოქსიის პირობებში p-53-ის დეგრადაციის და ბლოკირების უნარი, რაც თავისთავად განაპირობებს აპოპტოზის ინიციბირებას და ხელსაყრელ პირობებს ქმნის ღვიძლის მალიგნიზებისთვის.

აპოპტოზის ინიციბირება ხელს უწყობს ვირუსის შერწყმას უჯრედის ბირთვთან და პროცესის ქრონიზებას, ქმნის ონკოტრანსფორმაციის პერსპექტივას. ეს მით უფრო აქტუალურია, რომ ჰეპატიტით ხშირად ავადღებიან ადამიანები ღვიძლის ტოქსიკური დაზიანებით, რომლის დროსაც, აგრეთვე, აღინიშნება ჰეპატოციტების აპოპტოზი.

ვირუსული ჰეპატიტების მკურნალობისას გათვალისწინებულ უნდა იქნას ჰეპატოციტების აპოპტოზის შესწავლისას მიღებული ინფორმაცია. იმავე დროულად საჭიროა ჰეპატოციტების აპოპტოზური აქტიურობის „რბილი“ მოდულირება ვირუსული პროცესის ქრონიზების და ონკოტრანსფორმაციის პრევენციისთვის.

აპოპტოზის როლი ქრონიკული ვირუსული ჰეპატიტის განვითარებაში სრულად არ არის შესწავლილი. ჰეპატოციტების მასიური აპოპტოზი (20%-ზე მეტი) იწვევს ჰეპატიტის ფულმინანტურ ფორმას, ღვიძლის მწვავე უკმარისობას და სიკვდილს. მეორე მხრივ, აპოპტოზის დაბალი დონე ქრონიკული ჰეპატიტის დროს ასტიმულირებს ღვიძლის ქსოვილის ანთებას და ფიბროზს. პროცესის ქრონიზება ხდება მაშინ, როდესაც უჯრედის გენომში შესული ვირუსი ცვლის ინფიცირებული უჯრედის თვითგანადგურებისკენ მიმართულ პროგრამას.

ჰეპატოციტების აპოპტოზის მექანიზმში ჰეპატოტროპული ვირუსების როლის მოკლე განხილვის შემდეგ შეიძლება დავასკვნათ, რომ:

1. ვირუსული ჰეპატიტების დროს ჰეპატოციტების კვდომის მექანიზმში დიდია აპოპტოზის მნიშვნელობა, თუმცა მისი განვითარების ყველა შესაძლო გზა ჯერ ცნობილი არაა;

2. ჰეპატოტროპულ ვირუსებს სხვადასხვა სიტუაციაში ძალუძთ როგორც აპოპტოზის ინდუცირება, ისე მისი დათრგუნვა; ჰეპატოციტების ჭარბი აპოპტოზი იწვევს ღვიძლის მძიმე დაზიანებას, ზოგჯერ – მისი უკმარისობის განვითარებით;

3. ვირუსების მიერ ინფიცირებული ჰეპატოციტების აპოპტოზის დათრგუნვა ხელს უწყობს ღვიძლის ანთების ქრონიზებას, ფიბროზს და მაღლივნიზებას;

4. A ჰეპატიტის ვირუსის მიერ გამოწვეული აპოპტოზი დაზიანების ადეკვატურია, ამიტომ ავადმყოფობა, უპირატესად, კეთილსაიმედოდ მიმდინარეობს;

5. ვირუსული ჰეპატიტების დროს ჰეპატოციტების აპოპტოზი შეიძლება გამოწვეული იყოს ვირუსის როგორც პირდაპირი მოქმედებით, ისე მის მიერ პროვოცირებული იმუნური რეაქციით;

6. ცნობილია ჰეპატოტროპული ვირუსების ზეგავლენით აპოპტოზის განვითარების ორი გზა, თითოეული მათგანი მოიცავს მინიმუმ ორ მექანიზმს;

7. დღეს ცნობილია ორი მექანიზმი, რომელთა საშუალებით B და C ჰეპატიტის ვირუსები პირდაპირ ინიცირებას უწყებს აპოპტოზს. ერთი მათგანის არსია ვირუსის რეპლიკაციის პროცესში სპეციფიკური ცილების – B ვირუსის X პროტეინის და C ვირუსის core-პროტეინის წარმოქმნა; B და C ჰეპატიტის ვირუსების მიერ აპოპტოზის პირდაპირი ინიცირების მეორე გზაა ჰეპატოციტების მეზრანაზე ამ პროცესის ინდუქციის გადამცემი რეცეპტორების ზეექსპრესია, მაგალითად, Fas-რეცეპტორებისა და უჯრედების მგრძობელობის მომატება პროაპოპტოზური სტიმულებისადმი, კერძოდ TNF-ისადმი;

8. T-ლიმფოციტებს აპოპტოზის გამოწვევა ძალუძთ ორი გზით. პირველი რეალიზდება T-უჯრედებიდან პერფორინების გამოსროლით, რომელიც ქმნის ფორებს ჰეპატოციტების პლაზმურ მემბრანაში. ამ ფორების საშუალებით უჯრედებში შედის პროტეაზების შემცველი გრანზიმები. პროტეაზები შლის ზოგ უჯრედშიგა ფერმენტს, მათ შორის – კასპაზებს, რომლებიც ბიძგს აძლევს აპოპტოზურ კასკადს.

ლიტერატურა

1. *თოფურიძე მ., ყიფიანი ვ.* საქართველოს მეცნ. აკადემიის მაცნე, ბიოლ. სერია, 2008, 3-4, 221-228.
2. *Аруш Л.И.* Росс. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 1998, 2, 6-12.
3. *Дмитриева Е.В., Москалева Е.Ю., Северин Е.С.* Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 2003, 5, 7-12.
4. *Китиани Нана В.* Аллергол. и иммунология, 2004, 5, 3, 381-383.
5. *Китиани Нина В. и соавт.* Докт. Дисс., 1999, 205 с.

6. Петрович Ю.А., Гуткин Д.В. Патофиз. и экспер. терапия, 1986, 5, 85-92.
7. Ярилин А.А. Актуальные проблемы патофизиологии. 2001, 13-56.
8. Arber N., Zajicek G., Arniel I. Liver, 1988, 8, 80-87.
9. Benedetti A., Jezugel A.M., Oriandi F. J. Hepatol., 1988, 7, 319-324.
10. Bjelkovic G. et al. Srpvaki Archiv Za Celok ipno le rastvo, 1998, 126 (56), 153, 6.
11. Bortner C.D., Cidowski J.A. J. Biol. Chem., 1999, 274, 21953-21962.
12. Brake A., Gores J., Gores G. Am. J. Physiol., 1997, 273, 1174-1188.
13. Cao Y., Hamada T., Matsui T., Date T., Iwabuchi K. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2004, 315, 788-795.
14. Crawford J.M. The liver and the biliary tract. In: Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th edition (Cotran R.S. ed.). Philadelphia. 1999, 845-901.
15. Fanbion W. et al. J. Clin. Invest., 1999, 103, 137-145.
16. Go Xiao-Hong, Zhang Yun-Dong, Li Qi-Feng, Wang Yu-Ming D. World Chin. J. Dig., 2004, 12, 7, 1578-1581.
17. Honda M., Kaneko S., Shimazaki T., Matsushita E., Kobayashi K., Ping L.H., Zhang H.C., Lemon S.M. Hepatology, 2000, 31, 1351-1359.
18. Hayashi N., Mita E. J. Gastroenterol. Hepatol., 1997, 12, 223-226.
19. Honda M., Kaneko S., Shimazaki T., Matsushita E., Kobayashi K., Ping L.H., Zhang H.C., Lemon S.M. Hepatology, 2000, 31, 1351-1359.
20. Jonsson J.R., Edwards-Smith C.J., Catania S.C., Morotomi Y, Hogan P.G., Clouston A.D., Bansal A.S., Lynch S.V., Strong R.W., Powell EE. J. Hepatol., 2000, 32, 392-398.
21. Kerr J.F.R., Willie A.H., Currie A.R. Brit. J. Cancer, 1972, 26, 239-257.
22. Kim H., Lee H., Yun Y. J. Biol. Chem., 1998, 273, 381-385.
23. Kim J.S., Qian T., Lemasters J. J. Gastroenterology, 2003, 124, 494-503.
24. Kim J.S., Ryu J., Hwang S.B., Lee S.Y., Choi S.Y., Park J. J. Biochem. Mol. Biol., 2004, 37, 192-198.
25. Kipiani V.A. Annals of Biomed. Research and Education, 2004, 3, 240-247.
26. Koziel M.J. J. Viral Hepat., 1997, 4, 31-41.
27. Lamontagne L., Lusignan S., Page C. Clin. Immunol., 2001, 101, 345-356.
28. Lehoux M., Jacques A., Lusignan S., Lamontagne L. Clin. Exp. Immunol., 2004, 137, 41-51.
29. Liu J., Waalkes M.P. Toxicology, 2005, 15, 208 (2), 289-297.
30. Maeda H., Tanaka S., Akaike T. et al. Br. J. Cancer, 2003, 88 (6), 902-909.
31. Miyaaka K. et al. Histochemical J., 30 (10), 1998, 741-51.
32. O'Connell J. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2003, 284, 729-733.
33. Okasaki M., Keisuke h., Fujii K et al. Hepatic Fas antigen with chronic hepatitis C // Diges 1, 1996.
34. Oksuz M., Akkiz H., Isiksal Y.F., Saydaoglu G., Serin M., Kayaselcuk F., Abayli B., Tuncer I. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2004, 1, 341-345.
35. Pollicino T., Terradillos O., Lecoer H. Gougeon M.L., Buendia M.A. Biomed. Pharmacother., 1998, 52, 363-368.
36. Ranguilov S.V. et al. Biochemistry, 1998, 9, 37 (23), 8539-8550.
37. Searle J., Harmon B.V., Kerr J.F.R. J. Gastroenterol. Hepatol., 1987, 2, 77-96.
38. Simile M.M., Pagnan G., Pastorino F. et al. Carcinogenesis, 2005, 26 (2), 417-427.
39. Song Rui, Wang Yu-Mei, Shi Li-Lan, Feng Guo-He, Ma Li, Dou Xiao, Dou Xiao-Guang. World Chin. J. Dig., 2004, 12, 7, 1574-1577.
40. Su F., Schneider R.J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 8744-8749.
41. Terradillos O., Pollicino T., Lecoer H., Tripodi M., Gougeon M.L., Tiollais P., Buendia M.A. Oncogene, 1998, 17, 2115-2123.
42. Torok N.J., Higuchi H., Bronk St., Gores G.J. Cancer Research, 2002, 62, 15, 1648-1653.

43. Vos T.A., Van Goor H., Tiyt L. et al. Hepatology, 1999, 29 (2), 421-426.
44. Xia Y., Zweier J.L. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 6954-6958.
45. Zuckerman E., Zuckerman T., Sahar D., Streichman S., Attias D., Sabo E., Yeshurun D., Rowe J. Br. J. Haematol., 2001, 112, 364-369.

РОЛЬ АПОПТОЗА В РАЗВИТИИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Нино В. Кипიანი, М. Топуридзе, Нана В. Кипიანი

Тбилисский государственный медицинский университет

РЕЗЮМЕ

В предлагаемом обзоре апоптоз представлен как универсальный ответ, защитная реакция печени на повреждение. Апоптоз гепатоцитов может быть вызван как прямым действием гепатотропных вирусов, так и провоцированием иммунной реакции. При непосредственном воздействии вирусов выявляются, минимум, две пути развития апоптоза: 1. образование в процессе репликации вируса специфических белков – X протеина В вируса и сор-протеина С вируса; 2. сверхэкспрессия на поверхности вируса рецепторов индукции процесса, например, Fas-рецепторов, и повышение чувствительности к проапоптотным стимулам, в частности – к TNF. При апоптозе, спровоцированном иммунной реакцией, Т-лимфоциты вызывают апоптоз также двумя путями: 1. выбросом Т-клетками перфоринов, с образованием фор в плазматической мембране, через которые в клетку входят содержащие протеазы гранзимы; 2. разрушением протеазы внутриклеточных ферментов, среди них каспаз, что является толчком для апоптотного каскада. В статье рассмотрены молекулярные механизмы приведенных процессов.

THE ROLE OF APOPTOSIS IN DEVELOPMENT OF VIRUS HEPATITIS

Nino Kipiani, M. Topuridze, Nana Kipiani

Tbilisi State Medical University

SUMMARY

In the present review hepatocyte apoptosis is represented as a universal response of liver, defensive reaction to the damages, including those initiated by viruses.

Hepatocyte apoptosis may be caused by both hepatotropic virus direct affection, or by the immune reactions initiated by them. Apoptosis development caused by virus direct affection varies and contains at least two mechanisms: 1. Production of specific proteins: B virus – X protein and C virus – cor-protein; 2. Expression of the receptors leading the induction of this process on the hepatocyte membrane, for example, increasing of Fas-receptor and cell sensation to apoptosis stimulus. Cell apoptosis caused by T-lymphocytes during the immune reaction induced apoptosis may also be developed in two ways: 1. By releasing perforines that produce holes through hepatocyte membrane and according to this process granzymes are permitted inside the cells. 2. By destroying of caspases by proteases, that initiate apoptosis cascade. In this article molecular mechanisms of the processes mentioned above are also discussed.

CF-ATPაზა: ვირთავას თავის ტვინის ტვინის

პლაზმური მემბრანის ტრანსპორტული ATPაზა

ს. ძნელაძე, მ. ლელაძე, ლ. წაქაძე

ბ. ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 27.11.2009

ვირთავას თავის ტვინის პლაზმურ მემბრანაში (სინაპტოსომები და მიკროსომები) დაფიქსირებულია CF-ATPაზა, რომლის სუბსტრატს წარმოადგენს [MgATP] კომპლექსი.

CF-ATPაზა აქმყოფილებს ტრანსპორტული ATPაზების აუცილებელ კინეტიკურ თავისებურებებს. ამდენად, იგი შეიძლება მივაკუთვნოთ ტრანსპორტული ATPაზების ჯგუფს (ე.წ. „P-ტიპის“ ATPაზები).

საკვანძო სიტყვები: სინაფსური მემბრანები, მიკროსომები, CF იონები, ATPაზა

ლიტერატურაში მითითებულია ანიონდამოკიდებული, მაგნიუმით აქტივირებული ATP-ის ჰიდროლიზი, კერძოდ HCO_3^- და CF იონებით აქტივაცია. მათი მოქმედება ძირითადად დაფიქსირებულია ბაქტერიებსა და ეუკარიოტებში.

ზოგიერთ ორგანოში, როგორცაა *Aplysia Californica*-ს და გომბემოს (*Bufo Bufo*) წინა ნაწლავის ეპითელიური ქსოვილის ბაზოლატერალური მემბრანა [3, 10], მტკნარი წყლის გველთევზას ფარფლის მემბრანული ფრაქცია [2], *Aplysia*-ს ვეზიკულების პლაზმური მემბრანა და ვირთავას პანკრეასული მილაკები [4], ვირთავას თავის ტვინის მემბრანული ვეზიკულები [8] CF-ის იონებით გამოწვეული აქტივაცია CF-ATPაზურ რეაქციად არის მიჩნეული, რომელიც მონაწილეობს CF-ის აქტიურ ტრანსპორტში. უკანასკნელი წლების ლიტერატურის მონაცემებით არ გამოირჩევა, რომ CF-ATPაზა შესაძლებელია წარმოადგენდეს მემბრანის გარეთა ზედაპირზე მიმართულ CF-ის ტრანსლოკაციურ ელექტროგენურ სისტემას („CF-ის საქაჩავი“).

ჩვენი ნაშრომის მიზანია დადასტოვოთ CF-ATP-აზური აქტიურობის არსებობა ვირთავას თავის ტვინის სუბუჯვრედულ ფრაქციებში და განვსაზღვროთ მისი ადგილი ATPაზების ზოგად კლასიფიკაციაში, რაც შემდგომში საშუალებას მოგვცემს შევისწავლოთ ენზიმის მოლეკულური მექანიზმი პლაზმურ მემბრანაში.

მასალა და მეთოდები

კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა ვირთავკას თავის ტვინიდან დიფერენციალური ცენტრიფუგირების მეთოდით საქაროზას გრადიენტში მიღებული სინაფსური მემბრანების [1,2-0,8 M], მიკროსომებისა [-0,32 M] და მიტოქონდრიების [-14] ფრაქცია [6].

ATP-აზურ აქტიურობას (V) ვიკებდით ATP-ის დაშლით გამოყოფილი არარორგანული ფოსფორის რაოდენობით მგ/ცილაზე საათში [1]. ცილის კონცენტრაციას ვსაზღვრავდით ლოურის მეთოდით.

CF-ATP-აზა ისაზღვრებოდა HCO_3^- -იონის და მის გარეშე არეს შორის სხვაობით. საინკუბაციო არე შეიცავდა Tris-მალატის ბუფერს, 30 mM, pH 7,7, ATP 2 mM, ცილა 22 მკგ, MgCl_2 2 mM, ოუბაინი 0,2 mM, EDTA 0,4 mM.

ექსპერიმენტული მონაცემები დამუშავებულია სტატისტიკურად.

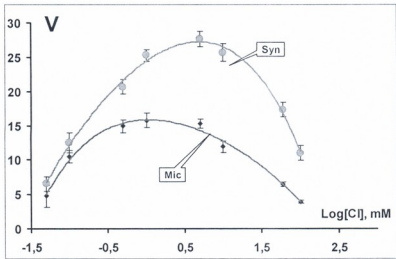
შედეგები და მათი განხილვა

პირველ რიგში განვსაზღვრეთ Mg-დამოკიდებული ATP-ის ჰიდროლიზური რეაქცია CF-ის იონების ზეგავლენით თავის ტვინის სხვადასხვა სუბუჯრედულ ფრაქციაში: სინაფსური მემბრანები (Syn), მიკროსომები (Mic) და მიტოქონდრიები. ევექტი დაფიქსირდა მხოლოდ პლაზმურ მემბრანებში (Syn და Mic), მიტოქონდრიალური MgATP-აზა ქლორის იონების მიმართ მგრძობიანობას ვერ ამჟღავნებს.

ჩვენს წინა ნაშრომში [9] HCO_3^- -ATP-აზაზე მიღებული შედეგით გამოვლინდა ენზიმის ორი ტიპი: Mg-დამოკიდებული და Mg-არადამოკიდებული. მათ შორის პრინციპური სხვაობა კინეტიკური მრუდის ფორმასა და ჭეშმარიტი სუბსტრატის არსებობით განისაზღვრა. იგივე ლოგიკური მიდგომით ვცადეთ CF-ATP-აზის შესწავლა.

CF-ATP-აზური რეაქციის სუბსტრატის დადგენის მიზნით ვერმენტული აქტიურობა შევისწავლეთ ორ სიტუაციაში, როდესაც $\text{Mg} = 0$ და $\text{Mg} \neq 0$. კატალიზური რეაქცია გამოვლინდა მხოლოდ მაგნიუმის იონების ფონზე, ხოლო როდესაც საინკუბაციო არე თავისუფალია მაგნიუმისაგან, აქტიურობა არასარწმუნოა. ეს ნიშნავს, რომ რეაქციის სუბსტრატი MgATP კომპლექსია და არა თავისუფალი ATP.

სურათზე 1 წარმოდგენილია Mg-დამოკიდებული ATP-ის ჰიდროლიზი CF-ის იონების კონცენტრაციიდან სინაფსური მემბრანებისა და მიკროსომების ფრაქციაში (მიტოქონდრიებში CF-ით სარწმუნო აქტივაცია არ გამოვლინდა როგორც მაგნიუმიდან თავისუფალ არეში, ასევე მაგნიუმის ფონზე). $V = f[CF]$ მრუდის ფორმა მსგავსია ორივე შემთხვევაში. იცვლება მხოლოდ ვერმენტის ხვედრითი აქტიურობა. სინაფსური მემბრანები CF-ATP-აზის მაღალი აქტიურობით ხასიათდება მიკროსომებთან შედარებით. მრუდის გეომეტრიული ფორმის ანალიზით ნათლად ვლინდება გუმბათისებური ფორმა აღმაველი და დადმავალი ფაზით CF-ის კონცენტრაციიდან დამოკიდებულებით.



სურ. 1. Cl⁻-ATPაზური აქტიურობის (V) დამოკიდებულება Cl⁻-ის იონების კონცენტრაციაზე (ლოგარითმებში) სინაფსურ (Syn) და მიკროსომულ (Mic) ფრაქციაში. ცილა - 0,022 მგ/მლ, ATP 2 mM, Mg 2 mM, Tris-მალატი 30 mM, pH 7,7, ოუბაინი 0,2 mM.

ლიტერატურაში წარმოდგენილი მონაცემების საფუძველზე ჩამოყალიბდა ATPაზების ზოგიერთი კინეტიკური თავისებურება [7]. კერძოდ, ვეღა ტრანსპორტული ATPაზისთვის ტრანსპორტირებადი იონის კონცენტრაციაზე ფერმენტული რეაქციის სიჩქარის დამოკიდებულების ამსახველ მრუდს აქვს გუმბათისებური ფორმა. აღმავალი ფაზა შეესაბამება იონის დაკავშირებისა და გადატანის პროცესს, ხოლო დაღმავალი - მის გამოსვლის ფაზას.

ჩვენი მონაცემებით, Cl⁻-ATPაზისთვის ეს პირობა სრულდება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როდესაც რეაქცია მიმდინარეობს მაგნიუმის იონების ფონზე. ეს ნიშნავს, რომ ფერმენტული სისტემის ჭეშმარიტ სუბსტრატს წარმოადგენს MgATP კომპლექსი და არა თავისუფალი ATP.

მიღებული შედეგიდან გამომდინარე შეიძლება დავასკვნათ, რომ Cl⁻-იონებით აქტივირებული Mg-დამოკიდებული ATPაზა აკმაყოფილებს ტრანსპორტული ATPაზების აუცილებელ კინეტიკურ თავისებურებებს:

1. $V = f[Cl^-]$ დამოკიდებულების ამსახველი მრუდი გუმბათისებური ფორმისაა;
2. სისტემის მუშაობის ოპტიმალური რეჟიმი ითვალისწინებს [MgATP] კომპლექსის არსებობის აუცილებლობას;
3. კატალიზური რეაქციის მსვლელობის პროცესში წარმოიქმნება ფოსფორილირებული ინტერმედიატი [5].

ამდენად, Cl⁻-ით აქტივირებული Mg-სტიმულირებული ATPაზა, რომელიც ფუნქციონებს ვირთავას თავის ტვინის პლაზმურ მემბრანაში, შეიძლება მივაკუთვნოთ „P-ტიპის“ ATPაზებს, რომელიც აერთიანებს მხოლოდ ტრანსპორტულ ATPაზებს, მსგავსად პლაზმური მემბრანის მარკერის - Na,K-ATPაზური სისტემისა.

ლიტერატურა

1. *Казанов А.М., Маслова Т.Н. Ж. Эвол. Биохим. Физиол.*, 1980, 16, 81-87.
2. *Bormancin M., De Renzi G., Maetz J. J. of Comparative Physiology B.*, 1977, 117, 313-322.
3. *Gerensez G.A., Zelezna B. Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1993, 90, 7970-7974.
4. *Gerensez G.A. Gitical Rev. Biochem. Molecul. Biol.*, 1996, 31, 303-337.
5. *Gerensez G.A., Zhang J. D. Comparative Biochem., Physiology Part A.*, 2003, 134, S1-S237.
6. *Kometiani Z.P., Tsakadze L.G., Jariashvili T.Y. J. Neurochem.*, 1984, 42, 1246-1250.
7. *Kometiani Z.P., Nozadze E. Bull. Georgian Natl. Acad. Sci.*, 2007, 175, 106-109.
8. *Shizoya T. et al. Biol. Chem.*, 1989, 264, 17416-17421.
9. *Tsakadze L., Dzneladze S., Kometiani Z. Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. B.* 2007, 5, 9-13.

СГ-АТРаза: ТРАНСПОРТНАЯ АТРаза ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ МЕМБРАН ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

С. Дзnelадзе, М. Леладзе, Л. Цакадзе

Институт физиологии им. И. С. Бериташвили, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

В плазматической мембране головного мозга крыс (синапсомы и микросомы) зафиксирована СГ-АТРаза, субстратом которой является комплекс MgАТР.

СГ-АТРаза удовлетворяет, необходимым для транспортных АТРаз, кинетическим особенностям. Следовательно, её можно отнести к группе транспортных АТРаз (т.н. АТРаза "Р-типа").

СГ-АТРase: PLASMA MEMBRANE TRANSPORT АТРase OF RAT BRAIN

S. Dzneladze, M. Leladze, L. Tsakadze

I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi

SUMMARY

СГ-АТРase was found in the plasma membrane (synaptosomes and microsomes) of rats' brain, and its substrate is [MgАТР] complex.

СГ-АТРase satisfies the necessary kinetic peculiarity of АТРases. So, it may be attributed to the group of transport АТРases (the so called "P-type" АТРases).

HCO₃⁻-იონებით აქტივირებული Mg-დამოკიდებული ATP-ის

ლ. წაქაძე, მ. ლელაძე, ს. ძნელაძე

ი. ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

მიღებულია 01.12.2009

HCO₃⁻-იონებით აქტივირებული Mg-დამოკიდებული ATP-ის აქტივობის ტრანსპორტირება ATP-ის აუცილებელ კინეტიკურ თავისებურებას ($V = f [HCO_3^-]$) დამოკიდებულების ამსახველ მრუდს აქვს გუმბათისებური ფორმა) მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ სისტემის მუშაობის ოპტიმალური რეჟიმი ითვალისწინებს ქლორის ანიონებიდან თავისუფალ არეს

საკვანძო სიტყვები: HCO₃⁻ იონები, ATP-ის, სინაფსური მემბრანები

ლიტერატურაში მითითებულია ანიონდამოკიდებული, მაგნიუმით აქტივირებული ATP-ის ჰიდროლიზი, კერძოდ HCO₃⁻ და Cl⁻ იონებით აქტივაცია. მათი მოქმედება ძირითადად დაფიქსირებულია სეკრეტორულ ორგანოებსა და ნაწლავების ეპითელიურ ქსოვილში, ასევე მცენარეულ უჯრედებში [2, 3].

ჩვენი მონაცემებით, Mg-დამოკიდებული HCO₃⁻-ით აქტივირებული ATP-ის ჰიდროლიზი მიმდინარეობს პლაზმურ მემბრანაში (მიკროსომები, სინაპტოსომები) და მიტოქონდრიალურ ფრაქციაში [5, 6]. HCO₃⁻ იონების კონცენტრაციიდან დამოკიდებული აქტივაცია ყველა შემთხვევაში ანალოგიურია, მაგრამ დამოკიდებულების ამსახველი მრუდის ფორმა განსხვავდება ტრანსპორტირებული ATP-ისთვის დამახასიათებელი ფორმიდან [4]. ისმება კითხვა Mg-დამოკიდებული HCO₃⁻ იონებით აქტივირებული ATP-ის ჰიდროლიზის ადგილის შესახებ ATP-ის თანამედროვე კლასიფიკაციაში.

წარმოდგენილი მასალა ეხება აღნიშნული პრობლემის გარკვევას.

მასალა და მეთოდები

კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა ვირთავკას თავის ტვინიდან დიფერენციალური ცენტრიფუგირების მეთოდით საქაროსას გრადიენტში მიღებული სინაფსური მემბრანებისა [1,2-0,8 M] და მიკროსომების [-0,32 M] ნატიური ფრაქცია [5].

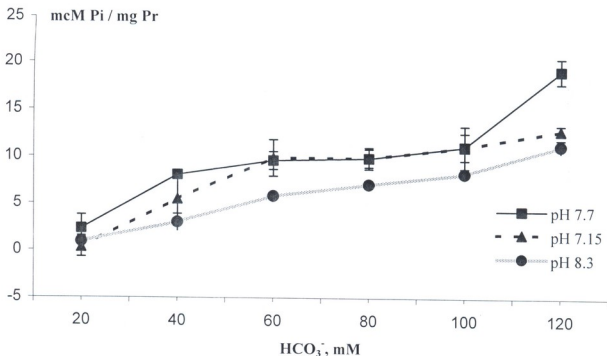
ATP-სურ აქტიურობას (V) ვიგებდით ATP-ის დაშლით გამოყოფილი არარეგანული ფოსფორის რაოდენობით მგ/ცილაზე საათში [1]. ცილის კონცენტრაციას ვსაზღვრავდით ლოურის მეთოდით.

HCO_3^- -ATP-ის ისახლვრებოდა HCO_3^- -იონის და მის გარეშე არეს შორის სხვაობით. საინკუბაციო არე შეიცავდა Tris-HCl ან Tris-მალატის ბუფერს, 30 mM, ATP 2 mM, MgCl_2 2 mM, EGTA 0,4 mM, ოუბაინი 0,2 mM.

ექსპერიმენტული მონაცემები დამუშავებულია სტატისტიკურად.

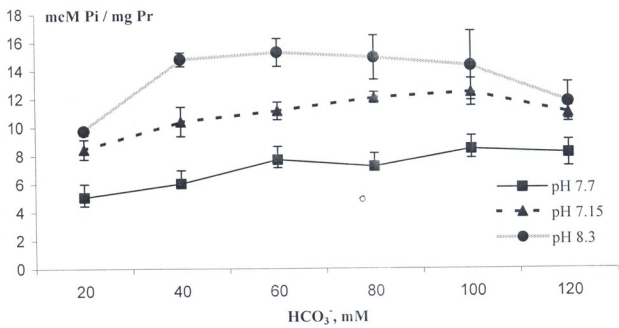
შედეგები და მათი განხილვა

სურათზე 1 წარმოდგენილია Mg-დამოკიდებული ATP-ის ჰიდროლიზი HCO_3^- იონების კონცენტრაციიდან სინაპსური მემბრანების ფრაქციაში Tris-HCl ბუფერის pH-ის სხვადასხვა მნიშვნელობისას. pH 7.1, 7.7 და 8.3 არეში $V = f[\text{HCO}_3^-]$ მრუდის ფორმა მსგავსია. იცვლება მხოლოდ ფერმენტის ხვედრითი აქტიურობა (V). მრუდის გეომეტრიული ფორმის ანალიზით მრუდი სამფაზოვანია: HCO_3^- იონების დაბალ კონცენტრაციულ ფარგალში (10-50 mM) ადგილი აქვს სისტემის აქტივაციას, ამასთან აქტივაციის უბანში $1/V = f(1/\text{HCO}_3^-)$ დამოკიდებულება წრფივია, რაც ნიშნავს იმას, რომ HCO_3^- -ATP-ისთვის HCO_3^- იონები აუცილებელი აქტივატორია და მათი დაკავშირების უბანი ერთია. HCO_3^- -ის კონცენტრაციის ზრდით აღინიშნება უმნიშვნელო პლატო, ხოლო კონცენტრაციის შემდგომი მატებით მოსალოდნელი ინიპიციის ნაცვლად კვლავ აქტივაცია ფიქსირდება.



სურ. 1. Mg-დამოკიდებული ATP-ის ჰიდროლიზი HCO_3^- იონების კონცენტრაციიდან pH სხვადასხვა მნიშვნელობისას. Tris-HCl-ის ბუფერი. სინაფსური მემბრანების ფრაქცია, ცილა - 0,016 მგ/მლ

$V = [HCO_3^-]$ -გან ფერმენტული რეაქციის მსვლელობა შევამოწმეთ საინკუბაციო არეში ბუფერული სისტემის ცვლილების ფონზე. Tris-HCl ბუფერის ნაცვლად გამოვიყენეთ ქლორის იონებიდან თავისუფალი Tris-მალატის ბუფერი pH-ის იგივე მნიშვნელობებით (სურ. 2). მიღებული შედეგი პრინციპულად განსხვავდება ზემოთ მოყვანილიდან (სურ. 1). მრუდის ანალიზიდან ჩანს, რომ HCO_3^- იონის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულებით მიღებულ აღმავალ ფაზას კონცენტრაციის ზრდით მოყვება დაღმავალი ფაზა pH-ის სამივე მნიშვნელობისას. ანალოგიური სურათი აღინიშნება მიკროსომული მემბრანების ფრაქციაში.



სურ. 2. Mg-დამოკიდებული ATP-ის ჰიდროლიზი HCO_3^- იონების კონცენტრაციაზე pH სხვადასხვა მნიშვნელობისას. Tris-მალატის ბუფერი. სინაფსური მემბრანების ფრაქცია, ცილა - 0,016 მკ/მლ

ლიტერატურაში წარმოდგენილი მონაცემების საფუძველზე ჩამოყალიბდა ტრანსპორტული ATP-აზების ზოგიერთი კინეტიკური თავისებურება, კერძოდ, ყველა ტრანსპორტული ATP-აზისთვის ტრანსპორტირებადი იონის კონცენტრაციაზე ფერმენტული რეაქციის სიჩქარის დამოკიდებულების ამხახველ მრუდს აქვს გუმბათისებური ფორმა [4]. აღმავალი ფაზა შეესაბამება იონის დაკავშირებისა და გადატანის პროცესს, ხოლო დაღმავალი - მის გამონთავისუფლებას. ზოგ შემთხვევაში სატრანსპორტო იონის გარკვეულ კონცენტრაციულ ფარგალში აღმავალი ფაზის შემდეგ მრუდი გადადის პლატოში, ე.ი. აღწევს მონევენებით ზღვრულ სიჩქარეს, რასაც მოსდევს დაღმავალი ფაზა.

ჩვენი მონაცემებით, HCO_3^- -ATP-აზისთვის ეს პირობა სრულდება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როდესაც ფერმენტული რეაქცია მიმდინარეობს არეში, სადაც ქლორის იონების კონცენტრაცია მინიმალურია (სურ. 2), ხოლო საინკუბაციო არეში ორივე ანიონის (HCO_3^- და Cl^-) თანაფონისას

მიიღება ურთიერთსაპირისპირო ეფექტი. კერძოდ, ერთ-ერთი ანიონით გამოწვეული აქტივაციის ფაზა ემთხვევა მეორე ანიონით გამოწვეულ დაღმავალ ფაზას, და საპირისპიროდ, რაც იწვევს ეფექტების გადახურვას.

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე შეიძლება დავასკვნათ, რომ HCO_3^- იონებით აქტივირებული Mg-დამოკიდებული ATPაზა აკმაყოფილებს ტრანსპორტული ATP-აზების აუცილებელ კინეტიკურ თავისებურებას ($V = f[\text{HCO}_3^-]$ დამოკიდებულების ამსახველი მრუდის გუმბათისებური ფორმა) მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ სისტემის მუშაობის ოპტიმალური რეჟიმი ითვალისწინებს ქლორის ანიონებიდან თავისუფალ არეს, ხოლო ATPაზას სუბსტრატს წარმოადგენს MgATP კომპლექსი.

ლიტერატურა

1. *Казанов А.М., Маслова Т.Н.* Ж. Эвол. Биохим. Физиол., 1980, 16, 81-87.
2. *Ivashenko A.T.* Biochemistry, 1980, 45, 424-429.
3. *Izutsu K.T., Siegel J.A.* Biochem. Biophys. Acta. 1972, 284, 355-578.
4. *Kometiani Z., Nozadze E.* Bull. Georgian Natl. Acad. Sci., 2007, 175, 106-109.
5. *Tsakadze L., Dzneladze S., Kometiani Z.* Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. B. 2007, 5, 9-13.
6. *Tsakadze L., Dzneladze S., Kometiani Z.* Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. B. 2007, 5, 5-7.

Mg-ЗАВИСИМАЯ, АКТИВИРУЕМАЯ HCO_3^- -ИОНАМИ АТРаза

Л. Цакадзе, М. Леладзе, С. Дзnelадзе

Институт Физиологии им. И.С. Бериташвили, Тбилиси

РЕЗИОМЕ

HCO_3^- -активируемая Mg-зависимая АТРаза удовлетворяет тем условиям, которые необходимы для транспортных АТРаЗ (кривая зависимости $V = f[\text{HCO}_3^-]$ имеет колоколообразный вид) в том случае, если оптимальный режим работы системы подразумевает свободную от хлора среду.

HCO_3^- -IONS ACTIVATED Mg-DEPENDENT ATPase

L. Tsakadze, M. Leladze, S. Dzneladze

I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi

SUMMARY

HCO_3^- -ions activated Mg-dependent ATPase satisfies the necessary kinetic peculiarity of ATPases ($V = f[\text{HCO}_3^-]$ dependence is bell-shaped curve) just in case if the optimal regime of the system's functioning implies the Cl^- anions free medium.

Mn^{2+} -ით აქტივირებული Mg^{2+} -დამოკიდებული ATPაზა

გ. ჭკადუა, ლ. შიოშვილი, ნ. კვიციანიძე

ი. ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი

მიღებულია 28.10.2009

Mn^{2+} ყველა ცოცხალი ორგანიზმისთვის მნიშვნელოვან მიკროელემენტს წარმოადგენს. მისი ტრანსპორტი მიკროორგანიზმებში ხორციელდება გადამტანითა და P-ტიპის ATPაზების მეშვეობით. თეთრ ვირთავას თავის ტვინის ფრაქციებში ჩვენ მიერ ნანახი იქნა Mn^{2+} -ით განპირობებული Mg -ATPაზური აქტიურობის ცვლილება. Mn-ATP-აზის მოლეკულური მექანიზმის შესწავლამ აჩვენა, რომ ის წარმოადგენს მინიმუმ დიმერს, რომლის სუბსტრატია Mg ATP-ის კომპლექსი. Mn-ATPაზა შესაძლოა ახორციელებდეს Mn^{2+} -ის ტრანსპორტს. დადგინდა Mn^{2+} -ის როგორც აუცილებელი აქტივატორის, ისე სრული ინიზიტორის უბნების რიცხვი.

საკვანძო სიტყვები: Mn-ATPაზა, ორვალენტანი იონები, ფერმენტული კინეტიკა

Mn^{2+} მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ცოცხალი ორგანიზმების ფუნქციონებაში. ის მრავალი ფერმენტული სისტემის კოფაქტორს წარმოადგენს. ყველაზე კარგად ცნობილი Mn^{2+} -ის შემცველი პოლიპეპტიდებია არგინაზა, ბაქტერიის ტოქსინი და Mn^{2+} -ის შემცველი სუპეროქსიდისმუტაზა (Mn-SOD). ადამიანის ორგანიზმში Mn^{2+} დაახლოებით 10 მგ-ია და ძირითადად აკუმულირებულია ღვიძლსა და თირკმელებში. ცოცხალი ორგანიზმისთვის, მიუხედავად აღნიშნული მიკროელემენტის დიდი მნიშვნელობისა, მაღალი კონცენტრაციის ფარგალში Mn^{2+} ტოქსიკური ელემენტია და მისი მომატებული კონცენტრაცია ძუძუმწოვრებში იწვევს Mn^{2+} ით მოწამვლას, ე.წ. მანგანიზმს. ამრიგად, ცოცხალი ორგანიზმის ნორმალური ფუნქციონისთვის სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია აღნიშნული ელემენტის კომეოსტაზის შენარჩუნება. ეს შესაძლებელია იმ სატრანსპორტო სისტემების მეშვეობით, რომლებიც ახორციელებს Mn^{2+} -ის გადატანას. უჯრედში არსებობს სპეციფიკური მექანიზმები, რომელთა საშუალებითაც ხორციელდება Mn^{2+} -ის ტრანსპორტი მემბრანის გავლით. ბაქტერიებში Mn^{2+} ტრანსპორტირდება, ერთი მხრივ, სწრაფი და არასპეციფიკური გადამტანის (CorA სისტემა) და, მეორე მხრივ, ნელი და სპეციფიკური P-ტიპის ATPაზას მეშვეობით ($MgtA$, $MgtB$) [8] ჩვენ მიერ თეთრი ვირთავას თავის ტვინის

სინაფსური მემბრანების და მიკროსომების ფრაქციაში ნანახი იქნა Mn^{2+} ით აქტივირებული ATP-აზური აქტიურობა [6, 7]. აღნიშნული ფერმენტული სისტემის მოლეკულური მექანიზმის და თვისებების შესწავლა საშუალებას მოგვცემს უკეთ გავიგოთ Mn^{2+} -ის კონცენტრაციის დონის რეგულაციის მექანიზმი. ინფორმაცია Mn-ATP-აზური სისტემის მოლეკულური მექანიზმის შესახებ თითქმის არ არსებობს. ამის მიზეზია ფერმენტული სისტემის მრავალუბნიანობით გამოწვეული რთული გეომეტრიული ფორმის კინეტიკური მრუდები, რომელთა ანალიზი შეუძლებელია კლასიკური მიხაელის-მენტენის კინეტიკის მეშვეობით. აღნიშნული პრობლემის გადაჭრის ერთადერთ გზას წარმოადგენს ზ. ქომეთიანის მიერ შემუშავებული და აპრობირებული მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემების კინეტიკური ანალიზის მეთოდი [4].

Mn^{2+} -ით აქტივირებული ATP-აზის ფუნქციისა და რეგულაციის გზების გაგების მიზნით, აუცილებელია შესწავლიდ იქნას მისი მოქმედების მოლეკულური მექანიზმი. სწორედ Mn-ATP-აზის მოლეკულური მექანიზმის ზოგიერთი საკითხის გარკვევას ეძღვნება ეს ნაშრომი.

მასალა და მეთოდები

პრეპარატად გამოიყენებოდა თეთრი ვირთაგვას თავის ტვინიდან დიფერენცირებული ცენტრიფუგირების მეთოდით საქაროზას გრადიენტში მიღებული სინაფსური მემბრანების (1,2-0,9 M) [9] და მიკროსომული (0,32 M) ფრაქციები [3]. ცილის კონცენტრაცია ისაზღვრებოდა ლოურის მეთოდით [5], ხოლო არაორგანული ფოსფორი – მიდიფიცირებული ფისკე-სუბაროუს მეთოდით [1].

ATP-აზურ აქტიურობაზე ვმსჯელობდით ფერმენტის მიერ ATP-ის დაშლისას გამოყოფილი არაორგანული ფოსფორის რაოდენობით მილიგრამ ცილაზე საათში. Mn-ATP-აზური აქტიობა ისაზღვრებოდა უშუალოდ Mn^{2+} ის დამატებით გამოწვეული Mg-ATP-აზური აქტიურობის ცვლილებით. ამრიგად, Mn-ATP-აზური აქტიურობა ისაზღვრებოდა სხვაობით, რომელიც მიიღებოდა, ერთი მხრივ, სარეაქციო არეში Mn^{2+} ის არსებობის და, მეორე მხრივ, არარსებობის პირობებში, სხვა დანარჩენი პირობების მუდმივობისას (შესაბამისი კონცენტრაციის ATP და Mg^{2+} , Tris-HCl 30 mM, pH 7,7). ცდები ექვემდებარებოდა მკაცრ სტატისტიკურ დამუშავებას.

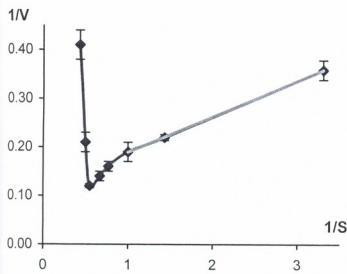
თავისუფალი ATP, Mg^{2+} , Mn^{2+} , MnATP და MgATP კონცენტრაციის განსაზღვრა ხორციელდებოდა MnATP და MgATP კომპლექსების დისოციაციის კონსტანტების მნიშვნელობების გათვალისწინებით: MgATP-ისთვის $K_d = 0,0603$ mM, MnATP-ისთვის $K_d = 0,0166$ mM [2].

ექსპერიმენტული მრუდების ანალიზისთვის ვიყენებდით მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემების კინეტიკური ანალიზის მეთოდს [4].

შედეგები და მათი განხილვა

Mn-ATP-აზის მოლეკულური მექანიზმის კვლევისას, თავდაპირველად შესწავლილ იქნა ATP-აზური აქტიურობა, სარეაქციო არეში მხოლოდ ATP-ის

და Mn^{2+} -ის თანაობისას. ცდებმა აჩვენა, რომ Mn^{2+} -ის კონცენტრაციის საკმაოდ დიდ ფარგალში ($0,000005 \text{ mM} < [Mn^{2+}] < 0,58 \text{ mM}$), ATP-ის აქტიურობა არ შეინიშნებოდა ($0,3 \pm 0,3 - 0,15 \pm 0,6$ მკმოლი Pi /სთ მკ ცილა). აქედან გამომდინარე, Mn-ATP-ის სუბსტრატს არ წარმოადგენს MnATP-ის კომპლექსი და თავისუფალი ATP. კვლევამ აჩვენა, რომ ფერმენტული სისტემა არ მუშაობს Mg^{2+} -ის იონების არარსებობისას და მისი აქტიურობისათვის აუცილებელია სარეაქციო არეში ერთდროულად Mg^{2+} -ის და Mn^{2+} -ის იონების დამატება [8], ე.ი ფერმენტული სისტემის სუბსტრატს წარმოადგენს MgATP-ის კომპლექსი. უნდა აღინიშნოს, რომ მარტო ATP-ის და Mg^{2+} -ის იონების თანაობისას ისაზღვრებოდა MgATP-ის აქტიურობა. ამრიგად, Mn^{2+} -ის იონების დამატებით ვლდებულობით Mn^{2+} -ით განპირობებულ MgATP-ის აქტიურობის ცვლილებას, რასაც ვუწოდებთ Mn-ATP-ის აქტიობა. Mn-ATP-ის მოლეკულური მექანიზმის შესწავლა დაიწყო ფერმენტული აქტიურობის (V) MgATP-ის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულების ანალიზით. აღნიშნული დამოკიდებულება ორმაგშებრუნებულ კოორდინატა სისტემაში წარმოდგენილია სურათზე 1. სარეაქციო არეს შემადგენლობა იყო: $Mg^{2+} = 0,4 \text{ mM}$, $Mn^{2+} = 5 \text{ nM}$, $0,3 \text{ mM} < MgATP < 2,3 \text{ mM}$, $0,045 < ATP < 0,35 \text{ mM}$, $0,014 \mu\text{M} < MnATP < 0,11 \mu\text{M}$.

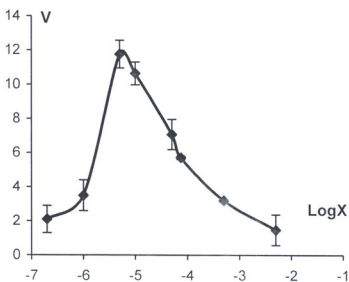


სურ. 1. Mn-ATP-ის აქტიურობის (V) დამოკიდებულება MgATP-ის (S) კონცენტრაციაზე (mM) შებრუნებულ კოორდინატა სისტემაში. $Mg^{2+} = 0,4 \text{ mM}$, $Mn^{2+} = 5 \text{ nM}$, $0,3 \text{ mM} < MgATP < 2,3 \text{ mM}$, $0,045 \text{ mM} < ATP < 0,35 \text{ mM}$, $0,014 \mu\text{M} < MnATP < 0,11 \mu\text{M}$

სურათიდან 1 ჩანს, რომ MgATP-ის დაბალი კონცენტრაციების ფარგალში $MgATP < 1,7 \text{ mM}$ ადგილი აქვს ფერმენტული სისტემის აქტივაციას, ხოლო მაღალი კონცენტრაციებისას $MgATP > 1,8 \text{ mM}$, MgATP წარმოადგენს ფერმენტული სისტემის ინჰიბიტორს. სურათზე შეიმჩნევა გადაღუნვის და მოტრიალების წერტილების არსებობა, ხოლო არგუმენტის მაღალი მნიშვნელობის ფარგალში $1/MgATP > 1 \text{ mM}$, $1/V = f(1/MgATP)$ ფუნქცია იძლევა წრფივ დამოკიდებულებას. მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემების კინეტიკური ანალიზის მეთოდის საფუძველზე, არგუმენტის მაღალი მნიშვნელობის ფარგალში $1/MgATP > 1 \text{ mM}$, $1/V = f(1/MgATP)$ ფუნქციის წრფივობა აუცილებელი და საკმარისი პირობაა იმისთვის, რათა ითქვას,

რომ MgATP-წარმოადგენს ფერმენტული სისტემის სუბსტრატს და მისი, როგორც აუცილებელი აქტივატორებისთვის განკუთვნილი უბნების, რიცხვი უტოლდება 1-ს. არგუმენტის დაბალი კონცენტრაციების ფარგლებში $1/\text{MgATP} < 0,14 \text{ mM}$, ფუნქცია ასიმპტოტურად უახლოვდება ორდინატო დერძს, ეი აღნიშნულ ფარგალში MgATP წარმოადგენს ფერმენტული სისტემის სრულ ინჰიბიტორს. თუ MgATP წარმოადგენს ფერმენტული სისტემის სრულ ინჰიბიტორს და აუცილებელ აქტივატორს და ექსპერიმენტულ მრუდზე ერთდროულად გვაქვს მოტრიალების და გადაღუნვის წერტილები, ეს აუცილებელი და საკმარისი პირობაა, რათა ითქვას, რომ MgATP აქვს ნაწილობრივი ეფექტის მოდიფიკატორებისთვის განკუთვნილი უბანი. ამრიგად, MgATP-ის დამაკავშირებელი უბნების რიცხვი აღვმატება 1-ს. თუ დაეუშვებთ, რომ, როგორც Na,K-ATP-ისა შემთხვევაში ერთ სუბეროულს აქვს MgATP-ის დამაკავშირებელი ერთი უბანი, მაშინ შეიძლება ითქვას, რომ Mn-ATP-ის წარმოადგენს მინიმუმ დიმერულ სისტემას.

სურათზე 2 წარმოდგენილია ფერმენტული აქტიურობის Mn^{2+} -ის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულების ამსახველი გრაფიკი. სარეაქციო არის შემადგენლობა იყო: $\text{MgATP} = 1,5 \text{ mM}$, $\text{Mg}_r^{2+} = 0,4 \text{ mM}$, $\text{ATP}_f = 0,23 \text{ mM}$, $0,28 \text{ nM} < \text{MnATP} < 0,069 \text{ mM}$, ხოლო Mn^{2+} კონცენტრაცია იცვლებოდა საკმაოდ დიდ ფარგლებში $0,2 \text{ nM} < \text{Mn}^{2+} < 0,005 \text{ mM}$ (დიდი ფარგლის გამო, Mn^{2+} -ის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულების უკეთ ასახვის მიზნით, აბსცისაზე აღებული იყო Mn^{2+} -ის კონცენტრაციის ათობითი ლოგარითმი).

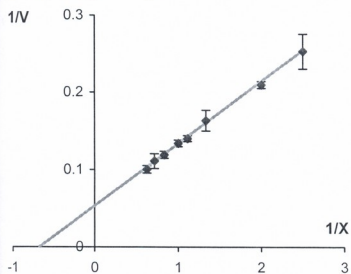


სურ. 2. Mn-ATP-ისური აქტიურობის (V) დამოკიდებულება Mn^{2+} -ის (X) კონცენტრაციაზე (mM), გამოსახული ლოგარითმულ სიდიდეში. $\text{MgATP} = 1,5 \text{ mM}$, $\text{Mg}_r^{2+} = 0,4 \text{ mM}$, $\text{ATP}_f = 0,23 \text{ mM}$, $0,28 \text{ nM} < \text{MnATP} < 0,069 \text{ mM}$

სურათიდან 2 ჩანს, რომ $V = f(\log X)$ (სადაც $X = \text{Mn}^{2+}$) ფუნქციას აქვს გუმბათისებური ფორმა. Mn^{2+} -ის დაბალი კონცენტრაციებისას ადგილი აქვს ფერმენტული სისტემის აქტივაციას, ხოლო მაღალი კონცენტრაციებისას – ინჰიბიციას. ტრანსპორტის ბუნებიდან გამომდინარე, ფერმენტული სისტემის თვისობა ტრანსპორტირებადი იონის მიმართ მეტია ერთ მხარეს და ნაკლებია მეორე მხარეს. ამრიგად ტრანსპორტირებადი იონი წარმოადგენს აქტივატორს მემბრანის ერთ მხარეს და ინჰიბიტორს – მეორე

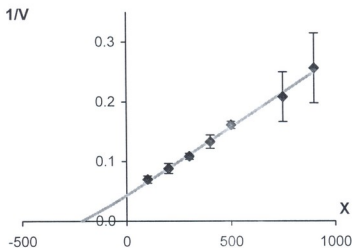
მხარეს, რაც კინეტიკურად აისახება გუმბათისებური ფორმის მრუდით. აქედან გამომდინარე, ასეთი ფორმის კინეტიკური მრუდის არსებობა აუცილებელი, მაგრამ არასაკმარისი პირობაა, რათა ითქვას, რომ Mn-ATP-ის ახორციელებს Mn²⁺-ის ტრანსპორტს. ამავდროულად, ტრანსპორტირებადი იონისთვის აუცილებელია მისი როგორც აუცილებელი აქტივატორების, ისე სრული ინჰიბიტორებისთვის განკუთვნილი უბნების რიცხვის ტოლობა.

Mn²⁺-ისთვის აუცილებელი აქტივატორების (n) და სრული ინჰიბიტორების (m) უბნების განსაზღვრისთვის აუცილებელი იყო შესაბამისად Mn²⁺-ის ექსტრემალურად მცირე (n-ისთვის) და ექსტრემალურად დიდი კონცენტრაციების უბანში (m-ისთვის) შეგვესწავლა $\bar{V} = f(t)$ და $\bar{V} = f(x)$ ფუნქციები (სადაც, $U = 1/V$, $t = 1/x$, V - ფერმენტული აქტიურობა, X - Mn²⁺-ის კონცენტრაცია). აღნიშნული ფუნქციების ლინეარიზაცია შესაბამისად აუცილებელი აქტივატორების (n) და სრული ინჰიბიტორების (m) რიცხვის დადგენის საშუალებას იძლევა. Mn²⁺-ის ექსტრემალურად მცირე კონცენტრაციების უბანში $0,4 \text{ nM} < [\text{Mn}^{2+}] < 1,6 \text{ nM}$ $\bar{V} = f(t)$ ფუნქცია წარმოდგენილია სურათზე 3.



სურ. 3. Mn-ATP-ის აქტიურობის (V) დამოკიდებულება Mn²⁺-ის (X) კონცენტრაციაზე (nM) შებრუნებულ კოორდინატთა სისტემაში. MgATP = 1,5 mM, Mg²⁺ = 0,4 mM, ATP_f = 0,23 mM, 0,28 nM < MnATP < 0,069 mM

სარეაქციო არის შემადგენლობა იყო MgATP = 1,5 mM, Mg_f = 0,4 mM, ATP_f = 0,23 mM, 0,28 nM < MnATP < 0,069 mM. სურათიდან 3 ჩანს, რომ 1/V = f(1/X) ფუნქციას აქვს წრფივი დამოკიდებულება. ეი n = 1, რაც ნიშნავს, რომ Mn²⁺-ის, როგორც აუცილებელი აქტივატორებისთვის განკუთვნილი უბნების, რიცხვი უტოლდება 1. აუცილებელი აქტივატორების ჭეშმარიტი მინიშნელობაა N = 1,0013 ± 0,0211, პირველ მიახლოებაში ჭეშმარიტი მინიშნელობიდან გადახრაა (R-n) = -0,267. 1/V = f(1/X) ფუნქციის ორდინატთა ღერძთან გადაკვეთა დებულობს შემდეგ მინიშნელობას A = 0,053 ± 0,006, ხოლო ფუნქციის დახრაა B = 0,0805 ± 0,005. Mn²⁺-ის ექსტრემალურად დიდი კონცენტრაციების უბანში $100 \text{ nM} < [\text{Mn}^{2+}] < 900 \text{ nM}$ $\bar{V} = f(x)$ ფუნქციის ანალიზმა აჩვენა, რომ წრფივი დამოკიდებულება მიიღება იმ შემთხვევაში, როცა m = 1 (სურათი 4).



სურ. 4. Mn-ATP-ის აქტიურობის (V) დამოკიდებულება Mn^{2+} -ის (X) კონცენტრაციაზე (nM) $1/V = f(X)$ კოორდინატთა სისტემაში. $MgATP = 1,5 \text{ mM}$, $Mg^{2+} = 0,4 \text{ mM}$, $ATP_f = 0,23 \text{ mM}$, $0,0014 \text{ mM} < MnATP < 0,012 \text{ mM}$

აღნიშნული წარმოადგენს აუცილებელ და საკმარის პირობას, რათა ითქვას, რომ Mn^{2+} -ის, როგორც სრული ინჰიბიტორებისთვის განკუთვნილი უბნების, რიცხვი უტოლდება 1-ს. სრული ინჰიბიტორების ჭეშმარიტი მნიშვნელობაა $M = 0,9979 \pm 0,0367$, ხოლო პირველ მიახლოებაში ჭეშმარიტი მნიშვნელობიდან გადახრაა $(R-m) = -0,1125$. რეგრესიის კოეფიციენტებია, $A = 0,048 \pm 0,009$, $B = 0,0002 \pm 0,000$.

ამრიგად, Mn-ATP-ის მოლეკულური მექანიზმის შესწავლამ აჩვენა, რომ ის წარმოადგენს მრავალუბნიან ფერმენტულ სისტემას, რომლის ფუნქციური ერთეულია მინიმუმ დიმერი და მისი სუბსტრატია MgATP-ის კომპლექსი. $V = f(\log[Mn^{2+}])$ ფუნქციის გუმბათისებური ფორმა და Mn^{2+} -ისთვის განკუთვნილი აუცილებელი აქტივატორების და სრული ინჰიბიტორებისთვის უბნების რიცხვების ტოლობა წარმოადგენს იმ აუცილებელ, მაგრამ არასაკმარის კინეტიკურ მტკიცებულებას, რომლის საფუძველზე შეიძლება ითქვას, რომ Mn-ATP-ის შესაძლოა ახორციელებდეს Mn^{2+} -ის ტრანსპორტს. თუმცა, ამ საკითხის საბოლოო გარკვევისთვის აუცილებელია დამატებითი კვლევა.

ლიტერატურა

1. Fiske G., Subbarow Y. J. Biol. Chem., 1925, 66, 375-400.
2. Iacimirski K., Kriss E., Gvasdovskaya V. Dissociation constants of metal and bioligand complexes. Kiev, Naukova Dumka, 1972.
3. Kometiani Z., Tsakadze L., Jariashvili T. J. Neurochem., 1984, 42, 1246-1250.
4. Kometiani Z. Kinetic analysis of the multi-sited enzyme systems. Publishing house "Sakartvelos Matsne", 2007.
5. Lowry O.H., Rosenbrogh N.I. Biol. Chem., 1951, 193, 265-275.
6. Nozadze E., Arutinova N. Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. A, 2007, 4, 211-215.
7. Renning G., Ghosh M., Rosen B. J. Bacteriol., 1999, 181, 5891-5897.
8. Snavey M. J. Bacteriol., 1989, 171, 4752-4760.
9. Wittaker R. Handbook of Neurochemistry. Plenum Press, New York, 1962.

Mn^{2+} -АКТИВИРОВАННАЯ Mg^{2+} -ЗАВИСИМАЯ АТРаза

Г. Чадуа, Л. Шиошвили, Н. Квицинадзе

Институт физиологии им. И.С. Бериташвили

РЕЗЮМЕ

Mn^{2+} является необходимым микроэлементом для всех живых организмов. Его транспорт в микроорганизмах осуществляется переносчиком и Р-АТРазами. Нами обнаружена Mn^{2+} -АТРазная активность, обусловленная ионами Mn^{2+} . Изучение молекулярного механизма действия данного фермента показало, что он представляет собой, по меньшей мере, димер, и его субстратом является комплекс Mn^{2+} АТР. Возможно Mn^{2+} -АТРаза осуществляет транспорт Mn^{2+} . Установлено также число участков как для обязательных активаторов, так и для полных ингибиторов.

Mn^{2+} -ACTIVATED, Mg^{2+} -DEPENDANT ATPase

G. Chkadua, L. Shioshvili, N. Kvitsinadze

I. Beritashvili Institute of Physiology

SUMMARY

Mn^{2+} is an important microelement for every living organism. Transport of this element in microorganisms is accomplished by transporters and P type ATPases. We have founded Mn^{2+} -induced MnATPase activity change in rat brain fractions. Study of MnATPases molecular mechanism revealed that system is minimum dimer and substrate of this system is Mg ATP complex. It may be that Mn^{2+} -ATPase is Mn^{2+} transporter. The number of Mn^{2+} sites for essential activators and full inhibitors has been defined.

ВЛИЯНИЕ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ ГРУППЫ КАРБАМАЗЕПИНА НА ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ

И. Хачидзе, В. Малолетнев, М. Гугушвили, Н. Геладзе, М. Барбакадзе

Институт физиологии им. И.С. Бериташвили, Тбилисский Государственный
Медицинский Университет

Принята 09.09.2009

Исследовалось влияние антиконвульсантов группы карбамазепина (КБЗ, финлепсина, тегретола) на динамику количественных (абсолютные значения мощностей – АЗМ) и качественных (параметры эпилептиформных графоэлементов) характеристик ЭЭГ при лечении 58 пациентов обоего пола в возрасте 1-16 лет, больных эпилепсией (парциальные, локализационно обусловленные формы и парциальные со вторичной генерализацией). Сопоставлялись показатели, полученные до и через 3-6 месяцев после начала монотерапии с использованием одного из этих препаратов. Эффект препаратов на характеристики ЭЭГ проявлялся в значительном повышении АЗМ активности в низкочастотной (преимущественно тета-2) и альфа областях спектра. Изменение АЗМ в бета-спектре не обнаруживало стабильной динамики. Межполушарных различий выявлено не было. Качественный анализ выявил снижение плотности спонтанных эпилептиформных графоэлементов и генерализованных эпилептиформных вспышек в ЭЭГ, зарегистрированных в покое. Полная нормализация ЭЭГ в покое была зафиксирована у 46% больных через 3 и у 57% больных через 6 месяцев после начала лечения. Отмечалось снижение реактивности пациентов к функциональным нагрузкам. В 3-х случаях отмечалось ухудшение как клинической, так и ЭЭГ-картины заболевания.

Ключевые слова: эпилепсия, антиконвульсанты, ЭЭГ, больные эпилепсией

Основной механизм противозэпилептического действия КБЗ реализуется за счет инактивации Na^+ каналов и задержки восстановления их активности, что приводит к торможению высокочастотной импульсации нейронов. Кроме того, КБЗ снижает проводимость Ca^{2+} каналов, влияет на синаптическую передачу, частично блокируя действие аспартата и глутамата [9]. Такие свойства обуславливают комплексное позитивное действие КБЗ, обеспечивающее подавление эпилептических припадков, тимолептический эффект, устранение поведенческих и психических расстройств [1]. Согласно рекомендациям ИЛАЕ, в настоящее время препараты группы КБЗ

рассматриваются как антиконвульсанты первой очереди выбора при лечении парциальных эпилептических пароксизмов, включая приступы с вторичной генерализацией [5].

Антиконвульсанты группы КБЗ, однако, необходимо применять с осторожностью, так как установлено, что КБЗ может провоцировать некоторые виды эпилептических приступов [8]. Очевидно, что при применении КБЗ особенно важную роль приобретает своевременное электроэнцефалографическое (ЭЭГ) обследование пациентов с целью контроля динамики ЭЭГ и сопоставления ее корреляции с клинической симптоматикой в ходе лечения. В связи с этим, в настоящей работе изучались особенности динамики ЭЭГ-характеристик у больных эпилепсией пациентов на разных этапах монотерапии с помощью препаратов группы КБЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ ЭЭГ 58 пациентов. Дозировка препаратов (в условиях монотерапии) определялась лечащим врачом из расчета средней суточной дозы 20 мг на 1 кг массы тела. Распределение контингента по возрасту и нозологии эпилептических приступов приведены в таблице 1.

Таблица 1

А. Возрастные характеристики контингента

Возраст	КБЗ		ФИН		ТЕГ	
	м	ж	м	ж	м	ж
1-4 года	1	2	3	1	1	2
5-9 лет	4	5	4	5	1	3
10-16 лет	4	3	8	6	2	2
Всего	9	10	15	12	4	7

Б. Характеристика контингента по типу парциальных эпилептических пароксизмов с фокусом в областях:

лобная – 5
 височная – 18
 теменная – 10
 затылочная – 12
 парциальные эпилептические пароксизмы со вторичной генерализацией – 13

Регистрация ЭЭГ и методы ее анализа

Все пациенты проходили регистрацию ЭЭГ трижды: при первичном обращении до назначения антиконвульсанта, через 3-4 и 6-8 мес. после начала их приема. Регистрация проводилась на фоне бодрствования пациентов, в качестве функциональных проб использовались ритмическая фотостимуляция (диапазон от 03 до 27 Hz), гипервентиляция (3 мин), задержка дыхания (15-25 сек) после прекращения гипервентиляции. Общая длительность регистрации – 25-35 мин.

Регистрация ЭЭГ проводилась с помощью компьютерного энцефалографа “ЭНЦЕФАЛАН 131-03, версия профессиональная”, расположение электродов по

международной системе 10-20 [2]. Для количественного анализа из очищенной от артефактов ЭЭГ выбирались 20-секундные отрезки, зарегистрированные в покое, при открытых и закрытых глазах и на фоне функциональных нагрузок.

Анализировались следующие количественные показатели ЭЭГ: паттерн нативной ЭЭГ при монополярном и биполярном монтаже электродов и при средневзвешенной (Common Average Reference) схеме отведений на предмет оценки особенностей фоновой активности (фокальные и/или генерализованные медленные волны); после быстрого преобразования Фурье для ЭЭГ каждого отведения выделялись частотные компоненты в диапазоне delta (0,5-4,0 Hz), theta-1 (4,0-6,0 Hz), theta-2 (6,0-8,0 Hz), alpha (8-13 Hz), beta-1 (13-24 Hz) и beta-2 (24-50,8 Hz), для каждого из которых рассчитывались абсолютные значения мощностей (площади под соответствующим участком спектрограммы по выбранным частотным диапазонам – АЗМ, мкВ). Анализировалось также пространственное распределение по конвексительной поверхности коры головного мозга АЗМ для каждого частотного диапазона.

С учетом соответствующих возрастных норм проводилась качественная оценка: 1) плотности эпилептиформных графоэлементов (за 3 сек) и количество пароксизмальных разрядов (за 15 сек), отражающих абнормальную ЭЭГ-активность; 2) степень выраженности (индекс) и регулярности ритма, стабильность по частоте (по разбросу крайних значений периодов); 3) тип распределения активности разных диапазонов по конвексительной поверхности коры больших полушарий (градиенты) в условиях биполярной регистрации; 4) амплитуда волн, соответствие индексов и топографии распределения по конвексительной поверхности коры больших полушарий данной возрастной группы, область доминирования.

Наряду с этим, оценивались особенности реакций на стандартные функциональные нагрузки.

Степень достоверности различий полеченных показателей оценивалась с помощью критерия Мана-Уитни (программа Biostat).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты, полученные при количественном анализе динамики ЭЭГ на разных этапах лечения препаратами группы КБЗ, показаны на рис. 1.

Как показал анализ динамики суммарных АЗМ (рис. 1, S) через 3 мес. после начала приема антиконвульсантов отмечалось достоверное ($p < 0,05$) повышение значений этого показателя в теменных и, особенно, затылочных отведениях. Такое повышение сохранялось и через 6 мес. после начала лечения. Спектральный анализ динамики АЗМ показал, что возрастание суммарных значений этого показателя обусловлено, главным образом, увеличением удельного веса волн низкочастотного диапазона в общем паттерне ЭЭГ. Отмечалось усиление активности как дельта, так и тета диапазонов, однако в области тета-частот оно было выражено в большей степени. В свою очередь, анализ динамики активности в тета поддиапазонах (рис. 1, theta-1, theta-2), выявил преимущественное нарастание удельного веса волн в зоне тета-2. Как и в случае суммарного АЗМ, показатели АЗМ в тета-диапазоне обнаруживали тенденцию к понижению на 6-ом месяце лечения, однако продолжали значительно превышать исходные показатели, зарегистрированные до начала лечения.

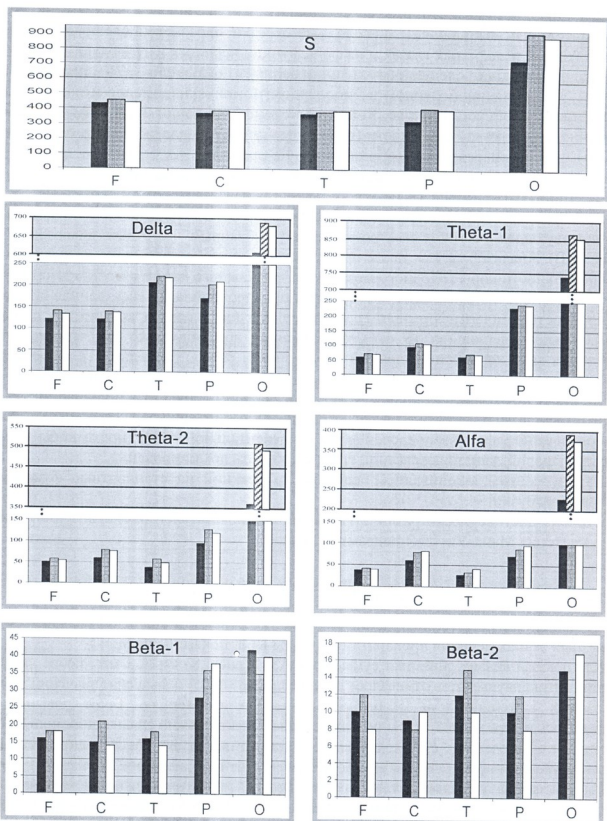


Рисунок 1. Динамика абсолютных значений спектров мощностей (АЭМ) на разных этапах лечения. S – общий (суммарный) спектр мощности до (черные столбцы), через 3 (заштрихованные столбцы) и 6 (белые столбцы) месяцев после начала лечения. Регистрируемые области коры головного мозга: F – фронтальные, С – центральные, Т – височные, Р – теменные, О – затылочные отведения

Практически у всех обследованных выраженное увеличение было зафиксировано также при анализе динамики АЗМ альфа-активности (рис. 1, alpha). Особенно демонстративно такое увеличение проявлялось в затылочных областях. Максимумом это повышение достигало на 3-м месяце после начала лечения. Определенного внимания заслуживает тот факт, что, наряду с повышением АЗМ в альфа-диапазоне на фоне антиконвульсантов, отмечалось снижение средней частоты альфа-ритма. Индивидуальные изменения мощности и средней частоты альфа-активности были достаточно вариабельными. Снижение средней альфа частоты $> 0,5$ Hz наблюдалось у 10 (из 32) пациентов, у остальных замедление не превышало 0,5 Hz, сохранялось на всем протяжении наблюдений и было наиболее выраженным в затылочных отведениях.

Изменение АЗМ и частотных характеристик активности в бета-спектре (рис. 1, beta-1, beta-2) не обнаруживало сколько-нибудь стабильной динамики и в разных отведениях вело себя по разному. Так, во фронтально-центро-темпоральных областях через 3 месяца после начала приема КБЗ отмечалось нарастание мощности активности в диапазоне бета-1, однако при регистрации на 6-м-це после начала лечения этот показатель снижался, достигая исходного уровня или даже опускался несколько ниже него. Иной была динамика этого участка спектра активности в теменной и затылочной зонах: в теменных областях АЗМ бета-1 продолжали нарастать на всем протяжении наблюдений, а в затылочной области после первоначального понижения (3-й месяц) фиксировалось увеличение этого показателя на 6-м месяце. Динамика активности диапазона бета-2 во фронто-центро-темпоральных областях совпадала с динамикой активности диапазона бета-1, но, в отличие от нее, обнаруживала существенное снижение в теменной области на 6-м месяце наблюдений.

Описанные изменения динамики АЗМ были аналогичными в обоих полушариях.

Качественный анализ выявил, что на фоне приема препаратов группы КБЗ имеет место снижение плотности (в среднем на 67% по сравнению с первичной регистрацией) спонтанных эпилептиформных графоэлементов и спонтанных генерализованных эпилептиформных вспышек (в среднем на 72%) в ЭЭГ, зарегистрированной в покое при закрытых глазах. Полная нормализации ЭЭГ в покое была зафиксирована у 46% больных через 3 и у 57% больных через 6 месяцев после начала лечения. Отмечалось также определенное снижение реактивности пациентов к функциональным нагрузкам, т.е. уменьшение числа генерализованных пароксизмальных вспышек интериктального и, особенно, иктального типа на фоне ритмической фотостимуляции и гипервентиляции. Такое снижение было особенно выраженным при сопоставлении исходных показателей и показателей, зарегистрированных на 3-м месяце после начала лечения. В дальнейшем (сопоставление показателей 3-го и 6-го месяцев) различия были выражены в гораздо меньшей степени и в ряде случаев не достигали уровня достоверности.

Следует отметить, что в 3-х случаях (дети до 8 лет с диагнозом парциальные фронтальные приступы – 2, парциальные височные приступы – 1) на фоне приема препаратов группы КБЗ отмечалось ухудшение как клинической (учащение приступов, появление приступов со вторичной генерализацией), так и ЭЭГ-картины заболевания. Такая реакция чаще наблюдалась при наличии в исходной ЭЭГ

периодических спонтанных генерализованных вспышек острых волн и разрядов пик-волна.

Проведенное нами исследование показывает, что под влиянием антиконвульсантов группы КБЗ ЭЭГ претерпевает ряд закономерных изменений. В целом, полученные нами результаты совпадают с данными других авторов, исследовавших влияние КБЗ на характеристики ЭЭГ [3]. Такое влияние препаратов группы КБЗ на базовые характеристики ЭЭГ отличает их от антиэпилептиков – производных вальпроевой кислоты [6]. Нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе такого эффекта, практически не изучены. Можно лишь заключить, что по эффектам на характеристики ЭЭГ препараты группы КБЗ сходны с препаратами группы бензодиазепина [4]. Такая особенность КБЗ позволяет, по-видимому, предположить, что его антиэпилептический эффект реализуется через нейрофизиологические и молекулярные механизмы, по крайней мере, частично отличающиеся от механизмов действия АЕП других фармакологических групп [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение антиконвульсантов группы КБЗ должно проводиться с максимально возможной осторожностью и под регулярным ЭЭГ-контролем. Целесообразность регулярного (исходя из наших результатов – не реже одного раза в 3 месяца) контроля определяется тем, что в некоторых случаях ухудшение показателей ЭЭГ у больных выявлялось раньше появления клинических признаков ухудшения состояния. Если отчетливый клинический и ЭЭГ-эффект не наблюдается через 3 месяца после начала терапии препаратами группы КБЗ, рекомендуется рассмотреть целесообразность изменения тактики дальнейшего лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаиов. Психиатрия и психофармакология, 2005, 07, 1.
2. American EEG Society (1994) Guidelines in EEG, 1-7, 13 (Revised 1994). J. Clin. Neurophysiol., 11, 1-143.
3. Frost J.D., Hrachovy R., Glaze D., Rettig G. Clin. Neurophysiol., 1995, 1 (12), 57-63.
4. Garcia-Borreguero D., Bronisch T., Apelt S., Yassouridis A., Emrich H. European Arch. Psychiatry Clin. Neurosci., 1991, 3 (241), 145-150.
5. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Epilepsia, 2006, 47 (7), 1094-1120.
6. Khachidze I., Maloletnev V., Mamukasvili M. Proc. Georgian Acad. Sci., 2006, 5 (32), 1109-1114.
7. Liu L., Zheng T., Morris M.J. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther., 2006, 2 (319), 790-98.
8. Perucca E., Gram L., Avanzini, Dulac. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. Epilepsia, 1998, 39 (1), 5-17.
9. Rho J.M., Shankar R. Epilepsia, 1999, 40, 1471-1483.

კარბამაზეპინის ჯგუფის ანტიკონვულსანტების გავლენა ელექტროენცეფალოგრაფიულ მახასიათებლებზე

ა. ხაჩიძე, ვ. მალოლევტევი, მ. გუგუშვილი, მ. გელაძე, მ. ბარბაქაძე

ი. ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი; სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

შეისწავლეთ კარბამაზეპინის ჯგუფის პრეპარატების (ფინლესპინი, ტეგრეტოლი) გავლენა ეეგ-ს რაოდენობრივი (სიმძლავრის აბსოლუტური ფერადი კარტირება) და თვისობრივი (ეპილექტიფორმული გრაფიკული ეპილექტი) მახასიათებლების დინამიკაზე ეპილესიით დაავადებულ პაციენტებში (1-16 წლის ასაკის, ორივე სქესის 58 პაციენტი)

ნაჩვენებია, რომ კარბამაზეპინის გამოკვეთილი და სტაბილური ეფექტი ეეგ-მახასიათებლებზე ვლინდება დაბალსიხშიროვანი (ძირითადად თეტა-2) და ალფა დიაპაზონის სიმძლავრის აბსოლუტური მნიშვნელობის გაზრდაში კეფისა და თხემის წილში. ამასთან ერთად, აღინიშნება ალფა-რიტმის საშუალო სიხშირის დაქვეითება. ჰემისფეროთაშორისი თავისებურებებანი არ იქნა გამოვლენილი.

საწყის მონაცემებთან შედარებით შემცირდა სონტანური ეპილექტიფორმული ელემენტები და სონტანური გენერალიზირებული განმუხტვები მშვიდ მდგომარეობაში დახუჭული თვალების ფონზე. ეეგ-ს სრული ნორმალიზაცია დაფიქსირდა მკურნალობის დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ პაციენტთა 46%-ში, ხოლო 57%-ში კი - 6 თვის შემდეგ. შემცირდა გენერალიზირებული პაროქსისმული განმუხტვები ფოტოსტიმულაციასა და პიპერფენტილაციასზე. მე-3 და მე-6 თვის მანქვებლებს შორის განსხვავება უმნიშვნელო იყო. კარბამაზეპინით მკურნალობის გაგრძელება რეკომენდებულია, თუ მისი მიღებიდან 3 თვის შემდეგ ეეგ-ზე გამოვლინდა დაბალსიხშიროვანი აქტიურობის გაზრდა და ეპილექტიფორმული ელემენტების ინტენსივობის შემცირება გენერაციის სიხშირისა და ამპლიტუდის მიხედვით. იმ შემთხვევაში, როდესაც აღწერილი ეფექტი არ შეინიშნება, რეკომენდებულია ანტიეპილესიური მკურნალობის სტრატეგიის გადახედვა.

INFLUENCE OF CARBAMAZEPIN GROUP ANTICONVULSANTS ON THE EEG PATTERN

I. Khachidze, V. Maloletnev, M. Gugushvili, N. Geladze, M. Barbakadze

I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi State Medical University

SUMMARY

The aim of the present study was to evaluate carbamazepine (CBZ) and its derivatives (Finlepsin, Tegretol) effect on the dynamics of EEG pattern in epileptic patients at different stages of monotherapy.

Total of 58 patients (aged 1-16) with partial epilepsy were investigated. EEG was recorded

prior to CBZ administration, and by 3 and 6 months after the initiation of CBZ-therapy at rest and during functional tests.

CBZ increased the absolute value of power in the low frequency bands of EEG spectrum (especially theta-2) and decreased the average frequency of alpha waves after 3 months. CBZ reduced remarkably the density of spontaneous epileptiform graphoelements (46%) and spontaneous generalized paroxysmal bursts (57%). The number of generalized paroxysmal bursts induced by functional tests was also reduced. EEG pattern maintained almost the same characteristics as compared the indices of 3 and 6 months of therapy.

Conclusion: The elevation of indices of low frequency bands, especially in occipital and parietal regions, concomitant to the reduction of epileptiform elements by 3 months after initiation of CBZ-therapy suggests that CBZ-therapy in appropriate doses might be continued for the given patients. Otherwise, the strategy of antiepileptic therapy should be revised.

აბრეხია, ტკივილი და ემოცია (ექსპერიმენტული გამოკვლევა ვირთაგვეზზე)

ქ. სუციშვილი, ზ. საყვარელიძე, მ. ფრუიძე, თ. ბექაია,
ღ. მაჭავარიანი, ა. სურმავა, ვ. ბექაია

პ. შოთაძის სახელობის თბილისის სამედიცინო აკადემია; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ი. ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი

მიღებულია 07.11.2009

პასიური განრიდების პირობითრეფლექსური ტესტით თეთრ მამრ ვირთაგვეზზე, დაჯგუფებული კარლის [7] მეთოდით აგრესიულ და არააგრესიულ ცხოველებად, ჩატარებულია ცდები ქრონიკული ექსპერიმენტის პირობებში. დადასტურდა, რომ ბუნებით აგრესიული ვირთაგვეზების ტკივილის გამოწვევის ზღურბლი სარწმუნოდ (33%-ით) მაღალია, ვიდრე ბუნებრივად არააგრესიული ვირთაგვეზების.

გამოირკვა, რომ ბუნებით აგრესიულ ვირთაგვეზებს სარწმუნოდ უფრო დიდხანს ($45 \pm 6,5$ დღე) შემონახული აქვთ შიშის ემოციური რეაქცია, ბუნებით არააგრესიულ ვირთაგვეზებთან ($24 \pm 5,2$ დღე) შედარებით. ლიტერატურის მონაცემებით, თავის ტვინში სეროტონინის შემცირება აღინიშნება აგრესიის განვითარებისას და ამავე დროს სეროტონინის კონცენტრაციის დაკლება უკავშირდება მეხსიერების (დასწავლის) გაუმჯობესებას.

საკვანძო სიტყვები: ბუნებრივი აგრესიული და არააგრესიული ვირთაგვეზი, პასიური განრიდება, ნოციცეპცია, შიშის ემოციური რეაქცია

აგრესიოლოგია კარგა ხანია ჩამოყალიბდა ცალკე დარგად, რაც განაპირობა უკანასკნელი რამდენიმე ათეული წლის განმავლობაში მსოფლიოში მომხდარმა კატაკლიზმებმა, რამაც წარმოშვა უამრავი ახალი სტრესორი, რომლებმაც მნიშვნელოვანი გავლენა მოახდინა ადამიანთა და ცხოველთა ქცევაზე და, პირველ ყოვლისა, ემოციურ სფეროზე. უკანასკნელი წლების გამოკვლევებით ერთგვარი ურთიერთობა არის ნანახი ტკივილის სინდრომსა და აგრესიულ ქცევას შორის. აგრესიისა და ნოციცეპციის დარღვევები აღინიშნებოდა თავგვეზში ერთ-ერთი გენის მუტაციის დროს [3]. ადამიანებში აღწერილია კლინიკური შემთხვევები, როდესაც ტკივილის შეუგრძნებლობა შერწყმული იყო აგრესიასთან [4], არის მონაცემები ტკივილისადმი დაბალი მგრძობელობისა და სტა-

ბილური აგრესიულობის კავშირი ბავშვებში [9]. ჩვენი ელექტროფიზიოლოგიური ექსპერიმენტების შედეგები ადასტურებს აღნიშნულ კონცეფციას და მიუთითებს აგრესიისა და ანტიინციცეპციის ერთიან შეუღლებულ შესაძლებელ მაკონტროლებელ ცენტრზე [2].

ჩვენი აზრით, აგრესიის დროს ორგანიზმის შესაძლებელი დაზიანების შედეგად აღმოცენებულმა ჭარბმა ნოციცეპტურმა იმპულსაციამ შესაძლოა ხელი შეუშალოს აგრესიული ქცევის მიზნის მიღწევას. შესაბამისად, აგრესიული ქცევისა და ნოციცეპციის ერთი და იგივე ცენტრიდან კონტროლი სასარგებლო მექანიზმად მიგვაჩნია.

აღსანიშნავია, რომ კლინიკაში ხშირად აღინიშნება შიში და ტკივილი, ეს კი უშლის მკურნალობის სწორედ წარმართვას.

ზემოაღნიშნულიდან, აქტუალურად გვეჩვენება აგრესიისა და ტკივილის სინდრომის ურთიერთკავშირის დადგენა ექსპერიმენტში ემოციური ქცევის შესწავლის პირობებში.

მასალა და მეთოდები

ექსპერიმენტები ჩატარდა 230-250 გ მასის მამრ თეთრ ვირთაგვებზე ($n = 30$). ცდებში გამოყენებული იყო აგრეთვე 20-25 გ თეთრი თაგვები. ცხოველები იმყოფებოდნენ წყლისა და საკვების ჩვეულებრივ რაციონზე.

ვირთაგვების გადარჩევა აგრესიულ და არააგრესიულებად ხდებოდა კარლის [7] მიერ მოწოდებული მეთოდით: მამრ ვირთაგვას გალიაში ვუსვამდით თავს. თუ ვირთაგვა 10 წუთის განმავლობაში მოკლავდა თავს ხერხემლის კისრის არეში გადაღრნით და არ ჭამდა, იგი აგრესიულად, „მკვლელად“ მიიჩნეოდა. ამის შემდეგ ვახდენდით ცხოველების დაჯგუფებას: 9 (30%) აღმოჩნდა ბუნებით აგრესიული, ხოლო 21 (70%) – ბუნებით არააგრესიული.

ცხოველის ემოციური ქცევა და, შესაბამისად, მეხსიერება შეისწავლებოდა „პასიური განრიდების“ მეთოდით [5], რომელიც დამკვრებელი მღრნელების ეკოლოგიურ თვისებაზე, გაერიდონ ნათელ გარემოს.

საექსპერიმენტო გალია (კამერა) შედგება ორი განყოფილებისგან: ნათელი (დიდი) და ბნელი (პატარა), რომლებიც ერთმანეთთან დაკავშირებულია 5×5 სმ-ის ხერხელით. ნათელ განყოფილებაში მოთავსებული ვირთაგვა სწრაფად (5-8 სეკუნდში) ხერხელით შერბოდა ბნელ საკანში, სადაც 5 სეკუნდის განმავლობაში მეტალის იატაკიდან წყვეტილად ღებულობდა ელექტროგაღიზიანებას (60 V და მეტი). ამ გზით ფორმირდებოდა შიშის ემოციური რეაქცია. ვირთაგვა სწრაფად გამორბოდა ნათელ განყოფილებაში და შიშის ემოციური რეაქციის განვითარებისას უკან აღარ ბრუნდებოდა ბნელ საკანში. შიშის ემოციური რეაქციის შემონახვა (ანუ ფსიქონერვული მეხსიერება – ი. ბერიტაშვილით) მოწმდებოდა 20 წუთის, 2, 4 და 24 საათის შემდეგ და, საჭიროებისამებრ, მე-2, მე-4 და შემდგომ დღეებში. თუ ნათელ განყოფილებაში ჩასმული ვირთაგვა არ გადარბოდა ბნელში, ითვლებოდა, რომ შიშის ემოციური რეაქცია შემონახულია.

მასალა დამუშავებულია სტატისტიკურად.

შედეგები და მათი განხილვა

ცდების პირველ სერიაში განისაზღვრებოდა აგრესიული და არააგრესიული ვირთაგვების ელექტრული მტკივნეული გაღიზიანების ზღვრული. ამისთვის ფიქსირდებოდა დენის ის ძაბვა, რომელიც ბნელ საკანში ნათელიდან გადაადგილებულ ცხოველებს მიეყენებოდა მათი ბნელი საკანიდან ნათელში გამოსადგენებლად. ბუნებით არააგრესიული ცხოველები ნათელ განყოფილებაში მოთავსების 5-8 სეკუნდის შემდეგ გადარბოდნენ ბნელ საკანში, სადაც მეტალის იატაკიდან დებულობდნენ 60 V ელექტრომტკივნეულ გაღიზიანებას. ეს ძალა მტკივნეული აღმოჩნდა ბუნებით არააგრესიული ყველა ცხოველისთვის, რადგან ისინი მომენტალურად სცილდებოდნენ „მტკივნეულ“ გარემოს და გადარბოდნენ ნათელ განყოფილებაში. რაც შეეხება ბუნებით აგრესიულ ვირთაგვებს, 60 ვოლტის ელექტროგაღიზიანების საპასუხოდ მხოლოდ ორი ცხოველი (ცხრიდან) გადავიდა ნათელ განყოფილებაში, მაგრამ ძალიან ძალე, დაახლოებით 6-8 სეკუნდის შემდეგ კვლავ დაბრუნდნენ ბნელ საკანში.

80 ვოლტით ელექტროგაღიზიანებაზე ცხრავე ბუნებით აგრესიულ ვირთაგვამ გადაირბინა ნათელ განყოფილებაში და აღარ დაბრუნდა ბნელში.

ცდების ეს სერია პირდაპირ მიანიშნებს, რომ ბუნებით აგრესიული ვირთაგვების ტკივილის გამოსაწვევად დაახლოებით 33%-ით მეტი ძალაა საჭირო არააგრესიულ ცხოველებთან შედარებით, ე.ი. ბუნებით აგრესიული ცხოველების ნოციცეპტური სისტემა უფრო დაბალი მგრძობელობისაა, ვიდრე არააგრესიულების. ეს შეიძლება განპირობებული იყოს ბუნებით აგრესიულ ცხოველებში ენდორფინების მოჭარბებით (?).

შემდგომ შესწავლილ იქნა შიშის ემოციური რეაქციის შემონახვის ხანგრძლივობა ბუნებით აგრესიულ და არააგრესიულ ცხოველებში.

ბუნებით აგრესიულ ყველა ცხოველს შიშის ემოციური რეაქცია შემონახული ჰქონდათ 4 დღის განმავლობაში. შემდგომ დღეებში 4-დან 45 დღემდე და მეტი (45 ± 6.5), შიშის ემოციური რეაქცია შემონახული აღმოჩნდა 8 ცხოველს ცხრიდან (90%), ე.ი. ნათელ საკანში მოთავსებული აგრესიული ვირთაგვა არ შედიოდა ბნელ განყოფილებაში. ამავე დროს, აღინიშნებოდა ვებეტო-ემოციური ძვრები: ტაქიპნოე, აგზნებულობა, დეფეკაცია და ურინაცია. მე-60 დღისთვის ამ ჯგუფის ყველა ცხოველს გაუქრა შიშის გრძობა და ისინი სწრაფად გადაადგილდებოდნენ ნათელიდან ბნელ საკანში იმ დროს, როდესაც არააგრესიულ ვირთაგვებს შიშის ემოციური რეაქცია 30 დღეზე ნაკლებად (24 ± 5.2) ჰქონდათ შემონახული. მაშასადამე, ჩვენი ექსპერიმენტი დამტკიცებულია, რომ აგრესიულობა გარკვეულწილად დაკავშირებულია ანტინოციცეპციასთან, რაც განპირობებული უნდა იყოს საერთო ცენტრალური მარეგულირებელი სტრუქტურით, კერძოდ ცენტრალური რუსი ნივთიერებით, რომელიც ძირითადი ანტინოციცეპტური წარმონაქმნია და, ამავედროულად, აგრესიის რეაქციის მთავარ მარეგულირებელია [2].

აგრესიულ ვირთაგვებს შიშის ემოციური რეაქცია, შესაბამისად ფსიქონერვული მეხსიერება, შემონახული აქვთ სარწმუნოდ უფრო ხანგრძლივად, ვიდრე არააგრესიულებს. ამას გარკვეული ნეიროქიმიური საფუძველი

გაანხია. აგრესიულობის ზრდას უკავშირებენ თავის ტვინში სეროტონინის რაოდენობის შემცირებას [8]. სხვა გამოკვლევით ნანახია მუხსიერების (დასწავლის) გაუმჯობესება სეროტონინის რაოდენობის შემცირებისას [1].

ლიტერატურა

1. *ალექსიძე ნ.* ნეიროქიმიის საფუძვლები. თსუ-ს გამომცემლობა, თბ., 1968, გვ. 202-217.
2. *ბეჭიაა ვ., ბერაძე ვ., ბეჭიაა თ., მაჭავარიანი ლ.* საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. A, 2008, 34, 3-4, 123-129.
3. *De Felipe C., Herrero I.E. et al.* Nature, 1998, 26, 392 (6674), 394-397.
4. *Emad Y., Yassaki E. et al.* Clin. Pneumatol., 2006, 13, 4, 251-261.
5. *Essman W.B., Alpero H.R.* I. Physiol., 1964, 4, 731-740.
6. *Grimes I.M., Melloni R.H.* Ir. Pharmacol., Biochem. Behav., 2002, 73,3, 713-725.
7. *Karli P.* Behavior, 1956, 10, 81-92.
8. *Nikolaishvili M., Iordanishvili G., Nadareishvili K.* Radiation Studies, 1998, 8, 32-40.
9. *Seguin I., Pihl R. et al.* An. NY Acad. Sci., 1996, 20, 794, 408-410.

АГРЕССИЯ, БОЛЬ И ЭМОЦИЯ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА КРЫСАХ)

*К. Хуцишвили, З. Сакварелидзе, М. Пруидзе, Т. Бекая, Л. Мачавариანი,
А. Сурмава, Г. Бекая*

Тбилисская медицинская Академия им. П. Шотадзе; Тбилисский государственный медицинский университет; Институт физиологии им. И. Бериташвили

РЕЗЮМЕ

На белых крысах, подразделенных по методу Карли [7] на агрессивных и неагрессивных, в условиях хронического эксперимента проведены тесты на условные реакции пассивного избегания. Подтверждено, что порог вызова боли у по природе агрессивных крыс достоверно выше (на 33%), чем у по природе неагрессивных.

Выяснено, что у по природе агрессивных крыс эмоциональная реакция страха сохраняется значительно дольше ($45 \pm 6,5$ дней), по сравнению с неагрессивными ($24,5 \pm 2$ дня).

При проявлении агрессии, по данным литературы в головном мозге отмечается уменьшение серотонина. Известно и то, при снижении серотонина в головном мозгу улучшается память (обучение).

**AGGRESSION, PAIN AND EMOTION
(EXPERIMENTAL STUDY ON RATS)**

*K. Khutsishvili, Z. Sakvarelidze, M. Pruidze, T. Bekaia, L. Machavariani,
A. Surmava, G. Bekaia*

P. Shotadze Tbilisi Medical Academy; Tbilisi State Medical University; I. Beritashvili Institute of Physiology

SUMMARY

On the white naturally aggressive and nonaggressive rats, differentiated in accordance with the method of Karli, in condition of chronic experiments, tests on passive escape conditional reactions were performed. It was confirmed that the pain threshold in naturally aggressive rats is significant higher (on 33%) in comparison with naturally nonaggressive rats.

It was also established that emotional reaction of fear in naturally aggressive animals persists considerably longer (45 ± 6.5 days) than in nonaggressive ones (24.5 ± 2 days).

In according to published in literature data at appearance of aggression decrease of serotonin in the brain is observed. It is known as well, that decrease of serotonin level leads to improvement of memory (learning).

INFLUENCE OF THE McCOLLOUGH EFFECT ON “THRESHOLDS” OF CONSTANT PERCEPTION OF THE PIGMENT COLORS

D. Janelidze, M. Malania, A. Kezeli

I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia

Accepted 21.10.2009

The McCollough effect (MCE) was shown to cause alteration of spectral [5] and pigment [14] color perception ability, what must be due to functional state shifts of color perception system. It was assumed, that elaboration of MCE and these alterations must be realized by color constancy mechanisms [5, 6, 14, 17]. The aim of our investigation was to ascertain if elaboration of MCE has any influence on pigment color constant perception thresholds. Experiments were performed on subjects with normal color vision (total 24 individuals of the both sex, aged 20-60). Red and green paper color samples were presented to the subjects in the dark room. Illumination of the samples at the beginning was white, but then its chromaticity elevated stepwise along the red, green or blue axis of color space. Elevation of chromaticity occurred in such a way that illumination total intensity remained unchanged. During experiment subjects were to determine the level of chromaticity of illumination at which red or green color samples changed their color category, what in fact was threshold of constant perception of the given color, when the illumination chromaticity was increased in the given direction. After determining the thresholds, MCE was elaborated and then thresholds were determined anew. After elaboration of MCE reliable alteration of color constant perception “thresholds” took place, however it was impossible to establish any regularity in character of alterations. The results show that elaboration of MCE causes alterations of functional state of color constancy mechanisms, speaking in favor of the assumption that MCE is realized by these mechanisms.

Key words: McCollough effect, color constancy, true color, constant color, non-constant color

Over 35 years have passed since description of the McCollough effect (MCE) [15], however no definite view on its emergence mechanisms exists so far. Among the various hypotheses endeavoring explanation of this effect the one implies that occurrence of the

* The word *threshold* in the paper is given with or without parentheses. Without parentheses it represents threshold in its ordinary meaning, whereas with parentheses – threshold in that different meaning, according to which we measure it. Description characteristics of the latter see in the Material and Methods

MCE must be due to the involvement of the compensatory-correcting, specifically the color constancy mechanisms [5, 6, 11, 14, 17]. The majority of the color constancy investigators consider that in the case of constant perception of colors the visual system makes a correction regarding an illumination, although the mechanisms of such correction are still unknown [10, 16, 22, 23].

The physical parameter which determines color of the given region sometimes is spectral-energetic distribution (SED) of light coming from this area to the eye and sometimes is dominantly reflectance of a given area and also to a less extent, of illumination. Particularly in the latter, reflectance determines color category, for example, red and illumination determine precisely what kind of red would this red color be. Reflectance determines color category only in the case of constant perception of non-luminous surface colors (pigment colors), when there does not exist correlation between the SED of light coming to the eye from the given area and color [3, 4]. In this respect the data by Zeki [22, 23] are of particular interest. The author has described the neurons, responses of which correlate with spectral content of light coming from one or another region of visual scene, and the neurons responses of which correlate with the subjective perception of color of these regions. The latter neurons respond to a color when there is a correlation between the radiation from given region and the color and also in those cases when no such correlation does exist – and the color of given region is mainly determined by reflectance of this region. The neurons responding to color are located in the V4 area of visual cortex only, while the neurons sensitive to the spectral content of light coming from the given region are encountered in V1, V2 and V4 areas. Therefore, in the hierarchical chain of the visual cortex the V4 represents an area, in which, probably, the first sensation of color does develop. In this context it is interesting to note that MCE is elaborated on the wavelength of light coming to the visual system from inducing (adaptation) patterns [17], while simple color aftereffect (perception of a green circle after looking at the red circle) is elaborated to the color of colored pattern, but not to the spectral content (spectral-energetic distribution) of light coming to the visual system from colored adaptation stimulus [21].

The relative activity of different cortical areas, on the background of the MCE and during perception of colored gratings, has been studied with the fMRI method [8]. During perception of real colors of the colored gratings, resembling the illusory colors, an increased activity was found in fusiform gyrus, insula and in the primary visual cortical region V1. Perception of illusory colors during MCE resulted in an increased activity in fusiform gyrus, insula and ventrolateral prefrontal cortical regions. These data indicate that illusory and real color perception mechanisms are distinct. Specifically, an increased activity in the V1 visual cortex is not an essential prerequisite for perception of illusory colors. On the other hand, the results of these studies indicate that the fusiform gyrus (the human visual cortex V4 area), unlike the V1, represents a region, which takes part in the process of perception of both real and illusory colors (just this regularity was evident at least in a case of illusory colors emerging during the MCE). If we consider that, according to the studies [22, 23], V4 represents one of the main regions which participates in color constant perception process, where first time through the hierarchical structures of visual system neurons were encountered responses of which correlate with subjective sensation of color, then participation of the fusiform gyrus (human V4 area) in

perception of the MCE-determined illusory colors could be viewed as still another proof of participation of the color constancy mechanisms in the process of elaboration of MCE.

With the aim to further experimentally study of this hypothesis we decided to carry out the experiments, which could allow finding the data confirming the activation of the color constancy mechanisms during MCE elaboration. Specifically, we were interested whether the MCE elaboration would result in alteration of the thresholds of pigment color constant perception in the conditions of changes of illumination chromaticity.

MATERIAL AND METHODS

Total of 24 individuals of either sex, aged 20-60, with normal color vision according to Ishihara plates [13] were investigated in the experiments.

The evaluation of functional state of color constancy mechanisms, particularly measuring thresholds of color constant perception during elevation of illumination chromaticity was made by the method elaborated earlier [2]. The subject was sitting in the dark room, at the table covered with black velvet, on which the two color samples – green and red papers were placed. Over the table the white concave hemisphere screen was placed, the diffuse reflected light from which illuminated the experimental area. The subject could see neither screen nor the light source (projector equipped with a100 W halogen bulb). In front of the projector different color filters (red KC-11, green 3C-3, or blue C3C-9 from the collection of colour optical glasses of Governmental Standard Committee of Soviet Union, Moscow 1972) were placed. The light thus coming from the filter and reflected from the screen evenly illuminated the surface of the table. Introduction of a filter into the beam induced partial or complete substitution of white illumination with a color illumination. Intensity of the light was controlled with the Luxmeter and was chosen in such a way that, during changes of color share in the illumination, the sum luminance did not change. At the beginning of the experiment the pigment colors were presented to the individuals under study at white illumination and then the illumination was colored stepwise in red, green, or blue, i.e. increase of the illumination chromaticity along red, green, or blue axis was made. At a certain point of illumination chromaticity elevation the color category of the sample no more corresponds to red or green. The value of the illumination chromaticity, at which the color category of the sample is not perceived as is the case at white illumination, could be considered as the threshold for constant perception of a given pigment color, in conditions of illumination shift in a given direction. For example, during stepwise reddening of the illumination the green sample at first retains its initial color category, but at a certain point of chromatic component's rise it is perceived not as green but as achromatic – gray. The similar rule was observed during stepwise greening or bluing of the illumination, in a case of red sample. Prior to its color category shift towards achromatic grey, the transitory colors – brownish-grey, at the stepwise greening of the illumination, and lilac(bluish)-gray, at the stepwise bluing of the illumination, are observed. Thus, in our experiments in some cases a chromatic color changed directly into achromatic, while occasionally there occurred formation of transitory binary colors. Transition of monochromatic color to the transitory binary took place gradually, i.e. it was difficult to determine subjectively the moment when red and green colors altered to a transitory one and, this resulted in diversity of

data. In contrast, the moment of changing monochromatic, as well as transitory binary colors to achromatic, i.e. the moment when green and red samples were perceived as achromatic gray was well expressed and, there was less discrepancy in data. Therefore, in such cases we have used just this criterion, i.e. determination was made of that level of illumination chromaticity at which a chromatic color changed to achromatic. Although this level of chromaticity in the presence of transitory colors does not represent an absolute threshold for constant perception of the given pigment color, because of this it is given in parenthesis, its value should be mainly determined just by the constant perception threshold for the given color. In any case, a minimal level of illumination chromaticity at which chromatic color of the given pigment color sample changed to achromatic represents the determinant parameter for the functional state of color constancy mechanisms. Thus, once the thresholds are defined, one may determine an individual's constant perception ability ranges for color samples under conditions of illumination alteration in different directions what reflects individual's constant perception possibility and functional state of color constancy mechanisms.

For the purpose of evaluation of color constant perception rate there have been conventionally used the so-called Brunswick ratio, its modified version or the so-called constancy index [7, 18, 10, 9, 20], according to which if the coefficient value equals 1.0, then there is an absolute (full) constancy, while if it equals zero, then no constant perception takes place. On an average, at constant perception the index equals 0.84 [9]. This coefficient is defined by the method when visual stimulus in non-void viewing condition is illuminated by the light whose boundaries coincide with the stimulus edges. The experimental subject can alter with the aid of a special handle the spectral content of the light in such a way that its sum intensity thereat remains unchanged. The subject is asked to set up the illumination spectral content in such a way that the illuminated stimulus would be perceived as achromatic. Experimental subjects are required to accomplish such achromatizing setting of one and the same color sample under two diverse illuminations, in particular, under standard and test illumination. By this method they indirectly measure ratio of shifts of the sample color in color space in the case of standard and test illumination, with and without constancy phenomena and this ratio represents constancy index.

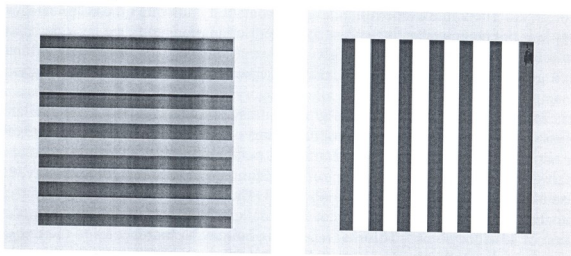


Fig. 1. The adaptation stimuli

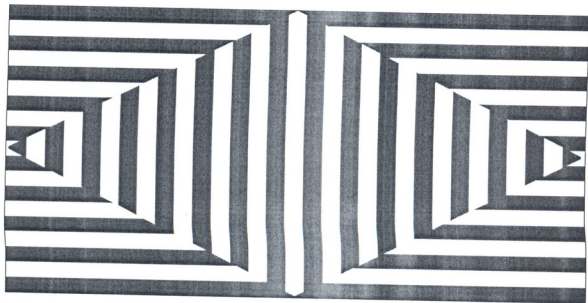


Fig.2. The test-stimulus

For quantitative evaluation of constancy degree we use a diverse, relatively simple and, in our opinion, closer to natural conditions method, described above. Under conditions of alteration of illumination chromaticity in a given direction, this method allows determination of that threshold level of chromaticity at which there is default of color constancy mechanisms as a result of which constant perception of the given sample color does not occur.

So the individuals under study were requested to report the moment when during stepwise reddening, greening, or bluing of the illumination, the colored samples became gray and this level of chromaticity of illumination is considered as “thresholds” of color constant perception. After determining the color constancy “thresholds” for red and green pigment color samples, in conditions of stepwise increase of chromaticity, the individuals were subjected to the MCE and then the color constancy “thresholds” were measured anew.

Acquisition of the MCE was carried out with the aid of a computer. The subjects were presented alternatively with vertical black-red and horizontal black-green adaptation gratings (Fig. 1) on the PC monitor (exposition time – 4 s). Inter-exposition dark time was 2 s. Following 25 presentations of each orientation grating the individuals under study were presented with the test stimulus, which represented combined black-and-white grid made of vertical and horizontal stripes (Fig. 2) to determine whether elaboration of MCE took place.

RESULTS

In 18 individuals out of 24 (75%), following the MCE acquisition, statistically significant alterations of the constant perception “thresholds” for pigment colors did occur (see Table 1). The table shows that majority cases of alterations were noted along the one axis only, i.e. when illumination changes along the red, green or blue axes of color space. Relatively infrequent alterations were found along the two axes and in one case only – along all three axes. In addition, these alterations could be represented in both increase and decrease of the threshold. In table 1 those cases are presented, when the

statistically significant alterations did occur. The (+) shows increase of the threshold, and (-) – its decrease. The table shows that determination of any regularity in the threshold's shift characteristics, at least at the current stage of investigation, is impossible. It should be noted that the thresholds remained altered until the subject maintained the MCE. Following the effect passage, the thresholds returned to initial values.

Table 1

Alterations of color constant perception “thresholds”, induced by the MCE acquisition, during reddening (ΔR), greening (ΔG), and bluing (ΔB) of the illumination

S	ΔI		
	ΔR	ΔG	ΔB
D.J.	-	-	0
M.M.	0	+	0
I.L.	0	+	0
M.R.	0	-	0
A.K.	0	0	+
M.K.	0	0	-
N.L.	0	0	-
T.K.	+	-	0
K.A.	+	0	0
M.S.	0	-	0
B.S.	-	0	-
A.B.	+	+	0
D.D.	-	+	+
A.Q.	0	-	-
D.T.	-	-	0
T.A.	+	0	0
R.A.	0	-	0
L.P.	0	+	0

S – Subject, ΔI – shift of illumination (details see in the Results)

DISCUSSION

The color of the pigment color, i.e. color of non-luminous surface at white illumination usually is named as true color of this surface. The phenomenon of the color constancy implies that in a case of natural viewing conditions during weak and moderate chromatic illumination the pigment colors change their color though they retain their true color category. The pigment colors in that range of illumination chromaticity intensities (weak

and moderate) in which they change their color but retain their true color category properties, due to the color constancy mechanisms may be considered as constant colors. Along with increased chromaticity of illumination some of the pigment colors change their true color category sooner and others – later, and attain a color, which may be designated as non-constant color [3, 4]. In a case of non-constant, as well as in a case of true colors, there is a correlation between the radiation coming from the pigment color sample surface and its color or, in other words, the color determining physical parameter is a SED of light coming from the given region to the eye. In a case of constant color, when the illumination is chromatic, there does not exist any correlation between the radiation coming from the surface and the color of this surface. In this case, the physical parameter which determines surface color is dominantly the reflectance of this surface and in less extent, illumination character. Particularly reflectance of the surface determined color category of color and illumination determined what color will be concretely this color category.

So when illumination is changed, in particular after transition from white illumination to chromatic when chromaticity of illumination is elevated stepwise the pigment color sample changes color but retains its true color category, (category perceived at white illumination) until certain stage of illumination chromaticity elevation, due to color constancy mechanisms and these colors, as stated above, may be considered as constant colors. Then, when constancy mechanisms become unable to make compensatory-correcting shifts of appropriate intensity color sample true color category changes and constant color transits into non-constant color. The moment of transition of constant color into the non-constant color or, in other words, when true color category (which is the same in a case of true and constant colors) is changed while the other represents a threshold of pigment color constant perception, in conditions of alterations in illumination chromaticity, its intensity, or both of these parameters, in the given direction. Just this situation took place in our experiments in which the illumination alteration was displayed in its chromaticity elevation. At first the subject perceived the true colors of samples (at white illumination), which, in case of increased chromaticity, were changed with constant colors (at weak or moderate chromatic illumination), and then transited into non-constant colors (at strong chromatic illumination) which have different color categories than true and constant colors. The level of chromaticity at which true color category is changed by another (or constant color transits in non-constant color) is considered as threshold for constant perception of color in case of changing illumination in a given direction.

The data obtained in our experiments show that in the majority of individuals investigated (75%), following acquisition of the MCE, statistically reliable alteration of the “thresholds” of pigment color constant perception occurs.

So, in accordance with our early investigations, which show that MCE elaboration causes the shifts of spectral [5] and pigment [14] color discrimination thresholds, as in normal, so in naturally [12] and artificially [1] color anomaly human subjects, present investigation once more indicates that MCE generates significant shifts in functional state of color visual subsystem. These shifts according to our view are mainly realized by compensatory-correcting mechanisms, in particular, by color constancy mechanisms and data presented in this paper about alterations of the pigment color constant perception thresholds, due to elaboration of MCE also speak in favor of this theory.

REFERENCES

1. ინწკირველი ი., კეზელი ა., მაღანია მ., როინიშვილი მ., ჯანელიძე დ. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2002, 28, 65-71.
2. ჯანელიძე დ., კეზელი ა., მაღანია მ., როინიშვილი მ., ტარახაშვილი მ. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., 2004, 30, 143-150.
3. ჯანელიძე დ. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., A, 2005, 31, 777-785.
4. ჯანელიძე დ. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ., A, 2005, 31, 965-973.
5. *Kezeli A.P., Džanelidze D.O., Lebanidze T.D., Ciskarišvili N.M.* Известия АН ГССР, серия биологическая, 1991, 17, 221-226.
6. *Kezeli A. P., Džanelidze D. O., Lebanidze T. D., Kezeli T. A.* Сенсорные системы, 2001, 15, 36-43.
7. *Arend L., Reeves A.* Journal of the Optical Society of America, 1986, A3, 1743-1751.
8. *Barnes J., Howard R.J., Senior C., Brammer M., Bullmore E.T., Simmons A., David A.S.* Neuro Report, 1999, 10, 195-199.
9. *Brainard D.H.* Journal of the Optical Society of America, 1998, A15, 307-325.
10. *Bramwell D.I., Hurlbert A.C.* Perception, 1996, 25, 229-241.
11. *Dodwell P.C., Humphrey K.G.* Psychological Review, 1990, 97, 78-89.
12. *Intskirveli I., Kezeli A., Kezeli T., Lebanidze T., Janelidze D.* Bull. Georgian Acad. Sci., 2000, 162, 141-143.
13. Ishihara Tests for Colour-Blindness. 24 Plates Edition. Kanehara and Co., Ltd, Tokyo-Japan, 1991.
14. *Janelidze D., Intskirveli I., Roinishvili M., Malania M., Sharikadze M.* Georgian Journal of Neuroscience, 2001, 1, 35-40.
15. *McCollough C.* Science, 1965, 149, 1115-1116.
16. *Pokorny J., Shevell S.K., Smith V.C.* Colour appearance and colour constancy. In: Vision and Visual Dysfunction, 1991, v.6, Ch.4, 43-61, General ed. J. Gronly-Dillon, MacMillan Press.
17. *Thompson P., Latchford G.* Nature, 1986, 320, 525-526.
18. *Troost J.M., Weert C.M.* Perception and Psychophysics, 1991, 50, 591-602.
19. *Worthey J.A.* Journal of the Optical Society of America, 1985, A2, 1014-1026.
20. *Yang J.N., Shevell S.K.* Vision Research, 2002, 42, 1979-1989.
21. *Zeki S.M.* Neuroscience, 1983, 9, 741-765.
22. *Zeki S.M.* Discussions in Neuroscience, 1990, 6, 2.
23. *Zeki S.M.* A Vision of the Brain. Blackwell Scientific Publications, 1993.

მაკ-კოლაფის ეფექტის გავლენა პიგმენტური ფერების კონსტანტური აღქმის “ზღურბლებზე”

დ. ჯანელიძე, მ. მაღანია, ა. კეზელი

ი. ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რეზიუმე

ნაჩვენებია, რომ მაკ-კოლაფის ეფექტი (მკმ) იწვევს სპექტრული [5] და პიგმენტური [14] ფერების აღქმის უნარის ცვლილებებს, რაც განპირობებული უნდა იყოს ფერების აღქმის სისტემის ფუნქციური ცვლილებებით. გამოთქმულ

იქნა მოსახზრება, რომ მამ-ს გამომუშავება და ეს ცვლილებები განპირობებულია ფერების კონსტანტური აღქმის მექანიზმების აქტიურობით [5, 6, 14, 17]. ჩვენი კვლევის მიზანს შეადგენდა შეგვესწავლა, ახდენს თუ არა მამ გავლენას პიგმენტური ფერების კონსტანტური აღქმის ზღურბლებზე. გამოკვლევაში მონაწილეობდნენ ნორმალური ფერადი მხედველობის მქონე ცდის პირები (20-დან 60 წლამდე ასაკის ორივე სქესის 24 ინდივიდი), რომელთაც ჩაბნელებულ ოთახში წარედგინებოდათ ქაღალდის წითელი და მწვანე ფერის ნიმუშები. ნიმუშების განათება თავდაპირველად იყო თეთრი, ხოლო შემდეგ ადგილი ჰქონდა მისი ქრომატულობის თანდათანობით ზრდას ფერითი სივრცის წითელი, მწვანე ან ლურჯი დერძის გასწვრივ. განათების ქრომატულობის ზრდა ხდებოდა ისე, რომ ამ დროს მისი ჯამური ინტენსივობა არ იცვლებოდა. ექსპერიმენტის მსვლელობისას ცდის პირებს უნდა დაეფიქსირებიათ განათების ქრომატულობის ის დონე, რომლის დროსაც წითელი და მწვანე ფერის ნიმუშები იცვლიდა მათ ფერით კატეგორიას, რაც ფაქტურად წარმოადგენდა მოცემული ფერის კონსტანტური აღქმის ზღურბლს, განათების ქრომატულობის მოცემული მიმართულებით ზრდისას. ზღურბლების განსაზღვრის შემდეგ ცდის პირებს ვუპუშავებდით მამ-ს და ხელახლა ვზომავდით ზღურბლებს. დადგენილ იქნა, რომ მამ-ს გამომუშავების შემდეგ ადგილი აქვს ფერების კონსტანტური აღქმის ზღურბლების სარწმუნო ცვლილებებს, თუმცა რაიმე კანონზომიერების დადგენა ამ ცვლილებების ხასიათში ვერ მოხერხდა. მიღებული შედეგები გვიჩვენებს, რომ მამ-ს გამომუშავება იწვევს ფერის კონსტანტური აღქმის მექანიზმების ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილებას, რაც მეტკვებებს იმ ჰიპოთეზის სასარგებლოდ, რომლის თანახმად მამ-ს გამომუშავება სწორედ ამ მექანიზმებით უნდა ხორციელდებოდეს.

ВЛИЯНИЕ ЭФФЕКТА МАК-КОЛЛАФ НА “Пороги” КОНСТАНТНОГО ВОСПРИЯТИЯ ПИГМЕНТНЫХ ЦВЕТОВ

Д. Джanelidze, М. Malania, А. Kezeli

Институт физиологии им. И.С. Бериташвили, Тбилиси

РЕЗЮМЕ

Показано, что эффект Мак-Коллаф (ЭМК) вызывает изменения способности восприятия спектральных [5] и пигментных [14] цветов, что должно быть обусловлено изменением функционального состояния системы цветовосприятия. Было высказано предположение, что выработка ЭМК осуществляется с помощью механизмов константности цветовосприятия [5, 6, 14, 17]. Целью нашего исследования являлось установить, влияет ли выработка ЭМК на пороги константного восприятия пигментных цветов. Опыты проводились на испытуемых с нормальным цветовым зрением (на 24 индивидах обоего пола, в возрасте от 20-ти до 60 лет), которым в затемнённой комнате предъявлялись бумажные образцы красного и зелёного цвета. Образцы вначале освещались белым светом, а затем образло место постепенное увеличение хроматичности освещения вдоль красной, зелёной или синей осей цветового пространства. Увеличение хроматичности освещения происходило таким образом, что при этом его суммарная интенсивность не менялась. В ходе эксперимента испытуемые должны были определить тот уровень хроматичности освещения, при котором

красные или зелёные образцы меняли свою цветовую категорию, что фактически являлось порогом константного восприятия данного цвета при увеличении хроматичности освещения в данном направлении. После определения порогов, испытуемым вырабатывали ЭМК и затем заново измеряли пороги. Было установлено, что после выработки ЭМК имели место достоверные изменения порогов константного восприятия цветов, хотя не удалось выявить какой-либо закономерности в характере этих изменений. Полученные данные показывают, что выработка ЭМК вызывает изменения функционального состояния механизмов константного восприятия цвета, что говорит в пользу гипотезы, согласно которой реализация ЭМК происходит посредством именно этих механизмов.

თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის დინამიკური მახასიათებლების შედარება მაკე და არამაკე ვირთაგვებში

*მ. ჯანელიძე, ე. სუხიშვილი, ე. ბიბილური, ნ. საყვარელიძე,
ნ. მითავარი*

პ. შოთაძის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემია; ი. ლერიტაშვილის
ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი

მიღებულია 05.12.2009

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მაკე ვირთაგვებში თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის დინამიკური მახასიათებლების შესწავლა, რაც აუტორეგულაციის სისტემის ცალკეული მექანიზმების თავისებურების გარკვევის საშუალებას მოგვცემდა.

ცდები ჩატარდა გესტაციის მოგვიანო სტადიაში მყოფ და არამაკე საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებზე. გამოყენებული იყო აზოტის ოქსიდის სინთაზას არასელექციური ინჰიბიტორი ნიტრო-L-არგინინი მეთილ ესტერის ორგანიზმში შეყვანით.

თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის დინამიკური მახასიათებლების შესწავლა ხდებოდა მწვავე ცდების პირობებში. სისხლის ადგილობრივი ნაკადის რეგისტრაციისთვის ვიყენებდით წყალბადის ელექტროქიმიურ გენერაციის მეთოდს, რომელიც დროში უწყვეტად იძლევა სისხლის ნაკადის თვისობრივი ცვლილების რეგისტრაციის საშუალებას.

მიღებული მახასიათებლების ანალიზი და აუტორეგულაციის ცალკეული მექანიზმების ფუნქციონის ეფექტურობის შეფასება გვაძლევს საშუალებას დავასკვნათ, რომ მაკე ცხოველების ორგანიზმში, აზოტის ოქსიდის ჭარბი გენერაციის გამო სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის მექანიზმის მოქმედების ეფექტურობა დაქვეითებულია, მაგრამ მისი სრული მოშლა არ ხდება.

საკვანძო სიტყვები: მაკე ვირთაგვები, თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაცია, აზოტის ოქსიდი

ჰიპერტენზული ენცეფალოპათიისას სისხლძარღვშიდა წნევის მკვეთრი და ჭარბი გაზრდა იწვევს სისხლძარღვთა ძალისმიერ დილატაციას და ცერებროვასკულური წინააღობის შესაბამის ამეცირებას. ამას, ბუნებრივად, მოსდევს თავის ტვინის მიკროცირკულაციის სისტემაში სისხლის წნევის

მატება, რის შედეგად შესაძლოა განვითარდეს ვაზოგენური შემუშება (5). ვინაიდან მშობიარენი, რომელთაც უვითარდებათ ეკლამპსია, ფეხმძიმობამდე უმეტესწილად ნორმოტენზულები იყვნენ, ციპოლამ და თანამშრომლებმა [4] გამოთქვეს მოსაზრება, რომ ფეხმძიმობის პერიოდი განაპირობებს ან ხელს უწყობს ცვრებრული არტერიების ძალისმიერი დილატაციის მდგომარეობის აღმოცენებას, რასაც წნევის მომატებისას მიყვავართ ეკლამპსიის სიმპტომატიკამდე. ჩვენ მიერ აღრე გამოქვეყნებულ ექსპერიმენტულ კვლევაში ნაჩვენები იყო, რომ ვირთაგვებში გესტაციის მოგვიანო სტადიაში (მესამე ტრიმესტრი) ზაკონტროლო, არამაკე ცხოველებთან შედარებით ხდება თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის მრუდის წანაცვლება დაბალი წნეების მიმართულებით [11]. დადგინდა აგრეთვე, რომ აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბიცია იწვევს უკუფექტს – აუტორეგულაციის მრუდის გადანაცვლებას მაღალი წნეებისკენ და, ამასთან ერთად, მაკე და საკონტროლო ვირთაგვების თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის მრუდის მახასიათებლების სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობის მოსპობას. გამომდინარე ზემოთქმულიდან, ჩვენ მიზანშეწონილად ჩავთვალეთ მაკე ვირთაგვებში თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის დინამიკური მახასიათებლების შესწავლა, რაც აუტორეგულაციის რისტემის ცალკეული მექანიზმების თავისებურების გარკვევის საშუალებას მოგვცემდა.

მასალა და მეთოდები

ცდები ჩატარდა გესტაციის მოგვიანო სტადიაში (19-21-ე დღე) მყოფ 12 ცხოველზე და არამაკე (2 ექვცხოველიანი საკონტროლო ჯგუფი). გამოყენებული ცხოველების მასა შეადგენდა 270-330 გრამს.

აზოტის ოქსიდის სინთაზას არასელექციური ინჰიბიტორი (L-NAME – ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერი) ცხოველებში (6 მაკე და 6 არამაკე, საკონტროლო ვირთაგვა) შეგვყავდა ცნობილი სქემით [7, 10]: 7 დღის განმავლობაში ინჰიბიტორი ემატებოდა სასმელ წყალს (0,5 გ/ლ – არამაკე ცხოველებისთვის და 0,7 გ/ლ მაკე ცხოველებისთვის გესტაციის ბოლო ტრიმესტრში).

თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის დინამიკური მახასიათებლების შესწავლა ხდებოდა მწვავე ცდების პირობებში (მაკე ცხოველებში გესტაციის 19-21-ე დღეს). ცდების დაწყებამდე, 400 მგ/კგ ქლორალჰიდრატის ნარკოზის ქვეშ მარჯვენა თემოს არტერიიდან მუცლის აორტაში შეგვყავდა გასაბერბოლიანი კათეტერი, რომლის ბოლო ჰერმეტიკულად იყო დაფარული თხელი რეზინით. კათეტერი შეესებოდა იყო ფიზიოლოგიური ხსნარით, ხოლო მეორე, თავისუფალი ბოლო მიერთებული იყო ასევე ფიზიოლოგიური ხსნარით შევსებულ შპრიცზე. კათეტერში ხსნარის დოზირებული შეყვანით იბერება თხელი რეზინი და სხვადასხვა ხარისხით (დამოკიდებული შეყვანილი სითხის მოცულობაზე) ვიწროვდება მუცლის აორტის სანათური, რაც იწვევს სისტემური არტერიული წნევის შესაბამის მკვეთრ მატებას. ანალოგიური კათეტერი შეგვყავდა მარჯვენა

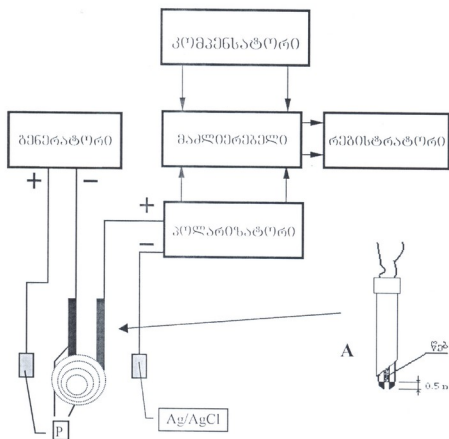
ბარძაყის ვენიდან ღრუ ვენაში, რომლის ოკლუზია იწვევდა სისტემური არტერიული წნევის დაქვეითებას.

სისტემური არტერიული წნევის რეგისტრაციისთვის ჰეპარინიზებული კათეტერი შეგვკავდა მარჯვენა ღავიწქვეშა არტერიაში, ისე, რომ არ ჩაეკეტა მარჯვენა საძილე არტერია. კათეტერის მეორე ბოლო უერთდებოდა წნევის გამზომი ელექტრომანომეტრის გადამწოდს.

თავის ტვინის ქერქში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის რეგისტრაციისთვის ვიყენებდით წყალბადის ელექტროქიმიური გენერაციის მეთოდს [9], რომელიც ფაქტიურად წყალბადის კლირენსის მეთოდის [2] მოდიფიკაციას წარმოადგენს. ამ მეთოდის გამოყენებისას წყალბადის გენერაცია ქსოვილში ხდება ლოკალურად. ფარადეის კანონის თანახმად, გენერირებული წყალბადის რაოდენობა გენერაციის წრედში გამავალი დენის სიდიდისა და ხანგრძლივობის პროპორციულია [1]. ცნობილია, რომ ელექტროლიტის ხსნარში წყალბადის იონები აღდგება მოლეკულურ წყალბადამდე პლატინის ელექტროდზე, თუ მას მოვდებთ უარყოფით პოტენციალს. აქედან გამომდინარე, თუ ტვინში მოთავსებულ ორ ელექტროდს შორის გავატარებთ ელექტრულ დენს, მაშინ პლატინის ელექტროდის გარშემო წარმოიქმნება ატომური წყალბადი, რომელიც სწრაფად გადადის მოლეკულურში. თუ ექსპერიმენტის დროს არ შევცვლით დენის ძალას, წარმოქმნილი წყალბადის რაოდენობა ელექტროდის მომიჯნავე ქსოვილში დამოკიდებული იქნება წყალბადის დიფუზიაზე გარემომცველ არეში და სისხლის ნაკადის ინტენსივობაზე, რომელიც უზრუნველყოფს წყალბადის მოლეკულების აქტიურ გამორეცხვას. ვინაიდან პირველი ფაქტორი (დიფუზია) არის მუდმივმოქმედი და მისი პარამეტრები ექსპერიმენტის დროს არ იცვლება, შეიძლება დავუშვათ, რომ წყალბადის მოლეკულების რაოდენობის ცვალებადობა გენერაციის ზონაში ფაქტიურად დამოკიდებულია მხოლოდ სისხლის ნაკადის ინტენსივობაზე. ამრიგად, გენერაციის ზონაში არსებული პლატინის მეორე ელექტროდის საშუალებით შეიძლება გაიზომოს წყალბადის პარციალური წნევის ცვლილება, რაც ფაქტიურად ტვინში სისხლის ნაკადის ცვლილების დინამიკის რეგისტრაციაა. ორივე პროცესი (გენერაცია და გაზომვა) ხორციელდება ორ, ერთმანეთთან ახლოს მყოფ წერტილებში პლატინის ელექტროდების საშუალებით.

აღნიშნული მეთოდი ქსოვილში სისხლის ნაკადის თვისობრივი ცვლილებების გაზომვისთვის გამოიყენება. სხვა მეთოდებისგან განსხვავებით, მას ახასიათებს მცირე ინერციულობა, გაზომვის სტაბილურობა და, რაც მთავარია, უწყვეტობა. ჩამოთვლილი თვისებები აუცილებელია, თუ ექსპერიმენტი მოითხოვს ადგილობრივი სისხლის ნაკადის რეგულაციის დინამიკური მახასიათებლების მიღებას, ანუ იმ მახასიათებლებისა, რომლებიც აღწერს რეგულაციის პროცესს გაღიზიანების მიყენებიდან მარეგულირებელი პარამეტრების ახალ სტაბილურ მნიშვნელობაზე გასვლამდე.

წყალბადის ლოკალური გენერაციისა და მისი ძაბვის გაზომვის პრინციპული სქემა წარმოდგენილია სურათზე 1. წრედის ჩართვა იწვევს მუდმივი დენის (0,3-დან 1,0 მკა-მდე) გავლას და, შესაბამისად, წყალბადის გენერაციას თავის ტვინის ქსოვილში.



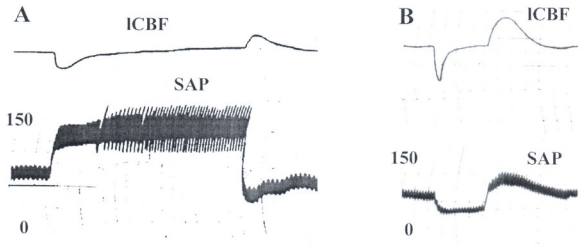
სურ. 1. წყალბადის ელექტროქიმიური გენერაციის მეთოდით ადგილობრივი სისხლის ნაკადის რეგისტრაციის სტრუქტურული სქემა. A - მიკროელექტროდის კონსტრუქცია: 60 მიკრონის დიამეტრის ორი ტუფლონირებული მავთული, რომელთა აქტიური ბოლო გაშიშვლებულია 0.5 მმ-ის სიგრძეზე. მავთულები შეწყობულია ერთად და წარმოადგენს ორწვერიან ელექტროდს. ერთი წვერი გამოიყენება, როგორც წყალბადის მაგენერირებელი, ხოლო მეორე - წყალბადის პარციალური წნევის გამზომი ელექტროდი. გამოყენებულია, აგრეთვე, ორი დამხმარე ელექტროდი: პლატინის (P) მაგენერირებელი წრედისთვის და ქლორირებული ვერცხლის (Ag/AgCl) - გამზომის წრედისთვის

ადგილობრივი სისხლის ნაკადის რეგისტრაციისთვის ჩვენ მიერ გამოყენებული იყო ელექტროდი, რომლის კონსტრუქცია ნაჩვენებია იგივე სურათზე. სისტემური არტერიული წნევის და თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის დინამიკის აღრიცხვა ხდებოდა პოლიგრაფ “სალუტზე”.

მიღებული შედეგები

თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის ავტორეგულაციის პროცესი ნორმის პირობებში შევისწავლეთ როგორც არამაკე, ისე მაკე ვირთაგეგებში. ადგილობრივი სისხლის ნაკადის დინამიკა რეგისტრირებულია თავის ტვინის დიდი ჰემისფეროების ქერქის სომატოსენსორულ უბანში უწყვეტად, წყალბადის ელექტროქიმიური გენერაციის მეთოდის გამოყენებით. სურათზე 2 წარმოდგენილია არამაკე ვირთაგეგების თავის ტვინის სისხლის

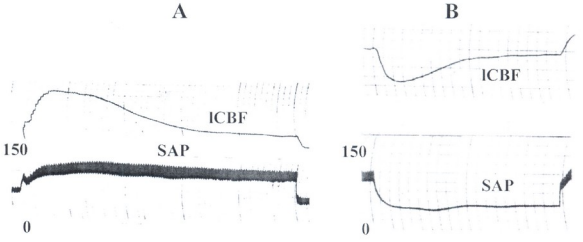
მიმოქცევის დინამიკა სისტემური არტერიული წნევის მკვეთრი მომატების (A) და დაქვეითების (B) პირობებში.



სურ. 2. თავის ტვინში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის (ICBF) აუტორეგულაცია სისტემური არტერიული წნევის (SAP) ცვლილებისას არამაკე ვირთაგვებში (დინამიკური მახასიათებელი). დროის მასშტაბი: 6 უჯრედი - 1 წუთი. არტერიული წნევის სკალა: ს.ს.მმ

ორივე შემთხვევაში, როგორც ვხედავთ, აუტორეგულაციის მექანიზმი რამდენიმე წამის განმავლობაში ახერხებს თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის საწყისი დონის აღდგენას.

ანალოგიურ ექსპერიმენტულ პირობებში საგრძნობლად განსხვავებულ სურათს ვიღებთ მაკე ვირთაგვებში (სურათი 3).

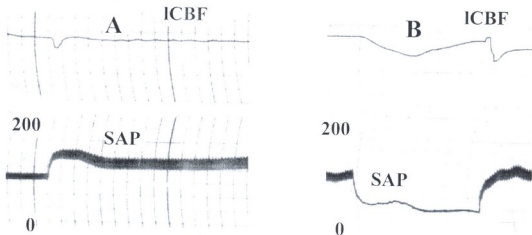


სურ. 3. თავის ტვინში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის (ICBF) აუტორეგულაცია სისტემური არტერიული წნევის (SAP) ცვლილებისას მაკე ვირთაგვებში. დროის მასშტაბი და არტერიული წნევის სკალა იგივეა, რაც წინა სურათებში.

როგორც ვხედავთ, ადგილი აქვს ნაკლებად ეფექტურ, მაგრამ მაინც მოქმედ თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის მექანიზმის ფუნქციობას. თავდაპირველად ადგილობრივი სისხლის ნაკადი თავის ტვი-

ნის ქერქში მისდევს სისტემური არტერიული წნევის როგორც მატებას (A), ისე დაქვეითებას (B), ხოლო შემდეგ (არტერიული წნევის შენარჩუნებული შეცვლილი დონის მიუხედავად) ადგილობრივი სისხლის ნაკადი ნელა, მაგრამ მინც უბრუნდება თავის საწყის დონეს.

აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბირებამ არასელექციური ინჰიბიტორით – ნიტრო-L-არგინინ მეთოდ ესტერით (L-NAME), აუტორეგულატორული ტესტების ჩატარებისას მოგვცა რეგისტრირებული მანველებლების შემდეგი დინამიკა (სურათი 4).



სურ. 4. თავის ტვინში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის (ICBF) აუტორეგულაცია სისტემური არტერიული წნევის (SAP) ცვლილებისას მაკე ვირთაგეგებში, რომლებსაც წინასწარ L-NAME პქონდათ მიღებული. დროის მასშტაბი და არტერიული წნევის სკალა იგივეა, რაც წინა სურათებში

შედეგების განხილვა

როგორც ზემოთ მოყვანილი ექსპერიმენტული მონაცემები მოწმობს მაკე ვირთაგეგებში იცვლება მხოლოდ თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის დინამიკური მახასიათებლის პატერნი, ხოლო, რაც შეეხება თვით ამ ფენომენს, იგი შენარჩუნებულია.

ცნობილია, რომ ნორმის პირობებში თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის სისტემა მოიცავს, როგორც მინიმუმი, სამი ბუნების (მიოგენური, ნეიროგენური და მეტაბოლური) მექანიზმს [12].

მიოგენური მექანიზმის ამოქმედება სისტემური არტერიული წნევის ცვლილებისას დამოკიდებულია მხოლოდ სისხლძარღვშიდა წნევის ცვლილებით გამოწვეული სისხლძარღვის კედლის დეფორმაციაზე და პრაქტიკულად მყისიერად ხორციელდება. შედარებით მეტ დროს საჭიროებს ნეიროგენური მექანიზმის ჩართვა, ვინაიდან მისი ამოქმედება (თუ ვსაუბრობთ სისხლის ადგილობრივი ნაკადის აუტორეგულაციაზე) დამოკიდებულია იმ რეცეპტორულ სისტემაზე, რომელიც თავდაპირველად აღიქვამს სისხლის ნაკადის დეფიციტით ან სიჭარბით გამოწვეულ ცვლილებებს თავის ტვინის ქსოვილში ეს ინფორმაცია გადაამუშავდება შესაბამის ნერვულ ცენტრებში და მარეგულირებელი სიგნალი აღწევს ცერებრული

სისხლძარღვების გლუვ კუნთებს შესაბამისი ეფერენტული ინერვაციის გზით [6, 8, 12, 13]. ამდენად, მთელ ამ პროცესს ესაჭიროება გარკვეული დრო, რომელიც პრაქტიკულად წამებით განისაზღვრება და თუ მყისიერად მოქმედი მიოგენური მექანიზმი ვერ ახერხებს წარმოქმნილი არასასურველი ცვლილებების სრულ პრევენციას, ნეიროგენური მექანიზმი რამდენიმე წამის განმავლობაში ახორციელებს დამატებით მარეგულირებელ ზემოქმედებას [12]. ყველა შემთხვევაში აქტიურ მოქმედებაში რჩება მხოლოდ სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის სტაბილური და ძნელად მოსაშლელი მეტაბოლური მექანიზმი. იგი გამოირჩევა ყველაზე მეტი სამიმედლობით, მაგრამ ამასთან ერთად ახასიათებს ყველაზე დიდი დროის მუდმივად.

ამასთან ერთად საჭიროა აღინიშნოს, რომ აუტორეგულაციის ხსენებული მექანიზმების მოქმედების ეფექტურობა ნორმის პირობებში დამოკიდებულია მოცემულ სისხლძარღვებში დილატაციის ან კონსტრიქციის არსებულ რეზერვზე. ასე, მაგალითად, უკვე გაფართოებული სისხლძარღვის დილატაციური რეზერვი ისევე, როგორც შევიწროებულის კონსტრიქტორული რეზერვი ან მინიმალურია, ან საერთოდ ამოწურული.

აღწერილი კონცეფციის მიხედვით, ჩვენ მიერ მიღებული შედეგები შეიძლება შემდგენილად დაეახასიათოთ. არამაკე ვირთაგვებში, როგორც წარმოდგენილი დიაგრამებიდან ჩანს, სისტემური არტერიული წნევის როგორც მომატების, ისე დაქვეითების პირობებში თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაცია პრაქტიკულად სრულყოფილად ხორციელდება. წნევის მომატებისას (სურ. 2A) ჩვენ ვხედავთ, რომ მყისიერად ხდება სისხლის ნაკადის შემცირება, რაც შესაძლებელია მხოლოდ მიოგენური მექანიზმის მოქმედებით განხორციელდეს, ხოლო სისხლის ნაკადის შემდგომი დაბრუნება საწყის დონეზე, გამომდინარე ამ პროცესის ხანგრძლივობიდან – ნეიროგენური მექანიზმის ხარჯზე ხდება. ცნობილია, რომ ნორმის პირობებში აუტორეგულაციის სრულყოფილი განხორციელებისთვის საკმარისია მიოგენური და ნეიროგენური მექანიზმების თანმიმდევრული მოქმედება [12]. რაც შეეხება სურ. 2B-ზე წარმოდგენილ შემთხვევას, ჩვენ ვხედავთ, რომ წნევის დაქვეითებისას, სისხლის ნაკადი თავდაპირველად ასევე ქვეითდება, ანუ მიოგენური მექანიზმის ეფექტურობა არ ვლინდება, რაც იმის ვარაუდის საშუალებას გვაძლევს, რომ ზემოქმედებამდე ამ კონკრეტულ შემთხვევაში სისხლძარღვის დილატაციური რეზერვი შემცირებული იყო და წნევის ვარდნით გამოწვეული დეფორმაცია (რაც არის მიოგენური მექანიზმის გამშვები სიგნალი) არ აღმოჩნდა საკმარისი ამ მექანიზმის ამოქმედებისთვის და აუტორეგულაცია განხორციელდა ნეიროგენური მექანიზმის მეშვეობით (ისევე გამომდინარე მისი განხორციელების ხანგრძლივობიდან).

განსხვავებულ სურათს ვიღებთ მაკე ვირთაგვების შემთხვევაში (სურათი 3A და B). ციპოლას [3, 4] მიხედვით მაკეობის მესამე ტრიმესტრში თავის ტვინის სისხლძარღვები იმყოფება სანათურის ფორსირებული ცვლილების მდგომარეობაში, რაც გულისხმობს, რომ სისხლძარღვშია წნევის მომატებისას სისხლძარღვი ფართოვდება, ხოლო წნევის დაქვეითებისას – ვიწროვდება, ანუ ფაქტიურად აუტორეგულაცია არ ხორციელდება. ჩვენი

მონაცემების თანახმად, ასეთი მდგომარეობა მართლაც არის, მხოლოდ დროის განსაზღვრულ პერიოდში, სანამ არ ამოქმედდება აუტორეგულაციის მეტაბოლური მექანიზმი, რომლის მოქმედების ხანგრძლივობა, როგორც ცნობილია, განისაზღვრება არა წამებში, არამედ წუთებში. მითითებულ სურათზე კარგად ჩანს, რომ წნევის როგორც მომატების, ისე დაქვეითების პირობებში, დროში გარკვეული დაყოვნებით მაინც ხორციელდება თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის საწყის დონეზე დაბრუნება. თავის ტვინის სისხლძარღვების ფუნქციონის ასეთ რეჟიმში გადასვლას გესტაციის მესამე ტრიმესტრში ციპოლა [4] მიაწერს გესტაციის დროს ორგანიზმში აზოტის ოქსიდის დიდი რაოდენობით წარმოქმნას, რაც უნდა იწვევდეს სისხლძარღვთა ტონუსის მნიშვნელოვან შემცირებას. ამ მოსაზრების მართებულობის შემოწმების მიზნით, ჩვენ გამოვიყენეთ აზოტის ოქსიდის სინთეზას არასელექციური ინჰიბიტორი L-NAME. სურ. 4-ზე წარმოდგენილი შედეგები აჩვენებს, რომ პრინციპულად შეიცვალა სისხლის ნაკადის რეაქცია წნევის მომატების პირობებში, ხოლო მისი დაქვეითებისას, სისხლის ნაკადის დინამიკა პრაქტიკულად არ განსხვავდება სურათზე 3 წარმოდგენილი შედეგისგან. ჩვენ მიგვაჩნია, რომ ასეთი შედეგის მიღების ახსნა შემდგომად შეიძლება. L-NAME-ს მეშვეობით, აზოტის ოქსიდის ყველა სახის სინთეზას ინჰიბიცია მნიშვნელოვნად შეამცირა სისხლძარღვთა დილატაციის რეზერვი, მაგრამ არ იმოქმედა მათ კონსტრიქტორულ რეზერვზე. ამდენად, თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაცია სრულყოფილად განხორციელდა წნევის მომატებისას, ხოლო მისი დაქვეითებისას, ზემოთ აღწერილი მიზეზების გამო ვერ განხორციელდა სისხლძარღვთა სწრაფი დილატაცია და ამ ფუნქციის განხორციელება მოხდა ისევე მეტაბოლური მექანიზმის ხარჯზე.

ყოველივე ზემოხსენებული გვაძლევს საშუალებას დავასკვნათ, რომ მაკე ცხოველების ორგანიზმში, აზოტის ოქსიდის ჭარბი გენერაციის გამო, სისხლის მიმოქცევის აუტორეგულაციის მექანიზმის მოქმედების ეფექტურობა დაქვეითებულია, მაგრამ მისი სრული მოშლა არ ხდება.

ლიტერატურა

1. Adams D.B., Baccelli G., Mancina G., Zanchetti A. Am. J. Physiol., Legacy Content, 1969, 216, 1226.
2. Auklend K., Bower B., Berliner R. Circ. Res., 1964, 14, 164-187.
3. Cipola M.J. Hypertension, 2007, 50, 14-24.
4. Cipolla M.J., Vitillo L., McKimmon J. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2004, 286, H2127-H2132.
5. Dinsdale H.B., Mohr J.P. Hypertensive encephalopathy. In: Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management (3rd ed.). Barnett H.J.M., Mohr J.P., Stein B.M., Yatsu F.M. (eds.). NY: Churchill Livingstone, ch.34, 1998.
6. Edvinsson L., Yensen U.I., McCulloch J. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 1986, 251, 824.
7. Euser A.G., Cipolla M.J. Hypertension, 2007, 49, 334-340.
8. Nielsen K., Edvinsson L., Owman C. Cerebral Circ. and Metabolism, Berlin, 1975, 473-475.
9. Stossek K., Lubbers D.W. Determination of microflow of the cerebral cortex by means of electrochemically generated hydrogen. In: Brain and Blood flow. Ed. by R. Russel, London, 1970, 80-84.

10. Schwartz R.B., Feske S.K., Polak J.F., DeGirolami U., Iaia A., Beckner K.M., Bravo S.M., Klufas R.A., Chai R.Y., Repke J.T. *Radiology*, 2000, 217, 371-376.
11. Джанелидзе М. *Georgian Medical News*, 2009, 1, 166, 101-106.
12. Митагвария Н.П. Устойчивость циркуляторного обеспечения функций головного мозга. Мешниереба, Тбилиси, 1983.
13. Мchedlishvili Г.И. Функция сосудистых механизмов головного мозга. Наука, Л. 1968.

СРАВНЕНИЕ ДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК АУТОРЕГУЛЯЦИИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БЕРЕМЕННЫХ И НЕБЕРЕМЕННЫХ КРЫС

М. Джанелидзе, Е. Сухишвили, Е. Бибилури, Н. Сакварелидзе, Н. Митагвария

Тбилисская медицинская Академия им. П. Шотадзе;
Институт физиологии им. И.С. Бериташвили

РЕЗЮМЕ

Целью исследования было изучение динамических характеристик ауторегуляции кровоснабжения головного мозга у беременных крыс, что должно было дать возможность выявления особенностей отдельных механизмов системы ауторегуляции.

Опыты были проведены на небеременных (контрольная группа) и беременных крысах, на поздней стадии гестации. Была использована неселективная ингибция синтазы оксида азота нитро-L-аргинин метил эстером.

Изучение динамических характеристик ауторегуляции кровоснабжения головного мозга проводилось в условиях острого эксперимента. Регистрацию местного кровотока в коре головного мозга осуществляли методом электрохимической генерации водорода, который дает возможность непрерывной, качественной регистрации изменений интенсивности кровотока.

Анализ полученных характеристик и оценка эффективности функционирования отдельных механизмов ауторегуляции позволяет заключить, что в результате избыточной генерации оксида азота в организме беременных крыс, эффективность ауторегуляции кровоснабжения головного мозга снижена, но полного его нарушения не происходит.

COMPARISON OF DYNAMIC CHARACTERISTICS OF CEREBRAL BLOOD FLOW AUTOREGULATION IN PREGNANT AND NONPREGNANT RATS

M. Janelidze, E. Sukhishvili, E. Bibiluri, N. Sakvarelidze, N. Mitagvaria

P. Shotadze Tbilisi Medical Academy, I. Beritashvili Institute of Physiology

SUMMARY

The aim of this study was the analysis of the dynamic characteristics of cerebral blood flow autoregulation in pregnant rats and revealing of peculiarities of individual mechanisms of autoregulatory system.

Experiments were carried out in nonpregnant (control group) and pregnant rats in the late stage of gestation. Nonselective inhibitor of inducible NOS nitro-L-arginine methyl ester has been used.

Dynamic characteristics of cerebral blood flow autoregulation were received in acute experiments. Changes in local blood flow in cerebral cortex have been qualitatively, and continually recorded by means of electrochemically generated hydrogen.

The analysis of received characteristics and evaluation of efficiency of individual mechanisms of autoregulation allow concluding, that in pregnant rats efficiency of cerebral blood flow autoregulation is decreased but not impaired completely.

ინსტრუქცია ავტორთათვის

ჟურნალი “საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიის სერია – A” ბეჭდავს ექსპერიმენტული ბიოლოგიისა და მედიცინის დარგის სამეცნიერო წერილებს, რომელთა შინაარსი, მეთოდოლოგია და დასკვნები ადამიანისა და ცხოველთა ფიზიოლოგიის, მორფოლოგიის და ბოქიმის პრობლემებს ეხება. **თეორიული და მიმოხილვითი ხასიათის წერილები იბეჭდება მხოლოდ სარედაქციო კოლეგიასთან წინასწარი შეთანხმებით.**

წერილები მიიღება ქართულ, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე (ავტორთა სურვილი-სამებრ). ნებისმიერ ენაზე წარმოდგენილ წერილს უნდა დაერთოს სამ ენაზე (ქართულ, რუსულ და ინგლისურზე) დაწერილი რეზიუმე (არა უმეტეს 250 სიტყვისა, მაგრამ არანაკლებ 10000 ნაბეჭდი ნიშნისა). სამივე რეზიუმე მკაცრად ერთი შინაარსისა უნდა იყოს. რეზიუმე უნდა შეიცავდეს სათაურს, ავტორებს და დაწესებულებას, რომელშიც შესრულებულია ნაშრომი. **რეზიუმე მაქსიმალურად ინფორმატიული უნდა იყოს – მასში უნდა იყოს შრომის მიზანი, მეთოდოლოგია, მიღებული შედეგები და მათი განხილვა.**

წერილის მოცულობა, რეზიუმეების და ილუსტრაციების ჩათვლით არ უნდა იყოს 5 გვერდზე ნაკლები და 12 გვერდზე მეტი. უფრო დიდი მოცულობის წერილის ბეჭდვა უნდა შეთანხმდეს რედაქციასთან. ორიგინალური ექსპერიმენტული გამოკვლევის შედეგები უნდა გაფორმდეს სტანდარტული რუბრიკაციით: **შესავალი და მიზნები, მასალა და მეთოდები, შედეგები და მათი განხილვა, ლიტერატურა.** უკანასკნელი მკაცრად ანბანით (ჯერ ქართული, შემდეგ რუსული და ბოლოს ლათინურ-ანბანოვან ენებზე) უნდა იყოს დალაგებული და დანომრილი. დამოწმებული ლიტერატურა ტექსტში მითითებული უნდა იყოს შესაბამისი ნომრებით, კვადრატულ ფრჩხილებში. თითოეულ წერილს უნდა დაერთოს ე.წ. საკვანძო სიტყვების მოკლე (4-6) სია, ლიტერატურის სიაში უნდა იყოს მითითებული: ავტორები (გვარები, ინიციალები), ჟურნალის (წიგნის) სახელწოდება, წელი, ტომი, პირველი და ბოლო გვერდები. წიგნის ციტირების შემთხვევაში აუცილებელია ქალაქისა და გამომცემლობის მითითება (მაგ.: თბილისი, მეცნიერება). შრომათა კრებულის შემთხვევაში საჭიროა რედაქტორის (რედაქტორების) ინიციალების და გვარების მითითება.

გამოსაქვეყნებელი წერილი რედაქციაში წარმოდგენილი უნდა იყოს როგორც ქაღალდზე ამობეჭდილი (2 ცალკე), ისე ელექტრონული ფორმით – კომპიუტერულ დისკეტზე კომპიუტერზე ტექსტის აკრეფისას ავტორებმა უნდა გაითვალისწინონ შემდეგი წესები: ქართული ტექსტი უნდა აიკრიფოს ფონტებით AcadNuxx ან AcadMtvrr (ან სხვა ფონტებით, რომლებიც ლათინურ კლავიატურასზეა დამოკიდებული). რუსული და ინგლისური ტექსტები აუცილებლად Times New Roman-ით უნდა იყოს აკრეფილი. ფონტის ზომა ყველაზე – 12, სტრიქონათაშორის ინტერვალი – 1.5. ცხრილებში დასაშვებია ნაკლები ზომის ფონტი. ცხრილები უნდა დამზადდეს ან Microsoft Word-ში ან Excel-ში, ცხრილებზე აგებული გრაფიკები კი აუცილებლად Excel-ში. უკანასკნელის შემთხვევაში, სათანადო ფაილი (ფაილები) ცალკე უნდა იყოს ჩაწერილი დისკეტზე. მკაფიოდ შავ-თეთრი გრაფიკები და სხვა სურათები მიიღება ორიგინალების ხასიათაც (არაფოტოკოპირული). ვერადი სურათები ჟურნალში არ იბეჭდება. დისკეტზე წარმოდგენილი წერილი უნდა შეიცავდეს ტექსტს და ცხრილებს (Word-ში) – ცალკე ფაილად, და სხვა სურათებს – ცალკე ფაილად. ფაილის ან ფოლდერის სახელწოდება წერილის პირველი ავტორის მიხედვით უნდა იყოს წარმოდგენილი. კომპიუტერული დისკეტები მანამდე უხმარია და ვირსებისაგან თავისუფალი უნდა იყოს და არ უნდა შეიცავდეს სხვა დოკუმენტებს. დისკეტები ავტორს არ უბრუნდება. ილუსტრაციების ნაკაბ-დონება ტექსტში დაუშვებელია. ისინი ცალკე გვერდებზე უნდა იყოს ამობეჭდილი. სურათების წარწერები წერილის ბოლო გვერდზე (გვერდებზე) უნდა იყოს აკრეფილი.

წერილი წარმოდგენილი უნდა იყოს A4 ფორმატის ქაღალდზე, ველებით: ზევით და ქვევით – 2,5 სმ, მარცხნივ – 3 სმ და მარჯვნივ – 2 სმ.

წერილი ხელმოწერილი უნდა იყოს ყველა თანაავტორის მიერ. ბოლო გვერდზე მითითებული უნდა იყოს პასუხისმგებელი თანაავტორის მისამართი და ტელეფონის ნომერი (ნომრები). წერილს თან უნდა ახლდეს წამყვან ავტორთა დაწესებულების ადმინისტრაციის წარდგინება.

ჟურნალის ბეჭდვა ავტორთა ხარჯებით ხორციელდება. ბეჭდვის თანხა რედაქციაში უნდა შემოვიდეს წერილზე დადებითი რეცენზიის მიღებისთანავე, რეცენზენტის მიერ წერილის დაწუნების შემთხვევაში, ავტორს უბრუნდება მისი ხელნაწერის ერთი პირი, ხოლო დისკეტი ინახება რედაქციაში ერთი წლის განმავლობაში.

წერილების სამეცნიერო რეცენზირება ანონიმურია და ავტორს აქვს უფლება მიიღოს ან არ მიიღოს რეცენზენტის შენიშვნები. უკანასკნელ შემთხვევაში წერილი დამატებითი რეცენზირებისთვის გაეგზავნება სარედაქციო საბჭოს ერთ-ერთ წევრს. მეორე უარყოფითი დასკვნის შემთხვევაში წერილი ავტორს უბრუნდება უპირობოდ.

ყველა გამოქვეყნებული წერილის რუსული რეზიუმე იბეჭდება რუსეთის რეფერატული ჟურნალის სათანადო სერიაში.

საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური რეკვირების სააგენტოს გადაწყვეტილებით, ავტორებს, რომელთაც გამოქვეყნებული ექნებათ სამეცნიერო წერილი ჟურნალში “საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მცნე ბიოლოგიის სერია – A”, მიენიჭებათ 10 შპბ ქულა (კრედიტ-ქულა), თითოეული წერილის გამოქვეყნებისთვის. აღნიშნული ქულები მიენიჭება წერილის თითოეულ თანაავტორს თანაბრად.

რედაქციაში წერილების ჩაბარება შეიძლება ყოველდღიურად, შაბათისა და კვირის გარდა, დღის 12-სთ-დან 15 სთ-მდე. შემდეგ მისამართზე: თბილისი, ლევან გოთუას ქ. 14, ი. ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, IV სართ., ოთახი № 412; პროფ. ნოდარ მთავარია – ტელ. 37-21-50 (სამს.), 69-66-42 (ბ.), 899-304-104 (მობილური) ან ოთახი № 415; პროფ. გურამ ბეჭია – ტელ. 37-42-16 (სამს.), 95-27-75 (ბ.), 899-587-027 (მობილური) ან დოქტორ სოსიაძე – ტელ. 23-15-93 (სამს.), 899-298-348 (მობილური) (ი. ჭავჭავაძის გამზ. 29, III სართ., პ. შოთაძის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემია).

04/20